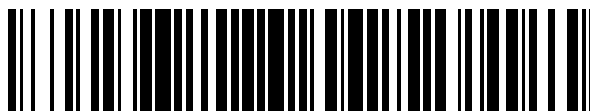


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 494**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07747629 .9**
96 Fecha de presentación: **10.05.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2016046**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2009**

54 Título: **Agentes de contraste**

30 Prioridad:
11.05.2006 NO 20062119

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.11.2012

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

72 Inventor/es:
**WYNN, DUNCAN;
WADSWORTH, HARRY, JOHN y
NEWINGTON, IAN MARTIN**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 390 494 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).

DESCRIPCION

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 dichos compuestos, en los que los compuestos son compuestos que contienen yodo. Más específicamente, los compuestos que contienen yodo son compuestos químicos que contienen un resto central alifático que contienen funciones urea o uretano que permiten la disposición de tres grupos fenilos yodados unidos a las mismas.

10 La invención se refiere igualmente al uso de dichas composiciones de diagnóstico como agentes de contraste en la obtención de imágenes de diagnóstico y, en particular, en la obtención de imágenes por rayos X y a medios de contraste que contienen dichos compuestos.

Descripción de la técnica relacionada

15 Todas las imágenes de diagnóstico se basan en la obtención de diferentes niveles de señales procedentes de diferentes estructuras dentro del cuerpo. Así, por ejemplo, en la obtención de imágenes por rayos X, para que una estructura de cuerpo dada sea visible en la imagen, la atenuación de los rayos X por dicha estructura debe ser diferente de la de los tejidos del entorno. La diferencia en la señal entre la estructura del cuerpo y sus entornos es frecuentemente denominada contraste y se han dedicado muchos esfuerzos en medios para potenciar el contraste en la obtención de imágenes de diagnóstico, puesto que cuanto mayor sea el contraste entre una estructura del cuerpo y sus entornos, mayor será la calidad de las imágenes y mayor su valor en la ejecución física de la diagnosis. Más aún, cuanto mayor sea el contraste, menor serán las estructuras del cuerpo que puedan ser visualizadas mediante procedimientos de obtención de imágenes, es decir, un incremento de contraste puede conducir a un incremento de resolución espacial.

20 La calidad de diagnóstico de las imágenes depende fuertemente del nivel de ruido inherente en el procedimiento de obtención de imágenes, y la relación del nivel de contraste con el nivel de ruido puede, en consecuencia, considerarse que representa un factor de calidad de diagnóstico eficaz para las imágenes de diagnóstico.

25 El logro de una mejora en dicho factor de calidad de diagnóstico ha sido, y sigue siendo aún, un objetivo importante. En técnicas tales como de rayos x, obtención de imágenes por resonancia magnética (IRM) y ultrasonidos, una vía para mejorar el factor de calidad de las imágenes ha sido la de introducir materiales que potencien el contraste formulados como medios de contraste dentro de la región del cuerpo a ser reproducida mediante imágenes.

30 Así, los primeros ejemplos de agentes de contraste para rayos X fueron sales de bario inorgánicas insolubles las cuales potenciaron la atenuación de los rayos X en las zonas del cuerpo dentro del cual estaban distribuidas. Durante los últimos 50 años, el campo de los agentes de contraste para rayos X ha estado dominado por compuestos conteniendo yodo soluble. Los medios de contraste comercialmente disponibles conteniendo agentes de contraste yodados están usualmente clasificados como monómeros iónicos tal como diatrizoato (comercializado, por ejemplo, con el nombre comercial GastrografenTM), dímeros iónicos tal como ioxaglato (comercializado, por ejemplo, con el nombre comercial HexabrixTM), monómeros no iónicos tal como iohexol (comercializado, por ejemplo, con el nombre comercial OmnipaqueTM), iopamidol (comercializado, por ejemplo, con el nombre comercial IsovueTM), iomeprol (comercializado, por ejemplo, con el nombre comercial IomeronTM) y el dímero no iónico iodixanol (comercializado con el nombre comercial VisipaqueTM).

40 Los agentes de contraste para rayos X no iónicos comerciales los más ampliamente usados tales como los mencionados anteriormente, son considerados seguros. Los medios de contraste que contienen agentes de contraste yodados son usados en más de 20 millones exámenes por rayos X anualmente en los Estados Unidos de América y el número de reacciones adversas se considera aceptable. Sin embargo, puesto que un examen por rayos X de contraste potenciado requerirá hasta aproximadamente 200 ml de medios de contraste administrado en una dosis total, existe un estímulo continuo para proporcionar medios de contraste mejorados.

45 La utilidad de los medios de contraste está en gran medida condicionada por sus toxicidades, por sus eficacias en los diagnósticos, por los efectos adversos que puedan tener sobre el sujeto al cual se ha administrado el medio de contraste, y por la facilidad de almacenamiento y facilidad de administración. Puesto que dichos medios son usados convencionalmente para fines de diagnóstico más que para lograr un efecto terapéutico directo, es generalmente deseable el proporcionar medios que tengan un efecto tan pequeño como sea posible sobre los diversos mecanismos biológicos de las células o del cuerpo, ya que esto conducirá a reducir la toxicidad y reducir el efecto clínico adverso. A la toxicidad y los efectos biológicos adversos de un medio de contraste contribuyen los componentes del medio de formulación, por ejemplo, el disolvente o vehículo, así como el propio agente de contraste y sus componentes tales como los iones en los agentes de contraste iónicos e igualmente por sus metabolitos.

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

Las características deseables de un agente de contraste yodado son baja toxicidad del propio compuesto (quimio-toxicidad), baja viscosidad del medio de contraste en el cual se disuelve el compuesto, baja osmolalidad del medio de contraste y un alto contenido en yodo (frecuentemente medido en gramos de yodo por ml del medio de contraste formulado para administración). Igualmente, el agente de contraste yodado debe ser completamente soluble en el medio de formulación, usualmente un medio acuoso, y permanecer en solución durante el almacenamiento.

Las osmolalidades de los productos comerciales, y en particular de los compuestos no iónicos, es aceptable para la mayoría de los medios que contienen dímeros y monómeros no iónicos, aunque existe todavía campo para la mejora. En angiografía coronaria, por ejemplo, la inyección dentro del sistema circulatorio de una dosis de bolo de medio de contraste ha causado severos efectos secundarios. En este procedimiento, el medio de contraste fluye más que la sangre a través del sistema durante un corto periodo de tiempo, y las diferencias en la naturaleza química y fisico-química del medio de contraste y la sangre a la que a esta reemplaza, pueden causar efectos adversos no deseables tales como arritmias, prolongación del QT y reducción en la fuerza de contracción cardíaca. Dichos efectos se observan en particular con los agentes de contraste iónicos, en los cuales los efectos osmotóxicos están asociados con la hipertonicidad del medio de contraste inyectado. Los medios de contraste que son isotónico o ligeramente hipotónicos con los fluidos del cuerpo son particularmente deseables. Los medios de contraste osmolarmente bajos tienen baja toxicidad renal, lo cual es particularmente deseable. La osmolalidad es una función del número de partículas por unidad de volumen del medio de contraste formulado.

Para mantener el volumen de inyección del medio de contraste tan bajo como sea posible, es altamente deseable el formular los medios de contraste con alta concentración de yodo/ml, y además mantener la osmolalidad del medio a un bajo nivel, preferiblemente por debajo o cerca de la isotonicidad. El desarrollo de agentes de contraste monómeros no iónicos y, en particular dímeros bis(triyodofenilo) no iónicos tal como iodixanol (Patente EP 108638), ha proporcionado medios de contraste con osmototoxicidad reducida que permite lograr la concentración de yodo eficaz para el contraste con solución hipotónica, e incluso ha permitido la corrección del desequilibrio iónico mediante la inclusión de iones de plasma al mismo tiempo que se mantiene al medio de contraste Visipaque™ a la osmolalidad deseada (Patentes WO 90/01194 y WO 91/13636).

Los medios de contraste para rayos X a la concentración alta de yodo comercial tienen una viscosidad relativamente alta, que varía desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 60 mPas a la temperatura ambiente. Generalmente, los medios de contraste en los que el agente de potenciación del contraste es un dímero, tienen una viscosidad más alta que la de los medios de contraste correspondientes en los cuales el agente de potenciación del contraste es el monómero que corresponde al dímero. Dichas altas viscosidades pueden plantear problemas a los administradores del medio de contraste, requiriendo agujas de agujero relativamente grande o aplicación de alta presión, y son particularmente pronunciados en radiografía pediátrica y en técnicas radiográficas que requieren una rápida administración del bolo, por ejemplo, en angiografía.

Se han propuesto agentes de contraste para rayos X de alto peso molecular, por ejemplo, polímeros con grupos fenilo triyodados substituidos injertados sobre el polímero, véanse los Documentos EP 354836, EP 436316 y EE.UU. 5019370. Además, los Documentos WO 95/01966, EP 782563 y el Documento de EE.UU. 5817873 divulgan compuestos que tienen, por ejemplo, 3 y 4 grupos fenilo triyodados substituidos dispuestos linealmente o alrededor de un núcleo central. Sin embargo, ninguno de estos compuestos propuestos se encuentran en el mercado.

Por tanto, existe aún un deseo de desarrollar agentes de contraste que solucionen uno o más de los problemas expuestos anteriormente. De manera ideal, dichos agentes deberían tener propiedades mejoradas sobre los compuestos que contienen yodo soluble del mercado en una o más de las siguientes propiedades: toxicidad renal, osmolalidad, viscosidad, solubilidad, volúmenes de inyección/concentración de yodo y atenuación/dosis de radiación.

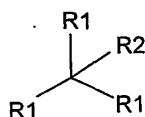
Sumario de la invención

La presente invención proporciona medios de contraste que tienen propiedades mejoradas sobre los medios conocidos con respecto a, al menos, uno de los criterios siguientes: osmolalidad (y, por tanto, toxicidad renal), viscosidad, concentración de yodo y solubilidad. Los medios de contraste comprenden compuestos que potencian los contrastes que contienen yodo, en los que los compuestos que contienen yodo son compuestos químicos que contienen un resto alifático central, que permite la disposición de tres grupos fenilo yodados unidos al mismo a través de grupos ligadores que contienen funciones urea. Los compuestos que potencian los contrastes que contienen yodo pueden sintetizarse 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 para rayos X, su formulación y producción se especifican en las reivindicaciones adjuntas y en la memoria descriptiva de la presente invención a continuación.

Los compuestos que potencian los contrastes son compuestos químicos de fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que:

cada uno de R^1 independientemente es el mismo o diferente y representa un resto $-(CX_2)_n-R^3-R$;

- 5 R^2 representa hidrógeno y alquilo de C_1-C_4 en el que el grupo alquilo puede estar substituido por grupos hidroxilo o interrumpido por un átomo de oxígeno;

cada uno de R^3 independientemente es el mismo o diferente y representa un resto de fórmula $-Z-CY-NR^5$, en la que R^5 tiene el mismo significado de R^2 ;

Y representa oxígeno y azufre;

- 10 X representa hidrógeno o hidroxilo;

Z representa oxígeno o un grupo NH;

n es un número entero de 1 a 4; y

- 15 cada uno de R independientemente es el mismo o diferente y representa un grupo fenilo triyodado, preferiblemente un grupo fenilo 2,4,6-triyodado substituido además por dos grupos R^4 en los que cada R^4 son el mismo o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un resto hidrófilo no iónico, siempre y cuando que al menos un grupo R^4 en el compuesto de fórmula (I) sea un resto hidrófilo;

y sales o isómeros ópticamente activos de los mismos.

- 20 Los substituyentes R^1 anteriores son el mismo o diferentes. Preferiblemente, X representa un átomo de hidrógeno y cada R^1 , en ese caso, representa el resto $-(CX_2)_n-R^3-R$. Además, se prefiere que cada uno de los grupos R^3 sean el mismo y representen el resto de fórmula $-NH-CO-NR^5$, en la que R^5 tiene el significado de R^2 . Los restos R^1 serán, en ese caso, de la fórmula $-(CH_2)_n-NH-CO-NR^5-R$. Incluso más preferiblemente, R^5 representa hidrógeno o metilo y, en consecuencia, R^3 representa los restos urea $-NH-CO-NH-R$ o $-NH-CO-N(CH_3)-$ que unen el grupo R al resto alquilo central. Por ello, en un aspecto particularmente preferido de la invención, n representa el número entero 1 ó 2, y los grupos R^1 son de las fórmulas $-(CH_2)_{1,2}-NH-CO-NH-R$ o $-(CH_2)_{1,2}-NH-CO-N(CH_3)-R$. Son igualmente preferidas las funciones uretano de la fórmula $-(CH_2)_{1,2}-O-CO-NH-R$.

- 25 Se prefiere además que el substituyente R^2 del compuesto de fórmula (I) represente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Cada grupo R yodado debería ser el mismo o diferente y, preferiblemente, representa un grupo fenilo 2,4,6-triyodado, substituido además por dos grupos R^4 en las posiciones 3 y 5 remanentes en el resto fenilo.

- 30 Los restos hidrófilos iónicos pueden ser de cualquiera de los grupos no ionizantes convencionalmente usados para potenciar la solubilidad en agua. En consecuencia, los substituyentes R^4 pueden ser el mismo o diferentes y deberían preferiblemente todos ellos representar un resto hidrófilo no iónico que comprende restos ésteres, amidas y amina, los cuales opcionalmente están además substituidos por una cadena recta o una cadena ramificada de grupos alquilo de C_{1-10} , preferiblemente grupos alquilo de C_{1-5} , y opcionalmente adicionalmente con uno o más restos CH_2 o CH reemplazados por átomos de oxígeno o nitrógeno. Igualmente, los substituyentes R^4 pueden contener además uno o más grupos seleccionados entre oxo, hidroxilo, amino o derivado carboxilo, y átomos de azufre y fósforo oxo-substituidos. Cada uno de los grupos alquilo rectos o ramificados contienen, preferiblemente, 1 a 6 grupos hidroxilo y, más preferiblemente, 1 a 3 grupos hidroxilo. Por ello, en un aspecto preferido adicional, los substituyentes R^4 son el mismo o diferentes y son polihidroalquilo de C_{1-5} , hidroxialcoialquilo con 1 a 5 átomos de carbono e hidroxipolialcoialquilo con 1 a 5 átomos de carbono, y están unidos al grupo fenilo yodado a través de una unión amida.

Los grupos R^4 de las fórmulas listadas a continuación son particularmente preferidas:

-CONH-CH₂-CH₂OH

-CONH-CH₂-CHOH-CH₂OH

- 45 -CON(CH₃)CH₂-CHOH-CH₂OH

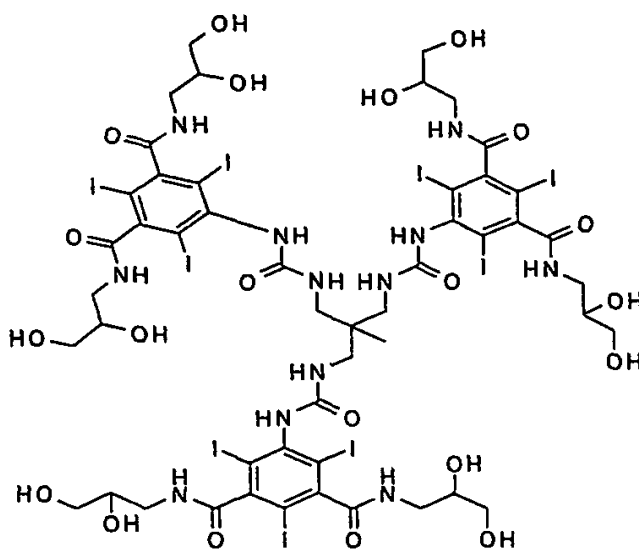
-CONH-CH-(CH₂OH)₂

- CON-(CH₂-CH₂OH)₂
- CON-(CH₂-CH₂OH-CH₂OH)₂
- CONH₂
- CONHCH₃
- 5 -NHCOCH₂OH
- N(COCH₃)H
- N(COCH₃)alquilo de C₁₋₃
- N(COCH₃)-mono, bis o tris-hidroalquilo de C₁₋₄
- N(COCH₂OH)-hidrógeno, mono, bis o tris-hidroalquilo de C₁₋₄
- 10 -N(CO-CHOH-CH₂OH)-hidrógeno, mono, bis o tris-hidroalquilo de C₁₋₄
- N(CO-CHOH-CHOH-CH₂OH)-hidrógeno, mono, bis o tris-hidroalquilo de C₁₋₄
- N(COCH₂OH)₂
- CON(CH₂-CHOH-CH₂OH) (CH₂-CH₂OH)
- CONH-C(CH₂OH)₃ y
- 15 -CONH-CH(CH₂OH) (CHOH-CH₂OH)
- morfolino-4-carbonilo.

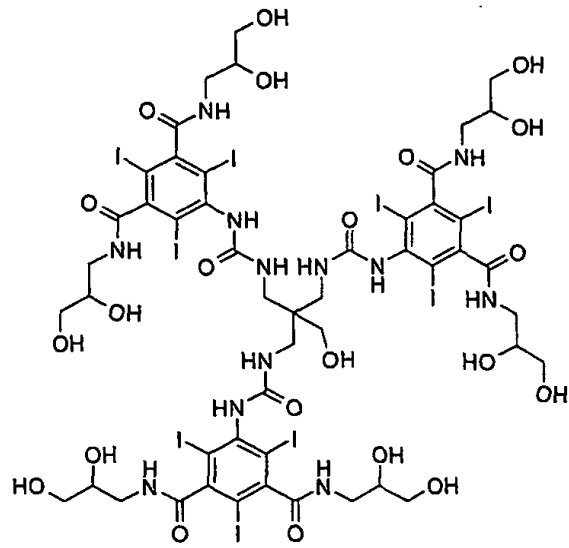
Aún más preferiblemente, los grupos R⁴ serán iguales o diferentes y representan uno o más de los restos de las fórmulas -CON(CH₃)CH₂-CHOH-CH₂OH, -CONH-CH₂-CHOH-CH₂OH, -CONH-CH-(CH₂OH)₂, -CON-(CH₂-CH₂OH)₂, -CON-(CH₂-CH₂OH-CH₂OH)₂, -CONH-CH₂-CHOH-CH₂OH, -NHCOCH₂OH y -N(COCH₂OH) -mono, bis o tris-hidroalquilo de C₁₋₄, e incluso más preferiblemente todos los grupos R⁴ son iguales y representan uno de estos restos.

Lo más preferido, todos los sustituyentes R¹ en la fórmula (I) son iguales.

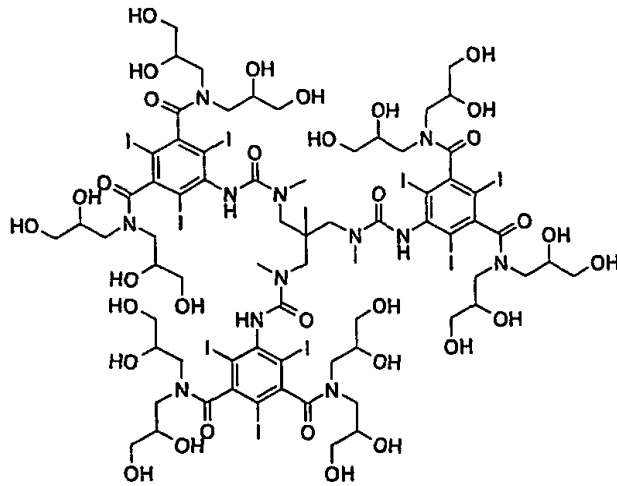
En los ejemplos particularmente preferidos, las estructuras preferidas de acuerdo con la invención incluyen el compuesto de fórmula (IIa) a (IIg) a continuación. En la fórmula (IIa) el grupo C(R¹)₃R² central de fórmula (I), en la que R¹ representa el resto (CX₂)_nR³ - es un resto 2-ureametil-2-metilpropano-1,3-urea y los grupos R son el mismo y son restos 2,4,6-triyodo-3,5-(2,3-dihidroxiopropilcarbamido)fenilo.



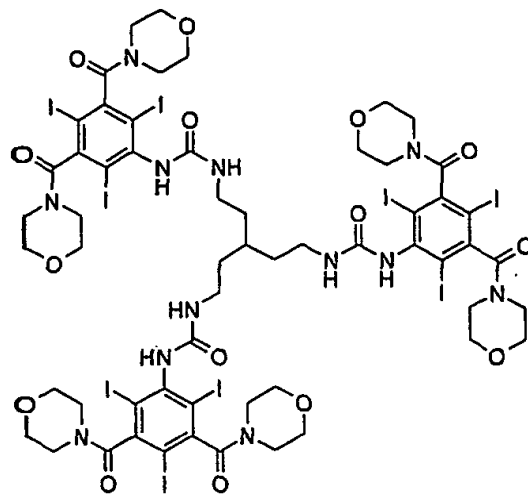
Fórmula (IIa)



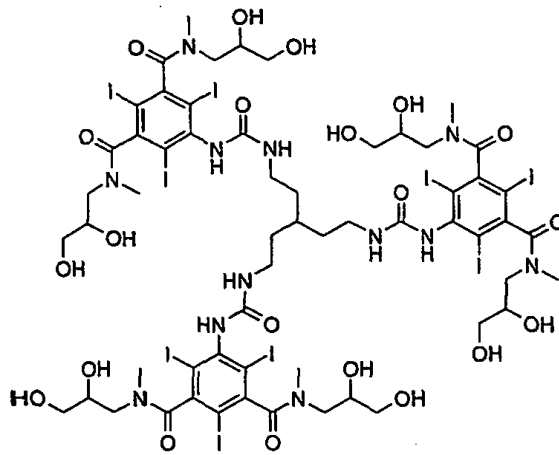
Fórmula (IIb)



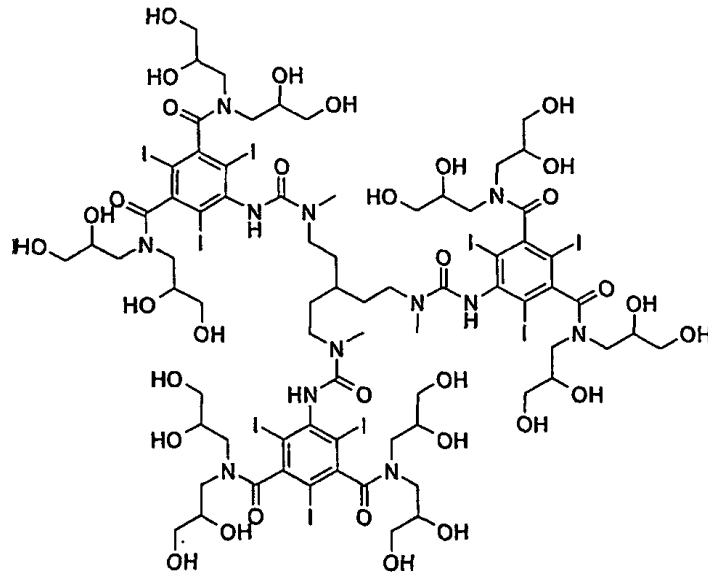
Fórmula (IIc)



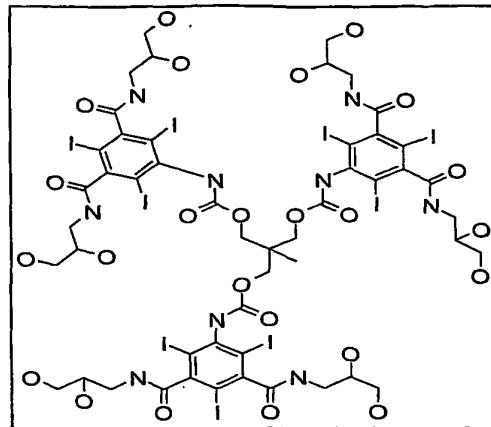
Fórmula (IId)



Fórmula (Ile)



Fórmula (IIe)



Fórmula (IIg)

5

10

Los compuestos de fórmula (I) alcanzarán una forma de estrella con los sustituyentes fenilo yodados relativamente voluminosos llenando el área entre los tres brazos de la estrella. En consecuencia, la molécula adoptará una forma relativamente redonda o globular. Las moléculas globulares tendrán usualmente solubilidad potenciada en comparación con moléculas similares con una estructura más plana.

- A una concentración de yodo de 320 mg/ml, que es una concentración común para los medios de contraste yodados comercialmente disponibles, la concentración del compuesto de fórmula (I) será aproximadamente 0,28 M (molar). Igualmente, el medio de contraste será hipoosmolar a esta concentración de yodo, y esto es una propiedad ventajosa con respecto a la nefrotoxicidad del medio de contraste. Es posible también agregar electrolitos al medio de contraste para reducir los efectos cardiovasculares, tal como se explica en las Patentes WO 90/01194 y WO 91/13636.
- Los compuestos de fórmula (I) comprenden igualmente isómeros ópticamente activos. Se incluyen tanto los productos enantioméricamente puros como mezclas de isómeros ópticos.
- Los compuestos de la invención pueden usarse como agentes de contraste y pueden ser formulados con vehículos y excipientes convencionales para producir medios de contraste de diagnóstico.
- Así, visto de un aspecto adicional, la invención proporciona una composición de diagnóstico que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente, conjuntamente con al menos un vehículo o excipiente tolerable fisiológicamente, por ejemplo, en solución acuosa para inyección, opcionalmente conjuntamente con iones de plasma agregados u oxígeno disuelto.
- La composición del agente de contraste de la invención puede presentarse en una concentración lista para usar o puede estar en una forma concentrada para dilución antes de administración. Generalmente, las composiciones en una concentración lista para usar tendrán concentraciones de yodo de al menos 100 mg/ml, preferiblemente al menos 150 mg/ml, siendo preferidas con concentraciones de al menos 300 mg/ml, por ejemplo, 320 mg/ml. Cuanto mayor sea la concentración de yodo, mayor es el valor de diagnóstico en la forma de atenuación de rayos X de los medios de contraste. Sin embargo, cuando mayor sea la concentración de yodo, mayor es la viscosidad y la osmolalidad de la composición. Normalmente, la concentración de yodo máxima para un medio de contraste dado estará determinada por la solubilidad del agente que potencia el contraste, por ejemplo, el compuesto yodado y los límites tolerables para la viscosidad y osmolalidad.
- Para medios de contraste que son administrados mediante inyección o infusión, el límite superior deseado para la viscosidad de las soluciones a temperatura ambiente (20°C) es aproximadamente de 30 mPas, sin embargo, pueden tolerarse viscosidades de hasta 50 y 60 mPas e incluso de más de 60 mPas. Para medios de contraste administrados mediante inyección de bolo, por ejemplo, en procedimientos angiográficos, deben ser considerados los efectos osmotóxicos y, preferiblemente, la osmolalidad debería estar por debajo de 1 Osm/kg de H₂O, preferiblemente por debajo de 850 mOsm/kg de H₂O, y más preferiblemente aproximadamente de 300 mOsm/kg de H₂O.
- Con los compuestos de la invención, dichos objetivos de viscosidad, osmolalidad y concentraciones de yodo pueden cumplirse. Realmente, las concentraciones de yodo eficaces pueden alcanzarse con soluciones hipotónicas. De acuerdo con ello, puede ser deseable conformar la tonicidad de la solución mediante la adición de cationes de plasma con el fin de reducir la contribución a la toxicidad que se obtiene a partir de los efectos incontrolados subsiguientes a la inyección del bolo. De manera deseable, dichos cationes se incluirán dentro de los intervalos sugeridos en las Patentes WO 90/01194 y WO 91/13636.
- En particular, la adición de iones de sodio y calcio para proporcionar un medio de contraste isotónico con la sangre para todas las concentraciones de yodo es deseable y obtenible. Los cationes de plasma pueden proporcionarse en la forma de sales con contraiones tolerables fisiológicamente, por ejemplo, cloruro, sulfato, fosfato, bicarbonato, etc., usándose preferiblemente con aniones de plasma.
- Los compuestos de la fórmula general (I) pueden sintetizarse mediante procedimientos multietapa a partir de materiales de partida que son o bien conocidos a partir del estado de la técnica o bien se encuentran comercialmente disponibles. Los grupos fenilo tri-yodados R y los precursores de los mismos se encuentran comercialmente disponibles o pueden producirse siguiendo procedimientos descritos o referenciados, por ejemplo, en las Patentes WO 95/35122 y WO 98/52911. El ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico, por ejemplo, se encuentra disponible, por ejemplo, de Aldrich y la 5-amino-2,4,6-triyodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)isofalamida se encuentra comercialmente disponible, por ejemplo, de Fuji Chemical Industries, Ltd. Igualmente, se encuentran disponibles alquilaminas o pueden sintetizarse fácilmente a partir de materiales de partida disponibles.
- Para sintetizar compuestos de fórmula (I), los grupos R⁴ o precursores de los mismos representados como R⁴ sobre el grupo R están protegidos y se forma un sustituyente reactivo que se hace reaccionar con una alquiltriamina. De manera adecuada, la funcionalidad reactiva sobre el grupo R puede ser un grupo que contenga una función cloruro ácida. Los grupos precursores R⁴ pueden desprotegerse y/o complementarse después de formar el producto trímero. El procedimiento se explica detalladamente a continuación e implica las etapas siguientes:
- 1) El isocianato se forma mediante la reacción de anilina con fosgeno.
 - 2) El compuesto procedente de 1) se disuelve en diclorometano (o en cualquier otro disolvente adecuado) y se agrega a este una amina a temperatura ambiente para formar un enlace urea.
 - 3) El compuesto procedente de 2) se hidroliza para proporcionar el producto final.

Más específicamente, los compuestos de fórmula (I) en los que R representa un resto 2,4,6-triyodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)isofaltamida, pueden prepararse mediante las etapas siguientes:

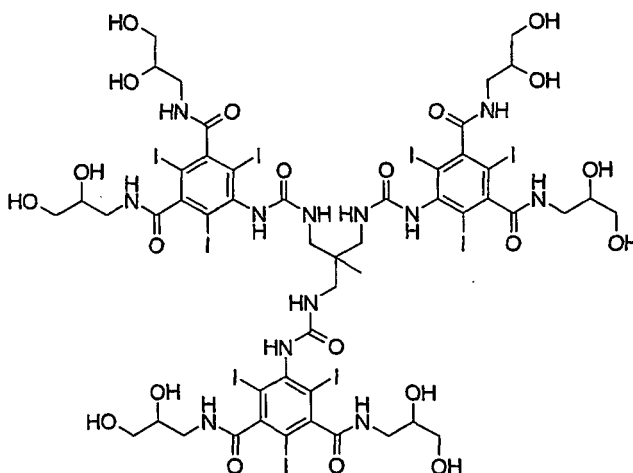
Se agregó 5-amino-2,4,6-triyodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)isofaltamida (15 g, 17 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) a aproximadamente 11 equivalentes de una solución de fosgeno al 20% en tolueno (100 ml, 200 mmol) a temperatura ambiente.

La solución se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 15 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró a presión reducida, proporcionando un sólido semi-cristalino de color blanquecino. Se agregó dioxano (50 ml x 2) y se eliminó lentamente a presión reducida, proporcionando un sólido semi-cristalino, de color blanquecino, el cual se introdujo en una línea de vacío para eliminar todo el disolvente residual. La RMN-¹H y -¹³C confirmó que se había formado el isocianato. El isocianato recién formado se disolvió en diclorometano y se trató con una triamina (aproximadamente 0,3 equivalentes) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas. La tris-urea deseada puede aislarse mediante cromatografía de columna de gel de sílice.

A continuación, la invención se ilustrará adicionalmente con un ejemplo no limitante.

Ejemplo 1

N,N'-bis-(2,3-dihidroxiopropil)-5-[3-(3-{3-[N,N'-bis-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodofenil]ureido}-2-{3-[N,N'-bis-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodofenil]ureidometil}-2-metilpropil)ureido]-2,4,6-triyodoisofaltamida



a) Preparación de 2-acetoxi-3-[3-(2,3-diacetoxipropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-5-isocianatobenzoilamino]propil-1-éster del ácido acético

A una solución de 2-acetoxi-3-[3-amino-5-(2,3-diacetoxipropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-5-isocianatobenzoilamino]propil-1-éster del ácido acético (4 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), se agregaron ~11 equivalentes de fosgeno al 20% en tolueno (44 ml) a temperatura ambiente. El matraz se selló y se calentó a 60°C durante 15 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró a presión reducida, proporcionando un sólido de color blanquecino. Se agregó dioxano (50 ml x 2) y se eliminó lentamente a presión reducida, proporcionando un sólido de color blanquecino, el cual se introdujo en una línea de vacío para eliminar todo el disolvente residual. El material se usó sin purificación adicional.

RMN-¹H (CDCl₃): 7,43 (m, ancho, 2H), 5,28 (s, ancho, 2H), 4,50-4,38 (m, ancho, 2H), 4,30-4,19 (m, ancho, 2H), 3,82-3,48 (m, muy ancho, 4H), 2,05 (s, 12H).

RMN-¹³C (CDCl₃): 170,7, 170,3, 169,7, 149,8, 123,7, 92,2, 70,0, 63,3, 39,9, 21,3, 20,7.

b) Preparación de tris-urea a partir de 2-acetoxi-3-[3-(2,3-diacetoxipropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-5-isocianatobenzoilamino]propil-1-éster del ácido acético

A una solución de 2-acetoxi-3-[3-(2,3-diacetoxipropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-5-isocianatobenzoilamino]propil-1-éster del ácido acético (4 g, 4,4x10⁻³ mol) en DCM (80 ml), se agregó 2-aminometil-2-metilpropano-1,3-diamina (170 mg, 1,4x10⁻³ mol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 18 horas, la mezcla se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, proporcionando un sólido cristalino de color blanco (1 g, 25%).

MS (ES⁺, m/z): 1406 ([M+2H]²⁺, 100%).

c) N,N'-bis-(2,3-dihidroxiopropil)-5-[3-(3-[3-[N,N'-bis-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodofenil]ureido)-2-[3-[N,N'-bis-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodofenil]ureidometil]-2-metilpropil]ureido]-2,4,6-triyodoisofalamida

5 A una solución de la urea formada a partir del 2-acetoxi-3-[3-(2,3-diacetoxipropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-5-isocianatobenzoil-amino]propil-1-éster del ácido acético (1 g, $3,5 \times 10^{-4}$ mol) en metanol (5 ml), se agregó metóxido sódico (10 mg, $1,85 \times 10^{-4}$ mol) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 horas y se formó un precipitado de color blanco. Este recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó a presión reducida. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC. El rendimiento antes de la HPLC fue cuantitativo.

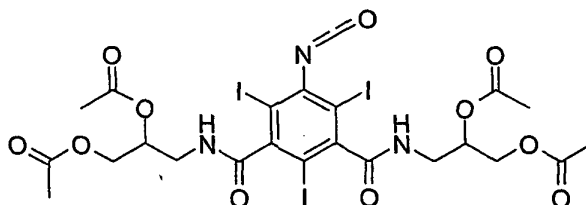
RMN- ^{13}C (MDMSO- d_6): 170,1, 155,8, 150,1, 144,1, 101,4, 100,9, 89,6, 70,5, 64,6, 43,1, 42,2, 19,3.

MS (ES $^+$, m/z): 2311 ([M+H] $^+$, 40%), 1156 ([M+2H] $^{2+}$, 100%).

10 **Ejemplo 2**

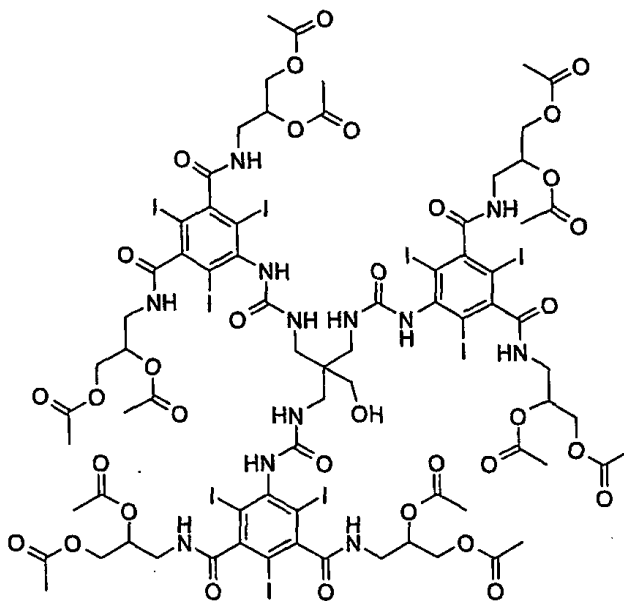
N,N'-bis-(2,3-dihidroxiopropil)-5-(3-(3-(3-[3,5-bis-(2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]ureido)-2-hidroximetil-2-[3,5-bis-(2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]ureido)metil]propil]ureido)-2,4,6-triyodoisofalamida

a) 1-acetoximetil-2-[3-(2,3-diacetoxipropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-5-isocianatobenzoilamino]etil éster del ácido acético



15 A una solución de 1-acetoximetil-2-[3-amino-5-(2,3-diacetoxipropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-5-isocianatobenzoil-amino]etil éster del ácido acético (4 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), se agregaron ~11 equivalentes de solución de fosgeno al 20% en tolueno (44 ml) a temperatura ambiente. El matraz se selló y la solución se calentó a 60°C durante 15 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró a presión reducida, proporcionando un sólido semi-cristalino, de color blanquecino. Se agregó dioxano (50 ml x 2) y se eliminó lentamente a presión reducida, proporcionando un sólido semi-cristalino de color blanquecino. El material se usó sin purificación adicional.

25 b) 2-acetoxi-3-[3-(3-(3-[3,5-bis-(2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]ureido)-2-hidroximetil-2-[3-(3,5-bis-(2,3-diacetoxipropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]ureido)metil]propil]ureido)-5-(2,3-diacetoxipropilcarbamoil)-2,4,6-triyodobenzoilamino]propil éster del ácido acético

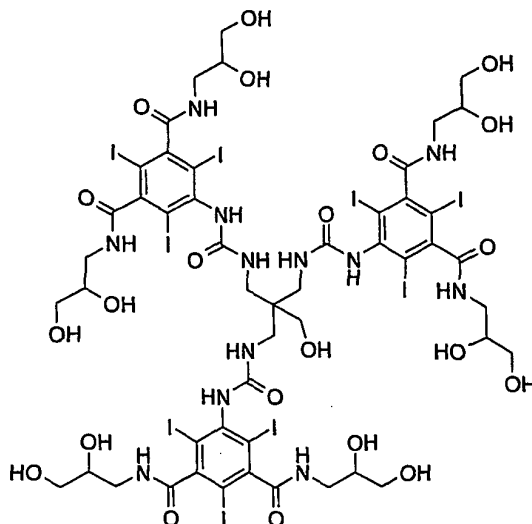


A una solución de 1-acetoximetil-2-[3-(2,3-diacetoxipropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-5-isocianatobenzoilamino]etil éster del ácido acético (5 g, 5,6 mmol) en DCM, se agregó 3-amino-2,2-bisaminometilpropan-1-ol (240 mg, 1,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó

mediante columna de gel de sílice, eluyéndose con MeOH y DCM. Las fracciones relevantes se concentraron y analizaron mediante LCMS.

MS (ES⁺) m/2): 1416,04 ([M/2 + H].

5 c) N,N'-bis-(2,3-dihidroxiopropil)-5-(3-{3-{3-{3,5-bis-(2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]ureido}-2-hidroxi-metil-2-[3,5-bis-(2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]ureido)metil]propil]ureido)-2,4,6-triyodoisoftalamida



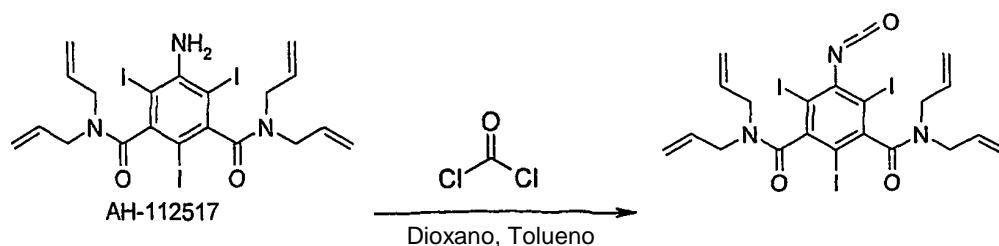
10 A una solución de 2-acetoxi-3-[3-(3-{3-{3,5-bis-(2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]ureido)-2-hidroxi-metil-2-[3,5-bis-(2,3-diacetoxipropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]ureido)metil]propil]ureido)-5-(2,3-diacetoxipropilcarbamoil)-2,4,6-triyodobenzoilamino]propil éster del ácido acético (300 mg) en metanol, se agregó metóxido sódico (5 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante dos horas. A la solución metanólica se agregó agua (10 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa.

MS (ES⁺), m/2): 1164,02 [M/2 + H].

Ejemplo 3

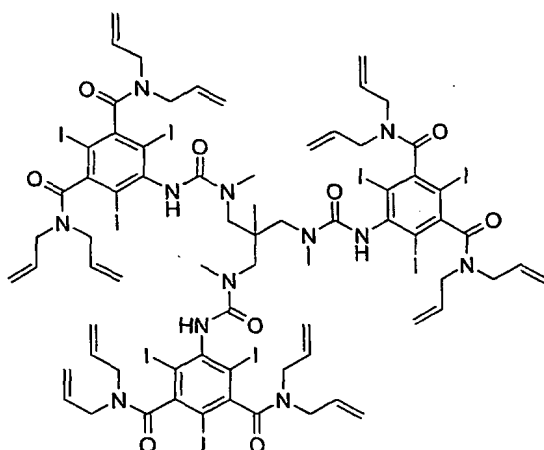
Tris(N,N,N',N'-tetraalil-5-(3,3-dimetilureido)-2,4,6-triyodoisoftalamida)etano

15 a) N,N,N,N'-tetraalil-2,4,6-triyodo-5-isocianatoisoftalamida



20 A una solución de N,N,N,N'-tetraalil-5-amino-2,4,6-triyodoisoftalamida (5 g, 7 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se agregaron ~11 equivalentes de solución de fosgeno al 20% en tolueno (35 ml, 70 mmol) a temperatura ambiente. El matraz se selló y la solución se calentó a 60°C durante 15 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró a presión reducida, proporcionando un sólido semi-cristalino, de color blanquecino. Se agregó dioxano (50 ml x 2) y se eliminó lentamente a presión reducida, proporcionando un sólido semi-cristalino de color blanquecino, el cual se introdujo en una línea de vacío para eliminar todo el disolvente residual. El material se usó sin purificación adicional.

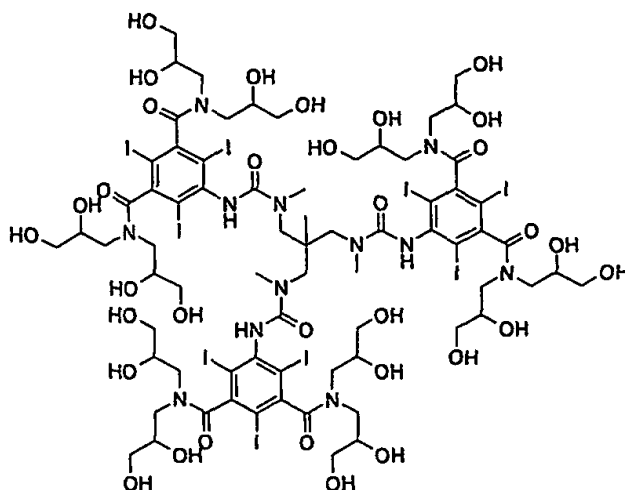
25 b) Tris(N,N,N,N'-tetraalil-5-(3,3-dimetilureido)-2,4,6-triyodoisoftalamida)etano



- 5 A una solución de N,N,N,N'-tetraalil-2,4,6-triyodo-5-isocianatoisofalamida (5 g, 6,7 mmol) en DCM (20 ml), se agregó 2,N,N'-trimetil-2-metilaminometilpropano-1,3-diamina (334 mg, 2,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El material bruto se separó usando cromatografía de gel de sílice, eluyéndose con metanol/DCM (5-20% en metanol). Esto proporcionó 900 mg del trímico deseado.

MS (ES⁺) m/2): 1195,13 ([M/2 + H]).

c) Tris(N,N,N',N'-tetraquis-(2,3-dihidroxipropil)-5-(3,3-dimetilureido)-2,4,6-triyodoisofalamida)etano

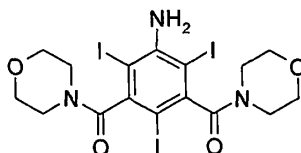


- 10 A una solución de tris(N,N,N,N'-tetraalil-5-(3,3-dimetilureido)-2,4,6-triyodoisofalamida)etano (900 mg, 0,38 mmol) en acetona/agua (9:1), se agregó N-óxido de N-metilmorfolina (1,06 g, 9 mmol) y una solución al 1% de tetróxido de osmio. La solución de color naranja se agitó a temperatura ambiente. Después de agitación durante 24 horas, la mezcla se concentró, proporcionando una goma. El material bruto se separó usando HPLC preparativa. Esto proporcionó 800 mg del trímico deseado.
- 15 MS (ES⁺), m/2): 1400,59 [M/2 + H].

Ejemplo 4

Tris(etil-3-[2,4,6-triyodo-3,5-bis-(morfolino-4-carbonil)fenil]urea)metano

a) [3-amino-2,4,6-triyodo-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]morfolin-4-il metanona

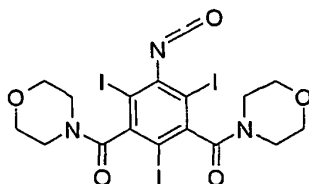


El dicloruro de 5-amino-2,4,6-triyodoisofaltoilo (50 g, 84 mmol) se disolvió en THF anhidro (200 ml), se disolvió morfolina (29 ml, 333 mmol) en 50 ml de THF, y se agregó gota a gota a la solución a lo largo de 1 hora. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El producto bruto se cargó sobre gel de sílice (100 g) y se separó usando una columna de 750 g, eluyéndose con DCM/EtOAc (1:1). Esto proporcionó 9 g de [3-amino-2,4,6-triyodo-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]morfolin-4-il metanona.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,20 (m, 4H), 3,75 (m, muy ancho, 12H), 5,09 (s, ancho, 2H).

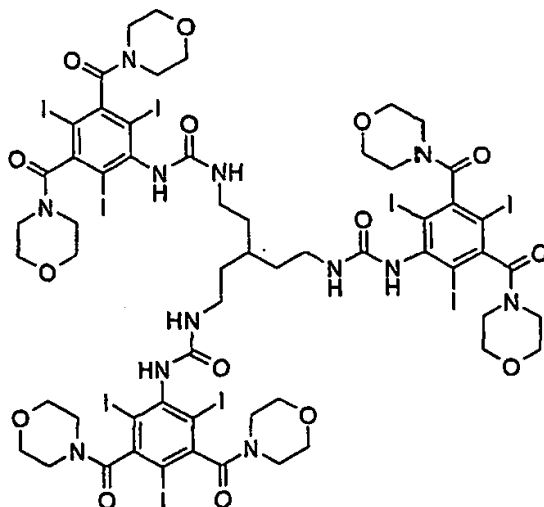
MS (ES⁺), m/z: 698,79 [M + H].

b) morfolin-4-il-[2,4,6-triyodo-3-isocianato-5-(morfolino-4-carbonil)fenil] metanona



- 10 A una solución de [3-amino-2,4,6-triyodo-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]morfolin-4-il metanona (8 g, 11,4 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml), se agregaron ~11 equivalentes de solución de fosgeno al 20% en tolueno (60 ml, 120 mmol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 50°C durante 15 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró a presión reducida, proporcionando un sólido semi-cristalino, de color blanquecino. Se agregó dioxano (30 ml x 2) y se eliminó lentamente a presión reducida, proporcionando un sólido semi-cristalino de color pardo claro, el cual se introdujo en una línea de vacío para eliminar todo el disolvente residual. El material se usó sin purificación adicional.

c) Tris(etil-3-[2,4,6-triyodo-3,5-bis-(morfolino-4-carbonil)fenil]urea)metano



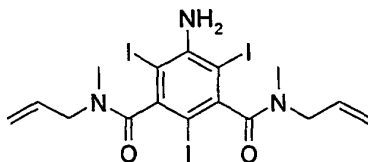
- 20 A una solución de morfolin-4-il-[2,4,6-triyodo-3-isocianato-5-(morfolino-4-carbonil)fenil] metanona (4 g, 5,5 mmol) en DCM, se agregó 3-(2-aminoetil)pentano-1,5-diamina (266 mg, 1,83 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se separó mediante HPLC preparativa. Esto proporcionó 250 mg del material deseado.

MS (ES⁺), m/2): 1158,37 [M/2 + H].

Ejemplo 5

- 25 Tris-(N,N'-bis-(2,3-dihidroxipropil)-5-(3-etilureido)-[2,4,6-triyodo-N,N'-dimetilisoftalamida)metano

a) N,N'-dialil-5-amino-2,4,6-triyodo-N,N'-dimetilisoftalamida



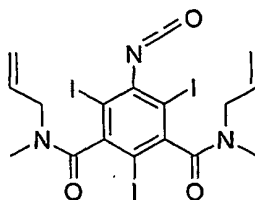
ES 2 390 494 T3

Se disolvió dicloruro de 5-amino-2,4,6-triyodoisoftaloilo (38 g, 64 mmol) se disolvió en THF anhidro (200 ml), se disolvió N-dialilamina (25 ml, 270 mm) en 50 ml de THF, y se agregó gota a gota a la solución a lo largo de 1 hora. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El análisis mediante TLC (EtOAc/Petróleo (1:1)) proporcionó una mancha a -0,30 Rf. El material se purificó mediante cromatografía de gel de sílice.

- 5 RMN^{-1}H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,75 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 5,32 (m, ancho, 4H), 5,92 (m ancho, 2H).

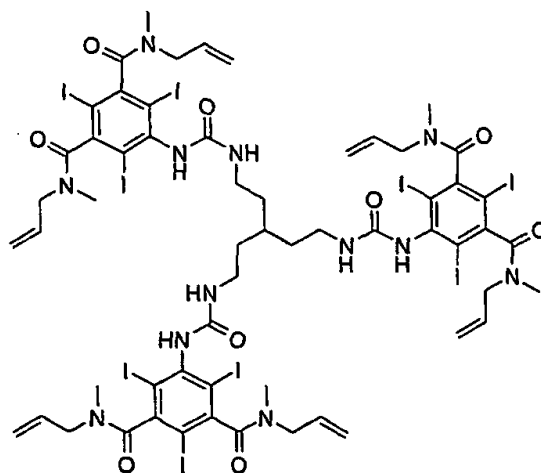
MS (ES^+), m/z: 666,80 [M + H].

b) N,N'-dialil-2,4,6-triyodo-5-isocianato-N,N'-dimetilisoftalamida



- 10 A una solución de N,N'-dialil-5-amino-2,4,6-triyodo-N,N'-dimetilisoftalamida (5 g, 7,5 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se agregaron ~11 equivalentes de solución de fosgeno al 20% en tolueno (35 ml, 70 mmol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 60°C durante 15 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró a presión reducida, proporcionando un sólido semi-cristalino, de color blanquecino. Se agregó dioxano (50 ml x 2) y se eliminó lentamente a presión reducida, proporcionando un sólido semi-cristalino de color blanquecino, el cual se introdujo en una línea de vacío para eliminar todo el disolvente residual. El material se usó sin purificación adicional.
- 15

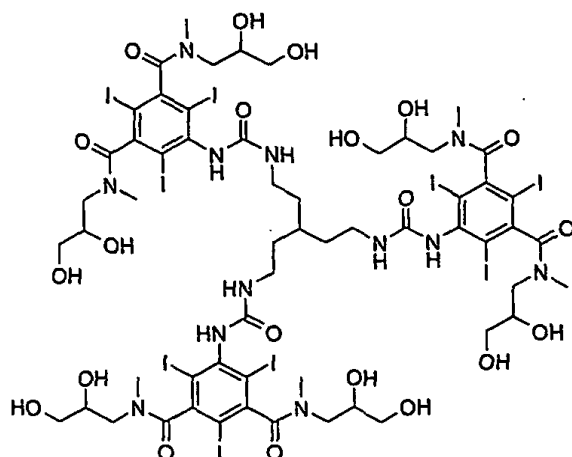
c) Tris-(N,N'-dialil-5-(3-etilureido)-[2,4,6-triyodo-N,N'-dimetilisoftalamida]metano



- 20 A una solución de N,N'-dialil-2,4,6-triyodo-5-isocianato-N,N'-dimetilisoftalamida (5 g, 7,2 mmol) en DCM, se agregó 3-(2-aminoetil)pentano-1,5-diamina (348 mg, 2,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó usando un adyuvante y 120 g de una columna de gel de sílice, eluyéndose con MeOH y DCM (5-25% en metanol). Esto proporcionó 1,7 g de sólido, el cual se encontró que era el material deseado.

MS (ES^+), m/2: 1111,31 [M/2 + H].

- 25 d) Tris-(N,N'-bis-(2,3-dihidroxiopropil)-5-(3-etilureido)-[2,4,6-triyodo-N,N'-dimetilisoftalamida]metano



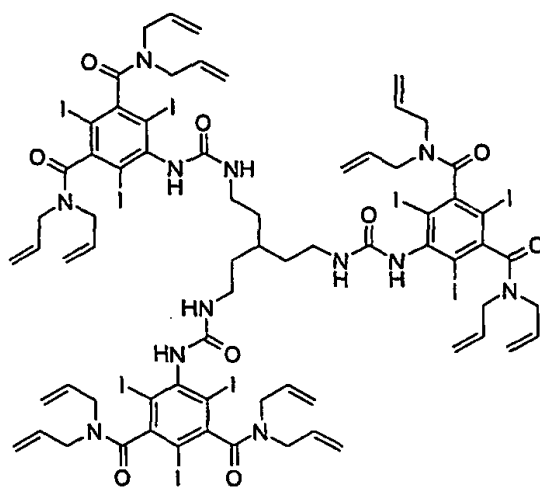
- 5 A una solución de tris-(N,N'-dialil-5-(3-etilureido)-[2,4,6-triyodo-N,N'-dimetilisoftalamida]metano (1,70 g, 0,77 mmol) en acetona/agua (9:1), se agregó N-óxido de N-metilmorfolina (1,10 g, 9 mmol) y una solución al 1% de tetróxido de osmio. La solución se agitó a temperatura ambiente. Después de agitación durante 24 horas, la mezcla se concentró, proporcionando una goma. El material bruto se separó mediante HPLC preparativa. Esto proporcionó 350 mg del compuesto del epígrafe.

MS (ES⁺), m/2: 1211, 72 [M/2 + H].

Ejemplo 6

Tris-(N,N,N',N'-tetraquis-(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-5-(3-metil-3-propilureido)isoftalamida)metano

- 10 a) Tris-(N,N,N',N'-tetraalil-5-(3-etilureido)-2,4,6-triyodoisoftalamida)metano

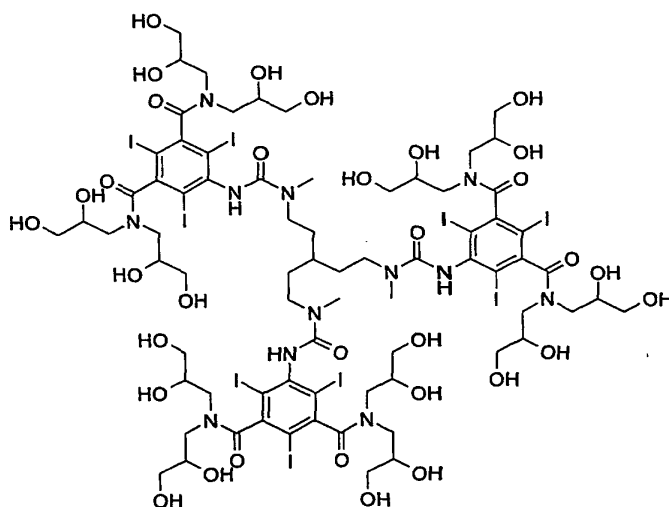


Peso molecular = 2374,62

- 15 A una solución de N,N,N',N'-tetraalil-2,4,6-triyodo-5-isocianatoisoftalamida (5 g, 6,9 mmol) en DMF, se agregó 3-(2-aminoetil)pentano-1,5-diamina (331 mg, 2,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se lavó con agua (2 x 100 ml) y los compuestos orgánicos se secaron y concentraron. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se cargó sobre una columna gel de sílice de 120 g. La mezcla se separó mediante elución con DCM/EtOAc (5 a 25% e metanol). El trimero deseado se formó, proporcionando 1,25 g (24%).

MS (ES⁺), m/2: 1187,82 [M/2 + H].

b) Tris-(N,N,N',N'-tetraquis-(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-5-(3-metil-3-propilureido)isoftalamida)metano



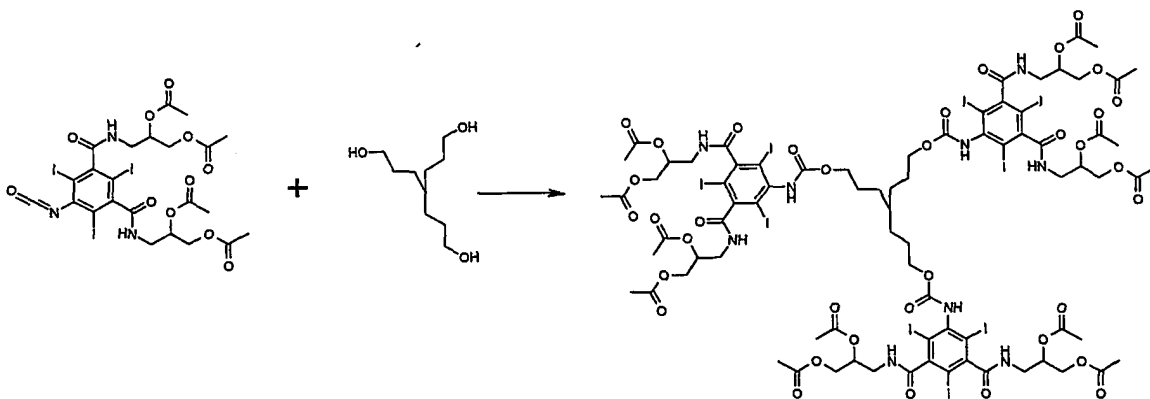
- 5 A una solución de tris-(N,N,N',N'-tetraalil-5-(3-etilureido)-2,4,6-triyodoisofalamida)metano (1,25 g, 0,53 mmol) en acetona/agua (9:1), se agregó N-óxido de N-metilmorfolina (1,43 g, 12 mmol) y una solución al 1% de tetróxido de osmio. La solución se agitó a temperatura ambiente. Después de agitación durante 24 horas, la mezcla se concentró, proporcionando una goma. El material bruto se separó mediante HPLC preparativa. Esto proporcionó 350 mg del trímero deseado.

MS (ES⁺), m/2): 1391,9 [M/2 + H].

Ejemplo 7

Tris-{3-[3,5-bis-(2,3-dihidroxiopropilcarbamoi)-2,4,6-triyodofenilcarbamoi]oxipropil}metano

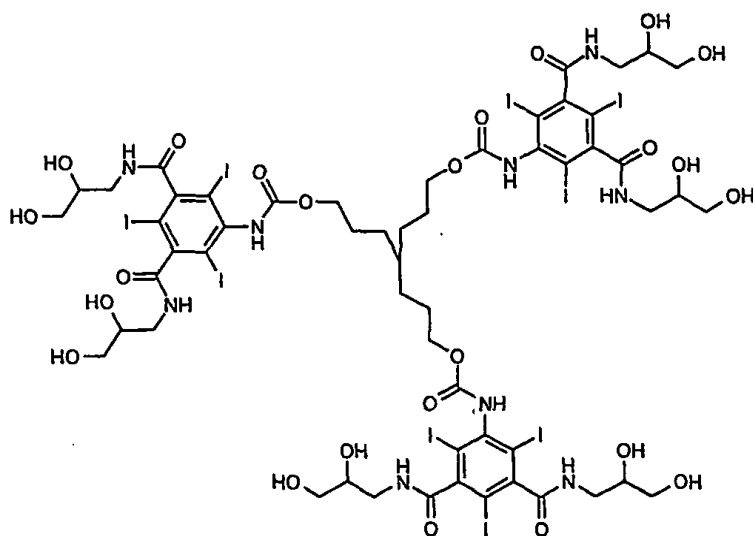
- 10 a) Tris-{3-[3,5-bis-(2,3-diacetoxipropilcarbamoi)-2,4,6-triyodofenilcarbamoi]oxipropil}metano



Se disolvió éster 1-acetoximetil-2-[3-amino-5-(2,3-diacetoxipropilcarbamoi)-2,4,6-triyodobenzoilamino]etilo del ácido acético (8,99 g, 1 mmol) en DMF anhidro (20 ml) y se agregó tris(3-hidroxiopropil)metano (0,63 g, 0,33 mmol). Después de 18 horas, se evaporó el disolvente y el producto se aisló mediante cromatografía sobre gel de sílice.

- 15 b) Tris-{3-[3,5-bis-(2,3-dihidroxiopropilcarbamoi)-2,4,6-triyodofenilcarbamoi]oxipropil}metano

A una solución de tris-{3-[3,5-bis-(2,3-diacetoxipropilcarbamoi)-2,4,6-triyodofenilcarbamoi]oxipropil}metano (1,0 g) en metanol (15 ml), se agregó amoniaco acuoso al 32% (2 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa.

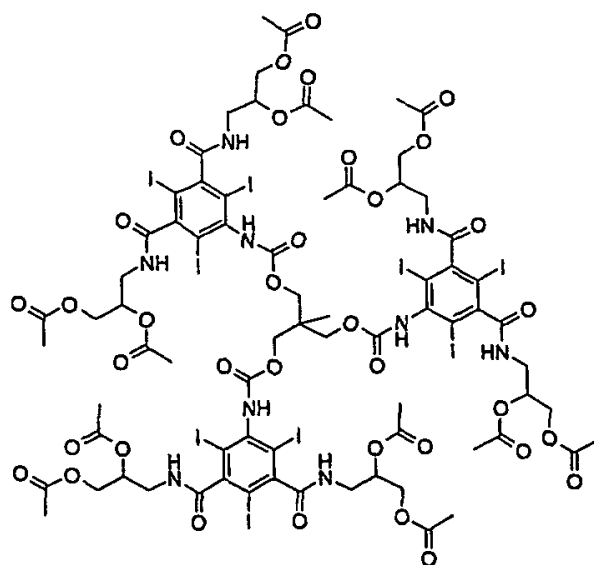


Ejemplo 8

Tris-(éster metilo del ácido [3,5-bis-(2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]carbámico)etano

a) Tris-(éster 2-acetoxi-3-[3-(2,3-diacetoxipropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-5-metoxicarbamoilaminobenzolilamino]propilo del ácido acético)etano

5

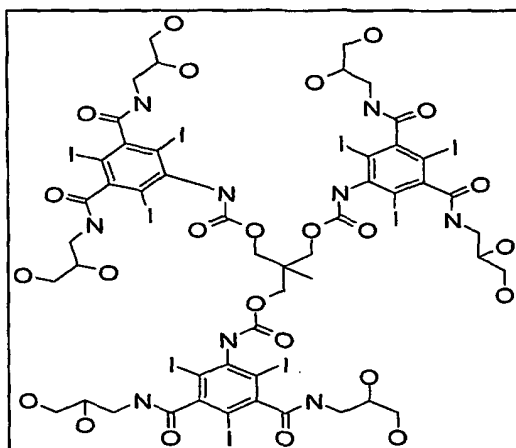


10

A una solución de éster 1-acetoximetil-2-[3-(2,3-diacetoxipropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-5-isocianatobenzolilamino]etilo del ácido acético (~5 g, 5,6 mmol) en DCM (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó 2-hidroximetil-2-metilpropano-1,3-diol (216 mg, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida; el sólido de color blanco se disolvió en metanol y se absorbió sobre gel de sílice. La mezcla bruta se separó sobre 120 g de una columna de gel de sílice, eluyéndose con metanol en DCM. Esto proporcionó el compuesto del epígrafe con un rendimiento del 19%.

LCMS (ES⁺), m/2: 1409,62 [M/2 + H].

b) Tris-(éster metilo del ácido [3,5-bis-(2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]carbámico)etano

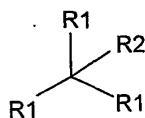


- 5 A una solución de tris-(éster 2-acetoxi-3-[3-(2,3-diacetoxipropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-5-metoxicarbamoilaminobenzimidazolilamino]propilo del ácido acético)etano (1 g, 0,35 mmol) en metanol, se agregó metóxido sódico (10 mg) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 horas. A la solución metanólica se agregó agua, el metanol se eliminó a presión reducida. La capa acuosa se enfrió hasta congelación y, a continuación, el material se criodesecó. Esto proporcionó 800 mg de un sólido de color blanco.

LCMS (ES⁺), m/2: 1157,07 [M/2 + H].

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



Fórmula (I)

5 y sales o isómeros ópticamente activos de los mismos,

en la que:

cada uno de R¹ es el mismo o diferente y representa un resto $-(CX_2)_n-R^3-R$;

R² representa hidrógeno o alquilo de C₁-C₄ en el que el grupo alquilo puede estar substituido por grupos hidroxilo o interrumpido por un átomo de oxígeno;

10 cada uno de R³ es el mismo o diferente y representa un resto de fórmula $-Z-CY-NR^5$, en la que R⁵ tiene el mismo significado de R²;

Y representa oxígeno y azufre;

X representa hidrógeno o hidroxilo;

Z representa oxígeno o un grupo NH;

15 n es un número entero de 1 a 4; y

cada uno de R independientemente es el mismo o diferente y representa un grupo fenilo triyodado, substituido además por dos grupos R⁴ en los que cada R⁴ son el mismo o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un resto hidrófilo no iónico, a condición de que al menos un grupo R⁴ en el compuesto de fórmula (I) sea un resto hidrófilo, seleccionado entre el grupo de polihidroalquilo de C₁₋₅, hidroalcoialquilo con 1 a 5 átomos de carbono e hidroxipolialcoialquilo con 1 a 5 átomos de carbono, unidos al grupo fenilo triyodado mediante un enlace amida.

20

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que cada uno de R¹ es el mismo o diferente y representa un resto $(CH_2)_n-R^3-R$, en el que R³, R y n son tal como se han definido en la reivindicación 1.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que cada uno de R³ es el mismo y representa un resto de fórmula $-NH-CO-NR^5-$, en la que R⁵ tiene el mismo significado de R², preferiblemente R² representa hidrógeno o metilo.

25

4. Compuesto según la reivindicación 2, en el que cada R³ representa un resto de fórmula $-O-CO-NH-$.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que n representa el número entero de 1 ó 2.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R² representa hidrógeno o metilo.

30

7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que cada uno de R⁴ es el mismo o diferente y está seleccionado entre el grupo de las fórmulas

$-CONH-CH_2-CH_2OH$

$-CONH-CH_2-CHOH-CH_2OH$

$-CON(CH_3)CH_2-CHOH-CH_2OH$

$-CONH-CH-(CH_2OH)_2$

35

$-CON-(CH_2-CH_2OH)_2$

$-CON-(CH_2-CH_2OH-CH_2OH)_2$

$-CONH_2$

$-CONHCH_3$

$-NHCOCH_2OH$

-N(COCH₃)H

-N(COCH₃)alquilo de C₁₋₃

-N(COCH₃)-mono, bis o tris-hidroalquilo de C₁₋₄

-N(COCH₂OH)-hidrógeno, mono, bis o tris-hidroalquilo de C₁₋₄

5 -N(CO-CHOH-CH₂OH)-hidrógeno, mono, bis o tris-hidroalquilo de C₁₋₄

-N(CO-CHOH-CHOH-CH₂OH)-hidrógeno, mono, bis o tris-hidroalquilo de C₁₋₄

-N(COCH₂OH)₂

-CON(CH₂-CHOH-CH₂OH) (CH₂-CH₂OH)

-CONH-C(CH₂OH)₃

10 -CONH-CH(CH₂OH) (CHOH-CH₂OH)

-morfolino-4-carbonilo.

8. Compuestos según la reivindicación 7, en los que cada uno de R⁴ es el mismo o diferente y está seleccionado entre el grupo de las fórmulas

15 -CON(CH₃)CH₂-CHOH-CH₂OH, -CONH-CH₂-CHOH-CH₂OH, -CONH-CH-(CH₂OH)₂, -CON-(CH₂-CH₂OH)₂, -CON-(CH₂-CH₂OH-CH₂OH)₂, -NHCOCH₂OH y -N(COCH₂OH) -mono, bis o tris-hidroalquilo de C₁₋₄.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada R⁴ son iguales.

10. Compuesto según la reivindicación 9, en la que cada uno de R⁴ representa -CONH-CH₂-CHOH-CH₂OH.

20 **11.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes seleccionado entre el grupo de N,N'-bis-(2,3-dihidropropil)-5-[3-(3-[3-[N,N'-bis-(2,3-dihidropropil)-2,4,6-triyodofenil]ureido)-2-(3-[N,N'-bis-(2,3-dihidropropil)-2,4,6-triyodofenil]ureidometil)-2-metilpropil]ureido]-2,4,6-triyodoisofalamida;

N,N'-bis-(2,3-dihidropropil)-5-(3-[3-[3-[3,5-bis-(2,3-dihidropropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]ureido]-2-hidroximetil-2-[3,5-bis-(2,3-dihidropropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]ureido)metil]propil]ureido)-2,4,6-triyodoisofalamida;

Tris(N,N,N',N'-tetraquis-(2,3-dihidropropil)-5-(3,3-dimetilureido)-2,4,6-triyodoisofalamida)etano;

Tris(etil-3-[2,4,6-triyodo-3,5-bis-(morfolino-4-carbonil)fenil]urea)metano;

25 Tris-(N,N'-bis-(2,3-dihidropropil)-5-(3-etilureido)-[2,4,6-triyodo-N,N'-dimetilisofalamida)metano;

Tris-(N,N,N',N'-tetraquis-(2,3-dihidropropil)-2,4,6-triyodo-5-(3-metil-3-propilureido)isofalamida)metano;

Tris-{3-[3,5-bis-(2,3-dihidropropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenilcarbamoil]oxipropil}metano;

Tris-(éster metilo del ácido [3,5-bis-(2,3-dihidropropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]carbámico)etano.

30 **12.** Una composición de diagnóstico que comprende un compuesto de fórmula (I) definida en las reivindicaciones 1 a 11, conjuntamente con un vehículo o excipiente aceptable farmacéuticamente.

13. Una composición de diagnóstico definida en la reivindicación 12, para uso en exámenes de contraste para rayos X.

35 **14.** Una composición de diagnóstico definida en la reivindicaciones 12 para uso en diagnosis, que comprende la administración de la composición al cuerpo humano o animal, el examen del cuerpo con un dispositivo de diagnóstico y la recopilación de datos procedentes del examen.