



1972

Int. Cl.²: C04C/A61K

402091

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

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,
BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS ORGANICOS.

Prioridad: Patente n.º del

RMB.-

POOR
QUALITY

40209125 AB



1

Esta invención se refiere a derivados de ácidos orgánicos que contienen yodo, que son especialmente útiles como agentes de contraste de rayos X.

5

En general, los agentes de contraste de rayos X utilizados antes de ahora han sido compuestos altamente solubles en agua, que son rápidamente excretados del organismo o aceites yodados, que tienen tendencia a perder yodo en el cuerpo con los consiguientes rechazos secundarios tóxicos.

10

Un objeto de esta invención es proporcionar derivados de ácidos orgánicos yodados que superan los inconvenientes mencionados.

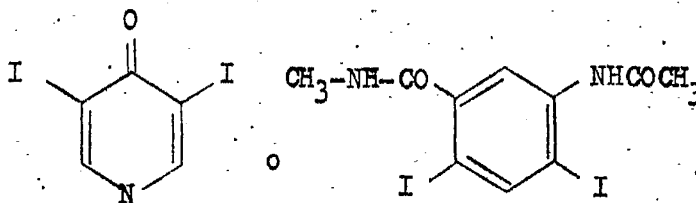
Por consiguiente, esta invención proporciona derivados de ácidos orgánicos yodados de fórmula



15

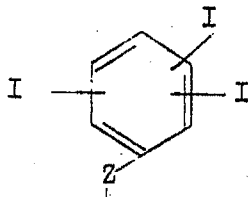
donde R es un grupo con propiedades electrofílicas y (a) X es un átomo de hidrógeno e Y es uno de los grupos de fórmula:

20



o (b) X es $CH_3(CH_2)_n$, donde n es 0 o un número entero de 1 a 6, e Y es un grupo de fórmula:

25



donde Z es un átomo de oxígeno o azufre o $(CH_2)_m$, donde m es 0 o un número entero de 1 a 6 y donde puede haber un grupo NH_2 en la posición 3 cuando Z es CH_2 .

30

402091

25



1

Típicamente, el grupo R electrofílico es un grupo 2,2,2-trihaloalquilo, alquilo, acetoximetilo o pivaloiloximetilo.

5

Un compuesto especialmente preferido de fórmula (I) es el éster 2,2,2-tricloroetílico de ácido α -(2,4,6-triiodofenoxi)butírico.

10

Los compuestos de fórmula (I) se preparan por varios métodos que dependen de la naturaleza de los grupos sustituyentes presentes. El éster puede ser preparado por esterificación de los ácidos correspondientes con los alcoholes o utilizando derivados reactivos.

15

La invención también incluye una composición farmacéutica que comprende un derivado de fórmula (I), junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

Fundamentalmente, estas composiciones serán utilizadas en general para fines de diagnóstico como agentes de contraste de rayos X, especialmente en broncografía, delineación de planos tisulares, salpinografía y hepatografía transumbilical. Los vehículos utilizados son los apropiados para el uso particular y como los derivados de fórmula (I) son insolubles en agua, pueden ser administrados convenientemente como dispersión acuosa, aerosol, en forma microencapsulada o en una solución oleosa.

25

Cuando los derivados de fórmula (I) son sintetizados de forma que contengan yodo radiactivo, pueden ser utilizados con fines terapéuticos.

30

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

Se disuelven 193,5 g (0,35 moles) de ácido α -(2,4,6-triiodofenoxi)butírico en 700 ml de acetona seca y la solu-



1 ción resultante se enfría a -5°C . Se añaden 37,5 g (40,9 ml, 0,35 moles) de 2,6-lutidina, agitando a -5°C , seguido de 37,8 g (35,0 ml, 0,35 moles) de cloroformiato de etilo, diluido con 140 ml de acetona seca, también enfriada a -5°C .

5 Se agregan 10 gotas de piridina y la mezcla se agita durante 2 minutos, durante cuyo tiempo se forma un precipitado. Se añaden rápidamente 56 g (39,2 ml, 0,382 moles) de 2,2,2-tricloroetanol en 140 ml de acetona seca, se retira el baño refrigerante y la mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente con agitación: después se agita durante 1 hora más, durante cuyo tiempo se vuelve de un color rosa brillante.

10 El precipitado se separa por filtración y el filtrado se concentra a baja presión hasta formar un aceite viscoso que después se diluye con éter, se filtra y se concentra de nuevo. Este residuo se purifica por destilación molecular a una presión de unas 5 micras para dar α -(2,4,6-triyodofenoxi)-butirato de 2,2,2-tricloroetilo en forma de aceite viscoso pálido, con un rendimiento del 60 % aproximadamente.

15

EJEMPLO 2

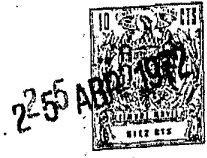
20 Se calientan a reflujo con agitación, durante 24 horas, 283 g (0,6 moles) de 2,4,6-triyodofenol, 111,5 g (0,5 moles) de α -bromobutirato de n-butilo y 83 g (0,6 moles) de carbonato potásico anhidro en 900 ml de acetona. Se filtra la mezcla y el filtrado se destila a vacío para dar un aceite parduzco pálido. El aceite se disuelve en éter y después se lava con solución de hidróxido sódico (1 N) y a continuación con agua.

25

Después de secar la solución sobre sulfato magnésico la solución etérea se destila a vacío para dar el éster butílico en forma de aceite de color beige pálido, que es

30

402091



1

analíticamente puro, con un rendimiento del 85 %.

Análisis para $C_{14}H_{17}I_3O_3$:

Calculado: C, 27,35; H, 2,77; I, 62,05

Encontrado: C, 27,34; H, 2,77; I, 62,21.

5

El triyodofenol que no ha reaccionado se recupera acidulando los extractos en hidróxido sódico y, calculado sobre la cantidad de triyodofenol consumida en la reacción, el rendimiento de éster es del 95 %.

10

Se obtiene α -(2,4,6-triyodofenoxi)butirato de bencilo por un procedimiento similar, con un rendimiento del 62 %, p.f. 55-56°C, después de recrystalizar en éter de petróleo 60-80°C.

Análisis para $C_{17}H_{15}I_3O_3$:

Calculado: C, 31,48; H, 2,26; I, 58,69

Encontrado: C, 31,46; H, 2,29; I, 59,15.

15

EJEMPLO 3 1

20

Se disuelven 55,8 g (0,1 moles) de ácido α -(2,4,6-triyodofenoxi)butírico en un equivalente de solución diluída de hidróxido sódico. Después de filtrar una cantidad muy pequeña de sustancia insoluble, la solución se destila a vacío y se seca a vacío durante la noche sobre pentóxido de fósforo. La sal sódica seca se disuelve en 900 ml de dimetilformamida y se añaden 10,85 g (0,1 moles) de acetato de clorometilo. La mezcla se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente, se filtra para separar una pequeña cantidad de sustancia insoluble y se destila a vacío. El residuo se disuelve en éter, se filtra para separar la materia insoluble y la solución se extrae con solución de carbonato sódico al 10 % y después se lava con agua. La solución etérea se seca sobre sulfato magnésico y se destila. El aceite resi-

25

30

402091



1972

1 dual cristaliza durante la noche y después se recristaliza en éter de petróleo 60-80°C para dar α -(2,4,6-triyodofenoxi)butirato de acetoximetilo con un rendimiento del 52 %, p.f. 44-45°C.

5 Análisis para $C_{13}H_{13}I_3O_4$:
Calculado: C, 25,41; H, 2,12; I, 62,05
Encontrado: C, 24,83; H, 2,05; I, 62,83.

EJEMPLO 4

10 Se obtiene α -(2,4,6-triyodofenoxi)butirato de pivaloiloximetilo por un procedimiento similar al del Ejemplo 3, con un rendimiento del 60-65 %, en forma de aceite amarillo pálido que tiene una pureza del 99 % por cromatografía de gas-líquido (la impureza es dimetilformamida).

15 Análisis para $C_{16}H_{19}I_3O_5$:
Calculado: C, 28,57; H, 2,83; I, 56,70
Encontrado: C, 27,71; H, 2,75; I, 57,01

20 Este material es purificado por destilación molecular a menos de 10 micras, dando un aceite casi incoloro. Se recogen las fracciones indicadas, mostrando cada una de ellas la misma zona única por cromatografía en capa delgada.

Fracción 1: p.e. 145-147°C. Encontrado: C, 28,69;
H, 2,94; I, 56,69.

Fracción 2: p.e. 147-149°C. Encontrado: C, 28,66;
H, 2,85; I, 56,72.

25 Fracción 3: p.e. 149-180°C. Encontrado: C, 28,46;
H, 2,80; I, 56,61.

EJEMPLO 5

30 Se refluxe azeotrópicamente en benceno, ácido 3,5-diyodopirid-4-ona-1-acético y n-butanol (relación molar 1:2), con una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concen-

4020912



1 trado, durante 5 horas aproximadamente. El éster cristaliza
 al enfriar y se separa por filtración. El residuo se lava
 exhaustivamente con solución saturada de bicarbonato sódico
 y después con agua y finalmente se recrystaliza en etanol.
 5 El éster butílico es un material muy cristalino, p.f. 184-
 185°C. Se obtiene más producto lavando la solución bencéni-
 ca con solución de bicarbonato sódico y después con agua y
 destilando la solución orgánica a vacío.

Análisis para $C_{11}H_{13}NI_2O_3$:

10

Calculado: C, 28,64; H, 2,82; N, 3,04; I, 55,09

Encontrado: C, 28,21; H, 2,72; N, 3,01; I, 56,13.

Análogamente se preparan:

(I) El éster pentílico, p.f. 168-169°C a partir de etanol.

15

Análisis para $C_{12}H_{15}NI_2O_3$:

Calculado: C, 30,32; H, 3,16; N, 2,95; I, 53,47

Encontrado: C, 29,39; H, 2,96; N, 2,90; I, 54,39.

(II) El éster nonílico, p.f. 151-153°C a partir de etanol.

20

Análisis para $C_{16}H_{23}NI_2O_3$:

Calculado: C, 36,16; H, 4,33; N, 2,64; I, 47,83

Encontrado: C, 35,46; H, 4,32; N, 2,61; I, 47,95

(III) El éster decílico, p.f. 167-168°C a partir de etanol.

25

Análisis para $C_{17}H_{25}NI_2O_3$:

Calculado: C, 37,43; H, 4,59; N, 2,57; I, 46,60

Encontrado: C, 36,83; H, 4,65; N, 2,54; I, 46,29.

Todos los ésteres anteriores se obtuvieron con un rendimiento del 70-90 %.

30

402091.2



EJEMPLO 6

1 Se refluyen azeotrópicamente en tolueno, ácido
3,5-diiodopirid-4-ona-1-acético y alcohol bencílico (rela-
ción molar 1:2), con una cantidad catalítica de ácido to-
5 luen-p-sulfónico, durante unas 5 horas. El procedimiento de
aislamiento es el descrito para los ésteres alifáticos en
los ejemplos anteriores. El éster bencílico tiene un punto
de fusión de 248-250°C después de recristalizado en dimetil-
formamida/agua.

10 Análisis para $C_{14}H_{11}NI_2O_3$

Calculado: C, 33,94; H, 2,22; N, 2,83; I, 51,31

Encontrado: C, 33,85; H, 2,25; N, 2,86; I, 52,05.

EJEMPLO 7

15 Se disuelven 31,8 g (0,05 moles) de 5-acetamido-2,4,6-
triyodo-n-metilsoftalamato sódico en 500 ml de formadime-
tilamida y se añaden 5,4 g (0,05 moles) de acetato de clo-
rometilo, agitando después la mezcla durante 24 horas a la
temperatura ambiente. Después de separar por filtración la
materia insoluble, el filtrado se destila a vacío dando un
20 aceite amarillo pálido que solidifica muy ligeramente. El
sólido se recristaliza en etanol-agua para dar 5-acetamido-
2,4,6-triyodo-n-metilsoftalamato de acetoximetilo con un
rendimiento del 90 %, p.f. 236-237°C (desc.).

25 Análisis para $C_{14}H_{13}I_3N_2O_6$:

Calculado: C, 24,49; H, 1,90; N, 4,08; I, 55,54

Encontrado: C, 24,64; H, 1,95; N, 3,99; I, 55,41.

EJEMPLO 8

30 Por un procedimiento similar al descrito en el Ejem-
plo 7, se obtiene 5-acetamido-2,4,6-triyodo-N-metilsoftala-
mato de pivaloiloximetilo con un rendimiento del 85 %, p.f.

402091₂



1 257-258°C (d), después de recrystalizar en etanol-agua.

Análisis para $C_{17}H_{19}I_3N_2O_6$:

Calculado: C, 28,02; H, 2,61; N, 3,85; I, 52,34

Encontrado: C, 27,90; H, 2,64; N, 4,00; I, 52,35.

5 EJEMPLO 9

Se disuelven 59,3 g (0,1 moles) de 3-amino- α -etil-2,4,6-triyodohidrocina-
mato sódico en 400 ml de formadimetil-
amida a 50°C. A esta solución se añaden 10,85 g (0,1 moles)
de acetato de clorometilo y la mezcla se agita durante 2 ho-
ras. Después la mezcla de reacción se vierte en unos 2 li-
tros de agua de hielo, con lo que se separa un sólido blan-
co. Después de dos recrystalizaciones en etanol-agua, se
obtiene 3-amino- α -etil-2,4,6-triyodohidrocina-
mato de aceto-
ximetilo con un rendimiento del 65 %, p.f. 59-61°C.

15 Análisis para $C_{14}H_{16}NI_3O_4$:

Calculado: C, 26,13; H, 2,49; N, 2,18; I, 59,25

Encontrado: C, 26,36; H, 2,48; N, 2,15; I, 59,29.

EJEMPLO 10

20 Por un procedimiento similar al descrito en el Ejem-
plo 7, se obtiene 3-amino- α -etil-2,4,6-triyodohidrocina-
mato de pivaloiloximetilo con un rendimiento del 45 %, p.f. 76-
78°C.

Análisis para $C_{17}H_{22}NI_3O_4$:

Calculado: C, 29,78; H, 3,21; N, 2,04; I, 55,62

Encontrado: C, 29,78; H, 3,26; N, 2,07; I, 55,03.

25 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:



REIVINDICACIONES

1

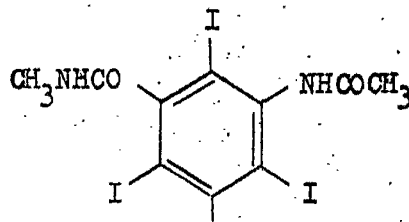
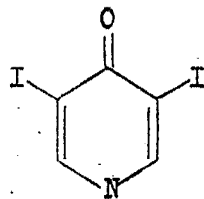
1. Un procedimiento para la preparación de derivados de ácidos orgánicos que contienen yodo, de fórmula:



5

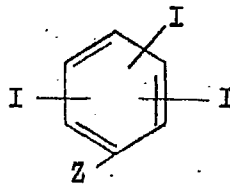
donde R es un grupo con propiedades electrofílicas y (a) X es un átomo de hidrógeno e Y es uno de los grupos de fórmula:

10



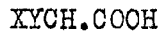
o (b) X es $CH_3-(CH_2)_n$, donde n es 0 o un número entero de 1 a 6 e Y es un grupo de fórmula:

15



20

donde Z es un átomo de oxígeno o azufre o $(CH_2)_m$, donde m es 0 o un número entero de 1 a 6 y donde puede haber un grupo NH_2 en la posición 3 cuando Z es CH_2 ; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un ácido de fórmula:



25

donde X e Y son los definidos anteriormente, o un derivado funcional del mismo, con un compuesto hidroxilado de fórmula:



donde R es un grupo electrofílico o con un derivado funcional del mismo.

30

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en

402091 2



1 el que el ácido y el compuesto hidroxilado reaccionan en
presencia de un catalizador ácido.

5 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que se hace reaccionar un haluro, un anhídrido o un an-
hídrido mixto del ácido con el compuesto hidroxilado o con
una sal del mismo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que se hace reaccionar una sal del ácido con el compues-
to hidroxilado.

10 5. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS OR
GANICOS.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de once páginas me
canografiadas.

Madrid, 25 de Abril de 1.972.

BERNARDO UNGRIA
p.p.

20

25

30