

334055

19 DIC



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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España, sus territorios y plazas de soberanía, a favor de:

DAGRA N.V.

sociedad anónima holandesa, con domicilio en Diemen, Holanda, relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PRODUCTOS UTILIZABLES PARA EL RADIODIAGNOSTICO"

=====

Inventor: Johannes Anthonius Korver

Prioridades: Solicitudes de patente en Holanda nos. 65.15305 y 66.07275, de fechas 25 noviembre 1965 y 26 mayo 1966, respectivamente.

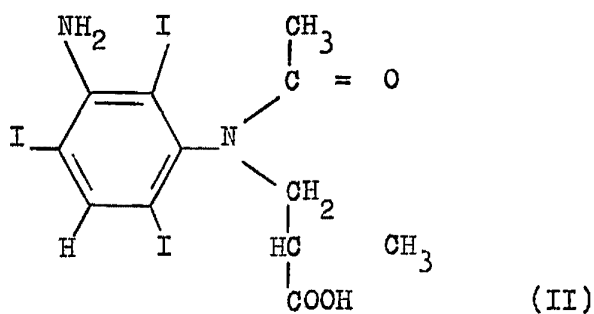
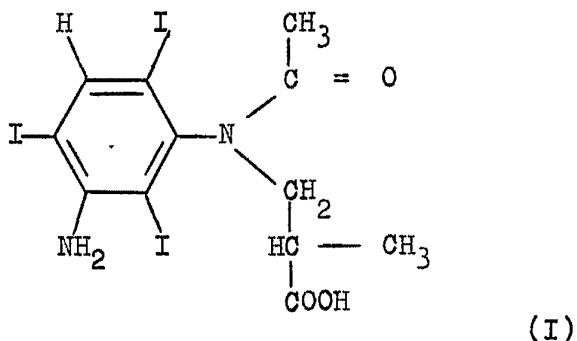
334055



MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un nuevo compuesto yodado, que es adecuado como constituyente activo de un agente opaco para el radiodiagnóstico en la colecistografía, y se refiere asimismo a un procedimiento para la preparación de tales agentes opacos.-

Según la invención se preparan, como constituyentes activos, los estéreoisómeros del compuesto ácido beta-amino-N-acetil-N-(2,4,6-triyodo-3-aminofenil)-isobutírico, según las fórmulas siguientes:



y ésteres y sales de estos compuestos. - - - - -



En particular, los compuestos según la invención pueden prepararse haciendo reaccionar m-nitranilina con ácido metacrílico, acetilando el producto de reacción, reduciendo el derivado de acetilo obtenido con ello y yodando el

5. producto de reducción. - - - - -

Más particularmente la invención se refiere a la separación de estos compuestos en las formas diastereoisoméricas, que se producen como consecuencia de la combinación del átomo de carbono asimétrico y de una rotación impedida

10. alrededor del eje que une el átomo de nitrógeno terciario con el anillo aromático. - - - - -

Las posiciones "meta" tampoco son equivalentes y una de estas posiciones está substituída con un grupo amino (véanse las fórmulas I y II anteriores). Cuando se suprime un grupo amino, desaparece también la diastereoisomería.

15. Los dos diastereoisómeros dan un producto desaminado idéntico, lo que aparece claramente en los ejemplos. - - - - -

Cada uno de los estereoisómeros es aún una mezcla racémica de una forma d y l o de una forma l y d. - - - - -

La separación de los diastereoisómeros puede tener lugar de una manera bastante simple utilizando una notable diferencia en la solubilidad, como se describe en los ejemplos. También son diferentes los puntos de fusión, los espectros de resonancia magnética nuclear (N.M.R.) y las toxicidades.

20.

25. - - - - -

Los espectros infrarrojos y ultravioletas no son cla-



ramente diferentes. No se puede constatar una actividad óptica. Las estructuras de los pares diastereoisoméricos no están determinadas. - - - - -

Por consideraciones prácticas, el isómero que funde a 5. 228°C se indica por medio de A y el isómero que funde a 190°C se indica por medio de B. - - - - -

La tabla I da un resumen de las solubilidades a 20°C en diversos solventes, expresadas en porcentajes de peso/volumen. - - - - -

10.

T A B L A I

<u>Solvente</u>	<u>Isómero A</u>	<u>Isómero B</u>
Agua	0,009	0,023
Metanol	1,03	3,50
Etanol	1,37	2,52
15. Propanol	1,08	2,50
Butanol	1,33	2,02
Acetona	0,83	2,06
Acetato de etilo	0,26	0,65
Cloroformo	0,46	1,82
20. Dietiléter	0,07	0,18
Benceno	0,03	0,08
Acido acético	1,64	3,12

Parece que los índices de acidez difieren poco; los valores de pH de las soluciones acuosas saturadas de A y B 25. son 4,13 y 3,92, respectivamente. - - - - -



Los valores de pK derivados de ello son 4,10 y 4,25, respectivamente. - - - - -

Las diferencias en las constantes fisicoquímicas de los ácidos isómeros parecen mantenerse también en los ésteres. Esto se deduce de los puntos de fusión siguientes: - -

	<u>Isómero A</u>	<u>Isómero B</u>
Metiléster	141-142°C	147-148°C
Etiléster	102-103°C	131-132°C
Propiléster	76- 77°C	127-129°C

10. Son sorprendentes las muy débiles toxicidades de las dos formas isómeras, que son considerablemente más débiles aún que las del ácido alfa-etil-beta-(2,4,6-triyodo-3-amino-fenil)-propiónico (ácido jopánico) y del ácido beta-(2,4,6-triyodo-3-dimetilaminometilaminofenil)-propiónico (Ipodate)

15. empleado frecuentemente en la colecistografía. La tabla II da un resumen de los ensayos comparativos de toxicidad que se ejecutaron sobre ratas, tanto por vía oral como intravenosa. Las substancias se administraron siempre bajo forma de sales de metilglucamina. - - - - -

20. T A B L A II

<u>DL 50 en g/kg</u>	<u>Via oral</u>	<u>Via intravenosa</u>
Isómero A	1,95	0,75
Isómero B	2,47	0,775
Acido jopánico	1,54	0,275
25. Ipodate	1,03	0,30



Dadas estas débiles toxicidades, los compuestos según la invención son aptos para su aplicación en la colecistografía oral. - - - - -

El procedimiento según la invención se expone con mayor detalle en los ejemplos siguientes. - - - - -

Ejemplo 1

1.-Acido beta-amino-N-(3-nitrofenil)-isobutírico

10. Se mezclan 69 g (0,5 mol) de m-nitranilina, 43 g (0,5 mol) de ácido metacrílico y 39,5 g (0,5 mol) de piridina y se calienta la mezcla durante 10 horas a 125°C. Luego se vierte la mezcla en 1500 ml de agua y se lleva el pH a 7,2 por medio de una lejía de sosa cáustica. Aproximadamente, se filtran 30 g de m-nitranilina. Se acidula el filtrado con ácido acético, por lo cual se precipita el ácido beta-
15. -amino-N-(3-nitrofenil)-isobutírico. Después, éste se filtra y se lava con agua. - - - - -

Punto de fusión 124-126°C. Rendimiento 44 g, lo que significa el 70% con respecto a la m-nitranilina. - - - - -

2.-Acido beta-amino-N-acetil-N-(3-nitrofenil)-isobutírico

20. Se mezclan 56 g (0,25 mol) de ácido beta-amino-N-(3-nitrofenil)-isobutírico, 160 ml de ácido acético y 40 ml de anhídrido acético y se les calienta durante 48 horas a 50°C. A continuación se vierte la mezcla de reacción en 600 ml de agua, después de lo cual el compuesto de acetilo



se separa poco a poco en estado cristalino. - - - - -

Rendimiento 56 g, lo que significa el 84% con respecto al ácido beta-amino-N-(3-nitrofenil)-isobutírico. - - -

Punto de fusión 146-148°C. - - - - -

5. 3.-Acido beta-amino-N-acetil-N-(3-aminofenil)-isobutírico

10. Se disuelven 100 g de ácido beta-amino-N-acetil-N-(3-nitrofenil)-isobutírico con ayuda de 40 ml de amoníaco al 25% en 1 litro de agua y se añaden aproximadamente 10 g de níquel Raney como catalizador. Actuando en una atmósfera de hidrogenante, a 20°C y bajo una presión de 30 atmósferas, se realiza la reducción hasta que se ha consumido la cantidad teórica de hidrógeno. - - - - -

15. Pasada una noche, la solución obtenida de ácido beta-amino-N-acetil-N-(3-aminofenil)-isobutírico se filtra y se yoda directamente sin aislamiento. - - - - -

4.-Acido beta-amino-N-acetil-N-(2,4,6-triyodo-3-aminofenil)-isobutírico

20. La solución obtenida por la reducción mencionada anteriormente se mezcla con un volumen igual de ácido acético. Luego se añade inmediatamente a esta mezcla una solución de 275 g de monoclóruo de yodo y de 200 g de cloruro de sodio en un litro de agua. Después se calienta la mezcla de reacción hasta 50°C y se agita durante 48 horas a esta temperatura: El producto cristalino marron claro ob-



tenido se filtra y se lava con agua. - - - - -

El rendimiento del producto crudo asciende a 195 g, lo que significa el 84,5% con respecto al ácido beta-amino-N-acetil-N-(3-nitro-fenil)-isobutírico. - - - - -

5. 5.- Separación y purificación de los isómeros

Se disuelve el producto de yodación crudo con la ayuda de 25 ml de amoníaco al 25% en 400 ml de etanol al 96%, se le filtra sobre carbón activo y se añaden al filtrado 25 ml de ácido acético. - - - - -

10. Después de algún tiempo se separa un producto en estado cristalino, que consiste principalmente en el isómero A que funde a una temperatura más elevada. Se disuelve éste nuevamente con la ayuda de 20 ml de amoníaco al 25% en 200 ml de etanol al 96% y se añaden 20 ml de ácido acético.

15. Después de algún tiempo se separa el isómero A en estado cristalino y en forma pura. Se filtra y se lava con agua. El punto de fusión asciende a 227-228°C. - - - - -

20. El rendimiento es de 90 g, lo que significa el 39,6 con respecto al ácido beta-amino-N-acetil-N-(3-nitrofenil)-isobutírico. - - - - -

Se diluyen las aguas madres combinadas con agua hasta un título de alcohol de aproximadamente 70%. Se filtra sobre carbón activo y se diluye a continuación con agua hasta un título de alcohol de aproximadamente 50%. - - - - -

25. Después de algún tiempo se separa el isómero B puro en



estado cristalino. El punto de fusión asciende a 189-190°C. Rendimiento 83 g, lo que significa el 36% con respecto al ácido beta-amino-N-acetil-N-(3-nitrofenil)-isobutírico. - - -

Ejemplo 2

5. Beta-amino-isobutirato de etil-N-acetil-N-(2,4,6-triiodo-3-aminofenil)

- 1.- Se dispersan 30,7 (0,05 mol) de A (punto de fusión 228°C) en 250 ml de etanol absoluto y se le añade 1 ml de ácido acético. La mezcla se pone en ebullición en un refrigerador a reflujo durante 5 horas, en donde el ácido se disuelve con formación del éster. Después el alcohol se destila en gran parte y el residuo se vierte en agua. La emulsión obtenida se alcaliniza por medio de bicarbonato de sodio y se extrae cuatro veces por medio de 500 ml de éter. -
- 10.
15. Los extractos combinados se secan encima de sulfato de sodio y a continuación se evaporan hasta un volumen de 250 ml. Después se añade un volumen igual de éter de petróleo, con lo cual se separan 26 g del éster en estado cristalino. Punto de fusión 102-103°C.
20. 2.- Se dispersan 30,7 g (0,05 mol) de B (punto de fusión 190°C) en 250 ml de etanol absoluto y se añade 1 ml de ácido sulfúrico. De una manera análoga se obtiene el éster de etilo. El punto de fusión asciende a 131-132°C. - - - -



Ejemplo 3

Acido beta-amino-N-acetil-N-(2,4,6-triyodofenil)-iso
butírico

- 1.- Se disuelven 2,5 g de A (punto de fusión 228°C) en 25
 5. ml de ácido sulfúrico concentrado y a continuación se enfría
 por debajo de 5°C. Luego se añaden 1,25 g de nitrito de so-
 dio sólido en aproximadamente 10 minutos y se agita durante
 2 horas a una temperatura de 10°C como máximo. La materia
 se disuelve poco a poco con formación del compuesto de dia-
 10. zonio. La solución obtenida se vierte sobre 100 g de hielo
 y se añade a una suspensión de aproximadamente 1 g de óxido
 cuproso en 100 ml de etanol. Poco a poco se forma, con des-
 prendimiento de nitrógeno, una materia cristalina compacta,
 que es filtrada durante una noche y lavada con etanol al
 15. 50%. - - - - -

El punto de fusión de la materia no purificada adicio-
 nalmente es 173-174°C después de una concreción inicial a
 163,5°C. El título de yodo teórico y determinado es 63,6%.-

- 2.- De una manera análoga se prepara el mismo compuesto de-
 20. rivado de B. El punto de fusión es 168-172°C, después de
 una concreción inicial a 163,2°C. El título teórico de yo-
 do es 63,6% y el determinado es 63,5%. - - - - -

El punto de fusión de la mezcla obtenida de los pro-
 ductos de reacción en 1 y 2 es de 170-172°C. - - - - -



Ejemplo 4

1.- La sal de sodio del ácido beta-amino-N-acetil-N-(2,4,6-triyodo-3-aminofenil)-isobutírico

5. Se disuelven 30,7 g (0,05 mol) de A o B con una cantidad equivalente de hidrato de sodio en 100 ml de agua, se ajusta el pH a 8,5-9 y se evapora esta solución a un pequeño volumen. - - - - -

10. Se agita el residuo aceitoso con acetona, después de lo cual se separa la sal de sodio cristalina que luego se escurre y se seca en un desecador de vacío. - - - - -

La solubilidad en agua a 20°C es tan elevada que con una pequeña cantidad de agua se obtiene ya un líquido viscoso. - - - - -

15. 2.- La sal de calcio del ácido beta-amino-N-acetil-N-(2,4,6-triyodo-3-aminofenil)-isobutírico

Se disuelven 30,7 g (0,05 mol) de A o B con 3 ml de amoníaco al 25% en 300 ml de agua y se añade una solución de 3 g de cloruro de calcio seco en 100 ml de agua. La sal de calcio se precipita y luego se escurre y se seca. - - - - -

20. Ejemplo 5

Se mezclan 250 g de una mezcla de partes iguales de ácido beta-amino-N-acetil-N-(2,4,6-triyodo-3-aminofenil)-isobutírico con 150 g de harina de maíz y una solución de 20 g de polivinilpirrolidón en alcohol. La masa mojada se gra-



nula y se seca de manera usual. Los gránulos obtenidos son mezclados entonces con 25 g de harina de maíz y 1 g de estearato de magnesio y se prensan en tabletas con un título de materia activa de 500 miligramos. - - - - -

5. Ejemplo 6

Según la solicitud de patente holandesa 121.095, publicada el 15 de Marzo de 1966, se dosifica el compuesto según la invención en jaleas de frutas. Se disuelven 500 g de agar-agar en 15 litros de agua. - - - - -

10. Después de la filtración se añaden a la solución 20 kg de azúcar y 1 kg de sorbitol al 70%. Se evapora la masa al espesamiento deseado. A continuación se añaden 12,5 kg de jarabe de glucosa y se enfría hasta 60°C, después se añaden 2 kg de pulpa de frambuesa, 3 litros de rojo de frambuesa, 15. que contiene 300 g de amaranta y 1 kg de jarabe de glucosa, 500g de esencia de frambuesa y 250 g de ácido cítrico. La masa así producida se mezcla con 4,50 kg de ácido beta-amino-N-acetil-N-(2,4,6-triyodo-3-aminofenil)-isobutírico previamente triturado. A continuación se vierte la masa, a 20. una temperatura de aproximadamente 55°C, en moldes de un volumen tal que, por unidad, haya presentes aproximadamente 750 mg de materia activa. Después de la gelación y el secado en harina, las unidades son cubiertas con azúcar cristalino y después del secado se inmergen en un baño con 25. solución de azúcar al 70% y se secan de nuevo. - - - - -

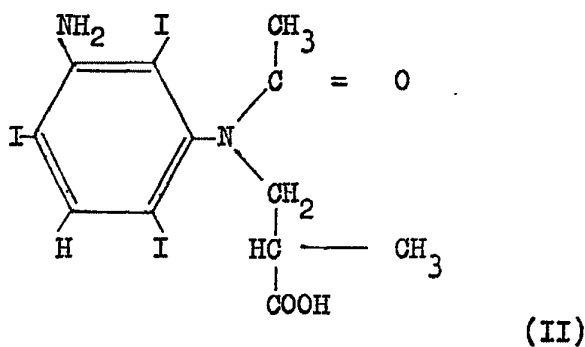
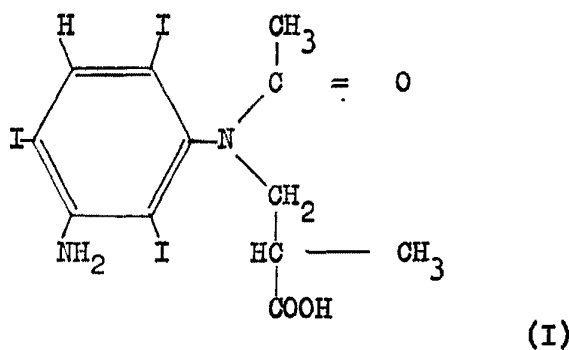


N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

5. 1.- Procedimiento de preparación de productos utilizables para el radiodiagnóstico, especialmente de constituyentes activos de agentes opacos para el radiodiagnóstico, caracterizado porque se preparan los compuestos diastereoisoméricos separados, indicados por las fórmulas:



10. haciendo reaccionar m-nitranilina con ácido metacrílico, acetilando el producto de reacción, reduciendo el derivado de acetilo y yodando el producto de reducción, y porque se transforman eventualmente dichos compuestos diastereoisoméricos en ésteres y/o sales. - - - - -



- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca
racterizado porque la reacción se realiza calentando una
mezcla de m-nitranilina, ácido metacrílico y piridina. -
5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2,
caracterizado porque la acetilación se realiza calentando
una mezcla de ácido acético y de anhídrido acético. - - -
10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 3,
caracterizado porque la reducción se realiza en una atmós-
fera de hidrógeno bajo presión elevada y con níquel Raney
como catalizador. - - - - -
- 5.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 4,
caracterizado porque se yoda con monocloruro de yodo en u-
na solución ácida. - - - - -
15. 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones anteriores, caracterizado porque la mezcla de
los compuestos diastereoisoméricos se desdobra utilizando
la diferencia de solubilidad. - - - - -
20. 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, ca-
racterizado porque para el desdoblamiento se utiliza eta-
nol al que se añade una cantidad menor de ácido acético. -
25. 8.- Procedimiento de preparación de productos u-
tilizables para el radiodiagnóstico, especialmente de agen-
tes opacos para el radiodiagnóstico, caracterizado porque
se incorpora por lo menos uno de dichos compuestos diaste-
reoisoméricos en un vehículo. - - - - -



9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el vehículo es una jalea de fruta. - -

10.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PRODUCTOS UTILIZABLES PARA EL RADIODIAGNOSTICO". - - - - -

5.

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de quince hoja foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 79 NOV. 1966

P. A. M. CURELL SUÑOL

Carbonell

Por Poder
Firmado: J. Carbonell

mts/dv.