

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 149**

51 Int. Cl.:

C25B 1/24 (2006.01)

C07C 227/16 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2010 E 10735230 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2451994**

54 Título: **Proceso para la preparación de un agente de yodación**

30 Prioridad:

07.07.2009 IT MI20091201

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.02.2014

73 Titular/es:

**BRACCO IMAGING SPA (100.0%)
Via Egidio Folli 50
20134 Milan, IT**

72 Inventor/es:

**ANELLI, PIER LUCIO;
VISCARDI, CARLO FELICE;
DELOGU, PIETRO;
GOFFREDI, FABRIZIO;
NARDELLI, ALFONSO y
GIOVENZANA, GIOVANNI BATTISTA**

74 Agente/Representante:

BALLESTER CAÑIZARES, Rosalía

ES 2 443 149 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

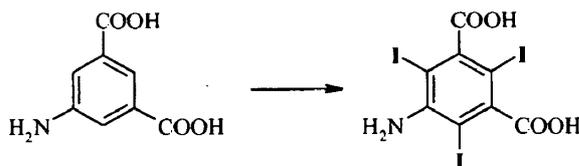
Proceso para la preparación de un agente de yodación

[0001] En general, la presente invención hace referencia a un proceso para la preparación de un agente de yodación. Más en concreto, la invención se refiere a un proceso para la preparación electroquímica de cloruro de yodo (ICI), un agente de yodación útil para la síntesis de compuestos orgánicos yodados, como derivados de 2, 4, 6- triyodofenil, que se pueden utilizar como agentes de contraste o como precursores en la síntesis de los mismos.

Antecedentes

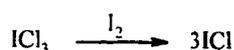
[0002] Los medios de contraste (o agentes de contraste) y su uso en el diagnóstico presentado se describen ampliamente en la bibliografía.

[0003] En concreto, los derivados aromáticos yodados están entre los tipos de compuestos que encuentran una aplicación como agentes de contraste en técnicas de diagnóstico que se basan en la absorción de los rayos X por los tejidos u órganos (es decir, radiografía, tomografía). Entre estos derivados aromáticos yodados cabe mencionar, entre otros, lohexol (GB 1.548.594- Nyegaard & Co. A / S) loversol (EP 83964- Mallinckrodt Inc.), lopamidol (GB 1, 472, 050- Bracco) y lomeprol (EP 365541- Bracco). Estos agentes de contraste yodados se preparan por varias vías sintéticas descritas en la bibliografía, por las que algunas de dichas vías sintéticas comprenden la poli-yodación de un intermedio aromático, en particular, un intermedio derivado de anilina o fenol, por medio de diferentes agentes de yodación. Más específicamente, EP773923 (Bracco) describe la yodación del ácido 5-amino-1,3-bencenodicarboxílico con cloruro de yodo (ICI) en presencia de ácido clorhídrico, para obtener el derivado triyodo correspondiente según el siguiente esquema:

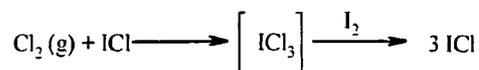


[0004] También se describe un enfoque prácticamente similar para la yodación del ácido 5-hidroxi- 1,3-bencenodicarboxílico como se explica, por ejemplo en EP 782562 (Bracco).

[0005] El ICl puede prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, algunos de los cuales contemplan la formación de especies cloradas de I (III), normalmente ICl_3 , y la posterior conversión del intermedio obtenido de ese modo, por la adición de I_2 molecular, como se presenta esquemáticamente a continuación:



[0006] Entre los posibles métodos para generar ICl_3 debería mencionarse, por ejemplo, el uso de $KClO_3$ por la reacción con I_2 en presencia de ácido clorhídrico (Acta Chim. Slovo. 2000, 47, 89-90) o la preparación según JP 1141803 (Mitsui Toatsu Chemicals) que requiere el uso de cloro gaseoso como reactivo inicial:



[0007] Aunque esta última vía posibilita la producción de ICl con un alto grado de pureza, el uso de cloro gaseoso, especialmente en una aplicación a escala industrial, requiere precauciones y sistemas de seguridad estrictos por la toxicidad y riesgo de ese gas.

[0008] Como ventaja, hemos descubierto ahora un proceso para la preparación de ICl de alto rendimiento y alta pureza, que no necesita el uso de cloro gaseoso, evitando así los inconvenientes anteriormente mencionados normalmente relacionados con el uso de grandes volúmenes de cloro.

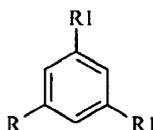
Resumen de la invención

[0009] Un primer aspecto de la presente invención es un proceso que comprende las etapas de:

- a. oxidar por vía electroquímica 1 mol de ICl de partida en una solución acuosa ácida para producir un derivado intermedio con un estado de oxidación del yodo igual a (III),

- b. hacer reaccionar ese derivado intermedio con yodo, y
c. obtener 3 moles de ICl.

- 5 **[0010]** La oxidación electroquímica se realiza en una celda electrolítica en la que el compartimento anódico y el catódico están separados por un separador permeable a los iones. El separador preferido es una membrana permeable a los aniones o cationes, en el que las membranas aniónicas están hechas de un *núcleo* polimérico como poliamida, poliéster, poliestireno, polivinil benceno y similares. Las membranas catiónicas preferidas son, p.ej., las membranas fluorocarbonadas poliméricas como politetrafluoroetileno (PTFE), copolímeros de tetrafluoro etileno-perfluoropropileno (FEP), copolímeros de tetrafluoroetileno-perfluoroalcoxi (PFA), copolímeros de etileno-tetrafluoroetileno (ETFE) y polivinilideno fluoruro (PVDF) y similares.
- 10 **[0011]** El electrodo en el compartimento catódico se selecciona de aquellos conocidos en la técnica, normalmente, un electrodo de grafito, mientras que el compartimento anódico está hecho preferentemente de: platino, grafito o, más preferentemente, grafito modificado e incluso más preferentemente, carbono cristalino o carbono vítreo.
- 15 **[0012]** En un modo de realización preferido de la invención, el proceso se lleva a cabo por medio de una celda electrolítica en la que el compartimento anódico y catódico son del mismo material, por ejemplo, grafito o grafito modificado o carbono cristalino.
- [0013]** En el ánodo, la solución comprende una cantidad inicial de ICl, normalmente presente como solución clorhídrica, en concentraciones que oscilan de aproximadamente 5% a aproximadamente 50%, preferentemente de aproximadamente 18 a aproximadamente 36%.
- 20 **[0014]** En el cátodo, la solución comprende agua o un alcohol (C₁-C₄) lineal o ramificado en una mezcla con un ácido inorgánico fuerte, la concentración del ácido inorgánico que oscila de 5% a 50% en peso con respecto a la suma del ácido y el agua. En concreto, se prefieren concentraciones que oscilen entre 10% y 45%. Los ácidos inorgánicos preferidos son el ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, aunque se prefiere la solución del cátodo que comprende agua y ácido clorhídrico, en especial con una concentración de ácido clorhídrico que oscile entre
25 aproximadamente 5% y aproximadamente 40% en peso. Como se ha descrito anteriormente, según la presente invención, la oxidación anódica de un mol inicial de ICl conlleva predominantemente la formación en solución de un derivado intermedio en el que el estado de oxidación formal del yodo es (III), y la reacción posterior con el yodo molecular permite la preparación de 3 moles de ICl. Dicha reacción ulterior con el yodo molecular, puede llevarse a cabo añadiendo el yodo sólido a la solución de intermedio, y transfiriendo esta última a un segundo
30 reactor o dejándola en el mismo reactor.
- [0015]** Preferentemente, la solución que contiene el yodo en el estado de oxidación formal (III), se transfiere a un reactor separado antes de añadir el yodo molecular.
- [0016]** Según otro modo de realización, la presente invención también hace referencia a un proceso para la
35 preparación de ICl mediante oxidación electroquímica de una solución que contiene una cantidad inicial del mismo, en el que una alícuota del ICl producido se vuelve a introducir como un reactivo de partida en el compartimento anódico.
- [0017]** Además, y según otra finalidad, la presente invención presenta un proceso que comprende las etapas de:
- a. oxidación electroquímica de 1 mol de ICl en una solución acuosa ácida para producir un derivado intermedio en el que el estado de oxidación del yodo es (III),
40 b. hacer reaccionar el derivado intermedio de I (III) obtenido en la etapa (a) con yodo molecular.
c. obtener 3 moles de ICl; y
d. yodar además un compuesto de la fórmula (I)



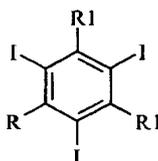
I

en la que:

R es- N (R')₂ o- OH;

R1 representa, independientemente en cada caso, -COOR', -CON (R')₂; y

5 R' es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, que opcionalmente puede sustituirse por uno o más grupos hidroxilos presentados tal cual o en una forma protegida, para obtener un compuesto de fórmula (II)



II

10 [0018] En un modo de realización alternativo, la presente invención también hace referencia a un proceso en el que una parte del ICl producido se vuelve a introducir como un reactivo de partida en el compartimento anódico y parte del ICl se utiliza como agente de yodación.

Breve descripción de los dibujos

[0019]

15 La Figura 1 muestra una curva de valoración de la solución cargada en el compartimento anódico de la celda electroquímica. El eje x representa los valores del potencial expresados en mVolt; el eje y representa la cantidad del KI (mL) añadida durante la valoración (véase el **Ejemplo 1** antes del inicio de la reacción).

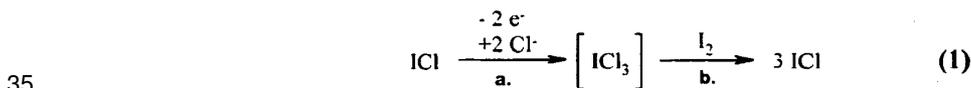
20 La Figura 2 muestra una curva de valoración de la solución oxidada en el compartimento anódico de la celda electroquímica. El eje x representa los valores del potencial expresados en mVolt; el eje y representa la cantidad del KI (mL) añadida durante la valoración (véase el **Ejemplo 1** al final de la reacción).

La Figura 3 muestra una curva de valoración de la solución obtenida después de la disolución de I₂ en la solución oxidada por vía electroquímica y la decantación del yodo adicional. El eje x representa los valores del potencial expresados en mVolt; el eje y representa la cantidad del KI (mL) añadida durante la valoración (véase **Ejemplo 3** al final de la reacción).

25 **Descripción detallada de la invención**

30 [0020] Por lo general, la presente invención hace referencia a un proceso para la preparación de ICl por reacción de un derivado apropiado en el que el estado de oxidación formal del yodo es (III), y en adelante denominado "derivado de I (III)", con yodo molecular, en el que el derivado de I (III) se obtiene por oxidación electroquímica de una cantidad inicial de ICl en solución acuosa ácida. El derivado de I (III) es, por ejemplo, un compuesto de cloro de yodo interhalógeno como ICl₃, ICl₄ o similares, o incluso cualquier mezcla posible de los mismos.

[0021] Para ilustrar mejor la invención, se incluye aquí la estequiometría de la reacción y un esquema sintético general (1) que comprende la etapa (a), es decir, la oxidación anódica de una cantidad inicial de ICl para obtener el derivado de I (III) intermedio (en adelante denominado ICl₃), seguida por la reacción con yodo sólido, de acuerdo con la etapa (b):



[0022] Es digno de mención, y como es evidente a partir de la estequiometría del esquema sintético (1) anterior, que el proceso de la invención permite como ventaja obtener 3 moles de ICl a partir de un único mol inicial del mismo, básicamente sin la adición de cloro gaseoso.

40 [0023] Como se ha dicho anteriormente, la etapa (a) inicial del presente proceso comprende la oxidación anódica del ICl en una celda electrolítica. En esta última, los compartimentos del ánodo y cátodo están convenientemente

- separados por un separador adecuado seleccionado de aquellos conocidos en la técnica, p.ej., diagramas, membranas porosas o semipermeables o similares. El separador debe ser resistente a las condiciones ácidas, y permeable a la especie iónica, y preferentemente permeable a aniones o cationes, por ejemplo, sólo para aniones, como el cloruro. En este sentido, la membrana preferida tiene un *núcleo* polimérico como de poliamida, poliéster, poliestireno, polivinil benceno y similares. Muchas de estas membranas están disponibles en el mercado, por ejemplo, entre otras, Neosepta® AHA, Selemion® AMV, FUMASEP® o IONAC MA®.
- 5
- [0024]** También se prefieren aquellas membranas formadas con un *núcleo* de fluorocarburo polimérico como membrana N115 de Nafion® PSFA (disponible en Du Pont SpA) o Selemion® HSF y Selemion® CMF (disponibles en Asahi Glass Co).
- 10
- [0025]** Otro separador preferido es una membrana que es selectiva al paso de iones en términos de obstáculo estérico, previsto en términos de tamaño iónico.
- [0026]** Preferentemente, la oxidación electroquímica se lleva a cabo en una celda electrolítica en la que los dos compartimentos ánodo/cátodo están separados por una membrana de tipo Fumasep FTAM-E®.
- 15
- [0027]** Ejemplos de posibles electrodos que se pueden emplear en este proceso son aquellos convencionalmente utilizados en aplicaciones industriales.
- [0028]** En el compartimento del cátodo el electrodo es, por ejemplo, de grafito, paladio, plomo, cobre o acero, o mezclas de los mismos, aunque, en concreto, se prefiere el electrodo de grafito.
- [0029]** En la parte del ánodo, el electrodo es de un metal elegido de entre los que se emplean normalmente en sistemas electroquímicos similares, p.ej., platino u otros elementos del grupo VIII de la tabla periódica, preferentemente en forma reticular. Además, el electrodo en el ánodo también está hecho de materiales recubiertos adecuadamente con metales que son resistentes a la corrosión, por ejemplo, recubiertos con una película de espesor adecuado de metales que se seleccionan normalmente del grupo 8 de la tabla periódica (platino, rodio, rutenio, iridio) o mezclas de los mismos.
- 20
- [0030]** Los modos de realización en los que el ánodo está hecho de materiales conductores no metálicos que se pueden utilizar como electrodos, por ejemplo, el grafito, cerámicas conductoras o carbono cristalino (o vítreo) también están en el propósito de la presente invención, aunque se prefiere el ánodo de grafito.
- 25
- [0031]** Como alternativa, el electrodo en el ánodo es de "grafito modificado", lo que significa un grafito procesado o tratado adecuadamente para que mejore su rendimiento y duración en condiciones ácidas fuertes. Según la presente invención, son ejemplos de dicho grafito modificado los grafitos impregnados o recubiertos con matriz polimérica, o grafitos producidos expresamente.
- 30
- [0032]** A este respecto, las matrices poliméricas adecuadas son, por ejemplo, resinas metacrílicas, resinas fenólicas o similares. Por lo tanto, y de acuerdo con un modo de realización preferido, el electrodo en el ánodo está hecho de un grafito impregnado de matriz polimérica. Se prefiere igualmente una matriz polimérica constituida por una resina metacrílica o una resina fenólica.
- 35
- [0033]** Asimismo, y es incluso un modo de realización más preferido, el electrodo en el ánodo es de carbono cristalino (o vítreo), un material que muestra una combinación de propiedades cerámicas y cristalinas con las del grafito (para obtener una referencia general véase: *Analytical Chemistry*; Vol. 37, Nº 2, 1965, págs. 200-202).
- 40
- [0034]** Según un modo de realización de la invención, el cátodo y el ánodo son de distintos materiales, y más preferentemente, la celda electrolítica comprende un cátodo hecho de grafito y un ánodo de platino, incluso más preferentemente, este último tiene forma de red.
- [0035]** Como alternativa, y este es un modo de realización de la invención preferido igualmente, tanto el ánodo como el cátodo están hechos del mismo material seleccionado entre: grafito, grafito modificado o carbono cristalino.
- 45
- [0036]** Como se ha mencionado anteriormente, la reacción electroquímica para la generación del derivado de I (III), según la presente invención, se lleva a cabo en un disolvente adecuado y funciona en condiciones ácidas, preferentemente a un pH inferior a 4, más preferentemente a un pH inferior a 2 o incluso más preferentemente a un pH inferior a 1.
- 50
- [0037]** Normalmente, dichas condiciones operantes se obtienen trabajando con un ácido inorgánico fuerte en el cátodo, como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico, en un sistema de solvente que comprende agua, alcoholes inferiores (C₁-C₄) o mezclas de los mismos, con una concentración de ácido inorgánico que oscila entre 5% y

50% en peso en relación con la suma del ácido y el solvente. En concreto, se prefieren las concentraciones que oscilan entre aproximadamente 10% y aproximadamente 45%.

5 **[0038]** El término “alcoholes inferiores (C₁-C₄)” se refiere a cualquier alcohol lineal o ramificado con 1-4 átomos de carbono como el metanol, etanol, propanol, butanol y similares. Más preferentemente, la reacción electroquímica en el cátodo se lleva a cabo en presencia de ácido clorhídrico y agua con la concentración de ácido clorhídrico que oscila entre 5% y 40% en peso.

10 **[0039]** Según los principios fundamentales de la electroquímica, se reconocerá que si tiene lugar la oxidación electroquímica en el ánodo, con la formación de derivado de I (III) a partir de ICl, se observará la correspondiente reducción en el cátodo. En concreto, en este caso, tendrá lugar la formación de hidrógeno (H₂) por reducción de los iones de H⁺. El hidrógeno gaseoso (H₂) producido de este modo puede recuperarse después con métodos convencionalmente utilizados en procesos industriales electroquímicos, por ejemplo, por medio de membranas de recuperación y similares.

15 **[0040]** Por lo tanto, y como se detalla en la parte experimental, el compartimento del cátodo se cargará de modo adecuado con la solución ácida acuosa elegida, por ejemplo, una solución de agua y ácido clorhídrico con una concentración de ácido clorhídrico que oscila entre 5% y 50% en peso, por otro lado, en el compartimento del ánodo, se cargará de modo correcto una cantidad inicial de ICl, normalmente presentada como una solución clorhídrica, en una concentración entre aproximadamente 5% y aproximadamente 50% en peso, preferentemente entre 15% y 40% en peso.

20 **[0041]** La celda electroquímica del proceso de la invención generalmente funciona de modo potencioestático o galvanostático. El modo preferido es el galvanostático, funcionando a valores de densidad de corriente comprendidos entre aproximadamente 50 y 500 mA/cm², preferentemente entre aproximadamente 50 y aproximadamente 150 mA/cm². En consecuencia, los valores del potencial serán los que mantengan las densidades de corriente en las celdas electroquímicas durante el tiempo suficiente para alcanzar el grado deseado de oxidación de la solución anódica. Los grados deseados de oxidación son aquellos superiores al 80%,
25 preferentemente superiores al 90%, que se pueden alcanzar con un tiempo de reacción que puede variar de unas horas (más de 40 horas) a días (incluso 2 o más días) dependiendo de la ratio entre el tamaño de lote y la superficie del electrodo. El trayecto de la reacción puede controlarse con los métodos analíticos convencionales apropiados, incluidos, por ejemplo, la detección de la variación del potencial mediante electrodos combinados de platino, empleando el electrodo de Ag/AgCl como referencia estándar.

30 **[0042]** Como se ha indicado anteriormente, el presente proceso conlleva la formación de un derivado de I (III) intermedio que además se procesa para la producción de 3 moles de ICl por reacción con el yodo molecular. La detección de la formación de dicho intermedio se lleva a cabo por métodos convencionales conocidos en la técnica, incluidos, por ejemplo, la valoración de la solución anódica al final de la electrolisis mediante el uso de yoduro de potasio (KI) en un entorno ácido o similar.

35 **[0043]** En más detalle y según un modo de realización preferido de la invención, la solución anódica se hace reaccionar con yodo sólido (preferentemente en un ligero exceso molar) en un segundo reactor o, como alternativa, *in situ* (es decir, en el mismo reactor). La reacción, realizada a temperatura ambiente y mientras se agita, produce la formación de ICl en solución con alto rendimiento (casi cuantitativo), junto con un residuo de yodo sólido que se elimina mediante decantación, filtración o centrifugación.

40 **[0044]** Un modo de realización práctico preferido de la invención se lleva a cabo de la siguiente manera: en una celda electroquímica que comprende un compartimento catódico y un compartimento anódico, separados por una membrana adecuada permeable a iones, se carga una solución acuosa de HCl como reactivo catódico, y una solución de partida de cloruro de yodo, HCl y agua como reactivo anódico. La celda se alimenta con una corriente eléctrica directa (CD) que opera a una densidad de corriente de aproximadamente 100 mA/cm² o a una
45 tensión de corriente seleccionada según el modo operativo adoptado. Al final del proceso electrolítico, se valora la solución anódica para determinar la especiación de los compuestos del yodo presentes. En línea con lo presentado anteriormente, el estado de oxidación formal que resulta para al menos parte del yodo presente es (III). La solución que contiene yodo en el estado de oxidación formal (III) producida así, por consiguiente, se transfiere a un segundo reactor y se le añade una cantidad apropiada de yodo sólido, y se trabaja a temperatura ambiente (es decir, 15 °C-30 °C) y mientras se agita. El residuo sólido se separa de la solución mediante
50 decantación y durante la disolución del yodo sólido, el potencial de la solución anódica se controla con un electrodo combinado, como se indica previamente. El estado de oxidación de prácticamente todo el yodo presente en solución es (I).

55 **[0045]** El cloruro de yodo en solución clorhídrica obtenido así o, como se especifica a continuación, parte de éste en el caso en que una parte del mismo vaya a ser reciclada en la celda electroquímica inicial, puede utilizarse como ventaja para la yodación de moléculas orgánicas, p.ej., para la poli yodación de sustratos aromáticos.

[0046] Según un modo de realización ventajoso, y teniendo en cuenta la estequiometría de la reacción que caracteriza el proceso completo, dicha fuente inicial de ICl puede estar constituida por una parte del ICl obtenido como el producto. Por eso, según el caso, la cantidad apropiada de solución ácida acuosa de ICl obtenida como el producto puede reciclarse y cargarse en el compartimento del ánodo.

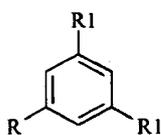
5 [0047] Por lo tanto, es un aspecto adicional de la presente invención, un proceso electroquímico para la preparación de ICl, básicamente como se describe con anterioridad, mediante el cual una parte apropiada del ICl producido se vuelve a introducir como un reactivo de partida en el compartimento anódico. Claramente, con el fin de prevenir el agotamiento o la sobresaturación de la fuente anolítica, por ejemplo, después de algunos ciclos de proceso y el reciclaje del ICl, las integraciones con agua o con el ácido elegido, como un ácido clorhídrico o
10 incluso con alícuotas del mismo ICl de partida podrían resultar apropiadas.

[0048] El cloruro de yodo, en el presente documento con el propósito de servir como compuesto de partida del presente proceso, se utiliza en general como una solución clorhídrica, como se describe en la bibliografía.

15 [0049] Como se ha mencionado anteriormente, el ICl obtenido según el presente proceso, puede utilizarse adecuadamente como un agente de yodación, especialmente en la poli-yodación de sustratos aromáticos para la preparación de medios de contraste yodados no iónicos.

[0050] A este respecto, es también un objetivo de la presente invención, un proceso que comprende las etapas de:

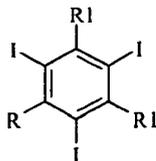
- a. oxidación electroquímica de 1 mol de ICl en solución acuosa ácida para producir un derivado intermedio en el que el estado de oxidación del yodo es (III),
- 20 b. hacer reaccionar el derivado intermedio de I (III) obtenido en la etapa a con yodo molecular,
- c. obtener 3 moles de ICl; y
- d. además yodar un compuesto de la fórmula (I)



I

en la que:

- 25 R es- $N(R')_2$ o- OH;
- R1 representa, independientemente en cada caso, -COOR', -CON (R')₂; y
- R' es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, que opcionalmente puede sustituirse por uno o más grupos hidroxilo presentados tal cual o en una forma protegida, para obtener un compuesto de fórmula (II)



II

30 [0051] Preferentemente, el proceso se empieza por los compuestos de la fórmula I en la que R es un grupo hidroxilo (- OH) o amino (- NH₂) y los grupos R1 son los mismos y están seleccionados de - COOH o - CONHR'; donde R' se selecciona de - CH (CH₂OH)₂ o - CH₂ (CHOH) CH₂OH.

35 [0052] Con mayor detalle, es un aspecto más de la invención un proceso que comprende la preparación de ICl como se expone por completo anteriormente, seguido de su adición posterior como agente de yodación a una

solución acuosa de compuesto (I), el último normalmente presente con un débil exceso, mientras se agita y está a aproximadamente 80-90 °C de temperatura. El pH se ajusta a valores comprendidos entre 0 y aproximadamente 2, opcionalmente en presencia de un tampón básico adecuado (véase, por ejemplo, US 5013865). La mezcla de reacción en bruto obtenida de este modo puede ser, por tanto, procesada gracias a técnicas conocidas, como la filtración o purificación cromatográfica, lo que conduce al derivado triyodado deseado en una forma pura.

[0053] Según el modo de realización alternativo descrito anteriormente, el proceso produce la reintroducción de una parte del ICI producido como reactivo de partida en el compartimento anódico, mientras que parte del ICI se utiliza como agente de yodación como se describe anteriormente. Los grupos hidroxilos de la clase de compuestos de la fórmula I pueden estar presentes sin protección o, como alternativa, para evitar reacciones secundarias no deseadas, con protección de modo adecuado con métodos convencionales y protegiendo los grupos conocidos en la técnica (véase, como referencia general: T. W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Wiley, N.Y. 1981)).

[0054] Los sustratos de la fórmula I y la reacción de yodación correspondiente con ICI para proporcionar los compuestos correspondientes de la fórmula II son conocidos en la técnica y están descritos ampliamente en la literatura, por ejemplo, para la preparación de lopamidol y lomeprol como ya se ha indicado previamente.

[0055] Los siguientes ejemplos se incluyen con el fin de ilustrar mejor la presente invención, sin limitar de ningún modo el objetivo.

Parte experimental

Ejemplo 1. Oxidación electroquímica de ICI en presencia de un ánodo de platino

[0056] En una celda electroquímica que comprende un compartimento catódico que contiene como el cátodo una barra cilíndrica de grafito que tiene un área de superficie de 6 cm² y un compartimento anódico que contiene como el ánodo una red de platino que tiene una superficie geométrica de 24 cm², donde los dos compartimentos están separados por una membrana de conducción aniónica de tipo Fumasep® FTAM-E, se cargaron 69,7 g de una solución de HCl 33% en agua como reactivo catódico, y 134,7 g de una solución de cloruro de yodo que tiene la siguiente composición como reactivo anódico:

ICI 30,8%

HCl 22,8%

H₂O 46,4%.

[0057] La celda se alimentó con una corriente continua de 610 mA durante 21 horas a una tensión de aproximadamente 6,5 voltios.

[0058] Durante la electrolisis, el potencial de la solución anódica se detectó por un electrodo combinado de Pt (Ag/AgCl de referencia). El potencial de partida de la solución antes de la electrolisis era 691 mV, mientras que al final de la electrolisis el potencial había aumentado a 975 mV.

[0059] Al final de la reacción de electrolisis, la solución del ánodo se valoró con KI en condiciones ácidas para la especiación de los derivados de yodo. Se consumieron 1,73 mEq/g de solución de KI para obtener un punto de inflexión a un potencial de 780 mV, en comparación con un electrodo combinado de Pt, y después se consumieron 5,30 mEq/g de solución de KI para obtener un segundo punto de inflexión a un potencial de 493 mV. Por tanto, se confirmó que el estado de oxidación formal del yodo obtenido de este modo era (III). El rendimiento de corriente medido fue del 90%.

Ejemplo 2. Oxidación electroquímica de ICI en presencia de un ánodo de grafito

[0060] En una celda electroquímica que comprende un compartimento catódico que contiene como el cátodo una barra cilíndrica de grafito que tiene un área de superficie de 6 cm² y un compartimento anódico que contiene como el ánodo una red de grafito que tiene una superficie de 8,5 cm², donde los dos compartimentos están separados por una membrana de conducción aniónica de tipo Fumasep® FTAM-E, se cargaron 67,2 g de una solución de HCl 33% en agua como reactivo catódico, y 124,6 g de una solución de cloruro de yodo que tiene la siguiente composición como reactivo anódico:

ICI 18,9%

HCl 27,2%

H₂O 53,9%.

[0061] La celda se alimentó con una corriente continua de 500 mA durante 17 horas a una tensión de aproximadamente 6 voltios. Durante la electrolisis, el potencial de la solución anódica se detectó por un electrodo combinado de Pt (Ag/AgCl de referencia). El potencial de partida de la solución antes de la electrolisis era 680 mV, mientras que al final de la electrolisis el potencial había aumentado a 932 mV.

[0062] Una vez que se completó la reacción de electrolisis, la solución del ánodo se valoró con KI en condiciones ácidas para la especiación de los derivados de yodo. Se consumieron 1,12 meq/g de solución de KI para obtener un punto de inflexión a un valor de potencial de 668 mV, en comparación con un electrodo combinado de Pt, y después se consumieron 3,40 meq/g de solución de KI para obtener un segundo punto de inflexión a un potencial de 405 mV. El estado de oxidación formal resultante para el yodo era igual a III. El rendimiento de corriente medido fue del 90%.

Ejemplo 3. Oxidación de I₂ para ICl en contacto con soluciones de ICl oxidadas por vía electroquímica

[0063] A la solución oxidada de ICl, que contiene yodo en el estado de oxidación formal (III), producida según el **Ejemplo 2**, se le añadieron 34,3 g de I₂ sólido, se trabaja a temperatura ambiente y se sigue agitando la mezcla. La mayoría del sólido se consume en 390 minutos, y el residuo se separa de la solución por decantación. Durante la disolución del yodo sólido, el potencial de la solución anódica se controló por medio de un electrodo combinado de Pt (Ag/AgCl de referencia). El potencial de partida de la solución antes de la adición de I₂ era 930 mV y una vez tiene lugar la disolución del yodo, el potencial disminuyó a 701 mV. La solución trasvasada se valoró con KI, dando un único punto de inflexión a un potencial de 381 mV, en comparación con el electrodo combinado de Pt, después de añadir KI (2,64 meq/g de solución oxidada).

[0064] Se confirmó que el estado de oxidación de prácticamente todo el yodo presente en la solución era (I).

Ejemplo 4. Oxidación electroquímica de ICl (en un solo paso)

[0065] Una solución de ICl en ácido clorhídrico acuoso (147,2 g) que contiene ICl (0,284 moles) y HCl (35,99 g, 0,99 moles) se somete a electrolisis durante 23 horas como se describe en el **Ejemplo 1**, alimentando la celda con una corriente de 630 mA, y una tensión de aproximadamente 5 voltios. Al final de la electrolisis, se descargaron 141 g de la solución que contiene 0,005 moles de I (I) y 0,26 moles de I (III) del compartimento anódico de la celda. Después, a la solución se le añade I₂ (0,27 moles), lo que consigue 209 g de una solución que contiene 0,80 moles de I (I), midiéndola por valoración. A continuación, se añade una alícuota de 69 g de esta solución con 68 g de una solución de HCl 33%. Esta solución, que contiene 0,26 moles de I(I), se volvió a someter a electrolisis, con lo que se obtuvieron 138 g de una solución oxidada que contenía 0,03 moles de I(I) y 0,23 moles de I(III), calculados mediante valoración.

Ejemplo 5. Oxidación electroquímica de ICl empleando ánodo de grafito modificado

[0066] En una celda de placa y estructura electroquímica hecha de: un compartimento catódico equipado con un cátodo de grafito compacto, un compartimento anódico equipado con un ánodo R7510 de grafito de especialidad de SGL Carbon, impregnado con resina metacrílica, y que comprende una membrana de anión de tipo Fumasep® de FuMA-Tech, se proporcionaron los siguientes compuestos: 1294,5 gramos de solución de HCl 32,8% en agua como católito y 1301,5 gramos de anólito hecho de una solución de cloruro de yodo con la siguiente composición:

ICl	30,8%
HCl	21,1%
H ₂ O	48,1%

[0067] La celda se alimentó con una corriente continua de 6,4 Amp durante 20 horas a una tensión de aproximadamente 3,2 voltios. Los flujos de electrolitos, durante la electrolisis, fueron 2,1 l/min para el católito. Después de la electrolisis, valoramos la solución anódica con KI, en condiciones ácidas, para determinar la especiación de iones de yodo. La valoración consumió 1:51 meq de KI para un gramo de solución de anólito para obtener un punto de inflexión de un potencial de 697 mV en comparación con un electrodo combinado de Pt, y después 4,83 meq de KI para un gramo de solución de anólito para obtener un segundo punto de inflexión de un potencial de 439 mV.

[0068] El estado de oxidación formal de yodo resultante fue +3. El rendimiento de corriente fue el 86%.

Ejemplo 6. Oxidación electroquímica de ICl empleando ánodo de grafito

[0069] En una celda de placa y estructura electroquímica hecha de compartimentos catódicos y anódicos equipados con un cátodo y un ánodo de grafito de Carbone Lorraine (alta densidad, grano ultrafino, porosidad <3% y temperatura de trabajo a <600 °C en oxígeno) separados por una membrana de anión de tipo Fumasep FTAM-E de FuMA-Tech, se proporcionaron los siguientes compuestos: 1203,6 gramos de de solución de HCl 32,7% en agua como católito y 2348,8 gramos de anólito hecho de una solución de cloruro de yodo con la siguiente composición:

ICI	36,6%
HCl	8,4%
H2O	55,0%

[0070] La celda se alimentó con una corriente de 6,4 Amp durante 42 horas a una tensión de aproximadamente 2,8 voltios. Los flujos de electrolitos, durante la electrolisis, fueron 0,5 l/min para el anólito y 0,5 l/min para el católito. Después de la electrolisis, valoramos la solución anódica con KI, en condiciones ácidas, para determinar la especiación de iones de yodo. La valoración consumió 1,73 meq de KI para un gramo de solución de anólito para obtener un punto de inflexión de un potencial de 659 mV en comparación con un electrodo combinado de Pt, y después 5,51 meq de KI para un gramo de solución de anólito para obtener un segundo punto de inflexión de un potencial de 441 mV.

[0071] El estado de oxidación formal de yodo resultante fue +3. El rendimiento de corriente fue el 91%.

15 **Ejemplo 7. Oxidación electroquímica de ICl empleando ánodo de carbono cristalino**

[0072] En una celda de placa y estructura electroquímica hecha de compartimentos catódicos y anódicos equipados con un cátodo y un ánodo de carbono cristalino Sigrapur® de HTW GmbH y separados por una membrana de anión de tipo Neosepta AHA de Tokuyama, se proporcionaron los siguientes compuestos: 1888,0 gramos de solución de HCl 33,0% en agua como católito y 1885,0 gramos de anólito hecho de una solución de cloruro de yodo con la siguiente composición:

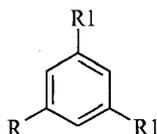
ICI	31,4%
HCl	21,8%
H2O	46,8%

[0073] La celda se alimentó con una corriente de 10,0 Amp durante 18 horas a una tensión de aproximadamente 6,5 voltios. Los flujos de electrolitos, durante la electrolisis, fueron 5,0 l/min para el anólito y 0,5 l/min para el católito. Después de la electrolisis, valoramos la solución anódica con KI, en condiciones ácidas, para determinar la especiación de iones de yodo. La valoración consumió 1,59 meq de KI para un gramo de solución de anólito para obtener un punto de inflexión de un potencial de 711 mV en comparación con un electrodo combinado de Pt, y después 5,07 meq de KI para un gramo de solución de anólito para obtener un segundo punto de inflexión de un potencial de 440 mV.

[0074] El estado de oxidación formal de yodo resultante fue +3. El rendimiento de corriente fue el 91%.

Reivindicaciones

1. Un proceso que comprende las siguientes etapas:
 - a. oxidar por vía electroquímica 1 mol de ICl de partida en solución acuosa ácida, para obtener un derivado intermedio con un estado de oxidación de yodo igual a (III);
 - 5 b. hacer reaccionar ese derivado intermedio con yodo; y
 - c. obtener 3 moles de ICl.
2. El proceso según la reivindicación 1, en el que dicha oxidación electroquímica se lleva a cabo en una celda electrolítica en la que los compartimentos anódico y catódico están separados por una membrana permeable a los iones.
- 10 3. El proceso según la reivindicación 2, en el que la membrana es permeable selectivamente a los aniones o a los cationes.
4. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, en el que el electrodo del compartimento catódico es de grafito.
- 15 5. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en el que el electrodo del compartimento anódico es de: platino, grafito, grafito modificado o carbono vítreo.
6. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, puesto en práctica en presencia de un sistema de solvente del compartimento catódico que comprende: un ácido fuerte mezclado con agua, un alcohol C₁-C₄ o una mezcla de los mismos.
7. El proceso según la reivindicación 6, en el que dicho ácido fuerte es ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.
- 20 8. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 6 y 7, en el que dicho sistema de solvente de compartimento catódico comprende una mezcla de agua y ácido clorhídrico.
9. El proceso según la reivindicación 8, en el que dicho ácido clorhídrico tiene una concentración comprendida entre 5% y 40% en peso.
- 25 10. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la concentración del ICl de partida en la solución acuosa ácida oscila entre 15% y 40% en peso.
11. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que una parte del ICl producido se vuelve a introducir a modo de reactivo de partida en el compartimento anódico.
- 30 12. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que se realiza la oxidación electroquímica en modo galvanostático o potencioestático, operando en valores de densidad de corriente comprendida entre 50 y 150 mA/cm².
13. El proceso según la reivindicación 1, que comprende la transferencia de la solución obtenida en la etapa (a) en un reactor separado, antes de efectuar la siguiente etapa (b).
14. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 que además comprende la yodación de un compuesto de fórmula (I)



I

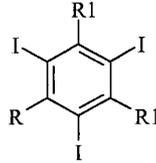
35

en la que:

- R es -N(R')₂ o -OH;

- R1 representa, independientemente en cada caso, -COOR', -CON (R')₂; y
- R es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, que opcionalmente puede sustituirse por uno o más grupos hidroxilo presentados tal cual o en una forma protegida.

5 con el fin de obtener un compuesto de fórmula (II)



II

15. El proceso según la reivindicación 14, que además comprende la preparación de lomeprol o lopadimol a partir de un compuesto de fórmula II como se define anteriormente.

Fig. 1

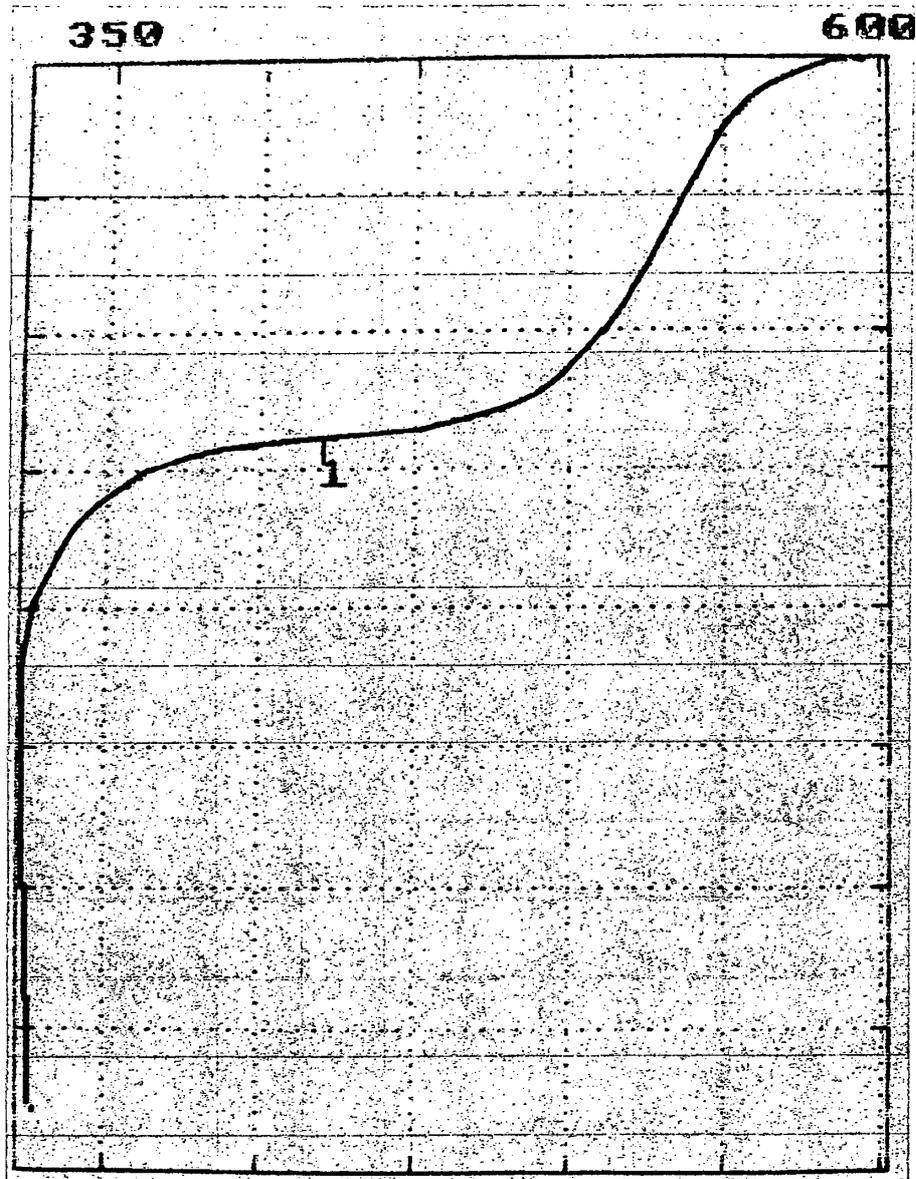


Fig. 2

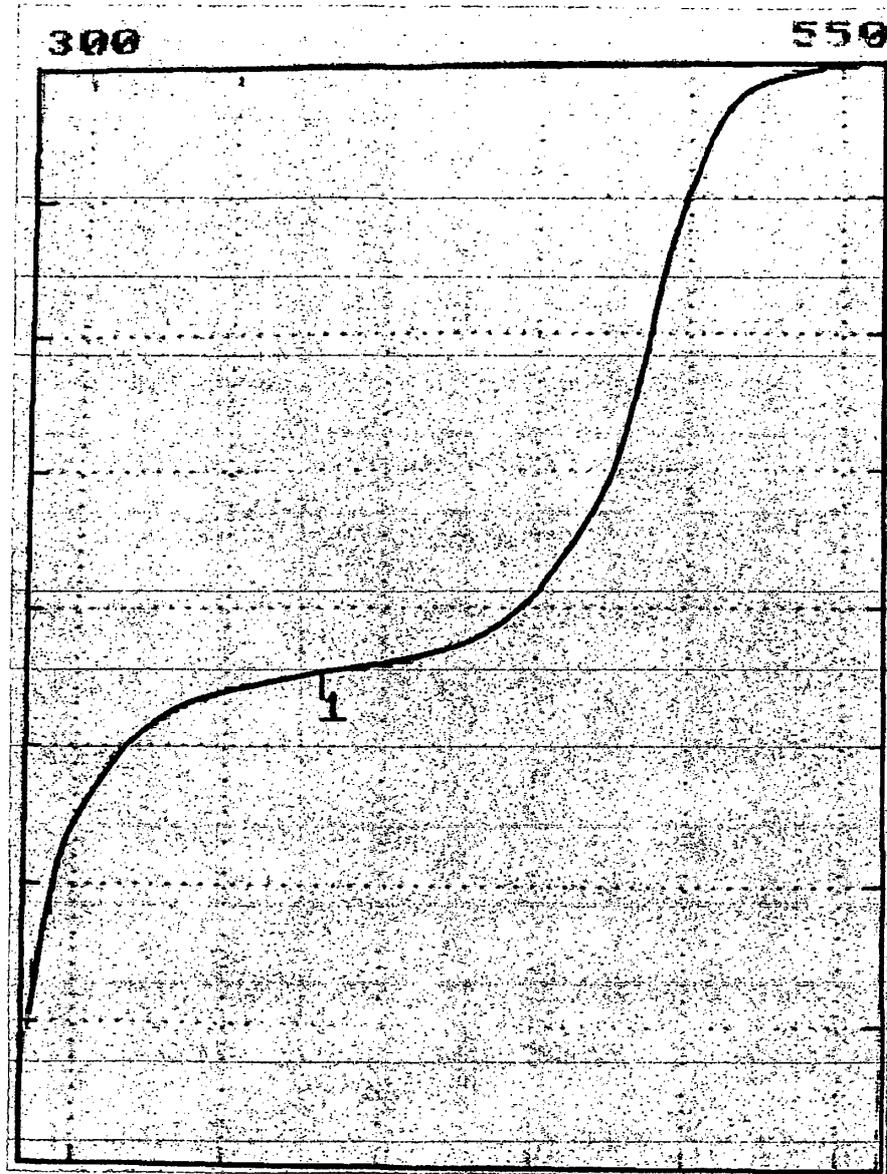


Fig. 3

