



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07C 231/02 (2006.01); C07C 231/14 (2006.01); C07C 231/24 (2006.01); C07C 237/46 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015107016, 17.09.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.09.2013

Дата регистрации:
18.05.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
27.09.2012 NO 20121102

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2016 Бюл. № 32

(45) Опубликовано: 18.05.2018 Бюл. № 14

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 27.04.2015

(86) Заявка РСТ:
US 2013/060081 (17.09.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/052091 (03.04.2014)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):

ТАНИНГ Миккель (NO),
ОЛССОН Андреас (NO),
ГЛОГАРД Кристиан (NO)

(73) Патентообладатель(и):
ДжиИ Хелткер АС (NO)

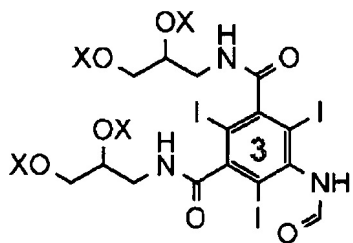
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2009/008734 A2, 15.01.2009. WO
00/47549 A1, 17.08.2000. RU 2385316 C2,
27.03.2010.

(54) Получение промежуточного соединения синтеза иоформинола

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения смеси (3) соединений в виде порошка, где каждый X по отдельности обозначает водород, формильную группу (-CO-H) или ацетильную группу (-CO-CH₃). Указанный способ включает стадии i) и ii). На стадии i) осуществляют формилирование аминокетов 5-амино-N¹,N³-бис-(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трийодизофталамида (соединение (4)) при использовании смешанного формил-ацетильного ангидрида. На стадии ii) проводят процедуру выделения продукта, в которой к раствору продукта, полученному на стадии i), добавляют спирт с короткой цепью в качестве

антирастворителя. Изобретение относится также к способу получения иоформинола (контрастного агента, пригодного для проведения рентгенологических исследований), включающему стадию получения смеси (3) соединений. 2 н. и 5 з.п. ф-лы, 1 пр.



Смесь 3 соединений

R U 2 6 5 4 4 6 1 C 2

R U 2 6 5 4 4 6 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 231/14 (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01)

C07C 237/46 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07C 231/02 (2006.01); C07C 231/14 (2006.01); C07C 231/24 (2006.01); C07C 237/46 (2006.01)

(21)(22) Application: 2015107016, 17.09.2013

(24) Effective date for property rights:
17.09.2013Registration date:
18.05.2018

Priority:

(30) Convention priority:
27.09.2012 NO 20121102

(43) Application published: 20.11.2016 Bull. № 32

(45) Date of publication: 18.05.2018 Bull. № 14

(85) Commencement of national phase: 27.04.2015

(86) PCT application:
US 2013/060081 (17.09.2013)(87) PCT publication:
WO 2014/052091 (03.04.2014)Mail address:
191036, Sankt-Peterburg, a/ya 24, "NEVINPAT"

(72) Inventor(s):

THANING Mikkel (NO),
OLSSON Andreas (NO),
GLOGARD Christian (NO)

(73) Proprietor(s):

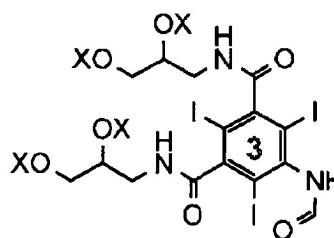
Dzhil Kheltker AS (NO)

(54) PREPARATION OF AN INTERMEDIATE COMPOUND OF IOFORMINOL SYNTHESIS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a process for the preparation of a compound mixture (3) as a powder, wherein each X individually denotes hydrogen, a formyl group (-CO-H) or an acetyl group (-CO-CH₃). Said method includes the stages i) and ii). At the stage i), formylating the amine group 5-amino-N¹,N³-bis-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodoisophthalamide (compound (4)) using mixed formylacetyl anhydride. At the stage ii) performing a work-up procedure wherein to the product solution obtained in step i), short-chain alcohol as an antisolvent is added.



mixture of 3 compounds

EFFECT: invention also relates to a process for the preparation of ionforminol (a contrast agent useful for performing X-ray examinations) comprising the step of preparation of compound mixture (3).

7 cl, 1 ex

смесь 3 соединений - mixture of 3 compounds

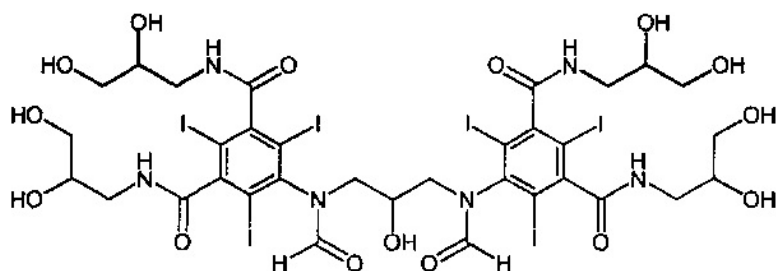
Изобретение относится к способу получения иодированных рентгеноконтрастных агентов и, в частности, ключевых промежуточных соединений их синтеза. Более конкретно, изобретение относится к получению смеси соединений, содержащей 1-формиламино-3,5-бис(2,3-бис(формилокси)пропан-1-илкарбамоил)-2,4,6-трийодбензол, ключевое промежуточное соединение в способе получения иоформинола. Кроме того, изобретение относится к способу получения иоформинола - контрастного агента, пригодного для проведения рентгенологических исследований.

За последние 50 лет в качестве рентгеноконтрастных агентов использовали главным образом растворимые иодсодержащие соединения. Имеющиеся в продаже контрастные среды, содержащие иодированные контрастные агенты, обычно классифицируют как ионные мономеры, например диатризоат (GastrografenTM); ионные димеры, например иоксаглат (HexabrixTM); неионные мономеры, например иогексол (OmnipaqueTM), иопамидол (IsovueTM), иомепрол (IomeronTM) и неионный димер иодиксанол (VisipaqueTM). Наиболее широко применяемые коммерческие неионные рентгеноконтрастные агенты, такие как агенты, упомянутые выше, считаются безопасными. Контрастные среды, содержащие иодированные контрастные агенты, ежегодно применяют в США при более чем 20 млн рентгенологических исследований, и количество побочных эффектов считают приемлемым. Однако, так как рентгенологическое исследование с контрастированием может требовать примерно до 200 мл контрастных сред в суммарной дозе, непрерывно продолжаются поиски усовершенствованных контрастных сред.

Часть контингента больных, рассматриваемая как пациенты высокого риска, увеличивается. Для того, чтобы удовлетворить требования постоянного усовершенствования *in vivo* рентгенологических диагностических агентов для всего контингента больных, непрерывно продолжают исследования для обнаружения рентгеноконтрастных агентов, которые обладают улучшенными свойствами, в том числе с точки зрения контраст-индуцированной нефротоксичности (КИН).

Рентгеноконтрастные среды, содержащие в качестве активного фармацевтического ингредиента (ингредиентов) химическое соединение, имеющее две трийодированные фенильные группы, связанные соединительной группой, обычно называют димерными контрастными агентами, или димерами. В течение многих лет был предложен широкий спектр иодированных димеров. В настоящее время на рынке имеется одна контрастная среда, содержащая иодированный неионный димер в качестве активного фармацевтического ингредиента - продукт VisipaqueTM, содержащий соединение иодиксанол.

В публикации WO 2009/008734 автора данной заявки раскрыт новый димерный контрастный агент, называемый иоформинолом. Свойства этого агента описаны более подробно в публикациях Chai et al. «Predicting cardiotoxicity propensity of the novel iodinated contrast medium GE-145: ventricular fibrillation during left coronary arteriography in pigs» (Прогнозирование склонности к кардиотоксичности новой иодированной контрастной среды GE-145: фибрилляция желудочков при артериографии левых коронарных сосудов у свиней), Acta Radiol, 2010; и Wistrand, L.G. et al. «GE-145, a new low-osmolar dimeric radiographic contrast medium» (GE-145 - новое низкоосмотическое димерное рентгеноконтрастное вещество), Acta Radiol, 2010. Иоформинол (GE-145) в тексте данного описания называют соединением 1, и он имеет следующую структуру:



Соединение 1:

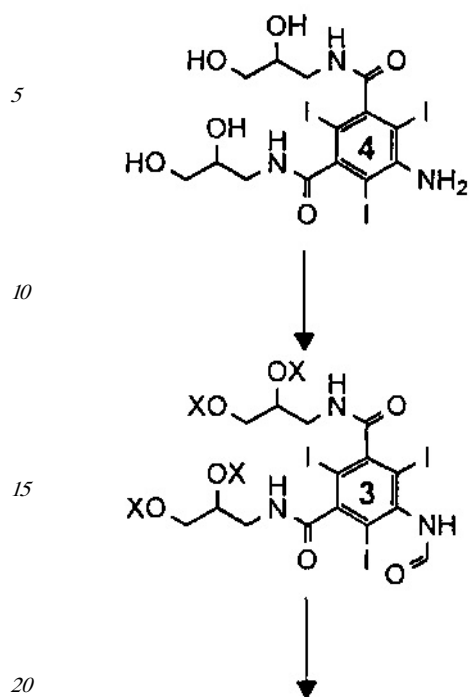
5,5'-(2-гидроксипропан-1,3-диил)бис(формилазанедиил)бис(N¹,N³-бис(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трийодизофталамид)

Изготовление неионных рентгеноконтрастных сред включает получение химического лекарственного препарата, активного фармацевтического ингредиента (АФИ), то есть контрастного агента, с последующим приготовлением готовой лекарственной формы, которая в тексте данного описания именуется рентгеноконтрастной композицией.

Публикация WO 2009/008734 автора данной заявки обеспечивает ход синтеза для получения АФИ иоформинола. Иоформинол, например, можно синтезировать, согласно общему описанию получения и Примеру 1 из WO 2009/008734, из 5-амино-N,N'-бис-(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трийодизофталамида (соединение (4)), который имеется в продаже. Получение этого соединения известно из синтеза как иогексола, так и иодиксанола, и его можно также получить из 5-нитроизофталевой кислоты, например, как описано в WO 2006/016815, с участием гидрогенизации и последующего йодирования, например, хлоридом иода, ICl. В качестве альтернативы можно использовать 5-амино-2,4,6-трийодизофталевую кислоту, которая является имеющимся в продаже предшественником, например, от Sigma-Aldrich. Затем ацилируют свободную аминогруппу изофталамидного соединения (соединение (4)), и гидроксильные группы в заместителях также можно защитить посредством ацилирования. Защитные группы можно удалить, например гидролизом, с получением N¹,N³-бис(2,3-дигидроксипропил)-5-формиламино-2,4,6-трийодизофталамида. На стадии димеризации он реагирует, например, с эпихлоргидрином с образованием соединения иоформинола - контрастного агента.

Существующий уровень техники в отношении синтеза иоформинола, раскрытый в

примерах 1 и 2 WO 2009/008734, приведен на Схеме 1 ниже.



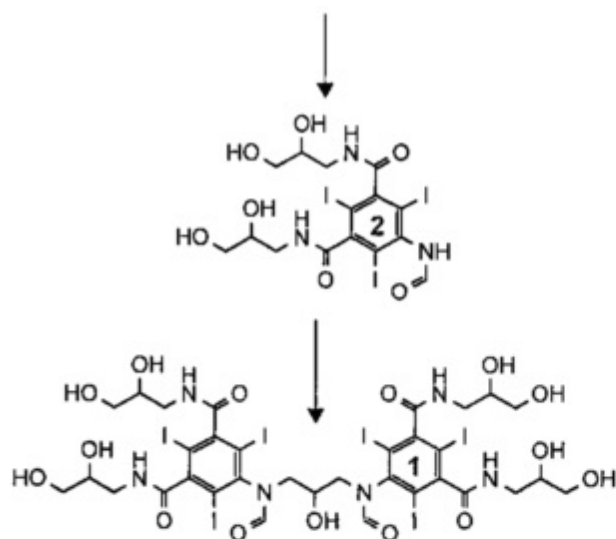


Схема 1

Как описано в WO 2009/008734, соединение 3 представляет собой смесь, включающую 1-формиламино-3,5-бис(2,3-бис(формилокси)пропан-1-илкарбамоил)-2,4,6-трийодбензол, а X соответственно является формильной группой.

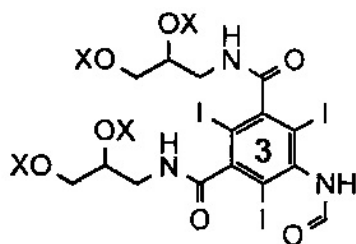
На каждой стадии синтеза важно оптимизировать выход и минимизировать получение примесей. Задачу, которую должно решить данное изобретение, можно рассматривать как проведение оптимизации способа получения смеси (3) соединений схемы 1, то есть смеси, содержащей 1-формиламино-3,5-бис(2,3-бис(формилокси)пропан-1-илкарбамоил)-2,4,6-трийодбензол. Таким образом, данный способ направлен на получение смеси (3) соединений путем формилирования аминогруппы 5-амино-N¹,N³-бис(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трийодизофталамида (4), включая процедуру выделения продукта.

В способе существующего уровня техники, раскрытом в WO 2009/008734, Пример 2, процедура В, 1-формиламино-3,5-бис(2,3-бис(формилокси)пропан-1-илкарбамоил)-2,4,6-трийодбензол (соединение (3), в котором X представляет собой формильную группу) получают путем формилирования соединения (4) с применением муравьиной кислоты и уксусного ангидрида. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом до получения влажной массы, которую дополнительно сушили под вакуумом. Продукт

использовали на следующей стадии, без очистки. Таким образом, процесс выделения продукта на существующем уровне техники заключался в концентрировании реакционной смеси при пониженном давлении до сухого состояния, и продукт получали в виде материала с пластичной консистенцией, с высоким содержанием муравьиной кислоты и уксусной кислоты. Проблемой этого способа выделения продукта было удаление муравьиной кислоты и уксусной кислоты из реакционной суспензии, что является трудным из-за их высоких температур кипения. Твердый комковатый материал, полученный по способу существующего уровня техники, было трудно очистить, к тому же он нуждался в размоле перед следующей стадией синтеза.

Искали усовершенствованный способ выделения продукта для получения смеси (3) ацилированных соединений из соединения (4), где продукт получают в форме порошка, с высоким выходом и высокой чистотой. Авторы изобретения обнаружили, что смесь (3) соединений можно получить в форме порошка, с высоким выходом и высокой чистотой, путем проведения процедуры выделения продукта, в которой в качестве антирастворителя используют спирт с короткой цепью. Было обнаружено, что при использовании такого спирта в качестве антирастворителя смесь (3) соединений можно выкристаллизовать из раствора с высоким выходом, что позволяет провести выделение продукта с помощью фильтрации.

Соответственно, в первом аспекте в изобретении предложен способ получения смеси (3) соединений в виде порошка,



Смесь 3 соединений

где каждый X по отдельности обозначает водород, формильную группу (-CO-H) или ацетильную группу (-CO-CH₃),

при этом указанный способ включает стадии:

i) формилирования аминогруппы 5-амино-N¹,N³-бис-(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трийодизофталамида (соединение (4));

ii) проведения процедуры выделения продукта, при которой к раствору продукта, полученному на стадии i), добавляют спирт с короткой цепью.

На стадии i) синтеза свободную аминогруппу иодированной фенильной группы соединения (4) формилируют с целью получения соответствующей форманилидной группы. Формилирование можно осуществить любым удобным способом, например путем использования в качестве формилирующего агента активированной муравьиной кислоты, например смешанных ангидридов, которые можно получить множеством способов, описанных в литературе. Удобным способом получения смешанных ангидридов является добавление к избытку муравьиной кислоты ангидрида карбоновой кислоты, при регулируемой температуре. Предпочтительно на этой стадии используют смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида. Предпочтительно, муравьиную кислоту охлаждают, например до 8-15°C, например, до температуры около 10°C, и медленно добавляют ангидрид уксусной кислоты, например, по каплям, не допуская повышения температуры, например, поддерживая ее ниже 15°C. Так как образование смешанного ангидрида является экзотермической реакцией, а высокие температуры

разлагают ангидриды, реагенты следует охладить перед смешиванием. Затем этот раствор смешанных ангидридов можно добавить к соединению (4), которое предпочтительно растворено в муравьиной кислоте. В качестве альтернативы, соединение (4) добавляют к раствору смешанных ангидридов. Также возможно получить смешанные ангидриды путем добавления хлорида карбоновой кислоты к раствору соли муравьиной кислоты. Смешанные с формилом ангидриды могут включать ацетил, изобутирил, пивалоил, бензоил и т.д.

В результате стадии (i) формилирования с использованием смешанных ангидридов смесь (3) соединений представляет собой смесь различных соединений как с формильной, так и с ацетильной защитными группами. Наблюдают различные степени O-формилирования, но в высокой степени происходит N-формилирование, что обеспечивает высокий выход смеси (3) N-формилированных соединений. В одном из примеров воплощения смесь (3) соединений содержит смесь соединений, в которых все X-группы по отдельности представляют собой формильные или ацетильные. Основным компонентом смеси (3) соединений является 1-формиламино-3,5-бис(2,3-бис(формилокси)пропан-1-илкарбамоил)-2,4,6-триодбензол.

При использовании процедуры выделения продукта по данному изобретению смесь (3) соединений можно извлечь путем фильтрации в виде мелкого порошка с низким содержанием кислоты. В этой процедуре спирт с короткой цепью выполняет несколько функций: в начале его используют для того, чтобы подавить избыток ангидрида в реакционном растворе; в дополнение к этому он действует как антирастворитель, который снижает растворимость и выкристалливывает смесь (3) соединений. В результате кристаллизации получают мелкие кристаллы, которые соединяются в прочные кластеры, позволяющие успешно и быстро провести фильтрацию и легко промыть кристаллы. Процедуру выделения продукта повторяли несколько раз и обеспечивали выходы смеси (3) N-формилированных соединений свыше 95%, более предпочтительно выше 98% и наиболее предпочтительно 99% или выше как в малом, так и в большом масштабе, например, в 100 кг масштабе. Основной примесью является N-ацилированное соединение в содержании примерно 0,5%.

Спирт с короткой цепью, используемый на стадии (ii), выбирают из C₁-C₆ спиртов с прямой или разветвленной цепью, и он может представлять собой смесь таких спиртов. Спирт может быть одноатомным или двухатомным. Предпочтительными спиртами являются метанол, этанол и пропанола; при этом наиболее предпочтительными являются пропанола, особенно изопропанол.

После проведения стадии i), то есть когда весь формилирующий агент уже добавлен к раствору соединения (4), этот реакционный раствор предпочтительно поддерживают при низкой температуре, например при 10-40°C, например около 15°C, при перемешивании, в течение периода, который позволяет завершить реакцию, например, по меньшей мере в течение часа. В одном из примеров воплощения в этот реакционный раствор вводят зародыши смеси (3) соединений и оставляют его при перемешивании на дополнительный период времени, например, на один час или более. Затем, на стадии ii), к реакционной смеси осторожно добавляют спирт, чтобы подавить любое количество избыточного ангидрида и снизить растворимость смеси (3) соединений, для получения более густой суспензии. Эту суспензию предпочтительно оставляют при перемешивании при температуре окружающей среды. Было обнаружено, что полезно добавлять спирт в качестве антирастворителя в концентрации примерно от 0,3 до 2,0 мл на грамм соединения (4). Более предпочтительно концентрация составляет примерно от 0,5 до 1,0 мл на грамм соединения (4), а наиболее предпочтительно - от 0,6 до 0,7 мл на грамм

соединения (4).

Для обеспечения полного осаждения реакционную суспензию стадии (ii) оставляют при перемешивании на период, например, от 5 до 25 часов, например от 10 до 20 часов, перед тем как отбирают и, возможно, очищают смесь (3) соединений. В одном из примеров воплощения способ включает дополнительную стадию отбора продукта, предпочтительно путем фильтрования, например при использовании нутч-фильтра, такого как вакуумный нутч-фильтр или нутч-фильтр, работающий под давлением, или их сочетания, а также, возможно, в сочетании с нагреванием. Предпочтительно затем продукт промывают спиртом с короткой цепью, предпочтительно таким же спиртом, который используют на стадии (ii), одной или большим количеством порций, например от 1 до 5 порций, а предпочтительно 3 порциями, с получением смеси (3) соединений в виде плотного белого порошка, возможно высушенного под вакуумом. Количество спирта, используемого при промывке, может быть примерно таким же, как количество, используемое при осаждении, разделенное на количество порций. Было обнаружено, что для последующего синтеза является благотворным, чтобы некоторое количество спирта осталось в смеси (3) соединений после того, как процедура выделения продукта завершена; следовательно, сушку следует регулировать соответственным образом. Было обнаружено, что приемлемым является получение смеси (3) соединений с остаточным содержанием спирта от 0 до 7%.

Смесь (3) соединений, полученная способом по данному изобретению, представляет собой плотный белый порошок, в противоположность твердому комковатому материалу, который получали способом существующего уровня техники. В дополнительном аспекте в изобретении предложена смесь (3) соединений в виде белого порошка, предпочтительно полученного способом по первому аспекту.

Предполагают, что способы, потребляющие смесь (3) соединений в том виде, как ее получают в заявленном способе, и использующие ее в дальнейших реакциях, например для получения иоформинола, входят в объем данного изобретения. Следовательно, в дополнительном аспекте данное изобретение обеспечивает способ получения иоформинола, включающий процедуру выделения продукта для получения смеси (3) соединений, как это описано в первом аспекте. Такой способ мог бы включать дополнительные стадии удаления защитных групп смеси (3) соединений и димеризации с получением иоформинола. Защитные ацильные группы (формил и ацетил) смеси (3) соединений можно легко удалить стандартными способами, например гидролизом, например в водной щелочной среде, или спиртовым гидролизом.

На конечной стадии получения иоформинола происходит бис-алкилирование с помощью 2-гидроксипропанового мостика. Эту стадию можно провести, как описано в европейском патенте 108638 и WO 98/23296, например, с использованием эпихлоргидрина, 1,3-дихлор-2-гидроксипропана или 1,3-дибром-2-гидроксипропана в качестве агента димеризации. Эту димеризацию предпочтительно проводят в присутствии связывающего кислоту агента, например органического или неорганического основания; в качестве основания можно использовать алкоксид щелочного металла, такой как метоксид натрия, или гидроксид щелочного металла, например гидроксид натрия и калия.

Смесь (3) соединений и соединение (1), как их получают заявленным способом, содержат оптически активные изомеры и существуют в нескольких изомерных формах, из-за хиральных атомов углерода. В дополнение эти соединения проявляют экзо/эндо изомерию из-за ограниченного вращения связи N-CO в формильной функциональной группе, обусловленного близостью объемного атома иода. Способ по данному

изобретению охватывает получение как энантиомерно чистых продуктов, так и смесей оптических изомеров.

Полученные соединения, например соединения (1), (2) и (3), можно очистить любым подходящим образом, например промывкой, препаративной хроматографией, перекристаллизацией или ультра/нанофильтрацией.

Соединения, полученные по данному изобретению, можно использовать в качестве контрастных агентов, и их можно объединять с традиционными носителями и вспомогательными веществами, чтобы получить диагностические контрастные среды. Таким образом, с точки зрения дополнительных аспектов данное изобретение обеспечивает диагностическую композицию, содержащую иоформинол, полученный способом по изобретению, вместе с по меньшей мере одним физиологически приемлемым носителем или вспомогательным веществом, например в виде водного раствора для инъекций, возможно совместно с добавленными ионами плазмы или растворенным кислородом. Композиция контрастного агента по данному изобретению может быть в концентрации, готовой для применения, или она может быть в форме концентрата, предназначенного для разбавления перед введением. Таким образом, данное изобретение дополнительно охватывает применение при рентгеноконтрастных исследованиях иоформинола, полученного в соответствии с указанным способом получения, и содержащей его диагностической композиции.

Данное изобретение проиллюстрировано со ссылкой на следующие неограничивающие примеры.

Примеры

Пример 1: Получение смеси (3) соединений, включающей 1-формиламино-3,5-бис(2,3-бис(формилокси)пропан-1-илкарбамоил)-2,4,6-триодбензол.

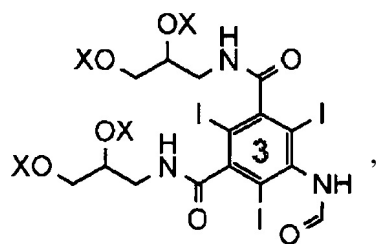
5-амино-N¹,N³-бис-(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-триодоизофталамид (соединение (4)) (7,5 кг, 10,6 моль) растворяли в муравьиной кислоте (4,9 л) и нагревали до 45°C, до получения прозрачного раствора (~4 часа); затем густой, янтарного цвета раствор охлаждали до 10°C.

В другой реактор загружали муравьиную кислоту (9,4 л) и охлаждали до 10°C; после достижения заданной температуры добавляли уксусный ангидрид с такой скоростью, чтобы температура не превышала 15°C.

Через 2,5 часа к муравьиной кислоте добавляли весь уксусный ангидрид, и раствор смешанных ангидридов добавляли по каплям к раствору соединения (4). Скорость добавления регулировали таким образом, чтобы температура никогда не превышала 20°C. Через 2 часа добавляли весь смешанный ангидрид, и реакционную смесь оставляли при перемешивании, при 15°C, еще на 1 час. Осторожно добавляли изопропанол (4,9 л), и суспензия становилась заметно гуще; ее оставляли при перемешивании, при температуре окружающей среды. Через 16 часов реакционную суспензию фильтровали на вакуумном нутч-филт্রে и промывали изопропанолом (3×1,5 л), с получением смеси (3) соединений, содержащей 1-формиламино-3,5-бис(2,3-бис(формилокси)пропан-1-илкарбамоил)-2,4,6-триодбензол в виде плотного белого порошка (7,98 кг). Количественный выход в отношении N-формилирования составлял >99%.

(57) Формула изобретения

1. Способ получения смеси (3) соединений в виде порошка



Смесь 3 соединений

в которой каждый X по отдельности обозначает водород, формильную группу (-CO-H) или ацетильную группу (-CO-CH₃), причем указанный способ включает:

i) формилирование аминогруппы 5-амино-N¹,N³-бис-(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трийодизофталамида (соединение (4)) при использовании смешанного формил-ацетильного ангидрида;

ii) проведение процедуры выделения продукта, в которой к раствору продукта, полученному на стадии i), добавляют спирт с короткой цепью в качестве антирастворителя.

2. Способ по п.1, в котором спирт с короткой цепью представляет собой C₁-C₆ спирт с прямой или разветвленной цепью, одноатомный или двухатомный, или их смесь.

3. Способ по п.1 или 2, в котором спирт с короткой цепью представляет собой изопропанол.

4. Способ по п.1, дополнительно включающий стадию отбора смеси (3) соединений посредством фильтрации.

5. Способ по п.1, в котором концентрация добавленного спирта с короткой цепью составляет от примерно 0,3 до примерно 2,0 мл на грамм соединения (4).

6. Способ по п.1, дополнительно включающий стадию промывки полученной смеси (3) соединений таким же спиртом с короткой цепью, который использовали на стадии ii), одной или большим числом порций.

7. Способ получения иоформинола, включающий стадию получения смеси (3) соединений в соответствии со способом по любому из пп.1-6.