

11 AGO. 1959



250968

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 PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO BENZOICO"

Esta invención se refiere a compuestos orgánicos y más particularmente a determinados derivados nuevos de ácido benzóico.

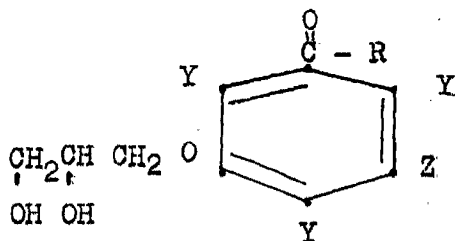
Entre los objetos de la presente invención puede citarse la provisión de derivados nuevos de ácido benzoico, la de nuevos compuestos halogenados, la de nuevos compuestos útiles como intermediarios para la preparación de nuevos derivados de ácido benzóico, la de compuestos del tipo indicado que son aplicables para la preparación de medios de contraste roentgenográficos, y la de métodos para la prepa-

250968 11 AGO



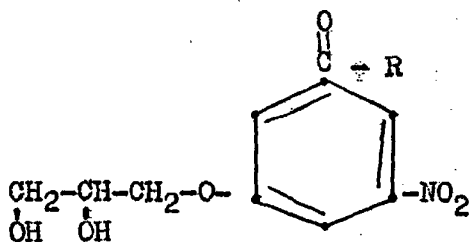
ración de compuestos. Otros objetos y características se deducirán en parte de la descripción que sigue y en parte se señalarán en la misma.

La presente invención proporciona nuevos derivados de ácido benzóico representados por la fórmula:

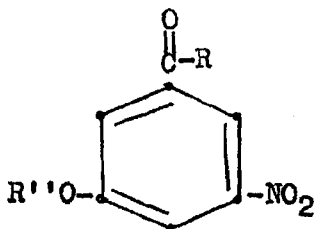


10 donde Y es hidrógeno o yodo; Z es $-\text{NO}_2$ o $-\text{NHX}$, donde X es hidrógeno o un radical acilo inferior, y R es $-\text{NH}_2$ o $-\text{OR}'$, donde R' es hidrógeno, un radical alquilo inferior o un catión no-tóxico.

La presente invención proporciona además un procedimiento para preparar un éster que tiene la fórmula:



20 donde R es NH_2 o OR' donde R' es hidrógeno o un radical alquilo inferior, que comprende hacer reaccionar un glicerol-monohalohidrina con un compuesto de la fórmula



en la que R tiene la significación señalada arriba y R'' es hidrógeno o un catión.

30 En la preparación de los nuevos compuestos de la invención, conviene emplear como material de partida ácido 3,5

250968



dinitrobenzoico, que se encuentra en el comercio. Este compuesto se transforma convenientemente en ácido 3-Hidroxi-5-nitrobenzoico por procedimientos conocidos; por ejemplo, reducción de un nitrogrupo con un reductor selectivo, tal como hidrosulfuro sódico o sulfuro amónico, y diazotación de la amina resultante, seguida de hidrólisis del diazocompuesto.

En la preparación de los nuevos ácidos, sales y ésteres yodados de la invención, el grupo carboxilo del ácido 3-hidroxi-5-nitrobenzoico se esterifica ventajosamente para prevenir su reacción con el derivado glicerol utilizado en la operación subsiguiente de esterificación. El éster se prepara luego convenientemente haciendo reaccionar una solución de una sal, formada por neutralización del grupo hidroxilo fenólico, del ácido 3-hidroxi-5-nitrobenzoico esterificado, por un derivado adecuado de glicerol, por ejemplo, glicerol-monohalchidrina. Aunque esta operación puede realizarse lo mismo en medio alcohólico que acuoso, se prefiere el primero, ya que, en presencia de agua, se produce una cierta hidrólisis del éster. Además, es más difícil recuperar el producto a partir de un medio acuoso con rendimiento elevado, debido a la solubilidad del producto en agua. El grupo carboxilo libre puede regenerarse después por hidrólisis del éster, y el grupo nitro puede reducirse luego convenientemente por un procedimiento adecuado, tal como la hidrogenación catalítica, para formar el correspondiente amino-compuesto. Después puede introducirse convenientemente el yodo por medio de un agente de yodación, tal como monocloruro de yodo, y el compuesto tri-yodado resultante puede acilarse posteriormente de modo conveniente por

250968



5 medio de un anhídrido de ácido u otro agente de acilación apropiado, tal como un haluro de acilo, para dar el correspondiente ácido 3-alcanamido-5-dihidroxipropoxi-2,4,6-triyodobenzoico. Pueden prepararse sales y esteres del mismo por métodos bien conocidos para los especialistas de esta técnica.

10 En la preparación de las nuevas benzamidas yodadas de la invención, el grupo benzamida se forma preferiblemente bastante al principio de la síntesis. Por ejemplo, el ester del ácido 3-hidroxi-5-nitrobenzoico puede tratarse convenientemente con amoniaco para formar 3-hidroxi-5-nitrobenzamida, después de lo cual puede realizarse la formación del dihidroxipropoxi éter, la reducción del grupo nitro, la yodación y la acilación por procedimientos generalmente análogos a los indicados arriba.

15 Aunque es preferible realizar las diversas operaciones sintéticas en el orden señalado arriba, se comprenderá lógicamente por los especialistas en esta técnica que pueden hacerse variaciones, aunque éstas pueden rebajar el rendimiento o influir de algún otro modo desfavorable en la eficacia general del procedimiento.

20 Los ácidos 3-alcanamido-5-(dihidroxipropoxi)-2,4,6-triyodobenzoicos de la presente invención son útiles para la preparación de medios de contraste roentgenográficos. Por ejemplo, ciertas sales de estos ácidos con cationes no tóxicos, tales como sodio y N-metilglucamina, son extraordinariamente solubles en agua y las soluciones acuosas estériles de dichas sales son poco tóxicas y contienen una concentración elevada de yodo combinado en forma orgánica y prácticamente inerte desde el punto de vista fisiológico,

250968



que pueden administrarse por vía intravenosa. Estos compues-
tos yodados son excretados por los riñones. Las soluciones
de estos ácidos o de sus sales en disolventes no tóxicos
distintos del agua, son también útiles para fines especiales.

5 Las dispersiones de derivados de los ácidos, inso-
lubles en agua, tal como por ejemplo sus esteres y amidas,
son útiles también, por ejemplo, para el examen de estruc-
turas huecas y cavidades que tengan orificios externos por
los cuales pueda introducirse la composición de contraste
10 en la preparación para el exámen, y retirarse cuando se ha
terminado el examen.

Estos compuestos son también útiles para la prepara-
ción de otros tipos de medio de contraste, tal como por
ejemplo, dispersiones no acuosas.

15 Como se desprende evidentemente de la descripción
anterior de los procedimientos sintéticos utilizados en la
preparación de los nuevos ácidos 3-alcanamido-5-(dihidro-
xipropoxi) -2,4,6-triyodobenzoicos y de sus amidas, los com-
puestos intermedios, tanto yodados como no yodados, son ú-
tiles para la preparación de estos ácidos 3-alcanamido-5-
20 (dihidroxipropoxi)-2,4,6-triyodobenzoicos y otros compues-
tos útiles.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

3-(2,3-dihidroxipropoxi)-5-nitrobenzoato de metilo

25 Se disuelve sodio metálico (2,3 gr., 0,1 átomos-
gramo) en metanol (200 ml.). Se disuelve 3-hidroxi-5-nitro-
benzoato de metilo (19,7 gr., 0,1 mol) en esta solución, se
30 guido de una solución de glicerol alfa-monoclorhidrica

250968



(11,1 gr., 0,1 mol) en metanol (20 ml.). La solución se agita y se calienta a reflujo sobre un baño de vapor durante 2 horas, después de lo cual se añade una cantidad adicional de glicerol alfa-monoclorhidrina (2,0 gr.). El calentamiento a reflujo se continúa durante un total de 24 horas para completar la formación del 3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-nitrobenzoato de metilo.

Ejemplo 2

3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-nitrobenzoato de sodio

Una solución de carbonato sódico (30 gr. Na_2CO_3 en 150 ml. de agua) se añade sobre la mezcla de reacción alcalina que contiene 3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-nitrobenzoato de metilo, del Ejemplo 1. El ester se hidroliza calentando el sistema a reflujo durante 3 horas, luego se evapora el metanol, con lo que queda un residuo de 3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-nitrobenzoato de sodio, mezclado con cloruro sódico como subproducto.

Ejemplo 3

Acido 3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-nitrobenzoico

El residuo de 3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-nitrobenzoato sódico y cloruro sódico del Ejemplo 2 se disuelve en agua / (300 ml.), se ajusta el PH a 7, aproximadamente, con ácido clorhídrico diluido, y la solución se trata dos veces con carbón, Después se acidifica, con lo cual se separa el producto en forma de un aceite. La fase acuosa se decanta y se añade agua nueva, con lo que cristaliza el ácido 3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-nitrobenzoico bruto. Rendimiento, 12,0 gr., E.N. 262 (teórico, 257), P. de f. 115-120° C.

250968



Ejemplo 4

Acido 3-amino-5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-Benzóico

Una solución de ácido 3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-nitrobenzoico bruto, preparado según, se describe en el Ejemplo 3 (12,0 gr., 0,047 moles), en alcohol desnaturalizado (fórmula SD 13A, 150 ml.) se hidrogena en presencia de un catalizador (paladio al 5 % sobre carbón, 2,0 gr.). La cantidad teórica de hidrógeno se absorbe en 10 minutos. Se separa el catalizador por filtración y el etanol se evapora a presión reducida, dejando un residuo viscoso, de aspecto de resina, de ácido 3-amino-5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benzóico bruto.

Ejemplo 5

Acido 3-amino-5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2,4,6-triyodobenzóico

Se añade monoclóruo de yodo (25 gr., 0,145 moles de ICl al 95 % en 25 ml. de ácido clorhídrico concentrado) sobre una solución de ácido 3-amino-5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benzóico bruto (0,047 moles), preparado según se ha descrito en el Ejemplo 4, en ácido clorhídrico diluido (15 ml. de ácido concentrado en 500 ml. de agua). La solución se agita a la temperatura ambiente durante media hora y luego sobre un baño de vapor durante una hora más. El alquitrán que se separa forma una bola dura al enfriarse. Se tritura en un mortero y se vuelve a la mezcla de reacción. Se añade una cantidad adicional de monoclóruo de yodo (20 gr. de ICl al 95 %) y se calienta la mezcla sobre un baño de vapor durante 6 horas y media más. La papilla se deja en reposo durante la noche, después de lo cual se reduce el exceso de monoclóruo de yodo por adición de bisulfito sódico y el ácido 3-amino-5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2,4,6-triyodobenzoico bruto se separa por

250968

11 AGO.



Filtración. Rendimiento, 18, 0 gr.; E.N., 593 (teórico, 605)
p. de f. 197-199^o C. (desc.).

Ejemplo 6

5 Acido 3-acetamido-5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2,4,6-triyodobenzoico

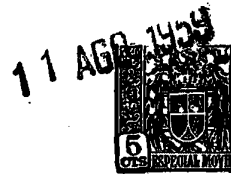
Una mezcla de anhídrido acético (35 ml.), ácido 3-amino-5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2,4,6-triyodobenzoico (18 gr., 0,030 moles) y 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado se calienta sobre baño de vapor durante media hora, después de lo
10 cual, la solución resultante se vierte sobre un gran volumen de agua. Se alcaliniza el sistema con hidróxido sódico, se ajusta el pH a 6, aproximadamente, y la solución se trata dos veces con carbón. Se agrega ácido clorhídrico concentrado, se inicia la cristalización y la mezcla se refrigera durante la
15 noche para completar la cristalización. El producto bruto se separa por filtración y se extrae con acetona caliente, dando 10 gramos de ácido 3-acetamido-5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2,4,6-triyodobenzoico. Cuando se coloca el ácido en un bloque de determinación de punto de fusión a 67^o C., comienza a contraerse a 160^o C., funde parcialmente a 178-190^o C.
20 y luego parece resolidificarse. Una muestra colocada en el bloque a 178^o C. funde a 179-180^o C. con descomposición E. N., 650 (teórico, 647).

25 Ejemplo 7

Sal sódica del ácido 3-acetamido-5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2,4,6-triyodobenzoico

Se disuelve ácido 3-acetamido-5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2,4,6-triyodobenzoico en una solución que contenga una
30 cantidad equivalente de hidróxido sódico. Se evapora después

250968



la solución, con lo que resulta un residuo de la sal sódica del ácido 3-acetamido-5-(2,3-dihidroxi)propoxi)-2,4,6-triyodobenzoico. La solubilidad de esta sal es mayor de 35 gr./100 ml. de solución (mayor de 42 gr./100 ml. de agua).

5

Ejemplo 8

Sal N-metilglucamina del ácido 3-acetamido-5-(2,3-dihidroxi)propoxi)-2,4,6-triyodobenzoico

10

Se disuelve ácido 3-acetamido -5-(2,3-dihidroxi)propoxi)-2,4,6-triyodobenzoico (7,0 gr.) en una solución que contiene N-metilglucamina (2,1 gr.) y suficiente agua para hacer un volumen final de 22,7 ml. Se añade p-hidroxibenzoato de metilo (0,025 gr.) como agente de conservación. La solución resultante contiene 40 % (peso/ volumen) de la sal de N-metilglucamina del ácido 3-acetamido-5-(2,3-dihidroxi)propoxi)-2,4,6-triyodobenzoico.

15

20

La solución al 40 % arriba descrita se inyecta por vía intravenosa en ratones albinos macho a diferentes niveles de dosificación hasta un máximo de 14,7 gr./kg. de peso corporal. Al final del periodo de observación de 48 horas, todos los animales tratados estaban todavía vivos y presentaban aspecto y comportamiento normales. El valor de DL₅₀ del compuesto resulta, según esto, mayor de 14,7 gr./kg.

25

Ejemplo 9

3-Hidroxi-5-nitrobenzamida

30

Una mezcla de 3-hidroxi-5-nitrobenzoato de metilo (40 gr., 0,203 moles) e hidróxido amónico concentrado (100 ml.) se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 2 días. El precipitado se filtra y se disuelve en metanol ca-

250968



liente. La solución se trata con carbón, se filtra, se concentra y se enfría para precipitar 3-hidroxi-5-nitrobenzamida. Rendimiento, 25,5 gr. (69 %), p. de f. 246-248^o C.; E.N. 178 (teórico, 182).

5

Ejemplo 10

3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-nitrobenzamida

Se añade glicerol alfa-monoclorhidrina (7,0 gr., 0,063 moles) disuelta en un poco de agua, gota a gota, sobre una solución de 3-hidroxi-5-nitrobenzamida (9,2 gr., 0,05 moles), agua (60 ml.) e hidróxido sódico (2,52 gr., 0,063 moles). La solución se agita y se calienta durante 3 horas. Por reposo durante el fin de semana, se separa el producto bruto, después de lo cual se agita la mezcla y se calienta durante un tiempo adicional de 1 hora y media. La suspensión neutra se enfría y se filtra, y la torta se extrae dos veces con hidróxido sódico diluido a la temperatura ambiente para eliminar el material de partida. El producto se disuelve en agua, se trata con carbón, se recristaliza. Rendimiento de 3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-nitrobenzamida, 6 gr. (46,3 %), p. de f. 152,2-153,2^o C.

10

15

20

Ejemplo 11

3-amino-5-(2,3-dihidroxi-propoxi) benzamida

Una solución de 3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-nitrobenzamida (7,0 gr., 0,0273 moles) en alcohol desnaturalizado (fórmula S.D. 13A, 150 ml.) se hidrogena bajo presión en presencia de un catalizador (2 gr. de paladio sobre carbón al 10 %). La cantidad teórica de hidrógeno se absorbe en media hora. Se filtra el catalizador y se evapora la solu-

25

30

250968



ción a sequedad. Rendimiento de 3-amino-5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benzamida, 5,5 gr. (89,1 %), p. de f. 162,3-164,8° C.

Ejemplo 12

5 3-amino-5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2,4,6-triyodobenzamida

Se añade monoclóruo de yodo (13 gr., 0,075 moles, de ICl al 95 % en 13 ml. de ácido clorhídrico de 37 %) sobre una solución ácida diluida de 3-amino-5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benzamida (5,5 gr., 0,025 moles). Después de 2 horas
10 y media se añade una cantidad adicional de monoclóruo de yodo (5 gr.). Después de 1 hora más; se reduce el exceso de monoclóruo de yodo con bisulfito sódico, se enfría la pa-
pilla y se filtra la 3-amino-5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2,4,6-triyodobenzamida. Rendimiento, 12 gr. (80,2 %),

15

Ejemplo 13

3-acetamido-5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2,4,6-triyodobenzamida

Una mezcla de 3-amino-5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2,4,6-triyodobenzamida (5 gr., 0,00827 moles), anhídrido acético
20 (15 ml.) y ácido sulfúrico (1 ml.) se calienta sobre el ba-
ño de vapor durante media hora. La mezcla se enfría y el só-
lido se separa por filtración. La torta se calienta con hi-
droxido amónico para hidrolizar el ester acetato que pueda
haber presente, y el producto se filtra y se lava con agua.
25 Rendimiento de 3-acetamido-5-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2,4,6-
triyodobenzamida, 5 gr. (93,5 %), p. de f. 251,5-252,5° C.
(desc.)

Se sobrentenderá que pueden prepararse por los méto-
dos explicados en los ejemplos anteriores otros ácidos 3-
30 alcanamido-5- (dihidroxi-propoxi) benzóicos, tales como ácido

250968

11



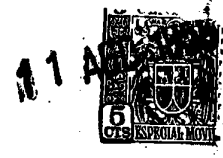
3-propionamido-5-(2,3-dihidroxipropoxi)-2,4,6-triyodobenzoi
co, ácido 3-butiramido-5-(2,3-dihidroxipropoxi)-2,4,6-tri-
yodobenzóico y ácido 3-formamido-5-(2,3-dihidroxipropoxi) 2,
4,6-triyodobenzóico) y otras 3-alcanamido-5-(2,3 dihidro-
5 xipropoxi)-2,4,6-triyodobenzamidas, tales como 3-propiona-
mido-5-(2,3-dihidroxipropoxi)-2,4,6-triyodobenzamida. Igual
mente, se sobrentenderá que pueden prepararse conveniente-
mente y emplearse de acuerdo con la presente invención, es-
teres, tales como los de etilo y propilo, y otras sales no-
10 tóxicas corrientes, tales como las sales de dietanolamina
de los ácidos 3-alcanamido-5-(dihidroxipropoxi)-2,4,6-tri-
yodobenzóico.

Se verá, por la descripción anterior que se consi-
guen los diversos objetos de la invención y se logran otros
15 resultados ventajosos.

Como podrian hacerse varios cambios en los produc-
tos y en las operaciones anteriores, sin apartarse del alcan-
ce de la invención, se entiende que toda la materia conte-
nida en la descripción anterior debe interpretarse como ilus-
20 trativa.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en
E.U.A., del 23 de Julio de 1958, bajo el número 750.307,
se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Es-
tatuto sobre Propiedad industrial.

25

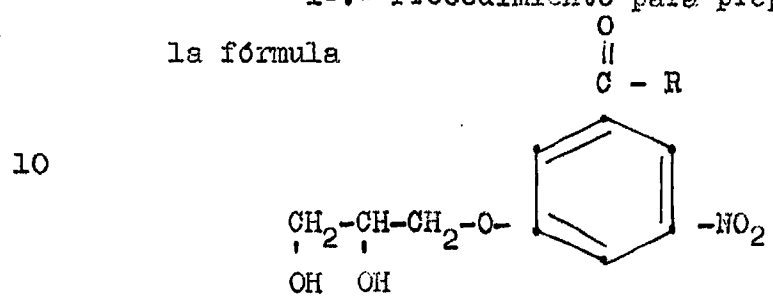


250968

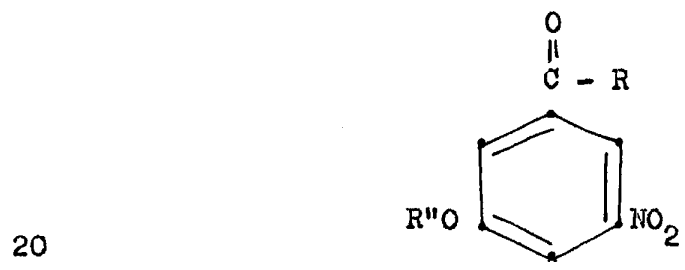
NOTA

5 Los puntos de invención propia, nueva que se presen-
tan para que sean objeto de la presente solicitud de Paten-
te de Invención, por VEINTE años son los siguientes:

1º.- Procedimiento para preparar un éter que tiene
la fórmula



15 donde R es NH₂ o OR', en la que R' es hidrógeno o un radi-
cal alquilo inferior, que comprende hacer reaccionar una
glicerol monohalohidrina con un compuesto de la fórmula



donde R tiene la significación anterior y R'' es hidrógeno o
un catión.

25 2º.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1,
en el que R es NH₂ y se prepara una benzamida por reacción
de amoniaco con una sal de un ester del ácido 3-hidroxi-5-
nitrobenzico y haciendo reaccionar este producto con una
glicerol monohalohidrina.

30 3º.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1 en el que R' es un radical alquilo inferior y el éter re-
sultante se hidroliza para formar ácido 3-(2,3-dihidroxipro

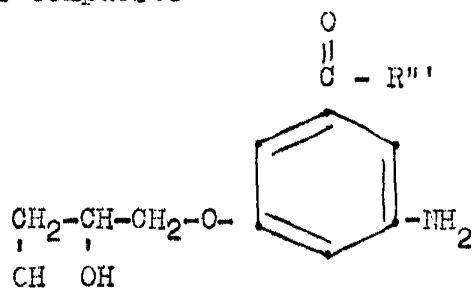
250968

11 AGO. 1959
 5
 OFICINA NACIONAL DE PATENTES

poxi)-5-nitrobenzoico.

4^a.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3 en el que el producto resultante se reduce para formar el compuesto

5

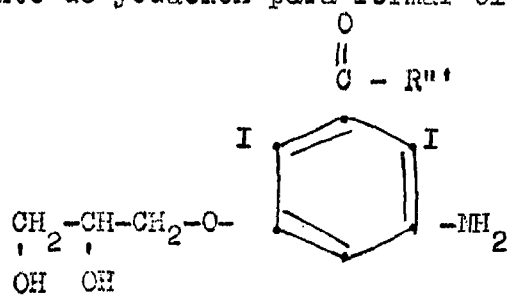


10

donde R''' es NH₂ o OH.

5^a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el producto resultante se hace reaccionar con un agente de yodación para formar el compuesto

15

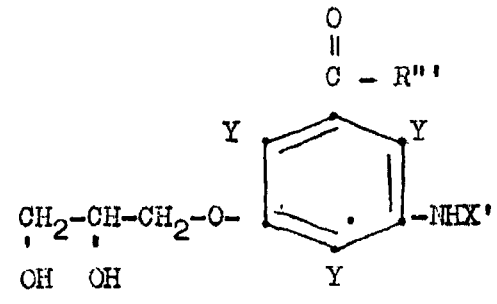


20

donde R''' es NH₂ o OH.

6^a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 o 5 en el que el producto resultante se hace reaccionar con un agente de acilación inferior para formar el compuesto.

25



30

donde R''' es NH₂ o OH, X' es un radical acilo inferior e

11 AGO. 1959



250968

Y es hidrógeno o yodo.

5

7º.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 3 a 6 en el que R'' es OH y el producto resultante se hace reaccionar con un catión no-tóxico para formar la sal correspondiente.

8º.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6 en el que R'' es OH y el producto resultante se esterifica para formar el correspondiente ester inferior del ácido benzóico sustituido.

10

9º.- Un procedimiento para preparar derivados de ácido benzóico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede representado en el dibujo que se acompaña y para los fines que se han especificado.

15

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 AGO. 1959

F.A.

Alberto de Elizaburu
Per/Pater