



294 363

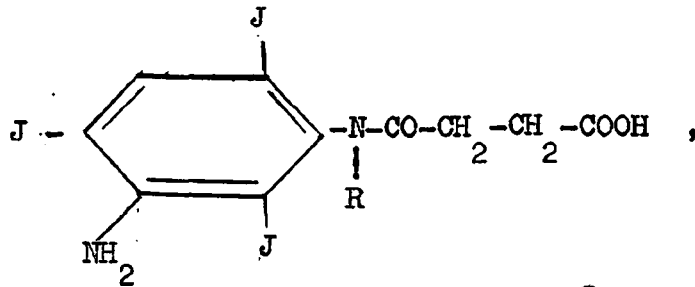
294363

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AG, de nacionalidad alemana, do-
miciliada en BERLIN, Müllerstr. 170-172,
(Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA
FABRICACION DE MEDIOS DE CONTRASTE RADIO
LOGICO".

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

En la mayoría de los casos no era posible hasta ahora presentar satisfactoriamente por rayos X todo el sistema biliar con un medio de contraste radiológico de administración peroral, por ejemplo ácido α -etil- β -(3-amino-2,4,6-triyodfenil)-propio nico (III) y ácido β - γ -(dimetilaminometilenamino)-2,4,6-triyod fenil- γ -propiónico (IV); en estos conocidos compuestos de contras te es particularmente desventajoso el hecho de que con ellos no pueden hacerse muchas veces claramente visibles las conductos he páticos.

10. En las mono-2,4,6-triyod-3-amino-N¹-alquil-anilidas del ácido succinico de la fórmula general



294363

en la que R significa un resto alquilo inferior, se encontraron nuevos medios de contraste radiológico que, administrados por vía oral, son eliminados con extraordinaria rapidez a través de las vías biliares; por lo mismo están muy indicadas para la presentación de los conductos hepáticos. Además, la rápida eliminación se manifiesta de manera que incluso con una dosificación normal, al cabo de 2 a 3 horas es posible todavía una buena presentación de la vesícula biliar, que los nuevos compuestos son también apropiados para la denominada colecistografía rápida. En cambio, incluso con la administración del doble de la dosis normal, por ejemplo el compuesto IV tiene con frecuencia el mismo efecto sólo después de unas 4 a 5 horas.

20. En comparación con las sustancias III y IV antes citada, los compuestos sugeridos por el invento tienen, además, una menor toxicidad intravenosa. Esta propiedad, unida a la buena distribución biliar con intenso sombreado simultáneo, hace que los nuevos compuestos sean también útiles, naturalmente, para la presentación corriente de la vesícula biliar.

25. Los ácidos sugeridos por el invento pueden emplearse, en forma libre y como sales atóxicas, con bases inorgánicas y orgánicas, por ejemplo como sales de líquido, sodio, magnesio, eta-

294353



5. nolamina, dietanolamina, morfolina y metilglucamina, Para la aplicación son apropiadas las formas de administración corrientes en la farmacopea galénica, por ejemplo suspensiones, grageas, tabletas y cápsulas, en las que los nuevos compuestos pueden encontrarse solos o juntamente con sustancias portadoras.

10. El siguiente cuadro presenta una comparación de las sales sódicas de la mono-2,4,6-triyod-3-amino-N¹-etil-anilida (I) del ácido succinico sugerida por el invento y de la mono-2,4,6-triyod-3-amino-N¹-metilanilida (II) del ácido succinico, con los compuestos III, IV mencionados al principio y con la mono-2,4,6-triyod-3-amino-anilida (V) del ácido succinico empleada como material de pátida para I.

Nrº.	LD 50 intrav. mg/kg	Distribución biliar en % después de 100 mg/kg intraduodenal, rata al cabo de				
		0,5	1	2 horas	3	4
I	720	18	45	74	85	89
II	550	26	60	82	87	89
20. III	390	7	25	57	70	77
IV	440	6	17	46	69	82
V	200	1	3	9	15	21

25. Las nuevas mono-3-amino-N¹-alquil-anilidas del ácido succino de núcleo yodado se pueden fabricar por métodos ya conocidos se hace reaccionar, bien 3-nitrò-N-alquilanilina con anhídrido del ácido succino, se reduce el grupo nitro al grupo amino y por último se hace la yodación en el núcleo, o bien se yoda la mono-3-amino-anilida del ácido succinico en el núcleo y se alcohola seguidamente en el N¹.

30.



10 DIC. 1963

EJEMPLO 1

294363

5. En una amasadora se trabajan 1,25 kg de mono-2,4,6-triyodo-3-amino-N¹-metil-anilida del ácido succinico, del punto de fusión de 200-202°C, con 0,5 l de engrudo de almidón que contiene 25 g de almidón de maíz. La masa húmeda se granula como de costumbre en una granuladora y se seca al vacío; el granulado acabado se mezcla entonces con 0,125 kg de almidón de maíz y 6 g de estearato de magnesio y se comprime en forma de tabletas con un contenido de sustancia activa de 500 mg.

10. EJEMPLO 2

El granulado obtenido con arreglo al ejemplo 1 es manipulado en la caldera de elaboración de grageas por aplicación del 20% del propio peso de jarabe simple, y seguidamente es sometido a un encerado.

15. EJEMPLO 3

20. La sal sódica bien soluble con agua de la mono-2,4,6-triyodo-3-amino-N¹-etilanilida del ácido succinico (punto de fusión del ácido 190-192°C) se envasa en cápsulas de gelatina. Cada cápsula contiene 500 mg de sustancia ⁶ activa. Para la elaboración mecánica de las cápsulas se puede transformar la sal sódica con 40 % de aceite de sésamo en forma de una pasta fluida.

EJEMPLO 4

25. 20 g de 3-nitro-N-metilanilina y 15 g de nahídrido de ácido succinico se calientan en 100 cm³ de dioxano durante 5-6 horas en el baño de vapor, después se destila al vacío el dioxano, y el residuo se trata con 50 cm³ de agua. La recristalización a partir de

294353

10



- acetato de etilo suministra 29,8 g (90 % del teórico) de mono-3-nitro-N-metilamida del ácido succinico, del punto de fusión de 116-118°C. Se la disuelve, como sal amónica, en 300 cm³ de agua, con 3 g de níquel Raney se hidrogena catalíticamente bajo presión
5. al estado de mono-3-amino-N¹-metilamida del ácido succinico (punto de fusión 123-125°C) y se yoda convenientemente sin aislamiento. Para esto se diluye la solución filtrada con 400 cm³ de ácido acético glacial y 2 litros de agua y removiendo al mismo tiempo se mezcla a gotas con 175 cm³ de una solución KJCl₂ 2n. Después de una remoción de 48 horas se aspira el producto precipitado
10. de la yodación, se lava con un poco de agua que contenga ácido sulfuroso y luego se recristaliza a partir de etanol al 75% añadiendo carbón. Se obtienen así 31,8 g (50 % del teórico) de mono-2,4,6-triyod-3-amino-N¹-metilamida del ácido succinico, del punto de fusión de 200-202°C (disgregación).
- 15.

EJEMPLO 5

- 62,2 g de mono-3-nitroanilida del ácido succinico del punto de fusión de 169-172° se reducen catalíticamente de modo análogo al ejemplo 4. De la solución hidrogenada filtrada se precipitan,
20. con algo más de la cantidad calculada de ácido acético glacial 19,4 g (85 % del teórico) de mono-3-aminoanilida del ácido succinico del punto de fusión de 164-166°C. Para la yodación 34 g de este ácido se disuelven lentamente, bajo remoción simultánea en 10 litros de agua con 20 ml de amoníaco concentrado y luego se mezclan con 780
25. ml de ácido clorhídrico concentrado y, lentamente con 276 ml de solución KJCl₂. La suspensión se remueve unas 20 horas a temperatura ambiente, una hora a 60°C y luego se aspira todavía caliente.



Rendimiento en ácido bruto 86 g (90 % del teórico).

El producto bruto se calienta hasta la disolución con 770 ml de agua y 15 ml de lejía de sosa concentrada; después del enfriamiento se separa la sal sódica por centrifugado, se lava con solución de cloruro sódico poco saturada, se disuelve en caliente en 770 ml de agua, se trata con carbón, se aspira en caliente y se centrifuga después del enfriamiento y de la cristalización. Rendimiento: 68 g (70 % del teórico). Por disolución y acidificación se puede aislar de ahí la mono-2,4,6-triyod-3-aminoanilida del ácido succinico del punto de fusión de 221-222°C (disgregación).

60,8 g de sal sódica se agitan en 600 ml de lejía de sosa 2n con 35 ml de dietilsulfato durante 140 minutos a 25°C y 30 minutos a 60°C, con lo que se produce la disolución. Después del enfriamiento se precipita con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado húmedo se postetila con la misma cantidad de lejía y de dietilsulfato. Después de la neutralización, del tratamiento con carbón precipitación con ácido clorhídrico agitación con agua y del secado se obtienen 51,4 g (86 % del teórico) de mono-2,4,6-triyod-3-amino-N¹-etilanilida del ácido succinico, del punto de fusión de 188-190°C.

EJEMPLO 6

3 g de sal cálcica poco soluble en agua de la mono-2,4,6-triyod-3-amino-N¹-etilanilida del ácido succinico 2,5 g de azúcar 25 mg de laurilsulfonato sódico, 100 mg de carboximetilcelulosa sódica y 25 mg de correctores del gusto se mezclan entre sí, y después de agitarlos con 25 cm³ de agua se pueden ingerir perfectamente.

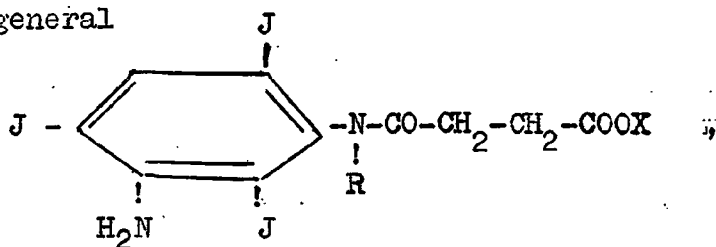


NOTA

294353

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

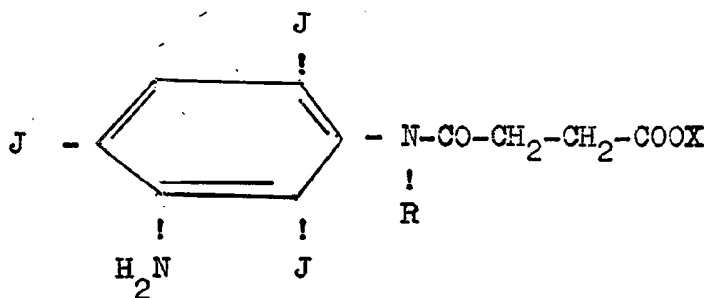
1.- Procedimiento para la fabricación de medios de contraste radiológicos, caracterizado porque partiendo de compuestos de la fórmula general



10.

en la que R significa un resto alquilo inferior, X un átomo de hidrógeno o el resto de una base inorgánica u orgánica, se hace reaccionar 3-nitro-N-alquilanilina con anhídrido de ácido succínico, se reduce el grupo nitro y, por último se yoda en el núcleo, o bien se yoda en el núcleo la mono-3-aminoanilida del ácido succínico y luego se alcohola en el N¹.

2.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque a compuestos de la fórmula general



20.

en la que R significa un resto alquilo inferior y X un átomo de hidrógeno o el resto de una base inorgánica u orgánica fisiológicamente tolerable, se les manipula con las sustancias de soporte apropiadas, según la farmacopea galénica.



294353

10 DIC

3.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque a la mono-2,4,6-triyod-3-amino-N¹-metilanilida del ácido succínico y/o sus sales con bases inorgánicas y/u orgánicas fisiológicamente tolerables, se la manipula con las sustancias de soporte apropiadas en la farmacopea galénica.

5.

4.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque a la mono-2,4,6-triyod-3-amino-N¹-etilanilida del ácido succínico y/o sus sales con bases inorgánicas y/u orgánicas fisiológicamente tolerables, se la manipula con sustancias de soporte convenientes, según la farmacopea galénica.

10.

5.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE MEDIOS DE CONTRASTE RADIOLOGICO".

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

15.

Madrid, 10 DIC. 1963

Calvo Zúñiga