

AÑO 1.958

Expediente núm.



240214

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, 1

núm. 170-172,

por:

"Procedimiento para la obtención de ácidos α , β -bis-(amino-fenil)-propiónicos yodados en el núcleo, utilizables en los medios de contraste Röntgen"

Nº 5940

Agente Sr. Fernandez Candelas.



240211

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en BERLIN,
(West) N 65, Müllerstrasse, 170-172, (Ale-
mania); p o r : "PROCEDIMIENTO PARA LA OB-
TENCION DE ACIDOS α , β -BIS-(AMINOFENIL)-
PROPIONICOS YODADOS EN EL NUCLEO, UTILIZA-
BLES EN LOS MEDIOS DE CONTRASTE RÖNTGEN".-

... :... ...

Ya es conocido el empleo del ácido α -etil- β -(3-
amino-2,4,6-triyodo-fenil)-propiónico en los medios de con-
traste Röntgen para fotografiar las vias biliares (veasé la
patente inglesa 655.096). De igual modo se conocen ya diver-
5 sos ácidos α -fenil- β -(amino-diyodo-fenil)-propiónicos y
algunos ácidos α -(amino-diyodo-fenil)- β -fenil-propiónicos,
los cuales sin embargo, no han conseguido hasta ahora impor-
tancia alguna como elementos de medios de contraste Röntgen
(vease Journ, Chem. Soc. of London 1947, página 204; Journ.
10 Am. Chem. Soc. 71 / 1949 / 7 página 3749).

Todos los representantes hasta ahora conocidos de
los ácidos yodados α , β -bis-(fenil)-propiónicos contienen
siempre solo un radical aminofenilo yodado en posición α -
o en posición β .



240211

15 Ahora bien se ha descubierto que los ácidos yodados
en el núcleo α, β -bis-(aminofenil)-propiónicos hasta ahora
no descritos, en los que por consiguiente están animados por
vez primera al mismo tiempo los dos radicales fenílicos y
yodados y cuyos derivados N-acílicos, lo mismo que las sales
20 de estas combinaciones, ofrecen considerables ventajas en su
empleo en los medios de contraste Röntgen frente a los ácidos
mono-(aminofenil)-propiónicos yodados en el núcleo, citados
como conocidos al principio.

25 Estas ventajas consisten ante todo en una toxicidad
relativamente muy baja, en una excelente reabsorbilidad y en
una buena distribución de la hiel con un contraste enérgico
al mismo tiempo. Gracias a esto los nuevos ácidos α, β -bis-
(aminofenil)-propiónicos yodados se prestan ante todo como
sustancias sombreadoras en los medios de contraste Röntgen pa-
30 ra la colecistografía peroral. Con una elaboración convenien-
te se prestan, sin embargo, también para la radiografía de
otras cavidades corporales u órganos. Según la aplicación espe-
cial se emplearán como ácidos libres o como sales no tóxicas,
con bases inorgánicas y orgánicas y se convertirán por los
35 métodos conocidos en una forma de aplicación adecuada al ob-
jeto, para la colecistografía peroral, por ejemplo en forma
de grageas.

40 La obtención de los ácidos α, β -bis-(aminofenil)-
propiónicos yodados en el núcleo se realiza ventajosamente
partiendo de los correspondientes ácidos α, β -bis-(nitrofe-
nil)-acrílicos o de sus ésteres inferiores. Estos, que pueden
obtenerse por su parte, por ejemplo siguiendo la síntesis
clásica o modificada de Perkin, se hidrogenan priméramente



45 por vía catalítica en los correspondientes ácidos α, β -bis-(aminofenil)-propiónicos o sus ésteres hasta ahora desconocidos. La yodación de los ácidos α, β -bis-(aminofenil)-propiónicos o de sus derivados arriba citados en el carboxilo se realiza bien por los métodos conocidos, por ejemplo con

50 cloruro de yodo en disolución clorhídrica o con dicloruro de yoduro potásico en disolución acuosa neutra o ácida a temperaturas de 0-70°. En muchos casos se comprueba ser muy conveniente una yoduración con cloruro de yodo en disolución de dimetilformamida a temperaturas de 0-70°. Según las

55 cantidades introducidas de medio de yoduración, según la temperatura y la duración de la actuación se obtienen los ácidos α, β -(aminofenil)-propiónicos diyodados hasta penta-

60 yodados sus ésteres, continuandose con los últimos citados la preparación de los ácidos libres por los métodos conocidos de saponificación.

60 Dado el caso estos ácidos α, β -bis-(aminofenil)-propiónicos yodados se acilizan en sus grupos amino, del modo conocido con los anhídridos o halogenuros de ácidos carboxílicos inferiores hasta medianos.

65 Ejemplos de la obtención de sustancias sombreadoras.

Ejemplo 1.-

70 100 g de ácido α -[4-nitrofenil]-3-nitrocínámico se hidrogenan en 800 cm³ de metanol agregando 10 g de níquel Raney con una presión inicial de 140 at del hidrógeno, calentando hasta 130°, con lo que se fijan 7 mol de H₂.

La disolución hidrogenadora se separa del catalizador por filtración en caliente; al enfriar cristaliza el producto de la hidrogenación y se vuelve a recrystalizar dos veces en metanol, agregando carbón decolorante. Después de



75 secar al vacío se obtienen así 70 g (= 66% del teórico) de ácido α -(4-amino-fenil)- β -[3-aminofenil]-propiónico con punto de fusión 190 - 191°.

80 En 500 cm³ de dimetilformamida se introducen poco a poco agitando y enfriando 97,5 g de monocloruro de yodo y luego la disolución se calienta a 55°. En esta disolución se introduce agitando, en el intervalo de 10 minutos a 50 - 60°, una disolución caliente a 50 - 60° de 25,6 g de ácido α -(4-aminofenil)- β -(3-aminofenil)-propiónico en 200 cm³ de dimetilformamida e inmediatamente se sigue calentando a e

85 esta temperatura otras tres horas. La disolución parda enfriada se introduce en 30 minutos agitando en una disolución de 800 cm³ de ácido sulfuroso al 6% en 10 lts. de agua se separa por aspiración el ácido impuro yodado precipitado y se lava con agua. El ácido impuro se disuelve en lejía fría

90 de sosa cáustica en exceso se filtra clara, se precipita por dos veces con éter para separar posibles pequeñas porciones neutras, luego la lejía se recubre con éter, se acidula con ácido clorhídrico diluido y por tres veces se precipita el ácido separado mediante éter. La capa etérea se

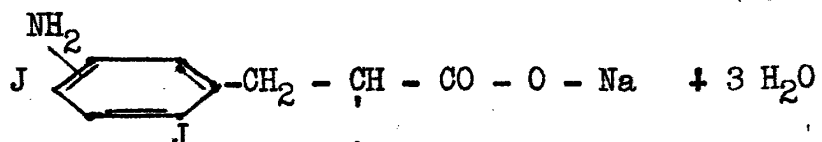
95 seca con sulfato sódico y se decolora intensamente con carbón activo. Inmediatamente se le agita bien con lejía de sosa cáustica en exceso con lo que precipita en prismas incoloros la sal sódica impura difícilmente soluble del ácido α -(3,5-diyodo-4-aminofenil)- β -[4, (2 o 6) diyodo-3-aminofenil]-propiónico. Después de secar al aire, quedan

100 51,0 g (= 61% del teórico) de la sal sódica como trihidrato, calentando la sustancia tiene lugar desde 112° a 130 una ligera alteración por cesión de agua fundiendo a 258 - 260° con fuerte descomposición.



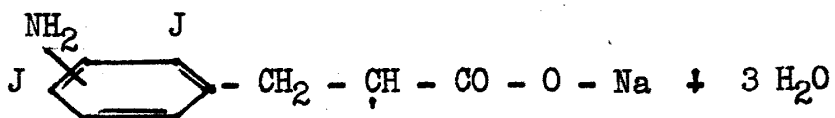
240211

105



110

o



115

Por reacción de la sal sódica con ácido clorhídrico diluido se obtuvo cuantitativamente el correspondiente ácido libre tetrayodado con punto de fusión 175 - 180° con descomposición.

Ejemplo 2.-

120

12,8 g del ácido α -(4-aminofenil)- β -(3-aminofenil)-propiónico obtenido según el ejemplo 1, se suspenden en 800 ml de agua y se disuelven por agregación de 20 ml de ácido clorhídrico concentrado. Luego a la temperatura del local y agitando energicamente se incorporan 75 ml de diso-



240211

70 MAR 63

125 lución 2n de dicloruro de potasio-yodo. Se sigue agitando
todavía durante 5 minutos, el preparado separado de la
yoduración se separa por aspiración y se lava bien con agua,
descomponiéndose el yodo libre por adición al agua de la-
vado de un poco de ácido sulfuroso. El producto impuro se
130 disolvió en una cantidad equivalente de lejía de sosa cáus-
tica y la disolución se dejó reposar durante 24 horas a
la temperatura del local. Así se separan 3,4 g de la sal
sódica difícilmente soluble del producto tetrayodado, los
cuales se separan por filtración.

135 Del filtrado acidulando con ácido clorhídrico dilui-
do se precipitó el ácido triyodado impuro, se separó por as-
piración se lavó con agua y se seco al aire.

Para purificarlo, se disuelve el ácido impuro
en benzol agitando, se filtra y de la disolución benzólica
140 se precipita el ácido puro con éter de petróleo. Rendimien-
to: 12,5 g. Punto de fusión unos 80° con aglutinación, a
110° sinterización y por encima de 120°, descomposición.

Ejemplo 3.-

145 57 g de ácido α, β -bis-(3-nitrofenil)-acrílico
se suspenden en 800 cm³ de metanol y a 143 at y 125° se hidro-
genan con 8g^{1/2} de níquel Raney, fijándose 7 mol de H₂. La ela-
boración se realiza como en el ejemplo 1. Se obtienen 42,5 g
(= 85% del teórico) de ácido α, β -bis-(3-aminofenil)-pro-
150 piónico de F 216 - 217°. 25,6 g de éste ácido se disuelven
en 150 cm³ de ácido clorhídrico 6n y esta disolución se in-
corpora en el espacio de una hora, agitando y a 70 - 75°
a una disolución de 98 g de cloruro de yodo en 200 cm³ de
ácido clorhídrico 6n y luego se sigue agitando a esta tem-
155 peratura durante 2 horas, separándose un cuerpo sólido os-



240211

160 curo precipitado al fondo. Después de enfriar, se filtra la disolución sobrenadante, se disuelve el residuo en metanol caliente y la disolución se agita en unos 10 lts de agua que contiene 100 cm³ de ácido clorhídrico concentrado y 400 cm³ de ácido sulfuroso al 6% y se precipita. El ácido impuro de color pardo claro se separa por aspiración, se lava con agua se disuelve en lejía de sosa cáustica in en exceso y se filtra hasta claridad. La ulterior elaboración se realiza mediante

165 disolución pura de la sal sódica se hace reaccionar directamente con ácido clorhídrico para convertirla en ácido después de lo cual se separa el ácido, se lava con agua y se seca al vacío, si se obtienen 41 g (= 54% del teórico) de ácido α, β -bis-(4, (2 o 6) diyodo-3-aminofenil)-propiónico

170 con punto de descomposición de 161 - 168°.

Ejemplo 4.-

175 36 g de ácido α, β -bis-(4-nitrofenil)-acrílico se suspenden en un litro de agua. Agitando se incorpora a gotas poco a poco un equivalente de lejía de sosa cáustica 2n, después de lo cual se disuelve parcialmente la sal originada. Esta disolución se hidrogena a una temperatura hasta de 120° y a 140 at, con 6 g de níquel Raney, fijandose 7 mol de hidrógeno. La disolución hidrogenadora se priva del catalizador por filtración y se emplea directamente para la yodación sin

180 aislar el ácido α, β -bis-(4-aminofenil)-propiónico (este cristalizado puro en agua presenta un punto de fusión 212 - 214°).



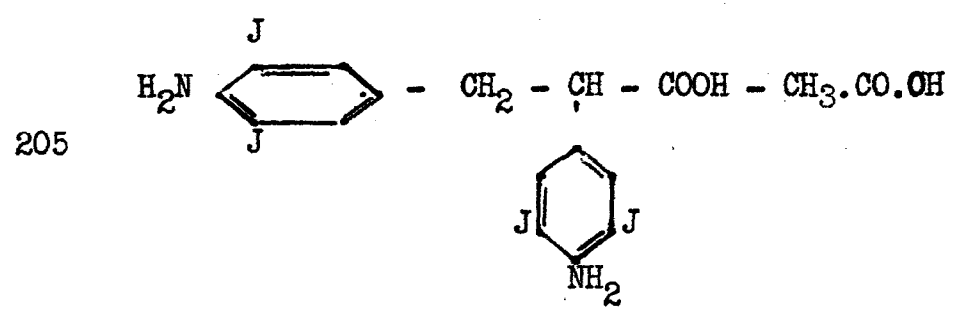
24021170

185 Para esto la disolución de hidrogenación se trata a 5 - 10° con doble cantidad de ácido clorhídrico 1n enfriado con hielo, como se requiere para disolver el precipitado al principio separado. Ahora, agitando y en el espacio de media hora se introducen en esta disolución a 5 - 10°, 300 cm³ de disolución 2n de dicloruro de potasio-yodo. Luego la disolución de la reacción se aguarda durante 15 horas a 5 hasta

190 7°, se separa por filtración el producto de la yoduración precipitado se lava con agua sobre el filtro, luego se suspende en un litro de agua y agitando se trata poco a poco con disolución de ácido sulfuroso hasta que quede un exceso de ácido sulfuroso. Por filtración se separa la suspensión,

195 se lava brevemente con agua y el residuo se recoge en éter. La disolución etérea filtrada se decolora con carbón y se concentra, separandose cristalino en haces de agujas el ácido tetrayodado que contiene ya cristales con éter. Se recristaliza en ácido acético cristalizable y con relación al ácido di-(nitrofenil)-acrílico, se obtienen 61,5 g (= 82,5% del

200 teórico) de ácido α, β -bis-(3,5-diiodo-4-aminofenil)-propiónico con un mol de ácido acético en los cristales:



F. 195 - 197° con descomposición.



240 FINAN

240211

Ejemplo 5.-

210 La triyodación del ácido α, β -bis-(4-aminofenil)-propiónico se realiza de modo análogo a los métodos indicados en el ejemplo 4, con 3 moles de dicloruro de potasio-yodo.

215 El precipitado resultante se recoge en éter después de la purificación usual con ácido sulfuroso acuoso, y la disolución etérea se concentra al vacío. Queda un aceite viscoso que se agita con una cantidad unas 10 veces mayor de ácido acético cristalizante, separándose en su mayor parte la combinación tetrayodada que siempre existe en alguna cantidad. Del filtrado acético se precipita por dilución con 220 10 veces la cantidad de agua y por neutralización del ácido acético con NaOH, se separa la combinación triyodada impura.

Por tratamiento repetido con disolución de bicarbonato sódico al 3%, se vuelve a disolver el producto impuro, se purifica la disolución por filtración sobre una columna de 225 óxido de magnesio y se separa por precipitación con ácido clorhídrico diluido. Pero como este producto siempre está impurificado hasta próximamente un 3% con la combinación tetrayodada, se le vuelve a disolver en ácido clorhídrico diluido en exceso (1 : 8 hasta 1 : 6) y después de filtrar el 230 residuo insoluble, se precipita nuevamente por neutralización con NaOH e inmediata neutralización con disolución de acetato sódico. La fórmula condensada de la combinación obtenida es $C_{15}H_{13}O_2N_2J_3$. Rendimiento: 37 g (= 58,4% del teórico (referido a 31,4 g de ácido 4-nitro- α -(4-nitrofenil)-cinámico 235 introducidos). Punto de fusión 163° con descomposición.



240211

240 MAR 25

Ejemplo 6.-

10 g de ácido α -(3,5-diyodo-4-aminofenil)- β - \sphericalangle 4, (2 o 6)-diyodo-3-aminofenil \sphericalangle -propiónico, obtenido según el ejemplo 1 se suspenden en 75 cm³ de anhídrido acético y se calientan a ebullición, originandose una disolución clara. Se sigue hirviendo con reflujo todavía dos horas y luego la disolución se introduce en agua de hielo. Después de la descomposición del anhídrido, se decanta el líquido sobrenadante y el precipitado adherido al fondo se trata con disolución concentrada de amoniaco, descomponiendose en un producto granular blanco. La suspensión amoniaca se acidula con ácido acético cristalizante, después de lo cual se separa por aspiración el precipitado blanco originado, se lava con agua, luego se disuelve en metanol caliente con carbón. Esta disolución se precipita introduciendola en agua acidulada con ácido clorhídrico, se separa el precipitado por aspiración, se lava con agua y se seca al vacío. Se obtienen 8,5 g (= 76,5 % del teórico de ácido α -(3,5-diyodo-4-acetaminofenil)- β - \sphericalangle 4, (2 o 6)-diyodo-3-acetaminofenil \sphericalangle -propiónico puro, que funde a 185 - 186°

Ejemplo 7.-

El ácido libre o la sal sódica del ácido α -(3,5-diyodo-4-aminofenil)- β - \sphericalangle 4, (2 o 6)-diyodo-3-aminofenil \sphericalangle -propiónico se granula del modo usual, por ejemplo agregando fécula, y se gragea y se obtiene el medio de contraste peroral preparado para el uso en la colecistografía. El medio, sin embargo, puede también proveerse en estado granulado o grageado de capas o cubiertas del modo conocido, que sean insolubles en el jugo gástrico, pero que sean solubles en el intestino delgado y se apliquen de esta forma.



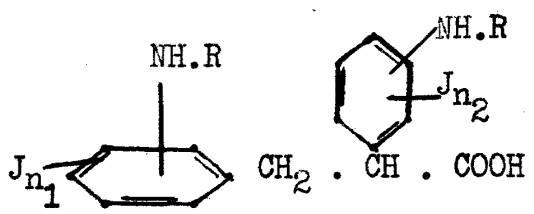
24021

. . . N O T A . . .

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la obtención de ácidos α, β -bis-(aminofenil)-propiónicos yodados en el núcleo, utilizables en los medios de contraste Röntgen, aplicables por vía oral especialmente para la colecistografía, de la fórmula general

270



275

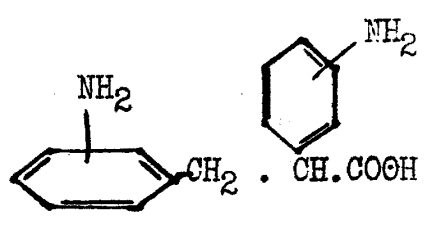
en que R representa hidrógeno o el radical acílico de un ácido carboxílico y la suma de n_1 y n_2 representan los números 2 hasta 5 y siendo n_1 o n_2 por lo menos 1, o contienen sus sales no tóxicas con bases orgánicas y/o inorgánicas.

280

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, en los que la suma de n_1 y n_2 representan el número 4, siendo n_1 o n_2 por lo menos 1 o sus sales no tóxicas con bases orgánicas y/o inorgánicas.

285

3.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se yodan ácidos α, β -bis-(aminofenil)-propiónicos o sus ésteres de la fórmula general





240211 20 MAR

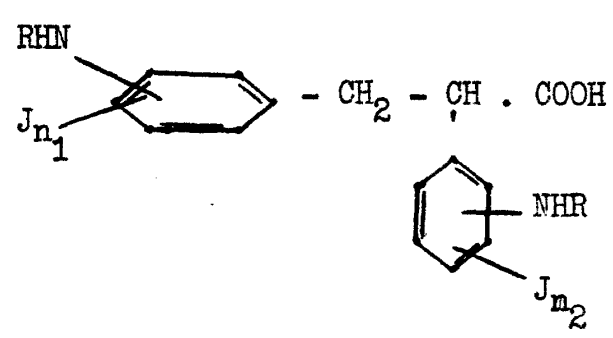
290 4.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 3, caracterizado porque la yodación se realiza mediante cloruro de yodo.

295 5.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 3 y 4, caracterizado porque como disolvente para la reacción y yodadora mediante cloruro de yodo, se emplea la dimetilformamida.

6.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 3 a 5, caracterizado porque se N-acilizan los productos yodados obtenidos.

300 7.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 3 a 6, caracterizado porque se disocia el grupo estereoreo en el radical del ácido propiónico de los ácidos α, β -bis-(aminofenil)-propiónicos.

305 8.- Procedimiento para la obtención de ácidos α, β -bis-(aminofenil)-propiónicos de la fórmula general



310

en que R es hidrógeno o el radical acilo de un ácido carboxílico y la suma de n_1 y n_2 representa los número 2 a 5 y n_1 o n_2 es por lo menos 1, o sus sales no tóxicas con bases orgánicas y/o inorgánicas.

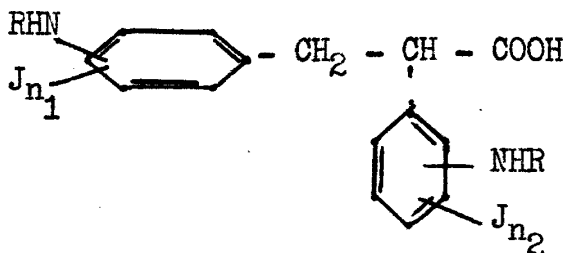
240211



315

9.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque para la obtención de fotogramas Röntgen y como medio de contraste se emplea por lo menos un ácido α, β -bis-(aminofenil)-propiónico yodado en el núcleo de la fórmula general

320



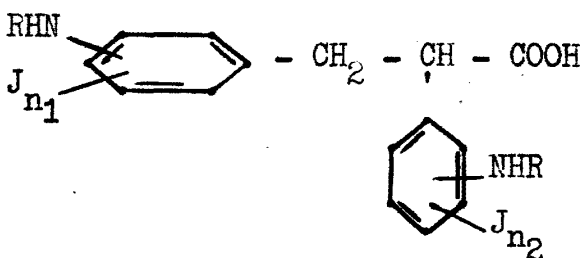
325

en que R es hidrógeno o el radical acilo de un ácido carboxílico y la suma n_1 y n_2 representa los números de 2 a 5 y n_1 o n_2 es por lo menos 1, sus sales no tóxicas con bases orgánicas y/o inorgánicas.

330

10.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos presedentes, caracterizado porque en el medio de contraste se contiene por lo menos un ácido α, β -bis-(aminofenil)-propiónico yodado en el núcleo de la fórmula general

335



como elemento principal y representando R hidrógeno o el radical acilo de un ácido carboxílico y representando la suma de n_1 y n_2 los números 2 hasta 5 y siendo n_1 y n_2 por lo menos 1, o sus sales no tóxicas con bases y/o orgánicas.



24021118 FEB

340

11.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS
 α, β -BIS-(AMINOFENIL)-PROPIONICOS YODADOS EN EL NUCLEO
UTILIZABLES EN LOS MEDIOS DE CONTRASTE RÖNTGEN.

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

345

Madrid, 18 de Febrero de 1.958.

Carlo J. J. J.