

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 961**

51 Int. Cl.:

C07B 39/00 (2006.01)
C07C 67/307 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 233/69 (2006.01)
C07C 69/88 (2006.01)
C07C 237/46 (2006.01)
C07C 37/62 (2006.01)
C07C 51/363 (2006.01)
C25B 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.02.2009 PCT/EP2009/051747**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2009 WO09103666**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2009 E 09713167 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2254850**

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

30 Prioridad:

20.02.2008 EP 08151661

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.11.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LATTUADA, LUCIANO;
CAVALLOTTI, CAMILLA;
GIOVENZANA, GIOVANNI, BATTISTA y
UGGERI, FULVIO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 589 961 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 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos aromáticos yodados. En particular, se refiere a un proceso que incluye la yodación electroquímica de fenoles 3,5-disustituídos a los 2,4,6-triyodofenoles 3,5-disustituídos correspondientes, los cuales son productos intermedios útiles para la síntesis de medios de contraste de rayos X, y para la preparación de los propios medios de contraste.

10 Antecedentes

Los medios de contraste yodados son compuestos bien conocidos usados ampliamente en técnicas de diagnóstico por imagen de rayos X. Ejemplos adecuados de dichos compuestos incluyen, por ejemplo, diatrizoato, iotalamato, ioxitalamato, metrizoato, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopentol, iopromida, ioversol, ioxilan, iodixanol, iosarcol, iogulamida, ioglutamida, iogluamida, acetrizoato, iodamida, iocetamida y metrizamida, los cuales son todos monoméricos; aunque, por ejemplo, ioxaglato, iotrolan, iotasul, iodipamida, iocarmato, iodoxamato, iotroxato, iotrolan, y similares, son dímeros. Otros ejemplos de agentes de contraste yodados se describen, por ejemplo, en el documento WO 94/14478 (Bracco).

20 Como una característica común, sus estructuras químicas comparten un núcleo aromático triyodado que proporciona el efecto de contraste mejorado.

Dichos compuestos pueden prepararse mediante una variedad de vías, algunas de las cuales comprenden la yodación aromática de sustratos dados, en particular, anilinas adecuadas, para proporcionar los derivados de 2,4,6-triyodoanilina correspondientes, que además se convertirán y procesarán a los compuestos finales.

25 Precursores útiles para la preparación de los compuestos anteriores son también los fenoles 3,5-disustituídos, que se someten a triyodación en las posiciones 2, 4 y 6 disponibles, primero, para dar lugar a los correspondientes 2,4,6-triyodofenoles 3,5-disustituídos. Estos últimos, a su vez, pueden además convertirse y procesarse a través de la llamada transposición de Smile, a los compuestos finales esperados.

30 Para una referencia general de la vía de síntesis anterior y la transposición de Smile, véanse, por ejemplo, los documentos WO 88/09328, WO 97/05097 y WO 00/32561 (Bracco).

35 La yodación en el anillo fenólico puede ocurrir en las posiciones libres orto y para, es decir, en las posiciones 2, 4 y 6, según el mecanismo de sustitución electrófila bien conocido, conduciendo así al anillo triyodado.

La etapa de yodación, en particular, puede realizarse según varios métodos conocidos en la materia.

40 Por ejemplo, puede llevarse a cabo usando soluciones de cloruro de yodo (ICl) en ácido clorhídrico concentrado (HCl) o, alternativamente, por medio de agentes de yodación análogos tales como, por ejemplo, $KICl_2$ o $NaICl_2$ en solución acuosa; véase, para una referencia general, los documentos WO 92/14695 (Guerbet) o US 5.013.865 (Mallinckrodt).

45 Los métodos anteriores sufren grandes inconvenientes debido a la limitada vida de almacenamiento de los agentes de yodación y a sus propiedades corrosivas. Además, la presencia de átomos de cloro puede conducir a reacciones secundarias y, así, a la formación no deseada de productos secundarios de cloro, que pueden afectar los rendimientos de la reacción y la pureza de los compuestos finales.

50 Los problemas anteriores pueden ser bien tratados según una vía alternativa que comprende la yodación electroquímica de núcleos aromáticos adecuados. La yodación electroquímica implica, en particular, la formación anódica de iones I^+ a partir de una fuente de yodo, por ejemplo, el propio I_2 , en una celda electrolítica, sustancialmente según el siguiente esquema:



y los cationes I^+ así formados pueden actuar entonces de agentes de yodación en el núcleo aromático del compuesto objetivo.

60 Aparte del yodo molecular, pueden emplearse una variedad de yoduros tales como yoduros de metales alcalinos e incluso ácido yodhídrico o sus mezclas, además de originar electroquímicamente especies I^+ .

Sorprendentemente, sin embargo, la yodación electroquímica a partir de la fuente de I_2 proporciona ventajosamente dos moles de especies de yodación que se originan a partir de 1 mol de fuente de yodo.

65

Además, otra ventaja principal ofrecida por dicho método es que la especie de yodación puede generarse cuando se necesita, evitando así el almacenamiento de reactivos corrosivos. Además, como ninguna fuente de cloro está presente, no puede obtenerse ningún subproducto de cloración que afecte la pureza del compuesto final.

5 La yodación electroquímica de sustratos aromáticos es conocida en la materia como se informa, por ejemplo, en J. Am. Chem. Soc., Vol. 98, No. 6, 1976, páginas 1515-1519; y los documentos EP 828705 (Nycomed Imaging As) y EP376858A1 que desvela la monoyodación selectiva de sustratos aromáticos. Según el documento EP 828705, en particular, se desvela un proceso para la preparación de compuestos de triyodoanilina monoméricos o diméricos que comprende la yodación electroquímica de anilinas 3,5-disustituidas o bisanilinas 3,3'-disustituidas-5,5'-enlazadas.

10 En lo que se refiere a fenoles y sus derivados, en cambio, el documento US 3.833.490 desvela un proceso para la preparación de herbicidas que comprende la yodación electroquímica de 4-hidroxibenzonitrilo en presencia de iones IO^- , para proporcionar los derivados mono- o di-yodados que llevan átomos de yodo en las posiciones 3 y/o 5.

15 Sorprendentemente, el proceso de yodación anterior se lleva a cabo directamente dentro de la celda electrolítica, que está bajo las condiciones oxidantes existentes en el compartimento anódico, ya que la presencia de un sustituyente (por ejemplo, grupo ciano) en la posición para con respecto al grupo hidroxilo fenólico puede hacer que el sustrato anterior sea menos susceptible a la degradación oxidativa.

20 Sin embargo, aún llevando a cabo la etapa de yodación fuera de la celda electrolítica, la yodación de fenol con una especie de yodación electroquímicamente generada no proporcionó los resultados esperados ya que se obtuvieron en cambio mezclas de subproductos. La evidencia experimental para la misma se puede encontrar en los Ejemplos comparativos 1 y 2 de la siguiente sección experimental.

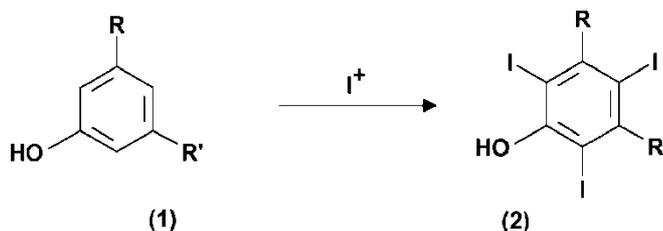
25 A pesar de estos inconvenientes importantes con respecto a la yodación electroquímica de los fenoles, sin embargo, los presentes inventores han encontrado de forma inesperada que la yodación electroquímica de los fenoles 3,5-disustituidos hace posible la preparación de los compuestos triyodados correspondientes.

Objeto de la invención

30 Así, la presente invención proporciona un proceso para la yodación electroquímica de fenoles 3,5-disustituidos y, también, un método para la preparación de agentes de contraste para rayos X que incluye la etapa anterior de yodación electroquímica.

35 Por lo tanto, es un primer objeto de la presente invención un proceso para la preparación de 2,4,6-triyodofenoles 3,5-disustituidos de fórmula (2), proceso que comprende:

40 (a) generar electroquímicamente cationes I^+ a partir de una fuente de yodo adecuada en un disolvente en el compartimento anódico, igual o diferente para las etapas (a) y (b), seleccionado de: acetonitrilo, alcoholes inferiores $\text{C}_1\text{-C}_4$ o mezclas de los mismos; y
(b) yodar fenoles 3,5-disustituidos de fórmula (1) en presencia de los cationes I^+ anteriores de la etapa (a):



45 en las que
R y R', iguales o diferentes entre sí, representan un grupo seleccionado de carboxi $-\text{COOH}$, carboxiéster $-\text{COOR}^1$ y carboxamido $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^1$ o $-\text{CONR}^2\text{R}^3$; en los que R^1 , R^2 y R^3 , iguales o diferentes entre sí, representan un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, amino, sulfhidrilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ o carboxi, y/u opcionalmente interrumpidos por uno o
50 más grupos divalentes seleccionados de grupos $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $>\text{C}=\text{O}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$, $>\text{SO}$ o $>\text{SO}_2$.

El presente proceso permite, ventajosamente, la recuperación de fenoles 3,5-disustituidos triyodados de fórmula (2) en altos rendimientos y pureza.

55 En la presente descripción, a menos que se proporcione de otra manera, con el término grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado los presentes inventores se refieren a una cadena de alquilo lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Así, ejemplos adecuados de dichos grupos alquilo pueden comprender metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

Los grupos alquilo anteriores pueden estar además sustituidos y/o interrumpidos por una variedad de restos como se expuso anteriormente.

5 Dentro de ellos, con el término alcoxi de C₁-C₆ los presentes inventores se refieren a cualquier grupo alquilo en el que el resto alquilo solo representa cualquiera de los grupos alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados anteriores. Así, ejemplos adecuados de los grupos alcoxi de la invención pueden comprender metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-pentiloxi, y similares.

10 Según una realización preferida del proceso de la invención, dentro de los compuestos de fórmula (1) y (2), R y R', iguales o diferentes entre sí, representan un grupo seleccionado de carboxi (-COOH), carboxiéster (-COOR¹) y carboxamido (-CONH₂, CONHR¹ o CONR²R³) en los que R¹, R² y R³, iguales o diferentes entre sí, son un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

15 Aún más preferiblemente, dentro de los compuestos de fórmula (1) y (2), R y R', iguales o diferentes entre sí, representan un grupo seleccionado de:

- COOH,
- COOCH₃,
- COO(CH₂)₃-CH₃,
- 20 - CONH₂,
- CONHCH₃,
- CONHCH₂-CH(OH)-CH₂(OH),
- CONHCH[CH₂OH]₂

25 A partir de todo lo anterior, como ambos grupos R y R' no participan directamente en la etapa de reacción, según los detalles a continuación, es evidente para un experto en la técnica que los grupos o sustituyentes opcionales, de cualquier modo presentes dentro de los significados de R y R' y que pueden sufrir reacciones secundarias no deseadas, necesitan ser protegidos adecuadamente antes de que tenga lugar la reacción. La protección y la posterior desprotección de dichos grupos pueden realizarse mediante una variedad de métodos ampliamente conocidos en la técnica y convencionalmente adoptados en las técnicas de síntesis orgánica. Para una referencia general a los grupos protectores en química orgánica véase, por ejemplo, T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, NY 1981). La generación electroquímica de I⁺, según la etapa (a) del proceso de la invención, se realiza en una celda electrolítica, por lo tanto, en presencia de un ánodo y un cátodo denominados de otro modo en lo sucesivo compartimentos anódico y catódico.

35 Ánodos adecuados son aquellos convencionalmente conocidos en la técnica y pueden incluir ánodos de carbono grafito, ánodos de carbono vítreo, ánodos de platino o incluso ánodos de aleaciones de platino, aleaciones que pueden incluir otros metales tales como, por ejemplo, iridio, titanio o dióxido de titanio conductor. Particularmente preferidos son los ánodos de platino y de carbono grafito.

40 Como cátodo, pueden emplearse los convencionales, además de incluir, por ejemplo, cátodos de carbono, platino, paladio, plomo, cobre o acero inoxidable, así como mezclas de los mismos. Los cátodos de carbono y de acero, en particular, son los más preferidos. El cátodo y el ánodo se conectan electroquímicamente entre sí según medios convencionales, mediante una barrera porosa o diafragma, por ejemplo, que consiste en una frita porosa o en cualquier otro material de membrana permeable conocido en la técnica para los fines previstos. Según el proceso de la invención, la especie de yodación está representada por cationes yodo (I⁺) que se generan *in situ* a partir de cualquier fuente de yodo adecuada, por ejemplo, que comprende I₂ molecular o derivados de yoduro adecuados como las sales alcalinas NaI o KI o incluso el ácido yodhídrico, o cualquier mezcla de los mismos.

50 Dentro de la presente invención, el yodo molecular (I₂) es particularmente preferido.

Debido a la estequiometría de la reacción a la que se refiere el presente proceso, se requieren al menos 3 moles de la especie reactiva (I⁺) para que cada mol del sustrato aromático de fórmula (1) se triyode con el compuesto correspondiente de fórmula (2). Preferiblemente, se empleará un ligero exceso del agente de yodación con respecto al sustrato fenólico de manera que la relación equivalente entre ellos puede variar de 1:1 a 3:1 o, aún más preferiblemente de 1:1 a 2:1.

La reacción anódica se lleva a cabo en acetonitrilo, alcoholes inferiores C₁-C₄ o mezclas de los mismos.

60 Preferiblemente, el proceso se lleva a cabo en alcoholes inferiores en los que el metanol es aún más preferido.

Deben evitarse sistemas de disolventes hidroalcohólicos que comprenden agua, por ejemplo, mezclas de agua : metanol en una relación en peso de 1 : 1 o con un contenido de agua aún más bajo, por ejemplo de 1 : 4.

65 En este sentido, particularmente cuando se genera la especie reactiva (I⁺) en la etapa (a) a partir de yodo molecular, ya sea solo o junto con cualquier yoduro adecuado, la presencia de cantidades de agua que pueden deteriorar su

solubilidad en el medio disolvente parece afectar negativamente el resultado de la reacción.

Según el Ejemplo comparativo 3, de hecho, cuando la oxidación electroquímica de yodo, según la etapa (a) del proceso, se lleva a cabo con la mezcla dada de agua : alcohol, se recuperan cantidades importantes de yodo sin reaccionar al final del proceso.

En cuanto al compartimiento catódico se refiere, en cambio, las limitaciones anteriores sobre la elección del sistema de disolventes no son necesarias y, por tanto, pueden emplearse satisfactoriamente cantidades variables de agua.

Normalmente, pueden emplearse solventes polares y/o próticos tales como acetonitrilo, alcoholes inferiores y mezclas en agua de los mismos.

Entre ellas, las mezclas de metanol-agua son particularmente preferidas.

El medio de reacción se mantiene normalmente a un pH ácido, es decir, por debajo de 7, mediante la adición de ácido, por ejemplo, de ácido nítrico o sulfúrico concentrado, por ejemplo, H₂SO₄ al 97 %. Preferiblemente, el pH se mantiene entre 0 y 4 y, aún más preferiblemente, entre 1 y 2.

Alternativamente, la etapa (a) puede realizarse en presencia de compuestos conocidos adecuados para mantener la conductividad dentro de la celda electrolítica, y así usarse para los fines anteriores.

Para la generación electroquímica de cationes I⁺ en el ánodo, puede aplicarse una tensión a través de los electrodos para tener un potencial de ánodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 V frente a ECS (electrodo saturado de calomelanos como electrodo de referencia).

Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo con un potencial de ánodo comprendido de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,8 V frente a ECS.

Alternativamente, el proceso electrolítico según la presente invención puede realizarse en un modo galvanostático, es decir, se hace pasar una corriente constante a través de la solución durante el proceso, por ejemplo, correspondiente a 1-500 mA/cm².

La temperatura se mantiene constante durante el proceso, por ejemplo, entre 15 °C y 25 °C operando según métodos convencionales. Normalmente, como el calor generado durante el proceso puede conducir a una evaporación parcial del disolvente, particularmente cuando se emplean disolventes de puntos de ebullición más bajos como el metanol, pueden añadirse cantidades adicionales de disolvente nuevo para mantener estacionarias tanto la temperatura como el volumen de disolvente.

La solución resultante que contiene la especie de yodación se pone en contacto entonces con el sustrato aromático (1), o una solución adecuada del mismo, como se indicó anteriormente.

Normalmente, como se informa en la sección experimental, la yodación del sustrato aromático de fórmula (1) se lleva a cabo en un reactor separado, en el que se ponen en contacto apropiadamente tanto la solución de yodación de la etapa (a) como el sustrato (1), ya sea como tal o disuelto adecuadamente en un disolvente seleccionado, por ejemplo, que incluye aquellos previamente indicados.

Preferiblemente, se emplea una solución del sustrato (1) en un alcohol inferior, como metanol.

El procesamiento posterior de la mezcla de reacción puede entonces realizarse según técnicas convencionales ampliamente conocidas en la técnica para aislar y obtener el compuesto final de fórmula (2).

Como ejemplo, cuando se usa yodo molecular para generar cationes (I⁺), al final de la reacción cualquier exceso de (I⁺) o I₂ podría eliminarse fácilmente según métodos convencionales añadiendo cantidades adecuadas de yoduro alcalino, por ejemplo KI, para formar I₂ y, después el complejo KI₃. Asimismo, el exceso de yodo también podría eliminarse mediante la adición de sulfito o bisulfito de sodio, hasta la decoloración del medio de reacción.

Los compuestos de fórmula (1) como materiales de partida del proceso de la invención son conocidos y, si no están disponibles comercialmente, pueden todos prepararse según métodos conocidos.

Para una referencia general a los compuestos de fórmula (1) véanse, por ejemplo, los documentos WO 88/09328, WO 97/05097 y WO 00/32561 anteriormente mencionadas.

Asimismo, cualquier otro reactivo y/o disolvente que se emplee en el presente proceso es conocido y fácilmente disponible.

Los detalles sobre el proceso de la invención se informan en la siguiente sección experimental para la yodación electroquímica de los fenoles 3,5-disustituídos según la presente invención, que sin embargo se informa brevemente a continuación.

5 Un recipiente para fusión, denominado de otro modo en lo sucesivo crisol, se coloca dentro de un cristizador colocado en un sistema agitador magnético. Un ánodo de platino se suspende entonces y se coloca entre la frita porosa que constituye el fondo del recipiente para fusión y el fondo interno del cristizador.

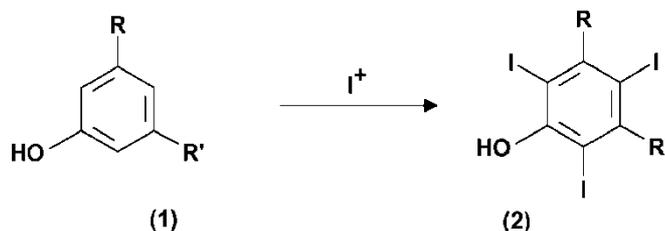
10 Se vierte una cantidad adecuada de una solución alcohólica de la fuente de yodo seleccionada, por ejemplo una solución de I₂ en metanol, en el cristizador de forma que su volumen sea tal para proporcionar el contacto electroquímico con la frita porosa, y después se añade una cantidad de ácido. Entonces se vierte una cantidad adecuada de una mezcla de alcohol-agua en el recipiente para fusión, seguida por la adición de un ácido. Cuando el recipiente para fusión con su contenido se sumerge en la solución alcohólica de yodo, se introduce un cátodo de grafito en el recipiente para fusión y a continuación se conecta eléctricamente el sistema. Se mantiene un flujo eléctrico constante, entonces se forma hidrógeno en el cátodo y la solución de yodo torna de marrón a amarillo-anaranjado. Durante la reacción, se añade en porciones una cantidad adecuada de metanol nuevo al compartimento anódico para compensar la evaporación y mantener un contacto permanente entre la frita de vidrio del recipiente para fusión y la solución de yodo circundante. Después de un tiempo adecuado, por ejemplo, de aproximadamente tres horas, la solución es de color amarillo-pálido. Entonces, se detiene la energía eléctrica y la solución de yodación en el cristizador se transfiere a un matraz de una boca. A continuación se añade una cantidad adecuada del compuesto seleccionado de fórmula (1) o de una solución del mismo, ya sea como tal o en porciones, y la mezcla se calienta a reflujo. La reacción se monitoriza por CCF y se continúa calentando hasta conversión cuantitativa. La solución final así obtenida se enfría a temperatura ambiente.

25 Entonces, cualquier exceso de I⁺ y I₂ puede eliminarse mediante la adición de soluciones adecuadas de KI y de una solución saturada de NaSO₃ que se añaden hasta la decoloración. El disolvente se evapora entonces y el residuo se extrae con un disolvente adecuado, por ejemplo, acetato de etilo. La solución se seca, se filtra y se evapora dando un residuo. El crudo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice o por elución en una columna de resina polimérica hidrófoba, comenzando la elución con agua para eliminar las sales de yodo y luego con un disolvente adecuado, por ejemplo, acetona, para eluir el producto.

Una vez obtenidos, los compuestos de fórmula (2) pueden convertirse fácilmente en los agentes de contraste para rayos X correspondientes de interés que tienen la fórmula (5) de más adelante.

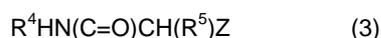
35 Por lo tanto, es otro objeto de la presente invención un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (5) de más adelante, cuyo proceso comprende:

- (a) generar electroquímicamente cationes I⁺ a partir de una fuente de yodo adecuada en un disolvente en el compartimento anódico seleccionado del grupo que consiste en: acetonitrilo, alcoholes inferiores C₁-C₄ o mezclas; y
 40 (b) yodar fenoles 3,5-disustituídos de fórmula (1) en presencia de los cationes I⁺ anteriores de la etapa (a):

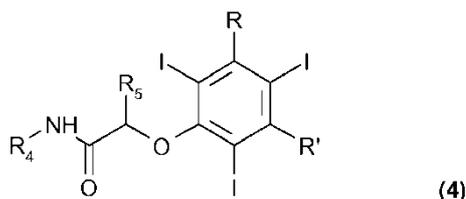


45 en las que R y R' tienen los significados anteriormente informados, para obtener los compuestos de fórmula (2);

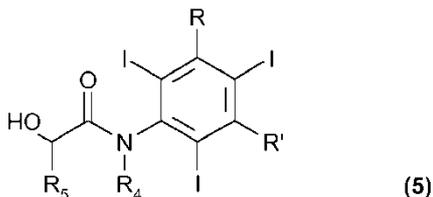
(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (2), ya sea como tal o en el que el grupo hidroxilo en el anillo de benceno está presente como sal de metal alcalino o alcalinotérreo, con un compuesto de fórmula (3)



55 en la que R⁴ y R⁵, iguales o diferentes entre sí, son hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o alcoxi C₁-C₆ y Z es un átomo de halógeno o cualquier grupo saliente adecuado; para obtener un compuesto de fórmula (4)



5 en la que R, R', R₄ y R₅ tienen los significados anteriormente informados; y (d) someter el compuesto de fórmula (4) a transposición de Smile en presencia de bases, para obtener el compuesto final de fórmula (5)

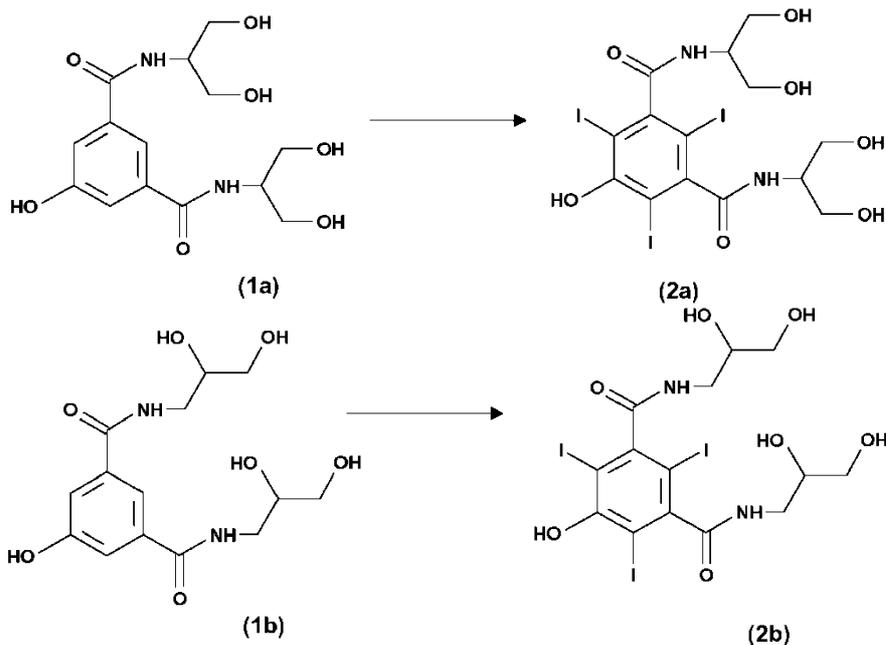


10 Según el presente proceso para preparar medios de contraste para rayos X, la yodación electroquímica de las etapas (a) y (b) se lleva a cabo como se ha informado anteriormente, mientras que las etapas (c) y (d), que incluyen las condiciones experimentales y variantes opcionales de las mismas, son conocidas en la técnica como se informan, por ejemplo, en las solicitudes de patente anteriormente mencionadas WO 88/09328, WO 97/05097 y WO 00/32561.

15 Preferiblemente, dentro de los compuestos de fórmula (3), Z es un átomo de bromo o cloro.

Aún más preferiblemente, el presente proceso puede aplicarse a la preparación de agentes de contraste para rayos X ampliamente conocidos como iopamidol (en el que, respectivamente, R y R' representan ambos un grupo -CONH-CH(CH₂OH)₂, R⁴ es hidrógeno y R⁵ es metilo; véase The Merck Index, XIII Ed., 2001, No. 5073) o iomeprol (en el que, respectivamente, R y R' representan ambos un grupo -CONH-CH₂-CH(OH)CH₂OH, R⁴ es metilo y R⁵ es hidrógeno; véase The Merck Index, XIII Ed., 2001, No. 5071).

25 Por lo tanto, es un objeto adicional de la presente invención un proceso para la preparación de iopamidol o iomeprol a partir de los compuestos de fórmula (2a) o (2b), respectivamente, obteniéndose dichos compuestos de fórmula (2a) y (2b) mediante la yodación electroquímica de los compuestos (1a) o (1b), respectivamente, según las etapas (a) y (b) del proceso de la invención.

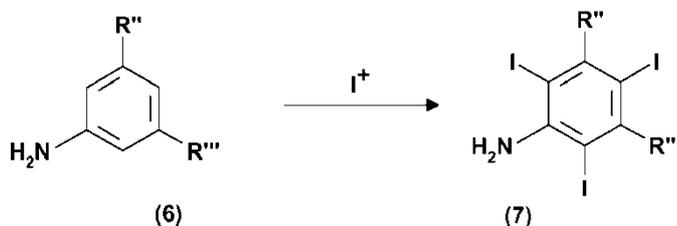


30 El mismo proceso puede emplearse convenientemente también para la preparación de anilinas adecuadamente sustituidas que llevan grupos carboxi o carboxiéster dados, sustancialmente como se expone más adelante (fuera

del alcance de la presente invención).

Un proceso tal puede comprender:

- 5 (a) generar electroquímicamente cationes I^+ a partir de una fuente de yodo adecuada; y
 (b) yodar anilinas 3,5-disustituidas de fórmula (6) en presencia de los cationes I^+ anteriores de la etapa (a):



10 en las que

15 R'' y R''' , iguales o diferentes entre sí, representan un grupo carboxi $-COOH$ o carboxiéster $-COOR^1$, en el que R^1 es un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, amino, sulfhidrilo, alcoxi C_1-C_6 o carboxi, y/u opcionalmente interrumpido por uno o más grupos divalentes seleccionados de grupos $-NH-$, $-O-$, $>C=O$, $-(C=O)O-$, $-O(C=O)-$, $-NH(C=O)-$, $-(C=O)NH-$, $>SO$ o $>SO_2$.

20 En la fórmula (6) y (7), las definiciones de R'' y R''' y, por tanto, de R^1 , pueden ser como aquellas previamente informadas.

25 Los materiales de partida de fórmula (6) son conocidos o pueden prepararse fácilmente según métodos conocidos, por ejemplo, hidrogenando adecuadamente o reduciendo de cualquier forma el ácido nitroisoftálico correspondiente, opcionalmente para ser posteriormente funcionalizados según técnicas convencionales para la conversión de grupos carboxi en carboxiéster.

Los compuestos de fórmula (7) son productos intermedios útiles para la síntesis de agentes de contraste para rayos X, entre los que están los anteriormente mencionados iopamidol e iomeprol, trabajando según los métodos ampliamente conocidos en la técnica.

30 Con el objetivo de ilustrar mejor la presente invención, sin representar ninguna limitación a la misma, se dan ahora los siguientes ejemplos.

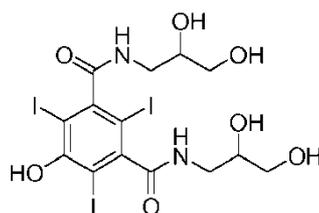
Ejemplo 1

35 Generación de la solución de I^+

Se introdujo una solución madre de yodo en metanol (0,55 M, 10 ml) en un vaso de precipitados de 100 ml, se diluyó con metanol (20 ml) y se acidificó con 0,2 ml de H_2SO_4 al 97 %. Se cargó parcialmente un crisol poroso (6 μm de diámetro de poro) con metanol (2 ml), agua (6 ml) y H_2SO_4 al 97 % (0,2 ml) y se introdujo en el vaso de precipitados. Se insertó un ánodo de hoja de platino en el vaso de precipitados y se introdujo un cátodo de grafito en el crisol. La electrólisis se realizó en modo galvanostático (200 mA/cm²) hasta que el anólito se decoloró a amarillo claro. La solución obtenida se usó como tal en las posteriores reacciones de yodación.

Ejemplo 2

45 Síntesis de 3,5-bis(2,3-dihidroxiopropilaminocarbonil)-2,4,6-triyodofenol



50 Se añadió 3,5-bis(2,3-dihidroxiopropilaminocarbonil)-fenol (56,5 mg, 0,17 mmoles) en un matraz redondo que contenía la solución de I^+ (obtenida trabajando como se describe en el Ejemplo 1, a partir de 1,55 mmoles de I_2 y 50 ml de MeOH). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora. Entonces se añadió una cantidad adicional

de 3,5-bis(2,3-dihidroxiopropilaminocarbonil)-fenol (56,5 mg, 0,17 mmoles) y la solución se sometió a reflujo durante 1 hora. Finalmente se añadió una tercera porción de 3,5-bis(2,3-dihidroxiopropilaminocarbonil)-fenol (56,5 mg, 0,17 mmoles) y la solución se sometió a reflujo hasta que se observó conversión completa. Después de enfriarse, se añadió KI (257 mg, 1,55 mmoles) y se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de Na₂SO₃ hasta que la solución se tornó amarilla pálida.

El metanol se eliminó a presión reducida y el residuo amarillo se purificó con una columna Amberlite® XAD 1600 por elución con agua (100 ml) hasta que las sales se eliminaron completamente y luego con agua/acetona 8/2 (100 ml).

10 Rendimiento: 300 mg, 82 %.

Datos espectrales

15 RMN ¹H (D₂O, 300 MHz, 298K)

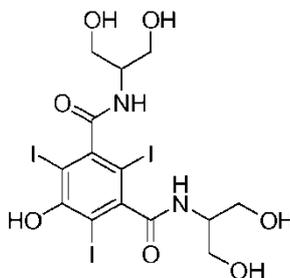
4,00 ppm	b quint[2H]
3,74 ppm	dd[2H] J ₁ = 11,6 Hz J ₂ = 3,7 Hz
3,62 ppm	dd[2H] J ₁ = 11,8 Hz J ₂ = 6,6 Hz
3,56-3,36 ppm	m[4H]

RMN ¹³C (D₂O, 75,4 MHz, 298K)

172,6 ppm	[C]
156,0 ppm	[C]
148,2 ppm	[C]
85,3 ppm	[C]
78,9 ppm	[C]
70,5 ppm	[CH]
64,4 ppm	[CH ₂]
42,9 ppm	[CH ₂]

20 Ejemplo 3

Síntesis de 3,5-bis(1-hidroximetil-2-hidroxiethylaminocarbonil)-2,4,6-triyodofenol



25 Se añadió 3,5-bis(1-hidroximetil-2-hidroxiethylaminocarbonil)-fenol (56,5 mg, 0,17 mmoles) en un matraz redondo que contenía la solución de I⁺ (obtenida trabajando como se describe en el Ejemplo 1, a partir de 1,55 mmoles de I₂ y 50 ml de MeOH).

30 La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora. Entonces se añadió una cantidad adicional del derivado de fenol anterior (56,5 mg, 0,17 mmoles) y la solución se sometió a reflujo durante 1 hora. Finalmente se añadió una tercera porción del derivado de fenol anterior (56,5 mg, 0,17 mmoles) y la solución se sometió a reflujo hasta que se observó conversión completa. Después de enfriarse, se añadió KI (257 mg, 1,55 mmoles) y se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de Na₂SO₃ hasta que la solución se tornó amarilla pálida.

35 El metanol se eliminó a presión reducida y el residuo amarillo se purificó con una columna Amberlite® XAD 1600 por elución con agua (100 ml) hasta que las sales se eliminaron completamente y luego con agua/acetona 8/2 (100 ml).

40 Rendimiento: 200 mg, 55 %.

Datos espectrales

45 RMN ¹H (D₂O, 300 MHz, 298K)

4,11 ppm quint[2H] J = 5,2 Hz
3,85-3,70 ppm m[8H]

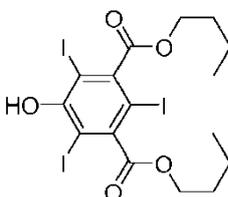
RMN ¹³C (D₂O, 75,4 MHz, 298K)

172,1 ppm [C]
156,0 ppm [C]
148,4 ppm [C]
85,1 ppm [C]
78,7 ppm [C]
60,0 ppm [CH₂]
53,2 ppm [CH]

5

Ejemplo 4

Síntesis de 3,5-bis(n-butoxicarbonil)-2,4,6-triyodofenol



10

En un matraz redondo que contenía la solución de I⁺ (obtenida trabajando como se describe en el Ejemplo 1, a partir de 0,78 mmoles de I₂ y 50 ml de MeOH), se añadió 3,5-bis(n-butoxicarbonil)-fenol (25,0 mg, 0,085 mmoles). La solución obtenida se sometió a reflujo durante 1 hora. Entonces se añadió una cantidad adicional del derivado de fenol anterior (25,0 mg, 0,085 mmoles) y la solución se sometió a reflujo durante 1 hora. Finalmente se añadió una tercera porción del derivado de fenol anterior (25,0 mg, 0,085 mmoles) y la solución se sometió a reflujo 7 h, hasta que se observó conversión completa.

15

Después de enfriarse, se añadió KI (125 mg, 0,76 mmoles) y se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de Na₂SO₃ hasta que la solución se tornó amarilla pálida.

20

El metanol se eliminó a presión reducida y la solución amarilla así obtenida se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo negro se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 9 éter de petróleo/ 0,5 isopropanol/ 0,5 AcOEt).

25

Rendimiento: 100 mg, 58 %.

Datos espectrales

30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 298K)

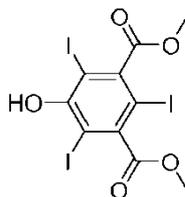
6,23 ppm bs[1 H]
4,36 ppm t[4H] J = 6,6 Hz
1,75 ppm quint[4H] J = 6,7 Hz
1,47 ppm sext[4H] J = 7,4 Hz
0,95 ppm t[6H] J = 7,4 Hz

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,4 MHz, 298K)

167,8 ppm [C]
154,7 ppm [C]
147,9 ppm [C]
80,8 ppm [C]
76,4 ppm [C]
66,8 ppm [CH₂]
30,3 ppm [CH₂]
19,3 ppm [CH₂]
13,7 ppm [CH₃]

35

Ejemplo 5

Síntesis de 3,5-bis(metoxicarbonil)-2,4,6-triyodofenol

5

En un matraz redondo que contenía la solución de I^+ (obtenida trabajando como se describe en el Ejemplo 1, a partir de 0,78 mmoles de I_2 y 50 ml de MeOH), se añadió 3,5-bis(metoxicarbonil)-fenol (53,0 mg, 0,085 mmoles). La solución obtenida se sometió a reflujo durante 1 hora. Entonces se añadió una cantidad adicional del derivado de fenol anterior (53,0 mg, 0,085 mmoles) y la solución se sometió a reflujo durante 1 hora. Finalmente se añadió una tercera porción de la solución de fenol anterior (53,0 mg, 0,085 mmoles) y la solución se sometió a reflujo 10 h, hasta que se observó conversión completa.

10

Después de enfriarse, se añadió KI (125 mg, 0,76 mmoles) y se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de Na_2SO_3 hasta que la solución se tornó amarilla pálida.

15

El metanol se eliminó a presión reducida y la solución amarilla así obtenida se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo negro se purificó con cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 9 bencina de petróleo / 0,5 isopropanol/ 0,5 AcOEt).

20

Rendimiento: 90 mg, 60 %.

Datos espectrales

25

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, 298K)

6,23 ppm	sa[1H]
3,95 ppm	s[6H]

30

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75,4 MHz, 298K)

168,1 ppm	[C]
154,8 ppm	[C]
147,7 ppm	[C]
81,1 ppm	[C]
76,4 ppm	[C]
53,6 ppm	[CH ₃]

Ejemplo comparativo 1

Yodación de fenol

35

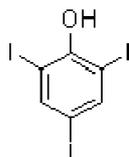
En un matraz redondo que contenía la solución de I^+ (obtenida en el Ejemplo 1 a partir de 0,78 mmoles de I_2 y 50 ml de MeOH), se añadió fenol (24,4 mg, 0,26 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 h. Después de enfriarse, se añadió KI (131 mg, 0,79 mmoles) y se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de Na_2SO_3 .

40

El metanol se eliminó a presión reducida y la solución amarilla así obtenida se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida y el residuo marrón se cargó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida y se eluyó con 9 bencina de petróleo / 1 AcOEt.

45

Rendimiento: 25 mg, 21 %.

Datos espectrales5 RMN ¹H (DMSO-d₆+D₂O, 300 MHz, 298K)

8,01 ppm s[2H]

RMN ¹³C (DMSO-d₆+D₂O, 75,4 MHz, 298K)

155,8 ppm	[C]
145,8 ppm	[CH]
88,5 ppm	[C]
85,0 ppm	[C]

10 ESI-EM (modo negativo)Calc. para C₆H₃I₃O: 471,7 u.m.a.Hallado: 471,1 (M-H⁺), 964,4 (M+Na⁺-2H⁺)

15 En fracciones posteriores, se recogieron subproductos más polares, entre ellos 2-yodohidroquinona y un diyodobifenol.

Ejemplo comparativo 2

20 Yodación de pirogalol
En un matraz redondo que contenía la solución de I⁺ (obtenida como en el Ejemplo 1 a partir de 0,78 mmoles de I₂ y 50 ml de MeOH), se añadió pirogalol (32 mg, 0,26 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse, se añadió KI (131 mg, 0,79 mmoles) y se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de Na₂SO₃.30 El metanol se eliminó a presión reducida y la solución amarilla así obtenida se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El análisis cromatográfico del residuo marrón así obtenido mostró una mezcla compleja e inseparable de subproductos oxidados y yodados.

Ejemplo comparativo 3

35 Generación electroquímica de I⁺ en un medio hidroalcohólico

El aparato de yodación electroquímica consistió en una celda compuesta de:

- 40
- un compartimiento de ánodo con un ánodo de platino (hoja metálica, 3 cm²) y una barra de agitación magnética;
 - un compartimiento de cátodo con un cátodo de acero inoxidable (placa, 8 cm²).

Los dos compartimientos estaban separados por una frita de vidrio poroso (tamaño de poro promedio 6 μm).

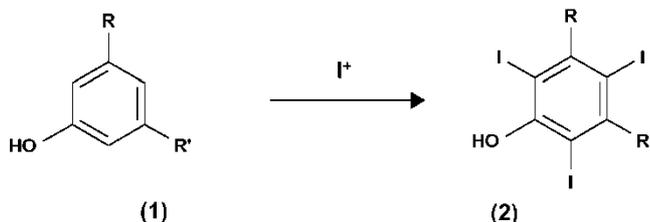
45 En el compartimiento de ánodo se dispuso una solución 0,15 M de NaBF₄ en metanol/agua (50/50, 40 ml) y allí se añadió yodo (762 mg, 3 mmoles) con agitación vigorosa. Debido a la baja solubilidad del yodo en la mezcla, una gran porción de éste estaba todavía presente, como un precipitado, en el fondo del compartimiento de ánodo; la mezcla mostró un color naranja pálido. El pH se ajustó a 1,5 usando una solución acuosa al 40 % de HBF₄.50 En el compartimiento de cátodo se dispuso una solución 0,15 M de NaBF₄ en metanol/agua (50/50, 15 ml).

55 Se aplicó una corriente constante de 400 mA. Después de aproximadamente 30 minutos, la corriente empezó a disminuir, y después de aproximadamente 40 minutos, la corriente cayó a ~60 mA a la máxima tensión de la fuente de alimentación de 31,6 V. La solución era amarilla y la mayor porción del yodo de partida estaba todavía presente en el fondo del compartimiento del anolito. El yodo sólido se recuperó por filtración, se lavó con agua y se secó, pesando 678 mg (89 % de recuperación de yodo sin reaccionar).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de 2,4,6-triyodofenoles 3,5-disustituidos de fórmula (2), proceso que comprende:

- 5 (a) generar electroquímicamente cationes I^+ a partir de una fuente de yodo adecuada en un disolvente en el compartimento anódico, igual o diferente para las etapas (a) y (b), seleccionado de: acetonitrilo, alcoholes inferiores C_1-C_4 o mezclas de los mismos; y
 (b) yodar fenoles 3,5-disustituidos de fórmula (1) en presencia de los cationes I^+ anteriores de la etapa (a):



10

en las que

- 15 R y R', iguales o diferentes entre sí, representan un grupo seleccionado de carboxi $-COOH$, carboxiéster $-COOR_1$ y carboxamido $-CONH_2$, $-CONHR_1$ o $-CONR_2R_3$; en los que
 R₁, R₂ y R₃, iguales o diferentes entre sí, representan un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, amino, sulfhidrilo, alcoxi C_1-C_6 o carboxi y/u opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos divalentes seleccionados de grupos $-NH-$, $-O-$, $>C=O$, $-(C=O)O-$, $-O(C=O)-$, $-NH(C=O)-$, $-(C=O)NH-$, $>SO$ o $>SO_2$.

20

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, dentro de los compuestos de fórmula (1) y (2), R y R', iguales o diferentes entre sí, representan un grupo seleccionado de carboxi $-COOH$, carboxiéster $-COOR_1$ y carboxamido $-CONH_2$, $-CONHR_1$ o $-CONR_2R_3$ en los que R₁, R₂ y R₃, iguales o diferentes entre sí, son un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

25

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que, dentro de los compuestos de fórmula (1) y (2), R y R', iguales o diferentes entre sí, representan un grupo seleccionado de:

- 30 - $COOH$,
 - $COOCH_3$,
 - $COO(CH_2)_3-CH_3$,
 - $CONH_2$,
 - $CONHCH_3$,
 - $CONHCH_2-CH(OH)-CH_2(OH)$,
 35 - $CONHCH[CH_2OH]_2$.

4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que los cationes yodo I^+ se generan *in situ* a partir de una fuente de yodo adecuada que incluye I_2 molecular, yoduro de sodio o de potasio o ácido yodhídrico o una mezcla de los mismos.

40

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que los cationes yodo I^+ se generan *in situ* a partir de I_2 molecular.

45

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente es un alcohol inferior C_1-C_4 .

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el disolvente es metanol.

8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que la etapa (b) se lleva a cabo en un reactor separado.

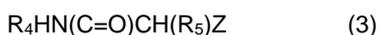
50

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la solución resultante de la etapa (a) se transfiere en un reactor separado con el compuesto de fórmula (1) o una solución del mismo.

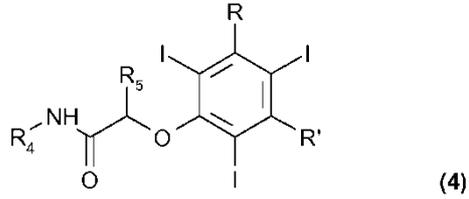
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además las siguientes etapas c) y d):

55

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (2), ya sea como tal o en el que el grupo hidroxilo en el anillo de benceno está presente como sal de metal alcalino o alcalinotérreo, con un compuesto de fórmula (3)

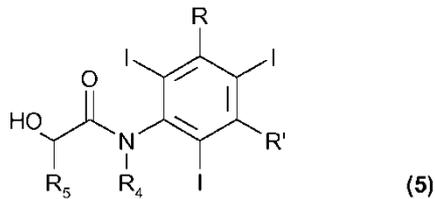


en la que R_4 y R_5 , iguales o diferentes entre sí, son hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 y Z es un átomo de halógeno o cualquier grupo saliente adecuado; para obtener un compuesto de fórmula (4)



en la que R , R' , R_4 y R_5 tienen los significados anteriormente informados; y (d) someter el compuesto de fórmula (4) a transposición de Smile en presencia de bases, para obtener el compuesto final de fórmula (5)

10



11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que, dentro de los compuestos de fórmula (3), Z es un átomo de bromo o cloro.

15

12. El proceso según las reivindicaciones 10 u 11 para la preparación de un compuesto de fórmula (5) en la que tanto R como R' son un grupo $-CONH-CH(CH_2OH)_2$, R_4 es hidrógeno y R_5 es metilo.

13. El proceso según las reivindicaciones 10 u 11 para la preparación de un compuesto de fórmula (5) en la que tanto R como R' representan un grupo $-CONH-CH_2-CH(OH)CH_2OH$, R_4 es metilo y R_5 es hidrógeno.

20

14. El proceso para la preparación de iopamidol o iomeprol a partir del compuesto correspondiente de fórmula (2) preparado de acuerdo con el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.