

404646

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE \_\_\_\_\_  
SUBCLASE \_\_\_\_\_



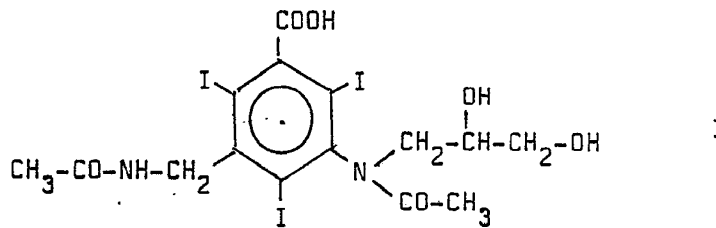
404646

MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de:  
BRACCO INDUSTRIA CHIMICA Società per Azio  
ni, de nacionalidad italiana, domiciliada  
en 50, Via E. Folli, Milán (Italia); por:  
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL  
NUEVO ACIDO 3-(N-β,γ-DIHIIDROXIPROPIL-ACETI  
LAMINO)-5-ACETILAMINOMETIL-2,4,6-TRIIODO-  
BENZOICO".

COYD, A61K  
.....oo00000oo.....

El presente invento concierne al procedimiento para  
la preparación del nuevo ácido 3-(N-β,γ-dihidroxi-  
propil-acetilamino)-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-  
benzoico, utilizable  
como componente suministrador de sombra en agentes de contras-  
te de Rayos X, que posee la fórmula

5



10

y a sus sales de metal alcalino y de aminas solubles en agua  
bien compatibles fisiológicamente.

El nuevo producto del procedimiento de acuerdo con

404646

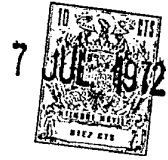


el presente invento se caracteriza por su buena compatibilidad general y por su tolerancia especialmente buena por parte del sistema nervioso central (SNC). Su toxicidad intracerebral y muy especialmente su toxicidad intracisternal son especialmente menores que las de los compuestos afines.

Los agentes de contraste de rayos X, que contienen el nuevo producto del procedimiento como componente suministrador de sombra son, por lo tanto, óptimos agentes de vasografía y, por ejemplo, son especialmente bien apropiados para la angiografía cerebral. Para esta utilización son claramente superiores a los agentes de contraste de rayos X hasta el momento conocidos.

En la siguiente tabla se especifican los parámetros farmacodinámicos del nuevo producto del procedimiento (A), decisivos para agentes de contraste de los vasos y más importantes especialmente para las representaciones de los vasos sanguíneos en la zona del sistema nervioso central, a saber en comparación con los correspondientes datos del compuesto (B) anteriormente conocido más semejante en cuanto a la constitución, y con uno de los mejores agentes de contraste de los vasos hoy día utilizados (C), que también se ha acreditado como óptimo para la angiografía cerebral.

Los datos fueron determinados en cada caso de modo paralelo y simultáneo de acuerdo con métodos idénticos y bajo las mismas condiciones externas. Por lo tanto, son susceptibles de ser comparados cuantitativamente entre si de modo directo.



Significan:

A: Acido 3-(N-β,γ-dihidroxipropil-acetilamino)-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico [Ejemplos 1 a 3].

5

B: Acido 3-(N-β-hidroxietyl-acetilamino)-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico [Memoria de publicación alemana número 1.928.838, Ejemplo 5].

10

C: Acido 3-acetilamino-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico [YODAMIDA] [Memoria de patente alemana número 1.273.747] [Memoria de patente de los Estados Unidos número 3.360.436].

404646



T A B L A

<u>Compuesto</u>	<u>Toxicidad</u>		DL 50		Ratón:				Conejo:	
	Intravenosa		Intracerebral		Intracerebral		Intracisternal			
	24 horas mg de I/kg	12 días mg de I/kg	48 horas mg de I/kg	12 días mg de I/kg	48 horas mg de I/kg	12 días mg de I/kg	48 horas mg de I/kg	12 días mg de I/kg	48 horas mg de I/kg	12 días mg de I/kg
A	6600	6600	285		285		39		29,4	
	Na: 7400		285		285		38			
B	5800	5700	120		120		21			
C	6600	6600	97		97		20			

404646



Explicaciones:

En donde no se indica otra cosa, los compuestos fueron utilizados en forma de sus soluciones de sal de N-metilglucamina.

5            Toxicidad intravenosa:      Concentración de las soluciones para inyección: 300 mg de yodo/ml. Velocidad de inyección: 20 g de yodo/kg/60".

10           Toxicidad intracerebral:    Se administraron siempre 2 ml/kg. Las concentraciones fueron hechas variar.

Toxicidad intracisternal:    Concentración de las soluciones: 280 mg de yodo/ml.

15           A partir de la tabla se puede observar con claridad que: El compuesto A obtenido de acuerdo con el invento supera con mucho al compuesto B anteriormente conocido, más aproximado estructuralmente, y también a la YODAMIDA (C) especialmente acreditada para la angiografía cerebral en lo que se refiere a la propiedad más importante - es decir la  
20           compatibilidad por el sistema nervioso central - a saber tanto después de administración por vía intracerebral como también después de administración por vía intracisternal.

La compatibilidad general se corresponde al menos con la de la YODAMIDA (C) acreditada universalmente.

25           El nuevo compuesto es utilizado habitualmente en forma de sus soluciones de sales de metal alcalino y de amina, inyectables, bien compatibles fisiológicamente y muy



fácilmente solubles en agua.

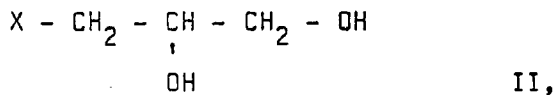
En calidad de sales de metal alcalino entran en consideración: La sal de sodio y en pocos casos especiales también la sal de litio, las cuales pueden tener eventualmente una pequeña adición de sal de calcio y/o de sal de magnesio.

En calidad de sales de amina se utilizan preferiblemente sales de alcanolaminas, por ejemplo de N-metilglucamina, N-metilxilamina (= 1-metilamino-1-desoxi- $\beta$ -xilita), 1-metilamino-2,3-propandiol, dietanolamina, monoetanolamina, tris-(hidroximetil)-aminometano, etc.

Se pueden utilizar también mezclas de las sales citadas.

La preparación del nuevo ácido 3-(N- $\beta$ , $\gamma$ -dihidroxi propil-acetilamino)-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico suministrador de sombra está caracterizada porque se hace reaccionar ácido 3-acetilamino-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico en solución fuertemente alcalina con un agente de alcoholación consistente en un éster capaz de reaccionar de un ácido fuerte de la fórmula

20



en que X significa un átomo de halógeno, cloro, bromo o yodo, o un radical sulfonato, alcohol-SO<sub>2</sub>-O- ó aril-SO<sub>2</sub>-O, o con un correspondiente epóxido.

25

La reacción se efectúa preferiblemente en solución alcohólica y en presencia de un alcoholato de metal alcalino.



En calidad de agente de alcoholación entran en consideración por ejemplo:

1-cloro-propandiol-2,3 (3-cloro-1,2-propandiol,  $\alpha$ -glicerín-clorhidrina), 1-bromo-propandiol-2,3, 1-yodo-propandiol-2,3,  
5 1-bencenosulfoniloxi-propandiol-2,3, 1-toluensulfoniloxi-propandiol-2,3, 1-metansulfoniloxi-propandiol-2,3, glicerín-glicídico (2,3-epoxi-1-propanol, glicídol), epiclorhidrina (1-cloro-2,3-epoxi-propano), 1-bencenosulfoniloxi-2,3-epoxi-propano y 1-metansulfoniloxi-2,3-epoxi-propano.

10 EJEMPLOS DE PROCEDIMIENTO Y DE SUSTANCIA

Acido 3-(N- $\beta$ , $\gamma$ -dihidroxipropil-acetilamino)-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico.

---

EJEMPLO 1

50,2 g (0,08 moles) de ácido 3-acetilamino-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico en 400 ml de metanol y 128  
15 ml (0,32 moles) de solución 2,5 molar de metilato de sodio son mezclados con 13,4 ml (0,16 moles) de 1-cloro-propandiol-2,3 y son agitados a la temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregan de nuevo 32 ml (0,08 moles) de solución 2,5 molar  
20 de metilato de sodio y 6,7 ml de 1-cloro-propandiol-2,3 y se agita durante 24 horas más.

La solución de reacción es diluída con 400 ml de agua, es neutralizada con ácido acético, es concentrada por evaporación hasta la mitad de su volumen y es acidificada con  
25 ácido clorhídrico. Después de agitar durante la noche se fil-



tra con succión el producto precipitado.

Rendimiento: 49,5 g, es decir 88% de la teoría.

Punto de fusión (después de recristalización en etanol acuoso aproximadamente al 40%): 195-197°C.

5  $C_{15}H_{17}I_3N_2O_6$  Calc. C 25,66% I 54,23% enc. C 25,65% I 53,63%

Peso equivalente: calc.: 702; enc.: 709

Cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice con butanol/ agua/ácido acético glacial = 3:2:1.  $R_f = 0,57$ .

10 Solubilidades: Soluble en 40 partes de agua hirviendo, en 7 partes de metanol frío y en 3 partes de metanol hirviendo, en 50 partes de etanol frío y en 5 partes de etanol hirviendo; insoluble en cloroformo.

Sal de sodio y sal de N-metilglucamina (sal de MGA) :  $\sim$  100 g/100 ml de agua a 20°C.

15 EJEMPLO 2

Por reacción de 25,1 g de ácido 3-acetilamino-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico, disueltos en 380 ml de solución metanólica 0,5 molar de metilato de sodio, con 18,6 g de 1-bromo-propandiol-2,3, 24 g de 1-yodo-propandiol-2,3, 20 g de 1-metansulfoniloxi-propandiol-2,3 o con 28 g de 1-bencenosulfoniloxi-propandiol-2,3, mediante tratamiento en turbina durante 60 horas, se obtiene también ácido 3-(N- $\beta$ , $\gamma$ -dihidroxipropil-acetilamino)-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico de punto de fusión 194-198°C. Rendimiento:  $\sim$ 75-90% de la teoría.

25



EJEMPLO 3

12,55 g (0,02 moles) de ácido 3-acetilamino-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico en 80 ml de solución metanólica 0,5 molar de metilato de sodio son mezclados con  
5 4 g de glicerín-glícido, son agitados durante 1 hora y a continuación son dejados reposar a la temperatura ambiente durante 60 horas.

Después del tratamiento, realizado de modo análogo al Ejemplo 1, se obtienen 10,5 g (= 74,7% de la teoría) de  
10 ácido 3-(N-β,γ-dihidroxi-propil-acetilamino)-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico de punto de fusión 196-198°C.

EJEMPLOS DE FORMULACIÓN

El ácido 3-(N-β,γ-dihidroxi-propil-acetilamino)-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico es transformado, de modo apropiado para  
15 su utilización como agente de vasografía, en general para formar soluciones de sales inyectables o infundibles.

Son apropiadas especialmente bien para ello soluciones acuosas de sales de sodio o de alcanolaminas, en especial sales de mono, di- y poli-hidroxi-alcoholaminas, tal como por  
20 ejemplo las sales de N-metil-glucamina, N-metilxilamina, 1-metilamino-2,3-propandiol, etanolamina o dietanolamina. Estas soluciones contienen habitualmente de modo aproximado 140-600 mg de yodo/ml.

Composición de 2 soluciones típicas:



404646

EJEMPLO 1

- |   |    |   |           |    |
|---|----|---|-----------|----|
|   | a. | Acido 3-(N-β,γ-dihidroxi-propil-acetilamino)-5-acetilamino-metil-2,4,6-triyodo-benzoico | 553       | g  |
|   | b. | N-metilglucamina  | 136,7     | g  |
| 5 | c. | Hidróxido de sodio  | 3,6       | g  |
|   | d. | Sal disódica de ácido etilendiamino-tetraacético  | 0,01      | g  |
|   | e. | Agua (bidestilada)  | hasta 800 | ml |

La solución de sal es preparada de acuerdo con la anterior receta, disolviendo la sustancia d en un poco de agua, mezclándola sucesivamente con las sustancias a, b y c y ajustando a pH  $7,1 \pm 0,2$  la solución obtenida mediante agitación, filtrando de modo nítido, cargando en ampollas de 10 y 20 ml y esterilizando a continuación.

15 Contenido de yodo: 375 mg / ml.

EJEMPLO 2

- |    |    |  |            |    |
|----|----|--|------------|----|
|    | a. | Acido 3-(N-β,γ-dihidroxi-propil-acetilamino)-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico | 553        | g  |
|    | b. | Hidróxido de sodio   | 31,5       | g  |
| 20 | e. | Sal disódica de ácido etilendiamino-tetraacético                                       | 0,02       | g  |
|    | d. | Agua (bidestilada)   | hasta 1000 | ml |

La solución de sal es preparada de acuerdo con la anterior receta, es ajustada a pH  $7,1 \pm 0,2$ , es cargada en ampollas de 20 ml o en frascos para punción de 100 y 200 ml y es esterilizada.

25 Contenido de yodo: 300 mg/ml.



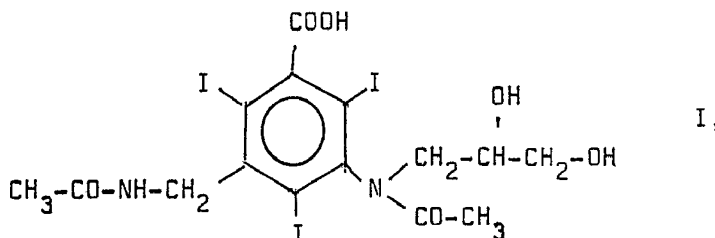
-----N O T A-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la preparación del nuevo ácido 3-(N-β,γ-dihidroxiopropil-acetilamino)-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico, susceptible de ser utilizado como componente suministrador de sombra en agentes de contraste de rayos X, que posee la fórmula

5

10



caracterizado porque se hace reaccionar ácido 3-acetilamino-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico en solución fuertemente alcalina con un agente de alcoholación que consiste en un éster reactivo de un ácido fuerte de la fórmula

15



en que X significa un átomo de halógeno, cloro, bromo o yodo, o un radical sulfonato, alcohol-SO<sub>2</sub>-O- o aril-SO<sub>2</sub>-O-, o con un correspondiente epóxido, y se aísla el ácido 3-(N-β,γ-dihidroxiopropil-acetilamino)-5-acetilamino-metil-2,4,6-triyodo-benzoico obtenido.

20

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en solución alcohólica



y en presencia de un alcoholato de metal alcalino.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se hace reaccionar ácido 3-acetilamino-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodobenzoico con un 1-halógeno-propandiol-2,3 o con un alcohilsulfoniloxi-propandiol-2,3 o arilsulfoniloxi-propandiol-2,3.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se hace reaccionar ácido 3-acetilamino-5-acetilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico con glicerín-glicido.

5.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL NUEVO ACIDO 3-(N,6,7-DIHIIDROXIPROPIL-ACETILAMINO)-5-ACETILAMINOMETIL-2,4,6-TRIIYODO-BENZOICO.

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

Madrid, - 7 JUL. 1912

*Juand*

*[Handwritten mark]*