



10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	61773		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			19-8-77		

461,773

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN AGENTE DE CONTRASTE A LOS RAYOS X"		
71 SOLICITANTE (S)		
JUSTE, S.A. QUIMICO-FARMACEUTICA.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
MADRID.-Francisco Navacerrada, 62		
72 INVENTOR (ES)		
D.Rafael Juste Sesé.		
73 TITULAR (ES)		
La Sociedad.		
74 REPRESENTANTE		
D.José M ^e TORO ARENAL, Agente Oficial.		

La Patente de Invención que se describe a continuación comprende un nuevo procedimiento para la obtención de un agente de contraste a los rayos X.

Los compuestos orgánicos de iodo presentan la
5.- propiedad de ser sustancias opacas a los rayos X, pudiéndose, por tanto, emplear en la visualización de distintos órganos y sistemas constituyentes del cuerpo humano.

Entre estos compuestos iodados, los más empleados actualmente son los derivados de ácido triiodobenzoico, cuyas sales son muy empleadas en la visualización del riñón, sistema cardiovascular, tracto urinario, etc., sin embargo y a pesar de su gran seguridad y baja toxicidad, presentan algunos inconvenientes para su utilización en aquellas técnicas que requieran
10.- agentes de contraste de adecuada isotonicidad y que no produzcan electrolitos, tales como la exploración radiológica del espacio subaracnoideo, ventriculografía, cisternografía, etc. Para estos casos, por lo
15.- tanto, no es recomendable la utilización de sales, siendo necesario el empleo de compuestos altamente hidrosolubles no iónicos.

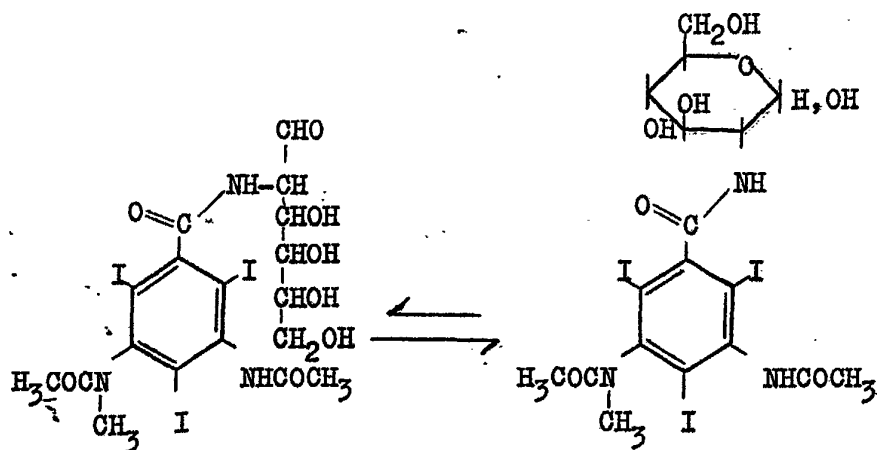
La obtención y utilización de las sales del ácido metrizoico (ácido 3 acetamido 5 N-metil acetamido-
25.- 2,4,6 triiodo benzoico) como agentes de contraste a los rayos X han sido descritas en las patentes españolas nums. 409.371 y 443.585, propiedad de la solicitante, pero por las razones anteriormente expuestas no son adecuadas para exploraciones en las que
30.- las disoluciones de estas sales tomen contacto con

el líquido cefalo-raquídeo, tales como mielografía o radiculografía, por esto, el empleo de otro tipo de derivados solubles no iónicos de dicho ácido, está justificado y aconsejado.

- 35.- Es conocido el hecho de que la metrizamida (3 acetamido 5 N-metilacetamido-2,4,6 triiodo benzoil) glucosamina es un agente apropiado para este tipo de exploraciones radiológicas, pues es extraordinariamente soluble en agua y dado su carácter no iónico, no produce electrolitos al disolverse.

- 40.- Sin embargo, este compuesto presenta, desde el punto de vista sintético, inconvenientes debido fundamentalmente a la dificultad de purificación de los productos brutos que se obtienen en la reacción entre el cloruro de ácido y la glucosamina, y que además van frecuentemente impurificados con sales minerales.

- 45.- Nuestras investigaciones en la síntesis y purificación de estos compuestos nos han llevado a la conclusión de que coexisten en equilibrio mezclas tautoméricas debidas a formas abiertas y cíclicas en la molécula de glucosamina, así como en el otro isómero (epímero) que se forma, probablemente manosamina, tal como se indica en el esquema 1.



Esquema 1

Es lógico pensar ésto pues la cromatografía en
55.- capa fina del producto bruto de reacción muestra cua-
tro manchas de distintas intensidades con los siguien-
tes R_f : 0,42; 0,36; 0,26; 0,22 (eluyente n-Butanol,
10V; Agua, 5V; Acido acético, 2'5V) y después de la
purificación se obtiene un compuesto cuyas caracterís-
60.- ticas físico-químicas están de acuerdo para la metri-
zamida, pero que presenta en placa dos manchas con R_f
0,42 y 0,26 en una proporción relativa del 85% y 15%
respectivamente.

Esto se explica, ya que aunque el procedimiento
65.- de purificación permite separar fácilmente ambos epí-
meros, no logra aislar las formas tautómeras que son
consustanciales a las propias moléculas.

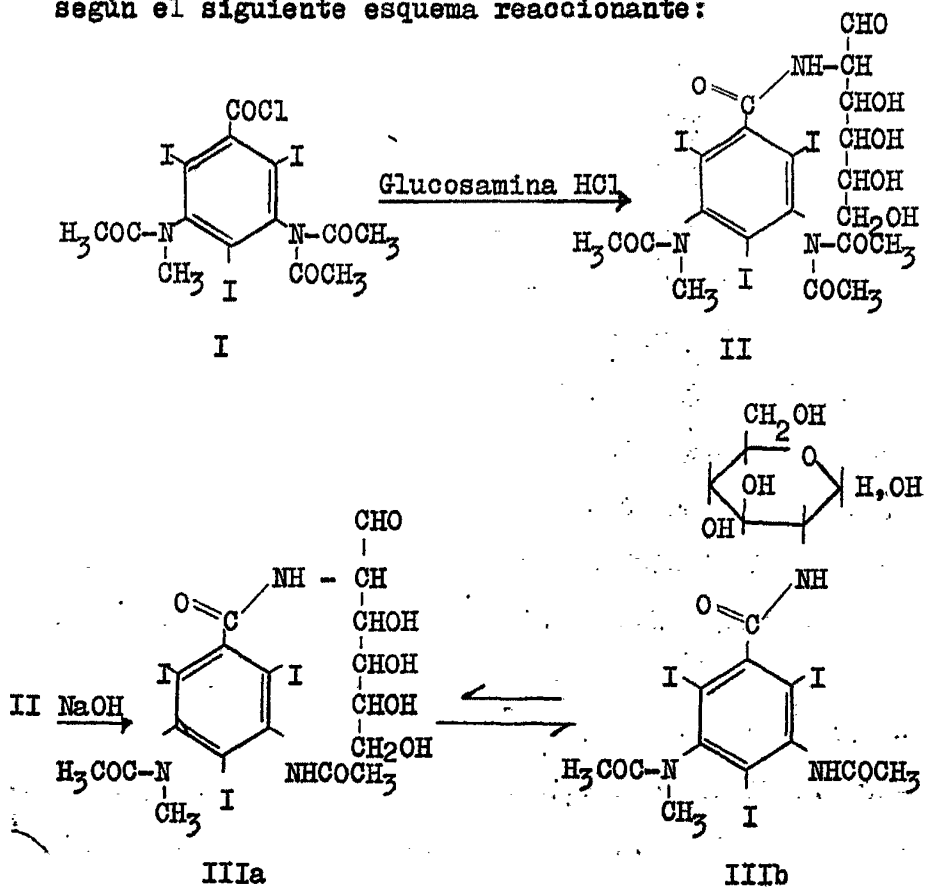
La dificultad de purificación deriva, pues, fun-
damentalmente de la formación en la reacción de mez-
70.- clas tautómeras de epimeros del azúcar, por lo cual
se acudía a métodos engorrosos de extracción con so-
luciones acuosas de fenol, seguidos de tratamientos
con carbón para decolorar las soluciones, o con éte-
res cíclicos del tipo de dioxano o tetrahidrofurano,
75.- o bien empleando resinas de intercambio iónico, pro-
cedimientos todos ellos descritos en la patente es-
pañola num. 381.202.

Por nuestra parte hemos desarrollado un procedi-
miento tecnológico de purificación mas sencillo, uti-
80.- lizando la técnica de Gel Filtración, mediante el pa-
so de la mezcla bruta de reacción a través de una co-
lumna de gel de dextrano polimerizado y empleando
agua o buffer como eluyente, lo cual permite obtener
directamente el producto deseado en un grado de pure-

85.- za adecuado para su empleo.

De esta manera, el procedimiento de obtención que se presenta es el siguiente:

Tratando el cloruro del ácido 3 diacetamido, 5-N-metil acetamido-2,4,6-triodobenzoico, I con glucosamina clorhidrato, se obtiene el compuesto (3 diacetamido, 5-N-metil acetamido 2,4,6 triodo benzoil) glucosamina II, el cual es hidrolizado a pH 10 para dar el derivado diacetilado buscado III, en sus dos formas IIIa y IIIb, mezclado con el epímero correspondiente también en sus dos formas (abierta y cíclica), según el siguiente esquema reaccionante:



La mezcla de reacción es purificada, mediante el paso de una solución acuosa de la misma a través de una columna de gel de polímero de dextrano, eluyendo con agua.

100.-

El procedimiento de obtención queda perfectamente aclarado mediante el siguiente

E J E M P L O

105.- En un reactor de 2 litros, provisto de agitación y enfriado exteriormente con hielo, se introducen 1.275 gr. de dimetilformamida. Se enfría a 0°C y se añaden con agitación hasta disolución total 137 gr. de cloruro del ácido 3 diacetamido 5-N-metil acetamido 2,4,6 triiodo benzoico.

110.- Manteniendo a 0°C la solución y agitando, se añaden 71.23 gr. de CO_3K_2 y 54.7 gr. de florhidrato de glucosamina. Se continúa la agitación 2 horas a 0°C y se deja que la mezcla recupere la temperatura ambiente. Cuando la mezcla está a temperatura ambiente se agita durante 60 horas más.

115.- Pasado este tiempo se filtra el residuo insoluble que aparece y se evapora el filtrado hasta sequedad a vacío, sin calentar demasiado.

120.- El residuo se disuelve en 800 ml. de agua, se lleva a pH 1 con HCl con lo que precipita un sólido que se separa por filtración.

125.- Se lleva, a continuación, el filtrado a pH 10 con NaOH al 35% y se calienta a 60°C con agitación, añadiendo más NaOH para mantener el pH constante. Cuando ya no consume más base se mantiene 30' más a esa temperatura, con lo cual se consigue la hidrólisis de uno de los dos grupos acetamido en 3.

Se enfría la solución a temperatura ambiente y se vuelve a llevar a pH 1 con HCl 1:1, y si aparece un nuevo precipitado se vuelve a filtrar.

130.- Finalmente se lleva la solución a pH y se evapora a sequedad.

De esta forma se obtiene un sólido de color marrón cuya cromatografía en capa fina muestra las cuatro manchas anteriormente indicadas, y al que acompañan sales minerales.

135.-

Se disuelve en unos 300 ml. de agua y se procesan a través de la columna utilizando agua como eluyente.

De las fracciones 3, 4 y 5, una vez liofilizadas, se obtienen 90 gr. (70%) de un producto blanco pulverulento cuyas características físico-químicas son las siguientes:

140.-

P.fusión = 230-235°C (dec.)

$[\alpha]_D = 18^\circ$ (c = 5% en agua)

145.-

Cromatografía en capa fina: Utilizando como eluyente la mezcla n-BuOH, H₂O, Acido Acético (10;5;2.5) y como soporte placas de gel de sílice F₂₅₄, se observan dos manchas con R_f = 0,42 y 0,26 correspondientes a las formas IIIa y IIIb.

150.-

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la forma de llevarlo a la práctica, se solicita Patente de Invención por un procedimiento para la obtención de un agente de contraste a los rayos X, de acuerdo con las siguientes

- - - - -

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

155.- 1ª).- "UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN AGENTE DE CONTRASTE A LOS RAYOS X" caracterizado porque se hace reaccionar el cloruro del ácido 3 diacetamido, 5-N-metil acetamido 2,4,6 triodo benzoico, I, con glucosamina clorhidrato, obteniéndose la correspondiente amida (3 diacetamido 5-N-metil acetamido 2,4,6 triodo benzoil) glucosamina, II.

165.- 2ª).- "UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN AGENTE DE CONTRASTE A LOS RAYOS X" caracterizado porque el compuesto II, obtenido según la reivindicación anterior, es hidrolizado con NaOH para dar (3 acetamido, 5-N-metil acetamido 2,4,6 triodo benzoil) glucosamina, III (Metrizamida), que es purificada haciéndola pasar a través de una columna de gel de dextrano polimerizado, utilizando agua como eluyente, obteniéndose de una forma más sencilla y ventajosa el producto III, suficientemente puro para su empleo.

170.- 3ª).- "UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN AGENTE DE CONTRASTE A LOS RAYOS X".

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

Madrid, 19 de Agosto de 1.977.-

JOSE M. TORO
D. P.

Edo. Andrés Borge

6