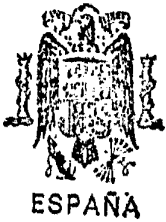


MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	457405	10	AI
21		22	FECHA DE PRESENTACION		
			31 MAR. 1977		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
14343/1976	8 abril 1976	Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	B07C; A61K	---
54 TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento de preparaci3n de compuestos opacificantes"		
71 SOLICITANTE (ES)		
GUERBET S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
16-24, Rue Jean-Chaptal, 93609 Aulnay-sous-Bois Cedex, Francia		
72 INVENTOR (ES)		
Guy Tilly, Michel Jean-Charles Hardouin y Jean Lautrou		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
M. Curell Suñol		

220/77
EX-FR

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de GUERBET S.A., de nacionalidad francesa, domiciliada en 16-24, Rue Jean-Chaptal, 93609 Aulnay-sous-Bois Cedex, Francia, por "Procedimiento de preparación de compuestos opacificantes", con prioridad de la solicitud británica 14343/1976 de fecha 8 abril 1976. - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

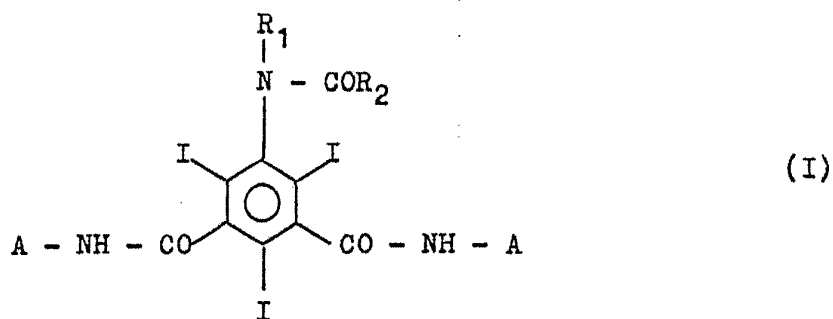
La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados poliyodados del benceno utilizables como productos opacificantes para la radiografía. - - - - -

5.

La presente invención se refiere más particularmente a un procedimiento de preparación de nuevos compuestos que comprenden tres núcleos bencénicos triyodados. - -

10.

Los compuestos preparados según la presente invención son compuestos de la fórmula - - - - -

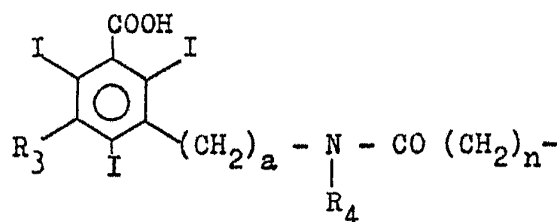


en la cual -----

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoflo con C_1 a C_4 ó hidroxialcoflo con C_1 a C_4 , -----

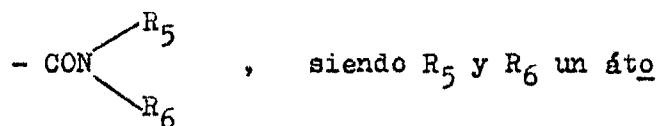
5. R_2 representa un radical alcoflo con C_1 - C_4 ó hidroxialcoflo con C_1 - C_4 , -----

A representa un grupo de fórmula -----



en la cual -----

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo de fórmula



10. mo de hidrógeno o un radical alcoflo con C_1 a C_4 o hidroxialcoflo

alcofio con C₁ a C₄, o un grupo de fórmula $\frac{-N-COR_7}{R_8}$, siendo

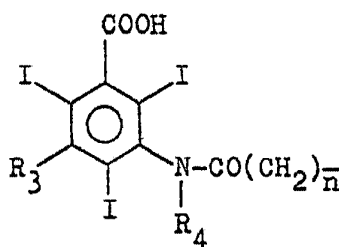
R₇ un radical alcofio con C₁ a C₄ o hidroxialcofio con C₁-C₄
y R₈ un átomo de hidrógeno, un radical alcofio con C₁ a C₄
o hidroxialcofio con C₁ a C₄, - - - - -

5. a es igual a 0 ó 1 y n es un entero de 1 a 5, - - - - -

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcofio
con C₁-C₄ o hidroxialcofio con C₁-C₄, sus ésteres metí-
lico y etílico o sus sales con bases farmacéuticamente
aceptables. - - - - -

10. Una clase ventajosa de compuesto de fórmula I es
aquella en la cual, - - - - -

R₁ representa un átomo de hidrógeno,
R₂ representa un radical alcofio con C₁ a C₄,
A representa un grupo de fórmula



15. en la cual - - - - -

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo de

fórmula $-CO-NR_5R_6$, siendo R_5 un átomo de hidrógeno y R_6 un radical alcofílo con C_1 a C_4 o un hidroxialcofílo con C_1 a C_4 , o un grupo de fórmula $-NR_8COR_7$, siendo R_7 un radical alcofílo con C_1 a C_4 y R_8 un átomo de hidrógeno o un radical alcofílo con C_1 a C_4 , - - - - -

5.

n es un entero de 1 a 5, y - - - - -

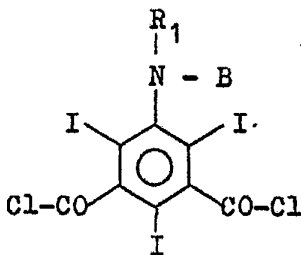
R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcofílo con C_1 a C_4 , sus ésteres etílico o metílico, y sus sales con bases farmacéuticamente aceptables. - - - - -

10.

Como sales de ácidos de fórmula I se pueden citar las sales de metales alcalinos tales como el sodio y el potasio, las sales de amonio, las sales de metales alcalinotérreos, tales como el calcio y las sales de bases orgánicas, tales como la etanolamina, la ciclohexilamina o la metilglucamina. - - - - -

15.

Los compuestos de fórmula I se preparan por reacción de un dicloruro de ácido de fórmula - - - - -



(II)

en la cual R_1 tiene el significado dado anteriormente y B

representa un átomo de hidrógeno o un radical $-COR_2$, teniendo R_2 el significado dado anteriormente, con una amina de fórmula ANH_2 en la cual A tiene el significado dado anteriormente, y en el caso en que B es un átomo de hidrógeno

5. se hace reaccionar sobre el compuesto obtenido un cloruro de ácido de fórmula $ClCOR_2$, o un anhídrido de fórmula $(R_2CO)_2O$, teniendo R_2 el significado dado anteriormente y eventualmente se saponifican las funciones ésteres resultantes de la acción del cloruro de ácido $ClCOR_2$ sobre los grupos hidroxil cuando están presentes. - - - - -
- 10.

Así, el procedimiento comprende dos variantes que utilizan los mismos productos de partida: o bien se prepara en principio a partir de un dicloruro de fórmula II en la cual $B = H$ un compuesto de fórmula II en la cual $B = COR_2$ por acilación del grupo $>NH$ por $ClCOR_2$ y se hace reaccionar a continuación el dicloruro acilado con una amina ANH_2 , o bien se hace reaccionar el dicloruro de fórmula II en la cual $B = H$ con una amina ANH_2 y se acila a continuación el grupo $>NH$ del compuesto obtenido por $ClCOR_2$, saponificando a continuación los grupos ésteres que pueden haberse formado en razón de la presencia de eventuales grupos hidroxil en los diversos substituyentes. - - - - -

15.

20.

La o las reacciones de acilación de ANH_2 por el dicloruro de fórmula II pueden efectuarse en las condiciones habituales de condensación de los cloruros de ácidos so

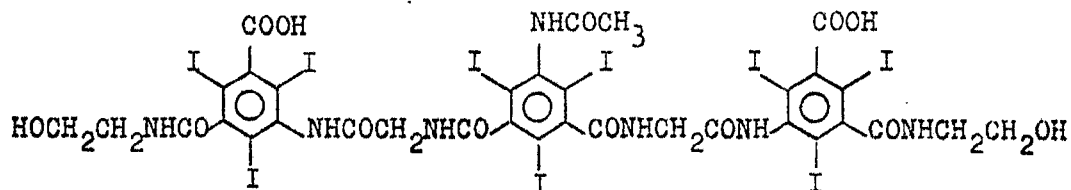
25.

bre aminos, por ejemplo en un solvente polar tal como el DMAC, el DMSO o el dioxano a una temperatura de aproximadamente 15 a 100°C, en presencia de un aceptor de ácido. - -

5. Esta o estas reacciones pueden ser seguidas de una reacción de N-alcoilación o de N-hidroxi-alcoilación o de una reacción de salificación en las condiciones clásicas de estas reacciones. - - - - -

EJEMPLO 1

10. Preparación del triyodo-2,4,6 acetamido-5bis [(triyodo-2,4,6 N-hidroxietil carbamoil-3 carboxi-5 fenil) carbamoil metil carbamoil] 1,3 benceno. - - - - -



- a) Preparación del dicloruro del ácido triyodo-2,4,6 acetamido-5 isoftálico - - - - -

15. A dicloruro del ácido triyodo-2,4,6 amino-5 isoftálico (150 g; 0,252 moles) en DMAC (300 ml) se adiciona cloruro de acetilo (80 ml; 4 veces la teoría) - - - - -

Se deja una noche bajo agitación en un baño de

agua helada. - - - - -

Se vierte en 1,5 l de agua. - - - - -

Después de filtración, se realizan dos lavados con agua. - - - - -

5. Se seca en estufa a 45°C. - - - - -

Se obtienen 159 g de producto, o sea un rendimiento de 99%. - - - - -

La pureza se controla por: - - - - -

10. - cromatografía en capa delgada sobre placa de sílicagel eluyente : benceno/metiletilcetona/ácido fórmico - - - - -

(60/25/20)

producto no acetilado Rf : 0,90

acetilado Rf : 0,85

15. - dosificación de yodo : 99%
de cloro : 99%

20. b) Se vierte el dicloruro de ácido (158 g; 0,249 moles) obtenido en a) en una mezcla de ácido triyodo-2,4,6 N-hidroxietil carbamoil-3 aminoacetamido-5 benzoico (328 g; 0,498 moles), de DMAC (650 ml) y de trietilamina (140 ml) y se agita una noche a 50°C. Se vierte sobre 3,3 l de agua y se preci-

pita con HCl puro. Se filtra, se realiza un lavado con agua y después se redisuelve el producto en NaOH 2N, se lleva de nuevo el pH a 6-7 con ácido acético y se realiza una pasada con negro durante una noche a 60°C. Se filtra el negro y se precipita con HCl puro. Se filtra, se realizan dos lavados con agua y se seca el producto en la estufa. - - - - -

5.

Se obtienen 103 g de producto, o sea un rendimiento de 22%. - - - - -

c) Purificación por sal de sodio - - - - -

10.

A 55 g del producto obtenido en b) se adicionan 165 ml de agua y NaOH 17N para llevar a pH 7-8. - - - - -

15.

Se calienta a 85°C y después se adicionan 275 g de NaOH 17N. Después de enfriamiento a temperatura ambiente se deja cristalizar una noche en el refrigerador con inicio por rascado de las paredes. Se filtra, se realiza un aclarado con NaOH 10N. - - - - -

Se disuelve el producto en 150 ml de agua, y después se precipita con HCl puro. - - - - -

20.

Después de filtración y de un lavado con agua, se seca en la estufa. Se obtienen 20 g de producto crema. - -

La pureza se controla por: - - - - -

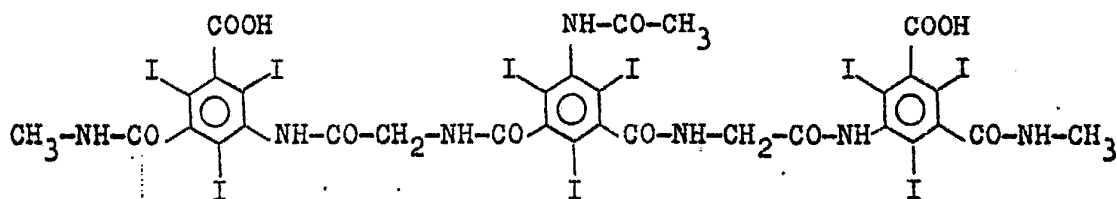
- cromatografía en capa delgada sobre placa de sílicagel.

Eluyente: acetato de etilo/isopropanol/amoníaco
(25/35/40)

- amina de partida Rf : 0,40
- 5. dicloruro de ácido Rf : 1,00
- producto Rf : 0,30
- dosificación de yodo : 101%
- metilato : 100%

EJEMPLO 2

- 10. Preparación del triyodo-2,4,6 acetamido-5bis
 [(triyodo-2,4,6 metilcarbamoil-3 carboxi-5 fenil) carbamoil
 metil carbamoil]-1,3 benceno. - - - - -



- 15. Se prepara por condensación del cloruro de ácido
 obtenido en el ejemplo 1a) con el ácido triyodo-2,4,6 metil
 carbamoil-3 amino acetamido-5 benzoico en DMAC según el mo-
 do operatorio descrito en el ejemplo 1. - - - - -

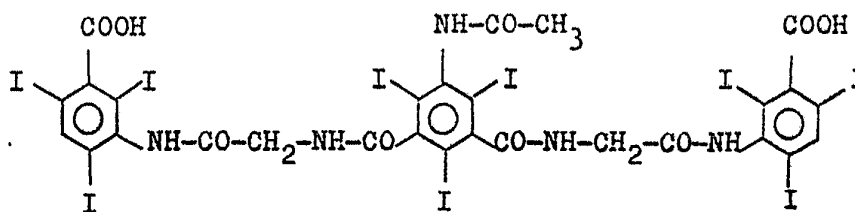
La pureza se controla por cromatografía en capa
delgada sobre placa de sílicagel. - - - - -

Eluyente: acetato de etilo/isopropanol/amoníaco
(25/35/40)

5. amina de partida Rf : 0,6
producto Rf : 0,55
butanol/agua/ácido acético (50/25/13)
amina de partida Rf : 0,2
producto Rf : 0,15
dosificación de yodó : 100,2%
dosificación de metilato : 99%

10. EJEMPLO 3

Preparación del triyodo-2,4,6 acetamido-5bis
[(triyodo-2,4,6 carboxi-5 fenil) carbamoil metil carbamoil]-
1,3 benceno. - - - - -



15. Se prepara por condensación del cloruro de ácido
obtenido en el ejemplo 1a) con el ácido triyodo-2,4,6 amino
acetamido-3 benzoico en DMAC según el modo operatorio des-
crito en el ejemplo 1. - - - - -

La pureza se controla por cromatografía en capa

delgada sobre placa de sílicagel. - - - - -

Eluyente: butanol/agua/ácido acético (50/25/13)

amina de partida Rf : 0,37

producto Rf : 0,43

5. benceno/metiletilcetona/ácido fórmico (60/25/10)

amina de partida Rf : 0,00

producto Rf : 0,15

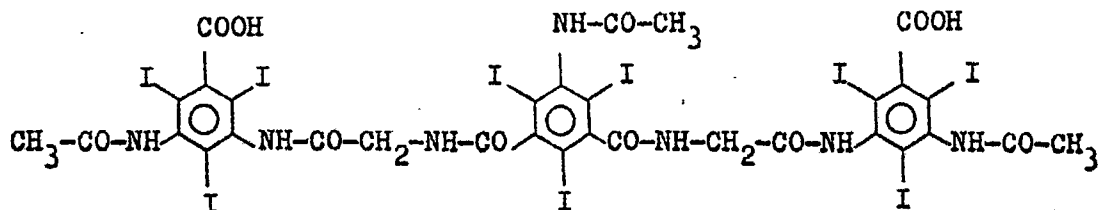
dosificación de yodo : 101%

dosificación de metilato : 100,2%

10. EJEMPLO 4

Preparación del triyodo-2,4,6 acetamido-5bis

[(triyodo-2,4,6 acetamido-3 carboxi-5 fenil) carbamoil metil carbamoil]-1,3 benceno. - - - - -



15. Se prepara por condensación del cloruro de ácido obtenido en el ejemplo 1a) con el ácido triyodo-2,4,6 acetamido-3 amino acetamido-5 benzoico en DMAC según el modo operativo descrito en el ejemplo 1. - - - - -

La pureza se controla por cromatografía en capa delgada sobre placa de sílicagel. - - - - -

Eluyente: butanol/agua/ácido acético (50/25/13)

amina de partida Rf : 0,20

5. producto Rf : 0,15

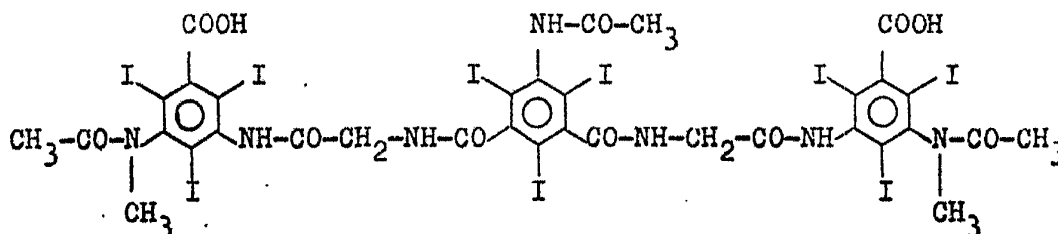
dosificación de yodo : 99,2%

dosificación de metilato : 99%

EJEMPLO 5

Preparación del triyodo-2,4,6 acetamido-5bis

10. \angle [(triyodo-2,4,6 N-metilacetamido-3 carboxi-5 fenil) carbamoil metil carbamoil]-1,3 benceno. - - - - -



15. Se prepara por condensación del cloruro de ácido obtenido en el ejemplo 1a) con el ácido triyodo-2,4,6 N-metil acetamido-3 amino acetamido-5 benzoico en DMAC según el modo operatorio descrito en el ejemplo 1. - - - - -

La pureza se controla por cromatografía en capa delgada sobre placa de sílicagel. - - - - -

Eluyente: butanol/agua/ácido acético (50/25/13)

amina de partida Rf : 0,20

producto Rf : 0,25

dosificación de yodo : 98,6%

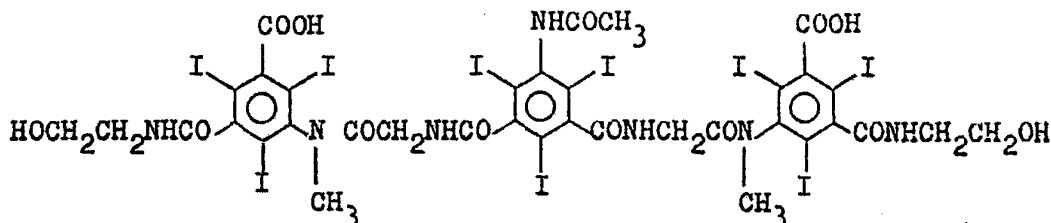
5. dosificación de metilato : 99,3%

EJEMPLO 6

Preparación del triyodo-2,4,6 acetamido-5bis

[(triyodo-2,4,6 N-hidroxietilcarbamoil-3 carboxi-5 fenil)

N-metil carbamoil metil carbamoil]-1,3 benceno. - - - - -



10. Se prepara por condensación del cloruro de ácido obtenido en el ejemplo 1a) con el ácido triyodo-2,4,6 N-hidroxietilcarbamoil-3 amino N-metil acetamido-5 benzoico en DMAC según el modo operatorio descrito en el ejemplo 1. - -

15. La pureza se controla por cromatografía en capa delgada sobre placa de sílicagel. - - - - -

Eluyente: butanol/agua/ácido acético (50/25/13)

amina de partida Rf : 0,23

producto Rf : 0,17

Se darán a continuación unos resultados que ponen en evidencia la baja toxicidad de los compuestos en comparación con los productos opacificantes utilizados actualmente.

Compuestos	Toxicidad I.V. Ratón 2 ml/mn	Osmolalidad (mosm kg) solución al 28% de yodo
Ejemplo 1 (sal de Na)	solución al 35% de yodo. 11 g/kg	650
(a) (sal de metil glucamina)	solución al 28% de yodo 5,4 g/kg	1410
(b) (sal de metil glucamina)	solución al 30% de yodo 5,6 g/kg	1390
(c) (sal de metil glucamina)	solución al 28% de yodo 6,7 g/kg	950
(d) (sal de Mgl y Na mezclados)	solución al 38% de yodo 5,7 g/kg	

(a), (b), (c), (d) son los productos de referencia siguientes: - - - - -

5.

a - ácido triyodo-2,4,6-metilcarbamoil-3-acetamido-5 benzoico (ácido iotalámico) - - - - -

b - ácido triyodo-2,4,6 N-hidroxiethylcarbamoil-3 acetamido-5 benzoico (ácido ioxitalámico) - - - - -

10. c - ácido adipoil diimino-5,5' bis(triyodo-2,4,6 N-metil isoftalámico (ácido iocármico) - - - - -

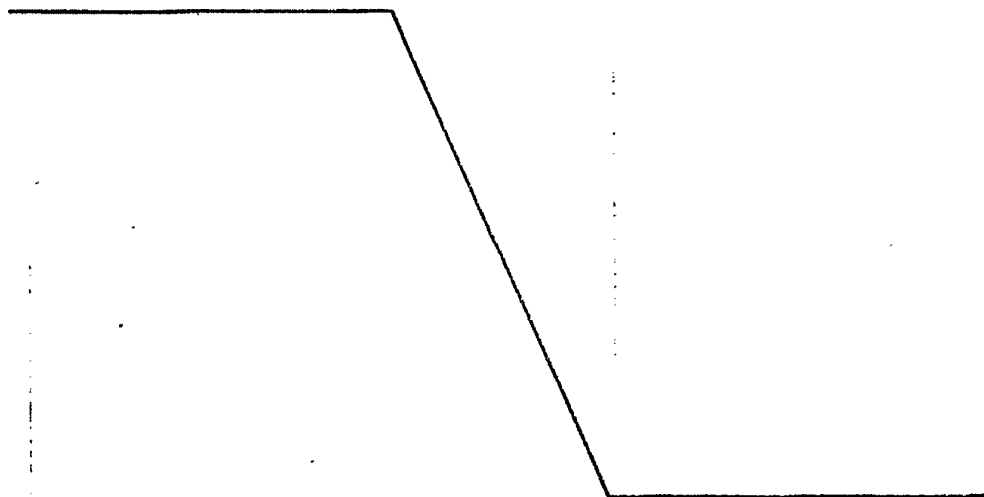
d - ácido triyodo-2,4,6 bis(acetamido) 3,5 benzoico (ácido diatrizoico) - - - - -

Los compuestos de fórmula I y sus sales son utilizables como productos opacificantes con fines radiológicos.

5. La forma farmacéutica preferida está constituida por soluciones acuosas de las sales de los compuestos de fórmula I. - - - - -

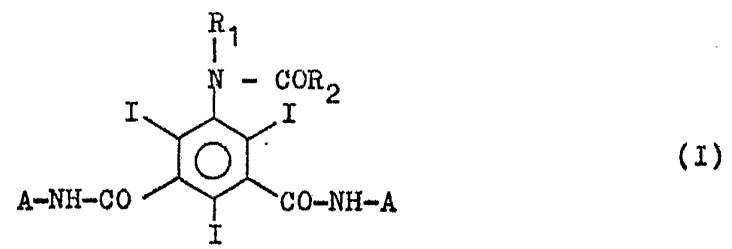
Las soluciones acuosas contienen ventajosamente de 5 a 100 g de sal de compuesto de fórmula I por 100 ml y la cantidad inyectable de dichas soluciones puede variar de 5 a 1000 ml. - - - - -

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



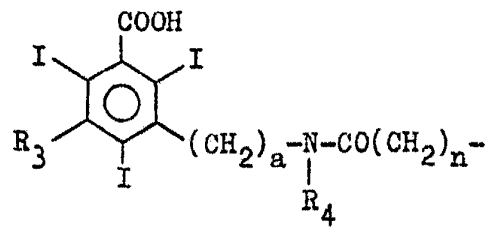
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de compuestos opacificantes, para radiografía, de fórmula - - - - -



en la cual - - - - -

- 5. R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoflo con C₁ a C₄ o hidroxialcoflo con C₁ a C₄, - - - - -
- R₂ representa un radical alcoflo con C₁-C₄ o hidroxialcoflo con C₁-C₄, - - - - -
- A representa un grupo de fórmula - - - - -



10. en la cual - - - - -

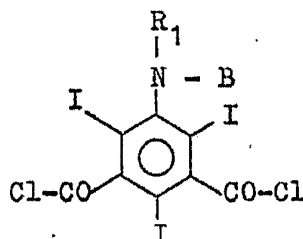
R₃ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo de fórmula

$-\text{CON} \begin{matrix} \text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{matrix}$ siendo R_5 y R_6 un átomo de hidrógeno o un radical alcoílo con C_1 a C_4 o hidroxialcoílo con C_1 a C_4 , o un grupo de fórmula $\begin{matrix} -\text{N}-\text{COR}_7 \\ | \\ \text{R}_8 \end{matrix}$, siendo R_7 un radical alcoílo con C_1

5. a C_4 o hidroxialcoílo con C_1 - C_4 y R_8 un átomo de hidrógeno, un radical alcoílo con C_1 a C_4 o hidroxialcoílo con C_1 a C_4 , - - - - -

a es igual a 0 ó 1 y n es un entero de 1 a 5, - - - - -

10. R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoílo con C_1 - C_4 o hidroxialcoílo con C_1 - C_4 , sus ésteres metílico y etílico y sus sales con bases farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque se hace reaccionar un dicloruro de ácido de fórmula - - - - -



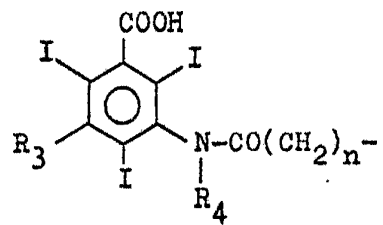
15. en la cual R_1 tiene la significación dada anteriormente y B representa un átomo de hidrógeno o un radical $-\text{COR}_2$, teniendo R_2 la significación dada anteriormente, con una amina de fórmula ANH_2 en la cual A tiene la significación dada anteriormente, y en el caso en que B es un átomo de hidrógeno se hace reaccionar sobre el compuesto obtenido un cloruro

de ácido de fórmula $ClCOR_2$, o un anhídrido de fórmula $(R_2CO)_2O$, teniendo R_2 la significación dada anteriormente y eventualmente se saponifican las funciones ésteres resultantes de la acción del cloruro de ácido $ClCOR_2$ sobre los grupos hidroxilo cuando están presentes, siendo estas reacciones eventualmente seguidas de una N-alcoilación, de una N-hidroxialcoilación o de una salificación. - - - - -

5.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 representa un átomo de hidrógeno, R_2 representa un radical alcoilo con C_1 a C_4 , A representa un grupo de fórmula - - - - -

10.



en la cual - - - - -

15.

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo de fórmula $-CO-NR_5R_6$, siendo R_5 un átomo de hidrógeno y R_6 un radical alcoilo con C_1 a C_4 o hidroxialcoilo con C_1 a C_4 o un grupo de fórmula $-NR_8COR_7$, siendo R_7 un radical alcoilo con C_1 a C_4 y R_8 un átomo de hidrógeno o un radical alcoilo con C_1 a C_4 , - - - - -

n es un entero de 1 a 5, y - - - - -

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoflo
con C₁ a C₄. - - - - -

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2,
caracterizado porque se efectúa la o las reacciones de aci-
lación en un solvente polar a una temperatura de 15 a
100°C en presencia de un aceptor de ácido. - - - - -

4.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS
OPACIFICANTES". - - - - -

10. Todo ello conforme se describe y reivindica en la
presente memoria que consta de diecinueve hojas, foliadas y
mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID 3 1 MAR. 1977

P. A. M. CURELL SUÑER



maf.