



15 M

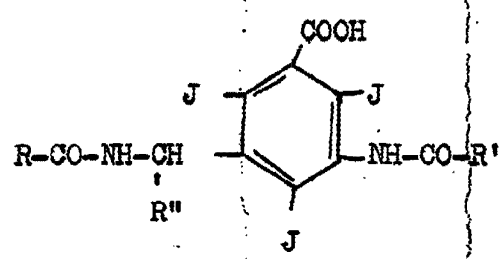
293 218

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de :
 EPROVA AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionalidad
 suiza, domiciliada en SCHAFFHAUSEN, Im
 Laterneacker, 5 (Suiza); por: "PROCEDIMIENTO
 PARA LA FABRICACION DE MEDIOS DE CONTRASTE
 RADIOLOGICO".



El presente invento se refiere a un procedimiento para
 la fabricación de nuevos medios de contraste radiológico que, como
 componentes productores de sombra, contienen los ácidos
 3-(α -acilamino)-alquil-5-acilamino-2,4,6-triyodo-benzoicos des-
 conocidos hasta ahora de la fórmula

5



5 NOV



293218

en la que R-CO- y R'-CO- significan grupos acilo alifáticos inferiores y R" de preferencia hidrógeno o un grupo alquilo inferior, tal como el grupo metilo, así como sus sales metálicas y de amino atóxicas y sus ésteres con alcoholes inferiores. Los grupos acilo inferiores son radicales ácidos con 1 hasta aproximadamente 6, de preferencia con 2 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo y caproilo. El resto preferente es el resto acetilo.

Los compuestos orgánicos yodados han encontrado gran aceptación en la radiología como medios de contraste. Al respecto pueden citarse, por ejemplo: la patente alemana 962.545, 831.885, 735.441; las patentes norteamericanas 2.931.830, 2.796.432; las patentes británicas 652.413 y 785.670. No obstante, incluso los medios de contraste más acreditados dejan todavía mucho que desear. Por ejemplo, no siempre es satisfactoria la tolerancia local precisamente de los nuevos medios aplicados por vía intravenosa. Y tampoco están completamente libres de efectos secundarios, lo que da lugar a incidentes.

Además, la mayoría de los medios de contraste tienen con frecuencia repercusiones de larga duración sobre determinadas funciones del metabolismo. Se deja sentir, por lo tanto, una constante necesidad de encontrar mejores medios de contraste radiológico.

Se ha comprobado que los nuevos medios de contraste radiológico según el presente invento son unos compuestos con enlace de albúmina muy reducido y, por lo tanto, muy tolerables.



293218

Se ha visto además, que los ácidos 3-(α -acilamino)-alquil-5-acilamino-2,4,6-triyodo-benzóicos y sus sales son decididamente ureterales.

40

Cuando se les administra por vía intravenosa en forma de soluciones de sus sales atóxicas, por ejemplo en forma de su sal sódica, de litio, de dietanolamina o de N-metilglucamina, o de otras sales no tóxicas, o de preferencia en forma de mezclas de estas sales, se concentran entonces con bastante rapidez y casi cuantitativamente en los riñones y son expulsados con la orina.

45

Confróntese también el cuadro de la página 6.

Las dos principales propiedades - gran tolerancia y carácter ureteral - motivan la excelente aptitud de los pertinentes compuestos como medio para urografía. Estas propiedades fueron comprobadas, tanto en los compuestos que contienen grupos acilo completamente inferiores (por ejemplo grupos acetilo), como los que tienen grupos acilo intermedios (por ejemplo grupos butirilo).

55

Propiedades parecidas se encontraron también en los compuestos asimétricamente acilados y de fácil preparación. Se ha visto que la solubilidad de las sales, en particular de la sal sódica de estos nuevos compuestos de contraste, es también mayor que la de los correspondientes componentes comparables de los medios de contraste radiológico ya conocidos. Sin embargo, los ácidos 3-(α -acilamino)-alquil-5-acilamino-2,4,6-triyodo-benzóico sugeridos por el invento, y sus sales, no sólo son apropiados para la urografía, sino también para el sistema vascular, por ejemplo

60

293218



65 para la angiografía, así como para la arteriografía y venogra-
fía. Estan muy indicados sobre todo para la angiografía cerebral.
Con la adecuada preparación, forman además medios para la repre-
sentación de cavidades, tales como para la salpingografía, la
70 linfografía y, sobre todo, para la broncografía, para lo cual se
puede recurrir también en parte a los alquilésteres de los áci-
dos 3-(α -acilamino)-alquil-5-acilamino-2,4,6-triyodo-benzóico.

Una característica de los componentes sugeridos por
el invento para medios de contraste radiológico, es su gran esta-
bilidad.

75 Los compuestos con grupos acilo inferiores se han reve-
lado como componentes particularmente valiosos de esta serie.
Por ejemplo, el ácido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-
triyodo-benzóico se distingue por su compatibilidad local y gene-
ral extraordinariamente buena. Al contrario que los medios uro-
80 gráficos acreditados, dicho ácido, incluso en altas dosis, no
produce ninguna disminución de la presión de la sangre, sino un
ligero aumento de la misma, lo que elimina el peligro de un colap-
so circulatorio. El influenciamiento observado de la circulación
en el caso de otros medios de contraste, es ahora insignificante.
85 El mencionado ácido se distingue, además, por una toxicidad intra-
cerebral mucho más pequeña en comparación con los compuestos cono-
cidos, lo cual es la base de su singular aptitud para la angiogra-
fía cerebral.

90 El medio de contraste radiológico sugerido por el inven-
to tiene también la ventaja de que después de la aplicación intra-
venosa, la principal forma de administración para la urografía y

293218



la definición del sistema vascular, es expulsado prácticamente por completo en muy poco tiempo comparado con los compuestos conocidos.

95 Una eliminación lenta o incompleta es perjudicial y, por lo mismo, no deseable, pues aparte de que el contraste resulta menos definido, la función almacenadora de yodo de la glándula tiroides es influida por el medio de contraste radiológico que contiene yodo, y la medida de este influenciamiento sumamente desagradable es, entre otras cosas, inversamente proporcional a la velocidad de secreción del medio de contraste. (Cfr. entre otros. E.Lorenz Dissertation Berlin 1963). Por lo tanto, y con el ventajoso efecto sobre la circulación y la respiración en el medio de contraste sugerido por el invento, serán particularmente pequeños los efectos secundarios y las repercusiones difícilmente reconocibles, con las que en principio hay que contar siempre en la aplicación de los medios de contraste.

100

105

Los ensayos clínicos realizados hasta ahora han confirmado los buenos resultados de las pruebas farmacológicas.

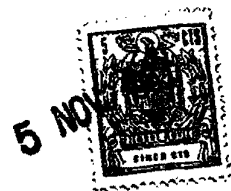
110 En el siguiente cuadro se hace una comparación del ácido 3-acetil-aminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico (I) empleado según el invento, con un acreditado medio de contraste intravenoso del ácido 3,5-Di-(acetilamino)-2,4,6-triyodo-benzóico (II)

	Toxicidad intravenosa 24 h Velocidad de inyección 0,05 cm ³ / 10"	DL 50 g/kg ratón intracerebral 48 h según Haley & Mc Cromick	Efecto sobre Presión sanguínea en dosis de 1-4 g/kg	Tensión bronquial	Secreción de orina en % de la administración intravenosa de 100 - 200 mg/kg después de	Solubilidad como Sal Na g/% en volumen a 22°C en agua
					30' 1 h 3 h	
115						
120						
	10,8	0,200	Subida en 20-50 Torr.	Insignificante	54 78 95	77,5
125	9,6	0,061	Bajada en 20-60 Torr.	Aumento c/a ro	48 64 79	54,3

2 29 32 1 8



293218



130

El presente invento se refiere también a los procedimientos para la fabricación de los componentes descritos al principio para el medio de contraste radiológico.

El especialista puede reconocer por la estructura que la fabricación racional de estos compuestos representa un serio problema. No existe ninguna síntesis conocida para obtenerlos.

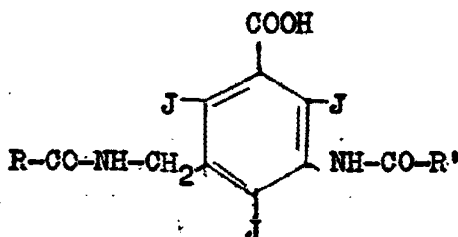
135

Sólo después de largos y laboriosos trabajos, durante los cuales se estudiaron teórica y prácticamente numerosas posibilidades de síntesis, se consiguió el procedimiento descrito más abajo, con el cual se llega directamente a los productos finales preferidos sin dificultades y con buen rendimiento.

140

Este procedimiento racional sugerido por el invento para la fabricación de los nuevos componentes preferidos para el medio de contraste radiológico, los ácidos 3-acetilaminometil-5-acilamino-2,4,6-triyodo-benzóico de la fórmula

145

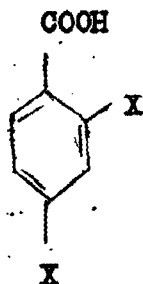


I.

en la que R-CO- y R'-CO- significan grupos acilo alifáticos inferiores iguales o diferentes, está caracterizado porque

a) a un ácido carboxílico aromático de la fórmula general

150



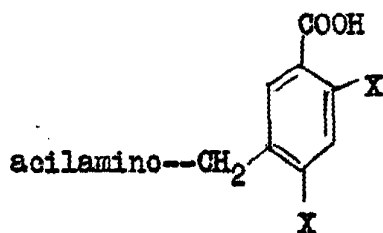
II.



293218

155 en la que X significa átomos de hidrógeno o sustituyentes intercambiables por átomos de hidrógeno, tales como átomos de halógeno - de preferencia átomos de cloro - y en la que por lo menos uno de ambos símbolos X es un sustituyente separable por reducción, se le condensa con una N-hidroximetilamida (acilamino-CH₂-OH), de preferencia con una N-hidroximetilamida del ácido monocloroacético o N-hidroximetilamida del ácido dicloroacético, en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo ácido sulfúrico concentrado, al estado del correspondiente derivado del ácido 3-acilaminometil-benzóico de la fórmula

160

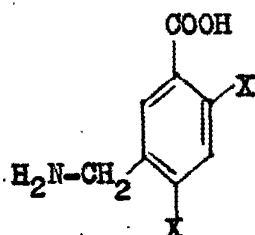


III.

a éste

b) se le saponifica al estado del correspondiente derivado del ácido 3-aminometil-benzóico de la fórmula

165



IV.

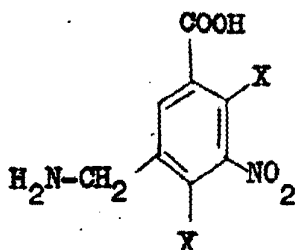
después

c) por tratamiento con agentes nitrurantes se le nitrura al estado del derivado del ácido 3-aminometil-5-nitro-benzóico de la fórmula

170



243218

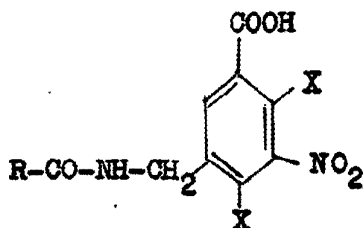


V.

y después, eventualmente sin aislarlo,

175

d) se le transforma por la acción de medios de acilación en un correspondiente derivado del ácido 3-acilaminometil-5-nitrobenzoico de la fórmula



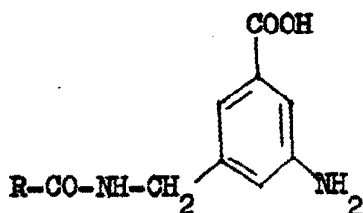
VI.



180

a éste

e) se le reduce, de preferencia por hidrogenación catalítica, al estado de un correspondiente ácido 3-acilaminometil-5-amino-benzóico de la fórmula



VII.

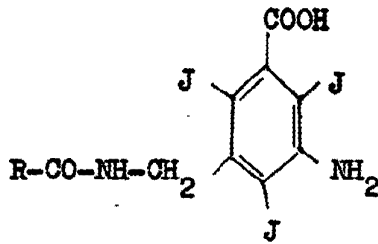
185

sin aislar al mismo

f) por tratamiento con un medio de yodación, se le hace reaccionar de preferencia con cloruro de yodo en forma compleja - por ejemplo en forma de cloruro de yodo alcalino - al estado de un ácido 3-acilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico de la fórmula

190

293218

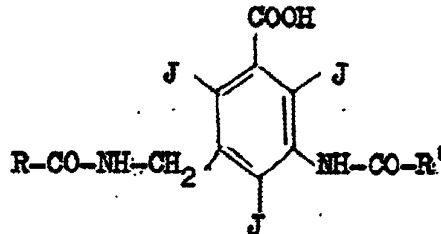


VIII

y por último

195

g) por tratamiento con medios de acilación se le traspara a un ácido 3-acilaminometil-5-acilamino-2,4,6-triyodo-benzóico de la fórmula general



I

200

en la que los restos R-CO- y R'-CO-tiene el significado indicado al principio, y al ácido resultante se le transforma en caso de- do a sus sales metálicas y de amina no tóxicas.

205

El anterior orden de reacciones a) hasta g) puede ser variado en algunos puntos; en particular se puede cambiar de lugar el orden de las operaciones d), e), f) y g), por ejemplo reuniendo las operaciones de acilación d) y g) en una fase final o empleando un resto acilo apropiado en la operación de acilamino metilación a), en cuyo caso se ahorran la operación de saponifi- cación b) y la operación de acilación d), o bien en la etapa final g), por la acción de un medio de acilación apropiado en exceso sobre el derivado del ácido 3-acilaminometil-5-amino- 2,4,6-triyodo-benzóico, sustituyendo el grupo acilo en el agrupa-

210



293218

235

En la nitruración del propio ácido 3-aminometil-benzoico, también se forman siempre cantidades considerables de ácido 3-aminometil-4-nitro-benzóico, las cuales no pueden separarse fácilmente del ácido 3-aminometil-5-nitro-benzóico.

240

Como derivados del ácido halogen-benzóico son particularmente apropiados el ácido 4-cloro-benzóico, el ácido 2,4-dicloro-benzóico y también el ácido 2-clorobenzóico como componentes de partida muy ventajosos. Sus derivados son estables sobre todo a los agentes saponificantes, en mucha mayor proporción que los correspondientes derivados del ácido bromo-nitro-benzoico y, sobre todo, que los derivados relativamente lábiles del ácido yodo-nitro-benzóico.

245

La separación reductiva de los átomos de cloro se consigue con facilidad juntamente con la reducción del grupo nitro, en una operación con rendimientos máximos.

250

Con el uso de ácido 4-yodo-benzóico o del ácido 2-yodo-benzóico como componente de partida, en la reducción - operación e) se reduce convenientemente sólo el grupo nitro. En la yodación siguiente - operación f) - se introducirán en estos casos tan solo 2 átomos de yodo por molécula.

255

La fabricación del ácido 3-(α -acilamino)-alquil-5-acilamino-2,4,6-triyodo-benzóico, donde el símbolo R" de la fórmula en la página 1 represente un resto alquilo, de preferencia el resto metilo, se realiza en principio de acuerdo con un procedimiento de síntesis modificado, el cual no es objeto del invento.

260



No obstante, las fases finales, o sea la yodación y la acilación final, tienen lugar con arreglo al mismo esquema de síntesis que en los ácidos 3-acilaminometil-5-acilamino-2,4,6-triyodo-benzóicos. Las mismas son objeto del invento, y están caracterizadas porque los ácidos 3-(α -amino)-alquil-5-amino-benzóicos, sus derivados 3-monoacíclicos o derivados transformados en el grupo carboxilo de estos ácidos, son tratados con medios de yodación, y después se acilan los compuestos de 2,4,6-triyodo obtenidos.

La forma de realización preferente de estas fases finales consiste en el uso de ácidos 3-(α -acilamino)-alquil-5-amino-benzóicos o de derivados de los mismos transformados en el grupo carboxilo, como productos de partida, y en emplear como medios de yodación cloruro de yodo o sus compuestos complejos.

E J E M P L O S

Ejemplo 1

Acido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico

la) ácido 3-dicloroacetilaminometil-4-cloro-benzóico.

100 g de ácido 4-cloro-benzóico y 165 g de N-hidroximetil-amida del ácido dicloroacético se introducen sucesivamente a temperatura ambiente en 1000 cm³ de ácido sulfúrico concentrado bajo remoción simultánea. Se deja reposar la mezcla 6 días y luego se la vierte y agita con precaución en 2,5 kg de hielo. El precipitado resultante se filtra a la trompa, se lava, y se le disuelve y precipita con solución de bicarbonato sódico y con aci

293218



do clorhídrico diluido.

Rendimiento: 163 g (80 % del teórico) de ácido 3-dicloroacetilaminometil-4-cloro-benzóico, el cual funde a 190 hasta 191°C, después de la recristalización a partir de etanol al 50%.
Peso equivalente: calculado 296,45; hallado 295, 2.

1b) Acido 3-aminocetil-4-cloro-benzóico.

Al reflujo se hierven durante 3 horas 300 g de ácido 3-dicloroacetilaminometil-4-clorobenzóico en bruto en una mezcla de 1700 cm³ de ácido clorhídrico concentrado, 500 cm³ de ácido acético glacial y 1300 cm³ de agua.

Se filtra en caliente y luego se deja enfriar, con lo que se separan por cristalización 174 g (78 % del teórico) de ácido 3-aminometil-4-cloro-benzóico en forma de clorhidrato del punto de fusión de 284 a 286°C.

Este clorhidrato se suspende en 1800 cm³ de agua, se disuelve por calentamiento a 55 hasta 60°C, y por adición de 31,5 g de hidróxido sódico en 180 cm³ de agua se le traspara al ácido libre 3-aminometil-4-cloro-benzóico del punto de fusión de 288 hasta 290°C, el cual se precipita inmediatamente en forma de cristales blancos. Después de añadir un poco de ácido acético se filtra a la trompa y se seca.

Rendimiento: 133 g (90 % del teórico).

1c) Acido 3-acetilaminometil-4-cloro-5-nitro-benzóico.

En una mezcla sulfonítrica, preparada por adición a gotas de 28,6 cm³ de ácido nítrico (d = 1,52) en 240 cm³ de monohidrato del ácido sulfúrico a 0 hasta 5°C, se introducen en pequeñas porciones 64 g de ácido 3-aminometil-4-cloro-benzóico conservando la temperatura entre 45 y 50°C. Después se mantiene to-

293218



1003

315
320
se deja 3 horas a 50 hasta 55°C y luego se vierte la solución reaccionante con precaución en 1,5 kg de hielo. El precipitado resultante se filtra a la trompa y se disuelve en una mezcla de 70 cm³ de lejía de sosa concentrada y 500 cm³ de agua; se calienta la solución hasta 40°C y se la deslía con 40 cm³ de anhídrido acético. Al cabo de algún tiempo se la enfría, se filtra el producto precipitado y se le seca. Se obtienen así 69 g (73 % del teórico) de ácido 3-acetilaminometil-4-cloro-5-nitro-benzóico que funde a 214 hasta 216°C después de la recristalización a partir de etanol.

Peso equivalente: calculado 272,65; hallado 271,5.

325 1d) Acido 3-acetilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico.

330
65,4 g (0,24 mol) de ácido 3-acetilaminometil-4-cloro-5-nitro-benzóico se disuelven en una mezcla de 48 cm³ de lejía de sosa 10 n y 1800 cm³ de agua, se deslían en 12 g de carbón paladio al 10%, y bajo ligero calentamiento se hidrogenan a presión normal con hidrogeno, La absorción de hidrógeno es muy rápida. En unos 20 a 40 minutos queda completamente reducido el grupo nitro, en la solución reaccionante se han formado iones cloro en una cantidad equivalente al 99 a 100% de lo previsto teóricamente y termina la absorción de hidrógeno.

335
340
El catalizador se separa por filtraje, el filtrado se diluye en unos 18 litros y se acidula con 15 cm³ de ácido clorhídrico concentrado. Bajo intensa turbulencia, en unos 20 a 30 minutos se introducen en el filtrado diluido mencionado más arriba, 1152 cm³ de solución de cloruro yodopotásico 1 n (KJCl₂). Después de 3 a 6 horas se filtra el producto resultante, se lava con agua, con solución de bisulfito sódico y luego otra vez con.

293218



agua, se le disuelve en solución acuosa de hidróxido amónico, se clarifica la solución por filtraje y se precipita con ácido clorhídrico concentrado que contiene un poco de bisulfito sódico. El precipitado se filtra a la trompa al cabo de un tiempo, se lava con agua y se seca.

De esta manera se obtienen 109 g de ácido 3-acetilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoico que funde a unos 230°C bajo disgregación.

Peso equivalente: calculado 586; hallado 591.

le) Acido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico.

A 40 g de ácido 3-acetilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico en 180 cm³ de anhídrido acético se agregan 0,4 cm³ de ácido sulfúrico concentrado. Se inicia una reacción exotérmica. Se completa la acetilación mediante un calentamiento de 3 horas a 80°C. Seguidamente se concentra a sequedad la solución reaccionante al vacío a un máximo de 50°C. El residuo de la concentración se trata con 30 cm³ de hidróxido amónico acuoso concentrado + 40 cm³ de agua, por lo que por propio calentamiento se produce la disolución. Al cabo de pocos minutos empieza a precipitarse la sal amónica del producto acetilado. Después de reposar durante unos 15 minutos se enfría hasta la temperatura del hielo, se filtra la sal a la trompa y se lava con solución de cloruro amónico saturada helada.

Luego se disuelve la sal en 300 cm³ de agua y se clarifica la solución por filtraje. Por adición de 40 cm³ de ácido clorhídrico 1:1 a 50 a 60°C se precipita el producto en forma de ácido libre. Después de unas horas se filtra este último, se lava con agua y se seca. De esta manera se obtienen 34 g (79% del teó-

293218



370

rico) de ácido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico químicamente puro que funde a 246 hasta 248°C.

Peso equivalente: calculado 627,96; hallado 631.

Este nuevo ácido puede recristalizarse a partir de ácido acético glacial, después de lo cual funde a 255 hasta 257°C.

375

Microanálisis calculado para $C_{12}H_{11}I_3N_2O_4$:

N : calculado 4,47 %, hallado 4,55 %;

I : calculado 60,75% , hallado 60,48 %.

El ácido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico es poco soluble en agua. En 100 cm³ de agua se disuelven a 22°C, 0,3 g del mismo.

380

lf) Sales del ácido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico.

A) Sal sódica.

Se prepara la misma por disolución del ácido libre en la cantidad calculada de solución acuosa de hidróxido sódico. La solubilidad de la sal en agua es de unos 80 g / 100 cm³.

385


Las soluciones al 20 hasta 70% de esta sal están indicadas para la aplicación a urografía y arteriografía, así como para la preparación de cavidades corporales.

390

B) Sal N-metilglucamina.

Se prepara esta sal por disolución de una mezcla de ácido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico y la cantidad equivalente de N-metilglucamina en agua.

395

2932185 NOV 

La sal de N-metilglucamina es soluble en agua prácticamente sin limitación. Son viables soluciones hasta del 90%.

Las soluciones al 20 hasta 90% son muy apropiadas, aunque exclusivamente, para la urografía y arteriografía.

400

Ejemplo 2

Acido 3-propionilaminometil-5-propionilamino-2,4,6-triyodo-benzóico

2a) Acido 3-aminometil-4-cloro-5-nitro-benzóico.

405

En una mezcla sulfonítrica obtenida agregando a gotas 22,4 cm³ de ácido nítrico (d = 1,52) a 188 cm³ de ácido sulfúrico a 0°C, se introducen con precaución 50 g de ácido 3-aminometil-4-cloro-benzóico en bruto (ejemplo 1b) y la temperatura se mantiene de paso en unos 45°C. Luego se agita todavía durante 3 horas a 50 hasta 55°C, se enfría y se remueve la mezcla con precaución en 1,2 kg de hielo. El sulfato monohidratado neutral precipitado del ácido 3-aminometil-4-cloro-5-nitro-benzóico se filtra a la trompa y se recrystaliza a partir de agua.

410

Rendimiento: 75 g. Punto de fusión 247 a 249°C.

416

La transformación en el ácido libre 3-aminometil-4-cloro-5-nitro-benzóico se hace por disolución del sulfato en solución acuosa de hidróxido sódico y precipitación por acidificación de la solución obtenida con ácido acético.

420

Se obtienen 49 g de ácido 3-aminometil-4-cloro-5-nitro-benzóico del punto de fusión de 243 a 246°C.

Peso equivalente: calculado 230,5;

hallado 231,2 (titulado con HClO₄)

230,8 (titulado con NaOH)

2932185



2b) Acido 3-propionilaminometil-4-cloro-5-nitro-benzoico.

425 46 g de ácido 3-aminometil-4-cloro-5-nitro-benzóico se disuelven en 1200 cm³ de agua, que contiene 8 g de hidróxido sódico. La solución se calienta hasta 40°C, se mezcla con 29 g de anhídrido propiónico y se conserva 3 horas ahitándola a 50°C. Ahora se enfría y se acidifica fuertemente con ácido clorhídrico, con lo que se precipita ácido 3-propionilaminometil-430 4-cloro-5-nitro-benzoico.

Rendimiento: 44 g (77 % del teórico). Punto de fusión: - después la recristalización a partir de mucha agua - 181°C.

Peso equivalente: calculado 286,67; hallado 286.

435 2c) Acido 3-propionilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico.

57 g (0,2 mol) de ácido 3-propionilaminometil-4-cloro-5-nitrobenzóico se disuelven en 1500 cm³ de agua que contiene 16 g de hidróxido sódico y se hidrogenan en presencia de 7 g de carbón paladio al 10%.

440 Después de haberse completado la absorción de hidrógeno se filtra el catalizador (Pd/C), se diluye la solución con agua hasta 12.500 cm³ y se acidifica con ácido clorhídrico (solución I). Bajo intensa remoción simultánea se dejan entrar lentamente 610 cm³ de KJCl₂ 1 n en la solución diluída I. Se sigue removiendo la mezcla obtenida todavía durante 14 horas a 445 temperatura ambiente. Se filtra el precipitado resultante, se lava con solución diluída de bisulfito sódico, se disuelve en solución diluída, acuosa, de hidróxido amónico y se precipita con ácido clorhídrico. El ácido 3-propionilaminometil-5-amino-2,4,6,-



293218

450 triyodo-benzóico obtenido de esta manera se filtra a la trompa, se lava con agua y se seca.

Cantidad: 91 g (76 % del teórico). Punto de fusión: 230°C (desintegración).

Peso equivalente: calculado 599,97; hallado 599.

455 2d) Acido 3 propionilaminometil-5-propionilamino-2,4,6-triyodo-benzóico.

460 32 g de ácido 3-propionilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico se suspenden en 60 cm³ de anhídrido propiónico. Removiendo la suspensión se la calienta hasta 60°C, se mezcla con 12 cm³ de ácido sulfúrico concentrado y luego se deja 3 horas en el baño de vapor. Con esto se produce primero una disolución, y después, la separación por cristalización del producto propionilizado.

465 Después de reposar durante la noche se filtra a la trompa y se lava con éter etílico. El residuo de este filtraje se disuelve en una solución de 6 g de bicarbonato sódico en 100 cm³ de agua, se clarifica la solución por filtraje y se acidifica con ácido clorhídrico. Se filtra el precipitado resultante, se lava con agua y se seca.

470 Se obtienen así 28 g de ácido 3-propionilaminometil-5-dipropionilamino-2,4,6-triyodo-benzóico del punto de fusión de 226 a 228°C.

Peso equivalente: calculado 712,19; hallado 712.

475 Este compuesto de tripropionilo se disuelve en 84 cm³ de lejía de sosa 1 n + 70 cm³ de agua, y removiendolo sin cesar se conserva a 60°C durante 6 horas.



293218

A continuación se acidifica la solución, se filtra el precipitado resultante, se lava y se seca.

Se obtienen 24 g de ácido 3-propionilaminometil-5-propionilamino-2,4,6-triyodo-benzóico del punto de fusión 183 a 185°C.

Peso equivalente: calculado 656,04; hallado 658.

Este nuevo ácido es poco soluble en agua, en cambio, es soluble en metanol y etanol caliente.

Su sal sódica y de N-metilglucamina son muy solubles en agua y apropiadas para la urografía, arteriografía y la preparación de cavidades corporales.

Después de la recristalización a partir de etanol al 95%, el ácido puro libre funde a 234 - 235°C.

Ejemplo 3

Acido 3-butirilaminometil-5-butirilamino-2,4,6-triyodo-benzóico

3a) Acido 3-butirilaminometil-4-cloro-5-nitro-benzóico.

69 g de ácido 3-aminometil-4-cloro-5-nitro-benzóico se tratan, análogamente a lo que se describe en el ejemplo 2b), con 52,5 g de anhídrido butírico, con lo que se obtienen 60 g de ácido 3-butirilaminometil-4-cloro-5-nitro-benzóico del punto de fusión de 197°C.

Peso equivalente: calculado 300,7; hallado 301.

3b) Acido 3-butirilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoico.

60 g (0,2 mol) de ácido 3-butirilaminometil-4-cloro-5-nitro-benzóico se disuelven en 1500 cm³ de agua que contiene 16 g de hidróxido sódico, y se hidrogenan en presencia de 7 g de carbón paladio (al 10 %). La absorción de hidrógeno se realiza rápidamente. Cuando ha terminado ésta se filtra la solución

293218



505

reaccionante para librarla del catalizador, se diluye con agua hasta 12.500 cm³ y se acidifica con ácido clorhídrico.

510

Agitando intensamente se agregan despacio 610 cm³ de solución de cloruro yodopotásico 1 normal. La solución reaccionante se remueve durante 18 horas a temperatura normal. El precipitado resultante se filtra, se lava con solución de bisulfito sódico al 5%, se disuelve en solución acuosa diluida de hidróxido amónico, se precipita por adición de ácido clorhídrico, se filtra a la trompa, se lava y se seca.

515

De esta manera se obtienen 92 g (75% del teórico) de ácido 3-butirilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoico, que funde a 218°C bajo desintegración.

Peso equivalente: calculado 614; hallado 611.

3c) Acido 3-butirilaminometil-5-butirilamino-2,4,6-triyodo-benzóico

520

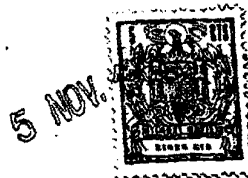
I 163 g de ácido 3-butirilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico se suspenden en 300 cm³ de anhídrido butírico, se calientan hasta 60°C, se mezclan con 6,1 cm³ de ácido sulfúrico concentrado y se conservan 3 horas en el baño de vapor.

525

Después del enfriamiento se filtra el producto precipitado se lava con éter etílico, se disuelve y precipita con solución de bicarbonato sódico y ácido clorhídrico 1:1 se disuelve en 420 cm³ de lejía de sosa 1 normal y 850 cm³ de agua, se remueve 6 horas a 60°C y seguidamente se precipita por acidificación y por último se filtra a la trompa, se lava y se seca.

530

Se obtienen 132 g de ácido 3-butirilaminometil-5-butirilamino-2,4,6-triyodo-benzóico del punto de fusión



189 a 190°C.

535 II. La misma combinación puede obtenerse también a base de ácido 3-acetilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico por tratamiento con anhídrido butírico mediante el cambio del grupo acetilo por un grupo butirilo, lo cual se lleva a cabo de la siguiente manera:

540 29,2 g (0,05 mol) de ácido 3-acetilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico - obtenido según el ejemplo 1d), 4e) ó 5e) - se suspenden en 120 cm³ de anhídrido butírico. La suspensión se calienta hasta 60°C y se deslía con 0,3 cm³ de ácido sulfúrico concentrado, con lo que se inicia una reacción exotérmica. Durante 3 horas se mantiene la temperatura hasta 90°C.

545 El material de partida pasa así primero a solución y luego se separa el producto intermedio formado. Se filtra éste a la trompa, se lava con éter etílico y se precipita con ácido a partir de solución diluída de bicarbonato sódico, después de lo cual se obtienen 27,5 g
550 de ácido 3(N-acetil-N-butilil)-aminometil-5-butirilamino 2,4,6-triyodo-benzóico del punto de fusión de 210 a 212°C. Contenido de yodo: calculado 52,44 %; hallado 52,14 %.

555 27 g de este nuevo ácido se suspenden en 200 cm³ de agua y se disuelven por adición de 1,5 g de hidróxido sódico en 10 cm³ de agua. Se calienta la solución hasta 65°C y se deslía a porciones con 1,2 g de hidróxido sódico en 20 cm³ de agua. Después de la adición de 80 g de cloruro sódico, se enfría. Se filtra el pequeño precipitado resultante, se diluye el filtrado con mucho



293218

560 agua y se acidula fuertemente con ácido clorhídrico, con lo que resulta un precipitado voluminoso que es filtrado a la trompa y secado.

De esta manera se obtiene ácido 3-butilaminometil-5-butilamino-2,4,6-triyodo benzóico del punto de fusión de 189 a 190°C (Desintegración).

565 Peso equivalente: calculado 684,1; hallado 690.

Microanálisis calculado para $C_{16}H_{19}J_3N_2O_4$:

N: calculado 4,09 %; hallado 3,92 %

J: calculado 55,66%; hallado 56,23%

570 El nuevo ácido es poco soluble en agua, en cambio sobre todo al calor es soluble en alcoholes inferiores, en cloroformo y en ácido acético glacial.

La sal sódica y la sal de N-metilglucamina de éste ácido son fácilmente solubles en agua.

575 Después de la recristalización a partir de etanol al 95%, el ácido libre funde a 221-224°C.

Ejemplo 4

Acido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico

Fabricación a partir de ácido 2,4-dicloro-benzóico.

4a) Acido 3-dicloroacetilaminometil-4,6-dicloro-benzol.

580 115 g de ácido 2,4-dicloro-benzóico se disuelven en 1150 cm³ de ácido sulfúrico concentrado (d = 1,84). En el curso de una hora se introducen en la solución, bajo remoción simultánea, 142 g de N-hidroximetil-amida del ácido dicloroacético.

585 La mezcla reaccionante se conserva durante 2 días, removiendo la continuamente, a temperatura ambiente, y luego se introduce agitandola en 4 kg de hielo. El producto precipitado se filtra

283218.5



a la trompa, se lava y a partir de solución de bicarbonato sódico se disuelve y precipita con ácido clorhídrico.

590 De esta manera se obtienen 195 g de ácido 3-dicloroacetilaminometil-4,6-dicloro-benzóico del punto de fusión de 199°C. Esto equivale a un rendimiento del 97,5 % del teórico. Peso equivalente: calculado 330,99; hallado 333.

Este nuevo ácido puede ser recristalizado a partir de etanol al 70%.

4b) Acido 3-aminometil-4,6-dicloro-benzóico.

595 100 g de ácido 3-dicloroacetilaminometil-4,6-dicloro-benzoico se hierven en una mezcla de 900 cm³ de ácido clorhídrico acuoso al 18% y 180 cm³ de ácido acético glacial durante 4 horas en el refrigerador de reflujo.

600 Después del enfriamiento se filtra a la trompa el precipitado blanco y se lava con acetona y éter etílico.

Se obtienen de esta manera 60,5 g de clorhidrato del ácido 3-aminometil-4,6-dicloro-benzóico del punto de fusión de 306°C. Rendimiento 78 %.

605 25,6 g de este clorhidrato se disuelven en 250 cm³ de solución de hidróxido sódico 1 N, se diluye la solución con agua hasta 400 cm³ y se deslía con 7,1 cm³ de ácido acético glacial.

610 El ácido libre 3-aminometil-4,6-dicloro-benzóico se separa, se filtra y se lava con acetona y éter etílico. Rendimiento: 22 g (100 % del teórico).

Punto de fusión: 320°C bajo desintegración.

Peso equivalente: calculado 220,07; hallado 222,6.

293218



4c) Acido 3-acetilaminometil-4,6-dicloro-5-nitro-benzóico.

615 En una mezcla sulfonítrica, preparada a base de 70 cm³
de ácido sulfúrico monohidratado por adición a gotas de 8,4 cm³
de ácido nítrico fumante (d = 1,52) a 0 hasta 62°C, se introdu-
cen a porciones 22 g de ácido 3-aminometil-4,6-dicloro-benzóico
conservando la temperatura en unos 40°C. Después se sigue remo-
viendo todavía durante 3 horas a 50°C, luego se enfría y se agita
620 la solución reaccionante en 500 g de hielo. El fino precipitado
resultante se filtra a la trompa y, todavía húmedo, se disuelve
en una mezcla de 45 cm³ de solución concentrada de hidróxido só-
dico y 160 cm³ de agua. Esta solución alcalina se calienta has-
ta 40°C y se mezcla con 11 cm³ de anhídrido del ácido acético.
625 La solución se calienta espontáneamente hasta 50°C, se la remue-
ve y se deja que la reacción se desarrolle por si misma durante
3 horas. Finalmente se acidifica con ácido clorhídrico, con lo que
se precipita el ácido 3-acetilaminometil-4,6-dicloro-5-nitro-ben-
zóico formado. Luego se le filtra, se le disuelve y precipita
630 a partir de lejía de sosa acuosa con ácido clorhídrico, y enton-
ces funde a 239°C.

Rendimiento: 27,1 g (88,5% del teórico).

Este nuevo ácido puede recristalizarse a partir de
etanol al 50%, después de lo cual funde a 240°C.

635 4d) Acido 3-acetilaminometil-5-amino-2,4,6, triyodo-benzoico.

6,15 (0,02 mol) de ácido 3-acetilaminometil-4,6-diclo-
ro-5-nitro-benzóico se disuelven con 2,4 g de hidróxido sódico
en 150 cm³ de agua y se hidrogena a presión normal en presencia
de 1 g de carbón paladio. Después se filtra el catalizador, se
640 acidifica la solución reaccionante, se diluye con agua hasta
1250 cm³ y en el transcurso de 10 minutos se deslie, bajo inten-
sa turbulencia, con 62 cm³ de solución de cloruro yodopotásico
1 normal. Después de unas horas ya terminado la yodación y

293218



645 se filtra el producto formado, se lava con solución de bisulfito sódico y se disuelve y precipita a partir de solución diluída de hidróxido amónico con ácido clorhídrico.

Se obtienen de esta manera 9 g de ácido 3-acetilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico, que funde a 230°C bajo desintegración.

650 Peso equivalente: calculado 585,9; hallado 576.

4e) Acido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico.

655 La fabricación de este ácido se realiza también en este orden de reacción, conforme a la prescripción indicada en el ejemplo le).

Ejemplo 5

Acido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico

Fabricación a partir de ácido benzóico no sustituido.

5a) Acido 3-cloracetilaminometil-benzóico.

660 250 g de ácido benzóico se disuelven en 2500 cm³ de ácido sulfúrico concentrado (d = 1,84). A la solución se añaden 250 g de N-hidroximetil-amida del ácido cloracético a temperatura ambiente y bajo remoción simultánea. Se obtiene así una solución que se deja reposar 3 días, luego se vierte en 10 kg de hielo y se la vuelve a dejar reposar hasta la cristalización del producto pegajoso.

670 Después del filtrado y lavado con agua, el producto obtenido se disuelve y precipita mediante solución de bicarbonato sódico y ácido clorhídrico y para eliminar el ácido benzóico todavía existente, se recrystaliza a partir de 1200 cm³ de eta-

293218



nol al 50 %.

Rendimiento: 160 g de ácido 3-cloracetilaminometil-benzóico que funde a 158 hasta 160°C.

Peso equivalente: calculado 228,5; hallado 227.

675 5b) Acido 3-aminometil-benzóico.

100 g de ácido 3-cloracetilaminometil-benzóico se hierven en 1000 cm³ de ácido clorhídrico al 18 % durante 2 1/2 horas. Después del enfriamiento se filtra a la trompa el clorhidrato precipitado (64 g) de ácido 3-aminometil-benzóico que funde a

680 263 hasta 264°C.

5c) Acido 3-acetilaminometil-benzóico.

A una solución de 187 g de clorhidrato de ácido 3-amino metil-benzóico en 500 cm³ de agua se echan 40 g de hidróxido só-dico en 200 cm³ de agua. Se calienta la mezcla hasta 60°C, y des-
685 pues se agregan de una vez, removiendo al mismo tiempo, 110 g de anhídrido acético. La temperatura sube a 60 hasta 70°C. y al mismo tiempo se precipita el ácido 3-acetilaminometil-benzóico formado. Después de enfriar hasta la temperatura del hielo se filtra y se recristaliza a partir de 4000 cm³ de agua. Se obtienen
690 160 g de ácido 3-acetilaminometil-benzóico que funde a 168 hasta 170°C.

5d) Acido 3-acetilaminometil-5-nitro-benzóico.

En 100 g de ácido 3-acetilaminometil-benzóico en 250 cm³ de ácido sulfúrico concentrado se echa con precaución a 0°C
695 una mezcla sulfonítrica compuesta de 40 cm³ de ácido nítrico con-centrado (d = 1,41) y 40 cm³ de ácido sulfúrico. Después de 1 hora se vierte la mezcla reaccionante en hielo, el producto obte-nido se filtra a la trompa, se lava y se seca.

293218



700

El producto bruto obtenido (124 g) funde a 188 hasta unos 235°C. Se la hierve en 1200 cm³ de etanol al reflujo durante 20 minutos y el producto sin disolver se filtra todavía en caliente. Después del secado, éste pesa 34 g y se compone de ácido 3-acetilaminometil-5-nitro-benzóico del punto de fusión de 266 a 268°C. El agua madre etanólica contiene principalmente ácido 3-acetilaminometil-4-nitro-benzóico.

705

5e) Acido 3-acetilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodobenzóico.

710

9,5 g de ácido 3-acetil-aminometil-5-nitro-benzóico se suspenden en 250 cm³ de agua que contiene 10 cm³ de ácido clorhídrico al 10%. Luego se añaden 0,75 g de carbón paladio al 10%. Esta mezcla se hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica. El ácido pasa así rápidamente a solución. Una vez terminada la absorción de hidrógeno se filtra el catalizador se diluye la solución hasta 2500 cm³ y, como se explica en el ejemplo 1d), se la somete a yodación con 122 cm³ de solución KJCl₂ 1 normal y se acaba de tratar.

715

Se obtienen 15 g de ácido 3-acetilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico del punto de fusión de 228 a 230°C.

5f) Acido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico; se elabora como se explica en el ejemplo 1e).

720

Ejemplo 6

Acido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico

Fabricación a partir de ácido 4-yodo-benzóico:

6 a) Acido 3-dicloracetilaminometil-4-yodo-benzóico.

725

A partir de 96 g de ácido 4-yodo-benzóico y 100 g de N-hidroximetil-amida del ácido dicloracético se obtienen

293218



por condensación en 970 cm^3 de ácido sulfúrico concentrado de forma análoga a lo que se describe en detalle en el ejemplo la), 98 g de ácido 3-dicloracetilaminometil-4-yodo-benzóico del punto de fusión de 207°C .

730

Peso equivalente: calculado 388; hallado 389.

6b) Acido 3-aminometil-4-yodo-benzóico.

Por ebullición en una mezcla de ácido clorhídrico/ácido acético/agua se obtienen, en forma análoga al ejemplo lb), 30 g de clorhidrato del ácido 3-aminometil-4-yodo-benzóico a partir de 38,8 g de ácido 3-dicloracetilaminometil-4-yodo-benzóico.

735

Rendimiento: 95 %.

El traspaso al ácido libre del punto de fusión 282 a 283°C se lleva a cabo por reacción con hidróxido sódico en agua y ácido acético, y arroja rendimientos prácticamente cuantitativos.

740

6c) Acido 3-acetilaminometil-4-yodo-5-nitro-benzóico.

55 g de ácido 3-aminometil-4-yodo-benzóico se nitruran introduciéndolos en 200 cm^3 de ácido nítrico ($d = 1,52$) a 20°C , se les sigue tratando como se explica en el ejemplo lc) y se acetilan.

745

El ácido 3-acetilaminometil-4-yodo-5-nitro-benzóico funde puro a 198 hasta 200°C .

6d) Acido 3-acetilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico.

21,8 g (0,58 mol) de ácido 3-acetilaminometil-4-yodo-5-nitro-benzóico se hidrogenan en 500 cm^3 de metanol en presencia de 3g de catalizador de níquel Raney. Se absorbe la cantidad de hidrógeno (3,8 litros) calculada para la reducción del grupo

750

293218



755
nitro. Se filtra el catalizador. La determinación del contenido de yodo en el filtrado permite reconocer que es poco lo que se ha reducido del yodo combinado orgánicamente. El filtrado se evaporará a sequedad, el residuo se recoge en ácido clorhídrico acuoso, se filtra la solución se diluye con agua hasta 6 litros y se le yoda por adición de 140 cm^3 de KJCl_2 1 normal bajo remoción simultánea.

760 El tratamiento se termina luego análogamente a la explicación dada en el ejemplo 1d).

Se obtienen así 21,5 g de ácido 3-acetilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico.

765 6e) Acido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4-6-triyodo-benzóico.

Se le elabora según el ejemplo 1e).

6f) Otras sales del ácido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico.

A) Sal de litio.

770 Se la prepara por disolución del ácido libre (62,8 g) en la cantidad calculada de solución acuosa de hidróxido de litio, que a su vez se confecciona por disolución de unos 4,2 g de hidróxido de litio monohidratado en unos 100 cm^3 de agua. La sal de litio es sumamente soluble en agua, y como tal, o en combinación con la correspondiente sal sódica, la correspondiente sal de dietanolamina o la sal de N-metil-glucamina, es apropiada para la aplicación a urografía y arteriografía así como para la preparación de cavidades corporales.

775



293218

780

B) Sal de dietanolamina.

Se prepara esta sal por disolución de una mezcla de ácido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-tri-yodo-benzóico (62,8 g) y la cantidad equivalente de dietanolamina purísima (10,5 g) en un poco de agua. La sal de dietanolamina es soluble en agua prácticamente sin limitación.

785

Las soluciones de esta sal son apropiadas, eventualmente en combinación con la sal de litio y/o de sodio, para la urografía, angiografía y la presentación del contraste de cavidades corporales.

790

6g) Ester del ácido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-tri-yodo-benzóico.

A) Ester metílico.

Una suspensión de 6,3 g de ácido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-tri-yodo-benzóico en 50 cm³ de etiléter se trata con una solución de diazometano, a base de 4,5 g de p-toluolsulfonil-nitrosometilamida. Al cabo de 24 horas se filtra el producto obtenido, se lava con solución diluída de bicarbonato sódico y luego con agua. El éster metílico (5,4 g) obtenido de esta manera funde a unos 230°C. Es insoluble en agua, acetato etílico y etiléter, en cambio es soluble en metanol caliente, acetona y muy soluble en dioxano.

795

800

B) Etiléster.

Una solución de alcoholato sódico a base de 3 g de sodio y 250 cm³ de etanol se mezcla con 63 g de ácido

805



810

3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico y, después con 18 g de sulfato dietílico. La mezcla se hierve durante 6 horas al reflujo, y después de enfriarse se introduce, agitándola, en unos 1000 cm³ de solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico. Se filtra el precipitado resultante y se lava con agua.

815

El etiléster obtenido de esta manera de ácido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico funde a 220 - 222°C. Es insoluble en agua y etiléter. En cambio es bastante soluble en acetona caliente y muy soluble en dioxano y en etanol en ebullición.

Ejemplo 7

Acido 3-(α -acetilamino)-etil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico

820

7a) Cloruro de 5-nitro-3-metoxicarbonil-benzóilo.

81,7 g de monometiléster del ácido 5-nitro-isoftálico (ácido 5-nitro-3-metoxicarbonilo-benzóico) se hierven débilmente durante una hora con gran exceso de cloruro de tionilo, y después se les separa por destilación del exceso de cloruro de tionilo.

825

El residuo de la concentración por evaporación, compuesto de cloruro de 5-nitro-3-metoxicarbonilo-benzóilo, es recristalizado a partir de hexano.

Rendimiento: 84,5 g (93,5 % del teórico)

7b) 3-carboxi-5-nitro-acetofenona.

830

1 átomo-gramo de raspaduras de magnesio se hierven durante 6 horas bajo remoción simultánea, en una mezcla de 230 cm³ de etanol absoluto y 6,2 cm³ de tetracloruro de carbono.

El etilato magnésico formado se mezcla con 160 cm³ (1 mol) de dietilester del ácido malónico y 228 cm³ de cloroformo.

293218



835 mo y se calienta durante 2 1/2 horas hasta 80°C. Luego se desti-
lan los disolventes al vacío. El residuo compuesto de C_2H_5
-O-Mg-CH (COOC₂H₅)₂, se disuelve en 180 cm³ de cloroformo
y bajo remoción simultánea se mezcla con una solución de 140 g
840 (0,575 mol) de cloruro de 5-nitro-3-metoxicarbonil - benzoilo en
180 cm³ de cloroformo. La mezcla se calienta 1 hora hasta 40°C y
después se enfría hasta 3 - 5°C, y a esta temperatura se mezcla
con 323 cm³ de ácido sulfúrico al 21%.

Se separa la fase orgánica, se lava con agua y solución
de bicarbonato sódico, se seca y luego se la libera del disolvente.
845 El residuo oleoso, compuesto de (5-nitro-3-metoxi-carbonil-ben-
zoiil)-bis (etoxi-carbonilo)-metano, se calienta durante 8 horas
hasta 120 - 130°C en una mezcla de 200 cm³ de ácido acético gla-
cial, 140 cm³ de agua y 24 cm³ de ácido sulfúrico concentrado. El
acetato de etilo formado se destila continuamente, El resto se agi-
850 ta en 1000 g de agua helada. El producto se separa cristalino. Se
filtra a la trompa, se lava y se recristaliza a partir de mucho
agua o de metanol, o se disuelve y precipita a partir de solu-
ción acuosa de bicarbonato sódico con ácido clorhídrico. Se obtie-
nen así 81,5 g de 3-carboxi-5-nitro-acetofenona del punto de fu-
855 sión de 90°C.

7c) Acido 3-(α -hidroxi) etil-5-nitro-benzóico.

25 g de 3-carboxi-5-nitro-acetofenona se disuelven en 250 cm³
de bicarbonato sódico acuoso al 5% y se mezclan con 9,12 g de hi-
860 druro borosódico en 20 cm³ de agua. Después de unas horas se diluye
con agua la solución obtenida y se acidifica por adición de ácido
clorhídrico. Se filtra el producto precipitado, se lava y se seca.



Rendimiento 21,4 g de ácido 3-(α -hidroxi) etil-5-nitro-benzóico del punto de fusión de 169 - 172°C.

7d) Acido 3-(α -acetilamino)etil-5-nitro-benzóico.

865

En una mezcla de 15 cm³ de ácido sulfúrico concentrado en 10 cm³ de acetonitrilo se introducen en pequeñas porciones 12,6 g de ácido 3-(α -hidroxi)-etil-5-nitro-benzóico. La mezcla resultante se remueve durante 3 días a 30°C como máximo y después se echa en 300 g de hielo machacado. Se precipita ácido 3-(α -acetilamino)-etil-5-nitro-benzóico (10 g). Punto de fusión 225 - 227°C.

870

7e) Acido 3-(α -acetilamino)-etil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico.

875

50,2 g (0,2 mol) de ácido 3-(α -acetilamino)-etil-5-nitro-benzóico en 2000 cm² de solución acuosa 0'1 N de hidróxi do sódico se hidrogenan a presión normal en presencia de 10 g de catalizador de carbón paladio al 10%. Después de la absorción de la cantidad de hidrógeno necesaria para la reducción del grupo nitro se filtra el catalizador, se acidifica el filtrado, se diluye con agua hasta 15 litros y se mezcla con 177,5 g de cloruro de yodo al 44% y se agita durante 30 horas a 50°C.

880

Después del enfriamiento se filtra el producto precipitado, se lava y se precipita a partir de una solución diluída de amoniaco con ácido mineral.

Rendimiento 71,5 g, punto de fusión 199 - 203°C.

885

7f) Acido 3-(α -acetilamino)-etil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico

30 g de ácido 3-(α -acetilamino)-etil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico se suspenden en 200 cm³ de anhídrido acético, se mezclan con unas gotas de ácido sulfúrico concentrado y se calientan durante 3 horas al baño de vapor.

293218



890 El residuo que queda después de la evaporación del
exceso de anhídrido acético y del ácido acético formado, se des-
líe con un poco de agua hasta que se produzca la cristalización.
Se filtra el producto a partir de una solución de amoníaco diluí-
da, con ácido clorhídrico diluído al que se había añadido un
895 poco de bisulfito sódico, se disuelve y precipita, se lava y se
seca.

De esta manera se obtienen 22 g de ácido 3-(α -aceti-
lamino)-etil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico, que funde
a unos 200°C bajo desintegración.

900 La sal de litio y de sodio de este ácido con fácilmente
solubles en agua. Más soluble todavía es la sal de N-metil-glu-
camina y la sal de dietanolamina.

La sal de N-metilglucamina se disuelve prácticamente
en agua, en cualquier relación.

905 Ejemplo 8

Para aplicación intravenosa en la urografía están par-
ticularmente indicadas las soluciones acuosas de mezclas de la
sal de N-metilglucamina y de sal de sodio del ácido 3-acetilami-
no-metil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico, por ejemplo, con
910 un contenido de 40 a 60% de sal de N-metilglucamina y 5 a 10%
de sal de sodio.

20 cm³ de esta solución suministran imágenes óptimas, apro-
ximadamente 10 a 30 minutos después de la aplicación.

Ejemplo 9

915 Para la angiografía y angiocardiografía están parti-
cularmente indicadas las soluciones acuosas de mezclas de sal

293218⁵



de N-metilglucamina y de sal de sodio o de litio del ácido 3-(α -acetilamino)-etil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico, el cual tiene un contenido aproximadamente del 65 al 80% de sal de N-metilglucamina y del 2 al 6% de sal de sodio o de litio.

Ejemplo 10

Ejemplos de formación

10 a) Solución de la sal de N-metilglucamina del ácido 3-acetilaminometil-5-acetil-amino-2,4,6-triyodo-benzóico, apropiada para la urografía:

- | | |
|--|------------------------|
| 1. Acido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico | 47,7 g |
| 2. N-metilglucamina | 12,87 g |
| 3. Hidróxido sódico | 0,4 g |
| 4. Sal disódica del ácido metilendiamin-tetracético | 0,04 g |
| 5. Agua bidestilada | ad 100 cm ³ |

La sustancia 4. se disuelve en un poco de agua. A esta se agrega la sustancia 1. a la que se salifica por adición de la sustancia 2. y se la lleva a solución. Por adición de la sustancia 3. se gradúa el valor pH de la solución en $7,1 \pm 0,2$, y luego, por adición de agua (5) se completa la solución hasta 100 cm³, se filtra y esteriliza.

10 b) Solución al 75% de sal de N-metilglucamina del ácido 3-acetilamino-metil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico, apropiada para la angiografía y angiocardiografía:

293218



- 945
1. Acido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico 59,95 g
 2. N-Metilglucamina 16,32 g
 3. Hidróxido sódico 0,5 g
 4. Sal disódica del ácido etilendiamin-tetracético 0,04 g
 5. Agua bidestilada ad 100 cm³

Los anteriores componentes se tratan tal como se explica en el ejemplo a) hasta obtener una solución clara, estéril, del pH

950 7,1 ± 0,2.

10 c) Elaboración de una típica solución aproximadamente al 60% de la sal de N-metilglucamina del ácido 3-(α -acetilamino)-etil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico, apropiada para la urografía:

- 955
1. Acido 3-(α -acetilamino)-etil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico 48,6 g
 2. N-metilglucamina 12,87 g
 3. Hidroxido sódico 0,4 g
 4. Sal disódica del ácido etilendiamin-tetracético 0,04 g
 5. Agua bidestilada ad 100 cm³

960 La elaboración de la solución se realiza de forma análoga a lo que se describe en el ejemplo 10 a.

10 d) Suspensiones coloidales de la sal N-metilglucamina del ácido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico, apropiada para la broncografía e histerosalpingografía:

- 965
- I 1. Acido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico 381,4 g
 2. N-metilglucamina 118,6 g
 3. Sal sódica de carboximetilcelulosa de gran viscosidad. 23,5 g

3218



970	4. Metiléster del ácido p-hidroxibenzoico	0,7 g
	5. Propiléster del ácido p-hidroxibenzóico	0,3 g
	6. Nicotinamida-N ¹ -bromocetilato	1,0 g
	7. Etanol 96 %	28,0 g
	8. Agua bidestilada	ad 1000 cm ³

975 Los ésteres (4. y 5.) del ácido p-hidroxibenzóico se disuelven en alcohol. La sal Na de carboximetilcelulosa (3) se humedece con esta solución alcohólica luego, mezclándola con unos 500 cm³ de agua se calienta hasta 60 - 70°C, y se la sigue mezclando hasta que se obtenga un gel libre de granos: Solución A).

980 A 240 cm³ de agua a 60 - 70°C de temperatura se añade la sustancia 1, y se la pasa a solución por adición de la sustancia 2. Se clarifica la solución por filtraje. La misma tiene un valor pH de 7,2 - 7,7 : solución B).

985 La sustancia 6. se disuelve en unos 5,5 cm³ de agua al calor:
Solución C).

990 Se reúnen las soluciones A) B) y C), se completan hasta 1000 cm³ por adición de agua, se las hace pasar por el molino coloidal y finalmente se envasan en frascos y se esterilizan durante 30 minutos en una corriente de vapor de agua de unos 105°C.

	II. 1. Acido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico	381,4 g
995	2. N-metilglucamina	118,6 g
	3. Clorhidrato de cinconina	1,0 g
	4. Sal Na de carboximetilcelulosa de mediana viscosidad	15,0 g
	5. Metiléster del ácido p-hidroxibenzóico	0,7 g
1000	6. Propiléster del ácido p-hidroxibenzóico	0,3 g
	7. Etanol 96 %	50 g



8. Agua bidestilada ad 1000 cm³

1005

La sustancia 4. se humedece con la solución 5. y 6. en 7., se deslíe con agua hirviendo hasta el volumen total de 300 cm³ y se homogeneiza: "gel".

Las sustancias 1. y 3. se suspenden en 350 cm³ de agua hirviendo y se pasan a solución por adición de la sustancia 2.

1010

La solución obtenida de esta manera se reúne con el "gel", se completa con agua hasta un volumen de 1000 cm³ se filtra y esteriliza.

10 e) Suspensión al 50% del etiléster del ácido 3-acetilaminometil-5-acetil-amino-2,4,6-triyodo-benzóico, apropiada para la broncografía y la presentación del relieve de la mucosa gástrica:

1015

- 1. Etiléster del ácido 3-acetilaminometil-5-acetil-amino-2,4,6-triyodo-benzóico (microcristalino) 50,00 g
- 2. Glucosa pura 34,16 g
- 3. Sal sódica de carboximetilcelulosa de viscosidad mediana 7,00 g
- 4. Tween 20 (polietilenglicol-sorbitanlaurato) 5,00 g
- 5. Metiléster del ácido p-hidroxibenzoico 0,52 g
- 6. Propiléster del ácido p-hidroxibenzoico 0,22 g
- 7. Alcohol beniclico 0,25 g
- 8. Alcohol etílico 96 % 4 cm³
- 9. Agua bidestilada ad 100 cm³

1020

1025

Primero se prepara un gel a base de las sustancias 3. y 8. de los agentes conservadores 5. y 6., de la glucosa 2. y de un poco de agua.

2932185



1030

Al gel formado se añade el Tween 20 (4.) y, después en porciones pequeñas, el éster núm. 1. La mezcla resultante se completa hasta 100 cm³ y se homogeneiza mecánicamente. Por adición de alcohol bencílico (7.) se puede graduar la viscosidad de la suspensión en el valor deseado. Por último se envasa, esterilizada, en un frasco la suspensión graduada obtenida, la cual tiene una densidad de aproximadamente 1,28.

1035

Ejemplo 11

Acido 3-acetilaminometil-5-formilamino-2,4,6-triyodo-benzóico.

1040

35,1 g (0,06 mol) de ácido 3-acetilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico se , deslién con 180 cm³ de ácido fórmico y se calientan hasta 50°C. Después de añadir 0,24 cm³ de ácido sulfúrico concentrado se conserva la mezcla reaccionante a 50°C durante 90 minutos bajo remoción simultánea.

1045

Después del enfriamiento se filtra el precipitado resultante, se disuelve en 300 cm³ de solución acuosa al 3% de bicarbonato sódico, se clarifica por filtraje y se le vuelve a precipitar con ácido clorhídrico. El precipitado se filtra, se lava y se seca. El ácido bruto 3-acetilaminometil-5-formilamino-2,4,6-triyodo-benzóico obtenido de esta manera funde a unos 244-245°C bajo disgregación.

1050

La purificación de este ácido se realiza a través de su sal ciclohexilamina. Esta se obtiene por disolución de 16,8 g de ácido bruto 3-acetilaminometil-5-formilamino-2,4,6-triyodo-benzóico en una solución de 3 cm³ de ciclohexilamina en 15 cm³ de metanol, y por precipitación de la sal formada con etiléster. La sal obtenida de esta manera se disuelve en agua. La solución se clarifica por filtraje y se acidifica con ácido clorhídrico. El precipitado resul-

1055



2932'8

5

tante se filtra y se seca.

1060 El ácido 3-acetilaminometil-5-formilamino-2,4,6-triyodo-benzóico purificado de esta manera funde a 245-246°C bajo disgre-gación, y tiene un peso equivalente de 612 (valor calculado 613,9).

1065 1 g de ácido 3-acetilaminometil-5-formilamino-2,4,6-triyodo-benzóico se disuelve a la temperatura de ebullición apro-ximadamente en 30 cm³ de metanol, en 50 cm³ de etanol o en unos 15 a 16 cm³ de dioxano. El nuevo ácido es prácticamente insolu-ble en etiléter.

La solubilidad de la sal de sodio y de la sal de N-me-tilglucamina de este ácido es de 90 g/% en volumen.

1070 De la misma manera que se describe en los ejemplos anteriores pueden también elaborarse y aplicarse otros ácidos 3-(α -alcanolamino)-alquil-5-alcanolamino-2,4,6-triyodo-benzóicos tales como, por ejemplo, el ácido 3-propionilaminometil-5-aceti-lamino-2,4,6-triyodo-benzóico.

1075 En lugar de las sales de sodio, de litio de dietanola-mina y de N-metilglucamina de los nuevos compuestos pueden elabo-rarse y aplicarse también de la misma manera que se ha descrito en los ejemplos, otras sales de los citados compuestos, principal-mente sus sales con otras bases orgánicas tales como, por ejem-plo, con morfolina, lisidina, o de preferencia con bases de alca-nolamina tales como, por ejemplo, amino-propandiol, N-metil-pro-pandiol, dipropandolemina, aminobutanol.

1085 Las sales potásicas de los nuevos compuestos producen efectos tóxicos cuando se aplican en concentraciones como las que se necesitan para obtener un contraste suficiente para hacer radio-grafías. Por sales inofensivas de metales alcalinos de los nuevos compuestos hay que entender, por lo tanto, sus sales de litio y de sodio.

2932185



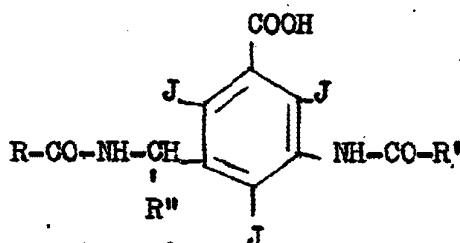
N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1090

1.- Procedimiento para la fabricación de medios de contraste radiológico, caracterizados porque para la fabricación de los ácidos 3-(α -acilamino)-alquil-5-acilamino-2,4,6,-triyodo-benzóico, empleados como componentes de los medios de contraste radiológico, de la fórmula general

1095



en la que R-CO- y R'-CO-representan grupos acilo alifáticos inferiores y R'', de preferencia, hidrógeno o un grupo alquilo inferior, tal como el grupo metilo, o de sus ésteres con alcoholes inferiores a los ácidos 3-(α -amino)-alquil-5-amino-benzóicos, sus derivados 3-monoacílicos o derivados transformados en el grupo carboxilo de dichos ácidos, se les trata con medios de yodación, y luego se acilan los compuestos de 2,4,6-triyodo obtenidos.

1100

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1º, caracterizado porque como productos de partida se usan ácidos

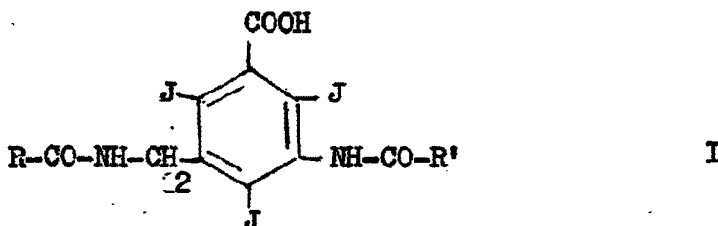
1105

3-(α -acilamino)-alquil-5-amino-benzóicos o derivados traspasados al grupo carboxilo de dichos ácidos, y como medio de yodación se emplea cloruro de yodo o sus compuestos complejos.



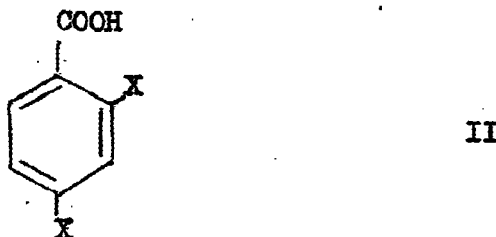
1110

3.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la fabricación de los ácidos 3-acetilamino-metil-5-acilamino-2,4,6-triyodo-benzóico empleados como componentes de los medios de contraste radiológico, de la fórmula



en la que R-CO- y R'-CO- significan grupos acilo alifáticos inferiores

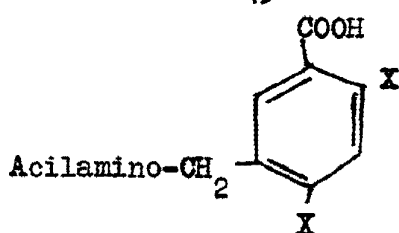
1115. A) a un ácido carboxílico aromático de la fórmula general



1120

en la que X significa átomos de hidrógeno o sustituyentes, tales como átomos halógeno - de preferencia átomos de cloro-, intercambiables por reducción por los átomos de hidrógeno y en donde de preferencia por lo menos uno de ambos símbolos X es un sustituyente separable por reducción, se le condensa con una N-hidroximetil-amida (acilamino-CH₂ -OH), de preferencia con N-hidroximetil-amida del ácido monocloracético o N-hidroximetil-amida del ácido dicloracético en presencia de un ácido fuerte, al estado del derivado del ácido 3-acilaminometil-benzóico de la fórmula general

1125



1130

se saponifica éste al estado del correspondiente derivado (IV) del ácido 3-aminometil-benzóico, luego, se le nitrura por tratamiento con agentes nitrurantes al estado del derivado (V) del ácido 3-aminometil-5-nitro-benzóico, a continuación se le transforma al estado del correspondiente derivado (VI) del ácido 3-acilaminometil-5-nitro-benzóico por acción de medios de acilación, después de preferencia por hidrogenación catalítica se le reduce al estado del correspondiente ácido 3-acilaminometil-5-amino-benzóico

1135

(VII) y a éste, sin aislarlo, por tratamiento con medios de yodación, de preferencia con cloruro de yodo en forma de dicloruro de yodo alcalino, se le transforma al estado del correspondiente ácido 3-acilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico (VIII) y, por

1140

último, por tratamiento con medios de acilación, se le traspassa a un ácido 3-acilaminometil-5-acilamino-2,4,6-triyodo-benzóico de la fórmula general I y este ácido se convierte eventualmente en sus sales metálicas y de amino, o porque se cambia éste orden de la reacción, por ejemplo, reuniendo la operación de acilación para

1145

los compuestos VI y I en la fase final, o bien empleando una N-hidroximetil-amida inferior de ácido graso no sustituida para la introducción del resto-3-acil-aminometilo, que conduce al compuesto de la fórmula III, en cuyo caso se ahorra la operación de saponificación para la combinación IV y la operación de acilación para el

1150

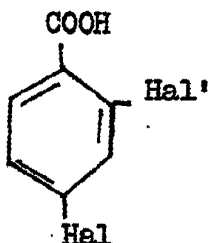
compuesto VI, o bien cambiando el grupo acilo en el agrupamiento 3-aminometilo por la acción de un exceso del medio de acilación sobre el derivado del ácido 3-acilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico.

2052106



1155

4^a. Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizados porque a un ácido halogen-benzoico de la fórmula general



1160

en la que Hal y Hal' significan átomos de halógeno, o uno de ellos también un átomo de hidrógeno, se le condensa con N-hidroximetil-amida del ácido monocloracético ó N-hidroximetil-amida del ácido dicloracético al estado del correspondiente derivado del ácido 3-(cloracetilamino)-metil-4- ó 6-halogen- ó 4,6-dihalogeno-benzóico a éste se le saponifica al estado del correspondiente derivado del ácido 3-aminometil-halogeno-benzóico, luego se le nitrura al estado del correspondiente derivado del ácido 3-aminometil-5-nitro-halógeno-benzóico, después se le acila al estado de un correspondiente derivado del ácido 3-acilaminometil-5-nitro-halogeno-benzóico, a continuación se le reduce por hidrogenación catalítica al estado del correspondiente ácido 3-acilaminometil-5-amino-benzóico y a éste, sin aislarlo, se le trata por yodación al estado del correspondiente ácido 3-acil-aminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzóico y, por último, se le acila al estado del ácido 3-acilaminometil-5-acilamino-2,4,6-triyodo-benzóico que interese de la fórmula general I y después se convierte en caso dado el ácido a una de sus sales amino o metálica.

1165

1170

29321815

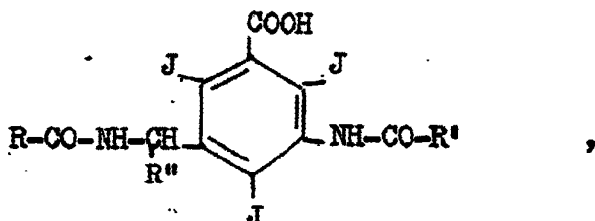


1175

5^a.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como ácido halogen-benzóico se emplea para la síntesis el ácido 4-cloro-benzóico, el ácido 2,4-dicloro-benzóico o el ácido 2-cloro-benzóico.

1180

6^a.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque a un ácido 3-(α -acilamino)-alquil-5-acilamino-2,4,6-triyodo-benzóico de la fórmula química



1185

en la que R-CO- y R'-CO- significan grupos acilo alifáticos inferiores y R'', de preferencia, hidrógeno o un grupo alquilo inferior tal como el grupo metilo, o sus ésteres se les trata con alcoholes inferiores para darles una forma aceptable farmacéuticamente, apropiada para el uso como medio de contraste radiológico.

1190

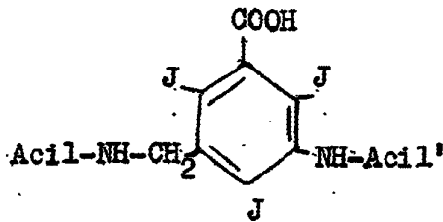
7^a.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizados porque un ácido 3-(α -acilamino)-alquil-5-acilamino-2,4,6-triyodo-benzóico de la fórmula química indicada en la reivindicación 6, es traspasado a sus sales amino o metálicas atóxicas de preferencia a sus sales atóxicas de metales alcalinos o de alcalinamina, y a éstas se les da luego una forma aceptable farmacéuticamente.

1195

8^a.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque contiene sales atóxicas amino o de metales alcalinos o ésteres alquílicos de compuestos con restos acilo inferiores de la fórmula

293218⁵ f.

1200



en la que acil- y acil' significan grupos acilo alifáticos, no sustituidos, inferiores, iguales o diferentes.

1205

9.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se emplea además el ácido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóico.

10ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE MEDIOS DE CONTRASTE RADIOLOGICO".

1210

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

Madrid, a 5 NOV. 1963

CARLOS FERRANDEZ CARDELAS
P. P.