

254772

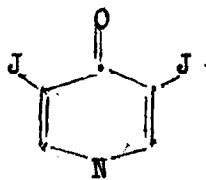
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS CONTRASTANTES PARA RAYOS X", a favor de la firma suiza CILAG-CHEMIE Aktiengesellschaft, domiciliada en SCHAFFHAUSEN (Suiza) Hochstrasse, 209.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la obtención de preparados contrastantes para rayos X que contienen como substancia opacificante una amida yodada, por lo menos, de la fórmula



I

5.

En esta fórmula las letras R representan radicales alquilenicos, rectos o ramificados, que no contengan en total



más de 4 átomos de carbono.

Los compuestos de esta clase han demostrado ser valiosos medios de contraste para los rayos X, en particular para emplear en la broncografía y la salpingografía. Pueden aplicarse en forma de suspensiones acuosas, finamente divididas, con espesantes, por ejemplo carboximetilcelulosa, almidón carboximetílico, polietilenglicol, dextrano, etc.

Los nuevos compuestos presentan, en comparación con la amida insubstituida del ácido 3,5-diyodo-4-piridon-N-acético (véase, por ejemplo, la patente norteamericana 2 064 944), conocida ya de antes, ventajas esenciales, como mayor opacidad, mejor capacidad de suspensión y toxicidad muy escasa.

En comparación con los contrastes de rayos X para broncografía que se hallan en uso (ácido 3,5-diyodo-4-piridon-1-acético y su éster propílico), presentan las ventajas siguientes:

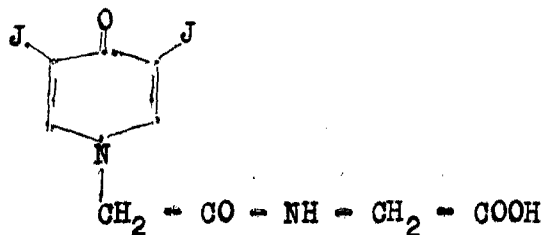
1. Escasa irritación de la mucosa bronquial.
 2. Buena adherencia o, respectivamente, afinidad a las paredes. En la repleción puede lograrse una imagen de vaciado completa o una excelente imagen de capa, y después de expiración o resorción parciales, una límpida representación en relieve de la mucosa.
 3. La viscosidad, ajustada a la consistencia de una pasta dentífrica no demasiado fluida, permite una buena ins-tilación, sin dificultades, por la sonda cateteral, evita la repleción de los alveólos, o sea el fácil derrame por la periferia pulmonar, y permite, con una rápida eliminación, la repleción acertada y sin molestias de los diversos segmentos.
- Como ventajas más importantes cabe citar el excelen-



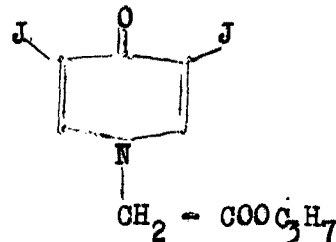
te contraste y la rapidísima eliminación.

Respecto a estas dos propiedades se compararon, por ejemplo, los dos compuestos siguientes, en aplicación al conejo:

Compuesto A



Compuesto B



Ejemplo 1 de la solicitud que aquí se presenta

Propilidones de diverso origen, llamados (a) y (b)

5.

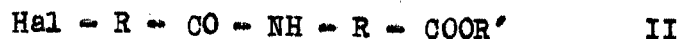
Se obtuvieron los siguientes resultados:

	<u>A</u>	<u>B(a)</u>	<u>B(b)</u>
Contraste	++++	++	+
Eliminación	6 horas	8 a 11 días	4 a 6 días

La ventaja de los compuestos de la fórmula I queda, pues, patente.

Las nuevas amidas yodadas pueden prepararse de manera sencilla por reacción de 3,5-diiodo-piridon-(4), o respectivamente una sal alcalinométrica de éste, con un compuesto de la fórmula

10.



en la cual

Hal significa cloro o bromo y

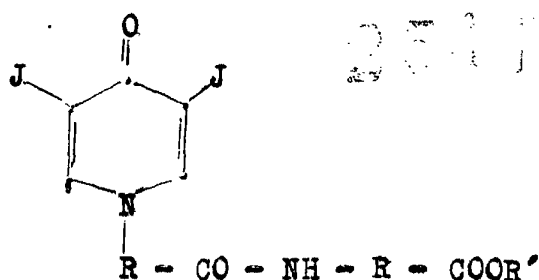
R' representa un radical alquilo inferior, como metilo o etilo.

15.

El éster obtenido de la fórmula



25172



puede transformarse, por hidrólisis alcalina suave, en el correspondiente ácido libre de la fórmula I.

La preparación de compuestos de la fórmula I no es objeto de reivindicación en el cuadro de esta solicitud.

5. La aplicación de la amida yodada se efectúa en forma libre, o sea que no se emplea ninguna sal, sino el ácido libre. La manera como se prepara una suspensión de contraste para fines broncográficos está descrita detalladamente en el Ejemplo 2.

10. E J E M P L O 1.

a) Se calientan hasta ebullición, durante 15 horas, 122,7 g de sal sódica de 3,5-diiodo-4-piridon-N en 600 cc de dioxano absoluto con 59,9 g de éster etílico de cloracetilglicina. Después del enfriamiento se evapora, se agita el residuo con agua y luego se recristaliza en dioxano. Se obtienen 139 g (o sea 85% de la teoría) de 3,5-diiodo-4-piridon-N-ácido acético-N'-carbetoximetilamida. El nuevo compuesto funde a 151-153°C.

b) 80 g de éster obtenido según a) se calientan con 150 cc de lejía de sosa 2n, 200 cc de etanol y 300 cc de agua hasta que todo se halla en solución (unos 5 minutos). Se filtra la solución obtenida y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico 2n. Después del lavado con agua, se separan por succión los cristales finos precipitados y se les seca. Se obtiene el producto de saponificación de la fórmula

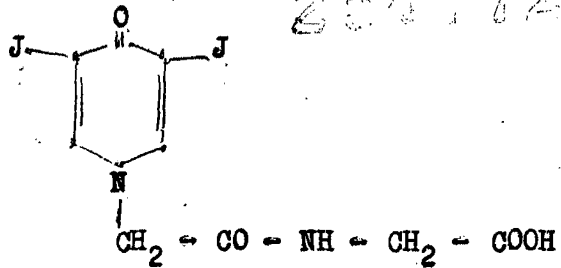
15.

20.

25.



254772

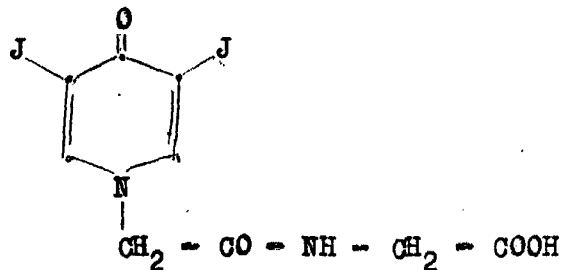


con un rendimiento de 63 g (o sea el 84% de la teoría). El nuevo derivado glicínico funde a 222°C, con descomposición,

EJEMPLO 2.

5. En 721 g de agua recién destilada se disuelven 38 g de azúcar de uva puro químicamente y se filtra la solución obtenida. Se incorporan al filtrado, con intensa turbinación, 4 g de carboximetilcelulosa sódica pura (calidad M'', de viscosidad mediana). Antes de incorporar la carboximetilcelulosa sódica, se la humecta con 11 g de alcohol bencílico, destilado por dos veces. La solución límpida obtenida se filtra en un filtro de vidrio "Jons C₁" o "Jons C₂", se pasa a un recipiente cerrado y se esteriliza en caliente.
- 10.

- Después del enfriamiento se agregan a la solución 2 g de éster sorbitanpolioxietilénlaurínico (Tween 20) y 500 g de sustancia microcristalina de contraste de la fórmula
- 15.



Para la distribución regular de la sustancia de contraste se emplea un agitador ultrarrápido; pero también, en ciertas circunstancias, puede pasarse el conjunto por un homogeneizador.

20. Se obtiene así una suspensión de contraste al 50%



254772

(en volumen) que está lista para efectuar broncografía. Para las salpingografías se disminuye el contenido de espesante.

5. Para fines broncográficos el contenido de substancia contrastante puede aumentarse también hasta el 75%. Si hay que preparar una suspensión para emplear en salpingografías, puede disminuirse el contenido de substancia contrastante hasta 20-25%, aproximadamente.

10. De la misma manera que se ha descrito aquí pueden prepararse también la diyodo-piridonil-acetil-alanina, la diyodo-piridonil-propionil-glicina y la diyodopiridonil-propionil-alanina para formar una suspensión de materia contrastante.

15. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

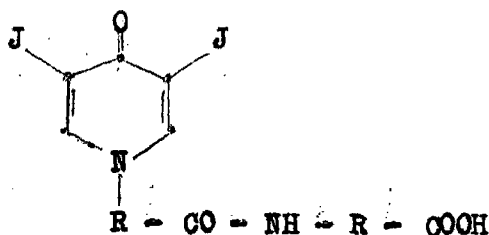


NOTA

254772

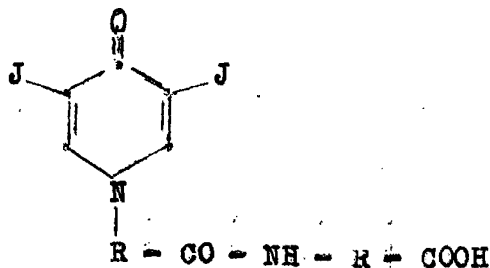
Descrito el objeto de la invención se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones con prioridad suiza N° 68 141 del 9 de Enero de 1959:

5. 1. Procedimiento para la obtención de preparados contrastantes para rayos X, caracterizado esencialmente por el hecho de aplicar como sustancia opacificante una amida yodada, por lo menos, de la fórmula general



10. en la cual las letras R representan radicales alquilénicos rectos o ramificados que en total no poseen más de 4 átomos de carbono.

15. 2.- Procedimiento, según la anterior reivindicación, caracterizado por el hecho de que para efectuar broncografías y salpingografías, se prepara una suspensión acuosa que contiene una/sustancia opacificante 25 a 75% de una amida yodada de la fórmula



en la cual R representa radicales alquilénicos, rectos o rami-



254772

ficados, que en total no contengan más de 4 átomos de carbono, junto con una materia acrecentadora de la viscosidad.

3.- Procedimiento para la obtención de preparados contrastantes para rayos X.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 5 de Enero de 1960.

CILAG-CHEMIE Aktiengesellschaft.

p. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES
P. E.