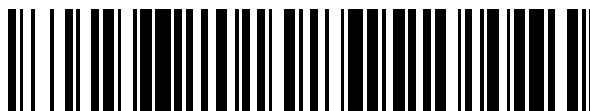


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 060**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 231/18 (2006.01)

C07C 235/16 (2006.01)

C07C 237/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2012** **E 12704888 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015** **EP 2723709**

54 Título: **Fabricación de un agente de contraste triyodado**

30 Prioridad:

24.06.2011 PT 2011105770

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

22.10.2015

73 Titular/es:

HOVIONE INTER LTD. (100.0%)

Bahnhofstrasse 21

6000 Lucerne 7, CH

72 Inventor/es:

GALINDRO; JOSE MANUEL;

CRUZ; ANA CRISTINA;

BANDARRA; JOÃO JOSÉ y

HEGGIE; WILLIAM

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 549 060 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

Fabricación de un agente de contraste triyodado

- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de un agente de contraste triyodado, tal como lopamidol, a través de un nuevo compuesto químico

Antecedentes

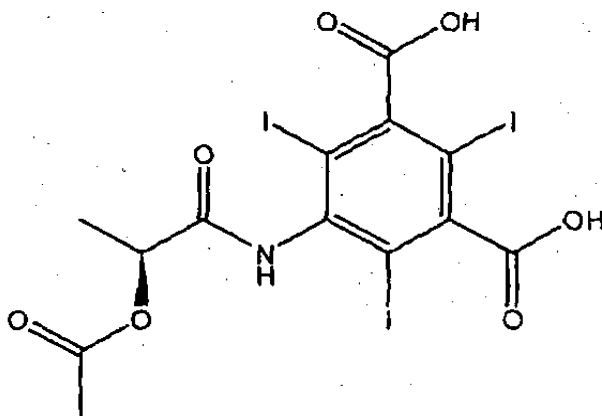
- 10 Lopamidol es uno de los agentes de contraste de rayos X no iónicos yodados más utilizado. En la fabricación de lopamidol está implicada una síntesis de múltiples etapas.

Se han divulgado varios métodos en la literatura para la síntesis de lopamidol. Los métodos descritos en primer lugar para la preparación del lopamidol, como se divulga en los documentos GB1472050 y US4001323, introducían el centro quiral mediante la reacción de dicloruro de 5-amino-2,4,6-triyodoisofatoilo con acetato de (S)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo. Una desventaja señalada (véase US7282607) asociada a estos métodos es la introducción del centro quiral en una etapa muy temprana en la síntesis, ya que económicamente es más preferido introducir el reactivo 2-amino-1,3-propanodiol (serinol) muy caro lo más tarde posible en la síntesis. Por el contrario, otros métodos, más recientemente descritos, introducían el centro quiral en las últimas etapas de la síntesis, como se divulga en los documentos US7282607y US7368101, produciendo ésteres de 5-amino-N¹,N³-bis(1,3-dihidroxipropan-2-il)-2,4,6-triyodoisofatoilamida y aplicando otras estrategias de protección, seguido por la reacción del derivado protegido con acetato de (S)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo. La última etapa de la síntesis elimina todos los grupos introducidos para proteger los alcoholes primarios, incluyendo el acetato del centro quiral, proporcionando así lopamidol. Tales métodos liberan una gran cantidad de subproductos, lo que hace que estos métodos sean económica y ambientalmente menos adecuados, hablando desde el punto de vista atómico. Para superar este inconveniente se prefiere un método que incluye menos "uso de átomos", como los métodos descritos en primer lugar de los documentos GB1472050 y US4001323. Un método que utiliza menos intermedios de cloruro de acilo también sería preferido; ya que tales métodos facilitarían las operaciones industriales.

- 30 Sorprendentemente, el método de la presente invención satisface las necesidades y requisitos anteriores usando ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisofático como material de partida y la introducción del centro quiral en la primera etapa del proceso por reacción con acetato de (S)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo, formando así el nuevo compuesto, ácido (S)-5-(2-acetoxipropanamido)-2,4,6-triyodoisofático. Además, el método con el nuevo compuesto permite llevar a cabo la ruta sintética con agentes de contraste triyodados, tales como lopamidol, sin racemización, evitando el uso de metodologías de protección/ desprotección y la introducción del reactivo serinol muy caro, inmediatamente antes de la etapa química donde se obtiene lopamidol. Además lopamidol, se obtiene con una alta pureza, con un contenido muy bajo de impurezas del proceso relacionados tales como análogos de acetilo e hidroxiacetilo.

Descripción de la invención

- 40 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un nuevo compuesto, ácido (S)-5-(2-acetoxipropanamido)-2,4,6-triyodoisofático, de la fórmula II presentada a continuación.

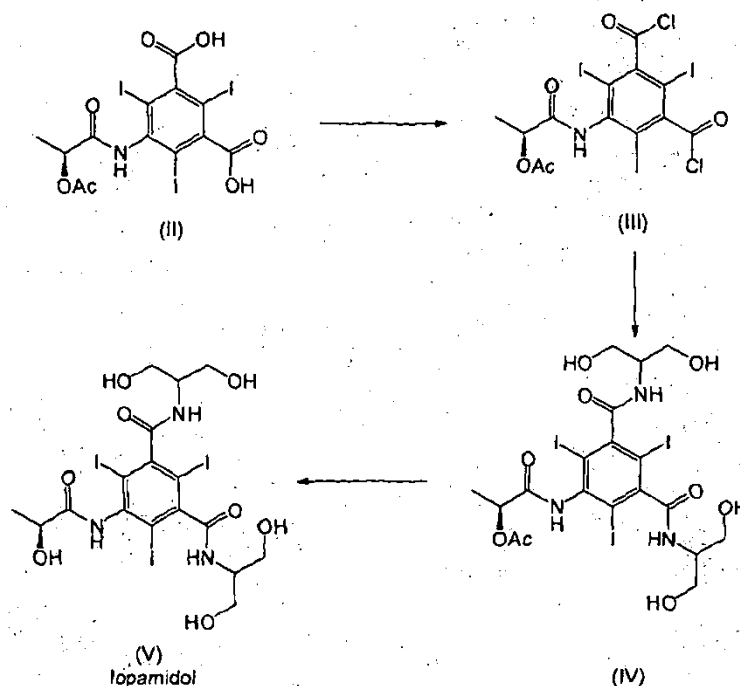


Ácido (S)-5-(2-acetoxipropanamido)-2,4,6-triyodoisofático

(II)

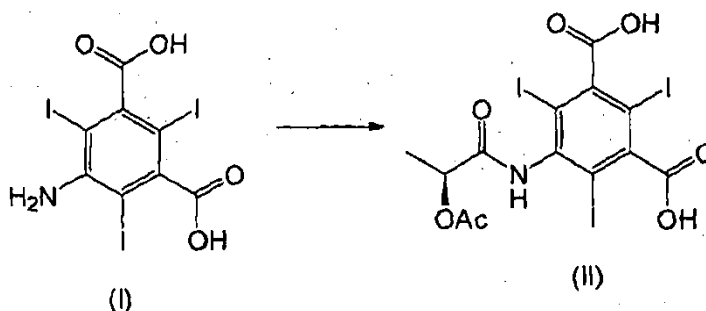
- 45 De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la síntesis de lopamidol a través del nuevo compuesto de fórmula II. Dicho proceso comprende hacer reaccionar el nuevo compuesto de fórmula II con un agente de cloración formando el compuesto conocido dicloruro de 5-amino-2,4,6-

triyodoisoftaloílo de (fórmula III), seguido por una reacción de amidación con serinol, que después de la hidrólisis del acetato proporciona lopamidol, de acuerdo con el esquema presentado a continuación.



La reacción de amidación y la hidrólisis del acetato también pueden ser llevadas a cabo a mediante los métodos descritos en la técnica anterior.

De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la síntesis del nuevo compuesto de fórmula II. Dicho proceso comprende la reacción del ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico (fórmula I) con el acetato de (S)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo formando así el nuevo compuesto ácido (S)-5-(2-acetoxipropanamido)-2,4,6-triyodoisoftálico de fórmula II, de acuerdo con el esquema que se presenta a continuación.



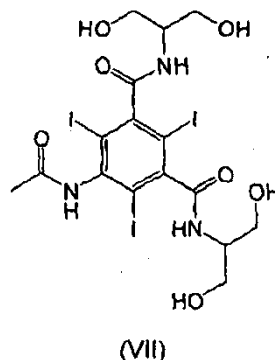
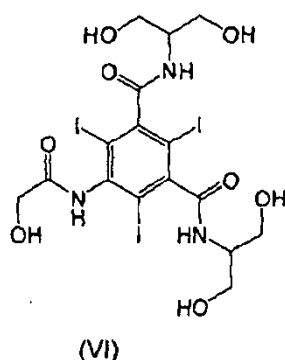
Ácido (S)-5-(2-acetoxipropanamido)-2,4,6-triyodoisoftálico

La reacción de acilación se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como un disolvente aprótico polar, preferiblemente dimetilacetamida (DMA), en el que se puede disolver el ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico. Se puede utilizar de 1 ml a 5 ml de DMA por 1 gramo de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico. A esta solución se puede añadir un haluro de acilo, preferiblemente un cloruro de acilo, tal como acetato de (S)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo (también conocido como cloruro de (S)-(-)-2-acetoxipropionilo, que está disponible comercialmente) sin purificación adicional. Preferiblemente, el haluro de acilo se añade a una temperatura de desde 15 °C hasta 25 °C. La relación entre el haluro de acilo y la amina puede ser de al menos 1,5:1 (equivalentes). La mezcla de reacción resultante puede calentarse a una temperatura de 40 °C a 60 °C, preferiblemente de 48 °C a 52 °C, más preferiblemente a aproximadamente 50 °C. La mezcla de reacción calentada puede mantenerse a la temperatura deseada durante un periodo determinado de tiempo de 5 a 9 horas, preferiblemente de aproximadamente 8 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción resultante se puede agitar a una temperatura de 15 °C a 25 °C hasta que se logre el nivel deseado de conversión. Una vez que se ha considerado que la reacción se ha completado, la mezcla se puede

añadir lentamente al agua para promover la precipitación del compuesto de fórmula II dando una buena dispersión de los sólidos en la mezcla. La proporción entre el agua con respecto al disolvente aprótico polar puede ser de 5:1 a 16:1. La suspensión formada se puede agitar durante hasta 5 horas a una temperatura de desde 15 °C a 25 °C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 22 °C, después de lo cual los sólidos se pueden separar por filtración y lavarse con agua. El producto se puede secar al vacío, preferiblemente a una temperatura por debajo de aproximadamente 50 °C. El proceso para la síntesis del nuevo compuesto de fórmula II, de acuerdo con la presente invención, permite la producción del nuevo compuesto de fórmula II con un buen rendimiento y con alta pureza (por HPLC, hasta el 99,9 %).

Para sintetizar lopamidol usando el nuevo compuesto de fórmula II, el nuevo compuesto se disuelve en un disolvente polar adecuado tal como acetonitrilo, N-metilpirrolidona o, preferiblemente, DMA. El disolvente polar puede ser utilizado en una proporción de 5:1 con respecto al compuesto de fórmula II. Un agente adecuado de cloración, tal como pentacloruro de fósforo (que es el preferido por comparación con, por ejemplo, el cloruro de tionilo menos respetuoso para el medio ambiente) se añade en porciones a la solución para promover la formación del dicloruro de fórmula III. Alternativamente se pueden usar otros agentes halogenantes adecuados para formar el equivalente dihaluro de fórmula III. La mezcla de reacción así formada se agita a una temperatura de 25 °C a 50 °C, preferiblemente de 38 °C a 42 °C, más preferiblemente a aproximadamente 40 °C, hasta que se alcanza el nivel deseado de conversión. Una vez que se ha considerado que la reacción se ha completado, se añade la mezcla a agua previamente enfriada a una temperatura de 10 °C a 0 °C, preferiblemente de 5 °C a 0 °C, preferiblemente durante un período de tiempo de más de una hora con agitación. Preferiblemente, la mezcla de reacción se añade al agua en una proporción de 2:1 respecto a la cantidad del disolvente polar. Esto permite el aislamiento del dicloruro de ácido del compuesto de fórmula II (o el dihaluro equivalente). El precipitado blanco formado se separa por filtración y se lava con agua. El sólido húmedo se puede purificar adicionalmente de acuerdo con procesos conocidos y comúnmente utilizados por los expertos en la materia, por ejemplo, por suspensión en una mezcla de agua y alcohol isopropílico. La cantidad de agua añadida en esta etapa se reduce al mínimo para reducir al mínimo la reacción de hidrólisis no deseada reduciendo así el rendimiento perdido. La suspensión del sólido de color blanco se agita a temperatura inferior a 25 °C para promover un lavado más eficiente de los sólidos en suspensión. El dicloruro de ácido se separa de la mezcla por filtración y la torta de filtro húmeda se lava con un disolvente adecuado, como por ejemplo alcohol isopropílico para lavar la mayor parte del agua. El sólido húmedo se puede utilizar directamente sin secado, lo que constituye otra ventaja de la presente invención. El sólido húmedo se puede secar al vacío a una temperatura de 25 °C a 45 °C, preferiblemente a 40 °C a 45 °C para obtener el compuesto conocido de fórmula III.

Se deja que el compuesto de fórmula III (o el dihaluro equivalente) reaccione con 2-amino-1,3-propanodiol. La reacción con 2-amino-1,3-propanodiol se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos divulgados en la literatura, como por ejemplo después de la disolución en DMA y en presencia de una base. Después del aislamiento se obtiene el compuesto de fórmula IV con un buen rendimiento con una pureza de 98 % en el área por HPLC, que incluye aproximadamente el 2 % de lopamidol (fórmula V) que se forma durante el proceso. Finalmente, el compuesto de fórmula IV así obtenido puede ser convertido en lopamidol. La conversión del compuesto de fórmula IV en lopamidol puede llevarse a cabo de acuerdo con los métodos descritos en la literatura, lopamidol se puede obtener después del aislamiento por cristalización en etanol con alta pureza y con un contenido muy bajo de impurezas B (fórmula VI) y C (análogo de acetil - fórmula VII), respectivamente, de 0,002 % y 0,004 % (área por HPLC, la concentración de lopamidol de 10 mg/ml).



La preparación del nuevo compuesto de fórmula II y el respectivo proceso de la invención después de la conversión a lopamidol se ilustra y se aclara mediante la descripción de los ejemplos no limitativos descritos a continuación.

Ejemplo 1:**Preparación del ácido (S)-S-(2-acetoxipropanamido)-2,4,6-triyodoisoftálico**

- 5 Se añadió gota a gota acetato de (S)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo (0,75 ml, 5,91 mmol) a una solución de 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico (1,0 g, 1,79 mmol) en DMA (5 ml). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 50 °C durante 5 horas y 20 minutos. Se añadieron 80 ml de agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente después de lo cual la suspensión formada se enfrió a una temperatura entre 0 °C y 5 °C y se agitó durante 25 minutos a esta temperatura. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua. El producto se secó en un horno de vacío a 40 °C para dar ácido (S)-5-(2-acetoxipropanamido)-2,4,6-triyodoisoftálico (0,695 g, 1,03 mmol). Los datos de EM, RMN de ¹H y RMN de ¹³C concuerdan con la estructura del ácido (S)-5-(2-acetoxipropanamido)-2,4,6-triyodoisoftálico.
- 10 Rendimiento: 57,5 %
Pureza por HPLC: 99,91 %
(Columna: μ Porasil 125 A 10 μ m (300 x 3,9 mm). Fase móvil: hexano:tetrahidrofurano [(80/20) (v/v)] y ácido trifluoroacético 0,05 %. Longitud de onda: 254 nm; Temperatura de la columna: 40 °C).
- 15 EM: ES⁺ [M+H]⁺ encontrado 673,88, C₁₃H₁₁I₃NO₇ requiere 673,77.
RMN de ¹H: δ _H (400 MHz, DMSO-d₆) 10,11 (2H, s, C(O)OH), 5,22 (1H, m, CH), 2,12 (3H, s, COCH₃), 1,51 (3H, d, J 6,8, CHCH₃); RMN de ¹³C: δ _C (100 MHz, DM50-d₆) 169,4 (C=O), 168,2 (C=O), 149,3 (2 Ar-C), 142,4 (1 Ar-CN), 97,9 (2 Ar-C-I), 87,3 (1 Ar-C-I), 69,4 (C-O), 20,8 (CH₃), 17,5 (CH₃).
- 20

Ejemplo 2:**Preparación del ácido (S)-5-(2-acetoxipropanamido)-2,4,6-triyodoisoftálico**

- 25 Se añadió lentamente acetato de (S)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo (37,4 ml, 295,4 mmol) a una suspensión de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico (50,0 g, 89,5 mmol) en DMA (100 ml) a una temperatura de entre 25 °C y 29 °C. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 50 °C y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 8 horas después de lo cual se retiró el calentamiento y la mezcla se agitó durante aproximadamente 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió lentamente sobre agua (500 ml) con fuerte agitación a una temperatura entre 22 °C y 30 °C. Después de la adición se añadieron 300 ml de agua a la suspensión. La suspensión se agitó durante otras 5 horas a aproximadamente 22 °C después de lo cual el sólido blanco se filtró y se lavó con agua enfriada previamente a aproximadamente 5 °C dos veces (30 ml cada vez). El producto se secó en un horno de vacío a aproximadamente 50 °C para dar ácido (S)-5-(2-acetoxipropanamido)-2,4,6-triyodoisoftálico (48,8 g, 72,5 mmol).
- 30 Rendimiento: 81 %
[α]₄₃₆²⁰ = -21,69° (99,25 mg/ml, etanol)
Pureza por HPLC: 99,4 % (condiciones de HPLC como las utilizadas en el ejemplo 1)
Punto de fusión: 214,7 °C (con descomposición)
- 35

Ejemplo 3:**Preparación de acetato de (S)-1-((3,5-bis(clorocarbonil)-2,4,6-triyodofenil)amino)-1-oxopropan-2-ilo**

- 45 Se añadió en porciones pentacloruro de fósforo (37,1 g, 178,3 mmol) a una solución del ácido (S)-5-(2-acetoxipropanamido)-2,4,6-triyodoisoftálico obtenido en el ejemplo 2 (40,0 g, 59,4 mmol) en DMA (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 40 °C durante 6 horas después de lo cual se añadió gota a gota al agua (400 ml) enfriada a una temperatura de entre 0 °C y 5 °C con agitación vigorosa durante 1 hora. La suspensión resultante se agitó adicionalmente una hora a una temperatura de entre 0 °C y 5 °C y el precipitado blanco se filtró. El sólido blanco se lavó con agua (80 ml) previamente enfriada a una temperatura de entre 0 °C y 5 °C. El sólido se resuspendió en una mezcla de agua (103 ml) e isopropanol (80 ml) y se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. La suspensión se calentó hasta una temperatura de entre 20 °C y 25 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y a continuación se enfrió de nuevo a una temperatura de entre 0 °C y 5 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado blanco se filtró y se secó a una temperatura de entre 40 °C y 45 °C para dar acetato de (S)-1-((3,5-bis(clorocarbonil)-2,4,6-triyodofenil)amino)-1-oxopropan-2-ilo como un sólido blanco (32,4 g, 45,7 mmol).
- 50 Rendimiento: 77,0 %
Pureza por HPLC: 98,4 % (condiciones de HPLC como las utilizadas en el ejemplo 1)
- 55

Ejemplo 4:

- 60 Preparación de acetato de (S)-1-((3,5-bis((1,3-dihidroxiopropan-2-il)carbamoil)-2,4,6-triyodofenil)amino)-1-oxopropan-2-ilo

- La preparación del acetato de (S)-1-((3,5-bis((1,3-dihidroxiopropan-2-il)carbamoil)-2,4,6-triyodo-fenil)amino)-1-oxopropan-2-ilo se realizó tomando como referencia los procesos descritos en la literatura. Se hizo reaccionar 20 g (28,2 mmol) de acetato de (S)-1-((3,5-bis(cloro-carbonil)-2,4,6-triyodofenil)amino)-1-oxopropan-2-ilo del ejemplo 3 con 2-amino-1,3-propanodiol (6,4 g, 70,5 mmol) en DMA (100 ml) en presencia de trietilamina (10,0 ml, 71,4 mmol) a
- 65

50 °C durante 6 horas. Después de finalizar la reacción y eliminar las sales por filtración, el disolvente se separó por destilación a vacío por debajo de 70 °C hasta que se obtuvo un aceite viscoso. Mientras que el residuo estaba aún caliente, se añadió alcohol (20 ml) para fluidificar, seguido por la adición de acetona (120 ml) en porciones durante aproximadamente 1 hora y se sometió a reflujo durante otra hora. La suspensión resultante se filtró y el producto se

5 secó bajo vacío a 50 °C durante 16 horas para dar acetato de (S)-1-((3,5-bis((1,3-dihidroxiopropan-2-il)carbamoil)-2,4,6-triyodofenil)amino)-1-oxopropan-2-ilo como un sólido blanco (19,0 g, 23,1 mmol).

Rendimiento: 82,0 %

Pureza por HPLC: 98 % (incluyendo lopamidol al 2 %)

10 Ejemplo 5:

Preparación de acetato de (S)-1-((3,5-bis((1,3-dihidroxiopropan-2-il)carbamoil)-2,4,6-triyodofenil)amino)-1-oxopropan-2-ilo usando acetato de (S)-1-((3,5-bis(clorocarbonil)-2,4,6-triyodofenil)amino)-1-oxopropan-2-ilo

15 Se hizo reaccionar 9,86 g de sólido húmedo, obtenido de acuerdo con las condiciones del ejemplo 3, lo que corresponde a 8,1 g (11,4 mmol) de acetato de (S)-1-((3,5-bis(clorocarbonil)-2,4,6-triyodofenil)amino)-1-oxopropan-2-ilo con 2-amino-1,3-propanodiol (2,6 g, 28,8 mmol) en DMA (41 ml) en presencia de trietilamina (4,06 ml, 29,0 mmol) a 50 °C durante 6 horas. Después de finalizada la reacción y eliminadas las sales, el disolvente se separó por destilación a vacío por debajo de 70 °C hasta que se obtuvo un aceite viscoso. Mientras el residuo

20 todavía estaba aún caliente, se añadió alcohol (8,1 ml) para fluidificar, seguido de la adición de acetona (48,8 ml) en porciones durante aproximadamente 1 hora y se sometió a reflujo durante otra hora. La suspensión resultante se filtró y el producto se secó al vacío a 50 °C durante 16 horas para dar acetato de (S)-1-((3,5-bis((1,3-dihidroxiopropan-2-il)carbamoil)-2,4,6-triyodofenil)amino)-1-oxopropan-2-ilo como un sólido blanco (6,45 g, 7,84 mmol).

Rendimiento: 69,0 %

25 Pureza por HPLC: 98 % (incluyendo 2 % lopamidol)

Ejemplo 6:

Preparación de lopamidol

30 La preparación de lopamidol a partir del acetato de (S)-1-((3,5-bis((1,3-dihidroxiopropan-2-il)carbamoil)-2,4,6-triyodofenil)amino)-1-oxopropan-2-ilo obtenido a partir de los ejemplos anteriores se llevó a cabo siguiendo los procesos descritos en la literatura. Se añadieron 18 g (22 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 4 al agua (36 ml) y se dejó reaccionar con hidróxido de sodio en solución acuosa (1,4 g en 5 ml de agua, 35 mmol) a una

35 temperatura por debajo de 40 °C manteniendo el pH a aproximadamente 11 hasta que se completó la reacción. La solución se desalinizó y se purificó usando resinas de intercambio catiónico y aniónico y el agua se evaporó al vacío a una temperatura por debajo de 85 °C hasta que se obtuvo un aceite espeso y del cual se aisló el producto y se purificó adicionalmente por cristalización en etanol (102 ml) para dar, después de la filtración y el secado a vacío a una temperatura inferior a 80 °C, lopamidol de alta pureza (13,0 g, 16,8 mmol).

40 Rendimiento: 76,4 %

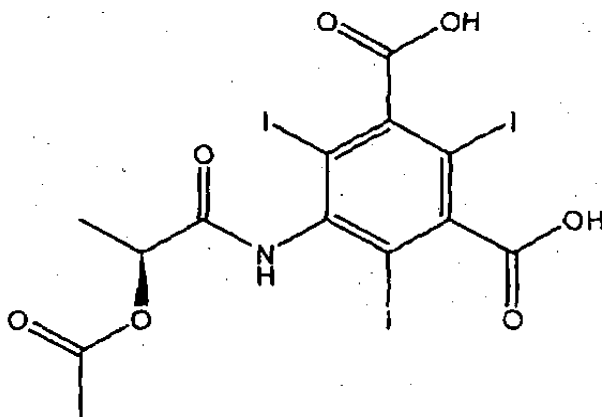
$[\alpha]_{436}^{20} = -5,11^{\circ}$

HPLC: área de la impureza B = 0,002 %; área de la impureza C = 0,004 % y área de lopamidol 99,76 %. Monografía de lopamidol de la USP: Impureza B = 0,0011 % p/p; suma de impurezas I + H = 0,11 % p/p; cualquier impureza sin especificar = 0,029 % p/p. Monografía de lopamidol de la JP: Sustancias relacionados por HPLC, impurezas totales

45 0,0389 % p/p.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, ácido (S)-5-(2-acetoxipropanamido)-2,4,6-triyodoisoftálico, de fórmula II.



Ácido (S)-5-(2-acetoxipropanamido)-2,4,6-triyodoisoftálico

(II)

2. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula II de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la etapa de acilación del ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico con un haluro de acilo, opcionalmente en el que el haluro de acilo es un cloruro de acilo, tal como acetato de (S)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el haluro de acilo se utiliza en una proporción de al menos 1,5:1 con respecto al ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico.

4. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, en el que la etapa de acilación se lleva a cabo en un disolvente aprótico polar, opcionalmente en el que el disolvente aprótico polar es dimetilacetamida (DMA).

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que se usa de 1 ml a 5 ml de DMA por 1 gramo de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico.

6. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 40 °C a 60 °C.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la temperatura se mantiene durante un período de tiempo de entre 5 a 9 horas, opcionalmente en el que, después de que la temperatura se ha mantenido durante el período de tiempo establecido, la mezcla de reacción se agita a una temperatura de desde 15 °C hasta 25 °C, hasta la conversión en el compuesto de fórmula II.

8. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que la solución que contiene el compuesto de fórmula II se añade al agua, a partir de la cual puede separarse por filtración el compuesto de fórmula II, opcionalmente en el que la solución que contiene el compuesto de fórmula II se añade al agua en una proporción de 5:1 a 16:1 con respecto al disolvente aprótico polar.

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la solución que contiene el compuesto de fórmula II se añade al agua a una temperatura de 15 °C a 25 °C.

10. Un proceso para preparar un agente de contraste triyodado, en el que se utiliza el compuesto de fórmula II.

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende la etapa de convertir el compuesto de fórmula II en el dihaluro de ácido respectivo, acetato de (S)-1-((3,5-bis(halocarbonil)-2,4,6-triyodofenil)amino)-1-oxopropan-2-ilo, por reacción con un reactivo halogenante en un disolvente polar.

12. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11, en el que la temperatura de la dicha reacción se fija en desde 25 °C hasta 50 °C.

13. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que el disolvente polar es acetonitrilo, N-metilpirrolidona o DMA.

14. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que el disolvente polar se utiliza en una proporción de 5:1 con respecto al compuesto de fórmula II.
- 5 15. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que el compuesto de fórmula II se convierte en el dicloruro de ácido respectivo, acetato de (S)-1-((3,5-bis(clorocarbonil)-2,4,6-triyodofenil)amino)-1-oxopropan-2-ilo, por reacción con un agente de cloración, opcionalmente en el que el agente de cloración es pentacloruro de fósforo.
- 10 16. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en el que la mezcla de reacción después de completada la reacción, se añade a agua en una proporción de aproximadamente 2:1 con respecto a la cantidad del disolvente polar para aislar el dihaluro de ácido del compuesto de fórmula II.
- 15 17. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, en el que la mezcla de reacción después de completada la reacción se añade a agua a una temperatura de desde 0 °C hasta 10 °C para aislar el dihaluro de ácido del compuesto de fórmula II, opcionalmente en el que el dihaluro de ácido se purifica adicionalmente por suspensión en una mezcla de agua y alcohol isopropílico.
- 20 18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el dihaluro de ácido del compuesto de fórmula II se utiliza directamente como un sólido húmedo sin secado o como un sólido secado, después del secado en la siguiente etapa química.
- 25 19. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 18, que comprende una etapa de amidación para convertir el dihaluro de ácido, acetato de (S)-1-((3,5-bis(halocarbonil)-2,4,6-triyodofenil)amino)-1-oxopropan-2-ilo en el compuesto de fórmula IV acetato de (S)-1-((3,5-bis((1,3-dihidroxiopropan-2-il)carbamoil)-2,4,6-triyodofenil)amino)-1-oxopropan-2-ilo por reacción con 2-amino-1,3-propanodiol, que comprende opcionalmente una etapa de hidrólisis del acetato del compuesto de fórmula IV para proporcionar lopamidol.
- 30 20. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 19, en el que el agente de contraste yodado es lopamidol.
21. El uso del compuesto de fórmula II en un proceso para preparar un agente de contraste triyodado, opcionalmente en el que el agente de contraste triyodado es lopamidol.