

AÑO 1.958

Expediente núm. _____



240144

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** Invención por veinte años, en España

a favor de

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

, de nacionalidad

alemana

domiciliado en BERLIN (West) N 65, (Alemania)

calle de Müllerstrasse,

núm. 170-172.

por:

"Procedimiento para la obtención de derivados N-acílicos de (3,5-diamino-2,4,6-triyodobenzoil)-amino-ácidos, utilizables en los medios de contraste Röntgen".

Nº 5938

Agente Sr. Fernandez Candelas.



240144

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de :
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionalidad
alemana, domiciliada en BERLIN (West) N 65,
Müllerstrasse, 170-172 (Alemania), por: "PRO-
CEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS N-
ACILICOS DE (3,5-DIAMINO-2,4,6-TRIYODOBENZOIL)-
AMINO-ACIDOS, UTILIZABLES EN LOS MEDIOS DE CON-
TRASTE RÖNTGEN".

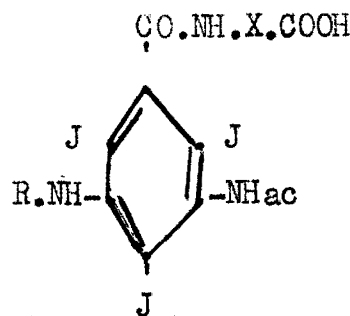
... ..

En la memoria de la patente americana 2 680 133 se describe la obtención de aminoácidos N-acilados, cuyo grupo amino está acilado por el radical 3-amino-2,4,6-triyodobenzoilo. En la citada memoria se recomienda también el empleo de estas
5 combinaciones como sustancia sombreadora en los medios de contraste Röntgen, haciéndose resaltar de modo especial ciertas propiedades muy ventajosas para el fin indicado, como la buena solubilidad de ciertas sales y la toxicidad relativamente pequeña.

10 Al parecer, sin embargo, estas ventajosas propiedades no resaltaban todavía suficientemente para introducir en la práctica los medios de contraste recomendados, de suerte que constituye todavía un progreso técnico el refuerzo de las citadas propiedades.



15 Ahora bien, se ha descubierto que este progreso puede
 lograrse de hecho por un lado introduciendo un segundo grupo
 amino en la posición 5 todavía libre del radical 3-amino-2,4,
 6-triyodobenzoilo y, además, gracias a la acilación parcial o
 total de los grupos amino existentes en posición 3 o 5. De este
 20 modo se llega según el invento a N-acilderivados de los (3,5-
 diamino-2,4,6-triyodobenzoil)-aminoácidos de la siguiente fór-
 mula general.



en que X representa un grupo metileno, un grupo polimetileno o
 un grupo metileno o polimetileno sustituido, cuyos sustituyen-
 25 tes pueden ser radicales alquílicos y fenílicos o hidrógeno,
ac el acilo preferentemente de un ácido carboxílico alifático
 inferior hasta mediano, y R hidrógeno o el acilo de un ácido car-
 bóxico alifático preferentemente inferior hasta mediano.

Estas combinaciones y sus sales no tóxicas con bases
 30 orgánicas y/o inorgánicas, por efecto de su toxicidad considera-
 blemente más rebajada son ante todo muy superiores a las combi-
 naciones de la patente americana al principio citada, cuando se
 las emplea como sustancias sombreadoras en los medios de contras-
 te Röntgen. Particularmente se prestan para las aplicaciones de
 35 la urografía.

Las combinaciones del invento hasta ahora no descritas,
 pueden por ejemplo obtenerse, 3,5-dinitrobenzoilizando primero
 del modo usual el grupo amino del aminoácido requerido, preferén-
 temente por reacción con cloruro de 3,5-nitrobenzoilo según -



40 Schotten-Baumann, y reduciendo a continuación el producto de la acilización en el correspondiente producto 3,5-diaminobenzoílico. Este se triyoda luego, preferéentemente mediante monocloryodo en disolución clorhídrica, y luego se N-aciliza parcial o totalmente del modo conocido.

Ejemplos de la obtención de las sustancias sombreadoras

Ejemplo 1:

45 58,7 g de ácido 3,5-diamino-2,4,6-triyodhipúrico de F. = 186° (descomposición) de cloruro de 3,5,-nitrobenzoilo y glicocol se obtiene según Schotten-Baumann el ácido 3,5-dinitrohipúrico de F. = 176°. La reducción conduce al ácido 3,5-diaminohipúrico de F.=170°C, que finalmente se yoda en 3 mol de monocloryodo en
50 disolución clorhídrica se calientan con 400 cm³ de anhídrido acético a 120° hasta disolución lo que requiere 15 minutos. La disolución enfriada se introduce y agita en 3 l de agua y el producto de la acetilización, después de descomponer el anhídrido acético por adición de ácido clorhídrico, se separa. Para la purifi-
55 cación se disuelve el producto en amoniaco acuoso fuertemente diluido, se trata la disolución con carbón animal, el filtrado se acidula débilmente con ácido acético y se trata de nuevo con carbón animal. Después de filtrar, al agregar ácido clorhídrico se separa el ácido 3,5-bis(acetilamino) 2,4,6- triyodo-hipúrico purc
60 como precipitado incoloro. F. = 263° (descomposición). El rendimiento es de 55 g, igual a 82 % del teórico.

Toxicidad: en aplicación intravenosa en la rata la LD₅₀ queda por encima de 13,6 g/kg.

Ejemplo 2:

64,3 g de 3,5-diamino-2,4,6-triyodobenzoil-N-d,1-leucina de
65 F. 167-168° (obtenida por yodación de 3,5-diamino-benzoil-N-d,1-leucina, que puede obtenerse por reducción de 3,5-dinitrobenzoil-N-d,1-leucina de F. = 199°) se calientan al baño maria du-



rante 15 minutos con 300 cm³ de anhídrido acético y la disolución se trabaja según se ha indicado en el ejemplo 1. Se obtienen
70 58 g = 80 % del rendimiento teórico, de bis-(3,5-acetilamino)-
-2,4,6-triyodobenzoil-N-d,1-leucina de F. = 249/250°C.

Ejemplo 3:

58,7 g de ácido 3,5-diamino-2,4,6-triyodhipúrico y 400 cm³ de anhídrido del ácido propiónico se calientan a ebullición durante 15 minutos. Después de enfriarse se introduce y agita
75 en agua la disolución clara y se la trabaja según el ejemplo 1. El ácido bis-(3,5-propionilamino)-2,4,6-triyodhipúrico obtenido de este modo con buen rendimiento, se descompone al calentarlos, con separación de yodo, a 275-280°.

Ejemplo 4:

58,7 g de ácido 3,5-diamino-2,4,6-triyodhipúrico se suspenden en 300 cm³ de ácido fórmico y luego a la temperatura ordinaria y agitando se agregan a gotas 80 cm³ de anhídrido acético. La mezcla se calienta disolviéndose el ácido hipúrico. La disolución clara se agita nuevamente durante 2 horas al baño maría y luego después de enfriar se vierte en 2 l de
85 agua. Después de un reposo de 24 horas, se separa el precipitado por aspiración y se purifica según el ejemplo 1.

El ácido 3,5-bis(-formilamino)-2,4,6-triyodhipúrico así obtenido, de color amarillo débil, se descompone al calentar a 250° con separación de yodo.

Ejemplo 5:

90 60,1 g de 3,5-diamino-2,4,6-triyodobenzoil-N-d,1-alamina de F. = 170/172° (descomposición) (obtenida por yodación de 3,5-diaminobenzoil-N-d,1-alamina, que puede obtenerse por reducción de la 3,5-dinitrobenzoil-N-d,1-alamina de F. = 170-172°) se calientan a unos 120° agitando con 400 cm³ de anhi-



95 drico acético y algunas gotas de ácido sulfúrico concentra-
do, hasta disolución completa. Por destilación al vacío se
separa el anhídrido acético en exceso y el ácido acético for-
mado y el residuo semisólido se agita bien con 300 cm³ de
agua hasta su solidificación. El producto obtenido se somete
100 a un proceso de purificación según el ejemplo 1. La 3,5-bis
(acetilamino)-2,4,6-triyodobenzoil-N-d,l-alamina incolora y
secada a la temperatura ordinaria, contiene 1 mol de agua de
cristalización y funde a 269-270° con descomposición.

Ejemplo 6:

34,4 g de ácido N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -aminofenilacético
105 con P. = 230-232° (obtenido por reacción de cloruro de 3,5-di-
nitrobenzoilo con ácido α -aminofenilico en disolución alcalina)
se tratan con una disolución de 136 g de cloruro estannoso en
500 cm³ de ácido clorhídrico concentrado en caliente hasta
obtener la disolución. La disolución clara enfriada se diluye
110 luego con 3 litros de agua y agitando se trata a gotas con
una disolución de 49 g de monoclóruo de yodo en 50 cm³ de áci-
do clorhídrico al 20 %. Se separa un precipitado voluminoso
amarillo que después de un reposo de una hora se separa por
aspiración y se lava bien con ácido sulfuroso y agua. El ácido
115 N-(3,5-diamino-2,4,6-triyodobenzoil)- α -aminofenilacético obte-
nido se descompone a 180° con separación de yodo.

La acetilización se efectúa calentando el ácido con
cuadruple cantidad de anhídrido acético hasta su disolución.
Para destruir el anhídrido acético en exceso se agita la di-
120 solución con 10 veces su volúmen de agua y el producto de la
acetilización se separa cuantitativamente agregando ácido clor-
hídrico. La purificación del producto se realiza como se ha
descrito en el ejemplo 1. El ácido N-[3,5-bis-(acetilamino)
2,4,6-triyodobenzoil]- α -aminofenilacético contenido casi inco



125 loro se descompone desde los 230° separando poco a poco yodo.

Ejemplo de la obtención de los medios de contraste preparados para su uso.

Ejemplo 1:

Disolviendo 65 g de ácido bis-(3,5-acetilamino)-2,4,6,tri-
130 do a 100 cm³, se obtiene una disolución incolora que contiene
389 mg de yodo/cm³. 20 cm³ de esta disolución en aplicación
intravenosa dan en la urografía, 10 a 15 minutos después de
la aplicación, imágenes óptimas.

Ejemplo 2:

Para la broncografía se presta la siguiente composición
135 de una disolución:

16,8 g de sal metil-glucamínica del ácido bis-(3,5-aceti-
lamino)-2,4,6-triyodhipúrico,

8 mg de titriplex 3

64 mg de citrato sódico

140 se ponen con agua a un volúmen total de 20 cm³

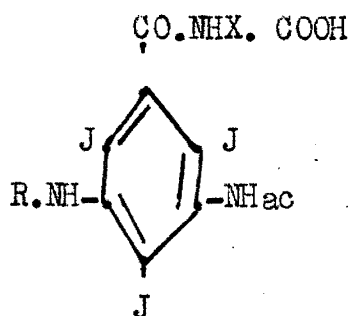
. - N O T A - .

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados
N-acílicos de (3,5-diamino-2,4,6-triyodobenzoil)-aminoácidos
utilizables en los medios de contraste Röntgen, especialmente
145 para la urografía, caracterizado porque como sustancia esen-
cial sombreadora se aplican los N-acílderivados de los (3,5-
diamino-2,4,6-triyodobenzoil)-aminoácidos de la fórmula ge-



neral



240144

150 en que X representa un grupo metileno, un grupo polimetileno o un grupo metileno o polimetileno sustituido, cuyos sustituyentes pueden ser radicales alquílicos y fenílicos o hidrógeno, ac el acilo de un ácido carboxílico alifático preferentemente menor a mediano y R hidrógeno o el acilo de un ácido carboxílico alifático preferentemente inferior a mediano, y sus sales atóxicas con bases orgánicas y/o inorgánicas.

155 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque el grupo amino del aminoácido perseguido, de 3,5-dinitrobenzoiliza primeramente del modo conocido, se reduce el producto de la acilización en el correspondiente producto 3,5-diaminobenzoílico, se triyoda luego éste, 160 preferentemente mediante monocloroyodo en disolución clorhídrica y luego se N-aciliza parcial o totalmente del modo conocido.

3.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS N-ACILICOS DE (3,5-diamino-2,4,6-TRIYODOBENZOIL)-AMINO- 165 ACIDOS, UTILIZABLES EN LOS MEDIOS DE CONTRASTE RÖNTGEN.

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

Madrid, 14 de Febrero de 1.958.

Carlos Jurado