

AÑO 1959

Expediente núm.



247743

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

247743

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

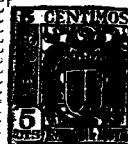
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionalidad
Alemana domiciliado en BERLIN/POST N.65 (Alemania).
calle de Müllerstrasse núm. 170/172

por:

"Procedimiento para la obtención de medios de contraste
Röntgen".

№ 13164

Agente Sr. Fernandez Candela.



247743

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionali-
dad alemana, domiciliada en BERLIN/WEST
N.65, Müllerstrasse, 170/172 (Alemania);
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
MEDIOS DE CONTRASTE RONTGEN".

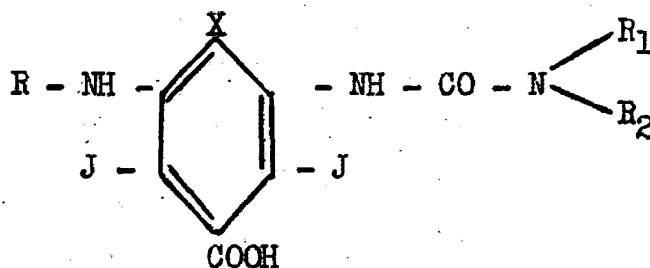
----- ooo000ooo -----

Es ya conocido el empleo de derivados N-acílicos del ácido 3,5-diaminobenzoico yodado en el núcleo como sustancia sombreadora en los medios de contraste Röntgen con apropiación preferida para la urografía además de las res-
5 tantas zonas en que se aplican la mayor parte de los medios de contraste nefríticos. En estos derivados se sustituyen átomos de hidrógeno de uno o de los dos grupos amino por acilos del ácido carboxílico o del ácido hidroxicarboxílico.

Ahora bien, se ha descubierto que para la röntge-
10 nografía se mejoran esencialmente las propiedades caracterís-
ticas de los derivados antes citados del ácido 3,5-diaminobenzoico yodado en el núcleo cuando uno o los dos grupos amino



o acilamino se reemplazan por grupos ureido que pueden tambien estar mono y/o dialquilados. De este modo se llega a
15 combinaciones de la fórmula general



20 en que X representa hidrógeno o yodo, R₁ y/o R₂ hidrógeno o un grupo alquilo y R hidrógeno el radical acilo de un ácido carboxílico alifático inferior o el grupo - CO - N $\begin{array}{l} / \text{R}_1 \\ \backslash \text{R}_2 \end{array}$.

Estos medios nuevos de contraste Röntgen se prestan de modo especial para la cardiografía, urografía y angiografía.

25 Su aplicación como sustancia sombreadora en los medios de contraste Röntgen se realiza del modo usual en forma de disoluciones acuosas de sus sales con bases inorgánicas y/u orgánicas fisiológicamente tolerables, por ejemplo en forma de las sales de sodio, litio, metilglucamina y morfoli-
30 na o de las sales con etanolaminas.

Los nuevos ureidos poseen en grado prácticamente igual las valiosas propiedades técnicas conocidas, como los mejores derivados N-acílicos antes conocidos, a saber, su toxicidad extraordinariamente baja, la ausencia de fenómenos
35 secundarios inconvenientes en su aplicación, el proporcionar excelentes fotografías y el de comportarse muy bien al eliminarse por los riñones. Se presenta una superioridad digna de advertirse en la elevada solubilidad de las sales ordinariamente empleadas en el agua, ante todo de las sales de sodio



247743

40 y en la viscosidad sorprendentemente reducida de las disolu-
ciones salinas de altísima concentración, preparadas con ellas.
Esta superioridad es de importancia muy considerable para el
empleo en la cardiografía y angiografía, pues en estos casos
importa mucho el inyectar tan rápida y tan fácilmente como sea
45 posible la cantidad necesaria de medio de contraste Röntgen.
Pero la mayor solubilidad tiene también sus ventajas en la
urografía, pues en el volumen dado para la inyección puede
ponerse una mayor cantidad de medio de contraste.

Para que sirva de comparación advertiremos que el
50 preparado mejor empleado hasta ahora para estas aplicaciones,
el ácido 2,4,6-triyodo-3,5,-diacetilamino-benzóico, para la
producción de sombras en la angiografía permitía en el caso
máximo una concentración correspondiente a 370 mg de yodo
combinado por cm^3 , y esto solo como mezcla de sal sódica y
55 metilglucamínica, presentando esta disolución ya una visco-
sidad de 15,5 Centipoise a 20°.

Frente a ésto, de las nuevas sustancias, por ejem-
plo el ácido 2,4,6-triyodo-5-ureido-3-aminobenzoico, ya en
forma de la disolución acuosa de su sal sódica poseé, a igual
60 concentración de yodo, solo una viscosidad de 3,9 Centipoise a
20°. Incluso una disolución de 100 g/vol.% de su sal sódica
con el contenido extraordinariamente elevado de yodo de 640
mg por cm^3 , solo presenta una viscosidad de 14.7 Centipoise
a 20°. Los ácidos monometil-, monetil- y dimetil-ureido-tri-
65 yodo-aminobenzoicos, análogos al ácido anterior, presentan,
como disoluciones salinas de sodio en una concentración co-
rrespondiente a 370 mg de yodo combinado por cm^3 , viscosida-
des de 5,2, , 5,5 y 5,8 Centipoise a 20°.



La obtención de los nuevos ureidos puede realizarse por los métodos usuales de las síntesis orgánicas. Así los ácidos 3,5-diureido- o 5-acilamino-3-ureidobenzoicos e igualmente los ácidos 5-amino-3-ureidobenzoicos como también los ácidos 3,5-bis- (ω -alquil)- o (ω,ω -dialquilureido)-benzoicos, los ácidos 5-amino-3- ω -alquil- o 3- ω,ω -dialquilureidobenzoicos o sus derivados 5-N-acilicos pueden yodarse con bicloruro de yoduro potásico ($KJCl_2$), yoduro de cloro, complejo de piridina y yoduro de cloro, etc., después de lo cual se aciliza dado el caso el grupo amino libre en el núcleo a continuación de la yodación mediante los medios acilizadores usuales, como halogenuros del ácido carboxílico, anhídridos del ácido carboxílico, preferentemente acetanhídrido, agregando como catalizadores ácido sulfúrico, ácido p-toluol-sulfónico, o ácido perclórico, en el correspondiente derivado acilamino. Por otro lado la yodación de los ácidos 3,5-diamino- o 5-acilamino-3-aminobenzoicos puede realizarse también primeramente y luego transformar en grupos ureido uno o los dos grupos amino libres existentes en el núcleo, con ácido isocianico en estado naciente o con alquilisocianatos o por otros métodos conocidos. Finalmente el ácido yodado 5-nitro-3-ureidobenzoico, los ácidos 5-nitro-3- ω -alquil- o 5-nitro-3- ω,ω -dialquil-ureidobenzoicos pueden también convertirse en los correspondientes ácidos 5-amino-3-ureidobenzoicos yodados mediante reducción cuidadosa por medio de bisulfito sódico.

247743



A. Ejemplos de la obtención de las sustancias productoras de sombras.

95 EJEMPLO 1.

55 g (=0,245 mol) de ácido 5-nitro-3-ureidobenzoico (obtenido según GRIESS, Berichte der deutsch. Chem. Ges. 17, 2184) se disuelven en una mezcla de 50 cm³ de amoníaco concentrado y 450 cm³ de agua y se hidrogenan bajo presión con níquel Raney. Se separa el catalizador por aspiración y se precipita agregando ácido acético cristalizante y después de lavar con un poco de agua enfriada con hielo y de secar, se obtienen como polvo blanco 45,5 g de ácido 5-amino-3-ureidobenzoico.

105 Rendimiento 93% del teórico. Punto fusión con descomposición, por encima de 300°. Se suspenden en 336 cm³ de agua 13 g (=0,067 mol.) de ácido 5-amino-3-ureidobenzoico y en el espacio de 15 minutos se tratan con 74 cm³ de disolución de bicloruro de yoduro potásico 2n agregado a gotas. Se
110 agita durante 40 minutos a la temperatura del local, se calienta luego a 40° y se deja luego enfriar poco a poco. Se separa por aspiración el precipitado blanco formado, se diluye con lejía diluida de sosa cáustica y después de clarificar con carbón activo, se precipita nuevamente con ácido
115 clorhídrico. Después de separar por aspiración se obtienen 22 g de ácido 2,6-diiodo-5-amino-3-ureidobenzoico como polvo blanco cristalino con punto fusión 202/204° (desc.). Rendimiento, 73% del teórico.

EJEMPLO 2

120 En 150 cm³ de agua se suspenden 22 g (=0,049 mol)



de ácido 2,6-diyodo-5-amino-3-ureidobenzoico y agregando a gotas lejía diluida de sosa caústica se disuelve a un pH 6. Para esto a gotas y agitando se agregan 40 cm³ de disolución de bicloruro de yoduro potásico 2n, se calienta a 40° y a
125 esta temperatura se mantiene la suspensión durante 40 minutos, se deja enfriar, se separa por aspiración, se calienta con reflujo con 50 cm³ de acetona, después de enfriar se separa nuevamente por aspiración y agitando la disolución de la sal sódica en agua se purifica con carbón activo. Después
130 de nueva precipitación con ácido clorhídrico diluido, se obtienen como polvo blanco 23 g de ácido 2,4,6-triyodo-5-amino-3-ureidobenzoico.

F.: 218/220° (desc.). Rendimiento: 85% del teórico.

LD₅₀ : 12,8 g/kg (i.v., rata)

135 EJEMPLO 3

En 830 cm³ de agua se suspenden 33 g (=0,17 mol) de ácido 5-amino-3-ureidobenzoico y en el espacio de 30 minutos se tratan a gotas con 170 cm³ de disolución de bicloruro de yoduro potásico 2n. Se agitan durante 40 minutos, se calienta poco a poco a 40° y se deja luego enfriar a la temperatura del local. A continuación se agregan a gotas primeramente 240 cm³ de lejía de sosa caústica y luego 85 cm³ de disolución de bicloruro de yoduro potásico 2n. y a 40° se agita durante una hora la mezcla de reacción. Después de
140 seguir agitando durante dos horas a la temperatura del local, se separa por aspiración, se lava con agua y se calienta con reflujo con 100 cm³ de acetona, después de enfriar se separa por aspiración y agitando la disolución alcalina se purifica con carbón activo. Después de precipitar con
145



150 ácido clorhídrico diluido y secar el precipitado blanco, se obtienen 52 g (= 59% del teórico) del ácido 2,4,6-triyodo-5-amino-3-ureidobenzoico.

EJEMPLO 4

En 55 cm³ de anhídrido del ácido acético se sus-
155 penden 5,7 g (= 0,01 mol) de ácido 2,4,6-triyodo-5-amino-3-ureidobenzoico y se tratan con una gota de ácido perclórico al 70%. Luego se calienta poco a poco a 80° la mezcla de reacción con lo que se obtiene una disolución clara; se deja enfriar, agitando se introduce en 150 cm³ de agua, se
160 agregan 5 cm³ de ácido sulfúrico concentrado y se concentra al vacío. Se separa por aspiración el precipitado blanco obtenido, se suspende en 20 cm³ de agua, se disuelve agregando amoniacó concentrado, y la disolución se clarifica con carbón activo. Después de precipitar con ácido clorhídrico,
165 separar el precipitado por aspiración y de secar, se obtienen 4,9 g de ácido 2,4,6-triyodo-5-acetilamino-3-ureidobenzoico. F.: 240° (desc.). Rendimiento: 80% del teórico.

LD₅₀ 14,1 g/kg (i.v. rata)

EJEMPLO 5

170 Calentando a 150° y agitando se funde una mezcla íntima de 182 g (=1mol.) de ácido 5-nitro-3-aminobenzoico y 273 g (=3,7 mol) de metilúrea. Esta masa fundida se mantiene a 130° durante 2,5 horas y luego se vierte agitando en 8 litros de agua. Agregando un poco de amoniacó concentrado se
175 pone a pH 8, la disolución obtenida se agita durante 30 minutos con carbón activo, se filtra y se precipita agregando a gotas ácido clorhídrico 2n. Después de 24 horas de repose



se separa por aspiración el precipitado formado, se lava con agua y se seca.

180 Se obtienen 160 g (=67% del teórico referido al ácido 5-nitro-3-aminobenzoico) del ácido hasta ahora todavía no descrito 5-nitro-3- ω -metilureidobenzoico como polvo cristalino amarillo con punto de fusión 215^o (desc.).

La sustancia forma hidratos y con disolventes orgánicos, solvatos que entre otras cosas se distinguen por sus puntos de descomposición.

119,5 g (=0,5 mol) de ácido 5-nitro-3- ω -metilureidobenzoico se hidrogenan bajo presión con níquel Raney en una mezcla de 75 cm³ de amoníaco concentrado y un litro de 190 agua. Luego se separa del catalizador por aspiración y se precipita agregando ácido acético cristalizante. Después de lavar con agua y secar, se obtienen 94 g (=90% del teórico) del ácido hasta ahora todavía no conocido 5-amino-3- ω -metilureidobenzoico como polvo microcristalino blanco con F.: 190^o 195 (desc.).

20,9 g (=0,1 mol) de ácido 5-amino-3- ω -metilureidobenzoico se suspenden en 500 cm³ de agua y a gotas y agitando se tratan con 100 cm³ de disolución de bicloruro de yoduro potásico 2n. Se agita durante 40 minutos a la temperatura del local, se calienta a 40^o y nuevamente se deja enfriar a la temperatura del local. Después a gotas se agrega a la disolución lejía de sosa cáustica 2n hasta un pH 6 y después a gotas se agregan también agitando 50 cm³ de una disolución 2n de bicloruro de yoduro potásico. Se mantiene durante 205 2 horas a 40^o y luego se hace agitar durante la noche a la temperatura del local. A la mañana siguiente se separa por aspiración el precipitado formado, se lava radicalmente con



agua, se suspenden en 200 cm³ de agua, se disuelve agregando amoniaco, se pone a pH 5 agregando ácido clorhídrico 2n y la disolución clara se resuelve con carbón activo hasta que quede incolora. Después de separar por aspiración, se precipita agregando a gotas ácido clorhídrico concentrado y se seca.

Así se obtienen 50 g (= 85% del teórico) de ácido 2,4,6-triyodo-5-amino-3- ω -metilureidobenzoico como polvo microcristalino blanco de F.: 201^o (desc.).

DL₅₀ 12,2 g/kg (i.v.rata).

EJEMPLO 6

En dos litros de nitrobenzol se disuelven agitando 182 g (1 mol) de ácido 5-nitro-3-aminobenzoico, se hace anhidra la disolución mediante destilación azeótropa y a 60^o se trata de una vez con 60 g (1 mol proxte.) de isocianato de metilo. Agitando constantemente se mantiene a 80^o durante 5 horas, luego la mezcla de reacción se deja enfriar a la temperatura del local y se separa por aspiración el precipitado obtenido. Este último se hierve con reflujo durante 30 minutos con 500 cm³ de éter. Se separa nuevamente por aspiración y se seca.

Así se obtienen 213 g (= 89% del teórico) de ácido impuro 5-nitro-3- ω -metilureidobenzoico como polvo amarillo de F.: 227-231^o (desc.).

Para purificarla se suspende la sustancia en un litro de agua, se disuelve agregando amoniaco a 2,5% y mediante destilación azeótropa se priva la disolución de los residuos de nitrobenzol arrastrados. Después de clarificar mediante carbón activo y filtrar, se precipita agregando a gotas ácido clorhídrico 2n. Después de reposar en hielo se separa por



aspiración el precipitado, se lava con agua y se seca. Se obtienen 205 g de ácido 5-nitro-3- ω -metilureidobenzoico de F.: 229-231^o (desc.).

240 La sustancia puede convertirse en ácido 2,4,6-triyodo-5-amino-3- ω -metilureidobenzoico, como se ha descrito en el ejemplo 5.

EJEMPLO 7

En 4 veces su cantidad de anhídrido del ácido acético se suspenden 58,7 g (= 0,1 mol) de ácido 2,4,6-triyodo-5-amino-3- ω -metilureidobenzoico (véase ejemplos 5 y 6) y agitando se tratan con 2.5 g de ácido p-toluolsulfónico. En el baño de vapor se agita durante dos horas y luego se enfría en hielo. Después de reposar varias horas se separa por aspiración el precipitado formado, se calienta con reflujo con 150 cm³ de acetona, se separa nuevamente por aspiración y después de secar se suspende en 200 cm³ de agua. Agregando amoníaco se pone a pH 8, la disolución obtenida se agita con carbón hasta desaparición del color y después de filtrar, se precipita con ácido clorhídrico concentrado. Después de reposar varias horas enfriando con hielo se separa por aspiración el precipitado formado, se lava con agua y luego se seca.

260 Así se obtienen 37,5 g (= 60% del teórico) de ácido 2,4,6-triyodo-5-acetilamino-3- ω -metilureidobenzoico como polvo microcristalino blanco de F.: 258^o (desc.).

EJEMPLO 8

Calentando a 160^o y agitando se funde una mezcla de 182 g (= 1 mol) de ácido 5-nitro-3-aminobenzoico y 273 g (= 3,1 mol) de etilúrea. Se mantiene a 140^o durante 2 horas y



- 265 media la masa fundida y luego agitando se vierte en 8 litros de agua. Agregando amoniacó algo concentrado se pone a pH 8, se revuelve durante 30 minutos con carbón activo la disolución obtenida, y se precipita agregando a gotas ácido clorhídrico 2n. Después de reposar varias horas se separa por aspiración el precipitado obtenido. Se lava varias veces con agua y se seca. Así se obtienen 152 g (= 60% del teórico) referidos al ácido 5-nitro-3-aminobenzoico) del ácido todavía no descrito 5-nitro-3- ω -etilureidobenzoico como polvo cristalino amarillo de F.: 195° (desc.).
- 270
- 275 La sustancia forma hidratos o solvatos que presentan distintos puntos de descomposición.
- En una mezcla de 80 cm³ de amoniacó concentrado y un litro de agua se hidrogenan a presión con níquel Raney 126,5 g (=0,5 mol) de ácido 5-nitro-3- ω -etilureidobenzoico.
- 280 Se separa luego por aspiración el catalizador y se precipita agregando ácido acético cristalizabile. Después de lavar con agua y secar se obtienen 100 g. (=90% del teórico) del ácido hasta ahora desconocido 5-amino-3- ω -etilureidobenzoico como polvo blanco de F.: 195° (desc).
- 285 En 500 cm³ de agua se suspenden 22,3 g (0,1 mol) de ácido 5-amino-3- ω -etilureidobenzoico y a gotas se tratan poco a poco con 100 cm³ de una disolución de bicloruro de yoduro potásico. La suspensión obtenida se agita durante 45 minutos a la temperatura del local, se calienta a 40° y nuevamente se pone a la temperatura del local. A continuación se disuelve incorporando a gotas lejía de sosa cáustica 2n a pH 6, se agregan nuevamente agitando 50 cm³ de disolución 2n de bicloruro de yoduro potásico, se mantiene a 40° durante dos horas la suspensión y luego se agita durante la noche.
- 290



295 A la mañana siguiente se separa por aspiración el precipitado generalmente de color azul, se le lava con agua varias veces y se suspenden en 400 cm³ de agua. Después de disolver agregando amoníaco concentrado, la disolución clara se priva de las impurezas coloreadas agitándola con carbón activo, se
300 filtra y agitando se precipita con ácido clorhídrico concentrado incorporado a gotas. Se separa por aspiración el precipitado y después de lavado repetidas veces con agua, se seca.

Así se obtienen 35 g (=58% del teórico) de ácido 2,4,6-triyodo-5-amino-3- ω -etilureidobenzoico como polvo
305 microcristalino blanco de F.: 195° (desc.)

DL₅₀: 16 g/kg (i.v. rata).

EJEMPLO 9.

En dos litros de nitrobenzol se disuelven agitando 182 g (= 1 Mol) de ácido 5-nitro-3-aminobenzoico, se hace
310 anhidra la disolución mediante destilación azeótropa y a 80° se trata de una vez con 75 g (1 mol proxte), de isocianato de etilo. Agitando constantemente se mantiene durante cinco horas a 100°, se deja luego enfriar a la temperatura del local y se separa por aspiración . El precipitado obtenido se
315 calienta con reflujo durante 30 minutos con 500 cm³ de éter.

Después de separar por aspiración y secar, se obtienen 202 g (80% del teórico) de ácido 5-nitro-3- ω -etilureidobenzoico como polvo amarillo claro de F.: 216° (desc.).

Para la purificación se suspende la sustancia en
320 un litro de agua, se disuelve agregando amoníaco diluido y luego la disolución se concentra aproximadamente a la mitad para eliminar el nitrobenzol arrastrado al precipitar el producto de la reacción. Después de clarificar mediante carbón



activo y filtrar, se precipita agregando ácido clorhídrico
325 2n, mientras se agita.

Después de separar por aspiración, lavar el precipitado con agua y secar, se obtienen 198 g de ácido 5-nitro-3- ω -etilureidobenzoico como polvo amarillo de F.:211^a (desc.).

330 La sustancia puede convertirse en ácido 2,4,6-tri-yodo-5-amino-3- ω -etilureidobenzoico como se ha descrito en el ejemplo 8.

EJEMPLO 10

A una disolución de 119 g (=1,2 mol) de fosgeno
335 en 300 cm³ de tetrahidrofurano se agrega a gotas en el intervalo de unos 45 minutos, agitando y enfriando a 5-10^o, una disolución de 182 g (=1 mol) de ácido 5-nitro-3-aminobenzoico en 1200 cm³ de tetrahidrofurano. Luego enfriando se sigue agitando todavía durante una o dos horas y luego se agrega
340 a gotas la disolución fría casi clara en el intervalo de una hora a una disolución de 270 g (=6 mol) de etilamina en 2,7 litros de agua, con lo que precipita en parte la sal etilamónica del ácido 5-nitro-3- ω -etilureidobenzoico. Luego se separa por destilación al vacío la cantidad principal del
345 tetrahidrofurano y la suspensión obtenida se pone a pH 2 en caliente agitando bien. Se separa por aspiración el precipitado del ácido libre, se revuelve con 1,5 litros de agua caliente, se separa en caliente por aspiración y se seca. Rendimiento: 240 g (= 95% del teórico) de ácido 5-amino-3- ω -
350 etilureidobenzoico.

La sustancia puede convertirse en ácido 2,4,6-tri-yodo-5-amino-3- ω -etilureidobenzoico como se ha descrito en el ejemplo 8.



EJEMPLO 11.

355 Calentando a 180° y agitando se funde una mezcla de
182 g (= 1 mol) de ácido 5-nitro-3-aminobenzoico y 273 g
(= 3,1 mol) de dimetilurea asimétrica. Se mantiene a 160° du-
rante dos horas y media la masa fundida y luego agitando se
la vierte en 8 litros de agua. Agregando un poco de amoniaco con-
360 centrado se pone a pH 8, la disolución obtenida se agita duran-
te 30 minutos con carbón activo y se precipita agregando a go-
tas ácido clorhídrico 2n. Después de un reposo de varias ho-
ras se separa por aspiración el precipitado obtenido, se lava
varias veces con agua y se seca. Se obtienen 143 g (= 56,5%)
365 del teórico referido al ácido 5-nitro-3-aminobenzoico) del
ácido todavía no descrito 5-nitro-3- ω,ω -dimetilureidobenzoico
como polvo amarillo de F.: 192° (desc.)

126,5 g (= 0,5 mol) de ácido 5-nitro-3- ω,ω -dimeti-
lureidobenzoico se disuelven en una mezcla de 80 cm³ de amo-
370 niaco concentrado y un litro de agua y se hidrogenan bajo
presión con níquel Raney. Después de separar el catalizador
por aspiración, se precipita agregando ácido acético crista-
lizable, enfriando se deja reposar durante varias horas, se
separa por aspiración, se lava con agua y se seca. Asi se
375 obtienen 93 g. (= 83% del teórico) del hasta ahora desconoci-
do ácido 5-amino-3- ω,ω -dimetilureidobenzoico de F.: 155°
(desc.).

Se suspenden en 500 cm³ de agua 22,3 g (= 0,1 mol)
de ácido 5-amino-3- ω,ω -dimetilureidobenzoico y a gotas en
380 el intervalo de 40 minutos se agregan agitando 100 cm³ de
una disolución de bicloruro de yoduro potásico 2n. Luego se
agita durante 40 minutos a la temperatura del local. Se ca-
lienta a 40° y nuevamente se deja enfriar a la temperatura



385 del local. Después agregando a gotas lejía 2n de sosa cáustica a la disolución, se pone a pH 6 y después en el intervalo de 20 minutos se agregan a gotas otros 50 cm³ de disolución de bicloruro de yoduro potásico 2n. Después durante 2 horas se mantienen la suspensión a 40° y luego se hace agitar durante la noche a la temperatura del local. A la siguiente mañana se separa por aspiración, se lava varias veces con 390 agua, se suspende en 400 cm³ de agua, se disuelve agregando amoniaco y se revuelve con carbón activo hasta la desaparición del color, después de filtrar se precipita con ácido clorhídrico concentrado se lava con agua y se seca la sustancia. 395

Así se obtienen 38 g (= 63% del teórico) del ácido 2,4,6-triyodo-5-amino-3- ω,ω -dimetilureidobenzoico como polvo nitrocristalino blanco de F.: 208° (desc.).

LD₅₀ : 12,3 g/Kg (i.v. rata).

400 EJEMPLO 12.

A una disolución de 119 g (= 1,2 mol) de fosgeno en 300 cm³ de tetrahidrofurano se agrega a gotas en el intervalo de 45 minutos, agitando y enfriando a 5-10°, una disolución de 182 g (= 1 mol) de ácido 5-nitro-3-aminobenzoico en 405 1200 cm³ de tetrahidrofurano. Luego se sigue agitando durante una a dos horas enfriando con hielo. La disolución casi clara enfriada con hielo se incorpora luego a gotas en el curso de una hora a una disolución de 270 g (= 6 mol) de dimetilamina en 2,7 litros de agua. A continuación se elimina 410 por destilación al vacío la cantidad principal del tetrahidrofurano y se acidifica la disolución a un pH 2. El precipitado de ácido libre se separa por aspiración, se agita con



1,5 litros de agua caliente, se separa en caliente por aspiración y se seca. Se obtienen 217 g (= 86% del teórico) de
415 ácido 5-nitro-3- ω,ω -dimetilureidobenzoico que puede transformarse en 2,4,6-triyodo-5-amino-3- ω,ω -dimetilureidobenzoico de modo correspondiente al ejemplo 11.

EJEMPLO 13.

En un litro de agua se suspenden 23,8 g (= 0,1 mol)
420 de ácido 3,5-diureidobenzoico, (obtenido según GRIESS, B. 2, 47 (1869)). Se agregan 86,5 g del complejo pirídina-yoduro de cloro (preparado según LARSEN et al. Am. Soc. 78 3210 (1956)) y durante doce horas se agita a la temperatura del local. Luego se calienta sobre el baño de vapor durante otras 6 horas,
425 se trata con 50 cm³ de amoníaco concentrado, se clarifica con carbón y después de filtrado se precipita con ácido clorhídrico. Después de precipitar revolviendo con carbón activo la disolución acuosa de la sal sódica, de filtrar y precipitar el
430 ácido libre con ácido clorhídrico diluido, se obtienen 22 g del ácido 2,6-diyodo-3,5-diureidobenzoico como polvo cristalino blanco de F.: 210° (desc.).

Rendimiento: 48% del teórico.

LD₅₀ : 9,07 g/kg (i.v. rata)

EJEMPLO 14

435 Por el procedimiento de ZORBRIST y SCHINZ (Helv. chem. acta 35, 2385 (1952)) se obtienen 50 cm³ de una disolución a unos 20% de ácido cianhídrico en nitrobenzol. Esta disolución se vierte en una disolución calentada a 100° de 44 g (= 0,1 mol) de ácido 2,6-diyodo-3,5-diaminobenzoico (obtenido
440 según LUTJENS, B 29, 2835 (1896)) en un litro de nitrobenzol.

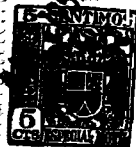


445 Despues de calentar durante 5 horas a 100-110° se deja enfriar, se separa por aspiración el precipitado blanco formado y se lava con éter. Después se disuelve introduciéndolo en amoniaco diluido, se clarifica con carbón activo y la disolución incolora se precipita con ácido clorhídrico concentrado. Despues de separar por aspiración y lavar con agua, se obtienen 30 g (=64% del teórico) de ácido 2,6-diiodo-3,5-diureidobenzoico.

EJEMPLO 15

450 Agitando a 60° se disuelven en un litro de nitrobenzol anhidro 53 g (0,1 mol) de ácido cuidadosamente secado 2,4,6-triyodo-3,5-diaminobenzoico y la disolución se trata de una vez con 13,7 g (0,24 mol) de isocianato de metilo. Se mantiene durante 5 horas a 80-85°, se deja enfriar a la
455 temperatura del local, se separa por aspiración el precipitado obtenido, se lava con éter, se calienta luego durante 15 minutos con 250 cm³ de acetona con reflujo. Se separa luego por aspiración y se obtienen 46 g (71,5%) del teórico) de ácido impuro 2,4,6-triyodo-3,5-bis- (ω -metilureido) benzoico de F.: 220° (desc.).
460

465 Para la purificación se suspende en 200 cm³ de agua, se trata con amoniaco diluido hasta disolución, se eliminan los residuos del nitrobenzol arrastrado mediante destilación azeótropa, despues de ajustar a un pH 4-5 se clarifica con carbón activo, se filtra y se precipita agregando a gotas ácido clorhídrico. Se separa por aspiración el precipitado obtenido, se lava varias veces con agua y se seca. Así se obtienen 40 g de ácido 2,4,6-triyodo-3,5-bis- (ω -metilureido) benzoico como polvo blanco de F.: 235° (desc.)



470

La sustancia forma hidratos y solvatos con distintos puntos de descomposición.

DL₅₀ : 16 g/Kg (i.v. rata)

EJEMPLO 16

475

Agitando a 60° se disuelven en un litro de nitrobenzol anhidro 53 g (0,1 mol) de ácido cuidadosamente secado 2,4,6-triyodo-3,5-diaminobenzoico y de una vez se agregan 17 g (0,24 mol) de isocianato de etilo. Se mantiene durante 5 horas a 80-85° la mezcla de reacción, se deja enfriar a la temperatura del local y se separa por aspiración el precipitado obtenido, Despues de lavar con éter, calentar durante 15 minutos con 250 cm³ de acetona con reflujo, de enfriar, separar por aspiración y secar, se obtienen 50 g (= 74,5% del teórico) de ácido impuro 2,4,6-triyodo-3,5-bis (ω -etilureido) benzoico de F.: 228-230° (desc.).

480

485

Para la purificación se suspende en 500 cm³ de agua, se trata con amoniaco diluido hasta disolución, mediante destilación azeótropa se eliminan los residuos arrastrados de nitrobenzol, por adición de ácido acético cristalizabile se pone a pH 4-5, se clarifica mediante carbón activo y despues de filtrar se precipita con ácido clorhídrico 2n agregado a gotas. Despues de reposar en baño de hielo se separa el precipitado por aspiración, se le lava cuidadosamente con agua y se seca.

490

495

Así se obtienen 40 g de ácido 2,4,6-triyodo-3,5-bis (ω -etilureido) benzoico como polvo blanco de F.: 224° (desc.).

La sustancia forma hidratos y solvatos con diversos puntos de descomposición.

247743



DL₅₀ : 15,4 g/kg (i.v. rata).

500

B. Ejemplos de la preparación de medios de contraste listos para su aplicación.

EJEMPLO 1

Se amasa en lodo con agua doblemente destilada 556,7 g de ácido puro 2,4,6-triyodo-5-amino-3-ureidobenzoi-
505 co y agitando se neutraliza con 38,8 g de hidróxido sódico. Después de agregar 3,2 g de citrato sódico se completa hasta 1.000 litros con agua doblemente destilada. La disolución contiene 578 mg de sal sódica o 370 mg de yodo combinado por cm³, tiene un peso específico de 1,381, un pH de 7,2-7,6 y
510 una viscosidad de 3,9 Centipoise a 20°. Se filtra estéril y asépticamente se introduce en ampollas estériles de 20 cm³ que sirven para la urografía intravenosa.

EJEMPLO 2

963,4 g de ácido puro 2,4,6-triyodo-5-amino-3-
515 ureidobenzoiico se amasan en lodo con agua doblemente destilada y agitando se neutralizan con 67,2 g de hidróxido sódico.

Después de agregar 3,2 g de citrato sódico se completa a 1,000 litros con agua doblemente destilada. La
510 disolución contiene 1000 mg de sal sódica o 640 mg de yodo combinado por cm³, posee un peso específico de 1,674, un pH de 7,2-7,6 y una viscosidad de 14,67 Centipoise a 20°. Se filtra estéril y asépticamente se introduce en ampollas estériles de 20 cm³, las cuales sirven para la angio-cardio-
515 grafía, aortografía, vasografía.



247743

EJEMPLO 3

Se amasan en lodo con agua doblemente destilada 557 g de ácido puro 2,4,6-triyodo-5-amino-3- ω -metilureido-benzoico y agitando se neutraliza con 38.8 g de hidróxido
520 sódico. Después de agregar 200 mg de la sal bisódica del ácido etilenodiaminatetracético, se completa a 1,000 litros con agua doblemente destilada. La disolución contiene 578 mg de sal sódica o 370 mg de yodo combinado por centímetro cúbico, tiene un peso específico de 1,375 y una viscosidad de
525 5,2 Centipoise a 20°. Se introduce en ampollas esteriles de 20 cm³, las cuales después de esterilizadas por calor (30 minutos a 120°) pueden servir para la urografía intravenosa.

EJEMPLO 4

595 g de ácido puro 2,4,6-triyodo-5-amino-3- ω -etilureidobenzoico se amasan con agua doblemente destilada y agitando se neutralizan con 39,7 g de hidróxido sódico. Después de agregar 3,2 g de citrato sódico, se completa con agua destilada a 1,000 litro . La disolución contiene 618 mg de sal sódica o 378 mg de yodo combinado por cm³ posee un peso
530 específico de 1,360, un pH de 7,2 y una viscosidad de 5,5 Centipoise a 20°. Se introduce en ampollas estériles de 20 cm³ y después de esterilizar por calor pueden servir para la urogracia intravenosa.

EJEMPLO 5

54 0 595 g de ácido puro 2,4,6-triyodo-5-amino-3- ω,ω -dimetilureidobenzoico se amasan con agua doblemente destilada y se neutraliza agitando con 39.7 g de hidróxido sódico. Después de agregar 3,2 g de citrato sódico se completa con agua



destilada a 1,000 litro. La disolución contiene 618 mg de
545 sal sódica o 378 mg de yodo combinado por cm^3 poseé un peso
específico de 1,360, un pH de 7,2 y una viscosidad de 5,8
Centipoise a 20°. Se introduce en ampollas esteriles de 20 cm^3
y después de esterilizar por calor puede servir para la uro-
grafía intravenosa.

550 EJEMPLO 6

Se amasan en lodo 597 g de ácido puro 2,4,6-triyodo-
5-acetilamino-3-ureidobenzoico con agua doblemente destilada
y agitando se neutralizan con 128,2 g de metilglucamina y
12,6 g de hidróxido sódico. Después de agregar 3,2 g de ci-
555 trato sódico, se completa con agua destilada hasta 1,000 li-
tro. La disolución obtenida contiene 370 mg de yodo combina-
do por cm^3 , tiene un peso específico de 1,419 y una viscosi-
dad de 15,0 Centipoise a 20°. Se introduce en ampollas este-
riles de 20 cm^3 y después de esterilizar por calor pueden ser-
560 vir para la urografía intravenosa.

EJEMPLO 7

Se amasa en lodo con agua destilada 626 g de ácido
puro 2,4,6-triyodo-3,5-bis (ω -metilureido) benzoico y agre-
gando 87,2 g de metilglucamina y 262,8 cm^3 de lejía de sosa
565 caústica 2n, se neutraliza. Después de agregar 3,2 g de ci-
trato sódico se completa con agua destilada hasta 1,000 litro .
La disolución contiene 370 mg de yodo combinado por cm^3 , po-
seé un peso específico de 1,415 y una viscosidad de 12,8 Cen-
tipoise a 20°. Se introduce en ampollas estériles de 20 cm^3
570 y después de esterilizar por calor pueden servir para la
urografía intravenosa.

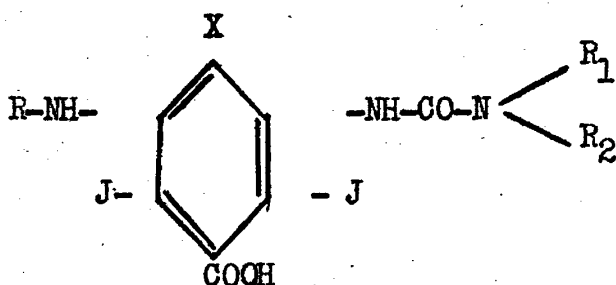


— N O T A —

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

575 1.- Procedimiento para la obtención de medios de contraste Röntgen caracterizados por estar constituidos por combinaciones (productos industriales) de la fórmula general

580

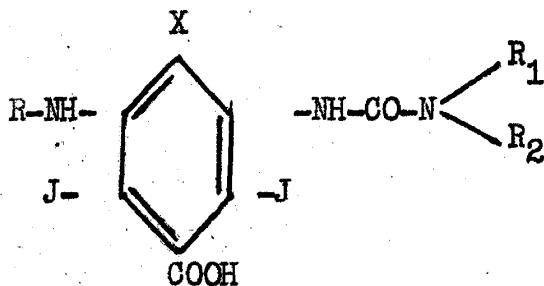


585

en que X representa hidrógeno o yodo, R₁ y/o R₂ hidrógeno o un grupo alquilo y R hidrógeno, el radical acilo de un ácido carboxílico alifático inferior o el grupo $-CO-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$, y por sus sales con bases inorgánicas y/u orgánicas fisiológicamente tolerables.

590

2.- Procedimiento según reivindicación anterior, caracterizado porque los medios de contraste Röntgen, especialmente para la cardiografía, angiografía y urografía, contienen combinaciones de la fórmula general

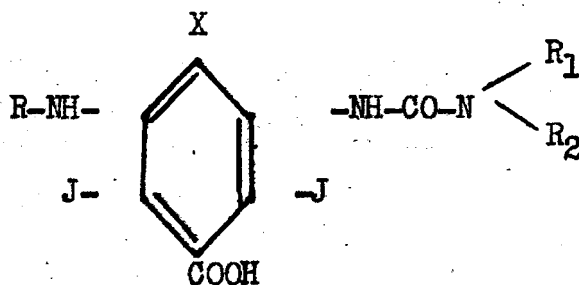




595 en que X representa hidrógeno o yodo, R₁ y/o R₂ hidrógeno o un grupo alquilo y R hidrógeno, el radical acilo de un ácido carboxílico alifático inferior o el grupo $-\text{CO}-\text{N} \begin{matrix} \swarrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{matrix}$, y por sus sales con bases inorgánicas y/u orgánicas fisiológicamente tolerables.

600 3.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores caracterizado porque para la obtención de un medio de contraste Röntgen, especialmente para la cardiografía, angiografía y urografía, en el medio de contraste se contiene por lo menos una combinación de la fórmula general

605



en que X representa hidrógeno o yodo, R₁ y/o R₂ hidrógeno
 610 o un grupo alquilo y R hidrógeno, el radical acilo de un ácido carboxílico alifático inferior o el grupo $-\text{CO}-\text{N} \begin{matrix} \swarrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{matrix}$ y por sus sales con bases inorgánicas y/u orgánicas fisiológicamente tolerables.

615 4.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado por emplearse al menos una combinación de la fórmula general reivindicada, cuyas combinaciones se logran por yodado del ácido 3,5-diureidobenzoico, los ácidos 5-acilamino-3-ureidobenzoicos, los ácidos 5-amino-3-ureidobenzoicos, los ácidos 3,5-bis-(ω-alquilureido)-benzoicos, los ácidos 3,5-bis-(ω,ω-dialquilureido)-benzoicos, los ácidos 5-acilamino-3-ω-alquilureidobenzoicos, los ácidos 5-acilamino-3-

620

247743



ω,ω -dialquilureidobenzoicos, los ácidos 5-amino-3- ω -
alquilureidobenzoicos y los ácidos 5-amino-3- ω,ω -dialqui-
lureidobenzoicos.

625 5.- Procedimiento, según lo reivindicado en el
punto 4, caracterizado porque como medio yodador se emplea
bicloruro de yoduro potásico (KCl_2J).

630 6.- Procedimiento según lo reivindicado en el
punto 4, caracterizado porque como medio yodador se emplea
el complejo piridina-cloroyoduro.

635 7.- Procedimiento según lo reivindicado en los
puntos 4 a 6, caracterizado porque con los medios acilado-
res ordinarios, como anhídridos o halogenuros del ácido car-
boxílico, se acila un grupo amino libre agregando cantidades
catalíticamente activas de ácido.

8.- Procedimiento según lo reivindicado en el pun-
to 7, caracterizado porque como anhídrido del ácido carboxí-
lico se emplea anhídrido del ácido acético.

640 9.- Procedimiento según lo reivindicado en los pun-
tos 7 y 8, caracterizado porque como ácido catalíticamente
activo se emplea ácido sulfúrico, ácido p-toluolsulfónico o
ácido perclórico.

645 10.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores,
caracterizado porque para la obtención de combinaciones (sustan-
cias productoras de sombras) según lo reivindicado en los pun-
tos 1 a 4, los grupos amino libres existentes en el núcleo de
ácidos 3,5-diaminobenzoicos y de ácidos 3-acilamino-5-aminoben-
zoicos, todos yodados en el núcleo, se hacen reaccionar con
ácido isociánico en estado naciente, originándose los corres-
pondientes ácidos mono - o diureidobenzoicos o porque los
650 ácidos 3,5-diaminobenzoicos yodados en el núcleo se convierten



por otros métodos conocidos en los ácidos mono- o diureido-
benzoicos.

655 11.- Procedimiento, según reivindicaciones ante-
riores, caracterizado porque para la obtención de combina-
ciones (sustancias productoras de sombras) según lo reivin-
dicado en los puntos 1 a 4, los ácidos 5-acilamino-3-amino-
benzoicos yodados en el núcleo o ácidos 3,5-diaminobenzoicos
yodados en el núcleo se hacen reaccionar con isocianatos al-
660 quilicos, originándose los correspondientes ácidos mono- o
bis-(ω -alquilureido)-benzoicos.

665 12.- Procedimiento, según reivindicaciones anterio-
res caracterizado porque para la obtención de combinaciones
(sustancias productoras de sombras) según lo reivindicado en
los puntos 1 a 4, con bisulfito se reduce en el grupo amino
el grupo nitro de ácidos 5-nitro-3-ureidobenzoicos yodados
en el núcleo, de ácidos 5-nitro-3- ω -alquilureidobenzoicos-
yodados en el núcleo y de ácidos 5-3- ω,ω -dialquilureidoben-
zoicos.

670 13.- Procedimiento, según lo reivindicado en el
punto anterior, caracterizado porque el grupo amino se acila
con anhídridos del ácido carboxílico agregando cantidades
catalíticamente activas de ácido.

675 14.- Procedimiento, según lo reivindicado en el
punto anterior, caracterizado porque como anhídrido del áci-
do carboxílico se emplea el anhídrido del ácido acético.

680 15.- Procedimiento, según lo reivindicado en los
puntos 13 y 14, caracterizado porque como ácido catalítica-
mente activo se emplea ácido sulfúrico, ácido p-toluolsul-
fónico o ácido perclórico.

16.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE MEDIOS DE

247743



CONTRASTE RÖNTGEN.

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

Madrid, 6 de Marzo de 1.959

Calvo Juncos