

250969

19 ABO. 1959

P - 18.535

Nº 46046 Case 14336

Wiegert U.S. Serial

Nº 750.306



250969

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 DERIVADOS DEL ACIDO BENZOICO"

Esta invención se refiere a compuestos orgánicos y más particularmente a ciertos nuevos derivados de ácido benzoico.

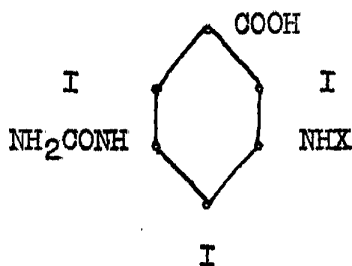
5 Entre los objetos de la presente invención pueden mencionarse la provisión de nuevos derivados de ácido benzoico, la de nuevos compuestos halogenados, y la de compuestos del tipo indicado que son útiles para la preparación de medios de contraste roentgenográficos. Otros objetos y caracterís-

250969



5 ticas se deducirán lógicamente de la descripción que sigue, en parte, y en parte se describirán en la misma.

La presente invención proporciona los nuevos derivados de ácido benzoico representados por la fórmula



en la que X es hidrógeno o un radical acilo inferior, y sales y ésteres no tóxicos de los mismos.

15 La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de ácido 3-nitro-5-ureidobenzóico haciendo reaccionar ácido 3-amino-5-nitrobenzóico con ácido ciánico.

20 En la preparación de los nuevos compuestos de la invención, conviene emplear como material de partida ácido 3,5-dinitrobenzóico que se encuentra disponible en el comercio. Este compuesto puede convertirse en ácido 3-nitro-5-ureidoben-zóico por reducción de un grupo nitro con hidrosulfuro sódico o sulfuro amónico, y tratamiento de la amina resultante con ácido ciánico. El nitrocompuesto puede reducirse después con-
25 venientemente por un procedimiento adecuado, tal como la hidrogenación catalítica, para formar el aminocompuesto correspondiente. Puede introducirse luego yodo por medio de un agente de yodación, tal como monocloruro de yodo, y el tri-yodo compuesto resultante puede acilarse después convenientemente
30 por medio de un anhídrido de ácido u otro agente de acilación

250969

1948



apropiado tal como un haluro de acilo, para dar el ácido
3-alcanamido-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzoico correspondiente.
Pueden prepararse convenientemente sales y ésteres de estos
ácidos por procedimientos bien conocidos para los especialis-
tas en esta técnica.

Los ácidos 3-alcanamido-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzoicos 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, tal como sodio y N-metilglucamina, son extraordinariamente solubles en agua y las soluciones acuosas estériles de dichas sales tienen poca toxicidad y contienen una elevada concentración de yodo combinado en forma orgánica y prácticamente inerte desde el punto de vista fisiológico, que pueden administrarse por vía intravenosa.

Estos compuestos yodados se excretan 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.

Las dispersiones de derivados insolubles en agua de los ácidos, tal como sus ésteres, por ejemplo, son también útiles por ejemplo, para el examen de estructuras huecas y cavidades que tienen orificios externos por los cuales puede introducirse la composición de contraste en la preparación para el examen, y retirarse cuando se ha terminado dicho examen.

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

Como se desprende evidentemente de la descripción an-

250969

19 AGO. 19



5
terior de los procedimientos sintéticos empleados en la preparación de los ácidos 3-alcanamido-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóicos de la invención, el compuesto intermedio, ácido 3-amino-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico, sirve para la preparación de estos ácidos 3-alcanamido-2,4,6-triyodo-5-ureido benzóicos y otros compuestos útiles.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

10 Acido 3-amino-5-ureidobenzóico

15
20
25
(a) Una solución de cianato potásico (30 gr., 0,37 moles) se añaden durante 20 minutos sobre una suspensión agitada de ácido 3-amino-5-nitrobenzóico (53,2 gr., 0,292 moles) en 1400 ml. de agua y 22 ml. de ácido acético. El sólido se disuelve lentamente con agitación continuada y, después de una hora, se neutraliza casi el exceso de ácido (pH 5) con hidróxido sódico. La solución se trata con carbón y se acidifica fuertemente para precipitar el producto y se disuelve cualquier material de partida que haya podido quedar sin reaccionar. El precipitado se redissuelve en exceso de solución de hidróxido sódico, la solución se calienta sobre el baño de vapor durante 2 horas y se trata con carbón después de haber ajustado el pH a 5, aproximadamente. Se añade ácido clorhídrico para reprecipitar el ácido 3-nitro-5-ureidobenzóico.

30
(b) Se disuelve ácido 3-nitro-5-ureidobenzóico (40 gr., 0,18 moles) en un ligero exceso de solución de hidróxido sódico, y la solución se acidifica ligeramente y se hidrogena a presión en presencia de un catalizador (3 gr. de paladio al 5% sobre carbón). En un plazo de 3 horas y media se ha absorbido

250969

19 AG



una cantidad de hidrógeno ligeramente menor que la teórica. Se separa el catalizador por filtración, con lo que resulta una solución de ácido 3-amino-5-ureidobenzóico.

5

Ejemplo 2

Acido 3-amino-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico

10

15

La solución de ácido 3-amino-5-ureidobenzóico del Ejemplo 1 se diluye hasta 1000 ml., y se añade ácido clorhídrico al 37% (15 ml.). Se añade monoclóruo de yodo (51,5 gr.) de ICI al 95% en 51 ml. de ácido clorhídrico al 37%) sobre la suspensión resultante, que se agita y se calienta sobre el baño de vapor durante 3 horas. El monoclóruo de yodo que queda se reduce con bisulfito sódico. Se enfría la suspensión y se separa por filtración el ácido 3-amino-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico bruto. Rendimiento, 34,0 gr. (66,7%), E.N. 585 (teórico 573).

20

Ejemplo 3

Acido 3-acetamido-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico

25

30

Una mezcla de ácido 3-amino-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico bruto (88 gr., 0,154 moles), anhídrido acético (200 ml.) y ácido sulfúrico (10 gotas) se calienta sobre el baño de vapor durante 1 hora. La suspensión se vierte despacio sobre agua caliente (250 ml.) para hidrolizar el exceso de anhídrido acético. Se enfría la suspensión y se filtra, y la torta se lava con un poco de agua. Se disuelve la torta de filtración en hidróxido sódico diluido, y la solución se acidifica ligeramente, se trata dos veces con carbón y se acidifi-

250969



fica para precipitar el producto. Esta reprecipitación se repite dos veces. Rendimiento de ácido 3-acetamido-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico, 25,5 gr.; E.N. 614 (teórico, 615); p. de f. 219,3-220,3° C.

5

Ejemplo 4

Sal sódica del ácido 3-acetamido-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico

10 Se disuelve ácido 3-acetamido-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico en una cantidad equivalente de solución diluida de hidróxido sódico y se evapora el agua, con lo que queda un residuo de la sal sódica del ácido 3-acetamido-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico. Una solución saturada de la sal sódica contiene 22,3 gr./100 ml. de solución o bien 25 gr./100 ml. de agua a 24° C.

15

Ejemplo 5

Sal N-metilglucamina del ácido 3-acetamido-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico.

25

Se prepara una solución suspendiendo ácido 3-acetamido-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico (24,2 gr.) en un poco de agua neutralizando con N-metilglucamina, y diluyendo a 50 ml. Se filtra la solución, se añade p-hidroxibenzoato de metilo (0,05 gr.), como agente de conservación, y se calienta la solución a 80° C. durante 15 minutos. La solución contiene 64% (peso/volumen) de la sal N-metilglucamina del ácido 3-acetamido-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico.

25

30

Una solución al 40% de la sal N-metilglucamina del ácido 3-acetamido-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico se inyecta

250969

19



por vía intravenosa en ratones albinos macho a diferentes niveles de dosificación graduados. Al final de un periodo de observación de 48 horas, todos los animales a los que se había suministrado una dosis de 10.000 mg/kg. o menos, estaban vivos. A un nivel de dosificación de 21.500 mg/kg., cuatro de los cinco animales inyectados murieron dentro de este periodo de observación.

Una solución a 40% de la sal N-metilglucamina del ácido 3-acetamido-2,4,6-triyodo-5-ureido benzóico se inyecta por vía intravenosa en un perro anestesiado a una dosis de 200 mg/kg. Los riñones se observaron netamente en películas de rayos X expuestas comenzando 10 minutos después de la administración del medio de contraste. La vejiga de la orina se percibió claramente al cabo de 10 minutos, aumentando rápidamente la densidad de las sombras en películas sucesivas hasta una densidad igual a la de los huesos del animal.

Pueden prepararse otros ácidos 3-alcanamido (inferior)-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóicos, tales como ácido 3-formamido-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico, ácido 3-propionamido-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico y ácido 3-butiramido-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico, tratando el ácido 3-amino-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico con agentes apropiados de acilación por procedimientos en general análogos al descrito anteriormente.

Teniendo en cuenta lo expuesto, se verá que se consiguen los diferentes objetos de la invención y se alcanzan otros resultados ventajosos.

Como podría hacerse varios cambios en los productos anteriores sin apartarse del alcance de la invención, se entiende que toda la materia contenida en la descripción anterior debe considerarse como ilustrativa y no limitativa.

250969

19 AG



La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el día 23 de Julio de 1.958, bajo el número 750.306, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

5

N O T A

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

10

1ª. - Procedimiento para preparar ácido 3-nitro-5-ureidobenzóico haciendo reaccionar ácido 3-amino-5-nitrobenzóico con ácido ciánico.

15

2ª. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el ácido 3-amino-5-nitrobenzóico se prepara tratando ácido 3,5-dinitrobenzóico con hidrosulfuro sódico o sulfuro amónico.

20

3ª. - Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el ácido ureidobenzóico se reduce para formar ácido 3-amino-5-ureidobenzóico.

25

4ª. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 en el que el producto resultante se hace reaccionar con un agente de yodación para formar ácido 3-amino-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico.

5ª. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el producto triyodado se hace reaccionar con un agente de acilación inferior para formar el ácido 3-alcánamido (inferior)-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico correspondiente.

30

6ª. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación

250969

19 AGO. 1959



5 en el que el ácido benzóico resultante se hace reaccionar con un catión no-tóxico para formar la sal correspondiente.

7^a. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 en el que el ácido benzóico resultante se esterifica para formar el correspondiente ester inferior del ácido 3-alcanamido (inferior)-2,4,6-triyodo-5-ureidobenzóico.

8^a. - Un procedimiento de preparar derivados del ácido benzóico.

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

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 19 AGO. 1959

P. A.

ALBERTO DE TORRES