

873950

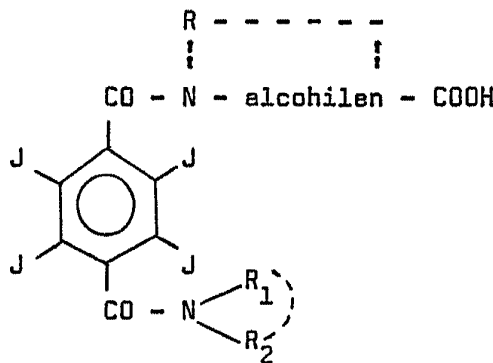


SECRETARIA DE ECONOMIA
CLASIFICACION
CLAS. C-07 A-01
SUBCLASE D K

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
EPROVA Aktiengesellschaft, de nacionalidad
suiza, domiciliada en Im Laternenacker 5,
8200 SCHAFFHAUSEN (Suiza); por: "PROCEDI-
MIENTO MEJORADO PARA LA PREPARACION DE -
NUEVAS DIAMIDAS DE ACIDO TETRAYODO-TEREF-
TALICO ASIMETRICAS, APROPIADAS COMO AGEN-
TES DE CONTRASTE DE RAYOS X".

-----ooo000ooo-----

El presente invento concierne a la preparacion de las
nuevas diamidas de ácido tetrayodo-tereftálico asimétricas, apro-
piadas como agentes de contraste de rayos X de la fórmula gene-
ral

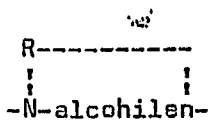




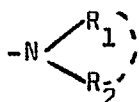
373650

en que R y R₁ significan átomos de hidrógeno o grupos alcoholo inferior o aralcoholo, R₂ significa un grupo alcoholo inferior o carboxi-alcoholo, y alcoholen significa un radical alcoholeno divalente recto, ramificado ó sustituido por un grupo arilo,

5



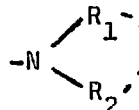
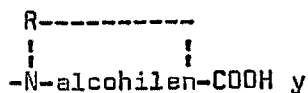
y



también pueden representar radi-

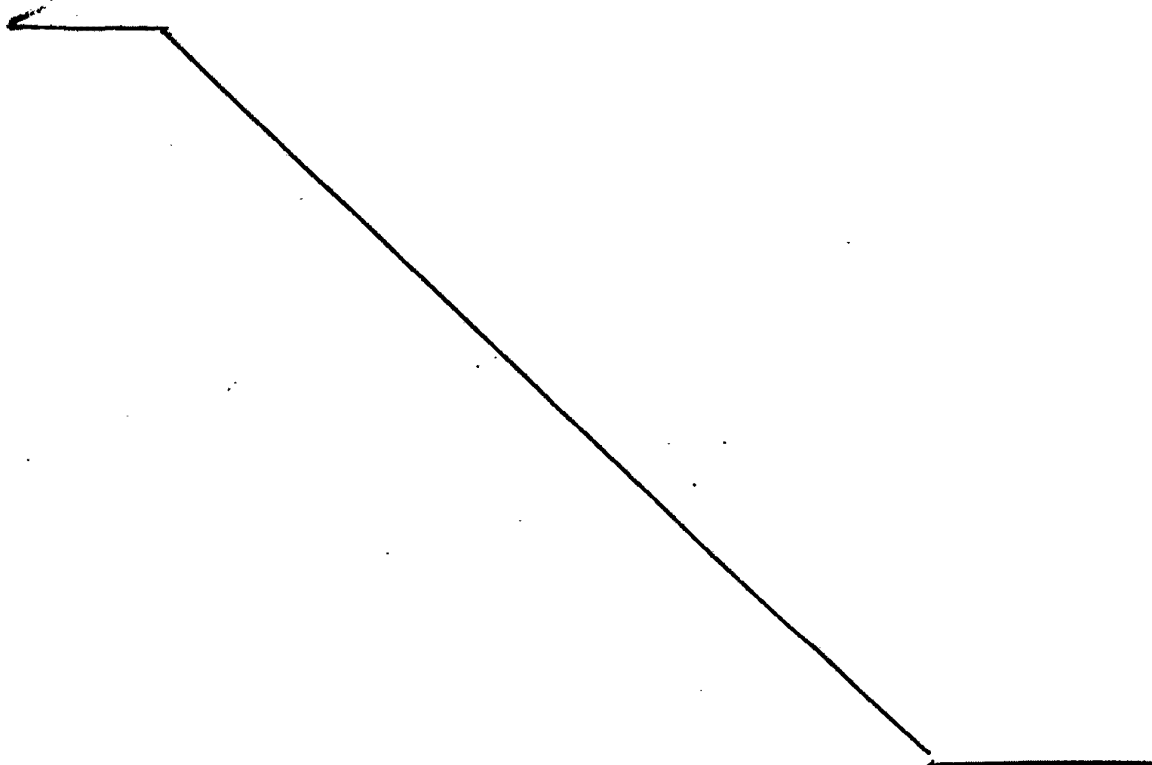
cales morfolino, pirrolidino ó piperidino no sustituidos o sustituidos por un grupo carboxilo, pero

10



no son idénticos; sus sales alcal-

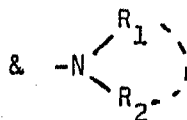
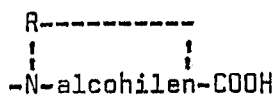
linas, alcalino-térreas y/o amínicas, o sus ésteres con alcoholes inferiores.



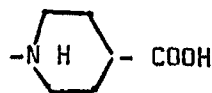
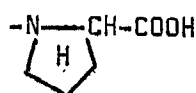
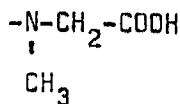
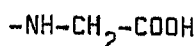
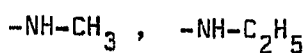
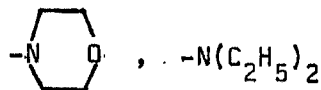
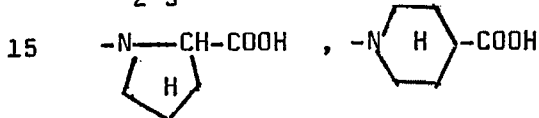
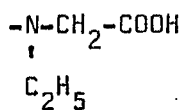
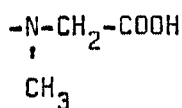
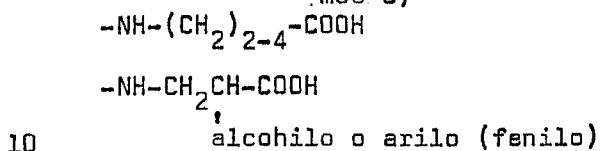
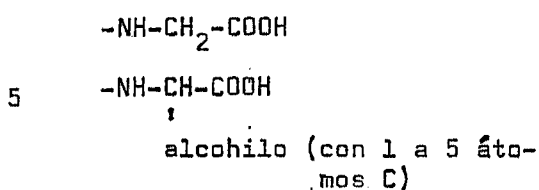


373650

Ejemplos típicos de



son:



Los nuevos compuestos son utilizados en forma de ácidos libres o preferiblemente en forma de sus sales metálicas ó amínicas atóxicas, generalmente fácilmente solubles en agua.

20 En calidad de sales metálicas se consideran: Las sales de sodio, de litio, de calcio y/o de magnesio o mezcclas de las mismas; en calidad de sales amínicas, preferiblemente sales de alcanolamina, tales como sales de poli-hidroxi-alcoholamina, por ejemplo las sales de N-metilglucamina, de dietanolamina o de morfo-

25 lina, y muchas otras más. Se consideran también mezcclas de sales amínicas, y de sales amínicas y metálicas.



Estos compuestos deben ser utilizados preferiblemente en calidad de agentes de contraste para la bilis.

Algunos compuestos son especialmente bien apropiados para la colecistografía parenteral, y otros son susceptibles de utilizarse oralmente.

5

10

15

20

La utilización de compuestos orgánicos yodados en calidad de compuestos que proporcionan sombra para hacer visible la vesícula biliar, es conocida desde hace largo tiempo. Todos los agentes de contraste utilizados en la práctica hasta ahora muestran defectos de diferente índole. Los agentes de contraste administrados oralmente son resorbidos solo parcialmente, lo cual perjudica esencialmente la densidad de sombra. Ellos, a diferencia de los modernos agentes de contraste para los vasos y para urografía, son limitadamente compatibles. Por lo tanto, causan con frecuencia desagradables efectos secundarios tales como diarrea. Los agentes de colecistografía administrados intravenosamente utilizados hasta hoy día, conducen siempre eventualmente de nuevo a complicaciones que acaban letalmente (La Radiología Médica. Vol. LII, Julio 1.966, páginas 626-657). Su tolerancia o compatibilidad no alcanza en ningún caso los altos valores de los modernos agentes de contraste de los vasos y de urografía. Por lo tanto, el descubrimiento de nuevos agentes de colecistografía susceptibles de ser utilizados en la práctica con muy buena tolerancia corresponde a una necesidad actual.

25

Un agente de colecistografía ideal debe concentrarse predominantemente en la vesícula biliar y debe alcanzar sólo una pequeña concentración en la orina. Además de esto debe mostrar una tolerancia máxima.



Las nuevas diamidas de ácido tetrayodo-tereftálico asimétricas así como sus sales de acuerdo con el presente invento, satisfacen las condiciones previas de principio que se plantean para agentes de colecistografía.

5 Sus datos característicos son:

- al contenido de yodo, producido por cuatro átomos de yodo unidos a un único anillo aromático.
- buen paso a la bilis (bilitropismo)
- alta tolerancia o compatibilidad

10 Hasta hoy día no existe ningún agente de contraste de rayos X tetrayodado realmente utilizable, aunque no han faltado intentos para su desarrollo.

El ácido tetrayodo-ftálico fácilmente accesible y sus derivados son compatibles de modo totalmente insuficiente y no
15 pasan a la bilis (sustancias S y T).

El ácido tetrayodo-tereftálico es mucho mejor compatible, pero no muestra en absoluto ningún bilitropismo (sustancia U).

El diglicido del ácido N,N'-tetrayodo-tereftálico conocido a partir de la memoria de patente alemana número 1.066.707
20 de la firma solicitante es muy bien compatible - especialmente de modo oral -, pero muestra un bilitropismo totalmente insuficiente para la aplicación práctica (sustancia V). Es apropiado más bien para la urografía; sin embargo, no ha hecho frente totalmente a las actuales exigencias esencialmente aumentadas.

25 En las siguientes tablas I y II están indicadas y comparadas las propiedades, decisivas para agentes de contraste para la bilis, de los agentes de contraste según el invento A, B, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, O, P, Q, y R con las de los agentes



de contraste de rayos X anteriormente conocidos S, T, U, y V de estructura similar antes citados, y además con los agentes de contraste para la bilis W, Y, y Z antes conocidos hasta ahora más acreditados. Los datos fueron determinados en todos los casos según métodos idénticos y bajo condiciones externas idénticas.

- A: 4-(4-N- α -carboxipropil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina.
- B: 4-(4-N- α -carboxibutil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina.
10. C: 4-(4-N- α -carboxi- γ -metil-butylcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina.
- D: 4-(4-N-metil-N-carboximetil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina.
- E: 4-(4- γ -carboxi-piperidino-carbonil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina.
15. F: 4-[4-(2'-carboxi-pirrolidino)-carbonil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil]-morfolina.
- G: ácido β -(4-N-metil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-amino- α -fenil-propiónico.
20. H: ácido 1-(4-N-metil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-pirrolidin-2-carboxílico.
- I: ácido N-(4-N'-carboximetil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-N-metil-amino-acético.
- K: ácido β -(4-N-carboximetil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-amino- α -etil-propiónico.
25. L: ácido β -(4-N-carboximetil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-amino- α -fenil-propiónico.
- M: ácido N-(4-N'-carboximetil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-N-etil-amino-acético.

373650



- N: ácido N-(4-N'-carboximetil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-N-bencil-amino-acético.
- O: ácido 1-(4-N-carboximetil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-pirrolidin-2-carboxílico.
- 5 P: ácido β -[4-(N-metil-N-carboximetil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil]-amino- α -etil-propiónico.
- Q: ácido β -[4-(2'-carboxi-pirrolidino)-carbonil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil]-amino- α -etil-propiónico.
- R: ácido 1-[4-(N-metil-N-carboximetil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil]-pirrolidin-2-carboxílico.
- 10 S: ácido tetrayodoftálico.
- T: monomorfolida de ácido tetrayodoftálico (memoria de patente alemana número 1.112.251).
- U: ácido tetrayodo-tereftálico (memoria de patente USA número 2.247.880).
- 15 V: diglicido de ácido N,N'-tetrayodo-tereftálico (memoria de patente alemana número 1.066.707).
- W: adipinoil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida) [iodipamida / adipiodona].
- 20 Y: diglicoloil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida).
[Acidum ioglycamicum].
- Z: ácido α -etil- β -(3-amino-2,4,6-triyodo-fenil)-propiónico
[Acidum iopanoicum].

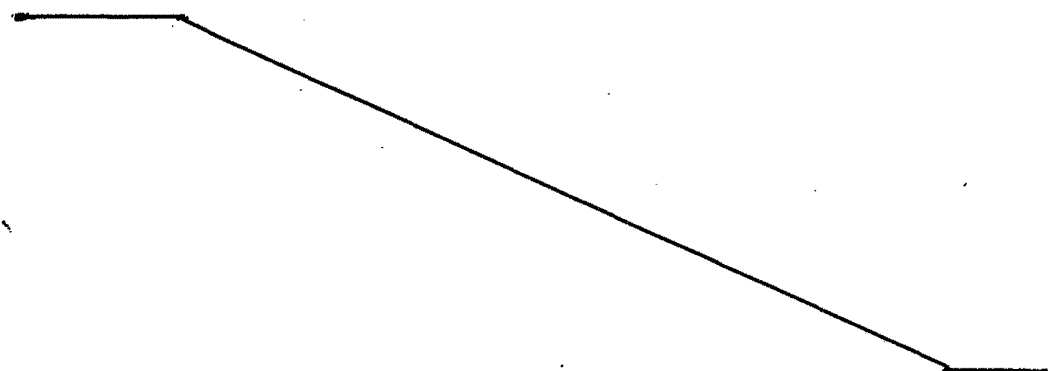
- 8 - 373650



T A B L A I

<u>Compuesto</u>	<u>Toxicidad</u> DL 50 mg/kg de ratón)1		<u>Segregación</u> del agente de contraste en % de la adminis- tración i.v. de 100 mg/kg de conejo después de tres horas.		
	per. oral	i.v.	Bilis	Orina	Bilis/Orina
A	> 4000	2200	30	39	0,77
B	> 8000	1600	38	25	1,52
C	> 8000	1400	65	23	2,83
D	3350	720	29	7	4,1
E	3330	1050	36	8	4,5
F	> 4000	1420	45	18	2,5
G	> 8000		17	2,7	6,3
I		7000	30	40	0,75
K		7400	31	40	0,75
L		2800	59	15,5	3,8
M		7300	30	28	1,07
N		3780	63	34	1,85
O		6400	41	42	0,97
P		> 4000	33,5	32	1,01
Q		> 4000	37,5	34	1,1
R		> 4000	35,5	28	1,27
S		100			
T		670	11	41	0,27
U		5300	2	80	0,025
V	> 10000	6000	24	55	0,44
W		2400	37	38	0,98
Y		4200	30	41	0,73
Z	1540	285	28	13	2,15

)1
Tiempo de inyección = 30 segundos.





T A B L A II 373650

<u>Compuesto</u>	<u>Colecistografía</u>						
	Indice colecistográfico según Hoppe * Valores desde 0 hasta máximo 4 en el perro (1), en el gato (2) después de administración de a) 100 mg de sustancia de ensayo/kg intravenosamente, o dosis correspondiente. b) 165,6 mg de yodo combinado orgánicamente/kg intra- venosamente.						
		1 h.	2 h.	4 h.	6 h.	8 h.	24 h.
A	2/a	Valoración media = 2,8					
B	2/a	0	1	2,5	2,7	2,7	
C	2/a	0,5	1	2,5	3	3,5	
F	1/a		3	3,5	2		
H**	2/a	1	2,5	3,25	3,5	3,25	
	1/b	2,5	3	3	3	3	2
I	2/a	1	1,5	2	2,5	2,5	
	1/b	2	2,5	3	3,5	3,5	2
K	1/a	2	2	3	3	2	1,5
L	1/a	2,5	3	3	3	3,5	0,5
M	1/a	2	2,25	2,25	2,25	1,75	1
	2/a	0,5	1	1,5	2	2,5	2
N	2/a		1,5	2,5		3	2,5
O	2/a		0,5	2		2,5	1,5
P	1/a		1,5	2	2	2	0,5
Q	1/a		1	1,5	1,5	1	
R	1/a		1,5	2	2	2	0,5
V	1/a		0,5	0,5		0,5	0
Y	1/a	0,5	1	1	1	1,25	0,5
	2/a	0,5	0,75	1,25	2	2,5	
Z	2/a	0	0,5	1,75	2,5	3	

Aclaraciones:

* La densidad de sombra y la calidad de la imagen de contraste es valorada según una escala definida: 0 = negativo, 1 = debil, 2 = suficiente, 3 = bueno, 4 = excelente.

Véase J.O. Hoppe, J. American Pharmaceutical Association, Sci. Ed. 48 página 368-379 (1.959).

** Tolerancia de la sustancia H: DL₅₀ i.v. = 2.300 mg/kg de ratón.

373650



1969

El muchísimo mejor bilitropismo de los compuestos A hasta R obtenidos de acuerdo con el invento, en comparación con los derivados de ácido tetrayodoftálico S, T, U y V, antes conocidos, es evidente a simple vista.

5 Las propiedades de los compuestos de acuerdo con el invento son también en general al menos de igual valor, y en algunos casos y situaciones incluso superiores a las de los agentes de contraste de rayos X W, Y y Z, acreditados, pero no comparables constitucionalmente.

10 También los compuestos A, B, I, K, M, N, O, P, Q, y R, en los cuales, en el ensayo con el conejo, la concentración en la bilis específica químicamente determinada -véanse cocientes de bilis/orina- ha resultado comparativamente algo escasa, producen buenas imágenes de contraste de los órganos biliares.

15 La preparación de los nuevos agentes de contraste de rayos X, que, en calidad de componentes que proporcionan sombra, contienen las nuevas diamidas de ácido tetrayodotereftálico asimétricas de la fórmula general I, sus sales o ésteres, está caracterizada:

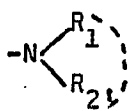
20 porque se hace reaccionar un derivado de ácido reactivo del ácido tetrayodo-tereftálico, en cualquier orden de sucesión, con aminas primarias o secundarias, no idénticas, de las fórmulas generales:



en que R₁ y R significan átomos de hidrógeno o grupos alcoholo inferior o aralcoholo, R' significa un grupo alcoholo inferior, carboxi-alcoholo o éster-alcoholo,

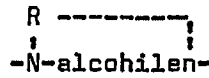


alcoholen significa un radical alcoholano divalente recto, ramificado o sustituido por un grupo arilo, y -COOR representa un grupo carboxilo, carboxilato o éster, los radicales



IIa

y

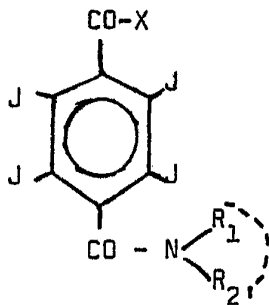


IIIa

5 pueden representar también radicales morfolino, pirrolidino o piperidino no idénticos, no sustituidos o sustituidos por un grupo carboxilo, carboxilato o de éster de ácido carboxílico; y - cuando sea necesario - se saponifican los grupos éster presentes; y, después de esto, se transforman los compuestos obtenidos de la
10 fórmula general I en cada caso a una forma farmacéuticamente aceptable apropiada para la utilización en calidad de agente de contraste de rayos X, por ejemplo por formación de sal o por mezcla do con uno o con varios ingredientes.

La preparación de los compuestos de la fórmula general
15 I necesita, correspondientemente a su estructura, dos reacciones en posición 1 y en posición 4 de la molécula de ácido tetrayodo tereftálico.

Por reacción de un derivado de ácido reactivo del ácido
20 tetrayodo-tereftálico con una amina de la fórmula general II - véase más arriba - se puede preparar en primer lugar un derivado de monoamida de ácido tetrayodo-tereftálico de la fórmula general



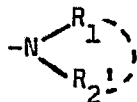
IV,

25

en que X significa un radical de ácido reactivo y R1 y R2, ó



373650



tienen los significados más arriba definidos, y se puede transformar éste, por reacción con una amina de la fórmula III, en el compuesto de la fórmula I deseado.

5 Sin embargo, se puede alcanzar también el mismo éxito final, haciendo reaccionar un derivado de ácido reactivo del ácido tetrayodo-tereftálico en primer lugar con una amina de la fórmula general III y transformando después de esto el producto obtenido, por reacción con una amina de la fórmula general II, en un compuesto de la fórmula general I.

10 Para las reacciones descritas con aminas, se consideran en calidad de derivados de ácido reactivos apropiados del ácido tetrayodo-tereftálico preferiblemente:

Sus anhídridos con ácidos inorgánicos y orgánicos, tal como por ejemplo con hidrácidos halogenados (dicloruro, dibromuro, diyoduro de tetrayodo-tereftaloilo), con ácidos fosfóricos, 15 (por ejemplo difosfitos de tetrayodo-tereftaloilo), con ácidos carboxílicos (por ejemplo 1,4-bis-(aciloxicarbonil)-2,3,5,6-tetrayodobencenos) ó con semiésteres de ácido carbónico (por ejemplo 1,4-bis-(alcoxicarboniloxicarbonil)-2,3,5,6-tetrayodo-bencenos). 20

El radical de ácido reactivo X en la fórmula IV significa, según esto el radical de ácido de un ácido inorgánico u orgánico tal como -Cl, -Br, -I, un radical fosfito, el radical azida, un radical aciloxi o un radical alcoxi-carbonil-oxi.

25 Sobre la preparación y las propiedades de los nuevos compuestos que proporcionan sombra orientan los siguientes



EJEMPLOS DE SUSTANCIAS

373650

EJEMPLO 1:

4-(4-N- α -carboxibutilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina

a) Monomorfolida de ácido tetrayodotereftálico

5 A una solución de 14,12 g (0,020 moles) de dicloruro
de tetrayodo-tereftaloilo en 154 ml de dimetil-formamida se
añaden gota a gota a 20°C 3,48 g de morfolina. Después de un
tiempo de reacción de 30 minutos, se añade una cantidad de
10 agua helada tal que la precipitación resultante es total. Por
adición de ácido clorhídrico 2 N la suspensión es acidifica-
da con ácido mineral y a continuación es filtrada con suc-
ción. El residuo de filtro con succión (14,56 g) secado a fon-
do, consistente en una mezcla de 4-(4-cloroformil-2,3,5,6-
tetrayodo-benzoil)-morfolina, poca cantidad de dimorfolida de
15 ácido tetrayodo-tereftálico y dicloruro de tetrayodo-terefta-
loilo sin modificar, es disuelto en 250 ml. de cloroformo y
es extraída con 30 ml en total de ácido sulfúrico concentra-
do. Desde la fase clorofórmica, después de lavar con agua y
de concentrar por evaporación hasta sequedad, se recuperan
20 6,4 g de dicloruro de ácido tetrayodo-tereftálico puro.

La solución en ácido sulfúrico es vertida sobre hie-
lo, resultando un precipitado finamente cristalino, el cual
es filtrado con succión y es lavado varias veces con agua. Es
este precipitado, consistente en mucha cantidad de monomorfo-
25 lida de ácido tetrayodoteraftálico y poca cantidad de dimor-
folida de ácido tetrayodotereftálico, es tratada a la tempe-
ratura de ebullición con una cantidad de lejía de sosa 1 N
(52-54 ml) tal que se alcanza un valor de pH de 8,5-9. Entonces, la



dimorfolida no disuelta es separada por filtración en caliente y, a partir del filtrado, se libera y precipita la monomorfolida de ácido tetrayodotereftálico por mezclado con un exceso de ácido clorhídrico.

5 Cantidad: 6,1 g

Punto de fusión en microscopio: 193-198°C

10 Análisis elemental: Calc. para $C_{12}H_9I_4NO_4 \cdot 1H_2O$
C: Calc: 19,0%; Enc: 18,9%
I: Calc: 66,9%; Enc: 66,4%

En caso necesario, la monomorfolida del ácido tetrayodotereftálico puede ser purificada por cristalización de su sal de sodio, relativamente poco soluble en agua.

b) 4-(4-cloroformil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina.

15 5 g de monomorfolida de ácido tetrayodo-tereftálico son mezclados con 10 ml de oxiclورو de fósforo y 6 g de pentacloruro de fósforo. A una temperatura de 100-105°C se clora durante 2 horas, resultando una solución casi transparente. Bajo presión reducida, ésta es concentrada por -

20 evaporación y el residuo es extraído cuidadosamente sobre hielo. El cloruro de ácido crudo resultante es purificado por corta puesta en suspensión en lejía de sosa acuosa, moderadamente caliente, diluída, disolviéndose la monomorfolida de ácido tetrayodotereftálico que todavía no ha reaccionado.

25 La suspensión caliente es filtrada con succión y es lavada con agua abundantemente. Después de secar, se obtienen 4,4 g (= 88% de la teoría) de producto cromatográficamente puro de punto de fusión 260-265°C.

373650



Análisis elemental: Calc: para $C_{12}H_8ClI_4NO_3$

C: Calc: 19,0%; Enc: 19,3%

Halógeno total: Calc: 5 equivalentes/mol

Enc: 4,9 equivalentes/mol

5 c) 4-(4-N- α -carboxibutilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-
morfolina.

Una mezcla de 12,5 g de 4-(4-cloroformil-2,3,5,6-tetra-
yodo-benzoil)-morfolina en 190 ml de dimetilformamida y 5,41 g
de DL-norvalina en 41,5 ml. de lejía de sosa 1 N es agitada
10 durante 4 horas a 100°C. Después de mezclar con 700 ml. de
ácido clorhídrico diluído (que contiene 45 ml de ácido clorhí-
drico 1N), el precipitado resultante es filtrado con succión a
0°C y es lavado a fondo con agua. Después de disolver en lejía
de sosa acuosa, de filtrar hasta quedar transparente y de preci-
15 pitar con un exceso de ácido clorhídrico, se obtienen 11,6 g
de producto, que es purificado por recristalización a partir de
55 ml. de etanol.

Rendimiento: 9,5 g (= 69% de la teoría)

Punto de fusión: 278-280°C

20 Análisis elemental: Calc. para $C_{17}H_{18}I_4N_2O_5$

C: Calc: 24,4%; Enc: 24,4%

I: Calc: 60,6%; Enc: 60,8%

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f=0,90$ (Ace-
tone/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1)

25 El compuesto es insoluble en agua, poco soluble en la
mayor parte de los disolventes orgánicos, fácilmente soluble
en sulfócido de dimetilo.

373650



989

Sales: Solubilidad en agua a 20°C:

Sal de sodio: 33% (g/V)

Sal de N-metilglucamina: 30%

EJEMPLO 2:

5

4-(4-N-α-carboxi-γ-metilbutilcarbamoil-2,3,5,6-tetra-
yodo-benzoil)-morfolina.

10

Una solución de 25,0 g de 4-(4-cloroformil-2,3,5,6-tetra-
yodo-benzoil)-morfolina y 395 ml. de dimetilformamida es mezcla-
da con 10,82 g de L-leucina y 82,5 ml. de lejía de sosa 1,0 N,
y es hecha reaccionar durante 3 horas a 100°C.

La solución de reacción es mezclada con 400 ml. de agua
y 50 ml. de ácido clorhídrico 2 N y el precipitado resultante
al enfriar es filtrado con succión a 0°C.

15

Por cristalización a partir de 440 ml. de etanol: agua
(1:1) se obtienen 12,3 g (= 44,5% de la teoría) de un producto
cromatográficamente puro.

Punto de fusión: 282-283,5°C

Análisis elemental: Calc: para C₁₈H₂₀I₄N₂O₅

C: Calc: 25,3%; Enc: 25,4%

20

I: Calc: 59,7%; Enc: 59,9%

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: R_f = 0,91
(acetona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1)

25

El compuesto es insoluble en agua, soluble en alcohó-
les inferiores, en acetona y en ácido acético glacial, apenas so-
luble en éteres e hidrocarburos.

Sales: Solubilidades en agua a 20°C:

Sal de sodio: 25% (g/V)

Sal de N-metilglucamina: 20%



EJEMPLO 3:

4-(4-N- α -carboxipropilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina

La solución de 10,1 g de 4-(4-cloroformil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina y 3,43 g de ácido DL- α -aminobutírico en 150 ml de dimetilformamida y 33,3 ml. de lejía de sosa 1,0 N es agitada durante 3 horas a 90°C. En caliente se añaden entonces 120 ml. de ácido clorhídrico diluído (que contienen 40 ml. de ácido clorhídrico 1 N). El producto crudo (10,1 g), cristalizado al enfriar a 0°C, es filtrado con succión. Se purifica el ácido, filtrando hasta quedar transparente su solución de sal de sodio, y tratando después con un exceso de ácido clorhídrico. El ácido precipitado es secado. Se obtienen 7,75 g de producto, que es recristalizado además a partir de 85 ml de cloroformo.

Rendimiento: 5,1 g (= 46,5% de la teoría)

Punto de fusión: 268-271°C.

Análisis elemental: Calc. para $C_{16}H_{16}I_4N_2O_5$

C: Calc: 23,3%; Enc: 23,4%

I: Calc: 61,6%; Enc: 62,0%

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,94$ (acetona/cloroformo/ácido acético glacial - 5:4:1).

El compuesto es insoluble en agua, poco soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos usuales, algo soluble en metanol caliente.

EJEMPLO 4:

4-(4-N-metil-N-carboximetilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina.

21,3 g de éster etílico de sarcosina son acilados a la



temperatura de reflujo, durante 5 horas, en 300 ml de cloroformo con 34,0 g de 4-(4-cloroformil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina.

Después de extraer la solución clorofórmica con ácido clorhídrico diluído y con agua, se concentra por evaporación hasta sequedad (30,5 g). El residuo consiste en el éster $C_{17}H_{28}I_4N_2O_5$.

Análisis elemental: C: Calc.: 24,3% ; Enc.: 24,2%

N: Calc.: 3,34%; Enc.: 3,08%

El éster crudo es hidrolizado a la temperatura de ebullición en una solución de 65 ml. de lejía de sosa metanólica 3 N, 135 ml. de metanol y 54 ml. de lejía de sosa acuosa 1 N, precipitando la sal de sodio del producto. Después de filtrar con succión y de lavar con un poco de metanol, se disuelve en agua pura y se mezcla la solución transparente con un exceso de ácido clorhídrico 2 N. El producto precipitado en este caso es cromatográficamente puro.

Rendimiento: 17,4 g (= 48% de la teoría)

Punto de fusión: 287-289°C

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,4$ (acetona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1).

El compuesto es insoluble en agua, muy poco soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos, algo soluble en metanol caliente).

EJEMPLO 5:

4-(4-?-carboxi-piperidino-carbonil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina.

18,95 g (= 0,025 moles) de 4-(4-cloroformil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina, así como 17,3 g (0,11 moles) de éster etílico de ácido piperidino-4-carboxílico, disueltos en 260 ml de



dioxano son calentados durante 2 horas a 70°C. Se añaden gota a gota 275 ml. de agua y después se enfría a 0°C. 29,65 g del éster formado se separan en forma pura. Este éster es saponificado a la temperatura de ebullición en 250 ml. de dioxano con 100 ml. de lejía de sosa metanólica 2,85 N y 40 ml. de agua. Después de añadir 150 ml. más de agua, se libera con 400 ml. de ácido clorhídrico 2 N el ácido, el cual es filtrado con succión a 0°C y es lavado con agua.

Rendimiento: 24,07 g (= 55% de la teoría)

Punto de fusión: 304-306°C

Peso equivalente: Calc: 850; Enc: 848

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,64$ (acetona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1)

El compuesto es insoluble en agua y en la mayor parte de los disolventes orgánicos.

EJEMPLO 6:

4-[4-(2'-carboxi-pirrolidino)-carbonil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil]-morfolina

Una mezcla de 37,85 g (0,050 moles) de 4-(4-cloroformil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina, 12,9 g (0,090 moles) de éster etílico de L-prolina, 5,05 g de trietilamina y 250 ml. de 1,2-dicloroetano, es agitada a la temperatura de reflujo durante 12 a 14 horas.

La mezcla de reacción es extraída, después de enfriar 3 veces con 200 ml. cada vez de ácido clorhídrico 0,2 N y a continuación varias veces con agua. La solución transparente secada sobre sulfato de sodio es concentrada totalmente por evaporación.



El residuo de color crudo claro es recristalizado a partir de 100 ml. de etanol.

5 Rendimiento: 32,85 g (=76% de la teoría) de 4-[4-(2'-carboetoxi-pi-rrolidino)-carbonil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil]-morfolina.
Punto de fusión: 231-232°C.

Este éster consiste en una mezcla de dos isómeros: 28,0 g del éster etílico obtenido son saponificados, mezclando la suspensión en 150 ml. de etanol a la temperatura de ebullición, lentamente, con 50 ml de solución 1,0 N de hidróxido de sodio, y poniendo a ebullición ligeramente bajo reflujo, durante 0,5 horas, la solución transparente resultante, después de diluir con 100 ml. de agua.

15 La solución casi incolora es concentrada por evaporación hasta sequedad, el residuo es disuelto en agua y después de clarificar con carbón activo es mezclado con un exceso de ácido clorhídrico 2 N. El ácido precipitado es filtrado con succión y es lavado con agua hasta quedar libre de cloruro.

Rendimiento: 22,1 g (= 81% de la teoría)

Sinteriza a más de 230°C, se descompone a 275°C.

20 Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: 2 isómeros
R_f = 0,67 y 0,76 (acetona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1)
Peso equivalente: Calc para C₁₇H₁₆I₄N₂O₅ = 836; Enc; 835,2

EJEMPLO 7:

4-(4-N-γ-carboxipropilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina.

25 A 6,98 g (= 9 milimoles) de 4-(4-cloroformil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina en 80 ml. de dimetilformamida se añade una solución de 2,48 g (= 24 milimoles) de ácido γ-aminobutírico en 24 ml. de lejía de sosa 1,0 N. Después de un tiempo de reacción

373650



de 3 horas a 100°C la mezcla de reacción es mezclada con 200 ml de ácido clorhídrico acuoso 0,15 N. Después de filtrar a 0°C se obtienen 6,26 g de ácido, que es purificado por calentamiento en etanol.

- 5 Rendimiento: 5,5 g (= 74% de la teoría)
- Punto de fusión: 268-271°C
- Análisis elemental: Calc. para $C_{16}H_{15}I_4N_2O_5$
 - C: Calc. 23,3%; Enc: 23,5%
 - I: Calc. 61,6%; Enc: 61,4%

- 10 Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,94$ (acetona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1)

El compuesto es insoluble en agua y en la mayor parte de los disolventes orgánicos.

Sales: Solubilidades en agua a aproximadamente 20°C:

- 15 Sal de sodio: $\geq 10\%$
- Sal de N-metilglucamina: $\gg 10\%$

EJEMPLO 8:

4-(4-N-β-carboxietilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina.

Una mezcla de 34,9 g de 4-(4-cloroformil-2,3,5,6-tetrayodo-
 20 benzoil)-morfolina y 10,7 g de β-alanina en 350 ml. de dimetilfor-
 mamida y 120 ml. de lejía de sosa acuosa 1,0 N, es calentada du-
 rante 3 horas a 105°C. Después de terminar la reacción, se mezcla
 con 70 ml. de ácido clorhídrico 2 N y con 200 ml. de agua, des-
 pués de lo cual, al enfriar a 0°C, se inicia cristalización. El
 25 ácido crudo es lavado con agua, es disuelto en lejía de sosa acuosa
 diluída (pH ~10) y, después de clarificar, se mezcla con 130 ml
 de ácido clorhídrico 2 N, precipitando el producto en forma de un



precipitado finamente cristalino y blanco.

La recristalización a partir de una solución metanólica saturada caliente proporciona un producto puro de punto de fusión 275-281°C.

5 Rendimiento: 20,7 g (= 55% de la teoría)

Análisis elemental: Calc. para $C_{15}H_{14}I_4N_2O_5$. CH_3OH

C: Calc: 22,9%; Enc: 23,1%

I: Calc: 60,4%; Enc: 60,3%

10 Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,91$ (acetona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1)

Sales: Solubilidades en agua a aproximadamente 20°C;

Sal de sodio: 4% (g/V)

Sal de N-metilglucamina: 40%

EJEMPLO 9:

15 4-(4-N-carboximetil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina.

Una solución de 34,9 g (= 0,045 moles) de 4-(4-cloroformil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-morfolina y 8,1 g de glicina en 108 ml. de lejía de sosa 1 N y 400 ml. de dimetilformamida es calentada a 100°C durante 3 horas. Por adición de 60 ml. de ácido clorhídrico 2 N y de 90 ml de agua, se precipita el producto.

20 Rendimiento: 29,7 g (= 83% de la teoría)

Punto de fusión: 292-295°C

Análisis: Calc. para $C_{14}H_{12}I_4N_2O_5$

Peso equivalente: Calc: 796; Enc: 790

25 C: Calc: 21,1%; Enc: 21,8%

I: Calc: 63,7%; Enc: 63,0%

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,81$ (acetona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1)



EJEMPLO 10:

373650

Acido 4-N-metilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil-aminoacético.

a) Cloruro de 4-N-metilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo.

Una solución hirviente de 19,8 g de dicloruro de ácido tetrayodo-tereftálico en 315 ml. de cloroformo es mezclada con 5,2 g de metilamina al 33% en cloroformo. Después de agitar durante 40 minutos a la temperatura de ebullición, se filtra con succión y se lava con cloroformo. El producto de la filtración con succión es extraído a la temperatura de ebullición con 250 ml de dioxano en total, y la solución en dioxano es concentrada a continuación hasta formar un jarabe. Al tratar con acetona se separa por cristalización el producto crudo, y se recristaliza a partir de 140 ml. de dimetilformamida y 400 ml de acetona.

Punto de fusión: 288-291,5°C
Rendimiento: 12,6 g (=64% de la teoría)

b) Acido 4-N-metilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil-aminoacético.

La suspensión de 14,0 g de cloruro de 4-N-metilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo y 4,53 g de glicina en 200 ml de dimetilformamida y 60 ml de lejía de sosa 1,0 N es agitada durante 6 horas a 105-108°C. A la solución de reacción transparente se añaden gota a gota lentamente 80 ml de ácido clorhídrico (1:1) y después se enfría. La suspensión resultante es filtrada con succión a 20°C y el producto crudo es lavado con 25 ml. de dimetilformamida acuosa (1:1). Después de disolver el producto crudo en 45 ml de dimetilformamida caliente, precipita producto puro en forma de precipitado finamente cristalino, el cual después de filtrar con succión y de lavar con acetato de etilo en vacío, es secado a 100-120°C.



Rendimiento: 18,05 g (= 61% de la teoría)

Punto de fusión: 320°C

Análisis elemental: Calc. para $C_{11}H_8I_4N_2O_4$

C: Calc: 17,9%; Enc: 18,1%

I: Calc: 68,6%; Enc: 68,6%

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,7$ (Acetona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1)

EJEMPLO 11:

Acido N-(4-N'-metilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-N-metil-aminoacético.

21,04 g (0,03 moles) de cloruro de 4-N-metilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo son disueltos a 20°C en 500 ml de dioxano. Esta solución es mezclada con 14,1 g de éster etílico de sarcosina y es agitada durante aproximadamente 42 horas a 20-25°C. A continuación se calienta durante 3 horas más a 80°C. Después de enfriar a la temperatura ambiente, por adición de un exceso de ácido clorhídrico etéreo, se precipita el éster etílico de sarcosina que no ha reaccionado, en forma de clorhidrato. Después de filtrar, la solución en dioxano es concentrada para formar un jarabe y el producto obtenido es hecho cristalizar por adición de éter dietílico. El producto filtrado con succión (= 23,8 g) es recristalizado a partir de 300 ml de metil-etilcetona.

Cantidad: 13,8 g (= 57,5% de la teoría) de ester etílico de ácido N-(4-N'-metilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-N-metil-aminoacético.

Punto de fusión: 126-137°C (sinterización)

233-235°C (fusión)



Este éster es saponificado en lejía de sosa metanólica caliente. Durante esta reacción, se añade agua en porciones de tal manera que siempre está presente una solución transparente. Después de aproximadamente 15 minutos de poner a ebullición bajo reflujo, se concentra por evaporación hasta sequedad, se disuelve el residuo en agua y se precipita el ácido libre con un exceso de ácido clorhídrico.

- Rendimiento: 12,8 g (= 56% de la teoría)
- Punto de fusión: 288-291°C
- 10 Análisis elemental: Calc. para $C_{12}H_{10}I_4N_2O_4$
 - C: Calc: 19,1%; Enc: 19,3%
 - I: Calc: 67,3%; Enc: 67,2%

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,75$ (acetona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1).

15 Este nuevo ácido es insoluble en agua y muy poco soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos.

La sal de sodio y la sal de N-metilglucamina forman soluciones al 20-25%.

EJEMPLO 12:

20 Acido β -(4-metilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-amino- α -fenil-propiónico.

A una solución de 35,0 g (0,05 moles) de cloruro de 4-N-metilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo en 250 ml. de dimetilformamida, se añaden 14,5 g de éster etílico de ácido α -fenil- β -amino-propiónico y 7,6 g de trietilamina. Después de un tiempo de reacción de 1,5 horas a 90-95°C, se añaden 600 ml de agua y 100 ml de ácido clorhídrico 2 N, precipitando un producto de color crudo pardo, que es filtrado con succión a 0°C. La cristalización

373650



de este producto a partir de una solución de 150 ml de dimetilfor-
 mamida caliente proporciona, después de añadir 250 ml de acetona,
 30,6 g (= 71,5% de la teoría) del éster etílico de ácido β -(4-N'-
 metilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-amino- α -fenil-propio-
 nico.

Punto de fusión: 342-348°C

27,0 g de este éster son suspendidos en 675 ml. de eta-
 nol y son mezclados a la temperatura de reflujo, lentamente, con
 450 ml de lejía de sosa 1 N. La solución resultante es puesta a
 ebullición además durante aproximadamente 2,5 horas más a reflu-
 jo y después de añadir 50 ml. de agua es enfriada a la tempera-
 tura ambiente. 15;1 g de sal de sodio pura de ácido β -(4-N-metil-
 carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-amino- α -fenil-propiónico
 se separan por cristalización. Esta sal es disuelta en agua y es
 precipitada, en forma de ácido libre, con un exceso de ácido
 clorhídrico (1:1). Después de filtrar con succión y de lavar con
 mucha cantidad de agua, se obtiene ácido β -(4-N-metilcarbamoil-
 2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-amino- α -fenil-propiónico puro.

Rendimiento: aproximadamente 13 g (= 35,5% de la teoría)

Punto de fusión: 301-303°C

Análisis elemental: Calc: para $C_{18}H_{14}I_4N_2O_4$

C: Calc: 26,0%; Enc: 26,2%

N: Calc: 3,4%; Enc: 3,6%

I: Calc: 61,2%; Enc: 61,1%

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,94$ (aceto-
 na/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1)

373650



EJEMPLO 13:

Acido 1-(4-metilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-pirrolidino-2-carboxílico.

Una suspensión de 28,0 g de cloruro de 4-N-metilcarbamoil-
 2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo y 11,51 g de L-prolina en 450 ml de di-
 metilformamida y 100 ml de lejía de sodio 1,0 N es agitada durante
 3,5 horas a 100-105°C. En este caso resulta una solución transpa-
 rente amarilla. Después de terminar la reacción, se mezcla con una
 mezcla de 1.000 ml de agua y 120 ml de ácido clorhídrico 1 N y se
 enfría a 0°C. A 51°C se inicia la cristalización del producto
 crudo, 21,2 g, el cual es filtrado con succión y es lavado varias
 veces con agua.

La purificación se lleva a cabo por tratamiento con 150
 ml de alcohol etílico caliente, teniendo lugar probablemente una
 modificación de la estructura cristalina o de la configuración geo-
 métrica. Después de filtrar con succión y de lavar con etanol, se
 obtienen 17,2 g de ácido 1-(4-N-metil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-
 benzoil)-pirrolidino-2-carboxílico puro.

Rendimiento: 17,2 g (= 55% de la teoría)

Punto de fusión: 220-221°C

Análisis elemental: Calc: para $C_{14}H_{12}I_4N_2O_4$

C: Calc: 21,6%; Enc: 21,6%

I: Calc: 65,1%; Enc: 65,0%

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,825$ (ace-
 tona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1).

El nuevo ácido es insoluble en agua y soluble en alcoho-
 les inferiores hirvientes. La sal de sodio de este ácido forma so-
 luciones hasta al 20% y la sal de N-metilglucamina soluciones hasta



al 50%

373650

EJEMPLO 14:

Acido N-(4-N'-carboximetil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-N-metil-aminoacético.

- 5 a) Cloruro de 4-N-(carboetoxi-metil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo.

10 18,0 g (0,0255 moles) de dicloruro de tetrayodotereftaloilo son disueltos en 80 ml de tetrahidrofurano anhidro y son mezclados con 5,6 g de éster etílico de glicina. La mezcla de reacción es agitada durante 48 horas a la temperatura ambiente. La suspensión resultante es filtrada y el residuo es lavado con 2 veces 20 ml de tetrahidrofurano. El filtrado es concentrado por evaporación hasta un volumen de 55 ml y, a la temperatura de ebullición, es mezclado con 40 ml de éter de petróleo (60-90°C). La suspensión voluminosa blanca resultante es filtrada con succión a 15 20°C y es lavada con 50 ml de tetrahidrofurano: éter de petróleo. (60-90°C) 1:1.

20 Se obtiene de esta manera cloruro de 4-N-(carboetoxi-metil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo casi puro, de punto de fusión 231-233°C. Este cloruro de ácido puede ser recristalizado a partir de clorobenceno (punto de fusión 234-236°C). Rendimiento: 13 g (66% de la teoría).

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,8$ (hexano/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1).

- 25 b) Acido N-(4-N'-carboximetil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-N-metil-amino-acético.

36,9 g (0,045 moles) de cloruro de 4-N-carboetoxi-metil carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo son calentados a 100°C en 360 ml de dimetilformamida. Después de mezclar con 16,0 g de -



éster etílico de sarcosina se mantiene durante 2 horas a 100-105°C y después se vierte la solución de reacción transparente sobre una gran cantidad de hielo, a la cual se había añadido un exceso de ácido clorhídrico. El producto crudo separado, después de filtrar con succión y de secar, es disuelto en 100 ml. de dimetilformamida caliente y es hecho cristalizar por adición de 200 ml de acetona.

A 0°C se filtra con succión y se lava varias veces con acetona.

De esta manera, se obtienen 29,5 g de éster etílico de ácido N-(4-N'-carboetoxi-metil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-N-metil-amino-acético, de punto de fusión 227-229°C.

Después de suspender este diéster en 215 ml. de etanol, se añaden gota a gota a la temperatura de reflujo 104 ml. de lejía de sosa 1,0 N, resultando una solución transparente. Después de aproximadamente 1 hora se concentra hasta sequedad; se disuelve el residuo en 200 ml de agua y, con 130 ml de ácido clorhídrico 1 N, se precipita el ácido N-(4-N'-carboxi-metil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-N-metil-aminoacético libre.

Rendimiento: 22,3 g (= 62% de la teoría)
 Punto de fusión: 199-201°C
 Análisis: Calc. para $C_{13}H_{10}N_2I_4O_6$ Peso molecular: 798
 Peso equivalente: Calc.: 399; Enc: 398
 C: Calc.: 19,6%; Enc.: 19,7%
 I: Calc.: 63,6%; Enc.: 63,5%

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,488$
 (acetona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1)

El nuevo ácido es apenas soluble en agua, por el contrario fácilmente soluble en alcoholes inferiores hirvientes, en

373650



acetona y en ácido acético glacial.

La sal de sodio forma a la temperatura ambiente soluciones acuosas hasta al 40%.

EJEMPLO 15:

5 Acido N-(4-N'-carboximetilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-
N-etil-amino-acético.

La solución de 38,7 g de cloruro de 4-N-(carboetoximetil)-
carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo, 13,1 g de éster etílico
de ácido N-etilamino-acético y 5,0 g de trietilamina en 260 ml
10 de dimetilformamida es agitada a 100°C durante 4 horas. A con-
tinuación la solución es vertida en 1.500 ml de agua y 250 ml
de ácido clorhídrico 2 N, precipitando un producto finamente
cristalino. Después de filtrar con succión y de lavar con
agua, el producto crudo es recristalizado dos veces a partir de
15 etanol.

Cantidad: 19,2 g (= 44,3% de la teoría) de éster etíli-
co de ácido N-(4-N'-carboetoximetilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayo-
do-benzoil)-N-etil-amino-acético.

Punto de fusión: 186-187,5°C.

20 15,0 g (0,017 moles de este éster dietílico son calen-
tados en 150 ml de etanol y son hidrolizados con 52 ml de le-
jía de sosa 1,0 N. Después de mezclar con dos veces 50 ml de
agua se pone a ebullición a reflujo durante aproximadamente
0,5 horas más. Después, la solución es concentrada por evapo-
25 ración hasta sequedad, es disuelta en 200 ml. de agua y es ai-
dificada mineralmente con 6 ml. de ácido clorhídrico concentra-
do. El ácido N-(4-N'-carboximetilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-
benzoil)-N-etil-amino-acético precipitado en este caso, es

- 31 373650



filtrado con succión y es lavado con agua hasta quedar libre de cloruro.

Rendimiento: 13,0 g (= 94,2% de la teoría)

Punto de fusión: 245-253°C

5 Análisis elemental: Calc.: para $C_{14}H_{12}I_4N_2O_6$

C: Calc.: 20,7%; Enc.: 20,5%

I: Calc.: 62,5%; Enc.: 62,4%

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,40$ (acetona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1)

10 El nuevo ácido es insoluble en agua, soluble en alcoholes inferiores hirvientes, en acetona, en acetato de etilo moderadamente caliente y en ácido acético glacial.

La sal de sodio y la sal de N-metilglucamina son muy fácilmente solubles en agua (>> 20%)

15

EJEMPLO 16:

Acido 1-(4-N-carboximetil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-pirrolidin-2-carboxílico.

Una solución de 26,5 g (0,0343 moles) de cloruro de 4-N-(carboximetil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo \angle^- éster etílico de ácido 4-(4-cloroformil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil-amino-acético) 79,84 g de éster etílico de L-prolina, 2,50 g de trietilamina en 220 ml de 1,2-dicloroetano, es calentada a 78-80°C durante 15 horas. Después de extraer la mezcla de reacción con dos veces 200 ml cada vez de ácido clorhídrico 0,2 N y con cinco veces 100 ml cada vez de agua, se concentra por evaporación hasta sequedad. Después de cristalizar dos veces a partir de una solu-

20

25



ción etanólica saturada caliente, se obtienen 18,7 g (= 62,0% de la teoría) de éster etílico de ácido 1-(4-N-carboetoximetilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-pirrolidin-2-carboxílico cromatográficamente puro, que sinteriza a 138-145°C para formar una masa translúcida o transparente.

5

Saponificación: 5,90 g del éster dietílico obtenido de esta manera, en 30 ml de etanol son calentados, y son mezclados en el espacio de 5 minutos con 30 ml de lejía de sosa 1,0 N. La solución resultante es diluída a continuación con 30 ml. más de agua y es puesta a ebullición a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas. Después de concentrar, el residuo muy viscoso es disuelto en agua, y después de clarificar, es mezclado con un exceso de ácido clorhídrico. El ácido precipitado es filtrado con succión y es lavado varias veces con agua.

10

15 Rendimiento: 4,90 g (= 90,5% de la teoría)
Punto de fusión: > 230°C con descomposición.
Peso equivalente: Calc. para $1/2 [C_{15}H_{12}I_4N_2O_6 \cdot H_2O] = 421$
Enc.: = 418

20

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice $R_f = 0,44$ (acetona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1)

La sal de sodio y la sal de N-metilglucamina son solubles en agua con mucha facilidad a la temperatura ambiente.

EJEMPLO 17:

25

Acido β -(4-N-carboximetil-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-amino- α -etil-propiónico.

Se agita a 100°C, durante 4,5 horas, una solución de 27,1 g (0,035 moles) de cloruro de 4-N-carboetoxi-metil-carbamoil-



2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo, 10,2 g de éster etílico de ácido
 α-etil-β-aminopropiónico y 3,5 g de trietilamina en 210 ml de di-
 metilformamida durante 4,5 horas a 100°C. La mezcla de reacción en-
 fríada a la temperatura ambiente es vertida sobre 1.000 ml de agua
 5 y 150 ml de ácido clorhídrico 2 N. La suspensión de color pardo
 claro resultante es filtrada con succión. Se purifica el producto
 crudo por recristalización a partir de una mezcla de 55 ml de
 dimetilformamida y 330 ml de etanol.

Rendimiento: 26,65 g (= 86% de la teoría) de éster etílico de áci-
 10 do β-(4-N-carboetoxi-metilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-
 amino-α-etil-propiónico.

Punto de fusión: 300-302°C

23 g de este diéster son hidrolizados a la temperatura
 de ebullición en 630 ml de etanol con 100 ml de lejía de sosa 0,5 N.
 15 Después de concentrar por evaporación, se disuelve el residuo en
 agua y se clarifica con carbón activo. El filtrado transparente
 es mezclado con un exceso de ácido clorhídrico 2 N; el precipitado
 finamente cristalino resultante es suspendido varias veces en agua
 hirviente.

20 Rendimiento: 19,0 g (= 80,5% de la teoría)
 Punto de fusión: 293-295°C (con descomposición)
 Análisis elemental: Calc. para $C_{15}H_{14}I_4N_2O_6 \cdot 1H_2O$
 C: Calc.: 21,4%; enc.: 21,3%
 I: Calc.: 60,2%; Enc.: 60,2%

25 Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,64$ (ace-
 tona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1).

Este nuevo compuesto es insoluble en agua y desde muy
 poco soluble hasta insoluble en la mayor parte de los disolventes
 usuales.



La sal de sodio y la sal de N-metilglucamina son muy fácilmente solubles en agua (> 25%).

EJEMPLO 18:

Acido β -(4-N-carboximetilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-amino-
5 α -fenil-propiónico.

Una solución de 27,1 g (0,035 moles) de cloruro de 4-N-carboetoxi-metilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo, 13,6 g (0,070 moles) de éster etílico de ácido α -fenil- β -amino-propiónico y 3,5 g (0,035 moles) de trietilamina recientemente destilada en 10 175 ml de dimetilformamida es agitada a 100°C durante 12 a 14 horas. La solución de reacción de color rojo oscuro es agitada después en una mezcla de 850 ml de agua y 150 ml de ácido clorhídrico 2 N, precipitando un producto crudo de color rojo-crudo, el cual después de filtrar con succión y de secar, es recristalizado 15 a partir de 55 ml de dimetilformamida y 150 ml de etanol.

Rendimiento: 21,7 g (= 66,5% de la teoría) de éster etílico de ácido β -(4-N-carboetoximetilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-amino- α -fenil-propiónico.

Punto de fusión: 297-300°C.

20 15,0 g del éster obtenido de esta manera son disueltos bajo ligero calentamiento en 79,5 g de ácido sulfúrico concentrado. Después de diluir por vertido sobre 15,8 g de hielo, la solución transparente formada es añadida gota a gota bajo intensa agitación a 70-90°C a 950 ml de lejía de sosa 2 N. Después de un 25 tiempo de reacción de 15 minutos, la solución es clarificada y, por adición de 100 ml de ácido clorhídrico 2 N, se precipita el ácido libre, el cual, después de filtrar con succión y de suspender varias veces en agua caliente, es secado.



Rendimiento: 11,4 g (= 81% de la teoría)

Punto de fusión: 288-289°C (con descomposición)

Análisis: Calc. para $C_{19}H_{14}I_4N_2O_6$ (peso molecular: 874)

Peso equivalente: Calc.: 437; Enc.: 431

5 C: Calc.: 26,1%; Enc.: 25,9%

I: Calc.: 58,1%; Enc.: 57,6%

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,64$ (Acetona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1).

10 Este nuevo compuesto es insoluble en agua y poco soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos.

La sal de sodio y la sal de N-metilglucamina son, por el contrario, muy fácilmente solubles en agua ($\geq 25\%$)

15 Nota: En la saponificación por calentamiento directo en lejía de sosa alcohólica/acuosa resultan siempre dos isómeros con configuraciones geométricas propias. Después de disolver en ácido sulfúrico concentrado y de saponificar subsiguientemente, resultó un producto libre de isómeros, uniforme.

EJEMPLO 19:

20 Acido N-(4-N'-carboximetilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-N-bencil-amino-acético.

25 Una solución de 69 g (0,0892 moles) de cloruro de 4-N-(carboximetil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo \angle = éster etílico de ácido N-(4-cloroformil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil-amino)-acético, 34,46 g (0,1784 moles) de éster etílico de ácido N-bencil-amino-acético y 9,03 g (0,0892 moles) de trietilamina en 800 ml de 1,2-dicloroetano es agitada a la temperatura de ebullición durante 9 horas.



La solución de reacción es lavada con ácido clorhídrico diluido y con agua, es secada y es evaporada hasta sequedad.

El residuo (72,9 g, es decir 88% de la teoría) funde a 170-176°C y consiste en el éster dietílico del compuesto citado en el título. Este éster es purificado por extracción por ebullición con acetona por disolución en 45 ml de dimetilformamida caliente, y por mezclado de la solución moderadamente caliente con 125 ml de etanol, iniciándose una cristalización.

El éster etílico de ácido N-(4-N'-carboetoximetilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil-N-bencil-aminoacético puro funde a 197-199°C.

Microanálisis: Calc: para $C_{23}H_{22}I_4N_2O_6$ Peso molecular 930,11

C: Calc.: 29,70%; Enc.: 29,51%

I: Calc.: 54,59%; Enc.: 54,58%

29,6 g (0,0318 moles) de este diéster son hidrolizados a la temperatura de ebullición en 150 ml de etanol con 82,7 ml. (0,0827 moles) de lejía de sosa 1 N y agua. La solución de reacción es concentrada por evaporación. El residuo es disuelto en 300 ml de agua y es decolorado con carbón activo y es filtrado hasta quedar transparente. Por adición de 80 ml de ácido clorhídrico 2 N se separa por precipitación el ácido libre. Este es filtrado con succión y es lavado con agua.

Cantidad: 24,85 g (= 89,3 % de la teoría)

Punto de fusión: 173-175°C

Análisis: Calc. para $C_{19}H_{14}I_4N_2O_6 \cdot H_2O$ Peso molecular: 892,02

Peso equivalente: Calc.: 446; Enc.: 433

C: Calc: 25,58%; Enc.: 25,48%

I: Calc: 56,92%; Enc.: 56,83%

H₂O: Calc.: 2,02%; Enc.: 2,1%

373650



869

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,55$ (eluyente: acetona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1).

Este nuevo compuesto es prácticamente insoluble en agua, acetona, acetato de etilo, éteres, cloroformo y bencina, y por el contrario es fácilmente soluble en metanol moderadamente caliente, etanol, isopropanol y ácido acético glacial.

La sal de sodio y la sal de N-metilglucamina son muy fácilmente solubles en agua: solubilidad > 40 g/100 ml de agua a 20°C.

EJEMPLO 20:

10 Acido 1-[4-(N-metil-N-carboximetil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil]-pirrolidin-2-carboxílico.

a) Cloruro de 4-(N-metil-N-carboestoxi)-metil-carbamoil-2,3,5,6,-tetrayodo-benzoilo = ester etílico de ácido N-(4-cloroformil-2,3,5,6,-tetrayodo-benzoil)-N-metil-amino-acético.

15 245,4 g (0,347 moles) de dicloruro de tetrayodo-tereftaloilo en 3.000 ml de cloroformo exento de alcohol son mezclados con 43 g (0,367 moles) de éster etílico de ácido N-metil-amino-acético y 35,15 g (0,347 moles) de trietilamina, y son agitados a la temperatura de ebullición durante 7 horas. Después de enfriar, la solución de reacción es filtrada hasta quedar transparente y es lavada con ácido clorhídrico diluído y con agua. Contiene:

25 Cloruro de 4-(N-metil-N-carboestoxi-metil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo (a) y además dicloruro de tetrayodo-tereftaloilo no modificado (b), y 1,4-bis-(N-metil-N-carboestoxi-metil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benceno (c).

La solución de reacción es extraída una vez con 50 ml y dos veces con 25 ml cada vez de ácido sulfúrico concentrado. De



este modo son disueltos (a) y (c) por el ácido sulfúrico, por formación de sal entre los grupos amida y el ácido sulfúrico concentrado, y el grupo cloruro de ácido de (a) es hidrolizado para formar el grupo carboxilo; (b) permanece inalterado en la solución en cloroformo y puede ser recuperado a partir de éste por concentración por evaporación: 45,3 g, después de lavar el residuo de concentración por evaporación con éter dietílico. La solución en ácido sulfúrico es agitada en 1 kg de hielo. El precipitado resultante es extraído con cloroformo. Una parte del precipitado permanece sin disolver y es separada por filtración: 70 g (= 32% de la teoría) de ácido 4-(N-metil-N-carboetoxi-metil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoico de punto de fusión 228-229°C (con descomposición). El extracto, que contiene la diamida (c) y algo más de la mitad del ácido 4-(N-metil-N-carboetoxi-metil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoico (a') formado, es mezclado con 400 ml de agua y bajo agitación es mezclado cuidadosamente con 90-180 ml de lejía de sosa 1,0 N, no debiendo elevarse el pH por encima de 8-9. En este caso, (c) permanece inalterado y (a') pasa, en forma de sal de sodio, a la fase acuosa. Manteniendo bajos la temperatura y el pH, se evita la saponificación de los grupos éster y se hace posible la separación de (a') y (c).

La fase acuosa débilmente básica es separada, es lavada con éter dietílico, es filtrada hasta quedar transparente, es liberada de éter disuelto por puesta en vacío, y a continuación es acidificada por adición de ácido clorhídrico: precipita ácido 4-(N-metil-N-carboetoxi-metil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoico.

Cantidad: 99 g (= 45% de la teoría)

Punto de fusión: 227-228°C (con descomposición)



Rendimiento total: 169 g (= 77,5% de la teoría) teniendo en cuenta el dicloruro de tetrayodo-tereftaloilo recuperado.

169 g de ácido 4-(N-metil-N-carboetoxi-metil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoico son mezclados con 750 ml de cloruro de tionilo y son agitados a la temperatura de ebullición durante 1 - 2 horas. El cloruro de tionilo es separado totalmente por evaporación. El residuo de concentración por evaporación es disuelto repetidamente en cloroformo exento de alcohol y de nuevo es concentrado por evaporación totalmente. Después de lavar el residuo con éter de petróleo, se obtienen 179 g de cloruro de 4-(N-metil-N-carboetoxi-metil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo, de punto de fusión 160-161°C.

b) Ester etílico de ácido 1-[4-(N-metil-N-carboetoxi-metil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil]-pirrolidin-2-carboxílico.

70,86 g (0,09 moles) de cloruro de 4-(N-metil-N-carboetoxi-metil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo son hechos reaccionar, por agitación durante 8 horas a la temperatura de ebullición, en 500 ml de 1,2-dicloroetano con 19,78 g (0,135 moles) de éster etílico de L-prolina (éster etílico de ácido L-pirrolidin-2-carboxílico) y 9,11 g (0,09 moles) de trietilamina.

La mezcla de reacción es extraída con ácido clorhídrico y con agua, es secada y es concentrada por evaporación. El residuo es suspendido en éter dietílico.

Cantidad: 65,7 g (81,5% de la teoría)

Punto de fusión: 115-120°C con sinterización

133-157°C parcialmente con fusión;

180-205°C con descomposición.

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice; 2 isómeros $R_f = 0,69$ y $0,45$ (eluyente: hexano/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1)



373650

Por extracción por ebullición con 150 ml de isopropanol, se puede extraer el isómero más fácilmente soluble.

El residuo (31,3 g) funde a 217-219°C. $R_f = 0,68$.

Microanálisis: Calc. para $C_{20}H_{22}I_4N_2O_6$ peso molecular: 894,08

C: Calc: 26,87%; Enc: 26,95%

I: Calc: 56,79%; Enc: 57,01%

Difícilmente soluble en agua, alcoholes inferiores, éteres, acetona y acetato de etilo, fácilmente soluble en cloroformo y ácido acético glacial moderadamente caliente.

10 c) Acido 1 - [4-(N-metil-N-carboxi-metil)-carbamoil-2,3,5,6-tetraodo-benzoil 7]-pirrolidin-2-carboxílico.

30 g del éster b) ($R_f = 0,68$) son hidrolizados, a la temperatura de ebullición, en 150 ml de etanol con 84 ml de lejía de sosa 1,0 N y agua (150 ml), la cual es añadida gradualmente. La solución de reacción es concentrada por evaporación, es disuelta en agua, es filtrada hasta quedar transparente, y es acidificada por adición de ácido clorhídrico diluído, precipitando el producto.

Cantidad: 26,6 g (= 94,5% de la teoría)

Punto de fusión: 214-217°C con sinterización;

20 223-224°C con descomposición

Análisis: Calc. para $C_{16}H_{14}I_4N_2O_6$ Peso molecular: 837,97

C: Calc: 22,94%; Enc: 22,78%

I: Calc: 60,59%; Enc: 60,33%

25 Cromatograma en capa delgada sobre gel del sílice: $R_f = 0,47$ (eluyente: acetona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1).

Este nuevo compuesto es prácticamente insoluble en agua, poco soluble en éteres, bencina y acetato de etilo y por el contra



rio fácilmente soluble en alcoholes inferiores, acetona, cloroformo y ácido acético glacial. La sal de sodio y la sal de N-metilglucami-
na son muy fácilmente solubles en agua (≥ 50 g/100 ml de agua a 20°C).

EJEMPLO 21:

5 Acido β -[4-(N-metil-N-carboximetil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-
benzoil]-amino- α -etil-propiónico.

47,24 g (0,06 moles) de cloruro de 4-(N-metil-N-carboeto-
xi-metil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo son hechos reaccio-
nar a la temperatura de ebullición, por agitación durante 30 a 40
10 horas, en 250 ml de cloroformo anhídrico exento de alcohol con 14,52
g (0,1 moles) de éster etílico de ácido γ -amino- α -etil-propiónico
y 6,01 g (0,06 moles) de trietilamina.

La mezcla de reacción es extraída con ácido clorhídrico
y con agua, es secada y es concentrada totalmente por evaporación.

15 Residuo: 52,05 g (= 97% de la teoría)

El producto crudo es disuelto en poca cantidad (20 ml)
de metil-isobutil-cetona, es hecho cristalizar por trituración con
la varilla de vidrio, y después de esto es mezclado con 500 ml de
éter dietílico. Se obtienen 39,1 g de producto puro de punto de
20 fusión 138-139°C. Rendimiento 73% de la teoría.

Microanálisis: Calc. para $C_{20}H_{24}I_4N_2O_6$ Peso molecular: 896,09

C: Calc: 26,81%; Enc: 26,54%

I: Calc: 56,66%; Enc: 56,14%

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,66$ (elu-
yente: hexano/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1).
25

37 g de este éster son hidrolizados a la temperatura de
ebullición en 200 ml de etanol con 103 ml de lejía de sosa 1,0 N y



150 ml de agua, que es añadida en pequeñas porciones. La solución de reacción es concentrada por evaporación, es disuelta en agua, es filtrada hasta quedar transparente y es acidificada con ácido clorhídrico. El producto precipita.

- 5 Cantidad: 30,85 g (= 89% de la teoría)
- Punto de fusión: 190-192°C.
- Análisis: Calc. para $C_{16}H_{16}I_4N_2O_6$ Peso molecular: 839,99
 C: Calc. 22,88%; Enc: 22,72%
 I: Calc. 60,43%; Enc: 59,97%
- 10 Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice:
 $R_f = 0,56$ (eluyente: acetona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1)

Este nuevo compuesto es insoluble en agua, poco soluble en éteres, bencinas, cloroformo y benceno, y por el contrario fácilmente soluble en alcoholes inferiores, acetona y ácido acético glacial.

La sal de sodio y la sal de N-metilglucamina son muy bien solubles en agua: ≥ 50 g/100 ml de agua a 20°C.

EJEMPLO 22:

20 Acido β -[4-(2'-carboxi-pirrolidino)-carbonil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil]-amino- α -etil-propiónico.

Método I

a) Cloruro de 4-(2'-carboetoxi-pirrolidino)-carbonil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo.

25 113,1 g (0,16 moles) de dicloruro de tetrayodo-tereftaloilo son mezclados en 1,100 ml de cloroformo anhidro exento de alcohol con 24,2 g (0,169 moles) de éster etílico de L-prolina y 16,2 g (0,16 moles) de trietilamina, y son puestos a ebullición



en el refrigerador de reflujo, bajo agitación, durante aproximadamente 5 horas.

La solución de reacción es filtrada, es extraída con ácido clorhídrico y con agua, y es secada.

5 La solución de reacción contiene: cloruro de 4-(2'-carboetoxi-pirrolidino)-carbonil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo (a); 1,4-bis-(2'-carbostoxi-pirrolidino)-carbonil-2,3,5,6-tetrayodobenceno (b); y dicloruro de ácido tetrayodotereftálico (c) inalterado.

10 Análogamente a como se describe en el ejemplo 20 a), se extrae a continuación la solución de reacción con ácido sulfúrico concentrado: una vez con 50 ml, una vez con 25 ml y 5 veces con 10 ml cada vez, de ácido sulfúrico concentrado, (a) y (b) son disueltos por el ácido sulfúrico, por formación de sal entre el grupo amida y el ácido sulfúrico concentrado. El grupo cloruro de 15 ácido de (a) es saponificado en este caso para formar el grupo carboxilo. Los grupos éster permanecdn intactos. Los extractos en ácido sulfúrico son agitados sobre 500 g de hielo. De este modo precipitan (a) y (b); (a) en forma de ácido 4-(2'-carboetoxi-pirrolidino)-carbonil-2,3,5,6-tetrayodobenzoico: (a')

20 Estos dos compuestos son extraídos con cloroformo; el extracto es secado y concentrado por evaporación. Los componentes (a') y (b) en el residuo de concentración por evaporación (110 g), después de suspenderlos en 500 ml de agua, son separados a causa de la formación de sal con lejía de sosa 1,0 N, solo es posible 25 con (a') teniendo lugar la adición de lejía de sosa bajo agitación a la temperatura de congelación y muy cuidadosamente, solo hasta reacción débilmente alcalina justamente remanente, para que no se toque ningún grupo éster en (a') o (b). Se necesitan apro-

ximadamente 90 ml de NaOH 1,0 N. El componente (b), no disuelto es separado por filtración: 30 g; punto de fusión 260-263°C con descomposición.

5 El filtrado débilmente alcalino es acidificado por adición de ácido clorhídrico 1,0 N (100 ml), precipitando ácido 4-(2'-carboetoxi-pirrolidino)-carbonil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoico.

Cantidad: 65,95 g (= 54% de la teoría)

Punto de fusión: 184-185°C

10 Rendimiento, teniendo en cuenta el dicloruro de tetrayodo-tereftaloilo recuperado (10,8 g): 60%

65 g de ácido 4-(2'-carboetoxi-pirrolidino)-carbonil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoico son mezclados con 350 ml de cloruro de tionilo, iniciándose la formación del cloruro de ácido. Se calienta durante una hora más a la temperatura de ebullición, y después de esto se separa totalmente por evaporación el cloruro de tionilo en exceso. El residuo de concentración por evaporación es suspendido en éter de petróleo de bajo punto de ebullición.

20 Cantidad: 71 g de cloruro de 4-(2'-carboetoxi-pirrolidino)-carbonil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo.

Punto de fusión: 96-99°C.

b) Ester etílico de ácido β -[4-(2'-carboetoxi-pirrolidino)-carbonil-2,3,5,6-tetrayodobenzoil]-amino- α -etil-propiónico.

25 55,2 g (0,071 moles) del cloruro de ácido 22 a) en 300 ml de cloroformo son mezclados con 15,5 g (0,107 moles) de éster etílico de ácido β -amino- α -etil-propiónico y 7,2 g (0,071 moles) de



trietilamina y son puestos a ebullición en el refrigerador de reflujo durante 18 horas.

La mezcla de reacción es extraída con ácido clorhídrico y con agua, es secada y es concentrada totalmente por evaporación.

Residuo: 65,3 g (= 100% de la teoría)

Purificación: Disolución en 25 ml de metil-isobutil-cetona moderadamente caliente, enfriamiento hasta la iniciación de la cristalización, adición de 150 ml de éter dietílico en pequeñas porciones.

Rendimiento: 54,25 g (83% de la teoría)

Punto de fusión: 176-178°C

Microanálisis: Calc; para $C_{22}H_{26}I_4N_2O_6$ Peso molecular: 922,13

C: Calc: 28,66%; Enc: 28,75%

I: Calc: 55,07%; Enc: 55,12%

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,6$ (eluyente: hexano/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1)

c) Acido β -[4-(2^o-carboxi-pirrolidino)-carbonil-2,3,5,6-tetrayodobenzoil]-7-amino- α -etil-propiónico.

54 g de diéster 22 b) son mezclados en 300 ml de etanol a la temperatura de ebullición gradualmente con 140 ml de NaOH 1 N y 300 ml de agua, de tal manera que siempre está presente una solución transparente. El tratamiento se realiza de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 20 c).

Cantidad: 46,85 g (= 92,4% de la teoría)

Punto de fusión: 197-198°C

Análisis: Calc. para $C_{18}H_{18}I_4N_2O_6$. Peso molecular: 866,02

Peso equivalente: Calc: 433; Enc: 423,9



C: Calc: 24,97%; Enc: 24,63%

I: Calc: 58,62%; Enc: 58,23%

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,63$ (eluyente: acetona/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1).

5 Este nuevo compuesto es insoluble en agua, muy poco soluble en cloroformo, éteres y benceno, fácilmente soluble en metanol, etanol, acetona y ácido acético glacial.

METODO II

10 a') Cloruro de 4-N-(β -carboetoxi-butil)-carbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoilo = éster etílico de ácido β -[N-(4-cloroformil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-amino]- α -etil-propiónico.

15 " 160 g de dicloruro de tetrayodo-tereftaloilo son agitados a la temperatura de ebullición durante 5 horas en 1,500 ml de cloroformo puro con 50 g de éster etílico de ácido α -etil- β -amino-propiónico [éster etílico de ácido β -amino-valeriánico] y 23 g de trietilamina. El producto de reacción difícilmente soluble en cloroformo, (154 g), es filtrado con succión y es lavado con cloroformo. Contiene como subproducto 1,4-bis-[β -carboetoxi-butil)-carbamoil]-2,3,5,6-tetrayodo-benceno.

20 Para la separación, esta mezcla es disuelta en 200 ml de ácido sulfúrico concentrado: Desprendimiento de HCl. La solución es agitada en aproximadamente 2 kg de hielo; el precipitado resultante es filtrado con succión, es suspendido en 750 ml de agua y es mezclado con lejía de sosa hasta coloración de rosa
25 remanente del indicador de fenolftaleína añadido. El producto insoluble es separado por filtración, el filtrado es acidificado, precipitando 119 g de ácido 4-N-(β -carboetoxi-butil)-carbamoil



2,3,5,6-tetrayodo-benzoico. Este ácido es transformado nuevamente en el cloruro de ácido por puesta a ebullición a reflujo en 700 g de cloruro de tionilo.

Cantidad: 109 g

5 Punto de fusión: 238-240°C con descomposición.

Después de recristalizar a partir de clorobenceno, el producto funde a 240°C con descomposición.

Microanálisis: Calc. para $C_{15}H_{14}Cl_4NO_4$ Peso molecular: 815,41

C: Calc: 22,09%; Enc: 22,27%

10

Halógeno: Calc: 5 equivalentes/mol

Enc: 4,93 equivalentes/mol

Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice: $R_f = 0,85$. (eluyente: hexano/cloroformo/ácido acético glacial = 5:4:1).

b') Ester etílico de ácido β -[4-(2'-carboetoxi-pirrolidino)-carbonil-2,3,5,6-tetrayodobenzoil]-amino- α -etil-propiónico.

15

107 g del cloruro de ácido 22 a') son hechos reaccionar por puesta a ebullición durante 6 horas en el refrigerador de reflujo en 1.500 ml de cloroformo con 32,1 g de éster etílico de L-prolina (éster etílico de ácido L-pirrolidin-2-carboxílico) y 13,3 g de trietilamina. Se obtienen 101,5 g de producto de punto de fusión 175°C.

20

c') Acido β -[4-(2'-carboxi-pirrolidino)-carbonil-2,3,5,6-tetrayodobenzoil]-amino- α -etil-propiónico.

Este es obtenido por saponificación de 99,5 g de diéster 22 b') con 265 ml de Na OH 1 N.

25

Cantidad: 89 g (= 95% de la teoría)

Punto de fusión: 197,5-198°C

373650



1969

Las precedentes diamidas de ácido tetrayodo-tereftálico asimétricamente sustituidas de la fórmula general I aparecen generalmente en forma de dos o más isómeros, que evidentemente han de ser atribuidos a diferentes configuraciones geométricas (especiales).

La razón de este fenómeno se ha de buscar probablemente en la gran sollicitación espacial o geométrica de las moléculas por los 4 átomos de yodo, que influye sobre la disposición geométrica de los grupos amida sustituidos en posición 1 y en posición 4 del anillo benceno, es decir que inhibe u obstaculiza estos grupos en la ocupación de la posición más pobre en energía.

En los ejemplos precedentes se describieron generalmente el aislamiento y las propiedades de los isómeros que aparecen preferentemente. Los datos de rendimiento, en parte algo modestos, se han de atribuir predominantemente a este hecho.

EJEMPLOS DE FORMULACION

Los nuevos compuestos antes descritos fueron transformados, de acuerdo con su utilización preferida en calidad de agentes de contraste de la bilis parenterales u orales, en soluciones de sales inyectables o infundibles o en tabletas, granulados, cápsulas, grajeas, glóbulos, clismas (lavativas) o suspensiones.

Tanto los ácidos libres como también sus sales pueden ser transformados a formas de administración sólidas.

Para la preparación de las soluciones son especialmente bien apropiadas soluciones acuosas de sales de alcanola

373650



mina de los ácidos precedentemente citados, eventualmente con un contenido de iones alcalinos.

EJEMPLO 1:

- a. Acido N-(4-N'-carboximetilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)
-N-metil-amino-acético 399 g
- b. N-metilglucamina 48,8 g
- c. Hidróxido de sodio 30 g
- d. Sal disódica de ácido etiléndiaminotetraacético 0,2 g
- e. Agua (bidestilada) hasta 100 ml

La solución de sal es preparada de acuerdo con la precedente receta, disolviendo la sustancia d en poco agua, mezclando sucesivamente con las sustancias a, b, c, y e, y ajustando a pH $7,1 \pm 0,25$ la solución obtenida por agitación, filtrando finamente, cargando en ampollas de 10 y 20 ml y esterilizando a continuación. Contenido de yodo: aproximadamente 250 mg/ml.

EJEMPLO 2:

- a. Acido N-(4-N'-carboximetilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)
-N-etil-amino-acético. 406 g
- b. N-metilglucamina 146,8 g
- c. Hidróxido de sodio 10 g
- d. Sal disódica de ácido etiléndiamino-tetraacético 0,3 g
- e. Agua (bidestilada) hasta 100 ml

La solución de sal es preparada de acuerdo con la anterior receta, es cargada en ampollas de 20 ml o en frascos a punzonar de 100 y 200 ml y es esterilizada - Contenido de yodo: ~ 255 mg/ml.



EJEMPLO 3:

- a. Monohidrato de ácido β -(4-N-carboximetilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-amino- α -etil-propiónico 422 g
- b. N-metilglucamina 146,8 g
- 5 c. Hidróxido de sodio 10 g
- d. Sal disódica de ácido etiléndiaminotetraacético 0,3 g
- e. Agua(bidestilada) hasta 100 ml

La solución de sal es preparada de acuerdo con la anterior receta, es cargada en ampollas de 20 ml o en frascos a pun-
 10 zonar de 100 y 200 ml y es esterilizada.

Contenido de yodo: ~ 255 mg/ml.

EJEMPLO 4:

Tabletas

5 kg de 4-(4-N- α -carboxi- γ -metil-butyl-carbamoil-2,3,5,6-
 15 tetrayodobenzoil)-morfolina son empastados en una máquina amasado-
 ra con 2 litros de engrudo de almidón, que contiene 100 g de fécula
 de maiz. Cuando la masa húmeda es pegajosa, es mezclada con algo
 de almidón seco. Después, es granulada en una máquina granulado -
 ra y es secada en vacío. El granulado acabado es mezclado después
 20 de esto con 0,5 kg de fécula de maiz y 25 g de estearato de mag-
 nesio y es comprimida para formar tabletas con un contenido de -
 sustancia activa de 500 mg.

EJEMPLO 5:

Tabletas:

25 5 kg de sal de sodio del ácido 1-(4-N-metilcarbamoil-
 2,3,5,6-tetrayodo-benzoil)-pirrolidin-2-carboxílico y 0,75 kg de



azúcar gruesa (sacarosa) son reunidos y mezclados con 0,75 kg de fé-
 cula de maiz. La mezcla es humedecida con 1.000 ml de alcohol acuo-
 so al 50%, y después de esto es granulada en la máquina granulado-
 ra. El granulado es secado, es tamizado, es mezclado con 0,65 kg
 5 de fécula de maiz, 0,05 kg de talco y 0,05 kg de estearato de mag-
 nesio y es comprimido para formar 10.000 tabletas.

EJEMPLO 6:

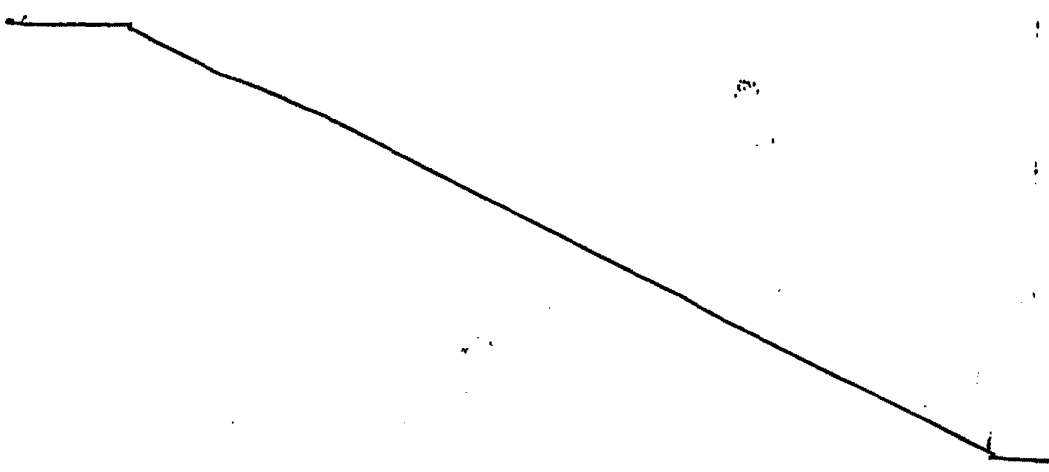
Grajeas

Los granulados obtenidos según los ejemplos 4 y 5 son
 10 transformados en grajeas en el recipiente de grajeado por aplica-
 ción de 25% de su peso propio de jarabe de azúcar y a continuación
 son revestidos con cera.

EJEMPLO 7:

Cápsulas:

15 750 g de ácido β -(4-N-metilcarbamoil-2,3,5,6-tetrayodo-
 benzoil)-amino- α -fenil-propiónico son mezclados y agitados, para
 formar una pasta, con 600 g de aceite de sésamo y 100 g de leciti-
 na vegetal, y son cargados en 1.000 cápsulas de gelatina blanda.

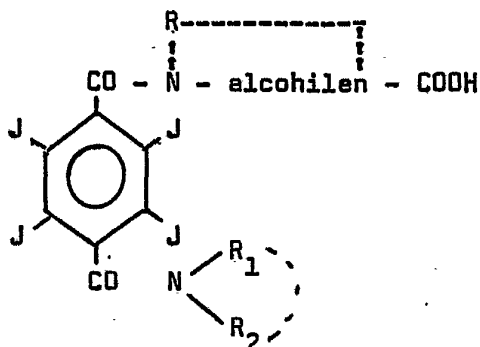




-----NOTA-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento mejorado para la preparación de nuevas diamidas de ácido tetrayodo-tereftálico asimétricas apropiadas como agentes de contraste de rayos X de la fórmula general



I,

en que R y R₁ significan átomos de hidrógeno o grupos alcohol inferior o aralcohol, R₂ significa un grupo alcohol inferior o carboxi-alcohol y alcoholén significa un radical alcoholeno divalente, recto, ramificado o eventualmente sustituido por un grupo arilo,

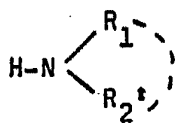
$$\begin{array}{c}
 \text{R} \\
 | \\
 -\text{N} - \text{alcoholen}
 \end{array}$$
 y

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_1 \\
 | \\
 -\text{N} \\
 | \\
 \text{R}_2
 \end{array}$$
 representan también radicales morfolino, pirrolidino o piperidino no sustituidos por un grupo carboxilo, pero

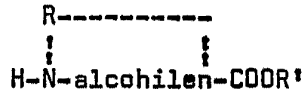
$$\begin{array}{c}
 \text{R} \\
 | \\
 -\text{N} - \text{alcoholen} - \text{COOH}
 \end{array}$$
 y

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_1 \\
 | \\
 -\text{N} \\
 | \\
 \text{R}_2
 \end{array}$$
 no son idénticos, o sus sales

alcalinas, alcalino-térreas y/o amínicas o sus ésteres con alcoholes inferiores, caracterizados porque se hace reaccionar un derivado de ácido reactivo del ácido tetrayodotereftálico, en cualquier orden de sucesión, con aminas primarias o secundarias, no idénticas, de las fórmulas generales

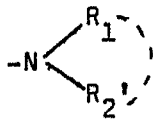


y



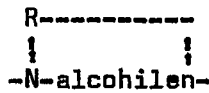
5 en que R_1 y R representan átomos de hidrógeno o grupos alcoholo inferior ó aralcoholo, R_2 representa un grupo alcoholo inferior, carboxialcoholo ó éster-alcoholo, alcoholén representa un radical alcoholeno divalente, recto, ramificado o sustituido por un grupo arilo, y $-\text{COOR}$ representa un grupo carboxilo, carboxilato o éster, los radicales

10



IIa

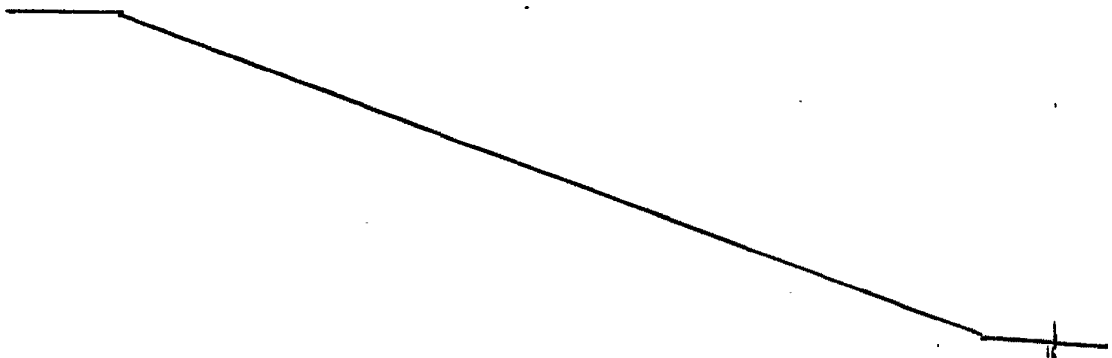
y



IIIa

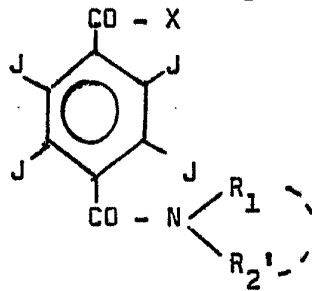
15 pueden representar también radicales morfolino, pirrolidino ó piperidino no idénticos, no sustituidos o sustituidos por un grupo carboxilo, carboxilato o éster de ácido carboxílico, y -siempre que sea necesario - se saponifican grupos éster presentes; y eventualmente se transforman los compuestos de la fórmula general I obtenidos en sus sales.

20 2.- Procedimiento mejorado según la reivindicación 1, caracterizado porque por reacción de un derivado de ácido reactivo del ácido tetrayodotereftálico con una amina de la fórmula general II, se prepara en primer lugar un derivado de monoamida de ácido tetrayodotereftálico de la fórmula general



373650

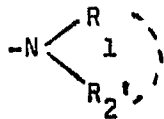
18



IV

en que X significa un radical de ácido reactivo y R₁ y R₂' ó

5



tienen los significados definidos en la reivindicación

1, y se transforma este, por reacción con una amina de la fórmula III, en el deseado compuesto de la fórmula I.

10

3.- Procedimiento mejorado según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de ácido reactivo de ácido tetrayodotereftálico, en primer lugar con una amina de la fórmula general III, y a continuación se transforma el producto obtenido, por reacción con una amina de la fórmula general II, en un compuesto de la fórmula general I.

15

4.- Procedimiento mejorado según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de derivados de ácido reactivos de ácido tetrayodo-tereftálico se utilizan sus anhídridos con ácidos orgánicos o inorgánicos.

20

5.- Procedimiento mejorado según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de anhídridos de ácido mixtos reactivos de ácido tetrayodotereftálico con ácidos orgánicos o inorgánicos, se utilizan dihalogenuros, difosfitos, la di-azida de tetrayodo-tereftaloilo, 1,4-bis-(aciloxi-carbonil)-2,3,5,6-tetrayodo-bencenos ó 1,4-bis-(alcoxi-carboniloxi-carbonil)-2,3,5,6-tetrayodo-bencenos.



6.- Procedimiento mejorado según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de radical ácido X en el compuesto de la fórmula general IV, se utiliza un radical halógeno, cloro, bromo, yodo, un radical fosfito, el radical azido, un radical aciloxi o alcoxi-carboniloxi.

7.- Procedimiento mejorado según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se llevan a cabo las reacciones en un margen de temperaturas entre por encima de 20°C y por debajo de 250°C.

8.- PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS DIAMIDAS DE ACIDO TETRAYODO-TEREFTALICO ASIMETRICAS, APROPIADAS COMO AGENTES DE CONTRASTE DE RAYOS X.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de cincuenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 NOV. 1969
CARLOS FERNÁNDEZ CANDELAS
P.F.