



DIC. 1931

EB/. =

MEMORIA DESCRIPTIVA

para una patente de invención, por veinte años, por " Procedimiento para la obtención de nuevos medios de contraste Röntgen " a favor de la razón social I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, residente en Frankfurt am Main (Alemania). =

= = = = =

Es sabido que las combinaciones que contienen yodo sirven muchas veces de medios de contraste Röntgen, de importancia para la representación röntgenográfica de órganos, especialmente de las vías urinarias.

5

La tendencia de la técnica se dirige a conseguir una profundización de la sombra Röntgen por aumento de la concentración en yodo. Por esto se han preparado ya 2-piridonas con elevado contenido de yodo. Pero estas combinaciones como medios de contraste Röntgen no presentan ventajas respecto a las 2-piridonas monoyodo-sustituidas, pues la introducción de un segundo átomo de yodo reduce extraordinariamente la solubilidad de manera que resulta imposible la propinación intravenosa.

10



C. 1931

2. -

Ahora bien, se ha descubierto que se llega a medios de
contraste Röntgen bien solubles en agua y con elevado contenido en
15 halógeno, cuando se halogenan 4-piridonas en 3,5-dihalogenopiridonas
las cuales cuando llevan en el nitrógeno grupos solubilizadores, en
contraposición a las correspondientes 2-piridonas pueden emplearse
por efecto de su considerable mayor solubilidad en el agua para la
representación röntgenográfica por ejemplo de las vías urinarias,
20 ya que se distinguen por su considerable atoxicidad.

Las nuevas combinaciones que frente a las conocidas hasta
ahora poseen las excelentes ventajas arriba descritas para la repre-
sentación röntgenográfica, de órganos, se preparan por los métodos
usuales. Se puede por ejemplo tratar la 4-piridona con medios halo-
25 genadores y las 4-piridonas halogenadas así obtenibles transformar
con ácidos grasos halogenados, ácidos alquilsulfónicos halogenados,
halogenuros alquilaminoalquílicos y similares en las dihalógeno-4-
piridonas sustituidas por un grupo solubilizador en el nitrógeno y
luego estas dado el caso transformarlas en las combinaciones cuater-
30 narias.

Se puede también proceder halogenando primero por los mé-
todos conocidos la 4-aminopiridina y transformando las dihalógeno-4-
aminopiridinas por diazoado en las 4-piridonas correspondientes y
luego estas en los N-alquilderivados, como arriba se ha dicho.

35 Se ha comprobado ser muy ventajoso el método de la trans-
formación directa de la piridina en las combinaciones dihalógeno-4-
piridonas. Por actuación del cloruro de tionilo sobre la piridina
puede obtenerse el dicloruro de 4-piridil-piridinium y este calenta-
do con agua se descompone en 4-piridona y en la disolución obtenida
40 en la reacción se hace actuar directamente el medio halogenador, co-
mo por ejemplo el cloruro de yodo.

EJEMPLO, I.

50 g. de 4-piridona se disuelven en 300 cm³ de ácido clor-
hídrico al 20 % y poco a poco se tratan con una disolución de 180 g.



D.I.C. 1931

45 de cloruro de yodo en 200 cm³ de ácido clorhídrico al 20 %. Después
de 24 horas se alcaliniza fuertemente la disolución con lejía de so-
sa cáustica y se recoge por succión y seca la sal sódica precipitada
de la diyodo-piridona, Luego 74 g. de esta combinación disueltas en
200 cm³ de agua y junto con una dilución de 57 g. de ácido cloro -
50 acético en 600 cm³ de lejía de sosa cáustica n, se calientan durante
dos horas a ebullición. Después de enfriar se trata con ácido clor -
hídrico el líquido de la reacción, se purifica el ácido precipitado
redisolviéndolo con disolución de carbonato sódico. Funde a 246°
sin descomponerse. Para obtener la sal sódica, se disuelve en la
55 cantidad calculada de lejía de sosa cáustica n, y se concentra por
evaporación. El rendimiento es de unos 70-80 g. El 3,5-diyodo-4-pi-
ridona-N-acetato sódico (que contiene 60 % de yodo) así obtenible
se disuelve en la proporción de 33,6 partes en 100 partes de agua,
lo que corresponde a un contenido de 22 partes de yodo. Frente a
60 esto con la correspondiente combinación monoyodada de la 2-piridona
con un contenido de yodo de 42 % que se disuelve en agua fría en la
proporción de 35 partes, solo se pueden disolver 14 partes de yodo.

En la representación röntgenográfica de las vías urinarias
de un perro se comprobó por ejemplo que habiendo propinado a un pe -
65 rro de 26 kg. por vía intravenosa 10 g. de 3,5-diyodo-4-piridona-N-
acetato sódico, que la orina del animal desde la primera hasta la
quinta hora después de la inyección contenía proximately 5,3 % de
yodo combinado orgánicamente, frente a un contenido máximo de proxi-
mamente 2,5 después de propinarsele la correspondiente combinación
70 monoyodada. A consecuencia de esto el efecto de contraste Röntgen
obtenido resulta aproximadamente de doble intensidad, de manera que
por este medio pueden obtenerse muy buenos rontgenogramas, de las
vías urinarias.

EJEMPLO, II.

75 A una disolución de 34,7 g. de 3,5-diyodo-4-piridona en
110 cm³ de lejía de sosa cáustica n, se incorporan a gotas e hirvien



DIC. 1931

do 40 g. de cloruro de dietilaminoetilo. Después de terminada la reacción se deja enfriar, se separa el producto oleaginoso de reacción existente en el fondo y se recrystaliza en un poco de acetona. La N-dietil-aminoetil-3,5-diyodo-4-piridona así obtenible forma cristales incoloros que funden a 85°, y es bastante soluble en ácidos y disolventes orgánicos a excepción del éter.

EJEMPLO, III.

8,7 g. de 3,5-diyodo-4-piridona se disuelven al baño maría en 26 cm³ de lejía de sosa cáustica n, y la disolución se calienta al mismo baño maría durante 4 horas con una disolución saturada en caliente de 5 g. de cloroacetamida en 30 cm³ de agua. Al enfriar se separa cristalina la 3,5-diyodo-4-piridona-N-acetamida. Recrystalizado en agua, presenta el punto de fusión de 275°.

La N-metil-3,5-diyodo-4-piridona preparada en forma análoga mediante yoduro de metilo o sulfato de dimetilo, presenta el punto de fusión de 207°.

EJEMPLO, IV.

34,7 g. de 3,5-diyodo-4-piridona se disuelven al baño maría en 26 cm³ de lejía de sosa cáustica n, y a la disolución se incorporan 15 g. de monoclórhidrina. Después de estar varias horas al baño maría se separa una papilla espesa cristalina, la cual se recoge por succión y después de tratada con lejía de sosa cáustica n, se recrystaliza en ácido clorhídrico diluído. La N-(β, γ -dioxipropil)-3,5-diyodo-4-piridona obtenida funde a 161°.

EJEMPLO V.

3,5-diyodo-4-piridona por actuación de alcohol cloroetílico se transforma en la N-(β -oxietil)-3,5-diyodo-4-piridona. Tiene de punto de fusión 260°. De la última pueden obtenerse pasando por N-(β -cloroetil)-3,5-diyodo-4-piridona de F, 180°, el ácido 3,5-diyodo-4-piridona-N-etanosulfónico o sus sales, cuando por ejemplo se hierven con refrigerante de reflujo durante 10 horas 12 g. de sulfito de sodio en



C. 1931

- 5. -

60 cm³ de agua con 16,5 g. de N-(β-cloroetil)-3,5-diiodo-4-piridona.

Para obtener el producto de reacción se acidula con ácido clorhídrico
110 se filtra, el filtrado se alcaliniza fuertemente con lejía de sosa
caústica se recoje por succión la papilla cristalina originada y la
sal sódica así obtenida se recrystaliza en alcohol diluido, Calentan-
do por cima de 250°, se obscurece poco a poco y a 300°, todavía no se
funde. El ácido libre obtenido por acidificación de la sal sódica es
115 muy soluble en agua lo mismo que esta sal. La sal de bario es poco
soluble. La sal de potasio puede obtenerse de la disolución acuosa
del ácido facilmente tratando con carbonato potásico.

Se llega al mismo ácido 3,5-diiodo-4-piridona-N-etanosulfó-
nico por ejemplo cuando en lugar del cloruro de N-etilo se emplea pa-
120 ra la transformación con sulfito sódico el bromuro de 3,5-diiodo-4-
piridona-N-etilo (F. 189°) obtenible por semitransformación de la
3,5-diiodo-4-piridona con bromuro de etileno. También se puede pro-
ceder transformando la sal sódica de la 3,5-diiodo-4-piridona direc-
tamente con ácido β-cloroetanosulfónico o con su sal sódica.

125

EJEMPLO, VI.

39 g. de ácido N-metilquelidámico se incorporan a una diso-
lución de 80 g. de monoclورو de yodo en 50 cm³ de ácido clorhídrico
al 20 % y se calientan durante 10 horas a 120°, en el tubo cerrado.
La disolución de la reacción se alcaliniza luego y después se acidu-
130 la fuertemente con ácido clorhídrico, se decolora con disolución de
bisulfito y el precipitado cristalino originado se recoje por suc-
ción después de enfriar. El precipitado se digiere con 200 cm³ de
ácido clorhídrico al 20 %, se recoje por succión y se recrystaliza en
agua.

135

El nuevo ácido calentado a 170-175°, se disocia en ácido
carbónico formándose N-metil-3,5-diiodo-4-piridona de F. 207° (véase
ejemplo, 3, párrafo último).

Se llega al mismo ácido cuando el ácido diiodoquelidámico
se transforma con sulfato de dimetilo en el ester del ácido N-metil-

140 diyodoquelidámico y este se saponifica en el ácido.



EJEMPLO, VII.

145

Una disolución de 47 g. de 4-aminopiridina en 250 cm³ de ácido clorhídrico al 20 % se trata con una disolución de 170 g. de monoclóruo de yodo en 400 cm³ de ácido clorhídrico al 20 %. Sin se - parar la combinación adicional que se precipita de cloruro de yodo y 4-aminopiridina, se trata con lejía de sosa cáustica en exceso y se calienta al baño maría hasta que desaparezca la coloración pardo-roja. Después de enfriar se recoge en éter, se destila este y el re - siduo se fracciona.

150

La fracción que presenta a 2 mm, de presión el punto de ebullición de 130-150° se disuelve en ácido clorhídrico diluído y se trata con disolución saturada de acetato sódico, hasta que la disolución tenga reacción neutra al congo. Se separa la 3,5-diyodo-4-amino piridina, que recristaliza en alcohol presenta el punto de fusión de 134°.

155

La 3-yodo-4-aminopiridina presenta el punto de fusión de 100°, y puede obtenerse de la lejía madre acetica precipitandola con carbonato potásico.

160

34,6 g. de 3,5-diyodo-4-aminopiridina se disuelven en 50 cm³ de ácido clorhídrico al 20 % y a la temperatura del local se mezclan poco a poco con 70 cm³, de una disolución de nitrito sódico al 10 %. Para terminar la reacción se calienta todavía al baño maría durante media hora. La 3,5-diyodo-4-piridona separada se recoge por succión y como en los anteriores ejemplos se transforma en sus productos N-sustituídos.

165

EJEMPLO VIII.

170

120 g. de piridina se tratan con 360 g. de cloruro de tionilo. Después de un reposo de 2 días a la temperatura del local se separa por destilación al vacío el cloruro de tionilo en exceso. El residuo se disuelve en 160 cm³, de agua, se clarifica con carbón animal y en el autoclave se calienta 8 horas a 150°, de temperatura interior, o se hierve durante 48 horas, A la mezcla de reacción obteni-



C. 1931

- 7. -

175 se incorpora una disolución de 111 g. de yoduro potásico y 74,2 g. de yodato potásico en 600 cm³ de agua. Después de acidificar con 200 cm³, de ácido clorhídrico al 20 % se calienta durante 4 horas a 50-60°. La 3,5-diiodo-4-piridona separada se transforma como en los ejemplos anteriores en sus productos N/sustituidos.

EJEMPLO, IX.

180 A una disolución de 8,7 g. de N-dietilaminoetil-3,5-diiodo-4-piridona (Véase ejemplo 2), en 10 cm³ de benzol se incorporan a la temperatura de ebullición 3 g. de sulfato de dimetilo, precipitándose el correspondiente sulfato cuaternario de metilo al mismo tiempo que se calienta espontáneamente la disolución. Después de decantar el benzol se digiere con alcohol caliente el producto de la reacción, 185 se recoje por succión y se vuelve a lavar con alcohol.

Es un polvo blanco que funde a 215° y se disuelve muy bien en agua.

N O T A.

190 Descrito suficientemente el presente invento lo que se declara como de novedad e invención propia, son las siguientes reivindicaciones:

1. - Un procedimiento para la obtención de nuevos medios de contraste Röntgen, caracterizado porque las 4-piridonas, que pueden estar sustituidas en el nitrógeno por un grupo solubilizador, se 195 transforman por los métodos conocidos en dihalógeno-4-piridonas y en caso necesario después se introduce en la forma usual un grupo solubilizador en el nitrógeno.

2. - Una forma de ejecución del procedimiento reivindicado en el punto 1, caracterizada porque en la mezcla de reacción obtenida por descomponerse el dicloruro de piridil-piridinium calentan 200 do con agua, se realiza directamente la halogenación de la piridona y se introduce el grupo solubilizador en la dihalógeno-4-piridona así obtenible.



DIC. 1931

- 8. -

205 3. - Procedimiento para la obtención de nuevos medios de
contraste Röntgen caracterizado, por el empleo de las combinaciones
obtenidas según las reivindicaciones 1 y 2.

4. - " Procedimiento para la obtención de nuevos medios de
contraste Röntgen " según se describe y reivindica en esta memoria
descriptiva.

210 Consta esta descripción de ocho hojas foliadas y escritas
a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 8 de Diciembre de 1931. -

Leocadio López y López. =

P.P.=