

402711



Int. Cl.ª CO7C//A61K

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

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionali-
dad alemana, domiciliada en 1 Berlin 65,
Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen,
Waldstrasse 14 (ALEMANIA); por: "PROCEDI-
MIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACI-
DOS HIDROXI- Y ALCOXI-ACETAMIDOTRIYODO-
BENZOICOS".

-----ooo000ooo-----

El invento concierne a un procedimiento para la pre-
paración de nuevos ácidos hidroxí- y alcoxi-acetamidotriyodo-
benzoicos para su utilización como sustancias suministradoras
de sombra en agentes de contraste de Rayos X.

5

Los nuevos compuestos yodados son apropiados como
agentes de contraste de rayos X para la urografía intravenosa
y para la angiografía.

10

Sobre compuestos para estas indicaciones se estable-
cen exigencias muy elevadas en lo que se refiere a la compati-
bilidad en los sistemas vasculares a investigar y en lo que se

402711



1372

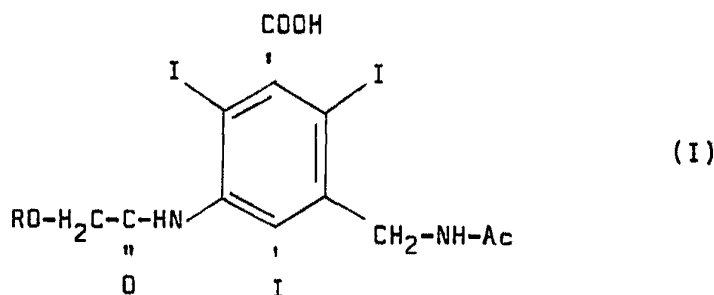
refiere a la inercia farmacológica. Especialmente, se desea un menor efecto sobre la circulación que el que se producía hasta ahora.

5 Los preparados hoy día usuales producen en los primeros 20 a 30 minutos un aumento de la potencia de transporte cardíaco, al que no obstante sigue a continuación una depresión. La potencia de transporte cardíaco pasa por debajo de la magnitud de los valores de partida. Hasta la segunda hora después de la administración continúa disminuyendo cada vez más. Con
10 el fin de evitar un colapso, la circulación está obligada a aumentar la resistencia periférica global en alrededor de 50 hasta 100%. En el caso de pacientes inestables, en este caso la transición hasta la llamada centralización amenaza con el choque circulatorio, con todos sus peligros.

15 Por lo tanto, la misión del invento es desarrollar sustancias que no posean ninguna influencia desfavorable sobre el comportamiento circulatorio.

Se ha encontrado ahora que los nuevos ácidos hidroxi- y alcoxiacetamido-triyodobenzoicos de la fórmula general I

20



25

en la que R significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohi-

402711



1972

lo 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 ni producen la disminución de potencia de transporte cardiaco ni provocan el aumento de la resistencia periférica global. El volumen de latidos y el volumen por minutos no disminuyen sin embargo por debajo de su valor de partida. La resistencia periférica global no aumenta de modo peligroso sino que permanece dentro del margen de sus valores de partida. Las tablas 1 a 3 muestran los resultados en perros Beagle con los siguientes tres compuestos:

5

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

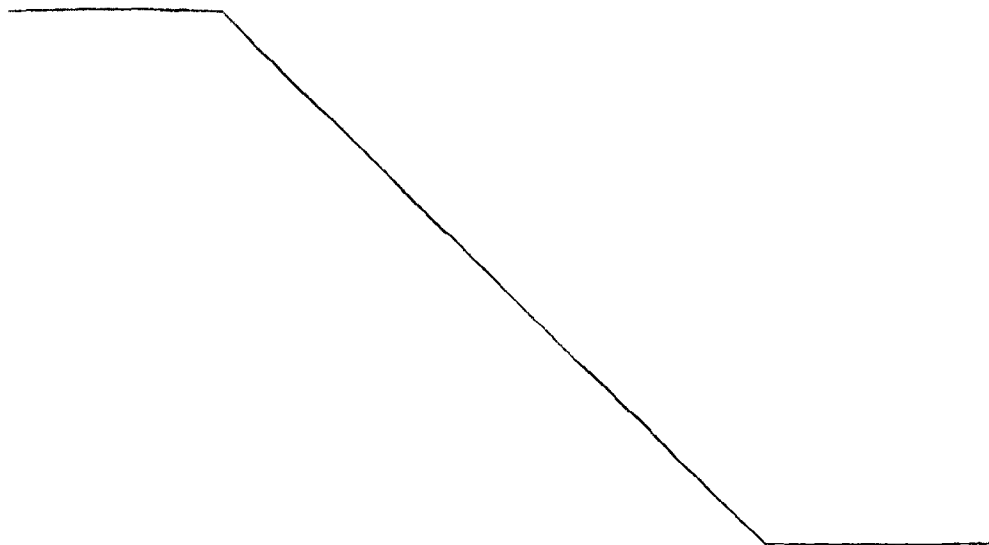
B : Fórmula I : R = H (correspondiente al Ejemplo 1)

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

10

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

15





402711

T A B L A I

Volumenes de latidos de perros promediados de grupos cada uno de tres perros Beagle, que habian 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	Valor de partida promedio	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	100	127	167	150
20	100	97	148	133
30	100	94	153	120
40	100	79	164	117
50	100	66	164	118
60	100	72	169	122
70	100	67	170	121
80	100	65	176	122
90	100	65	180	130
100	100	64	187	130
110	100	64	194	129
120	100	60	197	130



402711

T A B L A II

Volumenes por minuto promediados de grupos cada uno de tres perros Beagle que habian 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	Valor de partida promedio	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	100	128	154	143
20	100	99	137	127
30	100	96	139	114
40	100	76	148	110
50	100	64	147	110
60	100	63	151	110
70	100	65	151	110
80	100	63	151	112
90	100	63	153	116
100	100	60	161	119
110	100	57	167	119
120	100	57	170	123

402711



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 contraste de rayos X en el espacio de 9 segundos.

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

402711



5 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. Además de ello, los nuevos compuestos forman sales fácilmente solubles en agua, 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. La suma de estas propiedades los hace nuevos compuestos valiosos para el diagnóstico por rayos X.

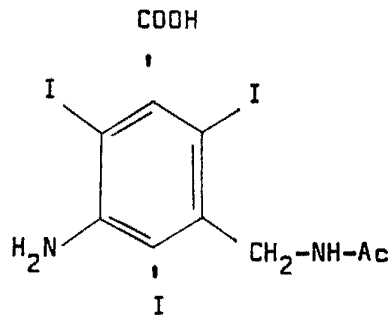
10 El invento concierne por consiguiente a ácidos hidroxí- y alcoxi-acetamidotriyodobenzoicos de la fórmula general I y a sus sales con bases fisiológicamente compatibles, así como a agentes de contraste de rayos X, que en calidad de componentes suministradores de sombra contienen uno o varios compuestos de la fórmula I.

15 Los nuevos compuestos pueden ser administrados en forma de sus sales con bases fisiológicamente compatibles.

20 En calidad de bases fisiológicamente compatibles entran en consideración por ejemplo: hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, N-metilglucamina, N,N-dimetilglucamina, stanolamina, dietanolamina, morfolina, etc.

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

402711



5 en que Ac tiene los significados citados en la fórmula I, de
 manera de por sí 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 radical aciloxiacetilo y a continuación se saponifica el de
 10 rivedo O-acílico y eventualmente se forman las sales con bases
 fisiológicamente compatibles.

 En calidad de halógeno de ácido entran en conside-
 ración preferiblemente los cloruros o bromuros de acetoxiaceti-
 lo, metoxiacetilo, etoxiacetilo, propoxiacetilo y butoxiaceti-
 15 lo.

 La acilación se lleva a cabo preferiblemente en un
 disolvente tal como dimetilacetamida.

 Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con
 más detalle.

20

EJEMPLO 1

Acido 3-acetamidometil-5-hidroxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico.

25

 Una solución de 23,4 g de ácido 3-acetamidometil-5-
 amino-2,4,6-triyodobenzoico en 46 ml de dimetilacetamida es
 mezclada bajo enfriamiento con hielo y agitación, gota a gota,
 con 13,2 g de cloruro de acetoxiacetilo y a continuación sigue
 siendo agitada sin enfriamiento durante 18 horas. Luego, la
 mezcla de reacción es diluida con 400 ml de agua y para la sa-

402711



ponificación del grupo acetoxiacetilo es seaponificada sobre baño de vapor, cuidadosamente, con adición gota a gota de lejía de sosa 2 N hasta pH 9 en el espacio de 30 hasta 60 minutos. Finalmente, bajo enfriamiento con hielo, se precipita con ácido clorhídrico ácido 3-acetamidometil-5-hidroxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico y se filtra con succión durante la noche después de agitación. Por medio de una purificación del producto bruto pesando por la sal metilamínica aislada a partir de metanol, por disolución en agua y nueva precipitación con ácido clorhídrico se obtienen 18,5 g = 72% de la teoría de ácido 3-acetamidometil-5-hidroxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico, punto de fusión a partir de 180°C, con descomposición.

A partir de ácido 3-propionamidometil-5-amino-2,4,6-triyodobenzoico resulta, de modo análogo al Ejemplo 1, ácido 3-propionamidometil-5-hidroxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico. Punto de fusión a partir de 150°C (con descomposición). Rendimiento: 88%.

EJEMPLO 2

Acido 3-acetamidometil-5-metoxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico.

36 ml de ácido metoxiacético son mezclados en 120 ml de dimetilformamida bajo enfriamiento con hielo, gota a gota, con 34,8 ml de cloruro de tionilo y son agitados durante 30 minutos. A continuación se añade una suspensión de 117 g de ácido 3-acetamidometil-5-amino-2,4,6-triyodobenzoico en 120 ml de dimetilformamida al 97%. Después de agitación durante la noche, se vierte la solución en 1,6 litros de agua. Para la purificación,

402711

13



el producto bruto es aislado a partir de etanol en forma de sal de diciclohexilamina y es transformado en el ácido puro en agua por medio de ácido sulfúrico.

5 Rendimiento: 105 g = 80% de la teoría de ácido 3-acetamidometil-5-metoxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico de punto de fusión 262-264°C, con descomposición.

10 De modo análogo al Ejemplo 2, a partir de ácido 3-propionamidometil-5-amino-2,4,6-triyodobenzoico se obtiene ácido 3-propionamidometil-5-metoxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico, punto de fusión a partir de 204°C (con descomposición). Rendimiento: 77%.

EJEMPLO 3

15 En el caso de utilizar ácido etoxiacético en lugar de ácido metoxiacético análogamente al Ejemplo 2, se obtiene el ácido 3-acetamidometil-5-etoxiacetamido-2,4,6-triyodobenzoico que es purificado pasando por la sal de ciclohexilamina.

Rendimiento: 83% de la teoría, punto de fusión: 258-260°C, con descomposición.

EJEMPLO 4

20 Preparación de una solución para la urografía intravenosa:

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

La solución es cargada en un envase y es esterilizada en caliente.

402711 13 1972



EJEMPLO 5

Preparación de una solución para la angiografía:

	Acido 3-acetamidometil-5-metoxiacetamido-2,4,6-		
	triyodobenzoico	65,63	g
	N-metilglucamina	12,21	g
5	Etanolamina	2,26	g
	Edetato disódico	0,01	g
	Agua	hasta	100 ml

La solución es cargada en un envase y es esterilizada en caliente.

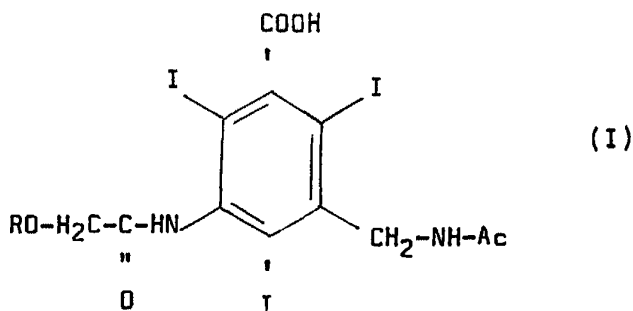
10

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos hidroxí- y alcoxi-acetamidotriyodobenzoicos de la fórmula general I

15

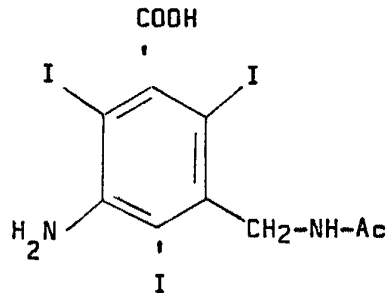


20

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 así como sus sales con bases fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se acilan ácidos 5-amino-2,4,6-triyodobenzoicos de la fórmula general II

m/c

402711



(II)

5 en que Ac tiene los significados citados en la fórmula I, de ma-
 nera de por sí conocida, con el correspondiente halogenuro o an-
 hidrido de ácido y, caso de que se deseen compuestos de la fór-
 mula general I con R = H, se introduce en primer lugar el radi-
 cal aciloxiacetilo y a continuación se saponifica el derivado O-
 10 acílico y, eventualmente se forman las sales con bases fisioló-
 gicamente compatibles.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACI-
 DOS HIDROXI- Y ALCOXI-ACETAMIDOTRIYODOBENZOICOS".

15 Tal como se describe y reivindica en la presente Me-
 moria Descriptiva, que consta de doce hojas escritas a máquina
 por una sola cara.

Madrid, 13 MAY. 1972

CARLOS FERNANDEZ CARRERAS
P.P.

file