



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **327489**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.

*C07C 237/46 (2006.01)*

*C07C 231/12 (2006.01)*

*A61K 49/04 (2006.01)*

**Patentstyret**

|      |                       |                                                                                                                |      |                           |                              |
|------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------|------------------------------|
| (21) | Søknadsnr             | 19995675                                                                                                       | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 1998.05.22<br>PCT/GB98/01488 |
| (22) | Inng.dag              | 1999.11.19                                                                                                     | (85) | Videreføringsdag          | 1999.11.19                   |
| (24) | Løpedag               | 1998.05.22                                                                                                     | (30) | Prioritet                 | 1997.05.23, GB, 9710725      |
| (41) | Alm.tilgj             | 1999.11.19                                                                                                     |      |                           |                              |
| (45) | Meddelt               | 2009.07.13                                                                                                     |      |                           |                              |
| (73) | Innehaver             | GE Healthcare AS, Postboks 4220 Nydalen, 0401 OSLO                                                             |      |                           |                              |
| (72) | Oppfinner             | Dick Malthé-Sørenssen, 4510 SPANGEREID<br>Ole Magne Homestad, 4510 SPANGEREID<br>Britt Sterud, 4510 SPANGEREID |      |                           |                              |
| (74) | Fullmektig            | GE Healthcare AS v/Anders Christian Aaby, Postboks 4220 Nydalen, 0401 OSLO                                     |      |                           |                              |
| (54) | Benevnelse            | <b>Fremstilling av trijodbensen forbindelser</b>                                                               |      |                           |                              |
| (56) | Anførte publikasjoner | Ingen                                                                                                          |      |                           |                              |
| (57) | Sammendrag            |                                                                                                                |      |                           |                              |

Oppfinnelsen beskriver en forbedret prosess for fremstilling av en forbindelse som inneholder en 2,4,6-trijodert benzenring, der den nevnte prosessen omfatter å reagere en 2,4,6-usubstituert 5-amino-benzosyre, eller et derivat av denne, med et joderingsmiddel i form av et jodhalogenid i et vandig reaksjonsmedium, karakterisert ved at joderingsmiddelet tilsettes til et vandig medium som inneholder 5-amino-benzosyren eller derivatet i to forskjellige temperaturområder: (A) en eller flere primærporsjoner av middelet blir tilsatt ved en temperatur i området 40-70 °C, og deretter blir en eller flere sekundærporsjoner av middelet tilsatt ved en temperatur i området 75-95 °C, eller (B) en eller flere primærporsjoner av middelet blir tilsatt ved en temperatur i området 75-95 °C, og deretter blir en eller flere sekundærporsjoner av middelet tilsatt ved en temperatur i området 60-70 °C.

### FREMSTILLING AV TRIJODBENZEN-FORBINDELSER

Oppfinnelsen vedrører prosesser for fremstilling av joderte kontrastmidler til røntgenbehandling, og særlig viktige mellomstadier til disse, særskilt 2,4,6-trijod-5-amino-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-isofthalamid.

Bruk i røntgenavbildning, f.eks. datatomografi, av joderte forbindelser som kontrastmidler er velkjent. Slike forbindelser inneholder generelt en eller to trijoderte benzenringer, og eksempler på slike forbindelser omfatter iohexol, iopentol, iodixanol, iopamidol og ioversol. Forbindelser som inneholder en enkelt jodert benzenring blir ofte omtalt som monomerer, mens forbindelser som inneholder to joderte benzenringer blir betegnet som dimerer.

For at de joderte kontrastmidlene skal være løselige i vann, blir benzenringen videre substituert med solubiliserende grupper, f.eks. karboksylgrupper, hydroksylerte N- eller C-substituterte amidgrupper eller hydroksyalkylgrupper.

Den industrielle fremstillingen av disse joderte kontrastmidlene omfatter fremstilling av en kjemisk legemiddelsubstans som deretter formuleres i et legemiddelprodukt. Legemiddelsubstansen fremstilles vanligvis ved flertrinns syntese, og blir deretter grundig rensset før formuleringen. I hvert av syntesetrinnene er det viktig å optimere utbyttet og minimere urenheter, og i trinn hvor det benyttes kostbare reagenser er det særlig viktig å optimere bruken av de aktuelle reagensene. Reagensene som brukes ved jodering er kostbare, og følgelig er trijoderingen av den aromatiske ringen et viktig trinn som generelt blir utført på et sent tidspunkt i den totale syntesen. I dette trinnet er det særlig viktig å få et høyt utbytte med få urenheter og minimalt spill av

joderingsmiddelet.

Ved flere joderte kontrastmidler omfatter joderingstrinnet å reagere en 2,4,6-usubstituert 5-amino-benzosyre eller en avledning av denne (en "5-AB") med et joddikloridsalt, f.eks. natriumjodklorid ( $\text{NaICl}_2$ ), i et vandig medium for å frembringe en 2,4,6-trijod-5-AB.

I samsvar med US-A-3145197 (Hoey) blir 5-AB typisk trijodert gjennom reaksjon med et betydelig overskudd av et joddikloridsalt i en vandig løsning av saltsyre. Ved denne fremgangsmåten blir 5-AB tilført det vandige reaksjonsmediet, og joderingsmiddelet blir deretter tilsatt i ett eller to partier.

I WO89/09766 og WO91/01296 (Mallinckrodt) blir det beskrevet en joderingsprosess der en forhåndspreparert løsning av en AB og en forhåndspreparert løsning av et joderingsmiddel blir tilsatt samtidig til et varmt (74-85 °C) reaksjonsmedium i porsjoner spredt over flere timer. Prosessene som beskrives omfatter over tolv tilsetninger av porsjoner av 5-AB og løsninger av joderingsmiddel.

Mallinckrodt-patentsøknadene beskriver dermed i hovedsak en prosess som går bort fra gradvis tilsetning av joderingsmiddelet til 5-AB og viser i stedet at 5-AB og joderingsmiddelet samlet skal tilsettes gradvis til reaksjonsblandingen.

Vi har nå funnet at sløsing med joderingsmiddelet kan reduseres, utbyttet av trijodert AB kan optimeres og en lav mengde urenheter, særlig når det gjelder azo-forbindelsene av det trijoderte produktet, kan oppnås dersom joderingsmiddelet blir tilsatt i to eller flere porsjoner til et reaksjonsmedium som omfatter AB, og temperaturen på reaksjonsmediet blir endret, fortrinnsvis øket, under joderingen.

Den foreliggende oppfinnelsen beskriver således en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse som inneholder en 2,4,6-trijodert 5-amino-1,3-

benzendikarboksylsyre eller derivat av denne, der den nevnte fremgangsmåten omfatter å reagere en 2,4,6-usubstituert 5-amino-benzosyre eller et derivat av denne med et jodhalogenid-joderingsmiddel i et vandig reaksjonsmedium, karakterisert ved at joderingsmiddelet tilsettes til et vandig medium som inneholder en 5-amino-benzosyre eller et derivat ved to forskjellige temperaturområder: (A) en eller flere primærporsjoner av middelet blir tilsatt ved en temperatur i området fra 40 til 70 °C, og deretter tilsettes en eller flere sekundærporsjoner av middelet ved en temperatur i området fra 75 til 95 °C, eller (B) en eller flere primærporsjoner av middelet blir tilsatt ved en temperatur i området fra 75 til 95 °C, og deretter tilsettes en eller flere sekundærporsjoner av middelet ved en temperatur på 60 til 70 °C.

Variant (A) av prosessen, der joderingsmiddelet først blir brukt ved den lavere temperaturen og deretter ved den høyere temperaturen, blir generelt foretrukket. Det er også å foretrekke at minst to porsjoner av middelet blir tilsatt i det første (primære) tilsettingstrinnet, men en enkeltstående porsjon kan også brukes hvis det er ønskelig. Således blir joderingsmiddelet fortrinnsvis tilsatt i minst to primærporsjoner til et vandig medium som inneholder 5-amino-benzosyren eller et derivat ved en temperatur i området 40-70 °C, temperaturen på det vandige mediet økes deretter til innenfor området 75-95 °C og det nevnte joderingsmiddelet tilsettes i minst én sekundærporsjon til reaksjonsmediet mens reaksjonsmediet befinner seg ved en temperatur i området 75-95 °C. Oppfinnelsen vil i hovedsak bli beskrevet i det følgende under henvisning til denne foretrukne prosessen.

5-AB som benyttes i prosessen i henhold til oppfinnelsen er fortrinnsvis et 5-amino-benzamid, særlig fordelaktig et 5-amino-benzamid som er alkylert ved amidnitrogenet, fortrinnsvis ved en C<sub>1-6</sub> rettkjedet eller

forgrenet alkylgruppe, særlig en hydroksylert alkylgruppe, f.eks. en gruppe som inneholder opptil 6 hydroksylgrupper, særlig en gruppe som inneholder 2, 3 eller 4 hydroksylgrupper, f.eks. en 2-hydroksyetyl-, 2,3-dihydroksypropyl-, 1,3-dihydroksyprop-2-yl-, hydroksymetyl-, 1,3-dihydroksy-2-hydroksymetyl-prop-2-yl-, 2,3,4-trihydroksybutyl- eller 1,3,4-trihydroksybut-2-yl-gruppe. Mer fordelaktig kan 5-AB være et 5-amino-isoftalamid, og særlig fordelaktig kan begge amidnitrogenene substitueres som beskrevet ovenfor for benzamidamid-nitrogenet. Alternativt kan 5-AB som benyttes være enten en 5-amino-N-alkyl-isoftalsyre eller et salt eller en ester av denne, fortrinnsvis en forbindelse der N-alkylgruppen er som beskrevet ovenfor når det gjelder 5-amino-benzamidene.

Særlig fordelaktig er 5-AB 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-isoftalamid, et viktig mellomstadium i produksjonen av iohexol slik den er beskrevet i SE 7706792-4 (Nyegaard).

5-AB brukes fortrinnsvis i en innledende konsentrasjon på 0,10-0,27 kg/l, særlig 0,18-0,25 kg/l og ganske særlig 0,20-0,23 kg/l.

Jodhalogenid-joderingsmiddelet som benyttes i prosessen i henhold til oppfinnelsen er jodklorid eller et annet jodhalogenid. Dette kan fremstilles ved å tilsette molekylært jod og et annet molekylært halogen til alkalimetall-halogenidløsning, f.eks. ved å tilsette  $I_2$  og  $Cl_2$  til en NaCl- eller KCl-løsning. Fremstilling av  $KICl_2$  og  $NaICl_2$  på denne måten er velkjent. I den følgende beskrivelsen refereres det i hovedsak til jodklorid, ettersom dette er det foretrukne jodhalogenidet. Andre jodhalogenider kan imidlertid også benyttes, og beskrivelsen er like gyldig for slike andre jodhalogenider.

I fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er andelene av jodklorid fortrinnsvis vandige løsninger på fra 30 til 55 % w/w, særlig fordelaktig 45-52 % w/w,

ganske særlig omkring 50 % w/w, der prosenttallene refererer til innholdet av ICl. Porsjonene kan ha forskjellige konsentrasjoner, men mest hensiktsmessig har alle i hovedsak den samme ICl-konsentrasjonen, fortrinnsvis omkring 50 % w/w.

I den foretrukne fremgangsmåten for å gjennomføre prosessen er det fortrinnsvis totalt 2-6 primærporsjoner, mest fordelaktig 3. Etter den første porsjonen, som fortrinnsvis tilsvare 1,0-2,5 ekvivalenter, særlig 1,1-2,0 ekvivalenter og ganske særlig 1,2-1,45 ekvivalenter, av 5-AB, tilsettes de påfølgende primærporsjonene fortrinnsvis når den gjenværende mengden av jodklorid i reaksjonsblandingen er i området 0,05-1,0 % w/w, fortrinnsvis 0,075-0,5 % w/w og særlig 0,1-0,4 % w/w. Påfølgende primærporsjoner inneholder fortrinnsvis omtrent like mengder jodklorid. Den totale tilsettingen av jodklorid i primærporsjonene er fortrinnsvis 2,05-2,85, mer fordelaktig 2,3-2,8, ekvivalenter av den innledende 5-AB. Med én ekvivalent menes et molforhold på 1:3 av jodklorid til joderingssteder som det finnes tre av (posisjonene 2, 4 og 6) på 5-AB.

Sekundærporsjonene skal være tilstrekkelig store til å øke den totale mengden jodklorid som tilsettes til 3,05-3,20 ekvivalenter, og fortrinnsvis omfatte tilsetting i sekundærporsjoner av en total mengde på 0,2-0,90 ekvivalenter av jodklorid. En enkeltstående sekundærporsjon er å foretrekke, men flere porsjoner, f.eks. 2 eller 3, kan benyttes. Sekundærporsjonen (eller porsjonene) tilsettes fortrinnsvis når innholdet av jodklorid i reaksjonsblandingen befinner seg i området 0,05-0,5 eller 0,7 %, særlig 0,1-0,4 % w/w. I tilfeller der det tilsettes mer enn én sekundærporsjon, bør tilsettingen av ytterligere sekundærporsjoner fortrinnsvis skje når innholdet av jodklorid i reaksjonsblandingen er i området 0,1-1,2 % w/w, særlig 0,4-0,75 % w/w.

Mengden av jodklorid som tilsettes i sekundærporsjonene bør minimeres for å redusere dannelsen av den trijoderte azo-urenheten til et minimum.

Jodkloridet tilsettes fortrinnsvis i fire porsjoner, tre primærporsjoner og én sekundærporsjon.

På denne måten blir mengden av ICl som benyttes og uønskede oksiderte avledningsstoffer av utgangsmaterialet redusert til et minimum.

Porsjonene tilsettes generelt over et tidsrom på fra 3 til 10 minutter, avhengig av hvor mye som tilsettes.

Ved tilsettingen av den innledende primærporsjonen blir pH-verdien i reaksjonsblandingen som den tilsettes til generelt justert til 2,0-4,0, fortrinnsvis 2,0-3,5 og mer fordelaktig omkring 3,0, f.eks. ved å tilsette natriumhydroksid. Ved senere porsjoner blir pH-verdien fortrinnsvis redusert til 1,5-3,0 ved tilsetting av base, fortrinnsvis 1,5-2,5 og mest fordelaktig omkring 2. Under reaksjonen kommer pH-verdien til å variere, f.eks. fra 3 til 0 eller endatil -1 fra begynnelsen til sluttpunktet etter tilsettingen av hver porsjon.

Ved tilsettingen av primærporsjonene av jodklorid blir temperaturen på mediet holdt i området 40-70 °C, fortrinnsvis 50-70 °C og mer fordelaktig 55-65 °C, særlig omkring 65 °C. I noen tilfeller er det foretrukne temperaturområdet 40-50 °C, særlig 50-60 °C, f.eks. 50-55 °C. Temperaturen kan eventuelt økes gradvis i løpet av dette trinnet, f.eks. fra 40 eller 50 til 70 °C.

Ved tilsetting av sekundærporsjonene blir temperaturen i reaksjonsmediet holdt i området fra 75 til 90 eller 95 °C, fortrinnsvis 78-85 °C. Igjen kan temperaturen økes gradvis under dette trinnet, f.eks. fra 75 til 90 eller 95 °C.

Mellom primær- og sekundærporsjonene blir temperaturen på reaksjonsblandingen økt til en temperatur i området fra 75 til 90 eller 95 °C. Dette kan skje gradvis eller som en enkeltstående økning av

temperaturen i reaksjonsblandingen. Fortrinnsvis økes temperaturen mellom tilsettingen av primær- og sekundærporsjonene over et tidsrom på 20-90 minutter, særlig 40-70 minutter.

Etter at den siste porsjonen jodklorid er tilsatt, tillates reaksjonen å fortsette inntil det gjenværende innholdet av jodklorid i reaksjonsmediet generelt befinner seg i området 0,2-1,20 w/w, fortrinnsvis 0,30-0,90 % w/w, særlig 0,40-0,75 % w/w. Den totale reaksjonstiden fra tilsettingen av den første primærporsjonen til slutten av reaksjonen er generelt i området 6-20 timer, fortrinnsvis omkring 8-14 timer.

Ved bruk av prosessvariant (B) kan omkring 80 % av joderingsmiddelet tilsettes i det første høyere temperaturområdet (i én eller flere porsjoner) og omkring 20 % i det neste lavere temperaturområdet, igjen i én eller flere porsjoner.

Reaksjonen stanses ved å tilsette et reduksjonsmiddel (f.eks. natriumbisulfitt eller natriumditionitt) for å fjerne oksiderte biprodukter. Etter utfelling blir deretter det 2,4,6-trijoderte produktet samlet opp og eventuelt rensset før det benyttes videre, f.eks. i en acyleringsreaksjon som innfører en eventuelt hydroksylert C<sub>1-6</sub>-alkyl-karbonylgruppe på 5-amino-nitrogenet, eller en koplingsreaksjon som frembringer et dimerisk produkt.

Prosesser som tar utgangspunkt i det 2,4,6-trijoderte produktet av joderingen, og utsetter dette for ytterligere reaksjon, f.eks. for å frembringe et kjemisk legemiddel, er dekket av omfanget av fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen.

Bearbeiding og videre reaksjon som beskrevet ovenfor kan utføres på konvensjonell måte kjent for kyndige fagfolk.

Under joderingsreaksjonen bør pH-verdien, temperaturen, innholdet av jodhalogenid og innholdet av mono-, di- og trijoderte produkter av

reaksjonsblandingen fortrinnsvis overvåkes, enten kontinuerlig eller ved gjentatte prøver, f.eks. ved bruk av kjente spektroskop- eller kromatografi-teknikker. Variasjoner i pH-verdien eller temperaturen kan kompenseres ved å tilsette syre eller base, eller ved oppvarming eller nedkjøling. Variasjoner i innholdet av jodhalogenid er avgjørende for tidspunktet for tilsetning av jodhalogenid-porsjonen og avbrytelsen av reaksjonen, som beskrevet ovenfor.

Kontrollen med joderingsreaksjonen på denne måten kan føre til minimalt spill av jodhalogenid, et utbytte av de ønskede råderivatene av bisamid i området 92-98 %, ofte 95-97 %, og få urenheter, særlig når det gjelder den trijoderte azo-urenheten. 5-amino-N-alkylisoftalsyre (eller et salt eller en ester) kan gi lavere utbytte, f.eks. 70-85 %.

Oppfinnelsen vil i det følgende bli beskrevet med henvisning til følgende eksempler:

#### EKSEMPEL 1

73,7 g 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-isofthalamid ble oppløst i 365 ml vann. pH-verdien ble regulert til omkring 3 ved hjelp av kaustisk middel. 90 g ICl, 50,9 %, ble tilsatt til løsningen ved 60-65 °C og holdt på denne temperaturen gjennom hele reaksjonen. Løsningen ble omrørt til den gjenværende ICl-konsentrasjonen var 0,26 %. pH-verdien ble regulert til 2,1 ved hjelp av kaustisk middel.

En ytterligere porsjon på 42,1 g 50,9 % ICl ble tilsatt og omrørt til den gjenværende ICl-konsentrasjonen var 0,28%. pH-verdien ble regulert til 2,1 ved hjelp av kaustisk middel.

En ytterligere porsjon på 29,3 g 50,9 % ICl ble tilsatt og omrørt til den gjenværende ICl-konsentrasjonen var

0,36 %. pH-verdien ble regulert til 2,2 ved hjelp av kaustisk middel.

En ytterligere porsjon på 34,6 g 50,9 % ICl ble tilsatt. Løsningen ble omrørt ved 75-85 °C til den gjenværende ICl-konsentrasjonen var 0,58 %. Reaksjonstiden var ca. 5 timer. Sluttpunktet for reaksjonen ble i tillegg bestemt ved væskekromatografi. Utbyttet av råproduktet var 94 %. Nivået av azo-forbindelse-urenheten var under 0,1 %.

#### EKSEMPEL 2

73,7 g 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-isofthalamid ble oppløst i 365 ml vann. pH-verdien ble regulert til 3,1 ved hjelp av kaustisk middel. 128,7 g 50,5 % ICl ble tilsatt til løsningen ved 50-60 °C og omrørt ved den samme temperaturen til ICl-konsentrasjonen var 0,17 %. pH-verdien ble regulert til 2,6 ved hjelp av kaustisk middel.

En ytterligere porsjon på 34,0 g 50,5 % ICl ble tilsatt og omrørt til den gjenværende ICl-konsentrasjonen var 0,24 %. pH-verdien ble regulert til 2,1 ved hjelp av kaustisk middel.

En ytterligere porsjon på 38,8 g 50,5 % ICl ble tilsatt. Løsningen ble omrørt ved 80-90 °C til den gjenværende ICl-konsentrasjonen var 0,47 %. Reaksjonstiden var ca. 5 timer. Sluttpunktet for reaksjonen ble i tillegg bestemt ved væskekromatografi. Utbyttet av råproduktet var 93 %. Nivået av azo-forbindelse-urenheten var under 0,1 %.

#### EKSEMPEL 3

73,7 g 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-isofthalamid ble oppløst i 365 ml vann. pH-verdien ble regulert til 3,2 ved hjelp av kaustisk middel. 81,7 g

ICl, 50,4 %, ble tilsatt til løsningen ved 60-65 °C og holdt ved denne temperaturen gjennom reaksjonen. Løsningen ble omrørt til den gjenværende ICl-konsentrasjonen var 0,22 %. pH-verdien ble regulert til 2,0 ved hjelp av kaustisk middel.

En ytterligere porsjon på 42,5 g 50,4 % ICl ble tilsatt og omrørt til den gjenværende ICl-konsentrasjonen var 0,23 %. pH-verdien ble regulert til 2,1 ved hjelp av kaustisk middel.

En ytterligere porsjon på 38,6 g 50,4 % ICl ble tilsatt og omrørt til den gjenværende ICl-konsentrasjonen var 0,42 %. pH-verdien ble regulert til 2,2 ved hjelp av kaustisk middel.

En ytterligere porsjon på 42,5 g 50,4 % ICl ble tilsatt i 2 trinn. Den første porsjonen, 2/5 av den totale mengden, ble tilsatt ved 60 °C, mens resten ble tilsatt da temperaturen var kommet opp i 80 °C. Løsningen ble omrørt ved 75-85 °C til den gjenværende ICl-konsentrasjonen var 0,58 %. Reaksjonstiden var ca. 5 timer. Slutt punktet for reaksjonen i dette trinnet ble i tillegg bestemt ved væskechromatografi. Utbyttet av råproduktet var 95 %. Nivået av azo-forbindelse-urenheten var under 0,1 %.

#### EKSEMPEL 4

72,5 g 5-amino-1,3-benzendikarboksylysyre ble utfelt i 970 ml vann ved omgivelsestemperatur. pH-verdien ble regulert til omkring 1 med saltsyre. 328 g ICl (48,5 %) ble tilsatt over et tidsrom på 25 minutter (40 °C) og opprettholdt i ytterligere 30 minutter.

En ytterligere porsjon på 78,7 g ICl ble tilsatt (80 °C). Reaksjonsblandingen ble holdt ved denne temperaturen i

4,5 time. Sluttpunktet for reaksjonen ble bestemt ved væskekromatografi. Reaksjonsblandingen ble bråkjølt ved tilsetning av natriumpyrosulfitt.

Etter nedkjøling til 20 °C ble det krystalliske produktet filtrert og vasket med vann. Utbyttet av 5-amino-2,4,6-trijod-1,3-benzendikarboksylsyre var 77 %.

Patentkrav

1. En fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse inneholdende en 2,4,6-trijodert 5-amino-1,3-benzendikarboksylsyre eller derivat av denne, der den nevnte prosessen omfatter å reagere en 2,4,6-usubstituert 5-amino-benzosyre eller derivat av denne med et jodhalogenid-joderingsmiddel i et vandig reaksjonsmedium, karakterisert ved at joderingsmiddelet blir tilsatt til et vandig medium som inneholder 5-amino-benzosyre eller et derivat ved to forskjellige temperaturområder: (A) en eller flere primærporsjoner av middelet blir tilsatt ved en temperatur i området 40-70 °C, og deretter blir en eller flere sekundærporsjoner av middelet tilsatt ved en temperatur i området 75-95 °C, eller (B) en eller flere primærporsjoner av middelet blir tilsatt ved en temperatur i området 75-95 °C, og deretter blir en eller flere sekundærporsjoner av middelet tilsatt ved en temperatur i området 60-70 °C.

2. En fremgangsmåte som beskrevet i krav 1 der joderingsmiddelet blir tilsatt til et vandig medium som inneholder 5-amino-benzosyre eller et derivat ved en temperatur i området 40-70 °C, karakterisert ved at temperaturen på det vandige mediet blir økt til området 75-95 °C, og ved at det nevnte joderingsmiddelet blir tilsatt til reaksjonsmediet i minst én sekundærporsjon mens reaksjonsmediet befinner seg i temperaturområdet 75-95 °C.

3. En fremgangsmåte som beskrevet i krav 1 der joderingsmiddelet blir tilsatt i minst to primærporsjoner til et vandig medium som inneholder 5-amino-benzosyre eller et derivat ved en temperatur i området 40-70 °C, karakterisert ved at temperaturen på det vandige mediet blir økt til området 75-95 °C, og ved at det nevnte joderingsmiddelet blir tilsatt til

reaksjonsmediet i minst én sekundærporsjon mens reaksjonsmediet befinner seg i temperaturområdet 75-95 °C.

4. En fremgangsmåte som beskrevet i et hvilket som helst av de foregående kravene karakterisert ved at den nevnte 5-amino-benzosyren eller derivatet er et 5-amino-N,N'bis(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-isofthalamid.

5. En fremgangsmåte som beskrevet i krav 4 karakterisert ved at den nevnte 5-amino-benzosyren eller det avledete stoffet er et 5-amino-N,N'bis(2,3-dihydroksypropyl)-isofthalamid.

6. En fremgangsmåte som beskrevet i et hvilket som helst av de foregående kravene karakterisert ved at det nevnte jodhalogenidet er jodklor.