

223166

223166

--- P.- 13.483.- ---

Nº. 30349.

U.S. Serial Nº. 445.902-File
1217.

Rehecha I.



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

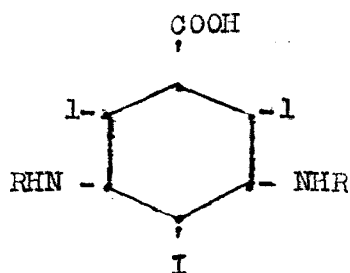
a nombre de MALLINCKRODT CHEMICAL WORKS, entidad norteamericana, establecida en 3600 North Second Street, St. Louis, Missouri, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR UN ACIDO 2,4,6-
TRIYODOBENZOICO".

Este invento se refiere al uso de compuestos halogenados y más particularmente a nuevos compuestos de ácidos 2,4,6-triyodobenzoicos como agentes de contraste para rayos X y a la preparación de estos nuevos compuestos.

5 En pocas palabras, este invento se dirige a la preparación de ácidos 2,4,6-triyodobenzoico de la fórmula general:

223166



donde R es un radical acilo, y las sales y ésteres de los mismos.

5 Aun cuando se han conocido y usado compuestos halogenados como agentes de contraste para radiografía, las sustancias previamente utilizadas para esta finalidad se han empleado a pesar de diversos inconvenientes que poseían. Además de hacer selectivamente opacas partes del cuerpo, han
10 ejercido a veces efectos indeseables sobre el paciente. Todavía, muchas de estas sustancias poseen toxicidades importantes que hacen difícil su uso y dan resultados que no son totalmente satisfactorios. La investigación se ha dirigido constantemente hacia un medio que sea opaco a los rayos
15 X pero que en esencia no posea otros efectos sobre el cuerpo humano.

 De acuerdo con el presente invento, se ha encontrado que los compuestos de ácido 3,5-diacilamino-2,4,6-triyodobenzoico son sustancialmente menos tóxicos que compuestos
20 análogos hasta ahora conocidos. Estos compuestos son de valor especial como agentes de contraste para rayos X. A causa de la solubilidad en agua y de la toxicidad notablemente baja de estos compuestos acilados por ejemplo,



son particularmente aptos para su inyección intravascular.

Los ácidos 3,5-diacilamino-2,4,6-triyodoben-
zoicos pueden prepararse convenientemente yodando primero
5 ácido 3,5-diaminobenzoico usando un pequeño exceso de mono-
cloruro de yodo para formar ácido 3,5-diamino-2,4,6-triyo-
dobenzoico. La reacción avanza con suavidad a temperatu-
ra ambiente para dar un buen rendimiento. El ácido 3,5-
diamino-2,4,6-triyodobenzoico resultante puede luego aci-
larse usando anhídridos de ácido o haluros de ácido apro-
10 piados.

Las preparaciones adecuadas para radiografía
intravascular se preparan disolviendo los ácidos del pre-
sente invento junto con una cantidad equivalente de una
base tal como el hidróxido o el carbonato de un metal o ba-
15 se orgánica inocuos adecuados. Las sales de metales alcali-
nos, en particular, son muy acuosolubles y se adaptan espe-
cialmente bien para la preparación de soluciones inyecta-
bles estériles. Para su introducción en otras partes del
cuerpo puede ser de la máxima conveniencia dispersar o di-
20 solver el agente de contraste para rayos X en un medio oleo-
so, en cuyo caso uno de los ésteres del ácido puede ser más
adecuado que el propio ácido o una de sus sales.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento.

EJEMPLO I

25 En un matraz de 3 cuellos equipado con agita-
dor, termómetro y tubo de entrada para gas, se añadieron
ácido 3,5-dinitrobenzoico (84,9 grs., 0,4 moles), alcohol

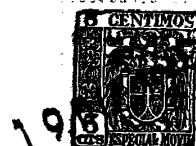
223166



(300 mls.) y agua (500 mls.) y 5% de paladio sobre carbón activo (12 grs.) que se había hecho una papilla con agua antes de la adición. El matraz se lavó primero con hidrógeno, y la adición de hidrógeno se continuó luego con agitación vigorosa. Durante la reacción la temperatura subió lentamente a 60°C y luego se mantuvo a 55-60°C enfriando el matraz en un baño de agua. Después de 3 horas, la reacción estaba terminada y se habían adsorbido 53,7 litros (2,4 moles) de hidrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se filtró. Al enfriar, se separaron largas agujas pardas de ácido 3,5-diaminobenzoico monohidrato. Pasaron 47,4 grs. (69,5% de rendimiento del teórico) después de secas a 70°C. Los cristales fundían con composición a 232-235°C.

15 EJEMPLO 2

Se disolvió ácido 3,5-diaminobenzoico (6 grs. del monohidrato, 0,0353 moles) en ácido clorhídrico diluído (10 mls. de ácido clorhídrico concentrado en 250 mls. de agua) y a esto se añadió una solución de monocloruro de yodo (20,1 grs. 0,124 moles, en 21 mls. de ácido clorhídrico concentrado) con agitación vigorosa. Se formó inmediatamente un precipitado amarillo brillante y al cabo de unos pocos minutos este precipitado se transformó en un producto cristalizado gris claro. Después de agitar la mezcla durante 15 minutos, la titulación de una muestra de 1 ml. del líquido sobrenadante indicó que quedaban sin reaccionar 0,89 grs. (0,0055 moles) de monocloruro de yodo. La papilla se



filtró y la torta de filtro se lavó con agua. El producto húmedo, que pesaba 20,2 grs., se disolvió en 75 mls. de alcohol caliente, se trató con 1 gr. de carbón activo, y se filtró. El filtrado caliente se diluyó con agua caliente
5 (unos 75 mls.) hasta que se volvió justamente turbio, después de lo cual se separó ácido 3,5-diamino-2,4,6-triyodobenzoico en forma de largas agujas pardas. Después de filtración y secado, pesaron 17 grs. (91% de la teoría). El compuesto se oscureció a 115-120°C y se descompuso a 157-160°C.

10 El producto bruto se disolvió en 50 mls. de alcohol caliente. La solución resultante se trató con carbón activo, se filtró y al añadir agua caliente (50 mls.) al filtrado se separó el ácido 3,5-diamino-2,4,6-triyodobenzoico purificado en forma de agujas pardo claras. Después de
15 filtración y secado sobre una placa porosa a temperatura ambiente, estas pesaron 15 grs. Calc. para $C_7H_5I_3N_2O_2$: equivalente neutro, 530; I, 71,9. Hallado: equivalente neutro, 537; I, 69,03.

EJEMPLO 3

20 Se disolvió ácido 3,5-diamino-2,4,6-triyodobenzoico (2,5 grs.) en una cantidad equivalente de hidróxido sódico 1N (4,7 mls) y la solución resultante se evaporó a sequedad en un desecador de vacío. Los cristales pardo claro resultantes de 3,5-diamino-2,4,6-triyodobenzoato sódico
25 pesaron 2,5 grs. (96% de la teoría). La solubilidad de 3,5-diamino-2,4,6-triyodobenzoato sódico es de 284 grs/100 mls. de agua o 139 grs./100 de solución a 25°C. La den-



sidad de una solución acuosa saturada es de 1.885 grs./ml. a 25°C.

EJEMPLO 4

Se cubrió ácido 2,5-diamino-2,4,6-triyodobenzoico (1,6 grs.) con anhídrido acético (5 mls.) y a esto se añadió una gota de ácido sulfúrico concentrado. La reacción comenzó inmediatamente. La mezcla de reacción se revolvió y se calentó suavemente en baño de vapor durante 15 minutos. Los cristales canela claro resultantes de ácido 3,5-diacetilamino-2,4,6-triyodobenzoico se filtraron, se lavaron con anhídrido acético (2 mls.) se colocaron en 10 mls. de agua que contenía trazas de ácido clorhídrico diluido durante 1 hora, luego se filtraron y secaron. El rendimiento de cristales canela claros de ácido 3,5-diacetilamino-2,4,6-triyodobenzoico fué de 1,6 grs. (86% de la teoría). Calculado para $C_{11}H_9I_3N_3O_4$: equivalente neutro, 614. Hallado, equivalente neutro, 621.

Cristales pardo claro de ácido 3,5-diacetilamino-2,4,6-triyodobenzoico bruto (115 grs.) se disolvieron en aproximadamente 25 mls. de hidróxido sódico 1N y el pH de la solución se ajustó a 8. Esta solución se calentó, se trató con carbón activo y se filtró. Al filtrado se añadió una solución de cloruro amónico (2 grs. en 15 mls. de agua) y poco después la sal amónica de ácido 3,5-diacetilamino-2,4,6-triyodobenzoico se separó en forma de cristales finísimos, casi blancos, que se filtraron con lentitud, quedando prácticamente todas las impurezas en las aguas madres. La tor-



ta húmeda densa de la sal amónica se disolvió en agua caliente (150 mls.). La solución pardo clara resultante se trató con carbón activo y se filtró. Se obtuvo de este modo una solución casi transparente. Al acidificar con ácido clorhídrico concentrado, se separó pronto ácido 3,5-diacetilamino-2,4,6-triyodobenzoico en forma de precipitado voluminoso de agujas blancas. Después de filtración y secado a 70°C, el producto pesó 10.5 grs. Al calentar el compuesto se volvió pardo a 270-280°C, ennegreció a 320°C, pero no se descompuso de otro modo ni fundió por debajo de 340°C. Calculado para $C_{11}H_9I_3N_2O_4$; equivalente neutro, 614; I, 62. Hallado: equivalente neutro, 616; I, 58.55.

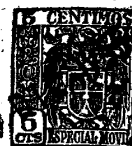
EJEMPLO 5

Se disolvió ácido 3,5-diacetilamino-2,4,6-triyodobenzoico (2 grs.) en una cantidad equivalente de hidróxido sódico 1N (3,26 mls.). Resultó una solución clara, ligeramente amarilla, de la cual, después de evaporación en un desecador de vacío, se obtuvieron 2 grs. de 3,5-diacetilamino-2,4,6-triyodobenzoato sódico en forma de cristales blancos (97% de la teoría). La solubilidad de la sal sódica es de 71,6 grs./100 mls. de agua o 55,7 grs./100 mls. de solución a 25°C. La densidad de una solución acuosa saturada es de 1,336 grs./ml. a 25°C.

EJEMP-LO 6

Se agitó ácido 3,5-diamino-2,4,6-triyodobenzoico (53 grs., 0,1 moles) con anhídrido propiónico (125 mls.) y se añadió una pequeña cantidad de ácido sulfúrico (1,5 mls.).

223166



Se desarrolló calor inmediatamente, y al calentar y agitar la mezcla sobre baño de vapor, su color se volvió de pardo oscuro a gris. La mezcla se calentó y agitó así durante 20 minutos, y luego se enfrió en baño de hielo. El ácido

5 3,5-dipropionil-amino-2,4,6-triyodobenzoico bruto se separó por filtración y se lavó con anhídrido propiónico. Cuando la torta de filtro estaba casi seca, se agitó durante 1 hora en 400 mls. de agua que contenía unas pocas gotas de ácido clorhídrico diluido. El producto sólido se separó

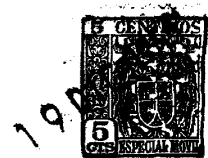
10 por filtración y se disolvió en hidróxido sódico 1 N (200 mls.). El pH de esta solución de la sal sódica de ácido 3,5-dipropionil-amino-2,4,6-triyodobenzoico se ajustó a 8 y se añadió una solución de cloruro amónico (8 grs. en 60 mls. de agua). Cuando el matraz que contenía la solución se ras-

15 có, la sal amónica de ácido 3,5-dipropionil-amino-2,4,6-triyodobenzoico precipitó en forma de sólido canela claro. La mezcla se enfrió durante la noche en una nevera y se filtró. La torta de filtro se disolvió en la cantidad mínima de agua caliente, se trató con carbón activo y se filtró. Al acidificar el filtrado con ácido clorhídrico concentrado, se separó ácido 3,5-dipropionil-amino-2,4,6-triyodobenzoico como

20 sólido casi blanco. Este se separó por filtración con los productos de dos operaciones anteriores. Los ácidos combinados se purificaron de nuevo como antes y la sal amónica pura se disolvió en la cantidad mínima de agua caliente, se trató con carbón activo, y se filtró. Al añadir unas cuantas gotas de ácido clorhídrico concentrado, se separó ácido 3,5-

25 dipropionil-amino-2,4,6-triyodobenzoico puro en forma de só-

223166



lido cristalino blanco. Se oscureció a 280°C pero no fundió por debajo de 340°C. El rendimiento fué de 53,6 grs. Calculado para $C_{13}H_{13}I_3N_2O_4$: equivalente neutro, 642,01; I, 59,31. Hallado: equivalente neutro, 640; I, 58,8.

5 EJEMPLO 7

Se disolvió ácido 3,5-dipropionilamino-2,4,6-triyodobenzoico (2 grs.) en una cantidad equivalente de hidróxido sódico 1N (3,11 mls.). Esta solución se evaporó en un desecador de vacío para recuperar la sal sódica de
10 ácido 3,5-dipropionilamino-2,4,6-triyodobenzoico. La solubilidad de la sal sódica es de 78,6 grs./100 mls. de agua o 57,4 grs./100 mls. de solución a 25°C. La densidad de una solución saturada es de 1,303 gr./ml. a 25°C.

EJEMPLO 8

15 Se agitó ácido 3,5-diamino-2,4,6-triyodobenzoico (53 grs., 0,1 moles) con anhídrido butírico (150 mls.) y se añadió una pequeña cantidad de ácido sulfúrico concentrado (1,5 mls.). Se Desarrolló calor y el calor de la mezcla cambio de oscuro pardo a gris. Se agitó y calentó sobre baño de vapor durante media hora, y luego se enfrió en baño de
20 hielo. Se filtró el ácido 3,5-dibutirilamino-2,4,6-triyodobenzoico bruto. Cuando estaba casi seco, se agitó durante 1 hora en 400 mls. de agua que contenía unas pocas gotas de ácido clorhídrico diluido. El producto sólido se filtró,
25 se lavó con agua y luego se disolvió en hidróxido sódico 1N (200 mls.). Esta solución de la sal sódica de ácido 3,5-dibutirilamino-2,4,6-triyodobenzoico se trató con carbón acti-



tivo y se filtró luego. La solución resultante se acidificó con ácido clorhídrico, con lo cual se separó ácido 3,5-dibutirilamino-2,4,6-triyodobenzoico en forma de sólido canela claro. El ácido se separó por filtración y se recristalizó desde una mezcla de alcohol y agua. El ácido 3,5-dibutirilamino-2,4,6-triyodobenzoico recristalizado (40 grs. de un sólido húmedo, de color crema claro) se combinó con los productos de dos operaciones anteriores. Los ácidos combinados se siguieron purificando a través de la sal amónica como se ha descrito en el Ejemplo 6. La sal amónica de ácido 3,5-dibutirilamino-2,4,6-triyodobenzoico se recuperó como sólido de color crema claro. Se disolvió en la cantidad mínima de agua caliente, se trató con carbón activo, y se filtró. Al acidificar el filtrado con ácido clorhídrico concentrado, se separó ácido 3,5-dibutirilamino-2,4,6-triyodobenzoico en forma de sólido cristalizado blanco que oscureció a 290°C pero no fundió por debajo de 340°C. El rendimiento fué de 66,4 grs. Calculado para $C_{15}H_{17}I_3N_2O_4$: equivalente neutro, 670,071; I, 56,82. Hallado: equivalente neutro, 670,01; I, 56,3.

EJEMPLO 9

Se disolvió ácido 3,5-dibutirilamino-2,4,6-triyodobenzoico (2 grs.) en una cantidad equivalente de hidróxido sódico 1N (2,99 mls). La sal sódica de ácido 3,5-dibutirilamino-2,4,6-triyodobenzoico se recuperó por evaporación y se secó en un desecador de vacío. Su solubilidad es de 26,3 grs./100 mls. de agua o 23,2 grs./100 mls. de solución a 25°C.

223166



La densidad de una solución saturada es 1,114 grs./ml. a 25°C.

EJEMPLO 10.

Se hizo una papilla con ácido 3,5-diamino-2,4,6-
5 triyodobenzoico (53 grs. 0,1 moles) y anhídrico n-valérico
(80 mls.) y benceno (50 mls.). Al añadir una pequeña canti-
dad de ácido sulfúrico concentrado (1,5 mls.) y agitar, se
desarrolló calor y el color de la papilla cambió de pardo
oscuro a gris oscuro. La papilla se agitó y se calentó sua-
10 vemente sobre baño de vapor durante 15 minutos y se enfrió
en baño de hielo. El ácido 3,5-divalerilamino-2,4,6-triyo-
dobenzoico enfriado se separó por filtración. Se dejó re-
posar durante 1 hora en 400 mls. de agua que contenían unas
cuantas gotas de ácido clorhídrico diluído y luego se fil-
15 tró y se lavó con agua. El sólido gris claro resultante
se disolvió en hidróxido sódico 1N (150 mls) y la solución
resultante de la sal sódica de ácido 3,5-divalerilamino-2,
4,6-triyodobenzoico se trató con carbón activo y se filtró.
Se añadió al filtrado una solución de cloruro amónico (8 grs.
20 en 60 mls. de agua) y la sal amónica del ácido 3,5-divale-
rilamino-2,4,6-triyodobenzoico se separó inmediatamente en
forma de sólido de color canela. Esta sal se separó por fil-
tración y se disolvió en la mínima cantidad de agua calien-
te, se trató con carbón activo y se filtró. Al acidificar
25 el filtrado con ácido clorhídrico diluído, se separó ácido
3,5-divalerilamino-2,4,6-triyodobenzoico en forma de preci-
pitado voluminoso de agujas de color canela claro. El pre-

223166



5. cipitado se filtró y recristalizó desde una mezcla alcohol-
agua al 50%. El producto resultante se combinó con 12 grs.
de ácido procedente de una operación anterior y luego se pu-
rificó dos veces a través de la sal amónica como se ha des-
crito en el Ejemplo 6. La sal amónica purificada resultan-
te de ácido 3,5-divalerilamino-2,4,6-triyodobenzoico se di-
solvió en agua caliente, se trató con carbón activo y se
acidificó con ácido clorhídrico. El ácido 3,5-divalerilami-
no-2,4,6-triyodobenzoico así purificado pesó 41 grs. después
10 de haber sido secado a 100°C durante 5 horas. Calculado para
 $C_{17}H_{21}I_3N_2O_4$: equivalente neutro, 698,12; I 54,5. Encontra-
do: equivalente neutro: 680; I, 53.

EJEMPLO 11

15 Se disolvió ácido 3,5-divalerilamino-2,4,6-tri-
yodobenzoico (1 gr.) en una cantidad equivalente de hidróxi-
do sódico 1N (1,43 mls.). Se obtuvo una solución casi cla-
ra de la sal sódica de ácido 3,5-divalerilamino-2,4,6-triyo-
dobenzoico. La solubilidad de la sal sódica es de 17 grs./100
mls. de agua o 15,7 grs./100 mls. de solución a 25°C. La den-
20 sidad de la solución saturada es de 1,080 grs./ml. a 25°C.

Las toxicidades de los compuestos de este inven-
to se determinaron por inyección intravenosa de soluciones acuo-
sas de sus sales sódicas en ratones albinos machos. Las in-
yecciones se hicieron en la vena lateral de la cola a una pro-
25 porción manualmente controlada de 0,5 c.c. por 10 segundos.
Las toxicidades se expresan como valor de la ID_{50} , que es la
dosis necesaria para matar el 50% de los animales en las con-

223166



diciones del ensayo.

	<u>Acidos.</u>	<u>LD₅₀ (ratones) mgr.Kg. de peso corporal</u>
5	3,5-diacetilamino-2,4,6-triyodobenzoico	12.000
	3,5-dipropionilamino-2,4,6-triyodobenzoico . .	20.000 apro.
	3,5-dibutirilamino-2,4,6-triyodobenzoico . . .	menos de 10.000
	3,5-divalerilamino-2,4,6-triyodobenzoico . . .	menos de 3.000

10 Ha de entenderse que pueden prepararse convenientemente otras sales usuales y emplearse de acuerdo con el presente invento.

En vista de lo que antecede, se verá que se consiguen los diversos objetos del invento y que se logran otros resultados ventajosos.

15 Como podrían hacerse diversos cambios en los citados productos sin apartarse por ello del alcance del invento, se pretende que toda la materia contenida en la anterior descripción se interprete como ilustrativa y no en sentido limitativo.

20 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 26 de Julio de 1954, bajo el Número 445.902, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

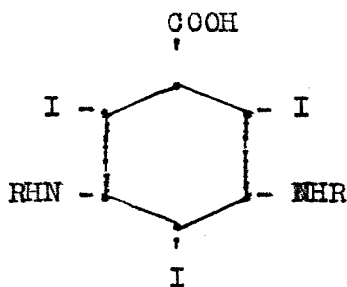
223166



---- N O T A ----

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

- 5 1º. Un procedimiento de preparar un ácido 2,4,6-triyodobenzoico de la fórmula general



10 donde R es un radical acilo que comprende yodar ácido 3,5-diaminobenzoico y acilar el producto resultante con un anhídrido de ácido apropiado o un haluro de ácido, y si se desea, hacer reaccionar el producto resultante con un hidróxido de metal alcalino para obtener la sal correspondiente.

223166



1955

2º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º., en el cual dicho anhídrido de ácido es anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butírico o anhídrido n-valérico.

5 3º. Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1º. ó 2º., en el cual el ácido 3,5-diaminobenzoico es yodado con monocloruro de yodo.

4º. Un procedimiento de preparar un ácido 2,4,6-triyodobenzoico.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diez y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 19 DIC. 1955

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder.