

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 567**

51 Int. Cl.:

C07C 237/32 (2006.01)

A61K 49/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2007 E 07709227 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 1989178**

54 Título: **Agentes de contraste**

30 Prioridad:

14.02.2006 NO 20060722

11.05.2006 NO 20062123

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.02.2013

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE AS (100.0%)
PATENT DEPT. PO BOX 4220, NYDALEN
NYCOVEIEN 1-2
0401 OSLO, NO**

72 Inventor/es:

PRIEBE, HANNO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 396 567 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 diagnósticas que contienen tales 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 hidrófilo que permite el acomodamiento de tres o cuatro grupos de fenilo yodado unidos a los mismos.

La invención también se refiere al uso de tales composiciones diagnósticas como agentes de contraste en imágenes diagnósticas y en particular en imágenes por rayos X y a medios de contraste que contienen tales compuestos.

10 Descripción de la técnica relacionada

15 Todas las imágenes diagnósticas se basan en el logro de diferentes niveles de señales de diferentes estructuras dentro del cuerpo. Así, en las imágenes por rayos X, por ejemplo, para que una estructura corporal dada sea visible en la imagen, la atenuación de los rayos X por esa estructura debe diferir de la de los tejidos circundantes. La diferencia en la señal entre la estructura corporal y sus alrededores con frecuencia se denomina contraste y se han dedicado muchos esfuerzos a medios para potenciar el contraste en las imágenes de diagnóstico dado que cuanto mayor es el contraste entre una estructura corporal y sus alrededores mayor calidad tienen las imágenes y son de mayor valor para el profesional que lleva a cabo el diagnóstico. Además, cuanto mayor es el contraste menores son las estructuras corporales que pueden visualizarse en los procedimientos de imágenes, es decir, el aumento del contraste puede llevar a un aumento de la resolución espacial.

20 La calidad diagnóstica de las imágenes es ampliamente dependiente del nivel de ruido inherente en el procedimiento de imágenes, y la relación del nivel de contraste al nivel de ruido puede así observarse para representar un factor de calidad diagnóstica efectivo para imágenes diagnósticas.

El logro de mejoras en un factor de calidad diagnóstica tal ha sido durante mucho tiempo, y aún hoy lo es, un objetivo importante.

25 En técnicas tales como rayos, imágenes por resonancia magnética (IRM) y ultrasonido, un enfoque para mejorar el factor de calidad diagnóstica ha sido introducir materiales de potenciación del contraste formulados como medios de contraste en la región del cuerpo de la que se están tomando imágenes.

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

35 Los agentes de contraste de rayos X no iónicos comerciales utilizados con mayor amplitud se consideran seguros. Los medios de contraste que contienen agentes de contraste yodados se utilizan en más de 20 millones de exámenes por rayos X anualmente en los Estados Unidos y el número de reacciones adversas se considera aceptable. Sin embargo, dado que un examen por rayos X con contraste potenciado requerirá hasta aproximadamente 200 ml de medios de contraste administrados en una dosis total, existe una búsqueda continua por proporcionar medios de contraste mejorados.

45 La utilidad de los medios de contraste está ampliamente determinada por su toxicidad, por su eficacia diagnóstica, por los efectos adversos que puede tener sobre el individuo al que se le administra el medio de contraste, y por la facilidad de almacenamiento y la facilidad de administración. Dado que tales medios se utilizan convencionalmente para lograr un efecto terapéutico directo, generalmente es deseable proporcionar medios que tengan un efecto tan ínfimo como sea posible sobre los varios mecanismos biológicos de las células o el cuerpo dado que esto derivará en una menor toxicidad y un menor efecto clínico adverso. La toxicidad y los efectos biológicos adversos de un medio de contraste son contribuidos por los compuestos del medio de formulación, por ej., el solvente o vehículo como así también el agente de contraste propiamente dicho y sus componentes tales como iones para los agentes de contraste iónicos y también por sus metabolitos.

50 Los factores contribuyentes principales a la toxicidad del medio de contraste se identifican como la quimiotoxicidad del agente de contraste, la osmolaridad del medio de contraste y la composición iónica o su falta del medio de contraste.

Las características deseables de un agente de contraste yodado son baja toxicidad del compuesto propiamente dicho (quimiotoxicidad), baja viscosidad del medio de contraste en el que el compuesto se disuelve, baja osmolaridad del medio de contraste y un contenido elevado de yodo (frecuentemente medido en gramos de yodo por ml del medio de contraste formulado para administración). El agente de contraste yodado debe también ser completamente soluble en el medio de formulación, normalmente un medio acuoso, y permanecer en solución durante el almacenamiento.

Las osmolaridades 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 aún hay lugar para mejoras. En la angiografía coronaria, por ejemplo, la inyección en el sistema circulatorio de una dosis en bolo de medio de contraste ha causado efectos colaterales severos. En este procedimiento el medio de contraste, en lugar de la sangre, fluye a través del sistema durante un período de tiempo breve, y las diferencias en la naturaleza química y físico-química del medio de contraste y la sangre que reemplaza pueden causar efectos adversos no deseables tales como arritmias, prolongación de QT y reducción en la fuerza de contracción cardíaca. Tales efectos se observan en particular con agentes de contraste iónicos en los que los efectos osmotóxicos se asocian con la hipertonicidad del medio de contraste inyectado. En particular se desean medios de contraste que sean isotónicos o ligeramente hipotónicos con los fluidos corporales. Los medios de contraste poco osmolares tienen baja toxicidad renal, lo que es particularmente deseable. La osmolaridad es una función del número de partículas por unidad de volumen del medio de contraste formulado.

Para mantener el volumen de inyección de los medios de contraste lo más bajo posible es altamente deseable formular medios de contraste con alta concentración de yodo/ml, y aún mantener la osmolaridad de los medios en un nivel bajo, preferiblemente inferior o cercano a la isotonicidad. El desarrollo de los agentes de contraste monoméricos no iónicos y en particular dímeros de bis(triyodo-fenilo) no iónicos tales como iodixanol (patente EP 108638) ha proporcionado medios de contraste con osmototoxicidad reducida que permite lograr una concentración de yodo de contraste efectiva con una solución hipotónica, e incluso ha permitido la corrección del desbalance iónico por la inclusión de iones de plasma manteniendo aún el medio de contraste Visipaque™ a la osmolaridad deseada (documentos WO 90/01194 y WO 91/13636).

Los medios de contraste por rayos X a una concentración alta en yodo comercial tiene una viscosidad alta relativa que oscila de aproximadamente 15 a aproximadamente 60 mPas a temperatura ambiente. En general, los medios de contraste en los que el agente de potenciación del contraste es un dímero tienen una viscosidad más alta que los medios de contraste correspondientes en los que el agente de potenciación del contraste es el monómero correspondiente al dímero. Tales viscosidades altas pueden plantear problemas a los administradores del medio de contraste, requiriendo agujas con calibres relativamente grandes o alta presión aplicada, que son particularmente pronunciados en radiografía pediátrica y en técnicas radiográficas que requieren una administración en bolo rápida, por ej., en la angiografía.

Se han propuesto agentes de contraste por rayos X de alto peso molecular, por ej., polímeros con grupos fenilo triyodados sustituidos injertados sobre el polímero, véanse los documentos EP 354836, EP 436316 y US 5019370. Además, los documentos WO 9501966, EP 782563 y la Patente de los Estados Unidos 5817873 versan sobre compuestos que tienen, por ej., 3 y 4 grupos fenilo triyodados sustituidos dispuestos linealmente o alrededor de un núcleo central. Sin embargo, ninguno de estos compuestos propuestos está en el mercado.

Además, J.P. Weichert et al: "Potential tumor or organ-imaging agents. 27. Polyiodinated 1,3-disubstituted and 1,2,3-trisubstituted triacylglycerols" J. Med. Chem. 1986, 29, 2457-2465, XP002435432, desvelan triacilgliceroles poliiodados como agentes de imágenes. Sin embargo, los compuestos sugeridos tienen estructuras diferentes a las sugeridas en la presente solicitud. E. Felder et al. "Radiopaque contrast media" FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA, vol. 28, no. 11, 1973, páginas 912-924, revelan compuestos diméricos yodados como agentes de diagnóstico. Los compuestos difieren de los compuestos de la presente solicitud en que tienen únicamente dos grupos fenilo triyodados y en que no tienen un grupo alfa-hidroxi en la cadena equivalente de R3.

Por lo tanto, aún existe un deseo por desarrollar agentes de contraste que resuelvan uno o más de los problemas discutidos con anterioridad. Tales agentes idealmente deberían tener propiedades mejoradas sobre los compuestos solubles que contienen yodo en una o más de las siguientes propiedades: toxicidad renal, osmolaridad, viscosidad, solubilidad, volúmenes de inyección/concentración de yodo y atenuación/dosis de radiación.

Sumario de la invención

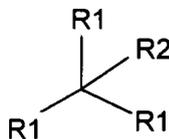
La presente invención proporciona compuestos útiles como medios de contraste que tienen propiedades mejoradas sobre los medios conocidos con respecto a al menos uno de los siguientes criterios: osmolaridad (y, por lo tanto, toxicidad renal), viscosidad, concentración de yodo y solubilidad. Los medios de contraste comprenden compuestos de potenciación del contraste que contienen yodo en los que los compuestos que contienen yodo son compuestos químicos que contienen un resto alifático hidrófilo central, lo que permite el acomodamiento de tres o cuatro grupos de fenilo yodado unidos a los mismos. Los compuestos de potenciación

del contraste que contienen yodo pueden sintetizarse a partir de materiales de inicio comercialmente disponibles y relativamente económicos.

Descripción detallada de la invención

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

5



Fórmula (I)

en la que

cada R^1 son iguales o diferentes y denotan los restos $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-R}^3$; R^2 denota R^1 o uno de los restos de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $\text{CH}_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, y OH , en el que el grupo puede portar uno o más grupos hidroxilo;

10 cada R^3 son iguales o diferentes y denotan un resto de alquileo $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene sustituyentes α -hidroxilo y ω - NR^4 y en el que el grupo alquileo además puede estar hidroxilado;

cada R^4 son iguales o diferentes y denotan un átomo de hidrógeno o un resto de acilo; y

15 cada R independientemente son iguales o diferentes y denotan un grupo fenilo triyodado, preferiblemente un grupo fenilo 2,4,6 triyodado, además sustituido por un grupo, dos grupos R^5 en los que cada R^5 son iguales o diferentes y denotan un átomo de hidrógeno o un resto hidrófilo no iónico, con la condición de que al menos un grupo R^5 en el compuesto de la fórmula (I) sea un resto hidrófilo;

y sus sales o isómeros ópticos activos.

En la fórmula (I) cada uno de los tres grupos R^1 son preferiblemente iguales. Cuando R^2 denota R^1 entonces la totalidad de los cuatro grupos R^1 son preferiblemente los mismos.

20 El grupo R^2 preferiblemente denota un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo éter hidroxilado, por ej., de la fórmula



El grupo R^3 preferiblemente denota un grupo de la fórmula $-\text{CH(OH)-CH}_2\text{-NR}^4$ R en el que R^4 y R tienen los significados anteriores y son preferiblemente iguales en todos los restos de R^1 de la fórmula (I).

25 El grupo R^4 también puede ser igual o diferente. En una realización preferida cada grupo R^4 puede en forma independiente entre sí denotar residuos de ácidos orgánicos alifáticos, y en particular residuos de ácidos orgánicos alifáticos de 1 a 5 átomos de carbono tales como el ácido fórmico, restos de acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo y valerilo. También son posibles restos de acilo hidroxilado. En otra realización preferida todos los grupos R^4 son iguales. En una realización preferida particular todos los grupos R^4 son iguales y denotan el resto de acetilo.

30

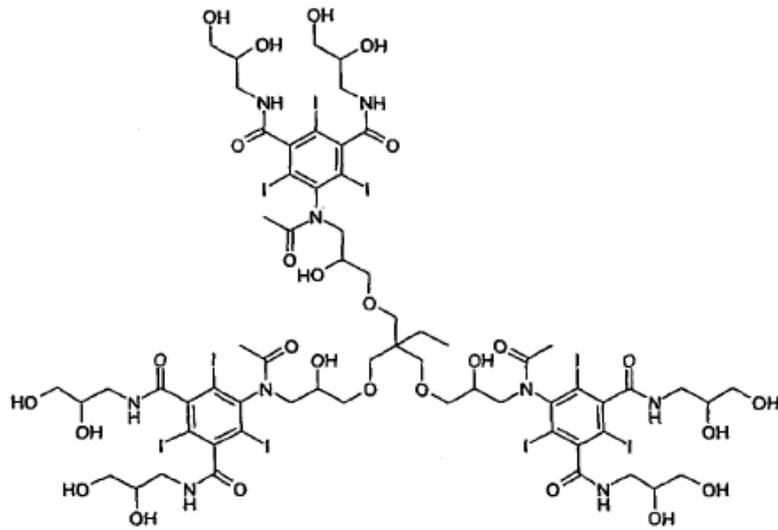
Los restos hidrófilos no iónicos de R^5 pueden ser cualquier de los grupos no ionizantes convencionalmente utilizados para potenciar la solubilidad en agua. Los grupos adecuados incluyen ésteres, amidas y restos de amina que pueden estar además sustituidos. Los sustituyentes adicionales incluyen grupos alquilo $\text{C}_1\text{-}_{10}$ de cadena recta o ramificada, preferiblemente grupos alquilo $\text{C}_1\text{-}_5$, opcionalmente con uno o más restos de CH_2 o CH reemplazados por átomos de oxígeno o nitrógeno y opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de un derivado de oxo, hidroxilo, amino o carboxilo, y átomos de azufre y fósforo sustituidos por oxo. Los ejemplos particulares incluyen polihidroxialquilo, hidroxialcoialquilo y hidroxipolialcoialquilo y tales grupos unidos al grupo fenilo vía un vínculo de amida tal como grupos hidroxialquilaminocarbonilo, N-alquilhidroxialquilaminocarbonilo y bis-hidroxialquilaminocarbonilo.

35

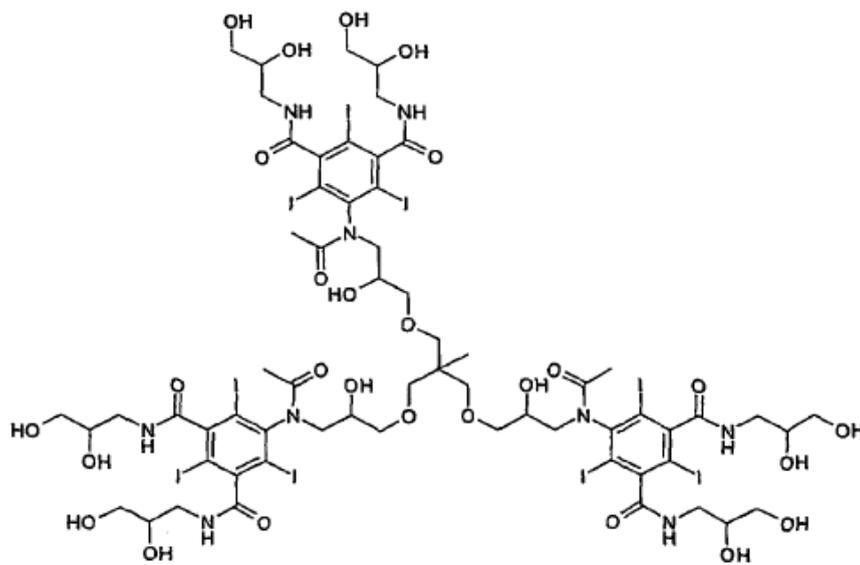
40 En una realización preferida los restos hidrófilos contienen 1 a 6 grupos hidroxilo, preferiblemente 1 a 3 grupos hidroxilo.

Se prefieren los grupos R⁵ de las fórmulas enumeradas a continuación:

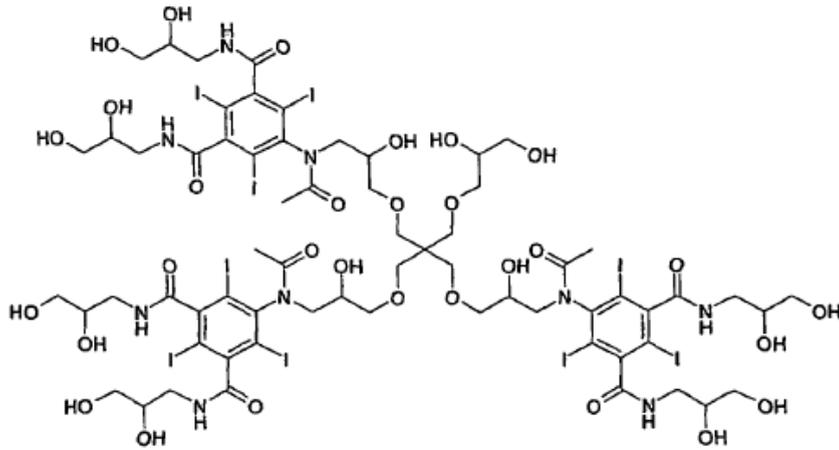
- CONH-CH₂-CH₂-OH
- CONH-CH₂-CHOH-CH₂-OH
- CON(CH₃)CH₂-CHOH-CH₂OH
- 5 -CONH-CH-(CH₂ -OH)₂
- CON-(CH₂-CH₂-OH)₂
- CONH₂
- CONHCH₃
- NHCOCH₂OH
- 10 -N(COCH₃)H
- N(COCH₃)alquilo C₁₋₃
- N(COCH₃) - mono, bis o tris-hidroalquilo C₁₋₄
- N(COCH₂OH) - hidrógeno, mono, bis o tris-hidroalquilo C₁₋₄
- N(CO-CHOH-CH₂OH) - hidrógeno, mono, bis o alquilo C₁₋₄ trihidroxilado.
- 15 - N(CO-CHOH-CHOH-CH₂OH) - hidrógeno, mono, bis o alquilo C₁₋₄ trihidroxilado.
- N(COCH₂OH)₂
- CON (CH₂-CHOH-CH₂-OH) (CH₂-CH₂-OH)
- CONH-C (CH₂ -OH)₃ y
- CONH-CH (CH₂-OH) (CHOH -CH₂-OH).
- 20 Más preferiblemente los grupos R⁵ serán iguales o diferentes y denotarán uno o más restos de las fórmulas-CON (CH₃)CH₂-CHOH-CH₂OH, -CONH-CH₂-CHOH-CH₂-OH, -CONH-CH-(CH₂-OH)₂, -CON-(CH₂-CH₂-OH)₂ o -CONH-CH₂-CHOH-CH₂-OH, -NHCOCH₂OH y - N(COCH₂OH) -mono, bis o tris-hidroalquilo C₁₋₄, e incluso más preferiblemente todos los grupos R son iguales y denotan uno de estos restos.
- 25 Por lo tanto, las estructuras preferidas de acuerdo con la invención incluyen los compuestos de fórmulas (IIa), a (IIh):



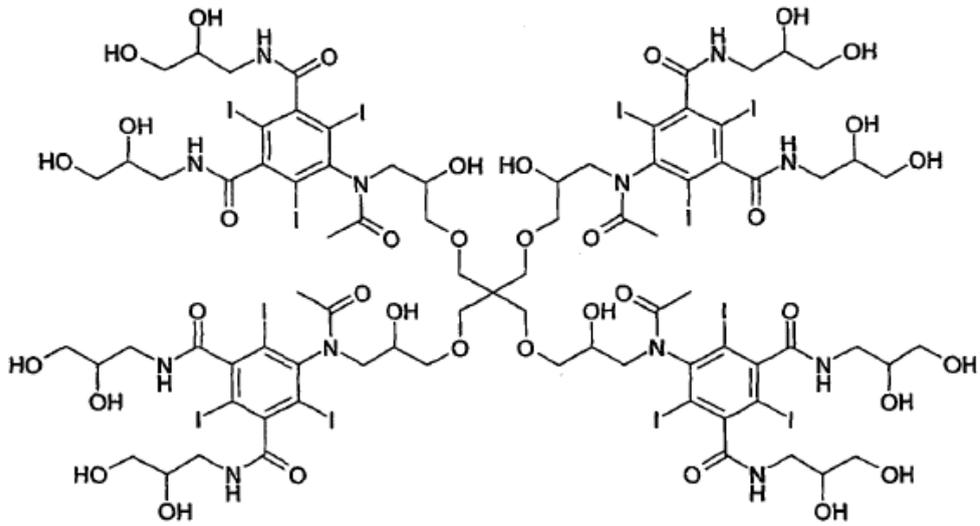
Fórmula (IIa) - compuesto del Ejemplo 1



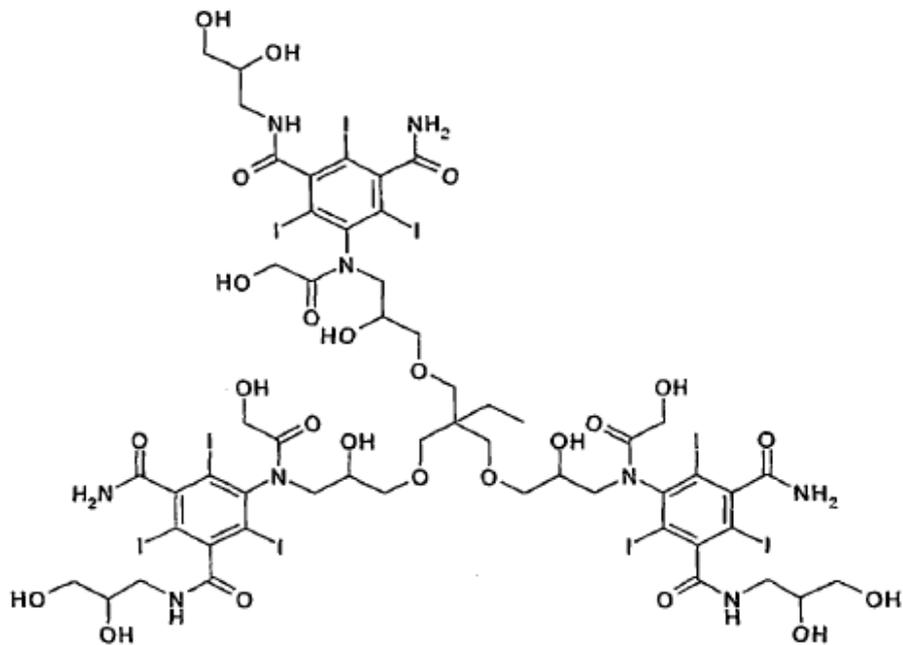
Fórmula (IIb) - compuesto del Ejemplo 2



Fórmula (Iic) - compuesto del Ejemplo 3

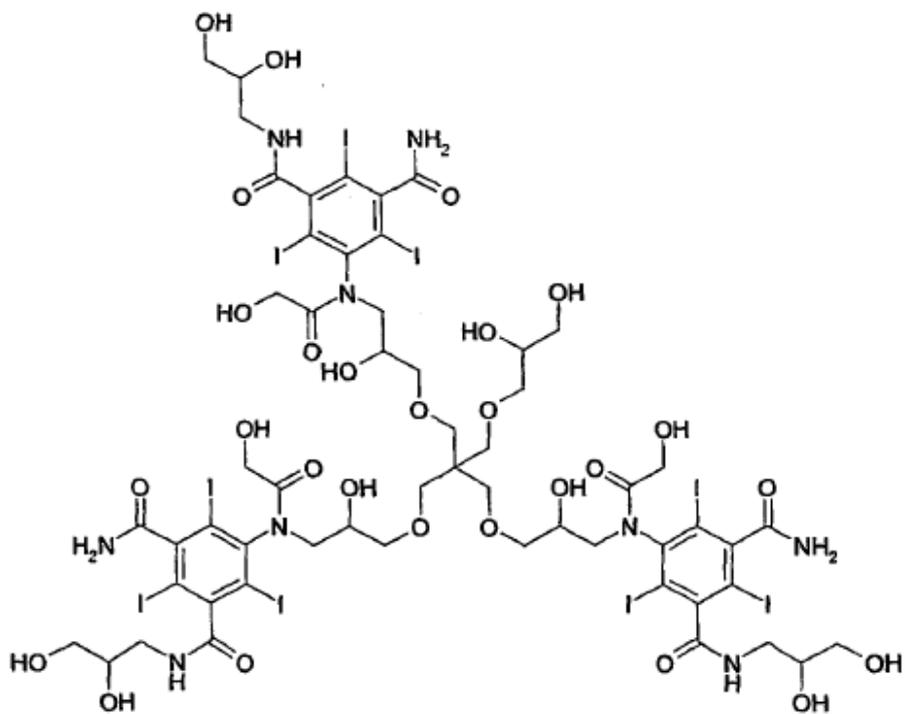


Fórmula (IId) - compuesto del Ejemplo 4



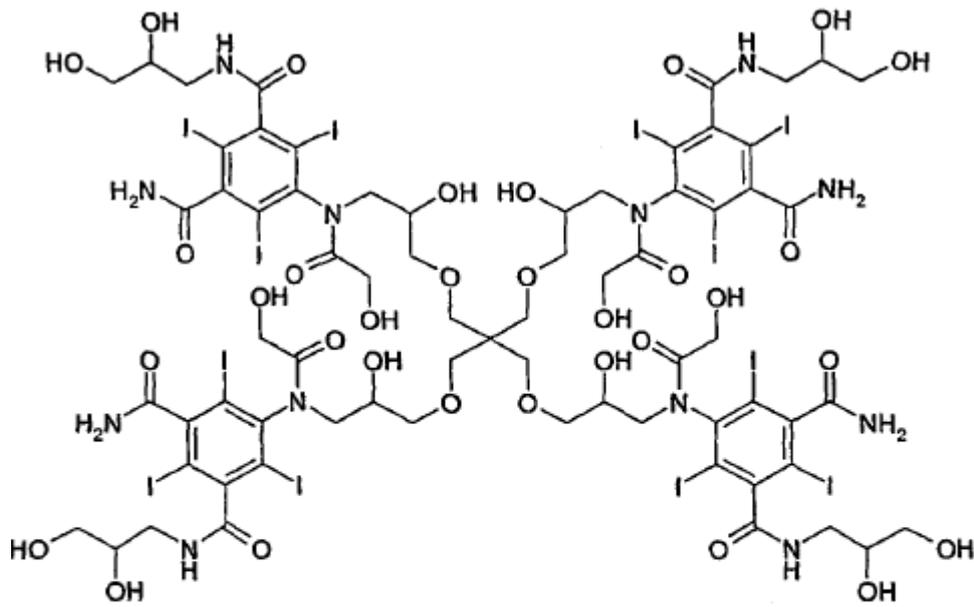
PM =2369,33
 Masa Exacta=2368,58
 Fórmula =C₅₄H₆₈I₉N₉O₂₄
 Composición=C 27,37 % H 2,89% I 48,21% N 5,32% O 16,21%

Fórmula (Ile)



PM =2445,38
 Masa Exacta=2444,59
 Fórmula =C₅₆H₇₂I₉N₉O₂₇
 Composición=C 27,51% H 2,97% I 46,71% N 5,16% O 17,67%

Fórmula (IIf)



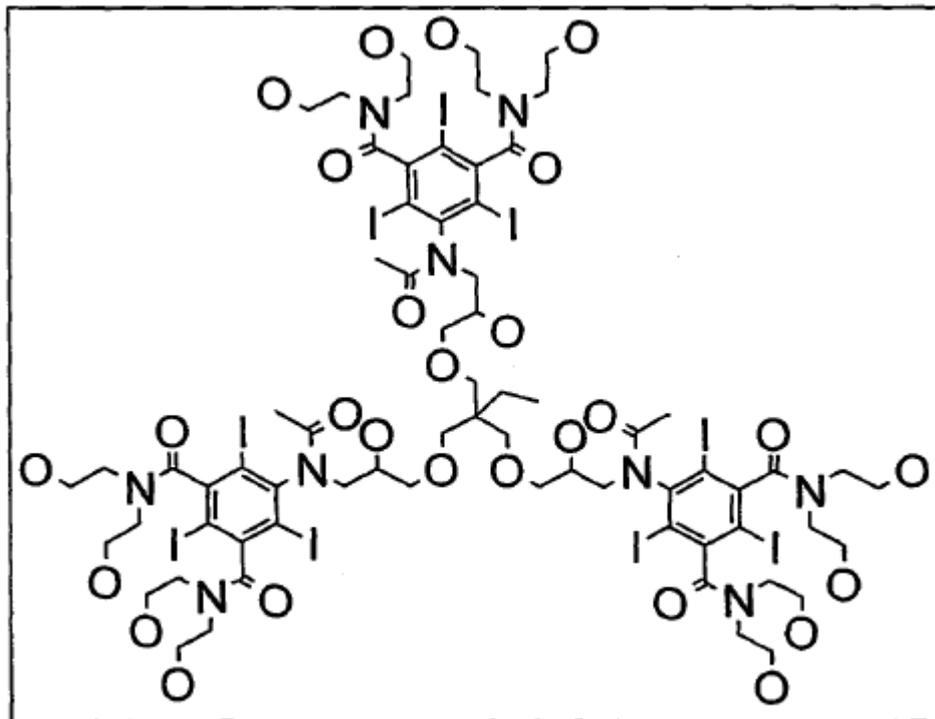
PM =3116,35

Masa Exacta =3115,39

Fórmula =C₆₉H₈₄I₁₂N₁₂O₃₂

Composición =C 26,59% H 2,72% I 48,87% N 5,39% O 16,43%

Fórmula(IIg)



Fórmula (IIh)

Los compuestos de la fórmula (I) lograrán una forma de estrella con los sustituyentes de fenilo yodado relativamente volúmenes llenando el área entre 3 o 4 brazos de la estrella. Por lo tanto, la molécula adoptará una forma relativamente redonda o globular. Las moléculas globulares normalmente tendrán una solubilidad potenciada en comparación con las moléculas similares con una estructura más plana.

5 En la concentración de yodo de 320 mg/ml, que es una concentración común para medios de contraste yodados comercialmente disponibles, la concentración del compuesto de la fórmula (I) será de aproximadamente 0,28 M (Molar) para compuestos con 3 grupos arilo yodados y aproximadamente 0,21 M para compuestos con 4 grupos arilo yodados. El medio de contraste también será hipo-osmolar en esta concentración de yodo, y esta es una propiedad ventajosa con respecto a la nefro-toxicidad del medio de contraste. También es posible añadir
10 electrolitos al medio de contraste para reducir los efectos cardiovasculares como se explica en los documentos WO 90/01194 y WO 91/13636.

Los compuestos de la fórmula (I) también comprenden isómeros ópticos activos. Se incluyen tanto productos enantioméricamente puros como así también mezclas de isómeros ópticos.

15 Los compuestos de la invención pueden utilizarse como agentes de contraste y pueden formularse con vehículos y excipientes convencionales para producir medios de contraste diagnósticos.

De esta manera, vista desde un aspecto adicional, la invención proporciona un agente diagnóstico y en particular un agente diagnóstico por rayos X que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se describe con anterioridad.

20 Además, la invención proporciona una composición diagnóstica que comprende un agente diagnóstico y en particular un agente diagnóstico por rayos X, de un compuesto de la fórmula (I) como se describe con anterioridad junto con al menos un vehículo o excipiente fisiológicamente tolerable, por ej., en solución acuosa para inyección opcionalmente junto con iones de plasma añadidos u oxígeno disuelto.

25 Además, la invención proporciona un uso del agente diagnóstico y la composición diagnóstica que contiene un compuesto de la fórmula (I) y el uso de los compuestos para la elaboración de un agente de contraste para uso en imágenes diagnósticas, en particular en imágenes por rayos X.

También se proporcionan procedimientos de diagnóstico y procedimientos de formación de imágenes, específicamente imágenes por rayos X, que comprenden la administración de compuestos de la fórmula (I) al cuerpo humano o animal, el examen del cuerpo con un dispositivo de diagnóstico y la compilación de los datos del examen, y, opcionalmente, el análisis de los datos y la obtención de un diagnóstico.

30 Alternativamente, en el procedimiento de diagnóstico se pre-administran al cuerpo humano y animal los compuestos de la fórmula (I).

35 La composición diagnóstica de la invención puede existir en una forma lista para uso de una concentración adecuada o en una forma concentrada para dilución antes de la administración. En general, las composiciones en una forma lista para uso tendrán concentraciones de yodo de al menos 100 mg l/ml, preferiblemente al menos 150 mg l/ml, con concentraciones de al menos 300 mg l/ml, por ej., siendo preferido 320 mg l/ml. Cuanto mayor es la concentración de yodo, mayor es el valor diagnóstico en la forma de una atenuación de los rayos X de los medios de contraste. Sin embargo, cuanto mayor es la concentración de yodo, mayor es la viscosidad y la osmolaridad de la composición. Normalmente, la concentración máxima de yodo para un medio de contraste dado se determinará por la solubilidad del agente de potenciación del contraste, por ej., el compuesto yodado y los límites tolerables para viscosidad y osmolaridad.
40

45 Con respecto a las composiciones o medios de agente de contraste que se administran por inyección o infusión, el límite superior deseado para la viscosidad de la solución a temperatura ambiente (20°C) es de aproximadamente 30mPas, sin embargo pueden tolerarse viscosidades de hasta 50 a 60 mPas y incluso mayores que 60 mPas. Con respecto a los medios de contraste dados por inyección en bolo, por ej., en procedimientos angiográficos, deben considerarse los efectos osmotóxicos y, preferiblemente, la osmolalidad debería ser menor que 1 Osm/kg de H₂O, preferiblemente menor que 850 mOsm/kg de H₂O y más preferiblemente aproximadamente 300 mOsm/kg de H₂O.

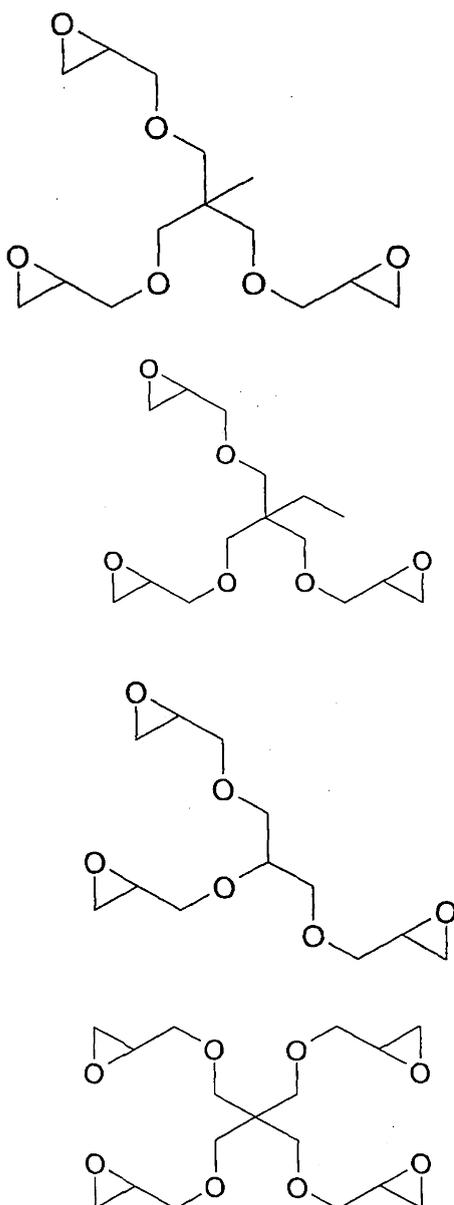
Con los compuestos de la invención pueden lograrse tales objetivos viscosidad, osmolaridad y concentraciones de yodo.

50 De hecho, las concentraciones de yodo efectivas pueden alcanzarse con soluciones hipotónicas. Por lo tanto, también puede ser deseable generar la tonicidad de la solución por la adición de cationes de plasma de manera de reducir la contribución de la toxicidad que deriva de los efectos de desbalance posteriores a la inyección en bolo. Tales cationes deseablemente se incluirán en los intervalos sugeridos en los documentos WO 90/01194 y WO 91/13636.

55

En particular, la adición de iones de sodio y calcio para proporcionar un medio de contraste isotónico con sangre para todas las concentraciones de yodo es deseable y obtenible. Los cationes de plasma pueden proporcionarse en la forma de sales con contraiones fisiológicamente tolerables, por ej., cloro, sulfato, fosfato, carbonato de hidrógeno, etc., preferiblemente utilizándose aniones de plasma.

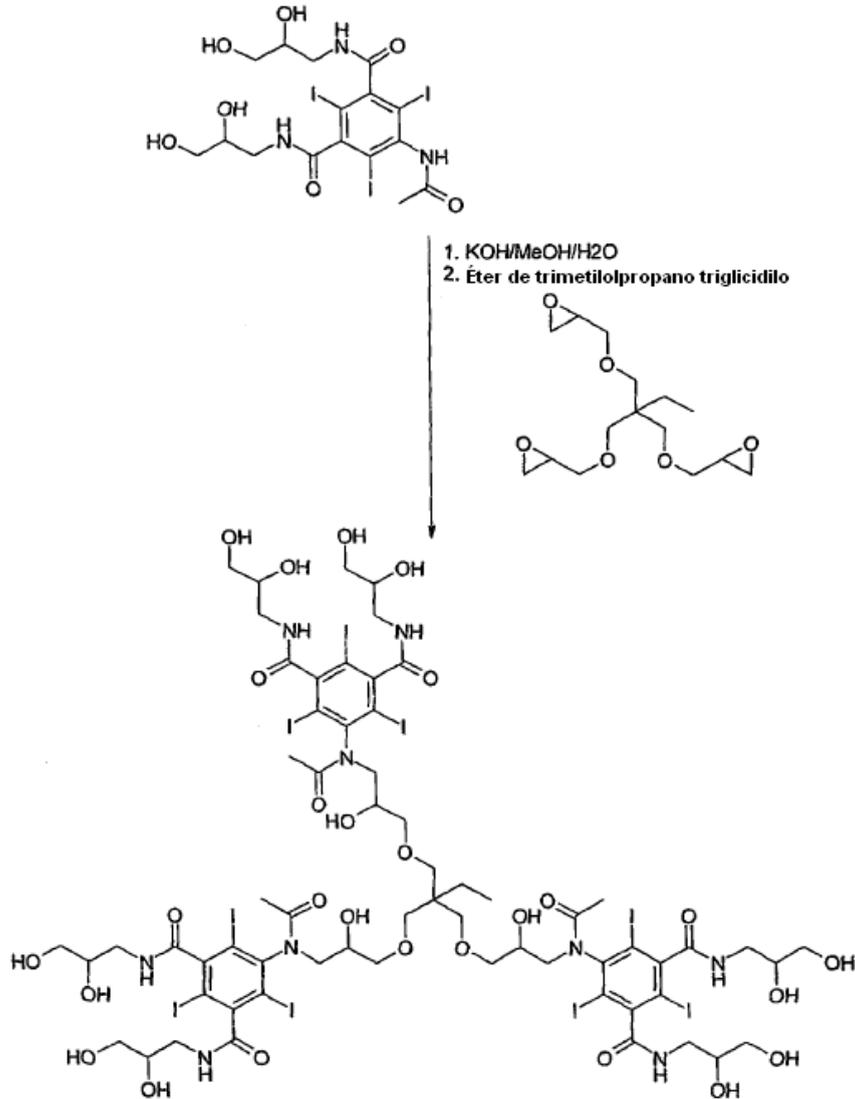
- 5 Los compuestos de fórmula general (I) pueden sintetizarse a partir de derivados de triepóxido o tetraepóxido y compuestos de fenilo triyodados que tienen una función de amina reactiva en un procedimiento de una etapa. Algunos triepóxidos y tetraepóxidos se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse a partir de epiclorohidrina y trioles o tetraoles de acuerdo con el procedimiento de T. Kida, M. Yokota, A. Masuyama, Y. Nakatsuji, M. Okahara: A facile synthesis of polyglycidyl ethers from polyols and epichlorohydrin. *Synthesis*, (5)
- 10 1993, 487-489. Son ejemplos de triepóxidos y tetraepóxidos los compuestos de las fórmulas:

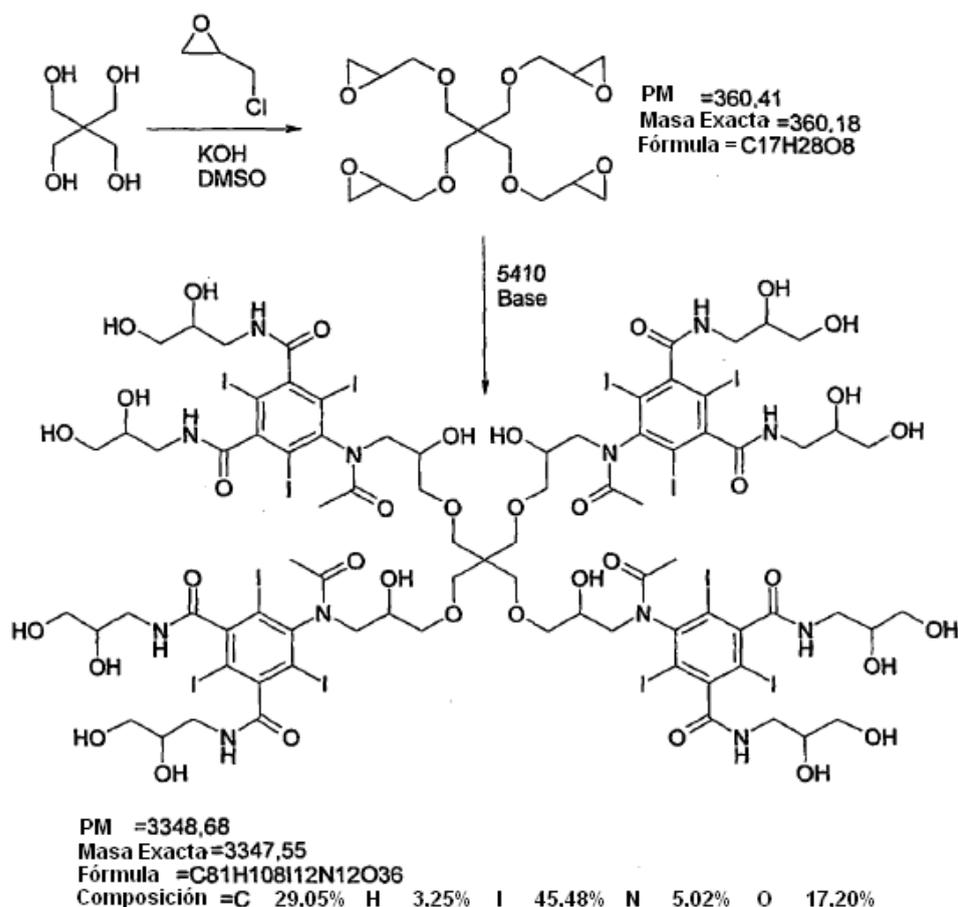


- 15 Los grupos fenilo triyodados se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse a partir de procedimientos descritos o mencionados por ej., en los documentos WO95/35122 y WO98/52911. El compuesto triyodado preferido 5-amino-2,4,6-triyodo-N,N'-bis-(2,3-dihidroxipropil)-isofalamida se encuentra comercialmente disponible por ej., a partir de Fuji Chemical Industries, Ltd. La producción de compuestos 5-N-acetilados y los compuestos acilados correspondientes pueden lograrse por cualquier agente de acilación convencional tal como acetilación con anhídrido del ácido acético, como se describen en la Patente de los Estados Unidos 4250113.

El derivado de acilamino-triyodofenilo se disuelve en metanol acuoso en presencia de hidróxido alcalino. Opcionalmente, el pH inicial puede ajustarse con ácido bórico antes de la adición del triepóxido. La reacción se detiene por neutralización a un pH < 7 y el producto se aísla por HPLC preparativa.

5 El procedimiento general puede ilustrarse por los siguientes esquemas, en los que se producen los compuestos de fórmula (II):





A continuación, la invención se ilustrará en forma adicional con ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1.

5 5-(Acetil-{3-[2,2-bis-(3-{acetil-[3,5-bis-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]-amino}-2-hidroxi-propoximetil)-butoxi]-2-hidroxi-propil}-amino)-N,N'-bis-(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida

El éter de trimetilolpropano de triglicidilo se encuentra comercialmente disponible a partir de Aldrich.

10 Se disolvió a 23-50°C 5-acetilamino-N,N'-bis-(2,3-dihidroxy-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (500 g, 669 mmol) en una solución de KOH (53,76 g, 958 mmol) en agua (539 ml) y metanol (254 ml). A la solución clara se añadió ácido bórico (36,05 g, 583 mmol) y se agitó durante 0,5-3 h. A 23-25°C se añadió éter de trimetilolpropano de triglicidilo (34,14 g, 112,9 mmol) y se agitó durante 2 días. La reacción se detuvo por la adición de agua (900 ml) y neutralización con HCl acuoso al 18,4% a pH 4-5. Un precipitado blanco (material de inicio) se filtró y la torta de filtro se lavó con agua. Las sales se retiraron del filtrado por los intercambiadores iónicos Amberlite 200C e IRA67. La solución contiene un compuesto blanco porcentual de área de HPLC 28 (ca. 80 g) y el producto se aisló por HPLC preparativa.

15 HPLC/MS (TOF ES+, m/e): 2543,8 [M+H]⁺, 1272,4 [M+2H]²⁺.

RMN ¹H (d6-DMSO): 8,7-8,1 (m, 6H, NH), 4,9-4,4 (m, 15H, OH + CH), 4,0-3,0 (m, CH₂, CH), 2,2 & 1,8 (s, 9H, CH₃-CO),

1,4 (m, 2H, C-CH₂), 0,8 (t, 3H, CH₃).

IR: 3262 (m), 2927 (w), 2874 (w), 1638 (s), 1546 (m), 1394 (m), 1253 (m), 1105 (m), 1036 (s), 978 (w).

20 Ejemplo 2.

5-(acetil-{3-[2,2-bis-(3-{acetil-[3,5-bis-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]-amino}-2-hidroxi-propoximetil)-propoxil]-2-hidroxi-propil}-amino)-N,N'-bis-(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida

El éter de trimetilolpropano de triglicidilo de triepóxido se preparó de acuerdo con el procedimiento de T. Kida, M. Yokota, A. Masuyama, Y. Nakatsuji, M. Okahara: A facile synthesis of polyglycidyl ethers from polyols and

epichlorohydrin. Synthesis, (5) 1993, 487-489. Se disolvió a 23-50°C 5-acetilamino-N,N'-bis-(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (500 g, 669 mmol) en una solución de KOH (49,08 g, 874 mmol) en agua (537 ml) y metanol (253 ml). A la solución clara se añadió ácido bórico (26,81 g, 433 mmol) y se agitó durante 0,5-3h. A 10°C se añadió éter de trimetiloetano de triglicidilo (32,4 g, 112,4 mmol) y se agitó durante 2 días. La reacción se detuvo por la adición de agua (1000 ml) y neutralización con HCl acuoso al 18,4% a pH 4-5. Un precipitado blanco (material de inicio) se filtró y la torta de filtro se lavó con agua. Las sales se retiraron del filtrado por los intercambiadores iónicos Amberlite 200C e IRA67. La solución contiene un compuesto blanco porcentual de área de HPLC 40 (ca. 110 g) y el producto se aisló por HPLC preparativa. HPLC/MS (TOF ES+, m/e): 2529,9 [M+H]⁺, 1265,4 [M+2H]²⁺.

10 Ejemplo 3.

5-(Acetil-{3-[2,2-bis-(3-{acetil-[3,5-bis-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]-amino}-2-hidroxi-propoximetil)-3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-propoxil}-2-hidroxi-propil)-amino)-N,N'-bis-(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida

15 El éter de trimetilopropano de triglicidilo de tetraepóxido se preparó de acuerdo con el procedimiento de T. Kida, M. Yokota, A. Masuyama, Y. Nakatsuji, M. Okahara: A facile synthesis of polyglycidyl ethers from polyols and epichlorohydrin. Synthesis, (5) 1993, 487-489. Se disolvió a 23-50°C 5-acetilamino-N,N'-bis-(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (400 g, 535 mmol) en una solución de KOH (41,07 g, 731 mmol) en agua (431 ml) y metanol (203 ml). A la solución clara se añadió ácido bórico (21,55 g, 348 mmol) y se agitó durante 0,5-3h. A 10°C se añadió éter de pentaeritrol de triglicidilo (32,5 g, 90,3 mmol) y se agitó durante 1 día. Se añadió ácido bórico (3,67 g, 59 mmol) y la agitación continuó a 10°C durante otro día. La reacción se detuvo por la adición de agua (600 ml) y neutralización con HCl acuoso al 18,4% a pH 4-5. Un precipitado blanco (material de inicio) se filtró y la torta de filtro se lavó con agua. Las sales se retiraron del filtrado por los intercambiadores iónicos Amberlite 200C e IRA67. La solución contiene un compuesto blanco porcentual de área de HPLC 7 (ca. 16 g) y el producto se aisló por HPLC preparativa. HPLC/MS (TOF ES+, m/e): 2619,7 [M+H]⁺, 1310,3 [M+2H]²⁺.

25 RMN ¹H (d6-DMSO): 8,7-8,1 (m, 6H, NH), 4,9-4,2 (m, 17H, OH), 4,1-2,9 (m, 58H, CH₂ & CH), 2,2 & 1,75 (s, 9H, CH₃).

IR: 3266 (m), 2926 (w), 1641 (vs), 1552 (m), 1396 (m), 1258 (m), 1108 (s), 1038 (s), 979 (w).

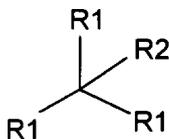
Ejemplo 4.

30 5-(Acetil-{3-[2,2-bis-(3-{acetil-[3,5-bis-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triiodofenil]-amino}-2-hidroxi-propoximetil)-3-(3-{acetil-[3,5-bis-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triiodo-fenil]-amino}-2-hidroxi-propoxi)-propoxil}-2-hidroxi-propil)-amino)-N,N'-bis-(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triiodo-isoftalamida

35 El éter de pentaeritrol de triglicidilo de tetraepóxido se preparó de acuerdo con el procedimiento de T. Kida, M. Yokota, A. Masuyama, Y. Nakatsuji, M. Okahara: A facile synthesis of polyglycidyl ethers from polyols and epichlorohydrin. Synthesis, (5) 1993, 487-489. Se disolvió a 23-50°C 5-acetilamino-N,N'-bis-(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (400 g, 535 mmol) en una solución de KOH (41,07 g, 731 mmol) en agua (159 ml) y metanol (159 ml). A la solución clara se añadió ácido bórico (25,22 g, 407 mmol) y se agitó durante 0,5-3h. A 10°C se añadió éter de pentaeritrol de triglicidilo (32,5 g, 90,3 mmol) y se agitó durante 2 días. La reacción se detuvo por la adición de agua (1000 ml) y neutralización con HCl acuoso al 18,4% a pH 4-5. Un precipitado blanco (material de inicio) se filtró y la torta de filtro se lavó con agua. Las sales se retiraron del filtrado por los intercambiadores iónicos Amberlite 200C e IRA67. La solución contiene un compuesto blanco porcentual de área de HPLC 15 (ca. 45 g) y el producto se aisló por HPLC preparativa. HPLC/MS (TOF ES+, m/e): 3348,8 [M+H]⁺, 1674,9 [M+2H]²⁺.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

- 5 cada R¹ son iguales o diferentes y denotan los restos de CH₂-O-CH₂-R³;
- R² denota R¹ o uno de los restos de alquilo C₁-C₄, CH₂O(alquilo C₁-C₄) y OH, en el que el grupo puede portar uno o más grupos hidroxilo;
- cada R³ son iguales o diferentes y denotan un resto alquileo C₁-C₄ que tiene sustituyentes α-hidroxilo y ω-NR⁴ y en el que el grupo alquileo además puede estar hidroxilado;
- 10 cada R⁴ son iguales o diferentes y denotan un átomo de hidrógeno o un resto de acilo; y
- cada R independientemente son iguales o diferentes y denotan un grupo fenilo triodado en el que al menos uno de los grupos R está además sustituido por un grupo hidrófilo; y sus sales o isómeros ópticos activos.
2. Compuestos como se reivindican en la reivindicación 1 en los que R² denota un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo éter hidroxilado preferiblemente de la fórmula -CH₂-O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH.
- 15 3. Compuestos como se reivindican en las reivindicaciones 1 y 2 en los que cada R³ denota un grupo de la fórmula -CH(OH)-CH₂-NR⁴ R.
4. Compuestos como se reivindican en las reivindicaciones 1 a 3 en los que R⁴ es igual o diferente y denota residuos de ácidos orgánicos alifáticos, preferiblemente de ácidos orgánicos alifáticos de 1 a 5 átomos de carbono tales como el ácido fórmico, restos de acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo y valerilo o sus restos de acilo hidroxilado correspondientes.
- 20 5. Compuestos como se reivindican en las reivindicaciones precedentes en las que todos los grupos R⁴ son iguales.
6. Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en los que cada grupo R está sustituido por dos grupos R⁵ en los que cada R⁵ son iguales o diferentes y denotan un átomo de hidrógeno o un resto hidrófilo no iónico, con la condición de que al menos un grupo R⁵ en el compuesto de la fórmula (I) sea un resto hidrófilo.
- 25 7. Compuestos como se reivindican en la reivindicación 6 en los que cada R⁵ denota ésteres, amidas y restos de amina, opcionalmente además sustituidos por grupos alquilo C₁₋₁₀ de cadena recta o ramificada, preferiblemente grupos alquilo C₁₋₅, opcionalmente con uno o más restos de CH₂ o CH reemplazados por átomos de oxígeno o nitrógeno y opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de un derivado de oxo, hidroxilo, amino o carboxilo, y átomos de azufre y fósforo sustituidos por oxo.
- 30 8. Compuestos como se reivindican en la reivindicación 7 en los que cada R⁵ son restos hidrófilos que contienen 1 a 6 grupos hidroxilo, preferiblemente 1 a 3 grupos hidroxilo.
9. Compuestos como se reivindican en la reivindicación 8 en los que cada R⁵ puede ser igual o diferente y es grupo polihidroxialquilo, hidroxil-alcoxilalquilo y hidroxipolialcoxilalquilo unido al grupo fenilo vía un vínculo de amida tal como grupos hidroxil-alquilaminocarbonilo, N-alquil-hidroxialquilaminocarbonilo y bis-hidroxialquilaminocarbonilo.
- 35 10. Compuestos como se reivindican en la reivindicación 6 en los que cada R⁵ es igual o diferente y está seleccionado de grupos de las fórmulas

- CONH-CH₂-CH₂-OH
- CONH-CH₂-CHOH-CH₂-OH
- CON(CH₃)CH₂-CHOH-CH₂OH
- CONH-CH-(CH₂ -OH)₂
- 5 -CON-(CH₂-CH₂-OH)₂
- CONH₂
- CONHCH₃
- NHCOCH₂OH
- N(COCH₃)H
- 10 -N(COCH₃)alquilo C₁₋₃
- N(COCH₃) - mono, bis o tris-hidroxi-alquilo C₁₋₄
- N(COCH₂OH) - hidrógeno, mono, bis o tris-hidroxi-alquilo C₁₋₄
- N(CO-CHOH-CH₂OH) - hidrógeno, mono, bis o alquilo C₁₋₄ trihidroxilado.
- N(CO-CHOH-CHOH-CH₂OH) - hidrógeno, mono, bis o alquilo C₁₋₄ trihidroxilado.
- 15 -N(COCH₂OH)₂
- CON (CH₂-CHOH-CH₂-OH) (CH₂-CH₂-OH)
- CONH-C (CH₂ -OH)₃ y
- CONH-CH (CH₂-OH) (CHOH -CH₂-OH), preferentemente están seleccionados de grupos de las fórmulas -
- 20 -CON(CH₃) CH₂-CHOH-CH₂OH, -CONH-CH₂-CHOH-CH₂-OH, -CONH-CH-(CH₂-OH)₂, -CON-(CH₂-CH₂-OH)₂, -CONH- CH₂-CHOH-CH₂-OH, -NHCOCH₂OH y
- N(COCH₂OH) - mono, bis o tris-hidroxi-alquilo C₁₋₄.
- 11.** Compuestos como se reivindican en la reivindicación 10 en los que cada R⁵ es igual y es -CONH-CH₂-CHOH-CH₂-OH.
- 12.** Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones precedentes siendo 5-(Acetil-{3-[2,2-bis-(3-{acetil-[3,5-bis-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-fenil]-amino}-2-hidroxi-propoximetil)-butoxi]-2-hidroxi-propil}-amino)-N,N'-bis-(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida, 5-(Acetil-{3-[2,2-bis-(3-{acetil-[3,5-bis-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]-amino}-2-hidroxi-propoximetil)-propoxi]-2-hidroxi-propil}-amino)-N,N'-
- 25 bis-(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida, 5-(Acetil-{3-[2,2-bis-(3-{acetil-[3,5-bis-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]-amino}-2-hidroxi-propoximetil)-3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-propoxi]-2-hidroxi-propil}-amino)-N,N'-bis-(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida, y 5-(Acetil-{3-[2,2-bis-(3-{acetil-[3,5-bis-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-fenil]-amino}-2-hidroxi-propoximetil)-3-(3-{acetil-[3,5-bis-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-fenil]-amino}-2-hidroxi-propoxi)-propoxi]-2-hidroxi-propil}-amino)-N,N'-bis-(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida.
- 30
- 13.** Una composición para diagnóstico por rayos X que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes junto con un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico.
- 35
- 14.** Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-12 o una composición como se reivindica en la reivindicación 13 para su uso en un procedimiento de exámenes por
- 40 contraste por rayos X *in vivo*.