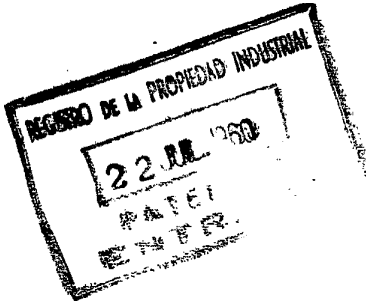




22



259808

259808

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de un Certificado de 1ª edición por:
 "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE
 LA PATENTE PRINCIPAL Nº 249.740 sobre:
 "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ME-
 DIOS DE CONTRASTE RÖNTGEN"", a nombre
 de SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de na-
 cionalidad alemana, domiciliada en BER-
 LIN N 65, Müllerstrasse, 170/172, (Ale-
 mania);.

... ..

5

10

En la patente nº 249.740 (solicitud de patente) se
 ha sugerido oportunamente sustituir en ácidos β -(aminofenil)-
 propiónicos yodados en el núcleo o en ácidos α -alquil- β -(ami-
 nofenil)-propiónicos el grupo amino por el grupo dimetilaminome-
 tilenamino, y emplear las combinaciones o sus sales no tóxicas
 obtenidas de esta manera con bases inorgánicas y/u orgánicas
 como sustancias sombreantes en medios de contraste Röntgen
 aplicables por vía peroral para la reproducción del sistema
 biliar, porque se había mostrado que estas combinaciones modi-
 ficadas ofrecen muchas ventajas frente a los conocidos ácidos
 β -(aminofenil)-propiónicos yodados en el núcleo o a los ácidos
 α -alquil- β -(aminofenil)-propiónicos.

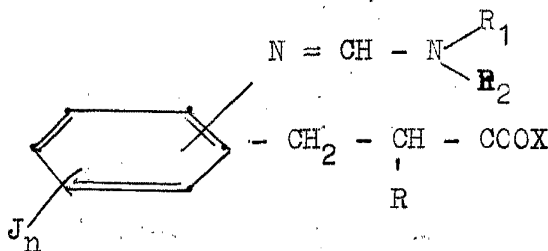
22



259808

Estas ventajas consisten, sobre todo, en una toxicidad comparativamente menor, una excelente reabsorbilidad en aplicación oral y una mejor distribución biliar al tiempo que un sombreado más intenso.

Se ha descubierto ahora que con la modificación posterior de estas combinaciones se pueden obtener medios de contraste Röntgen que permiten lograr otros avances más en el campo de la radiología. Se trata ahí de combinaciones de la fórmula general



en la que n significa los números 2 ó 3, R hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono, X hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono y R_1 y R_2 , o bien cada uno un resto alquilo con 2 a 6 átomos de carbono o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo conteniendo eventualmente más heteroátomos con 5 a 6 restos, o en el caso de que X represente un alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono también metilo, así como de las sales de adición de ácidos de las citadas combinaciones con ácidos inorgánicos y/u orgánicos tolerables fisiológicamente y sales de los citados ácidos ($\text{X} = \text{H}$) con bases inorgánicas y/u orgánicas asimismo tolerables fisiológicamente.



259808

40 Las ventajas de las nuevas combinaciones se ponen
claramente de manifiesto cuando, en el ensayo con animales
se las compara con combinaciones oportunamente conocidas.

45 Así, por ejemplo, en la determinación de la distri-
bución biliar de los medios después de la administración
intraduodenal de 100 mg/kg de la sustancia a un perro despierto,
resultaron los siguientes valores:

Sustancia	en la bilis	en la orina
50 Acido α -etil- β -(3-amino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico (sustancia de comparación conocida)	11,1%	3,8%
Acido α -etil- β -(3-N-dietilaminometilenamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico	42,0%	4,8%
55 Acido α -etil- β -(3-N-piperidinometilenamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico	43,0%	7,4%
Acido α -etil- β -(3-N-morfolinometilenamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico)	22,0%	12,0%

60 Este cuadro muestra la importante superioridad de las nuevas combinaciones.

En el ensayo con animales reproducido a continuación, se determinó la distribución biliar en % después de la administración intraduodenal de 100 mg sustancia/kg en ratas

259808²²



65

en función del tiempo, habiéndose empleado aquí las combinaciones no sustituidas en la posición α del resto de ácido propiónico.

70

75

Sustancia	1 hora	2 horas	3 horas
Acido β -(3-amino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico (sustancia de comparación conocida)	6,6	-	13,5
Acido β -(3-N-piperidino-metilenamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico	8,9	28,0	46,5
Acido β -(3-N-morfolinometilenamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico	18,2	41,9	59,4

80

La resorción con aplicación oral es también excelente en las nuevas combinaciones, lo cual es sorprendente especialmente en los ésteres (X = alquilo).

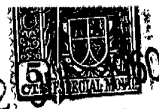
85

A continuación se citan todavía algunos datos de eliminación de los ésteres según el invento en comparación con ésteres análogos ya conocidos (eliminación determinada cada vez en el ensayo de 24 horas).

90

Así, por ejemplo, el perro despierto con una fístula biliar provocada artificialmente, después de una dosis peroral de 100 mg/kg de éster metílico del ácido β -(3-dimetilaminometilenamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico, elimina el 33,5% directamente a través de la bilis. En iguales condiciones, el éster etílico del ácido β -(3-dimetilaminometilen-

259808²²



95 amino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico es eliminado solo en un 37,6% a través de la bilis, mientras que, por ejemplo, con la aplicación de éster etílico del ácido β -(3-amino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico no se produce prácticamente ninguna resorción desde el intestino delgado y, por consiguiente tampoco ninguna eliminación a través de la bilis, por lo que de ahí no puede resultar ninguna radiografía del sistema biliar.

100 Después, de una dosis peroral, por ejemplo de 100 mg/kg de éster etílico del ácido α -etil- β -(3-N-morfolinometilamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico, clorhidrato, el perro despierto fistulizado eliminó 27,7% a través de la bilis. Bajo idénticas condiciones, el éster etílico del
105 ácido α -metil- β -(3-N-morfolinometilamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico, clorhidrato, es eliminado en un 22,8% a través de la bilis.

110 El que el nuevo medio de contraste es resorbido extraordinariamente bien por el intestino delgado en las personas, se desprende de la comprobación hecha de que en la persona, de una administración peroral de 1,0 g de éster metílico del ácido β -(3-dimetilaminometileno-2,4,6-triyodfenil)-propiónico, en el curso de 24 horas aparece finalmente en la orina el 83% debido a la conocida resorción ulterior del medio de contraste eliminado con caracter primario a
115 través de la bilis. El valor correspondiente para el éster etílico del ácido β -(3-dimetilamino-metilenamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico es el 70%.



Las combinaciones sugeridas por el invento son también favorables con respecto a la toxicidad, en comparación con las sustancias ya conocidas, empleadas para la colecistografía peroral. Así, la LD₅₀, en dosis peroral de ester metílico del ácido β -(3-dimetilaminometilenamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico, es de 10 g/kg rata; los valores correspondientes son de 4 g/kg para el ester etílico del ácido β -(3-dimetilaminometilenamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico y de 8 g/kg para el éster etílico del ácido β -(3-morfolinometilamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico clorhidrato, y para el éster etílico del ácido β -(3-N-piperidinometilenamino 2,4,6-triyodfenil)-propiónico, clorhidrato, respectivamente.

Después en dosis peroral de éster etílico del ácido α -etil- β -(N-morfolinometilenamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico, clorhidrato, la LD₅₀ es de más de 8 g/kg. La misma toxicidad sorprendentemente baja fué hallada para el éster etílico del ácido α -etil- β -(3-N-piperidinometilenamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico, clorhidrato, α -metil- β -(3-N-piperidinometilenamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico, clorhidrato, α -metil- β -(3-N-morfolinometilenamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico, clorhidrato, y el α -etil- β -(3-dimetilaminometilenamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico, clorhidrato.

Otra ventaja más de los ésteres según el invento consiste en su insipidez prácticamente total, mientras que las combinaciones conocidas, especialmente sus sales, tienen generalmente un sabor amargo muy desagradable, lo cual ha hecho que para la aplicación peroral sea necesario el empleo de cápsulas o grageas.



259808

150

155

Los nuevos ésteres pueden ser aplicados, además, con buen resultado, en la mielografía. Para esto está indicado el uso de los mismos como suspensión cristalina en soluciones isotónicas. Para el empleo, por ejemplo para la reproducción del sistema biliar, además de los ésteres libres interesan también sus sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos y/u orgánicos fisiológicamente tolerables. Como ácidos apropiados pueden citarse, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético, ácido málico.

160

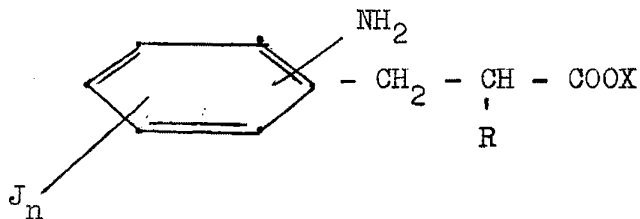
Si en las nuevas combinaciones es $X = H$, o sea si existen los ácidos no esterificados, estos se pueden traspasar entonces convenientemente a sus sales con bases fisiológicamente tolerables. Pueden citarse, por ejemplo, las sales de sodio, litio, calcio, magnesio, amonio, etanolamina, dietilamina, morfolina y metilglucamona. Las sales de calcio tienen todavía la ventaja de ser prácticamente insípidas.

165

La elaboración de las nuevas combinaciones se hace, por ejemplo, según el método siguiente:

Así por ejemplo se pueden elaborar las sustancias sombreadas sugeridas por el invento haciendo reaccionar combinaciones de la fórmula

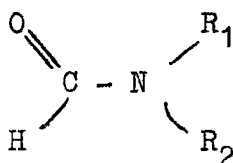
170





en donde n significa los números 2 o 3 y R y X hidrógeno o alquilo con 1 - 6 átomos de carbono o cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono, con una formamida N-disustituida de la fórmula

175



180

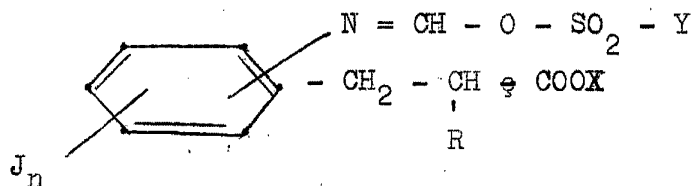
en donde R₁ y R₂ tienen la significación antes señalada, en presencia de un agente reaccionante ácido. Como agentes reaccionantes ácidos se han acreditado principalmente halogenuros ácidos, tales como, por ejemplo, oxiclorigeno de fósforo. De este modo los productos obtenidos se pueden eventualmente esterificar y/o traspasar también a sus sales con bases o ácidos desprovistos de toxicidad. En la reacción de la formamida N-disustituida se emplean en el caso de combinaciones en las que R = alquilo o cicloalquilo, altas temperaturas, de preferencia entre 40 - 90°C. Si, por el contrario, R significa hidrógeno, entonces es ventajoso trabajar a temperaturas por debajo de 20°C. En este caso es conveniente aplicar un diluyente inerte durante la reacción.

185

190

Sin embargo para la elaboración de las nuevas sustancias sombreantes también se pueden hacer reaccionar combinaciones de la fórmula

195



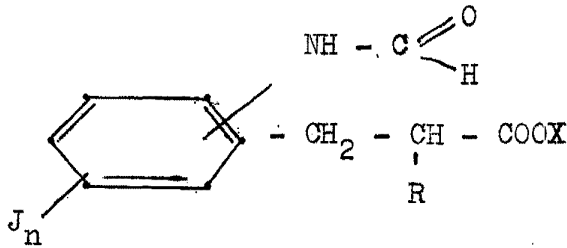
en donde Y significa un resto de hidrocarburo, con aminas



259808

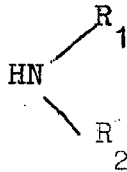
Otro procedimiento de preparación parte del hecho de haber reaccionado combinaciones de formilo de la fórmula general

225



con aminas secundarias de la fórmula

230

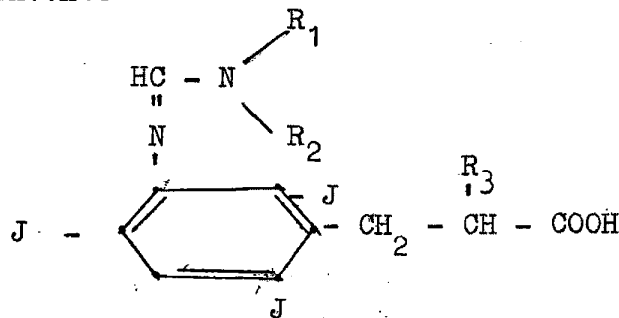


en donde R₁ y R₂ tienen la significación corriente, en presencia de agentes reaccionantes, y eventualmente esterificar después el producto obtenido y/o transformarlo en sus sales correspondientes.

235

A continuación se consignan en forma de tabla algunas sustancias sobreantes susceptibles de elaboración según el invento

240



245

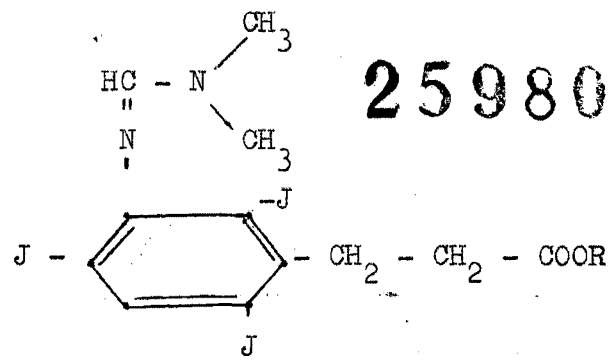


T a b l a I **259808**

	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión
	CH ₃	CH ₃	CH ₃	120 - 122°C
250	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	desde 75°C (descomposición)
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	147 - 149°C
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	desde 90°C (descomposición)
	$\begin{array}{l} -\text{CH}_2-\text{CH}_2 \backslash \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2 / \end{array}$		H	194 - 196°C
255	$\begin{array}{l} -\text{CH}_2-\text{CH}_2 \backslash \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2 / \end{array}$		CH ₃	196 - 198°C
	$\begin{array}{l} -\text{CH}_2-\text{CH}_2 \backslash \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2 / \end{array}$		C ₂ H ₅	desde 85°C (descomposición)
260	$\begin{array}{l} -\text{CH}_2-\text{CH}_2 \backslash \text{CH}_2 \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2 / \end{array}$		H	164 - 166°C
	$\begin{array}{l} -\text{CH}_2-\text{CH}_2 \backslash \text{CH}_2 \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2 / \end{array}$		CH ₃	desde 95°C (descomposición)
	$\begin{array}{l} -\text{CH}_2-\text{CH}_2 \backslash \text{CH}_2 \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2 / \end{array}$		C ₂ H ₅	desde 75°C (descomposición)



265



259808

270

Tabla 2

	R	Punto de fusión
XI	-CH ₃	94°C
XII	-C ₂ H ₅	72°C
XIII	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-+)
XIV	-CH(CH ₃) ₂	-+)
XV	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	-+)
XVI	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-+)
XVII	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₃	65,5 - 66°C

275

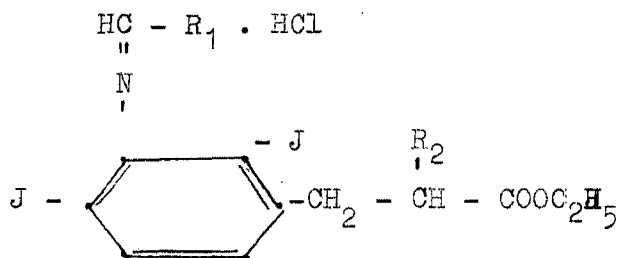
280

+) Estas sustancias resultaron en forma de aceite y no se pudo realizar todavía su recristalización.



259808

285



T a b l a 3

	R ₁	R ₂	Punto de fusión
290	XVIII $\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array}$	H	224 - 226°C
295	XIX $\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array}$	CH ₃	205 - 207°C
	XX $\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array}$	C ₂ H ₅	210 - 211°C
300	XXI $\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array}$	H	210 - 212°C
	XXII $\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array}$	CH ₃	199 - 200°C
305	XXIII $\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array}$	C ₂ H ₅	214 - 215°C



259808

Ejemplo 1

310 5 kg de ácido α -etil- β -(3-N-dietilaminometilenami-
no-2,4,6-triyodfenil)-propiónico se trabajan en una amasado-
ra con 2 litros de engrudo de almidon, el cual contiene 100 g
de almidón de maiz. La masa húmeda se granula como de costum-
bre en una maquina granuladora y se la seca al vacío. El granul-
315 lado acabado se mezcla entonces con 0,5 kg de almidón de
maiz y 25g de estearato de magnesio y se comprime en forma de
tabletas con un contenido de sustancia activa de 500 mg.

Ejemplo 2

320 La sal sódica bien soluble en agua del ácido α -
etil- β -(3-N-piperidinometilenamino-2,4,6-triyodfenil)-
propiónico se envasa en cápsulas de gelatina. Cada cápsula
contiene 750 mg de sustancia activa. Para la confección mecá-
nica de las cápsulas se puede transformar la sal sódica con
40% de aceite de parafina en una pasta fluyente.

325 Ejemplo 3

El granulado obtenido según el ejemplo 1 se le tra-
ta en la caldera de hacer grageas mediante la aplicación
de un 20% del propio peso de jarabe simple, y seguidamente
se le encera.

330 Ejemplo 4

1,25 kg de ácido β -(3-N-piperidinometilenamino-
2,4,6-triyodfenil)-propiónico, se trabajan en una amasadora
con 0,5 litros de engrudo de almidón que contiene 25 g de
almidón de maiz. A la masa húmeda se la granula como de cos-

259808

335 tumbre en una máquina granuladora y se la seca al vacío.
A continuación se mezcla el granulado acabado con 0,125 kg
de almidón de maiz y 6 g de estearato de magnesio y se le
comprime en forma de tabletas con un contenido de sustancia
activa de 500 mg.

340 Ejemplo 5

La sal sódica bien soluble en agua del ácido β -
(3-N-morfolinometilenamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico
se envasa en capsulas de gelatina. Cada cápsula contiene
750mg de sustancia activa. Para la confección mecánica de
345 las cápsulas se puede transformar la sal sódica con 40%
de aceite de parafina en una pasta fluyente.

Ejemplo 6

Al granulado obtenido según el ejemplo 4 se le
trata en la caldera de hacer grageas mediante la aplicación
de un 20% del propio peso de jarabe simple, y seguidamente
350 se le encera.

Ejemplo 7

5 kg de éster metílico del ácido β -(3-dimetilamina
metilenamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico se trabajan en
una amasadora con 2 litros de engrudo de almidón, el cual
355 contiene 100 g de almidón de maiz. La masa húmeda se granula
como de costumbre en una máquina granuladora y se la seca
al vacío. A continuación se mezcla el granulado acabado
con 0,5 kg de almidón de maiz y 6 g de estearato de magnesio
y se le comprime en forma de tabletas con un contenido de
360 sustancia activa de 500 mg.



259808

Ejemplo 8

365

El granulado obtenido según el ejemplo 7 a partir de 5 kg de clorhidrato del éster etílico del ácido β -(3-N-morfolinometilenoamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico se trata en la caldera de hacer grageas mediante la aplicación de un 20% del propio pesonde jarabe simple, y seguidamente se le encera.

Ejemplo 9

370

1,25 kg de éster etílico del ácido α -metil- β -(3-dietilaminometilenoamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico se trabajan en una amasadora con medio litro de engrudo de almidon, el cual contiene 25g de almidón de maiz. La masa húmeda se granula como de costumbre en una máquina granuladora y se la seca al vacío. A continuación se mezcla el granulado acabado con 125 g de almidón de maiz y 6 g de estearato de magnesio y se le comprime en forma de tabletas con un contenido de sustancia activa de 500 mg.

375

Ejemplo 10.

380

El granulado obtenido según el ejemplo 9 a partir de 5 kg de éster metílico del ácido α -etil- β -(3-dimetilaminometilenoamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico es tratado en la caldera de hacer grageas mediante la aplicación de un 20% del propio peso de jarabe simple y seguidamente se le encera.

Ejemplo 11

385

50g de ácido β -(3-dimetilaminometilenoamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico se suspenden en 300 cm³ de etanol.



259808

Después de la adición de $7,5 \text{ cm}^3$ de ácido sulfúrico concentra-
do se calienta la mezcla en el refrigerador de reflujo de
donde resulta una solución clara. A esta solución se la en-
390 frió y filtró, el precipitado recogido fué disuelto en 320
 cm^3 de alcohol etílico y la solución obtenida bajo calenta-
miento moderado fué agregada a gotas, agitando y enfriando si-
multáneamente, en 600 cm^3 de solución acuosa al 15% de hidró-
xido sódico. Después de varias horas de reposo continuado se as-
395 pira el precipitado y se le recristaliza a partir de alcohol
etílico. De esta manera se obtienen 37 g de éster etílico
del ácido β -(3-dimetilaminometilenamino-2,4,6-triyodfenil)-
propiónico con un punto de fusión de 72°C . El rendimiento es
del 75% del teórico.

400 Ejemplo 12

25 g de ácido α -etil- β -(3-amino-2,4,6-triyodfenil)-
propiónico se disuelven en 50 cm^3 de N-formilmorfolina y
después, agitando al mismo tiempo, se agregan a gotas 4 cm^3
de oxiclорuro de fósforo. Para ~~manipular~~ ~~la~~ reacción fuerte-
405 mente exotérmica se enfría con agua helada, con lo que la
temperatura se mantiene en 60°C . Después de concluir la
adición a gotas se sigue conservando la mezcla reaccionante
durante otros 30 minutos a una temperatura de 60°C . Con ello
dicha mezcla se endurece parcialmente. Después del enfriamien-
410 to se suspende la mezcla reaccionante en acetona y se la as-
pira. El precipitado obtenido de esta manera se disuelve
en solución amoniaca diluida y con ácido acético acuoso se
deja la solución en un valor pH de 4. De paso se precipita



259808

415 la sal interna del ácido α -etil- β -(3-N-morfolino-
metilenamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico. Después del
secado al aire la sustancia contiene aproximadamente
1% de agua y se descompone aproximadamente a 85°C sin
ningún punto de fusión característico. El rendimiento
es de 20 g = 68% del teórico.

420

Ejemplo 13

425 El ácido libre obtenido según el ejemplo 12, o
bien su sal interna se disuelve en 100 cm³ de etanol. Des-
pués de la adición de 5 cm³ de ácido sulfúrico concentrado se
calienta la mezcla obtenida de esta manera durante 3 horas
en el refrigerador de reflujo. El producto de la reac-
ción se vierte en agua, se le alcaliniza intensamente median-
te la adición de 50 cm³ de solución acuosa al 40% de
430 hidróxido de sodio y se le extrae con dietiléter.

435 Los extractos etéreos se lavan con agua, se les
seca con sulfato sódico anhidro y se destila el éter.
Queda así en forma de aceite amarillo, un éster etílico
en bruto del ácido α -etil- β -(3-N-morfolinometilen-
amino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico, el cual al reposar
no se endurece. Este producto se disuelve en dietiléter
seco y la solución se mezcla con un pequeño exceso de
ácido clorhídrico etanólico, con lo cual se precipite



259808

440 el hidrocioruro del éster etílico del ácido α -etil- β -
(3-N-morfolinometilenoamino-2,4,6-triyodfenil)-propiónico.

El punto de fusión es de 210 - 211°C (bajo des-
composición).

445

Los 17 g de sustancia obtenidos equivalen a un rendi-
miento de 78% del teórico.

Ejemplo 14.

450

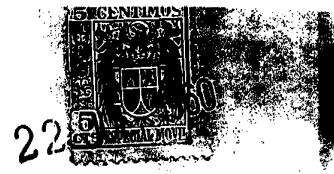
Ester metílico del ácido β -(2,4,6-triyod-
3-dimetilaminometilenoamino-
fenil)-propiónico .

50 g (= 0,008 mol) de éster etílico del ácido
 β -(2,4,6-triyod-3-dimetilaminometilenoamino-
fenil)-propiónico (vease ejemplo 11) se disuelven en 20 cm³ de
éter.

455

Se agregan 10 cm³ de ácido clorhídrico
etanólico bajo una agitación simultánea se aspira
el precipitado formado y se le lava varias veces con ace-
tona. Se obtiene el hidrocioruro de éster en cristales
blancos de un punto de fusión de 200°C. Rendimiento 5,1 g
(= 96% del teórico).

460



259808

Ejemplo 16

25 g de ácido -(3-amino-2,4,6-triyodfenil)-
propiónico se disuelven en una mezcla de 60 ml de N-
465 formilmorfolina y 30 ml de cloroformo y, bajo agitación y
enfriamiento a 0 - 10°C, se mezclan a gotas con una mezcla
de 7,1 g de oxiclорuro de fósforo y 15 ml de cloroformo.
Seguidamente se sigue agitando la mezcla durante 3 horas toda-
vía a temperatura ambiente. El clorhidrato precipitado en forma-
470 midina se aspira y se le lava con cloroformo. Después del
secado se le disuelve en 150 ml de agua con 2 equivalentes de
lejía de sosa en un punto pH, se le filtra por carbón y la
formamidina se precipita con ácido acético de un lavado a
fondo de la sustancia con agua, se la seca primero al aire
475 y, a continuación se la disuelve y precipita a partir de
benzol con éter de petróleo.

Se obtiene el ácido -(N-morfolinometilenamino-2,
4,6-triyodfenil)-propiónico con un punto de fusión de 194 -
480 196°C.

485 . - . N O T A . - .

Se reivindica como nuevo y de propia invención

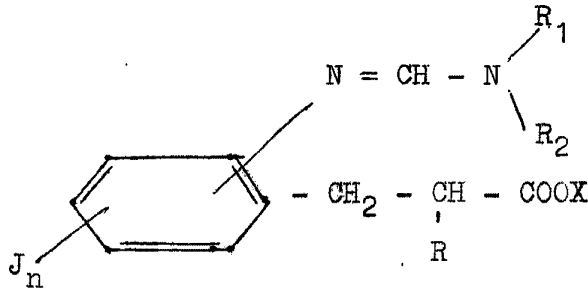
1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente

22
259808



principal nº 249.740 sobre procedimiento para la obtención de medios de contraste Röntgen, caracterizados por la fórmula general

495



en donde n representa los números 2 ó 3, R hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono, X hidrógeno o alquilo con 1 - 6 átomos de carbono o un cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono y R₁ y R₂, bien cada uno un resto alquílico con 2 a 6 átomos de carbono o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo conteniendo eventualmente más heteroátomos, con 5 a 6 restos o en caso de que X signifique un alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono, también metilo, así como las sales de adición de ácidos de las mencionadas combinaciones con ácidos inorgánicos y/u orgánicos fisiológicamente tolerables y sales de los citados ácidos (X = H) con bases inorgánicas y/u orgánicas asimismo fisiológicamente tolerables.

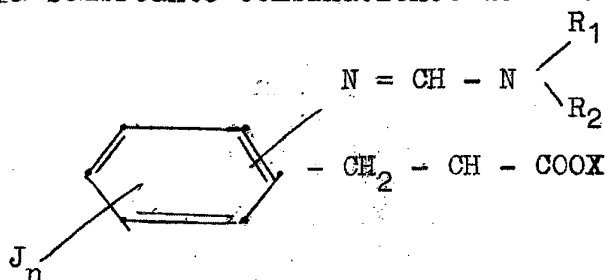
500

505

510

2.- Mejoras según lo reivindicado en el punto 1, caracterizadas porque los medios de contraste Röntgen contienen como sustancia sombreada combinaciones de la fórmula general

515

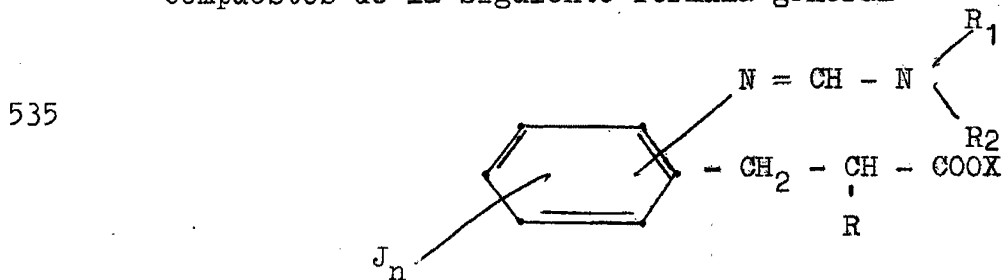


22 J
259808



520 en donde n representa los números 2 ó 3, R hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono, X hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono y R₁ y R₂, bien un resto alquílico cada uno con 2 a 6 átomos de carbono o, junto con el átomo de nitrógeno, un anillo, conteniendo eventualmente más heteroátomos, con 5 a 6 restos o, en caso de que X signifique un alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono también metilo, así como las sales de adición de ácidos de las citadas combinaciones con ácidos inorgánicos y/u orgánicos fisiológicamente tolerables y sales de los citados ácidos (X = H) con bases inorgánicas y/u orgánicas asimismo fisiológicamente tolerables.

530 3.- Mejoras según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizadas porque para la elaboración de un medio de contraste Röntgen se emplea como sustancia sombreante eventualmente en combinación con vehículos corrientes compuestos de la siguiente fórmula general:



540 en donde n representa los números 2 o 3, R hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono, X hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono y R₁ y R₂, bien sendos restos alquílicos con 2 a 6 átomos de carbono e



259808

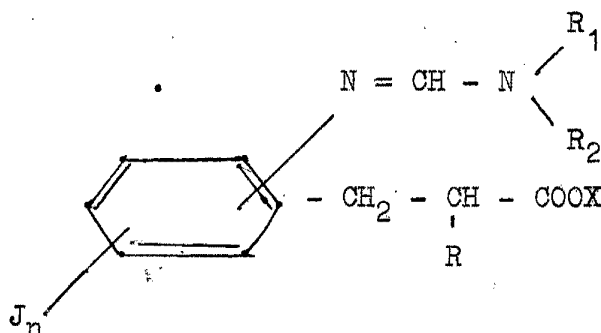
545

junto con el átomo de nitrógeno, un anillo conteniendo eventual-
 mente más heteroátomos con 5 a 6 restos o, en caso de que
 X signifique un alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un ciclo-
 alquilo con hasta 6 átomos de carbono, también metilo, así como
 las sales de adición de ácidos de las citadas combinaciones con
 ácidos inorgánicos y/u orgánicos fisiológicamente tolerables
 y sales de los mencionados ácidos (X = H) con bases inorgá-
 nicas y/u orgánicas asimismo fisiológicamente tolerables.

550

4.- Mejoras según lo reivindicado en los puntos ante-
 riores, caracterizadas porque para la elaboración de fotogramas
 roentgenográficos, se emplea un medio de contraste que contiene
 por lo menos una combinación de la fórmula general

555



560

en donde n representa los números 2 ó 3, R hidrógeno o alquilo
 con 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo con hasta 6 átomos
 de carbono, X hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono
 o un cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono y R₁ y R₂, bien
 sendos restos alquílicos con 2 a 6 átomos de carbono o, junto
 con el átomo de nitrógeno, un anillo conteniendo eventualmente
 más heteroátomos, con 5 a 6 restos o, en caso de que X signifi-
 que un alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo con
 hasta 6 átomos de carbono, también metilo, o una sal de adición
 de ácidos de las citadas combinaciones con ácidos inorgánicos

565

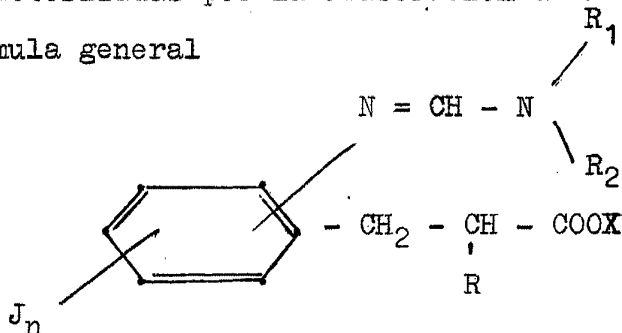
259808

22 JUN 5



570 y/u orgánicos fisiológicamente tolerables o una sal de los mencionados ácidos (X = H) con bases inorgánicas y/u orgánicas asimismo tolerables fisiológicamente.

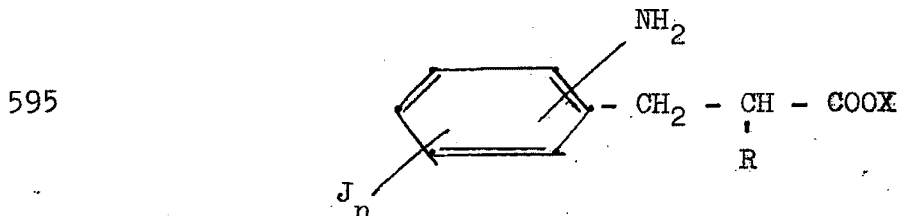
575 5.- Mejoras según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizadas por la elaboración de las combinaciones de la fórmula general



580 en donde n representa los números 2 ó 3, R hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono, X hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono y R₁ y R₂, bien siendo restos alquílicos con 2 a 6 átomos de carbono o, junto con

585 el átomo de nitrógeno, un anillo conteniendo eventualmente más heteroátomos, con 5 a 6 restos o, en caso de que X signifique un alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono, también metilo, así como las sales de adición de ácidos de las citadas combinaciones con ácidos

590 inorgánicos y/u orgánicos fisiológicamente tolerables y las sales de los mencionados ácidos (X = H) con bases inorgánicas y/u orgánicas asimismo fisiológicamente tolerables, caracterizado porque a combinaciones de la fórmula

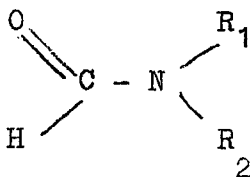




259808

600

en donde n significa los números 2 ó 3, R hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono, se les hace reaccionar con una formamida N-disustituida de la fórmula



605

en donde R₁ y R₂ tienen la significación antes apuntada, en presencia de un agente reaccionante ácido, tal como un halogenuro de ácido, y a los productos obtenidos se les esterifica eventualmente y/o se les traspasa a sus sales.

610

6.- Mejoras según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizadas porque como agentes reaccionantes ácidos se emplea oxiclorigeno de fósforo.

615

7.- Mejoras según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque en combinaciones en las que R ≠ alquilo o cicloalquilo, la reacción se hace a altas temperaturas, de preferencia a 40 - 90°.

620

8.- Mejoras según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizados porque en combinaciones en las que R = hidrógeno, la reacción se hace a temperaturas por debajo de 20° C.

9.- Mejoras según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizados porque la reacción se hace en presencia de un agente diluyente inerte.

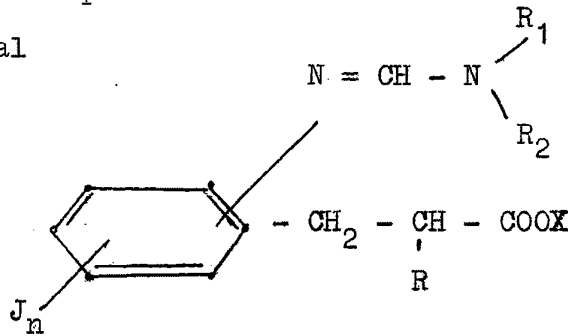


259808

10.- Mejoras según reivindicaciones anteriores

caracterizadas por la elaboración de combinaciones de la fórmula general

625



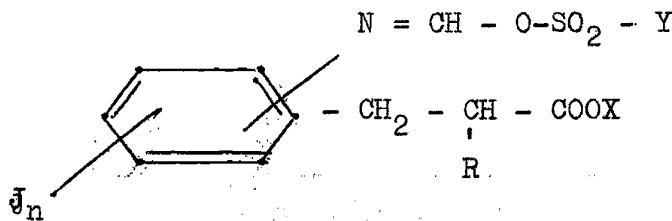
630

en donde n representa los números 2 ó 3, R hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono, X hidrógeno o alquilo con 4 a 6 átomos de carbono o con un cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono y R₁ y R₂, bien sendos restos alquílicos con 2 a 6 átomos de carbono o, junto con el átomo de nitrógeno, un anillo conteniendo eventualmente más heteroátomos, con 5 a 6 restos o, en caso de que X signifique un alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono, también metilo, así como las sales de adición de los ácidos de las citadas combinaciones con ácidos inorgánicos y/u orgánicos fisiológicamente tolerables y las sales de los mencionados ácidos (X/= H) con bases inorgánicas asimismo fisiológicamente tolerables, caracterizado por que a combinaciones de la fórmula

635

640

645

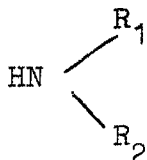


22 JUN 1953

259808

en que Y significa un resto de hidrocarburo, se las hace reaccionar con aminas secundarias de la fórmula

650

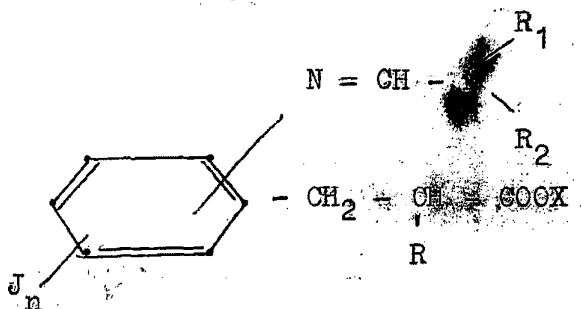


en donde R₁ y R₂ tienen la significación antes apuntada y eventualmente se esterifican las combinaciones obtenidas y/o se las traspassa a sus sales.

655

11.- Mejoras según reivindicaciones anteriores, caracterizadas por la elaboración de combinaciones de la fórmula general

660

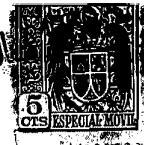


665

en donde n representa los números 2 ó 3 R hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono X hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono y R₁ y R₂ bien sendos restos alquílicos con 2 a 6 átomos de carbono o, junto con el átomo de nitrógeno, un anillo conteniendo eventualmente más heteroátomos, con 5 a 6 restos o en caso de que X signifique un alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono, también metilo, así como las sales de adición de ácidos de las citadas combinaciones con ácidos inorgánicos y/uorgánicos fisiológicamente tolerables y las sales de las mencionados ácidos (X = H) con

670

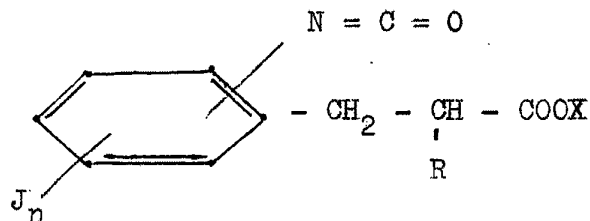
22 JUL



259808

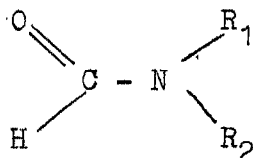
bases inorgánicas y/u orgánicas asimismo fisiológicamente tolerables, caracterizado porque a isocianatod de la fórmula general

675



se les hace reaccionar con una formamida N-disustituida de la fórmula

680

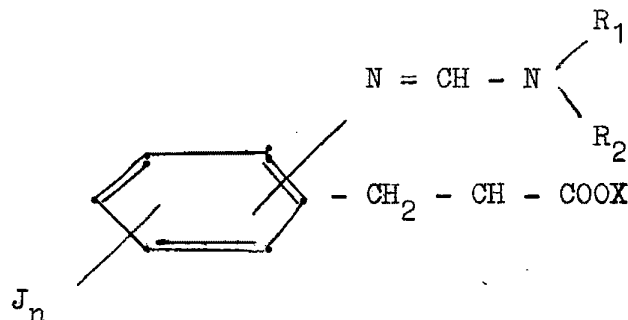


en la que R_1 y R_2 tienen la significación antes spuntada, en presencia de un agente reaccionante ácido, tal como cloruro de hidrógeno en presencia de un disolvente inerte, a altas temperaturas, y eventualmente se esterifican los productos obtenidos y/o se les traspasan a sus sales.

685

12.- Mejoras según reivindicaciones anteriores, caracterizadas por la elaboración de combinaciones de la fórmula general

690



695



259808

700

en donde n representa los números 2 o 3, R hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, X hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono y R_1 y R_2 , bien sendos restos alquílicos con 2 a 6 átomos de carbono o, junto con el átomo de nitrógeno un anillo conteniendo eventualmente más heteroátomos

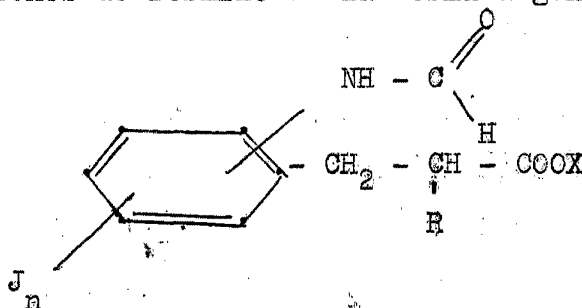
705

con 5 - 6 restos o, en caso de que X signifique un alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono, también metilo, así como las sales de adición de ácidos de las citadas combinaciones con ácidos inorgánicos y/u orgánicos fisiológicamente tolerables y las sales de los mencionados ácidos ($X = H$) con bases inorgánicas y/u orgánicas

710

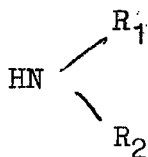
asimismo fisiológicamente tolerables, caracterizado por que a combinaciones de formilo de la fórmula general

715



se les hace reaccionar con aminas secundarias de la fórmula

720



en la que R_1 y R_2 tienen la significación antes apuntada, en presencia de agentes reaccionantes, y eventualmente se esterifican los productos obtenidos y/o se les traspara a sus sales.

259808

22



725

13.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE
PRINCIPAL Nº 249.740 sobre "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION
DE MEDIOS DE CONTRASTE RÖNTGEN".

Tal como se describe y reivindica en la presente
Memoria Descriptiva que consta de treinta hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, 22 JUL. 1960

Carb. Sureda