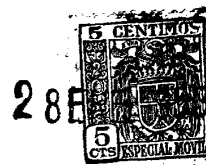


mc/

Caso 516

207555



20 7555

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

=====

a favor de

SCHERING CORPORATION - de nacionalidad norteamericana -
domiciliada en BLOOMFIELD (New Jersey, E. U.) 2 Broad
Street,

por:

"Procedimiento de obtención de un agente para el diag-
nostico por rayos X".

=====:00o:=====

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

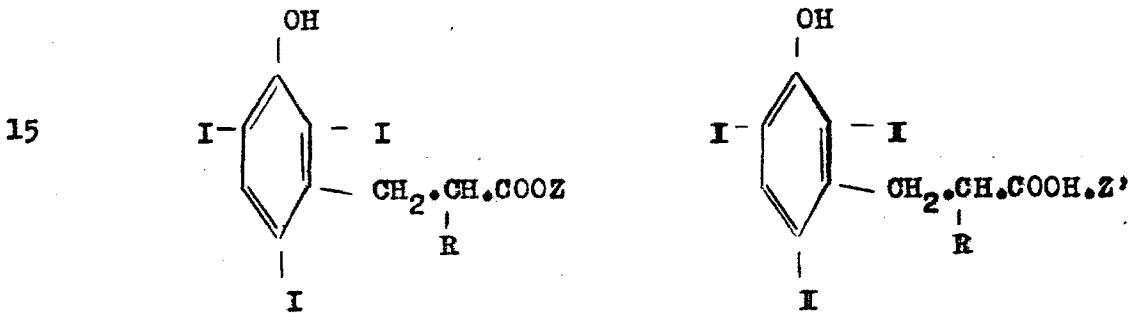
El objeto de esta patente se refiere a un pro-
cedimiento para la obtención de un nuevo grupo de compues-



tos dotados de propiedades de contraste a los rayos X.

Esta patente se refiere especialmente a la obtención de ácidos grasos fenólicos poliyodados con selectividad específica para la visibilidad de la vejiga de la hiel. Una característica importante de los mismos consiste en la visibilidad simultanea de los conductos biliares, propiedad de que carecen los colorantes para la vejiga de la hiel hasta ahora empleados clinicamente.

Los compuestos a que se refiere esta patente comprenden los ácidos libres y sales de las siguientes fórmulas generales

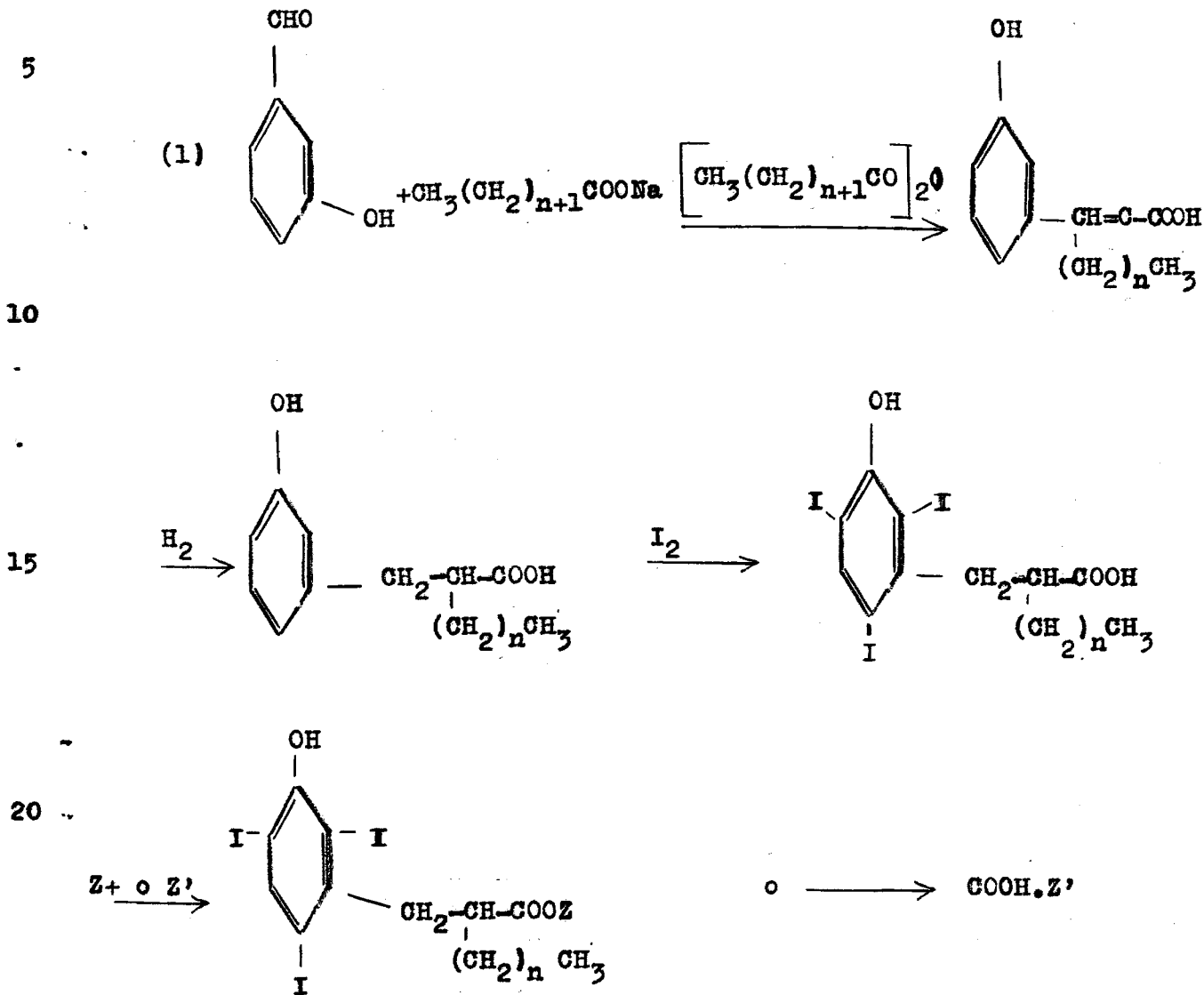


20 en las que R representa un grupo alquilico inferior de 1 a 5 átomos de carbono y Z representa un hidrógeno o un metal alcalino o alcalino térreo como el sodio, potasio, litio, calcio o magnesio, mientras que Z' representa una amina no tóxica. De este limitado grupo de compuestos los productos en los cuales R es doble o triple presentan el conjunto de propiedades más favorable, es decir ausencia de toxicidad, ausencia de reacciones secundarias, óptima visibilidad de la vejiga y conductos biliares y notable ausencia de colorante no absorbido en el colon.

30 Los compuestos a que se refiere esta patente pueden ser obtenidos a partir del m-hidroxi-benzaldehido



pasando por las diversas fases indicadas en las reacciones siguientes:



25 en las cuales n es un número entero del 0 al 4.

30 La condensación inicial del m-hidroxibenzaldehído puede llevarse a cabo con la sal de metal alcalino del ácido alifático, pudiéndose también utilizar el ácido libre, empleando una cantidad equivalente de acetato potásico o de trietilamina. Aún cuando por este último procedimiento los rendimientos en ácido cinámico sustituido no son comparables



5 a los obtenicos siguiendo el método a la sal alcalina, dicho procedimiento al ácido libre ofrece la ventaja de que no es necesario preparar al estado anhidro la sal de metal alcalino. La reducción del ácido cinámico en ácido propiónico puede efectuarse por cualquier método de hidrogenación catalítica ya conocido, por ejemplo con el catalizador de níquel de Raney en solución alcalina o alcoholica, aleación de níquel y aluminio de Raney en solución alcalina, con catalizador de óxido de platino en solución alcoholica, así como por otros métodos como el que utiliza la amalgama de sodio. En su mayor parte los ácidos propionicos substituidos son sólidos de bajo punto de fusión y se ha observado que es ventajoso para la obtención de estos compuestos en gran cantidad, purificar el ácido cinámico antes de la reducción, a fin de permitir la yodación directa del producto de reducción sin tener que purificar previamente este último. Esto es posible, independientemente del procedimiento seguido para la reducción ya que el producto puede ser aislado de la mezcla de reacción por extracción con éter. En determinados casos el producto de la reducción en solución alcalina puede utilizarse directamente para la yodación separándose luego el catalizador y regulándose convenientemente de la concentración del alcali.

25 La yodación de los ácidos propiónicos substituidos puede efectuarse empleando el método al yodo-yoduro de potasio en solución alcalina, o empleando el monocloruro de yodo en solución ácida diluida. Ocasionalmente se obtienen por ambos métodos pequeñas cantidades de compuesto diyodado, probablemente el producto de doble substitución 2-4. En este caso, por nueva yodación del producto bisubstituido se obtendrá el compuesto triyodado. Los compuestos triyodados

28 ENERO
207555



objeto de esta patente han sido obtenidos en forma de compuestos cristalinos, desde el blanco al amarillento sucio, que son solubles en una solución de bicarbonato sódico así como en los disolventes orgánicos usuales.

5 Los compuestos obtenidos según el procedimiento objeto de esta patente se administran preferiblemente, en forma de ácido libre, en tabletas que contienen los excipientes y aglutinantes usuales, como almidones, azúcares, gomas, jabones, etc. Pueden administrarse también en forma
10 de sales sódicas o cálcicas, o de sales de aminas orgánicas no tóxicas como las mono, di y trietanolaminas y las correspondientes propanolaminas. Otra forma farmacéutica muy apropiada para estos compuestos consiste en una suspensión,
15 tanto de los ácidos libres como de sus sales, que contiene unos 3 gr. de ácido libre, o una cantidad ligeramente mayor de sal, por ser de peso específico más elevado.

En la forma de polvos, este agente de diagnóstico puede disolverse o suspenderse en leche, agua, jugo de naranja u otro líquido potable, mientras que los ácidos libres
20 pueden también administrarse en ampollas de 15 cc., en suspensión en agua que contenga pectina, metil-celulosa o cao-lín, o en otras preparaciones antiácidas de suspensión. Con una dosis de unos 3 gr, puede obtenerse una imagen satisfactoria por los rayos X al cabo de 10 a 16 horas.

25 En los siguientes ejemplos se describe con mayor detalle el procedimiento objeto de esta patente.

EJEMPLO I.

Acido α etil- β -(2,4,6-triyodo-3-hidroxifenol) propiónico.

30 El producto intermedio, ácido α -etil-m-hidroxici-námico se prepara como sigue: Dos mols (244 gr.) de m-hidro-

207555



xibenzaldehido, 2 mols (222 gr.) de butirato sódico anhidro y 6 mols (937 gr) de anhídrido butírico se calientan a 115-120° C., agitando durante veinte horas. Una vez la mezcla de reacción se ha descompuesto con agua, el ácido butírico en exceso se separa por destilación con vapor de agua. El compuesto butiróxido residual se alcaliniza con solución concentrada de hidróxido sódico y se calienta en baño de vapor agitando durante seis horas hasta que ha terminado la hidrólisis. Después de acidular el producto se separa en forma de un aceite y se extrae con cloroformo. El residuo de cloroformo se destila al vapor de agua para separar ácido butírico adicional y el residuo semi-sólido se disuelve en una solución de bicarbonato sódico, se trata con carbón vegetal, se filtra y acidula. El ácido α -etil-3-hidroxicinámico sólido se recristaliza en agua y se obtiene en forma de un compuesto cristalino de color blanco o amarillo pálido.

La reducción del ácido cinámico a α -etil- β -(3-hidroxifenil) propiónico se efectúa por los dos métodos siguientes:

1.) Aleación de níquel Raney: 20 gr. de ácido α -etil-3-hidroxicinámico se disuelven en 2320 cc. de solución de hidrato sódico al 5%, y se reducen con 70 gr. de aleación de níquel y aluminio Raney. Después de separar el níquel por filtración, el líquido filtrado se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éter. El extracto etéreo se evapora a sequedad, obteniéndose un residuo gomoso que se emplea sin purificación previa para la fase de yodación.

2.) Hidrogenación catalítica: El ácido α -etil-3-hidroxicinámico se disuelve en cantidad suficiente de so-

207555

28E



lución de hidrato sódico al 5% para neutralizar tanto el ácido carboxílico como el grupo fenólico. Se añade catalizador de níquel Raney (10%) y se efectúa la reducción a baja presión y a la temperatura ambiente.

5

Después de separar el catalizador por filtración, la solución alcalina puede emplearse directamente para el procedimiento de yodación por yodo-yoduro potásico. Otro procedimiento de yodación consiste en acidificar la solución alcalina y emplear directamente el ácido semi-sólido para la yodación por el procedimiento al monoclóruo de yodo.

10

Yodación.

15

1.) Método al yodo-yoduro de potasio. Se emplea directamente la solución alcalina procedente de la reducción con el catalizador de níquel de Raney. Para 0,1 mol se añaden 25 gr. de álcali y se completa el volumen a 800 cc. Se prepara una solución de 76,2 gr. de yodo y 76,2 gr. de yoduro potásico obteniéndose un volumen de 400 cc. Esta solución de yodo-yoduro potásico se añade lentamente y agitando al hidroxicompuesto. La solución queda completada con esta adición de yodo-yoduro, y luego se añade hielo a la mezcla en reacción y se acidula con bisulfito sódico. El producto filtrado se purifica disolviéndolo en bicarbonato sódico y blanqueando con bisulfito sódico y carbón vegetal. El compuesto triyodado se reocrystaliza finalmente en una mezcla de metanol y agua y se obtiene en forma de un sólido blanco cristalino.

20

25

30

2.) Método al monoclóruo de yodo: a 10 gr. del producto de reducción suspendidos en 32,5 cc. de ácido clorhídrico 6N a 70° C. se añade una solución de 28,8 gr. de monoclóruo de yodo disueltos en 62,5 cc. de ácido clorhídrico 6N. Se agita la mezcla y se mantiene a 70° C durante 1 hora,

27555

28



añadiendo luego 148 cc. de agua en el intervalo de 15 minutos. Durante las siguientes 5 horas se añaden 295 cc. de agua y 8,2 gr. de monocloruro de yodo. Al enfriarse, cristaliza el material insoluble y se filtra. El producto en
5 bruto se disuelve en solución de bicarbonato sódico en caliente, se blanquea con bisulfito sódico, se trata con carbón vegetal, y se filtra. Acidulando se obtiene un producto de color amarillento parduzco, que después de ser recrista-
lizado primeramente en metanol y agua y luego en benceno y
10 éter de petróleo dá el compuesto triyodado blanco y cristalino.

EJEMPLO 2.

Acido α -metil- β -(2,4,6 triyodo-3-hidroxifenil) propionico.

15 Este compuesto se prepara por el mismo procedimiento del ejemplo 1, empleando anhídrido propionico y propionato sódico anhidro en substitución de los compuestos butíricos del mismo. El compuesto triyodado se obtiene en forma de sólido blanco cristalino una vez recristalizado en benceno y éter de petróleo.
20

En la preparación del producto intermedio, ácido-
 α -metil- m -hidroxicinámico, se siguen tanto el procedimiento a la sal de metal alcalino como el procedimiento al ácido libre. Este último se efectúa como sigue: Una mezcla de 244
25 gr. (2 mols) de m -hidroxibenzaldehído, 178 gr. (2 mols) de ácido propionico 780 gr. (6 mols) de anhídrido propionico y 202 gr. de trietanolamina anhidra se calienta a 120-125° C. durante 25-30 horas. Después de enfriar a unos 60° C. se descompone con precaución el anhídrido por adición de agua
30 caliente, y la mezcla resultante se destila con vapor de agua. El residuo de esta destilación se trata luego tal como se

207555

28



describe para el procedimiento a la sal sódica en el ejemplo 1.

EJEMPLO 3.

Acido α -n-butyl- β -(2,4,6 triyodo-3-hidroxi-fenil)propionico.

5

El producto intermedio necesario, ácido α -n-butyl-m-hidroxicinamico, se prepara como en el ejemplo 1 empleando ácido caproico anhídrido y anhídrido caproico. Las fases de reducción y yodación se efectúan enteramente igual que en el ejemplo 1. El método de selección más apropiado es la hidrogenación catalítica con catalizador de níquel Raney yodando con cloruro de yodo en ácido clorhídrico diluido. El ácido triyodado es un compuesto cristalino, de color amarillento perduzco débil, recristalizable con cloroformo y éter de petróleo.

10

15

EJEMPLO 4.

Acido α -i-propil- β -(2,4,6 triyodo-3-hidroxi-fenil)propionico.

Este compuesto triyodado se prepara por el procedimiento del ejemplo 1, empleando ácido isovalerianico y anhídrido isovalerianico. El ácido triyodo propionico es un compuesto cristalino blanco después de recristalizado en benceno y éter de petróleo.

20

EJEMPLO 5.

Acido α -n-propil- β -(2,4,6, triyodo-3-hidroxi-fenil) propionico.

25

Preparado por el procedimiento del ejemplo 1, empleando ácido valerianico y anhídrido valerianico, el compuesto triyodado es un sólido blanco cristalino que puede ser recristalizado en benceno y éter de petróleo.

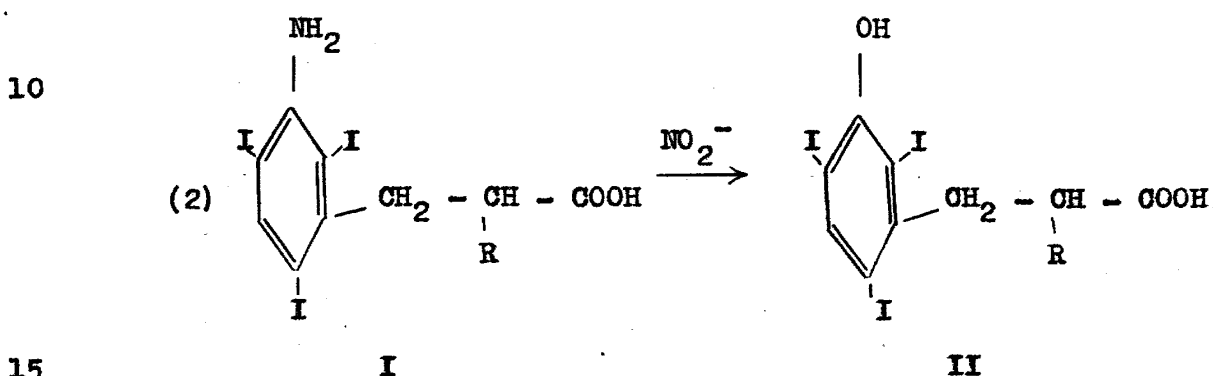
30

Este procedimiento puede modificarse empleando

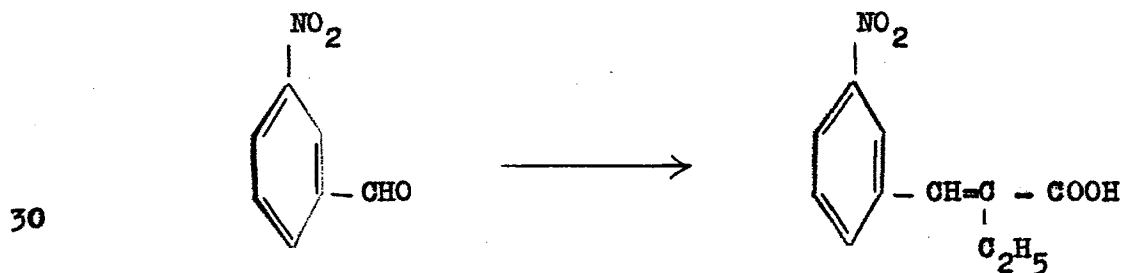


3-hidroxi-2,4,6-triyodo-benzaldehido, pero en este caso debe tenerse mucho cuidado en la hidrogenación del ácido cinámico triyodado obtenido para evitar la separación de yodo.

Mientras que el procedimiento antes descrito representa el método comercial preferido para preparar estos productos, pueden también emplearse los procesos representados por las siguientes series de reacciones 2 a 6.



El compuesto (I) puede ser preparado en la forma ya conocida haciendo reaccionar el m-nitrobenzaldehido con anhídrido butírico y butirato sódico, por ejemplo, para obtener ácido α -etil-m-cinámico. Este último se reduce en solución éterea con hidrógeno en presencia de níquel Raney para formar ácido α -etil- β -(3-aminofenil)propionico que, tratado con monocloruro de yodo, dá ácido α -etil- β -(2,4,6-triyodo-3-aminofenil)propionico (Ia), de acuerdo con las reacciones siguientes:

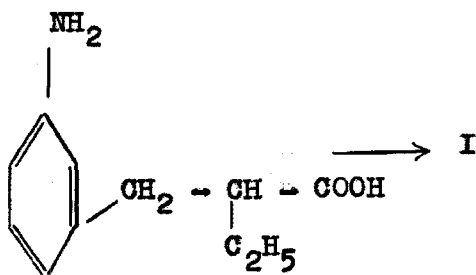




28

207555

5

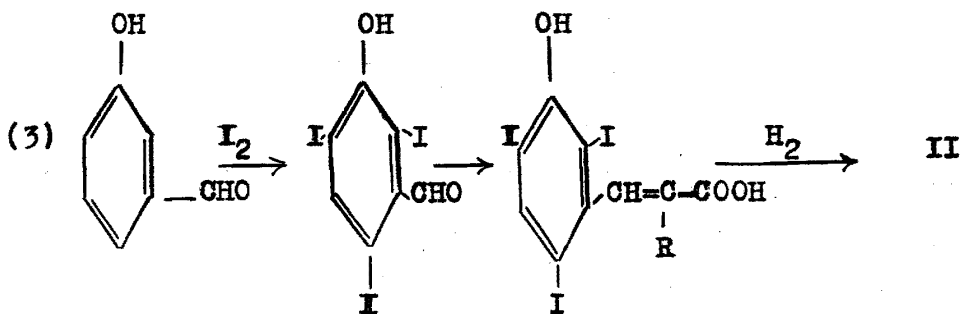


Ia

10

Con el m-hidroxibenzaldehido como material de partida, el procedimiento (1) puede modificarse tal como sigue:

15



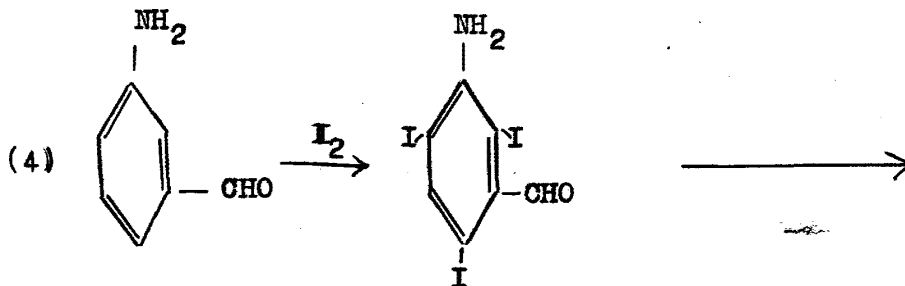
III

IV

20

Partiendo del m-aminobenzaldehido, y por yodación inicial seguida de condensación, diazotación e hidrólisis, se obtiene un nuevo procedimiento modificado que puede representarse por las reacciones siguientes:

25

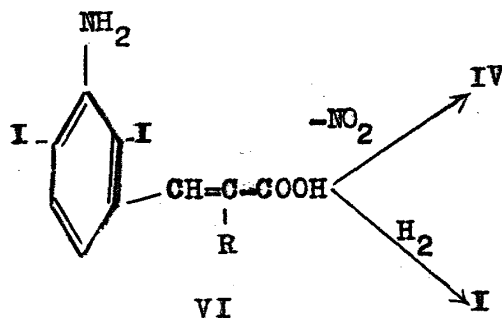


30



28

207555

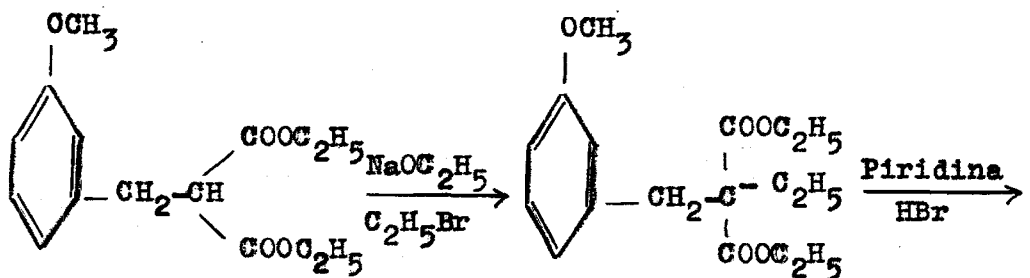
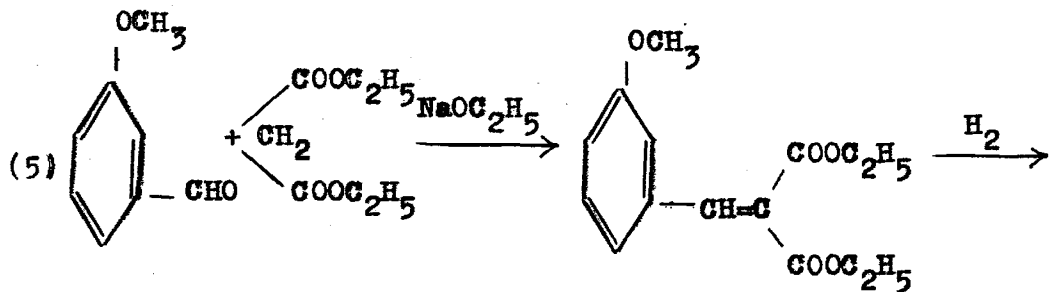


10

Como se indica en (4) el producto intermedio (VI) diazotado e hidrolizado nos dará el producto intermedio (IV) del procedimiento (3).

15

El m-hidroxibenzaldehído, preferiblemente en forma de éter, tal como un éter alquílico inferior, puede convertirse, con ayuda de ésteres del ácido malónico, en el compuesto (II) como se representa por la siguiente serie de reacciones.

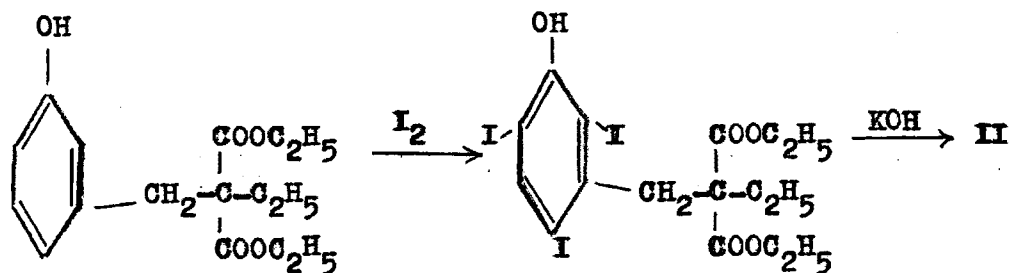


30

207555



5



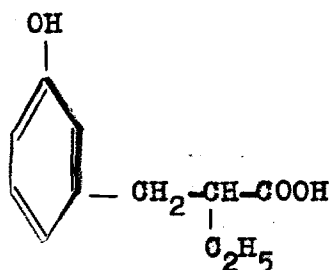
VII

VIII

10

Como es natural, empleando diferentes diesteres
 sustituidos del ácido malónico, el sustituyente del com-
 puesto II puede también variar. Calentando el compuesto VII
 en solución de potasa caústica, seguido de acidificación se
 obtendrá

15

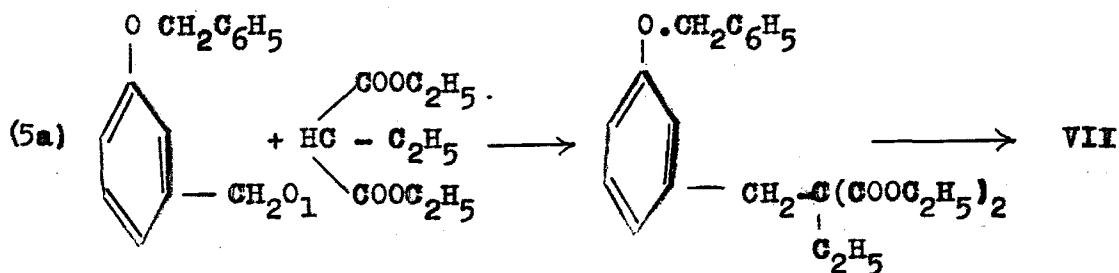


20

que es un producto intermedio del procedimiento (1).

El procedimiento (5) puede modificarse en la forma
 siguiente empleando eter m-clorometilfenil bencilico

25



30

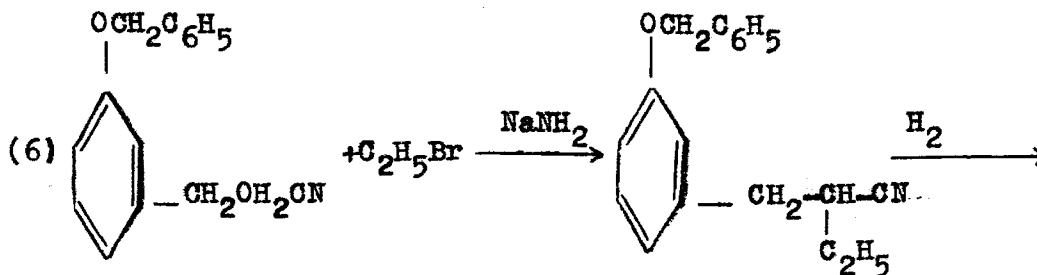
El compuesto II puede también obtenerse partiendo

28 ENERO 1955
207555

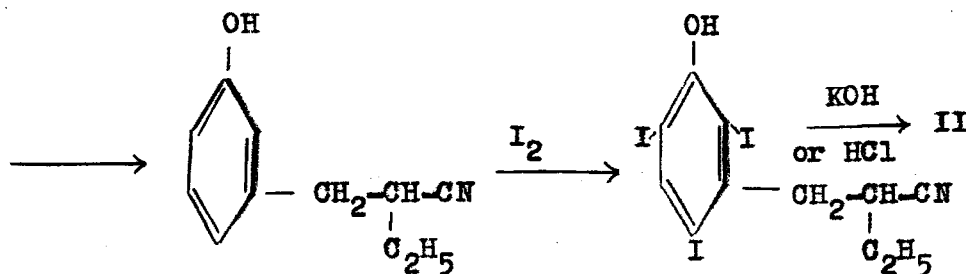


del nitrilo propionico sustituido, tal como sigue:

5



10

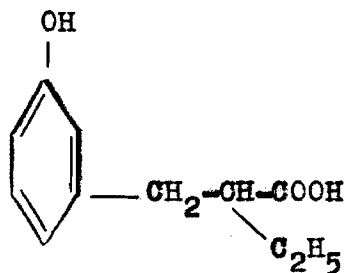


15

IX

El compuesto IX puede ser hidrolizado transformándose en

20



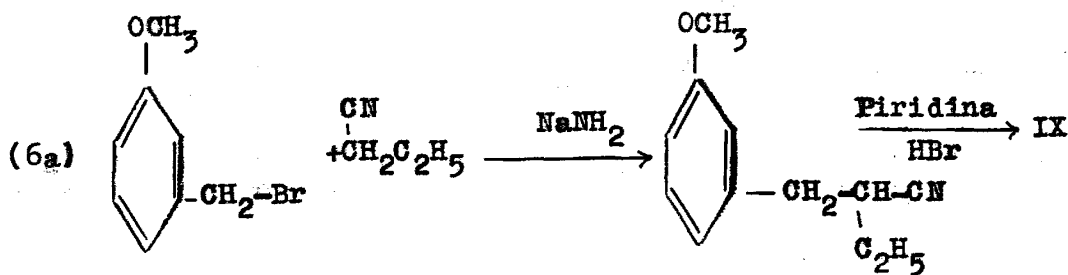
25

que es un producto intermedio del procedimiento (1).

El procedimiento (6) puede ser modificado como sigue para obtener el producto intermedio IX:

30

20755^{28E}



5

En los siguientes ejemplos se describen con más detalle estas variaciones.

EJEMPLO 6.

10

Acido α -etil- β -(2,4,6 triyodo-3-hidroxifenil) propionico.

La preparaci3n del compuesto triyodo amino (I), por ejemplo el compuesto α -etilo, ya se encuentra descrito en la literatura t3cnica. La conversi3n tal como se indica en las anteriores ecuaciones (2) se efectúa en la forma siguiente:

15

A una soluci3n de 5,7 gr. del compuesto I (compuesto α -etilo), obtenida disolviéndolo en 50 cc. de ácido sulfúrico (calentando ligeramente si es necesario), enfriada a 0° C., se añaden agitando 0,75 gr. de nitrito s3dico. La mezcla se agita durante 2 horas a 0° y la sal de diazonio se vierte en 100 gr. de hielo. A esta mezcla puede añadirse más hielo a fin de mantener la temperatura por debajo de 5° C. Después de eliminar el exceso de ácido nitroso, la mezcla amarilla se calienta rápidamente a la ebullici3n. Cuando cesa el desprendimiento de nitr3geno se enfria la mezcla, se extrae con éter, se secan los extractos etéreos sobre sulfato de sosa y, después de evaporado el éter, se obtiene el ácido triyodo hidróxido en forma de un compuesto semisólido, que se purifica por recristalizaci3n en cloruro de metileno.

20

25

30

EJEMPLO 7.

28 EN
207555



Acido α -etil- β -(2,4,6 triyodo-3-hidroxifenil)
propionico.

5 La preparación del triyodo-m-hidroxibenzaldehido en el procedimiento (3) se efectúa esencialmente en la forma descrita en la literatura técnica. La preparación del pro-
ducto intermedio IV en el cual R es un etilo se practica en la forma siguiente:

10 Se mezcla 44 gr. de triyodoaldehido y 9,7 gr. de butirato sódico anhidro con 100 cc. de anhídrido butírico, y se calienta, agitando, durante 10 horas a 135-140° C. La mezcla de reacción se destila luego en corriente de vapor para separar el ácido butírico, se hecha el residuo en al-
calí acuoso y se efectua la hidrolisis del compuesto buti-
roxido en presencia de dicloruro de etileno. Al enfriarse
15 se separa la capa de dicloruro de etileno, se extrae la capa acuosa con éter y se acidifica luego con ácido clorhídrico helado. El ácido α -etil-hidroxi-cinamico triyodo substitui-
do, después de recristalizado en metanol y agua, funde a 229-230° C.

20 La reducción del compuesto IV puede efectuarse por diferentes procedimientos, los cuales, sin embargo, deben llevarse a cabo en condiciones cuidadosamente comprobadas para impedir la substitución del yodo por el hidrógeno. El siguiente procedimiento dá buenos rendimientos del producto
25 hidrogenado: Una mezcla de 0,1 mol de ácido triyodocinamico, 0,5 mol de fosforo rojo, 10 cc. de ácido yodohídrico hirvien-
do constantemente y 350 gr. de ácido acético se tratan en un aparato de reflujo, agitando durante 2 1/2 horas. La mezcla se filtra en caliente, se enfria el filtrado y, después de
30 diluir cuidadosamente con agua, cristaliza el ácido triyodo propionico. Por purificación a través de la sal sódica se-

207355



guida de recristalización en cloruro de metileno, dá la forma α -etilica del compuesto II idéntica a la obtenida por los otros procedimientos descritos.

EJEMPLO 8.

5

Acido α -etil- β -(2,4,6 triyodo-3-hidroxifenil) propionico.

10

El procedimiento (4) se practica esencialmente tal como se ha descrito para el procedimiento (3). La yodación del m-aminobenzaldehido se efectúa en 5% de ClH con monocloriguro de yodo. El triyodoaminoaldehido, sin otra purificación, se condensa en butirato sódico como antes se ha descrito para el correspondiente hidroxil compuesto. La reducción del ácido propionico sustituido I tiene lugar con relativa suavidad por el procedimiento al fosforo y ácido yodhídrico. El compuesto I se convierte luego en el compuesto II por el procedimiento (2).

15

-----; N O T A :-----

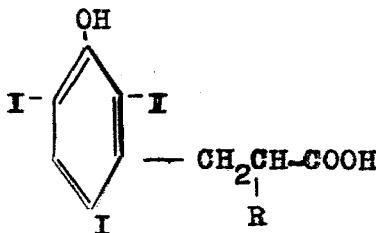
20

Se reivindica como objeto de esta patente:

25

1.- Procedimiento de obtención de un agente para el diagnóstico por Rayos X, caracterizado por transformar un compuesto bencénico, que contenga en la posición 1 un grupo aldehido, metil-halogenado o nitrilo de un ácido alifático inferior, y en la posición 3 un grupo hidroxilo o un grupo capaz de convertirse en hidroxilo, por medio de diazotación o hidrolisis y por triyodación en una de las fases inicial, intermedia o final, en un compuesto de fórmula:

30





en la que R representa un grupo alkilo inferior, o en las sales de este compuesto.

5

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo R del compuesto resultante, es un etilo.

10

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por condensar m-hidroxibenzaldehído con un ácido alifático inferior y triyodarlo, en cualquier orden saturando por medio de un agente reductor la doble unión alifática del ácido cinámico que se forma como producto de la condensación.

15

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el m-hidroxibenzaldehído se triyoda, se condensa con un ácido alifático inferior, se reduce, se diazota y se hidroliza en cualquier orden.

20

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el m-hidroxibenzaldehído se condensa con un éster del ácido malónico, se hidrogena, se hace reaccionar con un haluro de alkilo inferior, y luego se triyoda y saponifica en cualquier orden.

25

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por condensar un m-hidroxi-halogenometil-benceno con un éster alquílico inferior substituido del ácido malónico, y triyodar el producto resultante y saponificarlo en cualquier orden.

30

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por condensar el m-hidroxi-fenil-nitrilo de un ácido alifático inferior con un haluro de alkilo inferior, y triyodar el producto resultante e hidrolizarlo en cualquier orden.

8.- Procedimiento según cualquiera de las rei-

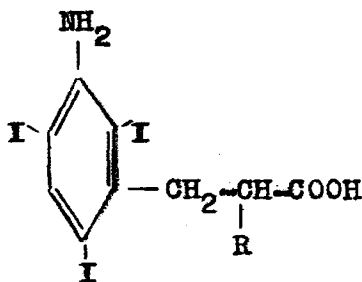
207555²⁸E



vindicaciones 1 a 7, caracterizado por hidrolizar el grupo ester en la posición m, cuando está presente.

9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por diazotar un compuesto de fórmula

5



10

en la que R es un grupo alquilo inferior, e hidrolizar el compuesto de diazonio resultante para obtener el compuesto m-hidroxilado.

15

10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque para preparar el compuesto inicial se hace reaccionar el m-nitrobenzaldehído con un ácido carboxílico alifático inferior o una de sus sales, para obtener el ácido α -alkil-m-nitrodinámico, se hidrogena la doble unión alifática de este último y se triyoda el producto para obtener el compuesto 2,4,6 triyodado.

20

11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la fabricación del ácido α -alkil- β -(2,4,6 triyodo-3-hidroxifenil) propionico, se triyoda m-aminobenzaldehído, se hace reaccionar el compuesto triyodado resultante con un ácido alifático inferior para obtener ácido α -alkil-2,4,6 triyodo-3-aminocianamico, y se reduce y diazota este producto en cualquier fase para obtener ácido α -alkil- β -(2,4,6 triyodo-3-aminofenil) propionico.

25

30

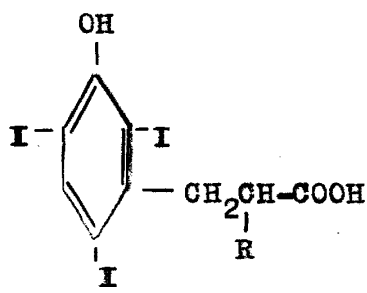
12.- Procedimiento de obtención de un agente para el diagnostico por Rayos X, caracterizado por conden-

28 EN

2 7555



5 sar 3-hidroxi benzaldehido con un ácido carboxílico del grupo alifático inferior o una de sus sales, hidrogenar la doble unión alifática del ácido cinámico sustituido que se obtiene, y triyodar el compuesto reducido para obtener un producto de fórmula



en la que R es un grupo alkilo.

15

13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por condensar el benzaldehido con butirato sódico, en presencia de anhídrido butírico.

20

14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 10, 11 y 12, caracterizado porque la condensación se efectúa además en presencia de un anhídrido de ácido y de una base orgánica.

25

15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 10, 11 y 12, caracterizado porque la condensación se efectúa con una sal del ácido, en presencia del anhídrido del ácido.

30

16.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 14 y 15, caracterizado porque la sal empleada es una sal de un metal alcalino.

17.- Procedimiento de obtención de un agente para el diagnóstico por rayos X.

Esta memoria consta de veintiuna páginas, escritas por una sola cara.

207553

ENE 3



LONA, a veintiocho de Enero de mil novecientos cincuenta y tres.

P. A.

JOSE M. BONEAS