

401603



Int. Cl.: C07C, A61K

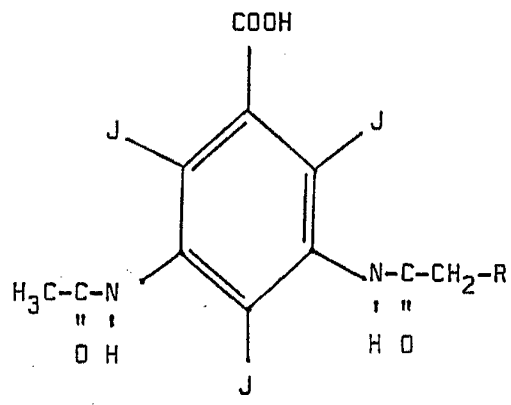
MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en l Berlin
65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergka-
men, Waldstrasse 14 (ALEMANIA); por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
AGENTES DE CONTRASTE DE RAYOS X".

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

-----ooo000ooo-----

El ácido 3-acetamido-5-hidroxiacetamido-2,4,6-triyo-
dobenzoico de la fórmula I

5



- I : R = OH
- II : R = H
- III : R = OCH₃

10

ha sido sintetizado por primera vez por Larsen y otros (J. Am.
Chem. Soc. 78, 3.210-1 (1956), y ha sido investigado en cuan-



401603

to a su idoneidad como agente de contraste de rayos X. Como
valor para la DL_{50} por vía intravenosa se encontró en el ra
tón uno de $8,5 \pm 0,7$ g/kg. Por el contrario, el ácido 3,5-
diacetamido-2,4,6-triyodobenzoico exento de hidroxilo de la
5 fórmula II, también ensayado, tenía un valor de DL_{50} casi el
doble de favorable, de $13,4 \pm 0,68$ g/kg. Mientras que el com-
puesto II se convirtió en un preparado comercial importante,
por razones comprensibles, el compuesto hidroxílico I ya no
ha sido citado desde entonces en la bibliografía para fines
10 radiológicos.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que el com
puesto hidroxílico I en forma de sus soluciones acuosas con-
centradas con bases fisiológicamente compatibles posee, en el
caso de la administración intravenosa al hombre, una excelen-
15 te compatibilidad general. Es segregada con rapidez a través
de la orina y no tiene ningún tipo de influencia perjudicial
sobre los riñones o sobre el hígado. Su acción sobre la circy
lación es especialmente pequeña, tal como lo mostraron ensa-
yos con perros. Mientras que el compuesto II disminuye algo
20 la fuerza de contracción del músculo cardiaco durante algún
tiempo, el compuesto I no muestra este efecto, sino que en lu
gar de ello aumenta la presión sistólica algo por encima del
valor inicial. Esto, para pacientes con un corazón poco re-
sistente, -la llamada insuficiencia relativa, que ya aparece
25 con actividades sedentarias y falta de entrenamiento - o con
una cierta debilidad del miocardio, significa un progreso im-



401603

portante. Por causa de su especial compatibilidad con los tejidos orgánicos el compuesto es apropiado además de ello también para las técnicas de investigación angiográficas.

5 El compuesto metoxílico III ya conocido de la DAS alemana 1.129.260 muestra en efecto una favorable toxicidad en la rata pero, tal como lo mostraron ensayos de la propia firma solicitante, produce una intensa perturbación de la circulación en el perro y en el hombre. Tampoco se podía esperar por esta razón el cuadro de efecto farmacológicamente favorable del compuesto I.

10

El invento concierne por lo tanto a un procedimiento para la preparación de nuevos agentes de contraste de rayos X, que contienen ácido 3-acetamido-5-hidroxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico así como sus sales solubles en agua con bases fisiológicamente compatibles.

15

Como bases fisiológicamente compatibles entran en consideración por ejemplo: lejía de sosa, N-metilglucamina, N,N-dimetilglucamina, etanolamina, dietanolamina, morfolina, etc. En cierta extensión se pueden reemplazar también metales alcalinos por metales alcalinotérreos, tal como por medio de hidróxidos de calcio y magnesio.

20

También se pueden utilizar mezclas de las sales. Las sales se pueden utilizar preferiblemente para la urografía, angiografía y mielografía intravasales.

25 Se pueden emplear soluciones con aproximadamente 12 a 45% de yodo combinado, preferiblemente con alrededor de 20



401603

a 40% de yodo combinado. Por cada 100 ml de agua se disuelven aproximadamente 19,8 hasta 74,4 g, preferiblemente 33,0 hasta 66,1 g de un compuesto de la fórmula general I.

5 La síntesis del compuesto I de acuerdo con las directrices dadas por Larsen y otros (J. Am. Chem Soc. 78, 3.210-16 (1956)) y la correspondiente memoria de patente de los Estados Unidos número 3.076.024, proporciona en un procedimiento de 5 etapas el compuesto I con un rendimiento de 7,5% de la teoría. En este caso el ácido 3-amino-5-nitrobenzoico es sucesivamente hidroxiacetilado, reducido, yodado, acetilado y saponificado. Si se cambia el orden de sucesión de las reacciones de acetilación y de hidroxiacetilación, se puede obtener, tal como encontró la firma solicitante, el compuesto I, pasando por las 5 etapas, con un rendimiento superior al 70%. Además de ello, para la hidroxiacetilación del compuesto yodado se transfirió por primera vez al cloruro de acetoxiacetilo el procedimiento de HOEY y otros (J. Med. Chem. 6, 24 (1963)), que trabaja con cloruros de ácidos grasos inferiores en dimetilacetamida.

10

15

20

EJEMPLO 1

Acido 3-acetamido-5-hidroxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico dihidrato.

Una suspensión de 60 g de ácido 3-acetamido-5-amino-2,4,6-triyodobenzoico monohidrato en 180 ml de dimetilacetamida es mezclada bajo enfriamiento con hielo y agitación, gota

25



8 12 401603

a gota, con 27 ml de cloruro de acetoxiacetilo y a continuación sigue siendo agitada durante 18 horas sin enfriamiento. Luego, la mezcla de reacción es diluida con 1 litro de agua y, para la saponificación del grupo acetoxiacetilo, es tratada sobre baño de vapor de agua cuidadosamente con lejía de sosa concentrada (en total durante aproximadamente 65 ml) a pH 8-10 durante una hora. Finalmente, bajo enfriamiento con hielo se precipita con ácido clorhídrico el compuesto del título y, después de agitar durante la noche, se filtra con succión. Por medio de una purificación del producto bruto pasando por la sal amónica aislada a partir de metanol, por disolución en agua y nueva precipitación con ácido clorhídrico, se obtienen 53 g = 78% de la teoría de ácido 3-acetamido-5-hidroxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico dihidrato de punto de fusión 254°C (con descomposición).

EJEMPLO 2

Acido 3-acetamido-5-hidroxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico-dihidrato.

Una solución de 28,3 g de ácido acetoxiacético en 50 ml de dimetilformamida es mezclada gota a gota bajo enfriamiento con hielo, con 17,4 ml de cloruro de tionilo y después de una hora es mezclada con una solución de 59 g de ácido 3-acetamido-5-amino-2,4,6-triyodobenzoico monohidrato en 50 ml de dimetilformamida. La carga, que sigue siendo agitada a la temperatura ambiente durante la noche, es diluida a



401603

continuación con 300 ml de agua y es saponificada y purificada igual que en el Ejemplo 1.

Rendimiento: 49,5 g = 75% de la teoría de ácido 3-acetamido-5-hidroxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico dihidrato de punto de fusión 254°C (con descomposición).

5

EJEMPLO 3

Preparación de una solución de sal de metilglucamina dispuesta para el uso.

10	Acido 3-acetamido-5-hidroxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico	525,0 g
	N-metil-glucamina	153,5 g
	Edetato disódico	0,1 g
	Agua bidestilada hasta	1000 ml

15 La solución es cargada en ampollas o multiviales y es esterilizada a 120°C. Contiene 300 mg de yodo/ml.

EJEMPLO 4

Preparación de una solución de sal mixta dispuesta para el uso.

20	Acido 3-acetamido-5-hidroxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico	628,8 g
	N-metil-glucamina	163,3 g
	Sosa cáustica	6,4 g
	Edetato disódico	0,1 g
	Agua bidestilada hasta	1000 ml

25 La solución es cargada en ampollas o multivielas y es esterilizada a 120°C. Contiene 380 mg de yodo/ml.



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

401603

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

5 1.- Procedimiento para la preparación de agentes de contraste de rayos X que contienen ácido 3-acetamido-5-hidroxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico en forma de sus sales solubles en agua con bases fisiológicamente compatibles, caracterizado porque por 100 ml de agua se disuelven 19,8 hasta 74,4 g de ácido 3-acetamido-5-hidroxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico y la cantidad equivalente de una o varias bases fisiológicamente compatibles, se carga la solución en ampollas o multiviales y se esteriliza.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea N-metilglucamina en calidad de base fisiológicamente compatible.

15 3.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se emplea hidróxido de sodio en calidad de base fisiológicamente compatible.

20 4.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se emplean N-metilglucamina e hidróxido de sodio en calidad de bases fisiológicamente compatibles.

5.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AGENTES DE CONTRASTE DE RAYOS X.

Tal como se describe y reivindica en la presente

401603



Memoria Descriptiva, que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 ABR 1972

CARLOS FERNÁNDEZ CANDELAS
P.P.

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed name and initials.

A large, stylized handwritten signature or scribble in black ink, located at the bottom left of the page.