

Int. Cl.: COIF//AGIK, 442657

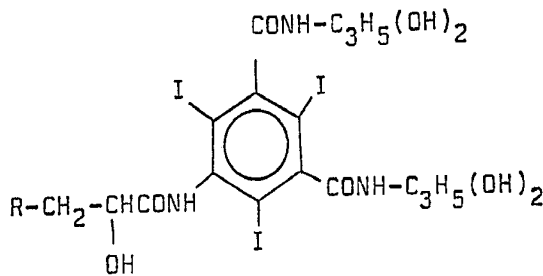
27 DIC. 1976

COPIA DE PATENTE

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SAVAC AG., de nacionalidad suiza, domici-
liada en CH-7001 CHUR, Engadinstrasse 8
(Tivoli) - SUIZA; por: "PROCEDIMIENTO PA-
RA LA PREPARACION DE LAS NUEVAS BIS-(DIHI-
DROXIPROPIL-AMIDAS) DE ACIDO 5-HIDROXI -
PROPIONILAMINO-2,4,6-TRIYODO-ISOFALTICO
FACILMENTE SOLUBLES EN AGUA".

-----ooo000ooo-----

5 El presente invento concierne al procedimiento para la preparación de las nuevas bis-(dihidroxi-propilamidas) de ácido 5-hidroxi-propionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico fácilmente solubles en agua, susceptibles de ser utilizadas en calidad de componentes suministradores de sombra en agentes de contraste de rayos X, de la fórmula general (I)



en donde R significa hidrógeno o hidroxilo y $-C_3H_5(OH)_2$ significa el radical 1,3-dihidroxiisopropilo $[-CH(CH_2OH)_2]$ o el radical 2,3-dihidroxipropilo $[-CH_2-CH(OH)-CH_2OH]$.

5 Las diamidas de ácido 5-acilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico son conocidas de la memoria de patente suiza 544.551 o de las correspondientes patentes de otros países, y en ellas han sido propuestas para la utilización en agentes de contraste de rayos X. Estas contienen exclusivamente grupos acetilo alifáticos sencillos, no sustituidos, o en todo caso grupos propionilo o butirilo. Sus grupos carbamido $(Ar)-CO-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ se derivan habitualmente de aminas secundarias que obstaculizan la posibilidad de libre rotación de estos voluminosos sustituyentes junto al grupo 2,4,6-triyodo-aromático. De esta manera resultan centros de asimetría adicionales, que en la síntesis
10 conducen a la formación de varios racematos, que por lo general apenas pueden ser separados. R. Barke, "Röntgenkontrastmittel", página 277, G. Thieme, Leipzig 1970, J. H. Ackermann y otros, Tetrahedron Letters 44 (1969) páginas 3.879 y 4.487, véase también memoria de patente suiza número 544.551 columnas
15 12/13 especialmente columna 12 c, isomerización sin-anti.

Las diamidas de ácido 5-acilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico anteriormente conocidas relacionadas, que se derivan de aminas primarias, son sólo poco solubles en agua, lo cual excluye su posibilidad de utilización en soluciones acuosas de
20 agentes de contraste de rayos X.

Las correspondientes diamidas, que se derivan de aminas secundarias, tienen la desventaja de que en la síntesis se

obtienen en forma de mezclas de isómeros, que no pueden ser separadas en los mismos. Sin embargo, no puede tolerarse la utilización en un hombre de soluciones de compuestos que no estén absolutamente puros y libres de isómeros. Por ejemplo, impurezas en cantidad menor de 5% en el caso de un agente de contraste de rayos X soluble en agua, comparable, la α,γ -dihidroxiisopropilamida de ácido yodometanosulfónico (memoria de patente suiza número 550.003) han disminuido a la mitad la compatibilidad intracisternal en comparación con el compuesto puro.

De los compuestos relacionados anteriormente conocidos, la 3-acetilamino-5-N-metil-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzóil-glucosamina, que se ha conocido bajo el nombre libre METRIZAMIDE, merece atención especial. Véase para ello el compuesto número 11 de la memoria de patente de los Estados Unidos número 3.701.771, de la memoria de patente británica número 1.321.591, de la memoria de patente suiza número 544.551, de la memoria de patente austriaca número 318.134 o de la memoria de publicación alemana número 2.031.724; y también las publicaciones de T. Almen, S. Salvesen, K. Golman; Acta Radiologia Suppl. 335.(1973), 1-13, 233-75, 312-38. Este compuesto es soluble en agua de modo prácticamente ilimitado y también es bien compatible. Son desventajosas su difícil asequibilidad, la presencia del mismo en forma de una mezcla de isómeros prácticamente imposible de separar, y ciertamente su pequeña estabilidad, que limita esencialmente la posibilidad de utilización y dificulta la manipulación.

Los compuestos de la fórmula (I) obtenidos de acuerdo

do con el invento no tienen las desventajas de los compuestos comparables anteriormente conocidos.

Se distinguen por las siguientes propiedades:

- Constituyen los primeros derivados de 2,4,6-triyodo-benceno no iónicos que son fácilmente solubles en agua, y que no son mezclas de isómeros.

En contra de lo esperado, en tal caso, por lo general, los compuestos ópticamente activos de la fórmula I son todavía esencialmente mejor solubles en agua que sus correspondientes racematos.

Este fenómeno es muy sorprendente, toda vez que cualquier técnico en la materia sabe - cosa que por lo demás también se observó con los nuevos compuestos que aquí se presentan -, que los compuestos puros tienen una solubilidad esencialmente menor que sus productos brutos impuros.

- Tienen todas las ventajas de los agentes de contraste de rayos X no iónicos solubles en agua, pero no llevan aparejadas las desventajas de las soluciones propuestas hasta ahora para ello. Las ventajas son: las soluciones acuosas no tienen ninguna conductividad eléctrica, se reduce la influencia sobre el sistema nervioso conductor de estímulos, y con ello está ligada la menor irritación de las raíces nerviosas por ejemplo cuando se efectúa la reproducción de los espacios para líquidos.

La presión osmótica de las soluciones acuosas ha sido reducida en la mitad o más, en comparación con soluciones salinas correspondientes.

Esto mejora la compatibilidad general, especialmente en el caso de pacientes deshidratados, y permite buenas reproducciones de órganos incluso en el caso de pacientes con riñones dañados.

5 Las desventajas de las soluciones propuestas hasta ahora son:

10 Los compuestos de contraste de rayos X no iónicos solubles en agua, hasta ahora conocidos, constituidos por compuestos aromáticos 2,4,6-triyodados son mezclas de isómeros, que no pueden ser purificadas de un modo perfecto. Además de ello su estabilidad es todavía insuficiente. Las yodometansulfonemidas alifáticas altamente solubles en agua -véase memoria de patente británica número 1.359.908 - son todavía muchísimo menos estables. Su velocidad de segregación a través de la orina no es suficiente en general para la utilización como agentes de urografía. Esto perjudica considerablemente la posibilidad de utilización como agentes de contraste de rayos X utilizables de un modo general y aumenta además de ello la carga del organismo con sustancias extrañas al mismo.

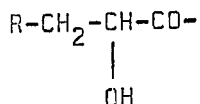
20 - Su estabilidad es suficiente para cualquier manipulación.

25 Supera a la de la α,γ -dihidroxiisopropilamida de ácido yodometansulfónico (1) mencionada más arriba y también, con mucho, a la estabilidad de la METRIZAMIDE (2). Soluciones acuosas de los nuevos agentes de contraste de rayos X pueden ser sometidas a la esterilización en caliente sin descomponerse, mientras que soluciones de (1) o de (2) no deben de ser ca-

- lentadas por encima de 40 o respectivamente 60°C. En el caso de la esterilización en caliente de (1) y de (2) se ponen en libertad cantidades tan grandes de yoduro que este modo de proceder debe excluirse de toda consideración. Por lo tanto, soluciones de (1) y de (2), tras su preparación, deben ser filtradas de modo estéril y estabilizadas por liofilización.
- 5
- Su velocidad de segregación a través de la orina se asemeja a la de los agentes de urografía habituales. Esto amplía considerablemente el espectro de utilizaciones como agentes de contraste de rayos X, ya que la urografía es la diagnosis de rayos X más frecuente, que exige agentes de contraste de rayos X solubles en agua. Mediante la rápida segregación se disminuye además de ello la carga del organismo por sustancias extrañas al cuerpo, si bien esta ventaja no se pone de manifiesto al determinar la toxicidad aguda.
- 10
- Su compatibilidad general, por ejemplo después de administración por vía intraperitoneal o intravenosa, es sobresaliente y hoy día no es superada por ningún agente de contraste de rayos X utilizado en la práctica. También son sobresalientes su compatibilidad intracarotídica así como su compatibilidad máxima para el sistema nervioso central (SNC). Las toxicidades intracerebral e intracisternal son desusadamente bajas.
- 15
- La buena solubilidad en agua, las compatibilidades generales y locales extraordinariamente altas, la rápida eliminación desde el organismo a través de las vías urinarias y la alta estabilidad constituyen la condición previa para la superior
- 20
- 25

idoneidad de los nuevos compuestos de la fórmula (I) en calidad de componentes suministradores de sombra en agentes de contraste de rayos X para la vasografía, la urografía y la reproducción de los espacios para líquidos.

5 Estos progresos obtenidos en comparación con el estado conocido de la técnica han de ser agradecidos a la introducción del radical hidroxipropionilo hidrófilo



10 En las siguientes tablas se especifican las propiedades decisivas para la finalidad de utilización prevista

- de los nuevos componentes A, B, C y D suministradores de sombra,
- de los compuestos E y F, en parte conocidos con anterioridad, más similares estructuralmente,
- 15 - de dos compuestos G, H, propuestos para el uso práctico, a saber los compuestos óptimos de la memoria de patente suiza número 544.551,
- de la mejor yodometansulfonamida I fácilmente soluble en agua propuesta como agente de contraste de rayos X, de la
- 20 memoria de patente suiza número 550.003,
- así como del moderno agente de vasografía K constituido según principios clásicos y que pasa a utilizarse en forma de solución salina, que también es apropiado para la reproducción de los espacios para líquidos.

25 Los datos fueron determinados en todos los casos se-

gún métodos idénticos y en las mismas condiciones externas. Por lo tanto, son comparables cuantitativamente entre ellos.

Significan:

- 5 A: Bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido L-5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico [Ejemplo 1]
- B: Bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido D,L-5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico [Ejemplo 2]
- C: Bis-(2,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido L-5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico [Ejemplo 3]
- 10 D: Bis (2,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido D,L-5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico [Ejemplo 4]
- E: Bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido 5-acetilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico
- 15 F: Bis-(2,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido 5-acetilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico [Memoria de patente suiza número 544.551: compuesto NYEGAARD N° 47]
- G: Bis-(N-metil-2,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido 5-acetilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico [Memoria de patente suiza n° 544.551: compuesto NYEGAARD N° 9]
- 20 H: 3-acetilamino-5-N-metil-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzoilglucosamina [nombre libre (nombre internacional sin propietario = N.I.S.P.) = METRIZAMIDE] [Memoria de patente suiza n° 544.551: compuesto NYEGAARD N° 11]
- I: α,γ -dihidroxiisopropilamida de ácido yodometansulfónico [Memoria de patente suiza número 550.003]
- 25 K: 5,5'-(adipóildiimino)-bis-(ácido 2,4,6-triyodo-N-metil-isoftalámico) [Nombre libre (N.I.S.P) = ACIDUM IOCARMICUM]

Tablas 1 y 2

Explicaciones:

5 Toxicidad intravenosa: Concentración de las soluciones para inyección: 400 mg de I/ml. Velocidad de inyección 20 g de I/kg/60".

Toxicidad intraperitoneal: Concentración de las soluciones para inyección 400 mg de I/ml

Toxicidad intracerebral: Se administraron siempre 5 ml/kg. Las concentraciones fueron hechas variar.

10 Toxicidad intracisternal: Concentraciones de las soluciones: 400 mg de I/ml.

Toxicidad intracarotídica: Inyección en la carótida de la rata. Concentración y velocidad de inyección, iguales en el caso de la toxicidad por vía intravenosa.

15 Las soluciones mucosas concentradas necesarias para una investigación comparativa de los compuestos E y F no pudieron ser preparadas debido a una insuficiente solubilidad de los mismos.

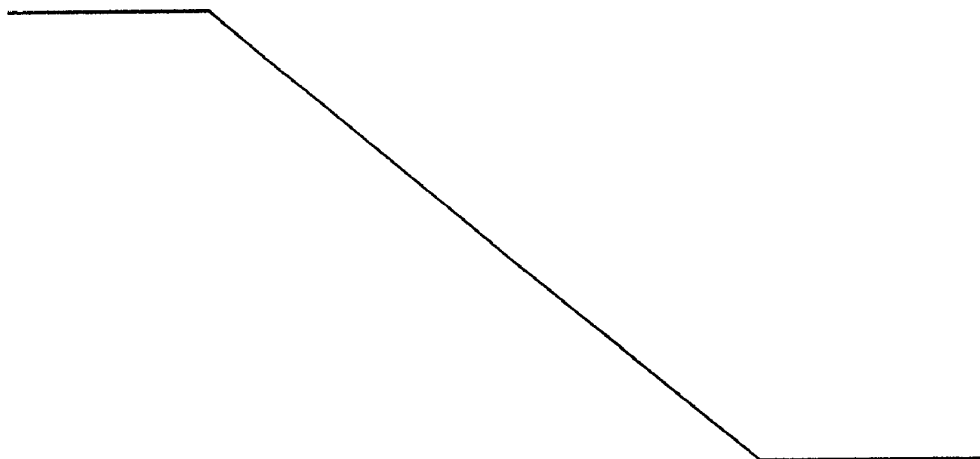


Tabla 1

Compuesto	Solubilidad en agua en % (g/v)			Cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice (F254) con 200 µg con agente eluyente A y B Número de las manchas, R _f
	20°C	40°C	60°C	
A	89	104	115	A: 1, R _f 0,2 B: 1, R _f 0,28
B	30	30	32	A': 1, R _f 0,17
C	15,7	21	40	A: 1, R _f 0,14 B: 1, R _f 0,23
D	14	20	34	A': 1, R _f 0,16 B': 1, R _f 0,38
E	0,2		0,5	A: 1, R _f 0,28 B: 1, R _f 0,43
F	0,5	0,8	1,5	A: 1, R _f 0,16 B: 1, R _f 0,16
G	55			A: 4, R _f 0,19; 0,27; 0,34; 0,37 B: 3, R _f 0,34; 0,4; 0,49
H	~80			A: 1+4, R _f 0,3 + (0,11; 0,36; 0,49; 0,64) B: 2+1, R _f 0,19; 0,14+(0,24) () = manchas secundarias

Agente eluyente: A = cloruro de metileno/metanol = 10:3;

A' = cloroformo/metanol/amoníaco (al 25%) = 6:3:1;

B = acetato de etilo/etanol/amoníaco (al 25%) = 15:7:6;

B' = metiletilcetona/ácido acético glacial/H₂O = 15:3:5.

Tabla 2

Compuesto	Toxicidad DL 50		Conejo, intracris ternal (48 horas)	Rata, in tracario tídica	Segregación en la orine Conejo, en % de la dosis i.v. de 200 mg de I/kg después de 3 horas	Viscosidad en Centipoises soluciones acuosas que contienen 300 mg de I/ml
	en mg de I/kg de ratón intraveno- sa (12 días)	intraperi- toneal (12 días)				
A	21 800	20 000	250	6 500	77	20 8,95 37 4,70
E	-	-				
F	-	-				
G	15 700	820	81			
H	10 200 *	4 800	100	-	78	20 11,7 37 5,98
I	4 700	385	89			
K	5 500	280	37	4 000 -5 000	50	

* F. L. Weitzl y otros han mencionado en el 170th Am. Chem. Soc. Meeting, Chicago, Agosto 1975, para el compuesto H una DL₅₀ i.v. en un ratón de 23,8 g/kg, es decir 11,4 g de I/kg.

Resultados:

De las Tablas 1 y 2 puede deducirse que:

- 5
- Los compuestos de acuerdo con el invento son uniformes y homogéneos, están puros y libres de isómeros. Son fácilmente solubles en agua. Su compatibilidad general es óptima. En lo que se refiere a la compatibilidad superan en general de modo considerable a los mejores compuestos antes conocidos G, H, I y K. La compatibilidad intravenosa del compuesto A es muchísimo mayor que la de los mejores agentes de contraste de rayos X utilizados en la práctica hoy día.
- 10

Soluciones concentradas del compuesto A son menos viscosas y, por lo tanto, más fácilmente inyectables que las del mejor compuesto antes conocido, el H.

- 15
- Los compuestos E y F libres de isómeros antes conocidos, más semejantes estructuralmente, son con mucho menos solubles en agua que las nuevas hidroxiacilamidas correspondientes. Incluso para la determinación de sus toxicidades intravenosas, intracerebrales e intracisternales son demasiado insolubles.
 - Los compuestos G y H no iónicos solubles en agua, anteriormente conocidos, propuestos como componentes suministrados - res de sombra en agentes de contraste de rayos X, constituyen mezclas de isómeros imposibles de separar.
 - El derivado I, de amida de ácido yodometansulfónico, no iónico soluble en agua, también conocido con anterioridad, tiene comparativamente compatibilidades significativamente más bajas.
 - El compuesto K muestra los parámetros farmacológicos de un
- 20
- 25

agente de contraste de rayos X bien acreditado con un sector de utilización similar y sirve como comparación.

Estabilidad:

Se investigaron soluciones acuosas del nuevo compuesto A oportuno, del compuesto H anteriormente conocido, comparable, y de la α,γ -dihidroxiisopropilamida de ácido yodometansulfónico (compuesto I).

Soluciones de los compuestos A y H envasadas bajo nitrógeno, con un contenido correspondiente a 400 mg de I/ml, fueron calentados a 120°C durante 30' (minutos) y 15 horas (h).

Se investigaron el pH, el contenido de yoduro y el aspecto [Tabla 3].

Tabla 3

Compuesto	Parámetro	Valores de partida	30'/120°C	15h/120°C
A	pH	7,43	7,29	5,15
	Δ pH		- 0,14	- 2,28
	mg I ¹ /ml	0,15	0,3	1,8
	Δ I ¹		+ 0,15	+ 1,65
	aspecto	Solución incolora transparente	Solución incolora transparente	Solución ligeramente coloreada y transparente
H	pH	6,54	6,45	2,65
	Δ pH		- 0,09	- 3,89
	mg I ¹ /ml	0,66	1,71	40,60
	Δ I ¹		+ 1,05	+39,94
	aspecto	Solución transparente	Solución ligeramente coloreada	Suspensión de color pardo + sedimento negro, numerosos productos de descomposición son visibles en la C.D.

C.D.=Cromatografía en capa delgada.

Soluciones acuosas de α, γ -dihidroxiisopropilamida de ácido yodometansulfónico - compuesto I - con un contenido de 300 mg de I/ml fueron mantenidos a 37 y a 60°C. Se midieron el pH y el contenido de yoduro. Se obtuvieron los siguientes resultados. [Tabla 4]

5

Tabla 4

	Valores de partida	24 h / 37° C	63 h / 60° C
pH	7,35	6,8	4,71
Δ pH		- 0,55	- 2,64
mgI'/ml	0,0	0,15	1,05

10

A partir de los datos de las Tablas 3 y 4 se deduce:

Soluciones acuosas del compuesto A pueden ser esterilizadas en caliente (30' a 120°C o 60' a 100°C). Soluciones del compuesto H anteriormente conocido se descomponen en caliente de un modo tan considerable, que se ha de excluir una esterilización en caliente. Este producto (METRIZAMID) es utilizado como agente de contraste de rayos X, por lo tanto en forma del producto liofilizado. La entidad fabricante aconseja además de ello evitar el calentamiento de soluciones acuosas a más de 60°C. La relativa inestabilidad perjudica de modo considerable la manipulación y la seguridad de la METRIZAMID. Soluciones del compuesto I son estables a 37°C, pero ya a 60°C comienza a poner en libertad yoduro con mucha lentitud.

15

20

Estas desventajas agravantes no las tienen los compuestos de la fórmula (I).

5 Gracias a sus sobresalientes propiedades, los compuestos de la fórmula general (I) son sobresalientemente apropiados en la mayor parte de los sectores de utilización de -
agentes de contraste de rayos X solubles en agua, por ejemplo para la vasografía, la urografía, la artrografía y para la re-
presentación de los espacios para líquido así como para hacer
visibles cavidades corporales tales como por ejemplo - después
10 de añadir agentes acrecentadores de la viscosidad - para la broncografía y para la (histero) salpingografía. Una importan-
te ventaja en comparación con los agentes de vasografía y de urografía conocidos es su muchísimo menor presión osmótica, -
reducida comparativamente a aproximadamente la mitad. De esta
15 manera los agentes son muchísimo mejor tolerados, por ejemplo, por pacientes deshidratados. La representación por contraste de riñones dañados en su función, que en general constituye un difícil problema para el diagnóstico, es mejorada esencialmen-
te por agentes de contraste con baja presión osmótica.

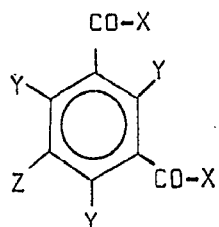
20 Sectores de utilización especialmente apropiados son la representación del sistema cardiovascular y la angiografía cerebral. A causa de su estructura no ionógena, estos compues-
tos, no obstante, son apropiados también para la representa-
ción de los espacios para líquidos, por ejemplo para la ra-
25 dicultografía, la ventriculografía y la mielografía, de un mo-
do perfectamente específico.

Para la utilización en calidad de agentes de contras

te de rayos X entran en consideración por lo general soluciones acuosas de un compuesto de la fórmula general (I), y en casos individuales también mezclas de los mismos, preparadas a partir de 2 o más compuestos individuales de la fórmula (I) altamente purificados, en solución acuosa.

El procedimiento para la preparación de las nuevas bis-(dihidroxi-propilamidas) de ácido 5-hidroxi-propionil-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico de la fórmula general (I) utilizables en calidad de componentes suministradores de sombra en agentes de contraste de rayos X, está caracterizado porque en un orden de sucesión deseado cualquiera se hace reaccionar un derivado funcional reactivo de ácido 5-amino-isoftálico o de ácido 5-nitro-isoftálico de la fórmula general (II)

15



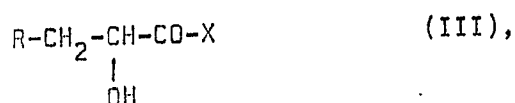
(II),

20

en donde Y significa átomos de hidrógeno o de yodo, Z significa un grupo α -hidroxipropionil-amino o α,β -dihidroxi-propionil-amino, cuyas funciones hidroxí pueden estar enmascaradas por una acilación, eterificación, acetalización o cetalización fácilmente reversible, o un grupo amino o nitro, y -CO-X significa radicales ácido o éster reactivos, con una dihidroxipropilamina, cuyas funciones hidroxí también pueden estar enmascaradas,

y eventualmente después de reducción del grupo 5-nitro para formar el grupo 5-amino, se somete a triyodación el núcleo aromático y se acila el grupo amino aromático, de manera en sí conocida, por reacción con un derivado reactivo de un ácido hidroxipropiónico de la fórmula general (III)

5



en donde R significa hidrógeno o hidroxilo, cuya función o funciones hidroxilo también pueden estar enmascaradas por acilación, esterificación, acetalización o cetalización fácilmente reversible, y -CO-X significa un radical ácido o éster reactivo.

10

Para las reacciones entran en consideración, preferiblemente, en calidad de derivados de ácidos reactivos apropiados:

Sus anhídridos con ácidos inorgánicos y orgánicos tales como, por ejemplo, con hidrácidos halogenados (halogenuros de ácido), con ácido hidrazoico (azidas), con derivados de ácido fosfórico, con ácidos carboxílicos o con semiésteres de ácido carbónico, o con sus ésteres reactivos, por ejemplo con sus ésteres alcohólicos, arílicos o cianometílicos fácilmente asequibles.

20

El radical ácido reactivo X en las fórmulas (II) y (III) significa por consiguiente el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico, tal como un radical Cl, Br, I, un radical fosfito, el radical azido, un radical aciloxi o un radical

alcoxi-carboniloxi, o el radical de un grupo éster reactivo, tal como por ejemplo -O-alcohilo-, -O-arilo o -O-CH₂-C⁻N.

En calidad de dihidroxipropilaminas o sus derivados se utilizan para la reacción, preferiblemente, los siguientes compuestos:

5

1,3-dihidroxiisopropilamina (serinol), 2,3-dihidroxi propilamina y cetales, acetales o éteres fácilmente desdobla- bles de las mismas, por ejemplo 5-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxa no, 4-aminometil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano, 1-benciloxi-3-hi- droxi-isopropilamina (O-bencilserinol).

10

Reactivos preferidos para la reacción con una dihi- droxipropilamina o sus derivados con funciones hidroxí enmascara- das, son los halogenuros de ácido de la fórmula general (II), en donde -CO-X significa por consiguiente radicales de haloge- nuro de ácido, Y significa átomos de yodo y Z significa un radi- cal α -hidroxipropionilamino o α,β -dihidroxipropionilamino, cu- ya función o funciones hidroxí están enmascaradas preferiblemente mediante grupos acilo.

15

20

En lugar de grupos protectores acilo pueden utilizar- se para el enmascaramiento también grupos éter fácilmente desdo- blables, tales como por ejemplo grupos bencil-éter, di- y tri- fenil-metil-éter, y en el caso de radicales α,β -dihidroxipropiò nilo también grupos acetal o preferiblemente cetal - por ejem- plo con acetona -.

25

En esta variante del procedimiento, por consiguiente, se une en primer término el radical hidroxipropionilo con el - grupo amino aromático y sólo después de ellos se lleva a cabo

la reacción con una dihidroxipropilamina, o con un derivado de la misma.

5 Esto puede efectuarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un dihalogenuro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico - en primer término con un reactivo acilante de la fórmula gene - ral (III) y después de ello con una dihidroxipropilamina.

10 No obstante, por ejemplo, se puede hacer reaccionar también dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico pri - mero con una dihidroxipropilamina y a continuación se puede aci - lar el producto obtenido junto al grupo amino aromático con un reactivo de la fórmula (III).

15 En lugar de derivados de ácido 5-amino-isoftálico se pueden hacer reaccionar, no obstante, de manera análoga también correspondientes derivados del ácido 5-nitro-isoftálico con una dihidroxipropilamina y a continuación se puede reducir de mane - ra en sí conocida el grupo nitro para formar el grupo amino, y se puede someter a triyodación el núcleo aromático y acilar el grupo aminoaromático.

20 La separación de los grupos acilo, éter, acetal o ce - tal que enmascaran a las funciones hidroxí no exige por lo ge - neral ninguna etapa de reacción especial. La separación del gru - po acilo se efectúa por ejemplo durante el tratamiento y el ais - lamiento de los productos de reacción por hidrólisis en medio alcalino, y el aislamiento de los grupos protectores acetal, ce - tal o éter se efectúa en medio ácido.

25 La reacción con la dihidroxipropilamina se efectúa preferiblemente en un disolvente - por ejemplo en un disolvente

aprótico - en el espacio de un margen de temperaturas de aproximadamente - 10°C hasta aproximadamente +150°C.

5 La reacción con un derivado reactivo de ácido hidroxí propiónico de la fórmula general (III) se efectúa también preferiblemente en un disolvente a temperatura relativamente más baja, preferiblemente entre -10°C y +50°C.

10 En los compuestos de la fórmula (I) pueden cambiarse por yodo radioactivo átomos de yodo normales según métodos conocidos. No obstante, la síntesis de los compuestos puede llevarse a cabo también con compuestos de yodo marcados radioactivamente, formándose productos finales I que contienen yodo radioactivo. Los compuestos radioactivos pueden ser utilizados para finalidades diagnósticas especiales, por ejemplo para la escintigrafía o para diagnosis de funciones específicas.

15 Ejemplos de procedimiento y de sustancias

EJEMPLO 1

Bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido L-5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico.

20 A) A 28,4 g (0,04 moles) de dicloruro de ácido L-5-(α -acetoxipropionilamino)-2,4,6-triyodo-isoftálico, disueltos en 150 ml de dimetilacetamida, se agregan 15 g (0,08 moles) de tributilamina. La solución es calentada a 50°C y mezclada con agitación, gota a gota, con 9,1 g (0,1 moles) de 1,3-dihidroxiisopropilamina (2-amino-1,3-propanodiol) disueltos en 80 ml de dimetilacetamida. Después de algunas horas la reacción esta completa.

25

La solución de reacción es concentrada completamente por evaporación en vacío. El residuo oleoso es incorporado con agitación por tratamiento vigoroso en agitador de turbina en 350 ml de cloruro de metileno. El precipitado resultante es separado por filtración y suspendido repetidamente en cloruro de metileno moderadamente caliente.

Rendimiento: 30 g de bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido L-5-(α -acetoxipropionilamino)-2,4,6-triyodoisoftálico, correspondientes a 92% de la teoría.

Punto de fusión: 185 - 187°C.

Este compuesto es disuelto en agua, decolorado con carbón activo, llevado a pH 11 mediante adición de lejía de sosa concentrada, calentado a 40°C y mezclado con NaOH hasta tanto que el pH permanezca constante, es decir que el grupo acetoxi haya sido saponificado totalmente.

Luego, la solución es desalinizada a través de una resina intercambiadora de cationes y de una resina intercambiadora de aniones, y a continuación es evaporada hasta sequedad y eventualmente purificada de modo adicional mediante una filtración sobre óxido de aluminio o gel de sílice, y luego recristalizada en etanol.

Rendimiento: 20 g de bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido L-5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodoisoftálico (65% de la teoría).

Punto de fusión: aproximadamente 300°C con descomposición sin fundir.

$$[\alpha]_D^{20} = -2,01^\circ \quad (c = 10, \text{ en agua}).$$

Cromatograma en capa delgada (C.D.) sobre gel de sílice: con agente eluyente, cloruro de metileno/ metanol= 10:3. $R_f = 0,2$.
 $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$ calculado C 26,27% I 48,99%, encontrado C 26,37% I 48,79%.

5 El compuesto es muy fácilmente soluble en agua. A partir de una solución que contiene en 10 ml 10 g de producto, se separan por cristalización, después de reposar durante varios días en la nevera (a 4°C), 2,3 g de producto. En metanol la solubilidad es también prácticamente ilimitada. En etanol la solubilidad a la temperatura ambiente es de aproximadamente 10%,
10 y a la temperatura de ebullición existe miscibilidad.

B) Se obtiene también bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido L-5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico, si en la reacción se reemplaza la 1,3-dihidroxiisopropilamina por la
15 cantidad equivalente del cetal de ella con acetona el 5-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxano (memoria de patente suiza número 550.003, columna 10). La bis-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il-amida) de ácido L-5-(α -acetoxipropionilamino)-2,4,6-triyodo-isoftálico, obtenida como producto de reacción directa, puede ser purificada
20 perfectamente por recristalización por ejemplo en isopropanol. Mediante tratamiento con un poco de ácido clorhídrico 0,1 N se desdoblán inmediatamente los grupos cetal y se establece disolución. Luego la solución es ajustada a pH 11 con lejía de sosa concentrada igual que en A), siendo saponificado el grupo acetoxi situado en posición 5- α .

25

El dicloruro de ácido L-5-(α -acetoxipropionilamino)-2,4,6-triyodo-isoftálico necesario como material de partida pa

ra A) y para B), es preparado del siguiente modo:

5 a) 400 g (0,72 moles) de ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico son incorporados en 200 ml de cloruro de tionilo y agitados a la temperatura de ebullición durante 6 horas. La solución resultante es concentrada por evaporación. El residuo es recogido en acetato de etilo anhidro y concentrado nuevamente por evaporación hasta sequedad. El residuo de concentración por evaporación es disuelto en 4000 ml de acetato de etilo y es introducido con agitación en una solución en-
10 friada con hielo de 500 g de cloruro de sodio y 200 g de bicarbonato de sodio en 2,5 litros de agua. La fase orgánica es separada de la fase acuosa, es lavada con solución acuosa de cloruro de sodio, es secada por tratamiento con cloruro de calcio anhidro y a continuación es concentrada totalmente por evaporación.

15 Rendimiento: 420 g de dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico (97,5% de la teoría).

Este cloruro de ácido puede ser recristalizado en tolueno.

20 Punto de fusión: $> 300^{\circ}\text{C}$.

b) 300 g (0,503 moles) de dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico en 1200 ml de dimetilacetamida son mezclados con agitación a 3 hasta 5°C , gota a gota, con 187 g (1,26 moles) de cloruro de (L)-2-acetoxipropionilo. Después de reposar durante la noche a la temperatura ambiente, se
25 concentra la solución por evaporación en vacío hasta un volumen de aproximadamente 400 ml. El residuo oleoso de con-

centración por evaporación es incorporado con agitación en hielo/agua. Resulta un precipitado cristalino.

Rendimiento: 353 g de dicloruro de ácido L-5-(α -acetoxipropionilamino)-2,4,6-triyodoisoftálico (98% de la teoría).

5 Este producto bruto es purificado por suspensión en cloroformo exento de alcohol moderadamente caliente.

Punto de fusión: 219-220°C.; $[\alpha]_D^{20} = -13,0^\circ$ (c=5, en CHCl₃)

C₁₃H₈Cl₂I₃NO₅ Cl calculado 9,98% encontrado 10,2%,

10 C.D. sobre gel de sílice: con agente eluyente benceno/metanol = 10:2. Las manchas son hechas visibles por tratamiento con vapores de Cl₂ y por rociado con 4,4'-diamino-2,2'-dimetildifenilo y con un poco de KI disuelto en ácido acético acuoso. R_f = 0,46.

15 EJEMPLO 2

Bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido D,L-5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico

20 70,9 g (0,1 moles) de dicloruro de ácido D,L-5-(α -acetoxipropionilamino)-2,4,6-triyodo-isoftálico son hechos reaccionar y sometidos a tratamiento análogamente al Ejemplo 1 con 56,5 g (0,62 moles) de 2-amino-1,3-propanodiol. Se obtienen 56,5 g (73,5% de la teoría) de bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido D,L-5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico, que después de recristalización en etanol acug
25 so funde con descomposición a temperaturas superiores a 300°C. C.D. sobre gel de sílice: con agente eluyente cloroformo/metanol/amoníaco (al 25%) = 6:3:1. R_f = 0,17.

$C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$ calculado I 48,99% encontrado: I : 48,97%.

El compuesto racémico es menos soluble en agua que el correspondiente compuesto ópticamente activo.

La solubilidad en agua es a 20°C de 30 g/100 ml de solución.

El producto intermedio, dicloruro de ácido D,L-5-(α -acetoxipropionilamino)-2,4,6-triyodo-isoftálico, es preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de cloruro de D,L-2-acetoxipropionilo. Punto de fusión: 210°C.

EJEMPLO 3

Bis-(D,L-2,3-dihidroxi-propilamida) de ácido L-5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico.

A) A 34,6 g (0,049 moles) de dicloruro de ácido 5L-(α -acetoxipropionilamino)-2,4,6-triyodo-isoftálico y 18 g (0,098 moles) de tributilamina en 200 ml de dimetilacetamida se añaden gota a gota 13,2 g (0,145 moles) de 2,3-dihidroxi-propilamina (1-amino-2,3-propanodiol) racémica y se hacen reaccionar y se someten a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 1. El producto bruto obtenido después de tratamiento con lejía de sosa y desalinización con intercambiador de iones, 28,5 g (73,5% de la teoría), puede ser purificado por recristalización en muy poca cantidad de agua o mejor todavía en etanol acuoso.

Punto de fusión: 281-283°C con descomposición.

$[\alpha]_D^{20} = -0,78^\circ$ (c = 10, en agua).

C.D. con agente eluyente acetato de etilo/etanol/amoníaco
(al 25%) = 15:7:6. $R_f = 0,23$.

$C_{17}H_{22}I_3O_8$ calculado 26,27% I 48,99% encontrado C 26,14%
I 48,96%.

5 El compuesto es muy fácilmente soluble en agua y
algo menos soluble en etanol.

B) El producto se obtiene también de modo análogo al Ejemplo
1B), si en la reacción se reemplaza la 2,3-dihidroxi-propil-
amina por la cantidad equivalente de 4-aminometil-2,2-dimetil-
10 1,3-dioxolano. Por medio de esta medida se puede obtener en
forma prácticamente insoluble en agua, fácil de purificar, el
producto de reacción directo, en este caso la bis-(2,2-dime-
til-1,3-dioxolan-4-il-metilamida) de ácido 5-(α -acetoxipropio-
nilamino)-2,4,6-triyodo-isoftálico.

15 EJEMPLO 4

Bis-(D,L-2,3-dihidroxi-propilamida) de ácido 5-D,L- α -hidroxi-
propionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico.

20 85 g (0,12 moles) de dicloruro de D,L-5-(α -acetoxi-
propionilamino)-2,4,6-triyodo-isoftalofilo son hechos reaccio-
nar y sometidos a tratamiento análogamente al Ejemplo 3 con
32,8 g (0,36 moles) de 1-amino-2,3-propanodiol racémico. Se
obtienen 62,7 g (68% de la teoría) de bis-(D,L-2,3-dihidroxi-
propilamida) de ácido 5-D,L- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-
triyodo-isoftálico, que después de la recristalización en un
25 poco de agua funde con descomposición a 285-286°C.

C.D.: agente eluyente cloroformo/metanol/amoníaco (al 25%) =
6:3:1. $R_f=0,16$.

$C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$ calculado I 48,99% encontrado I 48,86%.

Este compuesto, en el que están presentes en forma
de racematos todos los 3 átomos de carbono asimétricos, es
algo menos soluble que el compuesto del Ejemplo 3 que se uti-
lizó para su preparación, el derivado de ácido (L)-láctico
ópticamente activo.

La solubilidad en agua a 20°C es de 14%, a 40°C es
de 20% y a 60°C es de 34% (g/v).

Son esencialmente mejor solubles en agua las formas
enantiomorfas, en las cuales todos los 3 átomos de carbono -
asimétricos se presentan en la forma ópticamente activa.

EJEMPLO 5

Bis-(2,3-dihidroxi-propilamida) de, ácido 5- α -hidroxipropioni-
lamido-2,4,6-triyodo-isoftálico con 3 átomos de carbono ópti-
camente activos.

Dicloruro de ácido L-5-(α -acetoxipropionilamino)-
2,4,6-triyodo-isoftálico es hecho reaccionar análogamente al
Ejemplo 3, una vez con L-1-amino-2,3-propanodiol y otra vez
con D-1-amino-2,3-propanodiol. De este modo se obtienen los
2 compuestos isómeros esperados

(1) Bis-(L-2,3-dihidroxi-propilamida) de ácido 5-L- α -hidroxi-
propionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico y

(2) Bis-(D-2,3-dihidroxi-propilamida) de ácido 5-L- α -hidroxi-
propionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico.

Ambos compuestos son solubles en agua de modo prácticamente ilimitado.

EJEMPLO 6

Bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido D,L-5- α,β -dihidroxi
propionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico.

5

10

15

20

25

A 20,5 g (0,03 moles) de dicloruro de D,L-5- α,β -diacetoxipropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftaloilo y 11,1 g (0,06 moles) de tributilamina en 120 ml de dimetilacetamida se añade gota a gota a 2-5°C una solución de 6,84g (0,075 moles) de 1,3-dihidroxiisopropilamina en 60 ml de dimetilacetamida. Después de dejar reposar durante 22 horas a la temperatura ambiente y de calentar durante 3 horas a 45°C la solución es concentrada totalmente por evaporación en vacío. El residuo oleoso es incorporado con agitación en 300 ml de cloruro de metileno, el precipitado resultante es separado por filtración y nuevamente es suspendido en cloruro de metileno moderadamente caliente.

Rendimiento: 20,5 g de bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido D,L-5-(α,β -diacetoxipropionilamino)-2,4,6-triyodo-isoftálico (77,9% de la teoría).

Punto de fusión: 94-148°C con sinterización, 203-109°C.

Este compuesto es decolorado, en agua, primeramente con carbón activo; a continuación es llevado a pH 12-12,5 con lejía de sosa concentrada y es mezclado a 40°C con NaOH hasta que el pH permanezca constante. Por medio de este modo de proceder se saponifican los grupos acetoxi. Después de la

desalinización en presencia de resina intercambiadora de cationes y de aniones, la solución es evaporada hasta sequedad. El residuo es recristalizado en isopropanol, metanol o metanol acuoso.

5 Rendimiento: 11,6 g de bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido D,L-5- α,β -dihidroxiisopropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico (62,5% de la teoría).

Punto de fusión: 210-230°C con sinterización y fusión, 260°C con descomposición.

10 C.D. sobre gel de sílice: con agente eluyente cloroformo/metanol/amoníaco (al 25%) = 6:3:1. $R_f = 0,15$.

$C_{17}H_{22}I_3N_3O_9$ calculado. C 25,74% I 48,00% encontrado C 25,70% I 48,29%.

15 Este compuesto es bien soluble en agua moderadamente caliente y tiende a la formación de soluciones sobresaturadas, que son estables durante largo tiempo a la temperatura corporal.

20 El dicloruro de ácido D,L-5-(α,β -diacetoxipropionilamino)-2,4,6-triyodo-isoftálico, necesario para la síntesis, es preparado del siguiente modo:

25 59,6 g (0,10 moles) de dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico en 250 ml de dimetilacetamida son mezclados gota a gota a la temperatura ambiente con 52,2 g (0,25 moles) de cloruro de ácido 2,3-diacetoxipropiónico (Browning y otros, Proc. Royal Soc. Serie B, Vol- 110, pág. 375 1932). Después de dejar reposar durante 5 días a la temperatura ambiente la solución se concentra totalmente por evaporación, el

residuo se purifica previamente lavando varias veces con agua y a continuación cromatografiando en una cantidad 15 veces mayor de gel de sílice con el agente eluyente cloroformo/acetato de etilo 9:1.

5 Rendimiento: 49,4 g (65% de la teoría). Punto de fusión: 189-190°C.

$C_{15}H_{10}Cl_2I_3NO_7$ calculado C 23,46 % I 49,58% encontrado C 23,58% I 49,67%.

10 C.D. con agente eluyente cloroformo/acetato de etilo/hexano= 1:1:1. R_f 0,7.

Análogamente a como se describe en particular en el Ejemplo 6, se obtiene también bis-(2,3-dihidroxiopropilamida) de ácido 5- α,β -dihidroxiopropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico.

15 EJEMPLO 7

Bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido L-5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico.

20 A) 47,9 g (0,2 moles) de éster dimetílico de ácido 5-nitroisoftálico son mezclados con 22,8 g (0,25 moles) de 1,3-dihidroxiisopropilamina (serinol) y son calentados a 140-150°C durante 5 horas con agitación. El metanol que se pone en libertad es separado por destilación. Después del enfriamiento, el residuo es recogido en un poco de agua y es dejado reposar a 0°C durante algunas horas. La bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido 5-nitro-isoftálico separada es aislada por filtración y secada.

25

Cantidad: 57,2 g; punto de fusión: 194°C.

C.D.: $R_f = 0,26$; agente eluyente cloroformo/metanol/amoníaco =
6:3:1.

R_f 0,67; con metiletilcetona/ácido acético glacial/agua =
15:3:5.

5

10

15

20

57,1 g de este compuesto son disueltos en 250 ml de etanol con ligero calentamiento y son hidrogenados tras haber añadido 5 g de paladio al 10% sobre carbón. El catalizador es separado por filtración y el producto filtrado es concentrado por evaporación hasta sequedad. El residuo es incorporado en una mezcla de 1 litro de agua y 20 ml de ácido clorhídrico concentrado, y es mezclado con vigorosa agitación a 30-50°C, gota a gota, con 305 ml de solución 1 N de yododocloruro de potasio ($KICl_2$). La mezcla de reacción se agita durante 14- 20 horas a 50-60°C. Después del enfriamiento se separa por filtración la bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico que se ha formado, se lava con solución diluida de bisulfito de sodio y con agua y se seca. Se obtienen 84,6 g del compuesto, es decir 75% de la teoría, referido a bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido 5-nitroisof

Punto de fusión: 275°C con descomposición.

C.D. R_f 0,22 : agente eluyente cloroformo/metanol/amoníaco =
6:3:1.

25

R_f 0,58: con metiletilcetona/ácido acético glacial/agua =
15:3:5.

B) 70,5 g (0,1 moles) de bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de

ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico en 250 ml de dimetilacetamida son mezclados con agitación a aproximadamente 0-5°C, gota a gota, con 60 g (aproximadamente 0,4 moles) de cloruro de L-2-acetoxipropionilo. Después de reposar durante la noche a la temperatura ambiente la solución se concentra totalmente por evaporación en vacío. El residuo de concentración por evaporación es disuelto en agua, decolorado con carbón activo, llevado a pH 11 por adición de lejía de sosa concentrada, calentado a 40°C y mezclado con NaOH hasta que el pH permanezca constante, es decir hasta que se hayan saponificado totalmente el grupo protector acetoxi y los grupos éster situados junto a las funciones 1,3-dihidroxiisopropilamida de la molécula, que se han formado en pequeño grado como subproductos de la reacción del cloruro de L-2-acetoxipropionilo. La solución es luego desalinizada con ayuda de resinas intercambiadores de iones, a continuación es evaporada hasta sequedad y purificada adicionalmente por filtración sobre óxido de aluminio y finalmente recristalizada en muy poco etanol. Punto de fusión: aproximadamente 300°C con descomposición sin fundir.

$[\alpha]_D^{20} = -2,03^\circ$ (c = 10, en agua).

$C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$ calculado I 48,99% encontrado I 48,82%

EJEMPLO 8

Bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido L-5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico

A 23,83 g (0,04 moles) de dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico en 170 ml de dimetilacetamida se

agregan 15 g (0,08 moles) de tributilamina. A 50°C se añaden con agitación 9,1 g (0,1 moles) de 1,3-dihidroxiisopropilamina (serinol). Después de algunas horas la solución de reacción es concentrada por evaporación. El residuo es incorporado con agitación en cloruro de metileno. La bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico que se ha separado [19 g; punto de fusión: 274°C con descomposición] es aislada por filtración y hecha reaccionar (tal como se describe en el Ejemplo 7B) con 15 g de cloruro de L-2-acetoxipropionilo. Después de solvolización del producto de condensación con lejía de sosa se obtiene la bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido L-5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico [14,1 g]. Punto de fusión: aproximadamente 300°C con descomposición.

Entre los compuestos descritos en los ejemplos precedentes se prefieren en general los derivados del ácido L-láctico ya que éstos son mejor solubles y también son más fácilmente asequibles que los derivados del ácido D,L-láctico o del ácido glicerínico. Los derivados del ácido D-láctico, más difícilmente asequibles, no ofrecerían ninguna ventaja apreciable en comparación con los del ácido L-láctico.

El compuesto especialmente preferido es la bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido 5- α -hidroxipropionilamina-2,4,6-triyodo-isoftálico.

Las nuevas bis-(dihidroxi-propilamidas) de ácido 3-hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico de la fórmula general (I) son utilizadas predominantemente en forma de sus soluciones acuosas.

Dependiendo de la finalidad de utilización entran en utilización soluciones aproximadamente al 15 hasta 100% g/v, a saber 100% = 100 g/100 ml de solución - con un contenido de aproximadamente 60 hasta aproximadamente 500 mg de I/ml. Se prefieren soluciones concentradas. El modo de su administración se ajusta al tipo de vaso que ha de ser hecho visible.

Para la vasografía las soluciones se inyectan o infunden en los vasos correspondientes, especialmente en los vasos sanguíneos. Para la urografía las soluciones son inyectadas o infundidas por vía intravenosa.

Para la mielografía y la radiculografía las soluciones son instiladas después de punción lumbar o suboccipital. En el caso de la ventriculografía se puncionan directamente los ventrículos. Dosificación: mielografía aproximadamente 5-15 ml; radiculografía aproximadamente 3-5 ml; ventriculografía aproximadamente 1-2 ml.

La preparación de las soluciones de agentes de contraste de rayos X es sencilla, ya que no ha de prepararse ningún tipo de soluciones salinas. Por ejemplo, las amidas de ácido 2,4,6-triyodoisoftálico puras, obtenidas de acuerdo con los precedentes Ejemplos 1 a 8, son disueltas en condiciones estériles en la cantidad deseada de agua bidestilada, son envasadas en frascos para suero o en ampollas y a continuación son esterilizadas. Las presentes amidas de ácido triyodoisoftálico no se descomponen al esterilizar en caliente.

EJEMPLOS

- 1) Bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido 5- α -hidroxipropionil amino-2,4,6-triyodoisoftálico 82,5 g

Bicarbonato de sodio 0,24 g
Agua bidestilada hasta el volumen total de 100 ml

Realización: El derivado de amida de ácido 2,4,6-triyodo-isoftálico es disuelto en un poco de agua bajo nitrógeno a 37°C. Por adición de bicarbonato de sodio la solución es llevada a pH 7 y después de ello es filtrada a través de un filtro con un diámetro de poros de 0,22 μ , es llevada a un volumen de exactamente 100 ml, es envasada en condiciones irreprochablemente higiénicas y bajo nitrógeno en frascos de punzonado con contenidos de 10 y 20 ml y a continuación es esterilizada. Contenido de yodo: 400 mg/ml.

2) Bis-(1,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido 5- α -hidroxipropionil amino-2,4,6-triyodo-isoftálico 82 g

Bis-(2,3-dihidroxiisopropilamida) de ácido 5- α -hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico 20,5 g

Carbonato de sodio 0,4 g

Fosfato disódico de ácido etilendiamino-tetraacético 0,02 g

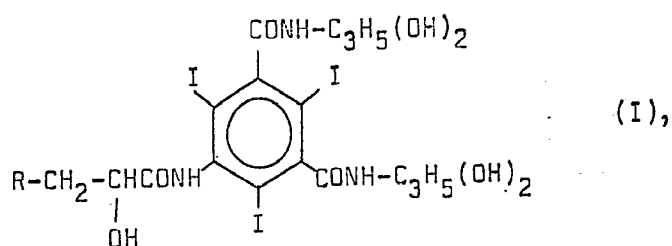
Agua bidestilada hasta el volumen de 100 ml

Realización: Los componentes son reunidos y son completados con agua bidestilada hasta 100 ml, son envasados en ampollas bajo nitrógeno y a continuación esterilizados. Contenido de yodo 500 mg/ml.

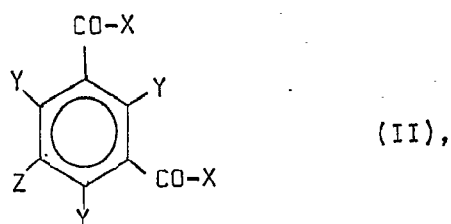
- NOTA -

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de las nuevas bis-(dihidroxiisopropil-amidas) de ácido 5-hidroxipropionilamino-2,4,6-triyodo-isoftálico fácilmente solubles en agua, susceptibles de ser utilizadas en agentes de contraste de rayos X en calidad de componentes suministradores de sombra, de la fórmula general (I)



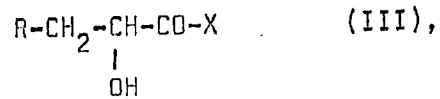
5 en donde R significa hidrógeno o hidroxilo y $-C_3H_5(OH)_2$ significa el radical 1,3-dihidroxiisopropilo o el radical 2,3-dihidroxiisopropilo, caracterizado porque, en cualquier orden de sucesión, se hace reaccionar un derivado funcional reactivo de ácido 5-amino-isoftálico o de ácido 5-nitro-isoftálico de la fórmula general (II)



10 en donde Y significa átomos de hidrógeno o de yodo, Z significa un grupo α -hidroxipropionilamino o α,β -dihidroxiisopropionilamino, cuyas funciones hidroxilo pueden estar enmascaradas mediante acilación, esterificación, acetalización o cetalización fácilmente reversible, o un grupo amino o nitro y $-CO-X$ significa radicales ácido o éster reactivos, con una dihidroxiisopropilamina, cuyas funciones hidroxilo también pueden estar enmascaradas, y eventualmente después de reducción del grupo 5-nitro para formar el grupo 5-amino se somete a triiodación el núcleo aromático y se somete a acilación el grupo amino aromático, por reacción con un derivado reactivo de un áci-

15

do hidroxipropiónico de la fórmula general (III)



5 en donde R significa hidrógeno o hidroxilo, cuya función o funciones hidroxilo también pueden estar enmascaradas mediante acilación, esterificación, acetalización o cetalización fácilmente reversible, y -CO-X significa un radical ácido o éster reactivo.

10 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de derivados de ácido reactivos de las fórmulas (II) y (III) se utilizan correspondientes anhídridos con ácidos orgánicos o inorgánicos, o ésteres reactivos.

15 3.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de reactivo se utiliza un halogenuro de ácido de la fórmula general (II), en donde -CO-X significa por consiguiente radicales de halogenuro de ácido, Y significa átomos de yodo y Z significa un radical α -hidroxipropionilamino o α,β -dihidroxipropionilamino, cuya función o funciones amino están enmascaradas por grupos acilo.

20 4.- Procedimiento preferido según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se hace reaccionar dicloruro de ácido 5- α -acetoxipropionilamino-2,4,6-triyodoisoftálico con una dihidroxipropilamina.

25 5.- Procedimiento, según las reivindicaciones ante-

5 riores, caracterizado porque se hace reaccionar dicloruro de -
ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico en primer término con -
una dihidroxipropilamina y el producto obtenido se somete a con-
tinuación a acilación junto al grupo amino aromático, con un -
reactivo de la fórmula (III).

10 6.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores,
caracterizado porque se hace reaccionar un derivado funcional
reactivo del ácido 5-nitro-isoftálico con una dihidroxipropila-
mina y a continuación se reduce de manera en sí conocida el gru-
po nitro para formar el grupo amino, se somete a triyodación el
núcleo aromático y se somete a acilación el grupo amino aromá-
tico.

15 7.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LAS NUEVAS
BIS-(DIHIDROXIPROPILAMIDAS) DE ACIDO 5-HIDROXIPROPIONILAMINO-
2,4,6-TRIYODO-ISOFITALICO FACILMENTE SOLUBLES EN AGUA".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memo-
ria Descriptiva, que consta de treinta y ocho hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 14 NOV. 1975

J. G. G.
La