



402710

en la que R significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholó inferior con 1 a 4 átomos de carbono y Ac significa un grupo acilo con hasta 4 átomos de carbono, así como sus sales con bases fisiológicamente compatibles.

5 Estos nuevos compuestos yodados son apropiados como agentes de contraste de Rayos X para la urografía intravenosa y para la angiografía, ya que cumplen exigencias muy elevadas en lo que se refiere a la compatibilidad en los sistemas vasculares a explorar, así como con respecto a la inercia farmacológica.

10

Los preparados usuales producen en los primeros 20 a 30 minutos un aumento de la potencia de transporte cardiaco seguida de una depresión y la potencia de transporte cardiaco pasa por debajo de los valores de partida, disminuyendo cada vez más hasta la segunda hora después de la administración.

15

Para evitar un colapso, la circulación está obligada a aumentar la resistencia periférica global entre un 50 y un 100%.

Se ha encontrado ahora que los nuevos ácidos hidroxí y alcoxi- acetamidotriyodobenzoicos de la fórmula general I, así como sus sales con bases fisiológicamente compatibles no producen la disminución de la potencia de transporte cardiaco ni provocan el aumento de la resistencia periférica global.

20

El volumen de latidos y el volumen por minuto no disminuyen por debajo de su valor de partida y la resistencia periférica global no aumenta de modo peligroso sino que permanece dentro del margen de sus valores de partida.

25

402710



Las tablas 1 a 3 muestran los resultados en perros Beagle con los siguientes tres compuestos:

A : Fórmula I : H en lugar de RO= yodamida, un preparado comercial

B : Fórmula I : R = H (correspondiente al Ejemplo 1)

5 C : Fórmula I : R = CH₃ (correspondiente al Ejemplo 2)

Todas las soluciones ensayadas se presentaron en forma de sales de metilglucamina con 300 mg de yodo/ml.

T A B L A I

10 Volúmenes de latidos de perros promediados de grupos cada uno de tres perros Beagle, que habían recibido inyectados en una vena femoral una vez por ensayo 4 ml/kg del agente de contraste de rayos X en el espacio de 9 segundos.

		A	B	C
15	Tiempo en minutos después de administración	Valor de partida promedio	Acido 3-acetamidometil-5-acetamido-2,4,6-triyodobenzoico	Acido 3-acetamidometil-5-metoxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico
	10	100	127	167
	20	100	97	148
20	30	100	94	153
	40	100	79	164
	50	100	66	164
	60	100	72	169
	70	100	67	170
25	80	100	65	176
	90	100	65	180
	100	100	64	187
	110	100	64	194
	120	100	60	197



1972

402710

T A B L A II

Volumenes por minuto promediados de grupos cada uno de tres perros Beagle que habían recibido inyectados en una vena femoral una vez por ensayo 4 ml/kg del agente de contraste de rayos X en el espacio de 9 segundos.

		A	B	C
	Tiempo en minutos después de administración	Acido 3-acetamidometil-5-acetamido-2,4,6-triyodobenzoico	Acido 3-acetamidometil-5-hidroxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico	Acido 3-acetamidometil-5-metoxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico
10	Valor de partida promedio			
	10	128	154	143
	20	99	137	127
	30	96	139	114
	40	76	148	110
15	50	64	147	110
	60	63	151	110
	70	65	151	110
	80	63	151	112
	90	63	153	116
20	100	60	161	119
	110	57	167	119
	120	57	170	123

402710



T A B L A III

Resistencia periférica global promediada de grupos
cada uno de tres perros Beagle que habían recibido inyectados
en una vena femoral una vez por ensayo 4 ml/kg del agente de
5 contraste de rayos X en el espacio de 9 segundos.

		A	B	C	
	Tiempo en minutos después de administración	Acido 3-acetamidometil-5-acetamido-2,4,6-triyodobenzoico	Acido 3-acetamidometil-5-hidroxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico	Acido 3-acetamidometil-5-metoxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico	
10	10	100	87	63	70
	20	100	104	72	96
	30	100	104	62	90
	40	100	122	60	104
15	50	100	147	60	108
	60	100	135	58	103
	70	100	146	58	108
	80	100	154	58	106
20	90	100	160	55	96
	100	100	162	54	98
	110	100	170	54	99
	120	100	171	53	98

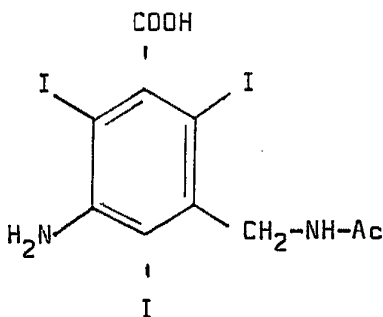
402710



Resulta sorprendente y no se podía prever de ninguna manera que el grupo RO en lugar de H en compuestos de la fórmula general I poseyese una influencia tan favorable sobre el comportamiento circulatorio.

Los nuevos compuestos forman sales fácilmente solubles en agua y sus soluciones muestran una elevada compatibilidad con los tejidos y son segregados por el organismo con rapidez y en estado inalterado a través de los riñones. Pueden ser administrados en forma de sus sales con bases fisiológicamente compatibles. En calidad de dichas bases entran en consideración, por ejemplo: hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, N-metilglucamina, N,N-dimetilglucamina, etanolamina, dietanolamina, morfina, etc. Las sales son apropiadas preferentemente para la uro-angio y mielografía intravasal. Pueden emplearse soluciones con un 12 al 45% de yodo ligado. Por 100 ml se disuelven de 20 a 80 g., preferiblemente de 40 a 70 g de una composición de la fórmula general I.

Los nuevos ácidos hidroxi- y alcoxi- acetamido triyodobenzoicos de la fórmula general I pueden ser preparados acilando ácidos 5-amino-2,4,6-triyodobenzoicos de la fórmula general II



(II),

402710



en que Ac tiene los significados citados de la fórmula I, de
manera por si conocida, con el correspondiente halogenuro o
anhídrido de ácido y, caso de que se deseen compuestos de la
fórmula general I en que R=H, se introduce en primer lugar el
5 radical aciloxi acetilo y a continuación se saponifica el de-
rivado O-acílico y eventualmente se forman las sales con ba-
ses fisiologicamente compatibles. En calidad de halogenuro de
ácido entran en consideración preferiblemente los cloruros o
bromuros de acetoxiacetilo, metoxiacetilo, etoxiacetilo, propo-
10 xiacetilo y butoxiacetilo. La acilación se realiza preferente-
mente en un disolvente tal como dimetilacetamida.

Los siguientes Ejemplos explican la preparación de
los agentes de contraste.

EJEMPLO 1

15 Preparación de una solución para la urografía intra-
venosa:

	Acido 3-acetamidometil-5-hidroxiacetamido- 2,4,6-triyodobenzoico	50,7 g
	N-metilglucamina	15,4 g
20	Edetato disódico	0,01 g
	Agua	hasta 100 ml

EJEMPLO 2

Preparación de una solución para la angiografía:

	Acido 3-acetamidometil-5-metoxiacetamido- 2,4,6-triyodobenzoico	65,63 g
25	N-metilglucamina	12,21 g



402710

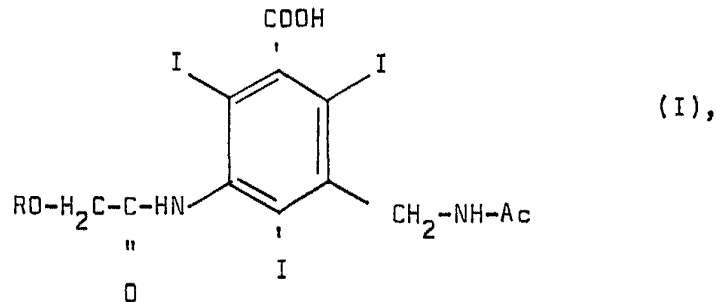
Etanolamina		2,26	g
Edetato disódico		0,01	g
Agua	hasta	100	ml.

Las soluciones son cargadas en un envase y esterilizadas en caliente.

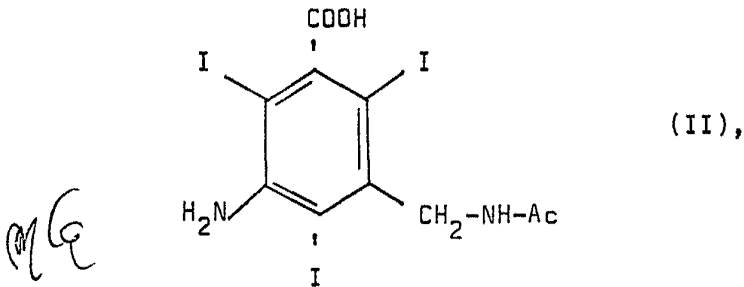
N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la obtención de agentes de contraste de Rayos X, caracterizado porque para la preparación de los ácidos hidroxí- y alcoxi- acetamidotriyodobenzoico de la fórmula general I



en la que R significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de carbono y Ac significa un grupo acilo con hasta 4 átomos de carbono, se acilan ácidos 5-amino-2,4,6-triyodobenzoicos de la fórmula general



MG

402710



en que Ac tiene el significado ya citado, con el correspondien
te halogenuro o anhídrido de ácido, estando previsto que cuan
do R=H en la fórmula general I se introduzca en primer lugar
el radical aciloxiacetilo y a continuación se saponifique el
5 derivado O-acílico, y eventualmente se formen las sales con
bases fisiológicamente compatibles y se diluya el compuesto
obtenido con agentes apropiados.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AGENTES DE
CONTRASTE DE RAYOS X".

10 Tal como se describe y reivindica en la presente Me-
moria Descriptiva, que consta de nueve hojas escritas a máqui-
na por una sola cara.

Madrid, 13 MAY 1972

CARLOS FERNÁNDEZ CANDELA
P.P.

m/c