

366459



MEMORIA DESCRIPTIVA

de una Patente de Invención a nombre de:

BRACCO INDUSTRIA CHIMICA Societa per Azioni, de nacionalidad italiana, domiciliada en 50, Via E. Folli, Milán (Italia)

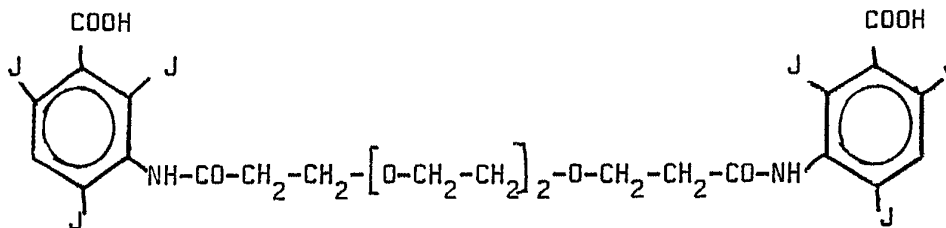
SECTION TECNICA
ASOCIACION I. A. G.
H-05
G

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA 4,7,10-TRIOXATRIDECAN-1,13-DIOIL-BIS-(3-CARBOXI-2,4,6-TRIYODO-ANILIDA), - APROPIADA PARA LA UTILIZACION EN CALIDAD DE AGENTE DE CONTRASTE DE RAYOS X".

-----ooo000ooo-----

El presente invento concierne a la preparación de la nueva 4,7,10-trioxatridecan-1,13-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida) apropiada para utilizarse como agente de contraste de rayos X, de la fórmula

5



asi como sus sales metálicas y amónicas solubles en agua, atoxicas.

10

Estos compuestos deben ser utilizados preferiblemente en calidad de agentes de contraste para la bilis parenterales.

25 APR 1966



Los agentes de contraste para la bilis que han de ser administrados oralmente - por lo que son conocidos hasta ahora - tienen la desventaja de que solo varias horas después de su administración permiten imágenes de contraste de los órganos biliares. En este caso, además, la calidad de la imagen es dependiente de diferentes circunstancias externas y por lo tanto frecuentemente es algo insegura o dudosa.

Los agentes de contraste para la bilis que han de ser administrados intravenosamente hasta ahora conocidos, por el contrario, son concentrados solo de manera insuficiente en la bilis. Una porción aproximadamente igual de la sustancia administrada pasa a la orina.

El agente de colecistografía parenteral utilizado hasta ahora con la mayor frecuencia conduce además en ocasiones de nuevo a complicaciones que acaban letalmente (La Radiología Médica, Volumen LII, Julio 1966, páginas 626 - 657).

Por lo tanto existe una necesidad de un agente de contraste para la bilis, que después de administración intravenosa se concentre de manera especialmente específica en la bilis, muestra un paso a la orina solamente moderado, y sea bien compatible o tolerable.

Se ha encontrado ahora de manera sorprendente que la 4,7,10-trioxatridecan-1,13-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida) muestra estas propiedades específicas, necesarias para un agente de contraste para la bilis parenteral.

Las siguientes tablas I y II muestran las proporciones cuantitativamente, en comparación con las dos sustancias B y C anteriormente conocidas, ya utilizadas en la práctica en agentes de cole-



1969

cistografía parenterales. Los datos fueron determinados siempre según métodos idénticos y bajo condiciones externas idénticas.

A: 4,7,10-trioxatridecan-1,13-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida).

5 B: Adipinoil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida) [yodipamida]

C: Diglicoloil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida) [Acidum ioglycamicum]

T A B L A I

10

<u>Compuesto</u>	<u>Toxicidad</u> DL ₅₀ mg/kg de ratón vía intra- venosa.	<u>Segregación del agente de con- traste en % de la administra- ción intravenosa de 100 mg/kg en conejos después de 3 horas.</u>		<u>Proporción de segre- gación</u> Bilis/orina
		Bilis	Orina	
A	4;350	62	20	3,1
B	2;380	37	38	0,98
C	3;750	30	41	0,73

15



T A B L A II

Compuesto	<u>Colecistografía</u>							
	Indice colecistográfico según Hoppe (x) Valores desde 0 hasta 4 como máximo en perro (1), en gato (2) después de administración de a) 100 mg de sustancia de ensayo/kg intravenosamente b) 165,6 mg de yodo combinado orgánicamente/kg intravenosamente c) 165,6 mg de yodo/kg por perfusión (4 horas) intravenosamente							
		1 h.	2 h.	4 h.	5 h.	6 h.	8 h.	24 h.
A	1/a	2	2	2,5		2,5	2	1,5
	2/a	2	3	3,5		4	4	
	1/b	2,5	3	3		3,5	3,5	2
	1/c			3,25	3,5	4	3,75	2,5
C	1/a	0,5	1	1		1	1,2	0,5
	2/a	0,5	0,7	1,2		2	2,5	

Los datos de las Tablas I y II muestran el importante progreso del compuesto A con relación a los compuestos antes conocidos de constitución similar, en lo que se refiere a la tolerancia, al paso a la bilis, y a la densidad de sombra.

La 4,7,10-trioxatridecan-1,13-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6,-triyodo anilida) es aplicada predominantemente en forma de sus soluciones de sales metálicas y/o amónicas concentradas, acuosas atoxicas.

(x) Indice colecistográfico según Hoppe: véase Margolin y otros, J. American Pharmaceutical Association 42 (1953), páginas 476-481.



En calidad de sales metálicas se consideran preferiblemente:
las sales de sodio y/o de litio; en calidad de sales amónicas pre-
feriblemente sales de alcanolamina, tales como por ejemplo las sa-
les de N-metilglucamina, dietanolamina o morfolina y otras muchas
5 más. Se pueden utilizar también mezclas de estas sales.

Además de al nuevo agente de contraste de rayos X y a su utili-
zación, el presente invento concierne también a su preparación.
Este está caracterizado porque se sintetiza la nueva 4,7,10-trioxatri-
decan-1,13-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida), haciendo
10 reaccionar aproximadamente 2 moles de ácido 3-amino-2,4,6-triyodo-
benzoico con aproximadamente 1 mol de un derivado reactivo del áci-
do 4,7,10-trioxatridecan-1,13-di-carboxílico, y transformando a
continuación el compuesto obtenido a una forma farmacéuticamente
aceptable apropiada para la utilización en calidad de agente de
15 contraste de rayos X parenteral, por ejemplo por formación de sal
y mezclado con uno o varios ingredientes.

En calidad de derivado reactivo del ácido 4,7,10-trioxatride-
can-1,13-di-carboxílico se utiliza en la reacción según el invento
preferiblemente un halogenuro de ácido del mismo, especialmente
20 su cloruro de ácido de la fórmula $(Cl-CO-CH_2-CH_2-\overline{O}-CH_2-CH_2-)_2-O-$
 $CH_2-CH_2-CO-Cl$) o un anhídrido mixto de éste.

En calidad de anhídrido mixto del ácido 4,7,10-trioxatride-
can-1,13-dicarboxílico se consideran: sus anhídridos con ácidos
fosfóricos (por ejemplo un difosfito de 4,7,10-trioxatridecan-1,13-
25 dioilo), con ácido nítrico, con ácidos carboxílicos o con semiés-
teres de ácido carbónico.

La reacción se realiza dentro de un margen de temperatura por
encima de 20°C y por debajo de 250°C.

Sobre la preparación y las propiedades del nuevo compuesto A
30 que suministra sombra o contraste, orienta el siguiente ejemplo.

25



4,7,10-trioxatridecan-1,13-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida)

93,6 g de ácido 3-amino-2,4,6-triyodo-benzoico (0,18 moles) en 150 ml de dimetilacetamida son mezclados con 30 g (0,10 moles) de dicloruro de ácido 4,7,10-trioxatridecan-1,13-dicarboxílico, y se agita durante 3 horas a 95-100°C.

La mezcla de reacción es introducida con agitación en 200 ml de agua. El producto separado, después de separar por decantación el agua, es disuelto en 50 ml de hidróxido de sodio al 18% y 950 ml de agua, es decolorado con NaHSO₃ y es añadido gota a gota a 2000 ml de agua, que contienen 30 ml de ácido clorhídrico al 36%.

El precipitado resultante - 79 g; P. de f. 105-117°C - contiene como impureza todavía una pequeña cantidad de ácido 3-amino-2,4,6-triyodo-benzoico. Es disuelto en 200 ml de agua, que contienen 20 ml de hidróxido de amonio al 30%.

La sal de amonio del ácido 3-amino-2,4,6-triyodo-benzoico se separa de manera casi total a 5°C en el transcurso de 2 horas y después de esto es separada por filtración.

El filtrado es saturado con cloruro de amonio y es mantenido durante 3 días a 5°C, separándose la sal de amonio de 4,7,10-trioxatridecan-1,13-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida).

Esta es separada por filtración, es disuelta en 300 ml de agua de nueva aportación, es decolorada con carbón activo y es introducida gota a gota en 1000 ml de agua que contiene 5 ml de ácido clorhídrico al 36%. El producto precipita.

Punto de fusión: 133°C sinterización/155°C fusión

Análisis: Calculado para C₂₄H₂₂I₆N₂O₉

Peso equivalente: calc: 622; enc: 620



C: calc: 23,17%; enc: 23,12%

I: calc: 61,22%; enc: 61,38%

Cromatograma en
capa delgada:

5

sobre gel de sílice, con mezcla de cloroformo
y ácido acético glacial = 19 : 1. $R_f = 0,66$

Solubilidades:

Insoluble en agua, poco soluble en cloroformo,
fácilmente soluble en alcoholes inferiores.

Sales:

Solubilidades en agua a 20°C:

Sal de sodio: aproximadamente 100% (g/v)

10

Sal de N-metilglucamina: 100% (g/v)

El dicloruro de ácido 4,7,10-trioxatridecan-1,13-dicarboxílico
utilizado como producto intermedio, es preparado de la siguiente ma-
nera:

15 72,2 g (0,29 moles) de ácido 4,7,10-trioxatridecan-1,13-dicar-
boxílico [I.N. Nazarov Zhur. Obschchen-Khim. 24, 329-337 (1954)]
son mezclados cuidadosamente con 120 ml de cloruro de tionilo. Bajo
calentamiento e intenso desprendimiento de gases se forma el deseado
nuevo dicloruro de ácido dicarboxílico. Se sigue calentando durante
1 hora a 40-50°C, se filtra la solución de reacción y se separa por
20 evaporación el cloruro de tionilo en exceso.

Residuo de evaporación: 83,2 g de dicloruro de ácido 4,7,10-trioxá-
tridecan-1,13-dicarboxílico.

Peso equivalente:

$AgNO_3$: calc: 143,57; enc: 144,8

$NaOH$: calc: 71,79; enc: 72,5



EJEMPLOS DE FORMULACIONES

El nuevo compuesto más arriba descrito es transformado correspondientemente a su utilización preferida en calidad de agente de contraste para la bilis parenteral, generalmente para formar soluciones de sal susceptibles de ser inyectadas o infundidas.

Para esto son especialmente apropiadas soluciones acuosas de sales de alcanolamina del ácido citado en el Ejemplo precedente, eventualmente con un contenido de la correspondiente sal de sodio o de litio, conteniendo estas soluciones usualmente aproximadamente 140 a 380 mg de yodo/ml.

E j e m p l o 1

- | | | | |
|----|--|--|---------------|
| a. | 4,7,10-trioxatridecan-1,13-dioil-bis-(3-carboxi-
2,4,6-triyodo-anilida) | (1244) | 491 g |
| b. | N-metilglucamina | | 117,1 g |
| 15 | c. | Hidróxido de sodio | 7,6 g |
| | d. | Sal disódica del ácido etilenodiamino-N,N'-tetra-
acético | 0,1 g |
| | e. | Agua (bidestilada) | hasta 1000 ml |

La solución de sal es preparada de acuerdo con la anterior receta, es ajustada a pH $7,1 \pm 0,2$, es filtrada finamente, es cargada en ampollas de 10 y 20 ml y es esterilizada.

Contenido de yodo: 300 mg/ml.



E j e m p l o 2

a.	4,7,10-trioxatridecan-1,13-dioil-bis-(3-carboxi- 2,4,6-triyodo-anilida)	(1244)	245,5	g
b.	N-metilglucamina		39	g
c.	Hidróxido de sodio		7,78	g
5	d.	Sal disódica del ácido etilenodiamino-N,N'-tetra- acético	0,1	g
	e.	Agua (bidestilada)	hasta 1000	ml

La solución de sal es preparada de acuerdo con la receta anterior, es ajustada a pH $7,1 \pm 0,2$, es filtrada finamente, es cargada en frascos de 100 ml, y es esterilizada.

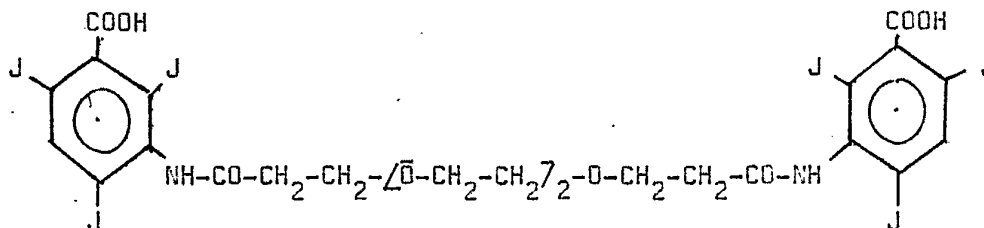
Contenido de yodo: 150 mg/ml.

-----N O T A-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la preparación de la 4,7,10-trioxatridecan-1,13-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida), apropiada para la utilización en calidad de agente de contraste de rayos X, de la fórmula

25 ABR 1969



5 asi como sus sales metálicas y amínicas solubles en agua, atóxicas, caracterizado porque se hace reaccionar ácido 3-amino-2,4,6-triyodo- benzoico con un derivado reactivo del ácido 4,7,10-trioxatridecan- 1,13-dicarboxílico, se aísla el producto y se transforma en una de sus sales metálicas o amínicas atóxicas.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de derivado reactivo del ácido 4,7,10-trioxatri- decan-1,13-dicarboxílico se utiliza preferiblemente su halogenuro de ácido, especialmente su cloruro de ácido, o un anhídrido mixto del mismo.

15 3.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracte- rizado porque se realiza la reacción dentro de un margen de tempe- raturas por encima de 20°C y por debajo de 250°C.

4.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA 4,7,10-TRIOXATRI- DECAN-1,13-DIOIL-BIS-(3-CARBOXI-2,4,6-TRIIYODO-ANILIDA), APROPIADA PARA LA UTILIZACION EN CALIDAD DE AGENTE DE CONTRASTE DE RAYOS X.

20 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Des- criptiva, que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 ABR. 1969

CARLOS FERRAZ ANGELAS
P.R.