

Int. Cl.ª C07C63/08//A61K31/19



409371

409371

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a una PATENTE DE INVENCION por veinte años.

A favor de

JUSTE, S.A. QUIMICO-FARMACEUTICA, de nacionalidad española.

Residente en MADRID.-Francisco Navacerrada, 62

p o r :

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL ACIDO METRIZOICO"

~~Int. Cl.ª: C07F//A61K~~



La Patente de Invención que se describe a continuación, explica un procedimiento para la obtención del ácido metrizóico (ácido-3-N-metil-acetilamino-5-acetilamino-2,4,6-triodobenzóico).

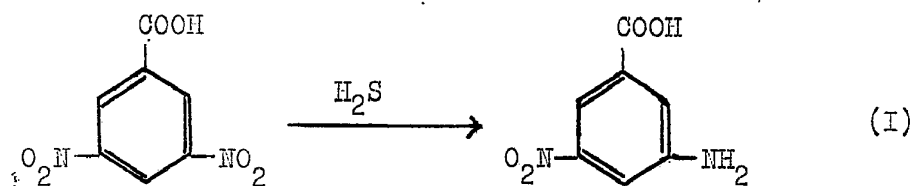
5.- Los ácidos N-acilbenzóicos, dada la propiedad que tienen de ser sustancias opacas a los rayos X, se están empleando de una manera general para la visualización por contraste del sistema cardiovascular, los riñones, el tracto urinario, etc.

10.- El ácido diatrizóico (3,5-diacetilamino-2,4,6-triodobenzóico) es el de empleo más frecuente, ya que presenta una gran tolerancia y produce muy buenas visualizaciones, y las reacciones secundarias son muy raras. Tiene el inconveniente que para obtener angiocardiógrafías se necesita una concentración de iodo mayor que la conseguida con las sales de este ácido, pues la solubilidad en agua de sus sales no lo permite. Este problema se resuelve con el ácido metrizóico, ya que la solubilidad de sus sales es mayor y, por tanto, el contenido en iodo de la solución a inyectar alcanza el nivel adecuado para este tipo de radiografías.

20.- Este ácido presenta también una gran tolerancia y su comportamiento en la clínica es semejante al ácido diatrizóico.

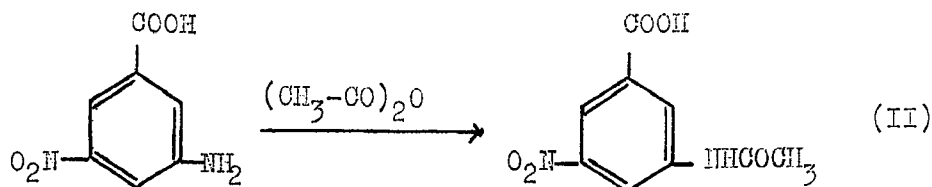
La obtención de este ácido se realiza de la manera siguiente:

25.- Se reduce un grupo nitro del ácido 3,5-dinitro-benzóico a grupo amino, por la acción del ácido sulfhídrico, obteniéndose el ácido 3-amino-5-nitrobenzóico,

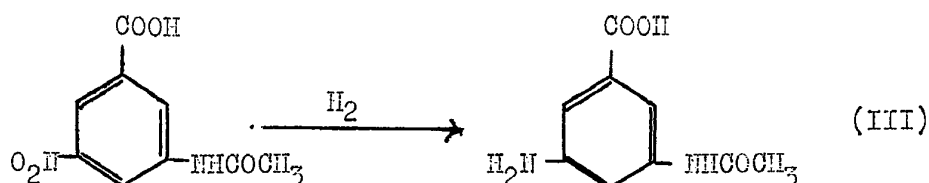




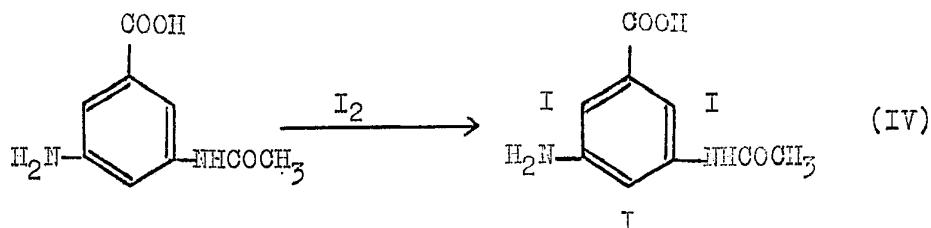
El ácido obtenido se trata con anhídrido acético, obteniéndose el ácido 3-acetilamino-5-nitrobenzónico.



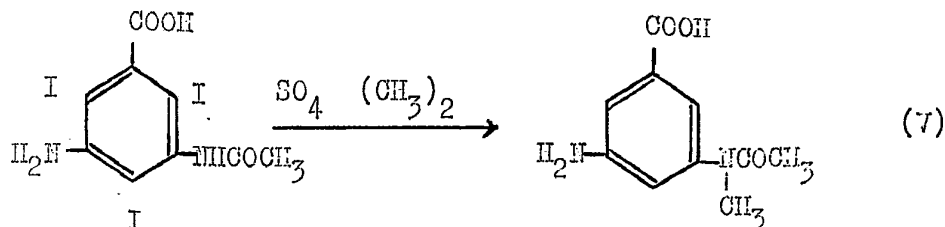
Este ácido se reduce por hidrógeno y se obtiene el ácido 30.- 3-acetilamino-5-aminobenzónico.



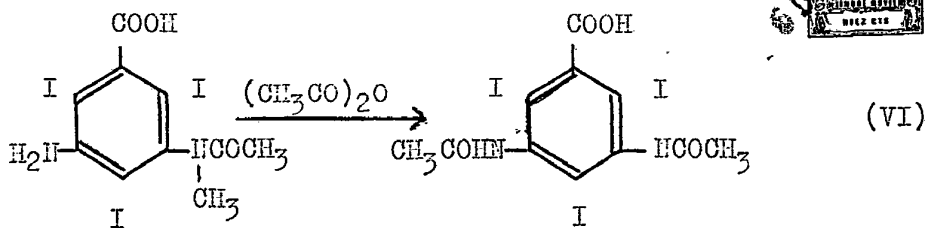
A continuación se somete el ácido obtenido a una iodación, produciéndose el ácido 3-acetilamino-5-amino-2,4,6-triodobenzónico.



Este ácido iodado se trata con sulfato de dimetilo, efectuándose la N-metilación prevista.



Finalmente, a partir de este ácido, por una nueva acetilación, se obtiene el ácido metrizónico (ácido 3-N-metil-acetilamino-5-acetilamino-2,4,6-triodobenzónico) objeto de esta patente:



40.- Como ejemplo de realización del procedimiento comprendido en esta patente, se consigna a continuación un modo operativo: es el siguiente:

EJEMPLO:

45.- Se pasa una corriente viva de sulfuro de hidrógeno a una mezcla calentada de 212 g. de ácido 3,5-dinitrobenzónico en 1'4 l. de agua y 200 ml. de solución de amoníaco concentrado. Se diluye a continuación con 800 ml. de agua y 300 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se filtra y el filtrado se neutraliza con carbonado sódico. Se recoge el sólido que precipita y se cristaliza en 3'5 l. de agua, obteniéndose 160 g. del ácido 3-amino-5-nitrobenzónico (I). P.F. 211-213°.

50.- Se calienta a 40° 230 g. de (I) en 2 l. de agua y 120 ml. de anhídrido acético. Al cabo de una hora, se separa el ácido 3-acetil-amino-5-nitrobenzónico de color amarillo, que se recoge por filtración, obteniéndose 240 g. (II). P.F. 291-293°.

55.- Una solución de 94 g. de (II), 750 ml. de agua y 75 ml. de amoníaco concentrado, se reduce a la temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 3 Kg./cm² con Hiquel Raney. Después de 2 horas, la reducción es completa. Se filtra y el filtrado se acidifica con ácido acético, obteniéndose 74 g. del ácido 3-acetilamino-5-aminobenzónico (III).

60.- A una suspensión agitada de 97 g. de (III) en 2'5 l. de agua, se adicionan 550 ml. de una solución 2 N de potasio iododocloruro. Se agita la mezcla durante 3 horas a la temperatura ambiente, se neutraliza el exceso de ácido clorhídrico con 155 ml. de solución



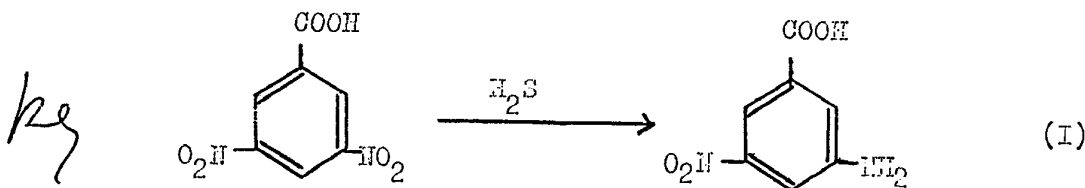
de hidróxido sódico al 35%. Se vuelve a tratar con 250 ml. de
 65.- solución 2 N de potasio iododocloruro durante 30 minutos. Se re-
 coge el sólido marrón, se lava con agua y se seca. Se calienta
 el sólido a 90° con 400 ml. de solución saturada de cloruro amó-
 nico y la mezcla se hace amoniacal. Se recoge la sal amónica se-
 parada, se lava y se disuelve en 3 l. de agua caliente. Se preci-
 70.- pita el ácido con ácido clorhídrico conc. Se separa el sólido y
 se lava con agua y se seca. Se obtienen 220 g. de (IV). P.F.
 285-57° (descomp.).

Se suspenden 20 g. de (IV) en 20 ml. de agua y se disuelven
 añadiendo 26 ml. de KOH 5 N. Se adiciona una solución de sulfato
 75.- de dimetilo (6 ml. en 8 ml. de acetona). Se agita durante una
 hora, se adiciona ácido clorhídrico (1:1) hasta pH 1. Se filtra
 y se lava con agua. Se obtienen 16 g. de (V).

10 g. de (V) se suspenden en 25 ml. de anhídrido acético y
 se calienta. Se adicionan gotas de ácido sulfúrico conc. y la
 80.- mezcla se hierve durante 2 minutos. Se enfría y filtra. Se sus-
 pende el sólido en agua, se añade amoníaco conc. hasta disolu-
 ción calentando a ebullición. Se filtra y se acidifica con áci-
 do clorhídrico conc. Se filtra y lava con agua y se seca, obte-
 niéndose el ácido metrizóico (VI) (ácido 3-N-metilacetil-amino-
 85.- 5-acetilamino-2,4,6-triodobenzóico).

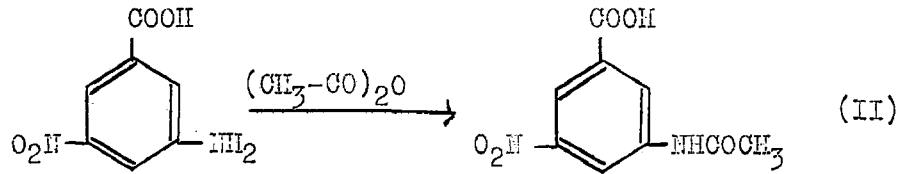
R E I V I N D I C A C I O N E S

1ª).-"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL ACIDO METRIZOICO" que
 se caracteriza porque se reduce un grupo nitro del ácido 3,5e
 dinitro-benzóico a grupo amino, por la acción del ácido sulfhí-
 90.- drico, con lo que se obtiene el ácido 3-amino-5-nitrobenzóico,

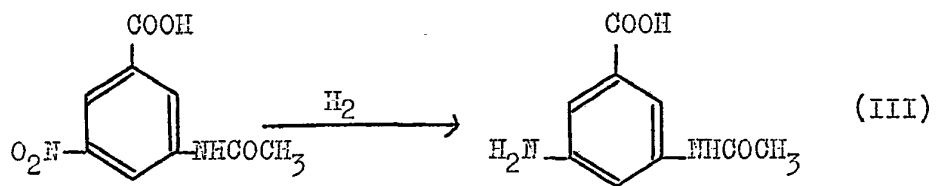




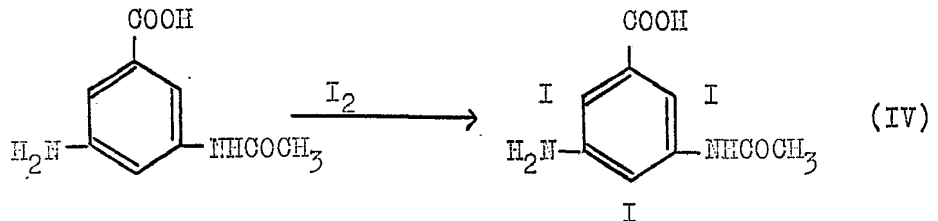
y se trata el ácido citado con anhídrido acético, consiguiéndose así el ácido 3-acetilamino-5-nitrobenzóico



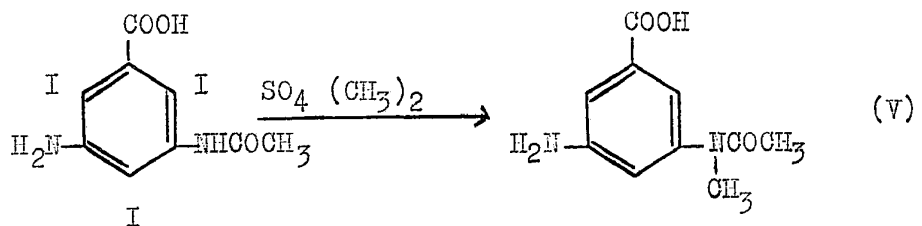
procediéndose ulteriormente a la reducción del resultante por hidrógeno, lográndose el ácido 3-acetilamino-5-aminobenzóico



95.- sometiéndose a continuación el ácido 3-acetilamino-5-aminobenzóico a una iodación, que produce el ácido 3-acetilamino-5-amino-2,4,6-triodobenzóico



tratándose con sulfato de dimetilo, con lo que se efectúa la N-metilación prevista



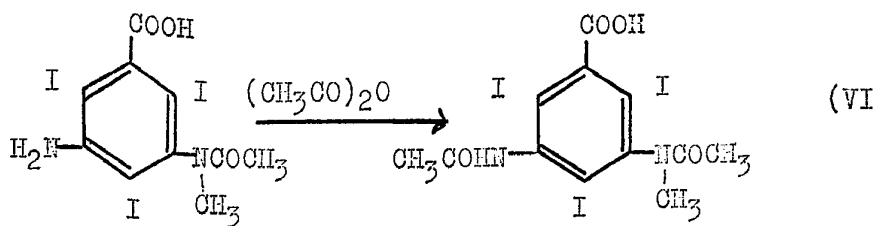
100.- y finalmente, y a partir del ácido obtenido como resultado de la fase anterior, y mediante una nueva acetilación, se consigue el ácido metrizóico (ácido 3-N-metil-acetilamino-5-acetilamino-

Rey

- 7 - 409371



2,4,6-triiodobenzóico:



2ª).- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL ACIDO METRIZOICO"

La presente memoria descriptiva consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, componiendo un total de ciento siete líneas, incluidas las presentes.

Madrid, 6 de Diciembre de 1.972.-

JOSÉ M. TOZO
D.E. 3

Edc. Andrés Borge

pe