

P.- 45.103

25.95-083
N-Contrast 1/2

Memoria descriptiva

STACION TECNICA 26
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE C 07 A 61
SUBCLASE C K



381202

381202

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de NYEGAARD & CO. A/S

entidad / ~~de nacionalidad~~ noruega

con domicilio en Nycoveien 2, Oslo, Noruega

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AGENTES
DE CONTRASTE DE RAYOS X" (Clase Internacional
C07c A61k)

Prioridad: Gran Bretaña el 27 de Junio de 1.969 Nº 32699/69
provisional y 9 de Febrero de 1.970 Nº 6130/70
provisional.

25.6.70



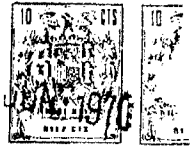
P - 45.103
2595-083
N-Contrast 1/2

Este invento se refiere a nuevos agentes de contraste para rayos X yodados.

5 En la visualización por rayos X de regiones relativamente extensas del cuerpo humano, por ejemplo el sistema cardiovascular o el espacio que contiene el fluido cerebrospinal, se han de inyectar grandes cantidades de agente de contraste de rayos X en elevada concentración, para proporcionar suficiente opacidad en la región implicada. Consiguientemente, la toxicidad del agente de contraste a elevadas concentraciones tiene gran importancia. En la visualización del sistema cardiovascular se han propuesto un gran número de compuestos en calidad de agentes de contraste y, aunque muchos han sido utilizados satisfactoriamente, su toxicidad, aunque frecuentemente muy pequeña, da lugar a algunos efectos secundarios indeseables. En la visualización del espacio que contiene el fluido cerebrospinal, los compuestos muy concentrados utilizados en la visualización cardiovascular son frecuentemente excesivamente tóxicos, tal como se explica más abajo.

20 El agente de contraste ideal para el espacio subaracnoideal no ha sido encontrado todavía. Se han propuesto gases y aceites, pero tienen muchas desventajas. El yodometanosulfonato soluble en agua es el principal agente de contraste convencional para esta zona, teniendo elevada opacidad y siendo al mismo tiempo absorbido con bastante rapidez.

38 1202



Sin embargo, esta sustancia está muy lejos de ser ideal; para la visualización de diversas zonas del espacio subaracnoideal es utilizado comúnmente para radiculografía pero es necesaria la aplicación simultánea de un anestésico y es demasiado tóxica para cisternografía, ventriculografía y mielografía cervical o torácica.

Tal como se ha indicado arriba, los compuestos yodados que se utilizan normalmente en el sistema cardiovascular se escogen usualmente por su elevada solubilidad en agua; son normales solubilidades del orden de 100 g/100 ml. Con el fin de ganar en solubilidad en agua, se han seleccionado usualmente compuestos que llevan un grupo ácido, por ejemplo un grupo de ácido carboxílico o de ácido sulfónico, ya que sus sales de metal alcalino y ciertas sales de amina son, frecuentemente, extremadamente solubles en agua y, aunque varios agentes de contraste comercialmente utilizados de este tipo exhiben intravenosamente niveles de toxicidad extremadamente bajos, su utilización en elevadas concentraciones se ha encontrado que conduce a efectos secundarios indeseables cuando son depositados en el fluido cerebrospinal. Además de efectos tóxicos debidos a los iones, se ha comprobado que estos efectos secundarios son debidos, en parte, al desequilibrio osmótico creado por inyección de concentraciones muy grandes de material disuelto dentro de los fluidos corporales.



La osmolalidad de una solución de un compuesto químico es, normalmente, de modo aproximado, directamente proporcional a la suma de las concentraciones de las diferentes especies moleculares o iónicas que están presentes.

5 Una sal soluble en agua, por ejemplo la sal sódica de un ácido yodado, estará normalmente casi completamente ionizada y la osmolalidad será proporcional a la concentración tanto del anión como del catión. La concentración total de la especie iónica será por lo tanto aproximadamente el do-

10 ble de la de la sal considerada como una única especie no ionizada. En contraste, la osmolalidad de un compuesto no iónico, es decir un compuesto que está sustancialmente no ionizado en solución acuosa, se espera que sea aproximadamente proporcional simplemente a la molaridad del compuesto presente, es decir aproximadamente la mitad del valor pa-

15 ra un compuesto iónico análogo que tiene dos especies iónicas.

En efecto, las investigaciones de la firma solicitante en cuanto a la osmolalidad han mostrado que el grupo de compuestos no iónicos de acuerdo con el invento, definido de modo más preciso abajo, muestran valores de osmolalidad considerablemente inferiores a los que se esperan sobre la base arriba citada.

20

Se ha ensayado ahora un cierto número de compuestos yodados no iónicos y se ha comprobado que, en el campo

25

25 Jul



particularmente sensible de la visualización cerebroespinal, la toxicidad de sus soluciones acuosas concentradas es en general muy significativamente inferior a la de los mejores compuestos iónicos propuestos para utilizarse en esta aplicación, y en general es menor que la de las soluciones de los correspondientes compuestos iónicos.

Además, muchos de los compuestos exhiben toxicidades intravenosas marcadamente menores que las de los mejores agentes de contraste vasculares comerciales y por lo tanto son adicionalmente valiosos en la visualización cardiovascular.

Los estudios de la firma solicitante han conducido además a la conclusión de que el compuesto yodado deberá ser un alcohol que lleve al menos un grupo de amida secundaria o terciaria unido por el átomo de nitrógeno. Además, la molécula deberá poseer al menos dos grupos hidroxilo.

Por lo tanto, de acuerdo con el presente invento, se crean, en calidad de agentes de contraste de rayos X, alcoholes no iónicos que llevan al menos un grupo amida secundaria o terciaria unido por el átomo de nitrógeno y que tiene al menos dos grupos hidroxilo y al menos un átomo de yodo en la molécula.

El grupo amida secundaria o terciaria unido por el átomo de nitrógeno en los nuevos agentes de contraste de

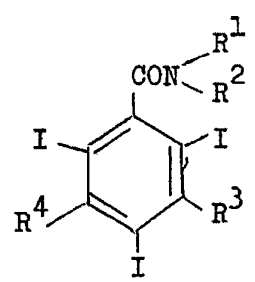
25 JUL



rayos X puede derivarse, por ejemplo, de un ácido carboxílico o sulfónico alifático, aralifático o aromático. Así, por ejemplo, una clase de compuestos de acuerdo con el invento son las N-hidroxiálcohol yodoalcano sulfonemidas que tienen al menos dos grupos hidroxilo, por ejemplo derivados de mono- o di-yodometanosulfonilo de aminoalcanoles tales como mono- o di-alcanolaminas, por ejemplo dietanolamina o amino azúcares o aminoalcoholes de azúcares tales como glucosamina, glucamina o N-metilglucamina. Los aminoalcanoles contienen preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono en los grupos alcohol.

Otra clase más incluyen los tri- y tetra-yodobencenos no iónicos que llevan sustituyentes carbamilo, acilamino y/o acilamino-metilo y que tienen al menos dos grupos hidroxilo en la molécula y al menos un grupo N-hidroxiálcohol. Los átomos de yodo pueden estar en cualesquiera posiciones, preferiblemente en las posiciones 2, 4 y 6.

Una clase particularmente preferida de agentes de contraste de rayos X no iónicos posee la fórmula general



I

381202

5 en que R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o grupos alcoholo, hidroxialcoholo o aciloxialcoholo y R^3 y R^4 , que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno; grupos acilamino de la fórmula NR^5Ac , en que R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, hidroxialcoholo o aciloxialcoholo o un grupo acilo y Ac es un grupo acilo; grupos acilaminometilo de la fórmula CH_2NR^5Ac , en que R^5 y Ac tienen los significados anteriores; o grupos carbamoilo de la fórmula $CONR^6R^7$, en que R^6 y R^7 son átomos de hidrógeno o grupos alcoholo, hidroxialcoholo o aciloxialcoholo; habiendo al menos un grupo N-hidroxialcoholo y al menos dos grupos hidroxilo en la molécula.

15 Cuando los compuestos del invento llevan grupos carbamoilo, estos son preferiblemente grupos mono- o di-alcoholo- y/o -hidroxialcoholo-carbamoilo, que tienen ventajosamente 1 a 6 átomos de carbono en la porción alcohólica. Grupos acilamino que son preferidos incluyen grupos acilamino alifáticos inferiores (ventajosamente los que tienen de 1 a 6 átomos de carbono) que pueden llevar como un N-sustituyente adicional un grupo alcoholo, hidroxialcoholo o aciloxialcoholo.

25 Los grupos hidroxialcoholo que están presentes pueden llevar un único grupo hidroxilo, como en el grupo beta-hidroxietilo, o más de un grupo hidroxilo, como en el gru

38 1202



po dihidroxipropilo o tri-(hidroximetil)-metilo o en la por-
ción polihidroxi-alcohólica de hexosaminas, pentosaminas y
aminoalcoholes de azúcares, tales como glucosamina o amina
o glucamina por ejemplo N-metil-glucamina, 1-glucamina o
5 2-glucamina. Pueden estar presentes también otros sustitui-
yentes no iónicos, por ejemplo el grupo aldehído presente
en la glucosamina o uno o más grupos aciloxi.

Los grupos alcohol, hidroxialcohol y acilo ali-
fáticos que están presentes contienen preferiblemente 1 a
10 6 átomos de carbono. Por lo tanto, grupos alcohol preferi-
dos incluyen grupos metilo, etilo, propilo, butilo y hexi-
lo; se prefiere el grupo metilo y frecuentemente un susti-
tuyente N-metilo acrecienta la solubilidad en agua.

El grupo acilo Ac puede derivarse, por ejemplo,
15 de un ácido carboxílico o de un ácido sulfónico.

Grupos acilo preferidos derivados de ácidos car-
boxílicos, que pueden estar unidos con el átomo de oxígeno
o con el átomo de nitrógeno, incluyen grupos acetilo, pro-
pionilo y butirilo, siendo máximamente preferido el grupo
20 acetilo. Grupos acilo preferidos derivados de ácidos sulfó-
nicos incluyen grupos alcanosulfonilo tales como el grupo
metanosulfonilo.

Los grupos alcohol, hidroxialcohol y acilo que
están presentes pueden llevar adicionalmente un grupo hi-
25 drocarbonado yodado no iónico más que puede llevar grupos

38 1202



amida adicionales y así, por ejemplo, un grupo alcoholeno, hidroxialcoholeno o diacilo derivado de un ácido dibásico puede estar unido con el átomo de nitrógeno en cualquiera de los extremos de hidrocarburos yodados idénticos que lle
5 van grupos amida.

Se enumeran abajo, en la Tabla I, un cierto número de compuestos de acuerdo con el invento que han sido preparados:

TABLA 1

- 10 1.- N-(3-N-metilacetamido-2,4,6-triyodobenzoil)-glucamina.
2.- N-(3-diacetilamino-5-N-metilacetamido-2,4,6-triyodoben
zoil)-N-metilglucamina.
3.- N-(N-metil-3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoil)-N-
-metilglucamina.
15 4.- N-[3-N-(beta-hidroxietyl)-acetamido-5-N-metilacetamido-
-2,4,6-triyodobenzoil]-N-metil-2,3-dihidroxipropilamina.
5.- N-[N,N'-di-(beta-hidroxietyl)-3,5-diacetamido-2,4,6-
-triyodobenzoil]-dietanolamina.
6.- 3-acetamido-5-N-metilcarbamoil-2,4,6-triyodobenzoil)-
20 -N-metilglucamina.
7.- N-(3-acetamido-5-acetamidometil-2,4,6-triyodobenzoil)-
-N-metilglucamina.
8.- N-(3-N-metilbutiramido-2,4,6-triyodobenzoil)-N-metil-
-glucamina.
25 9.- 3,5-bis-[N-(2,3-dihidroxipropil)-N-metilcarbamil]-
-2,4,6-triyodoacetamilida.

38 1202



- 10.- N-[3-N-(beta-hidroxietyl)-acetamido-5-N-metilacetamido-2,4,6-triyodobenzoil]-glucosamina.
- 11.- N-(N-metil-3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoil)-glucosamina.
- 5 12.- N-[N,N'-di-(beta-hidroxietyl)-3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoil]-glucosamina.
- 13.- N-(3-N-butylacetamido-2,4,6-triyodobenzoil)-N-metilglucosamina.
- 14.- N-(3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoil)-glucosamina.
- 10 15.- N-(N-metil-3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoil)-2-glucamina.
- 16.- N-(3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoil)-glucamina.
- 17.- N-(3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoil)-2-glucamina.
- 18.- 3,5-bis[N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-metilcarbamoil]-N-(2'-hidroxietyl)-2,4,6-triyodoacetanilida.
- 15 19.- N-(3-acetamido-5-N-metilcarbamoil-2,4,6-triyodobenzoil)-D-glucosamina.
- 20.- N-(3-acetamido-5-N-metilcarbamoil-2,4,6-triyodobenzoil)-D-2-glucamina.
- 20 21.- N-(3-acetamido-5-N-metilcarbamoil-2,4,6-triyodobenzoil)-D-1-glucamina.
- 22.- N-(3-N-beta-hidroxietylacetamido-5-N-metilcarbamoil-2,4,6-triyodobenzoil)-D-glucosamina.
- 25 23.- N-(3-N-beta-Hidroxietylacetamido-5-N-metilcarbamoil-2,4,6-triyodobenzoil)-D-2-glucamina.



- 24.- N-(3-N-beta-hidroxi-etilacetamido-5-N-metilcarbamoil-
-2,4,6-triyodobenzoil)-D-1-glucamina.
- 25.- N-(3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoil)-N-metil-glu-
camina.
- 5 26.- N-(2,4,6-triyodobenzoil)-N-metilglucamina.
- 27.- (a) 3,3'-(adipoil-diimino)-bis-[N-(2,4,6-triyodoben-
zoil)-dietanolamina]- y (b) el correspondiente deriva-
do de N-metil-glucamina.
- 28.- N-(yodometanosulfonil)-N-metilglucamina.
- 10 29.- N-(yodometanosulfonil)-dietanolamina.
- 30.- N-(3-acetamido-2,4,6-triyodobenzoil)-N-metilglucamina.
- 31.- N-(3-N-metilacetamido-2,4,6-triyodobenzoil)-N-metil-
glucamina.
- 32.- N-(3-N-metilacetamido-2,4,6-triyodobenzoil)-D-glucosa
15 mina.
- 33.- N-(N-metil-3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoil)-D-
-glucamina.
- 34.- N-(N-metil-3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoil)-N,N-
-di-(beta-hidroxi-etil)-amina.
- 20 35.- N-[3-N-metilacetamido-5-N-(beta-hidroxi-etil)-acetami-
do-2,4,6-triyodobenzoil]-N-metilglucamina.
- 36.- N-[3-N-metilacetamido-5-N-(beta-acetoxi-etil)-acetami-
do-2,4,6-triyodobenzoil]-N-metilglucamina.
- 25 37.- N-[3-N-metilacetamido-5-N-(beta-hidroxi-etil)-acetamido-
-2,4,6-triyodobenzoil]-etanolamina.

38 1202



- 38.- N-[3-N-metilacetamido-5-N-(beta-hidroxietyl)-acetamido-2,4,6-triyodobenzoil]-N-metiletanolamina.
- 39.- N-[3-N-metilacetamido-5-N-(beta-hidroxietyl)-acetamido-2,4,6-triyodobenzoil]-dietanolamina.
- 5 40.- N-[3-N-metilacetamido-5-N-(beta-hidroxietyl)-acetamido-2,4,6-triyodobenzoil]-N-(2,3-dihidroxiipropil)-amina.
- 41.- N-[3-N-metilacetamido-5-N-(beta-hidroxietyl)-acetamido-2,4,6-triyodobenzoil]-N-[tris-(hidroximetil)-metil]-amina.
- 10 42.- N-[3-N-metilacetamido-5-N-(2,3-dihidroxiipropil)-acetamido-2,4,6-triyodobenzoil]-N-metilglucamina.
- 43.- N-[3,5-bis-N-(beta-hidroxietyl)-acetamido-2,4,6-triyodobenzoil]-N-metilglucamina.
- 44.- N-[3,5-bis-N-(beta-hidroxietyl)-acetamido-2,4,6-triyodobenzoil]-N-metil-N-(2,3-dihidroxiipropil)-amina.
- 15 45.- N-[3,5-bis-N-(beta-hidroxietyl)-acetamido-2,4,6-triyodobenzoil]-etanolamina.
- 46.- 3,5-bis-[N-di(beta-hidroxietyl)-carbamoil]-2,4,6-triyodoacetanilida.
- 20 47.- 3,5-bis-[N-(2', 3'-dihidroxiipropil)-carbamoil]-2,4,6-triyodoacetanilida.
- 48.- N-(N-metil-3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoil)-mannosemina.

25 Tal como se ha indicado arriba, los nuevos compuestos no iónicos de acuerdo con el invento han mostrado



5 niveles de toxicidad marcadamente bajos, especialmente en ensayos intracerebrales. La Tabla 2 siguiente muestra resultados obtenidos para un cierto número de compuestos de acuerdo con el invento, comparados con agentes de contraste de rayos X previamente conocidos. Se observará que todos los nuevos compuestos enumerados son muchísimo mejores que los compuestos conocidos en el ensayo intracerebral.

11.6.70

- 13 - 381202



TABLA 2

Toxicidad intravenosa e intracerebral
en ratones

5	Compuesto número (vease ta bla 1)	<u>Intravenosa</u>		<u>Intracerebral</u>		Dosis ml/20 g de ratón
		DL ₅₀ mgI/kg	Concen tración adminis trada mgI/ml	DL ₅₀ mgI/kg	Concen tración adminis trada mgI/ml	
10	3	6000	300	>750	300	0,05
	33	14250	300	>750 >1500	300 300	0,05 0,10
15	35			>750 >2000	300 400	0,05 0,10
	4			>1000	400	0,05
	10	8250	300	>750 >1500	300 300	0,05 0,10
20	43	7500	300	>1000 >2000	400 400	0,05 0,10
	44			>750 >1500	300 300	0,05 0,10
	6	10000	300	>1500	300	0,10
25	9	13500	300	aprox. 1500	300	0,10

381202

(continúa)



TABLA 2 (continuación)

5	Compuesto número (vease ta bla 1)	<u>Intravenosa</u>		<u>Intracerebral</u>		Dosis ml/20 g de ratón
		DL ₅₀ mgI/kg	Concen tración adminis trada mgI/ml	DL ₅₀ mgI/kg	Concen tración adminis trada mgI/ml	
	11	15000	300	> 1500	300	0,10
10	12	12000	300 ^{a)}	> 1500	300	0,10
	15	15000	300 ^{b)}	> 1500	300	0,10
a) Dosis: 0,8 ml/20 g de ratón b) Dosis: 1,0 ml/20 g de ratón						
15	Acido yodometa nosulfónico			195		0,05
20	Acido N-metil- -3,5-diacetami do-2,4,6-triyo dobenzoico	6000 ^x	280	130		0,05
	Acido 5-aceta- mido-2,4,6-tri yodo-N-me- tilisofталámico	6000 ^x	280	210		0,05
25	^x Sal de N-metilglucamina.					

38 1202



La mayor parte de los compuestos eran tan inertes que no fue físicamente posible inyectar suficiente cantidad de sustancia para matar al 50% de los ratones, y en tales casos solo se puede dar un valor mínimo para el DL_{50} .

5 Un cierto número de los nuevos compuestos se distinguen por sus niveles muy elevados de solubilidad en agua. Estos se muestran en la Tabla 3 siguiente.

TABLA 3

10

Solubilidad en agua a la temperatura ambiente

Definiciones:	Alta	=	Solubilidad 50% (peso/volumen)	
	Media	=	" 20-50%	"
	Baja	=	" 20%	"

15

Compuesto nº

	1	Alta
	3	Alta
	4	Alta
	5	Alta
20	6	Alta
	7	Alta
	9	Alta
	10	Alta
	11	Alta
25	12	Alta

(continúa)



TABLA 3 (continuación)

	<u>Compuesto nº</u>		
	14	Alta	
5	15	Alta	
	25	Baja	(7,9%)
	30	Alta	
	31	Alta	
	32	Alta	
10	33	Alta	
	34	Media	(21,3%)
	35	Alta	
	36	Media	
	37	Baja	(0,40%)
15	38	Media	(25,5%)
	39	Alta	
	40	Baja	(0,26%)
	41	Baja	(0,86%)
	43	Alta	
20	44	Alta	
	45	Media	(21,4%)

Se observará además que los compuestos mostrados en la Tabla 3 que tienen 3 o más grupos hidroxilo, excepto cuando está presente un grupo amida secundaria o éster, son muy solubles en agua y son generalmente preferidos.



5 Se deberá hacer observar, sin embargo, que aunque una elevada solubilidad en agua es deseable para muchas finalidades en un agente de contraste de rayos X, esto no es esencial y pueden ser útiles compuestos que tengan muy bajos niveles de toxicidad incluso aunque sean insolubles en agua.

10 Tal como se ha indicado arriba, los compuestos de acuerdo con el invento tienen baja osmolalidad comparada con los agentes de contraste iónicos convencionales, y muchos de los compuestos muestran incluso valores de osmolalidad más bajos que lo que se hubiera podido esperar. La osmolalidad observada en cada caso se podría esperar que fuese de aproximadamente 0,8 moles/kg pero los compuestos 3, 15 33, 35, 44 y 11 identificados en la tabla I han mostrado valores de osmolalidad de 0,47, 0,48, 0,61, 0,53 y 0,48 moles/kg respectivamente a 37°C (300 mg I por ml). Los dos últimos compuestos de la Tabla 2, que son compuestos iónicos mostrados como comparación, tienen valores de osmolalidad de aproximadamente 1,6 moles/kg.

20 En general, los compuestos que son los más preferidos como agentes de contraste en el sector mielográfico incluyen los compuestos 6,9, 10, 11, 12, 15 y 33 de la Tabla I.

25 Los compuestos que son muy solubles en agua y poseen viscosidades aceptables son también útiles como agen-



tes de contraste cardiovasculares, y el compuesto 9 de la
 tabla 1 anterior es especialmente útil a este respecto, te
 niendo una viscosidad de 7,1 cP a 20°C y una concentración
 de 300 mgI/ml. Sin embargo, los compuestos preferidos arri
 5 ba enumerados en relación con el sector mielográfico son
 también muy útiles en la visualización cardiovascular, debi
 do a su tolerancia extremadamente buena.

De acuerdo con una característica adicional del
 presente invento, se crea una composición radiológica que
 10 contiene al menos un compuesto no iónico de acuerdo con el
 invento juntamente con un vehículo radiológico.

La concentración del agente de contraste de rayos
 X de acuerdo con el invento en el medio acuoso para adminis
 tración varía con el sector particular de uso. En general,
 15 se requieren concentraciones más bajas para ventriculogra
 fía que para mielografía, mientras que la radiculografía re
 quiere concentraciones todavía más bajas. Los márgenes de
 concentración y dosificación preferidos de los compuestos
 para estas tres aplicaciones son los siguientes:

	Concentración	Dosis
Radiculografía	150 - 250 mg I/ml	6 - 12 ml
Ventriculografía	250 - 350 mg I/ml	3 - 7 ml
Mielografía	350 - 450 mg I/ml	4 - 9 ml

El margen preferido de concentraciones para vi
 25 sualización cardiovascular es de 150 a 400 mg de I/ml. La

38 1202

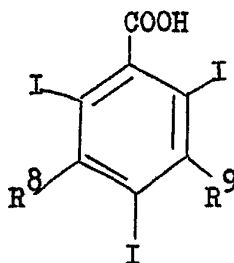


cantidad de agente de contraste a administrar es preferible
mente tal que este permanezca en el sistema sólo durante
aproximadamente 2 a 3 horas, aunque normalmente son acepta
bles periodos de permanencia tanto mayores como menores. El
5 material activo puede ser formulado por lo tanto, para vi
sualización cerebroespinal, convenientemente en viales o am
pollas que contienen 5 a 15 ml de una solución acuosa del
mismo, pero para visualización vascular se administrarán
cantidades mayores, por ejemplo de 10 a 500 ml.

10 Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento
pueden ser preparados de cualquier modo conveniente. Los si
guientes métodos tienen interés especial y constituyen ca
racterísticas adicionales del invento.

15 1) Reacción de un ácido carboxílico o sulfónico
que tiene al menos un átomo de yodo, o un derivado formador
de amida del mismo, con una amina o con amoníaco, con lo
que se produce una amida no iónica que tiene al menos un gru
po N-hidroxiálcoholo, al menos dos grupos hidroxilo y al me
nos un átomo de yodo en la molécula.

20 En particular, este método incluye la reacción de
un compuesto de la fórmula general



25 II

38 1202



(en que R^8 y R^9 , que pueden ser iguales o diferentes, tienen los significados dados arriba para R^3 y R^4 o son grupos carboxilo) o un derivado formador de amida del mismo, con un compuesto de la fórmula HNR^1R^2 (en que R^1 y R^2 tienen los significados dados arriba). El método preferido de llevar a cabo esta reacción consiste en condensar un halogenuro de ácido, por ejemplo el bromuro o más ventajosamente el cloruro, con el compuesto de fórmula NHR^1R^2 . La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte tal como un éter cíclico, por ejemplo dioxano o tetrahidrofurano, o un disolvente de amida tal como dimetilformamida o dimetilacetamida. Ventajosamente, se utiliza un ligero exceso de la amina y puede estar presente un agente fijador de ácido, por ejemplo un carbonato o bicarbonato de metal alcalino o una amina terciaria tal como trietanolamina. Sin embargo, un exceso apropiado de amina puede servir como agente fijador de ácido o, cuando es líquido, como disolvente.

Para el aislamiento de los compuestos carbamílicos, el residuo de la mezcla de reacción evaporada puede ser dispersado en agua, y el ácido de la fórmula II regenerado por hidrólisis de halogenuro de ácido puede ser disuelto por adición de álcali. Cuando se desea eliminar grupos acilo utilizados para proteger grupos hidroxilo o grupos NH durante la formación del halogenuro de ácido, el tratamiento con álcalis se puede llevar a cabo a temperatura eleva-



da, por ejemplo de 50 a 60°C. Los compuestos carbamílicos, menos solubles en agua, pueden ser separados de dichas soluciones acuosas. Cuando se consideran compuestos carbamílicos más solubles en agua, sin embargo, la separación desde sales inorgánicas, por ejemplo las formadas entre el agente fijador de ácido y el halogenuro de hidrógeno liberado, o las formadas por neutralización del halogenuro de ácido, muestra ser difícil. En tales circunstancias, el compuesto carbamílico soluble en agua puede ser aislado, por ejemplo, por extracción con fenol.

Así, el residuo de la mezcla de reacción puede ser disuelto en agua y, si es necesario, tratado con álcalis tal como se describe arriba, después de lo cual la solución es acidificada, por ejemplo por adición de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, por ejemplo a aproximadamente pH 1, y puede ser extraído con fenol. La extracción con fenol se lleva a cabo preferiblemente en un cierto número de extracciones separadas, por ejemplo 3 ó 4, y los extractos en fenol pueden ser combinados. Cada extracto en fenol es ventajosamente 1/10 a 1/5 del volumen acuoso. El fenol es preferiblemente fenol acuoso al 90%. Los extractos en fenol combinados son lavados a continuación varias veces, por ejemplo 3 a 5 veces, con agua para extraer sales inorgánicas remanentes, y se añaden aproximadamente 2 a 3 volúmenes de éter. La solución en fenol/éter es extraída a



continuación con agua, preferiblemente varias veces, por ejemplo 3 a 5 veces, utilizando 1/10 volúmenes de agua para cada extracción. La solución acuosa es lavada luego con éter para eliminar el fenol residual y es evaporada hasta sequedad para rendir el agente de contraste deseado. También es posible purificar agentes de contraste solubles en agua poniendo en contacto la solución de reacción con resinas de intercambio de iones, por ejemplo resinas de intercambio de cationes para eliminar cationes del agente fijador de ácidos, y/o resinas de intercambio de aniones para eliminar el ácido procedente del halogenuro de ácido hidrolizado.

Los productos pueden ser aislados también por extracción de la mezcla de reacción por ejemplo con éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano o dioxano.

Los halogenuros de ácido de los ácidos de fórmula II, que por sí mismos son nuevos compuestos, pueden ser preparados por reacción del ácido con un reactivo halogenante tal como cloruro o bromuro de tionilo, pentacloruro o pentabromuro de fósforo u oxiclорuro u oxibromuro de fósforo. Se puede utilizar un disolvente inerte, por ejemplo un éter cíclico tal como dioxano o tetrahidrofurano o un disolvente hidrocarbonado tal como benceno o tolueno, o un exceso del reactivo puede servir como medio de reacción. Cuando existen grupos NH y/o OH libres presentes en el ácido de



2 6 11 11 11 7 11

partida, sin embargo, estos pueden reaccionar con el agente halogenante y en dichos casos son preferiblemente protegidos. La acilación es la forma de protección más conveniente dado que tanto los grupos N-acilo como O-acilo pueden ser
5 añadidos simultáneamente por reacción con un agente acilante tal como un halogenuro o anhídrido de acilo. Los grupos acilo son preferiblemente grupos acilo alifáticos tales como grupos propionilo o, más preferiblemente, grupos acetilo. Los grupos hidroxilo en radicales de azúcar o de azúcar-
10 alcoholes pueden ser protegidos también por ejemplo por formación de cetal.

Una clase particularmente apropiada de grupos protectores son los grupos trialcohilsililo, por ejemplo el grupo trimetilsililo. Los tres grupos hidroxilo libres del
15 reactivo de hidroxil-amina pueden ser protegidos convenientemente de modo simultáneo de esta manera, por ejemplo por reacción con un halogenuro de trialcohilsililo, por ejemplo el cloruro, preferiblemente a bajas temperaturas, por ejemplo 0-20°C, para evitar formación de N-derivados; aminas terciarias tales como piridina son disolventes particularmente apropiados y sirven también como agentes fijadores de ácido. Puede estar presente adicionalmente un disolvente
20 inerte tal como un éter.

Tal como se ha indicado antes, estos grupos protectores pueden ser dejados permanecer durante la formación
25

38 1202



de amida pero pueden ser eliminados después de esto por hi
drólisis.

5 Los grupos protectores trialcohilsilflicos pueden
ser eliminados subsiguientemente por hidrólisis con ácido
diluído, por ejemplo con una solución alcohólica acuosa de
ácido clorhídrico a pH 2-3. También es posible formar los
halogenuros de ácido por halogenación de ácidos de la fór-
mula II que no tienen grupos hidroxialcohilo, e introducir
10 estos grupos subsiguientemente, por ejemplo por los métodos
que se describen más abajo.

Los derivados de ácido sulfónico yodados, por ejem-
plo derivados de yodometánsulfonilo de acuerdo con el inven-
to, pueden ser preparados por reacción de un correspondien-
te halogenuro de sulfonilo, por ejemplo un halogenuro de yo-
15 dometánsulfonilo, por ejemplo el cloruro, con una hidroxí-
amina apropiada. Como el halogenuro de sulfonilo puede reac-
cionar en ciertos casos tanto con el grupo NH como con los
grupos hidroxí que lleva la amina, en tales casos esta últi-
ma deberá ser protegida selectivamente antes de la reacción
20 como se ha descrito antes. Esto se requiere particularmente
para preparar derivados de amino-azúcares o alcoholes de
azúcares tales como N-metil-glucamina.

La sulfonilación se puede llevar a cabo en un di-
solvente inerte, preferiblemente un éter tal como dioxano,
25 tetrahidrofurano o dimetoxietano; está presente preferible

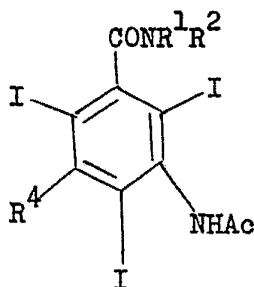
38 1202



mente un agente fijador de ácido, por ejemplo una amina terciaria tal como piridina o una trialcohilamina por ejemplo trietilamina. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a baja temperatura por ejemplo a 0-20°C.

5 2) Reacción de una amida no iónica que tiene al menos un átomo de yodo con un agente alcoholante, aciloxialcoholante o hidroxialcoholante, con lo que se forma una amida no iónica que tiene al menos un grupo N-hidroxialcoholo, al menos dos grupos hidroxilo y al menos un átomo de yodo en las moléculas. Este método incluye en particular hacer reaccionar

10



III

(en que R¹, R², R⁴ y Ac tienen los significados anteriores)

20 con un agente alcoholante, aciloxialcoholante o hidroxialcoholante. El agente "alcoholante" puede ser, por ejemplo, un derivado de monoéster reactivo de un alcohol o poliol, por ejemplo un halogenuro, por ejemplo un cloruro o bromuro, o un sulfato hidrocarbon-sulfonato. Para la introducción de un grupo hidroxietilo, el 2-cloroetanol es un

25

38 1202



reactivo apropiado. Para introducir un grupo metilo, el sul
fato de dimetilo es un reactivo apropiado. El derivado reac
tivo es hecho reaccionar preferiblemente con el material de
partida acilamidico bajo condiciones básicas, por ejemplo
5 en un medio alcalino acuoso que contiene, por ejemplo, un
hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o
potasio o en un medio no acuoso, por ejemplo en un alcohol
tal como metanol o etanol, siendo la base convenientemente
un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio.
10 También es posible hacer reaccionar el compuesto acilamidi
co con un epóxido, por ejemplo óxido de etileno, óxido de
propileno, glicidina, etc. ventajosamente en solución al
cohólica neutra.

3) Reacción de una amida yodada tal como se defi
ne antes en 2) y que tiene un grupo NH, por ejemplo un gru
po carbamilo de fórmula III, con un agente alilante, por
ejemplo un éster reactivo de un alcohol alílico, por ejem
plo cloruro de alilo o bromuro de alilo, para introducir
un grupo N-alílico que después es sometido a oxidación de
20 su doble enlace, por ejemplo utilizando un agente oxidante
de permanganato, para formar un grupo glicol, con lo que se
forma una amida no iónica que tiene un grupo N-dihidroxial
cohilo, por ejemplo un compuesto de fórmula I en que R¹
es un grupo dihidroxialcohilo tal como un grupo dihidroxial
25 propilo.

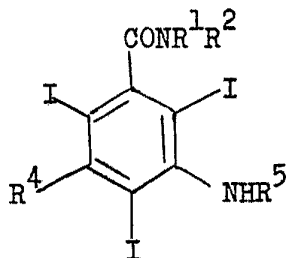
38 1202



4) Reacción de una amida no iónica, que tiene al menos un átomo de yodo, al menos un grupo N-hidroxiálcoholo y al menos un grupo NH, con un agente acilante seguido por hidrólisis de cualesquiera grupos aciloxi indeseables formados en la reacción.

5

Este método incluye, por lo tanto, particularmente la reacción de un compuesto de la fórmula



10

IV

con un agente acilante, seguido por hidrólisis de cualesquiera grupos aciloxi indeseables formados en la reacción.

15

El agente acilante puede ser, por ejemplo, un anhídrido de ácido (que puede servir también como disolvente) junto con cantidades catalíticas de un ácido mineral, por ejemplo ácido sulfúrico o perclórico, o un halogenuro de ácido, preferiblemente en un disolvente polar tal como dimetilformamida o dimetilacetamida, prefiriéndose los halogenuros de ácido debido a las menores cantidades de subproductos que se forman. La hidrólisis básica del grupo O-acilo se puede llevar a cabo por ejemplo utilizando hidróxido

20

25

38 1202



de metal alcalino acuoso, por ejemplo hidróxido de sodio, llevándose a cabo la reacción preferiblemente a la temperatura ambiente. Además, dependiendo del agente acilante utilizado, se pueden formar otros productos y requieren separación. Cuando se utiliza un anhídrido de ácido tal como anhídrido acético con ácido sulfúrico concentrado como catalizador, un grupo amino primario está frecuentemente, en parte, bis-acilado, aunque el grupo bis-acilamino es hidrolizado con mucha facilidad para formar un grupo acilamido bajo condiciones básicas suaves.

5) Yodación de una amida de ácido benzoico que lleva al menos un grupo N-hidroxi-alcoholo y que tiene al menos dos grupos hidroxilo en la molécula con lo que se introduce al menos un átomo de yodo. La yodación se puede efectuar convenientemente utilizando monocloruro de yodo o un complejo del mismo, tal como yododocloruro de sodio. La reacción se efectúa preferiblemente en un medio acuoso, ventajosamente a un pH ácido.

La amida de ácido benzoico utilizada como material de partida puede llevar otros grupos en la molécula pero al menos uno, y preferiblemente los tres, grupos de las posiciones 2, 4 y 6 deberán estar no sustituidos. Las posiciones 3 y/o 5 pueden llevar, por ejemplo, los grupos R^3 y R^4 que se definen arriba con relación a la fórmula I, pero al menos está presente preferiblemente un grupo NH_2 libre.

38 1202



Así, por ejemplo, una amida de ácido 3,5-diamino benzoico que lleva un grupo N-hidroxiálcoholo y tiene al me nos dos grupos hidroxilo, puede ser hecha reaccionar con un reactivo yodante con lo que se pueden introducir átomos de yodo en las posiciones 2, 4 y 6, siendo convertidos subsi-
5 guientemente los grupos NH_2 libres en grupos acilamino por acilación, por ejemplo utilizando agentes acilantes tales como anhídridos o halogenuros de ácido.

La amida de ácido 3,5-diaminobenzoico puede ser
10 preparada por reducción de la correspondiente amida de áci do 3,5-dinitrobenzoico o amida de ácido 3-amino-5-nitro- -benzoico, utilizando reactivos o métodos que sirven para reducir un grupo nitro a un grupo amino, por ejemplo hidro genación catalítica, por ejemplo utilizando un catalizador
15 de paladio; hidrazina y níquel Raney; o reacción con un ma nantial de iones sulfito, bisulfito o ditionito, por ejem plo dióxido de azufre o un sulfito, bisulfito o ditionito de metal alcalino en un medio acuoso, para rendir un grupo sulfamino, NHSO_3H , seguido por hidrólisis para rendir un
20 grupo NH_2 (reacción de Piria), por ejemplo utilizando un ácido mineral tal como ácido clorhídrico. Sin embargo, el compuesto sulfamínico puede ser hecho reaccionar, si se de sea, con un agente alcohilante, hidroxialcoholante o acil oxialcoholante antes de la hidrólisis, con lo que se produ ce un grupo alcohilamino, hidroxialcoholamino o aciloxial-

381202

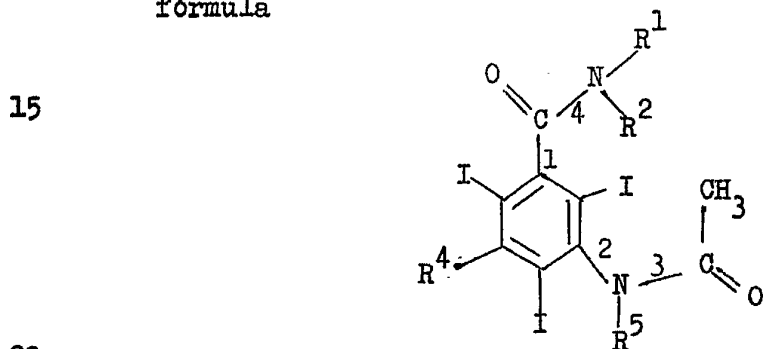


cohilamino.

El compuesto de partida amidico puede ser prepara do por un método análogo a (1) anterior.

5 La precedente reacción de yodación puede efectuar se, desde luego, sobre ácidos benzoicos libres o derivados reactivos de los mismos, tales como halogenuros o ésteres, para producir materiales de partida para la reacción (1).

10 Los compuestos de fórmula I, y en particular aque llos en que R³ representa el grupo NR⁵AC, son susceptibles de un número de tipos diferentes de isomería, tal como se explica más abajo. El presente invento se extiende a todas estas formas isómeras. Haciendo referencia a la siguiente fórmula



y a los enlaces numerados de 1 a 4 en ella, se pueden distinguir las siguientes formas de isomería:

25 (a) Isomería exo-endo, debida a rotación restrin gida del enlace N-CO (3) causada por impedimento estérico procedente de los voluminosos átomos de yodo adyacentes. Es

38 1202



tos isómeros tienden a equilibrarse en solución pero son su-
ficientemente estables para ser separados por cromatografía
en capa delgada y, por ejemplo, la glucosamida de ácido
N-metil-3,5-bis-acetamido-2,4,6-triyodobenzoico consiste en
5 aproximadamente 20% de la forma endo y 80% de la forma exo.
R⁵ debe ser diferente de hidrógeno para que exista dicha
isomería.

(b) Isomería cis-trans debida a rotación restrin-
gida de los enlaces (1) y (2), también causada por impedi-
10 mento estérico procedente de los átomos de yodo adyacentes.
Es necesario que ninguno de los grupos R¹, R² y R⁵ sea hi-
drógeno para que exista este tipo de isomería. Mientras que
el enlace 2 no parece que permita ninguna rotación, parece
ser más fácil el equilibrado del enlace 1, y los isómeros
15 cis-trans no han sido separados hasta el momento presente.

(c) Isomería sin-anti debida a rotación restringi-
da del enlace C-N (4). Naturalmente, R¹ y R² deberán ser di-
ferentes y distintos de hidrógeno. La resistencia a la rota-
ción del enlace (4) es similar a la del enlace (3) pero no
20 se ha efectuado separación cromatográfica hasta el momento
presente.

Quando el grupo $-NR^1R^2$ constituye el radical de
una amina de azúcar, existen dos tipos adicionales de iso-
mería, a saber:

25 (d) Isomería geométrica del enlace hemiacetal en

38 1202



la forma de azúcar cíclica. Es posible mutarrotación, de modo que aunque una forma puede estar en exceso cuando la amida es cristalizada bajo condiciones neutras o básicas, el ácido conduce a un equilibrado catalizado por protones. Como consecuencia, cuando se determina la rotación óptica con el fin de caracterizar una amida de azúcar, el producto deberá ser preferiblemente primero equilibrado en ácido con el fin de obtener un valor característico que no dependa de la presencia de un exceso de un isómero de hemiacetal.

5

10

(e) Isomería óptica debida a las características ópticas de la amina de azúcar. En general, las formas D de las aminas de azúcar han sido utilizadas en el presente trabajo, pero igualmente se pueden utilizar formas L. Este tipo de isomería existe, desde luego, allí donde esté presente un átomo de carbono asimétrico y las amidas de alcohol de azúcar existen también en las formas D o L. Nuevamente, se han utilizado en general las formas D.

15

Quando el grupo NR^1R^2 se deriva de glucosamina, es posible todavía otro tipo más de isomería, a saber:

20

(f) Epimerismo de glucosa-mannosa. Las glucosaminas pueden experimentar epimerismo en el átomo de carbono adyacente al grupo aldehído presente en la forma de cadena abierta que siempre coexiste en equilibrio con la forma cíclica. Esta epimerización es catalizada por iones hidroxilo y produce los correspondientes mannósidos. En síntesis de

25

38 1202



5 glucosamidas bajo condiciones alcalinas estará presente
usualmente por lo tanto una porción de mannósido en la mez
cla de reacción inicial, y puede ser separada por cromato-
grafía en capa delgada. Sin embargo, dicha separación puede
no ser necesaria para la utilización práctica del compuesto
de contraste de rayos X.

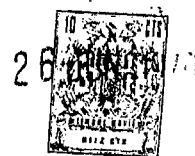
10 Los ácidos de fórmula II son, en muchos casos,
compuestos conocidos. Otros están descritos en la patente
belga número 734.257 de la firma solicitante. Los compues-
tos carbamílicos de la fórmula III pueden obtenerse, en efec
to, a partir de los correspondientes ácidos, por el método
(1) anterior.

15 Los compuestos muy solubles en agua de acuerdo
con el invento, en virtud de su elevado peso molecular, son
capaces de disolverse para dar soluciones con densidad muy
elevada. Dichas soluciones son especialmente útiles en téc
nicas biológicas en que se manipulan células en soluciones
de elevada densidad, por ejemplo en centrifugación o flota
ción diferencial, a causa de que su baja osmolalidad reduce
20 la lisis osmótica de las células, que se encuentra cuando
se utilizan soluciones concentradas de sales para este fin.

Preparaciones:

- (a) Materiales de partida.
(1) Cloruro de 3-amino-5-N-metilacetamido-2,4,6-
25 -triyodobenzoilo.

381202



586 g (1,0 moles) de ácido 3-amino-5-N-metilacetamido-2,4,6-triyodobenzoico fueron suspendidos en 596 ml de cloruro de tionilo y fueron hechos reaccionar con agitación a 70°C durante 16 horas. El cloruro de tionilo en exceso fue separado por destilación en vacío, el residuo fue disuelto en 2500 ml de cloroformo, fue enfriado en baño de hielo, fue lavado con 3 veces 100 ml de agua helada, con 3 veces 100 ml de solución saturada de NaHCO₃, con 2 veces 100 ml de solución 2 N de Na₂CO₃, y finalmente con 3 veces 100 ml de agua. Después de secar con CaCl₂, el cloroformo fue separado por destilación y el residuo fue secado en vacío. Rendimiento: 522 g (91%); p. de f. 145-160°C. Una muestra fue cristalizada en acetato de etilo. P. de f. 181-205°C. Encontrado: Cl 5,37; calculado para C₁₀H₈ClI₃N₂O: Cl 5,88.

(2) Cloruro de 3-amino-5-N-metilacetamido-2,4,6-triyodobenzoilo preparado utilizando PCl₅.

58,6 g (0,1 moles) de ácido 3-amino-5-N-metilacetamido-2,4,6-triyodobenzoico fueron suspendidos en 50 ml de tolueno y 25 ml de benceno. El benceno fue separado por destilación con el fin de eliminar vestigios de agua. Se añadieron con agitación a 40°C 20,8 g (0,1 moles) de pentacloruro de fósforo, y después se calentó a 70°C y se agitó durante 16 horas. El nuevo compuesto cristalino precipitó antes de que se disolviese todo el material de partida. La mezcla de reacción fue almacenada a -20°C antes de filtra-

38 1202



ción. Rendimiento: 52,9 g (87%). Encontrado: Cl 5,78 calculado para $C_{12}H_{10}ClI_3N_2O_3$: Cl 5,88.

(3) (a) Cloruro de 3-diacetilamino-5-N-metilacetamido-2,4,6-triyodobenzoilo.

5 80 g del cloruro de ácido de la preparación 2 fueron suspendidos en 400 ml de anhídrido acético y fueron calentados a 60°C. Se añadieron con agitación 0,16 ml de H_2SO_4 concentrado, y la mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 2 horas y a la temperatura ambiente durante la noche. El producto filtrado fue suspendido en ácido acético glacial, fue filtrado de nuevo y secado. Rendimiento: 77 g (85%); p. de f. 255-260°C. Cristalizado en dioxano, el compuesto fundía a 261-265°C. Encontrado: C 24,84; H 2,12; N 4,10; Cl 5,2. Calculado para $C_{14}H_{12}ClI_3N_2O_4$: C 24,43; H 1,76; N 4,07; Cl 5,15.

(b) Cuando la acetilación se llevó a cabo con cloruro de ácido crudo y a la temperatura ambiente, sólo se introdujo un grupo acetilo. Rendimiento: 66%; p. de f. 238-240°C (en tetrahidrofurano). Encontrado: Cl 5,41. Calculado para $C_{12}H_{10}ClI_3N_2O_3$: Cl: 5,49.

(4) Acido 3-N-(beta-acetoxietil)-acetamido-5-N-metilacetamido-2,4,6-triyodobenzoico.

25 268 g (0,4 moles) de ácido 3-N-(beta-hidroxietil)-acetamido-5-N-metilacetamido-2,4,6-triyodobenzoico fueron añadidos en porciones a 500 ml de piridina anhidra, con agi

381202



tación. La solución fue calentada a 50°C y se añadieron 80 ml (0,8 moles) de anhídrido acético, gota a gota en el curso de 30 minutos. La agitación se continuó durante una hora, después de lo cual la piridina fue separada por destilación en vacío. El aceite residual fue disuelto en 1000 ml de agua, fue tratado con carbón a la temperatura ambiente, fue filtrado y el producto O-acetilado fue precipitado con HCl 6 N a pH 1,5. El ácido fue filtrado después de agitación a la temperatura ambiente durante 16 horas, y fue secado en vacío a 70°C. Rendimiento: 235,4 g (82,5%), p. de f. 194-199°C. Cristalizado en dioxano, p. de f. 199-201°C. Encontrado: C 26,84; H 2,54; N 4,01. Calculado para $C_{16}H_{17}I_3N_2O_6$: C 26,91; H 2,40; N 3,92.

TABLA 4

- 15 Materiales de partida (cloruros de ácido) utilizados en la preparación de los compuestos de la tabla 1.
- 1.- Cloruro de 3-N-metilacetamido-2,4,6-triyodobenzoilo.
 - 2.- Cloruro de 3-N-n-butilacetamido-2,4,6-triyodobenzoilo.
 - 3.- Cloruro de 3-amino-5-N-metilacetamido-2,4,6-triyodobenzoilo.
 - 4.- Cloruro de 3-diacetilamino-5-N-metilacetamido-2,4,6-triyodobenzoilo.
 - 5.- Cloruro de 3-acetamido-5-N-metilacetamido-2,4,6-triyodobenzoilo.
 - 25 6.- Cloruro de 3-N-(beta-acetoxietil)-acetamido-5-N-metilacetamido-2,4,6-triyodobenzoilo.

38 1202



- 7.- Cloruro de N,N'-di-(beta-acetoxietil)-3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoilo.
- 8.- Cloruro de 3-acetamido-5-N-metilcarbamil-2,4,6-triyodo benzoilo.
- 5 9.- Cloruro de 3-acetamido-5-acetamidometil-2,4,6-triyodo benzoilo.
- 10.- Cloruro de N-metil-3-butiramido-2,4,6-triyodobenzoilo.
- 11.- Cloruro de 5-acetamido-2,4,6-triyodoisoftaloilo.
- 12.- Cloruro de 5-diacetilamino-2,4,6-triyodoisoftaloilo.
- 10 13.- Cloruro de 3,5-bis-(diacetilamino)-2,4,6-triyodobenzoilo.
- 14.- Cloruro de 3,3'-(adipoildiimino)-bis-(2,4,6-triyodobenzoilo).
- 15.- Cloruro de 3-diacetilamino-2,4,6-triyodobenzoilo.
- 15 16.- Cloruro de 3-N-metilacetamido-5-N-(2,3-diacetoxipropil)-acetamido-2,4,6-triyodobenzoilo.



TABLA 5

Preparación de materiales de partida de la Tabla 4

	Material de partida nym.	P. de f. °C	Ren- di- mien- to %	Análisis: <u>encontrado</u> / <u>calculado</u>					Preparada por un método análogo a la preparación número.
				C%	H%	N%	Cl%	I%	
5	1	162-	78				6,04		1
10		167	78				6,02		
	2	91-		25,13	1,98	2,71	5,51	59,9	1
		118		24,73	2,08	2,22	5,62	60,3	
	3	181-	91				5,37		1 #
		205					5,88		
15	3		87				5,78		2 #
							5,88		
	4	261-	85	24,84	2,12	4,10	5,20		3(a) #
		265		24,43	1,76	4,07	5,15		
	5	238-	66				5,41		3(b) #
20		240					5,49		
	6	183-	82	26,26	2,38	4,03	4,80		1/4 #
		186		26,23	2,20	3,82	4,84		
	7	153-	82				4,40		1/4
		160					4,43		

/continúa

381202

TABLA 5 (continuación)

26 11



	Material de partida num.	P. de f. °C	Ren- di- mien- to %	Análisis: <u>encontra do</u> / <u>calculado</u>					Preparada por un méto- do análogo a la prepa- ración núme- ro.
				C%	H%	N%	Cl%	I%	
5	8	aprox.	66			4,82	5,05	59,9	1
		265 des- comp.				4,43	5,61	60,20	
10	9	225 des- comp.	52				5,46		1
							5,49		
	10	135-	72	23,33	1,73	2,36	5,76	58,79	1 ^a
		137		23,34	1,80	2,27	5,74	61,66	
15	11	219-	65	18,84	0,67	2,60		58,90	3(b)
		230 (des- comp.)		18,84	0,63	2,20		59,70	
	12	170-	60	21,04	1,10	2,48	10,20	55,00	3(a)
		180		21,20	0,89	2,06	10,43	56,01	
20	13	220-	86			3,67	4,93		1
		235				3,91	4,95		
	14	308-	89				5,64		1
		318 (des- comp.)					6,03		

/continúa

38 1202



TABLA 5 (continuación)

	Materia de partida número	P. de f. °C	Rendimiento %	Análisis:					Preparada por un método análogo a la preparación número.
				encontrado	calculado	C%	H%	N%	
5	15	159-	89						1 ^b
		165							
10	16	125-					4,45	46,30	1 ^c
		127					4,41	47,32	

Observaciones a la Tabla 5.

- * Características del compuesto en la preparación citada
- a Material de partida inicial preparado por N-metilación de ácido 3-butiramido-2,4,6-triyodobenzoico de acuerdo con la patente británica número 987.796
- b El correspondiente ácido 3-diacetilamino-2,4,6-triyodobenzoico fué preparado a partir de ácido 3-acetamido-2,4,6-triyodobenzoico por tratamiento con anhídrido acético acuoso a 80°C
- c El correspondiente ácido O-acetilado fué preparado por acetilación de ácido 3-N-metilacetamido-5-N-(2,3-dihidroxipropil)-acetamido-2,4,6-triyodobenzoico

381202



por un método análogo a la preparación 4.

Los materiales de partida ilustrados en la Tabla 5 fueron utilizados para la preparación de los agentes de contraste de Rayos X citados en la Tabla 1. La Tabla 6 especifica el método utilizado y los detalles experimentales con referencia a las siguientes preparaciones que ilustran métodos específicos utilizados. El método real utilizado en cualquiera de los ejemplos puede variar ligeramente en características no esenciales.

10

Preparaciones.

(b) Compuestos de la Tabla 1

(5) N-(3-N-metilacetamido-2,4,6-triyodobenzil)-glucamina.

15

12 g (0,02 moles) del cloruro de ácido de la preparación 1 fueron disueltos en 120 ml de dioxano. A la solución se añadieron 25 ml de agua y 1,9 g (0,022 moles) de NaHCO_3 . Se añadieron en porciones 4,0 g (0,022 moles) de glucamina y la mezcla de reacción fué dejada a la temperatura ambiente durante 24 horas con agitación.

20

La solución fué evaporada hasta sequedad en vacío, el residuo fué disuelto en 500 ml de agua, fué filtrado hasta quedar transparente y fué hecho pasar a través de una columna de intercambio de iones Amberlite IR 120 H^+ . El fluido saliente fué evaporado hasta sequedad en vacío

25

dando como resultado un residuo cristalino blanco. Rendi-

38 1202



miento: 11,7 g (80%); p. de f.: 100-120°C. El producto
fué cristalizado en isopropanol (fué tratado con carbón
mientras estaba en solución), fué disuelto en agua y fué
tratado con carbón a 100°C durante 20 minutos. El agua
5 fué separada por destilación en vacío y el residuo blanco
fué secado en vacío a 70°C; p. de f. 120-130°C.

Encontrado: C 26,34; H 3,05; N 3,95; I 51,4.

Calculado para $C_{13}H_{21}I_3N_2O_7$: C 26,17; H 2,83; N 3,82;
I 51,87.

10 (6) N-(3-diacetilamino-5-N-metilacetamido-
-2,4,6-triyodobenzoil)-N-metilglucamina.

41,4 g (0,06 moles) de cloruro de ácido pro
cedente de la preparación 3(a) fueron disueltos en 750 ml
de dioxano. A la solución se añadieron 150 ml de agua y
15 6,6 g (0,066 moles) de $KHCO_3$ por agitación a la temperatu
ra ambiente. Se añadieron en porciones 12,9 g (0,066 mo-
les) de N-metilglucamina. Después de agitar durante 20 ho
ras, la solución fué evaporada hasta sequedad en vacío, el
residuo fué disuelto en 400 ml de agua a 50°C, fué filtra
20 do hasta quedar transparente, se ajustó su pH a 1 y fué
tratado con carbón a la temperatura ambiente durante 16
horas, fué filtrado, el filtrado fué extraído con 4 veces
50 ml de fenol, el fenol fué lavado con 4 veces 40 ml de
agua y fué diluido con 600 ml de éter, el fenol/éter fué
25 extraído con 4 veces 50 ml de agua, y la capa acuosa com-

26 JU



binada fué lavada con 3 veces 30 ml de éter y fué evaporada hasta sequedad en vacío. Rendimiento: 38,3 g (75%); p. de f. 115-126°C. El producto fué cristalizado en isopropanol (fué tratado con carbón mientras estaba en solución), fué disuelto en agua, fué tratado con carbón a 60°C, el filtrado fué evaporado hasta sequedad y el producto purificado fué secado en vacío a 70°C. P. de f. 155-165°C.

Encontrado: I 44,2 Calculado para $C_{21}H_{28}I_3N_2O_9$: I 44,93
10 (7) N-(N-metil-3,5-diacetamido-2m4,6-triyodobenzoil)-N-metilglucamina

29 g del derivado triacetílico precedente de la preparación 6 fueron hidrolizados disolviéndolos en agua a 70°C y añadiendo solución de hidróxido de sodio 2 N, gota a gota, a pH 10-11 hasta que el pH se estabilizó en 10,8. A la temperatura ambiente, el pH fué ajustado a 1, la solución fué tratada con carbón durante 1 hora, fué filtrada y extraída con fenol etc., tal como se describe en la preparación 6 (4 veces 40 ml de fenol, 3 veces 30 ml de agua, 350 ml de éter, 4 veces 50 ml de agua y 2 veces 25 ml de éter). Se aislaron 25,8 g (91%); p. de f. 110-130°C. El producto fué purificado tal como se describe en la preparación 6. P. de f. 165-170°C $[\alpha]_D^{20} = -4,5^{\circ}$ (c 10% en HCl 0,1 N).

25 Encontrado: C 28,38; H 3,53; N 5,49; I 47,1.

381202



Calculado para $C_{10}H_{26}I_3N_3O_8$: C 28,34; H 3,26; N 5,22;
I 42,29.

(8) N-3-N-(beta-hidroxietyl)-acetamido-5-
-N-metilacetamido-2,4,6-triyodobenzoil7-N-2,3-dihidroxi-
propilamina.

5
28,3 g (0,04 moles) de cloruro de 3-N-(be-
ta-acetoxietil)-acetamido-5-N-metilacetamido-2,4,6-triyodo-
benzoilo fueron disueltos en 280 ml de dioxano. Se aña-
dieron con agitación 60 ml de agua y 4,4 g (0,044 moles)
10 de $KHCO_3$. A esta solución se añadieron gota a gota a la
temperatura ambiente, en el curso de 15 minutos, 4,63 g
(0,044 moles) de N-metil-2,3-dihidroxi-propilamina disuel-
tos en 5 ml de dioxano. La agitación se continuó durante
16 horas. La solución fué evaporada hasta sequedad, el
15 residuo fué disuelto en 200 ml de agua, fué filtrado has-
ta quedar transparente, la solución fué calentada a 60°C
y se añadió gota a gota solución de hidróxido de sodio
2 N (a pH 10-11) hasta que el pH se quedó estable en 10,5.
A pH 1, la solución fué tratada con carbón durante 1 hora
20 a la temperatura ambiente. El filtrado fué evaporado con
fenol tal como se describe anteriormente. La solución
acuosa final fué tratada con carbón a la temperatura am-
biente durante 16 horas y fué evaporada hasta sequedad.
Rendimiento: 25,5 g (84%), P. de f. 140-145°C. Encontra-
25 do: C 28,70%; H 3,75%; N 5,45%; I 50,3%. Calculado para

38 1202



$C_{18}H_{24}I_3N_3O_6$: C 28,51; H 3,19; N 5,54; I 50,2.

(9) 3,5-bis[N-(2',3'-dihidroxi)propil]-N-metilcarbamoil-7-N-(2'-hidroxi)etil-2,4,6-triyodoacetanilida.

5 3,9 g (5 milimoles) de 3,5-bis[N-(2',3'-dihidroxi)propil]-N-metilcarbamoil-7-2,4,6-triyodoacetanilida fueron disueltos en 8 ml de agua y después se añadieron 3 ml de hidróxido de sodio 5 N y 0,67 ml (10 milimoles) de 2-cloroetanol. Después de dos días a la temperatura ambiente, la solución fué acidificada con ácido clorhídrico
10 co 6N y fué evaporada hasta sequedad en vacío. El residuo fué disuelto en 15 ml de agua y fué extraído con 4 veces 5 ml de fenol, los extractos en fenol combinados fueron lavados con agua y fueron diluidos con 60 ml de éter. Esta mezcla en fenol-éter fué extraída con 4 veces 10 ml de
15 agua, que finalmente fué lavada con éter. Después la solución acuosa fué evaporada en vacío hasta sequedad. Rendimiento: 1,6 g (40%). Punto de fusión: 146-159°C (encontrado: C 29,26; H 3,67; I 46,2; N 5,08. Calculado para $C_{20}H_{28}I_3N_3O_8$: C 29,32; H 3,45; I 46,47; N 5,13).

20

25



26 JUL

TABLA 6

Preparación de compuestos de la Tabla 1

	Com- pues- to nº	P. de f. %C	Rendi- mien- to %	Análisis:				Prepa- rado análo- gamen- te a la prepa- ración número	Mate- rial de parti- da nº
				C%	H%	N%	I%		
5									
10	1	120-	80	26,34	3,05	3,95	51,4	5 [#]	1
		130		26,17	2,83	3,82	51,87		
	2	155-	75				44,20	6 [#]	4
		165					44,93		
15	3	165-	91	28,38	3,53	5,49	47,10	7 ^{#ab}	-
		170		28,34	3,26	5,22	42,29		
	4	140-	84	28,70	3,75	5,45	50,30	8 [#]	6
		145		28,51	3,19	5,54	50,20		
	5	113-	95	28,55	3,48	5,44	47,70	6	7
20		123		28,92	3,32	5,33			
	6	176-	80	27,56	3,26	5,12	47,20	6 ^a	8
		188		27,33	3,06	5,31	48,11		
	7	149-	51	28,22	3,44	5,06	47,70	6 ^d	9
		152		28,34	3,25	5,22	47,29		
25	/continúa								

381202



20

TABLA 6 (continuación)

	Com- pues- to nº	P. de f. eC	Rendi- mien- to %	Análisis:				Prepa- rado análo- gamen- te a la prepa- ración número	Mate- rial de parti- da nº
				C%	H%	N%	I%		
5	8	58-84	70	28,80	3,87	3,56	47,60	6	10
		descomp.		29,40	3,51	3,61	48,18		
10	9	135-	39	28,29	3,52	5,60	48,50	6	11
		159		27,89	3,12	5,42	49,11		
	10	218-	88	28,81	3,44	4,95	45,40	8 e	6
		225		28,83	3,15	5,05	45,69		
15		descomp.							
	11	230	78	27,37	3,09	5,35	47,85	6	4
		descomp.		27,39	2,81	5,33	48,25		
	12	195-	83			4,82	43,80	8 f,g	7
		205				4,87	44,11		
20	13	78-	69	31,04	3,73	3,72	48,80	5	2
		89		30,40	3,70	3,55	49,05		
	14	260-	41	26,30	2,77	5,47	48,7	7	13
		270		26,33	2,61	5,42	49,12		
		descomp.							
25									/continua

381202



TABLA 6 (continuación)

		Análisis: <u>encontrado</u> <u>calculado</u>						
Com- pues- to nº	P. de f. ºC	Rendi- mien- to %	C%	H%	N%	I%	Prepa- rado análo- gamen- te a la prepa- ración número	Mate- rial de parti- da nº
5	15-190-	77	26,90	3,19	5,39	47,9	7 ^h	4
	195		27,33	3,06	5,31	48,12		
10	16-279-	84	26,18	2,86	5,10	48,70	7	13
	285		26,29	2,85	5,41	48,98		
15	17-275-	46	25,87	3,17	5,20	48,70	7	13
	305		26,29	2,85	5,41	48,98		
15	18-146-	40	29,26	3,67	5,08	46,20	9 [#] i	-
	159		29,32	3,45	5,13	46,47		
20	19-258-	18	26,32	2,60	5,37	49,10	5 ^j	8
	300 descomp.		26,34	2,60	5,42	49,11		
20	20-228-	40	25,66	2,91	5,66	48,20	5 ^k	8
	251		26,27	2,85	5,41	48,99		
25	21-264-	84			6,32	46,70	6 ^l	8
	270				5,41	48,99		
25	22-182-	77	28,36	3,18	4,96	45,50	9 ^m	-
	240 descomp.		27,86	2,95	5,13	46,47		

continúa

381202



TABLA 6 (continuación)

		Análisis:				encontrado :				
						calculado :				
Com- pues- to nº	P. de f. oC	Rendi- mien- to %	C%	H%	N%	I%	Prepa- rado análo- gamen- te a la prepa- ración número	Mate- rial de parti- da nº		
5	23	145-	55	27,49	3,28	5,26	46,70	9 ⁿ	-	
		181		27,79	3,19	5,12	46,36			
10	24	149-	73			5,18	47,00	9 ^o	-	
		173				5,12	46,36			
	25 y 26: véanse preparaciones 10 y 11 abajo									
	27a	183-	92	25,16	2,69	4,24	57,90	5	14	
15		186		25,60	2,46	4,27	57,94			
	27b	162	92	26,96	3,15	4,08	51,05	5 ^q	14	
		167		27,33	2,97	3,75	50,97			
	28 y 29: véanse preparaciones 15 y 16 abajo									
	30	100-	87	26,25	3,17	3,95	51,50	7	15	
20		110		26,17	2,83	3,82	51,87			
	31	109-	79	27,70	3,15	3,72	50,10	5	1	
		116		27,29	3,10	3,50	51,0			
	32	180-	16				51,90	5	1	
		188					52,10			

/continúa

25

38 1202

26 JUN



TABLA 6 (continuación)

	Com- pues- to nº	P. de f. aC	Rendi- mien- to %	Análisis: <u>encontrado</u>				Prepa- rado análo- gamen- te a la prepa- ración numero	Mate- rial de parti- da nº
				C%	H%	N%	I%		
5	33	165-	85	27,20	3,19	5,33	47,3	7	4
		175		27,33	3,06	5,31	48,12		
10	34	151-	35	26,99	2,89	5,55	53,00	7	4
		160		26,87	2,82	5,86	53,23		
	35	130-	76	29,88	3,70	4,98	44,10	8	6
		135		29,70	3,56	4,95	44,83		
15	36	95-	61	31,27	4,17	4,87	41,60	6	6
		110		30,99	3,62	4,72	42,72		
	37	252-	60	26,67	3,02	5,46	52,90	8	6
		260		26,87	2,81	5,87	53,23		
	38	135-	50	28,22	3,20	5,69	51,70	8	6
		145		28,50	3,05	5,76	52,32		
20	39	126-	87	28,81	3,52	5,39	49,40	8	6
		138		28,51	3,19	5,54	50,20		
	40	282-	76	27,48	3,28	5,51	50,70	8	6
		291		27,40	2,98	5,64	51,10		
25				U				/continúa	

11-6-70

26 JUN 1970

TABLA 6 (continuación)

	Com- pues- to nº	P. de f. ºC	Rendi- mien- to %	Análisis:				Prepa- rado análo- gamen- te a la prepa- ración número	Mate- rial de parti- da nº
				C%	H%	N%	I%		
5	41	274-	5	27,98	3,30	5,67	48,60	8	6
10		276		27,89	3,12	5,42	49,10		
	42	119-	31	29,58	3,85	5,03	38,30	8	16
		121		30,05	3,67	4,78	43,20		
	43	125-	93	30,18	3,95	4,80	43,20	8	7
		135		30,05	3,67	4,78	43,20		
15	44	119-	99	29,21	3,79	5,18	47,80	8	7
		130		28,92	3,32	5,33	48,23		
	45	163-	95	27,92	3,11	5,60	50,60	8	7
		165		27,40	2,98	5,64	51,10		
	46	222-	61	27,66	3,22	5,10	48,90	6	11
20		252		27,89	3,12	5,42	49,11		
	47	313-	72	25,82	2,50	5,38	50,30	6	11
		321		25,72	2,70	5,62	50,95		

/continúa

25

381202



- h $[\alpha]_D^{20} + 9,8$ (C 10% en HCl 0,1 N)
- i El compuesto número 9 fué utilizado como material de partida
- j Solubilidad en agua a 28° 1,4% (peso/volumen)
- 5 k $[\alpha]_D^{20} + 7,0^{\circ}$ (HCl 0,1 N)
- l $[\alpha]_D^{20} - 2,5^{\circ}$ (HCl 0,1 N)
- m El compuesto número 19 fué utilizado como material de partida $[\alpha]_D^{20} + 15,2^{\circ}$ (HCl 0,1 N)
- n El compuesto número 20 fué utilizado como material de partida $[\alpha]_D^{20} + 7,8^{\circ}$ (HCl 0,1 N)
- 10 o El compuesto número 21 fué utilizado como material de partida $[\alpha]_D^{20} - 2,8^{\circ}$ (HCl 0,1 N)
- p $[\alpha]_D^{20} + 10,9^{\circ}$ (HCl 0,1 N)
- q $[\alpha]_D^{20} - 0,9^{\circ}$ (C 5% en metanol)

15 Otras preparaciones.

(10) N-(3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoil)-N-metilglucamina.

(a) N-(3,5-dinitrobenzoil)-N-metilglucamina.

20 21,4 g (0,11 moles) de N-metilglucamina fueron suspendidos en 200 ml de dimetilformamida. Se añadieron 11,5 g (0,11 moles) de trietilamina. A esta suspensión se añadieron a 4°C con agitación 23,0 g (0,1 moles) de cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo disueltos en 100 ml de dioxano. La temperatura subió a 10°C. Se continuó la agitación a esta temperatura durante 2 horas, seguido por 16

25 horas a la temperatura ambiente. Se separó por filtración



clorhidrato de trietilamina y se separó por destilación la dimetilformamida desde el filtrado. El residuo, un aceite de color pardo pálido, fué disuelto en 200 ml de agua, el pH fué ajustado a 1 y la solución fué extraída con fenol de acuerdo con el procedimiento normal. La solución acuosa final fué tratada con carbón a la temperatura ambiente durante 24 horas y el filtrado fué evaporado hasta sequedad en vacío. El residuo - un aceite pardo pálido - fué secado adicionalmente en vacío a 65°. Rendimiento: 25,5 g (65%). El espectro de I.R. mostró una banda característica de absorción de carbonilo a 1670-1620 cm⁻¹:

Valor R_f : 0,55-0,6 (papel, n-BuOH: EtOH:

NH₃:H₂O = 4:1:2:1)

(b) N-(3,5-diamino-2,4,6-triyodobenzoil)-N-metilglucamina

7,78 g (0,02 moles) del producto de la etapa (a) fueron disueltos en 150 ml de metanol y fueron hidrogenados a la temperatura ambiente y a 3 kg/cm² en el curso de 16 horas. Catalizador: 1 g de 5% de Pd/C. El catalizador fué separado por filtración, el filtrado fué tratado con carbón a pH 2, y el metanol fué separado por destilación en vacío. El residuo - un aceite amarillo pálido - fué disuelto en agua, fué acidificado a pH menor de 1 y fué tratado con carbón a la temperatura ambiente. Un cromatograma en papel (n-BuOH : EtOH: NH₃ : H₂O = 4:1:2:1) mostró el producto deseado con valor R_f 0,14.

381202

26 J



Al filtrado se añadieron en el curso de 15 minutos 17,6 ml (3,3 equivalentes) de solución 3,75 N de NaICl_2 . El producto yodado se separó en forma de un aceite pardo oscuro. La mezcla de reacción fué dejada a 3°C , el líquido sobrenadante fué decantado y el aceite fué secado en alto vacío a la temperatura ambiente. El aceite cristalizó durante este proceso. Rendimiento: 7,5 g (53%), p. de f. 110°C .

10 (c) N-(3,5-diacetamido)-2,4,6-triyodobenzoil-N-metilglucamina

3 g (4,2 milimoles) del producto de la etapa (b) fueron suspendidos en 30 ml de anhídrido acético. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1 hora, se añadieron 0,3 ml de H_2SO_4 concentrado. Se disolvió la totalidad del material. Se continuó la agitación durante 16 horas antes de separar por destilación en vacío el anhídrido acético. El residuo oleoso fué disuelto en 100 ml de solución 1 N de hidróxido de sodio, fué acidificado a pH 1 con ácido clorhídrico 6 N, fué tratado con carbón a la temperatura ambiente y el filtrado fué extraído con fenol. La solución acuosa final fué evaporada hasta sequedad en vacío, y el residuo, un producto cristalino verdoso, fué secado en vacío a 70°C . Rendimiento: 0,9 g (27%) P. de f. $145-165^\circ\text{C}$. Recristalizado en metanol, p. de f. $155-167^\circ\text{C}$.

381202



Este compuesto mostró datos idénticos de es-
pectro de I.R. y cromatográficos cuando se comparó con el
compuesto 49 de la Tabla 6, que fué preparada haciendo
reaccionar el material de partida 13 con N-metilglucami-
na.

(11) N-(2,4,6-triyodobenzoil)-N-metilglucamina

(a) Cloruro de 2,4,6-triyodobenzoilo

15 g de ácido 2,4,6-triyodobenzoico fueron
suspendidos en 75 ml de cloruro de tionilo y fueron calen-
tados a reflujo. 30 minutos después el material de parti-
da se disolvió, la solución de reacción fué enfriada y
fué evaporada en vacío. El residuo fué disuelto en 40 ml
de benceno caliente, fué enfriado a la temperatura ambien-
te, fué filtrado y el filtrado fué evaporado en vacío.

15 Rendimiento: 13,6 g I.R. (KBr): 1785 cm^{-1} (-COCl).

(b) N-(2,4,6-triyodobenzoil)-N-metil-glucamina

13,6 g (26,2 milimoles) de cloruro de 2,4,6-
-triyodobenzoilo fueron disueltos en 30 ml de dimetilfor-
mamida y fueron enfriados en agua-hielo. Se añadieron con
agitación 4,0 g (29 milimoles) de carbonato de potasio y
después se añadieron durante 90 minutos 5,65 g (29 mili-
moles) de N-metil-glucamina. Después de 4 horas, se dejó
que la temperatura subiese hasta la temperatura ambiente.
Después de dos días, la suspensión fué filtrada y el fil-
trado fué evaporado en vacío. El residuo fué disuelto en

381202



26

75 ml de agua y el pH fué ajustado a aproximadamente 0,5-1,0 con ácido clorhídrico. La acidificación implicó la precipitación de una goma, que cristalizó cuando fué tratada con metanol. Finalmente, el producto fué suspendido en 25 ml de agua durante 2 horas.

5

Rendimiento: 11,7 g (66%). Punto de fusión 178-190°C.

I.R. (KBr) : 1620 cm^{-1} (CON), banda ancha a 3300 cm^{-1} (OH)

Encontrado: C 24,17; H 2,75; I 57,07; N 2,26;

10

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{I}_3\text{NO}_6$: C 24,84; H 2,68; I 56,28; N 2,07.

Preparación 12.

3,5-bis-N-(2,3-dihidroxipropil)+N-metilcarbamil-2,4,6-triyodoacetanilida (Compuesto 9).

15

3,2 g (0,005 moles) de cloruro de ácido número 11 de la Tabla 4 fueron disueltos en 10 ml de dimetilformamida y fueron enfriados en agua-hielo. Se añadieron con agitación 1,52 g (0,01 moles) de carbonato de potasio. Se añadió en el espacio de 15 minutos una solución de 1,16 g (0,011 moles) de 3-metilamino-propanodiol-2,3 en 85 ml de dimetilformamida. Después de 4 horas, se dejó que la temperatura subiese hasta la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 20 horas más. La mezcla fué filtrada, el filtrado fué evaporado hasta sequedad en vacío y el residuo fué extraído con fenol del modo usual.

25

381202



La solución acuosa final fué evaporada hasta sequedad en vacío para rendir 1,5 g (39%) de producto deseado. P. de f. 60-75°C, con descomposición. Este producto fué disuelto en metanol (solución al 10%) y la solución fué diluida con isopropanol (2 veces el volumen), fué decantada de las impurezas coloreadas precipitadas y fué evaporada hasta sequedad en vacío. El residuo fué disuelto en agua, fué tratado con carbón, fué evaporado hasta sequedad en vacío, fué disuelto nuevamente en agua, fué tratado nuevamente con carbón, y el filtrado fué evaporado hasta sequedad en vacío. P. de f. 135-159°C. Encontrado C 28,29; H 3,52; N 5,60; I 48,5. Calculado para $C_{18}H_{24}I_3N_3O_7$; C 27,89; H 3,12; N 5,42; I 49,11.

5
10
15
(13) N-(N-metil-3,5-diacetamido)-2,4,6-triyodobenzoil)-glucosamina

41,3 g (0,06 moles) de cloruro de ácido procedente de la preparación 3 fueron hechas reaccionar con glucosamina e hidrolizados tal como se describe para el compuesto 10. Rendimiento: 36,0 g (76%).

20
(14) N-(N-metil-3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoil)-glucosamina (segundo modo)

32,3 g (0,05 moles) de cloruro de N-metil-3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoilo fueron disueltos en 300 ml de dimetilformamida a 0°C. Quedaron sin disolver vestigios. Se añadieron 13,8 g (0,1 moles) de carbo-

381202



nato de potasio y 10,8 g (0,05 moles) de clorhidrato de glucosamina. La suspensión fué agitada a 0°C durante 2 horas y después a la temperatura ambiente durante 20 horas más. Se añadieron 2,76 g (0,02 moles) de carbonato de potasio y 2,15 g (0,01 moles) de clorhidrato de glucosamina y se continuó la agitación a la temperatura ambiente durante 46 horas. Tiempo de reacción total: 68 horas.

Las sales inorgánicas fueron separadas por filtración y el filtrado fué evaporado hasta sequedad en vacío a 50-55°C. El residuo fué disuelto en 200 ml de agua, fué acidificado por medio de ácido clorhídrico a pH 4, y fué tratado con carbón a la temperatura ambiente durante 16 horas. La solución acuosa fué extraído con fenol tal como se ha descrito anteriormente. El extracto acuoso final (pH aproximadamente 4) fué tratado con carbón durante 20 minutos a 80°C. El filtrado coloreado pálido fué evaporado hasta sequedad en vacío y el residuo fué secado en vacío a la temperatura ambiente durante 24 horas. Rendimiento: 31,0 g (78%). P. de f. 165-230°C (con descomposición). El producto crudo fué mezclado con 20% en peso/peso de auxiliar de filtración (speedex) y fué extraído en un aparato Soxhlet con tetrahidrofurano durante 20 horas.

Rendimiento: 65%. El producto fué purificado adicionalmente por cristalización en isopropanol, fué disuelto en agua y fué tratado con carbón, primero durante

381202



3 horas a la temperatura ambiente, después durante 30 minutos a 80-90°C, y finalmente durante 16 horas a la temperatura ambiente. La solución acuosa incolora fué evaporada hasta sequedad en vacío y el residuo cristalino blanco fué secado en vacío, primero a la temperatura ambiente y después a 70°C. P. de f. 230°C (con descomposición).
 $[\alpha]_D^{20} = 18,02$ (C = 10% en HCl 0,1 N; equilibrado con respecto a mutarrotación).

Encontrado: C 27,37; H 3,09; N 5,35; I 47,85.
 Calculado para $C_{18}H_{22}I_3N_3O_8$: C 27,39; H 2,81; N 5,33; I 48,25

Cromatografía en capa delgada (sílice F, n-BuOH : H₂O : AcOH = 100 : 50 : 22) reveló 15 - 20% de isómero endo (R_f 0,44) y 80-85% de isómero exo (R_f 0,68), confirmado por resonancia magnética nuclear.

(15) N-(yodometansulfonil)-N-metilglucamina
 (a) Derivado trimetilsililico (TMS) de N-metilglucamina

10 g (0,05 moles) de N-metilglucamina fueron suspendidos (parcialmente disueltos) en piridina anhidra recientemente destilada y fueron enfriados en un baño de hielo. Se añadieron 30 g (0,28 moles) de cloruro de trimetilsililo en porciones, de modo que la temperatura no subió por encima de 20-25°C. Después de 1 hora, la suspensión de reacción fué vertida en 200 ml de éter y 200 ml de agua y se agitó; la capa en éter fué lavada varias

381202



veces con agua, secada y evaporada a 50-60°C para dejar el per-trimetil-sililéter oleoso que contenía vestigios de piridina. Rendimiento: aproximadamente 20 g (50%). Peso equivalente: Calculado: 555; encontrado 600.

5 (b) N-(yodometansulfonil)-metil-per-trimetilsilil-glucamina

2,4 g (0,01 moles) de cloruro de yodometán-sulfonilo fueron disueltos en 20 ml de dimetoxietano y fueron agitados a 0°C. Se añadió una solución de 6 g (0,011 moles) de per-TMS-metilglucamina y de 1,5 ml de trietilamina en 20 ml de dimetoxietano. La reacción fué continuada durante la noche y después se virtió en 100 ml de éter y 100 ml de agua.

La capa en éter fué separada, fué lavada varias veces con agua y fué evaporada bajo vacío a 50-60°C para rendir 1 g de producto siruposo.

15 Análisis: Encontrado: I 16,2.

Calculado: I 16,7% para $C_{23}H_{58}INO_7SSi_5$.

(c) N-(yodometansulfonil)-N-metilglucamina

20 El trimetilsilil éter de la etapa (b) fué disuelto en metanol-agua (50:50, aproximadamente 100 ml) y se añadió ácido clorhídrico 2 N suficiente para dar pH 2-3. La mezcla fué agitada vigorosamente durante 2 horas, después fué extraída tres veces con éter y luego el producto fué aislado por el método del fenol descrito en la

25 preparación (6). Rendimiento: 1 g; p. de f. 105-106°C.

38 1202



α/D^{20} - 10,62 (C 10% en HCl 0,1 N, equilibrado con respecto a mutarrotación).

Análisis: Encontrado: C 23,93; H 4,68; N 3,44; I 32,5

Calculado para $C_8H_{18}INO_7S$; C 24,07; H 4,55; N

5 3,51; I 31,8

Cromatografía en capa delgada: Sílice (butanol 100 : ácido acético 22: agua 50) $R_f = 0,57$.

Sílice (butanol 100 : amoníaco 7 : agua 30)

$R_f = 0,10$.

10 Solubilidad: Muy soluble en agua caliente, aproximadamente el 10% en agua fría.

(16) N-(yodometánsulfonil)-dietanolamina

2,4 g (0,01 moles) de cloruro de yodometánsulfonilo fueron disueltos en dimetoxietano y se agitó a 0°C. Se añadió una solución de 2,4 g (0,023 moles) de dietanolamina en dimetilformamida/agua, y se continuó la agitación durante 1 hora. Después la mezcla de reacción fué vertida en agua y la solución acuosa fué evaporada hasta sequedad. El residuo fué disuelto en agua y el producto se obtuvo por la anterior extracción con fenol. La evaporación de la solución acuosa finalmente obtenida rindió 1 g de producto en forma de un sólido pegajoso. Este fué recristalizado en una pequeña cantidad de agua. P. de f. 99°C.

25 Análisis: Encontrado: C 19,42; H 4,01; N 4,64; I 41,04.

38 1202



Calculado: C 19,68; H 3,91; N 4,56; I 40,9 para $C_5H_{12}INO_4S$.

Cromatografía en capa delgada.

Sílice (Butanol 100 : Acido acético 22 : agua 50) R_f 0,72

Sílice (Butanol 100 : Amoníaco 7 : agua 30) R_f 0,65

5 Solubilidad: soluble en agua caliente, escasamente soluble en agua fría.

10

REIVINDICACIONES

15

20

25

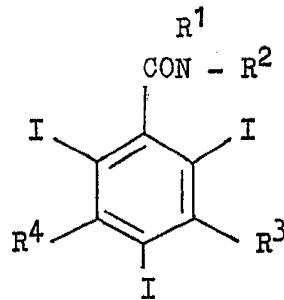
1.- Un procedimiento para la preparación de agentes de contraste de Rayos X que comprenden alcoholes no iónicos que llevan un grupo amida secundaria o terciaria unido por el átomo de nitrógeno y que tienen al menos dos grupos hidroxilo y al menos un átomo de yodo en la molécula, en que un ácido carboxílico o sulfónico que tiene al menos un átomo de yodo, o un derivado formador de amida del mismo, es hecho reaccionar con una amina o con amoníaco con lo que se produce una amida no iónica que tiene al menos un grupo N-hidroxialcoholo, al menos dos grupos hidroxilo y al menos un átomo de yodo en la molécula.

38 1202



2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que un compuesto de la fórmula general

5



I

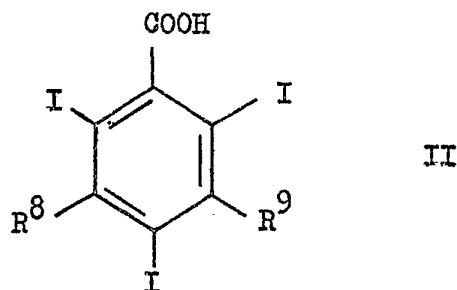
(en que R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o grupos alcohol, hidroxialcohol o aciloxialcohol, y R^3 y R^4 , que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno; grupos acilamino de la fórmula NR^5Ac , en que R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol, hidroxialcohol o aciloxialcohol o un grupo acilo y Ac es un grupo acilo; grupos acilaminometilo de la fórmula CH_2NR^5Ac , en que R^5 y Ac tienen los significados anteriores; o grupos carbamoilo de la fórmula $CONR^6R^7$, en que R^6 y R^7 son átomos de hidrógeno o grupos alcohol, hidroxialcohol o aciloxialcohol; habiendo al menos un grupo N-hidroxialcohol y al menos dos grupos hidroxilo en la molécula) es preparado por reacción de un ácido de la fórmula general

15

20

25

38 1202



(en que R^8 y R^9 , que pueden ser iguales o diferentes, son tal como se definen arriba para R^3 y R^4 ó son grupos carboxilo), o un derivado formador de amida del mismo, con un compuesto de la fórmula HNR^1R^2 (en que R^1 y R^2 son tal como se define arriba).

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el derivado formador de amida es el halogenuro de ácido.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que cuando el producto de reacción sedado es muy soluble en agua, se eliminan impurezas aniónicas y/o catiónicas desde el mismo por extracción con fenol de una solución acuosa acidificada, por lavado del extracto en fenol una o varias veces con un medio acuoso para eliminar sales inorgánicas, por adición de éter y por extracción de la solución en fenol/éter con agua; o poniendo en contacto el producto de reacción con resinas de intercambio de cationes y/o de aniones.

5.- Un procedimiento para la preparación de

29.1.73

for.

38 1202



agentes de contraste de rayos X.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado,

Esta Memoria consta de sesenta y siete hojas
5 escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

7 FEB. 1973

P.A.

Alberto de Elizaburu
Per Fedem

38 1202

29.1.73
MCM