



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1013830-7 B1



(22) Data do Depósito: 08/04/2010

(45) Data de Concessão: 06/03/2019

(54) Título: PROCESSO PARA A IODAÇÃO DE COMPOSTOS AROMÁTICOS

(51) Int.Cl.: C07C 227/16.

(30) Prioridade Unionista: 21/04/2009 EP 09158319.5.

(73) Titular(es): BRACCO IMAGING SPA.

(72) Inventor(es): ATTILIO CITTERIO; LUCIANO LATTUADA; AURELIA FERRIGATO; ROBERTA FRETTE; ROBERTA MAZZON; GABRIELE MELI; GABRIELLA LEONARDI; FULVIO UGGERI; EVELIN VIGNALE; MASSIMO VISIGALLI.

(86) Pedido PCT: PCT EP2010054624 de 08/04/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/121904 de 28/10/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/10/2011

(57) Resumo: PROCESSO PARA A IODAÇÃO DE COMPOSTOS AROMÁTICOS A presente invenção relaciona-se a um processo para a preparação de anilinas iodadas; em particular, ela relaciona-se a um processo que inclui a iodação direta, com iodo adequadamente ativado, de anilinas 3,5-dissubstituídas às 3,5-dissubstituídas-2,4,6-triiodoanilinas correspondentes, que são intermediários úteis para a síntese de meio de contraste de raios X, e para a preparação do meio de contraste em si.

PROCESSO PARA A IODAÇÃO DE COMPOSTOS AROMÁTICOS

A presente invenção relaciona-se a um processo para a preparação de compostos aromáticos poliiodados. Mais particularmente, ela relaciona-se a um processo que inclui a iodação direta de anilinas 3,5-dissubstituídas às 2,4,6-triiodoanilinas 3,5-dissubstituídas correspondentes, que são intermediários úteis para a síntese de meio de contraste de raios X, e para a preparação do meio de contraste.

10 Fundamento

Agentes de contraste iodados são compostos bem conhecidos amplamente usados em técnicas de diagnóstico por imagem de raios X. Exemplos adequados dos referidos compostos incluem, por exemplo, diatrizoato, iotalamato, ioxitalamato, metrizoato, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopentol, iopromida, ioversol, ioxilan, iodixanol, iosarcol, iogulamida, ioglunida, iogluamida, acetrizoato, iodamida, iocetamida e metrizamida, todos tendo uma estrutura monomérica, e ioxaglato, iotrolan, iotasul, iodipamida, iocarmato, iodoxamato, iotroxato, iotrolan, e outros, que, ao contrário, são dímeros. Exemplos adicionais de agentes de contraste iodados são descritos, por exemplo, no WO 94/14478 (Bracco).

Como uma característica comum, sua estrutura química partilha um núcleo aromático triiodado que fornece o efeito de contraste aumentado.

Os referidos compostos podem ser preparados por várias vias, que incluem geralmente a iodação de substratos aromáticos dados, por exemplo, de fenóis 3,5-dissubstituídos adequados, que sofrem triiodação nas

posições 2, 4 e 6 disponíveis, assim levando aos 2,4,6-triiodofenóis 3,5-disubstituídos correspondentes. Esses últimos, por sua vez, também podem ser convertidos e processados através do chamado rearranjo de Smile, aos compostos finais esperados.

Para uma referência geral para a via sintética acima e rearranjo de Smile, veja, por exemplo, WO 88/09328, WO 97/05097 e WO 00/32561 (Bracco). Alternativamente, a iodação aromática pode ser realizada em anilinas adequadas, de modo a fornecer os derivados de 2,4,6-triiodoanilina correspondentes, a serem também convertidos e processados ao agente radiográfico final, por exemplo, como revelado em US 5.075.502.

A etapa de iodação pode ser realizada com a utilização de diferentes procedimentos.

Com relação a isso, em processos industriais atualmente usados para a preparação dos agentes de contraste radiográfico acima, a iodação do anel aromático é geralmente realizada pelo uso de soluções de monocloreto de iodo (ICl) em ácido clorídrico concentrado (HCl) (44,5% I e 14% HCl) em alta temperatura (cerca de 90°C) ou, alternativamente, por meio de agentes de iodação análogos como, por exemplo, KICl₂ ou NaICl em solução aquosa; veja, para uma referência geral, WO 92/14695 (Guerbet), US 5.013.865 (Mallinckrodt), WO 96/37458 e WO 96/37459 (Fructamina).

Os métodos acima sofrem de grandes desvantagens devido às condições de trabalho extremamente ácidas, que se tornam mais difíceis devido ao HCl produzido durante a reação, e às propriedades corrosivas e ao tempo de estocagem limitado

dos agentes de iodação.

Além disso, problemas relevantes surgem principalmente da presença de átomos de cloro nos agentes de iodação em si (formados na temperatura de reação alta necessária para a iodação completa dos substratos de anilina), que pode levar à formação de subprodutos clorados dificilmente removíveis, que podem assim afetar os rendimentos da reação e pureza dos compostos finais.

Por outro lado, e de um ponto de vista diferente, há uma necessidade reconhecida crescente de ter processos de fabricação industrial que possam combinar baixos custos de produção, alta eficiência de produção e impacto ambiental minimizado.

Portanto, têm sido feitas tentativas para a descoberta de novos métodos de iodação baseados no uso de agentes de iodação alternativos ao monoclóreto de iodo ou derivados deste.

Entre estes, estão, por exemplo, os processos de iodação eletroquímica de anilinas 3,5-dissubstituídas ou de fenóis 3,5-dissubstituídos dados, como revelado em WO 96/37461 e W02009/103666, respectivamente.

Além das abordagens acima, a iodação alternativa de núcleos aromáticos com iodo ativada adequadamente com um agente de oxidação também foi experimentada.

Por exemplo, a iodação de derivados de fenol dados, referidos como compostos de carbonil aromático orto-hidroxi substituídos, na presença de iodo molecular ativado com um forte agente de oxidação, que inclui ácido iódico, foi descrita por Patil e cols. em *Tetrahedron Letters* 2005, 46, 7.179-7.181, e em *ARKIVOC* 2006, 104-108.

Essa técnica é, no entanto, silenciosa sobre a possibilidade de exploração daquela abordagem sintética revelada, ou seja, o uso combinado de iodo molecular e um agente de oxidação, para iodar ou poliiodar anilina ou derivados de anilina.

A US 2007/0219396 revela um método para a produção de ácido 2-amino-5-iodobenzóico por iodação de ácido 2-aminobenzóico, solubilizado em ácido acético, com iodo e na presença de um agente de oxidação, especialmente peróxido de hidrogênio.

Esse pedido, no entanto, não menciona ou sugere a possibilidade de explorar o procedimento revelado para fornecer compostos poliiodados e, em particular, derivados de anilina triiodados que, de fato, seriam dificilmente atingidos pelas condições de iodação reveladas, como evidenciado pelo Exemplo comparativo 1 da seção experimental a seguir.

O uso de iodo e ácido iódico para produzir ácidos 3-amino-2,4,6-triiodobenzóico e 3,5-diamino-2,4,6-triiodobenzóico é também mencionado em *Chem. Ber.*, 1897, 30 (2), 1943-1948 e em *Chem. Ber.*, 1896, 29 (3), 2833-2839, respectivamente.

Essas referências, entretanto, são bastante deficientes na descrição completa das condições de iodação usadas, de modo a prevenir sua reprodução precisa.

Em qualquer caso, as condições de iodação reveladas e a quantidade de agente de iodação, em particular de ácido iódico, parecem longe de ser suficientes para permitir a triiodação do substrato, pelo menos com rendimento e pureza apreciáveis, como discutido em maiores detalhes no Exemplo

comparativo 2 da seção experimental abaixo.

Além disso, em ambos os artigos citados, o precipitado marrom obtido precisa ser lavado com ácido sulfúrico, solubilizado em amônia diluída e então precipitado com
5 ácido sulfúrico para ter um produto com a pureza desejada.

Com relação a isso, é válido notar que é conhecido que o uso de fortes condições de oxidação com anilina ou mesmo anilinas halogenadas leva à formação de misturas de subprodutos coloridos, principalmente compostos azo que
10 derivam de reações de ligação oxidativa que envolvem o grupo amino aromático (veja, por exemplo, Erich Baer e Anthony L. Tosoni, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78 (12), 2.857-2.858), embora todas as técnicas acima não abordem e nem mesmo sugiram como solucionar esse problema.

15 Para contraste, a necessidade de coletar intermediários de processo e compostos finais com um alto grau de pureza é de suma importância para otimizar, a uma extensão significativa, as etapas de purificação necessárias para o agente final, que deve estar de acordo
20 com o perfil de pureza estrita e limites impostos pela Farmacopéia, em particular para produtos destinados à administração.

Por exemplo, as especificações analíticas fixadas pela Farmacopéia européia para o ácido 5-amino-2,4,6-
25 triiodoisoftálico são:

Perda na secagem: 3,5%

Título: 98,0-102%

Cinzas: 1,0%

Substâncias relacionadas totais: $\leq 1\%$ (como a soma de
30 todas as impurezas conhecidas e desconhecidas,

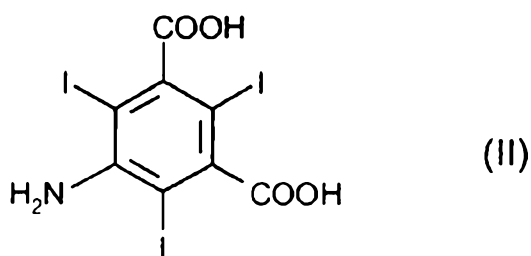
principalmente representadas por compostos parcialmente iodados e compostos clorados), do qual a soma das impurezas cloradas pode ser 0,35%.

Nós constatamos agora que a triiodação de anilinas 3,5-dissubstituídas adequadas pode ser vantajosamente realizada em altos rendimentos e pureza pelo uso de um sistema de iodação que compreende iodo molecular e um agente de oxidação que supera as principais desvantagens acima.

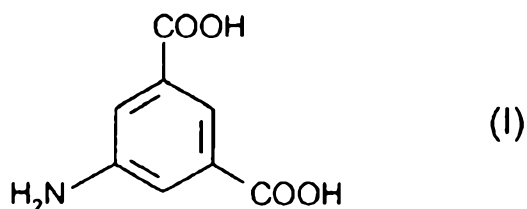
10 Objetivo da invenção

A presente invenção fornece um processo para a triiodação de anilinas 3,5-dissubstituídas com iodo adequadamente ativado e, também, um método para a preparação de agentes de contraste de raios X que incluem a etapa de iodação acima.

Mais particularmente, um primeiro objetivo da presente invenção é representado pelo processo para a preparação de ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico de fórmula (II)



cujo processo compreende a iodação de ácido 5-aminoisoftálico de fórmula (I) ou um sal deste



com iodo molecular na presença de um agente de oxidação adequado.

O processo da invenção é particularmente vantajoso uma vez que ele permite a triiodação completa do ácido 5-aminoisoftálico de fórmula (I), ou do sal correspondente deste, e leva ao ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico correspondente de fórmula (II) em altos rendimentos e pureza.

Notadamente, e diferentemente de ensinamentos prévios sobre a capacidade de oxidação de anilinas, o processo acima não é afetado pela presença de subprodutos que derivam da iodação parcial do anel aromático ou da ocorrência de ligação oxidativa que ocorre no grupo amino.

Vantajosamente, portanto, o processo da invenção não requer qualquer etapa de purificação do composto triiodado obtido que é isolado da solução bruta por filtração e, satisfazendo as especificações analíticas para o intermediário industrialmente produzido, pode, portanto, ser usado como tal na próxima etapa de reação para o agente de iodação de interesse.

Além disso, por consumo eficiente de todo o iodo molecular adicionado e por produção de água como o único subproduto da reação, como por detalhes abaixo, a necessidade de etapas subseqüentes para a recuperação e reciclagem de iodo que não reagiu e de tratar correntes de fluxo industrial pode ser minimizada a uma extensão muito significativa.

Como anteriormente relatado, no processo da atual invenção, a reação de iodação que leva à formação do ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico de fórmula (II) ocorre com

iodo molecular (I_2) na presença de um agente de oxidação adequado, de acordo com o mecanismo de substituição eletrofílica bem conhecido.

A essa medida, a espécie de iodação eficaz pode ser representada por cátions de iodo (I^+), pelo menos uma porção dos quais é primeiramente gerada por iodo molecular (I_2), enquanto os contra-íons de iodo não reativos (I^-) assim produzidos são convenientemente oxidados pelo agente de oxidação de volta ao iodo molecular, ou mesmo aos cátions de iodo com um maior estado de oxidação, assim tornando-os ainda disponíveis para a iodação do anel aromático.

A partir do anterior, e a menos que fornecido em contrário, agentes de oxidação adequados para uso no processo da invenção são aqueles comumente empregados em escala industrial e que são capazes de oxidar íons de iodo a um maior estado de oxidação ativo para a iodação, como detalhado nos parágrafos a seguir. Exemplos adequados de agentes de oxidação incluem, portanto, por exemplo, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido iódico, trióxido de enxofre, peróxido de hidrogênio, ozônio, e outros.

De modo geral, a escolha dos agentes de oxidação dependerá de vários fatores, entre os quais estão, por exemplo, as condições de operação que os permitem exercer adequadamente sua função oxidativa por toda a duração da reação, de modo a promover a formação do composto desejado, bem como sua disponibilidade.

Como tal, e de acordo com uma primeira modalidade do processo da invenção, o agente de oxidação é preferivelmente selecionado entre peróxido de hidrogênio e

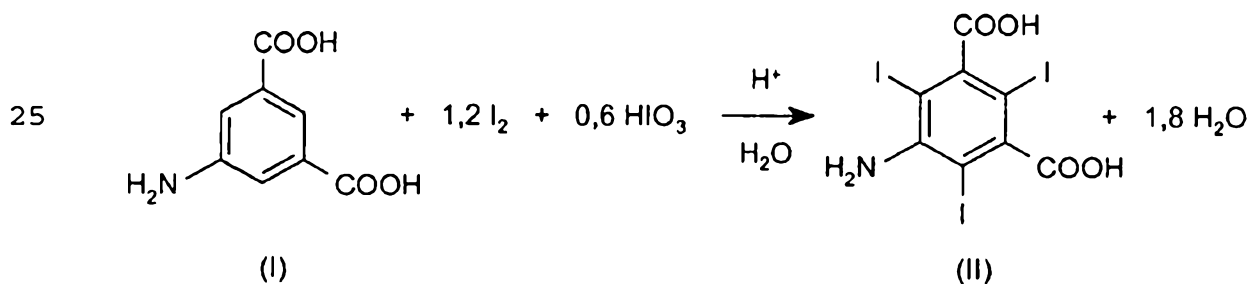
ácido iódico, o último sendo ainda mais preferido.

Quando iodo molecular é usado na presença de ácido iódico (HIO_3), de fato, os íons de iodo não reativos formados na reação de iodação são convertidos de volta ao iodo molecular através da chamada reação de Dushman, de acordo com o seguinte esquema de reação 1



Notavelmente, essa reação também leva a uma redução conveniente dos íons de iodato (IO_3^-) ao iodo molecular, ainda disponível para a iodação do anel aromático (veja, por exemplo, Furuichi, R. e Liebhafsky, H.A. *Radioactive iodine exchange and the Dushman reaction. Bull. Chem. Soc. Japan* 1973, 46, 2008-2010 e *Bull. Chem. Soc. Japan* 1975, 48, 745-750).

Como um resultado, uma triiodação completa do substrato 5-aminoisoftálico é atingida de modo a obter, muito vantajosamente, o composto de fórmula (II) desejado em altos rendimentos e pureza, por consumo de uma quantidade estequiométrica de espécies de iodação, que é calculada como a soma do I_2 e HIO_3 adicionados, como pelo esquema de reação geral 2 a seguir.



Em outras palavras, o uso combinado de iodo e ácido iódico, como pela modalidade preferida da invenção, permite

a triiodação completa do substrato aromático de fórmula (I) ao evitar, por um lado, a necessidade de qualquer excesso de agente de iodação, especialmente de iodo molecular e, por outro lado, a formação de subprodutos, especialmente íons de poliiodeto não reativos, por exemplo, de íons I_3^- , principalmente que derivam da combinação de I_2 com íons de iodeto.

Com relação a isso, é claro para a pessoa habilitada que a proporção equivalente entre o substrato de ácido 5-aminoisoftálico e a espécie de iodação considerada, como dito, como a soma de I_2 e HIO_3 , tem que ser pelo menos igual a 1:3, como pelo esquema geral 2 anterior.

Mantida segura nesse ponto, no processo da atual invenção, a triiodação do substrato 5-aminoisoftálico com iodo e ácido iódico será realizada pelo uso de pelo menos um mol de iodo molecular para cada mol de substrato 5-aminoisoftálico de fórmula (I). Preferivelmente, a proporção molar entre iodo e substrato 5-aminoisoftálico (I) $[I_2/(I)]$ irá variar de 1 a 1,5, mais preferivelmente de 1 a 1,3; ainda mais preferivelmente, a triiodação do substrato 5-aminoisoftálico com iodo e ácido iódico será realizada pelo uso de apenas 1,2 mol de iodo por mol de substrato (I).

Por outro lado, devido à estequiometria da reação envolvida, a proporção molar entre iodo e ácido iódico deve ser pelo menos igual a 1:0,5, enquanto a proporção molar entre o substrato 5-aminoisoftálico (I) e ácido iódico deve ser pelo menos igual a 1:0,6.

Portanto, em uma modalidade particularmente preferida da invenção, a triiodação do substrato 5-aminoisoftálico

com iodo e ácido iódico será realizada pelo uso de uma proporção molar de substrato 5-aminoisoftálico (I):iodo:ácido iódico de 1:1,2:0,6.

Entretanto, um leve excesso, acima da quantidade estequiométrica mínima, de ácido iódico sobre iodo molecular pode ser opcionalmente usado com resultados igualmente bons, como relatado na seção experimental.

Portanto, em uma diferente modalidade da invenção, uma proporção molar de iodo para ácido iódico que varia de 1:0,5 a cerca de 1:1 e, mais preferivelmente, de 1:0,5 a cerca de 1:0,8, será empregada.

Com relação a isso, uma quantidade mínima de bissulfito de sódio pode, por exemplo, ser adicionada ao meio de reação final para destruir quaisquer espécies de iodação residuais opcionais. Nesse caso, a quantidade ótima pode, por exemplo, ser potenciometricamente determinada como a quantidade mínima de bissulfito que leva a um potencial redox da mistura final preferivelmente menor que 250 mV.

A reação de iodação da invenção, que compreende o uso do sistema de iodação I_2/HIO_3 , como apresentado acima, é preferivelmente realizada na presença de um solvente polar, e preferivelmente um solvente prótico, e sob condições ácidas.

Exemplos não limitantes de solventes adequados podem incluir, por exemplo: água ou solventes aquosos, que incluem soluções salinas aquosas, C_1 - C_4 alcoóis inferiores, por exemplo, metanol ou etanol, e misturas hidroalcoólicas destes, dioxano, glicóis como, por exemplo, dietileno glicol, trietileno glicol, e polietileno glicóis como PEG

600, PEG1000 ou PEG2000 ou misturas destes, e misturas aquosas destes.

Os solventes preferidos são água ou soluções aquosas, metanol, etanol e dioxano, bem como misturas destes com
5 água ou uma solução aquosa.

Em uma modalidade particularmente preferida da invenção, o processo de iodação é realizado em água ou solventes aquosos, que contribuem significativamente para reduzir os custos e o impacto ambiental do processo
10 fornecido.

Em uma modalidade ainda mais preferida, o processo de iodação é realizado diretamente na solução aquosa bruta que deriva do processo industrial para a preparação do substrato 5-aminoisoftálico industrial, por exemplo,
15 realizado como revelado em WO 96/37459, opcionalmente diluído com água e acidificado adequadamente.

As condições ácidas adequadas são atingidas na presença de um ácido adequado que inclui, por exemplo, ácido fosfórico, metanossulfônico ou sulfúrico, por
20 exemplo, 96% H_2SO_4 . Preferivelmente, condições ácidas adequadas são obtidas pelo uso de 96% H_2SO_4 , por exemplo, em uma quantidade que varia de cerca de 0,5 a 2 mol e, preferivelmente, de 0,7 a 1,5 mol de H_2SO_4 por mol de composto substrato (I).

25 Nessa extensão, e de acordo com uma modalidade preferida da invenção, a reação de iodação é realizada em pH (da mistura de reação) menor que 3,5, preferivelmente que compreende de 1 a 3,0 e, ainda mais preferivelmente, de 1,5 a 2,5, preferivelmente atingido pelo uso de H_2SO_4
30 concentrado.

Referente a isso, vale à pena notar que, uma vez acidificado nessa última escala com ácido sulfúrico, o pH da reação é vantajosamente auto-mantido de 1,5 a 2,5 por todo o tempo da reação, embora a adição de uma base, por exemplo, NaOH diluído, seja necessária para manter um pH da reação por volta de 3.

Curiosamente, a despeito do fato de que as condições de pH acima sejam conhecidas por desativar amplamente qualquer substituição eletrofílica nos substratos de anilina, essas condições, aparentemente desfavoráveis, permitem a obtenção de ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico com rendimentos muito altos, e, além disso, essencialmente não contaminado por subprodutos da iodação parcial ou impurezas coloridas. Em vez disso, em maior pH, por exemplo, como 4, o produto triiodado desejado pode ser obtido, mas com menores rendimentos e pureza, de modo a necessitar de purificação adicional para atingir as especificações analíticas fixadas para o intermediário industrialmente produzido.

Quando da operação sob tais condições ácidas, o substrato aromático que sofre triiodação é representado pelo ácido 5-aminoisoftálico de fórmula (I), empregado como um material de iniciação do processo ou, alternativamente, formado *in situ* a partir do sal correspondente.

Este último, a menos que fornecido na presente descrição, é preferivelmente selecionado de sais de metal alcalino ou alcalino terroso de ácido 5-aminoisoftálico como, por exemplo, sais de sódio, lítio, potássio, cálcio ou magnésio.

Particularmente preferido, entre eles, é o sal de

sódio de ácido 5-aminoisoftálico, que pode ser usado como tal, ou seja, como um composto puro ou, alternativamente, como um compreendido em uma solução bruta que deriva diretamente de uma etapa prévia no processo para a
5 preparação de agentes de contraste triiodados, por exemplo, iopamidol.

Curiosamente, de acordo com as condições de operação acima, ou seja, na presença de um ambiente aquoso ácido, ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico é inesperadamente
10 obtido em altos rendimentos e pureza a despeito da insolubilidade prática do substrato aromático inicial a ser iodado.

Quando ácido 5-aminoisoftálico é usado como material de iniciação, de fato, uma quantidade adequada desse
15 composto de substrato é primeiramente suspensa e assim mantida em um meio de reação antes que ocorra a reação de iodação. Alternativamente, quando uma solução aquosa do sal correspondente é usada, por exemplo, iniciando a partir da solução aquosa industrial do sal de sódio correspondente, o
20 ambiente ácido é tal de modo a promover a precipitação do ácido insolúvel de fórmula (I) que é mantido em suspensão de acordo com meios convencionais, por exemplo, sob agitação magnética ou mecânica.

O mesmo vale para o iodo, que é carregado como sólido
25 na suspensão do substrato isoftálico, adequadamente acidificado como dito.

Nessa extensão, a quantidade adequada de ácido iódico pode ser então adicionada à suspensão obtida de uma só vez ou, alternativamente, gradualmente, continuamente pelo
30 tempo ou em porções de acordo com meios convencionais,

assim causando a solubilização parcial progressiva do substrato 5-aminoisoftálico que é assim progressivamente convertido ao produto triiodado desejado.

Mais particularmente, e de acordo com a seção experimental a seguir, o ácido iódico pode ser rapidamente adicionado, por exemplo, em alguns minutos ou mesmo de uma vez, a uma suspensão de reação mais suavemente acidificada, por exemplo, ao $\text{pH} \geq 2,5$, ou seja, por volta de 3. Ao contrário, quando da operação sob fortes condições ácidas, ou seja, em um pH de cerca de 2 ou mesmo menor, uma adição lenta de ácido iódico é preferida, que pode ser efetuada pelo tempo, por exemplo, em um tempo de até 6 horas, e preferivelmente, em um tempo de 2 a 6 horas.

Com relação a isso, uma solução aquosa do agente de oxidação pode ser proveitosamente usada, com uma concentração que varia, por exemplo, de 8 a 50% (w/w).

A reação de iodação é realizada em uma temperatura que varia de 50°C a 85 °C.

Por exemplo, em uma opção, a temperatura da reação durante o processo pode ser mantida constante a um valor que compreende de cerca de 60°C a 85°C e, preferivelmente, de cerca de 65°C a 80°C, por operação de acordo com métodos convencionais.

Alternativamente, todos os reagentes podem ser carregados em temperatura ambiente assim gerando uma mistura que é então aquecida a uma temperatura que varia de 65 a 80°C, ou, novamente, os agentes de iodação (I_2 e HIO_3) podem ser adicionados a uma suspensão aquecida a cerca de 45°C e, então, para elevar e manter a temperatura da reação de 65°C e 80°C, como pela seção experimental a seguir.

O tempo de reação pode variar de acordo com as condições operativas selecionadas e, geralmente, pode variar de cerca de 2 a cerca de 10 horas, mais preferivelmente de 5 a 8 horas.

5 Tipicamente, ao trabalhar nas temperaturas anteriormente fornecidas, o processo pode atingir o ponto de ebulição do solvente, particularmente quando solventes de ebulição mais baixa, como metanol, são empregados. Além disso, a sublimação parcial do iodo também pode ocorrer,
10 mesmo que a quantidade sublimada permaneça insignificante quando a temperatura da reação é mantida na faixa anterior de valores.

Todavia, equipamentos padrão de resfriamento ou condensação podem, por exemplo, ser usados para condensar
15 tanto o solvente quanto o iodo sublimado que é então reciclado a uma mistura de reação de acordo com métodos convencionais, por exemplo, por adição de pequenas quantidades de solvente fresco.

Com relação a isso, é digno de nota que, embora o uso,
20 ensinado pela técnica citada (US 2007/0219396), do ácido acético como um solvente de reação solucione o problema da solubilização do iodo, ele não, de modo inverso, contribui para aumentar a solubilização do ácido 5-aminoisoftálico, que permanece insolúvel em ácido acético mesmo aquecido a
25 80°C. Além disso, de modo desvantajoso, ele não permite a simples recuperação do produto de iodação, ou seja, o ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico, que não se precipita quantitativamente a partir do ácido acético, nem mesmo resfriado a temperatura ambiente, a menos que adequadamente
30 diluído com água.

Ainda adicionalmente, a solubilidade do HIO_3 em ácido acético é muito baixa. Portanto, quando esse agente de oxidação é adicionado a um meio de reação acético não adequadamente diluído com água, como nas condições ensinadas pela técnica citada, ele leva à formação de uma fase não homogênea que reduz significativamente sua eficiência na ativação do iodo, como evidenciado pelo Exemplo comparativo 1 fornecido, da seção experimental a seguir.

As desvantagens acima podem não ser solucionadas com o trabalho sob as condições de iodação dos artigos de *Chem. Ber.*, que, de fato, ensinam o uso de um meio aquoso ácido como diluído de modo a permitir, por um lado, a solubilização desejada do substrato de iniciação, mas por outro lado, contribui mais provavelmente para prevenir a precipitação do composto triiodado da invenção, ou seja, o ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico, que não se precipita da solução bruta mesmo resfriado em temperatura ambiente, como evidenciado pelo Exemplo comparativo 2 fornecido da seção experimental a seguir.

Além disso, o artigo citado de *Chem. Ber.*, 1897, 30 (2), 1.943-1.948 ensina o uso de uma solução de iodação preparada por solubilização de I_2 sólido em KOH aquoso (ou NaOH), seguido por adição de HIO_3 sólido e subsequente diluição com água.

Nessa extensão, além do fato de que o artigo citado não faz referência nem ao volume de solução aquosa de KOH usada nem à sua concentração, é digno de nota que a quantidade sugerida de HIO_3 usada para preparar a referida mistura de iodação é insuficiente para converter de volta

todos os íons de iodeto formados na reação de iodação. Isso implica necessariamente, por outro lado, na necessidade de usar um excesso de iodo sobre a quantidade estequiométrica mínima necessária, para contraste, pelo processo de iodação da atual invenção. Por outro lado, ela também resulta no acúmulo indesejado de íons de iodeto em um meio de reação, que pode afetar provavelmente a pureza do produto de iodação e sua consistência com especificações analíticas para o intermediário industrialmente produzido.

É claro para uma pessoa habilitada que sistemas de iodação alternativos entre aqueles anteriormente relatados e que compreendem iodo molecular na presença de um agente de oxidação diferente de ácido iódico, por exemplo, peróxido de hidrogênio, e condições operativas destes, também devem ser vistos como dentro do escopo da invenção.

A partir do acima apresentado, deve estar claro para um profissional habilitado que o processo da atual invenção compreende essencialmente: a obtenção de uma suspensão de ácido 5-aminoisoftálico em um solvente aquoso adequadamente acidificado, ou seja, que tem um pH menor que 3,5, e adição de I_2 e HIO_3 sólido à referida suspensão.

Em maiores detalhes e de acordo com uma modalidade prática preferida da invenção, uma quantidade adequada do substrato 5-aminoisoftálico é suspensa ou solubilizada, em um solvente aquoso, tipicamente água. A solução/suspensão obtida é primeiramente diluída a uma concentração de substrato que varia de 8% a 3% (w/w) e, preferivelmente, de 5% a 3%, e então acidificada em pH menor que 3,5, preferivelmente por volta de 2, com uma quantidade adequada de ácido, por exemplo, com 96% H_2SO_4 .

Preferivelmente, uma solução bruta diretamente obtida do processo industrial e que compreende o substrato 5-aminoisoftálico como sal de sódio (principalmente monossódico, embora dissódico não seja excluído), em uma
5 concentração que varia tipicamente de 7-8% (w/w), é usada como um material de iniciação. Essa solução bruta é então diluída, tipicamente com água, à faixa de concentração acima e então acidificada nos valores acima mencionados, por exemplo, com 96% H_2SO_4 . I_2 sólido é então adicionado à
10 suspensão obtida do ácido 5-aminoisoftálico que é mantida sob agitação e aquecida em valores de temperatura anteriormente indicados.

Uma quantidade adequada de uma solução aquosa de HIO_3 é lentamente adicionada na suspensão, assim causando a
15 conversão progressiva do substrato 5-aminoisoftálico no produto triiodado desejado.

Ao proceder com a adição de HIO_3 até o fim, o ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico formado se precipita da mistura de reação como um sólido. Nesse ponto, a
20 acidificação da reação bruta, por exemplo, com 96% H_2SO_4 , em um pH de cerca de 1 e resfriamento da mistura a temperatura ambiente, favorece a precipitação quase completa do composto de triiodado. Além disso, a adição de uma quantidade mínima de bissulfito de sódio (à mistura
25 bruta final) permite destruir definitivamente qualquer agente de iodação residual opcional e obter um produto sólido ainda mais puro que é filtrado e seco.

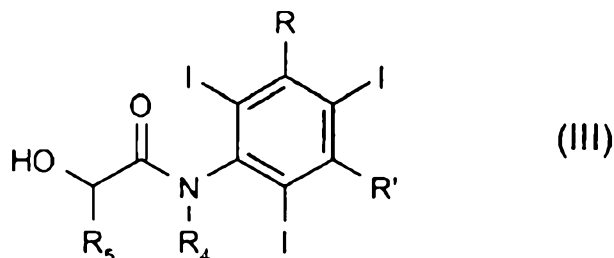
O composto filtrado é puro e pronto para ser usado nas próximas etapas para a preparação do agente de contraste
30 desejado sem a necessidade de qualquer purificação

adicional.

Por outro lado, uma vez obtido, o ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico de fórmula (II) pode ser então facilmente convertido no agente de contraste de raios X desejado por trabalho de acordo com métodos conhecidos.

Com relação a isso, o objetivo do processo da presente invenção é de aplicabilidade geral e fornece, muito vantajosamente, uma via para a preparação de agentes de contraste iodados que inicia a partir do intermediário ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico.

Portanto, é um objetivo adicional da presente invenção um processo para a preparação dos compostos de fórmula (III) abaixo



em que:

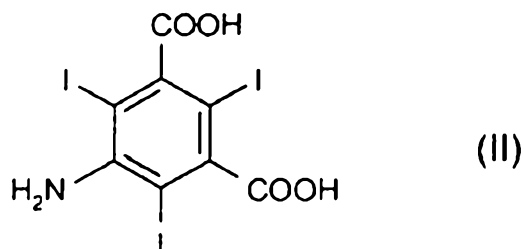
R e R' representam, o mesmo ou diferentes um do outro, um grupo selecionado de carboxi (-COOH), carboxiéster (-COOR¹) e carboxamido (-CONH₂, -CONHR¹ ou -CONR²R³), em que R¹, R² e R³ são, o mesmo ou diferentes um do outro, um grupo C₁-C₄ alquil linear ou ramificado opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxil, e

R⁴ e R⁵ são, o mesmo ou diferentes um do outro, hidrogênio ou um grupo C₁-C₆ alquil linear ou ramificado opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxil ou C₁-C₆ alcoxi, o referido processo compreendendo a

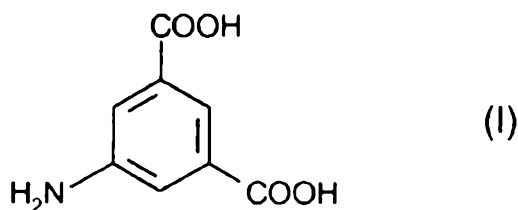
preparação de um composto intermediário de fórmula (II) através do processo da atual invenção.

Mais preferivelmente, o referido processo compreende:

- a) a preparação de ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico de fórmula (II)



por iodação de ácido 5-aminoisoftálico de fórmula (I) ou um sal deste



com iodo molecular na presença de um agente de oxidação adequado;

- b) a conversão do composto de fórmula (II) no dicloreto ácido correspondente, e

c) o uso do dicloreto como um composto intermediário para a preparação dos compostos de fórmula (III) desejados.

De acordo com o referido processo, a etapa de iodação

- a) é realizada como extensivamente relatado nas seções anteriores enquanto etapas subseqüentes, abrangentes das condições operativas experimentais e variantes opcionais destas sejam todas realizadas de acordo com métodos convencionais relatados na técnica e que incluem, essencialmente, a conversão de ácido 5-amino-2,4,6-

triiodoisoftálico (II) no dicloreto ácido correspondente de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, na presença de cloreto de tionila; sua subsequente condensação com cloreto de ácido 2-[(acetiloxi)]propionico, de modo a originar o derivado de 5-carboxamido correspondente e, finalmente, a condensação desse último com serinol e subsequente evolução incluindo qualquer possível clivagem dos grupos de proteção, de modo a obter o composto final esperado.

Preferivelmente, o atual processo pode ser aplicado à preparação de um composto de fórmula (III) em que R e R' são um grupo $-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, R⁴ é hidrogênio e R⁵ é um grupo metil, comumente conhecido como Iopamidol, ou de acordo com uma modalidade igualmente preferida, para a preparação de um composto de fórmula (III) em que R e R' são um $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, R⁴ é metil e R⁵ é hidrogênio, comumente conhecido como Iomeprol.

Portanto, um objetivo adicional da atual invenção relaciona-se a um processo para a preparação de Iopamidol ou Iomeprol que é caracterizado por compreender o início a partir de um composto de fórmula (II) obtido através do processo desta invenção.

No referido processo, como dito a preparação do composto de iniciação de fórmula (II) é realizada como amplamente relatado previamente, enquanto etapas subsequentes, que abrangem condições operativas experimentais e variantes opcionais destas, são realizadas de acordo com métodos e condições operativas convencionais, por exemplo, revelados em WO 96/037459, WO 96/037460, US 5362905, WO 97/047590 e WO 98/24757, EP0026281.

Detalhes adicionais em relação ao processo da invenção

são relatados na seção experimental a seguir, com o único objetivo de melhor ilustrar a presente invenção, sem representar qualquer limitação a ela.

Breve descrição dos desenhos

5 FIG. 1: análise de HPLC do produto iodado do Exemplo 3.

FIG. 2: análise de HPLC do produto iodado do Exemplo 4.

10 FIG. 3: análise de HPLC da solução bruta do Exemplo comparativo 1, depois de 3 horas a 22°C.

FIG. 4: análise de HPLC da solução bruta do Exemplo comparativo 1, depois de 3 horas a 22°C e mais 6 horas a 60°C.

FIG. 5: análise de HPLC do sólido a1

15 FIG. 6: análise de HPLC do sólido a2

FIG. 7: análise de HPLC dos líquidos mães de a2

FIG. 8: análise de HPLC da mistura de reação b1

Seção experimental

Caracterização do composto obtido.

20 A pureza do ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico obtido foi determinada por HPLC por comparação com um padrão (composto puro) ou pelo uso de ácido benzóico como padrão interno.

Procedimento geral

25 Método cromatográfico de HPLC

Fase estacionária: Zorbax SB-Fenil 80 Å 5 µm, 250 x 4,6 mm (Agilent Technologies)

Fase móvel: A: 0,015 M NaH₂PO₄ + 0,028 M H₃PO₄

 B: CH₃CN

30 Eluição: gradiente de eluição

Tabela de eluição:

t (minutos)	Fase A (%)	Fase B (%)
0	93	7
6	93	7
20	62	38
25	40	60

Temperatura: 45°C

Detecção: UV (240 nm)

Fluxo: 1 mL/min

5 Concentração da amostra: 5 mg/mL

Injeção: 10 µl

Exemplo 1

Em um frasco de fundo redondo de 250 ml com três estreitamentos equipado com termômetro, condensador e agitador magnético, uma solução de sal de sódio de ácido 5-aminoisoftálico (I) em H₂O que corresponde a 3,86% (w/w) de ácido (129,42 g de solução; 27,6 mmol) foi carregada e acidificada a um pH de cerca de 1 com 96% H₂SO₄ (2 ml; 35,3 mmol). Então, I₂ sólido (8,42 g; 33,2 mmol) foi adicionado, a mistura foi aquecida a 72°C por meio de um banho de óleo, e uma solução a 18,65% (w/v) de HIO₃ em H₂O (20 ml; 21,2 mmol) foi adicionada à mistura aquecida por 5,2 h através de uma bomba de seringa. Depois de mais 1 h a 72°C (tempo total da reação 6,2 h), a mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e filtrada; o sólido foi lavado com H₂O e seco para gerar ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico (II) (12,74 g; 22,8 mmol) como um sólido rosa pálido. Rendimento 82,6%. O produto analisado por HPLC, por comparação com um padrão, satisfaz as especificações analíticas para ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico

industrialmente produzido.

Exemplo 2

Em um frasco de fundo redondo de 250 ml com três estreitamentos equipado com termômetro, condensador e agitador magnético, uma solução de sal de sódio de ácido 5-aminoisoftálico (I) em H₂O que corresponde a 3,86% (w/w) de ácido (129,42 g de solução; 27,6 mmol) foi adicionada e acidificada em pH de cerca de 1 com 96% H₂SO₄ (2 ml; 35,3 mmol); então I₂ sólido (5,26 g; 21,5 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 85°C por meio de um banho de óleo. Uma solução a 3,08% (w/v) de H₂O₂ em H₂O (25 ml; 22,6 mmol) foi lentamente adicionada por 8,5 h através de uma bomba de seringa; ao final, I₂ sólido adicional (5,26 g; 21,5 mmol) foi adicionado. Respectivamente depois de 0,5 h, 2,5 h e 6 h a 85°C, três porções de uma solução a 7% (w/v) de H₂O₂ em H₂O (3 x 10 ml; total de 61,7 mmol) foi lentamente adicionada por 1,7 h cada através de uma bomba de seringa. A mistura de reação é mantida a 85°C por mais 1 h, então resfriada em temperatura ambiente e filtrada; o sólido foi lavado com H₂O e seco para gerar ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico (II) (12,41 g; 22,2 mmol) como um sólido amarronzado pálido. Rendimento 80,4%. O produto foi analisado por HPLC por comparação com um padrão e satisfaz as especificações analíticas para ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico industrialmente produzido.

Exemplo 3

Em um reator revestido de 3 l equipado com termômetro, condensador e agitador mecânico, uma solução de sal de sódio de ácido 5-aminoisoftálico (I) em H₂O que corresponde a 6,7% (w/w) de ácido (1194 g de solução; 0,442 mol) foi

carregada, diluída com H₂O (636 ml) e acidificada (até pH 2,8) com 50% H₂SO₄ (73,63 g; 0,375 mol). A mistura foi então aquecida a 45-50°C e adicionada com I₂ sólido (134,5 g; 0,530 mol). Uma solução a 50% (w/w) de HIO₃ em H₂O (93,22 g; 0,265 mol) foi adicionada em 15 minutos, a mistura obtida é aquecida a 75°C e mantida nessa temperatura por 4 horas, durante as quais o pH da mistura é auto-mantido na faixa entre 2,5 e 2,2. Mais 50% H₂SO₄ (430 g; 2,190 mol) foi então adicionado à suspensão bruta em 1,5 h (a um pH < 1) e a suspensão obtida é resfriada a temperatura ambiente em 2 h. uma solução a 18% (w/w) de bissulfito de sódio (13,48 g; 0,023 mol) foi adicionada sob agitação. O sólido foi então filtrado, lavado com água (200 ml) e seco para gerar ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico (II) (228,9 g; 0,409 mol) como um sólido rosa pálido. Rendimento 92,6%. O produto foi analisado por HPLC por comparação com um padrão e satisfaz as especificações analíticas para ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico industrialmente produzido.

Exemplo 4

Em um reator revestido de 1,5 l equipado com termômetro, condensador e agitador mecânico, uma solução de sal de sódio de ácido 5-aminoisoftálico (I) em H₂O que corresponde a 6,7% (w/w) de ácido (597 g de solução; 0,221 mol) foi carregada, diluída com H₂O (318 ml) e acidificada com 50% H₂SO₄ (30,32 g; 0,155 mol). A mistura foi aquecida a 45-50°C e I₂ (67,26 g; 0,265 mol) foi adicionado. Uma solução a 50% (w/w) de HIO₃ em H₂O (46,60 g; 0,132 mol) foi adicionada em 15 minutos (pH da mistura obtida: cerca de 3) e a mistura foi aquecida a 75°C por 4 h (durante as quais o

pH da mistura cai a cerca de 2). 50% H_2SO_4 (222 g; 1,13 mol) foi então adicionado (a um pH < 1) em 2 h e a suspensão foi resfriada até 25°C em 2 h. Uma solução a 18% (w/w) de bissulfito de sódio (5,91 g; 0,010 mol) foi adicionada, a mistura foi mantida sob agitação, então o sólido foi filtrado, lavado com água (150 ml) e seco para gerar ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico (II) (109,8 g; 0,196 mol) como um sólido esbranquiçado. Rendimento 88,9%. O produto foi analisado por HPLC por comparação com um padrão e satisfaz as especificações analíticas para ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico industrialmente produzido.

Exemplo 5

Em um reator revestido de 1 l equipado com termômetro, condensador e agitador mecânico, uma solução de sal de sódio de ácido 5-aminoisoftálico (I) em H_2O que corresponde a 6,7% (w/w) de ácido (373 g de solução; 0,138 mol), H_2O (200 ml), uma solução a 50% (w/w) de HIO_3 em H_2O (29,12 g; 0,083 mol), 50% H_2SO_4 (15,71 g; 0,080 mol) e I_2 (42,03 g; 0,166 mol) foram carregados em temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 60°C em 30 minutos, acidificada com 50% H_2SO_4 (7,64 g; 0,039 mol), e então aquecida a 75°C por 3 h (pH 1,9). A suspensão resultante foi então também acidificada (a um pH < 1) com 50% H_2SO_4 (120 g; 0,612 mol), lentamente adicionado em 2 h, e resfriada até 2°C em 2 h. Uma solução a 18% (w/w) de bissulfito de sódio foi então adicionada, sob agitação, à mistura até um potencial redox < 250 mV. O sólido foi então filtrado, lavado com água (100 mL) e seco para gerar ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico (II) (64,61 g; 0,116 mol) como um sólido esbranquiçado. Rendimento 83,8 %. O produto foi analisado por HPLC por

comparação com um padrão e satisfaz as especificações analíticas para ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico industrialmente produzido.

Exemplo 6

5 Em um reator revestido de 1 l equipado com termômetro, condensador e agitador mecânico, uma solução de sal de sódio de ácido 5-aminoisoftálico (I) em H₂O que corresponde a 7,2% (w/w) de ácido (277,7 g de solução; 0,110 mol) foi carregada, diluída com H₂O (220 ml) e acidificada com 96%
10 H₂SO₄ (8,8 ml; 0,159 mol). Então etanol (73 ml) e I₂ (33,6 g; 0,132 mol) foram adicionados. A mistura foi aquecida a 80-82°C e uma solução a 32,6% (w/w) de HIO₃ em H₂O (35,62 g; 0,066 mol) foi adicionada em gotas em 3 h (pH da mistura: 1,8). A mistura foi mantida na temperatura acima
15 por mais 4 h, então acidificada em pH < 1 com 50% H₂SO₄ (44 ml; 0,314 mol) e resfriada até 25°C em 2 h. Bissulfito de sódio (0,820 g; 4,31 mmol) foi adicionado sob agitação, então o sólido foi filtrado, lavado com água (100 ml) e seco para gerar ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico
20 (51,36 g; 0,092 mol) como um sólido rosa pálido. Rendimento 83%. O produto foi analisado por HPLC por comparação com um padrão e satisfaz as especificações analíticas para ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico industrialmente produzido.

Exemplo 7

25 Em um reator revestido de 1 l equipado com termômetro, condensador e agitador mecânico, uma solução de sal de sódio de ácido 5-aminoisoftálico (I) em H₂O que corresponde a 6,7% (w/w) de ácido (313,1 g de solução; 0,138 mol) foi carregada, diluída com H₂O (200 ml) e acidificada com 50%
30 H₂SO₄ (41,15 g; 0,210 mol). I₂ sólido (42,03 g; 0,166 mol)

foi então adicionado em temperatura ambiente e a mistura obtida foi então aquecida a 75°C. Uma solução a 0,66 M de HIO_3 em H_2O (140,0 g; 0,0833 mol) foi adicionada em gotas em 1 hora e a mistura resultante foi mantida sob agitação a 75°C por mais 4 horas. Durante todo o aquecimento, a adição de HIO_3 e o tempo de finalização seguinte (4 horas), o pH da mistura de reação foi mantido em 3,0 por adição de 2M NaOH. A suspensão foi finalmente acidificada em pH = 1 com 50% H_2SO_4 (143 g; 0,729 mol), lentamente adicionado em 1,5 h, resfriada a 25°C em 2 horas. Uma solução a 18% (w/w) de bissulfito de sódio foi adicionada até um potencial redox da suspensão < que 250 mV. Então o sólido foi filtrado, lavado com água (100 ml) e seco para gerar ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico (II) (66,0 g; 0,118 mol). Rendimento 85%. O produto foi analisado por HPLC por comparação com um padrão e satisfaz as especificações analíticas para ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico industrialmente produzido.

Exemplo comparativo 1

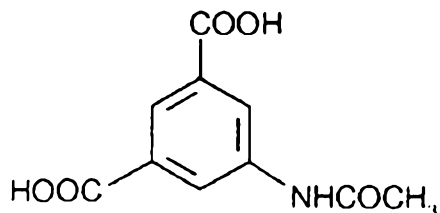
Este teste foi realizado para avaliar a capacidade de exploração das condições de iodação reveladas em US 2007/0219396, adequadamente adaptadas na quantidade de agente de iodação, para fornecer um derivado triiodado.

Em um frasco de fundo redondo de 25 ml com três estreitamentos equipado com termômetro, condensador e agitador magnético, ácido 5-aminoisoftálico sólido (I) (1 g; 5,5 mmol), I_2 sólido (1,61 g; 6,34 mmol) e ácido acético (15 ml) foram adicionados e agitados a 22°C. Uma solução a 70% (w/w) de HIO_3 em H_2O (0,96g; 3,8 mmol) foi então adicionada por 0,5 h.

Com relação a isso, vale a pena notar que, devido à solubilidade muito baixa do ácido iódico em ácido acético, a adição do agente de oxidação na concentração ensinada pela técnica citada, ou seja, 70% w/w, leva a uma mistura não homogênea. A mistura obtida foi mantida nessa temperatura por 3 horas e então analisada por HPLC. O cromatograma obtido (figura 3) mostra a ausência total de qualquer conversão detectável a um composto iodado.

Para objetivos puramente exploratórios, não sugeridos pela aplicação citada, a mistura de reação foi então aquecida a 60°C por mais 6 horas (tempo total da reação 9 h). A mistura escura obtida foi então resfriada em temperatura ambiente, sem fornecer qualquer cristalização ou precipitação do ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico desejado (II).

A mistura foi então analisada por HPLC e os resultados, mostrados na figura 4, indicam a presença de uma quantidade muito pequena de derivado triiodado, e, de modo inverso, de uma quantidade significativa de uma impureza identificada como o ácido N-acetil-5-aminoisoftálico de fórmula



Exemplo comparativo 2

Este Exemplo comparativo foi realizado para testar as condições de iodação reveladas pelos artigos anteriores de *Chem. Ber.*, especialmente pelo artigo de *Chem. Ber.*, 1897 (2), 1.943-1.948, que fornece alguns detalhes mais

experimentais que permitem a sua reprodução.

Portanto, nós testamos primeiramente as condições de iodação ensinadas pela técnica citada no mesmo substrato, ou seja, ácido 3-aminobenzóico, e pelo uso da quantidade revelada de agentes de iodação, ou seja, a quantidade estequiométrica necessária para a diiodação hipotética profunda do composto de substrato.

Com relação a isso, no entanto, é digno de nota que a proporção molar de $I_2:HIO_3$ usada e ensinada pela técnica citada, ou seja, 2,8, não é adequada para a transferência completa do iodo adicionado (considerado como a soma de I_2 e HIO_3) ao substrato aromático. De fato, e como anteriormente dito, para obter uma transferência completa, a proporção molar entre iodo e ácido iódico deve ser 2 (proporção teórica) ou menos.

Apenas para ter uma melhor ideia das condições de iodação usadas, um pH da reação também foi checado em diferentes tempos de reação.

a. Iodação de ácido 3-aminobenzóico.

A solução de iodação foi preparada por dissolução de I_2 (4 g; 15,74 mmol) em 20% KOH aq. (9,5 mL) para gerar uma suspensão de um sólido branco em uma solução amarelo pálido, que se tornou uma solução transparente quando diluída com H_2O (30 ml); então uma solução de HIO_3 (1 g; 5,69 mmol) em H_2O (10 ml) foi adicionada e a solução escura final foi diluída a 250 ml com H_2O .

A solução assim obtida foi adicionada em gotas por 3 h a uma solução ácida de ácido 3-aminobenzóico (2,5 g; 18,23 mmol) em uma mistura de H_2O (500 ml) e 36-38% HCl aq. (50 ml) (pH da solução: cerca de 0) aquecida a 30°C. Uma vez

que a adição foi completada (pH 0,25), um sólido começou a cristalizar. A mistura de reação foi então agitada em temperatura ambiente por 12 h, então o sólido foi filtrado, lavado com água (15 ml), e seco para gerar um sólido al
 5 amarronzado (2,3 g). Em linha com a descrição, mais solução de iodação, preparada como descrito acima (125 ml; I₂ 7,87 mmol; HIO₃ 2,85 mmol), foi adicionada em gotas por 2 h ao líquido mãe mantido a cerca de 30°C, assim favorecendo a precipitação de outro sólido. Depois de 12 h em temperatura
 10 ambiente, esse sólido foi filtrado, lavado com água e seco para gerar um sólido amarronzado a2 (2,2 g). A análise de HPLC dos dois sólidos obtidos (figuras 5 e 6, respectivamente) mostra que ambos os precipitados correspondem à mistura de duas espécies contidas nos dois
 15 casos, com diferentes proporções % de área de HPLC, como relatado na tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Sólido	HPLC (% de área)	
	t.r. 25,1 min	t.r. 25,4 min
a1	54,3	44,9
a2	22,1	76,4

Por comparação de integrais de espectro de ¹H-RMN dos dois sólidos com a abundância de HPLC relativa e das duas
 20 espécies, nós podemos identificar o componente em t.r. 25,1 minutos como um dos três possíveis derivados de diiodo, e o componente em t.r. 25,4 minutos como o derivado de triiodo.

Por outro lado, a análise de HPLC do líquido mãe final mostra que substrato 3-aminobenzóico que não reagiu é ainda
 25 presente no líquido além do componente em t.r. 25,1 min e três espécies desconhecidas (figura 7), assim confirmando

que a conversão de iodação foi diferente de completa (o rendimento do derivado de triiodo obtido pode ser aproximadamente avaliado como cerca de 30% do teórico), e o obtido produto foi diferente de puro.

5 b. Iodação de ácido 5-aminoisoftálico

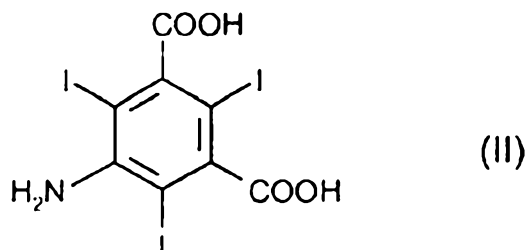
Essas mesmas condições de iodação, adequadamente adaptadas para fornecer o composto triiodado desejado, foram então testadas no composto de substrato da atual invenção.

10 Portanto, uma solução de iodação foi preparada como descrito (114 ml, I_2 7,18 mmol; HIO_3 2,55 mmol) e adicionada em gotas a uma solução ácida de ácido 5-aminoisoftálico (I) (1 g; 5,52 mmol) em uma mistura de H_2O (150 ml) e 36-38% HCl aq. (15 ml) (pH de cerca de 0)
15 aquecida a 30°C. Em linha com o ensinamento da técnica prévia, a mistura foi então mantida sob agitação a 30°C por 19 h sem observação de qualquer cristalização ou precipitação. A mistura (pH 0,33) foi assim resfriada até a temperatura ambiente e analisada por HPLC. Os resultados
20 observados, relatados na Figura 8, confirmam que a conversão de material de iniciação foi diferente de completa e uma quantidade significativa do substrato de iniciação é ainda presente na solução bruta.

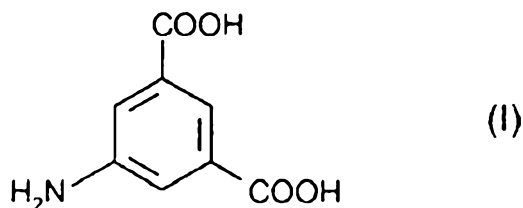
Uma quantificação do ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico obtido feita versus um padrão interno
25 indica um rendimento de 28,2%.

REIVINDICAÇÕES

1) Processo para a preparação de ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico de fórmula (II)



caracterizado pelo fato de que compreende a iodação de
10 ácido 5-aminoisoftálico de fórmula (I)



15 ou um sal deste com iodo molecular na presença de um agente de oxidação.

2) Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o agente de oxidação é selecionado do grupo que consiste em: ácido nítrico, ácido
20 sulfúrico, ácido iódico, trióxido de enxofre, peróxido de hidrogênio e ozônio.

3) Processo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o agente de oxidação é ácido iódico.

25 4) Processo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a proporção molar entre iodo molecular e substrato 5-aminoisoftálico (I) é compreendida de 1 a 1,3, e a proporção molar de iodo para ácido iódico é de 1:0,5 a 1:0,8.

30 5) Processo, de acordo com a reivindicação 4,

caracterizado pelo fato de que a triiodação do substrato 5-aminoisoftálico com iodo e ácido iódico é realizada pelo uso de uma proporção molar de substrato 5-aminoisoftálico: iodo:ácido iódico de 1:1,2:0,6.

5 6) Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3, 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que é realizado em um solvente polar e na presença de um ácido selecionado de ácido fosfórico, metanossulfônico ou sulfúrico.

10 7) Processo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o solvente polar é selecionado de água ou um solvente aquoso, álcoois C₁-C₄ inferiores e misturas hidroalcoólicas destes, dioxano, glicóis e misturas aquosas destes.

15 8) Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 ou 7 caracterizado pelo fato de que o solvente é água ou um solvente aquoso.

 9) Processo, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por compreender a adição de I₂ molecular e
20 ácido iódico a uma suspensão aquosa do substrato 5-aminoisoftálico que tem um pH menor que 3,5.

 10) Processo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a referida suspensão aquosa é obtida por acidificação direta de uma solução bruta de um
25 processo industrial que compreende substrato 5-aminoisoftálico como sal de sódio.

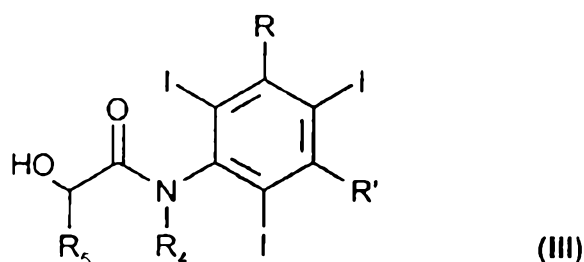
 11) Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 ou 10 caracterizado pelo fato de que o referido pH é de 1 a 3.

30 12) Processo, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caracterizado por ser realizado em uma temperatura de 50°C a 85°C .

13) Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12, caracterizado pelo fato de que o tempo da reação é de 2 a 10 horas.

14) Processo para a preparação dos compostos de fórmula (III)



15 em que:

R e R' representam, o mesmo ou diferentes um do outro, um grupo selecionado de carboxi (-COOH), carboxiéster (-COOR¹) e carboxamido (-CONH₂, -CONHR¹ ou -CONR²R³), em que R¹, R² e R³ são, o mesmo ou diferentes um do outro, um grupo C₁-C₄ alquil linear ou ramificado opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxil, e

20

R⁴ e R⁵ são, o mesmo ou diferentes um do outro, hidrogênio ou um grupo C₁-C₆ alquil linear ou ramificado opcionalmente substituído por um ou mais hidroxil ou um grupo C₁-C₆ alcoxi,

25

o referido processo caracterizado pelo fato de que compreende a preparação de um composto intermediário de fórmula (II) de acordo com o processo de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13.

30 15) Processo, de acordo com a reivindicação 14,

caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um composto de fórmula (III) em que R e R' são um grupo -CONH-CH(CH₂OH)₂, R⁴ é hidrogênio e R⁵ é um grupo metil.

16) Processo, de acordo com a reivindicação 14,
5 caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um composto de fórmula (III) em que R e R' são -CONH-CH₂-CH(OH)CH₂OH, R⁴ é metil e R⁵ é hidrogênio.

17) Processo para a preparação de Iopamidol ou Iomeprol caracterizado pelo fato de compreender a iniciação
10 a partir de um composto de fórmula (II) obtido de acordo com o processo de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13.

Figura 1/8

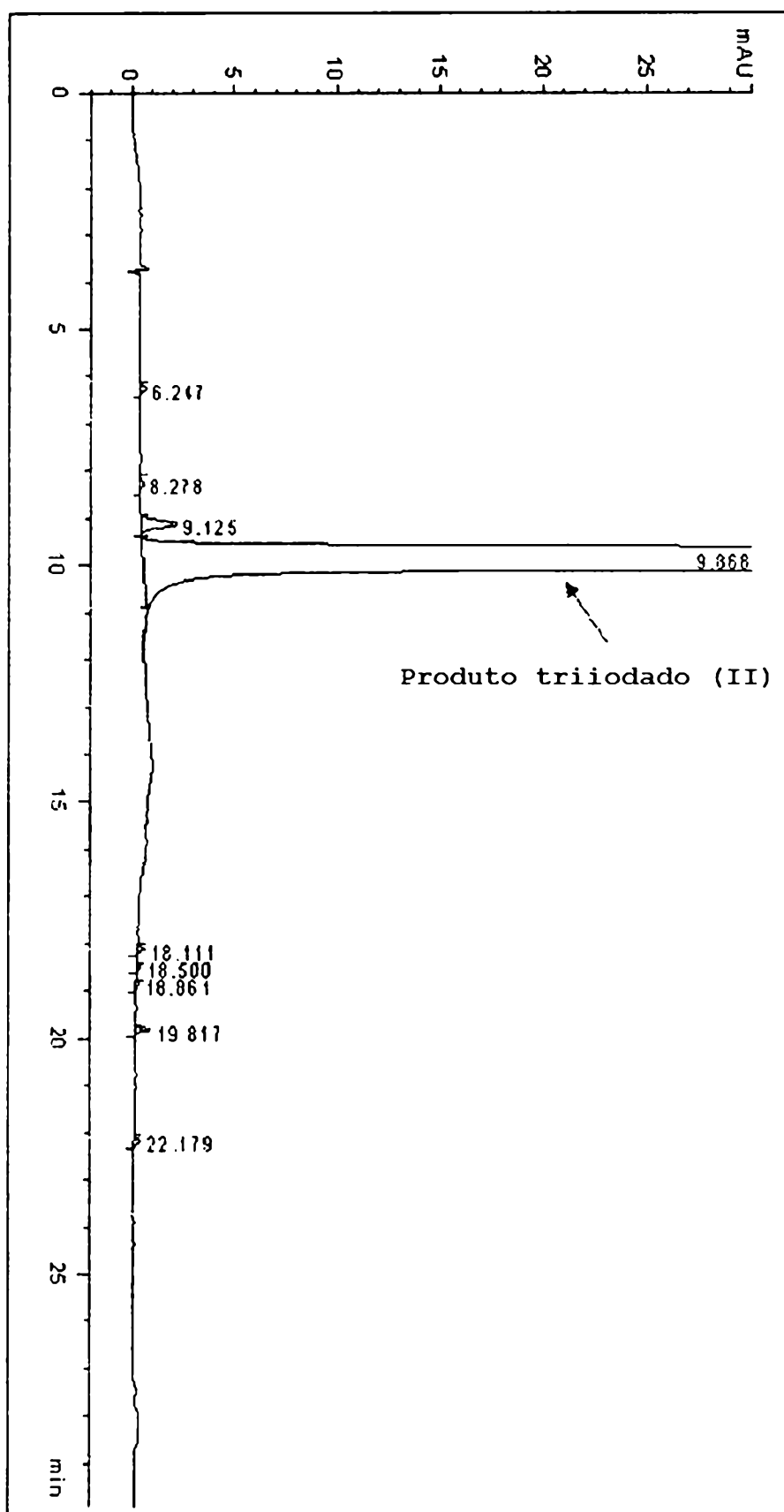


Figura 2/8

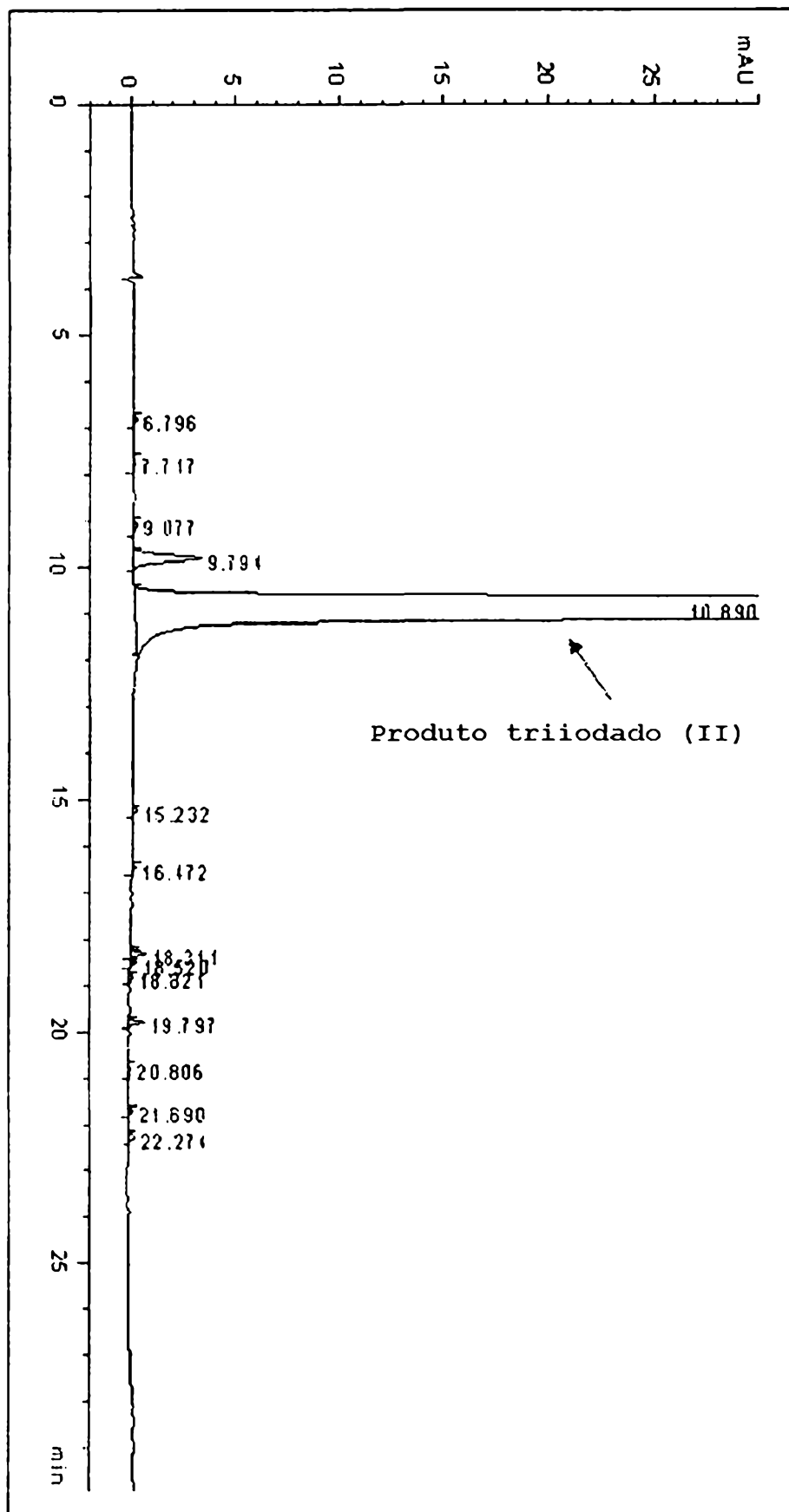


Figura 3/8

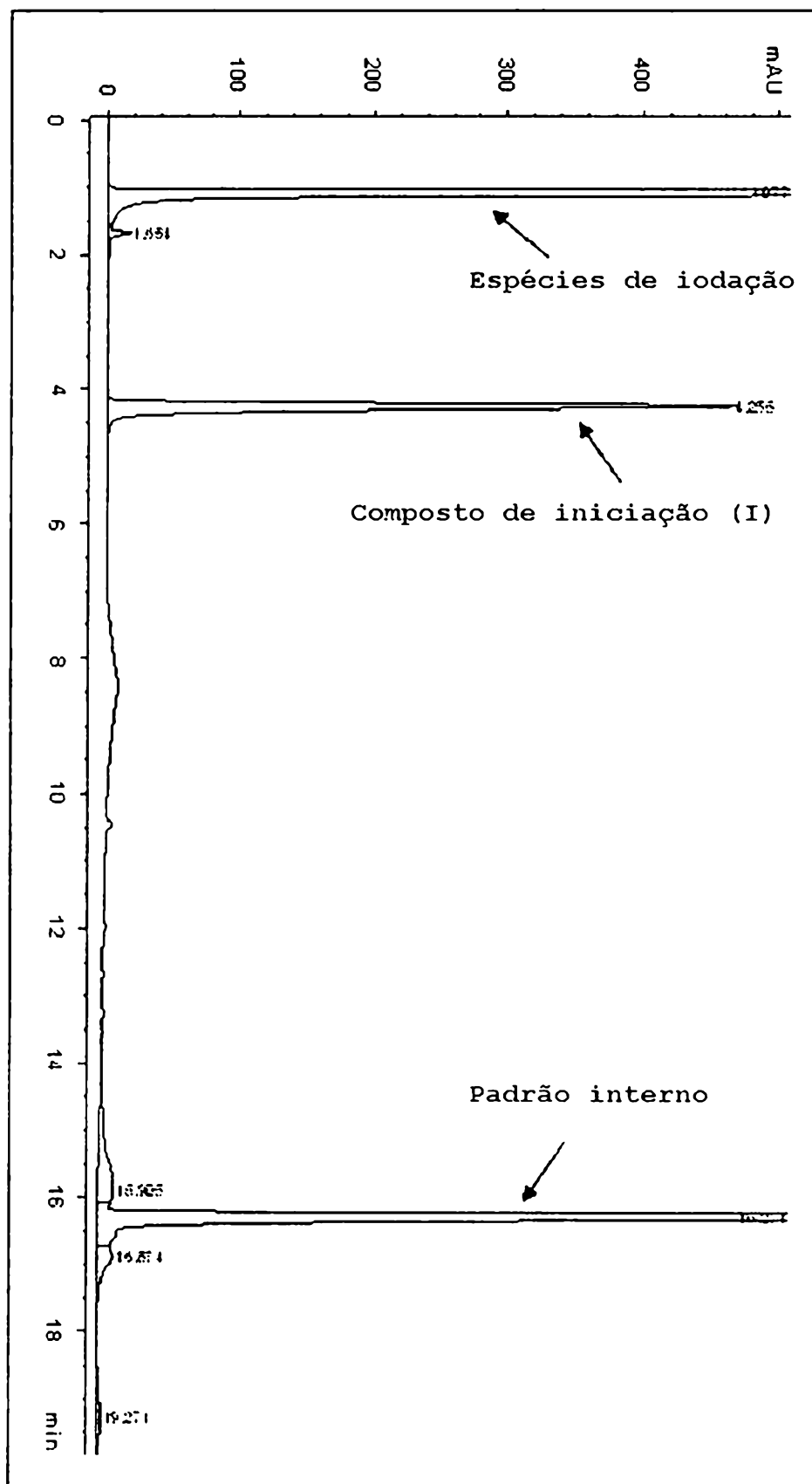


Figura 4/8

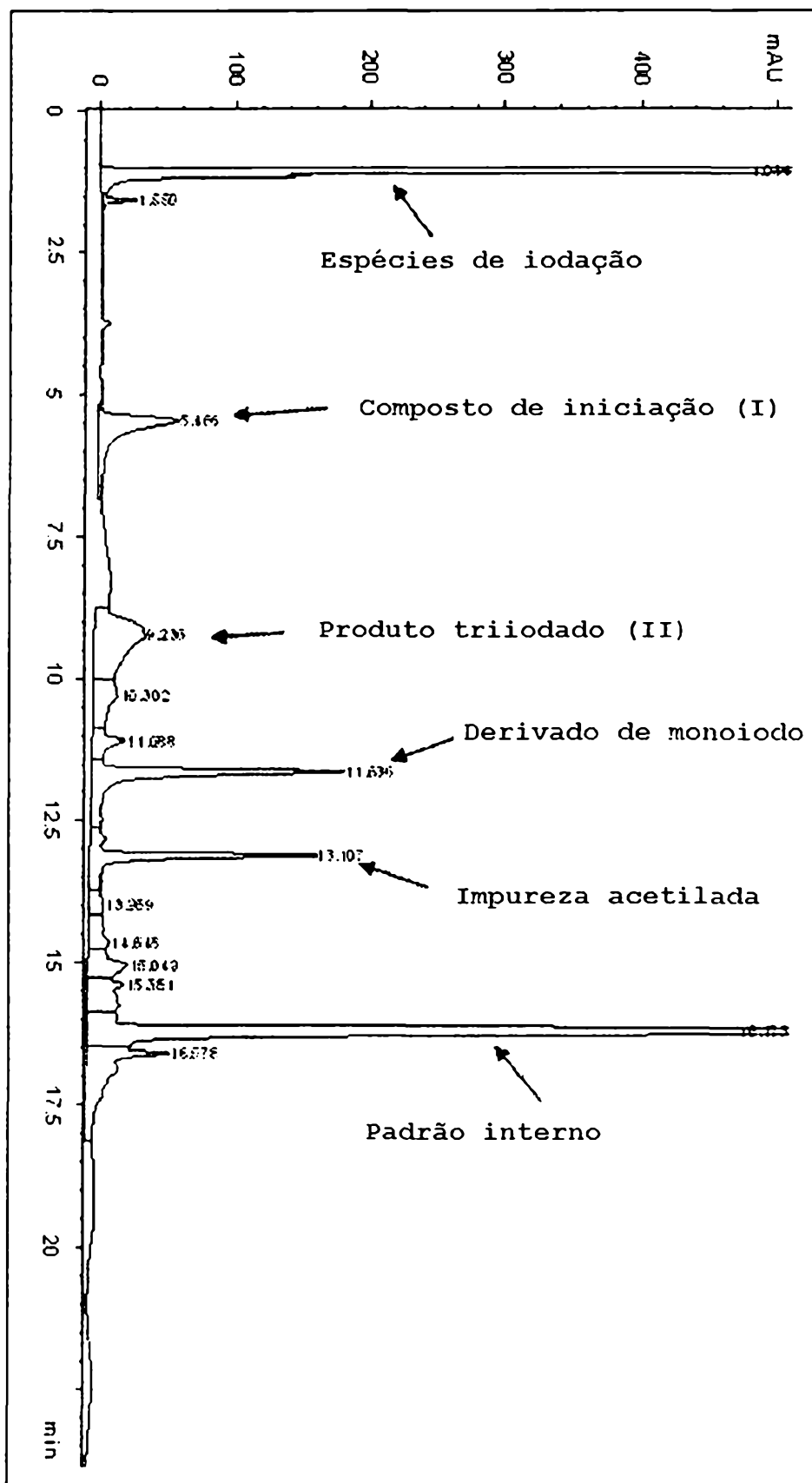


Figura 5/8

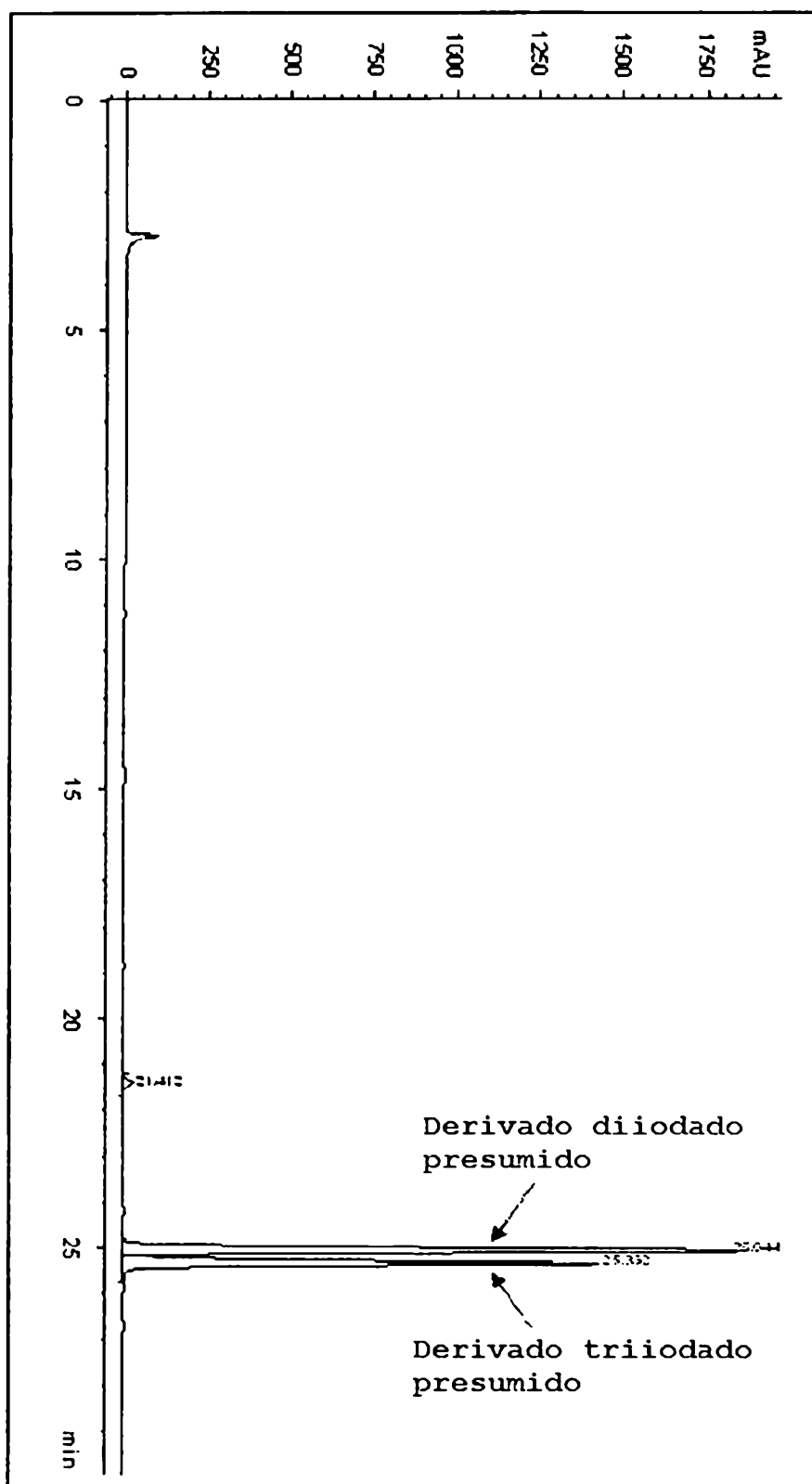


Figura 6/8

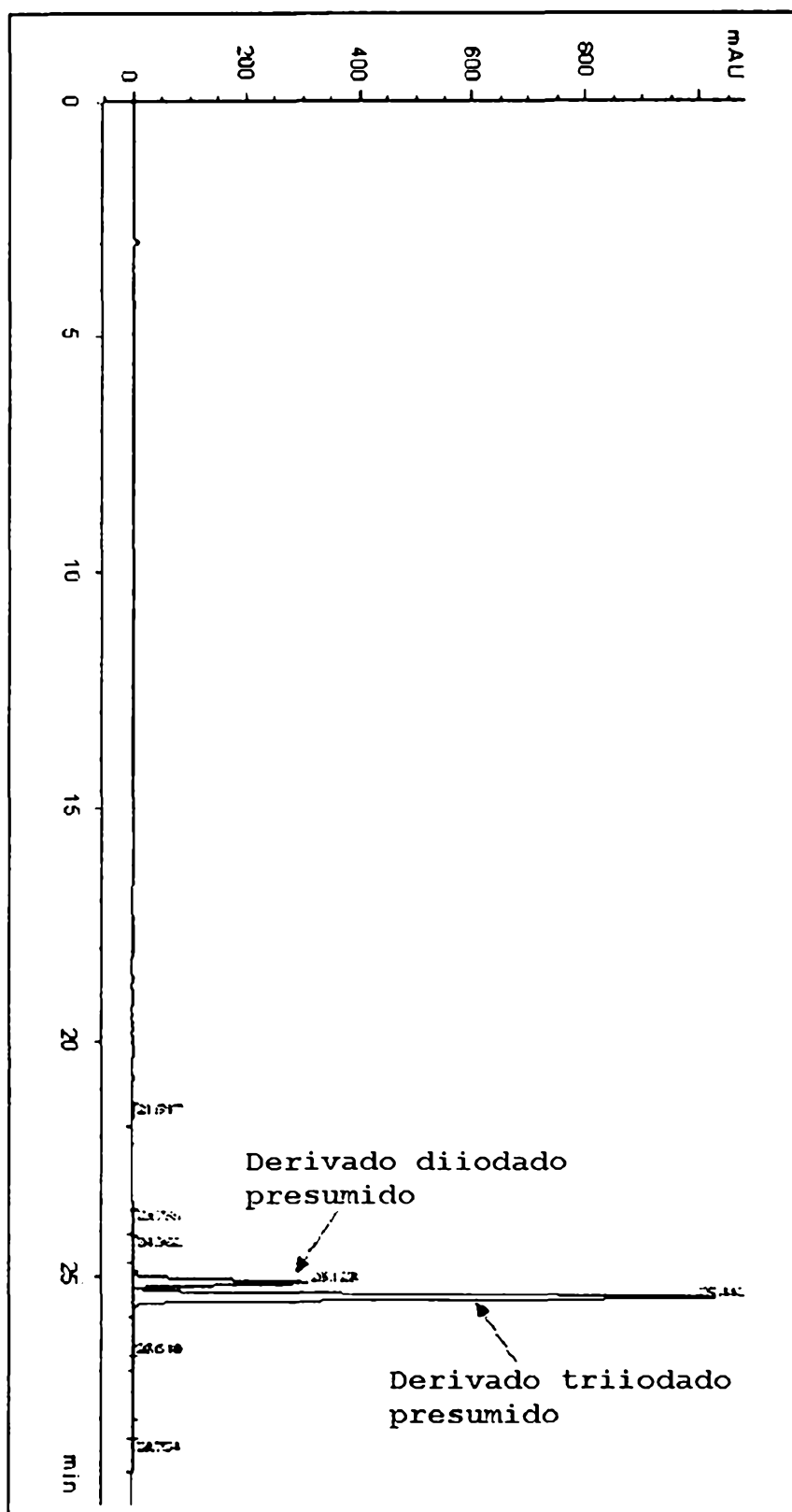


Figura 7/8

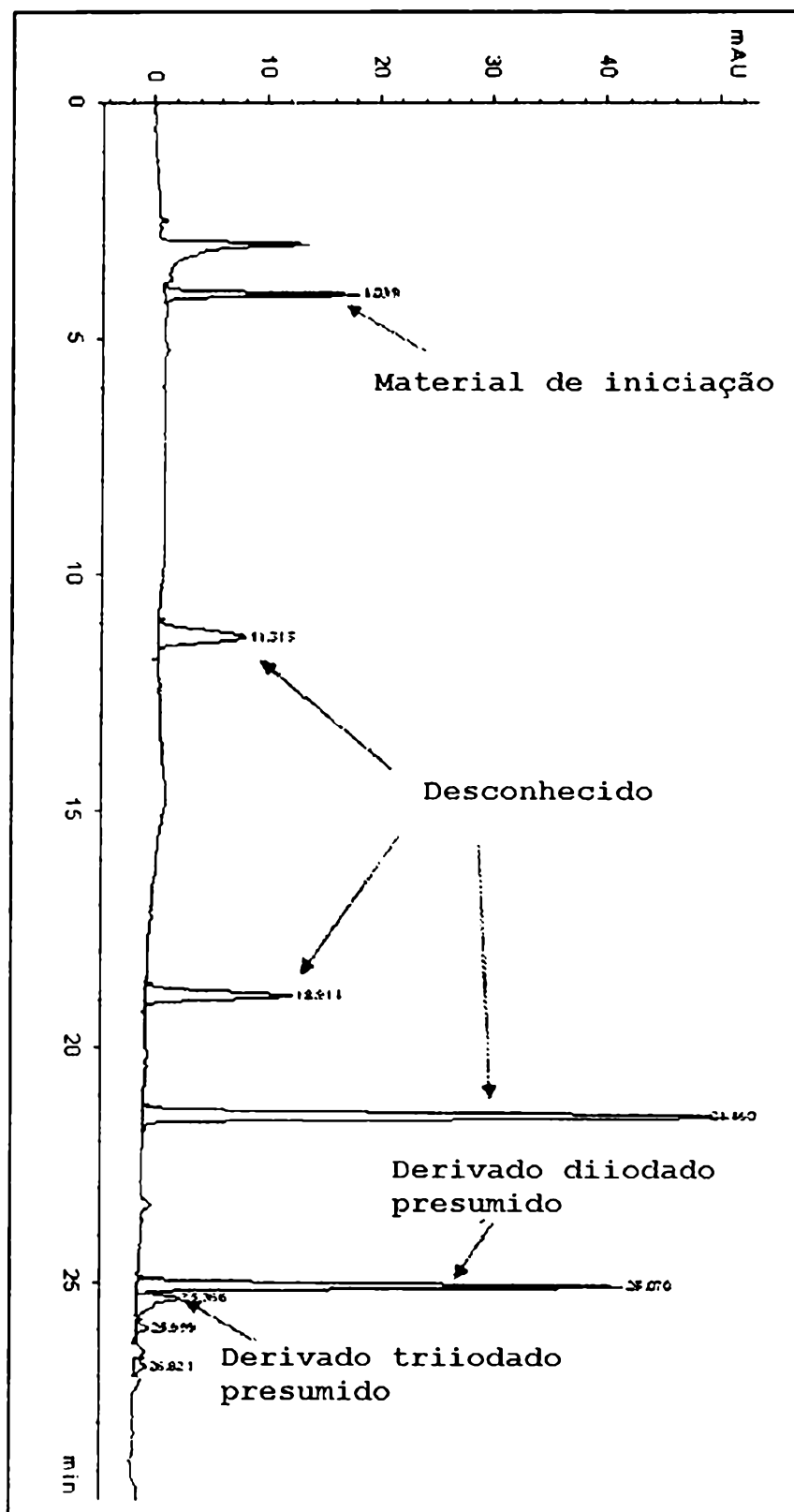


Figura 8/8

