

325049

PATENTE DE INVENCION

Ref: O.Z. 361/362.



325049

## *Memoria Descriptiva*

*sobre*

"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 3-amino-2,4,6-triyodobenzoico".

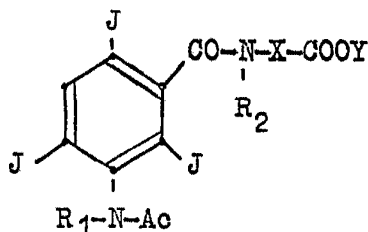
=====

*Solicitante:* OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT,  
entidad austriaca, residente en St. Peter 224, Linz,  
Austria.

=====

El objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 3-amino-2,4,6-triyodobenzoico de fórmula general

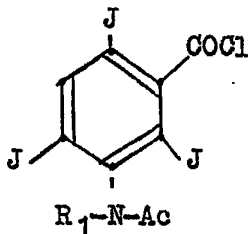
325049



I

5. en la cual Ac representa un resto acílico de un ácido carboxílico monobásico, alifático, de máximo 4 átomos de carbono, R<sub>1</sub> un radical alquilo o alquenilo con máximo 4 átomos de carbono, R<sub>2</sub> significa hidrógeno, un resto hidrocarburo saturado o sin saturar, de naturaleza alifática, aralifática o aromática, con máximo 8 átomos de carbono, que aún puede contener un radical hidroxilo o alcoxi, o un radical  $\alpha$ -furanometílico, X es un resto metilénico o un resto alquilénico, en caso dado ramificado, con máximo 6 átomos de carbono e Y significa un átomo de hidrógeno, un resto metilo o etilo o el resto de una base orgánica o inorgánica no tóxica.
- 10.

15. El procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I se caracteriza porque los cloruro de ácido de fórmula general II



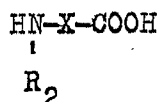
II,

en la cual R<sub>1</sub> y Ac tienen el significado arriba definido,

325049



se hacen reaccionar con aminoácidos de fórmula general  
III



III,

5. en la cual  $R_2$  y X tienen el significado arriba definido, o con sus ésteres a temperatura más elevada, y los radicales éster existentes en caso deseado se saponifican a continuación. De la solución de saponificación se pueden obtener los compuestos de fórmula I bien directamente como ácidos o también sin embargo como sales.

10. La reacción se efectúa preferentemente en un medio líquido orgánico indiferente, pudiéndose mencionar como tales por ej. cloroformo, acetona, dioxano, tetrahidrofurano, metiletilcetona, clorobenceno, tolueno, etc. Sin embargo también es posible trabajar sin disolvente. El aislamiento de los compuestos de fórmula I se logra mediante evaporación de la solución previamente purificada mediante distintos procesos de lavado, después de los cuales el éster, que se obtiene como residuo de evaporación, en la mayoría de los casos se saponifica inmediatamente. Si el disolvente orgánico empleado para  
15. la reacción es sin embargo miscible con agua, entonces  
20. éste se debe evaporar después de terminada la reacción y sustituir por un disolvente no miscible con agua, antes de proceder a los procesos de lavado.

25. Como saponificación se selecciona preferentemente una saponificación alcalina, por ej. con soluciones



acuosas o alcohólicas de hidróxido alcalino, calentándose por regla general durante breve tiempo. De la solución de saponificación alcalina se pueden obtener o bien directamente las sales alcalinas, por ej. mediante precipitación con un disolvente orgánico, o bien la solución se acidifica y los compuestos de fórmula I se aíslan como ácidos libres. Tanto los ácidos como también las sales se pueden transformar entre sí.

Los nuevos cloruros de ácido de fórmula II, que sirven como material de partida, se pueden obtener o bien mediante alquilización de cloruro 3-acilamino-2,4,6-triyodobenzofílico con medios de alquilización, tales como halogenuros alquílicos o sulfatos dialquílicos, o bien mediante reacción de los ácidos N-alquilo-N-acil-2,4,6-triyodobenzoicos con cloruro tionílico, preferentemente en medio orgánico indiferente.

Los compuestos de fórmula I existen en parte en dos formas isómeras geométricas, cuya separación es en principio posible.

Los compuestos de fórmula I son valiosos medios de contraste para rayos X, que son preferentemente adecuados para la oclangiografía y colecistografía, habiéndose previsto una parte de los compuestos para administración oral, una parte para la administración intravenosa. Entre los compuestos destinados a la administración oral se encuentran aquellos que, después de su aplicación, rápidamente hacen visible una imagen de la vesícula biliar, de manera que se pueden emplear como medios rápidos para la colecistografía. Se destacan aquí por una muy elevada concentración máxima en la vesícula bi-



liar y una proporción de segregación favorable entre la bilis y la orina, con lo que se logra con ello una rápida y buena representación de la vesícula biliar.

5. A base de los ejemplos siguientes se describe con más detalle el procedimiento según la presente invención.

Ejemplo 1

18,45 g de cloruro 3-N-alil-N-acetil-2,4,6-triyodobenzóilico se disuelven en 30 ml de cloroformo y se mezclan con 8 g de  $\beta$ -aminopropionato etílico. Una vez acabada la reacción se hierve la mezcla aún durante una hora bajo reflujo, después se enfría y la solución se diluye con cloroformo. Después de lavar la misma con ácido clorhídrico diluido, con agua, solución de bicarbonato sódico y nuevamente con agua, se seca la solución clorofórmica y se evapora. El residuo de evaporación se disuelve en alcohol y después de agregar 50 ml de solución 1N de sosa cáustica se calienta durante 10 minutos hasta hervir. La solución alcalina así obtenida se diluye entonces con agua, se filtra con carbón y con ácido clorhídrico se acidifica a un pH de 1, con lo que se precipita el ácido en bruto, que se recristaliza en éster acético. Se obtienen así 13,5 g de ácido N-(3-N'-acetil-N'-alilamino-2,4,6-triyodobenzoil)- $\beta$ -aminopropiónico del p.f. 187-193<sup>o</sup>C, lo que corresponde a un rendimiento del 67,5 % de la teoría.

25.

Ejemplo 2

23,56 g de cloruro 3-N-metil-N-acetil-2,4,6-triyodobenzóilico se disuelven en 60 ml de cloroformo puro y se mezclan con 15,3 g de N- $\alpha$ '-furanometil- $\beta$ -aminopropionato metílico (obtenido mediante reacción de

30.



- $\alpha$ -furanometilamina con acrilato metílico). Terminada la reacción se hierve la mezcla aún durante 2 horas bajo reflujo. La solución de reacción se diluye entonces con aprox. 200 ml de cloroformo y consecutivamente se lava
5. con solución diluida de ácido clorhídrico, agua, solución de bicarbonato sódico y agua. Después de secar se evapora el cloroformo y el resto de evaporación se saponifica mediante calentamiento con sosa cáustica metanólica en exceso. Después de acidificar se precipita el
10. ácido en bruto que se recristaliza en éster acético.
- Se obtienen así 24,1 g de ácido N-(3-N'-acetil-N'-metilamino-2,4,6-triyodobenzoil)-N- $\alpha'$ -furanometil- $\beta$ -aminopropiónico del p.f. 150-156°C, lo que corresponde a un rendimiento del 86 % de la teoría.
15. El cloruro de ácido que sirve como material de partida se obtuvo de la manera siguiente:
- 57,5 g de cloruro N-acetilamino-2,4,6-triyodobenzofílico se disuelven en 500 ml de dioxano, se agregan 26 g de dimetilsulfato, goteándose entonces a 5°C en el
20. plazo de 30 minutos 100 ml de solución 4N de sosa cáustica. La emulsión que se forma se agita aún durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se vierte en 800 ml de éter, formándose así dos capas. La capa más ligera se vierte sobre solución de bicarbonato sódico y se seca con sulfato sódico. Al concentrar esta solución así secada cristaliza el cloruro 3-N-metil-N-acetilamino-2,4,6-triyodobenzofílico del p.f. 183-190°C. Después de recristalizar en acetona tiene un p.f. de 186-192°C.
- 25.
30. En forma análoga se pueden obtener los siguientes

325049-7-



cloruros de ácido:

El cloruro 3-N-acetil-N-alilamino-2,4,6-triyodo-  
benzoílico; p.f. 124-126°C.

5. El cloruro 3-N-acetil-N-metilamino-2,4,6-triyodo-  
benzoílico; p.f. 186-190°C.

El cloruro 3-N-propionil-N-metilamino-2,4,6-tri-  
yodobenzoílico; p.f. 158-166°C.

En forma análoga a los ejemplos 1 y 2 se pueden  
obtener los compuestos siguientes:

10. El ácido N-(3-N'-acetil-N'-metilamino-2,4,6-tri-  
yodobenzoil)-aminoacético; p.f. 250-256°C.

El ácido N-(3-N'-acetil-N'-metilamino-2,4,6-tri-  
yodobenzoil)-N-alilaminoacético; p.f. 190-195°C.

15. El ácido N-(3-N'-acetil-N'-metilamino-2,4,6-tri-  
yodobenzoil)-N-metil-β-aminopropiónico; p.f. 165-175°C.

El ácido N-(3-N'-acetil-N'-metilamino-2,4,6-tri-  
yodobenzoil)-N-n-propil-β-aminopropiónico; p.f. 203-  
210°C.

20. El ácido N-(3-N'-acetil-N'-metilamino-2,4,6-tri-  
yodobenzoil)-N-3-metoxipropil-β-aminopropiónico; p.f.  
111-139°C.

El ácido N-(3-N'-acetil-N'-metilamino-2,4,6-tri-  
yodobenzoil)-N-alil-β-aminopropiónico; p.f. 218-222°C.

25. El ácido N-(3-N'-acetil-N'-metilamino-2,4,6-tri-  
yodobenzoil)-N-n-propil-β-aminobutírico; p.f. 152-160°C.

El ácido N-(3-N'-acetil-N'-metilamino-2,4,6-tri-  
yodobenzoil)-N-3-metoxipropil-β-aminobutírico; p.f.  
165-175°C.

30. El ácido N-(3-N'-acetil-etilamino-2,4,6-triyodo-  
benzoil)-N-n-propil-β-amino-α-metilpropiónico; p.f.



170-178°C.

El ácido N-(3-N'-acetil-N'-metilamino-2,4,6-tri-yodobenzoil)-N-n-propil-β-amino-α-metil-propiónico; p.f. 178-186°C.

5. El ácido N-(3-N'-acetil-N'-metilamino-2,4,6-tri-yodobenzoil)-N-i-propil-β-amino-α-metil-propiónico; p.f. 190-198°C.

10. El ácido N-(3-N'-acetil-N'-etilamino-2,4,6-tri-yodobenzoil)-N-alil-β-amino-α-metil-propiónico; p.f. 189-202°C.

El ácido N-(3-N'-acetil-N'-etilamino-2,4,6-tri-yodobenzoil)-aminoacético; p.f. 245-253°C.

El ácido N-(3-N'-acetil-N'-etilamino-2,4,6-tri-yodobenzoil)-N-alil-aminoacético; p.f. 190-198°C.

15. El ácido N-(3-N'-acetil-N'-etilamino-2,4,6-tri-yodobenzoil)-N-metil-β-aminopropiónico; p.f. amorfo.

El ácido N-(3-N'-acetil-N'-etilamino-2,4,6-tri-yodobenzoil)-N-n-propil-β-aminopropiónico; p.f. 186-194°C.

20. El ácido N-(3-N'-acetil-N'-etilamino-2,4,6-tri-yodobenzoil)-N-isopropil-β-amino-α-metil-propiónico; p.f. 166-172°C.

El ácido N-(3-N'-acetil-N'-etilamino-2,4,6-tri-yodobenzoil)-N-alil-β-amino-α-metilpropiónico; p.f. 182-191°C.

25. El ácido N-(3-N'-propionil-N'-metilamino-2,4,6-tri-yodobenzoil)-N-3-metoxipropil-β-aminopropiónico; p.f. 137-142°C.

30. El ácido N-(3-N'-propionil-N'-metilamino-2,4,6-tri-yodobenzoil)-N-3-metoxipropil-β-aminopropiónico; ..



p.f. 150-154°C.

El ácido N-(3-N'-propionil-N'-etilamino-2,4,6-triyodobenzoil)-N-3-metoxipropil-β-aminopropiónico; p.f. 158-162°C.

5. El ácido N-(3-N'-propionil-N'-n-propilamino-2,4,6-triyodobenzoil)-N-3-metoxipropil-β-aminopropiónico; p.f. 148-151°C.

El ácido N-(3-N'-acetil-N'-alilamino-2,4,6-triyodobenzoil)-N-alil-aminoacético; p.f. 190-195°C.

10. El ácido N-(3-N'-acetil-N'-alilamino-2,4,6-triyodobenzoil)-N-alil-β-aminopropiónico; p.f. 147-152°C.

El ácido N-(3-N'-acetil-N'-alilamino-2,4,6-triyodobenzoil)-aminoacético; p.f. 185-189°C,

15. El ácido N-(3-N'-acetil-N'-alilamino-2,4,6-triyodobenzoil)-N-metil-β-aminopropiónico; p.f. 115°C.

El ácido N-(3-N'-acetil-N'-alilamino-2,4,6-triyodobenzoil)-N-etil-β-aminopropiónico; p.f. 92-102°C.

20. El ácido N-(3-N'-propionil-N'-metilamino-2,4,6-triyodobenzoil)-N-etil-β-aminopropiónico; p.f. 165-173°C.

El ácido N-(3-N'-acetil-N'-metilamino-2,4,6-triyodobenzoil)-N-bencil-β-amino-α-metilpropiónico; p.f. 120-125°C.

#### NOTA

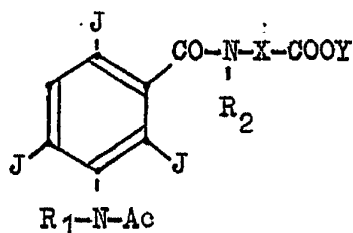
25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

30. También se hace constar que el invento corresponde a

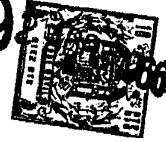


una Solicitud de Patente presentada en Austria, con fecha 9 de abril de 1965; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO 3-AMINO-2,4,6-TRIYODOBENZOICO"; caracterizándose por lo siguiente:

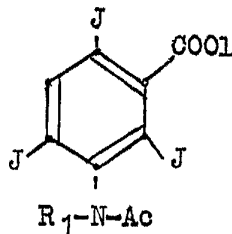
- 5.
10. 1a.- "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 3-amino-2,4,6-triyodobenzoico" de fórmula general



15. en la cual Ac significa un resto acílico de un ácido carboxílico monobásico, alifático, de máximo 4 átomos de carbono, R<sub>1</sub> un radical alquilo o alquenoilo con máximo 4 átomos de carbono, R<sub>2</sub> hidrógeno, un resto hidrocarburo saturado o sin saturar, de naturaleza alifática, aralifática o aromática, con máximo 8 átomos de carbono, que aún puede contener un radical hidroxilo o alcoxi, ó un radical  $\alpha$ -furanometilo, X es un resto metilénico o
20. un resto alquilénico en caso dado ramificado con máximo

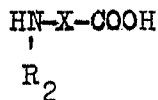


- 6 átomos de carbono e Y un átomo de hidrógeno, un resto metilo o etilo o el resto de una base orgánica o inorgánica no tóxica, mediante reacción de cloruros de ácido con aminoácidos o sus ésteres, caracterizado porque los nuevos cloruros de ácido de fórmula general
- 5.



II

en la cual R<sub>1</sub> y Ac tienen el significado arriba definido, se hacen reaccionar con aminoácidos de fórmula general



III

10. en la cual R<sub>2</sub> y X tienen el significado arriba definido, o con sus ésteres, a temperatura más elevada, los radicales éster existentes a continuación se saponifican en caso deseado y los ácidos libres se transforman en sales o bien los ácidos se liberan de éstas.

15. 2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en un medio líquido orgánico indiferente.

325049<sup>2</sup> ABR

- 12 -



3ª.- "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 3-amino-2,4,6-triyodobenzoico", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

2 ABR, 1966

OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ AC<sup>o</sup> BQ Y MQDET  
por F. Hernandez Ruiz