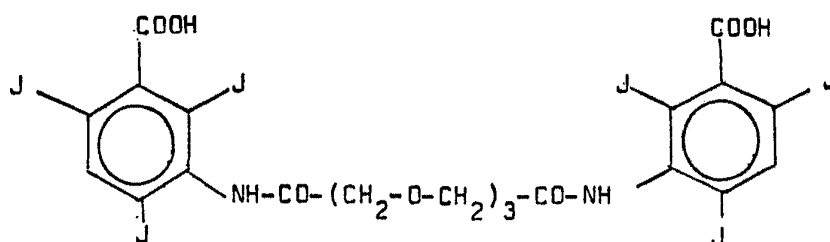


Int. Cl.² C07C // A61K 29/08
434447

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionali-
dad alemana, domiciliada en l Berlin 65,
Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen,
Waldstrasse 14, (Alemania); por : "PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
AGENTES DE CONTRASTE DE RAYOS X".

El invento concierne a un procedimiento para la pre-
paración de nuevos agentes de contraste de rayos X a base de
la 3,6,9-trioxaundecan-1,11-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-
anilida) de la fórmula



5 así como a sus sales con bases fisiológicamente compatibles.

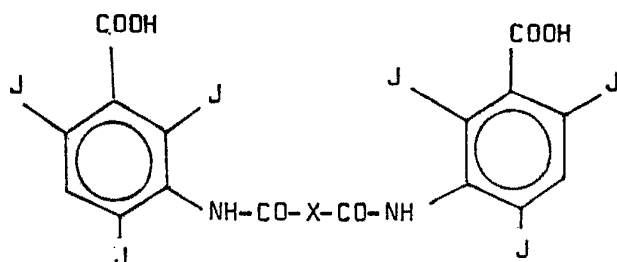
Como sales con bases fisiológicamente compatibles

entran en consideración tanto sales metálicas, tales como por ejemplo sales de sodio, litio y magnesio como también sales amínicas, preferiblemente sales de glucamina, N-metilglucamina, N,N-dimetilglucamina, etanolamina, dietanolamina o morfolina.

5 Pueden emplearse también mezclas de las sales.

Las sales deben utilizarse preferiblemente en calidad de agentes de contraste biliares administrables por vía parenteral.

10 Entre los numerosos compuestos propuestos hasta ahora para la colegrafía intravenosa han alcanzado una importancia práctica exclusivamente representantes con la siguiente fórmula:



15 Así, ya se encuentran asequibles en el comercio desde hace mucho tiempo los compuestos en que $X = (CH_2)_4$ (Yodipamida - Patente alemana 936.928) y en que $X = CH_2-O-CH_2$ (Yoglicamida - patente alemana 962.698).

20 Fueron descritos otros representantes de la fórmula general con $X = CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2)_3$ en la memoria de publicación alemana 1.922.578 y con $X = CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2)_4$ en la memoria de publicación alemana 1.937.211.

La necesidad de un diagnóstico radiológico realizado

cada vez más a fondo precisamente en el caso de pacientes gravemente dañados con rendimiento limitado del hígado plantea elevadas exigencias tanto en cuanto a la compatibilidad del agente de contraste, con el fin de evitar complicaciones intermedias graves y gravísimas, como también en cuanto a su propiedad de ser transportado con rapidez y con elevada concentración a través del hígado en la bilis, con el fin de hacer posibles también buenas reproducciones incluso en caso patológicos.

5

Se ha encontrado ahora que la 3,6,9-trioxaundecan-1,11-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida) reúne en sí en elevado grado las propiedades exigidas.

10

En las siguientes tablas se compara el compuesto A de acuerdo con el invento con los compuestos B, C, D y E conocidos.

15

A : 3,6,9-trioxaundecan-1,11-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida)

B : 4,7,10-trioxatridecan-1,13-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodoanilida)

20

memoria de publicación alemana 1.922.578

C : 4,7,10,13-tetraoxahexadecan-1,16-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida)

memoria de publicación alemana 1.937.211

D : Adipinoil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida) (Yodipamida)

25

memoria de patente alemana 936.928

E : Diglicoloil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida) (Yoglicamida)

memoria de patente alemana 962.698.

Tabla 1

Toxicidad (DL_{50}) en la rata después de administración intravenosa de las soluciones de sal de metilglucamina.

5 Velocidad de inyección 0,8 ml/min. Cálculo estadístico por el análisis Probit.

Compuesto	DL_{50} (g de I/kg)	Margen de confianza (95%)	Significancia frente a A ($p < 0,05$)
A	6,19	5,46 - 7,29	
B	4,9		
10 C	5,36	4,85 - 5,79	+
D	2,97	2,51 - 3,52	+
E	4,51	3,21 - 5,70	+

Los datos de la Tabla 1 demuestran que el compuesto A, según el invento, es la sustancia menos tóxica.

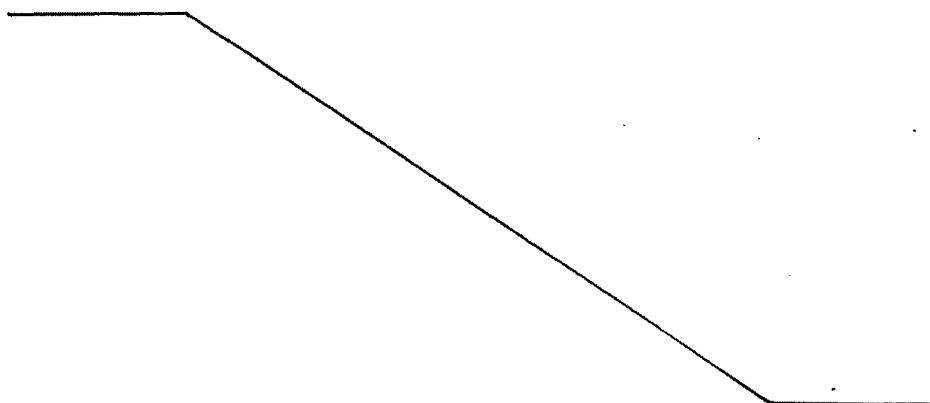


Tabla 2

Eliminación de los compuestos en el perro después de
inyección por vía intravenosa de soluciones de sales
de metilglucamina

Dosis mg de ácido/kg	Compuesto	Bilis (% de la dosis)		Orina (% de la dosis)
		hasta 1 hora	48 horas después de la adminis- tración	hasta 48 horas des- pués de la adminis- tración
100 mg	A	61	87	13
		58	83	9
	C	61	89	9
		51	85	8
	D	31	66	5
37		81	10	
E	28	58	24	
	10,5	55	22	
300 mg	A	34	79	20
		33	70	31
	C	19	45	49
		23	51	40
	E	19	58	33
		10	48	44

La Tabla 2 muestra que el compuesto A de acuerdo con el invento es superior a las sustancias comparativas en lo que se refiere a la segregación a través de la bilis. La porción de la segregación con la bilis y la velocidad de segregación han sido aumentadas con respecto a las sustancias comparativas.

Con el ensayo de Valzelli, después de aplicación por vía cisternal y después de la inyección en la Arteria carótida común se investigó la compatibilidad neural para la colecisto-colangiografía en la rata:

Tabla 3
Compatibilidad neural

Método	DE ₅₀	A	C	D	E
Valzelli	mg de I/kg de rata	6,4	2,92	6,35	4,83
	margen de confianza	(5,0-7,8)	(1,56-3,96)	(5,11-7,44)	(2,73-6,68)
Cisternal	mg de I/kg de rata	2,21	1,19	1,07	1,98
	margen de confianza	(1,53-3,53)	(0,16-7,24)	(0,54-1,83)	(0,65-117,46)
A.carótida	g de I/kg de rata	2,06	1,65	1,55	1,82
	margen de confianza	(1,69-2,50)	(0,93-1,97)	(0,87-1,83)	(1,34-2,13)

5 De la Tabla 3 puede verse que el compuesto A de acuerdo con el invento es claramente superior a los compuestos conocidos, especialmente en lo que se refiere a la compatibilidad cisternal y cerebral.

10 La nueva sustancia A suministradora de sombra es por lo tanto apropiada especialmente en forma de sus soluciones acuosas concentradas de sales como preparado por vía inyectable para la reproducción de la bilis.

15 Pueden emplearse soluciones con aproximadamente 5 a 45%, preferiblemente alrededor de 10 a 30%, de yodo fijado. Tales soluciones de sales contienen de modo correspondiente, por cada 100 ml, aproximadamente 10 a 90 g, preferiblemente 20 a

60 g de 3,6,9-trioxaundecan-1,11-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida).

5 La preparación de los nuevos agentes de contraste de rayos X a base de la 3,6,9-trioxaundecan-1,11-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida) está caracterizada porque se hace reaccionar ácido 3-amino-2,4,6-triyodobenzoico con un derivado reactivo del ácido 3,6,9-trioxaundecan-1,11-dioico y la 3,6,9-trioxaundecan-1,11-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida) obtenida se lleva, eventualmente con formación de una
10 sal con una base fisiológicamente compatible, con aditivos usuales en la farmacia galénica, a una forma apropiada para la administración por vía intravenosa.

Como derivados reactivos del ácido 3,6,9-trioxaundecan-1,11-dioico entran en consideración especialmente halogenuros de ácido o anhídridos mixtos.
15

La reacción se lleva a cabo en un disolvente polar, tal como clorobenceno, dioxano, dimetilacetamida, dimetilformamida o acetonitrilo a temperaturas entre aproximadamente 0° y 150°C, preferiblemente entre 20° y 120°C.

20 Ejemplo 1.

3,6,9-trioxaundecan-1,11-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida)

a) Condensación en dimetilacetamida.

25 En una suspensión de 51,5 g de ácido 3-amino-2,4,6-triyodo-benzoico anhidro (0,1 moles) en 100 ml de dimetilacetamida se incorporan gota a gota, con agitación, lentamente, 15,5 g de dicloruro de ácido 3,6,9-trioxaundecandioico (0,06 moles), subiendo la temperatura gradualmente hasta aproximadamente 50°C

y pasando la totalidad a disolución. Después de agitar durante la noche, la solución es incorporada gota a gota en 1 litro de lejía de sosa 0,28 N, y a continuación es mezclada cuidadosamente con 200 ml de ácido clorhídrico 2 N. El precipitado es
5 filtrado con succión, lavado con agua y secado. El rendimiento es prácticamente cuantitativo.

b) Condensación en dioxano.

En una solución de 51,5 g de ácido 3-amino-2,4,6-triyodo-benzoico anhidro en 52 ml de dioxano anhidro se añaden
10 gota a gota a aproximadamente 95°C 15,5 g de dicloruro de ácido 3,6,9-trioxaundecandioico. Después de agitar y calentar adicionalmente durante 3 horas la solución es enfriada, incorporada gota a gota, con agitación, en 500 ml de lejía de sosa 0,4 N y tratada ulteriormente según se describe en el apartado a). El
15 rendimiento es prácticamente cuantitativo.

c) Purificación.

El producto bruto obtenido como en el apartado a) o en el apartado b) es mezclado lentamente, en 300 ml de metanol, con una cantidad de lejía de sosa 12 N (aproximadamente 15 ml)
20 tal que una muestra diluída con agua manifiesta un pH de 8-9. Después de agitar durante la noche, la sal sódica separada por cristalización de la 3,6,9-trioxaundecan-1,11-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida) es filtrada con succión, lavada con metanol y secada. Rendimiento : 92 g (90% de la teoría).

25 La solución de la sal en 900 ml de agua es tratada con carbón activo y mezclada con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 1. El precipitado es filtrado con succión, lavado con agua y secado a 50°C.

Rendimiento de 3,6,9-trioxaundecan-1,11-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida) pura, 80 g (80% de la teoría). La sustancia funde a partir de 175°C con sinterización. El ácido 3,6,9-trioxaundecan-1,11-dioico necesario como producto intermedio puede ser preparado mediante oxidación con ácido nítrico de de tetraetilenglicol de manera análoga a la patente británica 639.491. Una purificación del ácido oleoso es posible pasando por el aislamiento de la sal de diciclohexilamina o pasando por la destilación del éster dimetílico (punto de ebullición a 6 Torr = 175-180°C). La síntesis de dicloruro de ácido 3,6,9-trioxaundecandioico puede llevarse a cabo bien sea de acuerdo con la memoria de publicación alemana DOS 2.028.556 en benceno con cloruro de oxalilo, bien sea, de modo más sencillo, con cloruro de tionilo en tolueno. Después de haber separado por destilación el disolvente queda como residuo el dicloruro de ácido dicarboxílico deseado.

Ejemplo 2.

Preparación de una solución de sal de metilglucamina dispuesta para el uso.

3,6,9-trioxaundecan-1,11-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida	287 g
N-metilglucamina	92 g
Edetato disódico	0,1 g
Agua bidestilada	hasta 1.000 ml

La solución es cargada en ampollas o multiviales y es esterilizada a 120°C. Contiene 180 mg de yodo/ml.

Ejemplo 3.

Preparación de una solución de sal mixta dispuesta para el uso.

	3,6,9-trioxaundecan-1,11-dioil-bis-(3-carboxi- 2,4,6-triyodo-anilida	446,8 g
	N-metilglucamina	75,5 g
	Sosa cáustica	13,9 g
5	Edetato disódico	0,1 g
	Agua bidestilada	hasta 1000 ml

La solución es cargada en ampollas o multiviales y es esterilizada a 120°C. Contiene 280 mg de yodo/ml.

Ejemplo 4.

10 Preparación de una solución de sal sódica dispuesta para el uso.

	3,6,9-trioxaundecan-1,11-dioil-bis-(3-carboxi- 2,4,6-triyodo-anilida)	79,84 g
	Sosa caústica	5,25 g
15	Edetato disódico	0,1 g
	Agua bidestilada	hasta 1000 ml

La solución es envasada en ampollas o multiviales y esterilizada a 120°C. Esta contiene 50 mg de I/ml.

N O T A

20 Se reivindica como nueva y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de los nuevos agentes de contraste de rayos X, a base de la 3,6,9-trioxaundecan-1,11-dioil-bis-(3-carboxi-2,4,6-triyodo-anilida), caracterizado porque se hace reaccionar ácido 3-aminó-2,4,6-triyodo-

do-benzoico con un derivado reactivo del ácido 3,6,9-trioxaun
decan-1,11-dioico, y la 3,6,9-trioxaundecan-1,11-dioil-bis-(3-
carboxi-2,4,6-triyodo-anilida) obtenida se lleva, eventualmen
te con formación de una sal con una base fisiológicamente com
patible, con los aditivos usuales en la farmacia galénica, a
una forma apropiada para la administración por vía intravenosa.

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

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

Madrid, 4 FEB 1975

CARLOS FERNANDEZ CAZDELA
70