

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 002**

51 Int. Cl.:  
**C07C 231/02** (2006.01)  
**C07C 231/12** (2006.01)  
**C07C 237/46** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09702096 .0**  
96 Fecha de presentación: **14.01.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2240432**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2010**

54 Título: **Proceso para la preparación de iosimenol**

30 Prioridad:  
**14.01.2008 US 20826 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.11.2012**

73 Titular/es:  
**MALLINCKRODT LLC (100.0%)**  
**675 MCDONNELL BOULEVARD**  
**HAZELWOOD, MO 63042, US**

72 Inventor/es:  
**BAILEY, ALLAN, R.;**  
**JONES, MICHELLE, M.;**  
**KNELLER, MILLS, T.;**  
**PETROV, ALEXANDER, N.;**  
**WHITE, DAVID. H.;**  
**EGAN, OLIVER y**  
**ROONEY, FIONA**

74 Agente/Representante:  
**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 391 002 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Proceso para la preparación de iosimenol

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la preparación de iosimenol, un agente no iónico de viscosidad relativamente baja para su uso como medio de contraste en los procedimientos radiológicos. La presente invención también se refiere a la preparación de compuestos intermedios para su uso en la preparación de iosimenol.

10

**Antecedentes de la invención**

El iosimenol (5,5'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)bis[(2,3-dihidroxiopropil)imino]]bis[N-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-benzenodicarboxamida]) se ha propuesto como agente de contraste de rayos x no iónico útil. Véanse, por ejemplo, la patente U.S. N° 5.698.739 y la publicación de patente U.S N° 20050025711. Sin embargo, los procesos propuestos hasta la fecha dejan espacio para la mejora del iosimenol si va a producirse en cantidades comerciales.

15

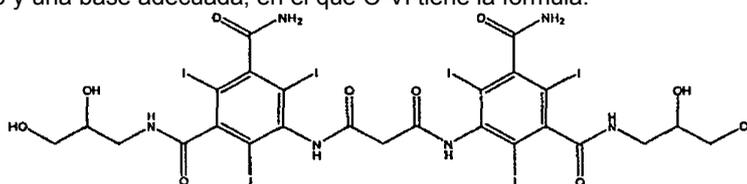
**Sumario de la invención**

20

Por lo tanto, entre los diversos aspectos de la presente invención, se encuentra proporcionar un proceso para la preparación de iosimenol en cantidades comerciales, proporcionar un proceso que proporcione rendimientos relativamente altos, y proporcionar un proceso de este tipo que permita el uso de disolventes acuosos, una base y una sal para mejorar la alquilación de la malonil amida con 3-halo-1,2-propanodiol u otros agentes alquilantes adecuados.

25

Por lo tanto, en resumen, un aspecto de la presente invención es la preparación de iosimenol. El proceso comprende hacer reaccionar 5,5'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)bis[(2,3-dihidroxiopropil)imino]]bis[N-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-benzenodicarboxamida], Compuesto VI o C-VI, con un 3-halo-1,2-propanodiol en un disolvente acuoso, en presencia de un aditivo adecuado y una base adecuada, en el que C-VI tiene la fórmula:

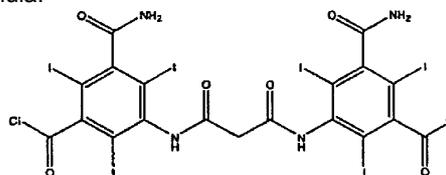


**C-VI**

30

La presente invención se refiere adicionalmente a un proceso para la preparación de 5,5'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)diimino]bis[N-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-benzenodicarboxamida], (C-VI). El proceso comprende tratar 3,3'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)diimino]bis[cloruro de 5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo] (Compuesto V o C-V) con 3-amino-1,2-propanodiol en presencia de una base inorgánica seleccionada de entre hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, o combinaciones de los mismos y un disolvente adecuado en el que C-V tiene la fórmula:

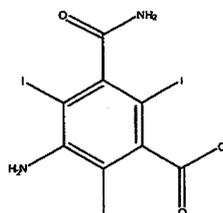
35



**C-V**

40

La presente invención se refiere adicionalmente a un proceso para la preparación de 3,3'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)diimino]bis[cloruro de 5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo] (C-V). El proceso comprende tratar cloruro de 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo (Compuesto IV o C-IV) con dicloruro de malonilo en un sistema disolvente que comprende un disolvente de tipo éster adecuado, un disolvente de tipo nitrilo adecuado o mezclas de los mismos, en el que C-IV tiene la fórmula:



**C-IV**

Otras características resultarán evidentes en parte y se indicarán en parte en lo sucesivo en el presente documento.

### Breve descripción de los dibujos

5 La figura 1 es un esquema general de reacción que ilustra la preparación de iosimenol.

La figura 2 es una comparación de las distribuciones granulométricas de las reacciones de C-V del Ejemplo 7 utilizando como disolventes THF al 100%, acetato de etilo:THF 1:1, y acetonitrilo:THF 1:1.

10 La figura 3 es una comparación de las distribuciones granulométricas de las reacciones de C-V del Ejemplo 7 utilizando como disolventes THF al 100%, acetonitrilo:THF 1:1, acetonitrilo:THF 3:1, y acetonitrilo:THF 5:3.

La figura 4 es una comparación de las distribuciones granulométricas de las reacciones de C-V del Ejemplo 7 utilizando como disolventes THF al 100%, acetonitrilo:THF 1:1, y acetonitrilo al 100%.

15 La figura 5 es una comparación de las distribuciones granulométricas para las reacciones de C-V del Ejemplo 7 utilizando como disolventes THF, acetonitrilo, acetato de etilo, y 1,2-dimetoxietano.

### Descripción detallada de la invención

20 En relación a continuación a la figura 1, el Esquema de Reacción 1 ilustra la preparación de iosimenol a partir de ácido 5-nitro-1,3-benceno dicarboxílico, 1-metiléster ("MME") de acuerdo con un aspecto de la presente invención. Como se ilustra, el iosimenol se prepara en siete etapas.

#### 25 ETAPA 1

La sal de amonio de ácido 3-(aminocarbonil)-5-nitrobenzoico (Compuesto I o C-I) se prepara a partir de ácido 5-nitro-1,3-bencenodicarboxílico, 1-metiléster ("MME") con hidróxido de amonio. La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente acuoso, por ejemplo, amoniaco en agua, y a temperaturas elevadas. Preferentemente, la mezcla de reacción contiene un exceso molar de amoniaco en relación con el MME. En una forma de realización, el producto, C-I se obtiene como un sólido, se centrifuga o se filtra, se lava con amoniaco acuoso frío y a continuación con agua fría y finalmente se seca.

#### 35 ETAPA 2

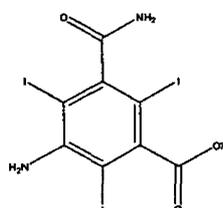
Se prepara ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)benzoico (Compuesto II o C-II) por hidrogenación catalítica de C-I en un disolvente acuoso a una temperatura de 60 a 80°C. Preferentemente, el grupo nitro del MME se reduce con hidrógeno gaseoso en agua utilizando paladio sobre carbono u otro catalizador de hidrogenación adecuado.

#### 40 ETAPA 3

Se prepara ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoico (Compuesto III o C-III) por reacción de C-II y monoclóruo de yodo o dicloruro de yodo sodio en un disolvente acuoso, en condiciones ácidas, a una temperatura de 65 a 85°C. Puede purificarse el producto C-III bruto, por ejemplo, por reprecipitación, filtración, lavado y secado. También puede eliminarse el agua del sólido por destilación azeotrópica en tolueno, seguido de aislamiento del sólido por filtración y secado.

#### ETAPA 4

50 Puede prepararse cloruro de 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo (C-IV) a partir del ácido carboxílico correspondiente, C-III, por tratamiento con un reactivo de cloración en presencia de un disolvente adecuado y un catalizador adecuado. El proceso para la preparación de C-IV comprende tratar ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoico (Compuesto III o C-III) con un reactivo de cloración en presencia de un catalizador en el que C-III tiene la fórmula:



C-III

55

Los reactivos de cloración ejemplares incluyen cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, y pentacloruro de fósforo, siendo actualmente preferente el cloruro de tionilo. Por lo general, el C-III se trata con 1 a 10 equivalentes molares del agente de cloración por equivalente de C-III, siendo actualmente preferente de aproximadamente 1,5 a 3 equivalentes.

5 La reacción de cloración puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, ésteres, disolventes clorados, hidrocarburos, éteres, cetonas y mezclas de los mismos. Los ésteres representativos incluyen acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de 1-propilo, acetato de 2-propilo, acetato de 1-butilo, acetato de 2-butilo, acetato de 2-metil-2-propilo. Los disolventes clorados representativos incluyen  
10 diclorometano, cloroformo, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, y 1,1,2-tricloroetano. Los hidrocarburos representativos incluyen tolueno, xileno, heptano y ciclohexano. Los éteres representativos incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y bis-(2-metoxietil)éter. Las cetonas representativas incluyen acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y ciclohexanona. En una forma de realización, el disolvente es un éster, siendo preferente el acetato de etilo.

15 En general, el catalizador adecuado es un catalizador de tipo amina o amida. Los catalizadores ejemplares incluyen tetrametilurea, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidona, 4-dimetilaminopiridina, aminas terciarias, sales de amonio cuaternarias, y combinaciones de las mismas. En una forma de realización, el catalizador es tetrametilurea.

20 La reacción de cloración puede llevarse a cabo en un intervalo de temperaturas, por lo general entre aproximadamente 10°C y la temperatura de reflujo (por ejemplo, > 70°C cuando el disolvente de la reacción de cloración es el acetato de etilo) a presión atmosférica hasta un ligero vacío (por ejemplo, 740 mm de Hg). En un punto de terminación deseado, por lo general después de 2 a 24 horas, puede interrumpirse la reacción  
25 introduciendo en la mezcla de reacción un disolvente de interrupción tal como agua, metanol, etanol, 2-propanol, t-butanol, u otro alcohol, siendo la cantidad del disolvente de interrupción por lo menos aproximadamente dos equivalentes (por ejemplo, 2 a 4 equivalentes) de disolvente de interrupción por equivalente molar de agente de cloración. Cuando se utiliza como disolvente, por ejemplo, acetato de etilo, y se utiliza como agente de cloración cloruro de tionilo, se obtiene un compuesto intermedio, el derivado N-sulfinilo; a continuación, este compuesto  
30 intermedio puede hidrolizarse *in situ*, por ejemplo con agua, para dar el producto deseado. En este disolvente, la mezcla de reacción es heterogénea desde el principio hasta el final, y el C-IV puede aislarse por filtración.

#### ETAPA 5

35 Puede prepararse 3,3'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodii)diimino]bis[ácido de 5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo] (C-V) por tratamiento de cloruro de 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo (C-IV) con dicloruro de malonilo para formar el dímero. Preferentemente, el dicloruro de malonilo se utiliza en exceso molar, por ejemplo, superior a aproximadamente 0,5 equivalentes de dicloruro de malonilo por cada equivalente de C-IV.

40 Si se desea, el dicloruro de malonilo puede prepararse, *in situ*, por reacción de ácido propanodioico (también conocido como ácido malónico) y tricloruro de fósforo u otro reactivo de cloración adecuado, por ejemplo, tal como cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo. En general, se utiliza por lo general un ligero exceso de reactivo de cloración en relación con el ácido malónico. El exceso molar de reactivo de cloración con respecto al ácido malónico  
45 es por lo general del 0 a aproximadamente el 40 por ciento, es decir, el reactivo de cloración y el ácido malónico pueden utilizarse a un nivel estequiométrico hasta aproximadamente un exceso molar del 40 por ciento de reactivo de cloración. En una forma de realización, el exceso molar de reactivo de cloración es de por lo menos el 1 por ciento. En otra forma de realización, el exceso molar de reactivo de cloración es aproximadamente del 10 a aproximadamente el 30 por ciento, preferentemente aproximadamente del 18 a aproximadamente el 22 por ciento, y más preferentemente aproximadamente del 19 a aproximadamente el 21 por ciento.

50 La reacción o reacciones pueden llevarse a cabo en disolventes etéreos, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, y metil-t-butil éter, disolventes de tipo éster, tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de n-propilo, acetato de i-propilo, acetato de butilo y acetato de i-butilo, o disolventes de tipo nitrilo, tales como acetonitrilo, propionitrilo, y butironitrilo, o combinaciones de los mismos. La reacción también puede llevarse a cabo  
55 en mezclas de disolventes etéreos con disolventes dipolares apróticos tales como N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, y hexametilfosforamida. En una forma de realización, la reacción se lleva a cabo en tetrahidrofurano. En otra forma de realización, la reacción se lleva a cabo en un sistema disolvente que comprende un disolvente de tipo éster adecuado, un disolvente de tipo nitrilo adecuado o mezclas de los mismos. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en un sistema disolvente que comprende acetonitrilo. De esta manera, por  
60 ejemplo, en esta forma de realización, un disolvente de tipo nitrilo tal como acetonitrilo puede utilizarse en solitario, o como un elemento de un sistema disolvente. A modo de ejemplo adicional, la reacción o reacciones pueden llevarse a cabo en un sistema disolvente de acetonitrilo y un disolvente etéreo, por ejemplo, tetrahidrofurano, en el que, por ejemplo, la relación en peso acetonitrilo:tetrahidrofurano es de aproximadamente 49:1 a aproximadamente 1:9. Por ejemplo, puede utilizarse un sistema disolvente que comprende acetonitrilo y tetrahidrofurano con relaciones en peso de acetonitrilo:tetrahidrofurano de aproximadamente 49:1, 25:1, 9:1, 7:1, 5:1, 3:1, 2:1, 1,67:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:5  
65 y 1:9. En una forma de realización preferente, la relación en peso acetonitrilo:tetrahidrofurano es de

- aproximadamente 1:1 o mayor, es decir, por lo menos aproximadamente 1:1. Por ejemplo, puede utilizarse un sistema disolvente que comprende acetonitrilo y tetrahidrofurano con unas relaciones en peso acetonitrilo:tetrahidrofurano de aproximadamente 49:1, 25:1, 9:1, 7:1, 5:1, 3:1, 2:1, 1,67:1 y 1:1. En otra forma de realización preferente, la relación en peso acetonitrilo:tetrahidrofurano es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 9:1. En otra forma de realización más, por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en un sistema disolvente que comprende un disolvente de tipo éster tal como acetato de etilo. De esta manera, por ejemplo, en esta forma de realización, el acetato de etilo puede utilizarse en solitario, o como un elemento de un sistema disolvente. A modo de ejemplo adicional, la reacción o reacciones pueden llevarse a cabo en un sistema disolvente de acetato de etilo y un disolvente etéreo, por ejemplo, tetrahidrofurano, en el que, por ejemplo, la relación en peso acetato de etilo:tetrahidrofurano es de aproximadamente 49:1 a aproximadamente 1:9. Por ejemplo, puede utilizarse un sistema disolvente que comprende acetato de etilo y tetrahidrofurano con relaciones en peso acetato de etilo:tetrahidrofurano de aproximadamente 49:1, 25:1, 9:1, 7:1, 5:1, 3:1, 2:1, 1,67:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:5 y 1:9. En una forma de realización preferente, la relación en peso acetato de etilo:tetrahidrofurano es preferentemente de aproximadamente 1:1 o mayor, es decir, por lo menos aproximadamente 1:1. Por ejemplo, puede utilizarse un sistema disolvente que comprende acetato de etilo y tetrahidrofurano con relaciones en peso acetato de etilo:tetrahidrofurano de aproximadamente 49:1, 25:1, 9:1, 7:1, 5:1, 3:1, 2:1, 1,67:1 y 1:1. En otra forma de realización preferente, la relación en peso acetonitrilo:tetrahidrofurano es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 9:1. En otra forma de realización más, la reacción o reacciones pueden llevarse a cabo en un sistema disolvente de un disolvente de tipo éster y un disolvente de tipo nitrilo, por ejemplo, acetato de etilo y acetonitrilo, en el que, por ejemplo, la relación en peso acetato de etilo:acetonitrilo es de aproximadamente 19:1 a aproximadamente 1:19, preferentemente de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:9. Por ejemplo, puede utilizarse un sistema disolvente que comprende acetato de etilo y acetonitrilo con relaciones en peso acetato de etilo:acetonitrilo de aproximadamente 19:1, 15:1, 9:1, 5:1, 3:1, 2:1, 1,67:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:5, 1:9, 1:15 y 1:19.
- La reacción o reacciones pueden llevarse a cabo en un intervalo de temperaturas comprendido, por lo general, entre aproximadamente 30 y aproximadamente 80°C durante un período de aproximadamente 1 a 24 horas. En una forma de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40 a 50°C, por ejemplo, de aproximadamente 45 a 50°C.
- Cuando el producto, C-V, precipita y se obtiene como un sólido, puede lavarse con cualquiera de los disolventes adecuados. En una forma de realización preferente, el producto se lava con un disolvente no etéreo. Por ejemplo, el producto se lava con un disolvente de tipo éster o nitrilo, por ejemplo, acetonitrilo o acetato de etilo.

#### ETAPA 6

- Puede prepararse 5,5'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)diimino]bis[N-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida] (C-VI) por tratamiento de 3,3'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)diimino]bis[cloruro de 5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo] (C-V) con 3-amino-1,2-propanodiol en presencia de una base adecuada.
- Puede utilizarse una variedad de bases adecuadas. En una forma de realización, la base es una base inorgánica seleccionada de entre hidróxidos de metales alcalinos o carbonatos de metales alcalinos. Ejemplos de hidróxidos de metales alcalinos son hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio. Ejemplos de carbonatos de metales alcalinos son carbonato de sodio, carbonato de potasio, o carbonato de litio. En otra forma de realización, la base es una base de tipo amina tal como trietilamina, diisopropilamina, hidróxido de tetrametilamonio o hidróxido de tetraetilamonio. Puede utilizarse una sola base o, de manera alternativa, puede utilizarse una combinación de bases. En una forma de realización preferente, se utiliza como base adecuada un hidróxido de metal alcalino.
- La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente que comprende un disolvente polar no acuoso. Los disolventes polares no acuosos ejemplares incluyen dimetilsulfóxido y disolventes de tipo amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o N-metilpirrolidona). En una forma de realización, por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en un sistema disolvente que comprende N,N-dimetilacetamida. De esta manera, por ejemplo, en esta forma de realización, la N,N-dimetilacetamida puede utilizarse en solitario, o como un elemento de un sistema disolvente. A modo de ejemplo adicional, la reacción puede llevarse a cabo en un sistema disolvente que comprende una mezcla de N,N-dimetilacetamida y un éter, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano y éter de metil-t-butilo, un éster, tal como acetato de etilo, o un nitrilo, tal como acetonitrilo.
- En general resulta preferente utilizar un exceso de 3-amino-1,2-propanodiol en relación con el C-V. Por ejemplo, se utilizarán aproximadamente de 2 a 3 equivalentes molares de ácido 3-amino-1,2-propanodiol por equivalente de C-V; siendo actualmente preferente de 2,4 a aproximadamente 2,6 equivalentes molares de ácido 3-amino-1,2-propanodiol por equivalente de C-V. Por lo general, la reacción se llevará a cabo a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y 60°C, preferentemente entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 30°C.
- En una forma de realización preferente, el 3,3'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)diimino]bis[cloruro de 5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo] (C-V) se disuelve en el disolvente y el 3-amino-1,2-propanodiol se introduce a continuación para formar la amida correspondiente. Se añade base, preferentemente hidróxido de sodio acuoso, para neutralizar

el subproducto, cloruro de hidrógeno, después de dejar reaccionar el C-V y el 3-amino-1,2-propanodiol durante un periodo, por lo general del orden de 10 a 120 minutos, preferentemente aproximadamente de 60 a 90 minutos. En general, se añaden de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares de base por mol de C-V; preferentemente, se añaden de 1,8 a 2,1 equivalentes molares de base por mol de C-V y se deja reaccionar la mezcla durante un periodo adicional de aproximadamente 1 a aproximadamente 18 horas. Posteriormente, el exceso de base se neutraliza preferentemente con un ácido, preferentemente ácido clorhídrico o ácido acético. En una forma de realización, la mezcla de reacción se concentra posteriormente, por ejemplo, por destilación al vacío, para eliminar una parte del disolvente, es decir, aproximadamente del 20 al 60%, y por lo general aproximadamente el 50% del disolvente. A continuación, puede precipitarse el producto, por ejemplo, añadiendo un disolvente no solubilizante seleccionado de entre agua, preferentemente agua desionizada, solución de NaCl del 10% al 15%, acetona, alcoholes (incluyendo, pero sin limitarse a, metanol, etanol, 2-propanol, y t-butanol), o combinación de los mismos para facilitar la precipitación del producto a partir de la mezcla concentrada. De manera alternativa, el producto puede aislarse añadiendo base para disolver la mayor parte de los sólidos y a continuación acidificando la mezcla con un ácido tal como ácido clorhídrico o acético para volver a precipitar el producto. A continuación, el sólido resultante puede aislarse por filtración.

#### ETAPA 7

Puede prepararse iosimenol por reacción de 5,5'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)diimino]bis[N-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida], C-VI, con un 3-halo-1,2-propanodiol, preferentemente 3-cloro-1,2-propanodiol, en un disolvente acuoso en presencia de un aditivo adecuado y una base adecuada. Por lo general, el 3-halo-1,2-propanodiol se utilizará en exceso molar en relación con el C-VI. Por ejemplo, en una forma de realización, se utilizarán aproximadamente de 2,5 a 5 equivalentes molares de 3-cloro-1,2-propanodiol por equivalente de C-VI, preferentemente de aproximadamente 3,75 a aproximadamente 4 equivalentes molares de 3-cloro-1,2-propanodiol por equivalente de C-VI.

Puede utilizarse una variedad de bases adecuadas. En una forma de realización, la base es una base inorgánica fuerte tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, hidróxido de bario, o hidróxido de estroncio. En otra forma de realización, la base es un carbonato tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio o carbonato de cesio. En otra forma de realización, la base es una base de tipo amina tal como trietilamina o diisopropilamina, hidróxido de tetrametilamonio o hidróxido de tetraetilamonio. Puede utilizarse una sola base o, de manera alternativa, puede utilizarse una combinación de bases. Por lo general, la base se utilizará en exceso molar en relación con el C-VI. Por ejemplo, en una forma de realización, se utilizarán aproximadamente de 2,5 a 5 equivalentes molares de base por equivalente de C-VI, preferentemente de aproximadamente 3,75 a aproximadamente 4 equivalentes molares de base por equivalente de C-VI. La base actualmente preferente es hidróxido de sodio.

En general, el aditivo adecuado puede ser cualquier sal de metal alcalinotérreo o metal alcalino de un haluro o ácido carboxílico C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o combinaciones de los mismos. Para los fines del aditivo para su uso en la reacción para producir iosimenol, el haluro está seleccionado de entre cloruro, bromuro o yoduro. Ejemplos de aditivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de cesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de estroncio, cloruro de bario, acetato de litio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de cesio, acetato de magnesio, acetato de calcio, acetato de estroncio, acetato de bario, o el bromuro, yoduro, formiato, propionato, 2-propenoato, butanoato, 2-metilpropanoato, pentanoato, 2,2-dimetilpropanoato o hexanoato equivalentes, o combinaciones de los mismos. En una forma de realización preferente, el aditivo es una sal de acetato o haluro divalente. Actualmente resulta preferente el cloruro de calcio. Por lo general, el aditivo se utilizará en exceso molar en relación con el C-VI. Por ejemplo, en una forma de realización, se utilizan aproximadamente de 3 a 5 equivalentes molares de aditivo por equivalente de C-VI, preferentemente aproximadamente 4 equivalentes molares de aditivo por equivalente de C-VI.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente acuoso a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 70°C, preferentemente de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C, durante un periodo de aproximadamente 4 a 24 horas, preferentemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 horas. Como se utiliza en el presente documento, disolvente acuoso se refiere a agua o a un sistema disolvente que contiene básicamente agua que comprende agua y por lo menos un codisolvente adecuado, tal como, por ejemplo, mono- o di-alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, por ejemplo, metanol, isopropanol y propilenglicol, y disolventes apróticos polares, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y N-metilpirrolidona. El pH de la mezcla de reacción será por lo general de aproximadamente 8 a aproximadamente 12, más preferentemente de aproximadamente 9 a aproximadamente 11.

Después de que la reacción ha avanzado hasta el grado deseado, puede interrumpirse la reacción con ácido para reducir el pH a aproximadamente 5 o menos; por lo general, la cantidad de ácido será de aproximadamente 1 a 2 equivalentes molares, preferentemente de aproximadamente 1,1 equivalentes molares de ácido por equivalente molar de producto. Los ácidos de interrupción adecuados incluyen ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización, a continuación se concentra la mezcla de reacción interrumpida, por ejemplo, por destilación al vacío, y se enfría. El producto, iosimenol, puede precipitarse a partir de la mezcla concentrada añadiendo un alcohol, por ejemplo metanol, etanol, 2-propanol, o t-butanol, acetona u otro disolvente no solubilizante, o combinaciones de los mismos. El producto puede purificarse adicionalmente por métodos  
5 convencionales de purificación de agentes de contraste de rayos X que son bien conocidos en la técnica.

Los siguientes ejemplos no limitativos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención.

Ejemplo 1: La sal de amonio del ácido 3-(aminocarbonil)-5-nitrobenzoico

10 Se cargó un reactor revestido de vidrio de 4.000 l con hidróxido de amonio al 22% (2.300 l) y ácido 5-nitro-1,3-benceno dicarboxílico, 1-metiléster (400 kg). Se calentó la mezcla de reacción a 40-45°C con agitación durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a < 10°C. El producto precipitado se aisló por filtración. Se lavaron los sólidos con hidróxido de amonio frío al 29% (160 l) seguido de agua fría (106 l). Los sólidos se secaron a 55°C.  
15 Esto proporcionó 288 kg de la sal de amonio del ácido 3-(aminocarbonil)-5-nitrobenzoico con un ensayo del 95% p/p y una pureza cromatográfica del 99,4% de área.

Ejemplo 2: Ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)benzoico

20 Se cargó inicialmente un reactor revestido de vidrio de 4.000 l con agua (913 l) y un 50% (2,5 kg) de catalizador Pd/C húmedo al 5%. A continuación, se cargó el reactor con ácido 3-(aminocarbonil)-5-nitrobenzoico (246 kg) y se lavaron las paredes de la cuba con agua adicional (487 l). Se calentó la mezcla de reacción a 65-70°C. Se purgó el reactor con N<sub>2</sub> y a continuación con H<sub>2</sub>. Se fijó la presión de H<sub>2</sub> a 20-35 psig y se hizo reaccionar el compuesto con ≈ 85 m<sup>3</sup> de H<sub>2</sub> durante ≈ 3 horas. A continuación se purgó el reactor con N<sub>2</sub> y se enfrió la mezcla de reacción a 40°C.  
25 Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 8 con NaOH al 30%. Se filtró el catalizador de la mezcla de reacción y se lavó el catalizador con agua (55 l). El agua de lavado se añadió de nuevo al reactor. La solución resultante contenía ≈ 213 kg de ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)benzoico que tenía una pureza cromatográfica del 98,7% de área.

30 Se preparó un tampón de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> cargando agua (200 l) y NaOH al 30% (428 kg) en una cuba separada. Mientras se enfriaba, se añadió H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 85% (187 kg) a ≈ 40°C. Se transfirió el tampón de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> a la cuba de reacción que contenía el ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)benzoico. La solución tamponada de ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)benzoico se utilizó en el Ejemplo 3 sin transformaciones adicionales.

Ejemplo 3: Ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoico húmedo

35 Se prepararon 0,4 kg/l de solución ICl (1740 l). Se cargó un reactor revestido de vidrio de 4.000 l con agua (2.935 l) y la solución tampón de ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)benzoico (178 l) del Ejemplo 2. Se calentó la mezcla de reacción a 75°C y se añadió H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 85% (193 l). Se añadieron, durante 1 hora, la solución de ICl y la solución tampón de ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)benzoico restante del Ejemplo 2. Se agitó la mezcla de reacción a 75°C  
40 durante ≈ 2 horas. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a 40°C para proporcionar un producto sólido.

Se lavó el producto sólido con una solución de HCl al 0,01% (15.600 l), a continuación con una solución de HCl al 0,01% (15.600 l) que contenía NaHSO<sub>3</sub> (16,2 kg) y finalmente con otra solución de HCl al 0,01% (15.600 l). Se disolvió el producto sólido añadiendo solución de NaOH la 30% (110 l) para llevar el pH a ≈ 11. Después de calentar la solución a 55°C, se ajustó su pH a 6 con ácido acético. La solución se decoloró con carbón vegetal (22 kg). Se eliminó el carbón vegetal por filtración y se añadió etanol absoluto (600 l). Se precipitó el producto añadiendo HCl al 15% (238 l) a pH 1,7. El ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoico bruto se recogió por filtración y se lavó con agua (386 l). El producto húmedo bruto, ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoico, tenía una  
45 pureza cromatográfica del 98,2% de área.

50 Se disolvió el ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoico húmedo bruto en agua (2.080 l) añadiendo NaOH al 50% (120 l) para dar un pH de 11. Se ajustó el pH de la solución a 6 añadiendo ácido acético (9 kg). Se decoloró la solución con carbón vegetal (22 kg) a 80°C. Se separó por filtración el carbón y se enfrió la solución a 55°C. Se añadió etanol absoluto (600 l) y se precipitó el producto añadiendo HCl al 15% (238 l) a pH 1,7. El ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoico húmedo purificado se recogió por filtración y se lavó con agua (386 l). El producto (605 kg) tenía una pureza cromatográfica del 98,8% de área.  
55

Ejemplo 4: Ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoico seco

60 Se cargó un reactor revestido de vidrio de 4.000 l con ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoico húmedo purificado (625 kg) y tolueno (2.700 kg). Se calentó la mezcla a reflujo y se eliminó el agua por destilación. A continuación se enfrió la mezcla a 30°C y el producto húmedo de tolueno se aisló por filtración. Se secó el producto húmedo de tolueno a 60°C para dar 361,4 kg de ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoico seco que tenía una pureza cromatográfica del 99,0% de área.  
65

## Ejemplo 5: Cloruro de 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo

Se cargó un reactor revestido de vidrio de 4.000 l con acetato de etilo (2.250 kg), ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoico (1.125 kg) y tetrametilurea (4,75 kg). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó a 74°C. Se cargó cloruro de tionilo (528 kg) durante 1 hora. La mezcla de reacción se mantuvo a 74°C durante 12 horas. Mientras se enfriaba a 45°C, se cargó acetato de etilo adicional (180 kg). Se cargó agua (73 kg) durante 1 hora y se enfrió la mezcla de reacción a 28°C. Después de agitar durante 7 horas, se aisló el producto sólido por filtración y se lavaron los sólidos con acetato de etilo (250 kg). Después de secar a 40°C al vacío, se aislaron 927 kg de cloruro de 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo que tenían una pureza cromatográfica del 92,4% de área.

## Ejemplo 6: 3,3'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)diimino]bis[cloruro de 5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo]

Se cargó un reactor revestido de vidrio de 4.000 l con THF (2.880 kg) y cloruro de 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo (540 kg). Se calentó la mezcla de reacción a 45°C y se agitó hasta que se disolvieron los sólidos. A continuación se cargó ácido malónico (47 kg). En una segunda cuba se disolvió  $\text{PCl}_3$  (68 kg) en THF (260 kg). La solución de  $\text{PCl}_3$ /THF se cargó a la mezcla de reacción durante 3 horas y se agitó la mezcla de reacción a 45°C durante 1 hora adicional. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a 25°C y se agitó durante 2 horas. Se recogió el producto por filtración y se lavaron los sólidos con THF (100 kg). Se secó el producto a 60°C al vacío para dar 455 kg de 3,3'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)diimino]bis[cloruro de 5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo], que tenía una pureza cromatográfica del 92,5% de área.

Ejemplo 7: Preparación de 3,3'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)diimino]bis[cloruro de 5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo] (C-V) en acetonitrilo, acetato de etilo, 1,2-dimetoxietano (DME) y tetrahidrofurano (THF) a diversas relaciones de disolvente

Procedimiento general: se cargó acetonitrilo anhidro (153 ml para la reacción convencional) en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador superior, una sonda de temperatura, un embudo de adición, un condensador y una manta de nitrógeno. Se añadieron, con agitación, cloruro de 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo (C-IV) (25,0 g, 43,4 mmol) y ácido malónico (2,31 g, 22,2 mmol). Se calentó la solución a 70-80°C, y se añadió, gota a gota, una solución de  $\text{PCl}_3$  (3,28 g, 23,8 mmol) en 13 ml de acetonitrilo anhidro durante 10 a 15 minutos. Después de finalizar la adición, se calentó la mezcla durante 4 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se filtró al vacío a través de papel Whatman #4, se lavó con acetonitrilo anhidro (86 ml), y se secó al vacío a 30-40°C. Se analizó el sólido final para determinar el % p/p de ensayo por yodometría. La pureza se determinó mediante análisis de HPLC en una columna Licosphere DIOL 100 5 $\mu$  a 265 nm utilizando un gradiente compuesto por acetato de etilo, hexano, y THF.

Este procedimiento se ajustó para utilizar diversas combinaciones de acetonitrilo, acetato de etilo, DME y THF tal como se expone en la Tabla 1. Todas las reacciones realizadas utilizando cualquier combinación de acetonitrilo, utilizaban acetonitrilo como disolvente para el  $\text{PCl}_3$  y como disolvente de lavado; para las reacciones con acetato de etilo o acetato de etilo/THF, el acetato de etilo se utilizó como diluyente y disolvente de lavado. Para la reacción con 1,2-dimetoxietano, el DME se utilizó como diluyente y disolvente de lavado.

Tabla 1. Efecto de las condiciones de la reacción de C-V sobre el rendimiento y la calidad cuando se utiliza acetonitrilo, acetato de etilo o THF como disolvente o codisolvente. El volumen total de disolvente se da en ml/g de C-IV. Los rendimientos están corregidos para el ensayo de C-V. Las purezas del componente se dan en % de área y están sin corregir.

Expt.	Proporción de ACN	Proporción de THF	Disolvente total (ml/g)	Rendimiento (corr.)	C-V	Monoácido de C-V	C-IV	Compuesto intermedio de C-V
1	0	1	6	86,7	93,2	5,0	nd	nd
2	1	1	12	83,6	93,7	5,1	0,03	0,07
3	3	1	12	83,6	93,1	5,3	0,04	0,34
4	5	3	16	82,9	93,7	5,2	0,01	0,04
5	9	1	6	87,2	87,8	2,2	0,19	4,7
6	98	2	6	85,8	89,4	4,5	0,14	4,1
7	1	0	12	87,1	84,1	6,4	0,28	7,1
8	1	0	12	87,2	85,1	6,0	0,22	6,4
9	1	0	6	88,6	84,0	5,8	0,55	7,3
10	1	0	6	90,5	83,2	6,3	0,30	7,4
11	1	0	6	93,9	84,6	5,3	0,68	6,5
12	1	0	24	84,9	89,4	5,8	0,08	3,5
13	1 EtOAc	0	6	91,8	86,3	4,2	1,1	6,1
14	1 EtOAc	1	12	87,5	93,0	5,1	0,01	0,29
15	1	1 EtOAc	12	96,1	89,0	3,7	0,38	5,5

Expt.	Proporción de ACN	Proporción de THF	Disolvente total (ml/g)	Rendimiento (corr.)	C-V	Monoácido de C-V	C-IV	Compuesto intermedio de C-V
16	1 DME	0	6	94,2	96,0	3,2	0,08	0,52

nd = no detectado.  
 Monoácido de C-V = 3-(aminocarbonil) ácido 5-[[3-[[3-(aminocarbonil)-5-(clorocarbonil)-2,4,6-triyodofenil]amino]-1,3-dioxopropil]amino]-2,4,6-triyodobenzoico  
 Compuesto intermedio de C-V = cloruro de 3-carbamoil-5-(3-cloro-3-oxopropanamido)-2,4,6-triyodobenzoilo

Se determinó la distribución granulométrica *in situ* en las series experimentales seleccionadas de la Tabla 1 utilizando un medidor de la reflectancia del haz focalizado (FBRM) con una sonda insertada en las muestras de reacción agitadas. Los resultados se muestran en las figuras 2 a 5. Los resultados demostraron que el uso de disolventes de tipo nitrilo y éster, en solitario o en mezclas con disolventes etéreos, producen un producto que tiene un mayor tamaño de partícula que el producto producido utilizando disolventes etéreos en solitario. Utilizando mezclas de disolventes de tipo nitrilo con disolventes etéreos, el tamaño de partícula aumenta generalmente a medida que aumenta la relación nitrilo:disolvente etéreo.

Las observaciones cualitativas de la velocidad de filtración demostraron que se producía una mejora significativa de la filtrabilidad a relaciones ACN:THF de 9:1 y mayores (Expt. 5). Cualitativamente, sólo se observó una ligera mejora de la filtrabilidad a relaciones ACN:THF menores sometidas a ensayo, pero incluso pequeñas mejoras sobre el producto producido utilizando THF puro pueden dar como resultado reducciones significativas en los tiempos de los ciclos de filtración.

Los resultados de la Tabla 1 demuestran también que los perfiles de impurezas son mejores con menores relaciones ACN:THF, es decir, el perfil de impurezas a ACN:THF 3:1 es significativamente mejor que el perfil de impurezas a ACN:THF 9:1. Es probable que la combinación óptima del perfil de impurezas y la filtrabilidad ocurra en algún lugar entre las relaciones de ACN:THF de 3:1 y 9:1.

Ejemplo 8: 5,5'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)diimino]bis[N-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida]

Se cargó un reactor revestido de vidrio de 4.000 l con N,N-dimetilacetamida (968 kg) y 3,3'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)diimino]bis[cloruro de 5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo] (515 kg). En una cuba separada, se disolvió 3-amino-1,2-propanodiol (81 kg) en N,N-dimetilacetamida (127 kg). Se añadió la solución de 3-amino-1,2-propanodiol/N,N-dimetilacetamida a la mezcla de reacción agitada a 22°C y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. A continuación, se añadió NaOH al 30% (123 kg) para dar un pH > 9. Se añadió HCl al 37% (23 kg) a la mezcla de reacción para dar un pH < 7. Se calentó la mezcla de reacción manteniendo la camisa del reactor a 100°C y se separaron por destilación al vacío ≈ 230 kg de N,N-dimetilacetamida. Se añadió agua (2.680 kg) al residuo y se agitó a 60°C. A continuación, se añadió NaOH al 30% (100 kg) para disolver los sólidos a pH > 13. A continuación, se añadió HCl al 37% (105 kg) para precipitar el producto a pH < 3,5. Se aisló el producto sólido por filtración y se lavó con agua (500 kg). Se secó el producto a 60°C al vacío para dar 396 kg de 5,5'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)diimino]bis[N-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida] que tenía una pureza cromatográfica del 86,5% de área.

Ejemplo 9: 5,5'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)bis[(2,3-dihidroxiopropil)imino]]bis[N-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida] (losimenol) bruto

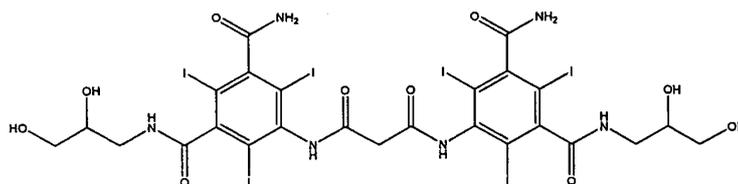
Se preparó una solución de CaCl<sub>2</sub> por disolución de CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (233 kg) en agua (723 kg). Se preparó una solución de 3-cloro-1,2-propanodiol (CPD) disolviendo 3-cloro-1,2-propanodiol (176 kg) en agua (176 kg). Se cargó el reactor revestido de vidrio de 4.000 l con agua (907 kg) y 5,5'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)diimino]bis[N-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida] (563 kg). Se ajustó el pH de la suspensión entre 5,5 y 7,0 con HCl al 37% o NaOH al 30% según fuese necesario. Se cargó a la mezcla de reacción una solución de NaOH al 50% (128 kg) mientras se mantenía su temperatura a ≤ 30°C. Se cargaron a la mezcla de reacción la solución de CaCl<sub>2</sub>/agua y a continuación la solución de CPD/agua. A continuación se calentó la mezcla de reacción a 50°C y se agitó durante ≈ 6 horas. Se añadió NaOH al 50% según fuese necesario para mantener el pH de la reacción a ≈ 10. Al finalizar la reacción, se añadió ácido acético (28 kg) para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 5. Utilizando una temperatura de camisa de 75°C, se separó por destilación al vacío el agua (1.682 kg). Mientras se enfriaba a 10°C, se añadió etanol (2.585 kg) al residuo en la cuba de reacción. Después de agitar a 10°C durante 2 horas, se recogió el sólido bruto por filtración. Se lavaron los sólidos con etanol (500 kg). Se secó el sólido bruto a 55°C al vacío para dar 783 kg de 5,5'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)bis[(2,3-dihidroxiopropil)imino]]bis[N-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida] bruto. El producto bruto contenía un 55% p/p de 5,5'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)bis[(2,3-dihidroxiopropil)imino]]bis[N-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida] que tenía una pureza cromatográfica del 77% de área.

Ejemplo 10: 5,5'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodiol)bis[(2,3-dihidroxiopropil)imino]]bis[N-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida] (losimenol) purificado

Se añadió iosimenol bruto (329 kg) a agua (1.600 l) para dar una mezcla que contenía  $\approx$  200 kg de iosimenol,  $\approx$  60 kg de impurezas relacionadas y  $\approx$  140 kg de sales. Las impurezas orgánicas e inorgánicas insolubles se eliminaron por filtración lo que proporcionó una solución que contenía iosimenol, impurezas inorgánicas e impurezas orgánicas solubles. Su conductividad fue de 64.000  $\mu$ S/cm. La solución se sometió a nanofiltración para concentrar la solución y para eliminar las sales y las impurezas orgánicas de bajo peso molecular. El iosimenol no pasaba a través de la membrana, sino que se quedaba en el retenido. El retenido contenía  $\approx$  200 kg de iosimenol que tenía una pureza cromatográfica del 78,5% de área y una conductividad de 2.400  $\mu$ S/cm. Las sales y las impurezas orgánicas de bajo peso molecular pasaban a través de la membrana y estaban en el permeado. La solución de iosimenol desalada se desionizó haciéndola pasar a través de una resina de intercambio de iones de ácido fuerte y una resina de intercambio de iones de base fuerte. A continuación se decoloró con carbón vegetal y se concentró para dar una solución desionizada que contenía  $\approx$  200 kg de iosimenol que tenía una pureza cromatográfica del 85,2% de área y una conductividad de 13  $\mu$ S/cm. Se purificó la solución iosimenol desionizada por cromatografía en fase inversa utilizando agua o agua/metanol para eluir el producto de la columna. Las fracciones purificadas se concentraron, se sometieron a ultrafiltración utilizando una membrana con un punto de corte de 10.000 Dalton de peso molecular y se secaron por pulverización para producir 160 kg de iosimenol con una pureza cromatográfica del 95% de área.

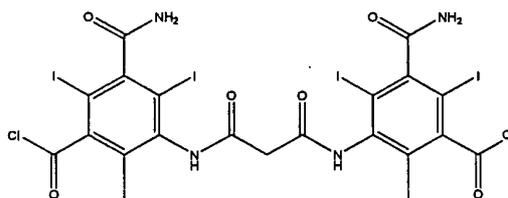
## REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de iosimenol, comprendiendo el proceso la reacción de 5,5'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodii)diimino]bis[N-(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida], C-VI, con un 3-halo-1,2-propanodiol en un disolvente acuoso, en presencia de una base y un aditivo adecuados, en el que C-VI tiene la fórmula:



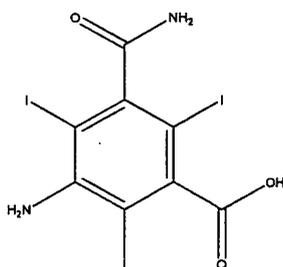
C-VI

2. Proceso según la reivindicación 1 en el que el 3-halo-1,2-propanodiol es 3-cloro-1,2-propanodiol.
- 10 3. Proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que el aditivo está seleccionado de entre una sal de metal alcalino o metal alcalinotérreo de un haluro o ácido carboxílico C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o combinaciones de los mismos; en el que el haluro está seleccionado de entre cloruro, bromuro o yoduro.
- 15 4. Proceso según la reivindicación 3 en el que el aditivo está seleccionado de entre cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de cesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de estroncio, cloruro de bario, o el bromuro, yoduro o acetato equivalentes, o combinaciones de los mismos.
5. Proceso según la reivindicación 4 en el que el aditivo es cloruro de calcio.
- 20 6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el disolvente acuoso es agua.
7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la base es hidróxido de sodio.
- 25 8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el proceso comprende adicionalmente la preparación de 5,5'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodii)diimino]bis[N-(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida], (C-VI), por reacción de 3,3'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodii)diimino]bis[cloruro de 5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo] (C-V) con 3-amino-1,2-propanodiol en presencia de una base en el que C-V tiene la fórmula:



C-V

- 30 9. Proceso según la reivindicación 8 en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar no acuoso seleccionado de entre disolventes de tipo amida o dimetilsulfóxido.
10. Proceso según la reivindicación 8 o la reivindicación 9 en el que la base es hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, trietilamina o diisopropiletilamina, hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de tetraetilamonio, o una combinación de los mismos.
- 35 11. Proceso según la reivindicación 9 o la reivindicación 10 en el que el disolvente es N,N-dimetilacetamida y la base es hidróxido de sodio.
- 40 12. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que el proceso comprende adicionalmente la preparación de C-V por tratamiento de cloruro de 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo (C-IV) con dicloruro de malonilo.
- 45 13. Proceso según la reivindicación 12 en el que el proceso comprende adicionalmente la preparación de cloruro de 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo (C-IV) por tratamiento de ácido 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoico (C-III) con un reactivo de cloración en presencia de un catalizador en el que C-III tiene la fórmula:



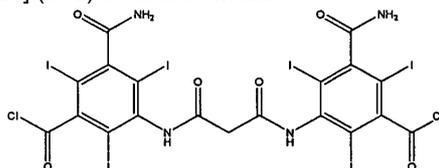
**C-III**

14. Proceso según la reivindicación 13 en el que el reactivo de cloración es cloruro de tionilo.

5 15. Proceso según la reivindicación 13 o la reivindicación 14 en el que el catalizador es un catalizador de tipo amida o amina.

16. Proceso según la reivindicación 15 en el que el catalizador es tetrametilurea, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidona, 4-dimetilaminopiridina, o una combinación de los mismos.

10 17. Proceso para la preparación de 3,3'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodii)diimino]bis[N-(2,3-dihidroxi)propil]-2,4,6-triyodo-1,3-benzenodicarboxamida], (C-VI), por reacción de 3,3'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodii)diimino]bis[cloruro de 5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo] (C-V) con 3-amino-1,2-propanodiol en presencia de una base inorgánica seleccionada de entre hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, o combinaciones de los mismos y un disolvente polar no acuoso adecuado en el que el 3,3'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodii)diimino]bis[cloruro de 5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo] (C-V) tiene la fórmula:



**C-V**

18. Proceso según la reivindicación 17 en el que el disolvente comprende un disolvente polar no acuoso seleccionado de entre disolventes de tipo amida o dimetilsulfóxido.

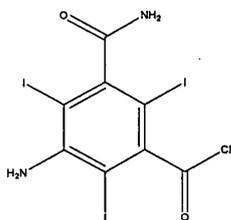
20 19. Proceso según la reivindicación 17 o la reivindicación 18 en el que la base es hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, o una combinación de los mismos.

25 20. Proceso según la reivindicación 18 o la reivindicación 19 en el que el disolvente es N,N-dimetilacetamida y la base es hidróxido de sodio.

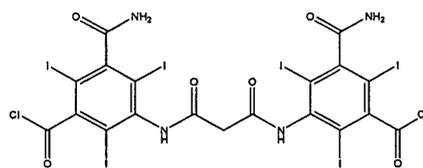
21. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, que comprende adicionalmente:

30 concentrar la mezcla de reacción de C-VI para eliminar una parte del disolvente polar no acuoso, y poner en contacto la mezcla de reacción concentrada con un disolvente no solubilizante seleccionado de entre agua, solución de NaCl del 10% a 15%, acetona, alcoholes, o combinaciones de los mismos.

35 22. Proceso para la preparación de 3,3'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodii)diimino]bis[cloruro de 5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo] (C-V) que comprende hacer reaccionar cloruro de 3-amino-5-(aminocarbonil)-2,4,6-triyodobenzoilo (C-IV) con dicloruro de malonilo, en un disolvente que comprende un disolvente de tipo éster adecuado, un disolvente de tipo nitrilo adecuado o mezclas de los mismos, en el que C-V y C-IV tienen las fórmulas:



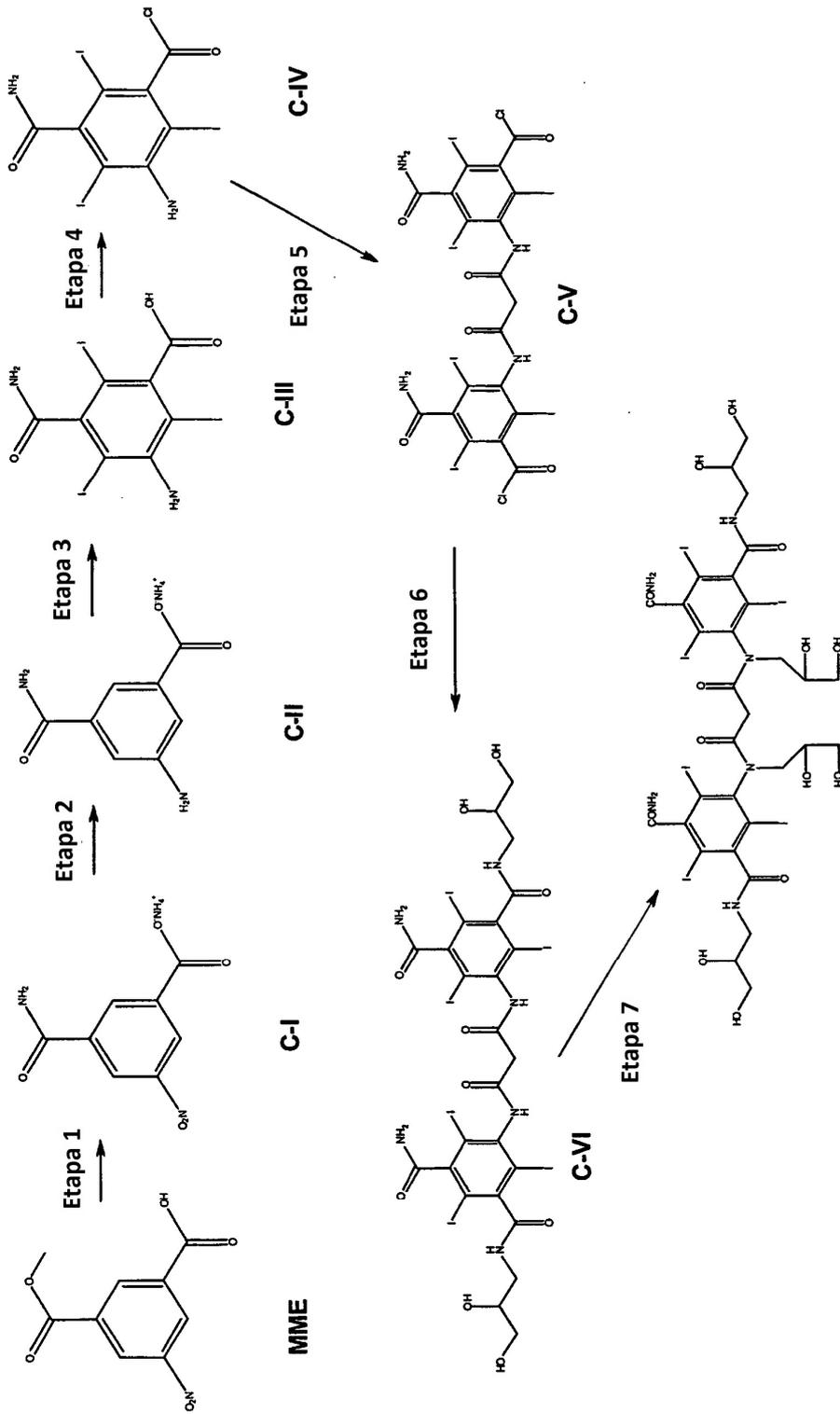
**C-IV**



**C-V**

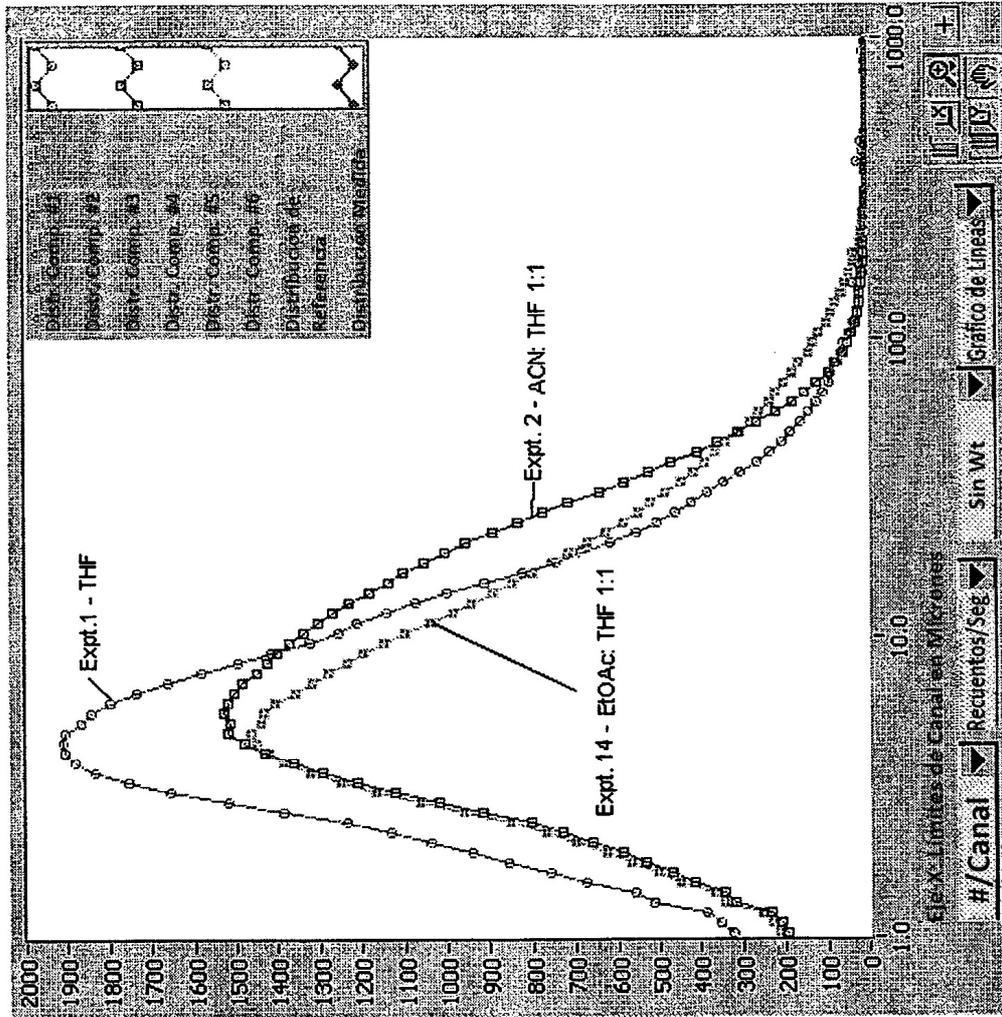
23. Proceso según la reivindicación 22 en el que el disolvente comprende adicionalmente un disolvente etéreo adecuado.
- 5 24. Proceso según la reivindicación 22 o la reivindicación 23 en el que el disolvente está seleccionado de entre acetonitrilo, acetato de etilo, una mezcla de acetonitrilo y tetrahidrofurano, una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano, una mezcla de acetonitrilo y 1,2-dimetoxietano, una mezcla de acetato de etilo y 1,2-dimetoxietano, o una mezcla de acetonitrilo y acetato de etilo.
- 10 25. Proceso según la reivindicación 24 en el que el disolvente está seleccionado de entre acetonitrilo, acetato de etilo, una mezcla de acetonitrilo y tetrahidrofurano, una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano, o una mezcla de acetonitrilo y acetato de etilo.
- 15 26. Proceso según la reivindicación 25 en el que el disolvente comprende acetonitrilo o una mezcla de acetonitrilo y tetrahidrofurano.
- 20 27. Proceso según la reivindicación 26 en el que el disolvente es una mezcla de acetonitrilo y tetrahidrofurano en el que la relación en peso acetonitrilo:tetrahidrofurano es de 1:9 a 49:1.
- 25 28. Proceso según la reivindicación 27 en el que la relación en peso acetonitrilo:tetrahidrofurano es de 1:1 a 49:1.
29. Proceso según la reivindicación 25 en el que el disolvente es acetato de etilo o una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano.
30. Proceso según la reivindicación 29 en el que el disolvente es una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano en el que la relación en peso acetato de etilo:tetrahidrofurano es de 1:9 a 49:1.
31. Proceso según la reivindicación 30 en el que la relación en peso acetato de etilo:tetrahidrofurano es de 1:1 a 49:1.

Esquema de Reacción 1

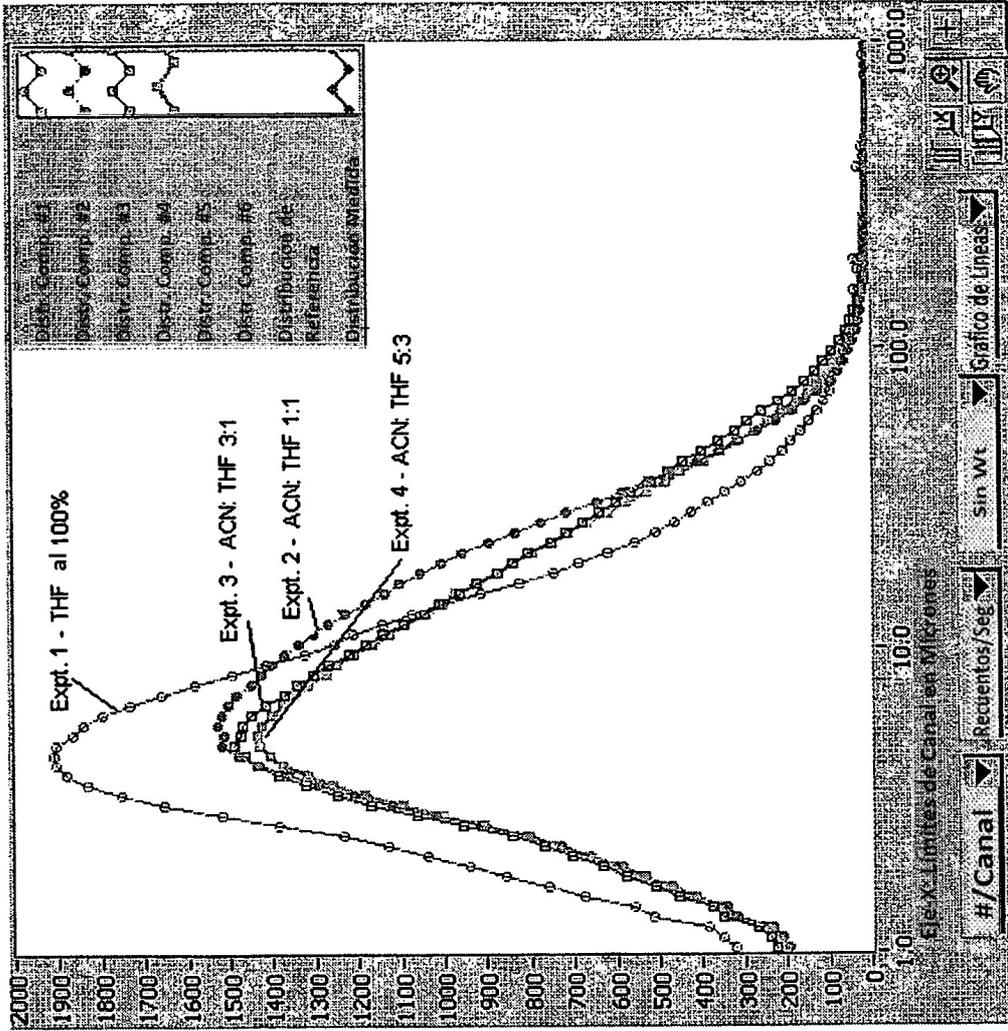


losimanol

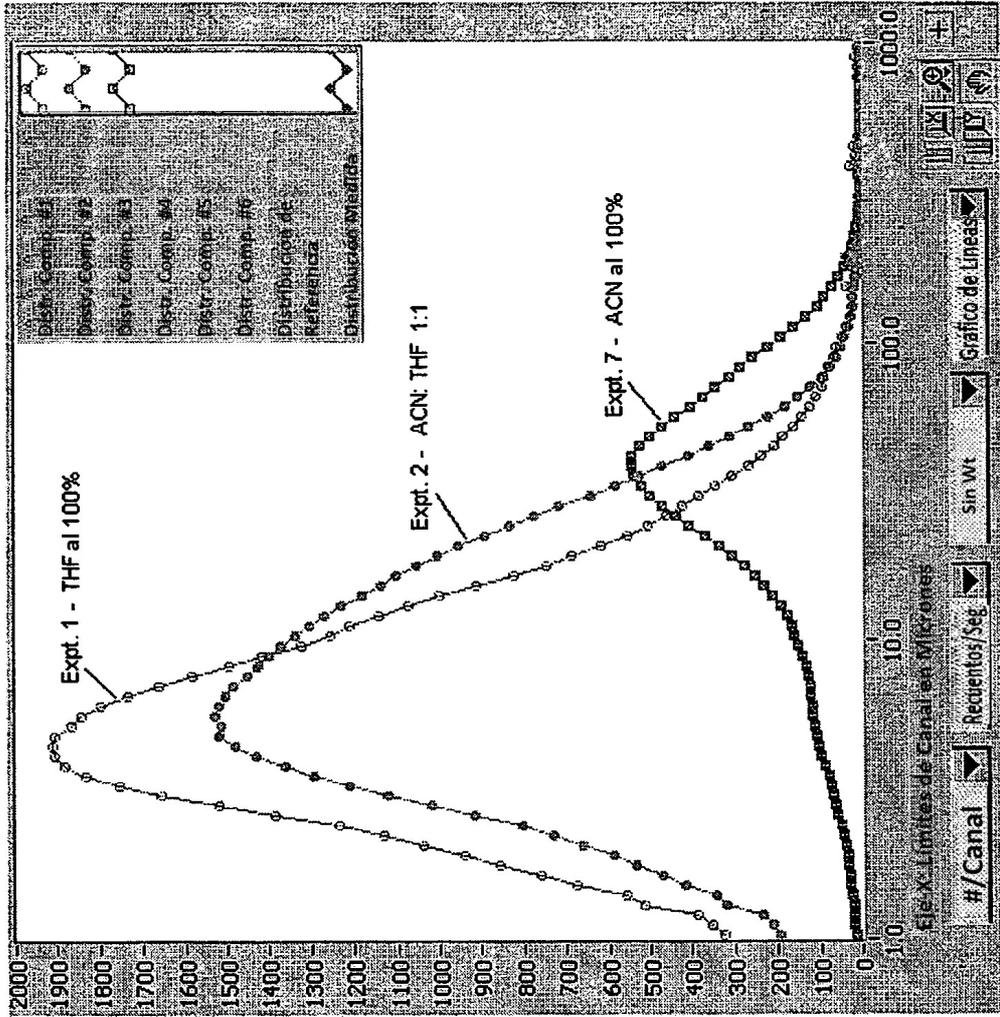
FIG. 1



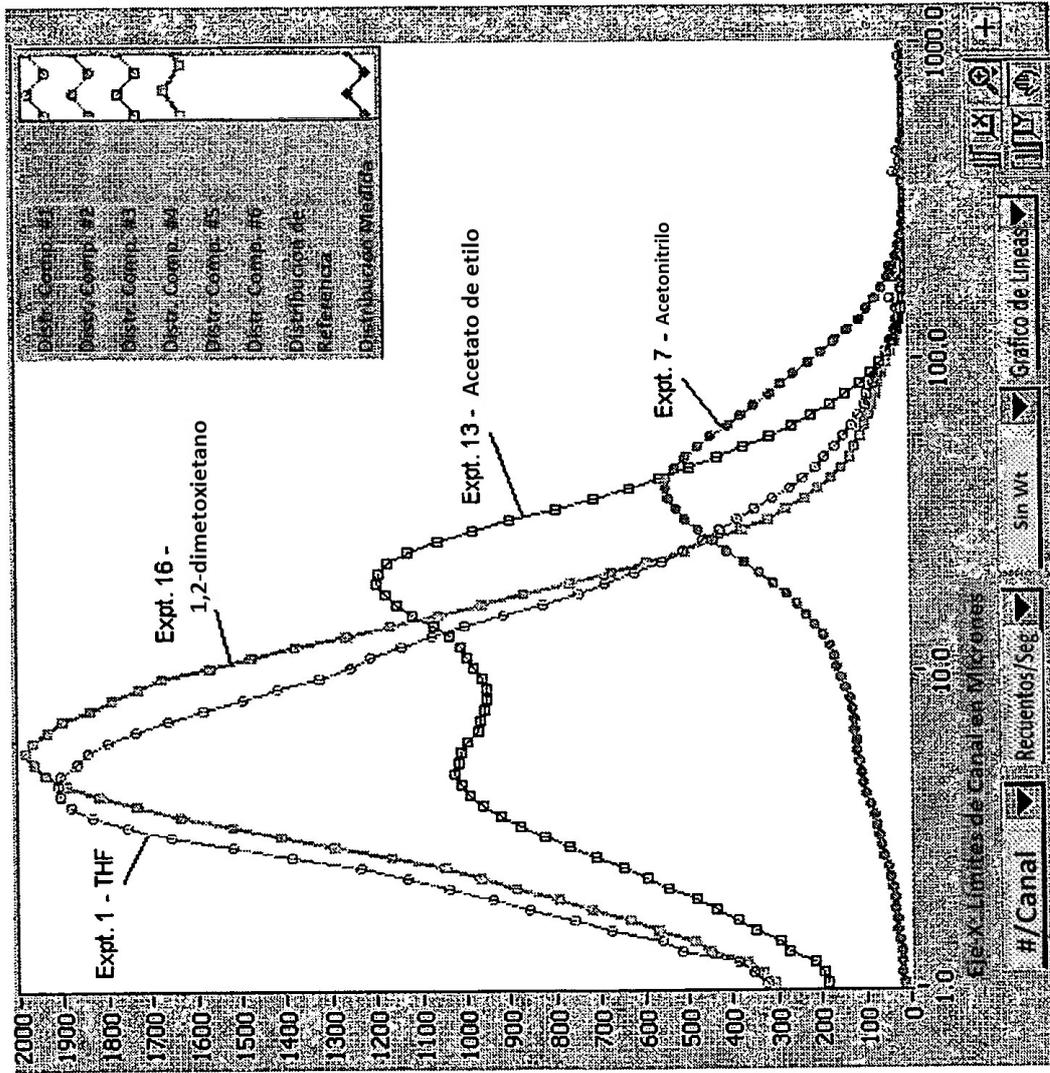
**FIG. 2.** Comparación de las distribuciones granulométricas de las reacciones C-V utilizando THF al 100%; acetato de etilo:THF 1:1, y acetonitrilo: THF 1:1.



**FIG. 3.** Comparación de las distribuciones granulométricas de las reacciones C-V utilizando THF al 100%; acetonitrilo: THF 1:1, acetonitrilo: THF 3:1, y acetonitrilo: THF 5:3



**FIG. 4.** Comparación de las distribuciones granulométricas de las reacciones C-V utilizando THF al 100%; acetonitrilo: THF 1:1 y acetonitrilo al 100%



**FIG. 5.** Comparación de las distribuciones granulométricas para las reacciones C-V en THF, acetonitrilo, acetato de etilo, y 1,2-dimetoxietano