



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75956 (13) C2
(51) МПК (2006)
C07C 237/46 (2006.01)
C07C 231/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

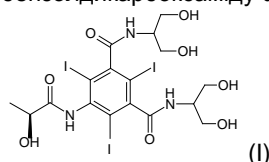
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

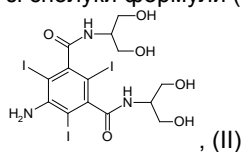
(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЙОПАМІДОЛУ ТА ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ

1

(21) 2003054617
(22) 29.11.2001
(24) 15.06.2006
(86) РСТ/ЕР01/13939, 29.11.2001
(31) MI2000A002601
(32) 01.12.2000
(33) IT
(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.
(72) Анеллі П'єр Лючіо, IT, Броккетта Маріно, IT, Люкс Джованні, IT, Каппеллетті Енріко, IT
(73) БРАККО ІМАДЖІНГ С.П.А., IT
(56) СН 627 653, А, 29.01.1982
СН 616 403, А, 31.03.1980
WO 0050385, А, 31.08.2000
GB 1 472 050, А, 27.04.1977
(57) 1. Спосіб одержання (S)-N,N'-біс[2-гідрокси-1-[(гідрокси)метил]етил]-5-[(2-гідрокси-1-оксопропіл)аміно]-2,4,6-трийод-1,3-бензолдикарбоксаміду формули (I)

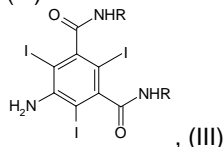


зі сполуки формули (II)

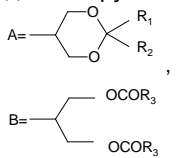


що включає

а) взаємодію сполуки формули (II) з придатним захисним засобом з одержанням сполуки формули (III)



де -R є групою формули А або В



2

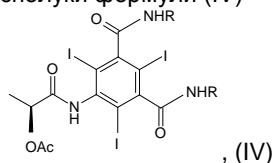
де

R₁ представляє атом гідрогену, лінійний чи розгалужений C₁-C₄алкіл або лінійну чи розгалужену C₁-C₄алкоксигрупу,

R₂ - атом гідрогену, лінійний чи розгалужений C₁-C₄алкіл, лінійна чи розгалужена C₁-C₄алкоксигрупа,

R₃ - лінійний чи розгалужений C₁-C₄алкіл, трифлуорметил або трихлорметил;

б) ацилювання аміногрупи у позиції 5 інтермедіатної сполуки формули (III) взаємодією з (S)-2-(ацетилокси)пропанолхлоридом для одержання сполуки формули (IV)



де R визначено вище; та

с) видалення усіх ацилгруп, представлених у сполуці формули (IV), в лужних умовах, з попереднім відщепленням циклічного захисту у кислотних умовах, коли R представляє групу формули А.

2. Спосіб за п.1, де у інтермедіатній сполуці формули (III), одержаній на етапі а), -R представляє групу А.

3. Спосіб за п.2, де R₁ та R₂ представляють лінійні C₁-C₄алкіли.

4. Спосіб за п.1, де у інтермедіатній сполуці формули (III), одержаній на етапі а), -R представляє групу В.

5. Спосіб за п.4, де R₃ представляє лінійний C₁-C₄алкіл.

6. Спосіб за п.2, де етап а) проводять взаємодією на моль сполуки формули (II) зі щонайменше 2 моль сполуки, вибраної з ді-(C₁-C₄)алкоксиметану, альдегідів та кетонів формули R₁COR₂, можливо у споріднених формах відповідного ацеталю або кеталю, де R₁ представляє атом гідрогену або лінійний чи розгалужений C₁-C₄алкіл, а R₂ представляє лінійний чи розгалужений C₁-C₄алкіл, та ортоестер R₁C(R₂)₃, коли принаймні R₂ представляє алкоксигрупу, у присутності приблизно від 0,1 до 2 моль кислоти на моль сполуки формули (II).

7. Спосіб за п.4, де етап а) проводять взаємодією на моль сполуки формули (II) щонайменше 4 моль

(13) C2

(11) 75956

(19) UA

ангідриду $(R_3CO)_2O$ у присутності каталітичної кількості 4-(диметиламіно)піридину у диполярному апротонному органічному розчиннику.

8. Спосіб за п.1, де ацилювання з етапу b) проводять взаємодією сполуки (III) зі щонайменше одним молекулою (S)-2-(ацетилокси)-пропаноїлхлориду у інертному диполярному апротонному розчиннику та у присутності приблизно від 0,1 до 0,4 моль на моль продукту формули (III) кислоти.

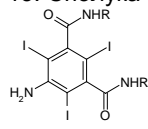
9. Спосіб за п.2, де видалення ацилгрупи сполуки формули (IV), де -R представляє групу формули A, у лужних умовах згідно з етапом c) проводять у воді або у суміші води та органічного розчиннику, який змішується, підтримуючи pH реакційної суміші між 10 та 11 додаванням сильної неорганічної основи, та перед цим відщепляють циклічні захисні групи карбоксамідо-гідроксигруп у кислотних умовах.

10. Спосіб за п.4, де видалення усіх ацилгруп у лужних умовах етапу c) проводять у воді або у суміші води та органічного розчиннику, який змішується, підтримують pH реакційної суміші між 10 та 11, додаванням сильної неорганічної основи.

11. Спосіб за п.10, де органічний розчинник, що змішується з водою, вибрано з групи, що складається з лінійних чи розгалужених C_1 - C_4 алканолів та диполярних апротонних органічних розчинників, а pH реакційної суміші тримають між 10 та 11 додаванням водного розчину NaOH або KOH.

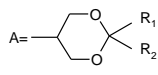
12. Спосіб за п.1, де інтермедіат формули (IV), одержаний на етапі b), далі реагує без його виділення.

13. Сполука формули (III)



(III)

де -R представляє групу A

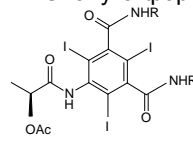


де

R_1 представляє атом гідрогену, лінійний чи розгалужений C_2 - C_4 алкіл або лінійна чи розгалужена C_1 - C_4 алкоксигрупа,

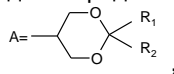
R_2 - атом гідрогену, лінійний чи розгалужений C_2 - C_4 алкіл або лінійна чи розгалужена C_1 - C_4 алкоксигрупа.

14. Сполука формули (IV)



(IV)

де -R представляє групу A



де

R_1 представляє атом гідрогену, лінійний чи розгалужений C_2 - C_4 алкіл або лінійна чи розгалужена C_1 - C_4 алкоксигрупа,

R_2 - атом гідрогену, лінійний чи розгалужений C_2 - C_4 алкіл або лінійна чи розгалужена C_1 - C_4 алкоксигрупа.

15. Сполука за п.13, де R_1 та R_2 представляють лінійні чи розгалужені C_2 - C_4 алкіли.

16. Сполука за п.14, де R_1 та R_2 представляють лінійні C_2 - C_4 алкіли.

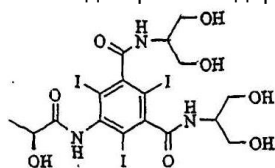
17. Сполука за п.13, де R_1 представляє атом гідрогену, а R_2 представляє лінійну C_1 - C_4 алкоксигрупу.

18. Застосування сполуки за п.13 як інтермедіату у способі виробництва йопамідолу (I).

19. Застосування сполуки за п.14 як інтермедіату у способі виробництва йопамідолу (I).

Представлений винахід стосується нового способу отримання йопамідолу (тобто (S)-N,N'-біс[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]-5-[(2-гідрокси-1-оксопропіл)аміно]-2,4,6-трийод-1,3-бензолдикарбоксамід) починаючи з відповідного 5-незаміщеного амінопохідного та нових інтермедіатів, отриманих вказаним способом.

(S)-N,N'-біс[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]-5-[(2-гідрокси-1-оксопропіл)аміно]-2,4,6-трийод-1,3-бензолдикарбоксамід формули (I).

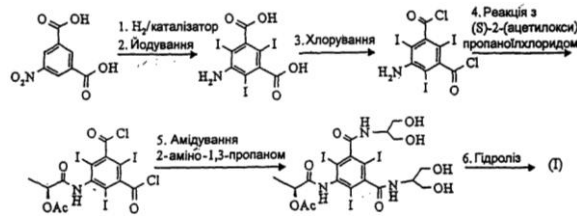


(I)

відомий як йопамідол, є одним з найширше застосовуваних неіонних радіографічних контрастних засобів у світі.

Його спершу описано [у GB1472050], де його

синтезовано способом представленим у наступній схемі:



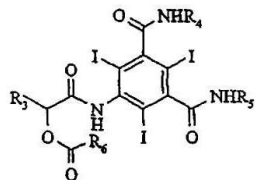
Вищенаведений спосіб, який ще широко застосовують у виробництві, має кілька недоліків.

Одним з них є введення захищеного хірального синтону (S)-2-(ацетилокси)пропаноїлу на 5-аміногрупу на ранньому етапі загального способу, тобто перед амідування з 2-аміно-1,3-пропандіолу.

Після введення цієї хіральної груп реакцією 5-аміно-N,N'-біс[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]-2,4,6-трийод-1,3-бензолди-карбоксаміду з (S)-2-(ацетилокси)пропаноїлхлоридом могла б призвести до преференційного ацилювання більш реакти-

вних гідроксигруп карбоксамідозамісників, викликаючи тим помітні втрати коштовного реагенту.

[У WO 00/50385] нещодавно описано спосіб отримання полігідроксисполуки (включаючи серед іншого йопамідол), що містить етап деацилювання, у кислотних умовах, ацилована сполука має формулу:



де R_4 та R_5 є, як варіант, ацилованими дигідроксиалкілами, R_6 є алкіл, а R_3 є серед іншого метилом.

Згідно [з WO 00/50385] кислоту, використовувану у цій реакції деацилювання, далі видаляють обробкою поглинаючою кислоту смолою; водний розчин отриманого так продукту очищають пропусканням через неіонні полімерні абсорбенти; елюат концентрують до масла, а масло кристалізують з суміші ацетонітрил/етанол або етанолу.

Вищенаведений спосіб показаний для зменшення рацемізації при хіральному атомі карбону, що згідно [з WO 00/50385] відбувається у будь-якому разі, коли для видалення захисної групи R_6CO -хірального замісника застосовують основні умови.

Прикладами ацилгруп [з WO 00/50385] є форміл, ацетил, пропаноїл, бутаноїл, півалоїл, пентаноїл, трифлуорацетил та бензоїл.

Для йопамідолу [WO 00/50385] описує отримання вихідної ацилованої сполуки через уведення захищеного R_6CO -хірального замісника на 5-аміногрупу тетраестеру 5-аміно-2,4,6-триод-1,3-бензолдикарбоксаміду. Виділений пентацилований продукт далі перетворюють у йопамідол заявленим способом, що потребує деацилювання в сильнокислотних умовах. Більш точно дійсними умовами, розкритими [у WO 00/50385] для йопамідолу, є нагрівання пентацетильного похідного при температурі кипіння під зворотним холодильником з гідрохлоридною кислотою у метанолі протягом 30 годин.

Зараз виявлено і це представляє перший об'єкт представленого винаходу, що можливо проводити деацилювання пентаацилованого йопамідолу у лужних умовах, отримуючи кінцевий продукт, йопамідол, що має надзвичайно високу оптичну чистоту.

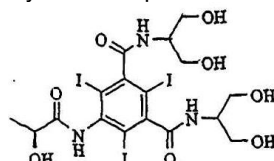
Більш того, зараз виявлено, що згідно зі способом представленого винаходу нема необхідності виділення пентацилованого продукту; більш точно, зараз виявлено, що уведення (S)-2-(ацетилокси)пропаноїльного замісника на 5-аміногрупу N,N'-біс[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]-2,4,6-триод-1,3-бензолдикарбоксаміду, де гідроксигрупи карбоксамідозамісників придатно ациловані, а далі видалення усіх ацилгруп у лужних умовах без виділення інтермедіатного продукту, загальний спосіб здійснюється з дуже високим виходом.

Під кінець, зараз виявлено, що спосіб згідно з представленим винаходом можна застосовувати з

деякою модифікацією також, коли захисту гідроксигруп карбоксамідозамісників досягають перетворенням цих груп у, як варіант, 2-монозаміщені або 2,2-дизаміщені N,N'-біс(1,3-діоксан-5-іл)карбоксаміди.

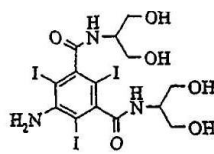
Нові інтермедіати 5-аміно-N,N'-біс(довільно 2-монозаміщені або 2,2-дизаміщені-1,3-діоксан-2-іл)-2,4,6-триод-1,3-бензолкарбоксаміди (III), а також (S)-N,N'-біс(довільно 2-монозаміщені або 2,2-дизаміщені-1,3-діоксан-2-іл)-5-[2-ацетокси-1-(оксипропіл)аміно]-2,4,6-триод-1,3-бензолкарбоксаміди (IV) представляють подальший специфічний об'єкт представленого винаходу.

Першим об'єкт представленого винаходу є тому спосіб отримання йопамідолу (I)



(I)

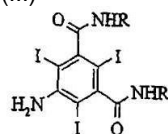
починаючи зі сполуки формули (II)



(II)

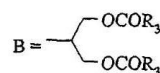
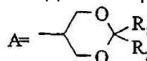
спосіб включає

а) реакцію сполуки формули (II) з придатним захисним засобом, отримавши сполуку формули (III)



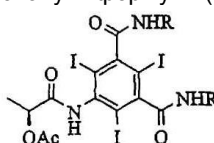
(III)

де -R є групою формули A або B



де R_1 представляє атом гідрогену, лінійний чи розгалужений C_1 - C_4 алкіл або лінійну чи розгалужену C_1 - C_4 алкоксигрупу, R_2 представляє атом гідрогену, лінійний чи розгалужений C_1 - C_4 алкіл лінійну чи розгалужену C_1 - C_4 алкоксигрупу, а R_3 представляє лінійний чи розгалужений C_1 - C_4 алкіл, трифлуорметил, або трихлорметил;

б) ацилювання аміногрупи у позиції 5 інтермедіатної сполуки формули (III), реакцією з (S)-2-(ацетилокси)пропаноїлхлоридом для отримання сполуки формули (IV)



(IV)

де R визначено вище; та

с) видалення усіх ацилгруп, представлених у сполуці формули (IV) в лужних умовах, з попереднім відщепленням циклічних захисних груп гідроксикарбоксамідозамісників у кислотних умовах, коли R представляє групу формули A.

Сполука формули (II) є відомим продуктом та її отримання можна проводити будь-яким з відомих способів, як-то описаних [у GB 1472050, CN 627653 або US 5278311].

Згідно з етапом а) способу представленого винаходу сполука (II) реагує зі сполукою, яка є придатно вибраною серед альдегідів, кетонів (можливо у відповідних ацетальних або кетальних споріднених формах), ортоестерів, або ангідридів, залежно від типу уведених захисних груп.

Для випадку, коли -R у сполуках (III) представляє групу формули A, сполука (II) реагуватиме з ди-(C₁-C₄)алкоксиметаном, коли R₁ та R₂ представляють атоми гідрогену, з придатно вибраними альдегідами або кетонами формули R₁COR₂ (можливо у ацетальних або кетальних споріднених формах) у присутності невеликої кількості три-(C₁-C₄)алкілортоформіату як дегідратувального засобу, коли R₁ представляє атом гідрогену або лінійний чи розгалужений C₁-C₄алкіл, а R₂ представляє лінійний чи розгалужений C₁-C₄алкіл, або з ортоестерами формули R₁C(R₂)₃, коли щонайменше R₂ є алкоксигрупою.

Коли, з іншого боку, -R у сполуках (III) представляє групу формули B, вказану груп звичайно уводять реакцією сполуки (II) з придатно вибраним ангідридом формули (R₃CO)₂O.

Коли -R у сполуках (III) представляє групу формули A, переважні сполуки є сполуками, в яких R₁ та R₂ представляють лінійний чи розгалужений C₁-C₄алкіл; більш переважні є сполуками, в яких R₁ та R₂ представляють лінійний C₁-C₄алкіл; а ще більш переважні є сполуками, в яких R₁ та R₂ представляють метил.

Ще одна група переважних сполук (III), де -R представляє групу A, є сполуками, в яких R₁ представляє атом гідрогену та R₂ представляє лінійну C₁-C₄алкоксигрупу.

Коли -R у сполуках (III) представляє групу формули B, переважні сполуки є сполуками, в яких R₃ представляє лінійний чи розгалужений C₁-C₄алкіл; більш переважні є сполуками, в яких R₃ представляє лінійний C₁-C₄алкіл; а ще більш переважні є сполуками, в яких R₃ представляє метил.

Реакцію етапу а) проводять у присутності органічного розчиннику, вибраного з диполярного органічного розчиннику, наприклад, N,N-диметилформаміду, N,N-диметилацетаміду та N-метил-2-піролідону, інертного апротонного органічного розчиннику, та їх суміші.

Реакцію проводять, використовуючи щонайменше стехіометричну кількість реагентів але переважно щонайменше невеликий надлишок реагенту для уведення захисної групи з огляду на вихідну сполуку (II).

Годі казати, що якщо є потрібною сполука формули (III), де R представляє групу A, щонайменше два моль відповідного альдегіду або кетону (також у формі відповідного ацеталу або кеталу) або ортоестеру застосовують на моль вихідної сполук (II); тоді як коли є потрібною сполука (III), де -R представляє групу B, то слід використовувати щонайменше чотири молі відповідного ангідриду. У обох випадках, однак, звичайно застосовують щонайменше невеликий надлишок, наприклад, щонайменше надлишок приблизно 5% за молями

зверх стехіометричної кількості, молярний надлишок до приблизно 50% є переважним.

Реакцію звичайно проводять при кімнатній температурі, але можна проводити при нижчій або вищій температурі. Як приклад, температури у межах від приблизно 5°C до приблизно 60°C є придатними для етапу а).

Уведення захисної групи на етапі а) переважно проводять у слабо відмінних умовах реакції залежно від певного застосованого реагенту. Фахівцю відомо про ці відмінності і він спроможний оптимізувати умови реакції на базі свого знання.

Як приклад, коли у сполуці (III) R представляє групу формули A, то етап а) у вищенаведеному способі слід переважно проводити у присутності кислотного каталізатору. Конкретніше, реакцію слід переважно проводити у присутності від приблизно 0.1 до приблизно 2моль кислоти на моль сполуки формули (II). Придатними кислотами, що можна застосовувати на цьому етапі, є, наприклад, сульфатна кислота, гідрохлоридна кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, або карбонові кислоти, як-то мурашина кислота, оцтова кислота, або пропіонова кислота.

Для отримання найпереважніших сполук формули (III), де R представляє групу, де R₁ та R₂ є метилгрупами, переважним реагентом є ацетон у присутності невеликої кількості три-(C₁-C₄)алкілортоформіату або 2,2-диметоксипропану, при тому, що для отримання сполук формули (III), де -R представляє групу A, в якій R₁ представляє атом гідрогену, а R₂ представляє лінійну C₁-C₄алкоксигрупу, переважними реагентами є відповідні лінійні три-(C₁-C₄)алкілортоформіати.

У реальній практиці у вищенаведеному випадку, реакцію слід переважно проводити додаванням краплями надлишку над стехіометричною кількістю суміші придатно вибраного кетону/кеталу або ортоформіату разом з каталітичною кількістю, звичайно приблизно 0.1моль на моль сполуки формули (II), сильної кислоти, переважно сульфатної або метансульфонової кислот, у розчин сполуки формули (II) у диполярний апротонний розчинник, звичайно N,N-диметилацетамід.

Після завершення реакції, що може тривати від кількох хвилин до 30 годин, виділяють захищену сполуку формули (III), де -R представляє групу формули A, нейтралізацією кислотного каталізатору, осадженням потрібної сполуки (III) додаванням розбавленого розчину (звичайно 3% за масою) гідрокарбонату, та очисткою осаду кристалізацією з етанол та вод.

З іншого боку, коли у сполуці (III) -R представляє групу формули B, то етап а) у вищенаведеному способі слід переважно проводити у присутності каталізатору. Конкретніше це слід звичайно проводити у присутності невеликої каталітичної кількості (звичайно від 5×10⁻⁴ до 5×10⁻¹моль на моль вихідної сполуки (II)) 4-(диметиламіно)піридину. Реакційний розчинник може бути вибраним - як визначено вище - серед диполярних апротонних органічних розчинників, інертних негідроксильованих органічних розчинників та їх суміші. Коли R представляє групу B, також можна застосовувати слабо основні органічні розчинники, як-то піридин.

У реальній практиці реакцію для отримання сполуки формули (III), де R є сполукою формули В слід переважно проводити додаванням краплями суміші надлишку над стехіометричним придатно вибраного ангідриду $(R_3CO)_2O$ та каталітичної кількості, звичайно від 0.01 до 0.1 моль на моль сполуки формули (II), 4-(диметиламіно)піридину у розчин вихідної сполуки формули (III) у N,N-диметилацетаміді, 4-(диметиламіно)піридин можна додавати до реакційної суміші як такий або на підкладці зі смоли.

Після завершення реакції, що звичайно може тривати від кількох годин до одної доби, залежно від застосованих умов реакції, захищені сполуки формули (III), де -R представляє групу формули В, осаджують з реакційної суміші розбавленням водою або/та етанолом та виділяють фільтруванням.

Етап b) у загальному представлено вище способом складається з реакції ацилювання первинної аміногрупи сполук формули (III), щонайменше 1 молям (S)-2-(ацетилокси)пропанолхлориду, отримавши сполуки формули (IV).

Реакцію звичайно проводять у інертному диполярному апротонному розчиннику, як-то N,N-диметилацетамід, N,N-диметилформамід, 1-метил-2-піролідон тощо та у присутності кислоти.

Кислотами, що можна придатно застосовувати на етапі b) є, наприклад, гідрогалогенідна кислота, яку можна легко увести у реакційну суміш як гідрогалогенідні солі застосованих диполярних апротонних розчинників, як-то гідрохлорид N,N-диметилацетаміду або - переважно - продуванням безводного газуватого гідрохлориду у реакційну суміш.

Кислоту звичайно застосовують у кількості від приблизно 0.1 до приблизно 0.4 моль на моль продукту формули (III).

Температура для цього етапу реакції є звичайно між приблизно 5 та приблизно 60°C.

Переважно, однак, реакцію проводять при кімнатній температурі або температурі слабко вище кімнатної температури (приблизно 45-50°C).

Реакція етапу b) звичайно завершується у час між приблизно 2 та приблизно 20 годин, залежно від застосованого розчинника та прийнятих умов реакції.

У наступному етапі c) усі ацилгрупи, як присутні у інтермедіатній сполуці формули (IV) видаляють у лужних умовах, з попереднім відщепленням циклічних захисних груп у кислотних умовах, коли R представляє групу формули А.

Зокрема, коли застосовують сполуку (IV), де -R представляє групу формули А, основний гідроліз для видалення ацетильних захисних груп 5-[(2-гідрокси-1-оксопропіл)аміно] попереджують відщепленням циклічних захисних груп карбоксамідогідроксигруп у кислотних умовах.

Коли, з іншого боку, застосовують сполуку (IV), де -R представляє групу формули В, усі ацилгрупи, тобто, ацетильні захисні групи 5-[(2-гідрокси-1-оксопропіл)аміно]замісника, а також чотири групи R_3CO -, видаляють одним етапом у лужних умовах.

Основний гідроліз проводять звичайно у воді або у суміші води та органічного розчинника, змішаного, змішаного з нею, як-то лінійний чи розгалужений C_1 - C_4 алканол, або диполярний ап-

ротонний органічний розчинник, як-то N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, тощо.

pH реакційної суміші тримають між 10 та 11 додаванням сильної неорганічної основи, як-то NaOH або KOH, звичайно як їх водний розчин. Реакцію переважно проводять при кімнатній температурі, але температури від приблизно 10°C до приблизно 60°C є кращими.

Як визначено вище, коли у сполуці формули (IV) -R представляє групу формули А, основний гідроліз ацетилгруп слід попереджати відщепленням циклічних захисних груп гідроксигруп карбоксамідозамісників у кислотних умовах.

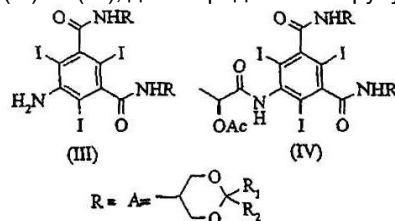
Цього легко досягають додаванням сильної катіонообмінної смоли, переважно Duolite C20MB, Amberlite IR120 або Amberjet 1200 (Rohm & Haas) або водного розчину сильної мінеральної кислоти, наприклад, гідрохлоридної або сульфатної кислоти, до розчину сполуки формули (IV), де -R представляє групу А, у воді або у суміші води та органічного розчинника, змішаного з нею, як-то лінійний чи розгалужений C_1 - C_4 алканол, або диполярний апротонний органічний розчинник, як-то N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, тощо.

Кількість кислоти, потрібної на цьому етапі є приблизно між 0.2 та 0.4 моль кислоти на моль сполуки формули (IV), де -R представляє групу А. Реакцію переважно проводять при температурі слабко вище кімнатної температури, наприклад, між приблизно 40°C та приблизно 55°C, вона звичайно завершується протягом 2-5 годин залежно від застосованих умов реакції.

Гідроліз у лужних умовах, отримуючи кінцевий йопамідол далі проводять додаванням водного розчину NaOH або KOH безпосередньо туди ж у такій кількості, щоб тримати pH приблизно між 10 та 11.

Виділення продукту формули (I) з так отриманого основного водного розчину, звичайно проводять пропусканням розчину через систему іонообмінних смол та, як варіант, через пристрій для нанофільтрування, як описано наприклад, [у US-A-5811581 або EP-A-888190], а потім кристалізацією продукту (I) з нижчого алканолу, як описано, наприклад, [у US-A-5571941].

Подальшим специфічним об'єктом представленого винаходу є інтермедіатні сполуки формули (III) та (IV), де -R представляє групу формули А



де R_1 представляє атом гідрогену, лінійний чи розгалужений C_1 - C_4 алкіл або лінійну чи розгалужену C_1 - C_4 алкоксигрупу, а R_2 представляє атом гідрогену лінійний чи розгалужений C_1 - C_4 алкіл або лінійну чи розгалужену C_1 - C_4 алкоксигрупу.

Переважні серед сполук формул (III) та (IV), де -R представляє групу А є сполуками, в яких R_1 та R_2 представляють лінійний чи розгалужений C_1 -

C₄алкіл; більш переважні є сполуками, в яких R₁ та R₂ є лінійним C₁-C₄алкілом; а ще більш переважні є сполуками, в яких R₁ та R₂ є метилом.

Ще одна група переважних сполук (III) та (IV), де -R представляє групу А є сполуками, в яких R₁ представляє атом гідрогену, а R₂ представляє лінійну C₁-C₄алкоксигрупу.

Наступні приклади слугують тільки для подальшої ілюстрації представленого винаходу у деяких з його переважних втілень але не є обмеженням його рамок.

Приклад 1

Отримання 5-аміно-N,N'-біс(2,2-диметил-1,3-діоксан-5-іл)-2,4,6-триїод-1,3-бензолдикарбоксаміду ((III)): -R = група А, де R₁ та R₂ є метилом)

2,2-Диметоксипропан (9.5мл, 77.8ммоль) та 98% сульфатну кислоту (0.25г, 2.6ммоль) додають краплями у 0.5л посудину, що містить розчин сполуки формули (II) (18.3г, 25.9ммоль) (отримано, як описано [у GB1472050]) у диметилацетаміді (90мл) і перемішують при кімнатній температурі. Через 20 годин при перемішуванні розчин нейтралізують розчином гідрокарбонату натрію та концентрують під вакуумом. Ацетон (250мл) та 3% водний розчин гідрокарбонату натрію (50мл) далі додають до отриманого маслянистого залишку та твердий продукт збирають фільтруванням та кристалізують з 70% етанолу, отримавши потрібну сполуку (13г, 16.5ммоль після сушка). Вихід: 64%

¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР, ІЧ та МС узгоджуються з визначеною структур.

Приклад 2

Отримання 5-аміно-N,N'-біс(2-етокси-1,3-діоксан-5-іл)-2,4,6-триїод-1,3-бензолдикарбоксаміду ((III)): -R= група А, де R₁ представляє атом гідрогену та R₂ є етоксид)

Метансульфонову кислоту (0.27г, 2.8ммоль) та триетилортоформіат (9.25г, 62.4ммоль) додають краплями протягом 1 години у розчин сполуки формули (II) (20г, 28.4ммоль) (отримано, як описано [у GB1472050]) у N,N-диметилацетаміді (150мл) і перемішують при 25°C. Через 1 годину розчин нейтралізують розчином гідрокарбонату натрію. Розчинник випарюють під вакуумом та маслянистий залишок змішують з водним 5% розчином гідрокарбонату натрію (300мл).

Так отриманий твердий продукт фільтрують та кристалізують двічі з 70% етанолу, отримавши потрібну сполуку (14.7г, 18.7ммоль). Вихід: 66%

¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР, ІЧ та МС узгоджуються з визначеною структурою.

Приклад 2 біс

Альтернативне отримання 5-аміно-N,N'-біс(2-етокси-1,3-діоксан-5-іл)-2,4,6-триїод-1,3-бензолдикарбоксаміду ((III)): -R= група А, де R₁ представляє атом гідрогену та R₂ є етоксид)

Триетилортоформіат (18.6г, 125.5ммоль) додають протягом 3 хвилин до розчину сполуки формули (II) (40г, 57ммоль) та метансульфонові кислоти (0.55г, 5.7ммоль) у N,N-диметилацетаміді (400мл) і перемішують при кімнатній температурі. Через 15 хвилин реакційну суміш нейтралізують 1М NaOH (5.7мл, 5.7ммоль) та N,N-диметилацетамід відганяють, отримавши маслянистий залишок. Останній виливають у 1% водний

розчин гідрокарбонату натрію, викликаючи утворення білого осаду, що через 15 годин перемішування збирають фільтруванням, промивають водою та сушать. Твердий продукт далі суспендують у абсолютному етанолі (600мл), кип'ятять під зворотним холодильником протягом 3 годин та дають охолонути до кімнатної температури. Твердий продукт збирають фільтруванням, промивають EtOH (30мл) та сушать, отримавши потрібну сполуку (40г, 48.95ммоль) як білий твердий продукт.

Вихід: 86%. ¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР, ІЧ та МС узгоджуються з визначеною структурою.

Приклад 3

Отримання N,N'-біс[2-ацетилокси-1-[(ацетилокси)метил]етил]-5-аміно-2,4,6-триїод-1,3-бензолдикарбоксаміду ((III)): -R представляє групу В, де R₃ - метил)

Оцтовий ангідрид (9мл, 95ммоль) додають краплями у суспензію сполуки формули (II) (7г, 10ммоль), (отримано, як описано [у GB1472050]) у піридині (40мл) і перемішують при 25°C. Через 3 години отриманий розчин додають краплями до деіонізованої води (0.3л) та осад збирають фільтруванням, промивають 5% оцтовою кислотою, далі деіонізованою водою, а в кінці сушать під вакуумом при температурі 40°C протягом 12 годин, отримавши потрібну сполуку (7.86г, 9ммоль). Вихід: 90% The ¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР, ІЧ та МС узгоджуються з визначеною структурою.

Приклад 3 біс

Альтернативне отримання N,N'-біс[2-ацетилокси-1-[(ацетилокси)метил]етил]-5-аміно-2,4,6-триїод-1,3-бензолдикарбоксаміду ((III)): -R представляє групу В, де R₃ - метил)

Сполуку формули (II) (1486г, 2.1моль) завантажують у 10л реактор, що містить N,N-диметилацетамід (1.7л), та далі додають 4-диметиламіно-піридин (12.9г). Оцтовий ангідрид (0.9кг, 8.82моль) додають краплями протягом приблизно 1 годин, тримаючи температуру нижче 30°C. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин та далі розбавляють 96% етанолом (7.5л). Осад відфільтровують, промивають 96% етанолом (2×1л) та сушать, отримавши потрібну сполуку (1715г, 1.96моль). Вихід: 94%

¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР, ІЧ та МС узгоджуються з визначеною структурою.

Приклад 4

Отримання (S)-N,N'-біс[2-ацетилокси-1-[(ацетилокси)метил]етил]-5-[(2-ацетилокси-1-оксопропіл)аміно]-2,4,6-триїод-1,3-бензолдикарбоксаміду (IV): -R представляє групу В, де R₃ - метил)

Сполуку, отриману у прикладі 3 (11г, 12,6ммоль) розчиняють у N,N-диметилацетаміді (200мл), що містить газуватий HCl (0.055г, 1.5ммоль), та розчин тримають при температур між 15 та 17°C. (S)-2-(Ацетилокси)пропанолхлорид (4.75г, 31.5ммоль) додають краплями протягом 30 хвилин. Отриману реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 20 годин. Розчинник далі випарюють під вакуумом та маслянистий залишок обробляють водним 4% розчином гідрокарбонату натрію (250мл). Отриманий осад збирають фільтруванням, промивають та

сушать, отримуючи потрібну сполуку (9.9г, 10ммоль). Вихід: 80%

¹H ЯМР, ¹³C-ЯМР, ІЧ та МС узгоджуються з визначеною структурою.

Приклад 5

Отримання (S)-N,N'-біс(2,2-диметил-1,3-діоксан-5-іл)-5-[(2-ацетилокси-1-оксопропіл)аміно]-2,4,6-трийод-1,3-бензолдикарбоксаміду ((IV): -R= група А, де R₁ та R₂ є метилом

Сполуку, отриману у прикладі 1 (15г, 19ммоль) розчиняють у N,N-диметилацетаміді (80мл), що містить газуватий HCl (0.073г, 2ммоль). (S)-2-(Ацетилокси)пропаноїлхлорид (8г, 53 ммоль) додають краплями протягом 30 хвилин у отриманий розчин, охолоджений до 15°C. Через дві години при тій же температурі, реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури та перемішують протягом додаткових 12 годин. Розчинник далі випарюють під вакуумом та залишок обробляють 4% розчином гідрокарбонату натрію (130мл). Отриманий твердий продукт відфільтровують, промивають та сушать, отримавши потрібну сполуку (14г, 15,6ммоль).

Вихід: 82%

The ¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР, ІЧ та МС узгоджуються з визначеною структурою.

Приклад 6

Отримання (S)-N,N'-біс[2-гідрокси-1-[(гідрокси)метил]етил]-5-[(2-гідрокси-1-оксопропіл)аміно]-2,4,6-трийод-1,3-бензолдикарбоксаміду (I)

(S)-N,N'-біс[2-ацетилокси-1-[(ацетилокси)метил]етил]-5-[(2-ацетилокси-1-оксопропіл)аміно]-2,4,6-трийод-1,3-бензолдикарбоксаміду (4.9г, 5ммоль), отриманий у прикладі 4, змішують з деіонізованою водою (30мл) та метанолом (30мл). Суспензію гріють до 50°C, далі додають краплями 2М NaOH (12.8мл) протягом періоду 4 годин, тримаючи рН суміші у межах від 10 до 11. Розчин очищають на колонках з іонообмінними смолами та нейтральний так отриманий елюат концентрують під вакуумом та залишок кристалізують з етанолу, отримавши потрібну сполуку (2.8г, 3.6ммоль) Вихід: 72%.

$[\alpha]_{436}^{20} = -5.15 (40\% \text{H}_2\text{O})$.

¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР, ІЧ та МС узгоджуються з визначеною структурою.

Приклад 7

Альтернативне отримання (S)-N,N'-біс[2-гідрокси-1-[(гідрокси)метил]етил]-5-[(2-гідрокси-1-оксопропіл)аміно]-2,4,6-трийод-1,3-бензолдикарбоксаміду (I)

0.2М HCl (15мл) додають до розчину (S)-N,N'-біс(2,2-диметил-1,3-діоксан-5-іл)-5-[(2-ацетилокси-1-оксопропіл)аміно]-2,4,6-трийод-1,3-бензолдикарбоксаміду (9г, 10ммоль), отриманого, як описано у прикладі 5, у метанолі (60мл) та отриману суміш перемішують при 50°C протягом 2 годин, а далі охолоджують до 40°C. 1М NaOH (14мл) далі додають краплями протягом періоду 2 години, тримаючи рН між 10.5 та 11.

Через дві години реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та очищають на іонообмінних смолах. Нейтральний так отриманий елюат концентрують та отриманий залишок кристалізують з етанолу (80мл). Твердий продукт фільтрують та сушать, отримавши потрібну сполуку (7г, 9ммоль). Вихід: 90%

трукують та сушать, отримавши потрібну сполуку (I) (7г, 9ммоль). Вихід: 90%

¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР, ІЧ та МС узгоджуються з визначеною структурою.

Приклад 8

Альтернативне отримання (S)-N,N'-біс[2-гідрокси-1-[(гідрокси)метил]етил]-5-[(2-гідрокси-1-оксопропіл)аміно]-2,4,6-трийод-1,3-бензолдикарбоксаміду (I)

5-Аміно-N,N'-біс(2,2-диметил-1,3-діоксан-5-іл)-2,4,6-трийод-1,3-бензолдикарбоксамід, отриманий, як у прикладі 1, реагує, як описано у прикладі 5. (S)-N,N'-біс(2,2-диметил-1,3-діоксан-5-іл)-5-[(2-ацетилокси-1-оксопропіл)аміно]-2,4,6-трийод-1,3-бензолдикарбоксамід, отриманий у реакції не виділяють, але безпосередньо знімають захист згідно зі способом, описаним у прикладі 7 вище, отримавши потрібну сполуку. Вихід: 74%.

¹H ЯМР, ¹³C-ЯМР, ІЧ та МС узгоджуються з визначеною структурою.

Приклад 9

Альтернативне отримання (S)-N,N'-біс[2-гідрокси-1-[(гідрокси)метил]етил]-5-[(2-гідрокси-1-оксопропіл)аміно]-2,4,6-трийод-1,3-бензолдикарбоксаміду (I)

(S)-2-(Ацетилокси)пропаноїлхлорид (16.5г, 110ммоль) додають, протягом періоду 20 хвилин, до перемішаного розчину N,N'-біс[2-ацетилокси-1-[(ацетилокси)метил]етил]-5-аміно-2,4,6-трийод-1,3-бензолдикарбоксаміду (53.3г, 61.1ммоль) у N,N-диметилацетаміді (75мл), тримаючи температуру реакційної суміші нижче 30°C. Додаткову кількість (S)-2-(ацетилокси)пропаноїлхлориду (0.9г, 6.0ммоль) додають через 24 та 30 годин і реакційну суміш перемішують при тій же температурі протягом подальших 15 годин. Реакційну суміш далі концентрують до половини об'єму та розбавляють 1:1 сумішшю вода/метанол (360мл). Утворену суспензію гріють до 45°C та додають протягом 30 хвилин 2М NaOH (225мл, 450ммоль). Через 2 години гідроліз завершується, розчин концентрують до половини об'єму, екстрагують дихлорметаном (6×100мл) та завантажують на дві колонки з іонообмінними смолами (Dowex® C350, H⁺-форма, 200мл; Relite® MG1, OH-форма, 160мл), елюють водою, елюат випарюють та отриманий твердий залишок (49г) кристалізують з етанолу (450мл). Твердий продукт збирають (40.5г), розчиняють у H₂O (400мл) та розчин завантажують на колонку зі смолою Amberlite® XAD-16.00 (160мл), елюють водою, елюат випарюють та залишок сушать, отримавши йопамідол (40.0г, 51.5ммоль) як білий твердий продукт. Вихід: 84% $[\alpha]_{436}^{20} = -5.17 (40\% \text{H}_2\text{O})$.

Приклад 10

Альтернативне отримання (S)-N,N'-біс[2-гідрокси-1-[(гідрокси)метил]етил]-5-[(2-гідрокси-1-оксопропіл)аміно]-2,4,6-трийод-1,3-бензолдикарбоксаміду (I)

(3)-2-(Ацетилокси)пропаноїлхлорид (16.5г, 110ммоль) додають протягом 20 хвилин до перемішаного розчину N,N'-біс[2-ацетилокси-1-[(ацетилокси)метил]етил]-5-аміно-2,4,6-трийод-1,3-бензолдикарбоксаміду (53.3г, 61.1ммоль) у N,N-диметилацетаміді (75мл), тримаючи температуру реакційної суміші нижче 30°C. Подальшу кількість

15

(S)-2-(ацетилокси)пропаноїлхлориду (0.9г, 6.0ммоль) додають через 24 та 30 годин та реакційну суміш перемішують при тій же температурі протягом додаткових 15 годин. 5М NaOH (90мл, 450ммоль) додають краплями протягом періоду 2 годин у реакційну суміш і енергійно перемішують при 45°C. Через дві години суміш концентрують під вакуумом та додають додатковий N,N-диметилацетамід (200мл). Через дві години при кімнатній температурі утворену суспензію фільтрують та твердий продукт промивають N,N-

75956

16

диметилацетамідом (2×20мл). Маточник поєднують з промивками, концентрують до маслянистого залишку, який розбавляють водою (200мл) та нанофільтрують. Залишок завантажують на колонку зі смолою Amberlite® XAD-16.00 (160мл), елюють водою, елюат концентрують та завантажують на дві колонки з іонообмінними смолами (Dowex® C350 15мл, Relite® MG1 10мл), елюат концентрують та твердий залишок кристалізують з етанолу, отримавши йопамідол (41.2г, 53ммоль). Вихід: 87% $[\alpha]_{436}^{20} = -5.19(40\% \text{H}_2\text{O})$.