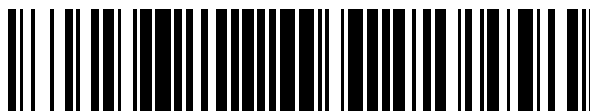


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 975**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08805209 .7**
96 Fecha de presentación: **10.10.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2200655**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2010**

54 Título: **Agentes de contraste**

30 Prioridad:
12.10.2007 NO 20075257
30.11.2007 NO 20076193

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 y
WISTRAND, LARS-GÖRAN

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 389 975 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 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

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.

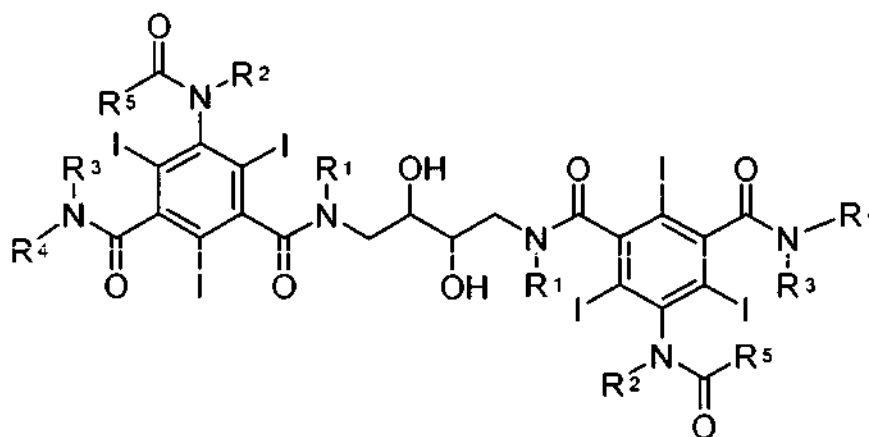
Sumario de la invención

- 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.

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

- 20 cada R^1 independientemente son iguales o diferentes y denotan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_4 lineal o ramificado;
cada R^2 independientemente son iguales o diferentes y denotan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_4 lineal o ramificado;
cada R^3 independientemente son iguales o diferentes y denotan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_4 lineal o ramificado;
25 cada R^4 independientemente son iguales o diferente y denotan restos alquilo de C_1 a C_6 lineales o ramificados sustituidos con hasta 6 grupos -OH; y cada R^5 independientemente son iguales o diferentes y denotan restos alquilo de C_1 a C_6 lineales o ramificados sustituidos con hasta 6 grupos -OH.

- 30 En la fórmula (I) anterior, los grupos R^1 , R^2 y R^3 denotan cada uno preferentemente un átomo de hidrógeno y/o un grupo metilo. Además, cada uno de los grupos R^1 son preferiblemente iguales, cada uno de los grupos R^2 son preferentemente iguales y cada uno de los grupos R^3 también son preferentemente iguales. Lo más preferido, cada uno de los grupos R^1 denota un grupo metilo, cada uno de los grupos R^2 denota preferentemente un átomo de hidrógeno y cada uno de los grupos R^3 denota preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

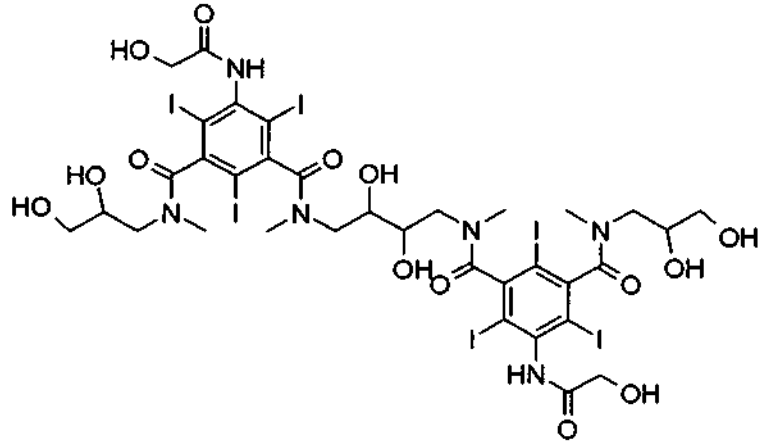
- 35 Preferentemente, los sustituyentes R^4 denotan cada uno un grupo alquilo de cadena lineal de C_1 a C_6 mono-, di- y tri-hidroxilado. Se prefiere más que los grupos alquilo porten un grupo hidroxilo en la posición ω y que la cadena de alquilo no esté sustituida en la posición α . Más preferido, R^4 denota restos propilo mono- o di hidroxilados y/o restos hidroxietilo. Aún más preferido, cada grupo R^4 es también igual y lo más preferentemente denota restos 2,3-dihidroxipropilo.

Preferentemente, el sustituyente R^5 denota un grupo alquilo de cadena lineal de C_1 a C_6 mono-, di- y tri-hidroxilado. Se prefiere más que los grupos alquilo porten un grupo hidroxilo en la posición ω . Más preferido, R^5 son restos di-

hidroxi-etilo y/o hidroximetilo. Aún más preferido, R⁵ son iguales y son restos 1,2-dihidroxietilo o hidroximetilo.

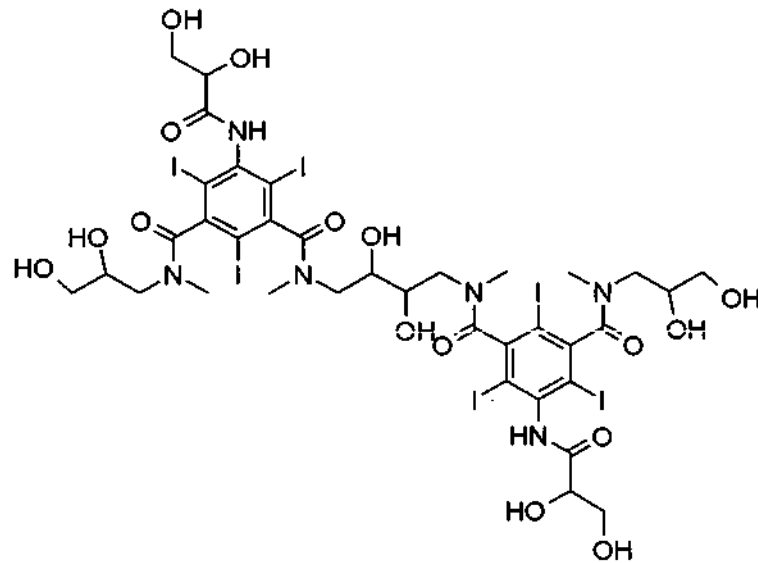
Por tanto, las estructuras preferidas de acuerdo con la invención incluyen los compuestos de fórmula (IIa) a (IIe):

Fórmula (IIa)

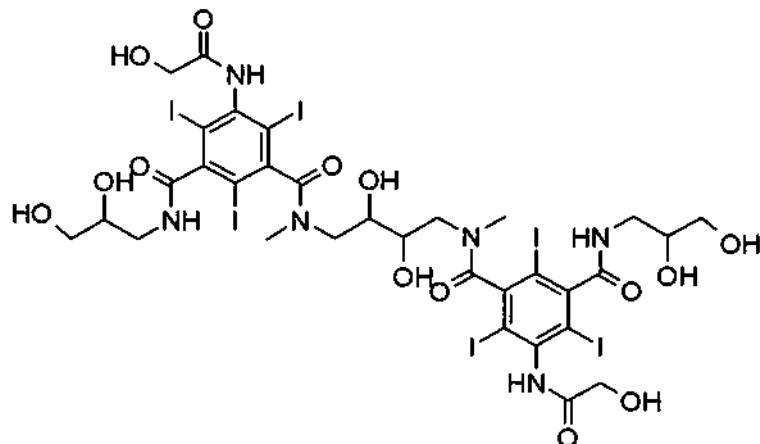


5

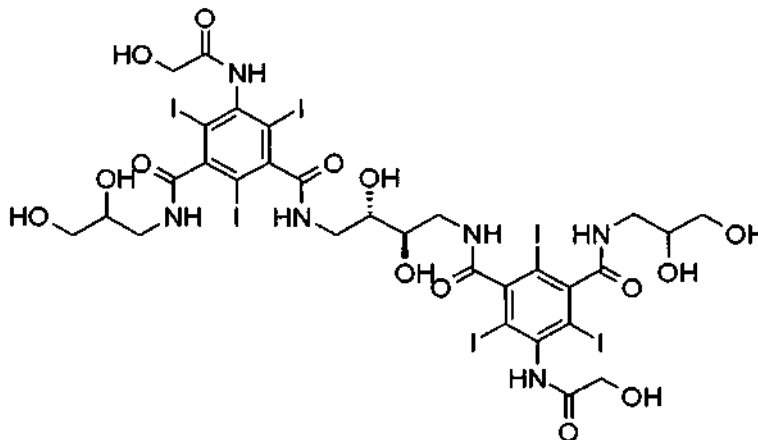
Fórmula (IIb)



Fórmula (IIc)



Fórmula (IId)



- 5 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 hiposmolar 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.
- 10 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.
- 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.
- 15 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.
- 20 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
- 25 la solubilidad del agente potenciador del contraste, p. ej., el compuesto yodado, y los límites tolerables para la viscosidad y osmolalidad.
- 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 osmotóxicos 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40

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.

5 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.

10 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.

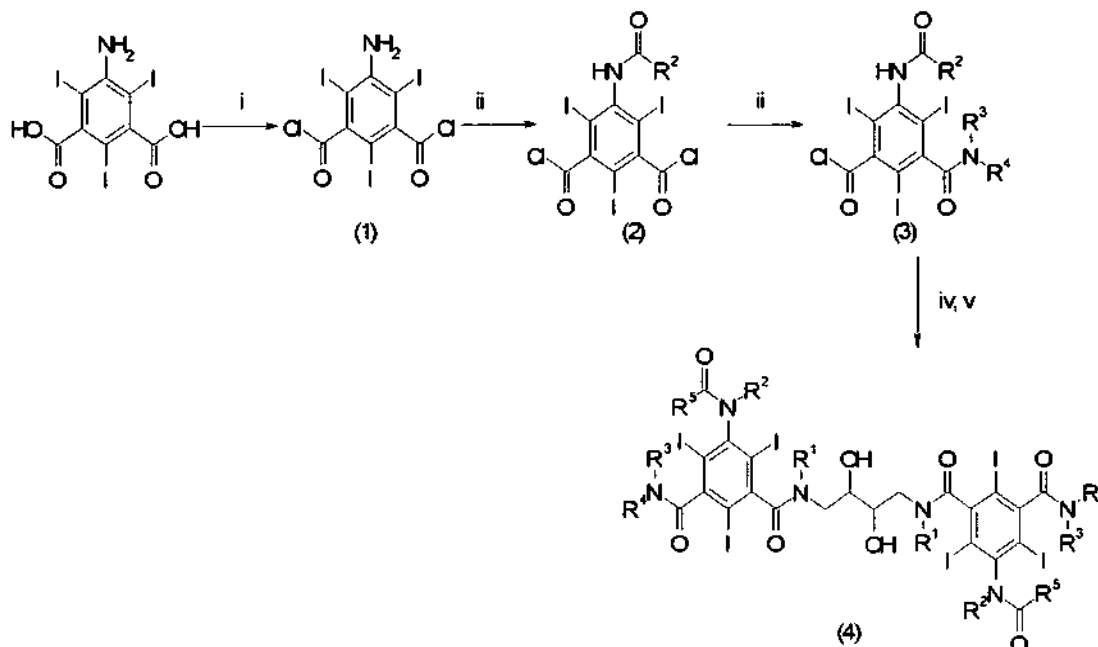
15 Se proporcionan compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de diagnóstico que comprende la administración de compuestos de fórmula (I) al organismo humano o animal, explorar el organismo con un dispositivo de diagnóstico y recopilar datos de la exploración. En dicho procedimiento de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

20 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

25 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.

Pueden sintetizarse compuestos de fórmula (I) de acuerdo con este procedimiento general:



(i) SOCl₂, pyr, DCM, 70°C; (ii) R²COCl, DMAc; (iii) R³NHR⁴, NEt₃, DMAc; (iv) R¹NHCH₂CHOHCHOHCH₂NHR¹, NEt₃, DMAc; (v) NH₃, MeOH

30 Se trata ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico disponible de Aldrich con cloruro de tionilo para formar el dicloruro de 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftaloilo (1) correspondiente. A continuación se hace reaccionar el dicloruro de 5-amino-2,4,6-triyodo-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-triyodo-isoftaloilo con una amina apropiada tal como 3-amino-1,2-propanodiol para formar los derivados de mono-amida (3) deseados.

35 Finalmente, se forma el dímero (4) mediante reacción con una diamina apropiada tal como 1,4-diaminobutan-2,3-diol

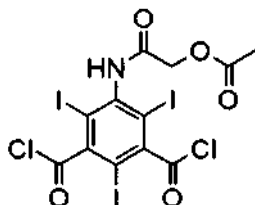
con la monoamida (3) deseada, seguido de hidrólisis de los grupos protectores.

El 1,4-diamino-butano-2,3-diol HCl está comercialmente disponible, p. ej., de Fluka.

Preparación de intermedios:

Preparación A

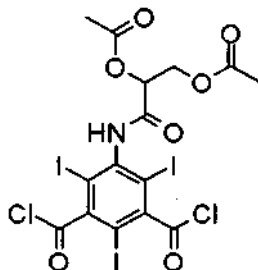
5 Éster (3,5-bis-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil)-metílico de ácido acético



- 10 Se disolvió dicloruro de 5-amino-2,4,6-triyodo-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 a, 1H); 4,71 (s, 2H); 2,11 (s, 3H)

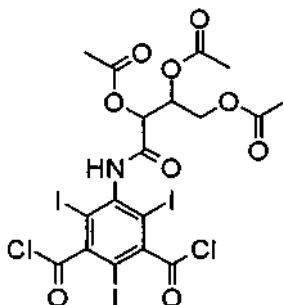
Preparación B

Éster 2-acetoxi-1-(3,5-bis-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil)-etilico de ácido acético



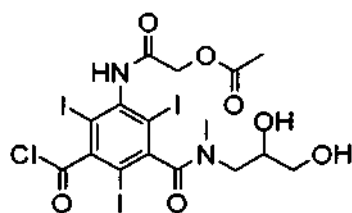
- 15 Se confirmó la estructura por RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 10,45 (s a, 1H); 4,49-4,30 (m, 3H); 2,13 (s, 3H).
Siguiendo este procedimiento pueden prepararse diversos compuestos de la fórmula (2) anterior, incluidos:

Éster 2,3-diacetoxi-1-(3,5-bis-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil)-propílico de ácido acético



Preparación C

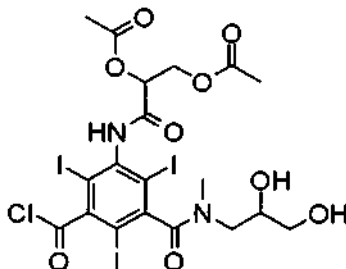
- 20 Éster {3-clorocarbonil-5-[(2,3-dihidroxi-propil)-metil-carbamoil]-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil}-metílico de ácido acético



- 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 3-metilamino-propano-1,2-diol (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. Se confirmó la estructura por RMN de ^1H (DMSO- D_6 , 300 MHz): 10,4 (s a, 1 H); 4,70 (s, 2H); 3,89-3,83 (m, 1 H); 3,75-3,67 (m, 1 H); 3,51-3,42 (m, 2H); 3,25-3,15 (m, 1 H); 2,85 (s, 3H); 2,15 (s, 3H)

Preparación D

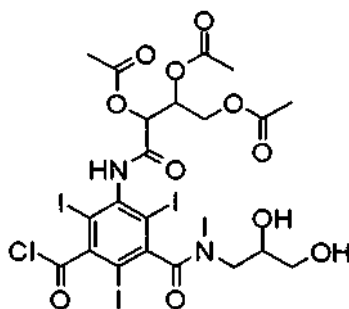
- 10 **Éster 2-acetoxi-1-{3-clorocarbonil-5-[(2,3-dihidroxi-propil)-metilcarbamoil]-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil}-etilico de ácido acético**



Se confirmó la estructura por RMN de ^1H (DMSO- D_6 , 300 MHz): 10,4 (s a, 1H); 4,70-4,65 (m, 3H); 3,89-3,83 (m, 1 H); 3,75-3,67 (m, 1 H); 3,51-3,42 (m, 2H); 3,25-3,15 (m, 1 H); 2,85 (s, 3H); 2,15 (s, 3H).

Preparación E

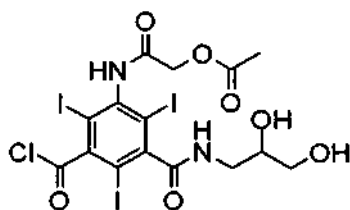
- 15 **Éster 2,3-diacetoxi-1-{3-clorocarbonil-5-[(2,3-dihidroxi-propil)-metilcarbamoil]-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil}-propílico de ácido acético**



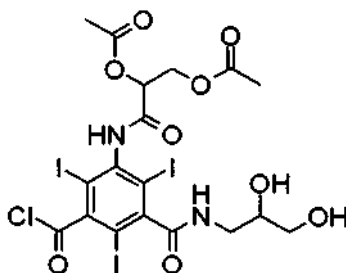
Se confirmó la estructura por RMN y EM.

Siguiendo este procedimiento pueden prepararse diversos compuestos de la fórmula (3) anterior, incluidos:

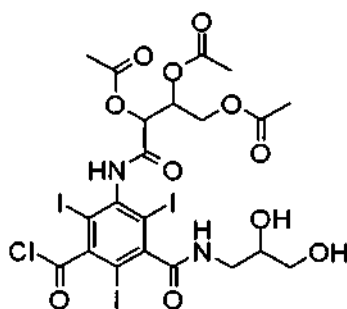
- 20 **Éster [3-clorocarbonil-5-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil]-metílico de ácido acético**



Éster 2-acetoxi-1-[3-clorocarbonil-5-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil]-etílico de ácido acético



5 Éster 2,3-diacetoxi-1-[3-clorocarbonil-5-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil]-propílico de ácido acético

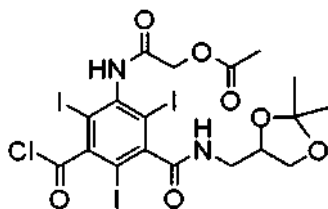


Éster {3-[bis-(2,3-dihidroxi-propil)-carbamoil]-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil}-metílico de ácido acético

Preparación F

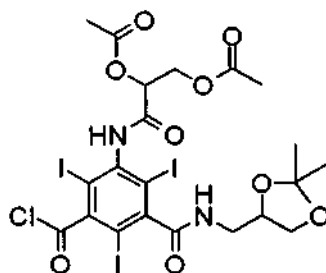
10 se disolvió éster (3,5-bis-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil)-metílico de ácido acético (20 g, 25,5 mmol) en DMA seca (100 ml) y se añadió 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanamina (6,62 ml, 51 mmol). Se agitó la reacción durante 24 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua helada (50 ml x 3) y salmuera. Se recogieron los compuestos orgánicos, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite marrón. Éste se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con petróleo: acetato de etilo para dar éster {3-clorocarbonil-5-[(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-carbamoil]-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil}-metílico de ácido acético (13,85 g, 17,5 mmol) como un sólido rosa. Siguiendo este procedimiento pueden prepararse diversos compuestos de la fórmula (3) anterior, incluidos:

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



20 Se confirmó la estructura por espec. de masas (ESI) m/z: Calculado para C₁₈H₁₈ClN₂O₇ [M+H]⁺ 791,520 hallado 790,84, RMN de ¹H (DMSO; 300 MHz) δ = 10,35-10,15 (m, 1H, NH), 9,03-8,87 (m, 1 H, NH), 4,70 (s, 2H), 4,25(m, 1 H), 4,07 (m, 1 H), 3,79 (m, 1 H), 3,50-3,10 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

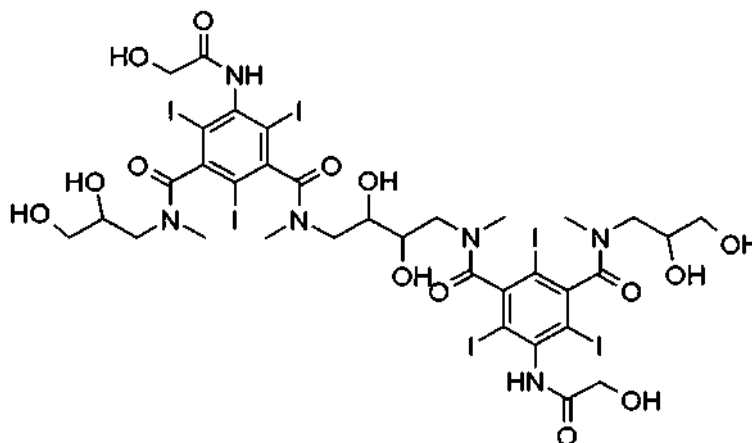
25 Éster 2-acetoxi-1-[3-clorocarbonil-5-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil]-etílico de ácido acético



Se confirmó la estructura por espec. de masas (ESI) m/z: Calculado para $C_{21}H_{22}ClIN_2O_9$ $[M+H]^+$ 863,594 hallado 862,75, RMN de 1H ($CDCl_3$; 300 MHz) δ = 6,39 (s, a, 1H, NH), 5,63 (s, a, 1 H, NH), 4,64 (m, 1 H), 4,50 (m, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 3,78-3,65 (m, 2H), 3,42 (m, 1 H), 2,28 (d, 3H), 2,08 (s, 3H), (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,33 (s, 3H)

5 Ejemplo 1

$N^1, N^{1'}$ -(2,3-dihidroxi-butano-1,4-diil) bis (N^3 -(2,3-dihidroxi-propil)-5-(2-hidroxiacetamido)-2,4,6-triyodo- N^1, N^3 -dimetilsoftalamida)

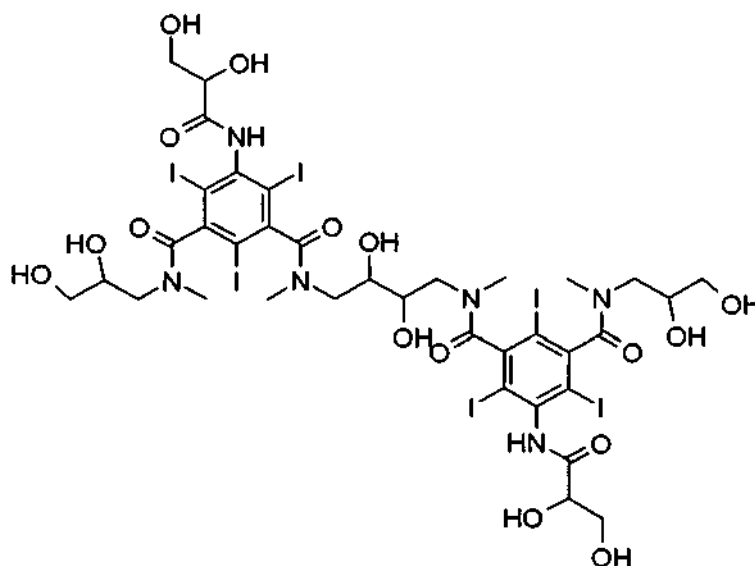


10 Se añadieron 1,4-dimetilamin-2,3-butanodiol (0,5 eq.) y trietilamina (1,2 eq.) a una solución de éster {3-clorocarbonil-5-[(2,3-dihidroxi-propil)-metilcarbamoil]-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil}-metílico de ácido acético (2,5 g, 3,27 mmol) en DMA (5 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente hasta que la reacción deja de avanzar. Se extrajo la mezcla de reacción en acetato de etilo y se lavó con agua para eliminar la DMA. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto deseado, que se usó en la etapa siguiente sin purificación. Se disolvió el material en bruto en la mínima cantidad de metanol y se trató con amoníaco acuoso. Se agitó la reacción a temperatura ambiente y se monitorizó por CL-EM. Posteriormente, se concentró la mezcla de reacción hasta sequedada, se disolvió en la mínima cantidad de agua, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto final deseado. También podría llevarse a cabo la desprotección total sometiendo a reflujo durante 1 hora la mezcla en bruto en HCl acuoso 2 M.

20 Se confirmó la estructura por espec. de masas (ESI) m/z: Calculado para $C_{34}H_{42}I_6N_6O_{14}$ $[M]^+$ 1520,13 hallado 1520,45

Ejemplo 2

$N^1, N^{1'}$ -(2,3-dihidroxi-butano-1,4-diil) bis (5-(2,3-dihidroxi-propanamido)- N^3 -(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo- N^1, N^3 -dimetilsoftalamida)

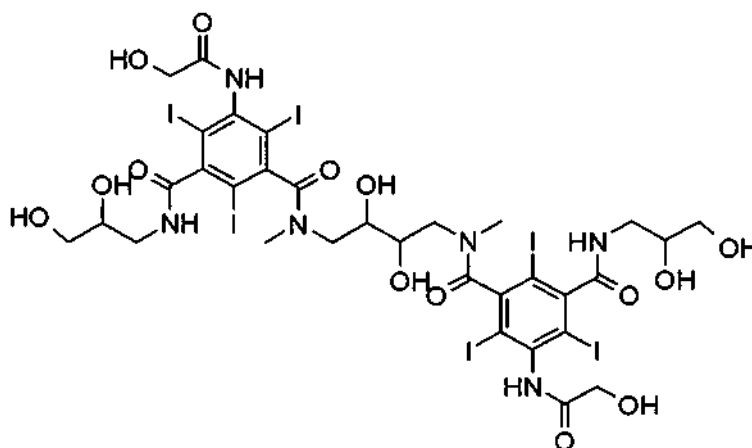


Se añadieron 1,4-dimetilamin-2,3-butanodiol (0,5 eq.) y trietilamina (1,2 eq.) a una solución de éster 2-acetoxi-1-[3-clorocarbonil-5-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil]-etílico de ácido acético (2,5 g, 2,90 mmol) en DMA (5 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente hasta que la reacción deja de avanzar. Se extrajo la mezcla de reacción en acetato de etilo y se lavó con agua para eliminar la DMA. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto deseado, que se usó en la etapa siguiente sin purificación. Se disolvió el material en bruto en la mínima cantidad de metanol y se trató con amoníaco acuoso. Se agitó la reacción a temperatura ambiente y se monitorizó por CL-EM. Posteriormente, se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad, se disolvió en la mínima cantidad de agua, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto final deseado. También podría llevarse a cabo la desprotección total sometiendo a reflujo durante 1 hora la mezcla en bruto en HCl acuoso 2 M.

Se confirmó la estructura por espec. de masas (ESI) m/z : Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{I}_6\text{N}_6\text{O}_{16}$ $[\text{M}]^+$ 1580,23 hallado 1580,66

Ejemplo 3

$\text{N}^1, \text{N}^{1'}$ -(2,3-dihidroxi-butano-1,4-diil) bis (N^3 -(2,3-dihidroxi-propil)-5-(2-hidroxiacetamido)-2,4,6-triyodo- N^1 -metil-isoftalamida)

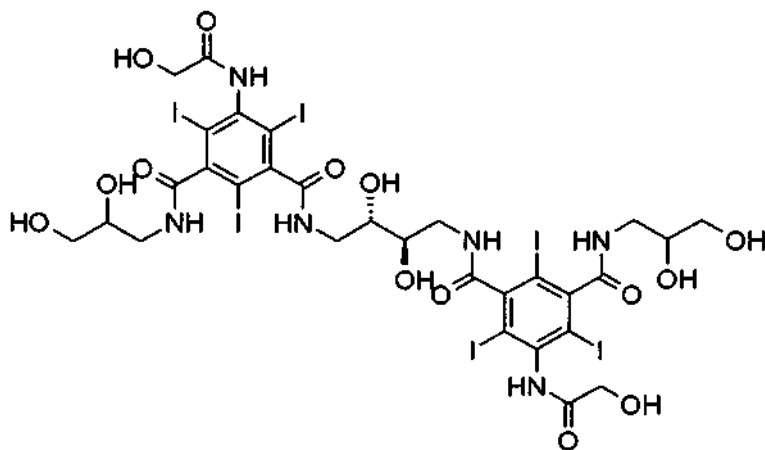


Se añadieron 1,4-dimetilamin-2,3-butanodiol (0,5 eq.) y trietilamina (1,2 eq.) a una solución de éster {3-clorocarbonil-5-[(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)carbamoil]-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil}-etílico de ácido acético (2,5 g, 3,16 mmol) en DMA (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que la reacción deja de avanzar. Se extrajo la mezcla de reacción en acetato de etilo y se lavó con agua para eliminar la DMA. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto deseado, que se usó en la etapa siguiente sin purificación. Se llevó a cabo la desprotección total sometiendo a reflujo durante 1 hora la mezcla en bruto en una mezcla 1:1 de HCl acuoso 2 M y MeOH.

Se confirmó la estructura por espec. de masas (ESI) m/z: Calculado para $C_{32}H_{38}I_6N_6O_{14}$ $[M]^+$ 1492,02 hallado 1492,69

Ejemplo 4

5 **$N^1, N^{1'}$ -((2*R*,3*S*)-2,3-dihidroxi-butano-1,4-diil)bis(N^3 -(2,3-dihidroxi-propil)-5-(2-hidroxiacetamido)-2,4,6-triyodoisofalamida)**

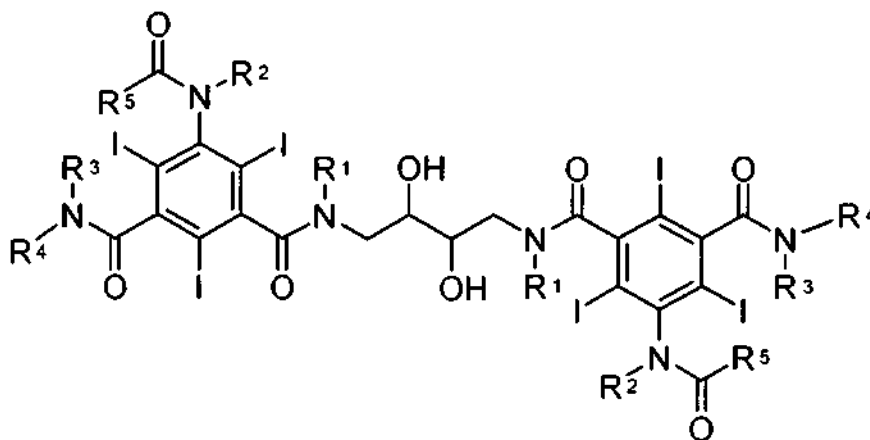


Se preparó el compuesto siguiendo el procedimiento del ejemplo 3.

Se confirmó la estructura por espec. de masas (ESI) m/z: Calculado para $C_{30}H_{34}I_6N_6O_{14}$ $[M]^+$ 1464,03 hallado 1464,65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



Fórmula (I)

- 5 y sus sales e isómeros ópticamente activos, en la que
- cada uno de R^1 , R^2 y R^3 independientemente son iguales o diferentes y denotan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_4 lineal o ramificado;
- cada R^4 independientemente son iguales o diferentes y denotan restos alquilo de C_1 a C_6 lineales o ramificados sustituidos con hasta 6 grupos -OH; y
- 10 cada R^5 independientemente son iguales o diferentes y denotan restos alquilo de C_1 a C_6 lineales o ramificados sustituidos con hasta 6 grupos -OH.
2. Compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que cada R^1 , R^2 y R^3 denota un átomo de hidrógeno y/o un grupo metilo.
- 15 3. Compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o 2 en el que cada R^1 denota un grupo metilo, cada R^2 denota un átomo de hidrógeno y cada R^3 denota un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
4. Compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que cada R^4 denota un grupo alquilo de cadena lineal de C_1 a C_6 mono-, di- y tri-hidroxilado.
5. Compuesto como se reivindica en la reivindicación 4 en el que R^4 porta un grupo hidroxilo en la posición ω y no está sustituido en la posición α .
- 20 6. Compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 5 y 6 en el que todos los R^4 son iguales y son restos 2,3-dihidroxi-propilo.
7. Compuestos como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en los que R^5 denota un grupo alquilo de cadena lineal de C_1 a C_6 mono-, di- y tri-hidroxilado.
8. Compuesto como se reivindica en la reivindicación 7 en el que R^5 son restos propilo di- o tri hidroxilados y/o restos di-hidroxi-etilo.
- 25 9. Compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 7 u 8 en el que cada R^5 son iguales y son restos 1,2-dihidroxi-etilo o hidroximetilo.
10. Compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores seleccionado del grupo de
- 30 N^1,N^1 -(2,3-dihidroxi-butano-1,4-diil) bis (N^3 -(2,3-dihidroxi-propil)-5-(2-hidroxiacetamido)-2,4,6-triyodo- N^1,N^3 -dimetilisoftalamida);
- N^1,N^1 -(2,3-dihidroxi-butano-1,4-diil) bis (5-(2,3-dihidroxi-propanamido)- N^3 -(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo- N^1,N^3 -dimetilisoftalamida);
- N^1,N^1 -(2,3-dihidroxi-butano-1,4-diil)bis(N^3 -(2,3-dihidroxi-propil)-5-(2-hidroxiacetamido)-2,4,6-triyodo- N^1 -metilisoftalamida); y

$N^1, N^1 - ((2R, 3S) - 2, 3 - \text{dihidroxi} \text{butano} - 1, 4 - \text{diil}) \text{bis}(N^3 - (2, 3 - \text{dihidroxi} \text{propil}) - 5 - (2 - \text{hidroxi} \text{acetamido}) - 2, 4, 6 - \text{triyodoisoftalamida})$.

11. 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.
- 5 12. 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.