

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 846**

51 Int. Cl.:

C07C 227/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2010 E 10718104 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2421819**

54 Título: **Proceso para la yodación de compuestos aromáticos**

30 Prioridad:

21.04.2009 EP 09158319

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

20.06.2014

73 Titular/es:

**BRACCO IMAGING S.P.A (100.0%)
Via Egidio Folli 50
20134 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**CITTERIO, ATTILIO;
LATTUADA, LUCIANO;
FERRIGATO, AURELIA;
FRETTA, ROBERTA;
MAZZON, ROBERTA;
MELI, GABRIELE;
LEONARDI, GABRIELLA;
UGGERI, FULVIO;
VIGNALE, EVELIN y
VISIGALLI, MASSIMO**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 469 846 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 yodación de compuestos aromáticos

5 **[0001]** La presente invención hace referencia a un proceso para la preparación de compuestos aromáticos poliyodados. Más en particular, se relaciona con el proceso que incluye la yodación directa de anilinas disustituidas en 3,5 con las correspondientes 3,5-disustituidas-2,4,6-triyodoanilinas, que son intermediarios útiles para la síntesis de medios de contraste para rayos x y la preparación de los propios medios de contraste.

Antecedentes

10 **[0002]** Los agentes de contraste yodado son componentes conocidos ampliamente usados en técnicas de diagnóstico por imágenes de rayos x. Ejemplos adecuados de dichos compuestos incluyen, por ejemplo, diatrizoato, iotalamato, ioxitalamato, metrizoato, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopentol, iopromida, ioversol, ioxilan, iodixanol, iosarcól, iogulamida, ioglutunida, iogluamida, acetrizoato, iodamida, iocetamida y metrizamida, todas con una estructura monomérica e ioxaglato, iotrolán, iotasul, iodipamida, iocarmato, iodoxamato, iotroxato, iotrolan y similares, que, en su lugar, son dímeros. Los derivados de triyodobenceno no iónicos solubles en agua
15 se publican en DE 2547789 A1 (SAVAC AG). Los ejemplos adicionales de agentes de contraste yodados se describen, por ejemplo, en WO 94/14478 (Bracco).

[0003] Como característica común, su estructura química comparte un núcleo aromático triyodado que proporciona el efecto de contraste mejorado.

20 **[0004]** Dichos compuestos pueden prepararse con una variedad de vías, que incluyen generalmente la yodación de sustratos aromáticos dados, por ejemplo de fenoles disustituidos en 3,5 adecuados, que sufren triyodación en las posiciones disponibles 2, 4 y 6, convirtiéndose así en los correspondientes 3,5-disustituidos-2,4,6-triyodofenoles. Estos últimos, a su vez, también pueden convertirse y procesarse a través de la llamada transposición de Smiles, hasta conseguir los esperados compuestos finales. Como referencia general para la vía sintética anterior y la transposición de Smiles véase, por ejemplo, WO 88/09328, WO 97/05097 y WO 00/32561
25 (Bracco). De manera alternativa, la yodación aromática puede llevarse a cabo en anilinas adecuadas, para proporcionar los derivados de triyodoanilina en 2,4,6, para ser convertidos y procesados adicionalmente hasta obtener el agente radiográfico final, por ejemplo según se publica en US 5,075,502.

[0005] El paso de yodación puede llevarse a cabo utilizando diferentes procedimientos.

30 **[0006]** En este aspecto, en procesos industriales actualmente utilizados para preparar los agentes de contraste radiográfico arriba descritos, la yodación del anillo aromático se lleva a cabo generalmente utilizando soluciones de monoclóruo de yodo (ICI) en ácido clorhídrico concentrado (HCl) (44.5% I y 14% HCl) a temperaturas altas (aproximadamente 90°C) o alternativamente, mediante agentes de yodación análogos como, por ejemplo, KICl₂ o NaICl₂ en una solución acuosa; véase, como referencia general, WO 92/14695 (Guerbet), US 5,013,865 (Mallinckrodt), WO 96/37458 y WO 96/37459 (Fructamine) y DE 2547789 A1 (SACAC AG). Los métodos arriba
35 mencionados sufren graves inconvenientes debido a las condiciones de empleo extremadamente ácidas, que se vuelven más duras debido al HCl producido durante la reacción y a las propiedades corrosivas y la limitada vida de almacenamiento de los agentes de yodación.

40 **[0007]** Además, pueden surgir problemas importantes a partir de la presencia de átomos de cloro dentro de los propios agentes de yodación, (formados con la elevada temperatura de reacción necesaria para la yodación exhaustiva de sustratos de anilina), que pueden conducir a la formación de productos derivados clorados difíciles de eliminar, que pueden afectar el rendimiento y pureza de una reacción de los compuestos finales.

[0008] Por otro lado y desde un punto de vista diferente, existe una necesidad en aumento reconocida: la obtención de procesos de fabricación industrial que pueden tener bajos costes de producción, una alta eficacia de producción y un impacto medioambiental minimizado.

45 **[0009]** Por lo tanto, las pruebas se han centrado en abordar nuevos métodos de yodación basados en el uso de agentes de yodación alternativos al monoclóruo de yodo o derivados del mismo.

[0010] Entre ellos, por ejemplo, se encuentran los procesos de yodación electroquímica de anilinas disustituidas en 3,5 o de fenoles disustituidos en 3,5 dados, según se publica en WO 96/37461 y W02009/103666, respectivamente.

50 **[0011]** Además de los planteamientos anteriores, también se ha experimentado la yodación alternativa de

núcleos aromáticos con yodo activado debidamente con un agente oxidante.

5 **[0012]** Por ejemplo, la yodación de derivados de fenol dados, que se nombran como compuestos de carbonilo aromático orto-hidroxi sustituido, en presencia de yodo molecular activado con un fuerte agente de oxidación, incluyendo ácido yódico, se ha descrito por Patil et al. en Tetrahedron Letters 2005, 46, 7179-7181, y en ARKIVOC 2006, 104-108.

[0013] Sin embargo, esta técnica no dice nada sobre la posibilidad de aprovechar ese enfoque sintético publicado, concretamente el uso combinado de yodo molecular y un agente de oxidación, para yodar o poliyodar anilina o derivados de anilina.

10 **[0014]** US 2007/0219396 publica un método para producir ácido 2-amino-5-yodobenzoico mediante la yodación del ácido 2-aminobenzoico, solubilizado en ácido acético, con yodo y en presencia de un agente de oxidación, especialmente peróxido de hidrógeno.

15 **[0015]** Sin embargo, esta aplicación no menciona ni sugiere la posibilidad de aprovechar el procedimiento publicado para proporcionar compuestos poliyodados y en particular, derivados de anilina triyodada que, de hecho, hubiera sido difícil de conseguir bajo las condiciones de yodación publicadas, como se muestra en el Ejemplo Comparativo 1 de la siguiente sección experimental.

[0016] El uso de yodo y de ácido yódico para producir 3-amino-2,4,6-triyodobenzoico y ácidos 3,5-diamino-2,4,6-triyodobenzoico también se menciona en Chem. Ber., 1897, 30 (2), 1943-1948 y en Chem. Ber., 1896, 29 (3), 2833-2839, respectivamente.

20 **[0017]** Sin embargo, estas referencias son bastante deficientes en la descripción total de las condiciones de yodación utilizadas, con tal de evitar su reproducción exacta.

25 **[0018]** En cualquier caso, las condiciones de yodación publicadas y la cantidad de agente de yodación, en particular de ácido yódico, parece estar muy lejos de ser suficiente para permitir la triyodación del sustrato, al menos con un rendimiento y pureza apreciables, según se debate con mayor detalle en el Ejemplo Comparativo 2 de la sección experimental más abajo. Además, en ambos artículos citados, el precipitado marrón obtenido necesita lavarse con ácido sulfúrico, solubilizarse en amoníaco diluido y después precipitarse con ácido sulfúrico para obtener un producto con la pureza deseada.

30 **[0019]** A este respecto, es interesante resaltar que el uso de condiciones de oxidación con anilina o incluso anilinas halogenadas se conoce por conducir a la formación de mezclas de subproductos coloreados, principalmente compuestos azoicos que derivan de reacciones de acoplamiento oxidativo que incluye el grupo amino aromático (véase, por ejemplo, Erich Baer y Anthony L. Tosoni, J. Am. Chem. Soc., 1956, 78 (12), 2857-2858), mientras que el resto de técnicas arriba mencionadas no abarcan ni sugieren cómo resolver este problema.

35 **[0020]** Para contrastar, la necesidad de intermediarios del proceso de recopilación y los compuestos finales con un alto grado de pureza es de gran importancia para mejorar, hasta cierto punto, los pasos de purificación requeridos para el agente final, que debe estar en cumplimiento con el perfil de pureza estricto y los límites impuestos por la Farmacopea, en particular para productos diseñados por la administración.

[0021] Por ejemplo, las especificaciones analíticas fijadas por la Farmacopea Europea para el ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico, son:

Pérdida al morir $\leq 3.5\%$

40 Título: 98,0-102%

Cenizas: $\leq 1.0\%$

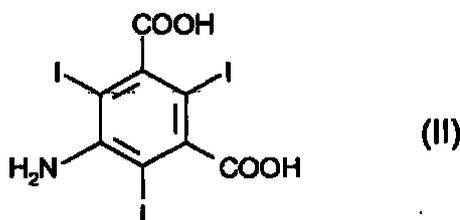
[0022] Total de sustancias relacionadas: $\leq 1\%$ (pretendiendo ser la suma de todas las impurezas conocidas y desconocidas, principalmente representadas por compuestos parcialmente yodados y compuestos clorados) del cual la suma de impurezas cloradas debe ser $\leq 0,35\%$.

45 **[0023]** Recientemente hemos descubierto que la adecuada triyodación de anilinas disustituidas en 3,5 pueden llevarse a cabo de manera ventajosa en altos rendimientos y pureza utilizando un sistema de yodación que comprende yodo molecular y un agente de oxidación superando los graves inconvenientes arriba citados.

Objeto de la invención

[0024] La presente invención proporciona un proceso para la triyodación de anilinas disustituidas en 3,5 con yodo activado adecuadamente y también un método para preparar los agentes de contraste de rayos x incluyendo el paso de yodación arriba descrito.

5 **[0025]** Más en particular, un primer objeto de la presente invención se representa mediante un proceso para la preparación de ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico, de la fórmula (II)



cuyo proceso comprende yodar ácido 5-amino isoftálico, o una sal del mismo, de fórmula (I)



con yodo molecular en la presencia de ácido yódico, con las condiciones descritas en la reivindicación 1.

15 **[0026]** El proceso de la invención es particularmente ventajoso ya que permite la completa triyodación del ácido 5-amino isoftálico de la fórmula (I), o la sal correspondiente del mismo y conduce al correspondiente ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico de fórmula (II) en altos rendimientos y pureza.

[0027] Extraordinariamente y a diferencia de la información dada a conocer previamente sobre oxidabilidad de anilinas, el proceso anterior no se ve afectado por la presencia de productos derivados de la yodación parcial del anillo aromático o del acoplamiento oxidativo que ocurre en el grupo amino.

20 **[0028]** De manera provechosa, por lo tanto, el proceso de la invención no requiere ningún paso de purificación del compuesto triyodado obtenido que se aísla de la solución cruda mediante la filtración y cumpliendo las especificaciones analíticas para el intermediario producido de manera industrial, puede entonces utilizarse en el siguiente paso de reacción para el agente yodado deseado.

25 **[0029]** Además, consumiendo de manera efectiva todo el yodo molecular añadido y produciendo agua como el único producto derivado de la reacción, como se detalla abajo, la necesidad de pasos subsecuentes para recuperar y reciclar yodo sin reaccionar y para tratar las corrientes de flujo industrial puede minimizarse en gran medida.

30 **[0030]** Según se publicó anteriormente, en el proceso de la presente invención, la reacción de yodación que conduce a la formación del ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico, de fórmula (II) se lleva a cabo con yodo molecular (I_2) en la presencia de un ácido yódico, de acuerdo con el conocido mecanismo de sustitución electrofílica.

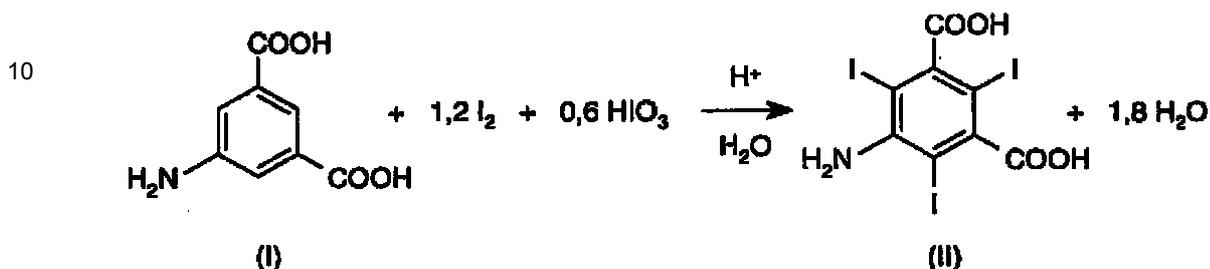
35 **[0031]** En este sentido, la especie de yodación efectiva puede representarse por cationes yodo (I^+), al menos una parte del que se genera primero por el yodo molecular (I_2), mientras que los contraiones de yodo no reactivo (I^-), producidos así están convenientemente oxidados por el HIO_3 hasta volver al yodo molecular, o incluso hasta los cationes yodo con un estado de oxidación mayor, haciéndolos por lo tanto disponibles para la yodación del anillo aromático.

[0032] Cuando el yodo molecular se utiliza en presencia de ácido yódico (HIO_3), de hecho, los iones de yodo sin activar formados en la reacción de yodación se vuelven a convertir en yodo molecular a través de la conocida reacción Dushman, de acuerdo con el siguiente Esquema 1 de reacción



[0033] Extraordinariamente, esta reacción también conduce a una reducción conveniente de los iones de yodo (IO_3^-) a yodo molecular, todavía disponible para la yodación del anillo aromático (ver, por ejemplo, Furuichi, R. y Liebhafsky, H.A. *Radioactive iodine exchange and the Dushman reaction*. Bull. Chem. Soc. Japón 1973, 46, 2008-2010 y Bull. Chem. Soc. Japón 1975, 48, 745-750).

- 5 [0034] Como resultado, una triyodación completa del sustrato 5-amino isoftálico se consigue para obtener, de manera ventajosa, el compuesto deseado de fórmula (II) en alto rendimiento y pureza, consumiendo una cantidad estequiométrica de especies de yodación, que se calcula como la suma de ambos añadidos I_2 y HIO_3 , según la siguiente reacción general de Esquema 2.



- 15 [0035] En otras palabras, el uso combinado de yodo y ácido yódico, según la invención presente, permite la triyodación completa del sustrato aromático de fórmula (I), evitando por una parte, la necesidad de cualquier exceso de agente de yodación, especialmente de yodo molecular y por otra parte, la formación de productos derivados, especialmente iones de poli-yodo no reactivo, por ejemplo de iones I_3^- , principalmente derivando de la combinación con iones de yodo I_2 .

- 20 [0036] A este respecto, es evidente para la persona especialista que la relación equivalente entre el sustrato de ácido 5-amino isoftálico y la especie de yodación considerada, es decir, como la suma de I_2 y HIO_3 , debe ser igual a 1 : 3, según el anterior Esquema 2 general.

- 25 [0037] Mantenido este punto a salvo, en el proceso de la presente invención la triyodación del sustrato 5-amino isoftálico con yodo y ácido yódico se llevará a cabo utilizando una relación molar entre yodo y 5-amino isoftálico, el sustrato (I) [$\text{I}_2/(\text{I})$] comprendido entre 1 y 1,5, más preferiblemente entre 1 y 1,3; incluso más preferiblemente, la triyodación del sustrato 5-amino isoftálico con yodo y ácido yódico se llevará a cabo utilizando sólo 1,2 mol de yodo por mol de sustrato (I).

- 30 [0038] Por otra parte, debido a la estequiometría de la reacción implicada, la relación molar entre yodo y ácido yódico debería ser al menos igual a 1:0,5, mientras que la relación molar entre 5-amino isoftálico, sustrato (I) y ácido yódico debería ser al menos igual a 1:0,6.

[0039] Por consiguiente, en un modo de realización particular preferido de la invención, la triyodación del sustrato 5-amino isoftálico con yodo y ácido yódico se llevará a cabo usando una relación molar 5-amino isoftálico, sustrato (I) : yodo : ácido yódico de 1:1,2:0,6.

- 35 [0040] Sin embargo, un ligero exceso, sobre la cantidad mínima estequiométrica, de ácido yódico sobre el yodo molecular puede, opcionalmente, utilizarse con los mismos buenos resultados que se describieron en la sección experimental.

[0041] Por consiguiente, en la presente invención, se empleará una relación molar de yodo y ácido yódico oscilando entre 1:0,5 hasta aproximadamente 1:1 y más preferiblemente entre 1:0,5 hasta 1:0,8.

- 40 [0042] En este sentido, una cantidad mínima de bisulfito de sodio puede, por ejemplo, añadirse al medio de reacción final con tal de destruir cualquier especie de yodación residual opcional. En este caso, la cantidad óptima puede, por ejemplo, determinarse potenciométricamente como la cantidad mínima de bisulfito conduciendo a un potencial redox de la mezcla final preferiblemente inferior a 250 mV.

- 45 [0043] La reacción de yodación de la invención, comprendiendo el uso del sistema de yodación I_2/HIO_3 , según se ha descrito arriba, se lleva a cabo en la presencia de un solvente polar y preferiblemente un solvente prótico y bajo condiciones ácidas.

[0044] Los ejemplos, sin carácter limitativo de solventes adecuados puede por lo tanto incluir, por ejemplo: agua

o solventes acuosos, incluyendo soluciones salinas acuosas, alcoholes inferiores C₁-C₄, por ejemplo metanol o etanol y mezclas hidroalcohólicas de los mismos, dioxano, glicoles como, por ejemplo, dietilenglicol, trietilenglicol y polietilenglicoles como PEG 600, PEG1000 o PEG2000 o mezclas de los mismos y mezclas de los mismos y mezclas acuosas de los mismos.

5 **[0045]** Los solventes preferibles son agua o soluciones acuosas, metanol, etanol y dioxano así como mezclas de los mismos con agua o una solución acuosa.

[0046] En un modo de realización particularmente preferido de la invención, el proceso de yodación se lleva a cabo en agua o solventes acuosos que contribuyen de manera significativa a reducir los costes y el impacto medio ambiental del proceso proporcionado.

10 **[0047]** En un modo de realización aún más preferido, el proceso de yodación se lleva a cabo directamente sobre la solución acuosa cruda que deriva del proceso industrial para la preparación del sustrato inicial de 5-amino isoftálico, por ejemplo llevado a cabo según se publica en WO 96/37459, opcionalmente diluido con agua y acidificado de manera adecuada.

15 **[0048]** Las condiciones ácidas adecuadas se consiguen en la presencia de un ácido adecuado incluyendo, por ejemplo, ácido fosfórico, metanosulfónico o sulfúrico, p.ej., 96% H₂SO₄. Preferiblemente, las condiciones ácidas adecuadas se obtienen utilizando 96% H₂SO₄, por ejemplo en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,5 y 2 y preferiblemente, entre 0,7 y 1,5 mol de H₂SO₄ por mol de compuesto de sustrato (I).

20 **[0049]** De esta manera y de acuerdo a un modo de realización preferido de la invención, la reacción de yodación se lleva a cabo con un pH (de la mezcla de reacción) inferior a 3,5, preferiblemente comprendido entre 1 y 3,0 e incluso más preferiblemente, entre 1,5 y 2,5, preferiblemente conseguido utilizando H₂SO₄ concentrado.

[0050] En este sentido, es interesante resaltar que una vez se acidifica hasta este último intervalo con ácido sulfúrico, el pH de la reacción se mantiene por sí mismo de manera ventajosa entre 1,5 y 2,5 durante el tiempo de reacción, mientras que al añadir una base, por ejemplo NaOH diluido, es necesario mantener el pH de la reacción alrededor de 3.

25 **[0051]** Notablemente, pese al hecho de que las condiciones de pH arriba mencionadas son conocidas por desactivar firmemente cualquier sustitución electrofílica sobre los sustratos de anilina, estas condiciones, aparentemente desfavorables, permiten obtener ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico con rendimientos muy altos y además, esencialmente no contaminado por productos derivados de la yodación parcial o impurezas de color. En cambio, con un pH mayor, por ejemplo mayor a 4, el producto triyodado deseado puede obtenerse,
30 pero con rendimientos y pureza más bajos, para requerir una purificación mayor con tal de conseguir las especificaciones analíticas fijas para el intermediario producido de manera industrial.

[0052] Cuando funciona bajo dichas condiciones ácidas, el sustrato aromático que se somete a la triyodación se representa por el ácido 5-amino isoftálico de fórmula (I), empleado tanto como un material inicial del proceso o, de manera alternativa, formado in situ a partir de la sal correspondiente.

35 **[0053]** Esta último, a no ser que se indique lo contrario en la presente descripción, se selecciona preferiblemente de sales metálicas alcalinas o alcalinotérreas de ácido 5-amino isoftálico como, por ejemplo, sales de sodio, litio, potasio, calcio o magnesio. Particularmente preferido, entre ellos, es la sal sódica de ácido 5-amino isoftálico, que puede utilizarse como tal, p.ej., como un compuesto puro o de manera alternativa, comprendida dentro una solución cruda derivando directamente de un paso previo en el proceso para la preparación de los agentes de
40 contraste triyodados, por ejemplo iopamidol.

[0054] Curiosamente, de acuerdo con las condiciones de funcionamiento arriba comentadas, es decir, en la presencia de un entorno ácido acuoso, el ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico se obtiene de manera inesperada en altos rendimientos y pureza a pesar de la insolubilidad práctica del sustrato aromático inicial que debe yodarse.

45 **[0055]** De hecho, cuando se utiliza el ácido 5-amino isoftálico como material inicial, una cantidad adecuada de este compuesto de sustrato se suspende primero y se mantiene así en el medio de reacción antes de que ocurra la reacción de yodación. De manera alternativa, cuando se utiliza una solución acuosa de la sal correspondiente, por ejemplo empezando a partir de la solución acuosa industrial de la sal sódica correspondiente, el entorno ácido es tal para promover la precipitación del ácido insoluble de la fórmula (I) que se mantiene en suspensión
50 de acuerdo con el medio convencional, p.ej. tras la agitación magnética o mecánica.

[0056] Ocurre lo mismo con el yodo, que se carga como un sólido en la suspensión del sustrato isoftálico, acidificado de manera adecuada según se ha descrito.

[0057] De esta manera, la cantidad adecuada de ácido yódico puede añadirse entonces a la suspensión obtenida inmediatamente o de manera alternativa gradualmente, tanto de manera continua a lo largo del tiempo o por porciones de acuerdo con los medios convencionales, provocando así la solubilización parcial progresiva del sustrato 5-amino isoftálico que se convierte progresivamente así en el producto triyodado deseado.

[0058] Más en particular y de acuerdo con la siguiente sección experimental, el ácido yódico puede añadirse rápidamente, por ejemplo en unos pocos minutos o incluso a la vez, a una suspensión de reacción acidificada de manera más moderada, por ejemplo con un pH $\geq 2,5$, es decir alrededor de 3. En su lugar, cuando funciona bajo condiciones ácidas más fuertes, es decir con un pH de aproximadamente 2 o incluso inferior, se prefieren adiciones lentas de ácido yódico, que pueden efectuarse a lo largo del tiempo, por ejemplo en un tiempo de hasta 6 horas y preferiblemente, en un tiempo entre 2 y 6 horas.

[0059] En este sentido, una solución acuosa del agente oxidante puede utilizarse de manera beneficiosa, con una concentración que oscila, por ejemplo, entre 6 y 50% (p/p).

[0060] La reacción de yodación se lleva a cabo a una temperatura que oscila entre 50°C y 85°C.

[0061] Por ejemplo, en una opción, la temperatura de reacción durante el proceso puede mantenerse constante con un valor comprendido entre aproximadamente 60°C y 85°C y preferiblemente, entre 65°C y 80°C, funcionando de acuerdo con los métodos convencionales. De manera alternativa, todos los reactivos pueden cargarse a temperatura ambiente produciendo así una mezcla que se calienta entonces a una temperatura que oscila entre 65 y 80°C o, de nuevo, los agentes de yodación (I_2 y HIO_3) pueden añadirse a una suspensión calentada aproximadamente a 45°C y entonces, para elevar y mantener la temperatura de reacción entre 65°C y 80°C, según la anterior sección experimental.

[0062] El tiempo de reacción puede variar de acuerdo con las condiciones operativas seleccionadas y generalmente, puede oscilar entre 2 y 10 horas, más preferiblemente entre 5 y 8 horas.

[0063] Normalmente, trabajando con las temperaturas anteriormente dadas, el proceso puede alcanzar el punto de ebullición del solvente, en particular cuando se utilizan aquellos solventes con una ebullición más baja, como el metanol. Además, la sublimación parcial del yodo también puede darse, incluso si la cantidad sublimada se mantiene insignificante cuando la temperatura de reacción permanece dentro del anterior intervalo de valores.

[0064] Sin embargo, los equipos de enfriamiento o condensación estándar pueden, por ejemplo, utilizarse para condensar tanto el solvente como el yodo sublimado que se recicla entonces en la mezcla de reacción de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo añadiendo pequeñas cantidades de solvente fresco.

[0065] En este sentido, es interesante resaltar que pese a que el uso, descrito por la técnica citada (US 2007/0219396), del ácido acético como un solvente de reacción resuelve el problema de la solubilidad de yodo, no contribuye, en cambio, a aumentar la solubilidad del ácido 5-amino isoftálico, que permanece insoluble en ácido acético incluso al calentarse a 80°C. Además, de forma desfavorable no permite la simple recuperación del producto de yodación, concretamente ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico, que no se precipita de modo cuantitativo a partir del ácido acético, ni siquiera enfriado a temperatura ambiente, a no ser que se diluya con agua adecuadamente.

[0066] Todavía en adición, la solubilidad del HIO_3 en ácido acético es muy baja. Por lo tanto, cuando este agente oxidante se añade a un medio de reacción acética no diluido con agua adecuadamente, según las condiciones descritas por la técnica citada, conduce a la formación de una fase no homogénea que reduce de manera significativa su eficacia al activar el yodo, según se ha demostrado por el Ejemplo comparativo 1 proporcionado, de la siguiente sección experimental.

[0067] Los inconvenientes arriba descritos pueden no resolverse trabajando bajo las condiciones de yodación de los artículos Chem. Ber., que de hecho, instruyen el uso de un medio acuoso ácido para permitir, por una parte, la solubilidad deseada del sustrato inicial, pero por otra parte, contribuye probablemente en su mayoría a evitar la precipitación del compuesto triyodado de la invención, concretamente el ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico, que no se precipita a partir de la solución cruda incluso enfriada a temperatura ambiente, según se muestra en el Ejemplo Comparativo 2 dispuesto de la siguiente sección experimental.

[0068] Además, el citado artículo Chem. Ber., 1987, 30(2) 1943-1948 muestra el uso de una solución de yodación preparada a parte por solubilización de I_2 en un KOH acuoso (o NaOH), seguido por la adición de HIO_3

sólido y su disolución subsecuente con agua.

5 **[0069]** De esta manera, más allá de esto, el citado artículo no se refiere ni al volumen de solución acuosa KOH utilizada ni a su concentración. Es interesante resaltar que la cantidad sugerida de HIO₃ utilizada para preparar dicha mezcla de yodación es insuficiente para volver a convertir todos los iones de yodo formados en la reacción de yodación. Esto implica necesariamente, por una parte, la necesidad de utilizar un exceso de yodo sobre la cantidad mínima estequiométrica requerida, para contraste, por el proceso de yodación de la presente invención. Por otra parte, también resulta en la acumulación indeseada de iones de yodo en el medio de reacción, que puede afectar la pureza del producto de yodación y su consistencia con las especificaciones analíticas para el intermediario producido de manera industrial.

10 **[0070]** A partir de todo lo descrito debería estar claro para un practicante especializado en la técnica que el proceso de la presente invención, esencialmente comprende: obtener una suspensión de ácido 5-amino isoftálico en un solvente acuoso acidificado adecuadamente, concretamente con un pH inferior a 3,5 y añadiendo HIO₃ y I₂ sólido a dicha suspensión.

15 **[0071]** Con mayor detalle y de acuerdo con un modo de realización práctico preferible de la invención, una cantidad adecuada del sustrato 5-amino isoftálico se suspende o solubiliza, como puede ser el caso, en un solvente acuoso, típicamente agua. La suspensión/solución obtenida se diluye en primer lugar hasta un sustrato de concentración oscilando entre 8% y 3% (p/p) y preferiblemente, entre el 5% y 3% y entonces se acidifica con un pH inferior a 3,5, preferiblemente alrededor de 2, con una cantidad adecuada de ácido, por ejemplo con un 96% H₂SO₄.

20 **[0072]** Preferiblemente, una solución cruda obtenida directamente desde el proceso industrial y comprendiendo el sustrato 5-amino isoftálico como sal sódica (principalmente monosódica, pese a que la disódica no se excluye), con una concentración típicamente oscilando entre 7-8% (p/p), utilizada como material inicial. Esta solución cruda se diluye entonces, típicamente con agua, hasta el intervalo de concentración arriba descrito y entonces se acidifica con los valores arriba mencionados, por ejemplo con un 96% H₂SO₄. El sólido I₂ se añade
25 entonces a la suspensión obtenida del ácido 5-amino isoftálico que se mantiene bajo agitación y calentado con los valores de temperatura anteriormente indicados.

[0073] Una cantidad adecuada de solución acuosa de HIO₃ se añade lentamente a la suspensión, provocando así la conversión progresiva del sustrato 5-amino isoftálico en el producto triyodado deseado.

30 **[0074]** Al proceder con la adición de HIO₃ hasta su terminación, el ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico se precipita a partir de la mezcla de reacción como un sólido. En este punto, la acidificación de la reacción cruda, por ejemplo con 96% H₂SO₄, con un pH alrededor a 1 y un enfriamiento de la mezcla a temperatura ambiente favorece la precipitación casi completa del compuesto triyodado. Además, la adición de una cantidad mínima de bisulfito sódico (a la mezcla cruda final) permite destruir definitivamente cualquier agente de yodación residual y obtener un producto sólido incluso más puro que se filtra y se seca.

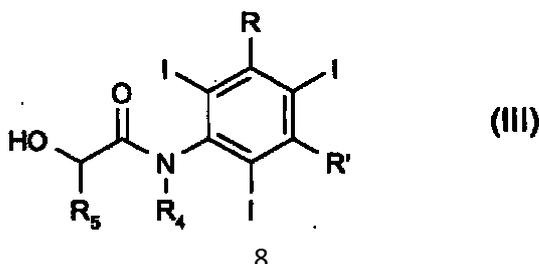
35 **[0075]** El compuesto filtrado es puro y está listo para su uso en los siguientes pasos para la preparación del agente de contraste deseado sin la necesidad de ningún otro tipo de purificación.

[0076] Por otra parte, una vez obtenido, el ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico de fórmula (II) puede convertirse entonces fácilmente en el deseado agente de contraste de rayos x trabajando de acuerdo a los métodos conocidos.

40 **[0077]** En este sentido, el proceso objeto de la presente invención es de aplicabilidad general y proporciona, de manera muy ventajosa, una ruta para la preparación de agentes de contraste yodados empezando desde el intermediario ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico.

[0078] Por tanto, un objetivo adicional de la presente invención consiste en un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (III) debajo

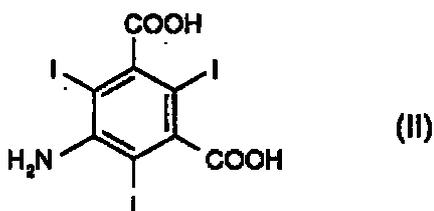
45



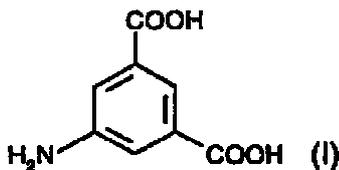
donde:

R y **R'** representan, entidades idénticas o diferentes la una de la otra, un grupo seleccionado entre carboxi (-COOH), carboxi éster (-COOR¹) y carboxamida (-CONH₂ - CONHR¹ o CONR²R³), donde **R**¹, **R**² y **R**³ son, entidades idénticas o diferentes la una de la otra, un grupo alquilo en C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo y **R**⁴ y **R**⁵ son, entidades idénticas o diferentes la una de la otra, hidrógeno o un grupo alquilo en C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo o grupos alcoxi en C₁-C₆, dicho proceso comprendiendo la preparación de un compuesto intermediario de fórmula (II) a través del proceso de la presente invención.

[0079] Más preferiblemente, dicho proceso comprende: a) preparar ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico de la fórmula (II)



cuyo proceso comprende yodar ácido 5-amino isoftálico, o una sal del mismo, de fórmula (I)



con yodo molecular en la presencia de ácido yódico, con las condiciones descritas en la reivindicación 1;

b) convirtiendo el compuesto de fórmula (II) en el correspondiente dicloruro de ácido y

c) utilizando el dicloruro como un compuesto intermediario para la preparación de los compuestos deseados de la fórmula (III).

[0080] De acuerdo con dicho proceso, el paso de yodación a) se lleva a cabo según se ha declarado ampliamente en las secciones anteriores pese a que los pasos posteriores, que abarcan condiciones operativas experimentales y variantes opcionales de las mismas, se llevan a cabo todas de acuerdo con métodos convencionales descritos en la técnica incluyendo, esencialmente, la conversión de ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico (II) en el correspondiente dicloruro de ácido de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo en la presencia de cloruro de tionilo; su condensación posterior con cloruro ácido 2-[(acetiloxi)]propiónico, para producir el derivado 5-carboxamido correspondiente y finalmente, la condensación de este último con serinol y la puesta a punto posterior incluyendo cualquier posible división de los grupos protectores, para obtener el compuesto final esperado. Preferiblemente, el presente proceso puede aplicarse a la preparación de un compuesto de fórmula (III) en el que tanto **R** como **R'** son un grupo -CONH-CH(CH₂OH)₂, **R**₄ es hidrógeno y **R**₅ es un grupo metilo, comúnmente conocido como lopamidol, o de acuerdo con un modo de realización igualmente preferido, para la preparación de un compuesto de fórmula (III) en el que tanto **R** como **R'** son un -CONH-CH₂-CH (OH)CH₂OH, **R**₄ es metilo y **R**₅ es hidrógeno, comúnmente conocido como lomeprol.

[0081] Por consiguiente, un objeto adicional de la presente invención hace referencia a un proceso para la preparación de lopamidol o lomeprol que se caracteriza porque comprende el inicio desde un compuesto de fórmula (II) obtenido a través del proceso de la presente invención.

[0082] En dicho proceso, según se ha descrito, la preparación del compuesto inicial de fórmula (II) se lleva a cabo según se ha difundido ampliamente con anterioridad, mientras que los pasos posteriores, que abarcan las condiciones operativas experimentales y variantes opcionales de los mismos, se realizan de acuerdo con métodos convencionales y condiciones de funcionamiento por ejemplo, publicados en WO 96/037459, WO

96/037460, US 5362905, WO 97/047590 WO 98/24757 y EP0026281.

[0083] Otros detalles con respecto al proceso de la invención se describen en la siguiente sección experimental, con el único objetivo de entender mejor la presente invención, sin representar ninguna limitación de esta.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 **[0084]**

FIG. 1: Análisis HPLC del producto yodado del Ejemplo 2.

FIG. 2: Análisis HPLC del producto yodado del Ejemplo 3.

FIG. 3: Análisis HPLC de la solución cruda del Ejemplo Comparativo 1, después de 3 horas a 22°C.

10

FIG. 4: Análisis HPLC de la solución cruda del Ejemplo Comparativo 1, después de 3 horas a 22°C y 6 horas adicionales a 60°C.

FIG. 5: Análisis HPLC del sólido **a1**

FIG. 6: Análisis HPLC del sólido **a2**

FIG. 7: Análisis HPLC de los licores madre de **a2**

FIG. 8: Análisis HPLC de la mezcla de reacción **b1**

15

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Caracterización del compuesto obtenido.

[0085] La pureza del ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico obtenido se ha determinado mediante HPLC por comparación con un estándar (compuesto puro) o utilizando un ácido benzoico como estándar interno.

Procedimiento general

20

Método de HPLC cromatográfica

[0086]

Fase estacionaria: Zorbax SB-Phenyl 80 Å 5 µm, 250 x 4,6 mm (Agilent Technologies)

Fase móvil: A: 0,015 M NaH₂PO₄ + 0.028 M H₃PO₄

B: CH₃CN

25

Elución elución en gradiente

tabla de gradiente:

t (min)	fase A (%)	fase B (%)
0	93	7
6	93	7
20	62	38
25	40	60

30

Temperatura: 45 °C

Detección: UV (240 nm)

Flujo: 1 mL/min

Concentración de muestra: 5 mg/mL

Inyección: 10 µL

35

Ejemplo 1:

[0087] En una matraz de 250 mL de fondo redondo con tres cuellos equipada con termómetro, condensador y agitador magnético, una solución de ácido 5-amino isoftálico (I) sal sódica en H₂O correspondiendo con el 3,86 % (p/p) de ácido (129,42 g de solución; 27,6 mmol) se cargaron y acidificaron con un pH alrededor del 96% H₂ SO₄ (2 mL; 35,3 mmol). Entonces se añadió el sólido I₂ (8,42 g; 33,2 mmol), la mezcla se calentó a 72°C mediante un baño de aceite y se añadió un 18,65 % (p/v) de solución de HIO₃ en H₂O (20 mL; 21,2 mmol) a la mezcla calentada aproximadamente durante 5,2 horas mediante una bomba de jeringa. Después de 1 h adicional a 72°C (tiempo total de reacción 6,2 h) la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró; el sólido se lavó con H₂O y se secó para obtener el ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico (II) (12,74 g; 22,8 mmol) como un sólido rosa palo. Rendimiento 82,6%. El producto analizado por HPLC, en comparación con un estándar, cumplía las especificaciones analíticas para un ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico producido industrialmente.

Ejemplo 2:

[0088] En un reactor encamisado de 3 L equipado con termómetro, condensador y agitador magnético, una solución de ácido 5-amino isoftálico (I) sal sódica en H₂O correspondiendo con 6,7 % (p/p) de ácido (1194 g de solución; 0,442 mol) se cargó, se diluyó con H₂O (636 mL) y se acidificó (con pH 2,8) con un 50% de H₂ SO₄ (73,63 g; 0,375 mol). La mezcla se calentó entonces a 45-50°C y se añadió con sólido I₂ (134,5 g; 0,530 mol). Se añadió una solución 50% (p/p) de HIO₃ en H₂O (93,22 g; 0,265 mol) en 15 min, la mezcla obtenida se calentó a 75°C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas, durante las que la mezcla pH se mantuvo por sí misma en el intervalo entre 2,5 y 2,2. Se añadió entonces un 50% adicional de H₂SO₄ (430 g; 2,190 mol) a la suspensión cruda en 1,5 h (con un pH < 1) y la suspensión obtenida se enfrió a temperatura ambiente en 2 h. Una solución de 18% (p/p) bisulfito sódico (13,48 g, 0,023 mol) se añadió bajo agitación. El sólido se filtró entonces, se lavó con H₂O (200 mL) y se secó para producir un ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico (II) (228,9 g; 0,409 mol) como un sólido rosa palo. Rendimiento 92,6 %. El producto se analizó con HPLC en comparación con un estándar y alcanzó las especificaciones analíticas para el ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico producido de manera industrial.

Ejemplo 3:

[0089] En un reactor encamisado de 1,5 L equipado con termómetro, condensador y agitador mecánico, una solución de ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico (I) sal sódica en H₂O correspondiendo con un 6,7 % (p/p) de ácido (597 g de solución; 0,221 mol) se cargó, diluyó con H₂O (318 mL) y se acidificó con 50% H₂SO₄ (30,32 g; 0,155 mol). La mezcla se calentó a 45-50°C y se añadió I₂ (67,26 g; 0,265 mol). Se añadió una solución 50% (p/p) de HIO₃ en H₂O (46,60 g; 0,132 mol) en 15 min (pH de la mezcla obtenida: aproximadamente 3) y la mezcla se calentó a 75°C durante 4 h (durante las que el pH de la mezcla cae hasta aproximadamente 2). Se añadió entonces 50% de H₂SO₄ (222 g; 1,13 mol), (con un pH < 1) en 2 h y la suspensión se enfrió a 25°C en 2 h. Se añadió una solución 18% (p/p) de bisulfito sódico (5,91 g; 0,010 mol), la mezcla se mantuvo bajo agitación, el sólido se filtró entonces, se lavó con H₂O (150 mL) y se secó para producir un ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico (II) (109,8 g; 0,196 mol) como un sólido blanquecino. Rendimiento 88,9 %. El producto se analizó por HPLC, en comparación con un estándar y cumplió las especificaciones analíticas para un ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico producido de manera industrial.

Ejemplo 4:

[0090] En un reactor encamisado de 1 L equipado con termómetro, condensador y agitador mecánico, una solución de ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico (I) sal sódica en H₂O correspondiendo con un 6,7 % (p/p) de ácido (373 g de solución; 0,138 mol), H₂O (200 mL), una solución 50% (p/p) de HIO₃ en H₂O (29,12 g; 0,083 mol), 50% H₂ SO₄ (15,71 g; 0,080 mol) y I₂ (42,03 g; 0,166 mol) se cargó a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C en 30 min, se acidificó con 50% H₂SO₄ (7,64 g; 0,039 mol) y entonces se calentó a 75°C durante 3 h (pH 1,9). La suspensión resultante se acidificó más entonces (con un pH < 1) con 50% H₂SO₄ (120 g; 0,612 mol), añadido lentamente en 2 h y se enfrió a 25°C en 2 h. se añadió entonces una solución 18% (p/p) de bisulfito sódico, bajo agitación, a la mezcla hasta un potencial redox < 250 mV. El sólido se filtró entonces, se lavó con H₂O (100 mL) y se secó para producir un ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico (II) (64,61 g; 0,116 mol) como un sólido blanquecino. Rendimiento 83,8 %. El producto se analizó por HPLC, en comparación con un estándar y alcanzó las especificaciones analíticas para un ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico producido de manera industrial.

Ejemplo 5:

[0091] En un reactor encamisado de 1 L equipado con termómetro, condensador y agitador mecánico, una solución de ácido 5-amino isoftálico (I) sal sódica en H₂O que corresponde con un 7,2 % (p/p) de ácido (277,7 g

de solución; 0,110 mol) se cargó, diluyó con H₂O (220 mL) y se acidificó con un 96% H₂SO₄ (8,8 mL; 0,159 mol). Se añadió entonces etanol (72 mL) y y I₂ (33,6g; 0,132 mol). La mezcla se calentó a 80-82 °C y una solución 32,6 % (p/p) de HIO₃ en H₂O (35,62 g; 0,066 mol) se añadió gota a gota en 3 h (mezcla pH: 1.8). La mezcla se mantuvo a la temperatura anterior durante 4 h adicionales, después se acidificó con un pH < 1 con 50% H₂SO₄ (44 mL; 0,314 mol) y se enfrió a 25 °C en 2 horas. Se añadió bisulfito de sodio (0,820 g; 4,31 mmol) bajo agitación, entonces se filtró el sólido, se lavó con H₂O (100 mL) y se secó para producir ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico (51,36 g; 0,092 mol) como un sólido rosa palo. Rendimiento 83 %. El producto se analizó por HPLC, en comparación con un estándar y cumplió las especificaciones analíticas para un ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico producido de manera industrial.

10 Ejemplo 6:

[0092] En un reactor encamisado de 1 L equipado con termómetro, condensador y agitador magnético, una solución de ácido 5-amino isoftálico (I) sal sódica en H₂O correspondiendo con 6,7 % (p/p) de ácido (313,1 g de solución; 0,138 mol) se cargó, se diluyó con H₂O (200 mL) y se acidificó con un 50% de H₂ SO₄ (41,15 g; 0,210 mol). Se añadió entonces el sólido I₂ (42,03 g; 0,166 mol) a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se calentó entonces a 75°C. Se añadió una solución 0,66 M de HIO₃ en H₂O (140,0g; 0,0833 mol) gota a gota en 1 hora y la mezcla resultante se mantuvo bajo agitación a 75 °C durante 4 horas adicionales. Durante toda la rampa de calentamiento, la adición de HIO₃ y el tiempo de finalización posterior (4 horas), el pH de la mezcla de reacción se mantuvo a 3,0 añadiendo 2M NaOH. La suspensión se acidificó finalmente con pH = 1 con 50% H₂SO₄ (143 g; 0,729 mol), lentamente añadido en 1,5 h, se enfrió a 25 °C en 2 horas. Una solución 18% (p/p) de bisulfito sódico se añadió hasta un potencial redox de la suspensión < a 250 mV. El sólido se filtró entonces, se lavó con H₂O (100 mL) y se secó para producir un ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico (II) (66,0 g; 0,118 mol) como un sólido blanquecino. Rendimiento 85 %. El producto se analizó por HPLC, en comparación con un estándar y cumplió las especificaciones analíticas para un ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico producido de manera industrial.

25 Ejemplo Comparativo 1:

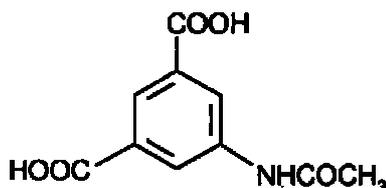
[0093] Esta prueba se llevó a cabo para evaluar el aprovechamiento de las condiciones de yodación publicadas en US 2007/0219396 adaptadas de manera adecuada a la cantidad de agente de yodación, para proporcionar un derivado triyodado.

[0094] En una matraz de 25 mL de fondo redondo con tres cuellos equipada con termómetro, condensador y agitador magnético, un ácido sólido 5-amino isoftálico (I) (1g ; 5,5 mmol), se añadieron sólido I₂ (1,61 g; 6,34 mmol) y ácido acético (15 mL) y se agitaron a 22 °C. Una solución de 70% (p/p) de HIO₃ en H₂O (0,96g; 3,8 mmol) se añadió entonces durante 0,5 h.

[0095] A este respecto, es interesante resaltar que pese a la baja solubilidad del ácido yódico en ácido acético, la adición del agente oxidante en la concentración impartida por la técnica citada, concretamente un 70% p/p, conduce a una mezcla no homogénea. La mezcla obtenida se mantuvo a esta temperatura durante 3 horas y después se analizó con HPLC. El cromatograma obtenido (figura 3) muestra la ausencia total de cualquier conversión detectable a un compuesto yodado.

[0096] Con propósitos puramente experimentales, no sugeridos por dicha aplicación, la mezcla de reacción se calentó entonces a 60 °C durante 6 horas adicionales (tiempo de reacción total 9 h). La mezcla oscura obtenida se enfrió después a una temperatura ambiente, sin proporcionar ninguna cristalización o precipitación del ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico (II) deseado.

[0097] La mezcla se analizó entonces con HPLC y los resultados, mostrados en la figura 4, indican la presencia de una cantidad muy pequeña de derivado triyodado y por el contrario, de una cantidad significativa de una impureza identificada como ácido N-acetil-5-amino isoftálico, de fórmula:



45

Ejemplo Comparativo 2:

[0098] Este ejemplo comparativo se llevó a cabo para probar las condiciones de yodación publicadas por los anteriores artículos Chem. Ber., especialmente por el artículo Chem. Ber., 1897 30 (2), 1943-1948, que proporciona algunos detalles experimentales adicionales permitiendo intentar su reproducción.

5 **[0099]** Por consiguiente, probamos en primer lugar las condiciones de yodación impartidas por la técnica citada en el mismo sustrato, concretamente ácido 3-aminobenzoico y utilizando la cantidad publicada de agentes de yodación, es decir, la cantidad estequiométrica requerida para una hipotética diyodación exhaustiva del compuesto sustrato.

10 **[0100]** Sin embargo, en este sentido es interesante resaltar que la relación molar I_2 : HIO_3 utilizada e impartida por la técnica citada, concretamente 2,8, no es apropiada para la transferencia completa del yodo añadido (considerado como la suma de I_2 y HIO_3) al sustrato aromático. De hecho, según se ha indicado anteriormente, para conseguir una transferencia completa, la relación molar entre yodo y ácido yódico debe ser 2 (relación teórica) o inferior.

15 **[0101]** Para conocer mejor las condiciones de yodación utilizadas, la reacción pH también se ha comprobado con diferentes tiempos de reacción.

a. Yodación del ácido 3-aminobenzoico.

20 **[0102]** La solución de yodación se preparó con la disolución de I_2 (4 g; 15.74 mmol) en 20% de solución acuosa KOH (9.5 mL) para obtener una suspensión de un sólido blanco en una solución amarillo palo, que se volvió una solución clara cuando se diluyó con H_2O (30 mL); entonces se añadió una solución de HIO_3 (1 g; 5,69 mmol) en H_2O (10mL) y la solución oscura final se diluyó en 250 mL con H_2O .

25 **[0103]** La solución obtenida se añadió gota a gota durante 3 h a una solución ácida de ácido 3-aminobenzoico (2,5 g; 18,23 mmol) en una mezcla de H_2O (500 mL) y 36-38% de solución acuosa HCl (50mL) (solución pH: alrededor a 0) calentado a 30 °C. Una vez que se completó la adición (pH 0,25), un sólido comenzó a cristalizarse. La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 12 horas, entonces se filtró el sólido, se lavó con H_2O (15 mL) y se secó para producir un sólido de tono marrón **a1** (2,3 g). En línea con la descripción, una solución de yodación adicional, preparada según se describe arriba, (125 mL; I_2 7,87 mmol; HIO_3 2,85 mmol) se añadió gota a gota durante 2 h al licor madre mantenido aproximadamente a 30 °C, favoreciendo así la precipitación de otro sólido. Después de 12 horas a temperatura ambiente, este sólido se filtró, lavó con H_2O y secó para producir un sólido de tono marrón **a2** (2,2g). El análisis HPLC de los dos sólidos obtenidos, (figura 5 y 6, respectivamente), muestra que ambos precipitados corresponden a una mezcla de dos especies contenidas, en los dos casos, con una relación de % área HPLC diferente, según se describe en la tabla 1 abajo.

Tabla 1

Sólido	HPLC (% área)	
	t.r. 25,1 min	t.r. 25,4 min
a1	54,3	44,9
a2	22,1	76,4

35

40 **[0104]** Comparando los espectros integrales 1H -NMR de dos sólidos con la relativa abundancia HPLC de dos especies, podríamos identificar el componente con t.r. 25,1 min como uno de los tres posibles derivados de diyodo y el componente con t.r. 25,4 min como el derivado de triyodo.

45 **[0105]** Por otra parte, el análisis HPLC del licor madre final muestra que el sustrato sin reaccionar 3-aminobenzoico se encuentra todavía presente en el licor junto al componente con t.r. 25,1 min y tres especies desconocidas, (figura 7) confirmando así que la conversión de yodación era distinta a la completa (la producción del derivado triyodo obtenido podría evaluarse aproximadamente alrededor del 30% del teórico) y el producto obtenido era distinto al puro.

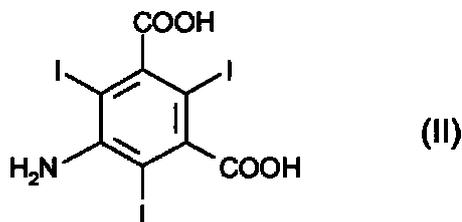
b. Yodación del ácido 5-amino isoftálico.

[0106] Estas mismas condiciones de yodación, adaptadas de manera adecuada para poder proporcionar el compuesto triyodado deseado, se probaron entonces sobre el compuesto de sustrato de la presente invención.

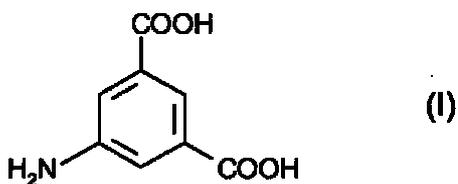
- 5 **[0107]** Por consiguiente, una solución de yodación se preparó según se describe arriba (114 mL, I₂ 7,18 mmol; HIO₃ 2,55 mmol,) y se añadió gota a gota a una solución acídica de ácido 5-amino isoftálico (I) (1 g; 5,52 mmol) en una mezcla de H₂O (150 mL) y 36-38% solución acuosa HCl (15 mL) (pH alrededor de 0) calentado a 30°C. En línea con la instrucción de la técnica anterior, la mezcla se mantuvo entonces bajo agitación a 30°C durante 19 h sin observar ninguna cristalización o precipitación. La mezcla (pH 0,33) se enfrió entonces a temperatura ambiente y se analizó con HPLC. Los resultados observados, publicados en la Figura 8, confirman que la conversión del material inicial fue distinta a la completa y una cantidad significativa del sustrato inicial sigue presente en la solución cruda.
- 10 **[0108]** Una cuantificación del ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico obtenido frente a un estándar interno indica un rendimiento de 28,2%.

REIVINDICACIONES

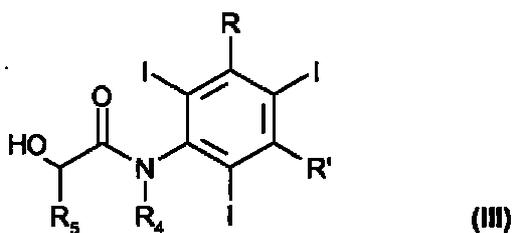
1. Un proceso para la preparación del ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico, de fórmula (II):



- 5 comprendiendo la yodación, llevada a cabo en un solvente polar y en un medio ácido, del ácido 5-amino isoftálico, de fórmula (I)



- 10 o una sal del mismo con yodo molecular y en la presencia de ácido yódico donde la relación molar entre el yodo molecular y el sustrato, el ácido 5-amino isoftálico (I), se comprende entre 1 y 1,5, la relación molar del yodo al ácido yódico es de 1:0,5 a 1:1 y la relación equivalente entre el sustrato, el ácido 5-amino isoftálico (I) y la especie de yodación, consideradas como la suma de I_2 y HIO_3 , es al menos 1:3.
- 15 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la relación molar entre el yodo molecular y el sustrato de ácido 5-amino isoftálico (I), se comprende entre 1 y 1,3 y la relación molar del yodo al ácido yódico es de 1:0,5 a 1:0,8.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la triyodación del sustrato, el ácido 5-amino isoftálico, con yodo y ácido yódico se lleva a cabo utilizando las relaciones molares de sustrato de ácido 5-amino isoftálico : yodo : ácido yódico de 1 : 1,2 : 0,6.
- 20 4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, donde se consiguen las condiciones de ácido en presencia de un ácido seleccionado de entre ácido fosfórico, metanosulfónico y sulfúrico.
5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4, donde el solvente polar se selecciona de entre agua o un solvente acuoso, alcoholes inferiores C_1-C_4 y mezclas hidroalcohólicas de los mismos, dioxano, glicoles y sus mezclas acuosas.
- 25 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el solvente es agua o un solvente acuoso.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende añadir yodo molecular I_2 y ácido yódico a una suspensión acuosa del sustrato 5-amino isoftálico con un pH inferior a 3,5.
- 30 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, donde dicha suspensión acuosa se obtiene mediante la acidificación directa de una solución cruda a partir de un proceso industrial que comprende el sustrato 5-amino isoftálico como sal sódica.
9. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, donde dicho pH se comprende entre 1 y 3.
10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 9, llevado a cabo a una temperatura entre $50^\circ C$ y $85^\circ C$.
- 35 11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10, donde el tiempo de reacción se comprende entre 2 y 10 horas.
12. Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (III):



5

donde:

R y R' representan, entidades idénticas o diferentes la una de la otra, un grupo seleccionado entre carboxi (-COOH), carboxi éster (-COOR¹) y carboxamida (-CONH₂, -CONHR¹ o -CONR²R³), donde R¹, R² y R³ son, idénticas o diferentes la una de la otra, cada una un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo y R⁴ y R⁵ son, idénticas o diferentes la una de la otra, cada una un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo, o grupos alcoxi C₁-C₆, dicho proceso comprendiendo la preparación de un compuesto intermediario de fórmula (II) de acuerdo con el proceso de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11.

10

15

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, para la preparación de un compuesto de fórmula (III) donde R y R' son un grupo -CONH-CH(CH₂OH)₂, R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa un grupo metilo.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, para la preparación de un compuesto de fórmula (III) donde R y R' son un grupo -CONH-CH₂-CH(OH)CH₂OH, R⁴ representa metilo y R⁵ representa hidrógeno.

20

15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13 para la preparación de lopamidol, que comprende:

a) preparar ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico de fórmula (II) de acuerdo con el proceso de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11; dicho proceso comprendiendo también:

b) convertir el compuesto de fórmula (II) en el correspondiente dicloruro de ácido, en presencia del cloruro de tionilo,

25

c) condensar el dicloruro obtenido con cloruro de ácido 2-(acetiloxi)propionico para obtener el correspondiente derivado 5-carboxamida, y

d) condensar el derivado obtenido con serinol, eliminando un grupo protector opcional para obtener el compuesto de fórmula (III).

30

35

Figura 1/8

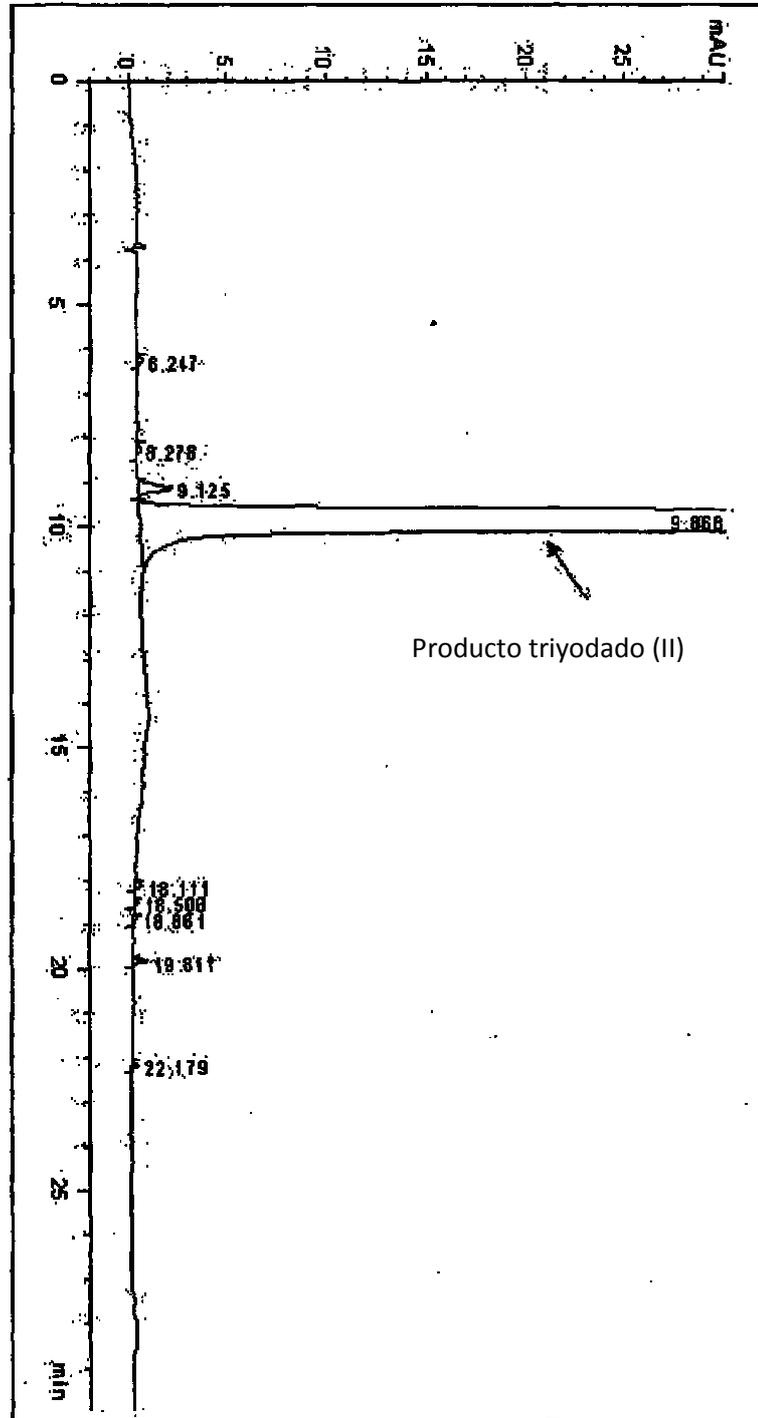


Figura 2/8

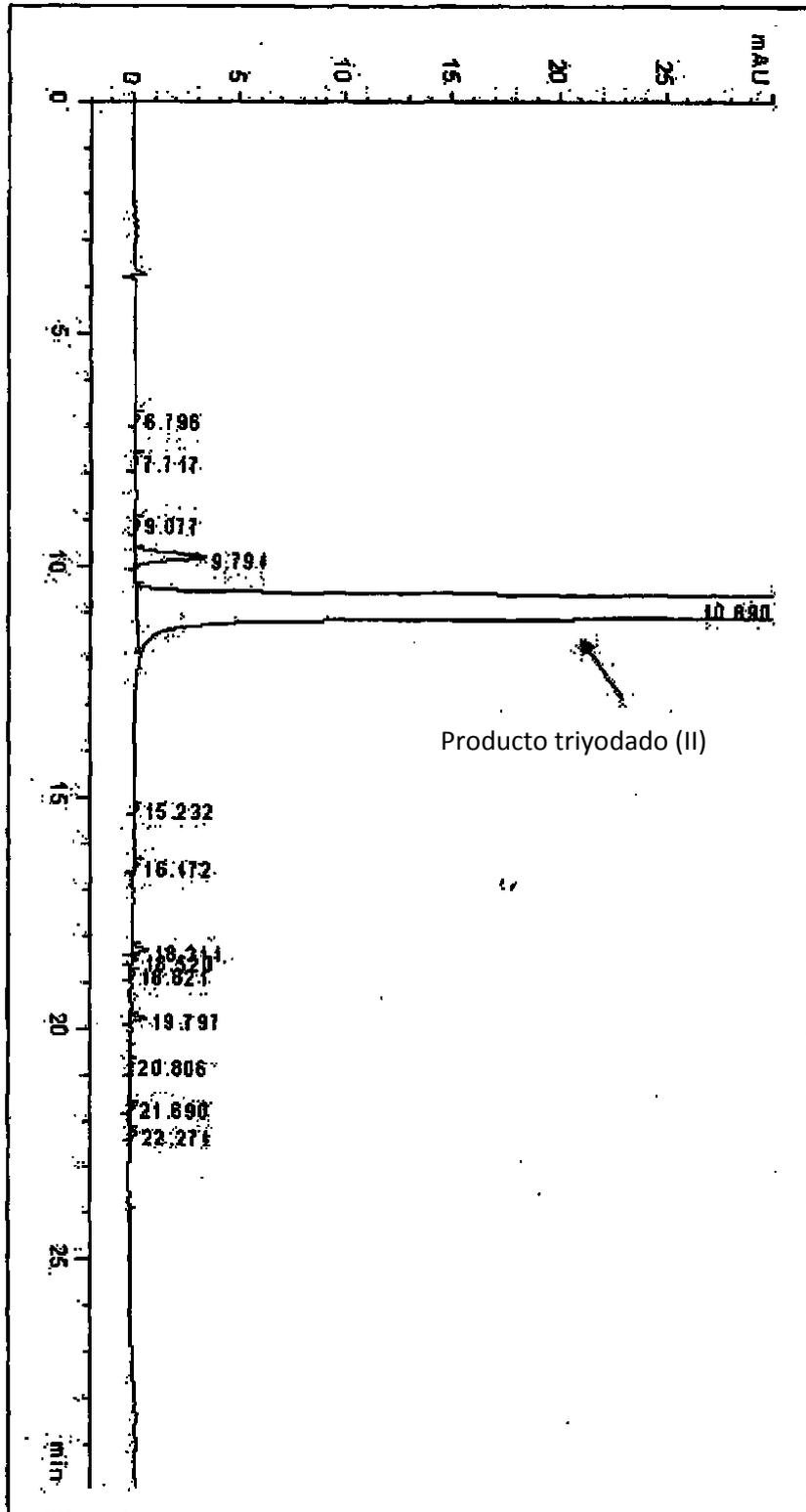


Figura 3/8

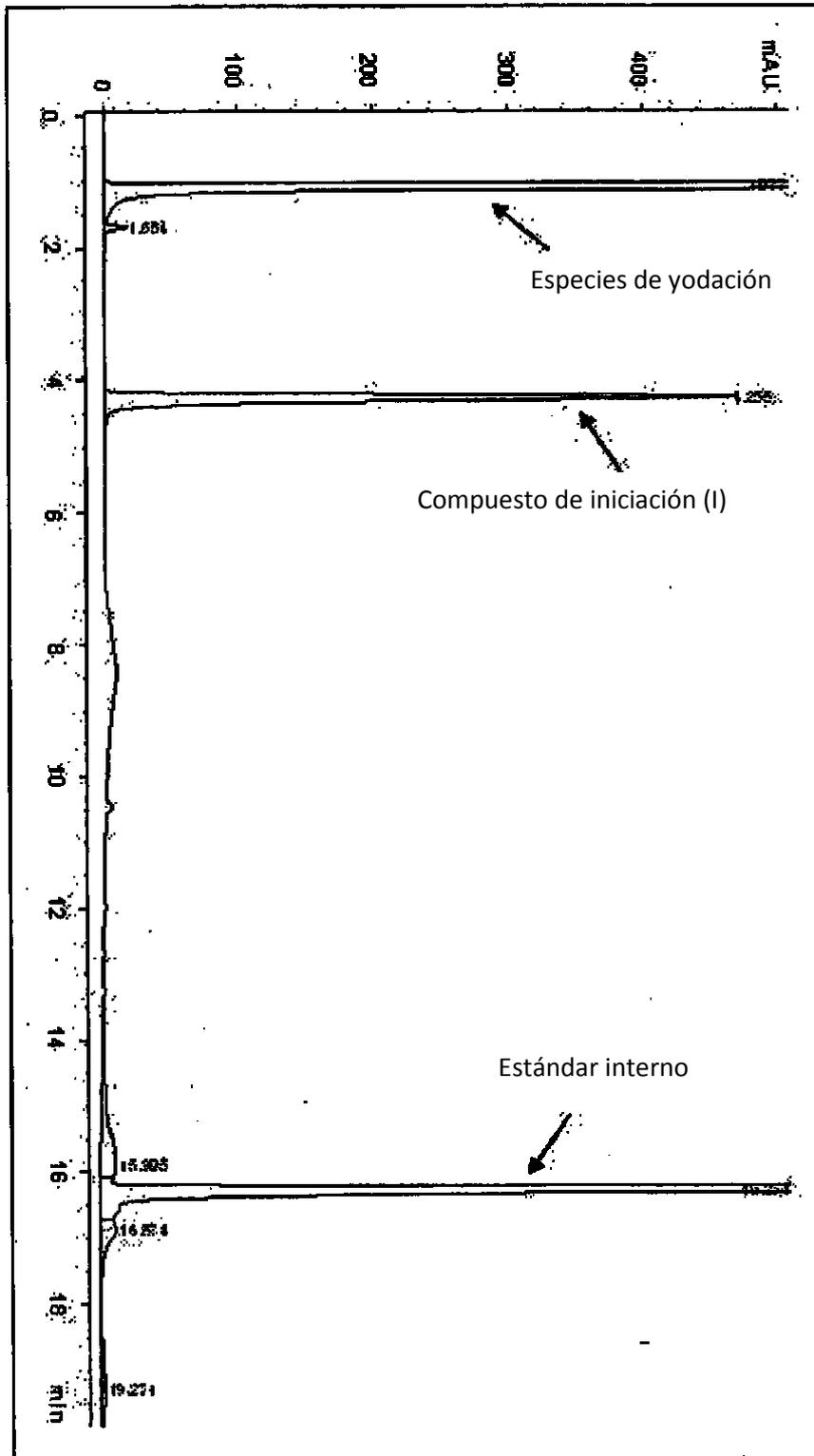


Figura 4/8

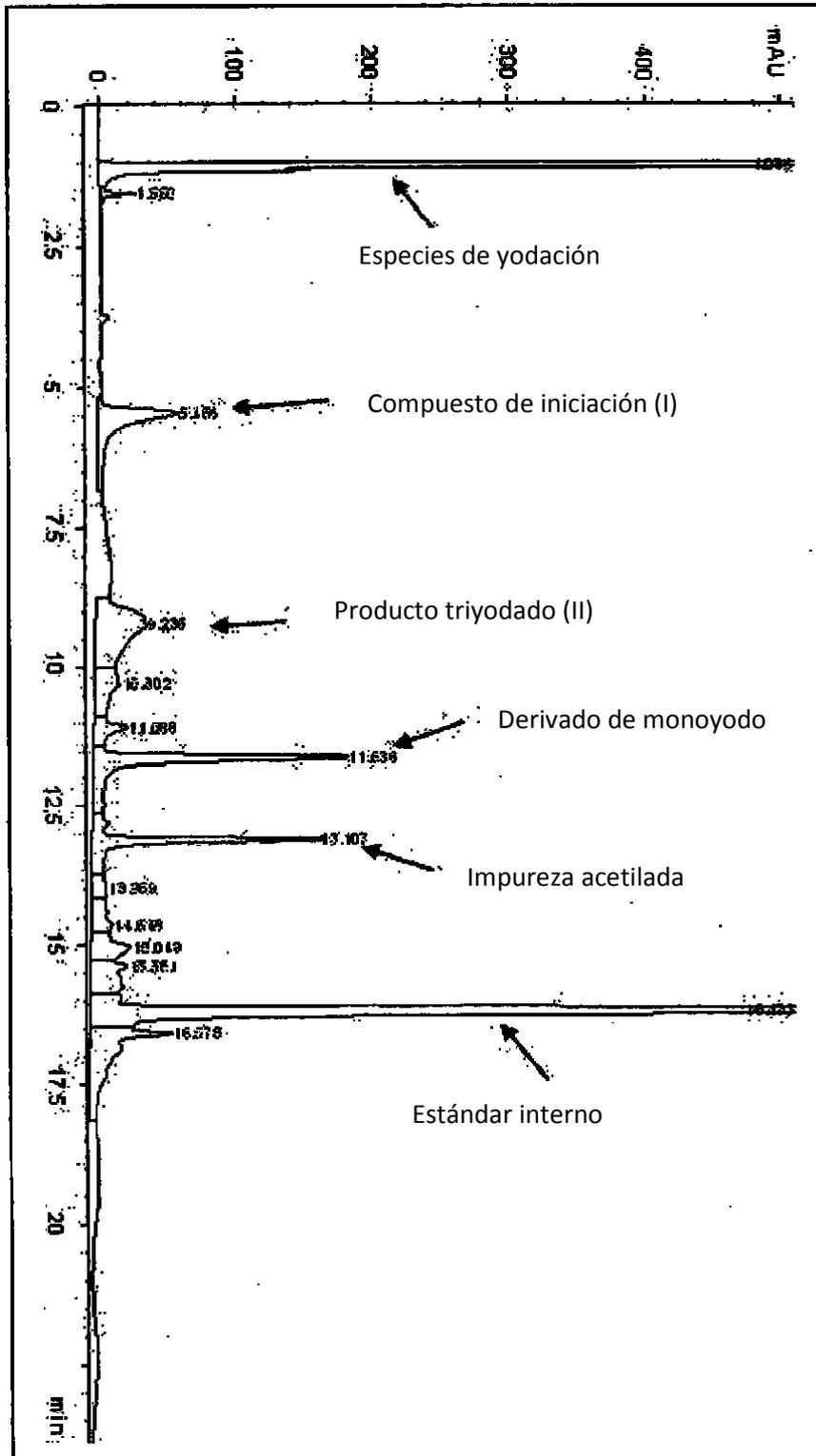


Figura /8

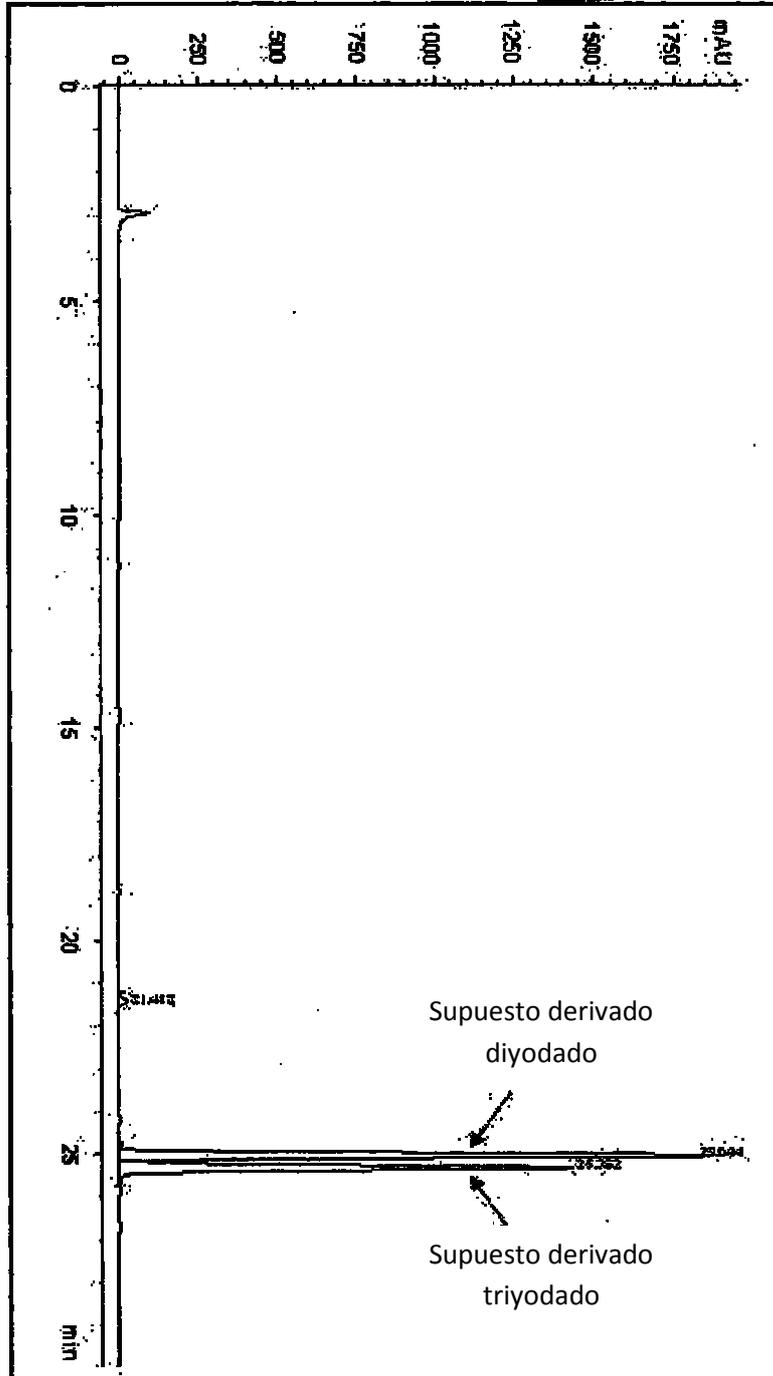


Figura 6/8

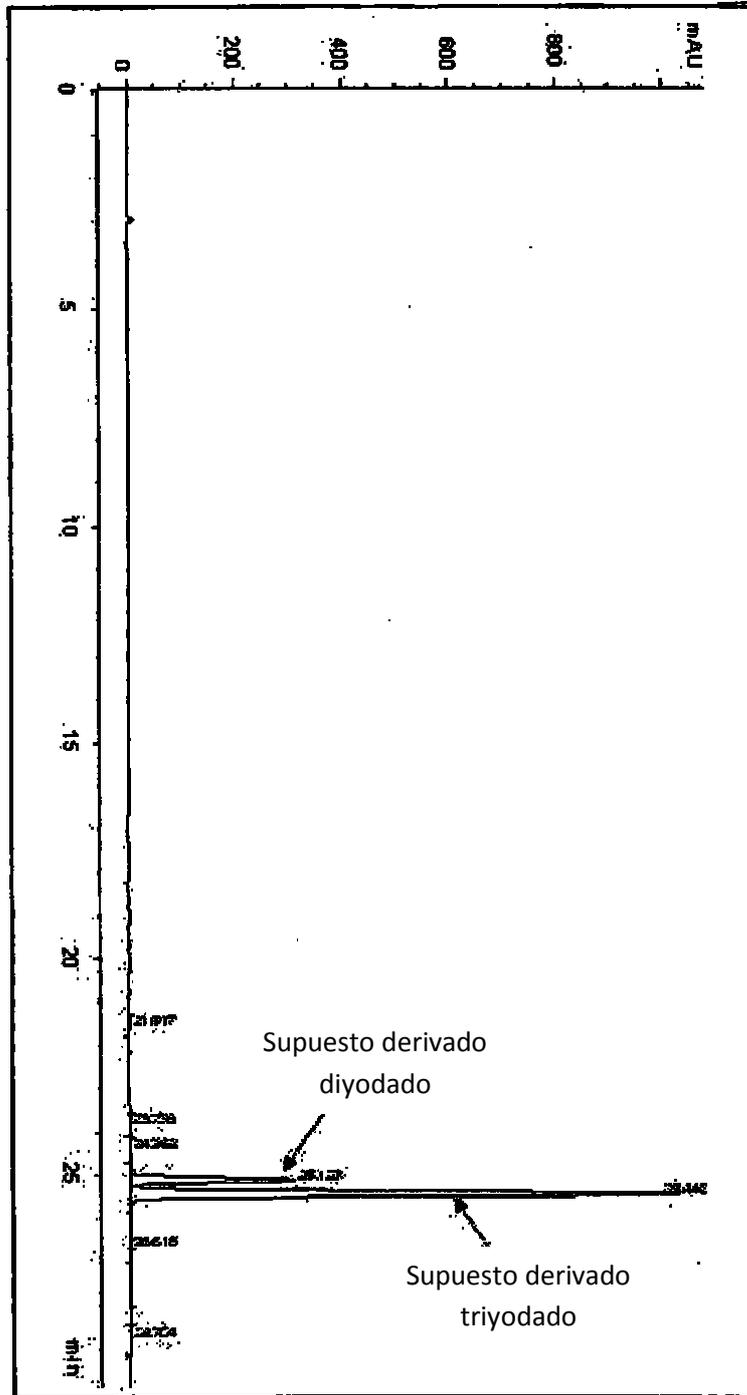


Figura 7/8

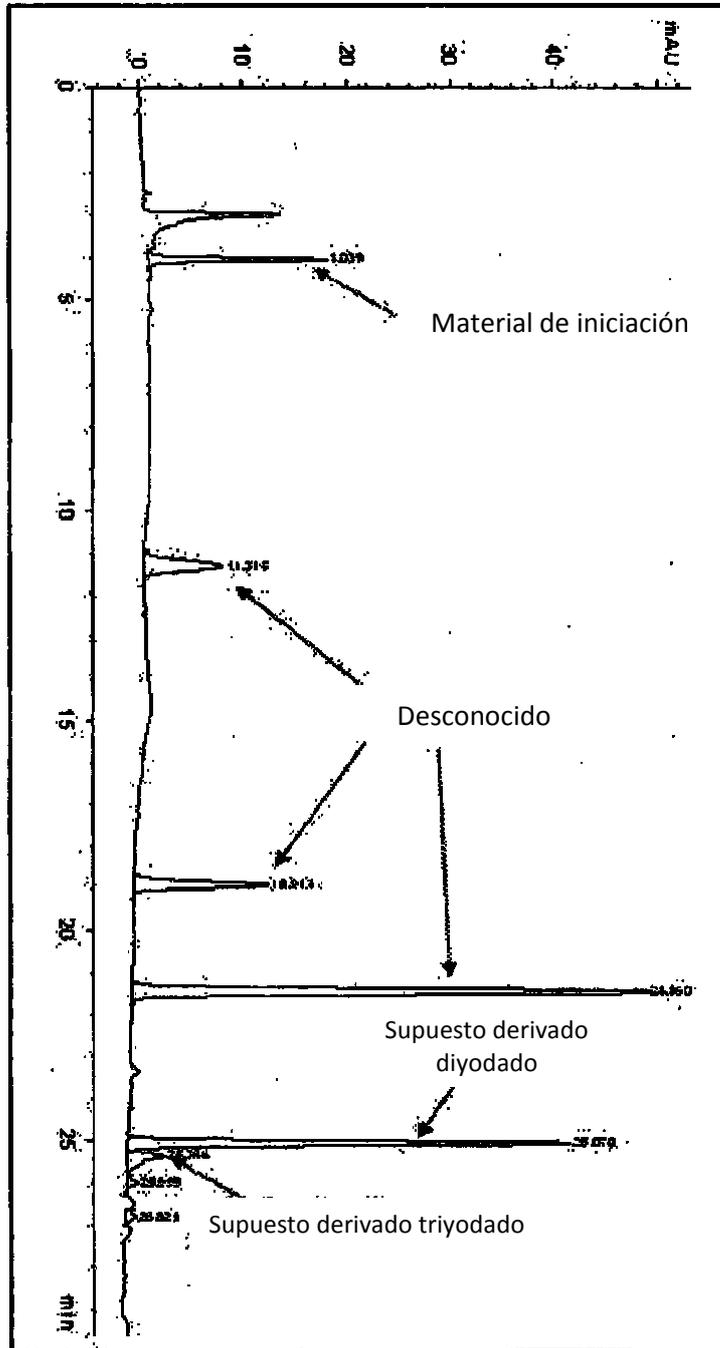


Figura 8/8

