(12) **Oversettelse av europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2421819 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 227/16 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.08.04
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.03.05
(86)	Europeisk søknadsnr	10718104.2
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.04.08
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.02.29
(30)	Prioritet	2009.04.21, EP, 09158319
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Bracco Imaging S.p.A, Via Egidio Folli 50, 20134 Milano, IT-Italia
(72)	Oppfinner	CITTERIO, Attilio, Piazzale Piola No. 5, I-20131 Milano, IT-Italia LATTUADA, Luciano, Bracco Imaging SpA - CRBVia Ribes No. 5 - Colleretto Giacosa, I-1-10010 Ivrea, IT-Italia FERRIGATO, Aurelia, Bracco Imaging SpA - CRBVia Ribes No. 5 - Colleretto Giacosa, I-1-10010 Ivrea, IT-Italia FRETTA, Roberta, Bracco Imaging SpA - CRBVia Ribes No. 5 - Colleretto Giacosa, I-1-10010 Ivrea, IT-Italia MAZZON, Roberta, Bracco Imaging SpA - CRBVia Ribes No. 5 - Colleretto Giacosa, I-1-10010 Ivrea, IT-Italia MELI, Gabriele, Bracco Imaging SpA - CRBVia Ribes No. 5 - Colleretto Giacosa, I-1-10010 Ivrea, IT-Italia LEONARDI, Gabriella, Via E. NoeNo. 7, I-20133 Milano, IT-Italia UGGERI, Fulvio, Bracco Imaging SpA - CRBVia RibesNo. 5 - Colleretto Giacosa, I-1-10010 Ivrea, IT-Italia VIGNALE, Evelin, Strada Ronchi 5/AIsola d'Asti, I-14057 Asti, IT-Italia VISIGALLI, Massimo, Bracco Imaging SpA - CRBVia Ribes No. 5 - Colleretto Giacosa, I-1-10010 Ivrea, IT-Italia
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	**PROSESS FOR JODINERINGEN AV AROMATISKE FORBINDELSER**
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 0 773 924 DE-A1- 2 547 789 US-A- 5 075 502 KRETZER: "Zur Kenntniss der Jodosobenzoësäuren" CHEM. BER., no. 2, 1897, pages 1943-1948, XP002530262 LÜTJENS: "Ueber das chemische Verhalten und die Oxydation der Tetrajodterephtalsäure, und fiber Trijoddiamidobenzoësäure" CHEM. BER., vol. 29, no. 3, 1896, pages 2833-2839, XP002530263

Beskrivelse

[0001] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en prosess for fremstilling av polyjoderte aromatiske forbindelser. Mer spesielt vedrører den en prosess, inkludert den direkte joderingen av 3,5-disubstituerte aniliner til de tilsvarende 3,5-disubstituerte-2,4,6-trijodanilinene, som er nyttige mellomprodukter for syntesen av røntgen-kontrastmedier, og for fremstilling av kontrastmidler i seg selv.

BAKGRUNN

[0002] Jodinerte kontrastmidler er godt kjente forbindelser mye brukt i røntgen-avbildningsdiagnostiske metoder. Egnede eksempler på forbindelsene inkluderer f.eks. diatrizoat, iotalamat, ioksitalamat, metrizoat, ioheksol, iomeprol, iopamidol, iopentol, iopromid, ioversol, ioksilan, iodiksanol, iosarkol, iogulamid, ioglunid, iogluamid, acetrizoat, jodamid, iocetamid og metrizamid, alle har en monomer struktur, og ioksaglat, iotrolan, iotasul, jodipamid, iokarmat, jodksamat, iotroksat, iotrolan og lignende, som i stedet er dimerer. Vannløselige ikke-ioniske trijodbenzenderivater er offentliggjort i DE 2547789 A1 (SAVAC AG). Ytterligere eksempler på jodinerte kontrastmidler er beskrevet i f.eks. WO 94/14478 (Bracco).

[0003] Som en vanlig funksjon, deler deres kjemiske struktur en trijodinert aromatisk kjerne som gir den økte kontrasteffekten.

[0004] Forbindelsene kan fremstilles ved forskjellige veier, som generelt inkluderer en jodering av gitte aromatiske substrater, f.eks. av egnede 3,5-disubstituerte fenoler, som gjennomgår trijodering på de tilgjengelige 2-, 4- og 6-posisjonene, som således fører til de tilsvarende 3,5-disubstituerte 2,4,6-trijodfenolene. Disse sistnevnte kan etter tur omdannes ytterligere og behandles gjennom den såkalte Smile-omleiringen, til de forventede endelige forbindelsene. For en generell referanse til den ovennevnte synteseveien og Smile-omleiringen, se f.eks. WO 88/09328, WO 97/05097 og WO 00/32561 (Bracco). Alternativt kan den aromatiske joderingen utføres på egnede aniliner, for på den måten å tilveiebringe de tilsvarende 2,4,6-trijodanilinderivatene, som omdannes ytterligere og bearbeides til det endelige radiografiske midlet, f.eks. som offentliggjort i US 5 075 502.

[0005] Joderingstrinnet kan utføres ved å benytte forskjellige prosedyrer.

[0006] I denne forbindelse, i industrielle prosesser som i dag anvendes for å fremstille de ovennevnte radiografiske kontrastmidlene, utføres joderingen av den aromatiske ringen vanligvis ved anvendelse av løsninger av jodin-mono-klorid (ICl) i konsentrert saltsyre (HCl) (44,5 % I og 14 % HCl) ved høy temperatur (omtrent 90 °C) eller, alternativt, ved hjelp av analoge joderingsmidler, slik som f.eks. $KICl_2$ eller $NaICl_2$ i vandig løsning; for en generell referanse se WO 92/14695 (Guerbet), US 5 013 865 (Mallinckrodt), WO 96/37458 og WO 96/37459 (Fructamin), og DE 2547789 A1 (SACAC AG). De ovennevnte metodene lider av store ulemper på grunn av de

ekstremt sure arbeidsforholdene, som blir hardere på grunn av HCl som produseres under reaksjonen, og de korrosive egenskapene og den begrensede holdbarhetstiden på joderingsmidlene.

[0007] I tillegg oppstår relevante problemer hovedsakelig fra nærværet av kloratomer inne i joderingsmidlene i seg selv, (dannet ved den høye reaksjonstemperaturen som er nødvendig for den fullstendige joderingen av anilinsubstrater), som kan føre til dannelsen av klorerte biprodukter som er meget vanskelige å fjerne, som følgelig kan påvirke reaksjonsutbyttene og renheten til de endelige forbindelsene.

[0008] På den annen side, og fra en annen synsvinkel, er det stadig mer kjent at det er et behov for å ha industrielle fremstillingsprosesser med lave produksjonskostnader, høy produksjonseffektivitet og minimal miljøbelastning.

[0009] Forsøk har således blitt viet til å rette seg mot nye joderingsmetoder basert på anvendelsen av joderingsmidler alternative til jodmonoklorid eller derivater derav.

[0010] Blant disse er f.eks. de elektrokjemiske joderingsprosessene til 3,5-disubstituerte aniliner eller til gitte 3,5-disubstituerte fenoler, som offentliggjort i henholdsvis WO 96/37461 og W02009/103666.

[0011] Foruten de ovennevnte tilnærmingene, har den alternative joderingen av aromatiske kjerner med jod hensiktsmessig aktivert med et oksideringsmiddel også blitt erfart.

[0012] F.eks. er joderingen av gitte fenolderivater, referert til som *orto*-hydroksysubstituerte aromatiske karbonylforbindelser, i nærvær av molekylært jod aktivert med et sterkt oksiderende middel, inkludert jodsyre, blitt beskrevet av Patil et al. i Tetrahedron Letters 2005, 46, 7179-7181, og i ARKIVOC 2006, 104-108.

[0013] Denne teknikken er imidlertid taus om muligheten for å utnytte den offentliggjorte syntetiske tilnærmingen, nemlig den kombinerte anvendelsen av molekylært jod og et oksideringsmiddel, for å jodinere eller polyjodinere anilin eller anilinderivater.

[0014] US 2007/0219396 offentliggjør en metode for å fremstille 2-amino-5-jodbenzosyre ved jodering av 2-aminobenzosyre, løseliggjort i eddiksyre, med jod og i nærvær av et oksideringsmiddel, særlig hydrogenperoksid.

[0015] Denne søknaden nevner eller antyder imidlertid ikke muligheten for å utnytte den offentliggjorte prosedyren for å gi poly-joderte forbindelser og, særlig, trijodinerte anilinderivater som faktisk neppe ville blitt oppnådd under de offentliggjorte joderingsforholdene, gjenspeilet av sammenligningseksempel 1 i den følgende forsøksdelen.

[0016] Anvendelsen av jod og jodsyre for å fremstille 3-amino-2,4,6-trijodbenzo- og 3,5-diamino-2,4,6-trijodbenzosyrer er også nevnt i henholdsvis Chem. Ber., 1897, 30 (2), 1943-1948 og i Chem. Ber., 1896, 29 (3), 2833-2839.

[0017] Disse referansene er imidlertid ganske mangelfulle i den fulle beskrivelsen av joderingsforholdene som anvendes, for på den måten å hindre at de reproduseres nøyaktig.

[0018] I ethvert tilfelle synes de offentliggjorte joderingsforholdene og mengden joderingsmiddel, særlig jodsyre, langt fra å være tilstrekkelig til å tillate trijodering av substratet, i det minste med vesentlig utbytte og renhet, som omtalt i større detalj i sammenligningseksempel 2 i forsøksdelen nedenfor. Videre, i begge de nevnte artiklene, må det oppnådde brune bunnfallet vaskes med svovelsyre, løseliggjøres i fortynnet ammoniakk og deretter utfelles med svovelsyre for å få et produkt med den ønskede renheten.

[0019] I denne forbindelse er det verdt å merke seg at anvendelsen av sterke oksiderende forhold med anilin eller til og med halogenerte aniliner er kjent for å føre til dannelsen av blandinger av fargede biprodukter, hovedsakelig azoforbindelser som avledes fra oksiderende koblingsreaksjoner som involverer den aromatiske amino-gruppen (se f.eks. Erich Baer og Anthony L. Tosoni, J. Am. Chem. Soc., 1956, 78 (12), 2857-2858), selv om all den ovennevnte teknikken verken retter seg mot eller foreslår hvordan man skal løse dette problemet.

[0020] Som kontrast er behovet for å samle prosessmellomprodukter og slutt-forbindelser med en høy grad av renhet av største betydning for å optimalisere, i betydelig grad, rensetrinnene som er nødvendige for det endelige midlet, som må være i samsvar med den strenge renhetsprofilen og grensene til Pharmacopoeia, særlig for produkter ment for administrering.

[0021] De analytiske spesifikasjonene fastsatt av EP Pharmacopoeia for 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyre er f.eks.:

Tap ved tørking ≤ 3,5 %
Tittel: 98,0-102 %
Asker ≤ 1,0 %

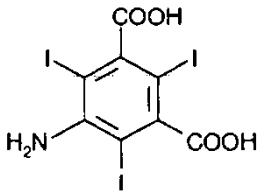
[0022] Totalt beslektede stoffer: ≤ 1 % (beregnet som summen av alle kjente og ukjente urenheter, hovedsakelig representert ved delvis joderte forbindelser og klorerte forbindelser) der summen av de klorerte urenhetene må være ≤ 0,35 %.

[0023] Vi har nå funnet at trijoderingen av egnede 3,5-disubstituerte aniliner fordelaktig kan utføres i høyt utbytte og renhet ved hjelp av et joderingssystem omfattende molekylært jod og et oksiderende middel som overvinner de ovennevnte store ulempene.

FORMÅL MED OPPFINNELSEN

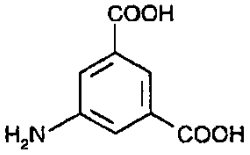
[0024] Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en prosess for trijodering av 3,5-disubstituerte aniliner med hensiktsmessig aktivert jod, og, også, en metode for fremstilling av røntgenkontrastmidler, inkludert de ovennevnte joderingstrinnene.

[0025] Nærmere bestemt representeres et første formål med den foreliggende oppfinnelsen ved en prosess for fremstilling av 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyre med formel (II)



(II)

der prosessen omfatter jodering av 5-aminoisoftalsyre med formel (I) eller et salt derav



(I)

med molekylært jod i nærvær av jodsyre, ved forholdene fremsatt i krav 1.

[0026] Prosessen ifølge oppfinnelsen er særlig fordelaktig fordi den muliggjør den fullstendige trijoderingen av 5-aminoisoftalsyren med formel (I), eller av det tilsvarende saltet derav, og fører til den tilsvarende 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyren med formel (II) i høyt utbytte og renhet.

[0027] Bemerkelsesverdig, og i motsetning til tidligere lære om oksidabilitet av aniliner, påvirkes ikke den ovennevnte prosessen av nærværet av biprodukter som avledes fra den partielle joderingen av den aromatiske ringen eller fra den oksidative koblingen som inntreffer på aminogruppen.

[0028] Fordelaktig krever derfor ikke prosessen ifølge oppfinnelsen noe rensetrinn for den oppnådde trijoderte forbindelsen som isoleres fra den urene løsningen ved filtrering, og oppfyllelse av de analytiske spesifikasjonene for det industrielt fremstilte mellomproduktet kan således anvendes som sådan i det neste reaksjonstrinnet til det joderte midlet av interesse.

[0029] I tillegg, ved effektivt å forbruke alt tilsatt molekylært jod og ved å fremstille vann som eneste reaksjonsbiprodukt, som per detaljene nedenfor, kan behovet for etterfølgende trinn for å utvinne og resyklisere uomsatt jod og for å behandle industrielle væskestrømmer minimaliseres i meget høy grad.

[0030] Som tidligere rapportert, i prosessen ifølge den foreliggende oppfinnelsen, oppstår joderingsreaksjonen som fører til dannelsen av 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyren

med formel (II) med molekylært jod (I_2) i nærvær av en jodsyre, ifølge den godt kjente elektrofile substitusjonsmekanismen.

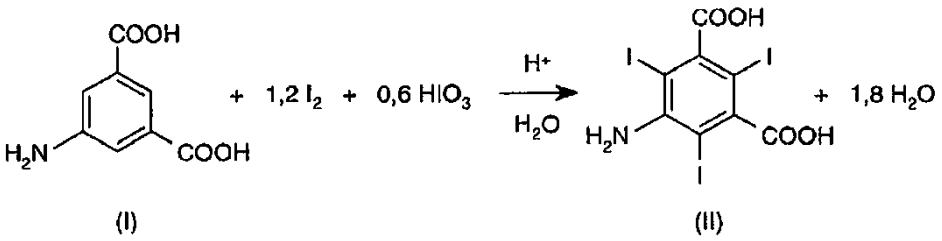
[0031] I dette omfanget kan det effektive joderingsstoffet representeres av jodkationer (I^+), minst én del av disse genereres først av molekylært jod (I_2), selv om de ikke-reaktive jodidmotionene (I^-) således fremstilt hensiktsmessig oksideres ved HIO_3 tilbake til molekylært jod, eller til og med til jodkationer med en høyere oksidasjons-tilstand, og således gjør dem fremdeles tilgjengelig for jodering av den aromatiske ringen.

[0032] Når molekylært jod anvendes i nærvær av jodsyre (HIO_3) omdannes faktisk de ikke-reaktive jodidionene som dannes i joderingsreaksjonsblandingen tilbake til molekylært jod ved den såkalte Dushman-reaksjonen, ifølge det følgende reaksjons-skjemaet 1

$$IO_3^- + 5\,I^- + 6\,H^+ \rightarrow 3I_2 + 3H_2O$$

[0033] Denne reaksjonen fører bemerkelsesverdig videre til en fordelaktig reduksjon av jodationene (IO_3^-) til molekylært jod, fremdeles tilgjengelig for joderingen av den aromatiske ringen (se f.eks. Furuichi, R. and Liebhafsky, H.A. Radioactive iodine exchange and the Dushman reaction. Bull. Chem. Soc. Japan 1973, 46, 2008-2010 and Bull. Chem. Soc. Japan 1975, 48, 745-750).

[0034] Som et resultat av dette oppnås en fullstendig trijodering av 5-aminoisoftal-substratet slik at det oppnås, meget fordelaktig, den ønskede forbindelsen av formel (II) i høyt utbytte og renhet, ved å innta en støkiometrisk mengde av joderingsstoffer, som beregnes som summen av begge de tilsatte I_2 og HIO_3, ifølge det følgende generelle reaksjonsskjemaet 2.



[0035] Med andre ord muliggjør den kombinerte anvendelsen av jod og jodsyre, ifølge den foreliggende oppfinnelsen, den fullstendige trijoderingen av det aromatiske substratet med formel (I) ved å unngå, på den ene siden, behovet for noe overskudd av joderingsmiddel, særlig av molekylært jod, og, på den annen side, dannelsen av biprodukter, særlig ikke-reaktive poly-jodidioner, f.eks. av I_3^--ioner, som hovedsakelig stammer fra kombinasjonen av I_2 med jodidioner.

[0036] I denne forbindelse er det klart for fagmannen at det ekvivalente forholdet mellom 5-aminoisoftalsyresubstratet og joderingsstoffet vurderes, som sagt, som summen av både I_2 og HIO_3, må være minst lik 1:3, ifølge det tidligere generelle skjemaet 2.

[0037] Holdt trygt denne gangen, i prosessen med den foreliggende oppfinnelsen vil trijoderingen av 5-aminoisoftalsyresubstratet med jod og jodsyre utføres ved å anvende et molforhold mellom jod og 5-aminoisoftalsyresubstrat (I) [I_2/(I)] omfatte fra 1 til 1,5, mer foretrukket fra 1 til 1,3; enda mer foretrukket vil trijoderingen av 5-aminoisoftalsyresubstratet med jod og jodsyre utføres ved bare å anvende 1,2 mol jod per mol av substratet (I).

[0038] På den annen side, på grunn av støkiometrien av den involverte reaksjonen, skal molforholdet mellom jod og jodsyre være minst lik 1:0,5, selv om molforholdet mellom 5-aminoisoftalsyresubstratet (I) og jodsyren skal være minst lik 1:0,6.

[0039] Følgelig, i en særlig foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen vil trijoderingen av 5-aminoisoftalsyresubstratet med jod og jodsyre utføres ved å anvende et molforhold mellom 5-aminoisoftalsyresubstrat (I):jod:jodsyre på 1:1,2:0,6.

[0040] Imidlertid kan et lite overskudd, over den minste støkiometriske mengden av jodsyre i forhold til molekylært jod, eventuelt anvendes med like gode resultater som rapportert i forsøksdelen.

[0041] I den foreliggende oppfinnelsen vil følgelig et molforhold mellom jod og jodsyre som varierer fra 1:0,5 til omtrent 1:1 og, mer foretrukket fra 1:0,5 til omtrent 1:0,8, benyttes.

[0042] I denne forbindelse kan f.eks. en minimal mengde natriumbisulfitt tilsettes til det endelige reaksjonsmediet for å ødelegge eventuelle valgfrie restjoderingsstoffer. I dette tilfellet kan den optimale mengden f.eks. bestemmes potensiometrisk som den minste mengden bisulfitt som fører til et redokspotensiale av den endelige blandingen på fortrinnsvis under 250 mV.

[0043] Joderingsreaksjonen ifølge oppfinnelsen, som omfatter anvendelse av joderingssystemet I_2/HIO_3, som fremsatt ovenfor, utføres i nærvær av et polart løsningsmiddel, og fortrinnsvis et protisk et, og under sure forhold.

[0044] Ikke-begrensende eksempler på egnede løsningsmidler kan således inkludere f.eks.: vann eller vandige løsningsmidler, inkludert vandige saltløsninger, lavere alkoholer C_1-C_4, f.eks. metanol eller etanol og hydroalkoholblandinger derav, dioksan, glykoler, slik som f.eks. dietylenglykol, trietylenglykol og polyetylenglykoler som PEG 600, PEG1000 eller PEG2000 eller blandinger derav og vandige blandinger derav.

[0045] Foretrukne løsningsmidler er vann eller vandige løsninger, metanol, etanol og dioksan, så vel som blandinger derav med vann eller en vandig løsning.

[0046] I en særlig foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen utføres joderingsprosessen i vann eller vandige løsningsmidler, som i vesentlig grad bidrar til å redusere kostnadene og miljøpåvirkningen fra den tilveiebrakte prosessen.

[0047] I en enda mer foretrukket utførelsesform utføres joderingsprosessen direkte på den urene vandige løsningen som stammer fra den industrielle prosessen for fremstillingen av utgangs-5-aminoisoftalsyresubstratet, f.eks. utført som offentliggjort i WO 96/37459, eventuelt fortynnet med vann og hensiktsmessig surgjort.

[0048] Korrekte sure forhold oppnås i nærværet av en egnet syre, inkludert f.eks. fosforsyre, metansulfonsyre eller svovelsyre, f.eks. 96 % H_2SO_4. Fortrinnsvis oppnås egnede sure forhold ved anvendelse av 96 % H_2SO_4, f.eks. i en mengde som spenner fra omtrent 0,5 til 2 mol og fortrinnsvis fra 0,7 til 1,5 mol av H_2SO_4 pr mol substratforbindelse (I).

[0049] I denne utstrekning, og ifølge en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen utføres joderingsreaksjonen ved en pH (for reaksjonsblandingen) under 3,5, fortrinnsvis fra 1 til 3,0, og enda mer foretrukket, fra 1,5 til 2,5, fortrinnsvis oppnådd ved anvendelse av konsentrert H_2SO_4.

[0050] I denne forbindelse er det verdt å merke seg at ved surgjøring med svovelsyre ved dette sistnevnte området, selvopprettholdes pH-en i reaksjonsblandingen fortrinnsvis fra 1,5 til 2,5 gjennom reaksjonstiden, selv om tilsetningen av en base, f.eks. fortynnet NaOH, er nødvendig for å holde reaksjons-pH-en rundt 3.

[0051] Det er interessant at, til tross for det faktum at de ovenfor angitte pH-forholdene er kjent for å sterkt deaktivere enhver sterkt elektrofil substitusjon på anilinsubstrater, tillater disse forholdene, tilsynelatende ugunstige, å oppnå 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyre med meget høyt utbytte, og, videre stort sett ikke forurenset av delvis joderte biprodukter eller fargede urenheter. I stedet, ved høyere pH, f.eks. høyere enn 4, kan det ønskede trijoderte produktet oppnås, men med lavere utbytte og renhet, slik at det kreves ytterligere rensing for å oppnå de analytiske spesifikasjonene fastsatt for industrielt fremstilt mellomprodukt.

[0052] Ved drift under slike sure forhold, representeres det aromatiske substratet som gjennomgår trijodering av 5-aminoisoftalyren med formel (I), enten benyttet som utgangsmateriale i prosessen, eller, alternativt, dannet in situ fra det tilsvarende saltet.

[0053] Dette sistnevnte, med mindre annet er angitt i den foreliggende beskrivelsen, velges fortrinnsvis fra alkali- eller alkali-jordmetallsalter av 5-aminoisoftalsyre slik som, f.eks. natrium-, litium-, kalium-, kalsium- eller magnesiumsalter. Særlig foretrukket blant dem er 5-aminoisoftalsyrenatriumsaltet, som kan anvendes som sådan, dvs. som en ren forbindelse, eller, alternativt, som omfattet i en uren løsning direkte avledet fra et tidligere trinn i prosessen for fremstillingen av trijoderte kontrastmidler, f.eks. iopamidol.

[0054] Det er interessant at, ifølge de ovennevnte driftsforholdene, dvs. i nærvær av et surt, vandig miljø, oppnås 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyre uventet i høyt utbytte og renhet til tross for den praktiske uløseligheten av det utgangsaromatiske substratet som skal joderes.

[0055] Når 5-aminoisoftalsyre anvendes som utgangsmateriale suspenderes faktisk en korrekt mengde av denne substratforbindelsen først og opprettholdes således i reaksjonsmediet før joderingsreaksjonen finner sted. Alternativt, når en vandig løsning av det tilsvarende saltet anvendes, f.eks. med utgangspunkt i den industrielle vandige løsningen av det tilsvarende natriumsaltet, er det sure miljøet slik for å fremme utfelling av den uløselige syren med formel (I) som holdes i suspensjonen ifølge konvensjonelle metoder, f.eks. under magnetisk eller mekanisk omrøring.

[0056] Det samme gjelder for jod, som fylles i fast tilstand i suspensjonen av isoftalsyresubstratet, korrekt surgjort som nevnt ovenfor.

[0057] I denne utstrekningen kan den korrekte mengden jodsyre deretter tilsettes til den oppnådde suspensjon på én gang eller, alternativt, gradvis, enten kontinuerlig over tid eller porsjonsvis ifølge konvensjonelle metoder, og således forårsake den gradvise delvise løsningen av 5-aminoisoftalsyresubstrat som således progressivt omdannes til det ønskede trijoderte produktet.

[0058] Mer spesielt og ifølge forsøksdelen kan jodsyre raskt tilsettes, f.eks. i noen få minutter eller også på én gang, til en reaksjonssuspensjon som er svakere surgjort, f.eks. til pH $\geq$ 2,5, dvs. rundt 3. I stedet, ved drift under sterkere sure forhold, dvs. ved en pH på 2 eller enda lavere, foretrekkes en langsom tilsetning av jodsyre, som kan utføres over tid, f.eks. i en tid på opptil 6 timer, og fortrinnsvis, i en tid fra 2 til 6 timer.

[0059] I denne forbindelse kan en vandig løsning av oksidasjonsmidlet med fordel anvendes, med en konsentrasjon som varierer fra f.eks. 8-50 vekt-%.

[0060] Joderingsreaksjonen utføres i en temperatur i området fra 50 °C til 85 °C.

[0061] F.eks., i et alternativ, kan reaksjonstemperaturen under prosessen holdes konstant på en verdi som omfattet fra omtrent 60 °C til 85 °C og, fortrinnsvis, fra omtrent 65 °C til 80 °C, ved å operere ifølge konvensjonelle metoder. Alternativt kan alle reaktantene tilføres ved romtemperatur og således gi en blanding som så varmes opp til en temperatur i området 65-80 °C, eller, igjen, kan joderingsmidlene (I_2 og HIO_3) tilsettes til en suspensjon oppvarmet til omtrent 45 °C og, deretter økes reaksjonstemperaturen til mellom 65 og 80 °C og holdes der, ifølge forsøksdelen nedenfor.

[0062] Reaksjonstiden kan variere med de valgte operative forholdene, og, generelt, være i området fra omtrent 2 til omtrent 10 timer, mer foretrukket fra 5 til 8 timer.

[0063] Vanligvis, ved at man arbeider ved de tidligere gitte temperaturene, kan prosessen nå kokepunktet til løsningsmidlet, særlig når det anvendes løsningsmidler som koker ved lavere temperaturer, som metanol. I tillegg kan den delvise

sublimeringen av jod også forekomme, selv om den sublimerte mengden forblir neglisjerbar når reaksjonstemperaturen holdes innen det tidligere verdiområdet.

[0064] Ikke desto mindre kan standard kjøle- eller kondenseringsutstyr f.eks. anvendes til å kondensere både løsningsmidlet og sublimatjodet som deretter resykleres til reaksjonsblandingen ifølge konvensjonelle metoder, f.eks. ved å tilsette små mengder ferskt løsningsmiddel.

[0065] I denne forbindelse er det verdt å merke seg at selv om anvendelsen, bekjentgjort i den anførte teknikken (US 2007/0219396), av eddiksyren som et reaksjonsløsningsmiddel løser problemet med å gjøre jodet mer løselig bidrar det ikke derimot til å øke løseliggjøringen av 5-aminoisoftalsyren, som forblir uløselig i eddiksyre selv ved oppvarming til 80 °C. Dessuten har det den ulempen at det ikke gjør det enkelt å utvinne joderingsproduktet, nemlig 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyren, som ikke felles ut kvantitativt fra eddiksyre, ikke en gang hvis man avkjøler til romtemperatur, med mindre den fortynnes ordentlig med vann.

[0066] Allikevel er løseligheten til HIO_3 i eddiksyre i tillegg svært lav. Derfor, når dette oksideringsmidlet tilsettes til et eddikreaksjonsmedium ikke riktig fortynnet med vann, ifølge forholdene bekjentgjort i den anførte teknikken, fører det til dannelse av en ikke-homogen fase som i vesentlig grad reduserer dets effektivitet i aktivering av jod, slik det fremgår av det tilveiebrakte sammenligningseksempelet 1, i den følgende forsøksdelen.

[0067] De ovennevnte ulempene kan ikke løses ved arbeid under joderingsforholdene i Chem. Ber.-artiklene, som beskriver anvendelsen av et surt vandig medium så fortynnet at det tillater, på den ene siden, den ønskede løseliggjøringen av utgangssubstratet, men, på den annen side, mest sannsynlig bidrar til å hindre utfelling av den trijoderte forbindelsen ifølge oppfinnelsen, nemlig 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyren, som ikke felles ut fra den urene løsningen, selv avkjølt til romtemperatur, slik det fremgår av det tilveiebrakte sammenligningseksempelet 2 i den følgende forsøksdelen.

[0068] I tillegg bekjentgjør Chem. Ber., 1987, 30(2) 1943-1948-artikkelen anvendelsen av en joderingsløsning fremstilt som del av løseliggjøring av I_2 i vandig KOH (eller NaOH), etterfulgt av tilsetning av fast HIO_3 og påfølgende fortynning med vann.

[0069] I denne utstrekningen, utover at den anførte artikkelen ikke refererer verken volumet av KOH vandig løsning som anvendes eller dets konsentrasjon, er det verdt å merke seg at den foreslåtte mengden av HIO_3 som anvendes til å fremstille joderingsblandingen er utilstrekkelig til å omdanne tilbake alle jodidionene dannet i joderingsreaksjonen. Dette innebærer nødvendigvis, på den ene side, behovet for å anvende et overskudd av jod over den minimale støkiometriske mengden som kreves, i motsetning til joderingsprosessen i den foreliggende oppfinnelsen. På den annen side resulterer det videre i den uønskede akkumuleringen av jodidioner i reaksjonsmediet, som

sannsynligvis kan påvirke renheten til joderingsproduktet og dets konsistens med analytiske spesifikasjoner for det industrielt fremstilte mellomproduktet.

[0070] Fra det foregående skulle det være klart for en erfaren utøver at prosessen ifølge den foreliggende oppfinnelsen, i det vesentlige, omfatter: å oppnå en suspensjon av 5-aminoisoftalsyre i et vandig løsningsmiddel surgjort ordentlig, nemlig som har en pH under 3,5, og tilsette fast I_2 og HIO_3 til suspensjonen.

[0071] I større detaljer og ifølge en praktisk foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen, suspenderes eller løseliggjøres en passende mengde av 5-aminoisoftalsyre-substratet, som tilfellet kan være, i et vandig løsningsmiddel, vanligvis vann. Den oppnådde løsningen/suspensjonen fortynnes først til en substratkonsentrasjon som strekker seg fra 8 til 3 vekt-% og fortrinnsvis fra 5 til 3 vekt-%, og surgjøres deretter ved en pH under 3,5, fortrinnsvis rundt 2, med en passende mengde syre, f.eks. med 96 % H_2SO_4.

[0072] Fortrinnsvis anvendes en uren løsning direkte oppnådd fra industriprosessen og som omfatter 5-aminoisoftalsyresubstratet som natrium (hovedsakelig mononatrium, skjønt dinatrium ikke er utelukket) salt, ved en konsentrasjon som vanligvis varierer rundt 7-8 vekt-%, som utgangsmateriale. Denne urene løsningen fortynnes deretter, vanligvis med vann, til det ovennevnte konsentrasjonsområdet og surgjøres deretter ved de nevnte verdiene, f.eks. med 96 % H_2SO_4. Fast I_2 tilsettes deretter til den oppnådde suspensjonen av 5-aminoisoftalsyren som holdes under omrøring og oppvarmes ved temperaturverdiene som tidligere angitt.

[0073] En passende mengde av en vandig løsning av HIO_3 tilsettes langsomt til suspensjonen, og forårsaker således den gradvise omdanningen av 5-aminoisoftalsyresubstratet i det ønskede trijoderte produktet.

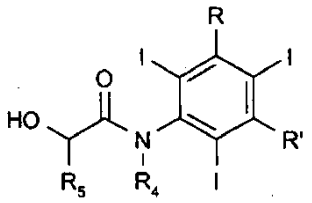
[0074] Ved å fortsette med tilsetningen av HIO_3 inntil ferdigstillelse, felles den dannede 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyren ut fra reaksjonsblandingen som et faststoff. På dette punktet favoriserer surgjøringen av den urene reaksjonen, f.eks. med 96 % H_2SO_4, ved en pH rundt 1 og avkjøling av blandingen til romtemperatur, den nesten fullstendige utfellingen av den trijoderte forbindelsen. Videre tillater tilsetningen av en minimal mengde natriumbisulfitt (til den endelige urene blandingen) å definitivt ødelegge ethvert valgfritt restjoderingsmiddel og til å oppnå et enda renere fast produkt som filtreres og tørkes.

[0075] Den filtrerte forbindelsen er ren og klar til å anvendes i de neste trinnene for fremstillingen av det ønskede kontrastmidlet uten behov for noen ytterligere rensing.

[0076] På den andre siden, når oppnådd, kan 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyren med formel (II) deretter lett omdannes til det ønskede røntgenkontrastmidlet ved å arbeide ifølge kjente metoder.

[0077] I dette henseende er prosessformålet med den foreliggende oppfinnelsen av generell anvendbarhet og gir, meget fordelaktig, en vei for fremstilling av joderte kontrastmidler med utgangspunkt fra mellomprodukt-5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyren.

[0078] Derfor er et ytterligere formål med den foreliggende oppfinnelsen en prosess for å fremstille forbindelsene med formel (II) nedenfor



(III)

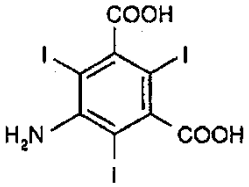
der:

R og R' representerer den samme gruppen eller forskjellige grupper valgt blant karboksy (-COOH), karboksyester (-COOR1) og karboksamido (-$CONH_2$, -$CONHR^1$ eller -$CONR_2R_3$), der R_1, R_2 og R_3 er det samme eller forskjellig fra hverandre, en rett eller forgrenet C_1-C_4-alkylgruppe eventuelt substituert med én eller flere hydroksyl-grupper, og

R^4 og R^5 er det samme eller forskjellig fra hverandre, hydrogen eller en rett eller forgrenet C_1-C_6-alkylgruppe som eventuelt er substituert med én eller flere hydroksyl- eller C_1-C_6-alkoksygrupper, idet prosessen omfatter å fremstille en mellomprodukt-forbindelse med formel (II) gjennom prosessen ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

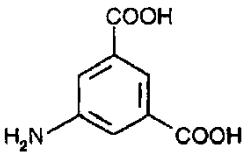
[0079] Mer foretrukket omfatter prosessen:

a) fremstilling av 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyre med formel (II)



(II)

ved jodering av 5-aminoisoftalsyre med formel (I) eller et salt derav



(I)

med molekylært jod i nærvær av jodsyre, ved forholdene fremsatt i krav 1;

b) omdanning av forbindelsen med formel (II) i det tilsvarende syredikloridet, og

c) anvendelse av dikloridet som en mellomproduktforbindelse for fremstilling av de ønskede forbindelsene med formel (III).

[0080] Ifølge prosessen utføres joderingstrinnet a) som utstrakt rapportert i de foregående avsnittene, selv om etterfølgende trinn, omfattende eksperimentelle operative forhold og valgfrie varianter derav alle skal utføres ifølge konvensjonelle metoder rapportert i teknikken og inkluderer, i det vesentlige, omdanningen av 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyre (II) til det tilsvarende syredikloridet ifølge kjente metoder, f.eks. i nærvær av tionylklorid; dens påfølgende kondensering med 2-[(acetyloksy)]propionsyreklorid, for på den måten å gi opphav til det tilsvarende 5-karboksamidoderivatet og til slutt kondenseringen av denne sistnevnte med serinol og etterfølgende opparbeidelse inkludert eventuell spalting av beskyttende grupper, for å oppnå den forventede sluttforbindelsen. Fortrinnsvis kan den foreliggende prosessen anvendes i fremstillingen av en forbindelse med formel (III), der både R og R' er en -CONH-CH(CH_2OH)$_2$-gruppe, R^4 er hydrogen og R^5 er en metylgruppe, vanligvis kjent som Iopamidol, eller ifølge en like foretrukket utførelsesform for fremstillingen av en forbindelse med formel (III), der både R og R' er et -CONH-CH_2-CH(OH)CH_2OH, R^4 er metyl og R^5 er hydrogen, vanligvis kjent som Iomeprol.

[0081] Følgelig vedrører et ytterligere formål med den foreliggende oppfinnelsen en prosess for fremstillingen av Iopamidol eller Iomeprol som er kjennetegnet ved at den omfatter å starte fra en forbindelse med formel (II) oppnådd gjennom prosessen ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

[0082] I prosessen utføres som sagt fremstillingen av utgangsforbindelsen med formel (II) som bredt rapportert tidligere, samtidig som etterfølgende trinn, omfattende eksperimentelle operative forhold og valgfrie varianter derav utføres ifølge konvensjonelle metoder og operative forhold f.eks. offentliggjort i WO 96/037459, WO 96/037460, US 5362905, WO 97/047590, WO 98/24757 og EP0026281.

[0083] Ytterligere detaljer angående prosessen ifølge oppfinnelsen er rapportert i den følgende forsøksdelen, med det eneste formål å illustrere den foreliggende oppfinnelsen bedre, uten å representere noen begrensning av den.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

[0084]

FIG. 1: HPLC-analyse av det joderte produktet fra eksempel 2.

FIG. 2: HPLC-analyse av det joderte produktet fra eksempel 3.

FIG. 3: HPLC-analyse av den urene løsningen av sammenligningseksempel 1, etter 3 timer ved 22 ° C.

FIG. 4: HPLC-analyse av den urene løsningen av sammenligningseksempel 1, etter 3 timer ved 22 ° C og ytterligere 6 timer til 60 °C.

FIG. 5: HPLC-analyse av faststoffet a1

FIG. 6: HPLC-analyse av faststoffet a2

FIG. 7: HPLC-analyse av moderlutene a2

FIG. 8: HPLC-analyse av reaksjonsblandingen b1

FORSØKSDEL

KARAKTERISERING AV DEN OPPNÅDDE FORBINDELSEN.

[0085] Renheten av den oppnådde 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyren er blitt fastslått ved HPLC ved sammenligning med en standard (ren forbindelse) eller ved anvendelse av benzosyre som indre standard.

GENERELL PROSEDYRE

HPLC-KROMATOGRAFISK METODE

[0086]

Stasjonær fase: Zorbax SB-fenyl 80 Å 5 µm, 250 x 4,6 mm (Agilent Technologies)

Mobil fase: A: 0,015 M NaH_2PO_4 + 0,028 M H_3PO_4

B: CH_3CN

Eluering: gradienteluering:

gradienttabell:

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

Temperatur 45 °C

Deteksjon: UV (240 nm)

Strømning: 1 ml/min

Prøvekonsentrasjon: 5 mg/ml

Injeksjon: 10 µl

EKSEMPEL 1

[0087] I en 250 ml tre-halset rundbunnet kolbe utstyrt med termometer, kondensator og magnetisk rører, ble en løsning av 5-aminoisoftalsyre-(I)-natriumsalt i H_2O tilsvarende 3,86 vekt-% syre (129,42 g løsning, 27,6 mmol) tilført og surgjort ved pH rundt 1 med 96 % H_2SO_4 (2 ml; 35,3 mmol). Deretter ble faststoff I_2 (8,42 g; 33,2 mmol) tilsatt, blandingen ble oppvarmet ved 72 °C ved hjelp av et oljebad, og en 18,65 % (vekt/volum) løsning av HIO_3 i H_2O (20 ml; 21,2 mmol) ble tilsatt til den oppvarmede blandingen i løpet av 5,2 t ved sprøytepumpe. Etter ytterligere 1 time ved 72 °C (total reaksjonstid 6,2 t) ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og

filtrert; faststoffet ble vasket med H_2O og tørket for å gi 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyre (II) (12,74 g; 22,8 mmol) som et lyserosa faststoff. Utbytte: 82,6 %. Produktet som ble analysert med HPLC, ved sammenligning med en standard, oppfylte de analytiske spesifikasjonene for 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyre industrielt fremstilt.

EKSEMPEL 2

[0088] I en 3 l dobbeltvegget reaktor utstyrt med termometer, kondensator og magnetisk rører, ble en løsning av 5-aminoisoftalsyre-(I)-natriumsalt i H_2O tilsvarende 6,7 vekt-% syre (1194 g løsning; 0,442 mmol) tilført, fortynnet med H_2O (636 ml) og surgjort (til pH 2,8) med 50 % H_2SO_4 (73,63 g; 0,375 mol). Blandingen ble deretter oppvarmet til 45-50 °C og tilsatt fast I_2 (134,5 g; 0,530 mol). En 50 vekt-% løsning av HIO_3 i H_2O (93,22 g; 0,265 mol) ble tilsatt i 15 min, den oppnådde blandingen ble oppvarmet til 75 °C og opprettholdt ved denne temperaturen i 4 timer, hvorunder pH-en i blandingen selvopprettholdes i området mellom 2,5 og 2,2. Ytterligere 50 % H_2SO_4 (430 g; 2,190 mol) ble deretter tilsatt til den urene suspensjonen i 1,5 t (til en pH <1) og den oppnådde suspensjonen ble avkjølt til romtemperatur i 2 t. En 18 % (vekt/vekt) løsning av natriumbisulfitt (13,48 g; 0,023 mol) ble tilsatt under omrøring. Faststoffet ble deretter filtrert; vasket med H_2O (200 ml) og tørket for å gi 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyre (II) (228,9 g; 0,409 mol) som et lyserosa faststoff. Utbytte: 92,6 %. Produktet ble analysert med HPLC ved sammenligning med en standard, og oppfylte de analytiske spesifikasjonene for den industrielt fremstilte 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyren.

EKSEMPEL 3

[0089] I en 1,5 l dobbeltvegget reaktor utstyrt med termometer, kondensator og magnetisk rører, ble en løsning av 5-aminoisoftalsyre-(I)-natriumsalt i H_2O tilsvarende 6,7 vekt-% syre (597 g løsning; 0,221 mmol) tilført, fortynnet med H_2O (318 ml) og surgjort med 50 % H_2SO_4 (30,32 g; 0,155 mol). Blandingen ble deretter oppvarmet til 45-50 °C og I_2 (67,26 g; 0,265 mol) ble tilsatt. En 50 vekt-% løsning av HIO_3 i H_2O (46,60 g; 0,132 mol) ble tilsatt i 15 min (pH i den oppnådde blandingen: omtrent 3) og blandingen ble oppvarmet til 75 °C i 4 t, (i løpet av denne perioden faller pH-en i blandingen til omtrent 2). 50 % H_2SO_4 (222 g; 1,13 mol) ble deretter tilsatt (til en pH < 1) i 2 t og suspensjonen ble avkjølt ned til 25 °C i 2 t. En 18 vekt-% løsning av natriumbisulfitt (5,91 g; 0,010 mol) ble tilsatt, blandingen ble holdt under røring, deretter ble faststoffet filtrert, vasket med H_2O (150 ml) og tørket for å gi 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyre (II) (109,8 g; 0,196 mol) som et hvitaktig faststoff. Utbytte: 88,9 %. Produktet ble analysert med HPLC ved sammenligning med en standard, og oppfylte de analytiske spesifikasjonene for den industrielt fremstilte 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyren.

EKSEMPEL 4

[0090] I en 1 l dobbeltvegget reaktor utstyrt med termometer, kondensator og magnetisk rører, ble en løsning av 5-aminoisoftalsyre-(I)-natriumsalt i H_2O tilsvarende 6,7 vekt-% syre (373 g løsning; 0,138 mmol), H_2O (200 ml), en 50 vekt-% løsning av HIO_3 i H_2O (29,12 g; 0,083 mol), 50 % H_2SO_4 (15,71 g; 0,080 mol) og I_2 (42,03 g; 0,166 mol) tilført ved romtemperatur. Blandingen ble oppvarmet til 60 °C i 30 min, surgjort med 50 % H_2SO_4 (7,64 g; 0,039 mol), og deretter oppvarmet til 75 °C i 3 t (pH 1,9). Den resulterende suspensjonen ble deretter surgjort (til en pH < 1) med 50 % H_2SO_4 (120 g; 0,612 mol), tilsatt langsomt i løpet av 2 t og avkjølt ned til 25 °C i 2 t. En 18 vekt-% løsning av natriumbisulfitt ble deretter tilsatt, under røring, til blandingen opptil et redokspotensiale < 250 mV. Faststoffet ble deretter filtrert, vasket med H_2O (100 ml) og tørket for å gi 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyre (II) (64,61 g; 0,116 mol) som et hvitaktig faststoff. Utbytte: 83,8 %. Produktet ble analysert med HPLC ved sammenligning med en standard, og oppfylte de analytiske spesifikasjonene for den industrielt fremstilte 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyren.

EKSEMPEL 5

[0091] I en 1 l dobbeltvegget reaktor utstyrt med termometer, kondensator og magnetisk rører, ble en løsning av 5-aminoisoftalsyre-(I)-natriumsalt i H_2O tilsvarende 7,2 vekt-% syre (277,7 g løsning; 0,110 mmol) tilført, fortynnet med H_2O (220 ml) og surgjort med 96 % H_2SO_4 (8,8 g; 0,159 mol). Deretter ble etanol (73 ml) og I_2 (33,6 g, 0132 mol) tilsatt. Blandingen ble deretter oppvarmet til 80-82 °C og en løsning på 32,6 vekt-% HIO_3 i H_2O (35,62 g; 0,066 mol) ble tilsatt dråpevis i 3 t (pH i blandingen: 1,8). Blandingen ble holdt i den ovenstående temperaturen i ytterligere 4 t, deretter surgjort ved pH < 1 med 50 % H_2SO_4 (44 ml; 0,314 mol), og avkjølt ned til 25 °C i 2 t. Natriumbisulfitt (0,820 g; 4,31 mmol) ble tilsatt under omrøring, deretter ble faststoffet filtrert; vasket med H_2O (100 ml) og tørket for å gi 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyre (II) (51,36 g; 0,092 mol) som et lyserosa faststoff. Utbytte: 83 %. Produktet ble analysert med HPLC ved sammenligning med en standard, og oppfylte de analytiske spesifikasjonene for den industrielt fremstilte 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyren.

EKSEMPEL 6

[0092] I en 1 l dobbeltvegget reaktor utstyrt med termometer, kondensator og mekanisk rører, ble en løsning av 5-aminoisoftalsyre-(I)-natriumsalt i H_2O tilsvarende 6,7 vekt-% syre (313,1 g løsning; 0,138 mmol) tilført, fortynnet med H_2O (200 ml) og surgjort med 50 % H_2SO_4 (41,15 g; 0,210 mol). Fast II_2 (42,03 g; 0,166 mol) ble deretter tilsatt ved romtemperatur og den oppnådde blandingen ble deretter oppvarmet ved 75 °C. En 0,66 M løsning av HIO_3 i H_2O (140,0 g; 0,0833 mol) ble tilsatt dråpevis i 1 time og den resulterende blandingen ble holdt under omrøring ved 75 °C i

ytterligere 4 timer. Under den gradvise oppvarmingen, HIO_3-tilsetningen og den følgende fullføringstiden (4 timer) ble pH-en i reaksjonsblandingen opprettholdt ved 3,0 ved tilsetning av 2M NaOH. Suspensjonen ble til slutt surgjort ved pH = 1 med 50 % H_2SO_4 (143 g; 0,729 mol), tilsatt langsomt i løpet av 1,5 t og avkjølt til 25 °C i 2 t. En 18 vekt-% løsning av natriumbisulfitt ble tilsatt opptil et redokspotensiale av suspensjonen < enn 250 mV. Faststoffet ble deretter filtrert, vasket med H_2O (100 ml) og tørket for å gi 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyre (II) (66,0 g; 0,118 mol). Utbytte: 85 %. Produktet ble analysert med HPLC ved sammenligning med en standard, og oppfylte de analytiske spesifikasjonene for den industrielt fremstilte 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyren.

SAMMENLIGNINGSEKSEMPEL 1

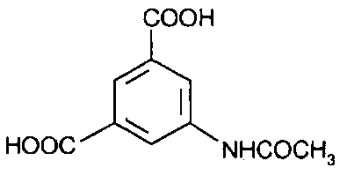
[0093] Denne testen ble utført for å evaluere utnyttelsesevnen til joderingsforholdene offentliggjort i US 2007/0219396, hensiktsmessig tilpasset i joderingsmiddelmengden, for å tilveiebringe et trijodert derivat.

[0094] I en 25 ml tre-halset rundbunnet kolbe utstyrt med termometer, kondensator og magnetisk rører, ble fast 5-aminoisoftalsyre (I) (1 g; 5,5 mmol), fast I_2 (1,61 g; 6,34 mmol) og eddiksyre (15 ml) tilsatt og omrørt ved 22 °C. En 70 vekt-% løsning av HIO_3 i H_2O (0,96 g; 3,8 mmol) ble deretter tilsatt i løpet av 0,5 time.

[0095] I denne forbindelse er det verdt å merke seg at på grunn av den meget lave løseligheten av jodsyren i eddiksyre, fører tilsetningen av oksidasjonsmidlet i samme konsentrasjon som bekjentgjort i den anførte teknikken, nemlig 70 vekt-%, til en ikke-homogen blanding. Den oppnådde blandingen ble holdt ved denne temperaturen i 3 timer og deretter analysert ved HPLC. Oppnådd kromatogram (figur 3) viser totalt fravær av enhver detekterbar omdanning til en joderingsforbindelse.

[0096] For rene utforskningsformål, ikke foreslått i den anførte søknaden, ble reaksjonsblandingen deretter oppvarmet ved 60 °C i ytterligere 6 timer (total reaksjonstid: 9 t). Den oppnådde mørke blandingen ble deretter avkjølt ved romtemperatur, uten å gi noen krystallisering eller utfelling av den ønskede 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyren (II).

[0097] Blandingen ble deretter analysert ved hjelp av HPLC og resultatene, vist i figur 4, indikerer nærværet av en meget liten mengde av trijodert derivat, og derimot, av en betydelig mengde av en urenhet identifisert som N-acetil-5-aminoisoftalsyren med formel



SAMMENLIGNINGSEKSEMPEL 2

[0098] Dette sammenligningseksempelet ble utført for å teste joderingsforholdene offentliggjort i de tidligere Chem. Ber.-artiklene, særlig av Chem. Ber., 1897 30 (2), 1943-1948-artikkelen, som gir noen mer eksperimentelle detaljer som tillater å prøve reproduksjonen deres.

[0099] Følgelig testet vi først joderingsforholdene bekjentgjort i den anførte teknikken om det samme substratet, nemlig 3-aminobenzosyre, og ved anvendelse av den offentliggjorte mengden joderingsmidler, dvs. den støkiometriske mengden krevd for en hypotetisk fullstendig dijodering av substratforbindelsen.

[0100] I dette henseende er det imidlertid verdt å merke seg at molforholdet I_2:HIO_3 anvendt og bekjentgjort av den anførte teknikken, nemlig 2,8, ikke er hensiktsmessig for den fullstendige overføringen av den tilsatte joden (regnet som summen av I_2 og HIO_3) til det aromatiske substratet. Faktisk, og som tidligere er sagt, for å ha en fullstendig overføring, må molforholdet mellom jod og jodsyre være 2 (teoretisk forhold) eller mindre.

[0101] Bare for å få en bedre forståelse av de anvendte joderingsforholdene, har pH-en i reaksjonen også blitt sjekket ved forskjellige reaksjonstider.

A. JODERING AV 3-AMINOBENZOSYRE.

[0102] Joderingsløsningen ble fremstilt ved å løse opp I_2 (4 g; 15,74 mmol) i 20 % vandig KOH (9,5 ml) for å gi en suspensjon av et hvitt faststoff i en lysegul løsning, som ble til en klar løsning når den ble fortynnet med H_2O (30 ml); og deretter ble en løsning av HIO_3 (1 g; 5,69 mmol) i H_2O (10 ml) tilsatt og den endelige mørke løsningen ble fortynnet til 250 ml med H_2O.

[0103] Løsningen således oppnådd ble tilsatt dråpevis i løpet av 3 timer til en sur løsning av 3-aminobenzosyre (2,5 g; 18,23 mmol) i en blanding av H_2O (500 ml) og 36-38 % vandig HCl (50 ml) (pH-løsning: omtrent 0) oppvarmet til 30 °C. Når tilsetningen var fullført (pH 0,25) begynte et faststoff å krystallisere. Reaksjons-blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 12 t, deretter ble faststoffet filtrert, vasket med H_2O (15 ml), og tørket for å gi et brunaktig faststoff a1 (2,3 g). I samsvar med beskrivelsen ble ytterligere joderingsløsning, fremstilt som beskrevet ovenfor, (125 ml; I_2 7,87 mmol; HIO_3 2,85 mmol) tilsatt dråpevis i løpet av 2 t til modervæsken holdt ved omtrent 30 °C, og favoriserte således utfellingen over et annet faststoff. Etter 12 t ved romtemperatur ble dette faststoffet filtrert, vasket med H_2O og tørket for å gi et brunaktig faststoff a2 (2,2 g). HPLC-analysen av de to oppnådde faststoffene, (henholdsvis figur 5 og 6), viser at begge bunnfallene tilsvarer en blanding av to stoffer inneholdt i de to tilfellene med forskjellig prosentvis HPLC-arealforhold, som rapportert i tabell 1 nedenfor.

Tabell 1:

Faststoff	HPLC (område-%)	
	t.r. 25,1 min	t.r. 25,4 min
a1	54,3	44,9
a2	22,1	76,4

[0104] Ved å sammenligne 1H-NMR-spektrumintegralene av de to faststoffene med den relative HPLC-forekomsten av de to stoffene, kunne vi identifisere komponenten ved t.r. 25,1 minutter som én av de tre mulige dijodderivatene, og komponenten ved t.r. 25,4 min som trijodderivatet.

[0105] På den annen side viser HPLC-analyse av den endelige moderluten at ureagert 3-aminobenzosyresubstrat fremdeles er til stede i væsken ved siden av/i tillegg til komponenten ved t.r. 25,1 min og tre ukjente stoffer, (figur 7) som således bekrefter at joderingsomdanningen som ikke var fullstendig (utbyttet av det oppnådde trijod-derivatet kunne evalueres grovt som omtrent 30 % av det teoretiske), og det oppnådde produkt var annet enn rent.

B. JODERING AV 5-AMINOISOFTALSYRE

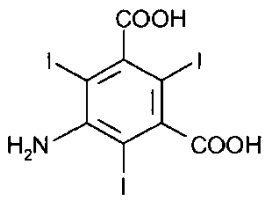
[0106] Disse samme joderingsforholdene, riktig tilpasset, som kan gi den ønskede trijoderte forbindelsen, ble deretter testet på substratforbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

[0107] Følgelig ble en joderingsløsning fremstilt som beskrevet ovenfor (114 ml, I_2 7,18 mmol; HIO_3 2,55 mmol) og tilsatt dråpevis til en sur løsning av 5-aminoisoftal-syre (I) (1 g; 5,52 mmol) i en blanding av H_2O (150 ml) og 36-38 % vandig HCl (15 ml) (pH omtrent 0) oppvarmet ved 30 °C. I henhold til læren i teknikkens stand, ble blandingen deretter holdt under omrøring ved 30 °C i 19 t uten å observere noen krystallisering eller utfelling. Blandingen (pH 0,33) ble således avkjølt ned til romtemperatur og analysert ved HPLC. De observerte resultatene, rapportert i figur 8, bekrefter at omdannelsen av utgangsmaterialet ikke var fullstendig og en vesentlig mengde av utgangssubstratet er fremdeles til stede i den urene løsningen.

[0108] En kvantisering av den oppnådde 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyren fremstilt versus en intern standard angir et utbytte på 28,2 %.

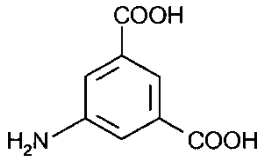
P a t e n t k r a v

1. Prosess for fremstillingen av 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyre med formel (II)



(II)

omfattende joderingen, utført i et polart løsningsmiddel og under sure forhold, av 5-aminoisoftalsyren med formel (I)



(I)

eller et salt derav med molekylært jod og i nærvær av jodsyre der molforholdet mellom molekylært jod og 5-aminoisoftalsyresubstrat (I) omfatter fra 1 til 1,5, molforholdet mellom jod og jodsyre varierer fra 1: 0,5 til 1:1, og det ekvivalente forholdet mellom 5-aminoisoftalsyresubstrat (I) og joderingsstoff, ansett som summen av I_2 og HIO_3, er minst 1:3.

2. Prosessen ifølge krav 1, der molforholdet mellom molekylært jod og 5-aminoisoftalsyresubstrat (I) omfatter fra 1 til 1,3, og molforholdet mellom jod og jodsyre omfatter fra 1: 0,5 til 1: 0,8.

3. Prosessen ifølge krav 2, der trijoderingen av 5-aminoisoftalsyresubstratet med jod og jodsyre utføres ved å anvende et molforhold mellom 5-aminoisoftalsyresubstrat:jod:jodsyre på 1:1,2:0,6.

4. Prosessen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, der sure forhold oppnås i nærværet av en syre valgt blant fosfor-, metansulfon- eller svovelsyre.

5. Prosessen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 der det polare løsnings-midlet velges blant vann eller et vandig løsningsmiddel, lavere alkoholer C_1-C_4 og hydroalkoholiske blandinger derav, dioksan, glykoler og vandige blandinger derav.

6. Prosessen ifølge krav 5 der løsningsmidlet er vann eller et vandig løsningsmiddel.

7. Prosessen ifølge krav 6, som omfatter å tilsette molekylært I_2 og jodsyre til en vandig suspensjon av 5-aminoisoftalsyresubstratet som har en pH under 3,5.

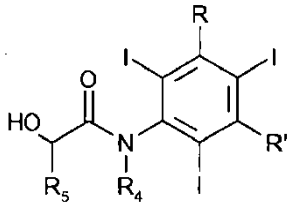
8. Prosessen ifølge krav 7, der den vandige suspensjonen oppnås ved direkte surgjøring av en uren løsning fra en industriell prosess, omfattende 5-aminoisoftalsyresubstrat som natriumsalt.

9. Prosessen ifølge kravene 7 eller 8 der pH-en er omfattet fra 1 til 3.

10. Prosessen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 utført ved en temperatur som omfatter fra 50 °C til 85 °C.

11. Prosessen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 der reaksjonstiden omfatter fra 2 til 10 timer.

12. Prosessen for fremstillingen av forbindelsene med formel (III)



(III)

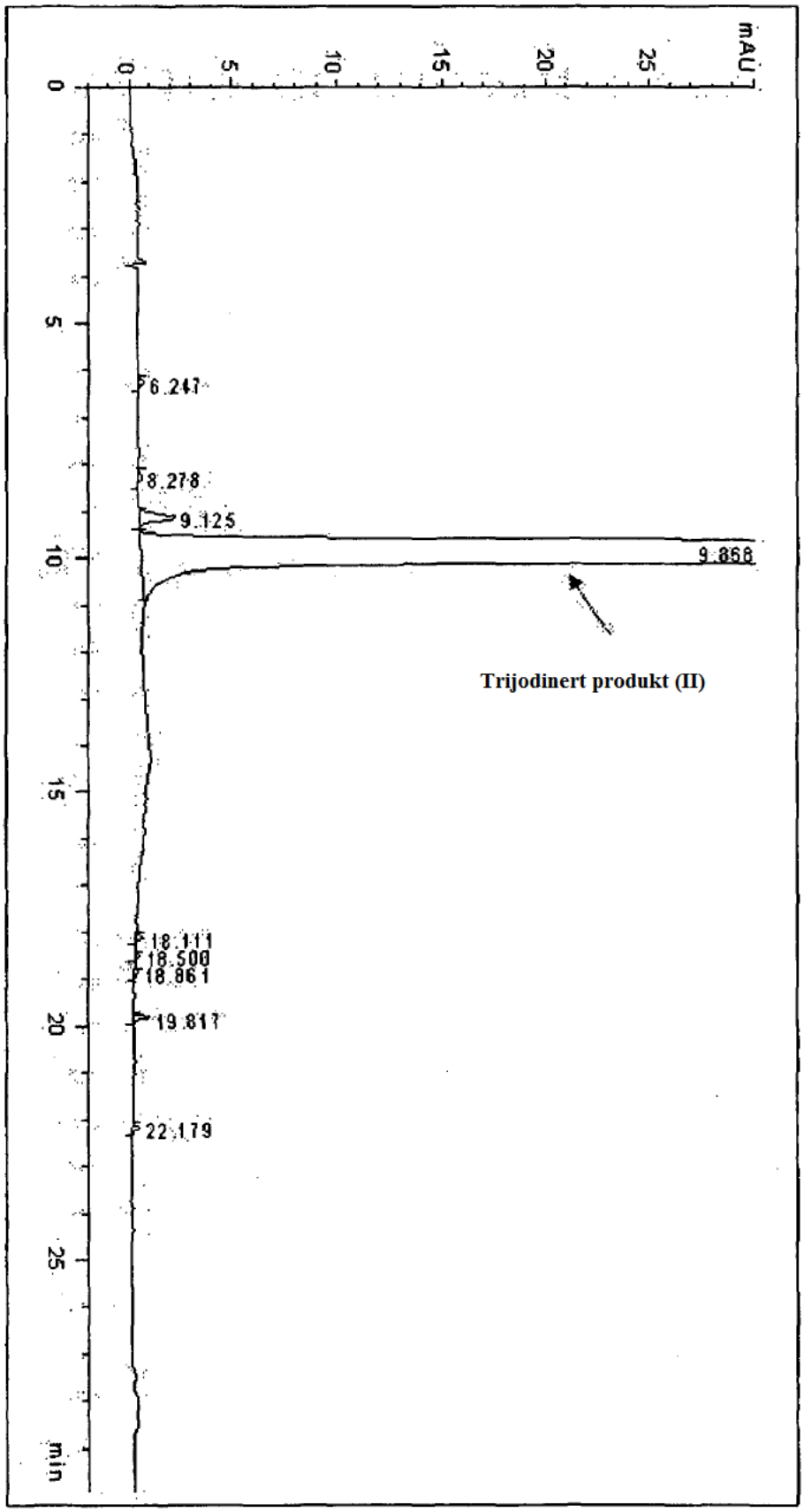
der:
R og R' representerer det samme eller forskjellig fra hverandre, en gruppe valgt blant karboksy (-COOH), karboksyester (-$COOR^1$) og karboksamido (-$CONH_2$, -$CONHR^1$ eller -$CONR^2R^3$), der R^1, R^2 og R^3 er det samme eller forskjellig fra hverandre, en rett eller forgrenet C_1-C_4-alkylgruppe eventuelt substituert med én eller flere hydroksylgrupper, og
R^4 og R^5 er det samme eller forskjellig fra hverandre, hydrogen eller en rett eller forgrenet C_1-C_6-alkylgruppe som eventuelt er substituert med én eller flere hydroksyl- eller C_1-C_6-alkoksygrupper, idet prosessen omfatter å fremstille en mellomprodukt-forbindelse med formel (II) ifølge prosessen til et hvilket som helst av kravene 1-11.

13. Prosessen ifølge krav 12 for fremstillingen av en forbindelse med formel (III), der både R og R' er en -CONH-$CH(CH_2OH)_2$-gruppe, R^4 er hydrogen og R^5 er en metylgruppe.

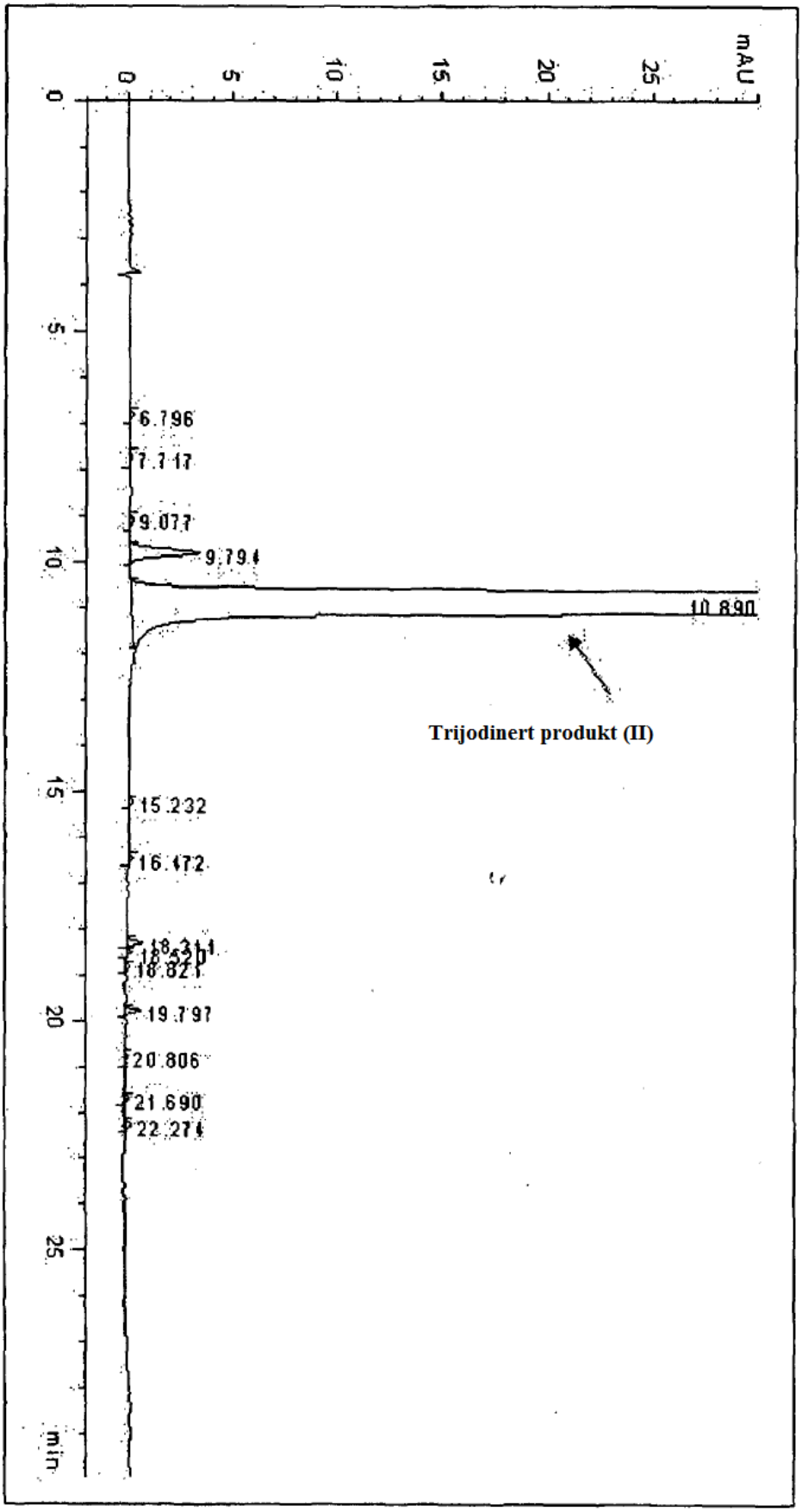
14. Prosessen ifølge krav 12 for fremstillingen av en forbindelse med formel (III), der både R og R' er en -CONH-CH_2-$CH(OH)CH_2OH$, R^4 er metyl og R^5 er hydrogen.

15. Prosess ifølge krav 13 for fremstillingen av Iopamidol omfattende:
a) fremstilling av 5-amino-2,4,6-trijodisoftalsyre med formel (II) ifølge prosessen i et hvilket som helst av kravene 1-11; prosessen er ytterligere omfattende:
b) omdanning av forbindelsen med formel (II) i det tilsvarende syredikloridet, i nærvær av tionylklorid,
c) kondensering av det oppnådde dikloridet med 2-[(acetyloksy)]propionsyreklorid for å gi det tilsvarende 5-karboksamidoderivatet, og
d) kondensering av det oppnådde derivatet med serinol og fjerning av valgfri beskyttende gruppe for å oppnå forbindelsen med formel (III).

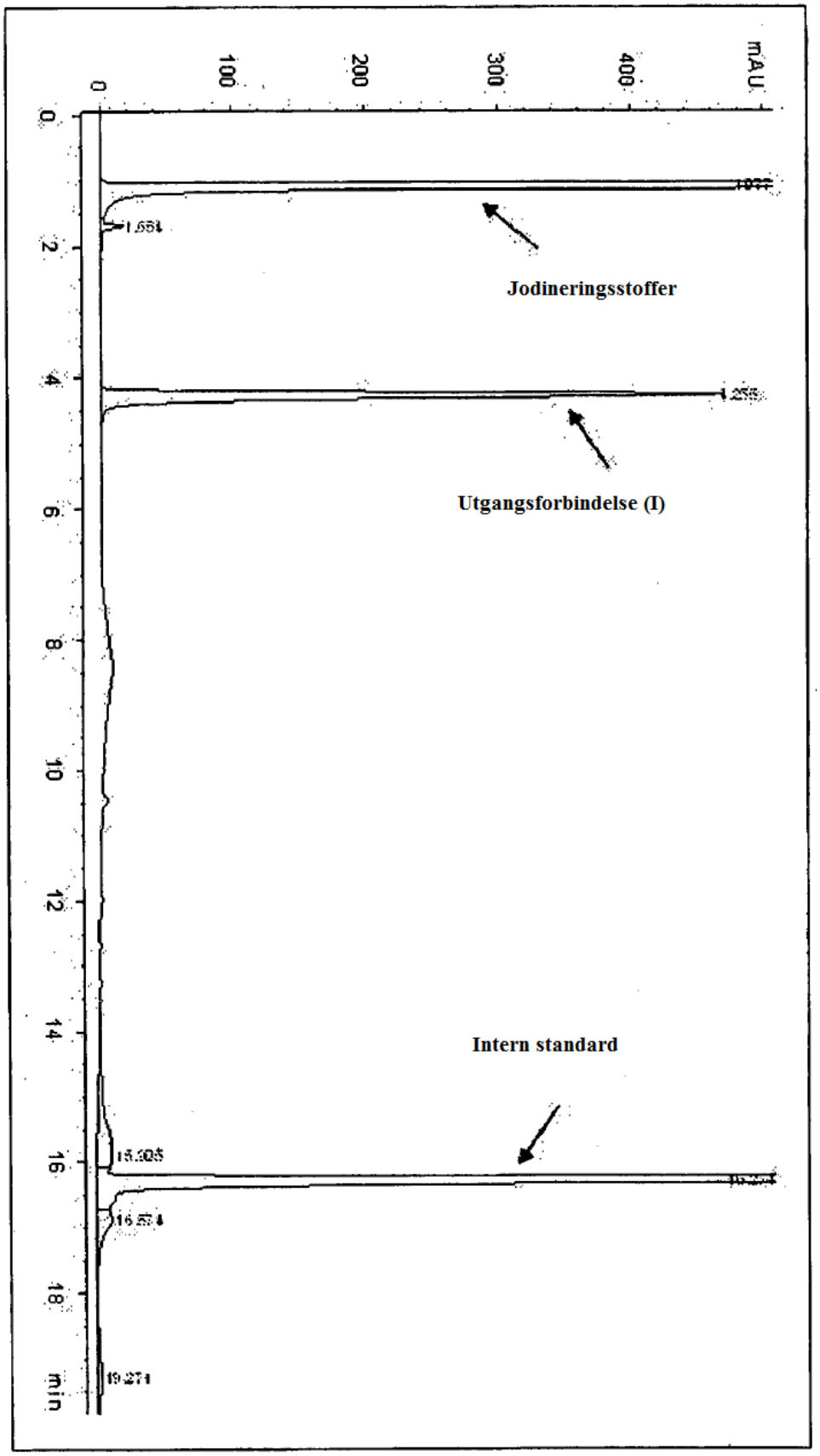
Figur 1/8


mAU
25
20
15
10
5
0
6.247
8.278
9.125
9.868
Trijodinert produkt (II)
18.111
18.500
18.861
19.817
22.179
min
0
5
10
15
20
25

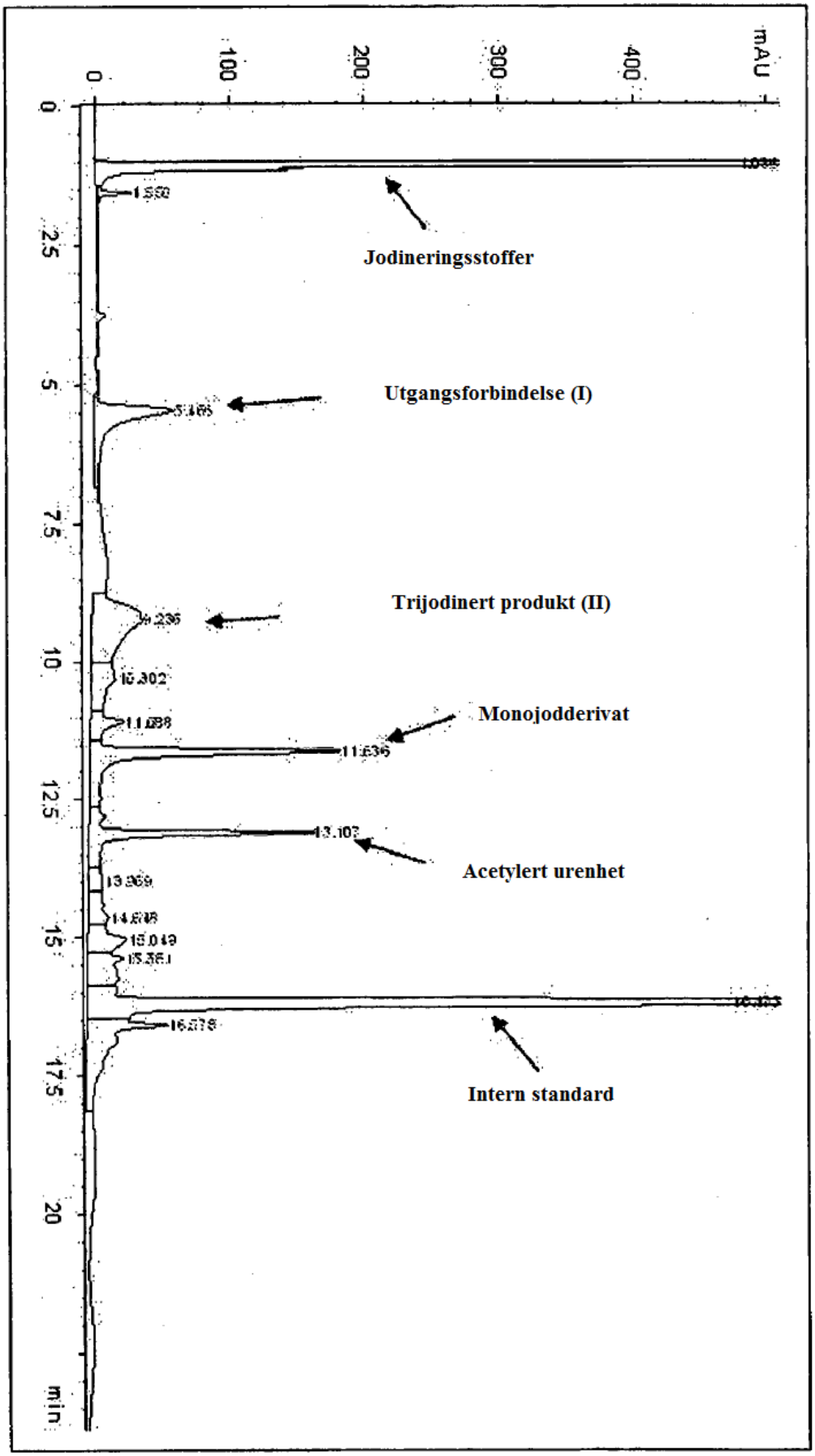
Figur 2/8


mAU
25
20
15
10
5
0
6.796
7.117
9.077
9.794
10.890
Trijodinert produkt (II)
15.232
16.472
18.311
18.520
18.821
19.797
20.806
21.690
22.274
min

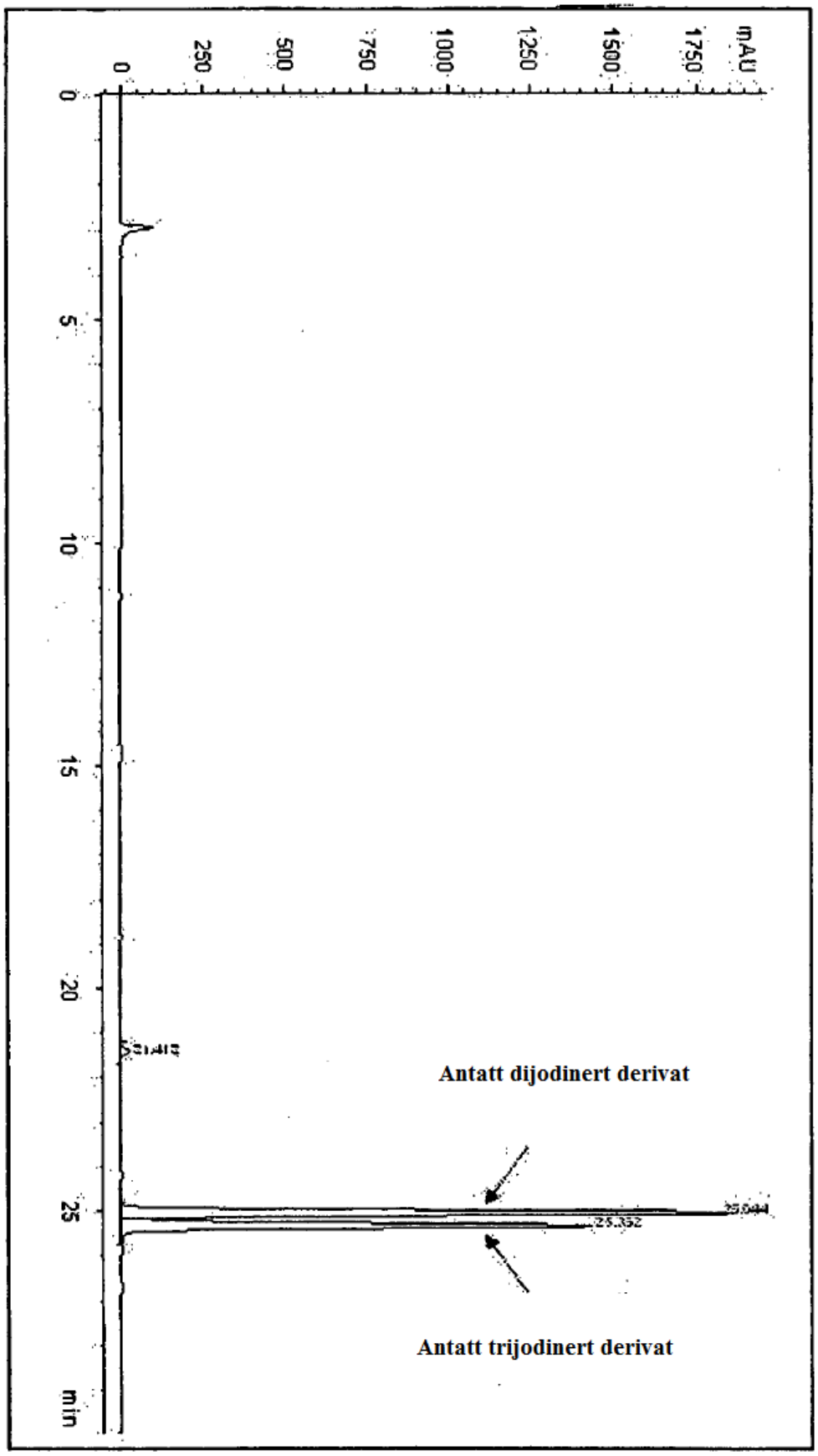
Figur 3/8


mAU
0
100
200
300
400
Jodineringsstoffer
Utgangsforbindelse (I)
Intern standard
min
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18

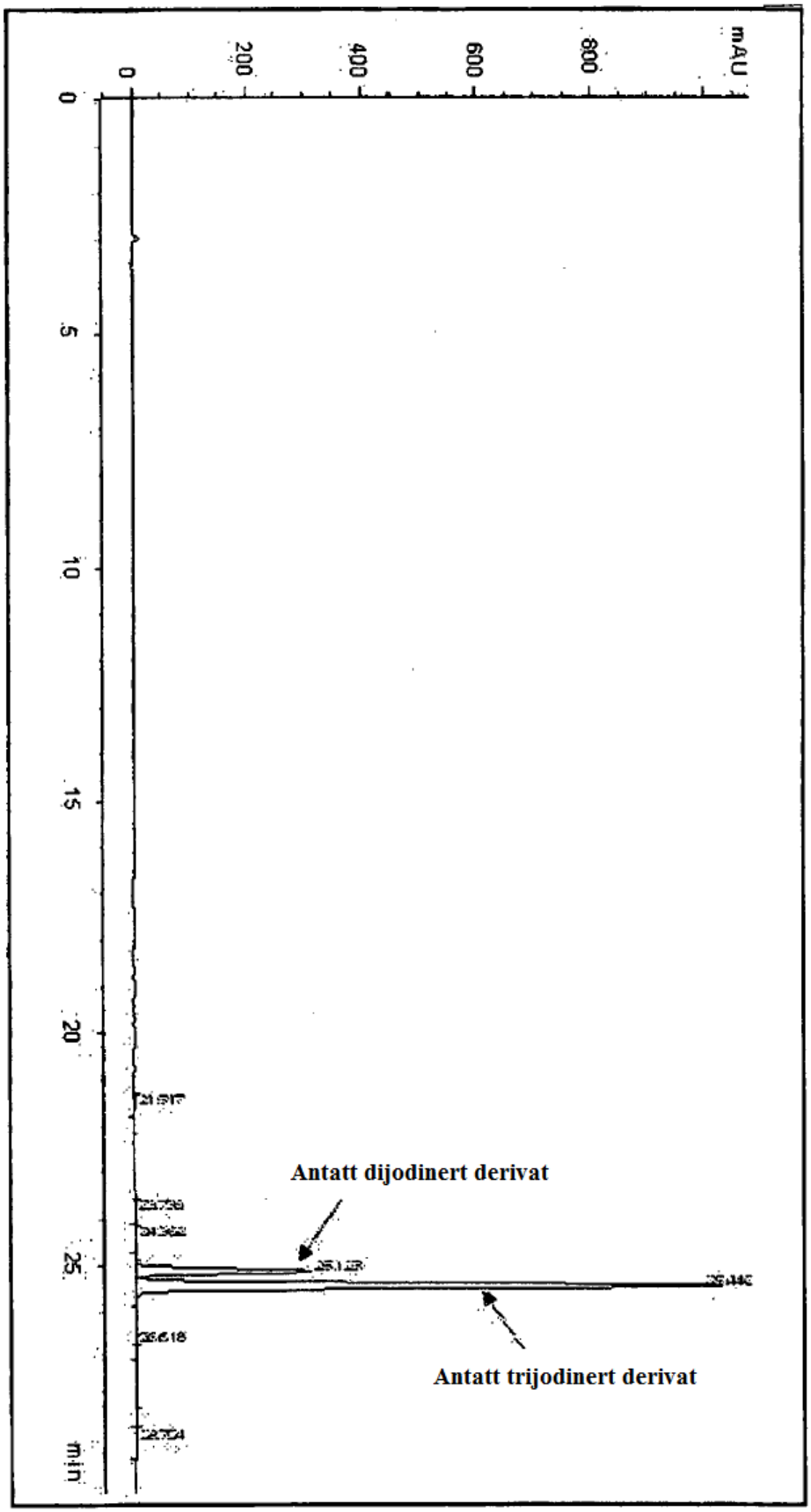
Figur 4/8


mAU
0
100
200
300
400
Jodineringsstoffer
Utgangsforbindelse (I)
Trijodinert produkt (II)
Monojodderivat
Acetylert urenhet
Intern standard
0
2.5
5
7.5
10
12.5
15
17.5
20
min

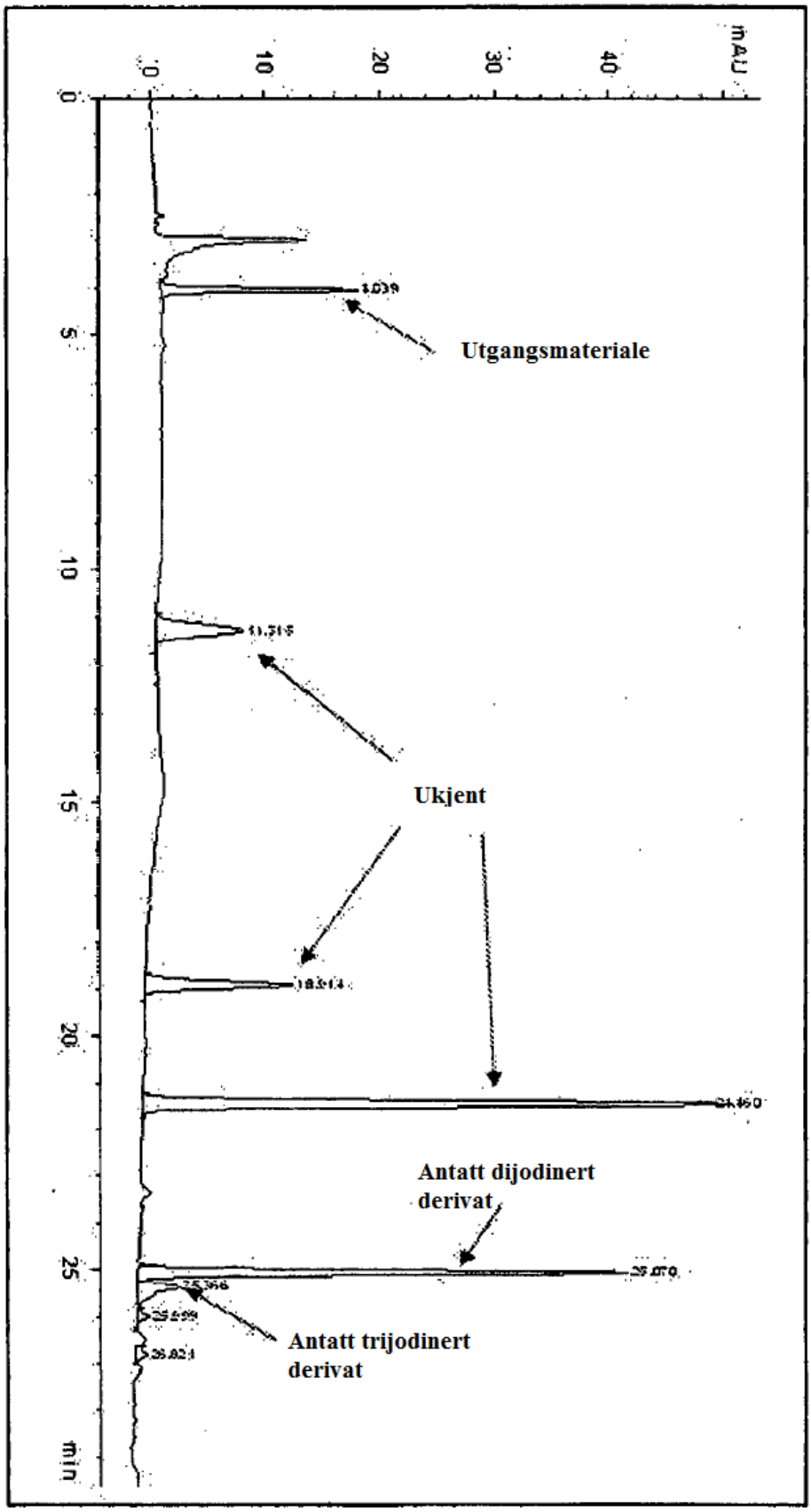
Figur 5/8


mAU
1750
1500
1250
1000
750
500
250
0
0
5
10
15
20
25
min
Antatt dijodinert derivat
Antatt trijodinert derivat

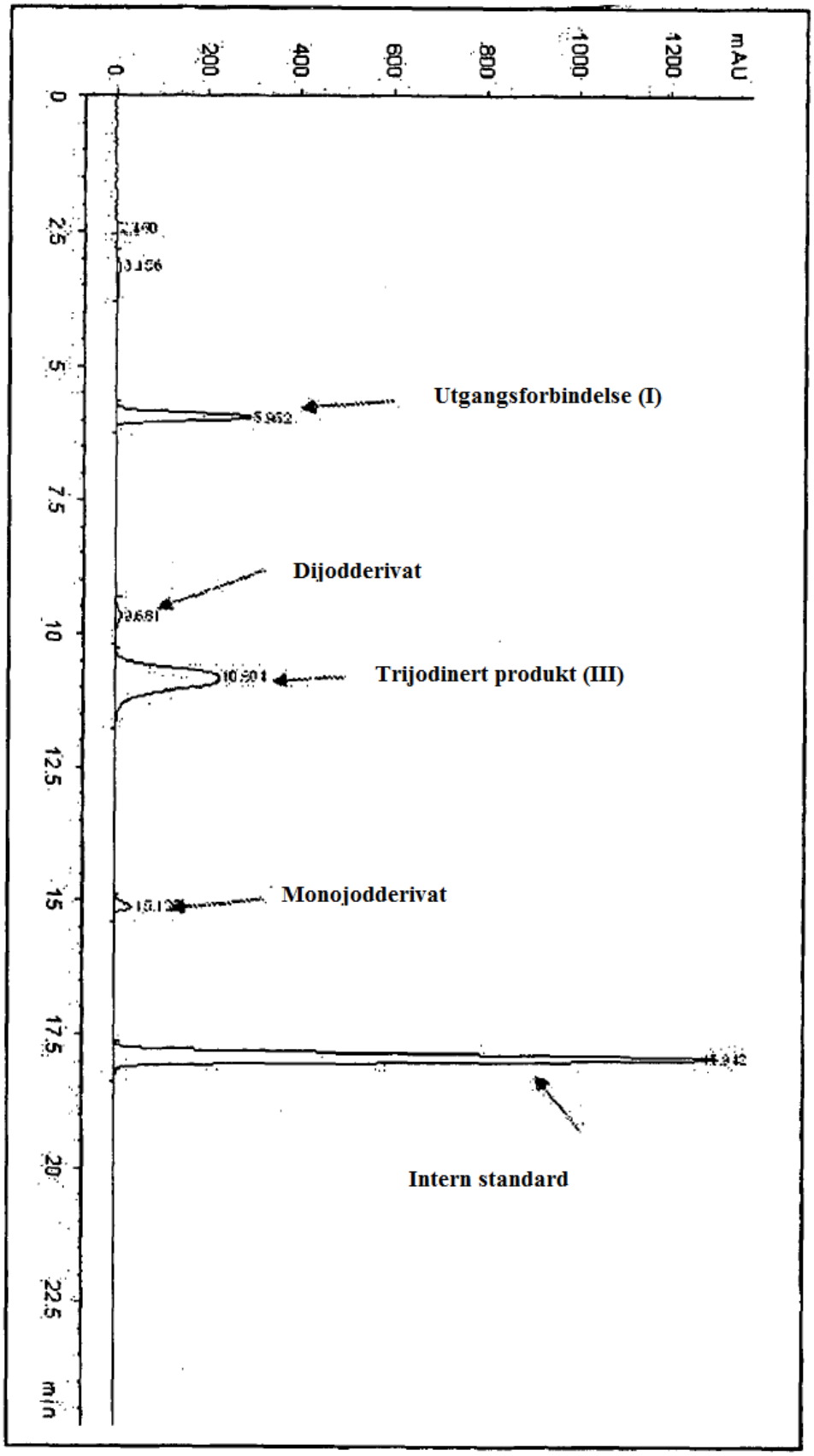
Figur 6/8


mAU
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
min
Antatt dijodinert derivat
Antatt trijodinert derivat

Figur 7/8


mAU
0
10
20
30
40
0
5
10
15
20
25
min
Utgangsmateriale
Ukjent
Antatt dijodinert derivat
Antatt trijodinert derivat

Figur 8/8


mAU
1200
1000
800
600
400
200
0
Utgangsforbindelse (I)
Dijodderivat
Trijodinert produkt (III)
Monojodderivat
Intern standard
0
2.5
5
7.5
10
12.5
15
17.5
20
22.5
min