

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 465**

51 Int. Cl.:

C07C 227/16 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 237/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2011 PCT/CN2011/081546**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2013 WO13063737**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2011 E 11874959 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2773610**

54 Título: **Procedimiento de yodación para la preparación de compuestos de aminas aromáticas 2,4,6-triyodo-3,5-disustituidas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.01.2018

73 Titular/es:
**IMAX DIAGNOSTIC IMAGING HOLDING LIMITED
(100.0%)
11/F Aubin House 171-172 Gloucester Road
Wanchai, Hong Kong, CN**

72 Inventor/es:
**HU, ZHIQI;
XING, HONGDENG y
LI, LEI**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 650 465 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

Procedimiento de yodación para la preparación de compuestos de aminas aromáticas 2,4,6-triyodo-3,5-disustituidas

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación a escala industrial de compuestos aromáticos poli-yodados. Más particularmente, se refiere a la preparación a escala industrial de aminas aromáticas 2,4,6-triyodo-3,5-disustituidas. El punto clave innovador es el desarrollo exitoso de un nuevo sistema de yodación libre de cloro. Debido a que las aminas aromáticas 2,4,6-triyodo-3,5-disustituidas son intermedios clave para la preparación de una serie de agentes de contraste no iónicos yodados, la presente invención es relevante para el campo de la tecnología de procesamiento en química en la industria farmacéutica. Más particularmente, se refiere al campo técnico de la tecnología de procesamiento para la producción de un agente de contraste yodado no iónico.

Técnica antecedente

15 Durante el diagnóstico médico con rayos X, una gran parte de los tejidos humanos no son visibles debido a la baja densidad y a la diferencia de espesor de estos tejidos. Por lo tanto, es necesario introducir un material que cambie su absorptividad de los rayos X con el fin de adquirir una imagen más clara para confirmar la veracidad del diagnóstico. Este material se denomina agente de contraste.

20 Los elementos con número atómico más alto tienen efectos fotoeléctricos aumentados con los rayos X. El rango del espectro de la frecuencia de absorción de los rayos X por un elemento depende en gran medida de su disposición de los electrones extra nucleares. La frecuencia de los rayos X utilizados para el diagnóstico médico está adaptada al espectro de absorción de rayos X del átomo de bario y del átomo de yodo. Por lo tanto, estos dos elementos crean sombras de alta densidad durante la adquisición de imágenes de rayos X.

25 Los agentes de contraste yodados son una serie de compuestos que se usan ampliamente en las técnicas de diagnóstico mediante imágenes de rayos X. En la actualidad y principalmente, en la práctica clínica se usan agentes de contraste no iónicos de segunda generación. Éstos incluyen lopamidol, lohexol, lopromida, lomeprol, lopentol y loversol. Los agentes de contraste no iónicos, de tipo dímero, desarrollados más recientemente, tienen menor presión osmótica y menores efectos secundarios. Dos ejemplos para este tipo de agente de contraste son Iotrolan e Iodixanol.

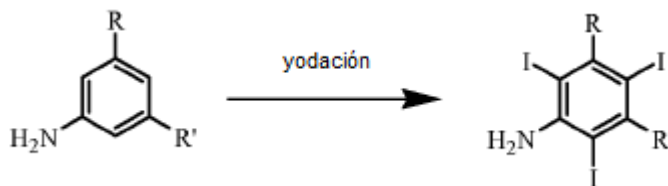
30 La amplia aplicación de agentes de contraste yodados resulta en una enorme demanda de los mismos. Esto ha conducido a las empresas farmacéuticas de todo el mundo a realizar una serie de estudios relacionados con el desarrollo y la mejora del procesamiento sintético de este tipo de agente de contraste.

Es obvio que los esqueletos moleculares de estos tipos de agentes de contraste comparten un núcleo aromático tri-yodado tal como se muestra en el dibujo siguiente:



40 Esta estructura ilustra que la relación del número de átomos de yodo por molécula del agente de contraste es 3/1 para un agente monomérico o 6/1 para un dímero, lo que proporciona un efecto de contraste mejorado. Por lo tanto, es obvio que las aminas aromáticas 2,4,6-triyodo 3,5-disustituidas son intermedios clave para la síntesis de este tipo de agente de contraste yodado en vías de síntesis comunes.

45 La abundancia de yodo en la naturaleza es baja. Esto significa que el yodo y sus compuestos relacionados que se usan como reactivos de yodación son relativamente caros. Resumiendo lo anterior, si un procedimiento avanzado que es apropiado para la etapa de síntesis mostrada en la transformación siguiente pudiera conseguir un alto rendimiento, un consumo razonable del reactivo de yodación y un tiempo de ciclo razonable, tendría gran importancia en la producción industrial de intermedios de 2,4,6-triyodoanilina 3,5-disustituidos y posteriormente de los propios agentes de contraste.

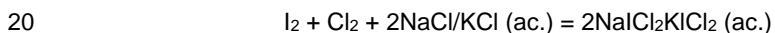


5

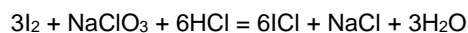
El desarrollo del nuevo procedimiento de yodación comenzaría con la selección de un reactivo de yodación apropiado. Para esta reacción, se requiere un sistema en el que el reactivo sea equivalente al catión de yodo (I^+) y que siga el mecanismo de sustitución electrofílica aromática bien conocido. Un procedimiento tradicional descrito normalmente en las referencias y las patentes usa IX (cationes de yodo (I^+) mono-haluro) como el reactivo de yodación. Y no hay duda de que ICl es la elección más práctica de este tipo de reactivo de yodación a escala industrial.

Generalmente, este tipo de procedimiento usa una solución de ICl en HCl concentrado como reactivo de yodación para reaccionar con el núcleo aromático de los sustratos a aproximadamente $90^\circ C$. El procedimiento divulgado en la patente US 5013865 (Mallinckrodt, Inc.) es un ejemplo típico. El ICl reacciona con agua y se convierte en ácido hipoyodoso y cloruro de hidrógeno, pero debido a que este tipo de reacción de yodación se lleva a cabo normalmente en medios acuosos, normalmente se requieren sales de haluro de metal alcalino tales como $NaCl$ o KCl para estabilizar el ICl . Por lo tanto, esto significa reactivos de yodación análogos tales como $NaCl_2$ o $KICl_2$.

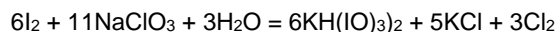
Las patentes US 5013865 y US 6274762 (Nycomed Imaging AS) describen el procedimiento general para preparar $NaICl_2$ o $KICl_2$:



En la solicitud de patente US 20110020238 (GE HEALTHCARE AS) se divulga un procedimiento de adición de sales tales como $NaCl$ o KCl a la solución acuosa de ICl para estabilizarlo para su almacenamiento. El procedimiento de preparación de ICl descrito en esta solicitud de patente se muestra en la ecuación siguiente:

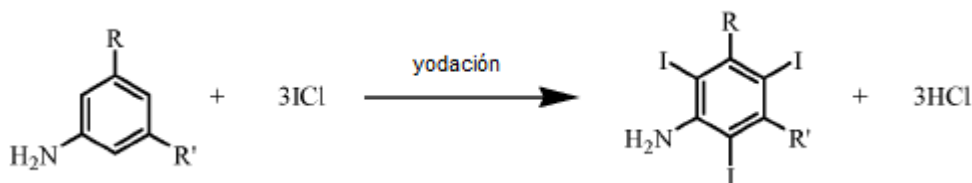


La base de este procedimiento es el uso de un agente oxidante para convertir el yodo en ICl en el presente de Cl^- . ClO_3^- se reducirá en parte a Cl_2 tal como se muestra en la ecuación siguiente:



Estos procedimientos, que utilizan ICl , comparten una característica común en el sentido de que el ICl debe ser pre-preparado antes de la reacción. Esto significa que se requiere un segundo recipiente resistente a la corrosión además del recipiente de reacción para la etapa de yodación con el fin de producir y almacenar el ICl . Esto representa una desventaja en términos del coste y de la secuencia de la disposición operativa. Además, el haluro de metal alcalino añadido para estabilizar el reactivo de yodación aumenta el contenido global de sal en el producto y hace más difícil el tratamiento después de la reacción de yodación. El procedimiento divulgado en la solicitud de patente US 20110021834 (GE HEALTHCARE AS) no evita tampoco estos inconvenientes.

Todavía otro aspecto negativo de los reactivos de yodación de tipo ICl puede deducirse de su mecanismo de reacción:

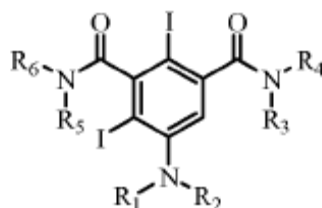


40

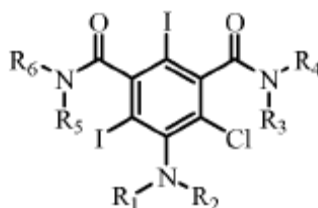
La generación de HCl conducirá a un rápido aumento de la acidez del sistema de reacción. Este es un serio desafío a la resistencia a la corrosión del equipo. Además, bajo alta acidez, una reacción que genera ácido difícilmente alcanzará una conversión completa.

Por lo tanto, es necesario usar un gran exceso del reactivo de yodación para mantener un porcentaje de conversión razonable. Además, puede esperarse más productos diyodados cuando la conversión es lenta, afectando de esta manera a la calidad del producto.

45

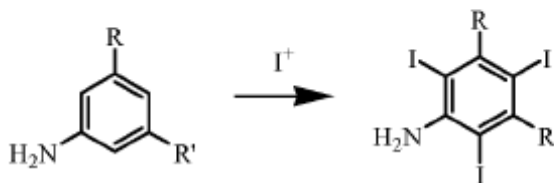
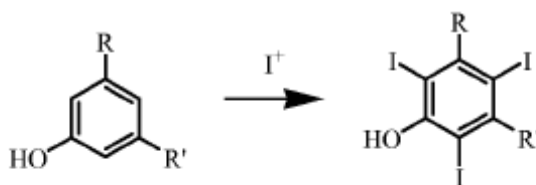
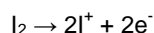


10 Pero el peor inconveniente de los reactivos de yodación de tipo ICl es que el propio reactivo contiene una mayor cantidad de átomos/iones de cloro. El propio cloro puede unirse al núcleo aromático a la alta temperatura del procedimiento, resultando en la introducción de impurezas que están cloradas en el núcleo aromático. Estas impurezas son muy difíciles de eliminar posteriormente en el procesamiento aguas abajo. En particular, en cualquiera de los dos procedimientos para preparar un sistema de reactivo de yodación del tipo ICl descrito, se formará una pequeña cantidad de Cl₂ altamente reactivo, resultando en la formación de impurezas cloradas en el producto. La más típica de estas impurezas cloradas es la impureza mono-cloro mostrada a continuación:



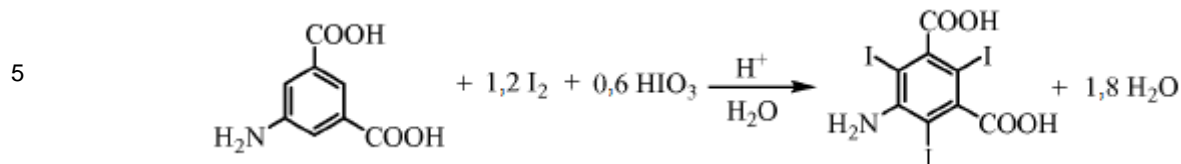
20 Por lo tanto, es necesario desarrollar nuevos sistemas de reactivos de yodación libres de cloro para eliminar los efectos adversos causados por el cloro en el sistema. Tal como se ha descrito anteriormente, cualquier sistema reactivo que produzca una sustancia que sea equivalente al catión yodo (I⁺) puede ser usada de manera adecuada para la poli-yodación de sustratos aromáticos. Por lo tanto, la tarea principal de desarrollar un nuevo sistema de reactivo de yodación es la de diseñar un sistema que lleve a cabo estos tipos de reacciones.

25 El yodo, que es un halógeno, requiere un fuerte sistema de oxidación para alcanzar el número de oxidación de +1. Además, mediante la preparación de haluros de yodo, los procedimientos de electroquímica pueden conseguir también este objetivo. La solicitud de patente US 20100331567 (Bracco Research USA Inc.) ha divulgado un procedimiento para producir compuestos aromáticos triyodados mediante electroquímica. La esencia de este procedimiento es eliminar un electrón del átomo de yodo en el electrodo para formar I⁺ en el sistema de reacción. A continuación, el yodo cargado positivamente ataca el sustrato para obtener el producto de yodación.



40 Este procedimiento electroquímico debe ser desarrollado significativamente para superar muchos problemas antes de que sea práctico a un nivel de preparación a escala industrial, ya que el diseño de celdas electrolíticas a escala industrial no es tan fácil como el diseño de un recipiente de reacción de tanque agitado clásico. Además, el propio procedimiento introduce muchos subproductos en el producto. No obstante, este procedimiento proporciona una orientación para el desarrollo de un nuevo sistema de reactivo de yodación libre de cloro.

La solicitud de patente WO 2010121904 (Bracco Imaging Spa) divulga un procedimiento para la preparación de ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico mediante yodación directa de ácido 5-aminoisoftálico usando yodo activado con oxidante. El oxidante preferente de este procedimiento es HIO_3 , tal como se muestra en la ecuación siguiente:



Esta solicitud de patente considera que el mecanismo de esta reacción implica el catión de yodo (I^+) como la especie de yodación efectiva, en la que al menos una parte de la misma es generada primero vía yodo molecular (I_2), mientras que el ion de yodo no reactivo actúa como el contraión aniónico (I^-). De esta manera, el producto secundario, yodo, es oxidado de manera conveniente por el agente oxidante de nuevo a yodo molecular, o incluso a cationes de yodo con un estado de oxidación más alto. De esta manera, se hace que todo el yodo esté disponible para la yodación del anillo aromático. De esta manera, se consigue el objetivo de la yodación directa del sustrato para obtener el producto requerido usando yodo activado.

10

15 Tanto el procedimiento de electroquímica como el procedimiento de activación del yodo molecular mediante oxidación comparten una similitud fundamental en el sentido de que el que la especie de yodación I^+ se genera in situ a partir de yodo molecular. Estos dos procedimientos podrían considerarse como el mismo tipo de nuevos sistemas de reactivos de yodación para la preparación de aminas aromáticas 2,4,6-triyodo-3,5 disustituidas. En comparación con el sistema de reactivo de yodación de tipo ICl , la diferencia radica en la existencia del yodo activado en el número de oxidación +1, lo que significa que no son iguales. El procedimiento que activa del yodo mediante una oxidación evita convenientemente la introducción de cloro en el sistema de reacción, evitando básicamente la formación de impurezas monocloradas en el producto, tal como se ha indicado anteriormente.

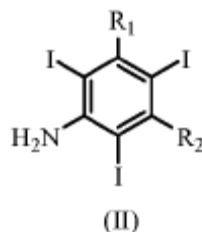
20

25 Todos los tipos de sistemas reactivos de yodación formarán yodo libre en el producto bruto. Desde una perspectiva industrial, el yodo es relativamente el más caro de todos los reactivos. Sin embargo, los documentos de patente indicados anteriormente discuten raramente el problema de recuperar y reutilizar el exceso de yodo. En la mayoría de los procedimientos divulgados en estos documentos de patente, el yodo residual se eliminó mediante la adición directa de un agente reductor tal como sulfito de sodio. Este es un inconveniente cuando se consideran los costos del procedimiento.

30 En resumen, con el fin de mejorar el procedimiento usado ampliamente que utiliza reactivos de yodación de tipo ICl , deberían tenerse en cuenta dos puntos clave: controlar el contenido de especies parcialmente yodadas tales como productos intermedios diyodados en el producto; evitar la formación de impurezas cloradas, tales como impurezas monocloradas, que son difíciles de eliminar, del producto. Además, la mejora del rendimiento de la yodación y la optimización de la utilización de yodo son también de importancia significativa.

Breve descripción de la invención

35 La invención proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (II),



en la que

R_1 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en: grupo carboxilo ($-\text{COOH}$), grupo éster carboxílico ($-\text{COOR}_3$) y grupo carboxamido ($-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}_3$ o $-\text{CONR}_4\text{R}_5$),

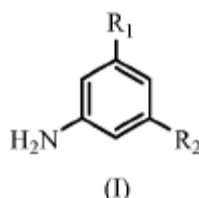
45 R_2 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en: grupo éster carboxílico ($-\text{COOR}_3$) y el grupo carboxamido ($-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}_3$ o $-\text{CONR}_4\text{R}_5$),

en la que R₃, R₄ y R₅ son, iguales o diferentes entre sí, independientemente, un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno o dos grupos hidroxilo,

que comprende:

- 5 a) hacer reaccionar un oxiácido de yodo o la sal del mismo con yodo elemental en un disolvente bajo condiciones ácidas en presencia de un ácido o una sal de un ácido fuerte, para generar el reactivo de yodación *in situ*, y a su vez hacer reaccionar el reactivo de yodación con compuestos de fórmula (I) añadidos para producir compuestos de fórmula (II),

10



en la que R₁ y R₂ se definen como en la fórmula (II),

15

(b) durante la reacción de yodación, introducir un exceso de yodo en forma de vapor en el sistema de reacción, y después añadir una cantidad suplementaria de oxiácido de yodo o la sal del mismo al sistema de reacción de yodación después de un período de tiempo de reacción,

(c) sublimar y recoger el exceso de yodo libre después de completada la reacción de yodación,

(d) filtrar y purificar el producto bruto de la reacción de yodación para obtener los compuestos de fórmula (II), y

20

(e) opcionalmente, reciclar el exceso de yodo libre recogido después de la sublimación, el licor madre de la reacción de yodación y/o el licor madre de la etapa de purificación a la reacción de yodación de la etapa (a).

El oxiácido de yodo es ácido yódico o ácido peryódico; y la sal de oxiácido de yodo es yodato o peryodato, preferentemente yodato o peryodato de un metal alcalino, más preferentemente el yodato de un metal alcalino, tal como yodato o peryodato de sodio o potasio, preferentemente yodato de potasio.

25

La proporción de los reactivos usados en la reacción de yodación está comprendida en el intervalo en el que la relación molar de yodo a los compuestos de fórmula (I) es de 0,8/1 a 1,5/1 y en el intervalo en el que la relación molar de yodo a oxiácido de yodo o la sal del mismo es 1/0,2 a 1/0,8.

30

Preferentemente, la proporción de los reactivos usados en la reacción de yodación está comprendida en el intervalo en el que la relación molar de los compuestos de fórmula (I)/yodo/oxiácido de yodo o la sal del mismo es de 1/1,28/0,64.

El oxiácido de yodo o la sal del mismo se añade en una porción o en varias porciones.

35

El ácido utilizado en la etapa (a) del procedimiento es cualquier sustancia que puede ser ionizada completamente en un disolvente prótico, o que se transforma en este tipo de ácido en un disolvente prótico, y que no puede ser un ácido haluro y no puede tener una actividad reductora notable. El ácido se selecciona de entre el grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido yódico, trióxido de azufre, ácido metilsulfónico, ácido trifluoroacético o sus mezclas, preferentemente ácido sulfúrico o ácido mixto que contiene ácido sulfúrico, más preferentemente ácido sulfúrico.

En el procedimiento, el intervalo del valor de pH del sistema de reacción de yodación es 0,5-5, preferentemente 1-3.

40

La sal del ácido fuerte usada en la etapa (a) puede ser una sal de metal alcalino del ácido fuerte seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido yódico, trióxido de azufre, ácido metilsulfónico, ácido trifluoroacético o la mezcla de los mismos y preferentemente una sal sódica o potásica del ácido fuerte, y más preferentemente sulfato sódico.

45

El disolvente usado para la preparación del reactivo de yodación y de la reacción de yodación es un disolvente prótico, que se selecciona de entre el grupo que consiste en agua, alcohol inferior C₁-C₄ (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol o t-butanol), dioxano, glicoles (por ejemplo, etilenglicol, propilenglicol o butilenglicol) y mezclas acuosas de los mismos. El disolvente prótico es preferentemente agua, una mezcla de agua

y alcohol inferior C₁-C₄, una mezcla de agua y dioxano, o una mezcla de agua y glicoles, más preferentemente agua.

En el procedimiento, el intervalo de la relación de la cantidad de disolvente utilizada a los compuestos de fórmula (I) (p/p) es de 20/1 a 2/1, preferentemente de 10/1 a 6/1.

5 En el procedimiento, los compuestos de fórmula (I) se formulan en primer lugar en un disolvente a una solución o suspensión que a continuación se añaden al sistema de reacción de yodación en la etapa (a) en una porción o en varias porciones y el intervalo del tiempo de adición es 0,5-24 h, preferentemente 4-8 h, y en el que el disolvente se selecciona de entre el grupo que consiste en agua, un alcohol inferior C₁-C₄ (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol o t-butanol), dioxano, glicoles (por ejemplo, etilenglicol, propilenglicol o butilenglicol) y mezclas acuosas de los mismos, preferentemente agua, una mezcla de agua y el alcohol inferior C₁-C₄, una mezcla de agua y dioxano o una mezcla de agua y glicoles, más preferentemente agua.

El intervalo de la temperatura de dicha reacción de yodación es de 20°C-110°C, preferentemente de 40°C-90°C, más preferentemente de 60°C-80°C.

15 El intervalo de tiempo de dicha reacción de yodación es 2-72 h, preferentemente 12-48 h, más preferentemente 16-24 h.

En el procedimiento, antes del filtrado en la etapa (d) y durante la purificación del producto bruto obtenido en la etapa (d), la temperatura interna del sistema de reacción se enfría a una temperatura comprendida en el intervalo de 0-20°C, preferentemente 8-10°C, en la que la purificación se lleva a cabo mediante cristalización.

20 En el procedimiento, se añaden 1-10 volúmenes de agua durante la purificación del producto bruto seguido de agitación durante 0,5-5 h en un intervalo de temperaturas de 70-110°C. Preferentemente, se añaden 3-8 volúmenes de agua durante la purificación del producto bruto seguido de agitación durante 1-2 h dentro de un intervalo de temperaturas de 70-105°C.

Se instala una trampa de yodo en el equipo de reacción y de purificación para recuperar el yodo sublimado.

En una realización de la invención, R₁ y R₂ son -CONHCH(CH₂OH)₂.

25 En una realización de la invención, R₁ y R₂ son -CONHCH₂CHOHCH₂OH.

Descripción detallada de la invención

30 Las aminas aromáticas 2,4,6-triyodo-3,5-disustituidas son intermedios importantes para la preparación de una serie de agentes de contraste no iónicos tales como Iopamidol, Iohexol e Iodixanol. En comparación con otro intermedio ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico ampliamente usado que se menciona en la solicitud de patente WO 2010121904, Las aminas aromáticas 2,4,6-triyodo-3,5-disustituidas son una opción más rentable, debido a que en la vía de síntesis a través de este tipo de intermedios introduce yodo costoso en una etapa posterior de la síntesis resultando en menos desperdicio de este material costoso y traduciéndose en un beneficio económico.

35 La yodación es la etapa clave en la síntesis de este intermedio. La mayoría de los procedimientos de yodación se basan en los sistemas de reactivo de yodación de tipo ICl tradicionales. La reacción para preparar ICl se muestra en la ecuación siguiente:



40 Se añade también NaCl al sistema de reacción de yodación para convertir ICl a una forma más estable tal como MICl₂, en la que M es un metal alcalino. No hay duda de que estos procedimientos no evitan las desventajas de los sistemas de reactivo de yodación de tipo ICl. Por lo tanto, los presentes inventores han mejorado este tipo de procedimientos y han desarrollado un nuevo sistema de reactivo de yodación.

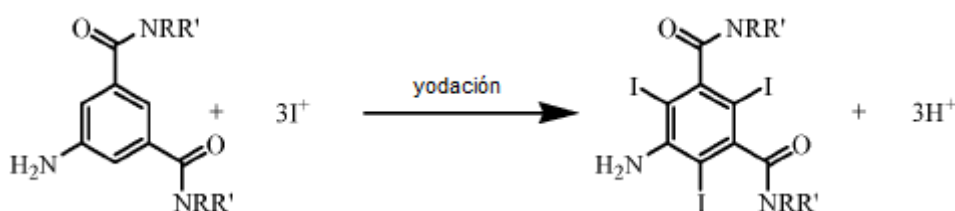
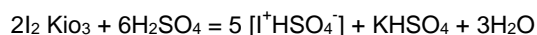
El mecanismo de la reacción de triyodación de anilinas 3,5-disustituidas en las posiciones 2,4,6 sobre el anillo aromático del sustrato es mediante un ataque por un reactivo electrofílico que es equivalente a I⁺.

45 El ICl puede ser reconocido como una forma de I⁺ que es estabilizada por Cl⁻, el anión de ácido clorhídrico. I⁺ es generado por la desproporción de I₂ e IO₃⁻, donde sólo bajo condiciones ácidas el potencial de oxidación de IO₃⁻ es suficientemente fuerte como para iniciar esta reacción. El papel del HCl es proporcionar condiciones suficientemente ácidas y estabilizar el I⁺. Por esta razón, si pudiera encontrarse un ácido fuerte alternativo para proporcionar una condición ácida para la desproporción de I₂ e IO₃⁻ como una alternativa al HCl, y si el contra-anión pudiese actuar también como un estabilizador de I⁺ para hacer la vida de I⁺ en el sistema de reacción suficientemente larga como para atacar el sustrato, se conseguiría el trabajo preliminar del desarrollo de un nuevo sistema de reactivo de yodación.

Las consideraciones basadas en los costes del procedimiento convierten el ácido sulfúrico en el reactivo de acidificación preferente, ya que se encuentra entre los ácidos fuertes comunes. La ionización secundaria de ácido sulfúrico es mucho más débil que su ionización de primera etapa y, por lo tanto, aquí el ácido sulfúrico se considera como un monoácido fuerte para reemplazar el HCl preparando de esta manera el reactivo de yodación bajo condiciones similares. Bajo la acidez que se requiere en la reacción de yodación el H₂SO₄ existe principalmente en la forma H⁺ y HSO₄⁻. Por lo tanto, es razonable considerarlo como un monoácido fuerte.

Los resultados de ensayo indican que el nuevo sistema de reactivo de yodación cuando se hizo reaccionar con aminas aromáticas 3,5-diamida-2,4,6-triyodo como sustrato era prometedor. Se ha encontrado sorprendentemente que el sistema de reactivo de yodación preparado usando H₂SO₄ en lugar de HCl proporciona mejores resultados de yodación bajo condiciones de procedimiento optimizadas que el sistema de reactivo de yodación tipo ICl tradicional.

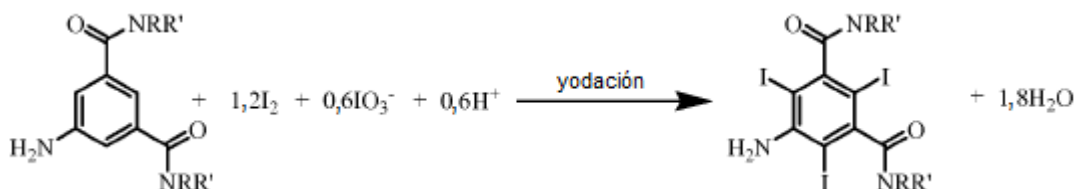
La reacción clave de este nuevo procedimiento de la invención se considera que es la siguiente:



en la que R y R' se definen como en la fórmula (II) para R₃, R₄ y R₅.

[I⁺HSO₄⁻] es descriptivo de I⁺ estabilizado por HSO₄⁻ y no significa necesariamente que la concentración de este par de iones es alta en solución. Sin embargo, I⁺ es estabilizado suficientemente por HSO₄⁻ de manera que su vida en el sistema de reacción es suficientemente larga para atacar el anillo aromático del sustrato para obtener el producto de yodación. En las secciones siguientes, cuando se describen las proporciones en la reacción de yodación, a menos que se indique lo contrario, la totalidad de dichas proporciones son las relaciones molares de esta forma de reactivo de yodación ([I⁺HSO₄⁻]) al sustrato.

Resumiendo lo anterior, la reacción clave de este nuevo procedimiento se describe en la ecuación siguiente:



Puede verse a partir de esta ecuación que H⁺ se consume en la reacción de yodación. En total, se consumen 0,6 moles de H⁺ durante la yodación por mol de sustrato, por lo tanto, la acidez no aumenta a medida que progresa la reacción como en los sistemas de reactivo de yodación de tipo ICl. Por lo tanto, no hay tendencia a que la reacción de yodación no se complete o a aumentar el peligro de corrosión del equipo. Para mantener la yodación y para conseguir una reacción completa sólo es necesario que la cantidad de H₂SO₄ añadida antes de la reacción sea igual a la cantidad de H⁺ consumida. Además, como ácido dibásico, la ionización secundaria de H₂SO₄ ayuda también a mantener la acidez del sistema de reacción, manteniendo de esta manera un rendimiento estable del sistema de reactivo de yodación.

El nuevo sistema de reactivo de yodación se ensaya y se verifica mediante experimentación. Los resultados del ensayo de HPLC indican que no se pudo detectar la impureza mono-cloro en el producto de yodación, tal como era de esperar de la aplicación del sistema de reactivo yodado libre de cloro. El contenido de intermedio diyodado en el producto es menor del 1%. Estos resultados son aceptables en base a consideraciones de los requisitos para la preparación a escala industrial. Esto significa que el nuevo sistema de reactivo de yodación puede ser utilizado en lugar de los sistemas de reactivo de yodación de tipo ICl.

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento de yodación en el que el procedimiento de yodación optimizado condiciona las bases en el nuevo sistema de reactivo de yodación descrito anteriormente, el procedimiento de reciclado del exceso de yodo después del tratamiento y en un procedimiento de reutilización de licores madre a partir del procedimiento. Este procedimiento puede utilizarse para la preparación a escala industrial

de aminas aromáticas 2,4,6-triyodo-3,5 disustituidas. Se evitan diversas desventajas de los sistemas de reactivo de yodación de tipo ICl anteriores y la calidad y el rendimiento del producto pueden confirmarse a la vez. Esto tiene una importancia significativa para la preparación industrial de un agente de contraste yodado no iónico.

5 En la presente invención, un ejemplo para la preparación del nuevo sistema de reactivo de yodación proporcionado por la presente invención es: a agua o licor madre de reacción reciclado (donde la relación al sustrato de fórmula (I) es 2,5/1 p/p) se añade yodo (la relación molar respecto al sustrato es 1,28/1), yodato de potasio (la relación molar respecto al sustrato es 0,59/1) y sulfato de sodio (la relación molar respecto al sustrato es 0,12/1), seguido de adición lenta de H₂SO₄ al 98% (la relación molar respecto a sustrato es de 0,6/1), se agita durante 1-1,5 h. La temperatura del sistema se mantiene por debajo de 50°C, preferentemente 38-42°C.

10 En la presente invención, un ejemplo para añadir la solución o suspensión de sustrato de fórmula (I) al sistema de reactivo de yodación es: añadir continuamente durante 4 h con ralentización gradual de la velocidad de adición y con agitación suave. En el procedimiento preferente, se añaden 3/4 del sustrato en las primeras 2 h y se añade 1/4 del sustrato en las 2 h posteriores.

15 En la presente invención, el intervalo de temperaturas de la reacción de yodación es, de manera adecuada, 65-70°C, menor de los 90°C requeridos por el sistema de reactivo de yodación de tipo ICl.

20 En el procedimiento de la presente invención, se requiere añadir una cantidad suplementaria de oxiácido de yodo o la sal del mismo tal como KIO₃ (su relación molar respecto al sustrato es de 0,05/1-0,10/1) al sistema de reacción de yodación después de un período de tiempo de reacción tal como 10-20 horas, preferentemente 12-19 h desde la adición completa de los sustratos en la etapa (a). Esta porción de oxiácido de yodo o la sal del mismo tal como KIO₃ puede reaccionar con yodo residual en el sistema de reacción para generar una pequeña cantidad de reactivo de yodación fresco que promueve la conversión total del sustrato y del intermedio diyodado, reduciendo así de manera efectiva el contenido de intermedio diyodado en el producto. Este efecto ventajoso se consigue si el tiempo de reacción de yodación total es de 16-24 h contando desde el momento de la adición completa de los sustratos.

25 En la presente invención, la relación molar del reactivo de yodación utilizado respecto al sustrato es de 3,2/1 (donde en la relación molar de yodo correspondiente respecto al sustrato es de 1,28/1), pero de hecho una relación molar del reactivo de yodación utilizado respecto al sustrato de 3,0/1 (donde la relación molar de yodo correspondiente respecto al sustrato es de 1,20/1) es suficiente para yodar completamente el sustrato. El yodo se usa en exceso para garantizar una yodación completa, especialmente para la preparación de 5-amino-N,N'-bis-(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida, un intermedio para producir Iohexol e Iodixanol. Debido a que el yodo es relativamente caro entre las materias primas usadas en el procedimiento, el uso de exceso de yodo no es eficiente y, por lo tanto, es perjudicial para la economía del procedimiento. Un procedimiento para utilizar yodo eficientemente es la instalación de un recipiente de almacenamiento de yodo con el recipiente de reacción instalado y durante la primera utilización del equipo se añade una cantidad apropiada de yodo a este recipiente de almacenamiento. Durante la reacción, el recipiente de almacenamiento se calienta a 90-100°C con el fin de garantizar que el yodo libre que escapa desde la reacción salga en estado gaseoso y que en el sistema completamente interconectado el yodo en el sistema de reacción y el gas de yodo por encima del sistema de reacción se permite que llegue a un equilibrio dinámico y el yodo libre puede volver de esta manera al sistema de reacción a medida que el yodo se consume en el sistema de reacción. De esta manera se garantiza una triyodación completa del sustrato. Después de la reacción completa, el yodo residual escapa de la reacción como un estado gaseoso por sublimación, lo que ocurre a una temperatura de operación de 80-100°C, preferentemente 85-90°C. Esta operación puede llevarse a cabo bajo presión normal o bajo vacío, preferentemente bajo vacío. Simultáneamente el recipiente de almacenamiento de yodo conectado al recipiente de reacción se enfría mediante aire o una corriente de agua para mantener la temperatura ambiente. Esto actúa como una trampa de yodo para recoger el exceso de yodo que escapa del sistema de reacción. El yodo recogido establece un equilibrio dinámico durante el siguiente lote de la reacción, utilizando de esta manera eficientemente todo el yodo. Por esta razón, la cantidad de yodo fresco utilizada en los lotes secuenciales de la reacción se reduce sustancialmente en la que la relación molar de yodo respecto al sustrato se reduce a 1,16/1 o incluso 1,12/1.

35 40 45 50 55 Después de recoger el yodo residual mediante sublimación, la temperatura interna del sistema de reacción se enfría hasta el intervalo de 0-20°C, preferentemente 8-12°C, a continuación, se agita durante 12-20 h con el fin de cristalizar el producto de yodación. El producto bruto se recoge mediante filtración y el filtrado se recoge también como licores madre. Se añaden 8 volúmenes de agua al producto bruto, se agita durante 1 hora a 75-80°C y, a continuación, se enfría a 8-12°C. Se añade sulfito sódico en una relación molar al sustrato de 0,06/1 a la mezcla de reacción y se agita durante 12-20 h con el fin de cristalizar el producto. El producto de yodación se recoge mediante filtración y el filtrado se recoge también como licores madre refinados. Los licores madre de la reacción se concentran a 2,5/1 p/p con referencia al sustrato, cuya densidad se supone que es equivalente a la del agua. Los licores madre se reciclan en el procedimiento para preparar el reactivo de yodación. Los licores madre pueden ser

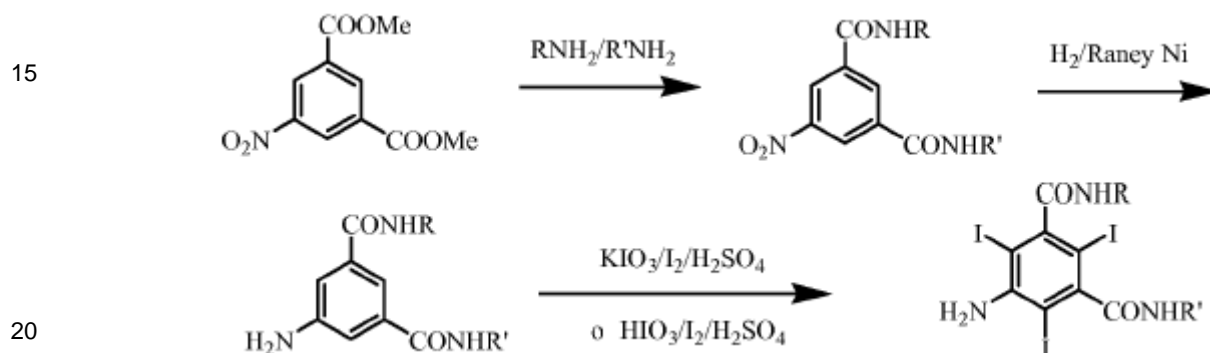
reciclados normalmente durante 3-4 ciclos. El licor madre refinado puede ser reciclado una vez en la etapa de purificación y, a continuación, puede ser reciclado como los licores madre de reacción.

El producto húmedo obtenido después del procedimiento de purificación se seca hasta peso constante mediante un procedimiento de secado normal para proporcionar el producto de yodación final. El rendimiento molar típico es superior al 85%, el contenido de intermedio diyodado no es superior al 1% y la impureza mono-Cl no se detecta mediante HPLC.

Ejemplos

Los siguientes son ejemplos no definidores para explicar la presente invención.

Cuando se especifica, 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-isofalamida o 5-amino-N,N'-bis-(2,3-dihidroxi-propil)-isofalamida, que son los sustratos de yodación en los ejemplos siguientes, se preparan mediante procedimientos conocidos tales como amidación e hidrogenación reductora del material de partida, 5-nitroisofalato de dimetilo. Todos los rendimientos en los ejemplos siguientes son rendimientos molares. Estas dos etapas se describen en los ejemplos siguientes.



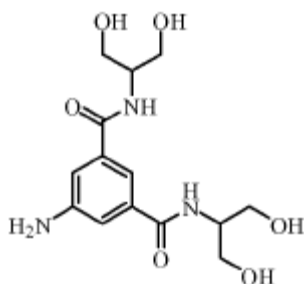
en los que R y R' se definen como en la fórmula (II) para R₃.

Preparación de N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-5-nitro-isofalamida



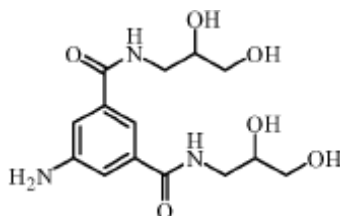
Se disuelven 5-nitroisofalato de dimetilo (120 g, 0,5 mol) y serinol (113,6 g, 1,25 mol) en metanol (960 ml) y, a continuación, se calienta a reflujo durante 48 h. Se enfría a 20°C, el sólido se recoge mediante filtración usando vacío y la torta de filtración se lava con metanol (50 ml x 3). A continuación, la torta de filtración se seca hasta peso constante para obtener 178,2 g de producto como un polvo blanco con un rendimiento del 99%.

35 Preparación de 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-isofalamida



10 Se disuelve N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-5-nitro-isoftalamida (40 g) en agua (600 ml) y, a continuación, se calienta a 90°C para disolver. Se añade Ni Raney (5 g) y se deja reaccionar durante 10 h bajo una atmósfera de H₂ a una presión de 1,5 MPa. El Ni Raney se elimina mediante filtración y la torta de filtración se lava con 20-30 ml de agua. El filtrado y los lavados se combinan para obtener la solución acuosa de 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-isofalamida, que puede ser utilizada directamente en la reacción de yodación o puede ser concentrada y a continuación puede ser re-cristalizada usando metanol para obtener un producto sólido.

Preparación de 5-amino-N,N'-bis-(2,3-dihidroxiopropil)-isofalamida



20 Se disuelve 5-nitroisóftalato de dimetilo (150 g, 0,628 moles) y 3-aminopropano-1,2-diol (143 g, 1,57 moles) en metanol (1.200 ml), a continuación, se añade metóxido sódico (18 g, 0,333 moles) la mezcla obtenida se agita durante 80 h. El pH se ajusta a 5,5-6,5 usando ácido acético, la mezcla se calienta a 40°C. El metanol se elimina mediante destilación inicialmente a presión normal y, a continuación, a presión reducida hasta que la mezcla es un jarabe. Se añade agua a la mezcla a un volumen total de 1.200 ml para obtener la solución acuosa de N,N'-bis-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-5-nitro-isofalamida.

25 Se suspende Ni Raney (15 g) en la solución acuosa (1.200 ml) descrita anteriormente y, a continuación, se hace reaccionar durante 10 h bajo una atmósfera de H₂ a una presión de 1,5 MPa. Tras completar la reacción, el Ni Raney se elimina mediante filtración, la torta de filtración se lava con agua (20 ml x 3). El filtrado y los lavados se combinan para obtener una solución acuosa de 5-amino-N,N'-bis-(2,3-dihidroxiopropil)-isofalamida, que puede ser utilizada directamente en las reacciones de yodación descritas en los Ejemplos 6 y 7 siguientes.

30 Ejemplo 1

Preparación de 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-2,4,6-triyodo-isofalamida

35 En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1.000 ml se añade agua (100 ml), yodo (45,1 g, 0,178 moles), yodato de potasio (15,6 g, 0,073 moles), sulfato sódico anhidro (2,1 g, 0,015 moles) bajo agitación mecánica, seguido de adición gota a gota de H₂SO₄ al 15% (50 g, 0,076 mol). Después de 2 h de agitación a 40°C, se añade una solución acuosa de 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-isofalamida (380 ml, 0,124 mol) a 65°C durante 4 h. Después de 12 h de reacción a 80°C, se añade yodato de potasio adicional (2,2 g, 0,010 moles), se mantiene la temperatura y se continúa la reacción durante 20 h. Tras completar la reacción, la temperatura se aumenta para sublimar el yodo residual sublime que, a continuación, se recoge en la trampa de yodo.

40 Después de enfriar a 20°C, el sólido se recoge usando filtración al vacío y la torta de filtro se suspende en agua (250 ml), se agita a 80°C durante 1 h. Se añade sulfito sódico (0,3 g, 0,002 moles) después de enfriar a 10°C y a continuación se agita durante 2 h, cuando el pH del sistema se ajusta a 6 usando NaOH al 10%. El sólido se recoge mediante filtración bajo vacío, la torta de filtración se lava con una pequeña cantidad de agua (20 ml) y se seca hasta peso constante para obtener 70,0 g de 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-2,4,6-triyodo-isofalamida con un rendimiento del 79%.

45 Los siguientes son resultados de varios experimentos que utilizan el nuevo sistema de reactivo de yodación.

Lote	Cantidad de sustrato (g)	Reactivo de yodación /sustrato (relación molar)	Resultados de HPLC (área%)		Tiempo de reacción (h)	Rendimiento molar (%)
			Intermedio diyodado	Impureza de Mono-Cl		
1	45,8	3,2	1,69	No detectada	16	74,6
2	45,8	3,2	0,73	No detectada	38	78,0
3	41,2	3,2	0,72	No detectada	48	78,8

Ejemplo 2

Preparación de 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida

5 En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1.000 ml se añade agua (120 ml), se añaden yodo (59,5 g, 0,234 moles), yodato de potasio (25,1 g, 0,117 moles), sulfato sódico anhidro (3 g, 0,021 moles) bajo agitación mecánica, seguido por la adición gota a gota de H₂SO₄ al 15% (66 g, 0,101 mol). Después de 2 h de agitación a 40°C, se añadió una solución acuosa de 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-isoftalamida (473 ml, 0,168 mol) a 65°C durante 4 h. Después de 12 h de reacción a 80°C, se añade yodato de potasio adicional (3 g, 0,014 moles), manteniendo la temperatura y continuando la reacción durante 24 h. Una vez completada la reacción, la temperatura se incrementa para sublimar el yodo residual que se recoge a continuación en la trampa de yodo.

15 Después de enfriar a 20°C, el sólido se recoge mediante filtración bajo vacío y la torta de filtración se suspende en agua (600 ml) y se agita a 80°C durante 2 h. Tras enfriar a 10°C, la mezcla se agita durante 2 h. Los sólidos se recogen mediante filtración por succión, la torta de filtración se lava con una pequeña cantidad de agua (20 ml) y se seca hasta peso constante para obtener 99,2 g de 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida con un rendimiento del 84%.

Ejemplo 3

Preparación de 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida

20 En un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, de 1.000 ml, se añade agua (150 ml), seguido de adición gota a gota de H₂SO₄ al 15% (66 g, 0,101 mol). Se añaden yodo (54,6 g, 0,215 moles), yodato de potasio (21,2 g, 0,099 moles), sulfato de sodio anhidro (2,9 g, 0,020 moles) bajo agitación mecánica. Después de 1,5 h de agitación a 45°C, se añade una solución acuosa de 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-isoftalamida (440 ml, 0,168 mol) a 65°C durante 4 h.

25 Después de 19 h de reacción, se añade yodato de potasio adicional (2,9 g, 0,014 moles), la trampa de yodo (que contiene más de 2,6 g de yodo reciclado) se conecta al recipiente de reacción de yodación y se calienta a 90°C para introducir gas de yodo en la reacción. La temperatura se mantiene a 80°C y la reacción se continúa durante 24 h. Una vez completada la reacción, la temperatura se incrementa para sublimar el yodo residual que se recoge a continuación en la trampa de yodo.

30 A continuación, la mezcla se enfría a 8°C y se agita a esta temperatura durante 4 h. El sólido se recoge mediante filtración en vacío y la torta de filtro se suspende en agua (480 ml) y se agita a 90°C durante 1 h. Se añade sulfato sódico (1 g, 0,008 mol) después de enfriar a 10°C y la temperatura se mantiene mientras se agita durante 4 h. Los sólidos se recogen mediante filtración en vacío, la torta de filtración se lava con una pequeña cantidad de agua (25 ml x 3) y se seca hasta peso constante para obtener 99,6 g de 5-amino-N,N'- bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida con un rendimiento del 84%.

Ejemplo 4

Preparación de 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida

40 En un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 1.000 ml, se añade licor madre de reacción concentrado reciclado del Ejemplo 3 (150 ml), seguido de la adición gota a gota de H₂SO₄ al 15% (66 g, 0,101 mol). Se añaden yodo (54,6 g, 0,215 moles), yodato de potasio (21,2 g, 0,099 moles) bajo agitación mecánica. Después de 1,5 h de agitación a 45°C, se añade una solución acuosa de 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-isoftalamida (440 ml, 0,168 mol) a 65°C durante 4 h.

Después de 19 h de reacción, se añade yodato de potasio adicional (2,9 g, 0,014 moles), la trampa de yodo (contiene más de 2,6 g de yodo reciclado) se recoge en el recipiente de reacción de yodación y se calienta a 90°C para introducir gas de yodo al recipiente de reacción. La temperatura se mantiene a 80°C y la reacción se continúa durante 24 h. Una vez completada la reacción, la temperatura se incrementa para sublimar el yodo residual que se recoge en la trampa de yodo.

A continuación, la mezcla se enfría a 8°C y se agita a esta temperatura durante 4 h, los sólidos se recogen mediante filtración bajo vacío y la torta de filtración se suspende con el licor madre (480 ml) de la etapa de refinado del último lote y se agita a 90°C durante 1 h. Se añade sulfito sódico (1 g, 0,008 mol) después de enfriar a 10°C y la temperatura se mantiene mientras se agita durante 4 h. Los sólidos se recogen mediante filtración por succión, la torta de filtración se lava con una pequeña cantidad de agua (25 ml x 3) y se seca hasta peso constante para obtener 102 g de 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida con un rendimiento del 86%.

Ejemplo 5

Preparación de 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida

En un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, de 1.000 ml, se añade agua (150 ml), seguido de la adición gota a gota de H₂SO₄ al 15% (60 g, 0,092 mol). Se añaden yodo (46,6 g, 0,183 moles), yodato de potasio (19,6 g, 0,092 moles), sulfato de sodio anhidro (2,6 g, 0,018 moles) bajo agitación mecánica. Después de 1,5 h de agitación a 45°C, se añadieron 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-isofaltamida (50 g, 0,153 mol) se disuelve en agua para obtener su solución acuosa (440 ml) y, a continuación, esta solución se añade a la mezcla de reacción a 65°C C durante 4 h.

Después de 19 h de reacción, se añade yodato de potasio adicional (2,6 g, 0,012 moles), la trampa de yodo (contiene más de 2,6 g de yodo reciclado) se recoge en el recipiente de reacción de yodación y se calienta a 90°C para introducir gas de yodo al recipiente de reacción. La temperatura se mantiene a 80°C y la reacción se continúa durante 24 h. La temperatura se incrementa para sublimar el yodo residual que se recoge a continuación en la trampa de yodo.

A continuación, la mezcla se enfría a 8°C y se agita a esta temperatura durante 4 h, los sólidos se recogen mediante filtración en vacío y la torta de filtración se suspende con agua (400 ml) y se agita a 90°C durante 1 h. Se añade sulfito sódico (1 g, 0,008 mol) después de enfriar a 10°C y la temperatura se mantiene mientras se agita durante 4 h. Los sólidos se recogen mediante filtración por succión, la torta de filtración se lava con una pequeña cantidad de agua (25 ml x 3) y se seca hasta peso constante para obtener 97 g de 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-2,4,6-triyodo-isofaltamida con un rendimiento del 89,9%.

Ejemplo Comparativo 1

Preparación de 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-2,4,6-triyodo-isofaltamida (usando un reactivo de yodación del tipo ICI)

En un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 2.000 ml, se añade 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-isofaltamida (91,6 g, 0,280 moles), que a continuación se disuelve en agua para obtener su solución acuosa (400 ml), a continuación, se ajusta a pH 4-5 añadiendo ácido y se calienta a 78-80°C. El reactivo de yodación preparado previamente (NaICl₂, 0,84 moles) se añade gota a gota a la mezcla de reacción, la reacción se continúa durante 16 h a 78-80°C. El yodo residual en el sistema de reacción se recoge mediante una trampa de yodo equipada con condensador. A continuación, el sistema de reacción se enfría a 10°C mediante un baño de agua con hielo. Los sólidos se recogen mediante filtración en vacío y la torta de filtrado se suspende con agua (400 ml) y se agita a 85-90°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfría a 10°C usando un baño de agua con hielo y la temperatura se mantiene mientras se agita durante 2 h. Los sólidos se recogen mediante filtración en vacío, la torta de filtrado se lava con poca cantidad de agua (20 ml) y se seca hasta peso constante para obtener 146 g, 0,207 moles de producto de yodación 5-amino-N,N'-bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-2,4,6-triyodo-isofaltamida con un rendimiento del 74%.

Ejemplo 6

Preparación de 5-amino-N,N'-bis-(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isofaltamida

En un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, de 1.000 ml, se añade agua (150 ml), seguido de la adición gota a gota de H₂SO₄ al 15% (65,3 g, 0,100 mol). Se añaden yodo (51 g, 0,201 moles), yodato de potasio (21,4 g, 0,100 moles), sulfato sódico anhidro (2,8 g, 0,020 moles) bajo agitación mecánica. Después de 1,5 h de agitación a 45°C, se añadió una solución acuosa de 5-amino-N,N'-bis-(2,3-dihidroxipropil)-isofaltamida (360 ml, 0,167 mol) a 65°C durante 4 h.

5 Después de 19 h de reacción, se añade yodato de potasio adicional (2,9 g, 0,014 moles), la trampa de yodo (contiene más de 2,6 g de yodo reciclado) se recoge en el recipiente de reacción de yodación y se calienta a 90°C para introducir gas de yodo al recipiente de reacción. La temperatura se mantiene a 80°C y la reacción continúa durante 24 h. Una vez completada la reacción, la temperatura se incrementa para sublimar el yodo residual que se recoge a continuación en la trampa de yodo. Se añade carbón activado (0,5 g) a la mezcla de reacción para decolorarla a 90°C durante 1 h, a continuación, se elimina mediante filtración en vacío y el filtrado se recoge.

10 A continuación, el filtrado se enfría a 5°C y se agita a esta temperatura durante no menos de 12 h. Los sólidos se recogen mediante filtración en vacío y la torta de filtrado se suspende con agua (76 ml). Se añade carbón activado (0,5 g) a la mezcla para decolorarla a 90°C durante 1 h, a continuación, se elimina mediante filtración en caliente. El filtrado se recoge, y a continuación se agita a 90°C durante 1 h. Se añade sulfito de sodio (1 g) después de enfriar a 10°C y la temperatura se mantiene mientras se agita durante 12 h. Los sólidos se recogen mediante filtración en vacío, la torta de filtrado se lava con una cantidad apropiada de agua (10 ml) y se seca hasta peso constante para obtener 98 g de 5-amino-N,N'-bis-(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida con un rendimiento del 83%.

Ejemplo 7

15 Preparación de 5-amino-N,N'-bis-(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida

20 En un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 1.000 ml, se añade licor madre concentrado reciclado de la etapa de refinado del Ejemplo 6 (120 ml), seguido de la adición gota a gota de H₂SO₄ al 15% (65,3 g, 0,100 mol). Se añaden yodo (51 g, 0,201 moles), yodato de potasio (21,4 g, 0,100 moles) bajo agitación mecánica. Después de 1,5 h de agitación a 45°C, se añadió una solución acuosa de 5-amino-N,N'-bis-(2,3-dihidroxipropil)-isofaltamida (360 ml, 0,167 mol) a 65°C durante 4 h.

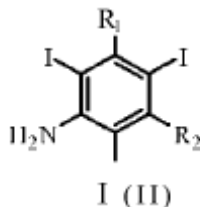
25 Después de 19 h de reacción, se añade yodato de potasio adicional (2,9 g, 0,014 moles), la trampa de yodo (contiene más de 2,6 g de yodo reciclado) se recoge en el recipiente de reacción de yodación y se calienta a 90°C para introducir gas de yodo al recipiente de reacción. La temperatura se mantiene a 80°C y la reacción se continúa durante 24 h. Una vez completada la reacción, la temperatura se incrementa para sublimar el yodo residual que se recoge a continuación en la trampa de yodo. Se añade carbón activado (0,5 g) a la mezcla de reacción para decolorarla a 90°C durante 1 h y a continuación se elimina mediante filtración en vacío. El filtrado se recoge.

30 A continuación, el filtrado se enfría a 5°C y se agita a esta temperatura durante no menos de 12 h. Los sólidos se recogen mediante filtración en vacío y la torta de filtración se suspende con agua (76 ml), se añade carbón activado (0,5 g) a la mezcla para decolorarla a 90°C durante 1 h, a continuación, se elimina mediante filtración en caliente. El filtrado se recoge y a continuación se agita a 90°C durante 1 h. Se añade sulfito de sodio (1 g) después de enfriar a 10°C, y la temperatura se mantiene mientras se agita durante 12 h. Los sólidos se recogen mediante filtración en vacío, la torta de filtrado se lava con una cantidad apropiada de agua (10 ml) y se seca hasta peso constante para obtener 101,3 g de 5-amino-N,N'-bis-(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isofaltamida con un rendimiento del 86%.

35

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (II):



en la que

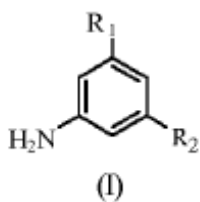
10 R₁ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en: grupo carboxilo (-COOH), grupo éster carboxílico (-COOR₃) y grupo carboxamido (-CONH₂, -CONHR₃ o -CONR₄R₅),

R₂ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en: grupo éster carboxílico (-COOR₃) y grupo carboxamido (-CONH₂, -CONHR₃ o -CONR₄R₅),

en la que R₃, R₄ y R₅ son, iguales o diferentes entre sí, independientemente, un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno o dos grupos hidroxilo,

15 que comprende:

a) hacer reaccionar un oxiácido de yodo, o la sal del mismo, con yodo elemental en un disolvente bajo condiciones ácidas en presencia de un ácido o una sal de un ácido fuerte, para generar el reactivo de yodación *in situ*, y a su vez hacer reaccionar el reactivo de yodación con compuestos de fórmula (I) añadidos para producir compuestos de fórmula (II),



25 en la que R₁ y R₂ se definen como en la fórmula (II),

(b) durante la reacción de yodación, introducir un exceso de yodo en forma de vapor en el sistema de reacción, y después añadir una cantidad suplementaria de oxiácido de yodo o la sal del mismo al sistema de reacción de yodación después de un período de tiempo de reacción,

(c) sublimar y recoger el exceso de yodo libre después de completada la reacción de yodación,

30 (d) filtrar y purificar el producto bruto de la reacción de yodación para obtener los compuestos de fórmula (II), y

(e) opcionalmente, reciclar el exceso de yodo libre recogido después de la sublimación, el licor madre de la reacción de yodación y/o el licor madre de la etapa de purificación a la reacción de yodación de la etapa (a).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho oxiácido de yodo es ácido yódico o ácido periódico, dicha sal de oxiácido de yodo es yodato o peryodato, preferentemente yodato o peryodato de un metal alcalino, más preferentemente yodato de un metal alcalino.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicha sal de oxiácido de yodo es yodato o peryodato de sodio o potasio, preferentemente yodato de potasio.

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la proporción de los reactivos usados en la reacción de yodación está comprendida en el intervalo en el que la relación molar de yodo a los compuestos de fórmula (I) es de 0,8/1 a 1,5/1, y en el intervalo en el que la relación molar de yodo a oxiácido de yodo o su sal es de 1/0,2 a 1/0,8, opcionalmente en el que dicha proporción de los reactivos usados en la reacción de yodación está

comprendida en el intervalo en el que la relación molar de compuestos de fórmula (I)/yodo/oxiácido de yodo o su sal es 1/1,28/0,64.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho oxiácido de yodo o la sal del mismo se añade en una porción o en varias porciones.

5 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que dicho ácido usado en la etapa (a) se selecciona de entre el grupo que consiste en: ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido yódico, trióxido de azufre, ácido metilsulfónico, ácido trifluoroacético o la mezcla de los mismos; preferentemente ácido sulfúrico o un ácido mixto que contiene ácido sulfúrico y, más preferentemente, ácido sulfúrico.

10 7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que dicha sal de ácido fuerte usada en la etapa (a) es una sal de metal alcalino del ácido fuerte seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido yódico, trióxido de azufre, ácido metilsulfónico, ácido trifluoroacético o la mezcla de los mismos, y preferentemente una sal de sodio o potasio del ácido fuerte, y más preferentemente sulfato de sodio.

15 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que dicho disolvente para la preparación del reactivo de yodación y de la reacción de yodación es un disolvente prótico, que se selecciona de entre el grupo que consiste en agua, alcohol C₁-C₄ inferior, dioxano, glicoles y mezclas acuosas de los mismos, opcionalmente en el que dicho disolvente prótico es agua, una mezcla de agua y alcohol C₁-C₄ inferior, una mezcla de agua y dioxano o una mezcla de agua y glicoles, más preferentemente agua.

9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende uno o más de los siguientes:

20 (i) en el que el intervalo de la relación de la cantidad de disolvente utilizada a los compuestos de fórmula (I) (p/p) es de 20/1 a 2/1, preferentemente de 10/1 a 6/1;

(ii) en el que el intervalo del valor de pH del sistema de reacción de yodación es de 0,5-5, preferentemente de 1-3.

25 10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que los compuestos de fórmula (I) se formulan primero en un disolvente a una solución o suspensión que a continuación se añaden al sistema de reacción de yodación en una porción o en varias porciones, el intervalo de tiempo de adición es de 0,5-24 h, preferentemente de 4-8 h, y en el que el disolvente se selecciona de entre el grupo que consiste en agua, alcohol C₁-C₄ inferior, dioxano, glicoles y mezclas acuosas de los mismos, preferentemente agua, una mezcla de agua y de alcohol C₁-C₄ inferior, una mezcla de agua y dioxano o una mezcla de agua y glicoles, más preferentemente agua.

30 11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el intervalo de la temperatura de dicha reacción de yodación es de 20°C-110°C, preferentemente de 40°C-90°C, más preferentemente de 60°C-80°C.

12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el intervalo del tiempo de dicha reacción de yodación es de 2-72 h, preferentemente de 12-48 h, más preferentemente de 16-24 h.

35 13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que antes del filtrado en la etapa (d) y durante la purificación del producto bruto obtenido en la etapa (d), la temperatura interna del sistema de reacción se enfría a una temperatura en el intervalo de 0-20°C, preferentemente 8-10°C, en el que la purificación se lleva a cabo mediante cristalización.

40 14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que se añaden 1-10 volúmenes de agua durante la purificación del producto bruto seguido de agitación durante 0,5-5 h dentro de un intervalo de temperaturas de 70-110°C, y preferentemente se añaden 3-8 volúmenes de agua durante la purificación del producto crudo seguido de agitación durante 1-2 h dentro de un intervalo de temperaturas de 70-105°C, opcionalmente en el que se instala una trampa de yodo en el equipo de reacción y de purificación para recuperar el yodo sublimado.

45 15. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R₁ y R₂ son -CONHCH(CH₂OH)₂, o en el que R₁ y R₂ son -CONHCH₂CHOHCH₂OH.