

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
		49215	
		FECHA DE PRESENTACION	
		25-6-76	

PATENTE DE INVENCION

Int. Cl. A61K 49/04

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		

-2 MAYO 1977

Int. Cl. A61K 49/04

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN AGENTE IODADO DE CONTRASTE A LOS RAYOS X"

71 SOLICITANTE (ES)

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

MADRID.-Francisco Navacerrada, 62

72 INVENTOR (ES)

D. Rafael Juste Sesé.

73 TITULAR (ES)

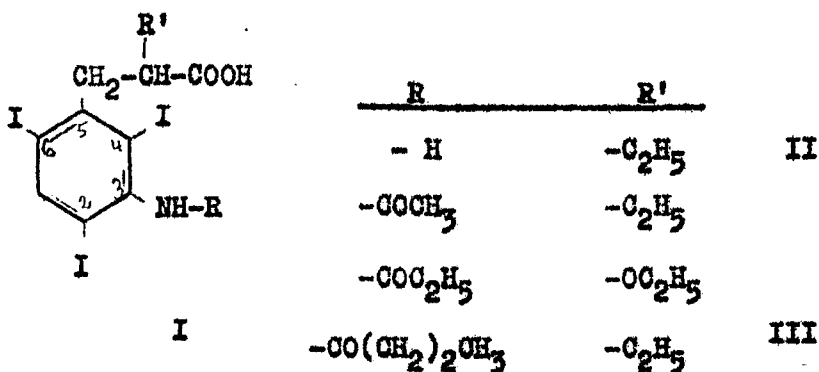
La Sociedad.

74 REPRESENTANTE

D. José M<sup>o</sup> TORO ARENAL, Agente Oficial.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un agente iodado de contraste a los rayos X.

Es de sobra conocido que los compuestos de fórmula general I.



5.- son agentes utilizables, por vía oral, para la visualización de la zona vesicular, porque después de su administración son excretados en la bilis y concentrados en la vesícula, permitiendo la perfecta visualización de la misma.

10.- Uno de los compuestos más utilizados en este campo es el ácido 3 amino, 2,4,6 triiodo, α -etil hidrocinámico II (ácido iopanoico), sin embargo este ácido presenta algunos inconvenientes derivados sobre todo de su incompleta absorción, como son una falta de repetividad en su eficacia como agente colecistográfico, pues requiere en algunos pacientes dosis muy por encima de las necesarias para la visualización de la vesícula en  
15.- otros.

20.- Se ha comprobado que un derivado de este ácido, el correspondiente derivado butirilado presenta una menor toxicidad, una eliminación urinaria menor que la de aquél, y sobre todo una mayor facilidad para su transporte y concentración en la vesícula, permitiendo por todo esto la obtención de imágenes vesiculares mucho más nítidas.

Se han descrito, sin embargo, trabajos en los que se des-

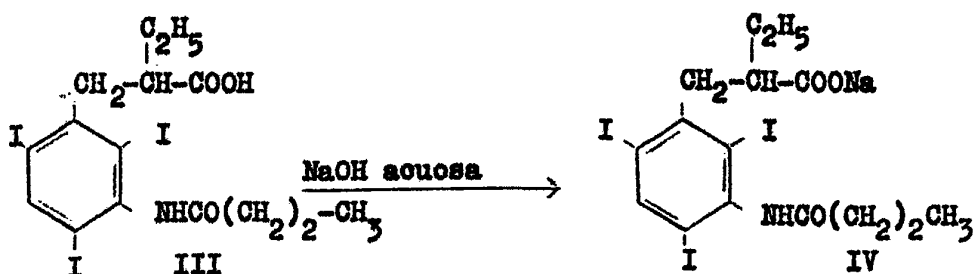
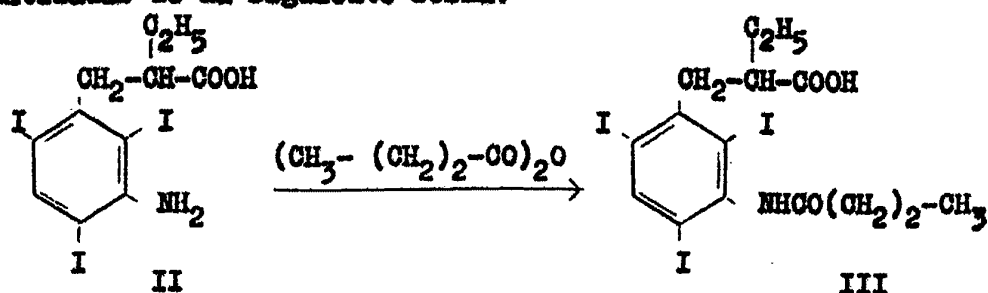
25.- describe la importancia del método de preparación, así como la del tamaño de las partículas y estado cristalino de dicho ácido, en cuanto a la toxicidad y eficacia como contraste radiológico de este compuesto, tanto es así que la LD<sub>50</sub> por vía oral en ratón, del ácido 3 butiramido, 2,4,6 triiodo α -etil hidrocinnámico, bajo la forma de sal sódica, puede variar desde 5 a 16 gramos/Kg.

30.- Teniendo esto en cuenta, hemos efectuado un estudio del método de preparación y sobre todo de purificación de dicho ácido y su sal sódica, con el fin de llegar a un producto de características ideales para su actividad.

35.- La preparación del ácido 3 butiramido, 2,4,6 triiodo α -etil hidrocinnámico a partir del ácido iopanoico se efectúa según el método general de acilación de aminas primarias, utilizando un ligero exceso del agente acilante, en este caso el anhídrido butírico, pero dejando precipitar el producto en el seno de la reacción, en lugar de vertir sobre agua helada la masa de reacción para que solidifique.

40.- Este procedimiento nuestro permite una forma operativa más sencilla y una obtención de un producto bruto de mayor pureza, junto con un mejor rendimiento.

Las reacciones, que más adelante se detallan quedan esquematizadas de la siguiente forma:



45.- La obtención de la sal sódica IV del ácido anterior, se realiza por reacción de III con hidróxido sódico acuoso, en lugar de hidróxido sódico metanólico lo que evita la formación de compuestos gomosos, y la utilización de disolventes apolares (eter, hexano, etc) para la solidificación de estos compuestos.

50.-

Se obtiene de esta forma un producto puro como lo indica la cromatografía en capa fina, con una mancha única de  $R_f = 0,61 \pm 0,02$  utilizando como eluyente una mezcla de ácido acético (0,1)-cloroformo (10)-metanol (1) y como soporte placas de gel de sílice de 0,25 mm. de espesor con indicador fluorescente.

55.-

Se ha comprobado que la sal sódica que se obtiene según el procedimiento de la invención presenta unas invariables características en cuanto a sus propiedades físico-químicas y farmacológicas.

60.-

Algunas de estas propiedades se resumen a continuación:

Punto de fusión..... 198'-201°C.

Solubilidad en agua..... 7 - 8%

DL<sub>50</sub> (I.V.) en ratón..... 835 + 10 mg/Kg.

65.-

Dosis necesaria para la visualización en un 80% de pacientes: 3-4 gr.

Para ayudar a la comprensión de la presente invención, se detalla la realización de la misma mediante los siguientes

EJEMPLOS:

70.-

Acido 3 butíramido, 2,4,6 triodo  $\alpha$ -etil hidrocinámico.

En un reactor de 2 litros de capacidad, provisto de agitador, termómetro y condensador de reflujo con tubo de Cl<sub>2</sub>Oa se introducen 100 gr. (0'175 moles) de ácido  $\alpha$ -etil, 3 amino 2,4,6 triodo hidrocinámico, 35 gr. (0,22 moles) de anhídrido

75.- butírico y 320 ml. de ácido butírico reactivo. Se pone en marcha la agitación y se añaden gota a gota 0,46 gr. de  $H_2SO_4$  concentrado.

Con agitación constante se calienta la suspensión que lentamente va pasando a una solución de color marrón.

80.- Una vez disuelto todo el ácido se mantiene la temperatura entre 70-75°C durante 1 hora.

Al cabo de este tiempo comienza a aparecer un precipitado, instante en el cual se añaden 500 ml. de agua fría y se corta la calefacción.

85.- Se mantiene una fuerte agitación y se deja enfriar lentamente hasta temperatura ambiente y después en nevera una noche.

Se filtra a vacío, se lava muy bien con agua caliente, se escurre muy bien y se seca al aire.

#### PURIFICACION.-

90.- Se toman 87 gr. de este ácido y se suspenden en 1.400 ml. de agua destilada. Se añade una solución formada con 6,50 gr. de NaOH en 100 ml. de agua y se agita en frío hasta disolución del ácido. Resulta una solución amarillenta  $pH \approx 10$  que se filtra y se va añadiendo al filtrado lentamente 17 ml. de HCl concen-

95.- trado hasta  $pH \approx 1$ .

Seguidamente se filtra a vacío y se lava con agua destilada hasta reacción de  $Cl^-$  negativa.

Se escurre bien y se seca a vacío.

Se obtienen así 82-84 gr. (94-97%) de un producto blanco  
100.- con un punto de fusión de 188-190°C.

A 52 gr. del ácido anterior se le añade 160 ml. de etanol deshidratado y se calienta la mezcla hasta disolución y una vez conseguida esta se añaden 15 ml. de agua destilada y 2,5 gr. de carbón activo.

105.- Se hierve a reflujo con agitación 10-15 minutos, se filtra en caliente por coadyuvante obteniéndose una solución incolora, a la que se añade 10 ml. agua caliente hasta turbidez persistente.

Se deja enfriar hasta el día siguiente:

Se filtran los cristales obtenidos. Se escurren y se secan a vacío hasta peso constante.

Se obtienen 48-49 gr. (93-94%) de cristales blancos con un punto de fusión de 193-195°C.

Sal sódica del ácido 3 butiramido, 2,4,6 triiodo  $\alpha$ -etil hidrocinámico.

115.- Se prepara una solución de 7 gr. de NaOH en 350 ml. de agua destilada y se introduce en un reactor provisto de agitador y condensador de reflujo.

Se introducen también 75 gr. de ácido 3 butiramido, 2,4,6 triiodo  $\alpha$ -etil hidrocinámico y se calienta con agitación a

120.- 80°C hasta disolución total.

Se filtra en caliente esta solución y el filtrado se deja enfriar lentamente en nevera hasta el día siguiente.

El producto cristalino se filtra a vacío. Se escurre bien y se seca en estufa a 70-80°C.

125.- Se obtienen así 54-56 gr. de unos cristales blancos de punto de fusión 196-200°C que tienen de un 2 a un 8% de humedad, cuya valoración yodométrica representa un 99-99'5% sobre producto seco, y que presenta una única mancha en cromatografía en capa fina visible con luz ultravioleta con un  $R_f = 0,61 \pm 0,02$

130.- utilizando el eluyente: acético-cloroformo-metanol (0,1/10/1).

Si a las aguas madres de la cristalización del tiropanoato sódico se añade HCl hasta  $pH \approx 1,5$ , se obtienen otros 18-20 gr. de ácido impuro que se debe volver a cristalizar.

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

135.- 1ª).- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN AGENTE IODADO DE CONTRASTE A LOS RAYOS X." caracterizado porque se hace reaccionar el ácido 3 amino, 2,4,6 triiodo  $\alpha$ -etil hidrocínámico con anhídrido butírico en las condiciones usuales de acilación purificando después el compuesto butirilado obtenido, a través de la precipitación de dicho ácido desde su sal sódica, y nueva cristalización de este ácido precipitado con la mezcla etanol-agua.

140.- 2ª).- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN AGENTE IODADO DE CONTRASTE A LOS RAYOS X" según la reivindicación anterior, caracterizado porque el ácido butirilado de la reacción anterior se hace reaccionar con hidróxido sódico acuoso en caliente, con lo cual precipita la sal sódica al enfriar.

145.- 3ª).- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN AGENTE IODADO DE CONTRASTE A LOS RAYOS X".

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

Madrid, 25 de Junio de 1.976.-

JOSE M.ª YORO

P.º.

Edo.º Andrés Borge