

CONCEBIDA

CO7C

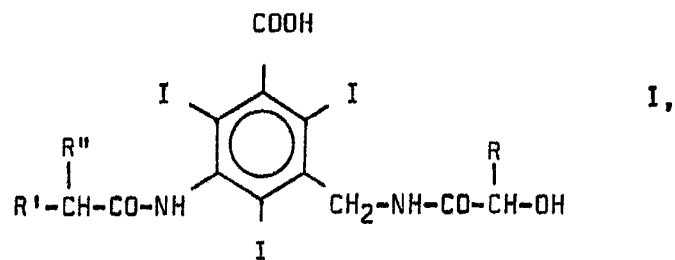
- 5 MAR. 1976

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, I-20134 Milan (ITA-
 LIA); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARA
 CION DE NUEVOS ACIDOS 3-HIDROXIACILAMINO-
 METIL-5-ACILAMINO-2,4,6-TRIYODO-BENZOICOS".

ANEXO
 PROPIEDADES
 Y EFECTOS
 Y CONDICIONES DE USO

El presente invento concierne a la preparación de los ácidos 3-hidroxiacilaminometil-5-acilamino-2,4,6-triyodo-benzoicos altamente compatibles, utilizables como componentes suministradores de sombra en agentes de contraste de Rayos X, de la fórmula general I

5



en donde existen los significados de

- 5
- a) R metilo, R' hidroxí y R'' hidrógeno
 - b) R metilo, R' hidrógeno y R'' hidrógeno
 - c) R metilo, R' hidroxí y R'' metilo
 - d) R hidrógeno, R' hidroxí y R'' hidrógeno
 - e) R hidrógeno, R' hidroxí y R'' metilo

así como sus sales de sodio y de alcanolamina bien compatibles fisiológicamente.

10 Los productos del procedimiento son derivados de ácido 3-aminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoico, que en posición 3 contienen un grupo α -hidroxipropionilaminometilo o hidroxiacetilaminometilo y en posición 5 contienen un grupo hidroxiacetilamino, acetilamino o α -hidroxipropionilamino:

- 15
- a) Acido 3- α -hidroxipropionilaminometil-5-hidroxiacetilamina-2,4,6-triyodo-benzoico;
 - b) Acido 3- α -hidroxipropionilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico ;
 - c) Acido 3- α -hidroxipropionilaminometil-5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-benzoico;
 - 20 d) Acido 3-hidroxiacetilaminometil-5-hidroxiacetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico;
 - e) Acido 3-hidroxiacetilaminometil-5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-benzoico

o sus sales bien compatibles.

25 Estos productos del procedimiento se caracterizan especialmente por su óptima compatibilidad intravenosa.

Sus soluciones acuosas de sal son por lo tanto espe

5 cialmente bien apropiadas para la urografía y la vasografía, allí donde sobre todo una óptima compatibilidad junto con su suficiente capacidad de paso a la orina constituyen el criterio de evaluación más importante para un agente de contraste de Rayos X.

En lo que se refiere a la compatibilidad, los presentes nuevos compuestos son claramente superiores tanto a los compuestos antes conocidos más similares estructuralmente como también a los mejores compuestos hoy día utilizados en la práctica para la urografía y la vasografía.

10 En la siguiente tabla se especifican la compatibilidad y la capacidad de paso a la orina de los nuevos componentes suministradores de sombra A, B, C y D, las del compuesto I antes conocido más similar estructuralmente, y las de los mejores agentes para urografía utilizados en la práctica K, L y M, de los cuales el K es también muy afín estructuralmente.

Los datos fueron determinados de acuerdo con métodos idénticos y en las mismas condiciones externas. Por lo tanto, son comparables cuantitativamente entre sí de modo directo.

Significan:

- 25 A : ácido 3- α -hidroxipropionilaminometil-5-hidroxiacetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico (Ejemplo 1)
- B : ácido 3- α -hidroxipropionilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico (Ejemplo 2)
- C : ácido 3-hidroxiacetilaminometil-5-hidroxiacetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico (Ejemplo 4)

D :

I : ácido 3-acetilaminometil-5-hidroxiacetilamino-2,4,6-tri-
yodobenzoico. [Ejemplo 1 de la memoria de publicación
alemana número 2.124.904 (7.12.1972)] .

5 K : ácido 3-acetilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-ben-
zocio [nombre libre (nombre sin propietario internacio-
nal INN) = YODAMIDA)]
(Memoria de patente suiza número 414.063).

10 L : ácido 3,5-bis-(acetilamino)-2,4,6-triyodo-benzoico [INN =
AMIDOTRIZOATO] (memorias de patente suizas número 332.648
y 337.613).

M : ácido 5-acetilamino-2,4,6-triyodo-N-metilsoftalamídico
[INN = ACIDUM IOTALAMICUM] (Memoria de patente suiza núme-
ro 424.751).

15 Explicaciones acerca de la Tabla.

Los compuestos pasaron a administrarse en forma de
sus soluciones acuosas de sal de N-metil-glucamina (MGA).

Toxicidad: para ello se utilizaron ratones machos blancos.

20 Los datos de dosis están referidos a ácido (A) y a
yodo (I).

Segregación en la orina: En conejos anestesiados se tomó con-
tinuamente la orina mediante aplicación de cateter
a los uréteres. En este producto secretado se
determinó el contenido de los compuestos yodados
25 administrados mediante determinación del conteni-
do de yodo con un autoanalizador. A partir de los

datos de medición se calcularon la velocidad y el grado de segregación.

Tabla

Compuesto	<u>Toxicidad DL 50</u> intravenosa		<u>Segregación en %</u> de la dosis i.v. de 100 mg/kg a un cone jo después de 3 ho- ras Orina
	mg de A/kg	mg de I/kg	
A	16350	9000	71
B	16592	9600	62
C	14210	8200	79
D			
I	10400	6150	75
K		7050	83
L		6800	71
M		6300	80

Resultado

En la tabla puede verse que los compuestos de acuerdo con el invento tienen una compatibilidad muchísimo mejor que los compuestos anteriormente conocidos más semejantes estructuralmente y los mejores compuestos utilizados en la práctica.

Por lo tanto, satisfacen una necesidad actual de la técnica del diagnóstico por rayos X.

Los nuevos compuestos son utilizados habitualmente en forma de sus soluciones de sales de sodio y/o de alcanolamina, inyectables, muy fácilmente solubles en agua y bien compatibles fisiológicamente, que contienen aproximadamente 150-450 mg de I/ml.

Como sales de alcanolamina son especialmente apropiadas soluciones de sales de mono-, di- y poli- hidroxialcoholaminas, tales como por ejemplo las sales de N-metilglucamina, de N-metil-xilamina (=1-metilamino-1-desoxi- β -xilita), de 1-metilamino-2,3-propandiol, de dietanolamina, de monostanolamina, de tris-(hidroximetil)-amino-metano, etc.

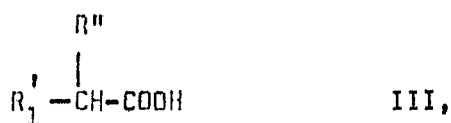
Se pueden utilizar también mezclas de las sales citadas.

El procedimiento para la preparación de los nuevos ácidos 3-hidroxiacilaminometil-5-acilamino-2,4,6-triyodo-benzoicos de la fórmula general que aparece en la página 1, y sus sales; utilizables como componentes suministradores de sombra en agentes de contraste de rayos X está caracterizado porque se hace reaccionar ácido 3-aminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoico con un ácido de la fórmula general II



en donde $\text{R}_1\text{-O-}$ significa un grupo aciloxi, un grupo éter fácilmente desdoblable, o un átomo de halógeno fácilmente saponificable.

nificable y R representa hidrógeno o el grupo metilo, y con
agentes sustractores de agua o con un anhídrido o halogenuro
de este ácido, y el ácido 3-hidroxiacilaminometil-5-amino-
2,4,6-triyodo-benzoico, enmascarado en el grupo hidroxilo me-
5 diante una función aciloxi, éster o halógeno, que se ha forma-
do, se hace reaccionar con un ácido de la fórmula general III



en donde R'_1 significa hidrógeno, un grupo aciloxi, un grupo
10 éster fácilmente desdoblable, o un átomo de halógeno fácilmen-
te saponificable, y R'' representa hidrógeno o el grupo metilo,
y con agentes sustractores de agua o con un anhídrido o halo-
genuro de este ácido, y después de ello se aísla el correspon-
diente ácido 3-hidroxi-acilaminometil-5-acilamino-2,4,6-triyodo-
15 do-benzoico de la fórmula general I, siendo separados por hi-
drólisis o hidrogenólisis al mismo tiempo los grupos protecto-
res que enmascararan a las funciones hidroxilo, preferiblemente por
ligero calentamiento en medio alcalino.

Como agentes acilantes se utiliza en general haloge-
20 nuros, especialmente cloruros, o anhídridos de ácidos carboxí-
licos de las fórmulas generales II y III.

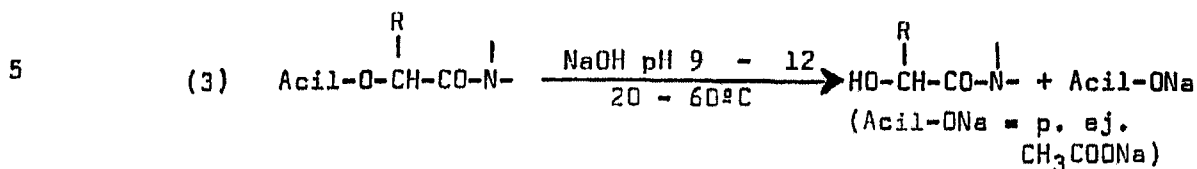
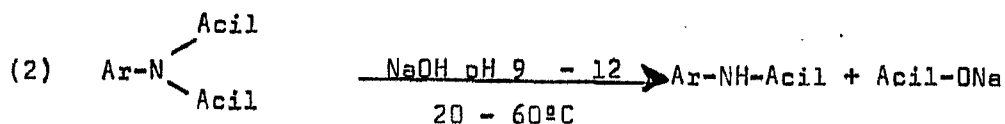
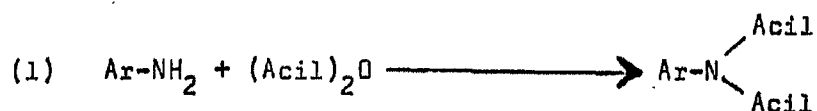
Caso de que $R'_1 - O - \overset{R}{\underset{|}{CH}} - COOH$ (II) y $R'_1 - \overset{R''}{\underset{|}{CH}} - COOH$ (III) sean
idénticos se pueden reunir naturalmente en una sola operación
las reacciones descritas con los compuestos II y III, o con ha-
25 logenuros o anhídridos de los mismos. No obstante, siempre se
acilará en primer término el grupo 3-aminometilo, ya que éste

es más reactivo que el grupo amino aromático en posición 5. No obstante en estos casos no es necesario aislar el correspondiente ácido 3-acilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoi-co formado como compuesto intermedio.

5 Para la introducción de los grupos hidroxilamino es indispensable utilizar un agente de acilación de las fórmulas II y/o III o un halogenuro o anhídrido de los mismos, cuya función hidroxí esté enmascarada, preferiblemente por esterificación con un ácido carboxílico o hidrácido halogenado, 10 o por medio de una función éter fácilmente desdoblable.

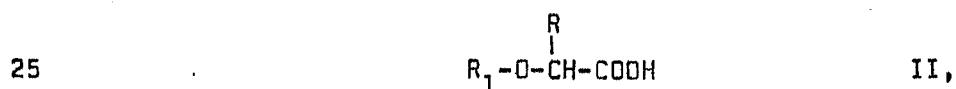
 Como grupo de éster de ácido carboxílico enmascarador para el grupo hidroxí entra en consideración preferiblemente un grupo aciloxi alifático inferior, por ejemplo el grupo acetiloxi. No obstante, con igual éxito pueden utilizarse también 15 un grupo alcoxi aralifático o aromático.

 Este grupo acilo junto a la función HO es separado de nuevo por hidrólisis alcalina durante el aislamiento del producto final. Para ello no es necesaria en general ninguna operación especial. En la acilación de aminas aromáticas tri- 20 yodadas, especialmente con utilización de anhídridos de ácido, se acilan con frecuencia ambos átomos de H situados junto al átomo de nitrógeno aromático (1). Los derivados diacilados junto al átomo de N no son demasiado estables, y son desdoblados por hidrólisis alcalina suave para formar los compuestos monoacíclicos (2). Exactamente en las mismas condiciones 25 se hidrolizan al mismo tiempo también grupos acilosi eventualmente presentes en la molécula (3).



El átomo de hidrógeno de la función hidroxí a en-
 mascarar puede ser reemplazado no obstante, en lugar de por un
 grupo acilo, también por un grupo bencilo, difenilmetilo, tri-
 10 fenilmetilo (tritilo) o por un grupo trimetilsililo fácilmen-
 te separable. Estas funciones éter pueden ser desdobladas fá-
 cilmente en general por hidrólisis ácida, sin que al mismo
 tiempo sea desdoblado el enlace amido. Finalmente, la función
 hidroxí puede ser reemplazada, para las reacciones, también
 15 por una función halógeno fácilmente saponificable: cloro, bromo
 o yodo, y al final puede ser transformada en hidroxí por
 saponificación alcalina-enteramente de modo análogo a como
 un grupo aciloxi.

El orden de sucesión de las acilaciones puede ser
 20 también invertido preparando en primer término un ácido 3-
 aminometil-5-acilemino-2,4,6-triyodo-benzoico y acilando a
 éste a continuación junto al grupo 3-aminometilo por reacción
 con un ácido de la fórmula II



o con un halogenuro o anhídrido del mismo.

No obstante, este modo de procedimiento es general
mente impracticable, ya que el ácido 3-aminometil-5-acilami-
no-2,4,6-triyodo-benzoico no puede ser preparado directamen-
te a partir de ácido 3-aminometil-5-amino-2,4,6-triyodobenzoico,
sino que en lugar de ello se debe primero proteger o en-
mascarar el grupo aminometilo alifático mediante un grupo sus-
ceptible de ser desdoblado selectivamente, tal como por ejem-
plo un grupo uretano o urea. Véase Ejemplo 5.

Ejemplos de procedimiento y de sustancias

EJEMPLO 1

Acido 3- α -hidroxipropionilaminometil-5-hidroxiace-
tilamino-2,4,6-triyodo-benzoico. Fórmula I: R = -CH₃, R' = -OH,
R'' = -H.

a) A 55,4 g (0,1 moles) de ácido 3-aminometil-5-amino-2,4,6-
triyodobenzoico - E. Felder y otros, Helvetica chimica Ac-
ta 48.259 (1965) - en 200 ml de agua y 100 ml de lejía de so-
sa 1 N se añaden gota a gota a la temperatura de congelación
simultáneamente 15 g de cloruro de α -(ó 2-) acetoxipropioni-
lo (0,1 moles) en 30 ml de acetona y 100 ml de lejía de sosa
1 N. Una vez terminada la reacción el pH disminuye a 5 y se
separa gradualmente ácido 3-aminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-
benzoico inalterado. Después de 16 horas se filtra. El produc-
to filtrado es acidificado intensamente mediante adición de
ácido clorhídrico, precipitando ácido 3-(α -acetoxipropionil)-
aminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoico.

Rendimiento: 46 g (es decir 89% de la teoría, si se toma en

consideración el material de partida recuperado - 11,5 g).

Punto de fusión: 203-204°C en descomposición.

Cromatograma en capa delgada (C.D.) sobre gel de sílice: con agente eluyente metiletilcetona/ácido acético glacial/etanol al 50% = 20:3:6.

$R_f = 0,89$

$C_{13}H_{13}I_3N_2O_5$ calc.: C 23,73% I 57,86% enc.: C 23,62 % I:57,93%.

b) A 13,2 g (0,02 moles) de compuesto la en 30 ml de dimetilformamida se añaden gota a gota a la temperatura de congelación 5,4 g de cloruro de acetoxiacetilo. Se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente y después de ello la solución de reacción se concentra por evaporación en vacío.

El residuo es mezclado con agitación con 200 ml de agua, filtrado con succión, disuelto en lejía de sosa diluida, calentado a 50°C y mantenido a pH 10 por adiciones sucesivas de NaOH 1 N. La solución es acidificada con ácido clorhídrico diluido y es evaporada hasta sequedad en vacío. El residuo es recogido en 150 ml de etanol. Sales inorgánicas - NaCl y algo de $NaOOCCH_3$ - se separan y son aisladas por filtración.

El producto filtrado alcohólico es concentrado por evaporación y el residuo es disuelto en 30 ml de agua hirviendo. A partir de esta solución acuosa se separa gradualmente por cristalización ácido 3- α -hidroxipropionilaminometil-5-hidroxiacetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico.

Rendimiento: 9,7 g.

Punto de fusión: 166-168°C.

$C_{13}H_{13}I_3N_2O_6H_2O$ calc.: C 22,56% I 55,02% enc. C 22,55%

I 54,83 %; peso equivalente: calc.: 692 enc.: 688, H₂O = 2,6%.
C.D. agente eluyente igual que en 1a). R_f = 0,48.

5 Solubilidades: El producto puro es bastante poco soluble incluso en agua moderadamente caliente y en cloroformo, y por el contrario es muy fácilmente soluble en metanol, y es moderadamente soluble en etanol. Sales de sodio (Na) y de N-metilglucamina (MGA): ≥ 100 g/100 ml a 20°C.

EJEMPLO 2

10 Acido 3- α -hidroxipropionilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico. I : R = -CH₃, R' = H, R'' = -H.

a) 46,1 g de (0,07 moles) de ácido 3-(α -acetoxipropionil)-aminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoico - Ejemplo 1a -
son acetilados por calentamiento durante 3 horas sobre baño de vapor con 20 ml de anhídrido de ácido acético en 100 ml de
15 ácido acético glacial y 0,1 ml de ácido sulfúrico. El producto se separa por cristalización.

Rendimiento: 35,3 g de ácido 3-(α -acetoxipropionil)-aminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico (es decir 71% de la teoría).

20 Punto de fusión: 245°C con descomposición. C.D. agente eluyente como en el ejemplo 1a. R_f = 0,075.

C₁₅H₁₅I₃N₂O₆ calc. C 25,74% I 54,39% enc.: C 25,57% I 54,50%.

b) 35,3 g de compuesto 2a son disueltos en 50 ml de lejía de
sosa 1 N + 100 ml de agua y son calentados a 50°C. Por adición continua de lejía de sosa 1 N la solución es mantenida a
25 pH 10, hasta que está totalmente saponificado el grupo α -aceto

xi. Luego se ajusta la solución a pH 5 mediante adición de ácido clorhídrico, se trata la solución turbia con carbón activo, se la filtra y se acidifica el producto filtrado con ácido clorhídrico al 10%. El ácido 3- α -hidroxipropionilamino-
5 metil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico separado es filtrado con succión.

Rendimiento: 31 g (94% de la teoría).

Punto de fusión: 180-185°C.

Este producto bruto es disuelto en 50 ml de metanol
10 hirviendo, iniciándose una conversión de la forma cristalina y separándose gradualmente ácido 3- α -hidroxipropionilamino-
metil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico puro (28,5 g).

Punto de fusión: 262-265°C con descomposición.

$C_{13}H_{13}I_3N_2O_5$ calc. C 23,73% I 57,86% enc. C 23,62% I 57,63%
15 peso equivalente: calc. 658; enc. 668.

C. D. agente eluyente como en la. $R_f = 0,60$.

Solubilidades: incluso a la temperatura de ebullición poco soluble en agua, metanol, etanol y cloroformo. Sales de Na y
MGA: ≥ 100 g/100 ml a 20°C.

20 EJEMPLO 3

Acido 3- α -hidroxipropionilaminometil-5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-benzoico. I : R = -CH₃. R' = -CH,
R'' = -CH₃

10,8 g de ácido 3-aminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-
25 benzoico (0,02 moles) son suspendidos en 30 ml de dimetilformamida y son mezclados con agitación y enfriamiento con hielo,

gota a gota, con 15 g de cloruro de ácido 2-acetoxipropiónico (0,1 moles). Después de 15 horas la solución obtenida es evaporada hasta sequedad en vacío. El residuo es tratado con 150 ml de agua, filtrado con succión y llevado a disolución en 50 ml de agua por adición de bicarbonato de sodio. La solución es filtrada y el producto filtrado es precipitado con ácido clorhídrico.

El precipitado es llevado a disolución en 50 ml de agua por adición de lejía de sosa 2 N, calentado a 60°C y mantenido a pH 10 por adición gota a gota de lejía de sosa 2 N, siendo saponificadas las funciones acetoxi. Después del enfriamiento se acidifica fuertemente con ácido clorhídrico. Resulta un precipitado. A pesar de ello la totalidad de la suspensión es concentrada completamente por evaporación en vacío y el residuo de concentración por evaporación es secado. El residuo de secado es extraído con etanol absoluto o con isopropanol. Las sales (NaCl + NaOCOCH₃) permanecen sin disolver. El extracto es concentrado por evaporación en vacío. El residuo (p. de f. 120-130°C) es recogido en 20 ml de acetato de etilo hirviendo.

Al enfriar se separa por cristalización ácido 3- α -hidroxipropionilaminometil-5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-benzoico puro.

Punto de fusión: 245°C con descomposición.

$C_{14}H_{15}I_3N_2O_6$ calc. C 24,44% I 55,34% enc. C 24,35% I 55,43%.

Peso equivalente: calc. 688; enc. 684.

C. D. con agente eluyente metiletilcetona/ácido acético gla-

cial/etanol (al 50%) = 50:3:6. $R_f = 0,58$.

Solubilidades en:

	20°C	Temperatura de ebullición
Agua	1%	4α
Etanol	20%	

5 EJEMPLO 4

Acido 3-hidroxiacetilaminometil-5-hidroxiacetilamino-2,4,6-triiodo-benzoico: I : R = -H, R' = -OH, R'' = -H.

21,72 g de ácido 3-aminometil-5-amino-2,4,6-triiodo-benzoico (0,04 moles) son suspendidos en 80 ml de dimetila
10 cetamida y son mezclados a 0°C en el espacio de 25 minutos, con agitación, con 27,2 g de cloruro de acetoxiacetilo $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \text{COOCH}_2\text{COCl} \end{matrix}$ (0,2 moles). Se deja subir gradualmente la temperatura hasta la temperatura ambiente, se agita durante 13
15 horas más y después de ello se vierte la solución de reacción en 400 ml de agua. El producto precipitado es filtrado con succión, lavado con agua, recogido en agua y lejía de sosa 1 N, y llevado a pH 6. La solución resultante es filtrada hasta
20 transparencia, es llevada a pH 9,5 con NaOH y calentada a 55°C. El pH de 9,5 es mantenido por adiciones graduales de NaOH (80 ml de NaOH 1 N). Después de 1 a 2 horas se enfría la solución y se acidifica con ácido clorhídrico.

El producto deseado precipita. Puede ser purificado aún más por disolución y nueva precipitación en lejía de sosa diluída con ácido clorhídrico.

25 Rendimiento: 22,2 g (84,2% de la teoría).

Punto de fusión: 188-189°C.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{I}_3\text{N}_2\text{O}_6$ calc. C 21,84% I 57,68% enc. C 21,98% I 57,69%.

Peso equivalente: cal. 659,94; enc. 655 y 665.

C. D. con agente eluyente butanol/ácido acético glacial/agua = 3:1:2. $R_f = 0,4$.

5 El producto absorbe en presencia de aire húmedo 2 moles de agua de cristalización.

Solubilidades: Agua 20°C : 2%, 96°C : 20 %

Etanol 20°C : 50%; metanol 20°C : 50%

Sal de Na: ≥ 100 g/100 ml de solución a 20°C.

EJEMPLO 5

10 Acido 3- α -hidroxipropionilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodobenzoico. I : R = -CH₃, R' = -H, R'' = -H.

8,8 g (0,015 moles) de ácido 3-aminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodobenzoico son suspendidos en 30 ml de dimetilformamida. Con el fin de eliminar totalmente la humedad, se separan por destilación en vacío aproximadamente 10 ml del disolvente. A esta solución se añaden gota a gota con agitación 4,5 g (0,03 moles) de cloruro de α -acetoxipropionilo en 10 ml de dimetilformamida, se agita durante 20 horas más a la temperatura ambiente y después de ello se concentra totalmente en vacío la solución de reacción. El residuo es triturado con agua, filtrado con succión, disuelto en 100 ml de agua y lejía de sosa 2 N, calentado a 50°C y mantenido a pH 10 por adición continua de lejía de sosa 1 N, hasta que está totalmente saponificado el grupo acetoxi. El producto es precipitado mediante acidificación con ácido clorhídrico y puri-

15

20

ficado tal como se describe en el Ejemplo 2b.

Rendimiento: 8 g (81% de la teoría), peso equivalente: cal. 658; enc. 667.

Preparación del ácido 3-aminometil-5-acetilamino-
5 2,4,6-triyodo-benzoico utilizado como material de partida.

a) Acido 3-benciloxicarbonilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-
benzoico. 54,3 g de ácido 3-aminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-

do-benzoico (0,1 moles) son suspendidos en 500 ml de agua y
llevados a disolución por adición de 100 ml de lejía de sosa
10 1,0 N. En esta solución se incorporan luego gota a gota al mismo tiempo a 5-10°C 40 ml de una solución al 50% de éster ben-
cílico de ácido clorofórmico (0,11 moles) en tolueno y 100 ml
de lejía de sosa 1,0 N, con agitación, siendo mantenido el pH
de la solución entre 10 y 11. Luego se ajusta la solución a
15 pH 7 y se extrae con éter etílico. La fase acuosa es acidifi-
cada, precipitando el producto.

Cantidad: 55,4 g (82% de la teoría). Al disolver en ácido acé-
tico caliente se inicia una cristalización espontánea.

Punto de fusión: 205-208°C.

20 $C_{16}H_{13}I_3N_2O_4$ calc. C 28,34% I 56,15% enc. C 28,53% I 55,96%.

b) Acido 3-benciloxicarbonilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-
triyodobenzoico.

Una mezcla de 67,8 g de ácido 3-benciloxicarbonila-
minometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoico (0,1 moles), 120 ml de
25 ácido acético glacile, 20 ml de anhídrido de ácido acético y
0,1 ml de ácido sulfúrico concentrado es calentada sobre baño

de vapor durante 3 horas con agitación. Primeramente se inicia disolución y luego cristalización del producto.

Cantidad: 60 g (84% de la teoría). Punto de fusión: 210-215°C.

$C_{18}H_{15}I_3N_2O_5$ calc. C 30,02% I 52,87% enc. C 29,99% I 52,91%.

5 c) Acido 3-aminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico.

A 55 ml de ácido bromhídrico al 40% en peso en ácido acético glacial se agregan, en pequeñas porciones, 19,3 g de ácido 3-benciloxicarbonilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico. Se desprende dióxido de carbono. Se agita durante 10 te aproximadamente 1 hora a la temperatura ambiente y durante 1 hora a 40°C.

Después se vierte en 250 ml de éter etílico. El precipitado resultante es filtrado con succión, lavado con éter etílico, secado, después de ello disuelto en agua y llevado a 15 pH 5 por adición de lejía de sosa y dejado reposar durante la noche. Se separa por cristalización el ácido 3-aminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico formado. Contiene 2,5 moles de agua de cristalización.

Rendimiento: 13,9 g (88% de la teoría). Punto de fusión: 250-20 259°C.

$C_{10}H_9I_3N_2O_3 \cdot 2,5H_2O$: cal. C 19,03% I 60,35% H_2O 7,14% enc.:

C 18,95% I 60,57% H_2O 7,01%.

EJEMPLO 6

25 Acido 3-hidroxiacetilaminometil-5-hidroxiacetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico. I : R = -H, R' = -OH, R'' = -H.

Este compuesto se obtiene también si se deja reposar en agua a 20 hasta 50°C el ácido 3-cloroacetilaminometil-5-cloroacetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico, obtenido por reacción de 0,1 moles de ácido 3-aminometil-5-amino-2,4,6-triyodo benzoico con 0,3 moles de cloruro de cloroacetilo en dimetilacetamida a 0-10°C, con por lo menos 3 moles de hidróxido de sodio, y el producto formado se precipita por adición de ácido clorhídrico y se purifica tal como se describe en el Ejemplo 4.

10 Rendimiento: 55 g (aproximadamente 83% de la teoría).

EJEMPLO 7

Acido 3-hidroxiacetilaminometil-5- α -hidroxipropionilaminometil-2,4,6-triyodo-benzoico, I : R = H, R' = -OH, R'' = -CH₃.

15 a) 108 g de ácido 3-aminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoico (0,2 moles) son suspendidos en 400 ml de agua y llevados a disolución por adición de 200 ml de lejía de sosa acuosa 1,0 N. En estas soluciones se incorporan gota a gota al mismo tiempo:

20 1. Una solución de 27,3 g de cloruro de acetoxiacetilo (0,2 moles) en 60 ml de acetona y

2. 200 a 220 ml de lejía de sosa 1,0 N, siendo mantenido el pH de la solución de reacción entre 10 y 10,5. Después de terminada la adición gota a gota se agita todavía durante 2 horas más a 10-15°C y a pH 10 hasta 10,5.

25 Luego se ajusta a pH 5 y se agita la solución durante 2 horas

más. Un ligero precipitado, que consta de material de partida, es separado por filtración; el producto filtrado es luego fuertemente acidificado y el precipitado resultante es filtrado con succión después de 15 horas.

5 Este producto intermedio consiste en ácido 3-acetoxiacetilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoico.

Cantidad: 120 g (93,4% de la teoría).

Punto de fusión: 210°C con sinterización, 224°C con descomposición.

10 $C_{12}H_{11}I_3N_2O_5$ calc. C 22,38% I 59,11% enc.: C 22,37% I 59,08%
peso equivalente: calc. 643,94; enc.: 645,8.

C. D. con agente aluyente metiletilcetona/ácido acético glacial/etanol (al 50%) = 20: 3 : 6. $R_f = 0,84$.

15 b) 109,5 g (0,17 moles) de compuesto 7a en 255 ml de dimetilformamida son mezclados gota a gota con agitación a 10-15°C con 51 g de cloruro de α -acetoxipropionilo. Se agita durante algunas horas más a la temperatura ambiente y la solución de reacción se concentra por evaporación en vacío hasta sequedad.

20 El residuo es disuelto en un poco de acetona e incorporado por agitación en 1 litro de agua. El producto pastoso separado es disuelto en 60 ml de lejía de sosa al 15%, calentado a 50°C y mantenido a pH 10 por adición de lejía de sosa al 15% hasta que están saponificados totalmente los grupos acetoxi. Luego se acidifica con ácido clorhídrico al 18%. No resulta ningún precipitado. La solución es evaporada hasta sequedad en vacío. El residuo es disuelto en etanol absoluto (aproximadamente 1 litro) separándose sal común. Esta es aislada

25

por filtración. El producto filtrado es concentrado por evapora-
ción. El residuo semisólido es suspendido en 200 ml de
etanol y mezclado con 35 g de N,N-dimetil-ciclohexilamina y
agitado primero a la temperatura ambiente (durante 3 horas)
5 y posteriormente a la temperatura de congelación (5 horas).

La sal de ciclohexilamina separada (74 g) es filtrada
con succión. 70 g (0,086 moles) de éstos son mezclados en 100
ml de agua con aproximadamente 90 ml de lejía de sosa 1 N. La
solución obtenida es evaporada hasta sequedad en vacío. El re-
siduo es disuelto en agua, fuertemente acidificado con ácido
10 clorhídrico y nuevamente evaporado hasta sequedad. El residuo
de concentración por evaporación es recogido en etanol seco
caliente, la sal común separada es aislada por filtración y
el producto filtrado es concentrado por evaporación. El resi-
duo es suspendido en agua, cristalizando el nuevo ácido.

Cantidad: 35 g. Punto de fusión: 240 - 242°C.

$C_{13}H_{13}I_3N_2O_6$ calc. C 23,16% I 56,48% enc.: C 23,35% I 56,28%

Peso equivalente: calc. 674 enc. 682

Cromatografía en capa delgada: agente eluyente metiletilceto-
na/ácido acético glacial/etanol (al 50%) = 20:3:6; $R_f = 0,495$.
20 Solubilidades: Sales de Na y de MGA; Muy fácilmente solubles en
agua.

Ejemplos de formulación

Los nuevos ácidos 3-hidroxiacilamino-5-acilamino-
2,4,6-triyodo-benzoicos descritos más arriba, de la fórmula ge-
neral I, son transformados de modo correspondiente a su utili-
25 zación preferida como agentes de urografía y de vasografía, en
general, en soluciones de sales inyectables o infundibles.

Para ello son apropiadas especialmente soluciones
de sales de sodio o de alcanolamina, tales como por ejemplo

las sales de N-metil-D 7-glucamina, de N-metil-xilamina, de 1-metilamino-2,3-propandiol, de dietanolamina, de monoetanolamina, de tris-(hidroximetil)-aminometano de estos nuevos ácidos.

5 Con frecuencia se utilizan también mezclas de sales de sodio y de alcanolamina, por ejemplo sales de N-metilglucamina con una adición de sal de sodio o mezclas de una sal de N-metil-glucamina y de monoetanolamina, con el fin de proporcionar soluciones para inyección, lo mejor compatibles que sea posible y al mismo tiempo con la viscosidad más baja que sea posible.

10 Por selección del catión y de la concentración de sal se puede lograr en cada caso también una acomodación óptima a las diferentes finalidades de utilización específicas. Esto tiene una importancia especial para la acomodación a las diferentes misiones establecidas en la vasografía.

15 Las soluciones para inyección contienen en general aproximadamente 150 a 450 mg de I/ml. Para fines especiales el contenido de yodo puede ser aumentado hasta más de 500 mg de I/ml.

20 En el caso de soluciones para infusiones se utilizan habitualmente soluciones diluídas de sal: 45 a 150 mg de I/ml.

EJEMPLO 1

- | | | | |
|----|---|-------|---------|
| a) | Acido 3-hidroxiacetilaminometil-5-hidroxiacetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico | 520 | g |
| b) | N-metilglucamina | 114,9 | g |
| c) | Hidróxido de sodio | 8,0 | g |
| 25 | d) Sal disódica de ácido etilendiamino-tetraacético (EDTA-Na ₂) | 0,1 | g |
| | e) Agua (bidestilada) | hasta | 1000 ml |

La solución de sal es preparada de acuerdo con la antedicha receta, disolviendo la sustancia d) en un poco de agua, mezclando sucesivamente con las sustancias a, b y c y ajustando a pH 7,1 + 0,2 la solución obtenida mediante agitación, filtrando a elevado grado de pureza, completando el producto filtrado hasta 1.000 ml, cargando en ampollas de 10 y 20 ml, cerrando por fusión a la llama bajo nitrógeno y esterilizando a continuación en caliente: 10 - 30 minutos 110-120°C.

10 Contenido de yodo: 300 mg/ml.

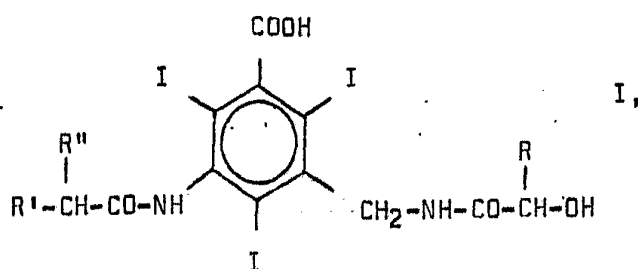
EJEMPLO 2

	Acido 3- α -hidroxipropionilaminometil-5-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico	778 g
	N-metilglucamina	133,2 g
15	Monoetanolamina	24,42 g
	Tris-(hidroximetil)-aminometano	12,11 g
	EDTA-Na ₂	0,1 g
	Agua (bidestilada)	hasta 1200 ml

La solución es preparada de modo análogo al Ejemplo 1, encerrada dentro de ampollas por fusión bajo nitrógeno y esterilizada en caliente. Contenido de yodo: 375 mg/ml.

EJEMPLO 3

	Acido 3- α -hidroxipropionilaminometil-5- α -hidroxipropionil-amino-2,4,6-triyodo-benzoico	772,5 g
25	N-metil-xilamina	54,5 g



5 en donde existen los significados:

a) R metilo, R' hidroxí y R'' hidrógeno

b) R metilo, R' hidrógeno y R'' hidrógeno

c) R metilo, R' hidroxí y R'' metilo

d) R hidrógeno, R' hidroxí y R'' hidrógeno

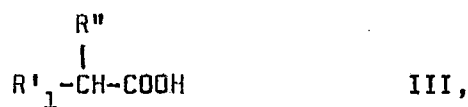
10 e) R hidrógeno, R' hidroxí y R'' metilo

y sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar ácido 3-aminometil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoico con un ácido de la fórmula general II



15 en donde R₁-O- significa un grupo aciloxi, un grupo éter fácilmente desdoblable o un átomo de halógeno fácilmente saponificable y R representa hidrógeno o el grupo metilo, y con agentes sustractores de agua o con un anhídrido o halogenuro de este ácido, el ácido 3-hidroxiacilaminometil-5-amino-2,4,6-

20 triyodo-benzoico enmascarado en el grupo hidroxí por una función aciloxi, éter o halógeno que se ha formado, se hace reaccionar con un ácido de la fórmula general III



en donde R'_1 significa hidrógeno, un grupo aciloxi, un grupo éter fácilmente desdoblable o un átomo de halógeno fácilmente saponificable y R'' significa hidrógeno o al grupo metilo, y con agentes sustractores de agua o con un anhídrido o halogenuro de este ácido, y después de ello se aísla el correspondiente ácido 3-hidroxiacilaminometil-5-acilamino-2,4,6-triyodobenzoico de la fórmula general I, siendo separados al mismo tiempo por hidrólisis o hidrogenólisis los grupos protectores que enmascaran las funciones hidroxilo, preferiblemente por ligero calentamiento en medio alcalino.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de agentes acilantes se utilizan halogenuros, especialmente cloruros, o anhídridos de ácidos carboxílicos de las fórmulas generales II y III.

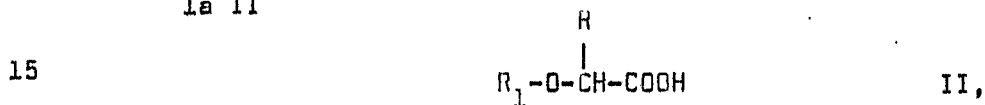
3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque caso de que los radicales acilo situados junto al grupo 3-aminometilo y al grupo 5-amino sean idénticos, la acilación de ambos grupos amino se lleva a cabo con una sola operación, sin aislar el correspondiente ácido 3-acilaminometil-5-amino-2,4,6-triyodobenzoico formado como compuesto intermedio.

4.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque para la protección del grupo hidroxilo en el radical hidroxiacilo se utiliza un agente acilante cuyo grupo hidroxilo está enmascarado por esterificación con un ácido car-

boxílico o hidrácido halogenado o por una función éter fácilmente desdoblable.

5 5.- Procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado porque en calidad de grupo protector para la función hidroxilo se utiliza un grupo acilo preferiblemente inferior o una función halógeno fácilmente saponificable, que es separada de nuevo en el aislamiento del producto final mediante la hidrólisis alcalina, por lo demás necesaria.

10 6.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se invierte el orden de sucesión de las acilaciones, preparando primero un ácido 3-aminometil-5-acilamino-2,4,6-triyodo-benzoico y acilando a éste a continuación junto al grupo 3-aminometilo por reacción con un ácido de la fórmula II



o con un halogenuro o anhídrido del mismo.

7.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS 3-HIDROXIACILAMINOMETIL-5-ACILAMINO-2,4,6-TRİYODO-BENZOICOS".

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

Madrid, 25 JUN 1974

