

P - 22.412

O. No. 12.794 - Sak 35

274978



1 DIC. 1952

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

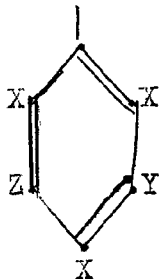
por VEINTE años

a nombre de NYEGAARD & CO. A.S., entidad noruega, establecida en Nycoveien 2, Oslo, Noruega, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA N-ALCOHILACION DE ACIL-ANILIDAS HALOGENADAS EN EL NUCLEO".

Esta invención se refiere a la preparación de compuestos de la fórmula general (A)

R - N - Acilo



10 donde R es un grupo alcoholo sustituido o no sustituido, tal como, por ejemplo, metilo, propilo, carboximetilo o



hidroxietilo, X representa átomos de hidrógeno o iodo de los cuales, por lo menos, dos son iodo e Y y Z son iguales o diferentes, representando hidrógeno o un sustituyente conveniente, tal como un carboxilo, carbalcoxilo, amino, acetamido o un grupo N-metilacetamido, y donde acilo representa el resto de un ácido carboxílico aromático o alifático, sustituido o no sustituido, por ejemplo, un grupo acetilo.

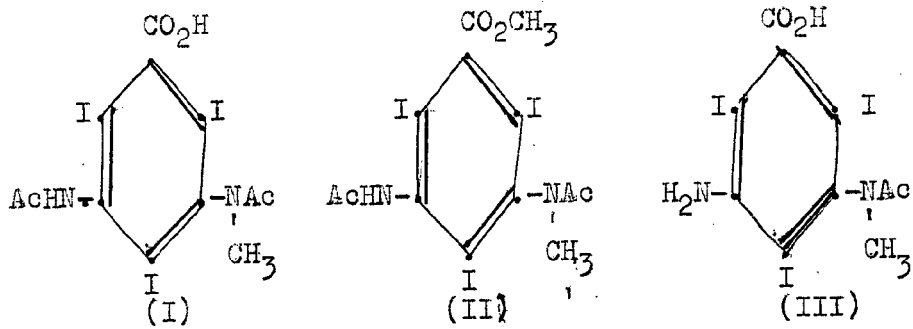
La invención se refiere, en particular, a los compuestos de la fórmula general anterior, en los cuales X es iodo y donde R, Y, Z y acilo tienen los significados dados anteriormente.

El procedimiento de la invención que se describirá con detalle a continuación, es nuevo y, según nuestras noticias, no se ha descrito hasta ahora ningún compuesto de la fórmula general anterior (A) y, por lo menos, ningún compuesto de la fórmula general (A) mencionada aquí, ha sido descrito hasta ahora.

La importancia práctica de la invención es evidente por el hecho de que por el procedimiento se pueden preparar compuestos nuevos y valiosos, especialmente, agentes de contraste para rayos X y compuestos intermedios para su producción. Así, por medio de esta invención, se pueden conseguir fácilmente, por ejemplo, el ácido N-metil-3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzoico (I), nuevo agente para rayos X, y también el N-metil-3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzoato de metilo (II) y el ácido 3 (N-metilacetamido)-5-amino-2,4,6-triiodobenzoico (III), siendo los dos últimos compuestos (II y III) compuestos intermedios importantes en los procedimientos para la producción de (I):



5



10

La novedad y característica inventiva del procedimiento consiste en un método sencillo y eficaz para la fabricación de compuestos de la fórmula general anterior (A), formando el grupo N-alcoholacilamido (R-N-Acyl) de la fórmula general anterior (A).

15

Se observará que los compuestos de la fórmula general anterior (A) son derivados de N-alcohol-acilanilidas, siendo, por ejemplo, el compuesto (I) una 2,4,6-triiodo-3-acetamido-5-carboxi-N-metilacetanilida.

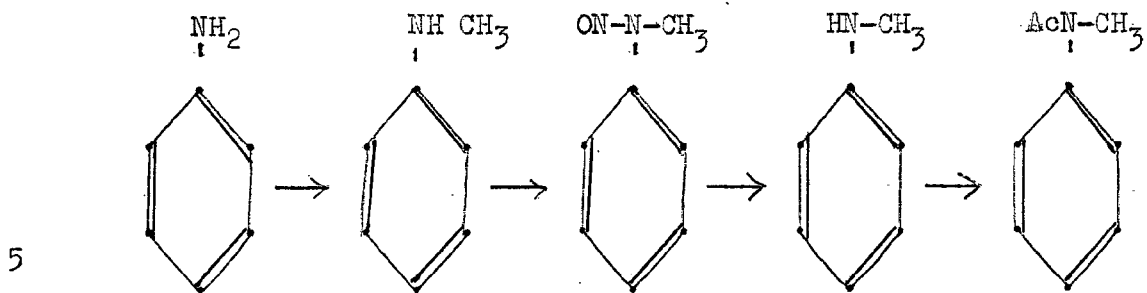
20

Los métodos generales de la química orgánica para la preparación de N-alcoholacilanilidas son los siguientes, poniendo como ejemplo la N-metilacetanilida:

25

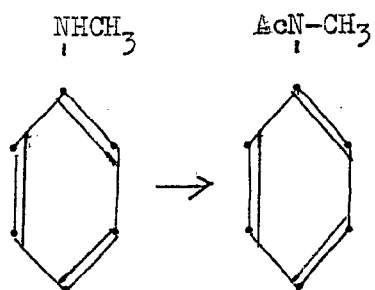
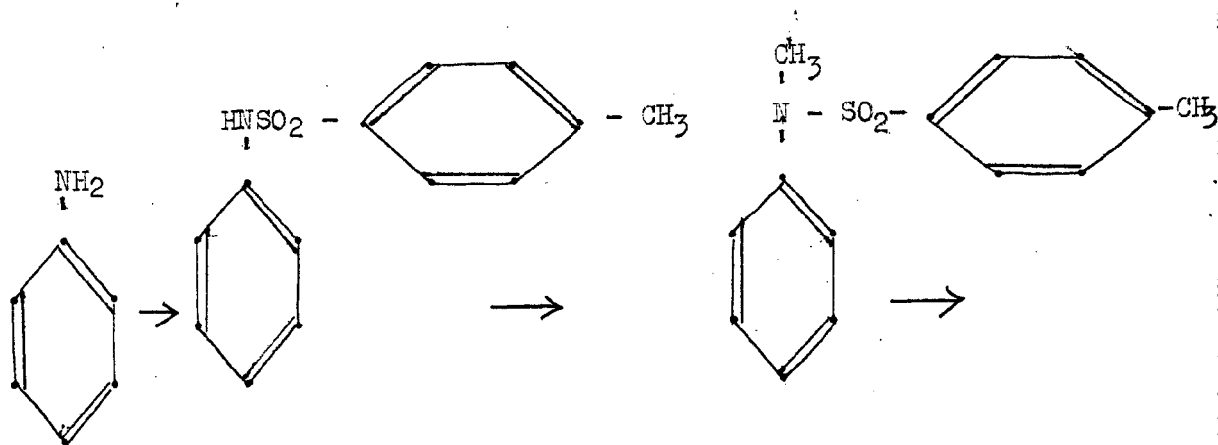
1. La anilina se metila por medio de un agente de metilación (sulfato de dimetilo, p-tolueno sulfonato de metilo, ioduro de metilo, formaldehído en condiciones reductoras, etc.) y la anilina monometilada se separa de la anilina, dimetilanilina y sales cuaternarias de trimetilanilina sin reaccionar, formando su derivado nitroso, del cual se recupera la monometil anilina por reducción o hidrólisis, y, finalmente, se convierte en el producto deseado por acetilación:

274978



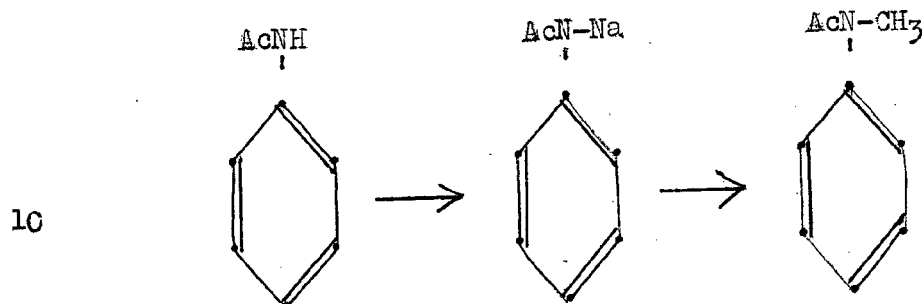
10 2. Se hace reaccionar anilina con cloruro del ácido p-toluenosulfónico (o cloruro del ácido bencenosulfónico), se metila la p-toluenosulfonanilida formada, se hidroliza en condiciones enérgicas (ácido mineral fuerte, calor) el producto de reacción N-metilado para proporcionar N-metil-anilina, la cual se acetila finalmente:

274978



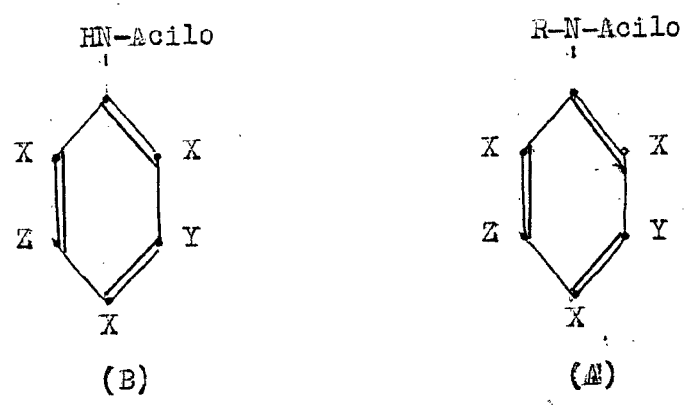
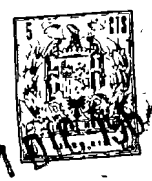


3. La acetanilida se convierte en la sal sódica calentándola con sodio metálico en forma de polvo, en un disolvente inerte de elevado punto de ebullición, por ejemplo xileno, seguido por tratamiento de la sal sódica con un agente de metilación (por ejemplo yoduro de metilo):



15 Es cierto que, de acuerdo con el procedimiento anterior, es técnicamente posible separar la metilanilina de los otros productos de reacción y de la anilina sin reaccionar, por medio de destilación fraccionada o por cristalización fraccionada de los clorhidratos, pero estos procedimientos de separación especiales no son generalmente aplicables y, en cualquier caso, sin importancia para el análisis presente.

20 La presente invención se caracteriza por el descubrimiento de que las N-alcohol-acilanilidas de la fórmula general anterior (A) se preparan por N-alcoholación en solución acuosa alcalina (por ejemplo solución de hidróxido sódico), en solución alcalina acuosa-orgánica (por ejemplo solución alcalina en agua y metanol) o en solución orgánica, en presencia de una base (por ejemplo etóxido sódico en etanol), de las acilanilidas de la fórmula general (B), de acuerdo con la reacción de tipo general:



5

10

en las cuales R, X, Y, Z y acilo tienen los significados dados anteriormente. El agente de alcoholación puede ser cualquier agente de alcoholación de tipo corriente (por ejemplo, sulfato de dimetilo, p-toluenosulfonato de metilo, yoduro de metilo, yoduro de etilo, ioduro de propilo, bromoacetato de etilo, bromoetilén-hidrina, etc.).

15

Así, se ha encontrado que aunque las acilanilidas en general, no son alcoholadas en solución en presencia de álcalis o alcóxidos sódicos, ocurre esto, sin embargo, cuando se introducen dos o más halógenos en posiciones orto y para con relación al átomo de nitrógeno de la anilida.

20

Esto puede parecer de lo más sorprendente, si se considera el impedimento estérico conocido para operar en las posiciones vecinas de halógenos unidos a núcleos aromáticos y la cual es muy considerable en el caso del iodo. Es digno de mención, además, el hecho de que los estudios sobre el mecanismo de la reacción indican que la reacción de alcoholación transcurre por enolización y ionización del grupo acilamido de la anilida que ha de ser alcoholada, a pesar del trabajo de Neudert y Röpke (Chem. Ber., 87, 659 -667 (1954) quienes no hallaron indicación de una tendencia a la enolización o disociación del grupo acetato

30

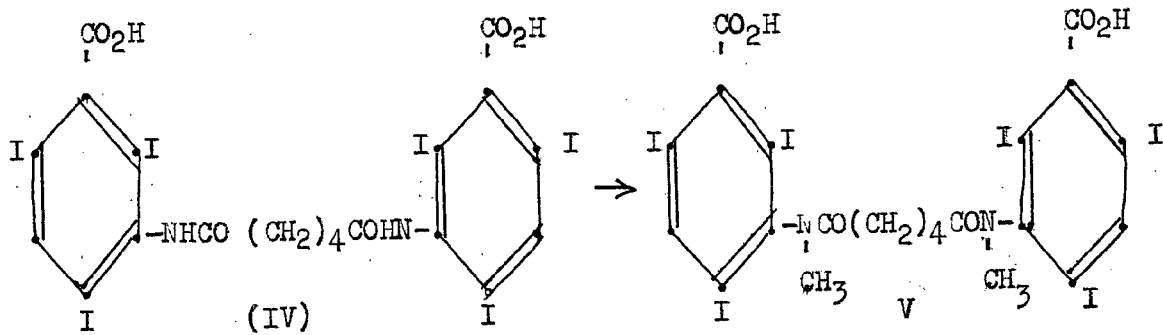
74978



1 D 10 1941

mido, en sus estudios de absorción de ultravioleta sobre el adipoil-bis-(2,4,6-triiodo-3-carboxi-anilida) (IV), la cual, de acuerdo con la invención, es fácilmente metilada en medio alcalino acuoso, para dar el derivado de N,N'-di metilo (V)

5

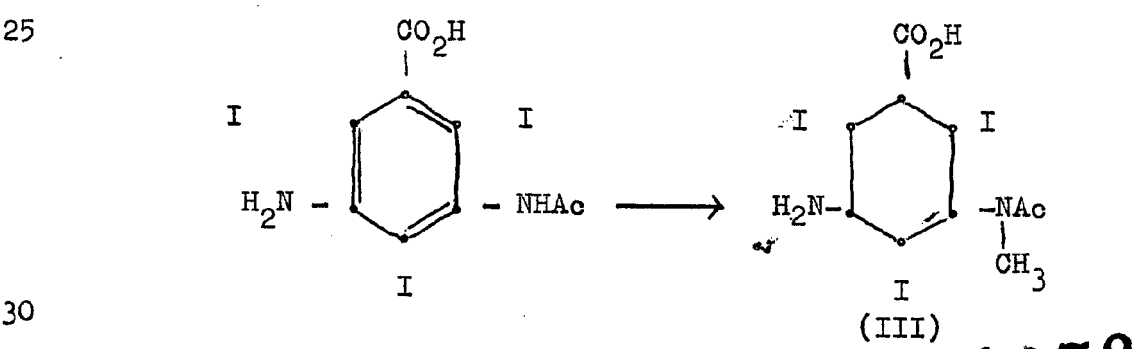


274978



Además, se ha encontrado que el método general (método 3 anterior) de alcoholizar anilidas por tratamiento sucesivo con sodio metálico y un agente de alcoholación, no es aplicable, generalmente, a las polihalo-anilidas de la invención (fórmula general (B) anterior). Así por ejemplo, no le ha sido posible al inventor N-alcoholizar el 3,5-diacetamido-2,4,6-triodobenzoato de metilo por tratamiento sucesivo con sodio metálico y yoduro de metilo (o sulfato de dimetilo) en xileno hirviente (o dioxano), aunque la alcoholación prosigue rápidamente a la temperatura ambiente y por debajo de ésta, en medio alcalino acuoso.

También se ha encontrado que una alcoholación ordinaria (de acuerdo con el método 1 anterior) del nitrógeno del grupo amino antes de la introducción del grupo acilo de los compuestos de la fórmula general (B), no es aplicable, generalmente, habiéndole fracasado completamente al inventor, por ejemplo, en el caso del ácido 3,5-diamino-2,4,6-triodobenzoico, el cual no pudo ser N-metilado por medio de yoduro de metilo o sulfato de dimetilo. Este se ha aprovechado en la presente invención, de acuerdo con la cual los compuestos de la fórmula general (B) en los que Y o Z es un grupo amino, pueden ser alcoholados exclusivamente en el nitrógeno del grupo amido, como por ejemplo, en la siguiente reacción:



274978



5 donde no se encontró rastro de un derivado que llevara un grupo metilo en el nitrógeno del grupo amino, y donde el rendimiento del compuesto deseado (III) es casi cuantitativo. Esta reacción es de una gran importancia, debido a que el compuesto intermedio (III) puede ser fácilmente convertido por acetilación, en el ácido N-metil-3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzoico valioso mencionado anteriormente.

10 El método 2 anterior, no es factible, generalmente, debido a la extraordinaria resistencia a la hidrólisis de las anilidas polihalogenadas, lo que, por razones evidentes, constituiría una complicación innecesaria y laboriosa.

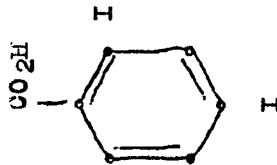
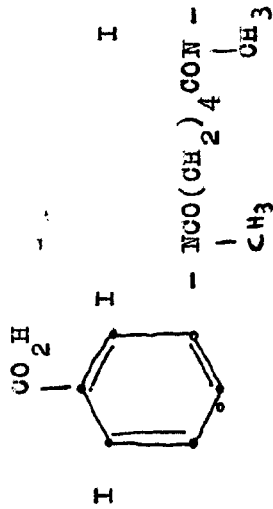
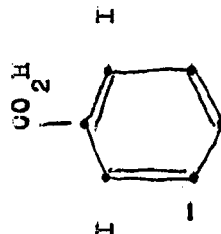
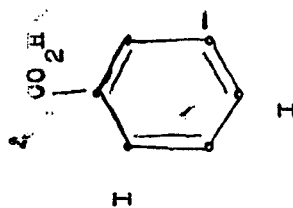
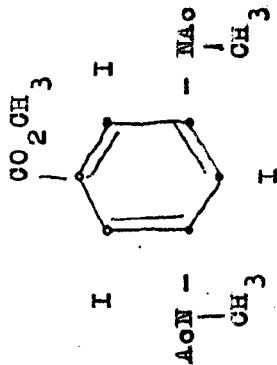
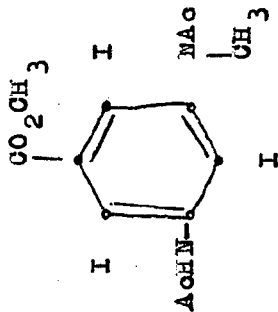
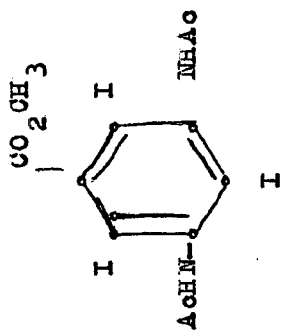
15 Por lo tanto, la presente invención está basada en el descubrimiento de que las acilanilidas de la fórmula anterior (B)

1. pueden ser N-alcoholadas en solución alcalina acuosa u orgánica, tan fácilmente como las sulfonanilidas, al contrario que las otras acilanilidas ordinarias, y

20 2. el método ordinario de N-alcoholación de anilidas, no es aplicable, generalmente, a los compuestos de la invención.

25 En cuanto a la interpretación de las fórmulas generales (A) y (B), debe decirse claramente que se intenta que abarquen también compuestos que contengan dos o más grupos acilanilido en el mismo o en diferentes núcleos aromáticos, así, por ejemplo, los siguientes compuestos y reacciones caerían dentro de esta invención:

274878

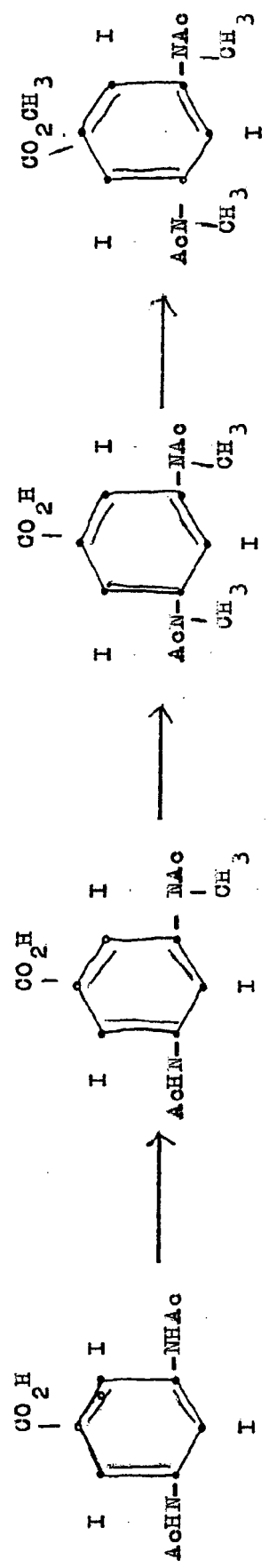


1962

274978



Se ha encontrado, además, que ciertos compuestos
de la fórmula general (B) de la invención, se pueden alcohili-
lar más si existen presentes como sustituyentes grupos
adecuados (por ejemplo grupos carboxilo), y que, en tales
5 casos, es generalmente posible conducir la reacción de ma-
nera que proporciona uno u otro producto de reacción. De
esta manera, es posible, de acuerdo con la invención, me-
tilar, por ejemplo, ácido 3,5-diacetamido-2,4,6-triiodo-
benzoico para obtener bien el ácido N-monometilado, el
10 ácido N,N'-dimetilado o el éster N,N'-dimetil-metilado,
según se ilustra por la fórmula siguiente:

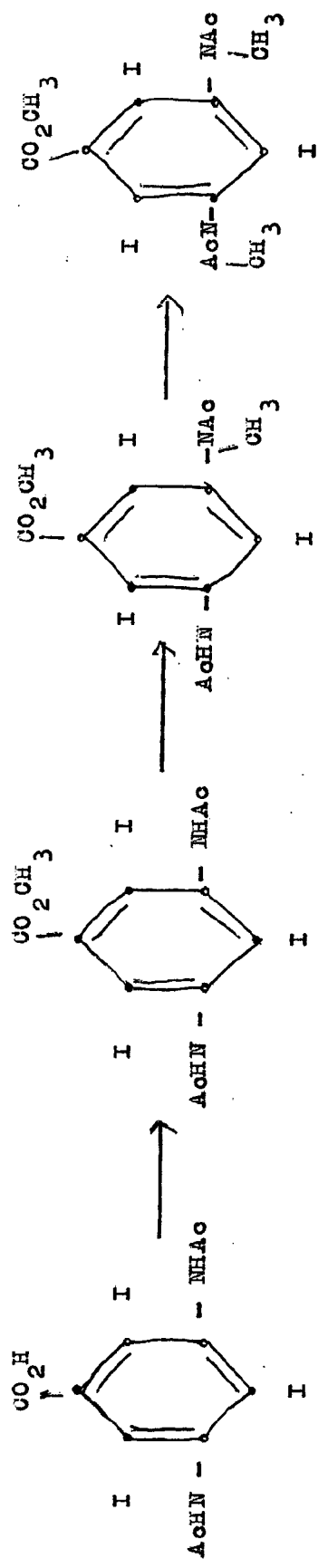


274978

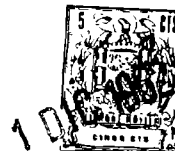


5 y aunque esta sucesión de reacciones tiene lugar en medios acuosos, teniendo lugar la N-alcoholación más rápidamente que la esterificación, la siguiente sucesión predomina en medios no acuosos, teniendo lugar la esterificación más rápidamente que la N-metilación:

74978



274978



En algunos de estos casos puede ser una ventaja el realizar la reacción hasta la etapa de éster completamente N-metilado y, a continuación, convertir el éster N-metilado en el ácido, si es que se desea el último compuesto.

Se ha encontrado, además, que en los casos en los que las acilanilidas N-metiladas de la invención llevan un átomo de iodo en ambas posiciones orto con respecto al grupo acilamido, tiene lugar un nuevo tipo de isomería que es debido a la rotación restringida del grupo acilo alrededor del eje que conecta el átomo de carbono carbonílico con el átomo de nitrógeno, haciendo posibles dos orientaciones del grupo acilo termodinámicamente preferidas, una en la cual el carbonilo del grupo acilo apunta hacia el interior del núcleo aromático (forma endo) y la otra en la cual apunta hacia afuera del núcleo aromático (forma exo), adoptando rápidamente las dos formas su equilibrio termodinámico por encima de los 70°C.

El procedimiento de la invención es muy sencillo y se realiza de la siguiente manera. Se disuelve la acil-poli-halo-anilida en álcalí acuoso con la ayuda, eventualmente, de un disolvente orgánico (por ejemplo, acetona, metanol, dioxano, etc.), o se disuelve en un disolvente orgánico al cual se le añade álcalí fuerte o un alcóxido alcalino o alguna otra base adecuada, y se añade el agente de alcoholación (por ejemplo, sulfato de dimetilo, p-toluenosulfonato de metilo, yoduro de propilo, etc.), preferiblemente en porciones, con agitación, y disuelto en algo de disolvente, lo que proporcionará una solución homogénea. Generalmente, se emplean con ventaja la agitación y el en-



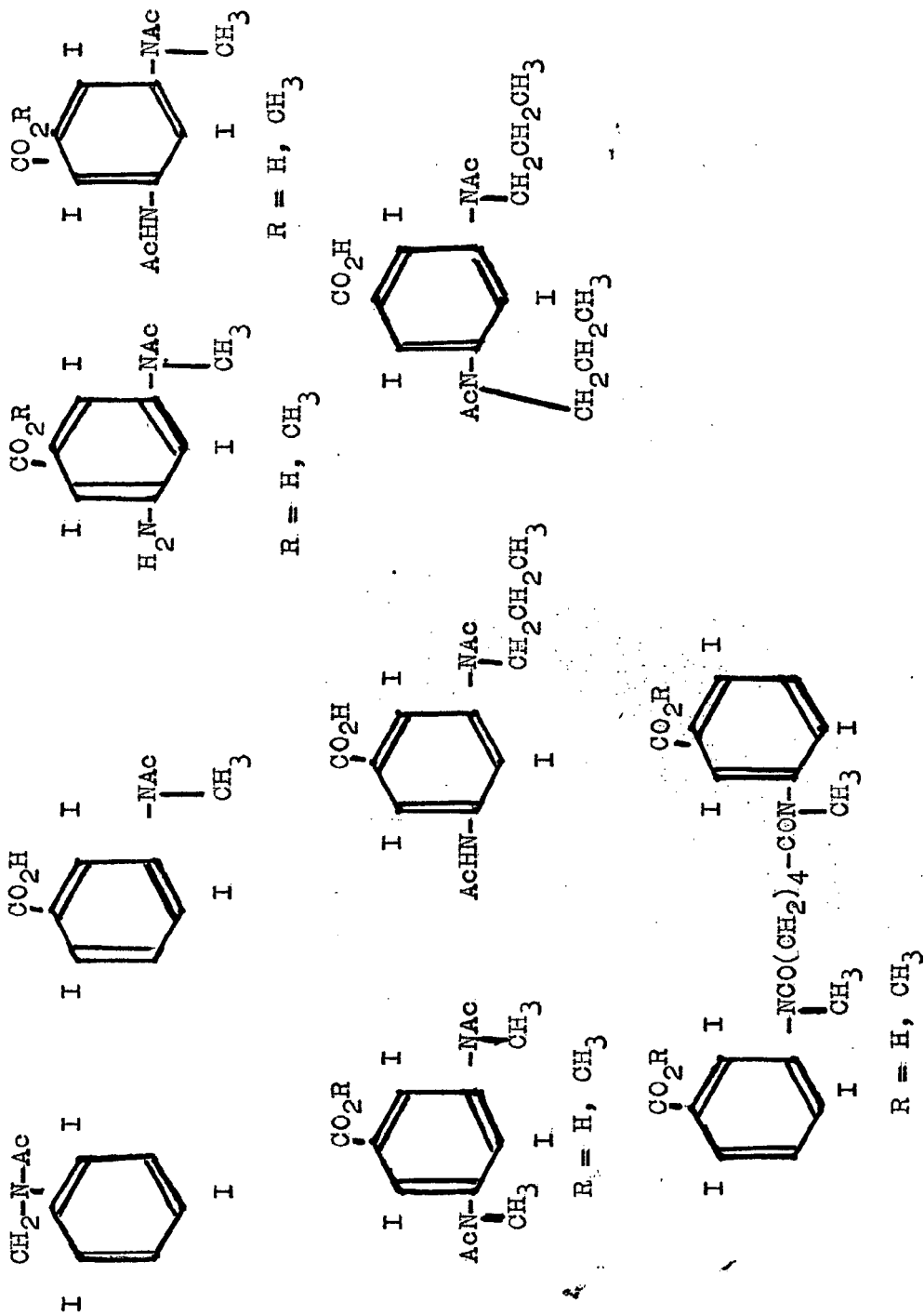
friamiento en el caso de agentes de alcoholación muy reactivos.

5 Los compuestos de la Tabla II a continuación, son -
ejemplos de compuestos que pueden prepararse de acuerdo -
con la invención, y los de la Tabla I comprenden los que
han sido preparados hasta ahora activamente.

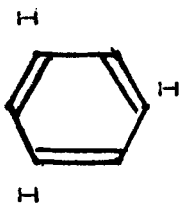
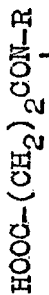
274978



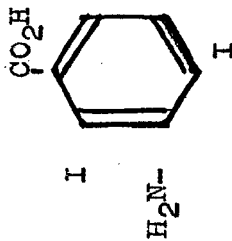
Tabla. I



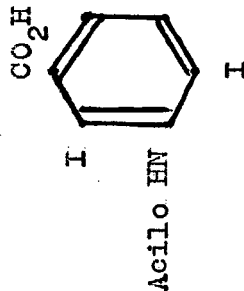
274978



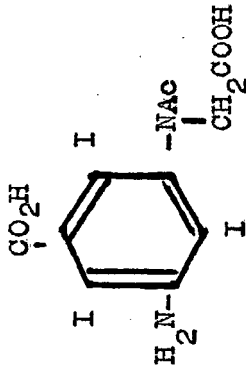
R = CH₃, C₂H₅, C₃H₇



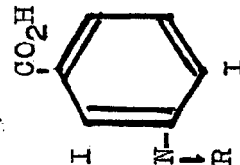
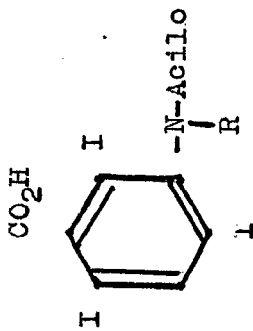
Ejemplos 3, 18-25, 31



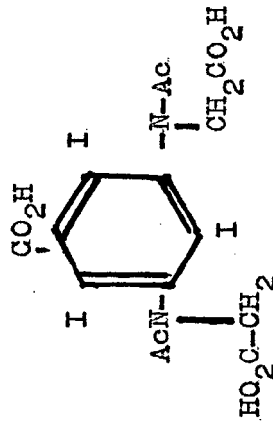
Ejemplos 6 A, 6 B, 9
18 a. - 24 a.



Ejemplos 2, 14, 15, 16, 17, 29



274978



Ejemplos 8, 9, 10, 13
26, 27, 28.

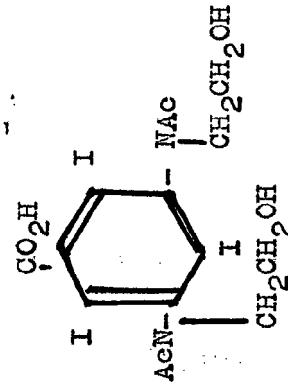
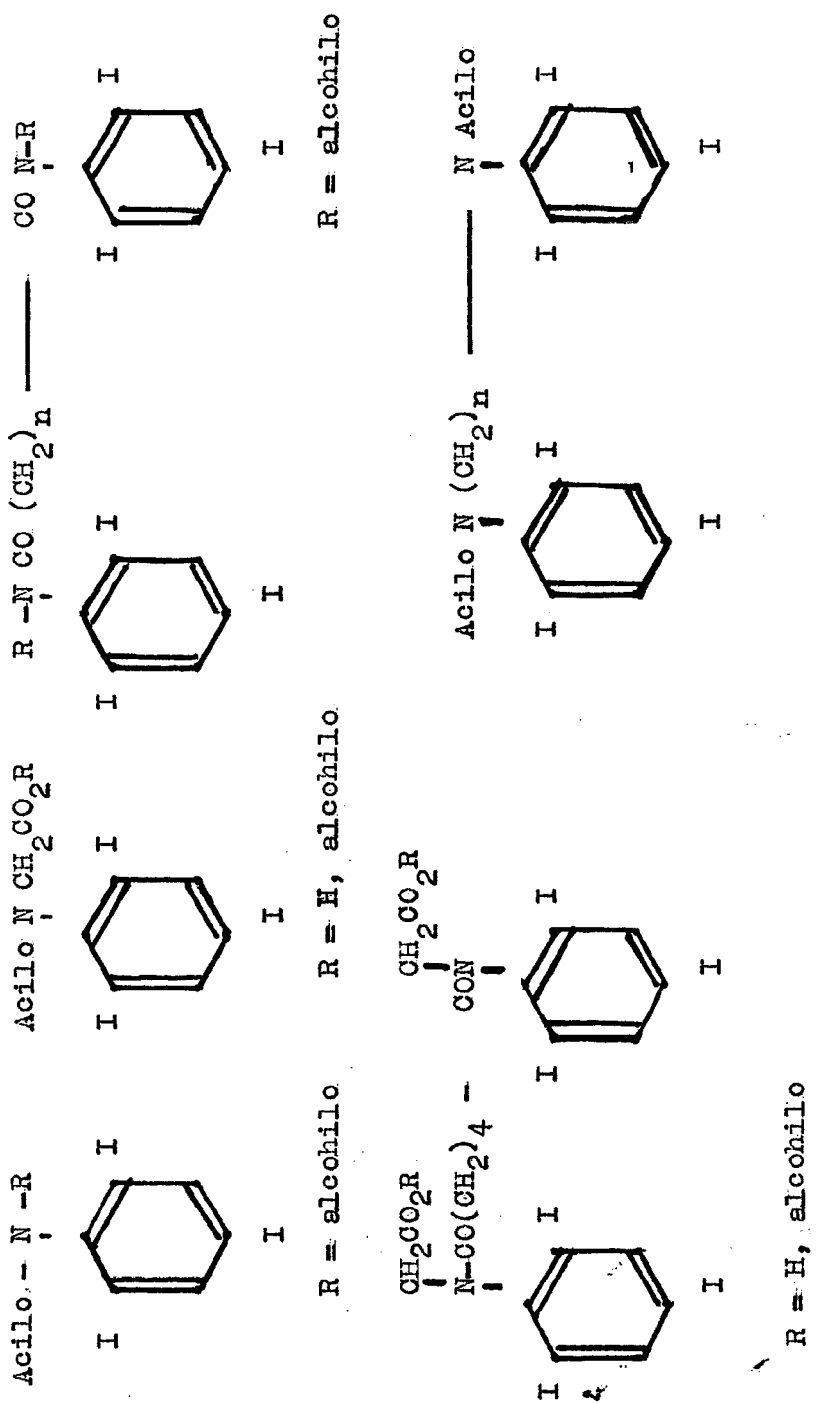
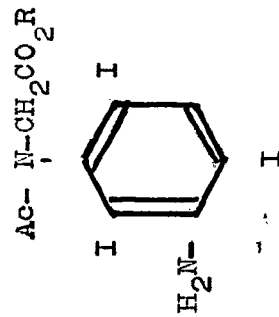
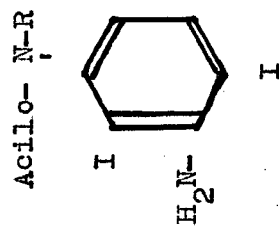
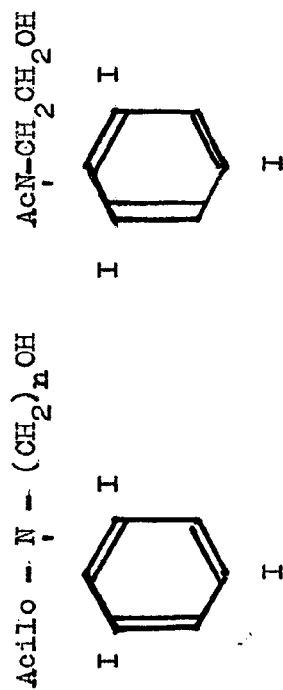
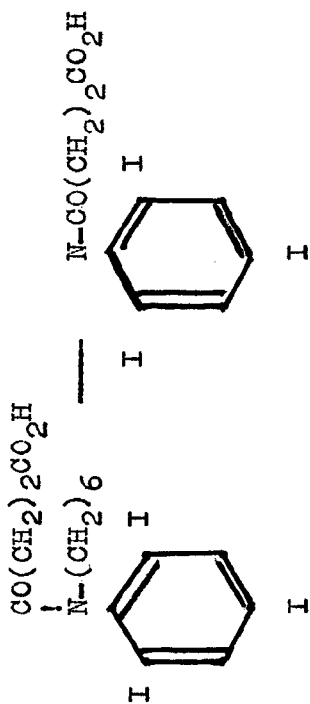




Table II



24078

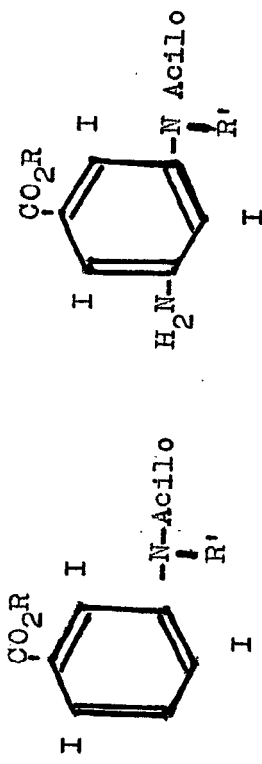


R = alcoholo

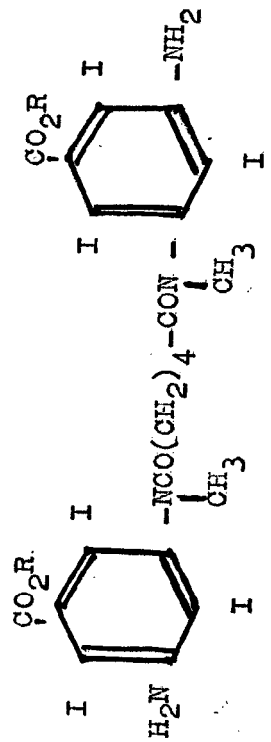
R = H, alcoholo

274078

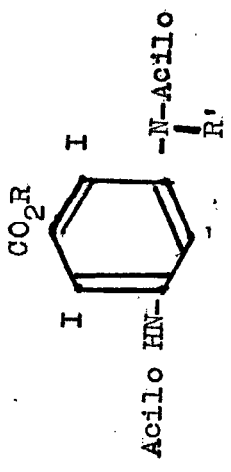




R = H, alcoholo
 R' = alcoholo

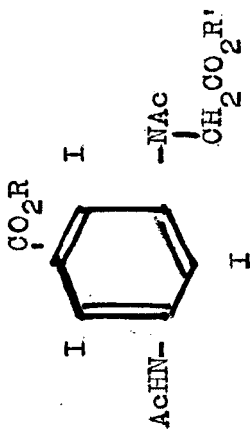


R = H, CH₃

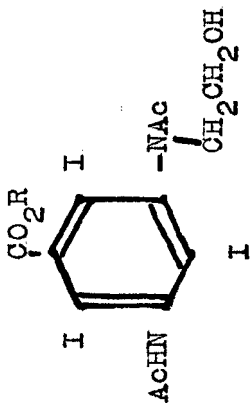


R = H, alcoholo
 R' = alcoholo

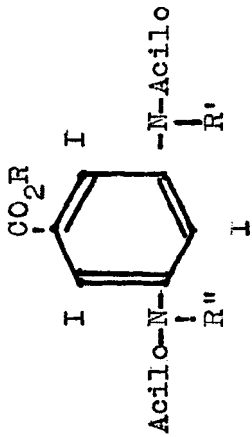
274978



R, R' = H, alcoholo

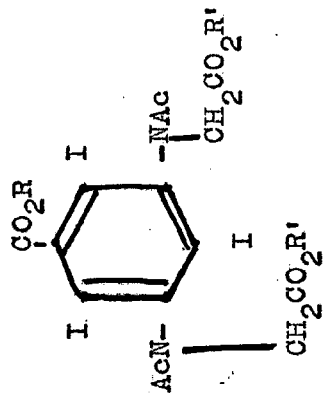


R = H, alcoholo

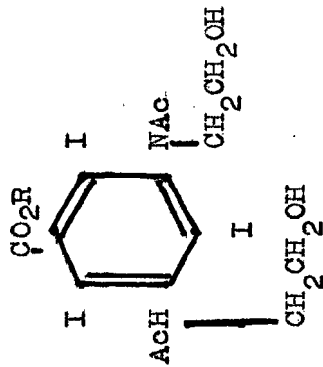


R = H, alcoholo

R' = R'' alcoholo



R', R = H, alcoholo



R = H, alcoholo



44978



E J E M P L O S

Ejemplo 1

5 N-metil-2,4,6-triiodoacetanilida.

Se suspendió triiodoacetanilida (3,9 mmol., 2 gramos) en 20 ml. de etanol y se llevó a solución por medio de 2 ml. de hidróxido sódico 5 N. en metanol. Se añadió sulfato de dimetilo (6,4 mmles., 0,6 ml) mientras se agitaba, y se colocó sobre un baño María a 60°C. Al cabo de 10 15 minutos aproximadamente, cristalizó la N-metil-2,4,6-triiodoacetanilida y se filtró después de 12 horas de reposo, lavándose sobre el filtro con 5 ml. de etanol. El producto secado con secador (0,6 gramos, 78% del teórico) 15 fundía a 183-190°C. (Mezcla de las formas acetexo y acetendo).

Ejemplo 2

Acido N-metil-3-acetamido-2,4,6-triiodobenzoico.

20 Se disolvió ácido 3-acetamido-2,4,6-triiodobenzoico (0,147 moles, 82 gramos) en una mezcla de agua (80 ml) e hidróxido sódico 5 N (3,7 equivalentes, 110 ml.). Se enfrió la solución hasta aproximadamente 15°C, y se añadió sulfato de dimetilo (1,2 equivalentes) disuelto en acetona 25 (17 ml), con agitación, y a una velocidad relativamente lenta. Después de 45 minutos de agitación, precipitó el ácido N-metil-3-acetamido-2,4,6-triiodobenzoico por adición de ácido clorhídrico (1:1) hasta pH aproximadamente 0,5. El ácido húmedo, que contenía los isómeros exo y endo 30 en proporciones aproximadamente iguales, se disolvió como

274978



5 sus sales amónicas en aproximadamente 400 ml. de agua, y la solución se mantuvo en baño de agua hirviente durante aproximadamente 45 minutos, con el fin de convertir el isómero menos estable termodinámicamente (compuesto endo) en el más estable (compuesto exo), después de lo cual se trató la solución con carbón activo, se filtró, se enfrió y precipitó por medio de ácido clorhídrico (1:1), se agitó durante aproximadamente 1 hora, se filtró, se lavó con agua y se secó. Se obtuvo ácido exo-N-metil-3-acetamido-10 2,4,6-trifiodobenzoico, con un rendimiento del 94% (79 gramos).

Ejemplo 3

15 Acido 5-amino-3-(N-metilacetamido)-2,4,6-trifiodobenzoico.

Se suspendió en agua (2 ml) ácido 3-acetamido-5-amino-2,4,6-trifiodobenzoico (2 g) y se disolvió añadiendo hidróxido potásico 5 N (2,6 ml). Se añadió en porciones y con agitación, sulfato de dimetilo (0,6 ml; 1,82 equivalente) disuelto en acetona (0,8 ml). Al cabo de unos pocos minutos la solución se volvió homogénea. Se continuó la agitación durante 1 hora, después de lo cual se añadió ácido clorhídrico diluido (1:1) hasta pH aproximadamente 0,5, se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó a vacío. Se recogió ácido 5-amino-3-(N-metilacetamido)-2, 20 4,6-trifiodobenzoico (2,0 gramos; 97% de rendimiento), como un polvo incoloro, que fundía a 275°C.

Ejemplo 4

274978

30 5-amino-3-(N-metilacetamido)-2,4,6-trifiodobenzoato de metilo



Se suspendió en agua (2 ml) ácido 3-acetamido-5-amino-2,4,6-triodobenzoico (2 gramos), y se disolvió añadiendo 7,8 ml. de hidróxido potásico 5 N. Se añadió en porciones y con agitación a 50°C, sulfato de dimetilo (1,8 ml.) disuelto en acetona (1,8 ml). Se filtró el 5-amino-3-(N-metilacetamido)-2,4,6-triodobenzoato de metilo insoluble que precipitó, se lavó con ácido acético diluido y con agua, y se secó (2,0 gramos).

Ejemplo 5

N-metil-3,5-diacetamido-2,4,6-triodobenzoato de metilo

Se suspendió en agua (150 ml) 3,5-diacetamido-2,4,6-triodobenzoato de metilo (50 gramos; 0,08 moles) y se disolvió añadiendo hidróxido potásico 5 N. (38 ml; 2,4 equivalentes). Se añadió acetona (5 ml), con agitación, seguida por la adición, lentamente, y a 15°C aproximadamente, de sulfato de dimetilo (8 ml; 1,05 equivalentes) disuelto en acetona (10 ml). Al cabo de 1 1/2 horas se separó por filtración el N,N'-dimetil-3,5-diacetamido-2,4,6-triodobenzoato de metilo insoluble (2,9 gramos). El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 20 ml) y el material precipitado se filtró, se lavó con agua, se volvió a disolver en álcali fuerte hasta una concentración de aproximadamente 10% de ester, se filtró para separarlo de una pequeña cantidad de N,N'-dimetilmetilester, se volvió a acidificar el filtrado y se filtró el N-metil-3,5-diacetamido-2,4,6-triodobenzoato de metilo, prácticamente puro, se lavó con agua y se secó.

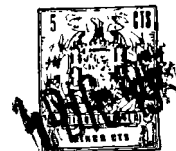


Ejemplo 6A

Acido N-metil-3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzoico

5 Se disuelven 502,4 gramos (0,8 moles) de 3,5-diacet-
tamido-2,4,6-triiodobenzoato de metilo, en 800 ml. de hi-
drócido potásico acuoso 5 N (4 moles), por medio de agita-
ción mecánica y calentamiento suave. Se disuelven todos -
los materiales y se enfría la solución hasta la temperatu-
ra ambiente, después de lo cual se añaden, con agitación,
10 1600 ml. de ácido metil-sulfúrico 1 molar en metanol. La
mezcla se calienta sobre un baño maría en ebullición, du-
rante 10 minutos, enfriándose por reflujo. Seguidamente, -
continúa el calentamiento sobre el baño maría hirviente, -
con condensador vertical. Después de aproximadamente 2 ho-
15 ras, han destilado aproximadamente 1.420 ml., en un inter-
valo de 72-82°C. Ha precipitado algo de sustancia sólida,
y se añaden 200 ml. más, (1 mol) de hidróxido potásico 5
N y 22 gramos de hidróxido potásico sólido (85%), después
de lo cual se continua el calentamiento sobre el baño ma-
20 ría hirviente, con el refrigerante vertical. Al cabo de -
80 minutos, una muestra de la mezcla no da ningún precipi-
tado, después de la adición de ácido acético glacial has-
ta pH aproximadamente 4,5. En total se han recogido apro-
ximadamente 1560 ml. de destilado.

25 Se suspende el calentamiento y se añaden 500 ml. de
agua a la mezcla de color pardo oscuro. Después de enfriar
a la temperatura ambiente, se filtra la sustancia precipi-
tada por succión sobre un filtro de vidrio, y se lava --
con 250 ml. de agua. Se reúnen los dos filtrados y se fil-
30 tran. A este líquido filtrado, de color pardo, transparente,



(1920 ml), se añaden con agitación mecánica, 970 ml.-
de ácido clorhídrico diluido (1:2) hasta un pH 4 aproxima-
damente. Después de dejar la solución en reposo durante la
noche, se filtra para separarla de un precipitado volumino-
so de color pardo achocolatado, el cual se lava con 400 -
5 ml. de agua. Se reúnen los filtrados y las aguas de lava-
do, y se añaden 70 gramos de carbón (índice 35), se ca-
lienta hasta ebullición y se filtra. El filtrado se lava
con, aproximadamente, 1000 ml. de agua y se reúnen los -
10 dos filtrados. A la solución de color té se añaden aproxi-
madamente, 250 ml. de ácido clorhídrico diluido (1:2), -
con agitación mecánica, hasta obtener un pH 1-0,5. Des-
pués de agitar durante la noche, se filtra sobre una pla-
ca sinterizada (G 4) y se lava el precipitado dos veces-
15 con agua (500 ml. y 300 ml.), y se seca a vacío sobre pentó-
xido de fósforo hasta peso constante. La sustancia ligera-
mente amarillenta pesa 378 gramos (76,6%) y consiste en -
85% aproximadamente de ácido N-metil-3,5-diacetamido-2,4,
6-triidobenzóico, mezclado con 5% aproximadamente de áci-
do 3,5-diacetamido-2,4,6-triidobenzóico, y 15%, aproxima-
20 damente, de ácido N,N'-dimetil-3,5-diacetamido-2,4,6-triio-
dobenzóico. 3 gramos de este producto se extraen dos veces
con alcohol que contiene piridina. La sal piridínica sin
disolver se trata con ácido clorhídrico diluido, se lava
25 y se seca, obteniéndose 56% de ácido N-metil-3,5-diaceta-
mido-2,4,6-triidobenzóico cromatográficamente puro. El -
rendimiento en este compuesto se puede aumentar tratando
las aguas madres alcohólicas.

Ejemplo 6B

1978

Acido N-metil-3,5-diacetamido-2,4,6-triidobenzóico.



Se suspende en agua (10 ml) ácido 3,5-diacetamido-2,4,6-triidobenzoico (10 gramos), se añade hidróxido potásico 5 N (4,4 equivalentes) y se enfría la mezcla hasta 15°C aproximadamente. Se añade, gota a gota, con agitación, sulfato de dimetilo (0,5 equivalentes) disuelto en un volumen igual de acetona. Una vez que la mezcla de reacción ha sido agitada durante aproximadamente 1 hora, se añade ácido clorhídrico (1:1), con agitación, hasta un pH aproximadamente de 0,5. Se filtra el precipitado, se lava y se suspende en estado húmedo en 4 partes de agua, se añade amoníaco concentrado hasta un pH 7, aproximadamente, y la solución de sal amónica se isomeriza a 90-100°C durante media hora aproximadamente, después de lo cual se añade amoniaco adicional hasta un pH de aproximadamente 9, - seguido por cloruro amónico sólido (aproximadamente 10% - en peso/volumen) y se agita la solución durante la noche, recogién dose en el filtro, en forma de sal amónica, el exceso de ácido 3,5-diacetamido-2,4,6-triidobenzoico. El filtrado se precipita con ácido clorhídrico (1:1) a un pH de aproximadamente 0,5, y el ácido N-metil-3,5-diacetamido-2,4,6-triidobenzoico se recoge sobre un filtro, se lava y se seca.

Ejemplo 7

N, N'-dimetil-3,5-diacetamido-2,4,6-triidobenzoato de metilo

50 g de 3,5-diacetamido-2,4,6-triidobenzoato de metilo se disuelven en una mezcla de 50 ml de hidróxido potásico 5N (f = 1,00) y 200 ml de agua, calentando cuidadosamente y con agitación mecánica. Se añaden 21,5 ml de -

271978



5 sulfato de dimetilo, bajo agitación constante y a una temperatura de 48-50°C, a una velocidad de 12-16 gotas por minuto. Una vez neutralizada la solución, se calienta durante 5 minutos hasta 55-65°C. El producto se separa por filtración, se extrae en caliente durante unos minutos -- con hidróxido potásico 2N, se enfría, se filtra, se lava y se seca, aislándose 50,0 g (94%) de éster metílico del ácido N,N'-dimetil-3,5-diacetamido-2,4,6-triodobenzoico puro.

10

Ejemplo 8

Acido N,N'-dimetil-3,5-diacetamido-2,4,6-triodobenzoico

15

Se suspende en 10 ml. de agua ácido 3,5-diacetamido-2,4,6-triodobenzoico (10 g), y se añade hidróxido potásico 5N (6 equivalentes), enfriándose la mezcla hasta aproximadamente 15°C. Se añade, gota a gota, y con agitación, sulfato de dimetilo (1,4 equivalentes) disuelto en un volumen igual de acetona. El producto se precipita por adición de ácido clorhídrico, se recoge en un filtro, se vuelve a suspender en estado húmedo en aproximadamente 4 volúmenes de agua, y se disuelve por adición de álcali hasta un pH de aproximadamente 7. La solución se isomeriza, ahora, -- por calentamiento hasta 90-100°C, durante aproximadamente media hora, se enfría y se vuelve a precipitar por medio de ácido clorhídrico, se filtra, se lava y se seca de la manera ordinaria, obteniéndose 10 gramos, aproximadamente, de ácido N,N'-dimetil-3,5-diacetamido-2,4,6-triodobenzoico seco.

20

25

274978



Ejemplo 9

Propilación del ácido 3,5-diacetamido-2,4,6-triiodo- benzoico

5 Se suspendió en agua (5 ml) ácido 3,5-diacetamido-2,4,
6-triiodobenzoico (5 g; 8,2 moles), y se llevó a solución
por la adición de hidróxido potásico 5N (6,5 ml; aproxima-
damente 4 equivalentes). Se añadió ioduro de n-propilo --
(0,8 ml; 8,2 milimoles) disuelto en acetona (1 ml), y se
10 calentó la mezcla bajo reflujo y con agitación mecánica --
sobre el baño maría hirviente durante aproximadamente 1 --
hora. Seguidamente, se hizo descender la temperatura has-
ta entre 60 y 80°C, y se agitó la solución a esta tempera-
tura durante otra hora. A continuación, se enfrió la mez-
15 cla hasta la temperatura ambiente, y se acidificó con áci-
do clorhídrico (1:1) hasta un pH aproximadamente 0,5. El
precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, obte-
niéndose un producto (4,8 g% 90% de rendimiento) que te-
nia un P.F. de 215°C (descomposición) y el cual indicó, por
20 cromatografía comparativa de muestras sin isomerizar o --
isomerizadas, una mezcla de 50% aproximadamente de mate-
rial de partida, 30% de ácido N-propil-3,5-diacetamido-2,
4,6-triiodobenzoico y 20%, aproximadamente, de ácido N,N'-
dipropil-3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzoico.

25

Ejemplo 10

Propilación del 3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzoa- to de metilo

30 Se suspendió en agua (5 ml) 3,5-diacetamido-2,4,6-
triiodobenzoato de metilo (5 g; aproximadamente 8 milimo-

274978



les), y, a continuación, se llevó a solución por medio de hidróxido potásico 5N (6,5 ml; 4 equivalentes). Se añadió yoduro de propilo (0,78 ml; 8 milimoles) disuelto en acetona (1ml.). La mezcla se calentó bajo reflujo y con agitación mecánica sobre el baño maria hirviente, durante --
5 aproximadamente 1 hora. Y, a continuación, durante una hora más a 60-80°C. Tuvo lugar una precipitación durante el calentamiento, y el N,N'-dimetil-3,5-diacetánido-2,4,6-triiodobenzoato de metilo precipitado, pesó 1,3 g y fundía a 220°C (descomposición). Por aminólisis se convirtió una muestra en el ácido correspondiente, desmontrándose --
10 con un cromatograma que era compuesto de dipropilo puro.

El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta un pH aproximadamente 0,5, y se filtró y --
15 se lavó, teniéndolo en suspensión dos veces en 50 ml cada vez de carbonato sódico 0,5M, y se filtró de nuevo. Después, de los lavados finales con un poco de agua, el N-propil-3,5-diacetánido-2,4,6-triiodobenzoato de metilo pesó, seco, 3,0 g, y fundía a 220°C (descomposición). Una muestra de este producto se convirtió en el ácido correspon--
20 diente y se cromatografió, demostrando el cromatograma-- que consistía en el compuesto de monopropilo con solamente trazas del material de partida y del compuesto de dipropilo presente.

25 Ejemplo 11

N,N'-dimetil-adipoil-bis-(3-carbometoxi-2,4,6-triiodoanilida)

30 Se disolvió adipoil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triiodoanilida) (29,8 g) en hidróxido potásico (60 ml; 2,5N), y se

274978



añadió sulfato de dimetilo (18 ml) con agitación y en el curso de 5 minutos. La temperatura se elevó hasta 40°C y la solución se volvió turbia. Sucesivamente, se añadieron, en porciones, hidróxido potásico (60 ml; 5N) y sulfato de dimetilo (72 ml), con lo cual se elevó más la temperatura. Después de agitar durante 1 hora, aproximadamente, se obtuvo, después de filtración, la N,N'-dimetil-adipoil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triiodoanilida) (25 g), se lavó y se secó.

Ejemplo 12

N,N'-dimetil-adipoil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triiodoanilida)

Se disolvió adipoil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triiodoanilida) (1,28 g) en agua (2 ml) y acetona (1 ml) y se añadió hidróxido potásico (2 ml; 5N). Se añadió, con agitación, sulfato de dimetilo (0,2 ml; 1,4 equivalentes), elevándose la temperatura desde 21-31°C en el curso de aproximadamente 30 segundos. Después de 20 minutos aproximadamente, precipitó el producto de reacción por adición de ácido clorhídrico fuerte (pH 0,5), se filtró, se lavó y se secó, obteniéndose, como un producto completamente incoloro, N,N'-dimetil-adipoil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triiodoanilida) cromatográficamente pura.

Ejemplo 13

Acido N,N'-di-(beta-hidroxi-etil)-3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzoico

Se suspendió en agua caliente (70 ml) ácido 3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzoico (24 g) y se disolvió añaa-



diendo hidróxido potásico 10 N (30 ml). Se añadió etilén-
bromhidrina (16 ml) a la solución todavía caliente, y se
dejó a la temperatura ambiente durante la noche. Seguidamen-
te, se precipitó el ácido por adición de ácido clorhídrico
concentrado hasta un pH de aproximadamente 0,5, se filtró,
se lavó con agua, se secó y se cristalizó en etanol/aceta-
to de etilo.

Rendimiento 17,5 g (64%)

P.F. 196-197°C

Toxicidad en ratones, DL₅₀: 17,0 g de ácido/kg.

Ejemplo 14

Acido N-(beta-hidroxietil)-3-acetamido-2,4,6-triio- dobenzoico

El compuesto se preparó a partir de ácido 3-acetami-
do-2,4,6-triidobenzoico, de acuerdo con el Ejemplo 13.
El producto se cristalizó en etanol/agua. P.F. 121,5-
-122,5°C.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo
con el Ejemplo 2:

274978



Ejemplo	Compuesto	Agente de alcohilación	Temperatura de reacción	Tiempo de reacción	% de rendimiento	Punto de fusión
15	Acido N-etil-3-acetamido-2,4,6-triiodo benzoico	Ioduro de etilo	65°C	2½ horas	66	210-235°C
16	Acido N-n-propil-2-acetamido-2,4,6-triiodobenzoico	Ioduro de n-propilo	90°C	1 hora	95	132-140°C
17	Acido N-n-butil-3-acetamido-2,4,6-triiodobenzoico	Ioduro de n-butilo	80-90°C	2 horas	-	-

A estas temperaturas de reacción, no es necesaria la conversión de los isómeros menos estables.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 3:

274978

Ejemplo nº.	Compuesto	Agente de alcoholación	Temperatura de reacción	Tiempo de reacción	% de rendi- miento.	Punto de fusión °C
18	Acido 5-amino-3-(N- etilacetamido)-2,4,6- triodobenzicoico	Ioduro de etilo	65°C	11/2 horas	92	200 - 250
19	Acido 5-amino-3-(N- n-propilacetamido)- 2,4,6-triodobenzicoico	Ioduro de n-propilo	90°C	,,	100	240 - 262 d
20	Acido 5-amino-3-(N- n-butilacetamido)- 2,4,6-triodobenzicoico	Ioduro de n-butilo	90°C	2 horas	80	155 - 160
21	Acido 5-amino-3-(N- n-pentilacetamido)- 2,4,6-triodobenzicoico	Ioduro de n-pentilo	90°C	2 horas	47	141
22	Acido 5-amino-3-(N- metilpropamido)- 2,4,6-triodobenzicoico	Sulfato de dimetilo	15°C	1 hora	95	156 - 160
23	Acido 5-amino-3-(N- etilpropamido)- 2,4,6-triodobenzicoico	Ioduro de etilo	65°C	1 1/2 ,,	95	-
24	Acido 5-amino-3-(N- n-propilpropamido)- 2,4,6-triodobenzicoico	Ioduro de n-propilo	90°C	,,	75	-
25	Acido 5-amino-3-(N- metilbutiramido)- 2,4,6-triodobenzicoico	Sulfato de dimetilo	15°C	1 hora	97	-

A partir de estos compuestos, han sido preparados los siguientes diaecil-derivados:



978

Ejemplo nº.	Compuesto	Rendimiento %	Punto de Fusión °C
18 a	Acido N-etil-3,5-diacetamido-2,4,6-trifiodobenzoico	79	276 - 286
19 a	Acido N-n-propil-3,5-diacetamido-2,4,6-trifiodobenzoico	80	265 - 270
19 b	Acido 3-(N-n-propilacetamido)-5-propamido-2,4,6-trifiodobenzoico	92	254 - 257
20 a	Acido N-n-butil-3,5-diacetamido-2,4,6-trifiodobenzoico	78	200 - 265
20 b	Acido 3-(N-n-butil acetamido)-5-propamido-2,4,6-trifiodobenzoico	89	158 - 161
21 a	Acido N-n-pentil-3,5-diacetamido-2,4,6-trifiodobenzoico	75	168 - 171
22 a	Acido N-metil-3,5-dipropamido-2,4,6-trifiodobenzoico	91	288 - 295 d
22 b	Acido 3-(N-metilpropamido)-5-acetamido-2,4,6-trifiodobenzoico	90	280 - 290
23 a	Acido N-etil-3,5-dipropamido-2,4,6-trifiodobenzoico	61	-
23 b	Acido 3-(N-etilpropamido)-5-acetamido-2,4,6-trifiodobenzoico	69	-
24 a	Acido 3-(N-n-propilpropamido)-5-acetamido-2,4,6-trifiodobenzoico	95	-

+ 27
+ 27

274878





Ejemplo 26

Acido N,N'-dietil-3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzoico

Se suspendió en agua (20 ml) ácido 3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzoico (20 g), y se añadió hidróxido sódico 10N (22,8), calentándose la mezcla hasta 65°C aproximadamente. Se añadió, con agitación, yoduro de etilo (8,1 ml). Al cabo de 1½ hora de 65°C, se enfrió la solución y se precipitó el producto por adición de ácido clorhídrico (1:1) hasta un pH de aproximadamente 0,5, se filtró, se lavó con agua y se secó.

Rendimiento 18,3 g (83,5%). P.F. 248-253°C.

Ejemplo 27

Acido N,N'-dimetil-3,5-dipropamido-2,4,6-triiodobenzoico.

A 3,5-dipropamido-2,4,6-triiodobenzoico sódico (15 g) disuelto en agua (30 ml), se añadió hidróxido sódico 5N (18 ml). A la solución enfriada se añadió, con agitación, sulfato de dimetilo (6,5 ml) disuelto en acetona (10 ml). Al cabo de una hora se precipitó el producto con ácido clorhídrico concentrado, se filtró, se lavó con agua y se secó.

Rendimiento: 15 g (96%) P.F. 230-232°C.

Ejemplo 28

Acido N,N'-dipropil-3,5-dipropamido-2,4,6-triiodobenzoico.

Este compuesto se preparó como se describe en el Ejemplo 27, utilizando yoduro de propilo como agente de alcohilación, y siendo la temperatura de reacción de 90°C. -

Rendimiento. 53% P.F. 265-270°C

274978



Ejemplo 29

Acido N-carboximetil-3-acetamido-2,4,6-triiodobenzoico.

Se suspendió en agua (1 ml) ácido 3-acetamido-
2,4,6-triiodobenzoico (1 g), y se añadió hidróxido sódico
5 5N (3 ml). A la solución, que había sido calentada hasta
50°C, se añadió, gota a gota, y con agitación, ácido bromo-
acético (1,01 gramos) disuelto en agua (1 ml). Al cabo de
30 minutos aproximadamente a 50-60°C, se precipitó el pro-
ducto por adición de ácido clorhídrico concentrado hasta pH
10 aproximadamente 0,5, se filtró, se lavó con agua y se secó.

Rendimiento 82% P.F. 255°C.

Ejemplo 30

Acido N,N'-dicarboximetil-3,5-diacetamido-2,4,6-triiodoben-
15 zoico.

Este compuesto se preparó a partir de ácido 3,5-
diacetamido-2,4,6-triiodobenzoico, según se describe en el
Ejemplo 29.

Rendimiento 26% P.F. 150 - 180°C.

20

Ejemplo 31

Acido 3-(N-carboximetilacetamido)-5-amino-2,4,6-triiodoben-
zoico.

Este compuesto se preparó a partir de ácido 3-ace-
25 tamido-5-amino-2,4,6-triiodobenzoico, según se describió en
el Ejemplo 29.

Rendimiento 90% P.F. 160-161°C.

274978



Ejemplo 32

N-metil-2,4,6-triiodo-beta-carboxipropanilida.

5 Se disolvieron 5,70 gramos de 2,4,6-triiodo-beta-carboxipropanilida en 24 ml. de una mezcla de etanol; KOH 5 n = 1:1 y se añadieron 3,80 ml. de sulfato de dimetilo en el curso de 10 minutos.

Después de agitar durante 1 hora, se añadió ácido clorhídrico concentrado (pH 0,5 - 1,0). Se dejó la mezcla en reposo durante la noche, se filtró y se lavó con agua.
10 Peso: 5,15 gramos (88%).

El ácido se disolvió como sal sódica en 40 ml. de agua, y se precipitó añadiendo ácido clorhídrico concentrado (pH 0,5 - 1,0). Peso: 4,7 gramos. El ácido cristalizó en 60 ml. de benceno.

15 Peso: 4,0 gramos. Punto de Fusión 160 - 163,5°C.

Ejemplo 33

N-etil-2,4,6-triiodo-beta-carboxipropanilida.

20 El compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 32, utilizando como agente de alcoholación yoduro de etilo. La temperatura de reacción fue 70°C.

Rendimiento: 77% P.F. 146 - 149°C.

Ejemplo 34

N-n-propil-2,4,6-triiodo-beta-carboxipropanilida.

25 El compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 32. Como agente de alcoholación se utilizó yoduro de n-propilo. La temperatura de reacción fue 90°C

Rendimiento: 85% P.F. 167 - 178°C.

30



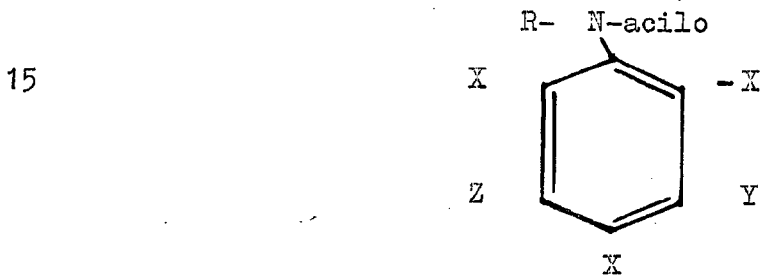
La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Noruega el 28 de Febrero de 1961, con el número 139.294, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

5

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se --
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

1º. - Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general



20 donde R es un grupo alcoholo sustituido o no sustituido --
(tal como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, carbalcoxime-
tilo), X átomos de hidrógeno o yodo, siendo, por lo menos,
dos de ellos yodo, Y, Z son iguales o diferentes y represen-
tan hidrógeno o un sustituyente deseado tal como un grupo
25 carboxilo, carbalcoxilo, amino, acetamido o un grupo N-me-
til-acetamido y, acilo representa el resto de un ácido car-
boxílico o alifático, sustituido o no sustituido, por ejem-
plo, un grupo acetilo, propionilo o adipilo, que comprende
la alcoholación de un compuesto de la fórmula anterior, en
30 el cual R es hidrógeno y X, Y, Z y acilo tienen los signifi-
cados que se les ha dado anteriormente.

274978



2º. - Un procedimiento de acuerdo con el punto 1, para la preparación de un compuesto de la fórmula general del punto 1, donde X es yodo y R, Y, Z y acilo tienen los significados dados en el punto 1.

5 3º. - Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 a 2, en el cual la alcoholación se realiza en álcali acuoso, una mezcla de un disolvente orgánico y álcali acuoso, o en un disolvente orgánico que contiene una base tal como por ejemplo hidróxido sódico o un alcóxido.

10 4º. - Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 a 3, caracterizado porque se producen los compuestos de la Tabla I y Tabla II de la descripción, especialmente el compuesto ácido N,N'-bis(beta-hidroxietil)-3,5-diacetamido-2,4,6-triodobenzoico.

15 5º. - Un procedimiento para la N-alcoholación de acil-anilidas halogenadas en el núcleo.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 1 DIC. 1962

P.A.

Alberto de Elzabara
Por Poder

1078