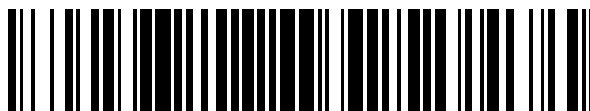


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 974**

51 Int. Cl.:
A61K 49/04 (2006.01)
C07C 237/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08805206 .3**
96 Fecha de presentación: **10.10.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2203189**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.07.2010**

54 Título: **Agentes de contraste**

30 Prioridad:
12.10.2007 NO 20075241

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.11.2012

73 Titular/es:
**GE HEALTHCARE AS (100.0%)
NYCOVEIEN 1-2 P.O. BOX 4220 NYDALEN
0401 OSLO, NO**

72 Inventor/es:
**WYNN, DUNCAN, GEORGE;
NEWINGTON, IAN, MARTIN y
PRIEBE, HANNO**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 389 974 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agentes de contraste

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a una clase de compuestos y a composiciones de diagnóstico que contienen tales compuestos donde los compuestos son compuestos que contienen yodo. Más específicamente, los compuestos que contienen yodo son compuestos químicos que contienen dos grupos fenilo yodados enlazados.

La invención también se refiere a tales composiciones de diagnóstico como agentes de contraste para su uso en la formación de imágenes de diagnóstico y, en particular, formación de imágenes de rayos X, y a medios de contraste que contienen tales compuestos.

10 Descripción de la técnica relacionada

15 Toda la formación de imágenes de diagnóstico se basa en la consecución de diferentes niveles de señal de diferentes estructuras del interior del organismo. Así, por ejemplo, en la formación de imágenes de rayos X para que una estructura del organismo dada sea visible en la imagen, la atenuación de los rayos X por esa estructura debe diferir de la de los tejidos circundantes. Frecuentemente, la diferencia de la señal entre la estructura del organismo y sus alrededores se denomina contraste y se han dedicado grandes esfuerzos a medios para potenciar el contraste en la formación de imágenes de diagnóstico, ya que cuanto mayor sea el contraste entre una estructura del organismo y sus alrededores, mayor será la calidad de las imágenes y mayor será su valor para el médico que realiza el diagnóstico. Además, cuanto mayor sea el contraste, menores serán las estructuras del organismo que pueden visualizarse en los procedimientos de formación de imágenes, es decir, un contraste aumentado puede dar lugar a una resolución espacial aumentada.

La calidad de diagnóstico de las imágenes depende fuertemente del nivel de ruido inherente al procedimiento de formación de imágenes y, por tanto, puede considerarse que la proporción del nivel de contraste y el nivel de ruido representa un factor de calidad de diagnóstico eficaz para imágenes de diagnóstico.

25 El logro de una mejora de dicho factor de calidad de diagnóstico ha sido durante mucho tiempo y sigue siendo un objetivo importante. En técnicas tales como los rayos X, la formación de imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) y ultrasonidos, un enfoque para mejorar el factor de calidad de diagnóstico ha sido introducir materiales potenciadores del contraste formulados como medios de contraste en la región del organismo de la que se forman imágenes.

30 Así, en rayos X, los primeros ejemplos de agentes de contraste eran sales de bario inorgánicas insolubles que potenciaban la atenuación de rayos X en las zonas del organismo en las que se distribuían. Durante los últimos 50 años, el campo de los agentes de contraste de rayos X ha estado dominado por compuestos que contienen yodo solubles. Los medios de contraste comercialmente disponibles que contienen agentes de contraste yodados se clasifican habitualmente como monómeros iónicos tales como el diatrizoato (comercializado, p. ej., bajo el nombre comercial Gastrografen™), dímeros iónicos tales como el ioxaglato (comercializado, p. ej., bajo el nombre comercial Hexabrix™), monómeros no iónicos tales como el iohexol (comercializado, p. ej., bajo el nombre comercial de Omnipaque™), iopamidol (comercializado, p. ej., bajo el nombre comercial Isovue™), iomeprol (comercializado, p. ej., bajo el nombre comercial Iomeron™) y el dímero no iónico iodixanol (comercializado bajo el nombre comercial Visipaque™).

40 Los agentes de contraste de rayos X no iónicos comerciales de uso más extendido tales como los mencionados anteriormente, se consideran seguros. Se usan medios de contraste que contienen agentes de contraste yodados en más de 20 millones de exploraciones de rayos X anualmente en EE. UU. y el número de reacciones adversas se considera aceptable. Sin embargo, dado que una exploración de rayos X de contraste potenciado requerirá hasta 200 ml de medios de contraste administrados en una dosis total, existe una búsqueda constante para proporcionar medios de contraste mejorados.

45 La utilidad de los medios de contraste se rige en gran medida por su toxicidad, por su eficacia de diagnóstico, por los efectos adversos que pueden tener en el sujeto al que se le administra el medio de contraste y por la facilidad de almacenamiento y facilidad de administración. Dado que tales medios se usan convencionalmente para fines de diagnóstico en lugar de para lograr un efecto terapéutico directo, en general es deseable proporcionar medios que tengan el mínimo efecto posible sobre los diversos mecanismos biológicos de las células o el organismo, ya que esto dará lugar a una menor toxicidad y a un menor efecto clínico adverso. En la toxicidad y los efectos biológicos adversos de un medio de contraste contribuyen los componentes del medio de formulación, p. ej., el disolvente o vehículo, así como el propio agente de contraste y sus componentes tales como iones para los agentes de contraste iónicos y también sus metabolitos.

55 Los principales factores que contribuyen a la toxicidad del medio de contraste se identifican como la quimiotoxicidad del agente de contraste, la osmolalidad del medio de contraste y la composición iónica o la carencia de ella del medio de contraste.

Características deseables de un agente de contraste yodado son baja toxicidad del propio compuesto (quimiotoxicidad), baja viscosidad del medio de contraste en el que se disuelve el compuesto, baja osmolalidad del medio de contraste y un alto contenido en yodo (medido frecuentemente en g de yodo por ml del medio de contraste formulado para su administración). El agente de contraste yodado también debe ser totalmente soluble en el medio de formulación, habitualmente un medio acuoso, y permanecer en solución durante su almacenamiento.

Las osmolalidades de los productos comerciales y, en particular, de los compuestos no iónicos, son aceptables para la mayoría de los medios que contienen dímeros y monómeros no iónicos, aunque sigue habiendo margen de mejora. En la arteriografía coronaria, por ejemplo, la inyección en el aparato circulatorio de una dosis por inyección intravenosa rápida de medio de contraste ha provocado efectos secundarios graves. En este procedimiento, durante un periodo de tiempo corto fluye medio de contraste en lugar de sangre a través del aparato y las diferencias en la naturaleza química y fisicoquímica del medio de contraste y la sangre que reemplaza pueden provocar efectos adversos no deseables tales como arritmias, prolongación QT y disminución de la fuerza de contracción cardíaca. Tales efectos se observan, en particular, con agentes de contraste iónicos donde se asocian efectos osmóticos con la hipertonicidad del medio de contraste inyectado. Son particularmente deseables medios de contraste que son isotónicos o ligeramente hipotónicos con los fluidos del organismo. Los medios de contraste de osmolaridad baja tienen toxicidad renal baja, lo cual es particularmente deseable. La osmolalidad es una función del número de partículas por unidad de volumen del medio de contraste formulado.

En pacientes con insuficiencia renal aguda, la nefropatía inducida por medio de contraste sigue siendo una de las complicaciones clínicamente más importantes del uso de medio de contraste yodado. Aspelin, P et al., *The New England Journal of Medicine*, vol. 348:491-499 (2003) concluyeron que el desarrollo de nefropatía inducida por medio de contraste puede ser menos probable en pacientes de alto riesgo cuando se usa iodixanol en lugar de un medio de contraste no iónico de osmolaridad baja.

La parte de la población de pacientes considerados como pacientes de alto riesgo está en aumento. Para satisfacer la necesidad de mejora continua de agentes de diagnóstico de rayos X in vivo para la totalidad de población de pacientes, existe una búsqueda continua para descubrir agentes de contraste de rayos X que tengan propiedades mejoradas, también con respecto a la nefrotoxicidad inducida por contraste (NIC).

Para mantener el volumen de inyección de los medios de contraste lo más bajo posible, es altamente deseable formular medios de contraste con una alta concentración de yodo/ml y seguir manteniendo la osmolalidad de los medios en un nivel bajo, preferentemente por debajo de o cercano a la isotonicidad. El desarrollo de agentes de contraste monoméricos no iónicos y, en particular, de dímeros de bis(triyodofenilo) no iónicos tales como el iodixanol (en el documento de patente EP 108638), ha proporcionado medios de contraste con osmototoxicidad reducida, lo que permite lograr una concentración de yodo eficaz de contraste con una solución hipotónica, e incluso ha permitido la corrección del desequilibrio iónico mediante la inclusión de iones plasmáticos al mismo tiempo que se mantiene el medio de contraste Visipaque™ a la osmolalidad deseada (en los documentos WO 90/01194 y WO 91/13636).

Los medios de contraste de rayos X a concentración de yodo alta comercial tienen una viscosidad relativamente alta, que varía de aproximadamente 15 hasta aproximadamente 60 mPas a temperatura ambiente. En general, los medios de contraste donde el agente de contraste es un dímero tienen una viscosidad mayor que los medios de contraste correspondientes donde el agente potenciador del contraste es el monómero correspondiente al dímero. Tales viscosidades altas pueden suponer problemas a los encargados de la administración del medio de contraste, requiriendo agujas de calibre relativamente grande o la aplicación de presión alta, y son particularmente destacados en radiografía pediátrica y en técnicas radiográficas que requieren administración intravenosa rápida, p. ej., en arteriografía.

Habitualmente, los medios de contraste de rayos X que contienen un compuesto químico como el/los ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) que tiene dos grupos fenilo triyodado enlazados por un grupo enlazador se denominan agente de contraste diméricos o dímeros. A lo largo de los años, se ha propuesto una amplia variedad de dímeros yodados. Publicaciones de patente pertinentes comprenden los documentos EP 1186305, EP 686046, EP 108638, EP 0049745, EP 0023992, WO 2003080554, WO 2000026179, WO 1997000240, WO 9208691, US3804892, US4239747, US3763226, US3763227 y US3678152. En este momento, existe en el mercado un medio de contraste que tiene un dímero no iónico yodado como el ingrediente farmacéutico activo, el producto Visipaque™ que contiene el compuesto iodixanol. También se encuentra en el mercado el compuesto Hexabrix™, que contiene el compuesto dimérico iónico ácido ioxálico.

El documento WO 92/08691 de Dibra y Bracco propone 1,3-bis-[3-(mono- o poli-hidroxi)acilamino-5-(mono- o poli-hidroxi)alquil]aminocarbonil-2,4,6-triyodo-benzoil-amino]-hidroxi o hidroxi-alquil-propanos simétricos o asimétricos y ejemplifica una serie de estos compuestos. La tabla 1 y 2 proporcionan los resultados de algunas pruebas de los compuestos de los ejemplos 1 y 10 de la memoria descriptiva de la patente. Sin embargo, ninguno de los compuestos preparados en el documento WO 92/08691 está desarrollado y comercializado.

Por consiguiente, sigue existiendo un deseo de desarrollar agentes de contraste que resuelvan uno o más de los problemas analizados anteriormente. Idealmente, tales agentes deberían tener propiedades mejoradas con respecto a los compuestos que contienen yodo solubles comercializados en una o más de las propiedades siguientes:

toxicidad renal, osmolalidad, viscosidad, solubilidad, volúmenes de inyección/concentración de yodo y atenuación/dosis de radiación y cualquier efecto adverso adicional conocido o descubierto para tales compuestos yodados.

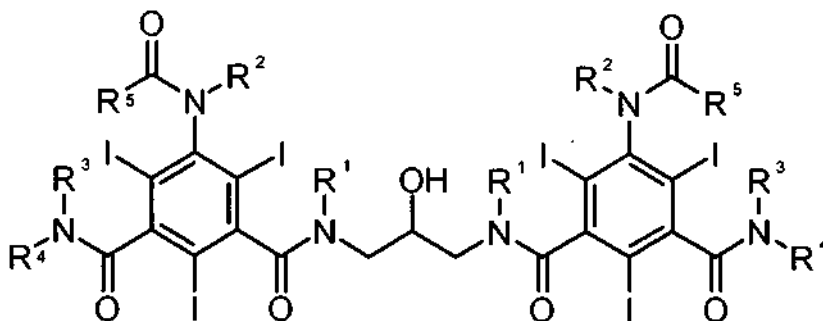
Sumario de la invención

- 5 La presente invención proporciona compuestos útiles como medios de contraste que tienen propiedades deseadas con respecto, al menos, a uno de los criterios mencionados anteriormente y, en particular, a la toxicidad renal, la osmolalidad, la viscosidad y la solubilidad. Los medios de contraste comprenden compuestos potenciadores del contraste que contienen yodo, donde los compuestos que contienen yodo son compuestos químicos que contienen dos grupos fenilo yodados enlazados. Puede sintetizarse los compuestos potenciadores del contraste que contienen yodo a partir de materiales de partida comercialmente disponibles y relativamente baratos.
- 10

Descripción detallada de la invención

Los nuevos compuestos de la invención, su uso como agentes de contraste de rayos X, su formulación y su producción se especifican en las reivindicaciones adjuntas y en la memoria descriptiva que figura a continuación.

Los compuestos potenciadores del contraste son compuestos químicos sintéticos de fórmula (I)



15

Fórmula (I)

y sus sales e isómeros ópticamente activos,

en la que

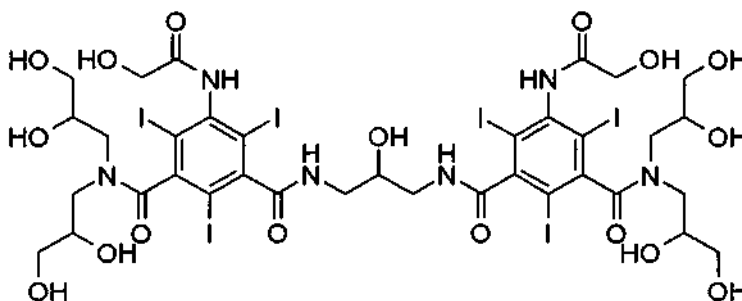
cada R¹ denota un átomo de hidrógeno;

- 20 cada R² denota un átomo de hidrógeno; y

cada R³ y R⁴ son independientemente restos propilo mono- o dihidroxilados o restos hidroxietilo; y

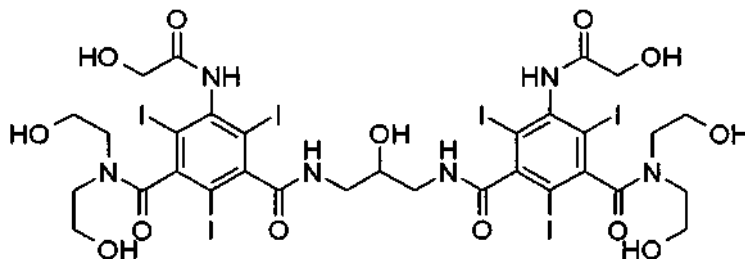
cada R⁵ denota independientemente un hidroximetilo o un grupo 1,2-hidroxietilo.

Por tanto, las estructuras preferidas de acuerdo con la invención incluyen los compuestos de fórmula (IIa) a (IId):

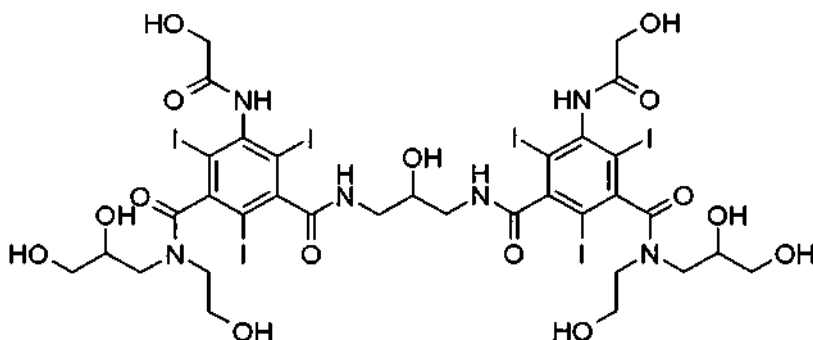


25

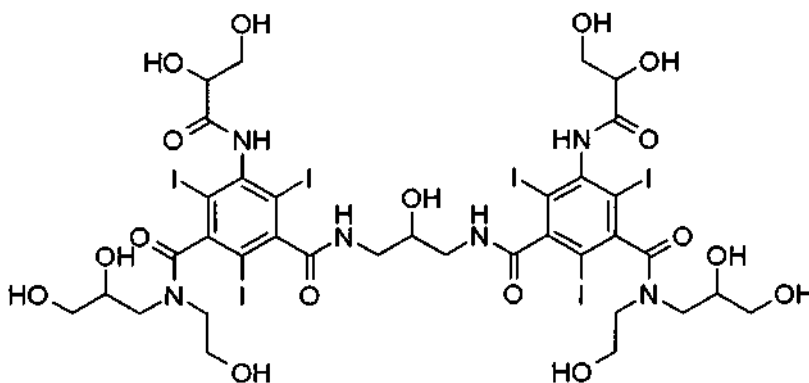
Fórmula (IIa)



Fórmula (Ib)



Fórmula (Ic)



Fórmula (Id)

5

10

A una concentración de yodo de 320 mg/ml, que es una concentración común para medios de contraste yodados comercialmente disponibles, la concentración del compuesto de fórmula (I) será de aproximadamente 0,42 M (molar). El medio de contraste también será hipoosmolar a esta concentración de yodo y esta es una propiedad ventajosa con respecto a la nefrotoxicidad del medio de concentración. También pueden añadirse electrolitos al medio de contraste para disminuir los cardiovasculares como se explica en los documentos WO 90/01194 y WO 91/13636.

15

Los compuestos de fórmula (I) también comprenden isómeros ópticamente activos y pueden existir en varias formas isoméricas debido a los átomos de carbono quirales. Además, los compuestos presentan isomería exo/endo debido a la rotación restringida del enlace amida provocada por la proximidad del átomo de yodo voluminoso. Se incluyen tanto productos enantioméricamente puros como mezclas de isómeros ópticos.

20

Pueden usarse los compuestos de la invención como agentes de contraste y pueden formularse con vehículos y excipientes convencionales para producir medios de contraste de diagnóstico.

Por tanto, vista desde un aspecto adicional, la invención proporciona una composición de diagnóstico que proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente junto con al menos un vehículo o excipiente fisiológicamente tolerable, p. ej., en solución acuosa para inyección, opcionalmente junto con iones plasmáticos añadidos u oxígeno disuelto.

5 La composición de agente de contraste de la invención puede encontrarse en una concentración lista para usar o puede ser una forma concentrada para su dilución antes de la administración. En general, las composiciones en una forma lista para usar tendrán composiciones de yodo de al menos 100 mg l/ml, preferentemente de al menos 150 mg l/ml, siendo preferidas concentraciones de al menos 300 mg l/ml, p. ej., 320 mg l/ml. Cuanto mayor es la concentración de yodo, mayor es el valor de diagnóstico en forma de atenuación de rayos X del medio de contraste. Sin embargo, cuanto mayor es la concentración de yodo, mayores son la viscosidad y la osmolalidad de la composición. Normalmente, la concentración de yodo máxima para un medio de contraste dado se determinará por la solubilidad del agente potenciador del contraste, p. ej., el compuesto yodado, y los límites tolerables para la viscosidad y osmolalidad.

10 Para medios de contraste que se administran mediante inyección o infusión, el límite superior deseado para la viscosidad de la solución a temperatura ambiente (20 °C) es de aproximadamente 30 mPas, aunque pueden tolerarse viscosidades de hasta 50 a 60 mPas e incluso superiores a 60 mPas. Para medios de contraste administrados por inyección intravenosa rápida, p. ej., en procedimientos arteriográficos, deben tenerse en cuenta los efectos osmóticos y, preferentemente, la osmolalidad debería estar por debajo de 1 Osm/kg H₂O, preferentemente por debajo de 850 mOsm/kg H₂O y más preferentemente aproximadamente 300 mOsm/kg H₂O.

15 Con los compuestos de la invención pueden satisfacerse tales objetivos de viscosidad, osmolalidad y concentraciones de yodo. De hecho, pueden alcanzarse concentraciones de yodo eficaces con soluciones hipotónicas. Por tanto, puede ser deseable completar la tonicidad de la solución mediante la adición de cationes plasmáticos con el fin de reducir la contribución de la toxicidad que deriva de los efectos de desequilibrio posteriores a la inyección intravenosa rápida. De forma deseable, tales cationes estarán incluidos en los intervalos sugeridos en los documentos WO 90/01194 y WO 91/13636.

20 En particular, es deseable y puede obtenerse la adición de iones de sodio y calcio para proporcionar un medio de contraste isotónico con la sangre para todas las concentraciones de yodo. Pueden proporcionarse los cationes plasmáticos en forma de sales con contraiones fisiológicamente tolerables, p. ej., cloruro, sulfato, fosfato, hidrogenocarbonato, etc. usándose preferentemente aniones plasmáticos.

25 Pueden administrarse los medios de contraste que contienen compuestos de fórmula (I) mediante inyección o infusión, p. ej., mediante administración intervascular. De forma alternativa, también pueden administrarse medios de contraste que contienen compuestos de fórmula (I) por vía oral. Para administración oral, el medio de contraste puede estar en forma de una cápsula, un comprimido o como una solución líquida.

30 En una realización adicional, la invención proporciona agentes de diagnóstico que comprenden un compuesto de fórmula (I) y composiciones de diagnóstico que comprenden un compuesto de fórmula (I) junto con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, la composición y los agentes de diagnóstico son para su uso en diagnóstico por rayos X. Por consiguiente, la invención engloba además el uso de un agente de diagnóstico y una composición de diagnóstico que contiene un compuesto de fórmula (I) en exploraciones de contraste de rayos X y el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de una composición de diagnóstico para su uso como un agente de contraste de rayos X.

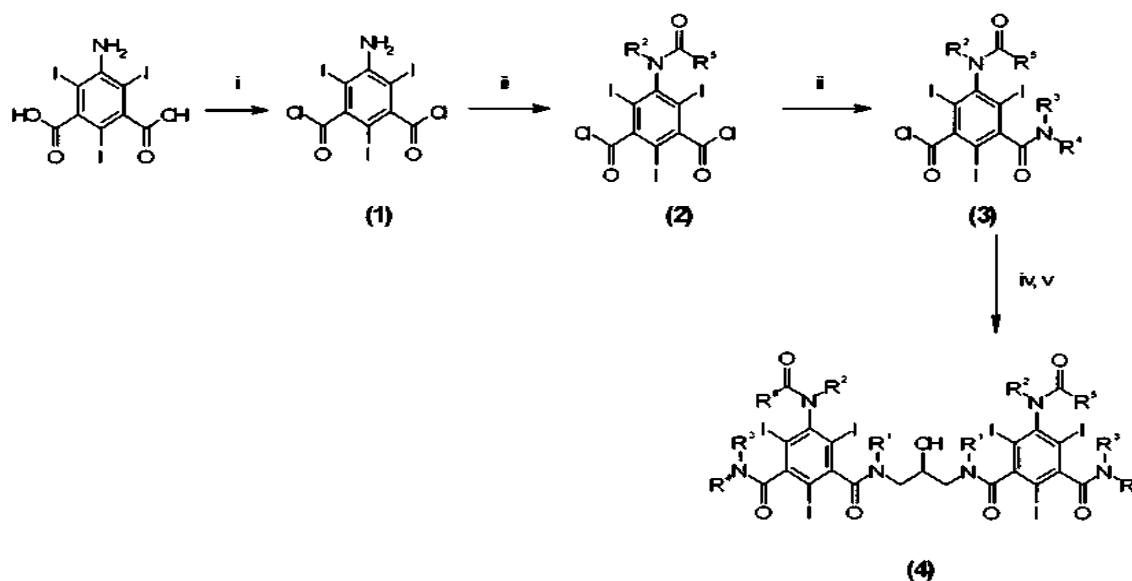
35 También se proporcionan compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de diagnóstico que comprende la administración de compuestos de fórmula (I) al organismo humano o animal, explorar el organismo con un dispositivo de diagnóstico y recopilar datos de la exploración. En el procedimiento de diagnóstico, también pueden preadministrarse al organismo compuestos de fórmula (I).

40 Además, se proporciona un procedimiento de formación de imágenes, específicamente de formación de imágenes de rayos X, que comprende la administración de compuestos de fórmula (I) al organismo humano o animal, explorar el organismo con un dispositivo de diagnóstico y recopilar datos de la exploración y, opcionalmente, analizar los datos. En el procedimiento de formación de imágenes, también pueden preadministrarse al organismo compuestos de fórmula (I).

Preparación

45 Pueden sintetizarse los compuestos de fórmula general (I) mediante procedimientos de varias etapas a partir de materiales de partida que son o bien conocidos del estado de la técnica o bien están comercialmente disponibles o pueden producirse fácilmente a partir de materiales comercialmente disponibles.

50 Por consiguiente, pueden sintetizarse compuestos de fórmula (I) de acuerdo con este procedimiento general:



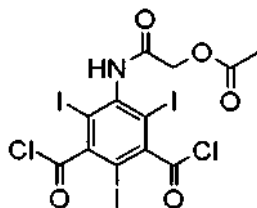
(i) SOCl_2 , pyr, DCM, 70 °C; (ii) R^5COCl , DMAc; (iii) R^3NHR^4 , NEt_3 , DMAc; (iv) $\text{R}^1\text{NHCH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NHR}^1$, NEt_3 , DMAc; (v) NH_3 , MeOH

- 5 Se trata ácido 5-amino-2,4,6-triiodo-isoftálico disponible de Aldrich con cloruro de tionilo para formar el dicloruro de 5-amino-2,4,6-triiodo-isoftaloilo (1) correspondiente. A continuación se hace reaccionar el dicloruro de 5-amino-2,4,6-triiodo-isoftaloilo con cualquier cloruro de acetoxiacetilo comercialmente disponible de Aldrich para formar los derivados de N-acilo (2) deseados. Después, se hace reaccionar el dicloruro de N-acil-amino-2,4,6-triiodo-isoftaloilo con una amina apropiada tal como 3-amino-1,2-propanodiol para formar los derivados de mono-amida (3) deseados.
- 10 Finalmente, se forma el dímero (4) mediante reacción con una diamina apropiada tal como 1,3-diaminopropan-2-ol con la monoamida (3) deseada, seguido de hidrólisis de los grupos protectores.

Preparación de intermedios:

Preparación A

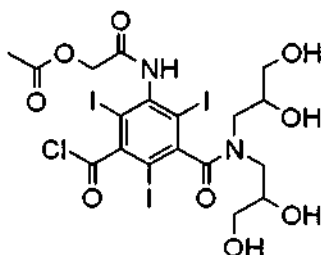
Éster {3,5-bis-clorocarbonil-2,4,6-triiodo-fenilcarbamoil}-metílico de ácido acético



- 15 Se disolvió dicloruro de 5-amino-2,4,6-triiodo-isoftaloilo en acetamida de dimetilo (DAMc) y se añadió lentamente una solución de acetoxiacetilcloruro (2 eq.) en DMAc con agitación eficaz. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y al día siguiente se vertió lentamente la mezcla en agua helada agitada. Se eliminó por filtración el precipitado y se secó para dar el material deseado. Se confirmó la estructura por RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 10,43 (s, 1H); 4,71 (s, 2H); 2,11 (s, 3H)

20 Preparación B

Éster {3-[bis-(2,3-dihidroxi-propil)-carbamoil]-5-clorocarbonil-2,4,6-triiodo-fenilcarbamoil}-metílico de ácido acético

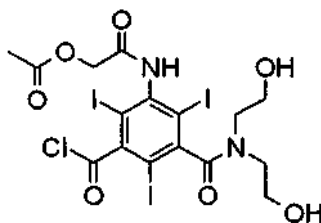


- 5 Se disolvió el *bis* cloruro de ácido de la etapa anterior en DMAC en un matraz seco bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (2 eq.) a la solución seguido inmediatamente de la adición de di(2,3-dihidroxi-propil)amina (2 eq.). Después de agitar durante la noche, se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se purificó el residuo por cromatografía usando gel de sílice para dar el producto deseado.

Siguiendo el mismo procedimiento se prepara el compuesto siguiente:

Preparación C

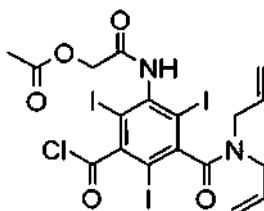
Éster {3-[bis-(2-hidroxi-etil)-carbamoil]-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil}-metílico de ácido acético



- 10 De forma alternativa, se preparan los compuestos de acuerdo con el procedimiento siguiente:

Preparación D

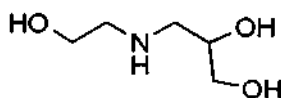
Éster (3-clorocarbonil-5-dialilcarbamoil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil)-metílico de ácido acético



- 15 Se disolvió el *bis* cloruro de ácido de la etapa anterior en DMAC en un matraz seco bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (2 eq.) a la solución seguido inmediatamente de la adición de dialilamina (2 eq.). Después de agitar durante la noche, se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se purificó el residuo por cromatografía usando gel de sílice para dar el producto deseado.

Preparación E

N-(hidroxi-etil)-amino-2,3-propanodiol

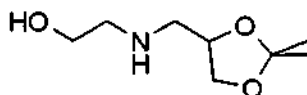


- 20 Se añadió gota a gota el glicidol comercialmente disponible (0,17 mol, 11 ml) a etanolamina agitada (1 eq., 1,4 mol, 84,3 ml) a 0 °C. Una vez completada la adición se dejó atemperar la reacción hasta temperatura ambiente, mientras se agitaba durante la noche. Después, se destiló el producto (la etanolamina se destiló en primer lugar a 60 °C a 1 Torr (133,32 Pa) y el producto deseado a 170 °C a 1 Torr (133,32 Pa)). Se obtuvo el producto como un aceite transparente que se enfrió a un jarabe viscoso transparente (0,122 mol, rendimiento = 72 %). Se confirmó la estructura mediante RMN de ¹³C (D₂O; 300 MHz) δ = 50,21, 50,86, 60,36, 64,20, 70,63. RMN de ¹H (D₂O; 300 MHz)

$\delta = 2,55-2,75$ (m, 4H), 3,45-3,7 (m, 4H), 3,75-3,85 (m, 1H)

Preparación F

2-[(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-amino]-etanol

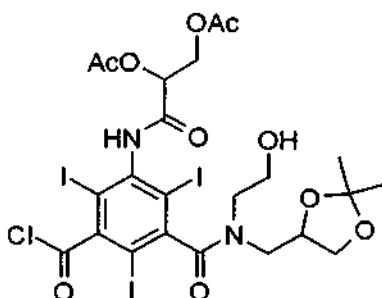


- 5 Se trató el N-(hidroxi-etil)-amino-2,3-propanodiol (16,5 g, 122 mmol) con una solución de HCl en dioxano (33,5 ml, 134 mmol). A esta solución se le añadieron 2,2-dimetoxipropano (15,3 g, 147 mmol), DMAC (50 ml) y una cantidad catalítica de ácido *para*-tolueno sulfónico (0,006 mol, 1,16 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, se añadió trietilamina (1 ml) y se eliminaron los disolventes por evaporación rotatoria. Se disolvió la
10 mezcla en bruto viscosa en trietilamina (30 ml) y acetato de etilo (500 ml) y se agitó a TA durante 30 min. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido recogido varias veces con acetato de etilo. Después, se evaporó el filtrado en un evaporador rotatorio de alto vacío a 40 °C para dar un líquido amarillo (0,122 mol, rendimiento del 99 %).

Se confirmó la estructura por RMN. RMN de ^1H (D_2O ; 300 MHz) $\delta = 1,40$ (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,75-2,8 (m, 4H), 3,7-3,75 (m, 3 H), 4,17 (dd,1H), 4,37 (dd,1H)

Preparación G

- 15 **Éster 2-acetoxi-1-{3-clorocarbonil-5-[(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-(2-hidroxi-etil)-carbamoil]-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil}-etilico de ácido acético**

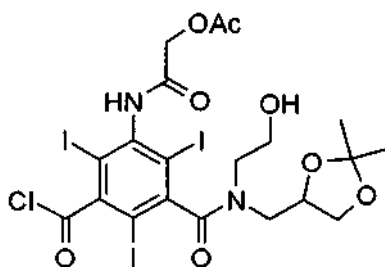


- A una solución enfriada de éster 2-acetoxi-1-(3,5-bis-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil)-etilico de ácido acético (20 g, 0,026 mol) en DMAC anhidra (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2-[(2,2-dimetil-
20 [1,3]dioxolan-4-il-metil)-amino]-etanol (4,6 g, 0,026 mol) en DMAC (20 ml) seguido de trietilamina (~3 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h y después se vertió sobre agua helada (0,75 litros). Se formó un precipitado blanco. Se recogió y se lavó con agua fría. Después, se disolvió la torta de filtrado en acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se recogieron los compuestos orgánicos, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo. Se analizaron por RMN y espec. de masas dos picos que eluyeron próximos al 80 % de acetato de etilo y se demostró que ambos contenían el material deseado. Se combinaron después del análisis para dar el producto deseado (10 mmol, rendimiento = 38 %).

- Se confirmó la estructura por espec. de masas (ESI) m/z : Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClI}_3\text{N}_2\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 906,64, hallado 906,93. RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) $\delta = 1,33$ (2s, 3H), 1,45 (2s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3-3,5 (m, 4H), 3,5-3,9 (m, 3H), 3,9-4,3 (m, 2H), 4,5 (m, 1H), 4,6-4,8 (m, 2H), 5,62 (singlete NH, 1H)

Si siguiendo este procedimiento pueden prepararse diversos compuestos de la fórmula (3) anterior, tales como:

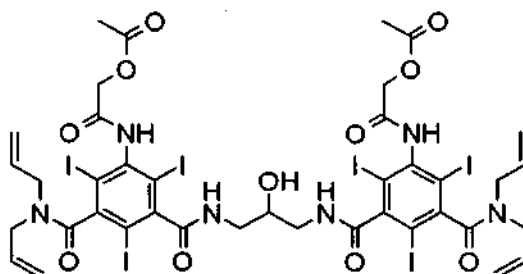
Éster {3-clorocarbonil-5-[(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-(2-hidroxi-etil)-carbamoil]-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil}-metílico de ácido acético



Se confirmó la estructura por espec. de masas (ESI) m/z: Calculado para $C_{20}H_{22}ClI_3N_2O_8[M+H]^+$ 834,57, hallado 834,93. RMN de 1H ($CDCl_3$; 300 MHz) δ = 1,33 (2s, 3H), 1,48 (2s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3-3,5 (m, 3H), 3,5-4,3 (m, 5H), 4,4 (m, 1H), 4,76 (1H NH)

5 Preparación H

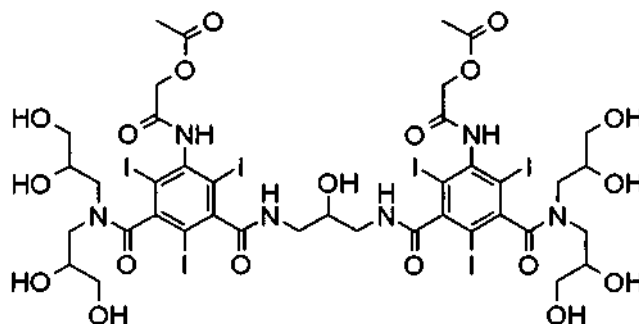
Éster (3-{3-[3-(2-acetoxi-acetilamino)-5-dialilcarbamoil]-2,4,6-triyodobenzoilamino]-2-hidroxi-propilcarbamoil}-5-dialilcarbamoil-2,4,6-triyodofenilcarbamoil)-metílico de ácido acético



10 Se disolvió éster (3-clorocarbonil-5-dialilcarbamoil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil)-metílico de ácido acético en DMAC bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió trietilamina (2 eq.) a la solución, seguido inmediatamente de la adición de 1,3-diaminopropan-2-ol (0,5 eq.). Después de agitar durante la noche, se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se purificó el residuo por cromatografía usando gel de sílice para dar el producto deseado.

Preparación I

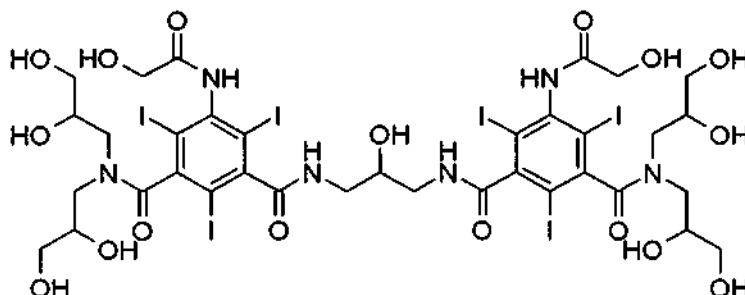
15 **Éster {3-(3-[3-(2-acetoxi-acetilamino)-5-[bis-(2,3-dihidroxi-propil)-carbamoil]-2,4,6-triyodo-benzoilamino]-2-hidroxi-propilcarbamoil)-5-[bis-(2,3-dihidroxi-propil)-carbamoil]-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil}metílico de ácido acético**



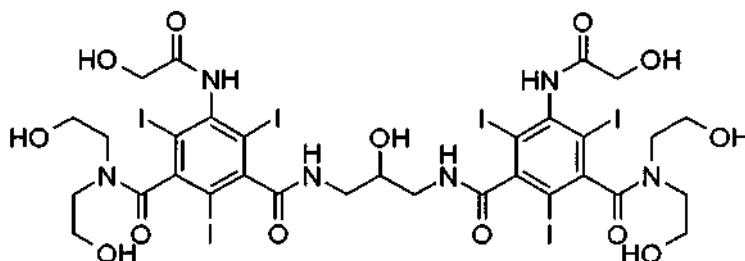
20 Se añadió éster (3-{3-[3-(2-acetoxi-acetilamino)-5-dialilcarbamoil-2,4,6-triyodobenzoilamino]-2-hidroxi-propilcarbamoil}-5-dialilcarbamoil-2,4,6-triyodofenilcarbamoil)-metílico de ácido acético en acetona/agua (9:1) (30 ml) a una solución de catalizador de osmio (2,0 ml) seguido de NMO (420 mg, 3,6 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis de CLEM indicó que se había consumido el material de partida y se observó un M/z de 1666,90. Se eliminó el disolvente a presión reducida. El material se usó sin purificación adicional.

Puede prepararse el producto final como se ilustra el los ejemplos 1 a 4:

25 Ejemplo 1

1,3-bis-[2-hidroxiacetilamino-5-[bis(2,3-dihidroxi-propil)aminocarbonil]-2,4,6-triyodo-benzoil-amino]-2-hidroxi-propano

5 Se disolvió éster {3-(3-{3-(2-acetoxi-acetilamino)-5-[bis-(2,3-dihidroxi-propil)-carbamoil]-2,4,6-triyodo-benzoilamino}-2-hidroxi-propilcarbamoil)-5-[bis-(2,3-dihidroxi-propil)-carbamoil]-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil}metílico de ácido acético en metanol y se le añadió hidróxido de amonio. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se separó la mezcla de reacción por HPLC. La CLEM indicó que se había formado el producto deseado (m/z 1582,74).

Ejemplo 2**1,3-bis-[2-hidroxiacetilamino-5-[bis(2-hidroxi-etil)aminocarbonil]-2,4,6-triyodobenzoil-amino]-2-hidroxi-propano**

10 A 23 °C se llenó un matraz de 100 ml con agitación magnética con DMAC (12,5 ml), trietilamina (3,0 ml; 3,0 eq.) y el material de partida éster (3,5-bis-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil)-metílico de ácido acético (5,0 g; 1,0 eq.). Se añadió lentamente una solución de 1,3-diamino-2-propanol (0,227 g; 0,35 eq.) en DMAC (0,227 ml) y se agitó la mezcla durante 1 día. Se añadió dietanolamina (1,776 g; 2,35 eq.) y se agitó la mezcla durante 1 día. Se añadió una
15 solución de KOH (2,67 g; 6 eq.) en agua (10 ml) y metanol (5 ml) y se agitó la mezcla durante 1 día. Se diluyó la mezcla con agua (50 ml) y se neutralizó con HCl acuoso al 18,5 %. Se eliminaron las sales y las aminas en exceso mediante tratamiento con los intercambiadores iónico Amberlite200C e IRA67 seguido de filtración. Se eliminaron los disolventes por evaporación hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa.

HPLC/MS (TOF ES⁺, m/e): 1462,5 [M+H]⁺. Masa exacta = 1461,66

20 PMolecular = 1462,09 Fórmula = C₃₁H₃₆I₆N₆O₁₃

Composición = C 25,47 %, H 2,48 %, I 52,08 %, N 5,75 %, O 14,23 %. RMN de ¹H/RMN de ¹³C (DMSO-d₆):

Puente: 8,67 ppm (NH; m, 2H); 3,95 ppm (CH; m, 1H) / 67,4 ppm; 4,95 ppm (OH; m, 1H); 3,36 ppm, 3,23 ppm (CH₂; m, 4H) / 43,7 ppm

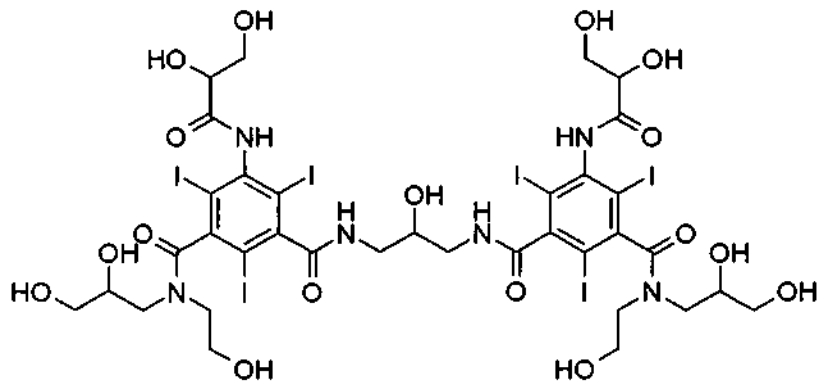
Cadena lateral 1: 9,82 ppm (NH; m, 2H); 4,02 ppm (CH₂; m, 4H) / 61,4 ppm; 5,68 ppm (OH, m, 2H)

25 Cadena lateral 2: 4,80 ppm (OH, m, 4H); 3,55 ppm, 3,19 ppm (NCH₂, m, 8H) / 47,9 ppm, 51,5 ppm; 3,71 ppm, 3,59 ppm (CH₂OH, m, 8H) / 57,5 ppm, 58,8 ppm

Los siguientes ejemplos se prepararon usando protocolos similares:

Ejemplo 3

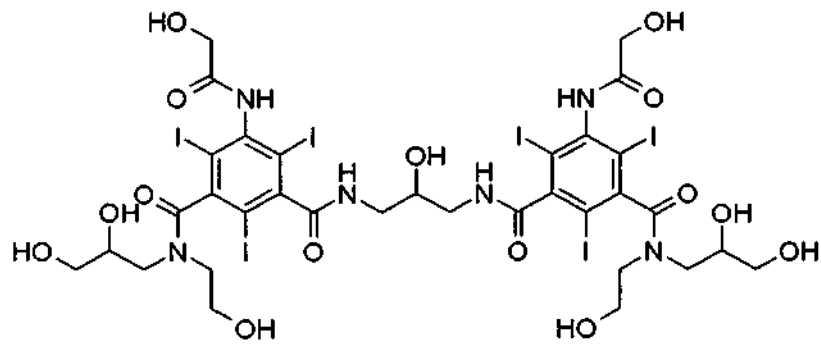
30 **1,3-bis-[2,3-dihidroxi-propionil-amino-5-[(N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(2-hidroxi-etil)aminocarbonil]-2,4,6-triyodo-benzoil-amino]-2-hidroxi-propano**



MS (ES+) hallado 1582,59 [M+H]

Ejemplo 4

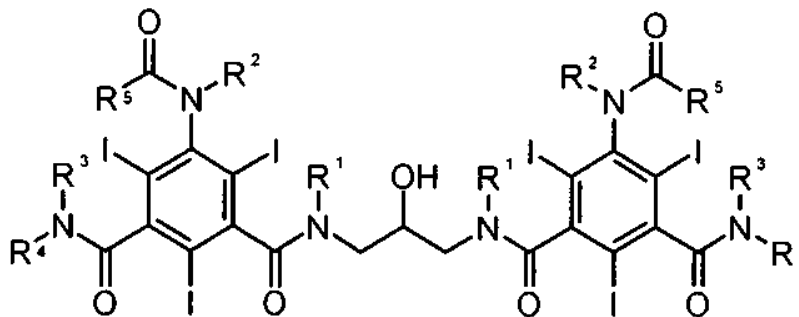
5 **1,3-bis-[2-hidroxiacetilamino-5-((N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(2-hidroxi-etil)aminocarbonil)-2,4,6-triyodo-benzoil-amino]-2-hidroxi-propano**



MS (ES+) hallado 1522,70 [M+H]

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



Fórmula (I)

- 5 y sus sales e isómeros ópticamente activos,
 en la que
 cada R¹ denota un átomo de hidrógeno;
 cada R² denota un átomo de hidrógeno;
 cada R³ y R⁴ son independientemente restos propilo mono- o dihidroxilados o restos hidroxietilo; y
 10 cada R⁵ es independientemente hidroximetilo o un grupo 1,2-hidroxietilo.
2. Compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en el que todos los R³ y R⁴ son iguales y son restos 2,3-dihidroxi-propilo o restos 2-hidroxietilo.
3. Compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que todos los R⁵ son iguales y son restos 1,2-dihidroxietilo o restos hidroximetilo.
- 15 4. Compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes seleccionado del grupo de
 1,3-bis-[2-hidroxiacetilamino-5-[bis(2,3-dihidroxi-propil)aminocarbonil]-2,4,6-triyodobenzoil-amino]-2-hidroxi-propano;
 1,3-bis-[2-hidroxiacetilamino-5-[bis(2-hidroxietil)aminocarbonil]-2,4,6-triyodo-benzoilamino]-2-hidroxipropano;
 1,3-bis-[2,3-dihidroxi-propionilamino-5-[(N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(2-hidroxietil)aminocarbonil]-2,4,6-triyodo-benzoil-amino]-2-hidroxipropano; y
 20 1,3-bis-[2-hidroxiacetilamino-5-[(N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(2-hidroxietil)aminocarbonil]-2,4,6-triyodo-benzoil-amino]-2-hidroxipropano.
5. Un agente de diagnóstico que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 25 6. Una composición de diagnóstico que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores junto con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
7. Una composición de diagnóstico de rayos X que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores junto con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
8. Una gente de diagnóstico o una composición de diagnóstico que contiene un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en exploraciones de contraste de rayos X.
- 30 9. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la fabricación de una composición de diagnóstico para su uso como un agente de contraste de rayos X.