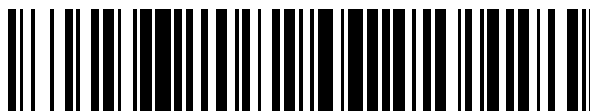


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 815**

51 Int. Cl.:

C07C 231/10 (2006.01)

C07C 237/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2011** **E 11725069 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015** **EP 2580187**

54 Título: **Proceso para la yodación de derivados fenólicos**

30 Prioridad:

10.06.2010 EP 10165485

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

04.09.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CITTERIO, ATTILIO;
BATTISTINI, ELISA;
BELNOME, DAVIDE;
BUONSANTI, FEDERICA;
LATTUADA, LUCIANO;
LEONARDI, GABRIELLA;
UGGERI, FULVIO;
VIGNALE, EVELIN y
VISIGALLI, MASSIMO

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 544 815 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 derivados fenólicos.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos aromáticos triyodados. En particular, la misma se refiere a un proceso para la triyodación, con yodo molecular activado, de fenoles 3,5-disustituídos a los 2,4,6-triyodofenoles 3,5-disustituídos correspondientes, que son compuestos intermedios útiles para la síntesis de agentes de contraste de rayos X y a un proceso general para la preparación de los agentes de contraste propiamente dichos.

Estado de la técnica

- 10 Los medios de contraste yodados son compuestos bien conocidos utilizados ampliamente en las técnicas de diagnóstico de imagen por rayos X. Ejemplos adecuados de dichos compuestos se proporcionan, por ejemplo, en WO 2009/103666 (Bracco) y la bibliografía citada.

- 15 Como característica común, la estructura química de la gran mayoría de ellos comprende un núcleo aromático triyodado que proporciona el efecto de contraste intensificado. Por tanto, aunque se realiza por una diversidad de rutas, la preparación de estos agentes de contraste incluye, como paso necesario, la yodación de un sustrato aromático, principalmente grupos 5-aminoisoftálicos, que sufren triyodación en las posiciones 2, 4 y 6 disponibles, conduciendo así a los derivados de 2,4,6-triyodoanilina 3,5-disustituídos correspondientes, que se convierten y se procesan luego para dar el agente final, por ejemplo como se describe en US 5.075.502.

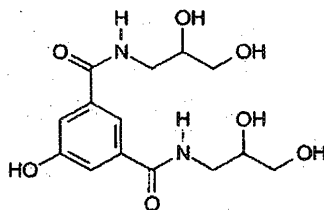
- 20 Alternativamente, la poli-yodación de fenoles 3,5-disustituídos adecuados puede explotarse conduciendo a los 2,4,6-triyodofenoles 3,5-disustituídos correspondientes que pueden convertirse y procesarse luego para dar el agente final esperado por la denominada transposición de Smile.

Para una referencia general a la ruta de síntesis y la transposición de Smile arriba indicadas, véanse, por ejemplo, WO 88/09328, WO 97/05097 y WO 00/32561 (Bracco).

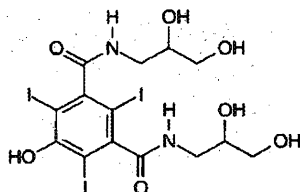
- 25 La reacción de yodación puede llevarse a cabo conforme a diferentes procedimientos conocidos en la técnica. En este sentido, en los procesos industriales utilizados actualmente para preparación de agentes de contraste radiográfico, la yodación del sustrato aromático se realiza típicamente utilizando soluciones de cloruro de yodo (ICl) en ácido clorhídrico (HCl) concentrado a temperatura elevada o, alternativamente, por medio de agentes de yodación análogos tales como, por ejemplo, $KICl_2$ o $NaICl_2$ en solución acuosa; para referencia general, véase US 3.914.294 (Squibb), WO 92/14695 (Guerbet), US 5,013,865 (Mallinckrodt), WO 96/37458 y WO 96/37459 (Fructamine).

- 30 Los métodos anteriores adolecen de inconvenientes importantes debido a las condiciones de trabajo extremadamente ácidas, que se hacen cada vez más duras debido al HCl producido durante la reacción, las propiedades corrosivas de los agentes de yodación y su vida de almacenamiento limitada.

Como ejemplo, el lomeprol, un agente de contraste radiográfico bien conocido utilizado ampliamente en la práctica de diagnóstico diaria, se puede preparar por yodación del compuesto intermedio clave de fórmula



para dar el derivado yodado correspondiente de fórmula



- 40 La yodación se realiza generalmente utilizando una solución acuosa de $KICl_2$ o $NaICl_2$ como agente de yodación, manteniendo el medio de reacción a un pH próximo a 9,5 con una base adecuada, típicamente NaOH, por ejemplo como se describe en EP 185130.

Alternativamente, la yodación del sustrato fenólico se lleva a cabo utilizando una solución de ICl como agente de yodación (composición: 44,5% I y 14% HCl p/p en H_2O), en un medio acuoso mantenido a un valor de pH de 6 a 7

por adición de una base, preferiblemente NaOH, a una temperatura de 25°C, por ejemplo como se describe en WO 00/32561.

5 En este sentido, está claro que, cuando se trabaja en escala industrial, surgen problemas importantes por la necesidad de manipular, y, lo que es más importante, neutralizar la extremada acidez del reactivo de yodación utilizado. A este fin, de hecho, se requieren cantidades muy grandes de NaOH para neutralizar el HCl presente en la solución de yodación o el HCl producido durante la reacción.

10 Además, dado que la neutralización de dicho ácido fuerte es extremadamente exotérmica, la necesidad de mantener la temperatura de reacción alrededor de 25°C obliga a utilizar un tiempo de adición largo, necesario para impedir aumentos de temperatura tan bruscos como incontrolables, a pesar de que la reacción de yodación es casi instantánea.

Por esta razón, se han realizado intentos de abordar procedimientos de yodación alternativos al uso de cloruro de yodo o derivados del mismo. En este contexto, deben reconocerse los procesos de yodación electroquímica de sustratos aromáticos adecuados, por ejemplo como se describe en WO 96/37461, US 3.833.490 y WO 2009/103666.

15 La mono-yodación de compuestos de carbonilo aromáticos *orto*-hidroxi sustituidos con yodo molecular activado adecuadamente por el uso de un agente oxidante fuerte, con inclusión de ácido yódico, ha sido propuesta alternativamente por Patil et al. en *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 7179-7181. La posibilidad de utilizar el mismo sistema de yodación para proporcionar adicionalmente derivados de carbonilo *orto*-hidroxi-aromáticos diyodados en *orto/para* ha sido sugerida por los mismos autores en *ARKIVOC* **2006**, 104-108. En ambos artículos, se utilizó como disolvente de reacción etanol acuoso comercial de 95%.

Adicionalmente, ES 528109 describe la preparación de 2,4,6-triyodofenoles con yodo activado por H₂O₂ (30%), en metanol, acidificado con H₂SO₄ y calentado a 60°C, con un rendimiento citado de 44%.

Sumario de la invención

25 La presente invención proporciona un proceso para la tri-yodación de fenoles 3,5-disustituidos o una sal de los mismos, que se lleva a cabo en un medio acuoso con yodo molecular activado adecuadamente por la presencia de un agente oxidante, típicamente ácido yódico, y un método mejorado para la preparación de agentes de contraste de rayos X que incluye el paso de yodación anterior.

Breve descripción de los dibujos

FIG. 1: Ejemplo 1: HPLC de la solución bruta después de 6 horas de reacción (solución final).

30 **FIG. 2:** Ejemplo 6: HPLC de la solución bruta después de 6 horas de reacción (solución final).

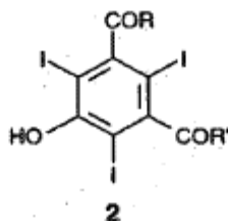
FIG. 3: Ejemplo Comparativo 1: Cromatograma (HPLC) de la solución bruta después de 1,5 horas a 38-40°C.

FIG. 4: Ejemplo Comparativo 1: HPLC de la solución bruta después de 3,5 horas a 38-40°C.

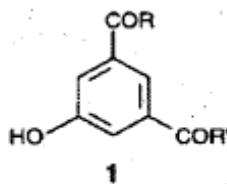
FIG. 5: Ejemplo Comparativo 1: HPLC de las aguas madres después de precipitación del producto triyodado.

Descripción detallada de la invención

35 Un primer objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de compuestos de triyodofenol de fórmula 2,



comprendiendo dicho proceso someter a yodación un fenol 3,5-disustituido de fórmula 1, o una sal del mismo, en un medio acuoso, con yodo molecular en presencia de ácido yódico,



en donde:

R y R' representan, iguales o diferentes uno de otro, un grupo de fórmula $-NHR_1$ o de fórmula $-NR_2R_3$, en donde cada uno de R_1 , R_2 y R_3 es, independientemente uno de otro, un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de grupos hidroxilo ($-OH$), alcoxi C_1-C_5 o hidroxialcoxi.

El proceso de yodación de la presente invención se lleva a cabo convenientemente en un medio acuoso.

En la presente descripción, a no ser que se proporcionen otra cosa, con el término grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado debe entenderse una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos adecuados para grupos alquilo comprenden metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y análogos. Los grupos alquilo anteriores pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi, como se ha indicado arriba.

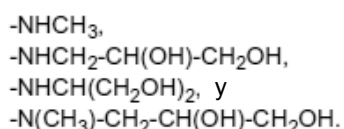
Con el término alcoxi C_1-C_5 debe entenderse cualquier grupo alquil-oxi en el cual el resto alquilo representa cualquiera de los grupos alquilo lineales o ramificados anteriores.

Con grupo hidroxialcoxi debe entenderse cualquiera de los grupos alcoxi C_1-C_5 anteriores en los cuales el resto alquilo está sustituido adicionalmente por uno o más grupos hidroxilo.

Ejemplos adecuados de grupos alcoxi o hidroxialcoxi de la invención comprenden, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-pentoxi, 2-hidroxietoxi, 2,3-dihidroxiopropoxi, 1,3-dihidroxiisopropoxi, y análogos.

Conforme a una realización preferida del proceso de la invención, dentro de los compuestos de fórmulas 1 y 2, R y R' representan, iguales o diferentes uno de otro, un grupo seleccionado de $-NHR_1$ o $-NR_2R_3$ en donde cada R_1 , R_2 y R_3 es, independientemente uno de otro, un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxilo tales como, por ejemplo, 1,3-dihidroxiisopropilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 1,3-dihidroxi-2-metilisopropilo, o 2,3,4-trihidroxi-butilo.

Aún más preferiblemente, dentro de los compuestos de fórmulas 1 y 2, R y R' representan, iguales o diferentes uno de otro, un grupo seleccionado de:



De todo lo anterior, dado que ambos grupos R y R' no toman directamente parte en el paso de reacción, como se describe en detalles más adelante, estará claro para la persona experta que grupos sustituyentes opcionales, comprendidos dentro de los significados de R y R' y que pueden sufrir reacciones secundarias no deseadas, precisan ser protegidos convenientemente antes que tenga lugar la reacción.

La protección y desprotección subsiguiente de dichos grupos puede realizarse por una diversidad de métodos ampliamente conocidos en la técnica y adoptados convencionalmente en las técnicas de síntesis orgánica. Para una referencia general a grupos protectores en química orgánica véase, por ejemplo, T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1981).

El proceso de la invención es particularmente ventajoso dado que permite la triyodación prácticamente exhaustiva de un derivado fenólico de fórmula 1, o de la sal correspondiente, y conduce a un derivado triyodado de fórmula 2 que no se ve afectado, al menos en un grado significativo, por la presencia de productos secundarios que se derivan de la yodación parcial del anillo aromático o cualquier otra impureza.

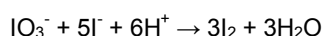
Ventajosamente, por tanto, en el proceso de la invención la purificación del compuesto triyodado puede evitarse; de hecho, el mismo satisface ya las especificaciones analíticas para el compuesto intermedio producido industrialmente en la solución bruta, y puede utilizarse por tanto como tal, sin aislamiento y purificación en el paso de reacción siguiente para dar el agente yodado final de interés.

Como se ha indicado arriba, en el proceso de la presente invención, la reacción de yodación que conduce a la formación de los compuestos de triyodofenol de fórmula 2 ocurre por utilización de yodo molecular (I_2) en presencia de HIO_3 , conforme al mecanismo de sustitución electrófila bien conocido.

En las condiciones anteriores, la especie efectiva de yodación está representada probablemente por cationes yodo (I^+), una porción de los cuales es generada por el yodo molecular añadido (I_2), mientras que los contra-iones yoduro resultantes (I^-) no reactivos son oxidados convenientemente de nuevo por el HIO_3 a yodo molecular, o incluso a cationes yodo con un estado de oxidación mayor, haciendo así que los mismos estén disponibles todavía para la yodación del anillo aromático.

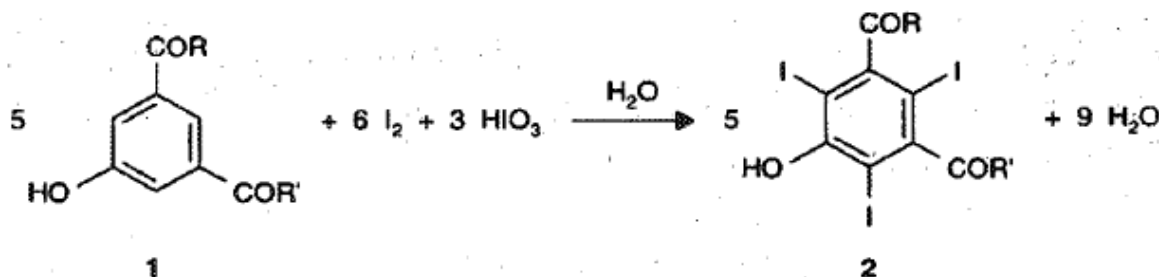
Conforme a esto, los agentes oxidantes siguientes capaces de oxidar de nuevo los iones yoduro (I^-) producidos a yodo molecular, que incluyen, por ejemplo, ácido nítrico, ácido sulfúrico, trióxido de azufre, peróxido de hidrógeno, ozono, y análogos, se proponen como alternativa al ácido yódico que, sin embargo, es especialmente preferido en el proceso de la presente invención.

De hecho, cuando se utiliza yodo molecular en presencia de ácido yódico, los iones yoduro no reactivos formados en la reacción de yodación se convierten de nuevo en yodo molecular por la reacción denominada de Dushman, conforme al esquema de reacción 1 siguiente



que conduce ulteriormente a una reducción simultánea conveniente de los iones yodato (IO_3^-) a yodo molecular, disponible todavía para la yodación del anillo aromático (véase, por ejemplo, Furuichi, R. y Liebhafsky, H.A. Radioactive iodine exchange and the Dushman Reaction (*Bull. Chem. Soc. Japan* **1973**, *46*, 2008-2010 y *Bull. Chem. Soc. Japan* **1975**, *48*, 745-750).

Como resultado, la triyodación completa del sustrato fenólico 3,5-disustituido de fórmula 1 al compuesto triyodado deseado de fórmula 2 se obtiene por consumo total de una cantidad estequiométrica de especie de yodación, calculada como la suma del I_2 y HIO_3 añadidos, y por producción de agua como único sub-producto de reacción, de acuerdo con el Esquema 2 de reacción general siguiente:



Esto significa que, ventajosamente, el uso combinado de yodo y ácido yódico, de acuerdo con el proceso de yodación de la presente invención, hace posible realizar la triyodación exhaustiva del sustrato aromático de fórmula 1 evitando, por una parte, la necesidad de cualquier exceso de agente de yodación, especialmente de yodo molecular y, por otro lado, la formación de sub-productos, especialmente iones poli-yoduro no reactivos, por ejemplo de iones I_3^- , que se derivan principalmente de la combinación de I_2 con iones yoduro.

Notablemente, el único ácido comprendido en la mezcla de yodación de la presente invención es el HIO_3 , es decir un ácido sólido, disponible comercialmente como una solución acuosa concentrada fácil de utilizar, que es significativamente menos fuerte y más fácil de manipular que el HCl utilizado en los actuales procesos de yodación industriales.

En este sentido, es digno de mención que toda la acidez relacionada con el proceso de yodación de la presente invención, a saber los protones procedentes del HIO_3 añadido, o producidos durante la reacción de yodación, se consume ventajosamente en dicha reacción redox de Dushman, conforme al Esquema 1 de reacción anterior. Como resultado, muy ventajosamente el pH de la reacción se mantiene por sí mismo en el valor deseado durante el proceso de yodación, sin requerir adición exotérmica alguna de una solución neutralizante básica, y previniendo adicionalmente cualquier dilución no deseada de la solución.

Dicho de otro modo, el proceso de yodación de la invención evita, por una parte, el uso de mezclas de yodación extremadamente ácidas, y, por otra, transcurre por consumo de la totalidad de la acidez asociada con el proceso de yodación propiamente dicho, que se deriva del agente de yodación añadido o es generada por la reacción de yodación. Por tanto, el proceso permite resolver el principal inconveniente asociado con los procesos de yodación actualmente en uso, y debido, como se ha dicho, a la necesidad de controlar y moderar la gran cantidad de calor desarrollada en la reacción de neutralización con una solución básica, añadida junto con la mezcla de yodación ácida, a fin de mantener el pH del medio de reacción en el valor neutro deseado.

Como consecuencia de lo anterior, el proceso de la presente invención permite adicionalmente reducir en un grado importante, desde el punto de vista industrial, el tiempo global del proceso de yodación a menos de 10 y, preferiblemente, de 5 a 9 horas totales.

5 Adicionalmente, por evitación de la necesidad de una gran cantidad de soluciones básicas, el proceso de la presente invención aprovecha la ventaja de mayores concentraciones (de la reacción bruta), y reducir significativamente la cantidad de sales producidas, a saber, NaCl. Dicho aspecto adquiere aún mayor relevancia con relación al problema de tratamiento y evacuación del agua residual asociada con los procesos industriales.

10 Del Esquema general 2 anterior se sigue que el proceso de yodación de la presente invención requiere el uso de al menos 3 moles de la especie de yodación, entendida, como se ha dicho, como la suma de I_2 y HIO_3 , por cada mol de sustrato aromático **1**.

15 Sentado este punto, en el proceso de la presente invención la yodación del sustrato fenólico se lleva a cabo utilizando al menos un mol de yodo molecular por cada mol de fenol 3,5-disustituido de fórmula 1. Preferiblemente, la ratio molar entre yodo y sustrato fenólico 3,5-disustituido **1** [$I_2/1$] estará comprendida entre 1,1 y 1,3; aún más preferiblemente, la triyodación del sustrato fenólico 3,5-disustituido con yodo y ácido yódico se llevará a cabo utilizando 1,2 moles de yodo por mol de sustrato **1**.

Por otra parte, debido a la estequiometría de la reacción implicada, la ratio molar entre I_2 y ácido yódico será al menos igual a 1:0,5, mientras que la ratio molar entre ácido yódico y sulfato fenólico 3,5-disustituido **1** [$HIO_3/1$] estará comprendida entre 0,4 y 0,8.

20 Conforme a ello, en una realización particularmente preferida de la invención, la triyodación del sustrato fenólico 3,5-disustituido **1** con yodo y ácido yódico se llevará a cabo utilizando una ratio molar sustrato fenólico 3,5-disustituido:yodo:ácido yódico de 1:1,2:0,6.

Sin embargo, un pequeño exceso, por ejemplo de 1% (en moles), sobre la cantidad estequiométrica mínima de agente de yodación, entendido como yodo o como ácido yódico puede, opcionalmente, utilizarse con resultados igualmente satisfactorios, como se consigna en la sección experimental.

25 En este sentido, puede añadirse por ejemplo una cantidad mínima de bisulfito de sodio al medio de reacción final a fin de destruir cualquier especie de yodación residual opcional. En este caso, la cantidad óptima (de bisulfito) puede, por ejemplo, determinarse potenciométricamente.

30 Como se ha indicado arriba, el proceso de yodación de la presente invención, que comprende utilizar el sistema de yodación I_2/HIO_3 , se lleva a cabo en un medio acuoso, por ejemplo agua o disolventes acuosos, con inclusión de soluciones acuosas salinas, o sus mezclas, con disolventes orgánicos tales como, por ejemplo, alcoholes inferiores, con inclusión de metanol o etanol, dioxano, o glicoles, por ejemplo, dietilenglicol o trietilenglicol, y éteres metílicos de los mismos. En este último caso, la cantidad de disolvente orgánico en la mezcla acuosa se selecciona adecuadamente a fin de no cambiar la solubilidad total tanto del sustrato fenólico, o su sal, como de producto triyodado en la solución bruta.

35 Disolventes preferidos son agua y soluciones acuosas tales como soluciones salinas acuosas.

En este sentido, el uso de agua, o de un disolvente acuoso, se compara favorablemente, en particular desde el punto de vista de costes e impacto ambiental, con el uso de los disolventes orgánicos propuesto en su lugar por la técnica anterior que utiliza yodo activado como sistema de yodación.

40 Además, ventajosamente, el uso de un disolvente acuoso evita la necesidad de extraer el compuesto sustrato **1** del medio acuoso en el que se obtiene en general industrialmente, de acuerdo por ejemplo con los procedimientos de EP 185130 o WO 00/32561, y está de acuerdo con su yodación en el medio orgánico utilizado, en su lugar, por la citada bibliografía.

45 Análogamente, una vez obtenido, el mismo evita la necesidad de aislar el producto yodado **2** de la reacción orgánica bruta para poder convertirlo en el agente radiográfico deseado en el medio acuoso utilizado comúnmente en los procesos industriales actualmente en uso.

50 Además, inesperadamente, el uso de un disolvente acuoso conforme al proceso de la presente invención, permite resolver el problema del bajo rendimiento de reacción obtenido por la técnica citada utilizando yodo activado en un disolvente orgánico, y confirmado por el Ejemplo Comparativo 1 de la sección experimental siguiente, que es atribuible muy probablemente tanto a una conversión incompleta del sustrato aromático como a la solubilidad satisfactoria del producto triyodado en el medio alcohólico elegido, que evita su precipitación o cristalización exhaustiva de la solución bruta, como se muestra en las Figuras 3-5.

55 De hecho, el uso de un disolvente acuoso conforme al proceso de la presente invención hace posible la triyodación prácticamente exhaustiva del sustrato aromático y conduce a un producto triyodado que es sustancialmente puro en la solución bruta, tal como se aprecia por las Figuras 1 y 2. Como resultado, el proceso de la invención no requiere paso alguno de aislamiento y purificación del compuesto yodado que, al obtenerse con rendimiento muy satisfactorio

y pureza elevada en la solución bruta, puede utilizarse como tal en el paso de reacción siguiente al agente yodado final. Por tanto, cualquier posible pérdida de producto yodado resultante de su aislamiento y/o purificación puede evitarse ventajosamente.

5 Por todo lo anterior, y conforme a una realización especialmente preferida de la invención, la triyodación del sustrato fenólico 3,5-disustituido con yodo y ácido yódico se lleva a cabo directamente sobre una solución acuosa bruta que se deriva del proceso industrial para la preparación del agente de contraste deseado, en el cual el sustrato fenólico se encuentra comúnmente en forma de sal de sodio.

10 El proceso de yodación de la presente invención comprende esencialmente: obtener una solución acuosa del sustrato fenólico 3,5-disustituido de fórmula 1, o de una sal del mismo, utilizada como material de partida, y añadir I₂ y HIO₃ sólidos a dicha solución.

Durante el proceso, la temperatura se mantiene por debajo de 70°C, comprendida preferiblemente entre 20 y 70°C, y, más preferiblemente, entre 40 y 60°C.

Más particularmente, los pasos principales del proceso de la presente invención incluyen:

- 15 I) obtener una solución acuosa de un sustrato fenólico 3,5-disustituido de fórmula 1, o de una sal del mismo, que se utiliza como material de partida,
- II) añadir I₂ sólido a dicha solución acuosa calentada a una temperatura comprendida entre 20 y 70°C, y finalmente
- III) añadir ácido yódico.

20 En una realización de la invención, el paso I) del proceso anterior comprende obtener una solución del sustrato fenólico 3,5-disustituido de fórmula 1 o de una sal del mismo, utilizado como compuesto puro, en un disolvente acuoso, típicamente agua, y utilizar esta solución como material de partida. Preferiblemente, dicha solución de partida tiene una concentración comprendida entre 24 y 10% (p/p), y un pH comprendido entre 9 y 10.

25 En este sentido, y a no ser que se estipule otra cosa en la presente descripción, las sales adecuadas del sustrato fenólico de fórmula 1 se seleccionan preferiblemente de sales de metal alcalino o alcalinotérreo del sustrato, tales como, por ejemplo, sales de sodio, litio, potasio, calcio o magnesio.

30 Entre ellas, se prefiere particularmente la sal de sodio del sustrato fenólico 3,5-disustituido, que puede utilizarse como tal, es decir como compuesto puro o, alternativamente, como comprendida dentro de una solución bruta que se deriva directamente de un proceso industrial, típicamente para la preparación de agentes de contraste triyodados, v.g. Iomeprol, realizado por ejemplo como se describe en WO 00/32561. De acuerdo con una realización especialmente preferida de la presente invención, la solución acuosa utilizada como material de partida es una solución acuosa bruta obtenida directamente por un proceso industrial para la preparación del agente de contraste deseado, que comprende comúnmente el sustrato fenólico 3,5-disustituido de partida como sal de sodio en una concentración comprendida entre 20 y 25% (p/p).

35 En este caso, dicha solución bruta, que tiene generalmente un pH comprendido entre 9 y 10, puede utilizarse como tal u, opcionalmente, después de dilución, típicamente con agua, por ejemplo hasta la mitad de la concentración original.

40 Se añade luego I₂ sólido a la solución de sustrato fenólico calentada previamente a una temperatura inferior a 70°C, o comprendida preferiblemente entre 20 y 70°C, y, más preferiblemente, entre 30 y 60°C. En este sentido, debería estar claro para un profesional experto que tan pronto como se añade el yodo a la solución calentada del sustrato fenólico, la reacción de yodación ocurre por el mecanismo bien conocido mecanismo de sustitución electrófila, iniciado por ejemplo por los iones I⁺ generados por el yodo añadido, generando así iones H⁺. Como resultado, el pH de la mezcla de reacción disminuye desde los valores básicos originales, a valores incluso inferiores a la neutralidad.

La cantidad apropiada del ácido yódico se añade luego a la mezcla de reacción.

45 En este sentido, se añade preferiblemente HIO₃ a la solución bruta cuando el pH del medio de reacción alcanza un valor comprendido entre 4,5 y 7 y, preferiblemente, entre 5 y 6. En una realización especialmente preferida de la presente invención, la cantidad apropiada de ácido yódico se añade al medio de reacción cuando el mismo alcanza un valor de pH comprendido entre 5 y 5,5.

50 Resulta interesante el hecho que, a pesar de que es bien conocido en la técnica que la reacción de sustitución electrófila está activada significativamente en los fenoles que se encuentran en la forma desprotonizada (fenato), y que la ratio molar de este último (referido al sustrato fenol) aumenta con el aumento del pH de la solución, los autores de esta invención han encontrado que en las condiciones de pH identificadas, aparentemente desfavorables, se obtienen en su lugar inesperadamente los derivados de 2,4,6-triyodofenol 3,5-disustituidos de fórmula 2, con rendimiento y pureza mayores.

En este sentido, la cantidad apropiada de ácido yódico puede añadirse a la mezcla de reacción en una sola vez o, alternativamente, de manera gradual, en un tiempo de hasta 4 horas, sea continuamente a lo largo del tiempo o poco a poco conforme a medios convencionales, causando así la conversión progresiva del compuesto sustrato en el derivado triyodado correspondiente. Más particularmente, y conforme a la sección experimental que sigue, el ácido yódico puede añadirse rápidamente, por ejemplo en un tiempo de hasta un par de horas, a las soluciones de partida calentadas a temperaturas comprendidas por ejemplo entre 55 y 65°C, y de modo preferible a aproximadamente 60°C. En lugar de ello, cuando la solución de partida se calienta a una temperatura inferior, comprendida por ejemplo entre 20 y 50°C y, es preferible una adición más lenta de ácido yódico, que puede efectuarse a lo largo de un tiempo de hasta 4 horas.

10 A este respecto, puede utilizarse ventajosamente una solución acuosa del agente oxidante, con una concentración comprendida, por ejemplo, entre 30 y 55% (p/p).

Es interesante que, cuando se opera en las condiciones anteriores, el pH de la mezcla de reacción se mantiene por sí mismo en el valor deseado, a saber, comprendido entre 5 y 5,5, durante todo el tiempo de la adición de HIO₃ y el tiempo de finalización subsiguiente, sin requerir corrección alguna con soluciones ácidas o básicas.

15 Es interesante que esto permite reducir a una proporción mínima la totalidad de sub-productos yodados parcialmente, así como todas aquellas impurezas, debidas por ejemplo a la posible dismutación del yodo, favorecida en medios alcalinos, o a la concentración excesiva opcional del HIO₃, y/o el poder oxidante excesivamente incrementado del mismo, favorecido, en lugar de ello, a pH más bajo.

20 Como resultado, se obtiene un producto triyodado de fórmula 2 en la solución bruta con rendimientos satisfactorios y pureza elevada, preferiblemente igual a o mayor que 98%, que puede utilizarse por tanto como tal en el paso siguiente al agente de contraste radiográfico deseado sin requerir aislamiento y purificación ulterior de ningún tipo.

A este respecto, la pureza del compuesto triyodado en la solución bruta final puede determinarse cromatográficamente, por ejemplo por medio de la técnica HPLC, sea como % de área o frente a un estándar, que está constituido generalmente por el 2,4,6-triyodofenol 3,5-disustituido puro aislado.

25 En caso deseado, por el aislamiento del producto triyodado de fórmula 2 puede obtenerse por métodos conocidos en la química orgánica, que abarcan prácticamente la totalidad de por ejemplo el uso de resinas cambiadoras de iones o electrodiálisis o por filtración y basada en membranas y concentración de la solución bruta, conforme a una realización particularmente preferida de la invención, la solución bruta del producto triyodado de fórmula 2 obtenido por utilización del proceso de yodación de la presente invención se utiliza como tal, en el paso de reacción siguiente para el agente radiográfico deseado, sin someterse a aislamiento previo o purificación ulterior alguna del compuesto yodado que comprende la misma.

35 Operando a las temperaturas arriba mencionadas, el proceso no debería conducir a pérdidas significativas del disolvente acuoso por evaporación. El calentamiento de la reacción bruta a temperaturas superiores podría, en lugar de ello, conducir opcionalmente a una sublimación parcial del yodo molecular. No obstante, si se mantiene la temperatura de reacción en el intervalo de valores citado anteriormente, el proceso de yodación procede normalmente sin pérdida significativa de esta sustancia reaccionante. Sin embargo, pueden utilizarse también equipos convencionales de enfriamiento o condensación para condensar el yodo sublimado que se añade luego a la reacción, opcionalmente mediante una pequeña cantidad de disolvente.

40 Detalles del proceso de la invención se consignan en la Sección Experimental que sigue, por ejemplo en los Ejemplos 1-7 concernientes a la yodación de fenoles 3,5-disustituidos conforme a la presente invención.

Sin embargo, desde el punto de vista operativo, los pasos principales y las condiciones preferidas del proceso reivindicado se consignan esquemáticamente a continuación.

45 Por ejemplo, en una opción, se añade I₂ sólido a una solución de sustrato fenólico 3,5-disustituido, o de una sal del mismo, o a una solución bruta básica del mismo, obtenida directamente por el proceso industrial para la preparación del agente radiográfico deseado, calentado previamente a una temperatura comprendida entre 55 y 65°C y, con preferencia, aproximadamente 60°C.

50 El HIO₃ acuoso se carga luego en la mezcla obtenida en aproximadamente 2 horas, a partir del momento en que el pH de la mezcla de reacción es aproximadamente 5. La mezcla de reacción se mantiene luego bajo agitación y a la temperatura anterior durante 4 horas más (tiempo de finalización), y se enfría luego a 25°C. Tiempo de reacción total: aproximadamente 6 horas. Alternativamente, en primer lugar I₂ y a continuación HIO₃ (al valor de pH anterior de la mezcla de reacción) pueden cargarse en la solución de partida calentada a aproximadamente 40°C. En este caso, la adición de HIO₃ se realiza con preferencia en un tiempo de aproximadamente 3 horas. La temperatura de reacción se eleva luego a 50°C, y se mantiene en este valor durante 1 hora, luego a aproximadamente 60°C durante 1 hora adicional antes de ser enfriada a 25°C (tiempo de reacción total: 7 horas). Una vez más, los agentes de yodación (I₂ y HIO₃) se añaden ambos a una mezcla de reacción calentada a aproximadamente 30°C (tiempo de adición de HIO₃ aproximadamente 4 horas), y la temperatura de reacción se eleva luego y se mantiene desde 55 a 65°C durante 4 horas más antes de ser enfriada a la temperatura ambiente (tiempo total de reacción: 8 horas), o, todavía de otro modo, se carga I₂

en la solución de partida a la temperatura ambiente (aproximadamente 20°C), se calienta luego la mezcla a 40°C y se carga, en aproximadamente 4 horas, con HIO₃; y la reacción bruta se eleva luego a 60°C a lo largo de 2 horas y se mantiene en este valor durante 4 horas más antes de ser enfriada a la temperatura ambiente (tiempo total de reacción: 9 horas).

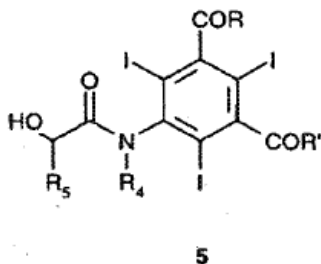
- 5 Una cantidad mínima de solución acuosa de bisulfito de sodio al 18% (p/p) puede añadirse luego opcionalmente a la mezcla enfriada a fin de destruir cualquier especie de yodación residual opcional. En este sentido, la cantidad óptima puede determinarse, por ejemplo potenciométricamente, como la cantidad mínima de bisulfito que conduce a un potencial rédox de la mezcla final (mantenida a pH 5) a un valor negativo estable comprendido entre 0 y -20 mV.

- 10 Alternativamente, para facilitar la lectura de la variación del potencial rédox, la solución bruta puede ajustarse primeramente y mantenerse a pH 7 con NaOH acuoso al 30% (p/p), enfriarse luego con una solución acuosa de bisulfito de sodio hasta un potencial rédox comprendido, en este caso, desde -20 a -50 mV.

- 15 Los compuestos de fórmula 1 utilizados como material de partida del proceso de la invención son conocidos y, si no están disponibles comercialmente per se, pueden prepararse todos ellos conforme a métodos conocidos. A este respecto, como referencia general véanse, por ejemplo, los documentos EP 185130 y WO 00/32561 mencionados anteriormente. Análogamente, cualquier otra sustancia reaccionante y/o disolvente que se empleen en el presente proceso son conocidos y están disponibles fácilmente.

Una vez obtenidos, los derivados de 2,4,6-triyodofenol 3,5-disustituídos de fórmula 2 pueden convertirse luego fácilmente en los correspondientes agentes de contraste radiográfico de interés.

- 20 Por tanto, un objeto adicional de la presente invención es un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula 5



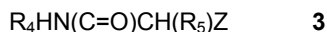
en la cual:

- 25 R y R', iguales o diferentes uno de otro, son como se define anteriormente, y R₄ y R₅ son, iguales o diferentes uno de otro, hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo o grupos alcoxi C₁-C₆,

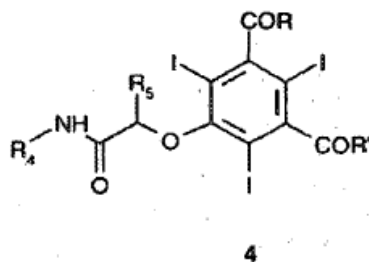
comprendiendo dicho proceso la preparación de los derivados de 2,4,6-triyodofenol 3,5-disustituídos de fórmula 2 por yodación de un sustrato fenólico 3,5-disustituído de fórmula 1, o una sal del mismo en un medio acuoso con yodo molecular en presencia de HIO₃ por el proceso de la presente invención, sustancialmente como se describe arriba.

- 30 Más preferiblemente, dicho proceso comprende:

- a) someter a yodación un sustrato fenólico 3,5-disustituído de fórmula 1, o una sal del mismo, en un medio acuoso, con yodo molecular en presencia de HIO₃ para obtener el derivado de 2,4,6-triyodofenol de fórmula 2 correspondiente; comprendiendo adicionalmente dicho proceso:
- b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 2 obtenido, en donde el grupo OH fenólico puede encontrarse
- 35 opcionalmente en la forma de una sal con un metal alcalino, con un compuesto de fórmula 3

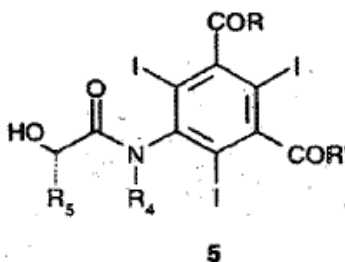


- 40 en donde R₄ y R₅ son, iguales o diferentes uno de otro, como se define arriba, y Z es un átomo de halógeno, tal como Cl, Br, I y, preferiblemente, Cl o Br, o cualquier grupo lábil adecuado tal como, por ejemplo, un residuo de un ácido sulfónico (por ejemplo metanosulfoniloxi (MeSO₂O-), bencenosulfoniloxi (PhSO₂O-), nitrobeneno sulfoniloxi (p-NO₂PhSO₂O-), tolueno sulfoniloxi (TsO-), etcétera), y, preferiblemente, tolueno sulfoniloxi; a fin de obtener un compuesto de fórmula 4



en donde R, R', R₄ y R₅ tienen los significados arriba consignados; y

- c) someter el compuesto de fórmula **4** a transposición de Smiles en presencia de una base a fin de obtener el compuesto final deseado de fórmula **5**



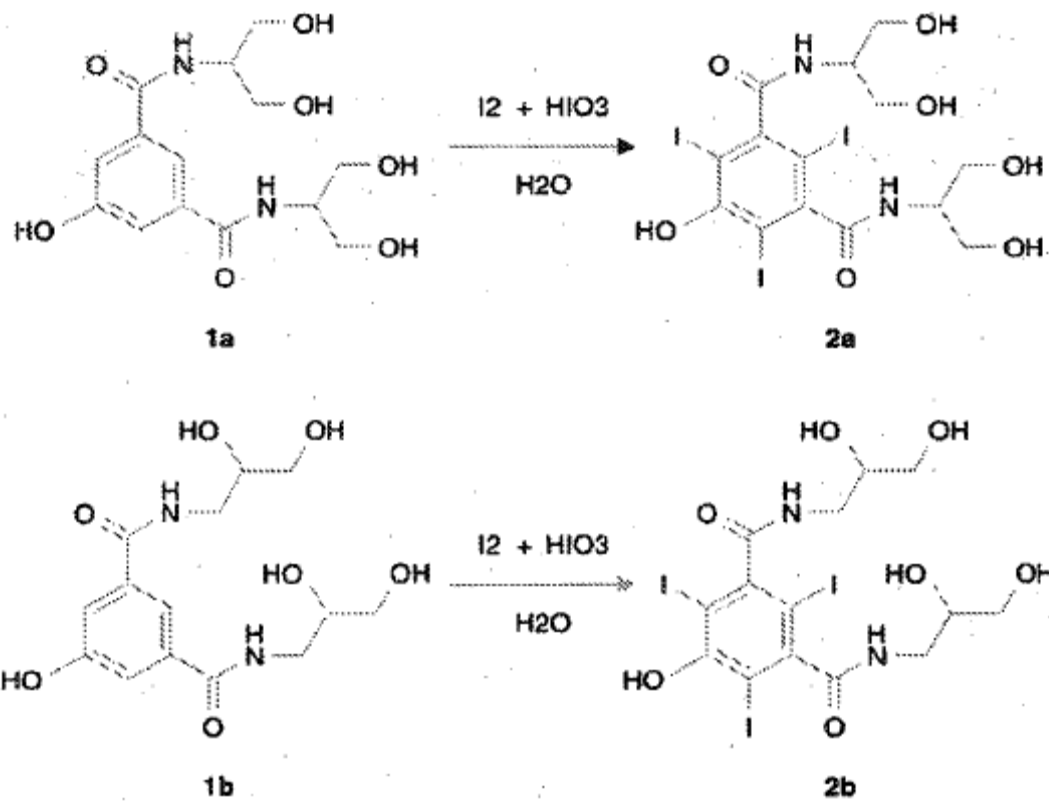
5

De acuerdo con dicho proceso para preparación de agentes de contraste de rayos X, el paso de yodación a) se lleva a cabo como se ha consignado extensamente arriba, por el proceso de la presente invención, mientras que los pasos subsiguientes, b) y c) que abarcan prácticamente la totalidad de las condiciones experimentales y variantes opcionales de los mismos, son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patente 10 WO 97/05097, WO 88/09328, EP 185130 y WO 00/32561.

Preferiblemente, el presente proceso puede aplicarse para la preparación de agentes radiográficos en el compuesto de fórmula **5** en el cual R y R' representan, iguales o diferentes uno de otro, un grupo seleccionado de:

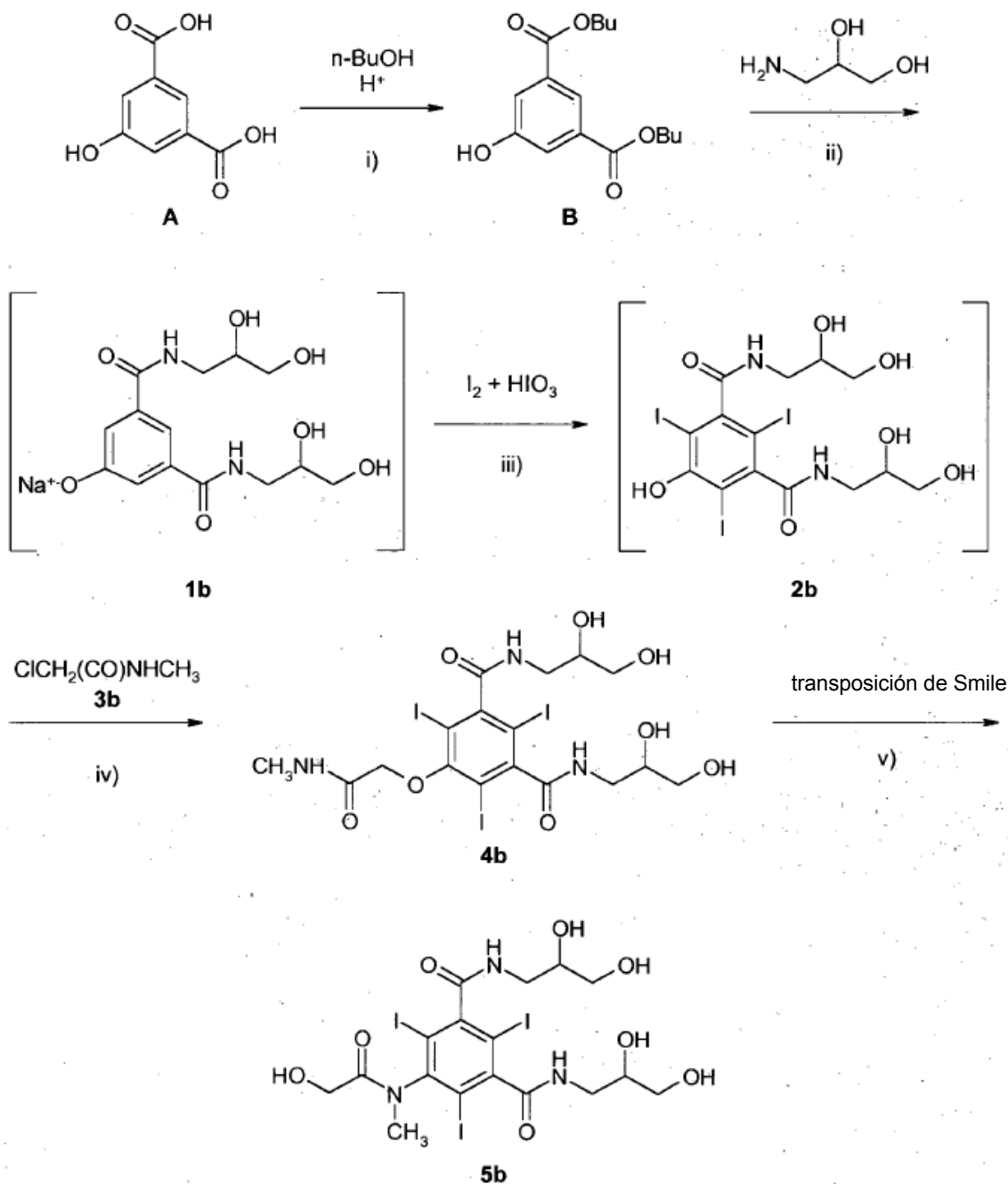
-NHCH₃,
 -NHCH₂-CH(OH)-CH₂OH,
 -NHCH(CH₂OH)₂ . y
 -N(CH₃)-CH₂-CH(OH)-CH₂OH,

- 15 y R₄ y R₅ son, iguales o diferentes uno de otro, hidrógeno o un grupo metilo. Aún más preferiblemente, el presente proceso puede aplicarse a la preparación de agentes de contraste de rayos X ampliamente conocidos como lopoamidol (en donde, respectivamente, R y R' representan ambos un grupo -NH-CH(CH₂OH)₂, R₄ es hidrógeno y R₅ es metilo; véase The Merck Index, edición XIII, 2001, No. 5073) o lomeprol (en donde, respectivamente R y R' representan ambos un grupo -NH-CH₂-CH(OH)CH₂OH, R₄ es metilo y R₅ es hidrógeno; véase The Merck Index, edición XIII, 2001, No. 5071).
- 20 Por tanto, una realización adicional de la presente invención es un proceso para la preparación de lopoamidol o lomeprol que se caracteriza porque comprende partir de los compuestos de fórmula **2a** o **2b**, obtenidos respectivamente por yodación de los compuestos sustrato correspondientes de fórmula **1a** y **1b** con yodo molecular en presencia de ácido yódico, conforme al proceso de la presente invención.



En particular, el proceso para la preparación de lomeprol comprende, esencialmente, los pasos representados en el Esquema 3 siguiente:

Esquema 3



5 y se caracteriza por que el paso de yodación iii) se lleva a cabo con yodo molecular en presencia de ácido yódico y operando en régimen continuo, es decir directamente sobre la solución bruta del compuesto de fórmula 1b obtenido en el paso ii) anterior del proceso, para dar una solución bruta del compuesto yodado de fórmula 2b utilizado como tal en el paso de alquilación siguiente iv) al compuesto intermedio 4b sin aislamiento o purificación de ninguno de los compuestos intermedios implicados.

10 En el proceso anterior, el paso iii) se lleva a cabo conforme al proceso de yodación de la presente invención, como se ha consignado extensamente arriba, mientras que los pasos i), ii), iv) y v), que abarcan las condiciones experimentales inherentes y variantes opcionales de las mismas, se llevan a cabo de acuerdo, por ejemplo, con WO 00/32561 y referencias citadas.

A este respecto, las condiciones de la transposición de Smiles preferidas en el paso v) del proceso, que comprenden el uso de una base tal como NaOH acuosa, y purificación del agente final se describen, por ejemplo, en EP 365541.

15 Detalles adicionales concernientes al proceso de yodación de la presente invención se consignan en la sección experimental siguiente, con la única finalidad de ilustrar mejor la presente invención, sin representar limitación alguna de la misma.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Caracterización de los compuestos obtenidos

La pureza de los 2,4,6-triyodofenoles 3,5-disustituídos obtenidos y sus derivados se han determinado por HPLC utilizando el compuesto puro como estándar.

5 Procedimiento generalMétodo cromatográfico HPLC

Fase estacionaria: Zorbax SB C18, 3,5 μ m, 150 x 4,6 mm (Agilent Technologies)

Fase móvil: A: KH₂PO₄ 0,010 M + H₃PO₄ 0,1%

B: MeOH

Elución: Elución en gradiente

Tabla de gradiente:

t(min)	fase A (%)	fase B (%)
0	97	3
10	97	3
16	60	40
25	10	90
32	10	90

Temperatura:	45°C
Detección:	UV (240-300 nm)
Flujo:	1,5 mL/min
Concentración de la muestra:	1 mg/mL
Inyección:	10 μ L

10

Ejemplo 1

Preparación de un compuesto de fórmula **2** en el que R y R' son ambos un grupo -NH-CH₂-CH(OH)CH₂OH utilizando una solución de partida calentada a 60°C

15 En un reactor encamisado de 2 litros con 4 bocas, equipado con agitador mecánico, condensador y electrodo combinado pH/temperatura, una solución acuosa de sal de sodio del fenol 3,5-disustituído **1**, correspondiente a 22,8% (p/p) de fenol (1175 g de solución; 0,816 moles; pH 9,6) se calentó a 60°C, y se añadió luego I₂ sólido (250,6 g; 0,988 moles) en una sola porción. Cuando el pH descendió espontáneamente a 5, se añadió lentamente una solución acuosa al 50% (p/p) de HIO₃ (173,6 g; 0,494 moles) durante 2 horas. La mezcla de reacción se mantuvo a 60°C durante 4 horas más, y mientras tanto el pH se mantuvo espontáneamente a 5-5,5. La solución de color rojo se

20 enfrió a 25°C y la reacción se extinguió por adición de una solución acuosa al 18% (p/p) de bisulfito de sodio hasta decoloración, y el potencial rédox, medido con un electrodo rédox adecuado, alcanzó un valor negativo estable comprendido entre 0 y -20 mV.

Durante el enfriamiento, la mezcla de reacción se mantiene a pH 5 por adición de cantidades mínimas de solución acuosa de NaOH al 30% (p/p).

25 El análisis HPLC (consignado en la Figura 1) indicaba una conversión en 2,4,6-triyodofenol 3,5-disustituído **2b** > 98% (% de área por HPLC) y la solución se utilizó en el paso de síntesis siguiente sin tratamiento ulterior alguno.

Ejemplo 2

Preparación de un compuesto de fórmula 2 en el que R y R' son ambos un grupo -NH-CH₂-CH(OH)CH₂OH utilizando una solución de partida calentada a 40°C

5 En un reactor encamisado de 2 litros con 4 bocas, equipado con agitador mecánico, condensador y electrodo combinado pH/temperatura, se añadió I₂ sólido (250,6 g; 0,988 moles) en una sola porción a una solución acuosa de sal de sodio del fenol 3,5-disustituido 1, correspondiente a 22,8% (p/p) de fenol, (1175 g de solución; 0,816 moles; pH 9,6) calentada a 40°C. Cuando el pH descendió espontáneamente a 5, se añadió lentamente una solución acuosa al 50% (p/p) de HIO₃ (173,6 g; 0,494 moles) durante 3 horas. La mezcla de reacción se calentó luego 2
10 horas a 40°C, 1 hora a 50°C y 1 hora a 60°C, durante las cuales el pH se mantuvo espontáneamente a 5-5,5. La solución de color rojo se enfrió a 25°C, se ajustó y se mantuvo a pH 7 con solución acuosa al 30% (p/p) de NaOH durante el enfriamiento realizado por adición de una solución acuosa al 18% (p/p) de bisulfito de sodio hasta decoloración, y el potencial rédox, medido con un electrodo rédox adecuado, alcanzó un valor negativo estable comprendido entre -20 y -50 mV.

15 El análisis HPLC indicó una conversión en el 2,4,6-triyodofenol 3,5-disustituido 2b > 98% (% de área por HPLC) y la solución se utilizó en el paso de síntesis siguiente sin tratamiento ulterior alguno.

Ejemplo 3

Preparación de un compuesto de fórmula 2 en el que R y R' son ambos un grupo -NH-CH₂-CH(OH)CH₂OH utilizando una solución de partida calentada a 30°C y enfriamiento final con bisulfito a pH 5

20 En un reactor encamisado de 4 litros con 4 bocas equipado con agitador mecánico, condensador y electrodo combinado pH/temperatura, una solución acuosa de sal de sodio del fenol 3,5-disustituido 1, correspondiente a 22,8% (p/p) de fenol, (1175 g de solución; 0,816 moles; pH 9,6) se diluyó con H₂O (1054 g), se calentó a 30°C y se añadió luego de I₂ sólido (250,6 g; 0,988 moles) en una sola porción. Cuando el pH descendió espontáneamente a 5, se añadió lentamente una solución acuosa al 50% (p/p) de HIO₃ (173,6 g; 0,494 moles) durante 4 horas. La
25 mezcla de reacción se calentó a 60°C y se mantuvo a este valor durante 4 horas más, en cuyo transcurso el pH se mantuvo espontáneamente a 5-5,5. La solución de color rojo se enfrió a 25°C y se enfrió por adición de una solución acuosa al 18% (p/p) de sulfito de sodio, manteniéndose el pH en 5 por adición de solución acuosa al 30% (p/p) de NaOH, hasta decoloración, y el potencial rédox, medido con un electrodo rédox adecuado, alcanzó un valor negativo estable comprendido entre 0 y -20 mV.

30 El análisis HPLC indicó una conversión en 2,4,6-triyodofenol 3,5-disustituido 2b > 98% (% de área por HPLC) y la solución se utilizó en el paso de síntesis siguiente sin tratamiento ulterior alguno.

Ejemplo 4

Preparación de un compuesto de fórmula 2 en el que R y R' son ambos un grupo -NH-CH₂-CH(OH)CH₂OH utilizando una solución de partida calentada a 30°C y enfriamiento final con bisulfito a pH 7

35 En un reactor encamisado de 4 litros con 4 bocas equipado con agitador mecánico, condensador y electrodo combinado pH/temperatura, una solución acuosa de sal de sodio del fenol 3,5-disustituido 1, correspondiente a 22,8% (p/p) de fenol, (1175 g de solución; 0,816 moles; pH 9,6) se diluyó con H₂O (1054 g), se calentó a 30°C y se añadió luego I₂ sólido (250,6 g; 0,988 moles) en una sola porción. Cuando el pH descendió espontáneamente a 5, se añadió lentamente una solución acuosa al 50% (p/p) de HIO₃ (173,6 g; 0,494 moles) durante 4 horas. La mezcla de
40 reacción se calentó luego a 60°C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas más, en cuyo transcurso el pH se mantuvo espontáneamente a 5-5,5. La solución de color rojo se enfrió a 25°C, se ajustó y se mantuvo a pH 7 con solución acuosa al 30% (p/p) de NaOH durante el enfriamiento, seguido por adición de una solución acuosa al 18% (p/p) de bisulfito de sodio hasta decoloración, y el potencial rédox, medido con un electrodo rédox adecuado, alcanzó un valor negativo estable comprendido entre -20 y -50 mV.

45 El análisis HPLC indicaba una conversión en 2,4,6-triyodofenol 3,5-disustituido 2b > 98% (% de área por HPLC) y la solución se utilizó en el paso de síntesis siguiente sin tratamiento ulterior alguno.

Ejemplo 5

Preparación de un compuesto de fórmula 2 en la que R y R' son ambos un grupo -NH-CH₂-CH(OH)CH₂OH utilizando una solución de partida mantenida a la temperatura ambiente (aproximadamente 20°C)

50 En un reactor encamisado de 4 litros con 4 bocas equipado con agitador mecánico, condensador y electrodo combinado pH/temperatura, una solución acuosa de sal de sodio del fenol 3,5-disustituido 1, correspondiente a 22,8% (p/p) de fenol, (1175 g de solución; 0,816 moles; pH 9,6) mantenida a 20°C, se diluyó primeramente con H₂O (1054 g), y se añadió luego en una sola porción I₂ sólido (250,6 g; 0,988 moles). La solución resultante se calentó luego a 40°C y, cuando el pH hubo descendido espontáneamente a 5, se añadió lentamente una solución acuosa al
55 50% (p/p) de HIO₃ (173,6 g; 0,494 moles) durante 4 horas. A continuación, la solución bruta se calentó a 60°C durante 2 horas, y se mantuvo a 60°C durante 3 horas más. Entretanto, el pH se mantuvo espontáneamente a 5-5,5.

La solución de color rojo se enfrió por tanto a 25°C, se ajustó y se mantuvo a pH 7 con NaOH acuoso al 30% (p/p) y se enfrió con bisulfito de sodio (solución acuosa al 18% (p/p)) hasta decoloración y valor negativo estable (comprendido entre -20 y -50 mV) del potencial rédox, medido con un electrodo rédox adecuado,

5 El análisis HPLC indicó una conversión en 2,4,6-triyodofenol 3,5-disustituido **2b** > 98% (% de área por HPLC) y la solución se utilizó en el paso de síntesis siguiente sin tratamiento ulterior alguno.

Ejemplo 6

Preparación de un compuesto de fórmula **2** en la que R es -NH-CH₂-CH(OH)CH₂OH y R' es -NH-CH(CH₂OH)₂ utilizando una solución de partida calentada a 60°C

10 En un reactor encamisado de 1 litro con 4 bocas, equipado con agitador mecánico, condensador y electrodo combinado pH/temperatura, se disolvió N-(2,3-dihidroxiopropil)-N'-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-5-hidroxi-1,3-bencenodicarboxamida (100,3 g; 0,305 moles) en H₂O (430 g) y se convirtió en la sal de sodio correspondiente por adición de NaOH al 30% (p/p) (40,6 g; 0,305 moles) (pH 9,5). La solución se calentó a 60°C y se añadió I₂ sólido (93,1 g; 0,367 moles) en una sola porción; cuando el pH hubo descendido espontáneamente a 5, se añadió lentamente una solución acuosa al 50% (p/p) de HIO₃ (64,5 g; 0,183 moles) durante 2 horas. La mezcla de reacción se mantuvo a 60°C durante 4 horas más, mientras el pH se mantenía espontáneamente en 5-5,5. La solución de color rojo se enfrió a 25°C y se enfrió por adición de una solución acuosa al 18% (p/p) de bisulfito de sodio, manteniendo el pH en 5 por adición de solución acuosa al 30% (p/p) de NaOH, hasta decoloración y el potencial rédox, medido con un electrodo rédox adecuado, alcanzó un valor estable negativo comprendido entre 0 y -20 mV.

20 El análisis HPLC (Figura 2) indicó una conversión en N-(2,3-dihidroxiopropil)-N'-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-5-hidroxi-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida > 98% (% de área por HPLC) y la solución se utilizó en el paso de síntesis siguiente sin tratamiento ulterior alguno.

Ejemplo 7

Preparación de un compuesto de fórmula **2** en la que R y R' son ambos -NH-CH(CH₂OH)₂ utilizando una solución de partida calentada a 60°C

25 En un reactor encamisado de 0,5L con 4 bocas, equipado con agitador mecánico, condensador y electrodo combinado pH/temperatura, se disolvió N,N'-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-5-hidroxi-1,3-bencenodicarboxamida (50 g; 0,152 moles) en agua (215 g) y se convirtió en la sal de sodio correspondiente por adición de NaOH al 30% (p/p) (20,3 g; 0,152 moles) (pH 9,5). La solución se calentó a 60°C y se añadió I₂ sólido (46,4 g; 0,183 moles) en una sola porción; cuando el pH descendió espontáneamente a 5, se añadió lentamente una solución acuosa al 50% (p/p) de HIO₃ (32,2 g; 0,091 moles) durante 2 horas. La mezcla de reacción se mantuvo a 60°C durante 4 horas más, durante las cuales el pH se mantuvo espontáneamente a 5-5,5. La solución de color rojo se enfrió a 25°C y se enfrió por adición de una solución acuosa al 18% (p/p) de bisulfito de sodio, manteniendo el pH 5 con NaOH acuoso al 30% (p/p), hasta decoloración y valor negativo estable (comprendido entre -20 y -50 mV) del potencial rédox, medido con un electrodo rédox adecuado.

35 El análisis HPLC indicó una conversión en N,N'-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-5-hidroxi-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida > 98% (% de área por HPLC) y la solución se utilizó en el paso de síntesis siguiente sin tratamiento ulterior alguno.

Ejemplo Comparativo 1

40 Este test se realizó para evaluar la posibilidad de aprovechamiento de las condiciones de yodación descritas por Patil et al. en *ARKIVOC*, **2006**, 104 y *Tetrahedron lett.*, **2005**, 46, 7179. En un matraz de 50 mililitros y 3 bocas con fondo redondo equipado con termómetro y condensador se suspendió fenol 3,5-disustituido **1** sólido (16,4 g; 50 milimoles) en etanol (30 ml). A la suspensión obtenida, calentada a 38-40°C, se añadieron luego, respectivamente, I₂ sólido (15,2 g; 60 milimoles) en una sola porción, y una solución de HIO₃ (5,3 g; 30 milimoles) en H₂O (3 ml) a lo largo de 5 minutos. La mezcla de color pardo oscuro resultante se mantuvo bajo agitación a 38-40°C durante aproximadamente 1 hora antes de registrar el cambio de la mezcla de reacción a una solución clara de color pardo oscuro. La mezcla de reacción se mantuvo en las condiciones de temperatura anteriores durante un total de 3,5 horas, y se enfrió luego a la temperatura ambiente, promoviendo así la cristalización de un producto sólido de color amarillo claro. Después de 15 horas a la temperatura ambiente, se filtró el sólido y se secó para dar el 2,4,6-triyodofenol 3,5-disustituido (12,1 g; 17 milimoles). Rendimiento, 34,3%.

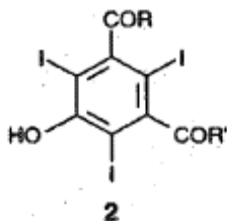
50 La reacción de yodación se siguió y se analizó por HPLC. En particular, se realizó una primera comprobación 1,5 horas después del comienzo de la yodación (tiempo de reacción sugerido por la técnica citada), presentado en la Figura 3, y una segunda vez después de 2 horas más (tiempo de reacción total 3,5 horas), consignado en la Figura 4. Los resultados obtenidos muestran que incluso después de 3,5 horas, la conversión no es completa y está presente todavía una cantidad significativa (13%, % de área por HPLC) del sustrato inicial. Por otra parte, tiempos de reacción más prolongados conducen a la formación de una cantidad importante de impurezas de degradación, que pueden detectarse ya perfectamente después de 3,5 horas de reacción (Figura 4). Esto es indudablemente un factor que afecta desfavorablemente a los rendimientos. Sin embargo, el bajo rendimiento de reacción puede

atribuirse también a la solubilidad del 2,4,6-triyodofenol 3,5-disustituido **2b** en el medio alcohólico, confirmado por el análisis de las aguas madres que se muestra en la Figura 5, que impide la recuperación cuantitativa del producto de yodación.

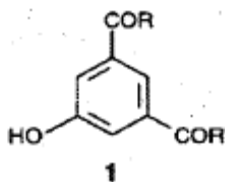
- 5 En este sentido, la mejora tanto en el rendimiento de reacción como en la pureza del producto resultante del uso de un medio acuoso y las condiciones de operación expuestas en los resultados que anteceden se aprecian cuando se comparan las Figuras 3-5 con las Figuras 1 y 2, que registran, en lugar de ello, el cromatograma (HPLC) de la solución bruta (de los Ejemplos 1 y 6, respectivamente) obtenida por utilización del proceso de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de compuestos de triyodofenol de fórmula 2



comprendiendo dicho proceso la yodación de un fenol 3,5-disustituido de fórmula 1,



5

o una sal del mismo, en un medio acuoso, con yodo molecular en presencia de ácido yódico,

en donde:

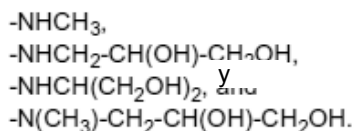
R y R' representan, iguales o diferentes uno de otro, un grupo de fórmula $-NHR_1$ o $-NR_2R_3$, en el que cada uno de R_1 , R_2 y R_3 es, independientemente uno de otro, un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de grupos hidroxilo (-OH), alcoxi C_1-C_5 o hidroxialcoxi.

10

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que, dentro de los compuestos de fórmulas 1 y 2, R y R' representan, iguales o diferentes uno de otro, un grupo de fórmula $-NHR_1$ o $-NR_2R_3$ en el que cada R_1 , R_2 y R_3 es, independientemente uno de otro, un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxilo.

15

3. El proceso de la reivindicación 2, en el que, dentro de los compuestos de las fórmulas 1 y 2, R y R' representan, iguales o diferentes uno de otro, un grupo seleccionado de:



20

4. El proceso de la reivindicación 1, en el que la ratio molar entre yodo molecular y sustrato fenólico 3,5-disustituido 1 [$I_2/1$] está comprendida entre 1,1 y 1,3, y la ratio molar entre ácido yódico y sustrato fenólico 3,5-disustituido 1 está comprendida entre 0,4 y 0,8.

25

5. El proceso conforme a la reivindicación 4, en el que la triyodación del sustrato fenólico 3,5-disustituido 1 con yodo y ácido yódico se lleva a cabo utilizando una ratio molar sustrato fenólico 3,5-disustituido:yodo:ácido yódico de 1:1,2:0,6.

6. El proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho medio acuoso es agua o una solución acuosa.

30

7. El proceso de la reivindicación 6, que comprende: obtener una solución acuosa de sustrato fenólico 3,5-disustituido de fórmula 1, o de una sal del mismo, y añadir I_2 y HIO_3 a dicha solución acuosa.

8. El proceso conforme a la reivindicación 7, en el que dicha solución acuosa de sustrato fenólico 3,5-disustituido es una solución bruta que se deriva de un proceso industrial y que comprende el sustrato fenólico 3,5-disustituido en forma de sal.

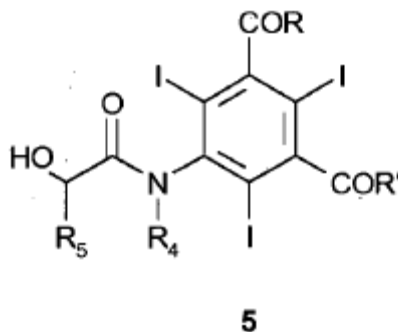
35

9. El proceso de las reivindicaciones 7-8, que comprende añadir I_2 sólido a dicha solución acuosa de sustrato fenólico 3,5-disustituido calentada a una temperatura comprendida entre 20 y 70°C, y añadir después ácido yódico.

10. El proceso de la reivindicación 9, en el que el ácido yódico se añade cuando la mezcla de reacción tiene un pH comprendido entre 5 y 6.

11. El proceso conforme una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el tiempo de reacción está comprendido entre 5 y 9 horas.

5 12. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula 5



en el que:

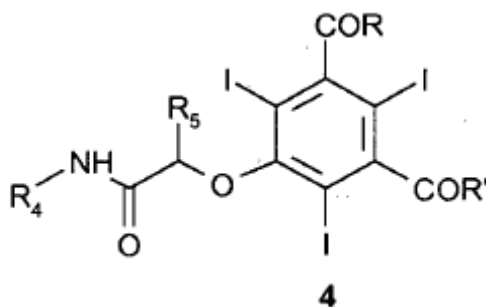
R y R' tienen los significados consignados en la reivindicación 1, y

10 R₄ y R₅ son, iguales o diferentes uno de otro, hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, que comprende:

- a) preparar un compuesto de triyodofenol de fórmula 2 conforme al proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11; comprendiendo adicionalmente dicho proceso:
- b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula 2, sea como tal o comprendiendo el grupo fenólico OH en la forma de una sal con un metal alcalino, con un compuesto de fórmula 3

15
$$R_4HN(C=O)CH(R_5)Z \quad \mathbf{3}$$

en el que R₄ y R₅ son, iguales o diferentes uno de otro, como se han definido arriba, y Z es un átomo de halógeno seleccionado de cloro o bromo, o un grupo lábil seleccionado de metanosulfonilo, bencenosulfonilo, nitrobenzeno sulfonilo, tolueno sulfonilo, para obtener un compuesto de fórmula 4



20 en el que R, R', R₄ y R₅ tienen los significados arriba indicados; y

- c) someter dicho compuesto de fórmula 4 a transposición de Smiles en presencia de una base para obtener el compuesto de fórmula 5.

13. El proceso de la reivindicación 12, en el que R y R' son ambos un grupo -NH-CH(CH₂OH)₂, R₄ es hidrógeno y R₅ es un grupo metilo.

25 14. El proceso de la reivindicación 12 para la preparación de un compuesto de fórmula 5 en el que R y R' son ambos un grupo -CONH-CH₂-CH(OH)CH₂OH, R₄ es metilo y R₅ es hidrógeno.

15. El proceso de la reivindicación 14 que comprende los pasos representados en el Esquema 3.

Esquema 3

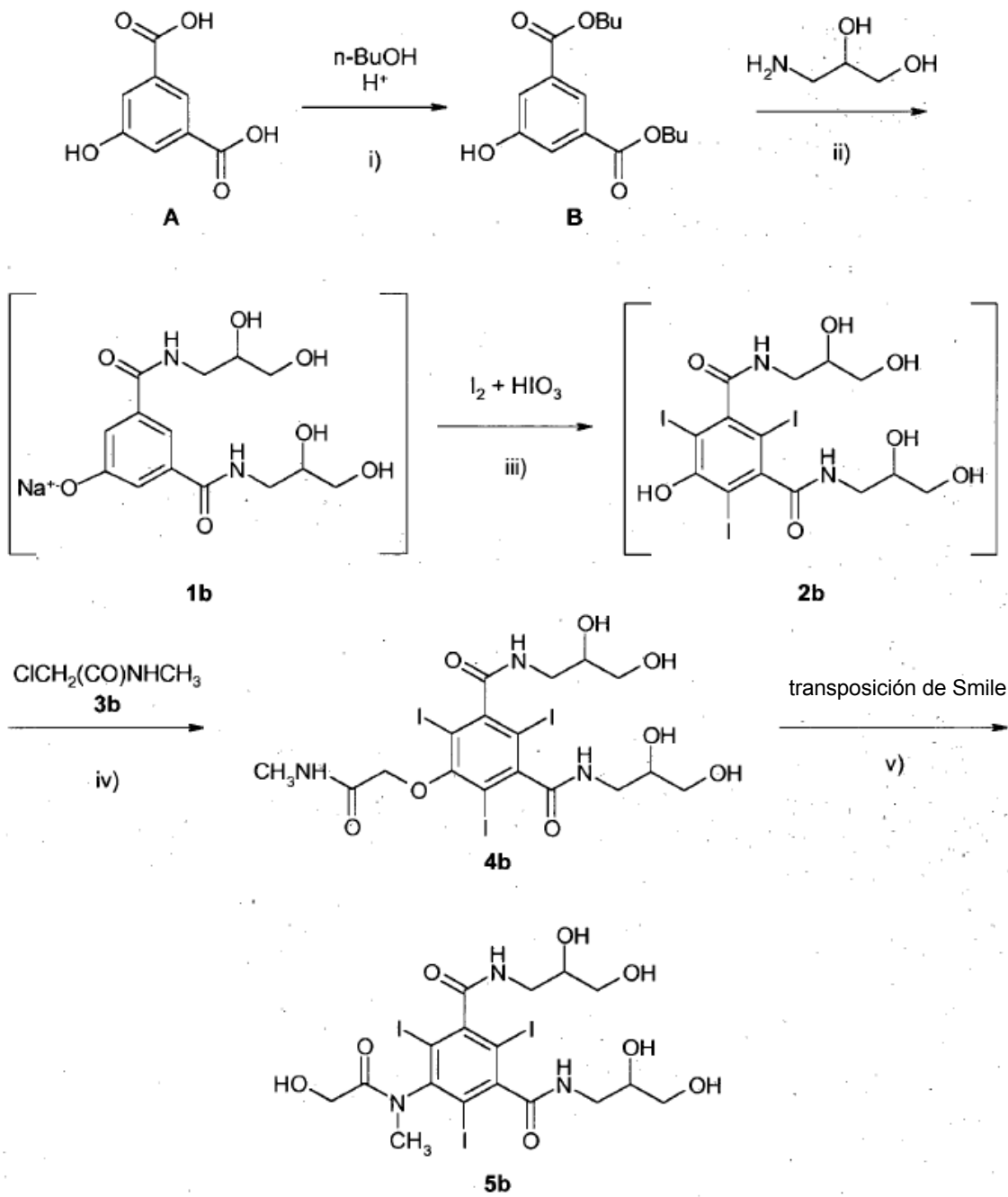


Figura 1

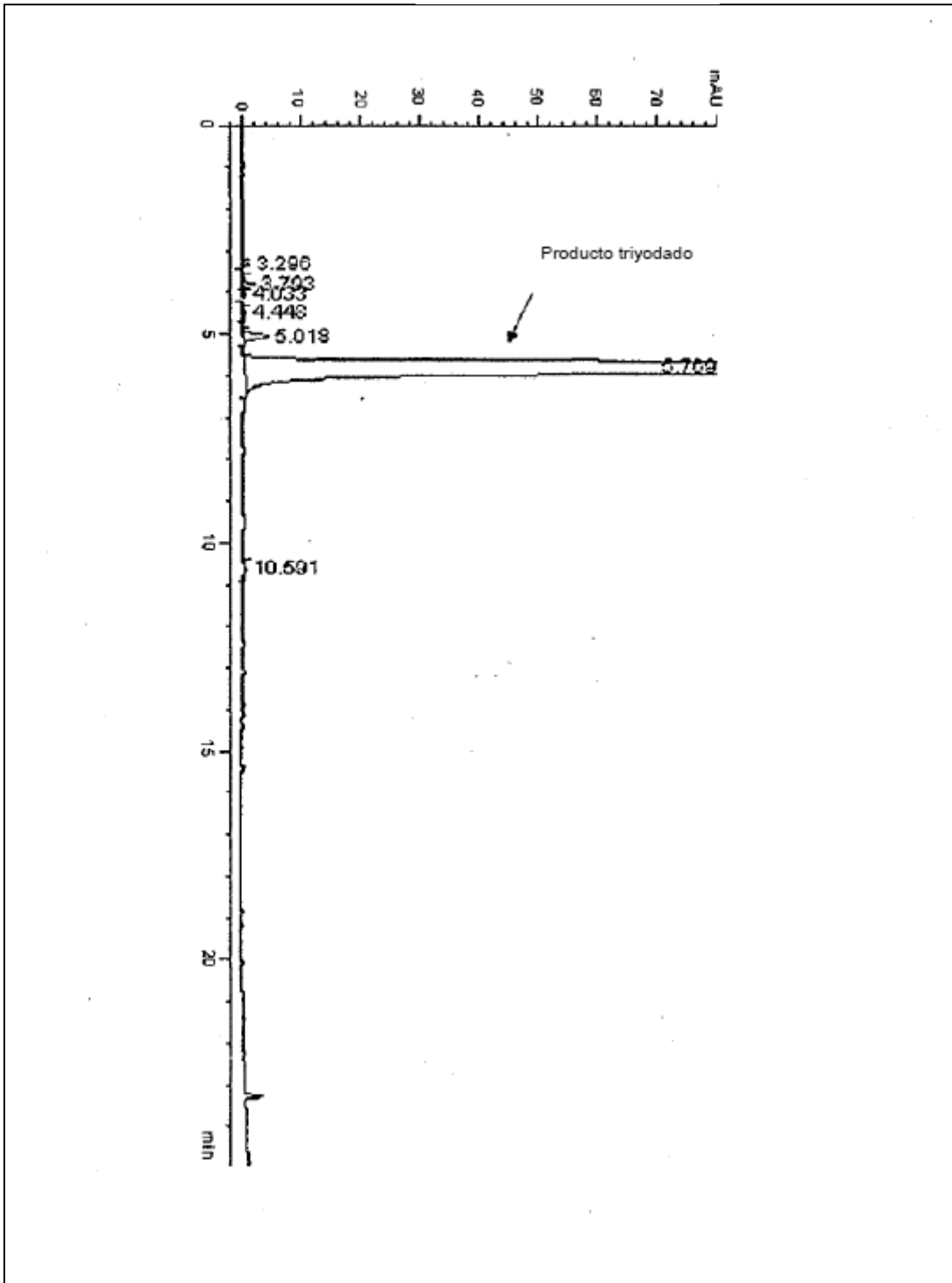


Figura 2

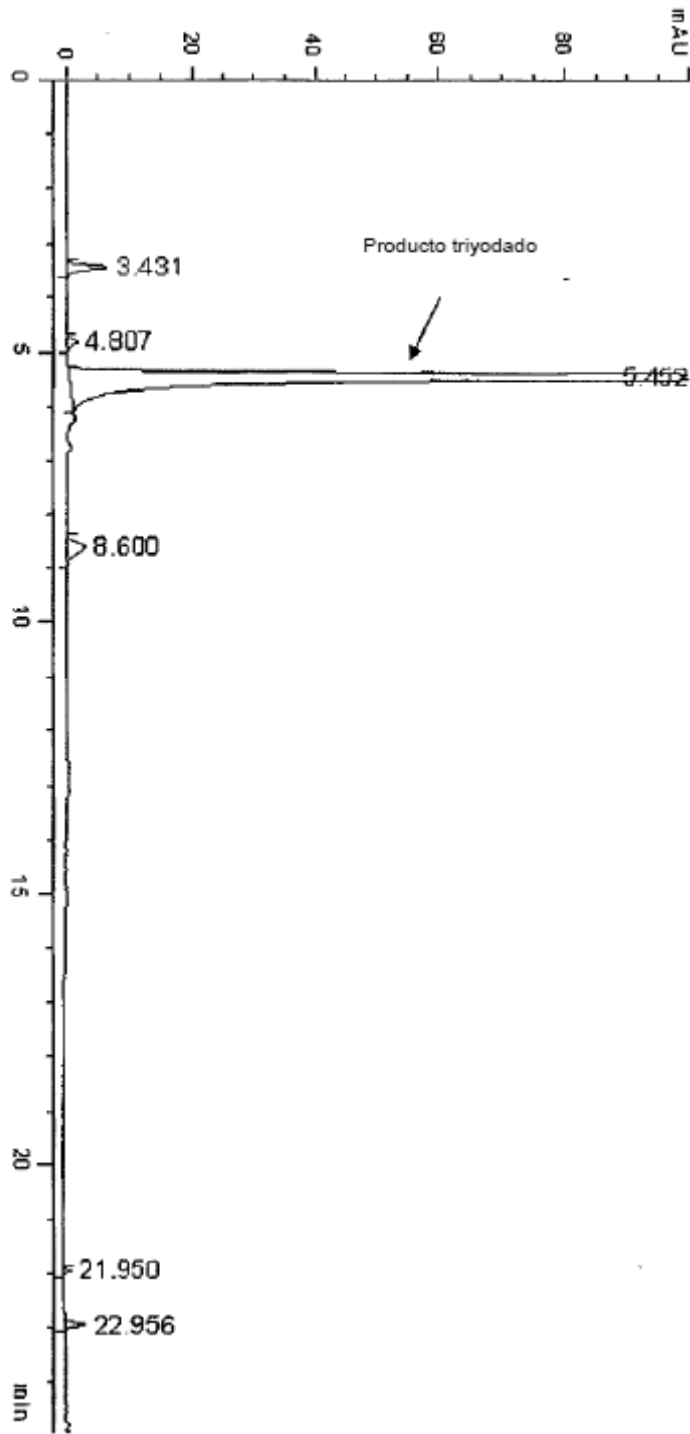


Figura 3

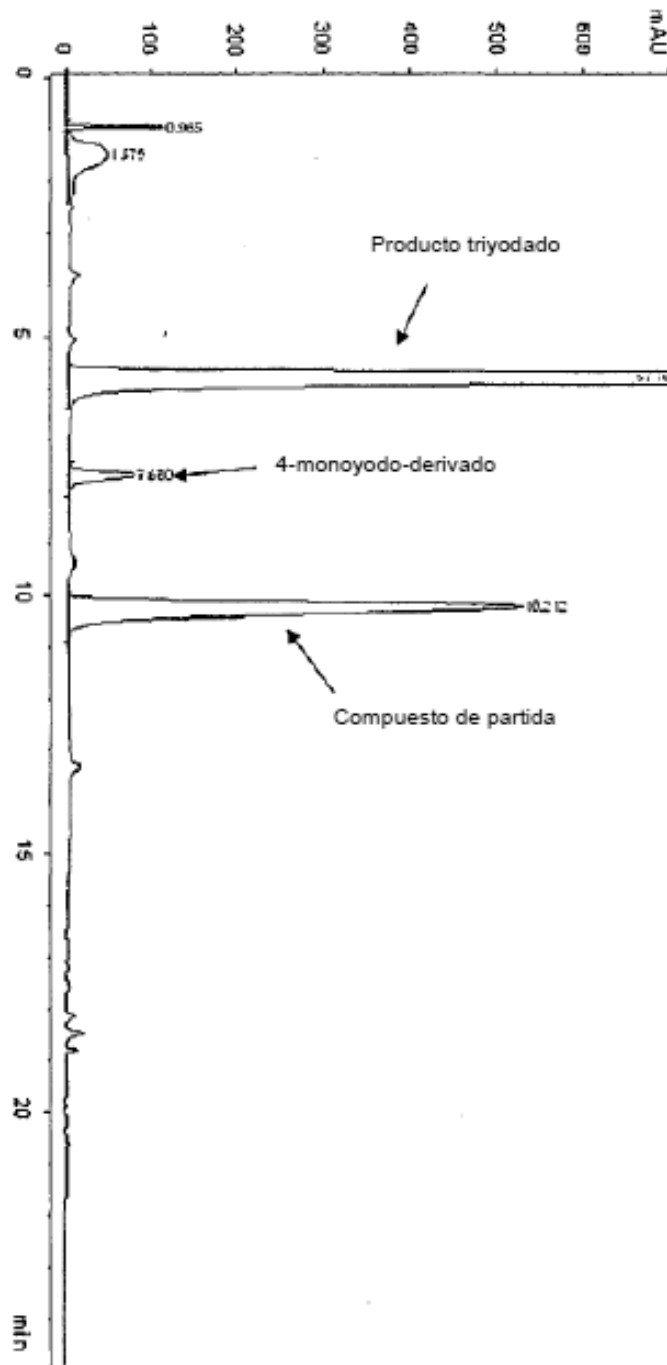


Figura 4

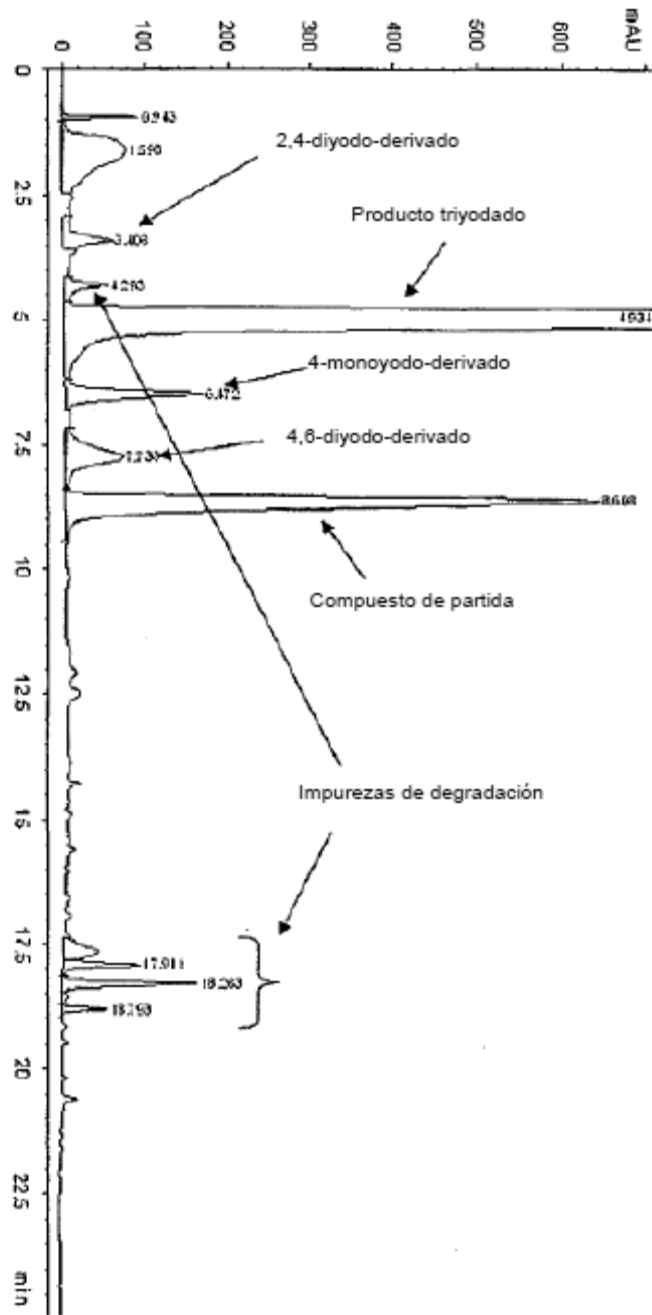


Figura 5

