

417136



PATENTE DE INVENCION

Q.Z. 536.

417136

Inv. C.: COTC, D // A 614
---------------------------

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

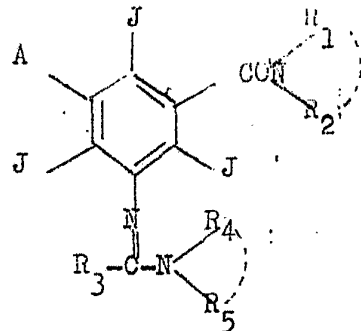
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE  
ACIDOS AMINOBENCENOCARBOXILICOS TRIODADOS.

*Solicitante:* ÖSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT,  
entidad alemana, residente en St. Peter 224, Linz/Do-  
nau, Austria.

El objeto de la presente invención es un pro-  
cedimiento para la obtención de nuevos derivados de áci-  
dos aminobencenocarboxílicos triodados de fórmula ge-  
neral



417136



(I)

5.

10.

15.

20.

25.

30.

en la que A significa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxi-  
 lo o el grupo  $-\text{CON} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ ,  $\text{R}_1$  significa hidrógeno, un resto  
 alquilo o alquenido con un máximo de 4 átomos de carbono, un  
 resto alcoxi con un máximo de 6 átomos de carbono, un resto  
 bencilo o fenilo,  $\text{R}_2$  significa un resto alquilo o alquenido  
 o el resto  $-\text{R}_6-\text{COOH}$ , o los restos  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ , junto con el átomo  
 de nitrógeno, forman un anillo morfolino, piperidino o pirroli-  
 dino,  $\text{R}_3$  significa hidrógeno, un resto alquilo con un máximo de  
 4 átomos de carbono o un resto de ácido alquilencarboxílico  
 con un máximo de 4 átomos de carbono,  $\text{R}_4$  significa hidrógeno  
 o un resto alquilo inferior,  $\text{R}_5$  significa un resto alquilo o  
 alquenido con un máximo de 4 átomos de carbono, un resto alcoxi al-  
 quilo con un máximo de 6 átomos de carbono, un resto bencilo o  
 fenilo, o  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  junto con el nitrógeno forman un anillo pi-  
 rrolidino, piperidino o morfolino, y  $\text{R}_6$  significa un resto alqui-  
 leno de cadena recta o ramificada con un máximo de 5 átomos  
 de carbono, donde en el caso de que  $\text{R}_2$  represente el resto al-  
 quilo o alquenido inferior, bien A significa el grupo carboxi-  
 lo o  $\text{R}_3$  el resto de ácido alquilencarboxílico, sus ésteres de  
 alquilo inferior o sus sales farmacéuticamente compatibles, tra-  
 tándose, debido al carácter anfótero de los compuestos de  
 fórmula I, tanto de las sales con bases inorgánicas u orgánicas

417136



o bien con ácidos inorgánicos u orgánicos.

5. Aquí tienen especial preferencia los compuestos de fórmula I en los cuales  $R_1$  tiene la definición de arriba,  $R_2$  significa metilo, etilo o alilo,  $R_3$  significa el resto de ácido etilen- o  $\alpha$ -metiletilencarboxílico y  $R_4$  y  $R_5$ , en cada caso, significan metilo o etilo, donde A es igual a hidrógeno o aquellos compuestos en los cuales  $R_2$  significa el resto  $-\text{CH}_2-\overset{R_7}{\text{CH}}-\text{COOH}$ , donde  $R_7$  significa hidrógeno, metilo o etilo,  $R_3$  significa hidrógeno, metilo o etilo y  $R_4$  y  $R_5$  significan metilo o juntos con el átomo de nitrógeno el resto morfolino, A representa hidrógeno y  $R_1$  tiene la definición dada en la fórmula I, así como sus ésteres de alquilo inferior y sus sales farmacéuticamente compatibles.

10.

15. Los compuestos de la presente invención son agentes de contraste de rayos X, para hacer visible la vesícula biliar, que se caracterizan por una reducida toxicidad, buena resorcpción y rápida eliminación fuera del cuerpo. Se trata aquí, en la mayoría de los casos, de los así llamados agentes de colecistografía rápida, que en el plazo de 5 horas después de la administración ya se han eliminado en un 80 % y más, de manera que la administración y la radiografía se pueden efectuar en un solo día. Algunos compuestos de este grupo se pueden emplear también como medios de contraste intravenosos, así,

20. por ejemplo, el compuesto ácido N- $\beta$ -(1'-3"-oxapenta-metileno-amino-etiliden-amino)-2,4,6-triodobenzoil- $\beta$ -amino-propiónico con una toxicidad i.v. de 1,75 g/kg se puede administrar tanto como agente de contraste de la vesícula biliar por vía peroral como intravenosa, una combinación que es muy rara. El compuesto muestra después de administración i.v. una concentración

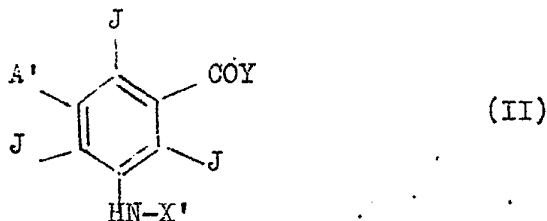
25. máxima en la vesícula biliar de aproximadamente 900 mg-

30.

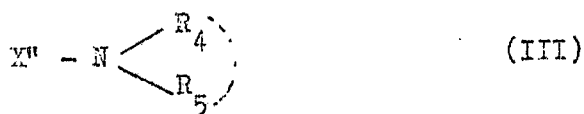


después de administración i.d. de aproximadamente 760 mg-% y en este último de los casos se ha eliminado después de 5 horas en un 79 %. La buena eliminación se debe también al reducido enlace de albumina que en la mayoría de los casos es inferior a un 50 %. Además de este y otros compuestos con agrupación oxapenta-metileno con propiedades favorables, tales como, por ejemplo, el ácido N- $\zeta$ -(1',3''-oxapentametilenamino-etilidenamino)-2',4',6'-triiodobenzoil- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico con una toxicidad i.v. de 1,27 g/kg y una eliminación de un 89 % después de 5 horas son de mencionar los compuestos ácidos N- $\zeta$ -(1'-dimetilamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metil-propiónico, ácido N- $\zeta$ -(1'-dimetilamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil-N-( $\gamma$ '-metoxi-propil)- $\beta$ -amino-propiónico y ácido N- $\zeta$ '-(1'-etilamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil-N-metil- $\beta$ -aminopropiónico, debido a sus buenas propiedades.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I, que se caracteriza porque derivados de ácidos aminobencenocarboxílicos triiodados de fórmula general



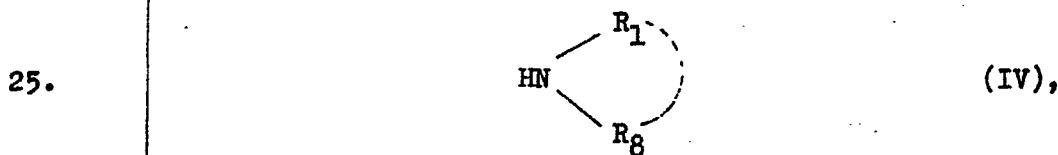
se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general



417136



- donde, en la fórmula II, Y significa un átomo de halógeno o el resto  $-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ , A' significa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo carboxilo esterizado por alcoholes alifáticos, un grupo cloruro de ácido o el grupo  $-CON \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ , donde  $R_2$  significa un resto alquilo inferior o alquenoilo, los restos  $R_6.COOH$  ó  $R_6.COO$  alquilo, o  $R_8$  junto con  $R_1$  y N, forman un resto morfolino, piperidino o pirrolidino, y en las fórmulas II y III uno de los restos X' y X'' está definido como hidrógeno, el otro como el resto  $-COR_9$ , donde  $R_9$  significa hidrógeno, un resto alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, un resto ácido alquilencarboxílico con un máximo de 4 átomos de carbono, o un resto de alquilencarboxilato de alquilo inferior, donde el componente ácido contienen como máximo 4 átomos de carbono, estando en las fórmulas II y III  $R_1, R_4, R_5$  y  $R_6$  definidos como en la fórmula I y, en el caso de que  $R_8$  signifique un resto alquilo inferior o alquenoilo, bién A' significa un grupo carboxilo o su éster de alquilo o  $R_9$  significa un resto alquilo sustituido por un grupo carboxi o carboalcoxi, como mínimo con 1 mol de haluros del fósforo pentavalente, preferentemente en un disolvente orgánico indiferente, en los compuestos obtenidos o bién en sus hidrecloruros, los grupos de cloruro de ácido existentes en el núcleo aromático se hacen reaccionar a continuación con aminas de fórmula



donde  $R_1$  y  $R_8$  tienen la definición de arriba y los grupos éster existentes, si se desea, se saponifican.

30. Los productos de procedimiento así obtenidos se pueden



aislar como compuesto anfótero libre, como ésteres o como sales, tanto con bases como también con ácidos.

El procedimiento se puede realizar en dos variantes esenciales. Según una de las variantes se hacen reaccionar los

5. compuestos de fórmula II, donde X' significa un átomo de hidrógeno, esto es, el cloruro 3-amino-2,4,6-triidobenzoílico o las amidas de ácido 3-amino-2,4,6-triidobenzoico derivadas del anterior, con amidas de ácido de fórmula III, donde por lo tanto X'' significa el resto  $R_2CO-$ .

10. La temperatura de reacción puede ascender aquí entre 20 y 100°C, acelerando una temperatura más elevada la reacción. Convenientemente se trabaja aquí en un disolvente adecuado, tal como tolueno, cloroformo, éter, éster acético o dioxano. También la amida de fórmula III, que deberá encontrarse entonces en exceso, puede servir como disolvente. Como haluro del

15. fósforo se emplea en este caso preferentemente el  $POCl_3$  que convenientemente se emplea en una cantidad de como mínimo 1 mol de  $POCl_3$  por mol del compuesto de fórmula II.

20. Pero el grupo amida de ácido puede estar también enlazado al núcleo bencénico y efectuarse la reacción con una amina de fórmula III ( $X'' = H$ ). En esta variante del procedimiento se recomienda trabajar a temperatura ambiente y en presencia de como mínimo 1 mol de pentacloruro de fósforo por mol del compuesto de fórmula II, habiéndose acreditado especialmente, como disolventes, los hidrocarburos clorados.

25.

El producto de la reacción de ambas variantes del procedimiento se puede aislar tanto en forma de hidrocioruro como de base, esta última liberada por alcalinación de la solución de reacción. Si Y en la fórmula II es un átomo de halógeno, el

30. grupo cloruro de ácido se ha de transformar a continuación en el

grupo amida, lo que es fácilmente posible por reacción con las aminas correspondientes. Si A' en la fórmula I es también un grupo cloruro de ácido entonces éste se transforma simultáneamente en el grupo amida, lo que se ha de tener en consideración al dimensionar la cantidad de la amina de fórmula IV.

5.

Los grupos éster existentes en la molécula se pueden saponificar entonces en la forma usual. Los compuestos obtenidos se pueden separar de la solución de saponificación, en la mayoría de los casos alcalina, como sales de los ácidos o como ácidos libres. Pero también se pueden aislar como sales con ácidos. Especialmente favorable se desarrolla la obtención de los ácidos carboxílicos libres de fórmula I si la solución acuosa de la sal de estos ácidos carboxílicos de fórmula I o también las sales de estos compuestos con ácidos, se ajustan mediante ácidos o bases al pH propio del ácido amidincarboxílico libre.

10.

15.

Estos se precipitan entonces en la mayoría de los casos como productos amorfos y, en caso necesario, se pueden purificar por recristalización. Los puntos de fusión de los productos amorfos no son característicos.

20.

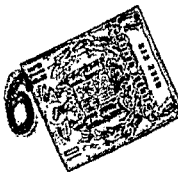
Como sales adecuadas de los compuestos de la presente invención se ofrecen ante todo las sales del sodio, litio y amonio, las sales de los metales alcalino-térreos y las sales de las bases orgánicas no tóxicas, tales como glucosamina, metilglucosamina, etanolamina, dietanolamina, glucamina y metilglucamina.

25.

Como sales de las amidinas, también de los ésteres, se emplean por ejemplo, los clorohidratos, sulfatos, acetatos, fumaratos, succinatos y tartratos.

30.

Debido a la estructura se pueden presentar isomerías. Los distintos isómeros pueden ser tan estables que se puedan



aislar en forma pura. Estos isómeros son asimismo objeto de la presente invención.

5. Los compuestos de fórmulas II, III y IV son conocidos y se obtienen según métodos descritos en la literatura. En relación con esto se hace referencia a las patentes austriacas nº 209.895 y 224.264 así como a las patentes alemanas nº 1.117.135 y 1.082.368.

En los ejemplos a continuación se explica con más detalle la obtención de los compuestos de la presente invención.

10. Ejemplo 1

Se disuelven 133,3 g de cloruro 3-amino-2,4,6-triiodo-benzofílico en tolueno, se agregan 37,5 cc de dimetilformamida y 31,3 cc de  $POCl_3$  y a continuación se hierve la solución durante una hora bajo reflujo. El hidrocioruro del cloruro 3-dimetilamino-metilenimino-2,4,6-triiodobenzofílico, que así se obtiene, se separa por succión, después de enfriar, y se lava con éter. Este producto se recubre entonces con éter, se agrega agua y enfriando con hielo y bajo buena agitación se gotean 250 cc de un NaOH 4-n. Después de separar la capa etérica se lava ésta con agua de hielo, se seca sobre NaCl y se evapora. El residuo de evaporación oleinoso se disuelve en ciclohexano caliente, se trata con carbón activo y la solución se filtra hasta estar clara. Al enfriar lentamente cristalizan de ella 123,37 g de cloruro 3-dimetilaminometilenamino-2,4,6-triiodobenzofílico, amarillo, del p.f. 100 - 105°C.

25. Se disuelven 58,5 g del cloruro de ácido obtenido en cloroformo y se agrega una solución de 30,0 g de N-alil-β-aminopropionato de metilo en cloroformo. La mezcla de reacción se hierve aún durante dos horas bajo reflujo, entonces se lava la solución con agua, ácido tartárico al 5 % y solución de

417136



5.  $K_2CO_3$ , se seca sobre  $CaCl_2$  y se evapora. Se disuelve el residuo en caliente en metanol, cristalizan 30,0 g de N-(3-dimetilaminometilenamino-2,4,6-triidobenzoil)-N-alil- $\beta$ -aminopropionato de metilo del p.f. 86 - 98°C, al concentrar por evaporación la lejía madre a un tercio otros 22,0 g del p.f. 85 - 100°C.

10. Se saponifican 25 g del éster en NaOH acuoso, en exceso a 80°C, se filtra la solución obtenida hasta estar clara y se ajusta en frío con HCl a un pH de 6. Se frota el precipitado amorfo bajo agua de hielo, se separa por succión y se seca en el secador. El rendimiento asciende a 22,0 g de ácido N-(3-dimetilaminometilenamino-2,4,6-triidobenzoil)-N-alil- $\beta$ -aminopropiónico amorfo. P.f. 94 - 106°C.

Ejemplo 2

15. Se disuelven 6,76 g de N-(3-amino-2,4,6-triidobenzoil)-N-fenil- $\beta$ -aminopropionato de metilo en tolueno absoluto y después de agregar 1,5 cc de dimetilformamida y 1,25 cc de  $POCl_3$  se hierve durante 1 hora. El aceite, así precipitado, se separa después de enfriar, se disuelve en metanol y se vuelve a precipitar con éter. Al frotar con éter se presenta cristalización.

20. Rendimiento: 6,2 g de hidrocioruro marrón del N-(3-dimetilaminometilenamino-2,4,6-triidobenzoil)-N-fenil- $\beta$ -aminopropionato de metilo, p.f. 130 - 135°C. Mediante tratamiento con  $NaHCO_3$  en exceso se obtiene de éste la base estérica con un p.f. de 70 - 77°C que en igual forma como en el ejemplo 1 se puede saponificar con lejía acuosa. El punto de fusión del ácido N-(3-dimetilaminometilenamino-2,4,6-triidobenzoil)-N-fenil- $\beta$ -aminopropiónico, amorfo, es de 92 - 116°C.

Ejemplo 3

30. Se disuelven 18,0 g del cloruro de ácido obtenido según el ejemplo 1 en cloroformo y se agregan 9,5 g de  $\xi$ -amino-



- capronato de metilo, disueltos en cloroformo. Se calienta la mezcla de reacción hasta hervir. Se sigue hirviendo durante 90 minutos y después se lava la solución clorofórmica con agua, solución acuosa de ácido tartárico y solución de  $K_2CO_3$ , se seca con  $CaCl_2$  y se evapora. El residuo de la evaporación se disuelve en caliente en metanol y se filtra hasta estar claro. De la solución cristalizan 14,0 g de N-(3-dimetilaminometileno-2,4,6-triodobenzoil)- $\epsilon$ -aminocapronato de metilo, p.f. 139 - 142°C, al concentrar la lejía madre cristalizan otros 6,2 g del mismo producto del p.f. 128 - 140°C. Para la saponificación se suspenden 18,0 g de este éster en NaOH 2-a y se hierve hasta que se haya disuelto totalmente. Después de filtrar se ajusta con HCl diluido a un pH de 5, con lo que el ácido se obtiene en forma oleaginosa y solidifica al enfriar con agua de hielo. Después de separar por succión y secar en el secador se obtienen 12,0 g de ácido N-(3-dimetilaminometileno-2,4,6-triodobenzoil)- $\epsilon$ -aminocaprónico, amorfo, del p.f. 90 - 100°C.

#### Ejemplo 4

- Se disuelven 213,2 g de cloruro 3-amino-2,4,6-triodobenzóico en cloroformo, 174 g de dimetilacetamida y en 20 minutos se gotean 152 g de  $POCl_3$ , calentándose la mezcla hasta hervir. Se sigue hirviendo durante 8 horas y, después de enfriar, el cristalizado obtenido se separa por succión. Los cristales se suspenden en éter y se agitan con NaOH diluido, enfriado con hielo, hasta que todo se haya disuelto. Al concentrar la fase etérica secada con  $Na_2SO_4$  cristalizan 127,0 g de cloruro 3-(1'-dimetilaminoetilidenamino)-2,4,6-triodobenzóico del p.f. 127 - 130°C.

- Se disuelven 39,13 g de este cloruro de ácido en cloroformo, se gotean 25,0 g de N-(3-metoxipropil)- $\beta$ -aminopro-



- propionato de metilo con lo que se presenta calentamiento, y la mezcla de reacción se hierve durante 40 minutos. La solución enfriada se lava con agua y solución de  $\text{KHCO}_3$ , se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora. El resto de la evaporación se hierve con  $\text{NaOH}$  metanólico 0,7-n hasta saponificar totalmente y a continuación se separa el disolvente por destilación. El residuo se disuelve en agua y el ácido se precipita con ácido acético glacial, se separa por succión y se seca en vacío. Se obtienen 16,8 g de ácido N- $\beta$ -(1'-dimetilamino-etilidenamino)-2,4,6-triodobenzoil- $\gamma$ -N-( $\gamma$ '-metoxipropil)- $\beta$ -aminopropionico, amorfo, del p.f. 90 - 110°C.

#### Ejemplo 5

- Se disuelven 213,2 g de cloruro 3-amino-2,4,6-triodobenzoílico en cloroformo, 135 g de acetilánilida y después, en el plazo de 15 minutos, 153 g de  $\text{POCl}_3$  y la solución se hierve durante 8 horas. Después de enfriar se separa por succión el cristalizado obtenido. Los cristales se suspenden en cloroformo y después se mezcla bajo agitación con  $\text{NaOH}$  diluido frío con lo que se forma una solución. Se separa la fase clorofórmica, se lava con agua, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra por evaporación, cristalizando así 220 g de cloruro 3'-(1'-fenilamino-etilidenamino)-2,4,6-triodobenzoílico del p.f. 172- 178°C.

- Se disuelven 52,0 g del cloruro de ácido en cloroformo y se agregan 26,0 g de N-metil- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropionato de metilo. Terminada la reacción exotérmica se hierve la solución durante 10 minutos, después se lava con agua y solución de  $\text{KHCO}_3$ , se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora. El resto de la evaporación se hierve en  $\text{NaOH}$  metanólico aproximadamente 1-n hasta la total saponificación.

- Después de separar el disolvente por destilación se



5. recoge el residuo en agua y se mezcla con ácido acético glacial hasta la total precipitación del ácido. Se separa por succión y el precipitado se seca. El rendimiento asciende a 56,0 g de ácido N- $\overline{3}$ -(1'-fenilamino-etilidenamino)-2,4,6-triodobenzoil $\overline{7}$ -N-metil- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico, amorfo, del p.f. 142 - 166°C.

Ejemplo 6

10. Se disuelven 53,3 g de cloruro 3-amino-2,4,6-triodobenzoílico en cloroformo, se mezclan con 39 g de N-acetilmorfolina y 45 g de POCl<sub>3</sub> y se hierve durante 6 horas. Después de enfriar se separa por succión el cristalizado obtenido, se lava con cloroformo y se seca. Se obtienen 61,0 g de hidrocloruro del cloruro 3-(1'-3"-oxapentametilnamino-etilidenamino)-2,4,6-triodobenzoílico del p.f. a partir de 240°C bajo descomposición.

15.

20. 27,2 g de este producto se suspenden en cloroformo, mediante adición de trietilamina se libera la fase amidínica y esta se hace reaccionar con 12,0 g de  $\beta$ -aminopropionato de etilo. Terminada la reacción se hierve el producto de reacción aún durante 15 minutos, la solución clorofórmica obtenida se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora. El resto de evaporación se hierve bajo reflujo con NaOH acuoso metánolico aproximadamente 0,6-n para la saponificación. Después de separar el disolvente por destilación se recoge en agua, se precipita el ácido formado con ácido acético glacial, se separa por succión y se seca. Se obtienen 24,8 g de ácido N- $\overline{3}$ -(1'-3"-oxapentametilnamino-etilidenamino)-2,4,6-triodobenzoil $\overline{7}$ - $\beta$ -amino-propiónico, amorfo, del p.f. 133 - 145°C.

25.

Ejemplo 7

30. Se suspenden 27,2 g de hidrocloruro de cloruro de áci-



do, obtenido según el ejemplo 6, en cloroformo, se agrega trietilamina para liberar la amidina y 11,7 g de  $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropionato de metilo y la solución se hierve durante 20 minutos. La elaboración, saponificación y precipitación del producto final se efectúa en igual forma como en el ejemplo 6.

5.

Se obtienen así 25,5 g de ácido N- $\int$  $\bar{3}$ -(1'-3"-oxapentametilnamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil $\int$ - $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico, amerfo, del p.f. 131 - 148°C. De éster acético cristaliza el ácido con un punto de fusión de 291-294°C.

10.

Si la solución clorofórmica de la reacción del cloruro de ácido con aminocarbonato se lava con lejía, se evapora y se recoge en metanol, cristaliza el éster de metilo del ácido N- $\int$  $\bar{3}$ -(1'-3"-oxapentametilnamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil $\int$ - $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico del p.f. 166-172°C.

15.

Se disuelven 35,0 g de ácido N- $\int$  $\bar{3}$ -(1'-3"-oxapentametilnamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil $\int$ - $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico, en caliente, en 250 cc de agua después de agregar 25 cc de HCl 4-n. Al enfriar cristaliza la sa. Después de separar por succión y se secar se obtienen 32,0 g de hidroclo-

20.

ruro del ácido N- $\int$  $\bar{3}$ -(1'-3"-oxapentametilnamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil $\int$ - $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico que, a partir de 235°C, comienza lentamente a fundir, a partir de 255°C se descompone.

Ejemplo 8

25.

Se disuelven 32,8 g de N-(3-acetilamino-2,4,6-triiodobenzoil)- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropionato de metilo en cloruro metilénico y se agregan 13,35 g de PCl<sub>5</sub>. Esta suspensión se agita durante 17 horas con lo que los productos de reacción se disuelven lentamente, bajo enfriamiento con hielo se agrega

30.

entonces morfolina hasta que la reacción se mantenga alcalina.



Después de reposar durante unas 45 horas a temperatura ambiente se separa por succión el cristalizado obtenido y el filtrado se lava con agua, se seca y se evapora. El resto de la evaporación, 43,5 g de aceite claro, se saponifica como en

5. los ensayos anteriores en NaOH acuoso-metanólico y de la solución acuosa se precipita con HCl el ácido N- $\beta$ -(1'-3"-oxapentametileno- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico)-2,4,6-triodobenzoil- $\gamma$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico. Rendimiento 15,8 g; el producto es idéntico al compuesto obtenido según el ejemplo 7.

10. Ejemplo 9

Se disuelven 24,0 g de N-(3-amino-2,4,6-triodobenzoil)-aminoacetato de etilo en cloroformo, se agregan 6,2 g de N-acetilmorfolina y 7,4 g de POCl<sub>3</sub> y se hierve la solución durante 5 horas. Después de reposar durante la noche se separa por succión y el cristalizado aún húmedo se disuelve en

15. metanol, se hierve y se agrega NaOH acuoso hasta la total saponificación. Se separa entonces el disolvente por destilación, se filtra hasta estar claro y con HCl diluido se ajusta a un pH de 5. El ácido amorfo, así precipitado, se hace cristalizar mediante ligero calentamiento, se separa por succión en frío

20. y se seca a 110°C. El rendimiento asciende a 12,5 g de ácido N- $\beta$ -(1'-3"-oxapentametileno- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico)-2,4,6-triodobenzoil- $\gamma$ -aminoacético del p.f. 265 - 270°C (descomposición).

Ejemplo 10

25. Se disuelven 21,32 g de cloruro 3-amino-2,4,6-triodobenzóilico en cloroformo, se mezcla con 17,2 g de N-propionilmorfolina y 18,0 g de POCl<sub>3</sub> y se hierve durante 5 horas. Después de enfriar se separa por succión el cristalizado obtenido, se lava con cloroformo y se seca. Se obtienen 23,4 g de

30. hidrocioruro de cloruro 3-(1'-3"-oxapentametileno-propil)de



namino)-2,4,6-triiodobenzoílico. La base amidina se obtiene análogo al ejemplo 4 y muestra un punto de fusión de 147 - 151°C.

5. Se suspenden 27,80 g del hidrocloreuro del cloruro de ácido en cloroformo, para la liberación de la base de amidina se mezcla con trietilamina y a continuación con 12,0 g de  $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropionato de metilo y se hierve el producto de reacción durante 30 minutos. Después de enfriar se lava la solución de reacción con agua y HCl diluido, se seca sobre
10.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora. El resto de la evaporación se calienta con NaOH acuoso-metanólico hasta la saponificación total. Después de separar el disolvente por destilación se recoge en agua, se filtra hasta estar claro, el ácido se precipita con ácido acético glacial y se separa por succión. Después del
15. tratamiento con agua y secado en vacío se obtienen 25,6 g de ácido N- $\beta$ -(1'-3"-oxapentametileno-propilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil]- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico, amorfo, del p.f. 130 - 145°C.

Ejemplo 11

20. Se disuelven 53,3 g de cloruro 3-amino-2,4,6-triiodobenzoílico en cloroformo, se mezcla con 48 g de monometiléster de dimetilamina de ácido succínico y 45 g de  $\text{POCl}_3$  y se hierve durante 7 horas. Después se vierte la solución sobre hielo, se separa la fase clorofórmica, se lava con NaOH diluido y
25. agua, se seca y se evapora. El resto de la evaporación se recoge en éter, la parte insoluble (10,4 g) se separan por succión y la solución se evapora hasta sequedad. Se obtienen 45,2 g de 3-(3'-cloroformil-2',4',6'-triiodoanilina)-3-dimetilamino-propiliden-(3)-carboxilato de metilo, en forma oleaginosa, que
30. se puede seguir reaccionando directamente.



5. Se disuelve en cloruro de ácido en bruto en cloroformo, se introduce metilamina en exceso y el material de reacción se hierve durante 10 minutos. A continuación se lava con agua, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora. El resto de la evaporación se saponifica en NaOH acuoso-metanólico bajo el calor de ebullición, el metanol se separa por destilación, se diluye con agua y después de filtrar hasta estar claro el ácido se libera con ácido acético glacial. Al calentar se vuelve cristalino el precipitado inicialmente amorfo. El cristalizado se separa por succión y se hierve con metanol. Rendimiento 16,9 g de ácido 3-(3'-N-metil-carbamil-2',4',6'-triodoanilino)-3-dimetilamino-propiliden-(3)-carboxílico del p.f. 264 - 268°C.

Ejemplo 12

15. Se disuelven 53,3 g de cloruro 3-amino-2,4,6-triodo-benzoílico en cloroformo, se agregan 37,8 g de monometiléter de morfolido de ácido succínico y 30,6 g de  $\text{POCl}_3$  y se hierve la solución durante 6 horas. Después de reposar durante la noche se separa por succión el cristalizado precipitado, se lava con cloroformo y se seca. El rendimiento asciende a 24,5 g de hidrocloreuro del 3-(3'-cloroformil-2',4',6'-triodoanilino)-3-(3"-oxapentametilnamino)-propiliden-(3)-carboxilato de metilo. La base de amidinaque, se obtiene como en el ejemplo 4, muestra un punto de fusión de 132 - 134°C.

25. Se suspenden 14,9 g del hidrocloreuro del cloruro de ácido en cloroformo, se introduce metilamina en exceso y la solución se hierve durante 10 minutos. Después de enfriar se lava con agua y ácido acético diluido, la fase cloroformica se seca y se evapora. El resto de la evaporación se hierve con NaOH acuoso-metanólico hasta la total saponificación, por evaporación se retira el disolvente y el residuo se recoge en
- 30.



5. agua. El ácido se libera bajo el calor de ebullición con ácido acético glacial. Se precipita en forma cristalina, se separa por succión y se seca. Rendimiento 11,0 g de ácido 3-(3'-N-metil-carbamil-2',4',6'-triiodoanilino)-3-(3"-oxapentametenamino)-propiliden-(3)-carboxílico del p.f. 265 - 270°C.

Ejemplo 13

10. Se suspenden 22,8 g de ácido 3-amino-5-N-metilcarbamil-2,4,6-triiodobenzoico en dioxano, se mezcla con 25 cc de dimetilformamida y 25 cc de POCl<sub>3</sub> y se hierve durante 90 minutos. Después se evapora el producto de reacción en vacío hasta sequedad y el residuo se mezcla cuidadosamente con 200 cc de agua. El cristalizado que se obtiene se separa por succión, se disuelve en agua mediante adición de NaOH, se filtra hasta estar claro y se vuelve a precipitar con HCl diluido.

15. Se obtienen 23,5 g de clorhidrato de ácido 3-dimetilaminometilenamino-5-N-metilcarbamil-2,4,6-triiodobenzoico del p.f. a partir de 300°C bajo descomposición.

Ejemplo 14

20. Se suspenden 53,1 g de cloruro 3-amino-5-N-metilcarbamil-2,4,6-triiodobenzoílico en cloroformo, se agregan 52,2 g de dimetilacetamida y 121,8 g de POCl<sub>3</sub> y se hierve la solución durante 4,5 horas. Después de enfriar se separa por succión el producto obtenido, se suspende en cloroformo, mediante adición de trietilamina se disuelve. La solución cloroformo se separa, se lava con agua, se seca sobre NaCl y se evapora. El residuo de la evaporación se cristaliza en éter y da 18,3 g de cloruro 3-(1'-dimetilamino-etilidenamino)-5-N-metilcarbamil-2,4,6-triiodobenzoílico del p.f. 235°C bajo descomposición.

30. Se disuelven 17,1 g de este cloruro de ácido en cloroformo, se mezcla con 11,6 g de β-amino-α-metil-propionato



417136

- de metilo y se hierve durante 1 hora. La solución de reacción se lava con agua, se seca y se evapora. El resto de la evaporación se saponifica mediante hervor con NaOH acuoso-metanílica en exceso. Después de separar el disolvente por destilación se disuelve en agua, se filtra hasta estar claro y se acidifica con HCl 4-n. De la solución cristalizan lentamente 6,3 g de hidrocioruro del ácido N-(3-(1'-dimetilamino-etilidenamino)-5-N-metilcarbamil-2,4,6-triiodobenzoil)-β-amino-α-metilpropiónico del p.f. 266 - 273°C.

10. Ejemplo 15

- Se disuelven 6,14 g de ácido N-(3-amino-2,4,6-triiodobenzoil)-N-metil-β-aminopropiónico en cloroformo mediante adición de 1,5 g de dimetilformamida y 3,0 g de POCl<sub>3</sub> y calentamiento. Al hervir (90 minutos) se separa un producto de reacción oleaginoso que, después de enfriar y separar el disolvente por decantación, se disuelve en NaOH acuoso diluido. Después de filtrar hasta estar claro se precipitan, al acidificar con HCl diluido a un pH de 5, 3,7 g de ácido N-(3-dimetilamino-metilenamino-2,4,6-triiodobenzoil)-N-etil-β-amino-propiónico del p.f. 105 - 125°C.

20. En forma análoga a los ejemplos anteriores se obtienen los compuestos siguientes:

Acido N-(3-dimetilaminp-metilenamino-2,4,6-triiodobenzoil)-aminoacético,

25. p.f. 256 - 259°C;

Acido N-(3-dimetilamino-metilenamino-2,4,6-triiodobenzoil)-N-metilaminoacético,

p.f. 135 - 140°C;

30. Acido N-(3-dimetilamino-metilenamino-2,4,6-triiodobenzoil)-β-amino-propiónico,

p.f. 208 - 214°C;



- Acido N-(3-dimetilamino-metilenamino-2,4,6-triiodobenzoil)-N-metil- $\beta$ -aminopropiónico,

p.f. 138 - 150°C;
- 5. Acido N-(3-dimetilamino-metilenamino-2,4,6-triiodobenzoil)-N-isopropil- $\beta$ -aminopropiónico,

p.f. 125 - 135°C;
- Acido N-(3-dimetilamino-metilenamino-2,4,6-triiodobenzoil)-N-( $\gamma'$ -metoxipropil)- $\beta$ -aminopropiónico,

p.f. 158 - 164°C;
- 10. Acido N-(3-dimetilamino-metilenamino-2,4,6-triiodobenzoil)-( $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico,

p.f. 110 - 125°C;
- Acido N- $\overline{\beta}$ -(3'-oxapenametilnaminometilenamino)-2,4,6-triiodobenzoil- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metil-propiónico,

p.f. 123 - 140°C;
- 15. Acido N- $\overline{\beta}$ -(1'-etilamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil- $\overline{\beta}$ -N-metil- $\beta$ -aminopropiónico,

p.f. 133 - 149°C;
- Acido N- $\overline{\beta}$ -(1'-etilamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil- $\overline{\beta}$ -N-alil- $\beta$ -aminopropiónico,

p.f. 122 - 139°C;
- 20. Acido N- $\overline{\beta}$ -(1'-etilamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil- $\overline{\beta}$ - $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico,

p.f. 148 - 157°C;
- 25. Acido N- $\overline{\beta}$ -(1'-dimetilamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil- $\overline{\beta}$ -N-alil- $\beta$ -aminopropiónico,

p.f. 199 - 200°C;
- Acido N- $\overline{\beta}$ -(1'-dimetilamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil- $\overline{\beta}$ - $\beta$ -amino- $\alpha$ -metil-propiónico,

p.f. 159 - 166°C;
- 30.

417136



- Acido N- $\zeta$ -(1'-dimetilamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil  
-N-metil- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metil-propiónico,  
p.f. 181 - 187°C;
5. Acido N- $\zeta$ -(1'- $\gamma$ '-metoxipropilamino-etilidenamino)-2,4,6-trii-  
odobenzoil- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metil-propiónico,  
p.f. 120 - 135°C;
- Acido N- $\zeta$ -(1'-fenilamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil-  
N-alil- $\beta$ -aminopropiónico,  
p.f. 135 - 146°C;
10. Acido N- $\zeta$ -(1'-fenilamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil-  
N-(3"-metoxipropil)- $\beta$ -amino-propiónico,  
p.f. 120 - 131°C;
- Acido N- $\zeta$ -(1'-fenilamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil-  
 $\beta$ -amino- $\alpha$ -metil-propiónico,  
p.f. 153 - 180°C;
15. Acido N- $\zeta$ -(1'-pentametilnamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodo-  
benzoil-N-alil- $\beta$ -aminopropiónico,  
p.f. 148 - 158°C;
- Acido N- $\zeta$ -(1'-pentametilnamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodo-  
benzoil-N-( $\gamma$ '-metoxipropil)- $\beta$ -aminopropiónico,  
p.f. 87 - 120°C;
20. Acido N- $\zeta$ -(1'-3"-oxapentametilnamino-etilidenamino)-2,4,6-trii-  
odobenzoil-N-metil- $\beta$ -amino-propiónico,  
p.f. 154 - 158°C;
25. Acido N- $\zeta$ -(1'-3"-oxapentametilnamino-etilidenamino)-2,4,6-  
triiodobenzoil-N-etil- $\beta$ -amino-propiónico,  
p.f. 130 - 138°C;
- Acido N- $\zeta$ -(1'-3"-oxapentametilnamino-etilidenamino)-2,4,6-  
triiodobenzoil-N-alil- $\beta$ -amino-propiónico,  
p.f. 120 - 128°C;
- 30.



- Acido N- $\sqrt[3]{3}$ -(1'-3"-oxapentametileno-amino-etilideno-amino)-2,4,6-triodobenzoil $\sqrt[7]{7}$ -N-isopropil- $\beta$ -amino-propiónico,  
p.f. 140 - 152°C;
5. Acido N- $\sqrt[3]{3}$ -(1'-3"-oxapentametileno-amino-etilideno-amino)-2,4,6-triodobenzoil $\sqrt[7]{7}$ -N-( $\gamma$ '-metoxipropil- $\beta$ -amino-propiónico,  
p.f. 109 - 115°C;
- Acido N- $\sqrt[3]{3}$ -(1'-3"-oxapentametileno-amino-etilideno-amino)-2,4,6-triodobenzoil $\sqrt[7]{7}$ -N-bencil- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metil-propiónico,  
p.f. 191 - 196°C;
10. Acido N- $\sqrt[3]{3}$ -(1'-3"-oxapentametileno-amino-etilideno-amino)-2,4,6-triodobenzoil $\sqrt[7]{7}$ -N-propil- $\beta$ -amino-butírico,  
p.f. 125 - 155°C;
- Acido N- $\sqrt[3]{3}$ -(1'-3"-oxapentametileno-amino-etilideno-amino)-2,4,6-triodobenzoil $\sqrt[7]{7}$ - $\beta$ -amino- $\alpha$ -etilpropiónico,  
p.f. 125 - 130°C;
15. Acido N- $\sqrt[3]{3}$ -(1'-dietilamino-propilideno-amino)-2,4,6-triodobenzoil $\sqrt[7]{7}$ -N-metil- $\beta$ -amino-propiónico,  
p.f. 80 - 115°C;
- Acido N- $\sqrt[3]{3}$ -(1'-dietilamino-propilideno-amino)-2,4,6-triodobenzoil $\sqrt[7]{7}$ -N-( $\gamma$ '-metoxipropil)- $\beta$ -aminopropiónico,  
producto pegajoso;
20. Acido N- $\sqrt[3]{3}$ -(1'-dietilamino-propilideno-amino)-2,4,6-triodobenzoil $\sqrt[7]{7}$ -N-alil- $\beta$ -amino-propiónico,  
p.f. 93 - 105°C;
25. Acido N- $\sqrt[3]{3}$ -(1'-dietilamino-propilideno-amino)-2,4,6-triodobenzoil $\sqrt[7]{7}$ - $\beta$ -amino- $\alpha$ -metil-propiónico,  
p.f. 113 - 123°C;
- Acido N- $\sqrt[3]{3}$ -(1'-dietilamino-propilideno-amino)-2,4,6-triodobenzoil $\sqrt[7]{7}$ -N-metil- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metil-propiónico,  
p.f. 105 - 115°C;
- 30.



- Acido N- $\int_3$ -(1'-3''-oxapentametileno-amino-propilideno-amino)-2,4,6-triodobenzoil- $\int_7$ -N-metil- $\beta$ -amino-propiónico,  
p.f. 114 - 125°C;
5. Acido N- $\int_3$ -(1'-3''-oxapentametileno-amino-propilideno-amino)-2,4,6-triodobenzoil- $\int_7$ -N-etil- $\beta$ -amino-propiónico,  
p.f. 110 - 125°C;
- Acido N- $\int_3$ -(1'-3''-oxapentametileno-amino-propilideno-amino)-2,4,6-triodobenzoil- $\int_7$ -N-alil- $\beta$ -amino-propiónico,  
p.f. 110 - 125°C;
10. Acido N- $\int_3$ -(1'-3''-oxapentametileno-amino-propilideno-amino)-2,4,6-triodobenzoil- $\int_7$ -N-metil- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metil-propiónico,  
p.f. 128 - 140°C;
- Acido 3-(3'-N-alil-carbamil-2',4',6'-triodoanilino)-3-metilamino-propilideno-(3)-carboxílico,  
p.f. 125 - 134°C;
15. Acido 3-(3'-N-metil-carbamil-2',4',6'-triodoanilino)-3-dietilamino-propilideno-(3)-carboxílico,  
p.f. 209 - 213°C;
- Acido 3-(3'-N-etil-carbamil-2',4',6'-triodoanilino)-3-dietilamino-propilideno-(3)-carboxílico,  
p.f. 118 - 128°C;
20. Acido 3-(3'-N-alil-carbamil-2',4',6'-triodoanilino)-3-dietilamino-propilideno-(3)-carboxílico,  
p.f. 109 - 130°C;
- Acido 3- $\int_3$ '-(3''-oxapentametileno-carbamil)-2',4',6'-triodoanilino- $\int_7$ -3-dietilamino-propilideno-(3)-carboxílico,  
p.f. 142 - 150°C;
25. Acido 3- $\int_3$ '-(3''-oxapentametileno-carbamil)-2',4',6'-triodoanilino- $\int_7$ -3-(3''-oxapentametileno-amino)-propilideno-(3)-carboxílico,  
p.f. 145 - 155°C;
- 30.

417136



Hidrocioruro del ácido 3-(1'-dimetilamino-etilidenamino)-5-N-metilcarbamil-2,4,6-triiodobenzoico,

p.f. 243 - 249°C descomposición;

5. Acido N- $\int$ 3-(1'-3"-oxapentametilenoamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil $\int$ - $\beta$ -aminobutírico,

p.f. 140 - 150°C;

Acido N- $\int$ 3-(1'-3"-oxapentametilenoamino-2'-metil-propilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil $\int$ - $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico,

p.f. 110 - 125°C;

10. Acido N- $\int$ 3-(1'-3"-oxapentametilenoamino-2'-metil-propilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil $\int$ -N- $\gamma$ -metoxipropil-propiónico,

p.f. 85 - 100°C; y

Acido N- $\int$ 3-(1'-metilamino-etilidenamino)-2,4,6-triiodobenzoil $\int$ - $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico,

15.

p.f. 165 - 183°C.

Mediante tratamiento con hidróxidos alcalinos o soluciones de aminas orgánicas se pueden transformar los ácidos en las sales correspondientes. Las sales se aíslan mediante evaporación como producto amorfo, por cristalización en disolventes adecuados tales como agua o alcoholes, o por precipitación, mediante disolventes, de sus soluciones.

20.

Por ejemplo, la sal Na del ácido N-(3-dimetilamino-metilenoamino-2,4,6-triiodobenzoil)-aminoacético se puede precipitar de la solución acuosa mediante acetona; p.f. 190 -

25.

207°C.

N O T A

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

30.



su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 21 de Julio de 1972, bajo el número P 22 35

935.9; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita

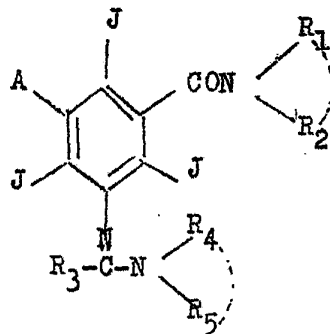
5.

Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDOS AMINO BENZENCARBOXILICOS TRIIODADOS; caracterizándose por lo siguiente:

10.

1.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de ácidos aminobencenocarboxílicos triiodados, de fórmula general

15.



(I),

20.

en la que A significa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxi-

lo o el grupo  $-\text{CON} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ ,  $\text{R}_1$  significa hidrógeno, un resto alquilo o alqueno con un máximo de 4 átomos de carbono, un resto alcoxi con un máximo de 6 átomos de carbono, un resto bencilo o fenilo,  $\text{R}_2$  significa un resto alquilo o alqueno

25.

o el resto  $-\text{R}_6-\text{COOH}$ , o los restos  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ , junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo morfolino, piperidino o pirrolidino,  $\text{R}_3$  significa hidrógeno, un resto alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono o un resto de ácido alquilen-

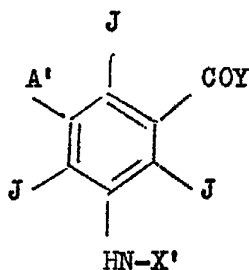
30.

carboxílico con un máximo de 4 átomos de carbono,  $\text{R}_4$  significa hidrógeno o un resto alquilo inferior,  $\text{R}_5$  significa un resto





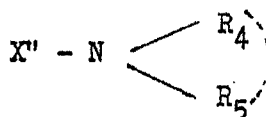
- alquilo o alqueno con un máximo de 4 átomos de carbono, un resto alcoxialquilo con un máximo de 6 átomos de carbono, un resto bencilo o fenilo, o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el nitrógeno forman un anillo pirrolidino, piperidino o morfolino, y R<sub>6</sub> significa un resto alqueno de cadena recta o ramificada con un máximo de 5 átomos de carbono, donde en el caso de que R<sub>2</sub> represente el resto alquilo o alqueno inferior, bien A significa el grupo carboxilo o R<sub>3</sub> el resto de ácido alquilencarboxílico, sus ésteres de alquilo inferior o sus sales farmacéuticamente compatibles, caracterizado porque derivados de ácidos aminobencenocarboxílicos triiodados de fórmula general
- 5.
- 10.



(II)

15.

se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general



(III)

20.

donde, en la fórmula II, Y significa un átomo de halógeno o el resto  $-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_8 \end{array}$ , A' significa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo carboxilo esterizado por alcoholes alifáticos, un grupo cloruro de ácido o el grupo  $-\text{CON} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_8 \end{array}$ , donde R<sub>8</sub> significa un resto alquilo inferior o alqueno, los restos R<sub>6</sub>.COOH ó R<sub>6</sub>COO alquilo, o R<sub>6</sub> junto con R<sub>1</sub> y N, forman un resto morfolino, piperidino o pirrolidino, y en las fórmulas II y III uno de los restos X' y X'' está definido como hidrógeno, el otro como el resto -COR<sub>9</sub>, donde R<sub>9</sub> significa hidró-

25.

30.





5. geno, un resto alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, un resto ácido alquilencarboxílico con un máximo de 4 átomos de carbono, o un reste de alquilencarboxilato de alquilo inferior, donde el componente ácido contienen como máximo 4 átomos de carbono, estando en las fórmulas II y III  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  definidos como en la fórmula I y, en el caso de que  $R_8$  signifique un resto alquilo inferior o alqueno, bien  $A'$  significa un grupo carboxilo o su éster de alquilo ó  $R_9$  significa un resto alquilo sustituido por un grupo carboxi o carboalcoxi, como mínimo con 1 mol de haluros del fósforo pentavalente, preferentemente en un disolvente orgánico indiferente, en los compuestos obtenidos o bien en sus hidroccloruros, los grupos de cloruro de ácido existentes en el núcleo aromático se hacen reaccionar a continuación con aminas de fórmula
- 10.
- 15.



20. donde  $R_1$  y  $R_8$  tienen la definición de arriba y los grupos éster existentes, si se desea, se saponifican, así como los grupos ácidos o básicos existentes se transforman en sales, o bien de tales ácidos se liberan los ácidos o bien las bases.

25. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula II en la que Y y  $A'$  tienen la definición de arriba y  $X'$  significa un átomo de hidrógeno, con compuestos de fórmula III, en la que  $R_4$  y  $R_5$  tienen la definición de arriba, y  $X''$  significa el grupo  $-\text{CO}-R_9$ , donde  $R_9$  tiene la definición de arriba, y como mínimo 1 mol de  $\text{POCl}_3$  por mol de compuesto de fórmula II en tolueno, cloroformo, éter, éster acético, dioxano o el participante en la reacción en exceso de fórmula III, como disolven-
- 30.





te, a temperaturas de 20 a 100°C.

5.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula II en la que Y y A' tienen la definición de arriba y X' significa el resto -COR<sub>9</sub>, donde R<sub>9</sub> tiene la definición de arriba, con compuestos de fórmula III en la que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen la definición de arriba y X'' significa hidrógeno y como mínimo 1 mol de pentacloruro de fósforo por mol de compuesto de fórmula II en hidrocarburos clorados, como disolvente, a temperatura ambiente.

10.

4.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de ácidos aminobencenocarboxílicos triiodados, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15.

Esta Memoria consta de 27 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

21 JUL. 1973

OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE  
AKTIENGESELLSCHAFT.-

L. GOMEZ ACEBO Y MOJER  
P. P. Firmador: L. Garcia Fernandez