

352403

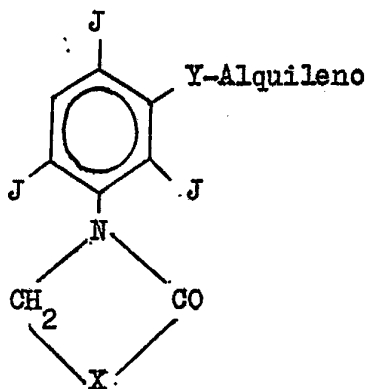


C07D41/08, 41/06, 27/07, 29/22

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de
BRACCO INDUSTRIA CHIMICA Società per
Azioni, de nacionalidad italiana, domi-
ciliada en 50, Via E. Folli, MILAN (Ita-
lia); por: " PROCEDIMIENTO DE PREPARA-
CION DE NUEVOS MEDIOS DE CONTRASTE RADIO-
LOGICO".

El presente invento se refiere a un procedimiento de
preparación de nuevos medios de contraste radiológico a base
de nuevos compuestos de yodo formadores de sombreado.

- El invento se refiere principalmente a medios de con-
traste radiológico que, como componentes formadores de sombrea-
do, contienen los nuevos N-derivados heterocíclicos de ácidos
5. (3-amino-2,4,6-triyodo-fenil y/o fenilosil)-alcánicos de la fó-
mula general



5.

en la que significan Y un enlace químico sencillo o un átomo de oxígeno, alquileno un resto alquileno recto o ramificado, en el que un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un resto fenilo, y X un radical alquileno bivalente con 2 a 4 átomos de carbono, el cual puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno, o sus sales metálicas y/o aminosales.

10.

15.

Los componentes preferentes formadores de sombreado son aquellos de la fórmula I, en la que Y significa un enlace químico sencillo y alquileno un resto alquileno no sustituido con hasta 4 átomos de carbono, o en la que Y representa una función de éter, y alquileno un resto alquileno inferior sustituido por fenilo.

20.

El grupo heterocíclico fijado en la posición 3 constituye la nota característica de los presentes nuevos compuestos, y de preferencia es un grupo lactama. Ejemplos de esto son: el grupo N-butirilactamilo, el grupo N- δ -valerolactamilo, el grupo N- γ -valerolactamilo y el grupo N- ϵ -caprolactamilo. El grupo heterocíclico puede ser también, sin embargo, un grupo morfolinon-3-il-4.

25.

El invento comprende, por consiguiente, medios de contraste radiológico a base de N-derivados heterocíclicos de



ácidos (3-amino-2,4,6-triyodo-fenil)-alcánicos y también de ácidos (3-amino-2,4,6-triyodo-feniloxi)-alcánicos. En los citados en último lugar se da preferencia a los derivados del ácido (3-amino-2,4,6-triyodo-feniloxi)-fenilacético.

5. Estos medios de contraste radiológico están indicados principalmente para su aplicación a la colecistografía. Con la debida preparación pueden, sin embargo, ser utilizados asimismo para la presentación del tubo digestivo y de cavidades del cuerpo.

10. El empleo de compuestos orgánicos yodados como compuestos de contraste para hacer visible la vesícula biliar se conoce desde hace bastante tiempo. Todos los medios de contraste utilizados prácticamente hasta ahora tienen defectos de distinta naturaleza. Los medios de contraste administrados por

15. vía oral son absorbidos sólo en parte, con el consiguiente notable perjuicio de la densidad de sombreado, y al contrario que, por ejemplo, los modernos medios de contraste para el sistema vascular y urografía, son de tolerancia limitada. Por eso son causa frecuentemente de efectos concomitantes, tales como

20. diarrea; los medios para colecistografía aplicados por vía intravenosa vuelven a dar siempre lugar a complicaciones de carácter letal (La Radiología Médica, vol. LIII, julio 1966, páginas 626 - 657).

25. El encontrar nuevos medios de colecistografía para su aplicación práctica con mejor compatibilidad responde por lo mismo a una necesidad actual. Una grave dificultad para el desarrollo de nuevos medios de colecistografía estriba en el hecho de que las finas diferencias decisivas de valor - tanto inconvenientes como ventajas - se ponen corrientemente de manifiesto sólo después de un prolongado período de empleo en la

30.



práctica. Por eso, el descubrimiento de un nuevo grupo de medios de colecistografía útiles, bien compatibles, por de pronto con propiedades comparables, constituye ya una invención.

- Un medio de contraste ideal para colecistografía debería concentrarse, por ejemplo después de su administración, de preferencia en la vesícula biliar. Sin embargo la experiencia ha demostrado que muchas veces, los compuestos que en la experimentación con animales han dado mal resultado con relación a la concentración relativa en la bilis, pueden ser a pesar de todo buenos medios de contraste biliar. Este típico fenómeno observado también en los medios de contraste sugeridos por el presente invento dificulta considerablemente el dar con el medio óptimo para contraste biliar. Naturalmente, un compuesto ideal administrado en la dosis adecuada, debería ser sustancialmente atóxico y no producir efectos concomitantes.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los nuevos derivados heterocíclicos de ácidos 3-amino-2,4,6-triyodo-fenil- y feniloxi-alcánicos, así como sus sales, conforme al presente invento, cumplen las elementales condiciones necesarias que se exigen de los medios de colecistografía. Durante la experimentación con animales, en la determinación química de la bilis y de la orina, la mayoría de ellos permiten reconocer ya una especificidad orgánica favorable para la concentración en la bilis, y por consiguiente hacer visible sin ninguna dificultad la vesícula biliar y los conductos biliares (véase tabla 1). Pero con algunos de los compuestos específicos, en los que la concentración específica determinada químicamente en la bilis es comparativamente algo menor, pueden obtenerse también, a pesar de esto, radiografías buenas, algunas de ellas incluso óptimas, de los órganos biliares (véase tabla 2).
- 20.
- 25.



Los nuevos compuestos sugeridos por el invento se distinguen, además, por una tolerancia comparativamente superior.

Los nuevos compuestos se pueden aplicar como ácidos libres o en forma de sus aminosales y sales metálicas no tóxicas.

5. Como sales metálicas pueden tomarse en consideración: sales de sodio, de litio, de calcio y/o de magnesio; como aminosales de preferencia las sales de N-metilglucamina, de dietanolamina, o de morfolina.

10. La siguiente tabla I muestra una confrontación de las principales propiedades farmacológicas de los compuestos A, B, C, D, E y F según el invento con los mejores medios de contraste G conocidos hasta ahora para colecistografía, y con otros dos medios de contraste H e I más nuevos, empleados en la práctica y ya conocidos de constitución comparable.

15. A: Acido α -etil- β - \sphericalangle 3-(N-butirolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil \sphericalangle -propiónico.
B: Acido α -etil- β - \sphericalangle 3-(morfolinon-3'-il-4')-2,4,6-triyodo-fenil \sphericalangle -propiónico.
C: Acido α -etil- β - \sphericalangle 3-(N- δ -valerolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil \sphericalangle -propionico.
20. D: Acido α -fenil- β - \sphericalangle 3-(N-butirolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil \sphericalangle -propiónico.
E: Acido α -fenil- β - \sphericalangle 3-(N- δ -valerolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil \sphericalangle -propiónico.
25. F: Acido α -fenil- β - \sphericalangle 3-morfolinon-3'-il-4')-2,4,6-triyodo-fenil \sphericalangle -propiónico.
G: Acido α -etil- β - \sphericalangle 3-amino-2,4,6-triyodo-fenil \sphericalangle -propiónico
Acidum Iopanoicum.



H: Acido α -etil- β -[3-hidroxi-2,4,6-triyodo-fenil]-propiónico
 [Acidum Iophenoicum].

I: Acido β -(3-dimetilaminometilen-amino-2,4,6-triyodo-fenil)-
 propiónico [Iopodate].

5.

T A B L A I

10.	Compues to	Toxicidad DL 50		Eliminación del medio de contraste en % de la ad- ministración intravenosa de 100 mg/kg en el cone- jo después de 3 h.		Relación de eli- minación Bilis/Orina
		mg/kg	ratón	Bilis	Orina	
	A	1700	610	35,8	7,8	4,6
	B	1650	650	22	7,8	2,8
	C	2000	1200	24,6	12,4	2
15.	D	1600	450	35,3	8,9	3,96
	E	2150	500	50	15	3,33
	F	2300	490	40,29	8,12	4,96
	G	1540	285	28	13	2,15
	H	1360	345	12,3	30	0,4
20.	I	855	240	15,4	13,4	1,1

De esta tabla se desprende que por la introducción del grupo heterocíclico en el átomo N no sólo se conserva la organoespecificidad en comparación con el mejor preparado (G), sino que la mayoría de las veces incluso mejora sensiblemente la concentración biliar y la relación de eliminación bilis/orina (sustancias A,B,D, E y F) y que, además, la compatibilidad intravenosa aumenta del doble al cuádruple frente a G.



En comparación con dos modernos medios de contraste biliares de constitución comparable (sustancias H e I) es evidente el bilitropismo mucho mejor de los medios de contraste sugeridos por el invento.

5. La siguiente tabla II muestra que por lo regular, los compuestos sugeridos por el invento, en los que la concentración biliar específica determinada por vía química es comparativamente menor, suministran radiografías muy buenas de los órganos biliares.

10. K: Acido 3-N-butirolactamil-2,4,6-triyodo-fenilacético
L: Acido α - β -(morfolinon-3'-il-4')-2,4,6-triyodo-fenil γ -butírico
M: Acido α - β -(N-butirolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil γ -butírico
N: Acido α - β -(N-butirolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil γ -propiónico
O: Acido α - β -(N-butirolactamil)-2,4,6-triyodo-feniloxi γ -fenilacético.
15. P: Acido α - β -(Morfolinon-3'-il-4')-2,4,6-triyodo-feniloxi γ -fenilacético



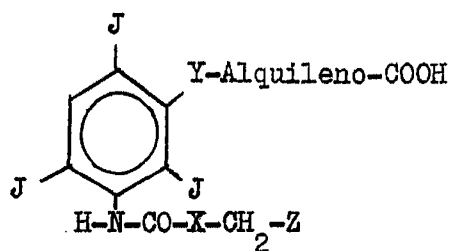
T A B L A II

5.	<u>Compuesto.</u>	<u>Toxicidad</u> DL 50 mg/kg ratón		<u>Eliminación del medio de contraste en % de la administración intravenosa de 100 mg/kg en el conejo después de 3 h.</u>			<u>Colecistografía en el perro después de 200 mg/kg per os, dictamen de las radiografías.</u>
		per os	intra venosa	Bilis/Orina		Relación bilis/orina	
10.	K	3200	1200	20,2	61,2	0,33	óptima desde la 4ª a la 24ª hora
	L	2850	720	25,6	31,3	0,82	óptima
	M	1650	490	29,7	23,7	1,2	buena
	N	2400	670	20	16,5	1,27	bastante buena
	O	2500	720	32	22	1,46	bastante buena (6ª a 8ª hora)
15.	P	5700	860	31	30	1,04	buena (hasta la 24ª hora)

Son de destacar las excelentes compatibilidades de los compuestos K, L, N, O y P.

20. La preparación de los nuevos medios de contraste radiológico está caracterizada porque se sintetizan los nuevos N-derivados heterocíclicos de los ácidos (3-amino-2,4,6-triyodo-fenil-ó feniloxi)-alcánicos, para lo cual por tratamiento con álcalis se somete a ciclización a

un ácido (3-acilamino-2,4,6-triyodo-fenil)-alcánico, ó un ácido (3-acilamino-2,4,6-triyodo-feniloxi)-alcánico de la fórmula general



II

en la que Y, alquileno y X tienen el significado definido al principio y Z representa el resto reactivo de un ácido fuerte, o a sus sales,

5.

y luego, por adición de uno o varios ingredientes, se da una forma aceptable farmacéuticamente para su uso como medio de contraste radiológico a los compuestos obtenidos de esta ma-

10.

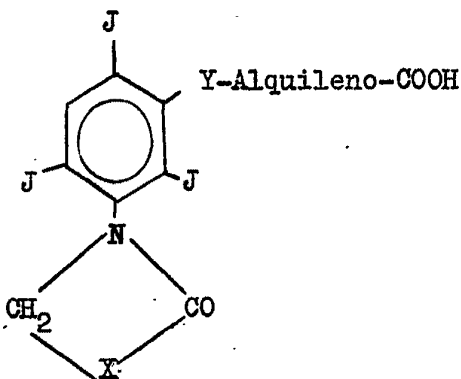
nera.

En las mencionadas ciclizaciones, el resto reactivo Z se compone de un ácido fuerte, de preferencia un radical de halógeno, cloro, bromo y yodo o un resto de sulfato o sulfonato, como por ejemplo, un resto de alquilsulfonato o arilsulfonato (R-SO₂O⁻).

15.

Unos ejemplos típicos de componentes formadores de sombreado conforme al presente invento son: compuesto de la fórmula

20.



I



Y	-Alquilen-	X	Nombre
-	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2$	Acido α -etil- β - γ -(N-butirolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil- γ -propiónico
-	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$	Acido α -etil- β - γ -(morfolinon-3'-il-4')-2,4,6-triyodo-fenil- γ -propiónico
-	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	Acido α -etil- β - γ -(N- δ -valerolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil- γ -propiónico.
-	$-\text{CH}_2-\text{CH}-$	$-(\text{CH}_2)_4-$	Acido α -etil- β - γ -(N- ϵ -caprolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil- γ -propiónico
-	$\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2$	Acido α - γ -(N-butirolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil- γ -butírico
-	$\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$	Acido α - γ -(morfolinon-3'-il-4')-2,4,6-triyodo-fenil- γ -butírico
-	$\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	Acido α - γ -(N- δ -valerolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil- γ -butírico
-O-	$\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{fenil} \end{array}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	Acido α - γ '-(N-butirolactamil)-2',4',6'-triyodo-feniloxi- γ -fenilacético
-O-	$\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{fenil} \end{array}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	Acido α - γ '-(N- δ -valerolactamil)-2',4',6'-triyodo-feniloxi- γ -fenilacético



Y	-alquileo-	X	Nombre
-O-	-CH- fenil	-(CH ₂) ₄ -	Acido α- ζ -(N- ξ -caprolactamil)- 2,4,6-triyodo-feniloxi ζ -fenilacético
-O-	-CH- fenil	-CH ₂ -O-CH ₂	Acido α- ζ '-(morfolinon-3'-il-4')- 2',4',6'-triyodo-fenoxi ζ -fenilacético
-O-	-CH- C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -	Acido 2- ζ '-(N-butirolactamil)-2', 4',6'-triyodo-feniloxi ζ -butírico
-O-	-CH- C ₃ H ₇	-CH ₂ -O-CH ₂ -	Acido 2- ζ '-(morfolinon-3"-il-4")- 2',4',6'-triyodo-feniloxi ζ -valeriáni co.
-O-	-CH- C ₄ H ₉	-CH ₂ -CH ₂ -	Acido 2- ζ '-(N-butirolactamil)-2', 4',6'-triyodo-feniloxi ζ -caprónico
-O-	-CH- C ₄ H ₉	-(CH ₂) ₃ -	Acido 2- ζ '-(N- δ -valerolactamil)- 2',4',6'-triyodo-feniloxi ζ -caprónico
-O-	-CH- C ₄ H ₉	-CH ₂ -O-CH ₂ -	Acido 2- ζ '-(morfolinon-3"-il-4")- 2',4',6'-triyodo-feniloxi ζ -caprónico
-	-CH ₂ -CH- Ph.	-CH ₂ -CH ₂ -	Acido α-fenil-β- ζ -(N-butirolactamil) -2,4,6-triyodo-fenil ζ -propiónico.
+	-CH ₂ -CH- Ph	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Acido α-fenil-β- ζ -(N- σ -valerolacta mil)-2,4,6-triyodo-fenil ζ -propiónico



Y	-alquilen-	X	Nombre
-	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{Ph.} \end{array}$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$	Acido α -fenil- β - $\sqrt{3}$ -(morfolinon-3'-il-4')-2,4,6-triyodo-fenil- $\sqrt{7}$ -propiónico
-	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{Ph.} \end{array}$	$-(\text{CH})_{24}-$	Acido α -fenil- β - $\sqrt{3}$ -(N- ϵ -caprolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil- $\sqrt{7}$ -propiónico

814



Y	-Alquilen-	-X-	Y	-Alquilen-	-X-
-	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	-	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
-	" "	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$	-	" "	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$
-	" "	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	-	" "	$-(\text{CH}_2)_3-$
-	" "	$-(\text{CH}_2)_4-$	-	" "	$-(\text{CH}_2)_4-$
-	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}_2}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	-	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_4-$
-	" "	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$	-	$-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
-	" "	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	-	" "	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$
-	" "	$-(\text{CH}_2)_4-$	-	$-\underset{\text{C}_3\text{H}_7}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
-	$-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{CH}_2}-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	-	" "	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
-	" "	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$	-	" "	$-(\text{CH}_2)_4-$
-	" "	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	-	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
-	" "	$-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$ CH_3	-	" "	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$
-	" "	$-(\text{CH}_2)_4-$	-	" "	$-(\text{CH}_2)_3-$
-	" "	$-(\text{CH}_2)_4-$	-	" "	$-(\text{CH}_2)_4-$

- = enlace químico sencillo



Sobre la preparación y las propiedades de los nuevos compuestos formadores de sombreado dan una orientación los siguientes:

EJEMPLOS DE SUSTANCIAS

5. Ejemplo 1

Acido α -etil- β - γ -(N-butirolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil-propiónico

384 g (0,57 moles) de ácido α -etil- β - γ -(γ -cloro-butirolil-amino-2,4,6-triyodo-fenil)-propiónico se disuelven en 850 ml de hidróxido potásico acuoso 2,67 normal, y durante 3 horas se calientan hasta 70°C removiendo al mismo tiempo, luego se enfrían, se diluyen con 3000 ml de agua y se extraen con etileter.

La fase acuosa se separa en vacío del éter, se decolora con carbón activo y se acidula con ácido clorhídrico, precipitándose así el producto mencionado más arriba.

Rendimiento: 324 g (89 % del teórico); punto fusión: 115 a 120°C.

Por cocción en 1100 ml de acetato de etilo se obtiene el producto en su forma estable cristalina que funde a 179 - 181°C.

20. Este compuesto es insoluble en agua, en cambio se disuelve con facilidad en etanol y metanol caliente.

Análisis: calculado para $C_{15}H_{16}J_3NO_3$

peso equivalente: cal.: 639,03; hall.: 640.

J : cal.: 59,58%; hall.: 59,64%



Cromatograma de capa delgada en gel de sílice GF 254 (Merk), agente fluyente butilacetato/ácido acético glacial/agua = 5:1:1: Sólo 1 mancha: $R_f = 0,62$.

Salas: solubilidad en agua a 20°C:

5. sal sódica: aprox. 100 %;
sal de N-metilglucamina aprox. 100 %;

10. El ácido α -etil- β - γ -(γ -cloro-butiroilamino)-2,4,6-triyodo-fenil- γ -propiónico empleado como material de partida se prepara por calentamiento de 45,6 g (0,08 moles) de ácido α -etil- β -(3-amino-2,4,6-triyodo-fenil)-propiónico con 14,2 g de γ -cloro-butiroil cloruro en 150 ml de dioxano hasta 90°C durante 3 horas. La solución reaccionante se introduce agitando en agua. Al cabo de unas horas se produce la cristalización. Después de la recristalización a partir de acetato de etilo (600 ml), el ácido α -etil- β - γ -(γ -cloro-butiroilamino)-2,4,6-triyodo-fenil- γ -propiónico obtenido de esta manera funde a 165 - 166°C.

Ejemplo 2

20. Ácido α -etil- β - γ -(morfolinon-3'-il-4')-2,4,6-triyodo-fenil- γ -propiónico.-

25. 6.9 g (0,01 moles) de ácido α -etil- β - γ -(β -cloroetoxia oetilamino)-2,4,6-triyodo-fenil- γ -propiónico se disuelven en 15 ml de KOH 2,67 normal y se dejan reposar durante 14 a 24 horas, después se extraen con etileter y después de la separación de la fase etérea se acidula con ácido clorhídrico, con lo que se precipita el producto mencionado más arriba.



Rendimiento: 4,5 g (69 % del teórico); punto fusión: 115 a 120°C (amorfo)

Por cocción en 9 ml de acetato de etilo se obtiene el producto en forma cristalina. Punto fusión: 163 a 164°C (descomposición).

5.

Este compuesto es insoluble en agua y en etileter, en cambio se disuelve con facilidad en metanol & etanol.

Análisis: calculado para $C_{15}H_{16}J_3NO_4$

10.

peso equivalente: calc.: 655,03; hall.: 656.

J : calc.: 58,13%; hall.: 58,08%

Cromatografía de capa delgada: gel de sílice GF 254 (Merck). Agente fluyente: acetato de etilo/isopropanol/amoníaco conc.= 11:7:4.
1 mancha: $R_F = 0,35$

15.

Sales: solubilidad en agua a 20°C:

sal sódica: aprox. 100 %;

sal de N-metilglucamina aprox. 100 %.

20.

El ácido α -etil- β -[3-(β -cloroetoxiacetilamino)-2,4,6-triyodo-fenil]-propiónico empleado como material de partida se prepara por calentamiento de 22,8 g de ácido α -etil- β -(3-amino-2,4,6-triyodo-fenil)-propiónico con 7,8 g de β -cloro-etoxiacetil cloruro en 160 ml de dioxano (3 h, 90°C). El producto precipitado con agua funde a 165°C después de la recristalización a partir de etanol.

25.

Rendimiento: 19,8 g (72% del teórico).



Ejemplo 3

Acido α -etil- β - β -N- δ -valerolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil/-
propiónico

5. 35 g de ácido α -etil- β - β -N-(δ -bromovaleroil)-amino-2,4,6-triyodo-fenil/-propiónico se disuelven en 120 ml de KOH 1,83 normal. Se deja reposar la solución durante la noche, luego se la completa hasta un volumen de 1000 ml añadiendo agua y se acidula con ácido clorhídrico, con lo que se precipita el producto ciclizado mencionado más arriba.
10. Rendimiento: 30 g (92 % del teórico); punto fusión: 95 a 100°C.

La purificación se hace por disolución en solución acuosa de hidróxido sódico muy diluida, extracción con éter etílico de la solución obtenida, separación en vacío del éter disuelto en la fase acuosa y por acidificación con ácido clorhídrico.

15. Se obtienen así 27 g (83 % del teórico) de ácido α -etil- β - β -(N- δ -valerolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil/-propiónico del punto de fusión de 105 a 110°C. Este producto es amorfo.

Análisis: calculado para $C_{16}H_{18}J_3NO_3$

20. peso equivalente: calc. 653,04; hall.: 654.
C : calc.: 29,42%; hall.: 29,41 %
J : calc.: 58,30%; hall.: 58,29%.

Cromatografía de capa delgada: gel de sílice GF 254 Merck. Agente fluyente = cloroformo/ácido acético glacial = 95;5. 1 mancha,

25. $R_F = 0,52$.



Solubilidades: el ácido libre es prácticamente insoluble en agua, en cambio se disuelve con mucha facilidad en metanol, etanol, acetato de etilo y en cloroformo.

5. Sales : Solubilidad en agua a 20°C:
sal sódica: aprox. 100 %;
sal de N-metilglucamina: aprox. 100 %;

10. El ácido α -etil- β - γ -N-(δ -bromovaleroil)-amino-2,4,6-triyodo-fenil- γ -propiónico empleado como material de partida se obtiene mezclando 28,5 g de ácido α -etil- β -(3-amino-2,4,6-triyodo-fenil)-propiónico en 150 ml de dioxano a 90°C, a gotas con 12 g de δ -bromovaleroilcloruro y manteniendo la mezcla reaccionante durante 3 horas a 90°C. Se enfría y se vierte la solución reaccionante en 1 litro de agua. El producto precipitado se separa por cristalización al cabo de unas 3 horas. Se filtra a la trompa y se lava con abundante agua.

15. Cantidad: 35 g (98 % del teórico); punto fusión: 80 a 100°C.

20. El producto obtenido de esta manera puede emplearse inmediatamente para la ciclización.

Ejemplo 4:

Acido α - γ -(N-butirolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil- γ -butírico

25. 6,6 g (0,01 moles) de ácido α - γ -(γ -cloro-butiroilamino)-2,4,6-triyodo-fenil- γ -butírico se calientan durante 3 horas a 70°C en 15 ml de KOH 2,67 normal removiendo intensamente al mismo tiempo, luego se diluyen con 100 ml de agua y se extraen con éter etílico. La fase acuosa se separa en



- a) α -(3-nitro-fenil)-butironitrilo
- 48,8 g de α -(3-nitrofenil)-propil bromuro en 160 ml de etanol en ebullición se mezclan con una solución de 13 g de cianuro potásico en 24 ml de agua. La solución resultante se remueve durante 3 horas a temperatura de ebullición, luego se concentra en vacío, se deslíe con agua y se extrae con éter etílico. El extracto etéreo se seca y el éter se separa por destilación. El residuo de la concentración se destila en vacío. Se obtienen de esta manera 18,5 g de α -(3-nitrofenil)-butironitrilo del punto de ebullición de 147 a 150°C / 2 Torr. Punto fusión: 44°C.
- 5.
- 10.
- b) Acido α -(3-nitro-fenil)-butírico
- 19 g de α -(3-nitro-fenil)-butironitrilo y 200 ml de ácido sulfúrico acuoso al 50% se hierven durante 5 horas en el condensador de reflujo y luego se vierten en 300 g de hielo. El producto se precipita, es disuelto y precipitado a partir de una solución NaOH caliente, acuosa, con ácido clorhídrico y después se le recristaliza a partir de etanol al 50%. Rendimiento: 15,6 g (74% del teórico); punto fusión: 117 a 118°C.
- 15.
- 20
- c) Acido α -(3-amino-fenil)-butírico
- 12,6 g de ácido α -(3-nitro-fenil)-butírico en etanol se hidrogenan en presencia de níquel Raney. Después de la concentración por evaporación y de la recristalización a partir de agua se obtiene el ácido α -(3-amino-fenil)-butírico que funde a 60 - 61°C.
- 25.
- d) Acido α -(3-amino-2,4,6-triyodo-fenil)-butírico
- 3,95 g de ácido α -(3-amino-fenil)-butírico en 1800 ml de agua, al que se han añadido 5 ml de ácido clorhídrico al 18%, se mezclan con 60 ml de solución K J Cl₂ 1 N, y se remue-



ven 6 horas a 20 - 25°C, y después de la adición de otros 10 ml de solución K J Cl₂ 1 N, 15 horas a 60°C.

5. El producto en bruto se disuelve y precipita con ácido clorhídrico a partir de solución NaOH, se cristaliza por cocción con acetato de etilo y se recrystaliza a partir de etanol.
Rendimiento: 6,0 g (53% del teórico); punto fusión: 166 a 167°C

Ejemplo 5

Acido α -[3-morfolinon-3'-il-4']-2,4,6-triyodo-fenil]-butírico

10. 6,8 g (0,01 moles) de ácido α -[3-(β -cloro-etoxiacetila-mino)-2,4,6-triyodo-fenil]-butírico en 15 ml de KOH 2,67 normal se remueven 3 horas a 70°C, luego se diluyen con 100 ml de agua, se extraen con éter y se acidulan, obteniéndose así el deseado producto final antes mencionado que funde a 227 - 229°C después de la recrystalización a partir de acetato de etilo.
15. Rendimiento: 4,6 g (73% del teórico).

Este compuesto es insoluble en agua y poco soluble en metanol, etanol y cloroformo

Análisis: calculado para C₁₄H₁₄J₃NO₄

- peso equivalente: calc. 640,98; hall.: 647.
20. C: calc. 26,23%; hall.: 26,19%
- J: calc. 59,40%; hall.: 59,47%

Cromatograma de capa delgada: en gel de sílice, agente fluyente: cloroformo/ácido acético glacial = 95,5. 1 mancha, R_F = 0,64

25. Sales: solubilidad de las sales en agua a 20°C:
- | | |
|-------------------------|--------------|
| sal sódica: | aprox. 100 % |
| sal de N-metilglucamina | aprox. 100 % |



5. El ácido α -[3-(β -cloro-etoxiacetilamino)-2,4,6-triyodo-fenil]-butírico empleado como material de partida en la ciclización se prepara por calentamiento de 11,2 g de ácido α -(3-amino-2,4,6-triyodo-fenil)-butírico con 3,9 g de β -cloro-etoxiacetilcloruro en 100 ml de dioxano (3 horas, 90°C); punto de fusión (después de la recristalización a partir de acetato de etilo): 158 a 159°C.

Ejemplo 6

Acido 3-N-butirolactamil-2,4,6-triyodo-fenilacético

10. 6,3 g (0,01 moles) de ácido 3-(γ -clorobutirolamino)-2,4,6-triyodo-fenilacético se dejan reposar durante la noche en 15 ml de KOH 2,67 normal, luego se diluyen con agua y se acidulan con ácido clorhídrico, con lo que se precipita el compuesto de N-butirolactamil ciclizado.
15. Rendimiento: 5,8 g; punto fusión (después de la recristalización a partir de etanol): 262 a 264°C.

Análisis: calculado para $C_{12}H_{10}J_3NO_3$

peso equivalente: calc. 596,93; hall. : 598

J: calc. 63,78%; hall. : 69,90%

20. El ácido libre es prácticamente insoluble en agua y en cloroformo, y poco soluble en metanol y etanol.

Salas : solubilidad de las sales en agua a 20°C:

sal sódica: aprox. 100%

sal de N-metilglucamina: aprox. 100%

25. El material de partida necesario ácido 3-(γ -clorobutirolamino)-2,4,6-triyodo-fenilacético - se obtiene por calen-



tamiento de 26,5 g de ácido 3-amino-2,4,6-triyodo-fenilacético con γ -clorobutirol cloruro en 200 ml de dioxano (3 horas, 90°C), y precipitación con mucho agua del compuesto de γ -clorobutirola_mino formado.

5. Rendimiento: 31,3 g (99% del teórico); punto fusión: 220 a 222°C.

Ejemplo 7

Acido 3-(morfolinon-3'-il-4')-2,4,6-triyodo-fenilacético

10. 6.5 g (0,01 moles) de ácido 3-(β -cloroetoxi-acetila-mino)-2,4,6-triyodo-fenilacético se dejan reposar durante la noche en 22 ml de KOH 1,82 normal, luego se diluyen con agua y se acidulan, precipitándose así el compuesto de N-morfolinoil ciclizado.

15. Rendimiento: 5,2 g (85% del teórico); punto de fusión (después de la recristalización a partir de etanol al 95%: 252°C (descomposición).

Análisis: calculado para $C_{12}H_{10}J_3NO_4$

peso equivalente: calc.: 612,97; hall.: 613

J: calc.: 62,11%; hall.: 61,97%.

20. Cromatograma de capa delgada en gel de sílice con agente fluyente acetato de etilo/isopropanol/amoníaco concentrado = 11:7:4, $R_F = 0,33$.

25. El ácido libre es prácticamente insoluble en agua, éter dietílico, cloroformo y acetato de etilo, y poco soluble en metanol y etanol.



Rendimiento: 10,5 g; punto fusión: 140 a 160°C; peso equivalente: 595.

- El producto amorfo en bruto se recoge en 20 ml de acetona y se calienta a ebullición, con lo que el producto cristaliza y funde ahora a 260°C. Cantidad : 8 g (65 %).
- 5.

Análisis: calculado para $C_{13}H_{12}J_3NO_3$

peso equivalente: calc.: 610,96; hall.: 607

C: calc.: 25,56%; hall.: 25,54 %

J: calc.: 62,32%; hall.: 62,30 %

10. Cromatograma de capa delgada: agente: gel de sílice GF 254
-
- agente
fluyente: cloroformo/ácido acético
glacial: 19/1
- R_F : 0,49

15. Solubilidades:

Ácido libre: es prácticamente insoluble incluso en agua hirviendo, poco soluble en etanol frío y en metanol hirviendo y cloroformo, y moderadamente soluble en etanol hirviendo.

20. Sal sódica: 10g / 100 ml solución acuosa a 20°C.
Sal de N-metilglucamina: > 100 g / 100 ml solución acuosa a 20°C.

El ácido α -(3-amino-2,4,6-triyodo-fenil)-propiónico empleado como material de partida se prepara de la siguiente manera:



a) α -(3-nitro-fenil)-propionitrilo

46 g de α -(3-nitrofenil)-etil bromuro en 160 ml de etanol hirviendo se deslían con una solución de 15 g de cianuro potásico en 24 ml de agua. La solución resultante se remueve durante 3 horas a temperatura de ebullición, luego se concentra en vacío, se deslía con agua y se extrae con éter etílico. El extracto etéreo se seca y el éter se separa por destilación. El residuo de la concentración se destila en vacío. Se obtienen así 26,6 g de α -(3-nitrofenil)-propionitrilo del, punto de ebullición de 160 a 170°C / 3 a 5 Torr. Punto de fusión (después de la recristalización a partir de etanol): 66°C.

b) Acido α -(3-nitro-fenil)-propiónico

25 g de α -(3-nitro-fenil)-propionitrilo se suspenden en 250 ml de ácido sulfúrico acuoso al 50 %, se hierven durante 5 horas en el condensador de reflujo y luego se vierten en 500 g de agua helada. El producto se precipita, es disuelto y precipitado con ácido clorhídrico a partir de una solución de NaOH acuosa, templada y después se recristaliza a partir de etanol al 50 %.

Rendimiento: 19,75 g (71,5% del teórico); punto fusión: 96 a 98°C.

c) Acido α -(3-amino-fenil)-propiónico

30 g de ácido α -(3-nitrofenil)-propiónico en 225 ml de etanol se hidrogenan en presencia de catalizador de níquel Raney. Después de concentrar por evaporación y de lavar con agua se obtienen 21,8 g (88 %) de ácido α -(3-amino-fenil)-propionico del punto de fusión de 100 a 101°C.



d) Acido α -(3-amino-2,4,6-triyodo-fenil)propiónico

5. 4,95 g de ácido α -(3-amino-fenil)-propionico en 3000 ml de agua, a la que se han agregado 7 ml de ácido clorhídrico al 18 %, se mezclan con 87 ml de solución KJCl_2 1,039 N y durante 2 horas se remueven a temperaturas ambiente, y, después de añadir otros 29 ml de solución de KJCl_2 , se siguen removiendo 15 horas a 60°C. El producto en bruto es disuelto y precipitado repetidamente con ácido clorhídrico a partir de una solución de NaOH.
10. Rendimiento: 13 g (80 %); punto fusión: 226 a 228°C.

Ejemplo 9

Acido α -(3-morfolinon-3'-il-4')-2,4,6-triyodo-fenil-7-propiónico

15. a) 10,8 g de ácido α -(3-amino-2,4,6-triyodo-fenil)-propiónico en 40 ml de dioxano se mezclan con 3,7 g de β -cloro-etoxi-acetil cloruro, se conservan 3 horas a 90°C y se introducen agitando en agua, obteniéndose así 13,5 g de ácido α -(3-(β -cloro-etoxi-acetilamino)-2,4,6-triyodo-fenil-7-propionico del punto de fusión de 90 a 100°C y de un peso equivalente de 663,5.
20. b) Este producto intermedio se disuelve en 50 ml de lejía de potasa 1,6 N. Se deja reposar la solución durante la noche, luego se la diluye con 200 ml de agua, se clarifica por filtraje y se acidula. Se precipita ácido α -(3-(morfolinon-3'-il-4')-2,4,6-triyodo-fenil-7-propionico. (11,5 g; punto fusión: 120 a 130°C).
25. El producto bruto es recristalizado a partir de 50 ml de etanol, con lo que el punto de fusión sube hasta más de 250°C.

X



Análisis: calculado para $C_{13}H_{12}J_3NO_4$

peso equivalente: calc.: 626,96; hall.: 627

C: calc.: 24,90%; hall.: 24,99 %

J: calc.: 60,73%; hall.: 60,71 %.

5. Cromatograma de capa delgada: agente: gel de sílice GF 254

agente
fluyente: cloroformo/ácido acé-
tico glacial: 19/1

R_F : 0,45

10. Ejemplo 10

Acido α -[3-(N- δ -valerolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil]-propiónico

Este compuesto se prepara, análogamente a los de los ejemplos 8 y 9, por reacción de 10,8 g de ácido α -(3-amino-2,4,6-triyodo-fenil)-propionico en 40 ml de dioxano con 4,4 g de δ -bromo valerolil cloruro a 90°C, 3 horas, seguida de la ciclización del ácido α -[3-(δ -valerolil)-amino-2,4,6-triyodo-fenil]-propionico obtenido - 14 g (99 % del teórico); punto fusión: 100 a 110°C - en lejía de potasa acuosa, a partir de 5,2 g KOH (85%) en 50 ml de agua.

20. El ácido α -[3-(N- δ -valerolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil]-propiónico precipitado por acidificación y cristalizado por calentamiento en un poco de acetona, funde a 238 hasta 240°C. Rendimiento: 9 g (73 % del teórico).

Análisis: calculado para $C_{14}H_{14}J_3NO_3$

25. peso equivalente: calc.: 624,98; hall.: 625

C: calc.: 26,90%; hall.: 26,98%

J: calc.: 60,92%; hall.: 60,96%



... 4 ABN.

Cromatograma de capa delgada: agente: gel de sílice GF 254
(Merck)
agente flu
yente: cloroformo/ácido acético
glacial = 19/1
R_F = 0,46

5. Solubilidades:

Sal sódica: ~ 50 g/100 ml solución acuosa a 20°C

Sal de N-metilglucamina: ~ 50 g/100 ml solución acuosa a 20°C.

Ejemplo 11

10. Acido α -[3-morfolinon-3'-il-4']-2,4,6-triyodo-feniloxi]-fenilacético

15. En una solución de 6,2 g [0,01 moles] de ácido α -(3-amino-2,4,6-triyodo-feniloxi)-fenilacético en 15 ml de N-dimetilacetamida se añaden a gotas a 100°C, en el transcurso de 15 minutos, bajo remoción simultánea, 1,9 g (0,012 moles) de β -cloroetoxi-acetil cloruro. Se conserva la mezcla reaccionante 3 horas a 100°C y luego se la vierte en 100 ml de agua. Se precipita ácido α -[3-(β -cloroetoxi-acetilamino)-2,4,6-triyodo-feniloxi]-fenilacético como masa pegajosa, la cual cristaliza tratándola con agua (7,4 g, punto fusión: 70 a 80°C).

20. Este producto intermedio se disuelve en 15 ml de lejía de potasa acuosa 2,64 normal, se deja reposar durante la noche se diluye con 100 ml de agua, se clarifica por filtraje y se acidifica añadiendo un ácido fuerte. Se precipita ácido α -[3-(morfolinon-3'-il-4')-2,4,6-triyodo-feniloxi]-fenilacético

25. (5 g; punto fusión: 115 a 130°C), el cual es recrystalizado a partir de 10 ml de acetona, con lo que el punto de fusión sube hasta 200 a 205°C.



Análisis: calculado para $C_{18}H_{14}J_3NO_5$

peso equivalente: calc.: 705,03; hall.: 710

C: calc.: 54,00%; hall.: 53,92 %

5. Cromatograma de capa delgada: agente :gel de sílice GF 254
agente fluyente: cloroformo/ácido
acético glacial =
19:1
 $R_f = 0,38$

10. Solubilidades: el ácido cristalizado es prácticamente insoluble en agua, metanol, etanol, cloroformo y aceite de sésamo.

La sal sódica y de N-metilglucamina se disuelve a temperatura ambiente con mucha facilidad en agua (≈ 100 g/100 ml solución).

15. El ácido α -(3-amino-2,4,6-triyodo-feniloxi)-fenilacético empleado como material de partida se prepara, por ejemplo, de la siguiente manera:

- a) 32,5 g (0,063 moles) de 3-formilamino-2,4,6-triyodo-fenol en una solución de etilato sódico - compuesta por 1,55 g de sodio (0,067 átomos gramo) y 85 ml de etanol - se mezclan a 90°C con 16,35 g de etilester del ácido α -bromo-fenilacético (0,067 moles), y durante 20 horas se hierven bajo remoción simultánea en el condensador de reflujo. La mezcla reaccionante se introduce agitando en 600 ml de agua, el etiléster de ácido α -(3-formilamino-2,4,6-triyodo-feniloxi)-fenilacético formado (42 g) se precipita, se separa, se lava y se recristaliza a partir de acetato de etilo. Punto de fusión: 151°C.



- b) El etiléster de ácido α -(3-formilamino-2,4,6-triyodo-feniloxi)-fenilacético (34 g) obtenido con arreglo al apartado a) se saponifica por cocción en una solución de 6 g NaOH, 200 ml de metanol y 500 ml de agua. El aislamiento del ácido α -(3-amino-2,4,6-triyodo-feniloxi)-fenilacético formado se lleva a cabo por dilución de la solución reaccionante con agua, por acidificación y recristalización a partir de etanol del producto precipitado.

Rendimiento: 27 g (87 % del teórico, punto fusión: 165°C.

10. Análisis: peso equivalente calc.: 620,92; hall.: 622,5
C: calc.: 27,08%; hall.: 27,15%
J: calc.: 61,32%; hall.: 61,14%

15. Cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice GF 254 con cloroformo/ácido acético glacial = 19/1, da por resultado un R_F de 0,62

Ejemplo 12

Ácido α -fenil- β -[3-(N- δ -valerolactamilo)-2,4,6-triyodo-fenil]-propiónico

20. En una solución de 24,8 g (0,04 moles) de ácido α -fenil- β -(3-amino-2,4,6-triyodo-fenil)-propiónico en 100 ml de dioxano se añaden a gotas a 90°C, en el transcurso de una hora, bajo remoción simultánea, 10 g (0,05 moles) de δ -bromo-valeroil cloruro. Después de remover durante 3 horas a 90°C se vierte la mezcla reaccionante en 1000 ml de agua. Se precipita ácido α -fenil- β -[3-(δ -bromovaleroil)-amino-2,4,6-triyodo-fenil]-propiónico en forma de masa pegajosa, la cual cristaliza al ser tratada con agua limpia.



Cantidad: 31 g; punto fusión: 110 a 111°C.

Este producto intermedio se disuelve en 100 ml de lejía de potasa acuosa - conteniendo 10 g de KOH al 85% - y se deja reposar durante la noche. Luego se le acidifica con ácido clorhídrico al 18 %. Se precipita así ácido α -fenil- β - γ -(N- δ -valero lactamil)-2,4,6-triyodo-fenil- γ -propiónico (22,6 g; punto fusión 140 a 150°C) y se calienta en 40 ml de acetato de etilo, con lo que se produce la cristalización y el producto funde entonces a 210 hasta 212°C.

10. Análisis: calculado para $C_{20}H_{18}J_3NO_3$

peso equivalente:	calc.: 701,10;	hall.: 705
C:	calc.: 34,26%;	hall.: 34,28%
J:	calc.: 54,31%;	hall.: 54,20%

15. Cromatograma de capa delgada: agente : gel de sílice GF 254
Merck
agente fluyente: cloroformo/ácido
acético glacial =
19/1
 R_F = 0,53.

20. Solubilidades: insoluble en agua y aceite de sésamo, soluble en metanol, etanol y cloroformo, fríos y sumamente soluble en metanol, etanol y cloroformo en ebullición.

Sales: solubilidades en agua a 20°C:

25. sal sódica : 100g/100 ml solución
sal de N-metilglucamina: 100g/100 ml solución.



El ácido α -fenil- β -(3-amino-2,4,6-triyodo-fenil)-propiónico empleado como material de partida se prepara por yodación de ácido α -fenil- β -(3-amino-fenil)-propiónico.

5. En una solución de 50 g de cloruro de yodo al 44% en 240 ml de ácido clorhídrico concentrado y 6 litros de agua se disuelven a 70°C, en el transcurso de 5 horas, 48 g de ácido α -fenil- β -(3-amino-fenil)-propiónico, y removiendo al mismo tiempo se hacen pasar a 80 ml de ácido clorhídrico y 2000 ml de agua. Se remueve durante 12 horas a 70°C.

10. El producto en bruto resultante es disuelto en 500 ml de NaOH acuoso 0,4 N. La sal sódica de ácido α -fenil- β -(3-amino-2,4,6-triyodo-fenil)-propiónico se precipita, se filtra se disuelve en mucho agua y se decolora con solución de NaHSO₃. Por adición de ácido clorhídrico se separa el ácido libre.

Rendimiento: 96 g (77,5 % del teórico).

Punto de fusión: 204 a 205°C.

Ejemplo 13

20. Acido α -fenil- β -[3-morfolinon-3'-il-4']-2,4,6-triyodo-fenil]-propiónico

25. Este compuesto se prepara conforme al método descrito en el ejemplo 12 por reacción de 24,8 g de ácido α -fenil- β -(3-amino-2,4,6-triyodo-fenil)-propiónico en 100 ml de dioxano con 7,9 g de β -cloroetoxi-acetil cloruro a 90°C, seguida de la ciclización del ácido α -fenil- β -[3-(β -cloroetoxi-acetil)-amino-2,4,6-triyodo-fenil]-propiónico obtenido (24,8 g; punto de fusión: 98 a 100°C) dejándolo reposar en lejía de potasa acuosa (8 g de KOH al 85% en 100 ml de agua).



El Acido α -Fenil- β -[3-morfolinon-3'-il-4')-2,4,6-triyodo-fenil]-propiónico obtenido después de la acidificación y cristalización en un poco de acetato de etilo hirviendo funde a 205 hasta 208°C.

5. Rendimiento: 16 g, que equivalen al 57 % del teórico.

Análisis: calculado para $C_{19}H_{16}J_3NO_4$

peso equivalente: calc.: 703,6; hall.: 705

C: calc.: 32,45%; hall.: 32,36 %

J: calc.: 54,15%; hall.: 53,95%.

10. Cromatograma de capa delgada: agente : gel de sílice GF 254 Merck

agente flu-
yente: cloroformo/ácido acético
glacial = 19/1.

R_F = 0,42

15. Solubilidades: insoluble en agua, poco soluble en metanol y etanol, fríos, soluble en cloroformo y en metanol y etanol en ebullición.

Salas: solubilidades en agua a 20°C:

sal sódica : 100 g/100 ml solución

20. sal de N-metilglucamina : 100 g/100 ml solución.

Ejemplo 14

Acido α -[3-(N-butirolactamil)-2,4,6-triyodo-fenilo]-fenilacético

Este compuesto se prepara análogamente al método descrito en el ejemplo 11 por reacción de 18,6 g de ácido α -(3-amino-2,4,6-triyodo-fenilo)-fenilacético en 30 ml de dimetilacetamida con

25. 5,6 g de γ -clorobutirol cloruro por calentamiento durante 3



horas hasta 90°C, seguida de la ciclización del ácido α -[3-(7-clorobutirolamino)-2,4,6-triyodo-feniloxi]-7-fenilacético obtenido (22,5 g; punto fusión: 80 a 85°C) por reposo en 80 ml de solución acuosa de hidróxido potásico 1,7 N.

5. El ácido α -[3-(N-butirolactamil)-2,4,6-triyodo-feniloxi]-7-fenilacético obtenido después de la acidificación y cristalización con poca acetona en ebullición, funde a 194 hasta 196°C.

Rendimiento: 12,5 g, equivalentes al 60 % del teórico.

10. Análisis : calculado para $C_{18}H_{14}J_3NO_4$

C: calc.: 31,37 %; hall.: 31,30 %

J: calc.: 55,26 %; hall.: 55,21 %.

Cromatograma de capa delgada: agente: gel de sílice GF 254 Merck

Agente influyente: cloroformo/

15.

ácido acético
glacial = 19/1.

R_F

= 0,30

Solubilidades: el ácido libre es insoluble en agua, cloroformo y aceite de sésamo, muy poco soluble en metanol y etanol frío y soluble en metanol y etanol hirviendo.

20.

Sales: solubilidades en agua a 20°C:

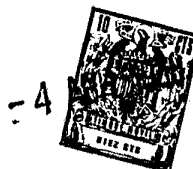
sal sódica : ~100 g/100 ml solución

sal de N-metilglu
camina: : ~100 g/100 ml solución

Ejemplo 15

25.

Acido α -[3-(N- δ -valerolactamil)-2,4,6-triyodo-feniloxi]-7-fenilacético



Este compuesto se obtiene por el método descrito en los anteriores ejemplos 11 y 14, de 12,4 g de ácido α -(3-amino-2,4,6-triyodo-feniloxi)-fenilacético en 25 ml de dimetila cetamida con 5 g de δ -bromo-valeroil cloruro, y ciclización subsiguiente del ácido α - β -(δ -bromovaleroilamino)-2,4,6-triyodo-feniloxi- γ -fenilacético (15,1 g; punto de fusión: 80 a 90°C) obtenido en lejía de potasa acuosa (5,5 g KOH al 85 % en 60 ml de agua.).

10. El ácido α - β -(N- δ -valerolactamil)-2,4,6-triyodo-feniloxi- γ -fenilacético obtenido después de la acidificación de la solución reaccionante diluida con agua, funde a 200 hasta 201°C después de calentar con un poco acetona.

Rendimiento: 9,5 g, equivalentes al 65% del teórico.

Análisis: calculado para $C_{19}H_{16}J_3NO_4$

15. peso equivalente: calc.: 703,05; hall.: 705
 C: calc.: 32,46%; hall.: 32,51%
 J: calc.: 54,15%; hall.: 53,85%.

Cromatograma de capa delgada: agente : gel de sílice GF 254 Merck

20. agente flu yente: cloroformo/ácido acético glacial = 19/1.
 R_F = 0,49

Solubilidades: el ácido libre es insoluble en agua y aceite de sésamo, muy poco soluble incluso en cloroformo etanol y metanol hirviendo.

25. Sales: solubilidades en agua a 20°C:
 sal sódica : ~ 100 g/100 ml solución
 sal de N-metil clucamina : ~ 100 g/100 ml solución



Ejemplo 16

Acido α -fenil- β - γ -(N-butirolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil-propiónico

- Este compuesto se prepara análogamente al método descrito en el ejemplo 12 por reacción de 12,4 g de ácido α -fenil- β -(3-amino-2,4,6-triyodo-fenil)-propiónico en 60 ml de dioxano con 3,5 g de γ -clorobutirol cloruro a 90°C, seguida de la ciclización del ácido α -fenil- β - γ -(γ -cloro-butirol)-amino-2,4,6-triyodo-fenil-propiónico obtenido 14,3 g; punto fusión (en bruto): 105 a 115°C; R_F (AcOH/H₂O = 5:95) = 0,66 por reposo en lejía de potasa acuosa (4 g, KOH al 85% en 30 ml de agua).

- Después del aislamiento del producto por acidificación de la purificación por disolución y precipitación con ácido clorhídrico a partir de una lejía de álcalis acuosa, y de la recristalización a partir de poco etanol, se obtienen 7 g (68 % del teórico) de ácido α -fenil- β - γ -(N-butirolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil-propiónico del punto de fusión de 232°C.

Análisis: calculado para C₁₉H₁₆J₃NO₃

peso equivalente: calc.: 687,06; hall: 683

20. C: calc.: 33,21%; hall.: 33,20%

J: calc.: 55,42%; hall.: 55,40%.

Cromatograma de capa delgada : agente : gel de sílice GF 254 Merck

25 agente fluyente : cloroformo/ácido acético glacial = 19/1.

R_F = 0,49

Solubilidades: insoluble en agua y aceite de sésamo, poco soluble en cloroformo, etanol y metanol fríos y en bencol, soluble en cloroformo, etanol y metanol hirviendo.

x



Sales: solubilidades en agua a 20°C:

sal sódica : 100 g/100 ml solución

sal de N-metilglu
camina: 40 g/100 ml solución

EJEMPLOS DE CONFORMACION

5. Los nuevos compuestos anteriormente descritos pueden emplearse para su administración, juntamente con cualquier sustancia de soporte apropiada, sobre todo en forma de tabletas, granulados, cápsulas, grageas, gránulos, enemas, suspensiones o soluciones. En general suele darse preferencia los preparados orales.

10. Se pueden emplear tanto los ácidos libres como sus sales metálicas y aminosales.

15. En los siguientes ejemplos se describe la preparación de algunas sales típicas y de varias formas de administración características.

EJEMPLO 1

Sales sódicas de N-derivados heterocíclicos de ácidos β -amino-2,4,6-triyodo-fenil- y feniloxi7-alcánicos

20. Se preparan las mismas disolviendo cada vez 0,25 moles del ácido libre - véase ejemplos - en unos 300-400 ml de metanol hirviendo y mezclándolos con una solución de 5,75 g de sodio en 100 ml de etanol.

25. Se forma así corrientemente una solución clara de la que, raspando con una varilla de vidrio o por inoculación, se provoca la cristalización de la sal sódica formada.



En algunos casos, la cristalización no tiene lugar hasta después de la concentración o evaporación de la solución alcohólica en vacío.

EJEMPLO 2

5. Sales de N-metilglucamina de N-derivados heterocíclicos de ácidos β -amino-2,4,6-triyodo-fenil- y feniloxi-alcánicos
-

0,25 moles del ácido libre se mezclan con 48,8 g de N-metilglucamina y se pasan a solución añadiendo muy poco agua. Las soluciones claras se mezclan con unos 1000 a 1500 ml de etanol. Raspando con una varilla de vidrio o por inoculación se promueve la cristalización de las sales formadas. Luego se las filtra a la trompa y se secan.

10. En algunos casos hay que concentrar a sequedad la solución de la sal.
15. Las sales de N-metilglucamina de los presentes compuestos son por lo regular muy solubles en agua.

Las sales de los N-derivados heterocíclicos de ácidos β -amino-2,4,6-triyodo-fenil- y feniloxi-alcánicos, sobre todo sus sales sódicas y de N-metilglucamina, son de ordinario muy solubles en agua.

20.

EJEMPLO 3

Tabletas

25: 5 kg de ácido α -etil- β - β - β -(N-butirolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil propiónico se trabajan en una amasadora con 2 litros de engrudo de almidón que contiene 100 g de almidón de maíz. Cuando la masa húmeda está pegajosa se la mezcla con un poco de almidón seco. Luego se la pasa por una máquina granuladora y se la seca en vacío. El granulado terminado se mezcla des-



pués con 0,5 kg de almidón de maiz y 25 g de estearato magnésico y se le comprime en forma de tabletas con un contenido de sustancia activa de 500 mg.

5. De modo muy parecido puede prepararse también en tabletas el ácido α -fenil- β - γ -(butirolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil- γ -propiónico.

EJEMPLO 4

Tabletas

10. 5 kg de sal sódica de ácido α -etil- β - γ -(N-butirolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil- γ -propiónico y 0,75 kg de azúcar molido (sacarosa) se revuelven y mezclan con 0,75 kg de almidón de maíz. La mezcla se humedece con 1000 ml de alcohol acuoso al 50% y luego se granula en la máquina. El granulado se seca, se tamiza se revuelve con 0,65 kg de almidón de maíz, 0,05 kg de talco y 0,05 kg de estearato magnésico y se comprime en 10.000 tabletas.

15. De modo igual o parecido se puede hacer con la sal de N-metilglucamina del ácido α -etil- β - γ -(N-butirolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil- γ propiónico, o con la sal sódica del ácido α - γ -(morfolinon-3'-il-4')-2,4,6-triyodo-fenoxi- γ -fenilacético.

EJEMPLO 5

Grageas

25. Los granulados obtenidos según se explica en los ejemplos 3 y 4, después de incorporar jarabe simple en una proporción del 25% de su propio peso, se gragean en la caldera de hacer grageas y a continuación se lavan.



EJEMPLO 6

Cápsulas .

750 g de ácido α -etil- β - γ -(N-butirolactamil)-2,4,6-triyodo-fenil γ -propiónico se revuelven con 600 g de aceite de sésamo y 100 g de lecitina vegetal hasta formar una pasta, la cual se envasa en 1000 cápsulas blandas de gelatina.

5.

EJEMPLO 7

Granulado efervescente

Composición de una dosis:

- 4 g de ácido α -etil- β - γ -(morfolinon-3'-il-4')-2,4,6-triyodo-fenil γ -propiónico,
10. 2 g de ácido tartárico,
0,014 g de polioxiestearato,
0,014 g de laurilsulfonato sódico
3 g de azúcar en polvo
2,5 g de bicarbonato sódico

15. Las sustancias señaladas se pesan en la relación de mezcla indicada, se humedecen con alcohol y se granulan del modo acostumbrado, no debiéndose emplear, naturalmente, nada de agua.

EJEMPLO 8

Enemas para uso en pediatría

20. 2 g de sal sódica de ácido α - γ -(morfolinon-3'-il-4')-2,4,6-triyodo-fenil γ -butírico,
50 g de solución de cloruro sódico (al 0,05 %)



La sal sódica del ácido α -[3-(morfolinon-3'-il-4')-2,4,6-triyodo-fenil]-butírico se disuelve en la cantidad indicada de solución de cloruro sódico esterilizada. La solución está entonces a punto de uso.

5. En lugar de la sal sódica, en el preparado citado más arriba puede emplearse también la sal de N-metilglucamina o la sal de colina del mismo ácido.

Del mismo modo se puede utilizar también la sal sódica o sal de N-metilglucamina del ácido 3-N-butirolactamil-2,4,6-

10. triyodo-fenil-acético.

Los compuestos de los ejemplos de sustancias núm. 1 a 16 que se citan sólo aisladamente en los anteriores ejemplos de conformación, pueden ser transformados generalmente de forma análoga en las formas de administración apropiadas farmacéuticamente.

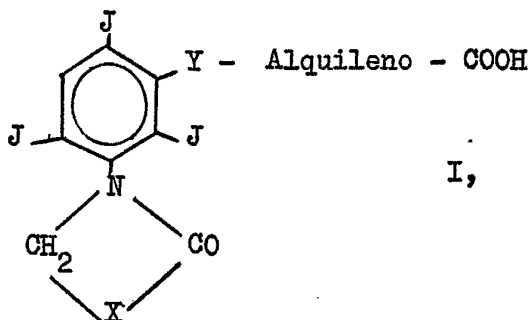
- 15.

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

20. 1.- Procedimiento de preparación de nuevos medios de contraste radiológico, caracterizado porque los nuevos N-derivados heterocíclicos de ácidos (3-amino-2,4,6-triyodo-fenil- ó feniloxi)-alcánicos de la fórmula general

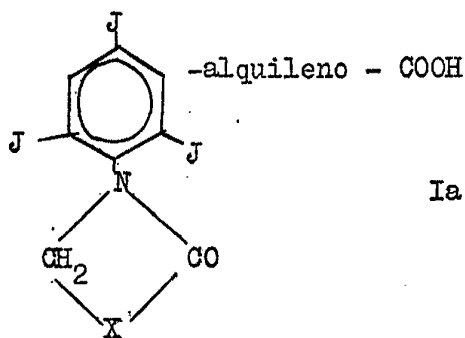
- 25.





en la que Y significa un enlace químico simple o un átomo de oxígeno, alquileno un resto alquileno recto o ramificado, en el que un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un resto fenilo, y X un radical alquileno bivalente con 2 a 4 átomos de carbono, el cual puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno, se sintetizan para lo cual se cicliza por tratamiento con álcalis

10. un ácido (3-acilamino-2,4,6-triyodo-fenil)-alcánico, ó un ácido (3-acilamino-2,4,6-triyodo-feniloxi)-alcánico de la fórmula general



15. en la que Y, alquileno, y X tienen el significado ya definido más arriba y Z representa el resto reactivo de un ácido fuerte, o bien sus sales.

y luego, por adición de uno o varios ingredientes, se transforman los compuestos obtenidos en una forma de preparado admisible farmacéuticamente y adecuada para su uso como medio de contraste radiológico.

20. 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1 caracterizado porque como resto reactivo Z se emplea un radical halogenado, cloro, bromo o yodo, un resto de sulfato o de sulfonato.



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

Madrid, L 4 ABR. 1968

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
P.P.