

405.770

405770



572

Int. Cl.²: C07C//A61K

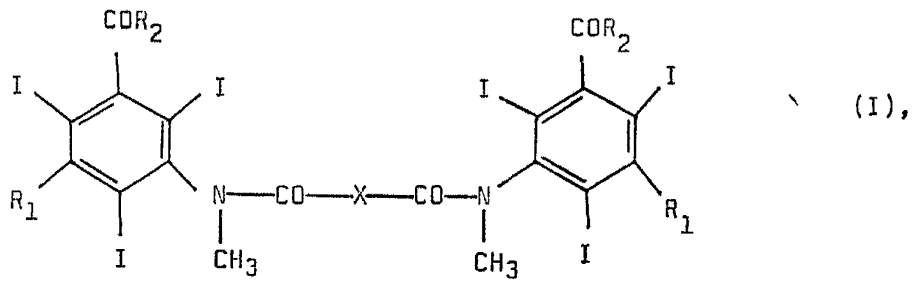
y C07C 103/46, A61K 49/04

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
 lidad alemana, domiciliada en l Berlin
 65, Müllerstrasse 170-172 y en 4619 Berg
 kamen, Waldstrasse 14 (ALEMANIA); por:
 "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-
 METIL-ANILIDAS TRIYODADAS DE ACIDO DICAR
 BOXILICO".

-----ooo000ooo-----

El invento concierne a un procedimiento para la prepa-
 ración de N-metil-anilidas triyodadas de ácido dicarboxílico de
 la fórmula general I

5



en que R₁ significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un gru-
 po carboxilo, N-monoacilamino, N-alcohol-N-acilamino, N,N-diaci-
 lamino, N-acilaminometilo, $\begin{matrix} \text{CO} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{A} \quad \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} \text{R}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ - CO -, en

10

405770



que A significa un radical alcohileno con 2 ó 3 átomos de carbono, que puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno, y R₃ y R₄ son iguales o diferentes y representan átomos de hidrógeno, grupos alcohilo o hidroxialcohilo inferiores, o R₃ y R₄ representan conjuntamente con el átomo de nitrógeno un radical heterocíclico, que puede contener otro heteroátomo más;

R₂ significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, hidroxialcoxi o alcoxialcoxi inferior; y

X significa una cadena hidrocarbonada saturada de 2 a 14 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, que está interrumpida por uno o varios átomos de oxígeno o de azufre, preferiblemente átomos de oxígeno; así como a sus sales con bases fisiológicamente compatibles.

Los átomos de azufre pueden presentarse tanto en estado divalente (-S-) como también en estado oxidado ($\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-S-} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-S-} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$)-

Como radicales alcohilo, alcoxi y acilo, se deben entender preferiblemente radicales inferiores, tales como por ejemplo radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metoxi, etoxi, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo y hexanoilo.

En calidad de sales de bases fisiológicamente compatibles entran en consideración tanto sales metálicas, tales como por ejemplo sales de sodio, litio, calcio y magnesio, como también sales de amina, preferiblemente sales de etanolamina, dietanolamina, morfolina, glucamina, N-monoalcoholglucamina y N,N-dialcoholglucamina, pudiendo estar contenido adicionalmen-

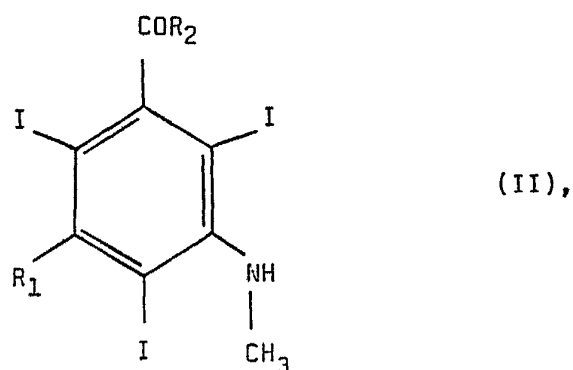
405770



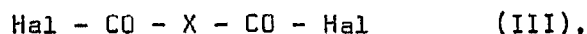
5 te un grupo hidroxí en un grupo alcohilo, si dicho grupo alcohilo contiene más de un átomo de carbono. Como grupos monoalcohilo y dialcohilo se deben entender aquellos grupos que en el monoalcohilo por sí solos y en el dialcohilo conjuntamente contienen hasta 4 átomos de carbono.

El procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con el invento está caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

10



15 en que R_1 tiene los significados indicados en la fórmula I y R_2 representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, alcoxi inferior o alcoxialcoxi inferior, con un derivado de un ácido dicarboxílico de la fórmula general III



20 en que X tiene los significados indicados en la fórmula I y Hal representa un átomo de cloro o de bromo, y dependiendo del significado a fin de cuentas deseado para R_2 en el producto final, eventualmente se saponifican compuestos en que $R_2 = \text{halógeno}$ obtenidos primariamente o se transforman con alcoholes, hidroxialcoholes o alcoxialcoholes inferiores en los ésteres de la fór-

25

405770



mula general I y/o se esterifican compuestos en que $R_2 = OH$ o se transforman en las sales con bases fisiológicamente compatibles.

5 La reacción de un halogenuro de ácido de la fórmula general II ($R_2 = \text{halógeno}$) con un derivado de un ácido dicarboxílico de la fórmula general III se lleva a cabo preferiblemente por calentamiento de los participantes en la reacción en un disolvente inerte a una temperatura entre aproximadamente 80 y 150°C. Como disolvente inerte se han de citar a modo de ejemplo 10 clorobenceno y tolueno.

La reacción de un ácido de la fórmula general II ($R_2 = OH$) o de un correspondiente éster con un derivado de ácido dicarboxílico de la fórmula general III se efectúa preferiblemente en un disolvente inerte a temperaturas entre aproximadamente 60 y 140°C. En calidad de disolvente inerte entran en 15 consideración por ejemplo dioxano, tolueno, dimetilformamida y dimetilacetamida.

No se podía esperar que la reacción de condensación de acuerdo con el invento de un compuesto de la fórmula general 20 II con un dihalogenuro de ácido dicarboxílico de la fórmula general III transcurriese con rendimiento tan bueno, ya que de las memorias de publicación alemanas 1.922.606 y 1.922.613 es sabido por ejemplo que los rendimientos en las reacciones análogas, partiendo de ácidos 3-amino-2,4,6-triyodo-benzoicos sustituidos en posición 5, son esencialmente menores. Por lo tanto, 25 fue sorprendente el hecho de que por medio de la monometilación del grupo amino en posición 3 se lograse un efecto tan favora-

405770

- 5 -



ble sobre el transcurso de la reacción.

Los compuestos monometilamínicos de la fórmula general II utilizados como sustancias de partida pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos amínicos por medio de metilación con formaldehído y ácido sulfúrico. El procedimiento de la metilación se describe en la solicitud de patente española nº 395.601.

Los compuestos de la fórmula general II en que $R_2 =$ halógeno se pueden obtener también por medio de halogenación a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula general II en que $R_2 =$ hidroxilo.

Las nuevas N-metil-anilidas triyodadas de ácido dicarboxílico de la fórmula general I son valiosas sustancias suministradoras de sombra para agentes de contraste de rayos X y nuevos productos intermedios para la preparación de sustancias suministradoras de sombra. Así, los compuestos de la fórmula general I en que R_2 tiene el significado de halógeno pueden ser saponificados para formar los ácidos o pueden ser hechos reaccionar con alcoholes para formar los ésteres.

Los ácidos, en forma de sus sales solubles en agua fisiológicamente compatibles, son agentes de contraste de rayos X extraordinariamente buenos para la urografía, la angiografía y la colecistografía. Las soluciones de sales, que se caracterizan por una baja viscosidad, pueden ser administradas por inyección por vía intravenosa. Además, las soluciones de sal junto con una buena toxicidad están caracterizadas por una buena compatibilidad con el sistema circulatorio.

405770



Los ésteres de la fórmula general I son apropiados por ejemplo como agentes bronquiográficos.

EJEMPLO 1

144 g de clorhidrato de cloruro de 3-metilamino-2,4,6-triyodobenzoilo (punto de fusión 249-251°C con descomposición, preparado a partir de 148 g de ácido 3-metilamino-2,4,6-triyodo benzoico y 595 ml de cloruro de tionilo a 50 hasta 55°C), son disueltos en 1,4 litros de clorobenceno hirviendo. A esto se aña de gota a gota una solución de 34,5 g de dicloruro de ácido diglicólico en 35 ml de clorobenceno. Después de calentar bajo reflujo durante 3 horas se concentra la carga hasta sequedad y se recristaliza el residuo en una cantidad 10 veces mayor de tetrahidrofurano. Se obtienen 125 g (86% de la teoría) de di-(3-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-N-metilanilida) de ácido diglicólico, que tiene un punto de fusión de 249-251°C (con descomposición).

EJEMPLO 2

A una solución de 35 g de ácido 3-metilamino-2,4,6-triyodobenzoico en 50 ml de dioxano se añade gota a gota a 80°C una solución de 6,5 g de dicloruro de ácido diglicólico en 20 ml de dioxano. Después de 30 minutos, la temperatura de reacción es aumentada a 95°C; a continuación, la carga es mantenida a esta temperatura durante 4 horas. Se precipita en 2,5 litros de agua helada, se filtra con succión el precipitado formado, se le lava con agua y se le seca a 50°C. Para la elimina

405770



ción de impurezas se extrae por ebullición dos veces cada vez con 150 ml de acetato de etilo. El residuo es secado a 50°C y es suspendido en 500 ml de agua. Por adición de lejía de sosa diluida se prepara una solución de la sal disódica, que es cla
5 rificada y decolorada con 5 g de carbón activo. Después de fil
tración, se precipita por adición de ácido clorhídrico, se fil
tra con succión el precipitado, se lava con agua hasta quedar
libre de cloruro y se seca a 50°C. Se obtienen 21 g (54,5% de
la teoría) de di-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-N-metilanilida) de
10 ácido diglicólico, de punto de fusión 260°C (con descomposición).

EJEMPLO 3

30 g de ácido 3-metilamino-2,4,6-triyodobenzoico son disueltos en 45 ml de dioxano a 80°C. Luego se añade gota a gota una solución de 8,5 g de dicloruro de ácido 3,6,9-trioxaundecan
15 dioico en 20 ml de dioxano y se mantiene la carga durante 3 ho
ras a 90 hasta 95°C. Después del enfriamiento se vierte en 2 li
tros de agua helada, se agita durante 3 horas en el baño de hie
lo y se filtra con succión el precipitado separado. Después de
lavar con agua y de secar a 50°C, el producto de reacción es di
20 suelto en lejía de sosa acuosa. Se agita durante 30 minutos con
5 g de carbón activo, se filtra mediante adición de ácido acético
glacial se lleva a un valor de pH de 5 hasta 5,5, se trata nue
vamente con 5 g de carbón activo, se filtra y se precipita a pH
1 por adición de ácido clorhídrico concentrado. Después de fil
25 trar con succión el precipitado, lavar con agua y secar a 50°C
se obtienen 23 g (72% de la teoría) de di-(3-carboxi-2,4,6-triyog



405770

do-N-metilanilida) de ácido 3,6,9-trioxaundecandioico de punto de fusión 167-171°C (con descomposición).

EJEMPLO 4

5 99,5 g de ácido 3-metilamino-5-acetilaminometil-2,
4,6-triyodobenzoico son suspendidos en 350 ml de dioxano. Se
calienta a 80°C y se añade gota a gota bajo agitación, en el
espacio de 10 minutos, una solución de 16,5 g de dicloruro de
ácido diglicólico en 55 ml de dioxano. Luego se mantiene la car
10 ga durante 4 horas a 95°C. Después del enfriamiento a la tempe-
ratura ambiente se vierte en 3 litros de agua helada, se agita
posteriormente durante 30 minutos, se filtra con succión el pre
cipitado separado, se le lava con agua y se le seca a 50°C. El
producto bruto obtenido (95 g) es suspendido en 350 ml de eta-
nol y es llevado a disolución por adición de 60 ml de dietilami
15 na anhidra. Después de agitar durante la noche se filtra con suc
ción la sal de dietilamina separada, se la lava con etanol y se
la filtra con succión a sequedad. Se la disuelve en 1 litro de
agua, se añaden para la decoloración 5 g de carbón activo y des
20 pués de filtración se lleva la solución a pH 1, mediante adi-
ción de ácido clorhídrico concentrado. Después de agitar duran-
te varias horas en el baño de hielo se filtra con succión el pre
cipitado, se le lava con agua y se le seca a 50°C. Se obtienen
84 g de di-(3-carboxi-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-N-metila
nilida) de ácido diglicólico de punto de fusión 245-248°C (con
25 descomposición).

405770



EJEMPLO 5

A una solución de 52,9 g de ácido 3-metilamino-2,4,6-triyodobenzoico en 75 ml de dioxano a 80°C se añade gota a gota en el espacio de 10 minutos una solución de 20 g de dicloruro de ácido tiodiglicólico en 40 ml de dioxano. Luego se mantiene la carga durante 6 horas a 100°C, se la enfría a la temperatura ambiente y se añaden gota a gota, lentamente bajo agitación y enfriamiento, 3 litros de agua helada. Se agita posteriormente bajo enfriamiento con hielo durante varias horas y luego se separa por filtración el precipitado separado. Después de secar a 50°C se suspende el producto bruto obtenido (55 g) en 500 ml de agua y se siduelve a pH 11 por adición de lejía de sosa semiconcentrada. Después de filtración sobre 5 g de carbón activo, la solución transparente coloreada de pardo amarillo es ajustada a un valor de pH de 5,5 mediante ácido acético y es decolorada tratando en varias veces cada vez con 2 g de carbón activo. El filtrado incoloro es llevado, bajo enfriamiento con hielo, a un valor de pH de 1 mediante adición de ácido clorhídrico diluido, y el precipitado separado es filtrado con succión después de agitar durante varias horas, es lavado con agua y es secado a 50°C.

Se obtienen 51 g (87,5% de la teoría) de di-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-N-metilánilida) de ácido tiodiglicólico de punto de fusión 266-268°C (con descomposición).

EJEMPLO 6

A una solución de 60 g de ácido 3-metilamino-5-N-metil-

405770



5 acetilamino-2,4,6-triyodobenzoico en 250 ml de dioxano a 80°C se añade gota a gota una solución de 18,5 g de dicloruro de ácido diglicólico en 30 ml de dioxano. Se mantiene la carga durante varias horas a 95 hasta 100°C hasta la terminación del desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Después de enfriar a la temperatura ambiente se vierte bajo agitación en 3 litros de agua helada y se seca a 50°C el precipitado filtrado con succión. El producto bruto obtenido (63 g) es purificado tratando varias veces con carbón activo la solución acuosa de la sal disódica. Por medio de precipitación con ácido clorhídrico, filtración con succión, lavado con agua y secado a 50°C se obtienen 59 g (91% de la teoría) de di-(3-carboxi-5-N-metil-N-acetilamino-2,4,6-triyodo-N-metilanilida) de ácido diglicólico de punto de fusión 254-256°C (con descomposición).

15 EJEMPLO 7

13,5 g de éster metílico de ácido 3-metilamino-2,4,6-triyodobenzoico son disueltos en caliente en 40 ml de tolueno. Luego se incorpora gota a gota, en la solución hirviendo, una solución de 2,8 g de dicloruro de ácido diglicólico en 10 ml de tolueno. Se inicia rápidamente un desprendimiento de cloruro de hidrógeno, y después de algún tiempo comienza a precipitar el producto de reacción. Para el completamiento de la reacción se mantiene la carga bajo reflujo durante 8 horas más, luego se separan por destilación 20 ml de tolueno y se deja reposar a la temperatura ambiente durante la noche. El producto de condensación que se separa por cristalización es

405770



filtrado con succión, lavado con tolueno y secado a 50°C. Se obtienen 11,5 g de di-(3-metoxicarbonil-2,4,6-triyodo-N-metil-anilida) de ácido diglicólico (74% de la teoría) de punto de fusión 253-256°C (con descomposición).

5 EJEMPLO 8

28,6 g de ácido 3-metilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico son disueltos en caliente en una mezcla de 120 ml de dioxano y 120 ml de tolueno, Luego se incorpora gota a gota en la solución hirviendo una solución de 5,1 g de dicloruro de ácido diglicólico en 10 ml de tolueno. Se calienta bajo reflujo durante 6 horas, se deja enfriar a la temperatura ambiente y se separa el producto de reacción precipitado. Se lava con tolueno caliente y se seca a 50°C. El producto bruto obtenido (27 g) es disuelto en fase acuosa en forma de sal tetrasódica y la solución es decolorada tratando varias veces con carbón activo. Luego, la solución se vierte lentamente en ácido clorhídrico concentrado caliente, separándose un precipitado caseoso blanco. Este es filtrado con succión, lavado con agua y secado a 50°C.

20 Se obtienen 25 g (81% de la teoría) de di-(3,5-dicarboksi-2,4,6-triyodo-N-metilanilida) de ácido diglicólico de punto de fusión 257-260°C (con descomposición).

EJEMPLO 9

25 120 g de di-(3-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-N-metilanilida) de ácido diglicólico obtenida de acuerdo con el Ejem-

405770



5 plo 1 son disueltos en 1,2 litros de dioxano a 80°C. Luego se añaden gradualmente 500 ml de agua y 145 ml de lejía de soda concentrada. Se hace reaccionar ulteriormente la carga durante 1 hora a 90°C, se añaden 10 g de carbón activo, se filtra con succión y se concentra la solución en vacío a aproximadamente 500 ml. Luego se diluye con 1 litro de agua y se precipita el producto de saponificación, bajo agitación y enfriamiento en el baño de hielo, mediante adición de ácido sulfúrico semiconcentrado. Después de filtrar con succión, lavar con agua y secar a 50°C, se obtienen 105 g (90% de la teoría) de di-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-N-metilanilida) de ácido diglicólico, que es idéntica al producto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 2.

EJEMPLO 10

15 14 g de di-(3-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-N-metilanilida) de ácido diglicólico obtenida de acuerdo con el Ejemplo 1 son disueltos en dimetilsulfoxido hirviendo con la mayor concentración que es posible. Luego se añaden en porciones 100 ml de metanol y se calienta la solución transparente durante 8 horas sobre baño de vapor. Después se concentra hasta sequedad y se mezcla el residuo con 100 ml de una solución al 5% en peso de carbonato de sodio. Después de agitar durante varias horas el residuo es filtrado con succión, lavado con agua y secado a 50°C. Se obtienen 11,9 g (86% de la teoría) de di-(3-metoxicarbonil-2,4,6-triyodo-N-metilanilida) de ácido diglicólico, que es idéntica al producto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 7.

405770



EJEMPLO 11

26,4 g de ácido 3-metilamino-2,4,6-triyodobenzoico son disueltos en caliente en 300 ml de tolueno y son mezclados gota a gota en el espacio de 10 minutos con una solución de
5 9,8 g de dicloruro de ácido 4,7,10,13-tetraoxa-hexadecan-1,16-dioico en 30 ml de tolueno. Se mantiene la carga bajo reflujo durante 5 horas y se deja enfriar a la temperatura ambiente bajo agitación. El producto de reacción separado es suspendido en 200 ml de agua y es llevado a disolución por adición de
10 lejía de sosa diluída. Se añaden 5 g de carbón activo, se agita durante 30 minutos, se filtra, se lleva el filtrado, por adición de ácido acético glacial, a un valor de pH de 5,5, se trata de nuevo con 5 g de carbón activo, se filtra y se precipita por adición de ácido clorhídrico concentrado hasta pH 1.
15 Después de agitar durante varias horas en baño de hielo se filtra con succión el precipitado separado, se leva con agua y se seca en vacío a la temperatura ambiente. Se obtienen 27,6 g (84% de la teoría) de di-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-N-metilani-
20 da) de ácido 4,7,10,13-tetraoxa-hexadecan-1,16-dioico de punto de fusión 95°C.

EJEMPLO 12

8,7 g de ácido 3-metilamino-5-cloro-2,4,6-triyodoben-
zoico son disueltos en caliente en 20 ml de dioxano y son mez-
clados gota a gota con una solución de 1,75 g de dicloruro de
25 ácido diglicólico en 5 ml de dioxano. Se mantiene la carga bajo reflujo hasta la terminación del desprendimiento de cloruro de

405770'



hidrógeno, se enfría a la temperatura ambiente y se añaden a esto
20 ml de lejía de sosa al 5% en peso. Se concentra en vacío has-
ta sequedad, se recoge el residuo en agua, se añaden 2 g de car-
bón activo, se filtra, se lleva el filtrado a pH 5 mediante adi-
5 ción gota a gota de ácido acético glacial, se añaden nuevamente
2 g de carbón activo, se filtra y se precipita a continuación me-
diante adición de ácido clorhídrico concentrado a pH 1. Después
de extraer por agitación el producto bruto obtenido con isopropa-
nol a la temperatura ambiente, se obtienen 7,7 g (81% de la teo-
10 ría) de di-(3-carboxi-5-cloro-2,4,6-triyodo-N-metilanilida) de
ácido diglicólico de punto de fusión 218 - 220°C (con descompo-
sición).

EJEMPLO 13

3,13 g de mono-pirrolidida de ácido 5-metilamino-2,4,6-
15 triyodo-isoftálico son suspendidos en 10 ml de dioxano. Se ca-
lienta a 95-100°C y se añade gota a gota bajo agitación una so-
lución de 0,5 g de dicloruro de ácido diglicólico en 1,2 ml de
dioxano. Luego se mantiene la carga durante 4 horas a 95°C. Des-
pués de enfriar a la temperatura ambiente se diluye con agua a
20 50 ml. El precipitado separado es filtrado con succión después
de la solidificación, es lavado con agua y secado a 50°C. El
producto bruto obtenido (2,7 g) es recristalizado en metanol.

Se obtienen 2,2 g (65% de la teoría) de di-(3-carboxi-
5-pirrolidino-carbonil-2,4,6-triyodo-N-metilanilida) de ácido
25 diglicólico de punto de fusión 270-271°C (con descomposición).

405770



EJEMPLO 14

16,4 g de ácido 3-metilamino-5-N-butirolactamil-2,4,
6-triyodobenzoico son suspendidos en 53,6 ml de dioxano. Se ca
lienta a 95-100°C y se añade gota a gota bajo agitación, en el
5 espacio de 5 minutos, una solución de 2,75 g de dicloruro de
ácido diglicólico en 6 ml de dioxano. Luego se mantiene la car.
ga durante 4 horas a 95°C. Después de enfriar a la temperatura
ambiente se diluye con agua a 250 ml. El precipitado separado
es filtrado con succión después de la solidificación, es lavado
10 con agua y secado a 50°C. El producto bruto obtenido (12,9 g)
es suspendido en 64,5 ml de etanol y es disuelto por adición
de 29 ml de solución acuosa concentrada de monometilamina. Des-
pués de agitar durante la noche y de enfriar en hielo, se fil-
tra con succión la sal de monometilamina separada, se la disuel
15 ve en 120 ml de agua, se añaden para la decoloración 0,6 g de
carbón activo y la solución, después de filtración, se lleva a
pH 1 por medio de adición de ácido clorhídrico concentrado. Des-
pués de algún tiempo se filtra con succión el precipitado, se
lava con agua y se seca a 50°C. Se obtienen 9,0 g (51% de la teo
20 ría) de di-(3-carboxi-5-N-butirolactamil-2,4,6-triyodo-N-metila-
nilida) de ácido diglicólico de punto de fusión 266-268°C (con
descomposición).

EJEMPLO 15

Preparación de una solución dispuesta para el uso:

25 Di-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-N-metilanilida)
de ácido diglicólico 425,0 g

N-metilglucamina		143,5	g
Sal disódica de ácido etilendiamino-N,N-tetraacético		0,1	g
Agua bidestilada	hasta	1000	ml

5 La solución de sal es preparada de acuerdo con la anterior receta, es ajustada a pH $7,0 \pm 0,2$, es cargada en ampollas de 10 ó 20 ml y es esterilizada. Contenido de yodo: 280 mg/ml.

EJEMPLO 16

Preparación de una solución dispuesta para el uso:

10	Di-(3-carboxi-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-N-metilanilida) de ácido diglicólico	256,0	g
	N-metilglucamina	40,0	g
	Hidróxido de sodio	7,8	g
	Sal disódica de ácido etilendiamino-N,N'-tetraacético	0,1	g
15	Agua bidestilada	hasta	1000 ml

La solución de sal es preparada de acuerdo con la anterior receta, es ajustada a pH $7,0 \pm 0,2$, es cargada en frascos de 100 ml y es esterilizada. Contenido de yodo: 150 mg/ml.

EJEMPLO 17

17,1 g de dimetilamida de ácido 5-metilamino-2,4,6-



triyodo-isoftálico son disueltos en 57 ml de dioxano. Se calienta a 80°C y se añade gota a gota, con agitación, una solución de 2,9 g de dicloruro de ácido diglicólico en 6,8 ml de dioxano en el espacio de 10 minutos. Luego se mantiene la carga a 80°C durante 4 horas. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente se vierte en 300 ml de agua helada, se agita ulteriormente durante 30 minutos, el dioxano se separa por destilación en vacío, se filtra con succión el precipitado separado, se le lava con agua y se le seca a 50°C. El producto bruto obtenido (16 g) es recristalizado en 160 ml de ácido acético glacial con adición de 1,6 g de carbón activo. El producto cristalizado (9,6 g), extraído por agitación con éter y tratado por succión en seco, es recristalizado una vez más de igual modo en ácido acético glacial. Después de extraer por agitación con agua y secar a 50°C se obtienen 5,8 g de di-(3-carboxi-5-dimetilaminocarbonil-2,4,6-triyodo-N-metilanilida) de ácido diglicólico de punto de fusión 261-263°C (con formación de espuma).

EJEMPLO 18

En una solución caliente de 32 g de ácido 3-metilamino-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico en 400 ml de dioxano se incorpora gota a gota, con agitación, una solución de 8 g de cloruro de 3,6,9-trioxaundecandioilo en 10 ml de tolueno y se continúa calentando durante 5 horas más sobre el baño de vapor. Al día siguiente se separan las aguas madres y el residuo se extrae por ebullición con acetona.

Rendimiento: 28,4 g (77% de la teoría) de di-(3-carboxi-5-acetil-



aminometil-2,4,6-triyodo-N-metil-anilida) de ácido 3,6,9-trioxaun
decendioico de punto de fusión 201-221°C (con descomposición).

Para la purificación adicional el ácido es cromatografiado en
forma de solución al 25% de sal amónica sobre una columna con
5 óxido de aluminio. La fracción principal proporciona 21 g (57%
de la teoría) de la antedicha sustancia de punto de fusión:
210-222°C (con descomposición).

EJEMPLO 19

De modo análogo al Ejemplo 18 se hacen reaccionar sobre
10 baño de vapor 30 g de ácido 3-metilamino-5-acetilaminometil-
2,4,6-triyodobenzoico en 350 ml de dioxano con 6 g de cloruro
de 3,6-dioxaoctendioilo. El ácido precipitado (28,6 g) es disuel
to en forma de sal amónica en 150 ml de metanol acuoso al 50%,
es decolorado dos veces (a pH 7 y a pH 4) con carbón y es pre-
15 cipitado con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado hú
medo es disuelto nuevamente como sal amónica en 200 ml de agua,
es tratado con carbón y precipitado.

Rendimiento: 25,2 g (75% de la teoría) de di-(3-carboxi-5-aceti
laminometil-2,4,6-triyodo-N-metilanilida) de ácido 3,6-dioxaoc
20 tandioico de punto de fusión 235-239°C (con descomposición).

-----NOTA-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

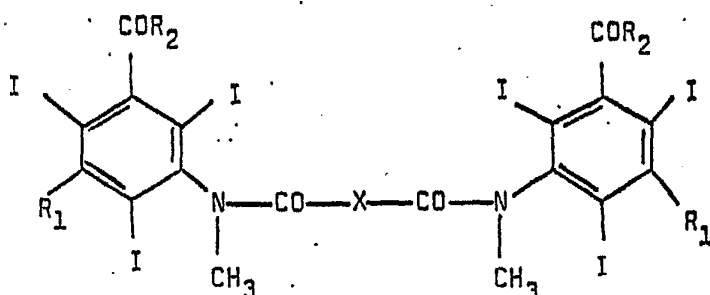
1.- Procedimiento para la preparación de N-metil-anili
das triyodadas de ácido dicarboxílico de la fórmula general I

RR

405770



972



(I)

5

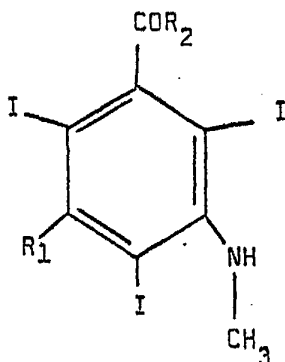
en que R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo carboxilo, N-monoacilamino, N-alcohol-N-acilamino, N,N-diacilamino, N-acilaminometilo, $A \begin{matrix} \diagup \text{CO} \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{matrix} N-$ ó $\begin{matrix} R_3 \\ \diagdown \\ R_4 \end{matrix} N - CO-$, en que

A representa un radical alcoholeno con 2 ó 3 átomos de carbono, que puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno, y R_3 y R_4 son iguales o diferentes y representan átomos de hidrógeno, grupos alcohol o hidroxialcohol inferiores, o R_3 y R_4 juntamente con el átomo de nitrógeno representan un radical heterocíclico, que puede contener otro heteroátomo más; R_2 significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, hidroxialcoxi o alcoxialcoxi inferior; y X significa una cadena hidrocarbonada saturada de 2 a 14 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, que está interrumpida por uno o varios átomos de oxígeno o de azufre, preferiblemente átomos de oxígeno, así como sus sales con bases fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

10

15

20



(II)

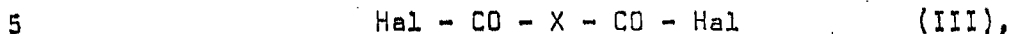
25

Handwritten signature or mark.

405770



en que R₁ tiene los significados indicados en la fórmula I y R₂ representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior o alcoxialcoxi inferior, con un derivado de un ácido dicarboxílico de la fórmula general III



en que X tiene los significados indicados en la fórmula I y Hal representa un átomo de cloro o de bromo, y, dependiendo del significado a fin de cuentas deseado de R₂ en el producto final, eventualmente se saponifican compuestos en que R₂ = halógeno obtenidos primariamente o se transforman con alcoholes, hidroxialcoholes o alcoxialcoholes inferiores en los ésteres de la fórmula I y/o se esterifican compuestos en que R₂ = OH o se transforman en las sales con bases fisiológicamente compatibles.

15 2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-METIL-ANILIDAS TRIYODADAS DE ACIDO DICARBOXILICO".

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

Madrid, 11 de Agosto de 1972

CARLOS VERNER GARCIA

P