

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 428**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 233/69 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2019 PCT/EP2019/070869**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2020 WO20025787**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2019 E 19745635 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024 EP 3830073**

54 Título: **Procedimiento de preparación monotopo de compuestos organo-yodados intermedios para la síntesis de ioversol**

30 Prioridad:

02.08.2018 FR 1857242

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

12.12.2024

73 Titular/es:

**GUERBET (100.0%)
15, rue des Vanesses
93420 Villepinte, FR**

72 Inventor/es:

**PELLINGHELLI, STÉPHAN y
PETTA, MYRIAM**

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 992 428 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

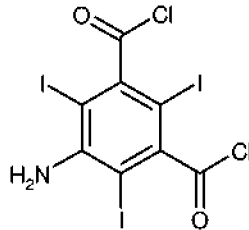
Procedimiento de preparación monotopo de compuestos organo-yodados intermedios para la síntesis de ioversol

5 **[0001]** La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de compuestos organo-yodados, así como a sus intermediarios de preparación. Más concretamente, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de compuestos organo-yodados útiles como intermediarios de preparación en la síntesis del medio de contraste yodado ioversol (Optiray®).

10 **[0002]** Ioversol se describe como un medio de contraste no iónico en la patente US 4,396,598.

[0003] Actualmente, la mayoría de los procesos de síntesis de los medios de contraste yodados y, en particular, el relativo al ioversol, utilizan como producto intermedio el dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico (también llamado DiCOCl), de la siguiente fórmula:

15



20 **[0004]** Durante la síntesis de productos de contraste yodados, es necesario realizar largas etapas de separación y purificación para lograr intermediarios de síntesis con un buen grado de pureza. Estas etapas aumentan considerablemente el tiempo de realización de la síntesis y, por lo tanto, aumentan el coste de implementación de los procedimientos de preparación de los productos de contraste.

25 **[0005]** Una de las etapas de fabricación del DiCOCl es una etapa de cloruración (también llamada cloración) del ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico (AATI) con un agente clorurante tal como el cloruro de tionilo, también llamado dicloruro de tionilo (SOCl₂). Esta cloruración es un paso lento (más de 7 horas y 30 minutos de tiempo de reacción) y consume energía, ya que se realiza a una temperatura elevada de más de 48°C. Un exceso importante del agente clorurante en relación con el AATI permite obtener una cinética más elevada, pero el uso de este exceso no es aceptable desde el punto de vista industrial y medioambiental. De hecho, el cloruro de tionilo, en contacto con el agua, libera cloruro de hidrógeno (HCl) y dióxido de azufre (SO₂), que son gases corrosivos e irritantes. Se ha
30 recomendado el uso de catalizadores de esta reacción de cloruración para poder reducir la cantidad de SOCl₂ utilizada y obtener al mismo tiempo un buen rendimiento industrial.

35 **[0006]** Los procedimientos de preparación de DiCOCl utilizados también tienen el inconveniente de generar una cantidad importante de efluentes, debido al uso de grandes cantidades de agua en el momento de la hidrólisis "precipitante" del DiCOCl obtenido por la etapa de cloruración. Por ejemplo, en la solicitud EP 0 794 937 se describe la adición de 22,2 a 33 equivalentes de agua por equivalente de AATI (Ejemplos 1 a 3) o en la solicitud EP 0 773 925 se describe la adición de 120 equivalentes de agua (ver ejemplo 1-E) para hidrolizar el cloruro de tionilo. Finalmente, estos procesos requieren la realización de etapas de purificación por precipitación, filtración y secado, con el fin de garantizar una reactividad óptima y un rendimiento competitivo en las etapas siguientes. También debe tenerse en
40 cuenta que la etapa de secado puede ser peligrosa, ya que presenta un riesgo industrial de degradación exotérmica y, por lo tanto, debe realizarse en condiciones muy controladas y restrictivas.

[0007] Después de esta etapa de cloruración, el DiCOCl se acila. Esta etapa es muy larga, ya que puede durar varias decenas de horas (hasta 70 horas a veces). También implica etapas de purificación y aislamiento por
45 centrifugado y secado para obtener un intermedio de síntesis de productos de contraste yodados. La etapa de secado presenta el riesgo señalado anteriormente. Además, esta etapa implica el uso de excesos importantes de ciertos reactivos que, para algunos, pueden resultar costosos, ya sea para su compra o incluso para su síntesis. La manipulación de algunos de estos reactivos (por ejemplo, DiCOCl) también puede causar problemas debido a su tamaño de partícula. Para esta sola etapa de acilación, se obtienen rendimientos limitados a alrededor del 87,5%. El
50 rendimiento de la etapa de cloruración es de aproximadamente 90,5%. El rendimiento de la combinación de las etapas de cloruración y de acilación es entonces de alrededor del 79,2%.

[0008] También se conocen procesos de preparación que implican una acilación seguida de una cloruración que presentan los mismos inconvenientes que se han mencionado anteriormente.

55

[0009] En particular, la solicitud WO 2012/175903 describe la obtención de un AATI acilado, obtenido a partir de un amplio exceso de agente acilante. Este compuesto intermedio acílico se aísla, se filtra y se seca antes de ser clorado.

[0010] Por lo tanto, existe la necesidad de un proceso de preparación de medios de contraste yodados mejorado. Más concretamente, existe la necesidad de un procedimiento de preparación de productos de contraste yodados aplicable a escala industrial, más económico, rápido y seguro.

5

[0011] Varias patentes describen los procedimientos de preparación del ioversol o de algunos de sus intermedios de síntesis: US 4,997,983, EP 0 484 328 (procedimiento de preparación del AATI), EP 0 598 751 (procedimiento de preparación de un intermedio de síntesis del ioversol a partir de un compuesto distinto del AATI, sin utilización de cloruro de acetoxiacetilo (también llamado 2-cloro-2-oxoetilo acetato o AAC) y utilizando DMAC y cloruro de cloroacetilo (también llamado CAC), EP 0 640 067 (procedimiento de preparación del ioversol a partir de un compuesto distinto del AATI). Otros describen los procedimientos de purificación de estos compuestos: EP 0 618 836, EP 0 646 021, EP 0 863 782, EP 1 551 522, EP 0 700 377, EP 0 470 247, EP 0 907 395, EP 0 515 480.

10

[0012] Otras patentes describen algunas partes de esta síntesis: EP 2 281 807 y EP 2 277 846.

15

[0013] La presente invención tiene por objeto proporcionar un procedimiento de preparación de productos organo-yodados, y más en particular de intermedios de síntesis del medio de contraste yodado ioversol, que permita paliar los inconvenientes mencionados anteriormente.

20

[0014] La presente invención también tiene por objeto proporcionar un procedimiento de preparación de compuestos organo-yodados aplicable a escala industrial, en particular un procedimiento seguro, rápido, económico y aceptable desde el punto de vista medioambiental.

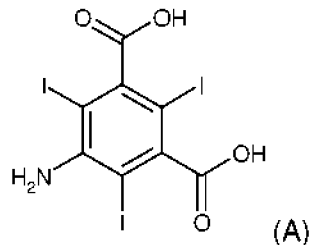
25

[0015] La presente invención tiene por objeto proporcionar un procedimiento de preparación de compuestos organo-yodados intermedios de síntesis del medio de contraste yodado ioversol que presenten un buen rendimiento, y en particular un mejor rendimiento en relación con los procedimientos conocidos.

[0016] Así, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de microcápsulas sólidas que comprende las etapas siguientes:

30

a) acilación del ácido 2,4,6-triyodo-5-aminoftálico de fórmula (A) siguiente:



35

para obtener un compuesto intermedio Ya;
a continuación

b) cloruración del compuesto intermedio Ya para obtener un compuesto intermedio organo-yodado Yb; a continuación

40

c) amidificación del compuesto intermedio organo-yodado Yb, en presencia de una base inorgánica, para obtener un compuesto intermedio Yc;

a continuación

d) desprotección del compuesto intermedio Yc,

las etapas a), b), c) y d) se realizan sin aislamiento de los compuestos Ya e Yc.

45

[0017] De forma sorprendente, los inventores han implementado un procedimiento monotopo que permite realizar las etapas a) de acilación, b) de cloruración, c) de amidificación y d) de desprotección sin necesidad de aislamiento de los compuestos intermedios Ya e Yc. La acilación del AATI se realiza entonces y es seguida directamente por la cloruración de dicho AATI acilado sin aislamiento del compuesto intermedio Ya, seguida a su vez de una amidificación del compuesto Yb, preferiblemente sin purificación del compuesto intermedio Yb y de la desprotección del compuesto Yc sin aislamiento del compuesto intermedio Yc.

50

[0018] La sucesión de las etapas a) de acilación, b) de cloruración, c) de amidificación y d) de desprotección tal como según la invención se realiza preferentemente en un mismo medio de reacción, y corresponde por tanto a un encadenamiento monotópico (también llamado «one pot» en inglés).

55

[0019] El procedimiento de preparación según la invención permite ventajosamente evitar las etapas de

separación y de purificación de los compuestos intermedios como los compuestos intermedios de síntesis Ya e Yc: el uso de disolventes de precipitación o de lavado se reduce o se evita, así como el tratamiento de las aguas madres correspondientes. El procedimiento de preparación según la invención es, por tanto, más económico, más rápido y más respetuoso con el medio ambiente.

5

[0020] Generalmente, el procedimiento está libre de la adición de un no solvente del compuesto intermedio Ya durante la etapa a) y entre las etapas a) y b). Por «no solvente del compuesto intermedio» se entiende un disolvente donde el compuesto intermedio no es soluble (solubilidad inferior a 0,1 g/L, incluso 0,01 g/L, a 25°C) y que es susceptible de inducir la precipitación del compuesto intermedio cuando el no solvente se introduce en el medio de reacción. Una solución acuosa, como el agua, es un ejemplo de no solvente del compuesto intermedio Ya.

10

[0021] El disolvente de la etapa a) incluye dimetilacetamida, el proceso puede incluir, entre las etapas a) y b), la adición de un disolvente del compuesto intermedio Ya al medio de reacción obtenido al final de la etapa a), con el fin de fluidificarlo. De hecho, la siguiente etapa b), que se realiza en presencia de un agente clorurante, a menudo conduce a la formación de complejos de Vilsmeier entre el agente clorurante y la dimetilacetamida, que pueden espesar el medio de reacción al cristalizar. Este disolvente del compuesto intermedio Yb es típicamente uno de los disolventes descritos a continuación (preferiblemente aquellos sin función de amida) para las etapas a), b), c) y/o d), y es preferiblemente carbonato de propileno.

15

20 **[0022]**

El procedimiento puede comprender, al final de la etapa b):

- la adición de un no solvente del compuesto intermedio Yb en el medio de reacción obtenido al final de la etapa b), por lo que el compuesto intermedio Yb precipita en el medio de reacción y se obtiene un medio de reacción que comprende una fase líquida y un precipitado,

25

- la separación del precipitado y de la fase líquida, por ejemplo por filtración, decantación o centrifugación, y
- la disolución del precipitado en un disolvente del compuesto intermedio Yb para obtener una solución que es la utilizada para implementar la etapa c).

El no solvente del compuesto intermedio Yb es generalmente una solución acuosa, preferentemente una solución acuosa de acetato de ión metálico alcalino, tal como el acetato de sodio. El disolvente del compuesto intermedio Yb es típicamente uno de los disolventes descritos a continuación para las etapas a), b), c) y/o d).

30

[0023] El procedimiento está preferentemente exento de purificación del compuesto intermedio Yb. Típicamente, cuando se implementan las tres etapas de adición de un no solvente/de separación del precipitado/de disolución del precipitado, el precipitado no sufre ninguna purificación entre la separación del precipitado y de la fase líquida y su disolución en un disolvente del compuesto intermedio Yb, y en particular ninguna recristalización. El procedimiento según la invención es aplicable a escala industrial y permite obtener rendimientos acumulados de al menos 80% para el encadenamiento monotopo de las etapas a), b), c) y d).

35

40 **[0024]**

El procedimiento de preparación tal como se define en la invención también tiene la ventaja de generar intermediarios solubles (por "solubles" se entiende que el procedimiento no genera cristales).

[Definiciones]

45 **[0025]**

El procedimiento descrito en la presente solicitud comprende un encadenamiento, preferentemente monotopo:

- de las etapas a) y b) donde el compuesto intermedio Ya resultante de la acilación (etapa a)) no se aísla antes de proceder a la cloruración (etapa b)), y/o

50

- de las etapas b) y c) donde el compuesto intermedio Yb resultante de la cloruración (etapa b)) no se purifica antes de proceder a la amidificación (etapa c)), y/o

- de las etapas c) y d) donde el compuesto intermedio Yc resultante de la amidificación (etapa c)) no se aísla antes de proceder a la desprotección (etapa d)).

55 **[0026]**

En una realización, en el proceso,

- el compuesto intermedio Ya resultante de la acilación (etapa a)) no está aislado antes de proceder a la cloruración (etapa b)),

60

- el compuesto intermedio Yb resultante de la cloruración (etapa b)) no se purifica antes de proceder a la amidificación (etapa c)), y

- el compuesto intermedio Yc resultante de la amidificación (etapa c)) no está aislado antes de proceder a la desprotección (etapa d)).

[0027] En una realización, en el procedimiento:

65

- el compuesto intermedio Ya resultante de la acilación (etapa a)) no se separa del medio de reacción obtenido al final de la etapa a) antes de proceder a la cloruración (etapa b)),
 - el compuesto intermedio Yb no se separa del compuesto intermedio Ya eventualmente presente en el medio de reacción al final de la etapa b) antes de proceder a la etapa de amidificación (etapa c)), y
- 5 - el compuesto intermedio Yc resultante de la amidificación (etapa c)) no se separa del medio de reacción obtenido al final de la etapa c) antes de proceder a la desprotección (etapa d)).

[0028] Un procedimiento de preparación o un encadenamiento de reacciones monotópicas es un procedimiento/encadenamiento donde un intermediario de síntesis, por ejemplo el AATI, sufre varias reacciones
 10 sucesivas y/o simultáneas en su medio de reacción, evitando las etapas de separación y de purificación de los compuestos intermedios (procedimiento sin separación y purificación de los compuestos intermedios Ya e Yc, y preferentemente sin purificación del compuesto intermedio Yb).

[0029] Por compuesto "organo-iodado" se entiende un compuesto orgánico que comprende al menos un átomo
 15 de carbono y al menos un átomo de yodo, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de yodo, preferentemente 3. Dicho compuesto orgánico comprende eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, halógeno o una combinación de estos átomos. Preferentemente, el compuesto organo-yodado comprende uno o varios átomos de hidrógeno (compuesto hidrocarbonado), de oxígeno, de nitrógeno y eventualmente de cloro.

[0030] Por "acilación" se entiende una reacción química durante la cual se añade un grupo acil a un compuesto
 20 orgánico como el AATI, por la acción de un agente acilante.

[0031] Por "cloruración", también llamada cloración, se entiende la sustitución de un átomo y/o un grupo de
 25 átomos de un compuesto orgánico por un átomo de cloro, preferiblemente la sustitución de un grupo hidroxilo (-OH) por un átomo de cloro (-Cl), por la acción de un agente clorurante o clorante, más preferiblemente la doble sustitución de los grupos hidroxilo (-OH) presentes en dos funciones de ácidos carboxílicos por un átomo de cloro (-Cl).

[0032] Por "amidificación", también llamada "amidación" en inglés, se entiende la combinación de una amina
 30 con un grupo químico de un compuesto.

[0033] Por "desprotección", se entiende la eliminación, típicamente por un agente desprotector, de un grupo
 funcional introducido en la molécula a partir de una función química para enmascarar la totalidad o parte de su reactividad.

[0034] Según la presente invención, la expresión «medio de reacción» designa el medio donde tienen lugar las
 35 etapas a) de acilación, b) de cloruración, c) de amidificación y d) de desprotección. Según una realización, dicho medio de reacción comprende al menos un disolvente y al menos un reactivo como el AATI y/o un agente acilante y/o un agente clorurante y/o una amina y/o un agente desprotector.

[0035] Por «aislamiento» se designa:

- la separación de un compuesto intermedio Ya, Yb y/o Yc del otro (s) compuesto (s) organo-yodado (s) eventualmente presente(s) en el medio de reacción,
- incluso la separación de un compuesto intermedio Ya, Yb y/o Yc del medio de reacción,

45 eventualmente seguida de su(s) purificación(es). Los procedimientos de separación y/o de purificación de un compuesto organo-yodado son conocidos por el experto en la materia. Pueden citarse, por ejemplo, la filtración, la cromatografía (por ejemplo, sobre sílice injertada o no), la centrifugación, la extracción por disolvente, la cristalización, la adsorción (por ejemplo, sobre carbón) y la destilación. El procedimiento según la invención está exento de una etapa
 50 de separación del compuesto intermedio Ya del medio de reacción obtenido al final de la etapa a) y de una etapa de separación del compuesto intermedio Yc del medio de reacción obtenido al final de la etapa c). El proceso generalmente está libre de filtración del compuesto Ya entre las etapas a) y b) (sin separación del compuesto Ya) y/o generalmente está libre de filtración del compuesto Yc entre las etapas c) y d) (sin separación del compuesto Yc). A continuación se dan ejemplos de no separación de un compuesto intermedio Ya, Yb y/o Yc de otro(s) compuesto(s)
 55 organo-yodado(s):

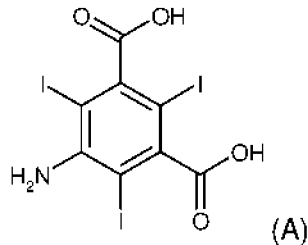
- al final de la etapa a), el compuesto intermedio Ya no se separa del AATI eventualmente presente en el medio de reacción al final de la etapa a), y/o
- al final de la etapa b), el compuesto intermedio Yb no se separa del compuesto intermedio Ya eventualmente presente
 60 en el medio de reacción al final de la etapa b), y/o
- al final de la etapa c), el compuesto intermedio Yc no se separa del compuesto intermedio Yb eventualmente presente en el medio de reacción al final de la etapa c).

Procedimiento de preparación de un compuesto organo-yodado

65

[0036] Según una realización, las etapas a) de acilación, b) de cloruración, c) de amidificación y d) de desprotección del procedimiento según la invención se realizan sin aislamiento de los compuestos Ya e Yc en un solo reactor o en varios reactores, preferiblemente en un solo reactor.

5 **[0037]** Según una realización, la etapa a) de acilación del ácido 2,4,6-triiodo-5-aminoftálico de fórmula (A) siguiente:

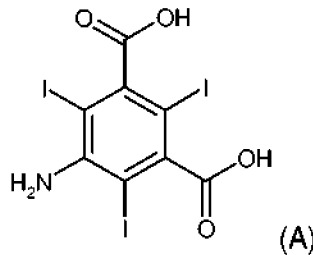


10 es realizada por un cloruro de acilo, preferentemente por el cloruro de cloroacetilo (CAC) o el cloruro de acetoxiacetilo (AAC), más preferentemente por el cloruro de acetoxiacetilo.

El AAC tiene la ventaja de no ser considerado un compuesto tóxico y cancerígeno, mutágeno o tóxico para la reproducción (CMR) y actúa muy rápidamente como agente acilante.

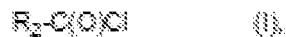
15 **[0038]** Según una realización particular, el procedimiento según la invención comprende las etapas siguientes:

a) acilación del ácido 2,4,6-triiodo-5-aminoftálico de fórmula (A) siguiente:



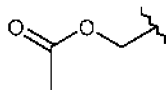
20

por un compuesto de fórmula general (I) siguiente:



25

R₂ es un grupo -CH₂-GP donde GP es un grupo que parte elegido entre un halogenuro, un acetato, un mesilato, un tosilato y un triflato, siendo R₂ preferentemente elegido entre -CH₂Cl y

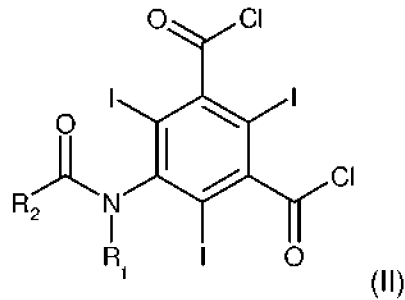


30

para obtener un compuesto intermedio Ya;
a continuación

b) cloruración del compuesto intermedio Ya para obtener un compuesto intermedio organo-yodado Yb de fórmula general (II) siguiente:

35



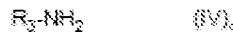
R₁ siendo H o un grupo metilo, preferentemente H, y
Siendo R₂ tal como se ha definido anteriormente, a continuación

5

c) amidificación del compuesto intermedio organo-yodado Yb, en presencia de una base inorgánica, para obtener un compuesto intermedio Yc;
a continuación

10 d) desprotección del compuesto intermedio Yc,
las etapas a), b), c) y d) se realizan sin aislamiento de los compuestos intermedios Ya y Yc.

[0039] La etapa c) se realiza generalmente en presencia de una amina de fórmula (IV):

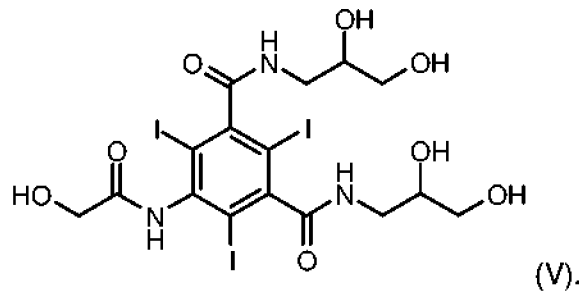


15

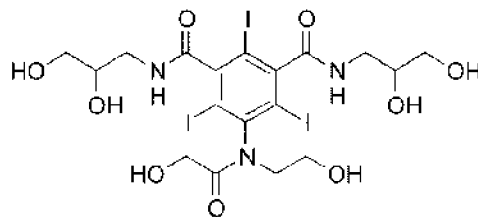
donde R₃ representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, en particular de 2, 3 o 4 átomos de carbono, siendo dicho grupo alquilo eventualmente sustituido por uno o varios grupos hidroxilo, preferentemente dos grupos hidroxilo, o una sal de éste. La amina preferida es el aminopropanodiol.

20 **[0040]** Preferentemente, la cantidad de amina de fórmula (IV) utilizada durante la etapa c) es tal que la relación molar de la amina de fórmula (IV) con respecto a la AATI utilizada durante la etapa a) es de 1,5 a 4,0, especialmente de 1,8 a 3,0, y preferentemente de 2,0 a 2,3.

25 **[0041]** El compuesto organo-yodado Yd obtenido al final de la etapa d), preferiblemente el compuesto de fórmula general (V) tal como se define a continuación, es útil como intermediario de síntesis del medio de contraste ioversol.



30 El ioversol se vende bajo la marca Optiject® u Optiray® y tiene la fórmula química siguiente:



35 **[0042]** Según una realización, las etapas a), b), c) y/o d) se realizan en presencia de un disolvente aprotico y polar.

[0043] Según una realización, las etapas a), b), c) y/o d) se realizan en presencia de al menos un disolvente elegido entre el grupo constituido por la dimetilacetamida, el carbonato de propileno, el acetonitrilo y el tetrahidrofurano

o una mezcla de estos. Preferiblemente, el disolvente incluye una mezcla de dimetilacetamida y carbonato de propileno. En particular, por las razones detalladas anteriormente, es ventajoso que el disolvente de la etapa b) sea una mezcla de carbonato de propileno y dimetilacetamida.

5 **[0044]** Según una realización preferida:

- el disolvente de la etapa a) es dimetilacetamida, y/o
- el disolvente de la etapa b) es una mezcla de carbonato de propileno y de dimetilacetamida, y/o
- el disolvente de la etapa c) y/o de la etapa d) es una mezcla de dimetilacetamida y de una solución acuosa.

10

[0045] Las etapas a), b), c) y d) se realizan preferentemente de manera monotópica, la etapa b) se realiza en el medio de reacción resultante de la etapa a), la etapa c) se realiza en el medio de reacción resultante de la etapa b) y la etapa d) se realiza en el medio de reacción resultante de la etapa c); el(los) disolvente(s) utilizado(s) así como su(s) cantidad(s) son, por lo tanto, preferentemente idénticos. Según una forma de realización, en la etapa b), uno o varios disolventes pueden añadirse a los utilizados en la etapa a) y/o en la etapa c), uno o varios disolventes pueden añadirse a los utilizados en la etapa b) y/o en la etapa d), uno o varios disolventes pueden añadirse a los utilizados en la etapa c).

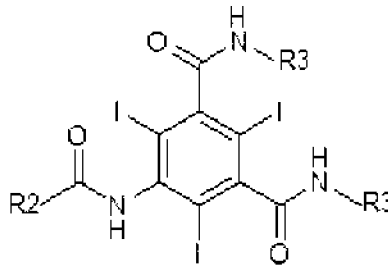
15

[0046] Según otra realización, la relación, en litros por kilogramo, entre la cantidad de disolvente (en litros) y la cantidad de ácido 2,4,6-triiodo-5-aminofáltico (en kg) está comprendida entre 5: 1 y 1: 1, preferiblemente de 3: 1 o 2,5: 1. Tales ratios permiten ventajosamente disolver la totalidad del compuesto intermedio Yb, lo que permite optimizar las etapas c) y d) posteriores.

20

[0047] Generalmente, el compuesto organo-yodado obtenido al final de la etapa d) tiene la fórmula (VI) siguiente:

25



donde R_2 y R_3 son tal como se define anteriormente.

30

[0048] Las etapas a), b), c) y d) pueden eventualmente ser seguidas por una etapa e) de alquilación del compuesto obtenido al final de la etapa d) con un agente alquilante, en particular el óxido de etileno o un agente alquilante de fórmula (VII):



35

donde:

- R_4 representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, en particular de 2, 3 o 4 átomos de carbono, siendo dicho grupo alquilo eventualmente sustituido por uno o varios grupos hidroxilo, y
- GP' es un grupo que parte, especialmente elegido entre un haluro, un mesilato, un tosilato y un triflato,

El agente alquilante es típicamente 2-cloroetanol o óxido de etileno, y la etapa e) conduce a la formación de ioversol.

45

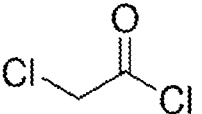
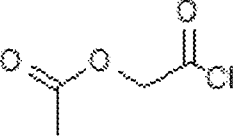
[0049] Las realizaciones descritas a continuación para cada una de las etapas a) a d) pueden combinarse entre sí.

Etapa a) de acilación

50

[0050] Según una realización, la acilación de la etapa a) se realiza en presencia de un agente acilante elegido entre cloruro de cloroacetilo y cloruro de acetoxiacetilo.

[0051] Estos agentes acilantes tienen las fórmulas químicas siguientes:

Nombre del agente acilante	Número CAS	Fórmula química
Cloruro de cloroacetilo	79-04-9	
Cloruro de acetoxiacetilo	13831-31-7	

[0052] Según una realización, la acilación de la etapa a) se realiza en presencia de un agente acilante, preferiblemente un cloruro de acil, presente en una cantidad comprendida entre 1 y 1,5 equivalentes molares con respecto a la cantidad de ácido 2,4,6-triyodo-5-aminoftálico; preferiblemente entre 1,1 y 1,3, por ejemplo 1,1 o 1,3 5 equivalente molar con respecto a la cantidad de ácido 2,4,6-triyodo-5-aminoftálico.

Etapa b) de cloruración

[0053] Según una realización, la cloruración de la etapa b) se efectúa en presencia de un agente clorurante 10 elegido entre el grupo constituido por el cloruro de tionilo, el oxiclورو de fósforo, el tricloruro de fósforo, el cloruro de oxalilo, el pentacloruro de fósforo, el dicloruro de metanoilo y una mezcla de estos. Según una realización, la cloruración de la etapa b) se efectúa en presencia de un reactivo elegido entre el grupo constituido por el cloruro de tionilo, el tricloruro de fósforo, el pentacloruro de fósforo y una mezcla de estos. Preferentemente, el agente clorurante 15 es el cloruro de tionilo, ya que los derivados fosforados mencionados anteriormente generan sales de fosfato que son más contaminantes y cuya eliminación complica el proceso.

[0054] Según una realización particular, la cantidad de agente clorurante está comprendida entre 2 y 6 20 equivalentes molares con respecto a la cantidad de ácido 2,4,6-triyodo-5-aminoftálico, preferentemente comprendida entre 2,5 y 5 equivalentes, más preferentemente entre 3 y 5 equivalentes, por ejemplo 3,5 o 5 equivalentes, aún más preferentemente entre 3,2 y 4 equivalentes, con respecto a la cantidad de ácido 2,4,6-triyodo-5-aminoftálico.

[0055] Según una realización, la etapa a) se realiza durante una duración de 2 a 70 horas, preferiblemente de 2 a 24 horas; y/o la etapa b) se realiza durante una duración de 2 a 22 horas, preferiblemente de 4 a 12 horas.

[0056] La etapa a) se realiza típicamente a una temperatura de 10 a 70 °C, preferentemente de 15 a 60 °C, 25 aún más preferentemente de 30 a 60 °C, especialmente de 45 a 55 °C, por ejemplo a 50 °C. Cuando la temperatura es demasiado baja, disminuye el rendimiento de la etapa a), y por lo tanto del proceso, y cuando es demasiado alta, hay generación de más impurezas, por lo tanto disminución de la pureza. Los rangos de temperatura anteriores son 30 óptimos para reducir la aparición de ciertas impurezas a la vez que se mantiene un tiempo de reacción económicamente aceptable.

[0057] La etapa b) se realiza preferentemente a una temperatura de -15 a 30°C, preferentemente de -10 a 10°C, aún más preferentemente de 0 a 10°C.

35 *Etapa c) de amidificación*

[0058] Según una realización, la amidificación de la etapa c) se realiza en presencia de aminopropanodiol (también llamada APD).

[0059] La amidificación de la etapa c) se realiza en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, sosa 40 (NaOH). Las bases inorgánicas suelen ser menos tóxicas que algunas bases orgánicas como la trietilamina. Además, el uso de una base orgánica que incluye una función de amina requiere la adición de una etapa de eliminación de la sal de amonio formada a partir de esta base orgánica, lo que complica el procedimiento y hace que sea difícil implementar el procedimiento sin aislar el compuesto intermedio Yc. El uso de base inorgánica como NaOH genera 45 sales, como NaCl, que son menos solubles en el medio de reacción obtenido al final de la etapa b) y, por lo tanto, serán más fácilmente eliminables del medio de reacción.

[0060] La etapa c) se implementa generalmente en presencia de una solución acuosa, típicamente una solución 50 acuosa de una base inorgánica, como una solución acuosa de NaOH. Había un prejuicio técnico en implementar la etapa c) en presencia de una solución acuosa, porque el experto en la materia habría esperado la degradación de las funciones de cloruro de acil del compuesto intermedio Yb en presencia de tal solución, degradación que conduciría a reformar el compuesto intermedio Ya. Se sabe que el agua es perjudicial para la amidificación a partir de un cloruro de acilo.

[0061] La etapa c) se realiza generalmente a una temperatura de 5 a 30°C, preferentemente de 5 a 20°C, aún más preferentemente de 5 a 15°C. Dichas temperaturas permiten, en particular, reducir el contenido de impurezas polares (por ejemplo, impurezas monoamidificadas).

5

Etapa d) de desprotección

[0062] El experto en la materia es capaz de determinar, a la vista de sus conocimientos generales ilustrados por el libro "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" de Wiley (ISBN-13: 978-0471697541) cómo desproteger según la naturaleza del grupo protector y, por lo tanto, del agente acilante utilizado en la etapa a).

10

[0063] Según una realización, la desprotección de la etapa d) se efectúa primero añadiendo una base y después añadiendo un ácido. Preferentemente, se utilizará una base elegida entre las bases orgánicas o las bases inorgánicas. Más preferiblemente, se utilizará una base orgánica elegida entre una mezcla de trietilamina y metanol, una mezcla de piridina y agua y sus mezclas. Más preferiblemente, se utilizará una base inorgánica elegida entre sosa, amoníaco acuoso, una mezcla de amoníaco y tolueno, carbonato de potasio (K₂CO₃), una mezcla de hidracina y metanol y sus mezclas. Preferentemente, se utilizará un ácido inorgánico. Más preferiblemente, se utilizará un ácido inorgánico elegido entre ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y sus mezclas.

15

[0064] Según una realización, la desprotección de la etapa d) se realiza primero añadiendo una base y a continuación añadiendo un ácido seguido de la adición de un disolvente. El disolvente se elige preferentemente entre el isopropanol, el etanol, el metanol y sus mezclas, más preferentemente el isopropanol, el etanol y sus mezclas.

20

[0065] Según una realización, la desprotección de la etapa d) se realiza primero mediante la adición de una base como una base inorgánica, típicamente una mezcla de sosa y agua, y a continuación mediante la adición de un ácido como un ácido inorgánico como el ácido clorhídrico, eventualmente seguido por la adición de isopropanol. Esta realización es especialmente adecuada cuando el agente acilante de la etapa a) era el cloruro de acetoxiacetilo. De este modo, se desprotege el grupo acetilo en el compuesto obtenido en la etapa c). Preferiblemente, la desprotección de la etapa d) se realiza a una temperatura de 15 a 70°C, preferiblemente de 20 a 60°C, aún más preferiblemente de 30 a 55°C.

25

30

[0066] Cuando el cloruro de cloroacetilo se utiliza como agente acilante en la etapa a), la desprotección de la etapa d) se lleva a cabo por

35 - adición de una solución acuosa ácida, tal como una solución acuosa de ácido clorhídrico, típicamente hasta un pH de 3,0 a 4,5, puesta a presión a una presión de 1,05 a 1,5 bares, por ejemplo 1,2 bares y calentamiento a una temperatura comprendida entre 110 y 130°C, y del pH del medio de reacción entre 3,0 y 4,5 por adición de una base, por ejemplo de sosa, a continuación

40 - adición de una base, por ejemplo una solución acuosa de NaOH, hasta que el pH del medio de reacción alcance de 4,5 a 5,5.

[0067] Los ejemplos que figuran a continuación se presentan a título ilustrativo y no son limitativos de la invención.

45 EJEMPLOS

[0068] Por "V" se entiende designar una relación volumétrica, es decir, el volumen de un reactivo o de un disolvente en relación con un 1 kg de AATI.

50 **[0069]** Por «eq.», se entiende designar un número de equivalente molar, es decir, la relación entre el número de moles de un reactivo y el número de moles de la AATI.

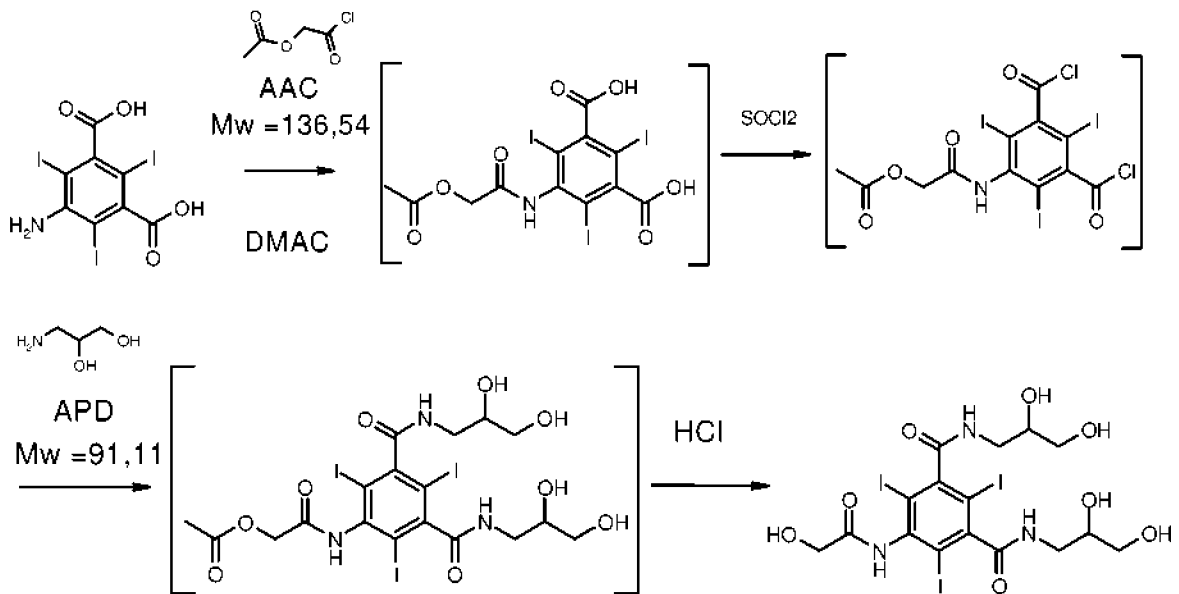
Ejemplo 1: Síntesis según la invención de un intermediario de síntesis de ioversol

55 **[0070]**

Esquema de síntesis

- MP602 a partir de AATI

60



Etapa de acilación:

5 [0071] El 2-cloro-2-oxoetil acetato también llamado AAC (281g, 1.15 eq.) se disuelve en dimetilacetamida (DMAC) (1.35L) y el AATI (1kg, 1.0 eq.) se añade gradualmente a 50°C. La mezcla de reacción se mezcla durante 6 horas a 50 °C. Se añade carbonato de propileno (1.15L) y la reacción se enfría a 5°C.

Etapa de cloruración:

10

[0072] El cloruro de tionilo SOCl_2 (745 g, 3.5 eq.) se vierte a 5 °C durante 2 horas y el medio de reacción se mezcla de 5 h a 5 °C.

[0073]

15 El medio de reacción se vierte en una solución acuosa de acetato de sodio (AcONa) para precipitar el intermedio de síntesis «DiCOA like». La suspensión se filtra y la parte sólida se vuelve a disolver en DMAC (1,5 mL) para obtener una solución.

Etapa de almidonamiento:

20 [0074]

Se vierte en la solución una mezcla de aminopropanodiol (APD) (359 g, 2.2 eq.) y una solución acuosa de sosa (NaOH) al 30% (359 ml) durante 6 horas. Se mezcla el medio de reacción durante 2 horas a 12,5 °C.

Etapa de desprotección:

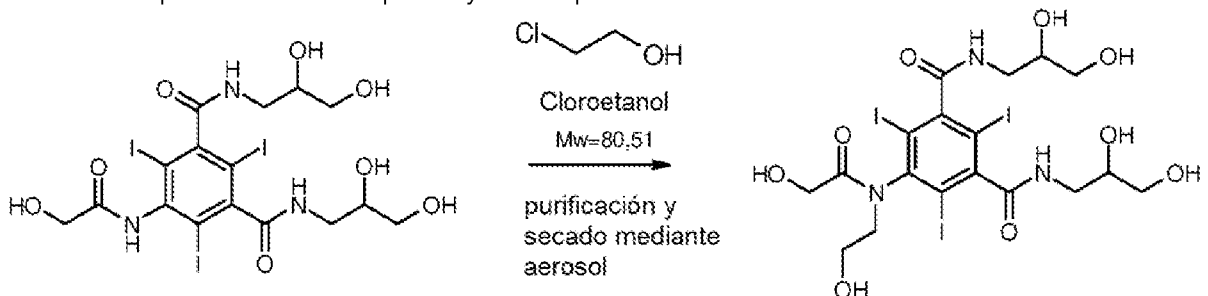
25 [0075]

Se añade agua (1L) y una solución acuosa de sosa (NaOH) 30% (359 ml) a 50°C durante 2h30. A continuación, se añade ácido clorhídrico (HCl) al 37% (900 ml) a 50 °C y la reacción se enfría a 5 °C. La suspensión se filtra, se lava con una mezcla de isopropanol (IPA)/agua y se seca. El rendimiento obtenido es del 83% y la pureza obtenida es del 99%.

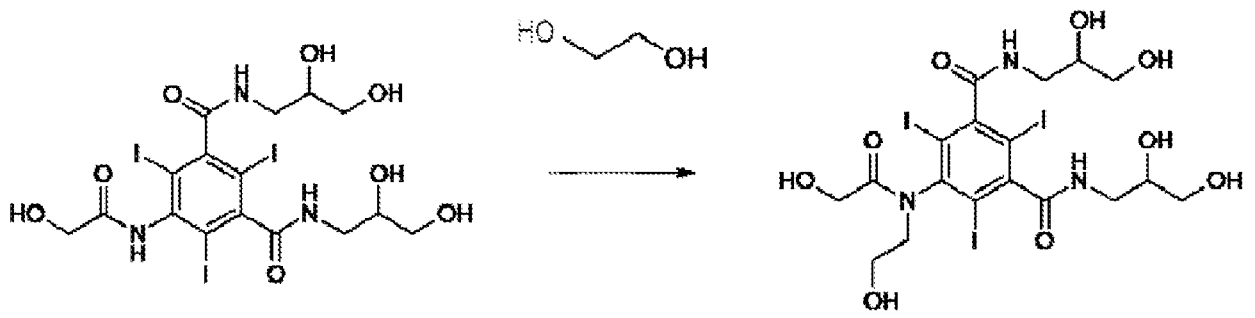
30 **Ejemplo 2: síntesis de ioversol a partir del intermedio de síntesis obtenido según la invención**

[0076]

El compuesto obtenido en el ejemplo 1 se alquila posteriormente utilizando 2-cloroetanol u óxido de etileno. El compuesto resultante se purifica y se seca para obtener ioversol.



0



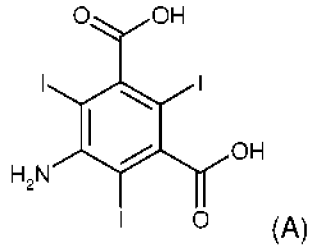
MP 602
Mw = 763,07

loversol
Mw=807,12

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de microcápsulas sólidas que comprende las etapas siguientes:

5 a) acilación del ácido 2,4,6-triyodo-5-aminoftálico de fórmula (A) siguiente:



10 para obtener un compuesto intermedio Ya;
a continuación

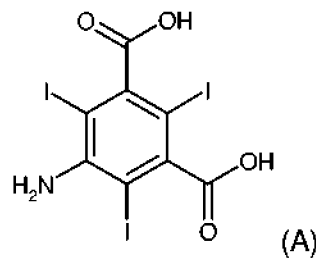
b) cloruración del compuesto intermedio Ya para obtener un compuesto intermedio organo-yodado Yb; a continuación

15 c) amidificación del compuesto intermedio organo-yodado Yb, en presencia de una base inorgánica, para obtener un compuesto intermedio Yc;
a continuación

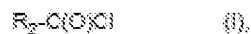
d) desprotección del compuesto intermedio Yc;
las etapas a), b), c) y d) se realizan sin aislamiento de los compuestos Ya e Yc.

20 2. Procedimiento según la reivindicación 1 que comprende las etapas siguientes:

a) acilación del ácido 2,4,6-triyodo-5-aminoftálico de fórmula (A) siguiente:

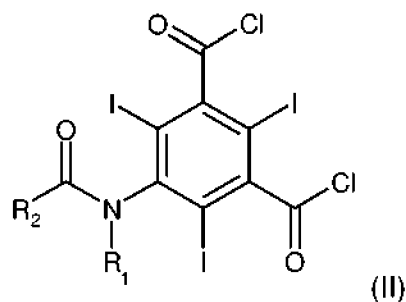


25 por un compuesto de fórmula general (I) siguiente:



30 R_2 siendo un grupo $-CH_2-GP$ donde GP es un grupo que parte elegido entre un halogenuro, un acetato, un mesilato, un tosilato y un triflato,
para obtener un compuesto intermedio Ya;
a continuación

35 b) cloruración del compuesto intermedio Ya para obtener un compuesto intermedio organo-yodado Yb de fórmula general (II) siguiente:



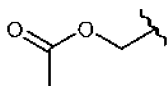
R₁ siendo H o un grupo metilo, preferentemente H, y
Siendo R₂ tal como se ha definido anteriormente,
a continuación

5

c) amidificación del compuesto intermedio organo-yodado Yb, en presencia de una base inorgánica, para obtener un compuesto intermedio Yc;
a continuación

10 d) desprotección del compuesto intermedio Yc,
las etapas a), b), c) y d) se realizan sin aislamiento de los compuestos Ya e Yc.

3. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1 o 2, donde R₂ se elige entre -CH₂Cl y



15

4. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde las etapas a), b), c) y d) se realizan sin purificación del compuesto intermedio Yb.

5. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, sin adición de un no
20 solvente del compuesto intermedio Ya durante la etapa a) y entre las etapas a) y b).

6. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde las etapas a), b) c) y d) se realizan en un solo reactor.

25 7. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde las etapas a), b), c) y d) se realizan en presencia de al menos un disolvente elegido entre el grupo que consiste en dimetilacetamida, carbonato de propileno, acetonitrilo y tetrahidrofurano o una mezcla de estos.

8. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el disolvente
30 de la etapa b) es una mezcla de carbonato de propileno y dimetilacetamida.

9. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la etapa c) se implementa en presencia de una solución acuosa, en particular una solución acuosa de una base inorgánica, preferiblemente una solución acuosa de NaOH.

35

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde:

- el disolvente de la etapa a) es dimetilacetamida, y/o
- el disolvente de la etapa c) y/o de la etapa d) es una mezcla de dimetilacetamida y de una solución acuosa.

40

11. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cloruración de la etapa b) se realiza en presencia de un agente clorurante elegido entre el grupo constituido por cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo, dicloruro de metanoilo y una mezcla de estos.

45

12. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, al final de la etapa b):

50

- la adición de un no solvente del compuesto intermedio Yb en el medio de reacción obtenido al final de la etapa b), por lo que el compuesto intermedio Yb precipita en el medio de reacción y se obtiene un medio de reacción que comprende una fase líquida y un precipitado,
- la separación del precipitado y de la fase líquida, a continuación
- la disolución del precipitado en un disolvente del compuesto intermedio Yb para obtener una solución que se utiliza para implementar la etapa c).

55

13. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la amidificación de la etapa c) se realiza con aminopropanodiol.

60

14. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la desprotección de la etapa d) se realiza con sosa, ácido clorhídrico o una mezcla de estos.