

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 291**

51 Int. Cl.:

**C07C 237/46** (2006.01)

**A61K 49/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2007 E 07709230 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 1986993**

54 Título: **Agentes de contraste**

30 Prioridad:

**14.02.2006 NO 20060710**

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

**15.03.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PRIEBE, HANNO;  
WYNN, DUNCAN y  
NAIRNE, ROBERT, JAMES, DOMETT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 398 291 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 las 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 permite la disposición de tres grupos fenilo yodados unidos al mismo.

10 La invención se refiere igualmente al uso de dichas composiciones de diagnóstico como agente 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 Toda obtención de imágenes de diagnóstico se basa en lograr niveles de señal diferentes a partir de estructuras diferentes dentro del cuerpo. Así, la obtención de imágenes por rayos X por ejemplo, para una estructura del cuerpo dada para ser visible en la imagen, la atenuación de los rayos X por dicha estructura debe diferir de la de los tejidos de los alrededores. La diferencia en la señal entre la estructura del cuerpo y sus alrededores se denomina frecuen-  
20 temente contraste, habiéndose dedicado muchos esfuerzos en medios de potenciación del contraste en la obtención de imágenes de diagnóstico puesto que, cuanto mayor sea el contraste entre una estructura del cuerpo y su alrededores, mayor será la calidad de las imágenes y mayor será su valor para el médico que realiza el diagnóstico. Más aún, cuanto mayor sea el contraste, más pequeñas serán las estructuras del cuerpo que puedan visualizarse en los procedimientos de obtención de imágenes, es decir, un incremento de contraste puede conducir a un incremento en la resolución espacial.

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

25 El lograr mejoras en dicho factor de calidad de diagnóstico ha sido durante mucho tiempo y sigue siendo aún un objetivo importante. En técnicas tales como de rayos X, obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI) y ultrasonido, una vía para mejorar el factor de calidad de diagnóstico ha sido el introducir materiales que potencien el contraste formulados como medios de contraste dentro de la región del cuerpo a obtener imágenes.

30 Así, en los primeros ejemplos de agentes de contraste para rayos X fueron sales de bario inorgánicas insolubles las que potenciaron la atenuación de los rayos X en las zonas del cuerpo dentro de las cuales estaban distribuidas. Durante los últimos 50 años, el campo de los agentes de contraste para rayos X ha estado dominado por compuestos que contienen yodo soluble. Los medios de contraste disponibles comercialmente que contienen agentes de contraste yodados han sido usualmente clasificados como monómeros iónicos tal como diatrizoato (comercializado, por ejemplo, bajo el nombre comercial Gastrografen<sup>TM</sup>), dímeros iónicos tal como ioxagato (comercializado, por ejemplo, bajo el nombre comercial Hexabrix<sup>TM</sup>), monómeros no iónicos tales como iohexol (comercializado, por ejemplo, bajo el nombre comercial Omnipaque<sup>TM</sup>), iopamidol (comercializado, por ejemplo, bajo el nombre comercial Isovue<sup>TM</sup>), iomeprol (comercializado, por ejemplo, bajo el nombre comercial Iomeron<sup>TM</sup>) y el dímero no iónico iodixanol (comercializado, por ejemplo, bajo el nombre comercial Visipaque<sup>TM</sup>).

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

45 La utilidad de los medios de contraste está regida en gran medida por su toxicidad, por su eficacia diagnóstica, por los efectos adversos que pueda tener sobre el sujeto al cual se administra el medio de contraste, y por la facilidad de almacenamiento y facilidad de administración. Puesto que dichos medios se usan convencionalmente para fines de diagnóstico más que para lograr efecto terapéutico directo, es generalmente deseable proporcionar medios que tengan un efecto tan pequeño como sea posible sobre los diversos mecanismos biológicos de las células o el cuerpo, ya que esto conducirá a reducir la toxicidad y reducir los efectos clínicos adversos. A la toxicidad y 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 iones para los agentes de contraste iónicos e igualmente por sus metabolitos.

55 Los factores principales 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 que está disuelto el compuesto, baja osmolalidad del medio de contraste y un alto contenido en yodo (frecuentemente medido en g de yodo por ml del medio de contraste formulado para administración). El agente de contraste yodado debe ser igualmente 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 aún espacio para la mejora. En angiografía coronaria por ejemplo, la inyección dentro del sistema circulatorio de una dosis bolo del medio de contraste ha causado severos efectos secundarios. En este procedimiento de contraste, el medio de contraste fluye mejor que la sangre a través del sistema durante un corto período de tiempo, y las diferencias en la naturaleza química y fisicoquímica del medio de contraste y de la sangre que este reemplaza pueden causar efectos adversos indeseables tales como arritmias, prolongación del QT y reducción en la fuerza de contracción cardíaca. Dichos efectos se observan en particular con agentes de contraste iónicos en los que los efectos osmotóxicos están asociados con hipertonicidad del medio de contraste inyectado. Los medios de contraste que son isotónicos o ligeramente hipotónicos con los fluidos corporales son particularmente deseados. Los medios de contraste de baja osmolalidad 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 de los medios de contraste tan bajo como sea posible, es altamente deseable formular medios de contraste con alta concentración de yodo/ml, y mantener además la osmolalidad de los medios tan baja como sea posible, 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 isotonicidad reducida que permiten lograr una concentración en yodo eficaz en el contraste con solución hipotónica, e incluso ha permitido la corrección del desequilibrio iónico por inclusión de iones de plasma al tiempo que se mantiene aún el medio de contraste Visipaque™ en la osmolalidad deseada (Documentos WO 90/01194 y WO 91/13636).

Los medios de contraste para rayos X con alta concentración en yodo comerciales tienen viscosidad relativamente alta, que varía desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 60 mPas a temperatura ambiente. Generalmente, los medios de contraste en los que el agente potenciador del contraste es un dímero tienen viscosidad más alta que los medios de contraste correspondientes en los que el agente potenciador del contraste es el monómero que corresponde al dímero. Dichas altas viscosidades pueden plantear problemas a los administradores del medio de contraste, que requieren agujas de diámetro relativamente grande o la aplicación de alta presión, y son particularmente pronunciados en radiografía pediátrica y en técnicas radiográficas que requieren una administración rápida de 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, por ejemplo, los Documentos EP 354836, EP 436316 y EE.UU. 5019370. Además, los Documentos WO 9501966, EP 782563 y 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 está comercializado.

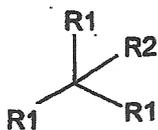
Por ello, existe aún un deseo de desarrollar agentes de contraste que solucionen uno o más de los problemas expuestos anteriormente. De manera ideal, dichos agentes deberían tener propiedades mejoradas sobre los compuestos que contienen yodo soluble en una o más de las propiedades siguientes: toxicidad renal, osmolalidad, 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 criterios siguientes osmolalidad (y por tanto la toxicidad renal), viscosidad, concentración de yodo y solubilidad. Los medios de contraste comprenden compuestos potenciadores del contraste 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 los tres grupos fenilo yodados unidos al mismo. Los compuestos potenciadores del contraste que contienen yodo pueden sintetizarse a partir de materiales de partida comercialmente disponibles y relativamente económicos.

### **Descripción detallada de la invención**

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



Fórmula (I)

en la que

cada  $R^1$  indica el resto -A-NB-R;

- 5  $R^2$  indica un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de  $C_1$  a  $C_4$  o un grupo alcoxi de  $C_1$  a  $C_4$ ;

cada A son el mismo o diferente y son un grupo alquileo de  $C_1$  a  $C_4$  opcionalmente substituido por 1 a 3 grupos hidroxilo;

- 10 cada B son el mismo o diferente e indica un átomo de hidrógeno o un grupo acilo; cada R son el mismo o diferente e indica un grupo fenilo triyodado, de preferencia un grupo fenilo 2,4,6-triyodado, substituido además por dos grupos  $R^3$  en los que cada  $R^3$  son el mismo o diferente e indica hidrógeno o un resto hidrófilo no iónico seleccionado entre los grupos más adelante, a condición de que al menos un grupo  $R^3$  en el compuesto de fórmula (I) sea un resto hidrófilo;

y sales e isómeros ópticos de los mismos.

En la fórmula (I) cada  $R^2$  indica de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo.

- 15 Cada grupo A indica de preferencia un grupo alquileo de  $C_1$  a  $C_4$  y más preferido indica grupos etileno o metileno. Incluso más preferido todos los grupos A son el mismo, y lo más preferido todos los A indican grupos metileno.

- 20 Cada grupo B indica preferiblemente restos de ácidos orgánicos alifáticos, y en particular un ácido orgánico de  $C_1$  a  $C_5$  tal como restos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo y valerilo. Son igualmente posibles restos acilo hidroxilados y metoxilados. En una realización preferida adicional todos los grupos B son el mismo. En una realización particularmente preferida todos los grupos B en el compuesto de fórmula (I) son el mismo e indican el resto acetilo.

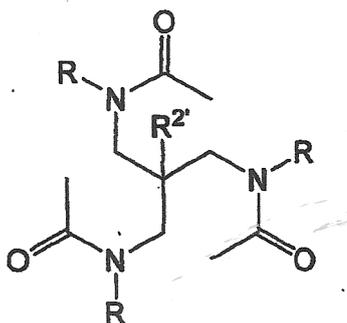
- 25 Los restos hidrófilos no iónicos  $R^3$  son grupos no ionizantes convencionalmente usados para potenciar la solubilidad en agua, seleccionados entre el grupo de restos ésteres, amidas y amina que pueden adicionalmente estar substituidos. Los substituyentes adicionales incluyen grupos alquilo de  $C_{1-10}$  de cadena recta o cadena ramificada, preferiblemente grupos alquilo de  $C_{1-5}$ , opcionalmente con uno o más restos  $CH_2$  o  $CH$  reemplazados por átomos de oxígeno o nitrógeno y opcionalmente substituidos por uno o más grupos seleccionados entre oxo, hidroxilo, amino o derivado carboxilo, y átomos de azufre y fósforo oxo substituidos. Los ejemplos particulares incluyen polihidroxialquilo, hidroxialcoxialquilo e hidroxipolialcoxialquilo y dichos grupos unidos al grupo fenilo mediante un enlace amida tal como grupos hidroalquilaminocarbonilo, N-alquil-hidroxialquiloaminocarbonilo y bis-hidroxialquilaminocarbonilo.

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

Los grupos  $R^3$  de las fórmulas listadas a continuación son preferidos:

- CONH- $CH_2$ - $CH_2$ -OH  
 -CONH- $CH_2$ -CHOH- $CH_2$ -OH  
 35 -CON( $CH_3$ ) $CH_2$ -CHOH- $CH_2$ -OH  
 -CONH-CH-( $CH_2$ -OH) $_2$   
 -CON-( $CH_2$ - $CH_2$ -OH) $_2$   
 -CONH $_2$   
 -CONHCH $_3$   
 40 -NHCO $CH_2$ OH  
 -N(COCH $_3$ )H

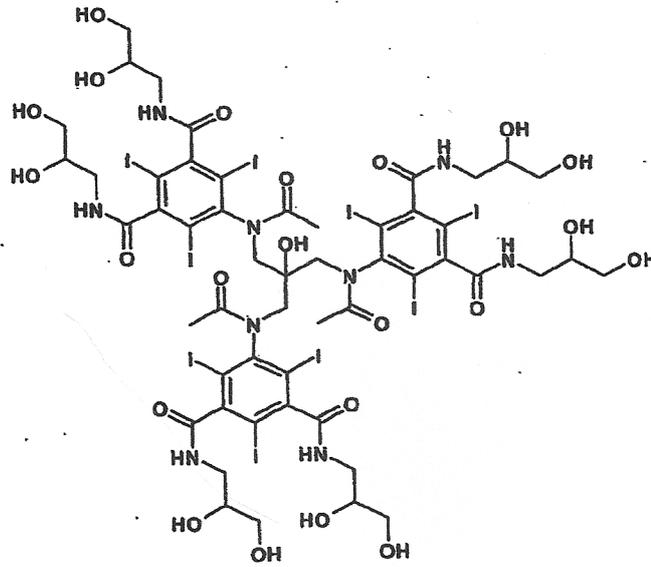
- N(COCH<sub>3</sub>)alquilo de C<sub>1-3</sub>
  - N(COCH<sub>3</sub>)- alquilo de C<sub>1-4</sub> mono, bis o tris-hidroxi
  - N(COCH<sub>2</sub>OH)-hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub> mono, bis o tris-hidroxi
  - N(CO-CHOH-CH<sub>2</sub>OH)-hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub> mono, bis o tris-hidroxilado
  - 5 -N(CO-CHOH-CHOH-CH<sub>2</sub>OH)-hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub> mono, bis o tris-hidroxilado
  - N(COCH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>
  - CON(CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH)(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)
  - CONH-C(CH<sub>2</sub>-OH)<sub>3</sub> y
  - CONH-CH(CH<sub>2</sub>-OH)(CHOH-CH<sub>2</sub>-OH).
  - 10 Más preferiblemente, los grupos R<sup>3</sup> serán iguales o diferentes e indican uno o más restos de las fórmulas -CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH, -CONH-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH, -CONH-CH-(CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>, -CON-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>, -CONH-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH, -NHCOCH<sub>2</sub>OH y -N(COCH<sub>2</sub>OH)-alquilo de C<sub>1-4</sub> mono, bis o tris-hidroxi, e incluso más preferiblemente todos los grupos R<sup>3</sup> son iguales e indican uno de estos restos.
- Incluso más preferido todos los grupos R<sup>3</sup> son iguales e indican un grupo de la fórmula -CONH-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH.
- 15 De acuerdo con ello, un grupo preferido de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención incluye los compuestos de fórmula (II):



Fórmula (II)

- 20 En la fórmula (II) R<sup>2'</sup> indica un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo y cada grupo R son el mismo o diferente pero preferiblemente son el mismo e indica grupos 2,4,6-triyodofenilo cada uno substituido en la posición 3 y 5 con restos hidrófilos no iónicos R<sup>3</sup>.

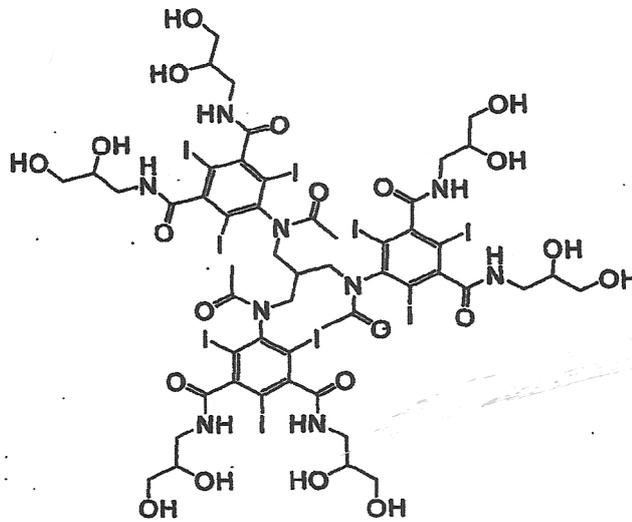
En una realización particularmente preferida, se proporcionan los compuestos de fórmula (IIIa) a (III d):



Fórmula (IIIa)

En la fórmula (IIIa) todos los grupos A de fórmula (I) indican un resto metileno, todos los grupos B indican grupos acetilo, R<sup>2</sup> indica un grupo hidroxilo, y todos los grupos R son el mismo e indican grupos 2,4,6-triyodo-3,5-bis-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil-fenilo).

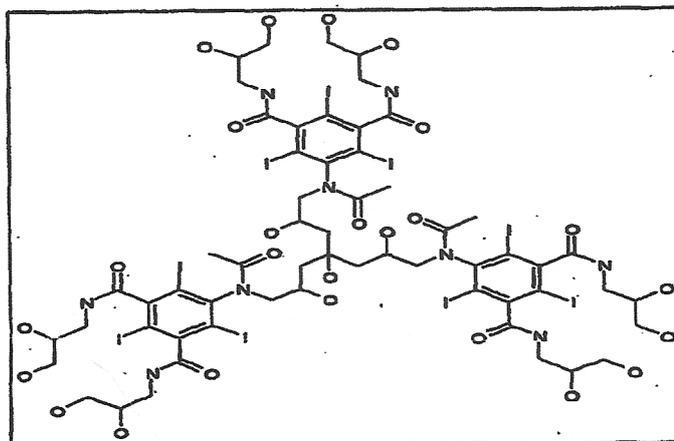
5



Fórmula (IIIb)

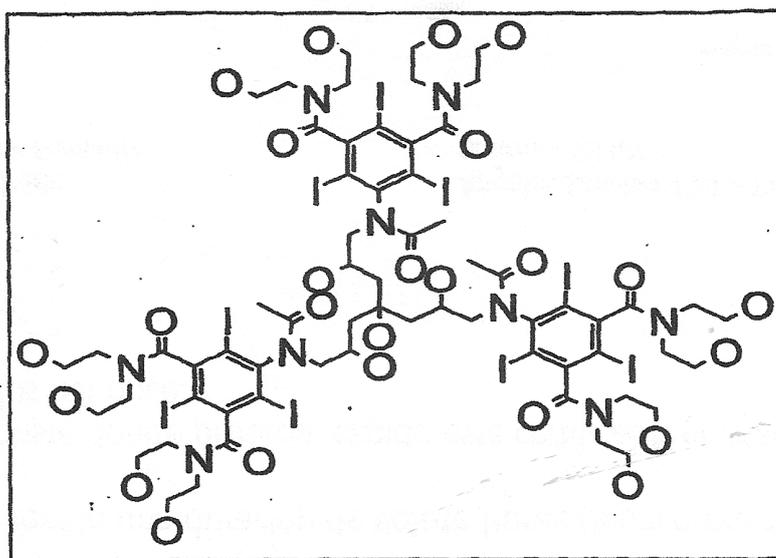
En la fórmula (IIIb) todos los grupos A de fórmula (I) indican un resto metileno, todos los grupos B indican grupos acetilo, R<sup>2</sup> indica un átomo de hidrógeno, y todos los grupos R son el mismo e indican grupos 2,4,6-triyodo-3,5-bis-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil-fenilo).

10



Fórmula (IIIc)

5 En la fórmula (IIIc) todos los grupos A de fórmula (I) indican un resto 2-hidroxi-propileno, todos los grupos B indican grupos acetilo, R<sup>2</sup> indica un grupo hidroxilo, y todos los grupos R son el mismo e indican grupos 2,4,6-triyodo-3,5-bis-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil-fenilo).



Fórmula (IIIId)

10 En la fórmula (IIIId) todos los grupos A de fórmula (I) indican un resto 2-hidroxi-propileno, todos los grupos B indican grupos acetilo, R<sup>2</sup> indica un grupo hidroxilo, y todos los grupos R son el mismo e indican grupos 2,4,6-triyodo-3,5-bis-(2-hidroxi-etilcarbamoil-fenilo).

Los compuestos de fórmula (I) alcanzarán una forma de estrella con los sustituyentes fenilo yodados relativamente voluminosos llenando el área comprendida entre los 3 brazos de la estrella. Por ello, 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.

15 A una concentración de yodo de 320 mg/ml, la cual es una concentración común para medios de contraste yodados disponibles comercialmente, 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 esta es una propiedad ventajosa con respecto a la nefrotoxicidad del medio de contraste. Igualmente, es posible agregar electrolitos al medio de contraste para reducir los efectos cardiovasculares tal como se expone en los Documentos WO 90/01194 y WO  
20 91/13636.

Los compuestos de fórmula (I) comprenden igualmente isómeros ópticamente activos. Se incluyen tanto los productos enantioméricamente puros como las mezclas de isómeros ópticos.

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

- 5 De acuerdo con ello, considerada desde un aspecto adicional, la invención proporciona una composición para 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 añadidos u oxígeno disuelto.

- 10 La composición del agente de contraste de la invención puede presentarse en una concentración lista para su uso o puede presentarse en una forma de concentración para dilución antes de administración. Generalmente, las composiciones en una forma lista para su uso tendrán concentraciones de yodo de al menos 100 mg/ml, preferiblemente al menos 150 mg/ml, siendo preferidas 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 los rayos X de los medios de contraste. Sin embargo, cuanto 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 potenciador del contraste, por ejemplo, el compuesto yodado, y los límites tolerables para la viscosidad y osmolalidad.

- 20 Para los 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 aproximadamente de 30 mPas, sin embargo pueden tolerarse viscosidades de hasta 50 a 60 mPas e incluso de más de 60 mPas. Para los medios de contraste administrados mediante inyección de bolo, por ejemplo, en procedimientos angiográficos, deben considerarse los efectos osmotóxicos y, preferiblemente, la osmolalidad debería estar por debajo de 1 Osm/kg de H<sub>2</sub>O, preferiblemente por debajo de 850 mOsm/kg de H<sub>2</sub>O, y más preferiblemente aproximadamente de 300 mOsm/kg de H<sub>2</sub>O.

- 25 Con los compuestos de la invención, pueden cumplirse objetivos tales como viscosidad, osmolalidad y concentración de yodo. Realmente, pueden alcanzarse concentraciones de yodo eficaces 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 producida por los efectos de desequilibrio subsiguientes a la inyección del bolo. Dichos cationes se incluirán de manera deseable dentro de los intervalos sugeridos en los Documentos WO 90/01194 y WO 91/13636.

- 30 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 del plasma

- 35 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) conjuntamente con vehículos o excipientes aceptables farmacéuticamente. Los agentes de diagnóstico y la composición son preferiblemente para uso en diagnóstico de rayos X.

En consecuencia, la invención abarca también el uso de una composición de diagnóstico que contiene un compuesto de fórmula (I) en exámenes de contraste para rayos X.

- 40 Igualmente, se proporciona un procedimiento de ayuda a la diagnosis que comprende la administración de compuestos de fórmula (I) al cuerpo humano o animal, el examen del cuerpo con un dispositivo de diagnóstico y la recopilación de datos procedentes del examen. En el procedimiento de diagnosis, el cuerpo es preadministrado con compuesto de fórmula (I).

- 45 Los compuestos de la fórmula general (I) pueden sintetizarse por diversas vías de síntesis conocidas u obvias para los técnicos expertos. En general, los compuestos de fórmula (I) pueden producirse mediante la disolución del derivado acilamino-triyodofenilo en metanol acuoso en presencia de hidróxido alcalino, ajustando opcionalmente el pH con ácido bórico antes de la adición del agente de alquilación. La reacción se interrumpe mediante neutralización a pH<7 y el aislamiento del producto.

La estructura de los bloques de construcción central es de la fórmula (IV)

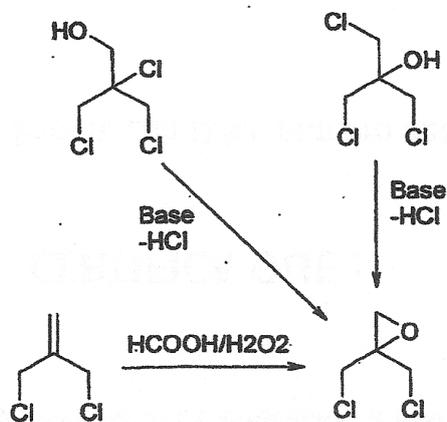
- 50 
$$CR^{2''}(A-Hal)_3 \quad (IV)$$

en la que R<sup>2''</sup> indica el grupo R<sup>2</sup> o un precursor del mismo y A es tal como se ha indicado anteriormente. Hal indica un átomo de halógeno reactivo, preferiblemente cloro o yodo. Los compuestos de fórmula (IV) están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir del alcohol correspondiente siguiendo el procedimiento de Synthesis, vol. 89, págs. 742-744, (1987).

El bloque de construcción central 2,2'-bis-clorometil-oxirano se preparó a partir de 3-cloro-2-clorometil-propeno comercial, ácido fórmico y H<sub>2</sub>O de acuerdo con la Patente GB 1156708. Obviamente, pueden formarse *in situ* a partir de precursores tipo 2,3-dicloro-2-clorometil-propan-1-ol o 1,3-dicloro-2-clorometil-propan-2-ol en presencia de base:

2,3-dicloro-2-clorometil-propan-1-ol

1,3-dicloro-2-clorometil-propan-2-ol



5

3-cloro-2-clorometil-propeno

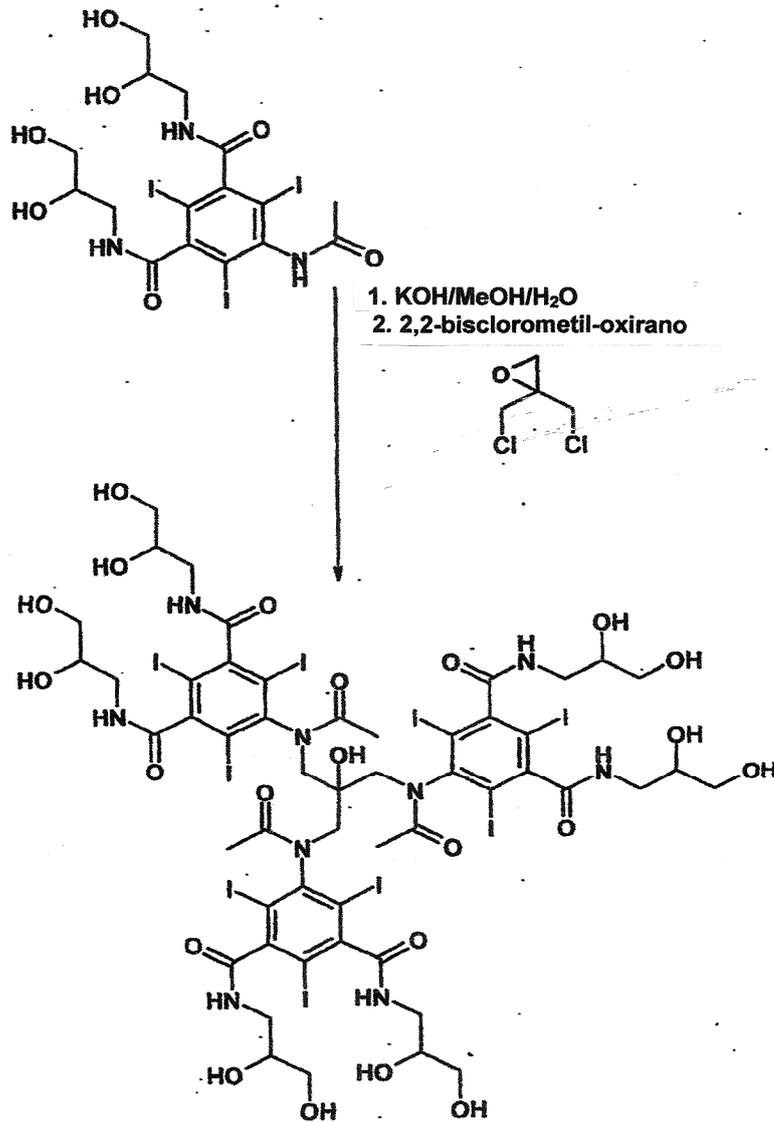
2,2-bis-clorometil-oxirano

Los grupos fenilo triyodados están disponibles comercialmente o pueden producirse siguiendo procedimientos descritos o referidos, por ejemplo, en las Patentes WO 95/351232 y WO 98/52911. El compuesto triyodado preferido 5-amino-2,4,6-triyodo-N,N'-bis-(2,3-dihiroxipropil)-isofalamida está disponible comercialmente de Fuji Chemical Industries, Ltd. La producción de compuestos 5-N-acetilados y compuestos acetilados correspondientes puede efectuarse mediante cualquier agente de acilación convencional tal como acetilación con anhídrido de ácido acético, tal como se describe en la Patente de EE.UU. 4250113.

10

15

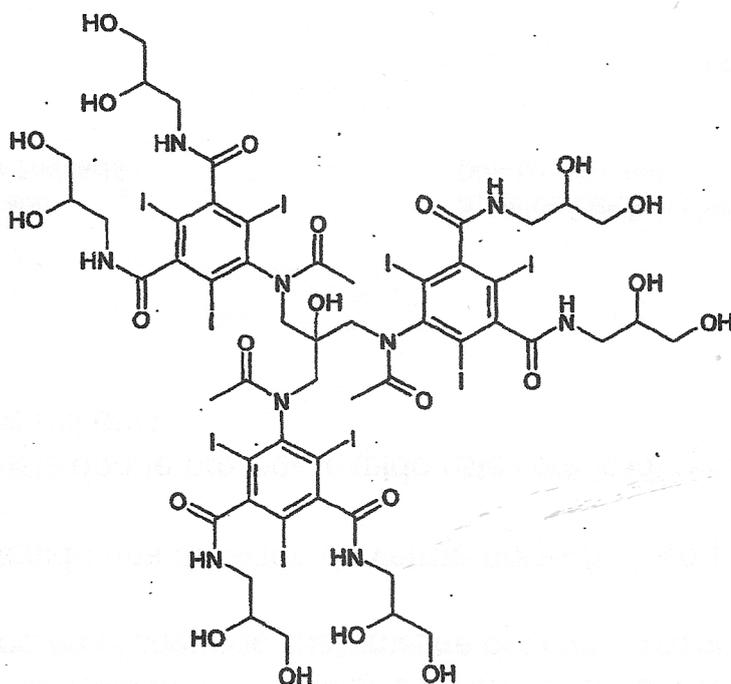
El procedimiento general puede ilustrarse mediante el esquema que figura más adelante, en el que se produce un compuesto de fórmula (IIIa). El derivado acilamino-triyodofenilo se disuelve en metanol acuoso en presencia de hidróxido alcalino. Opcionalmente, el pH inicial puede ajustarse con ácido bórico antes de la adición del agente de alquilación. La reacción se interrumpe mediante neutralización a pH <7 y el producto se aísla mediante HPLC preparativa. Un procedimiento similar se sigue para la preparación del compuesto de fórmula (IIIb), (IIIc) y (IIId), haciendo reaccionar el derivado acilamino-triyodofenilo con el compuesto halogenado apropiado de fórmula (IV),



**Ejemplo 1**

5-[acetil-(3-[acetil-(2,4,6-triyodo-3,5-bis-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-fenil)-amino]-2-[[acetil-(2,4,6-triyodo-3,5-bis-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-fenil)-amino]-metil]-2-hidroxi-propil)-amino]-N,N'-bis-(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida

5



Se preparó 2-clorometil-epiclorohidrina de acuerdo con el Documento GB 1156708. A 23-50°C, se disolvió 5-acetilamino-N,N'-bis-(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (552 g, 739 mmol) en una solución de KOH (60,96 g, 994 mmol) en agua (276 ml) y metanol (276 ml). A la solución transparente se agregó ácido bórico (27,95 g, 443 mmol) y se agitó durante 0,5-3 horas. A 23-25°C, se agregó clorometil-epiclorohidrina (12,86 g, 91,2 mmol) y se agitó durante 5 días. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (1200 ml) y neutralización con HCl acuoso al 18,4% a pH 4-5. Se filtró un precipitado de color blanco (material de partida) y la torta del filtro se lavó con agua. Las sales se eliminaron del filtrado mediante los intercambiadores de iones Amberlite 200C e IRA67. La solución contiene 0.5-3% del área de HPLC del compuesto objetivo (3 g, aprox.) y el producto se aisló mediante HPLC preparativa.

HPLC/MS (TOF ES<sup>+</sup>, m/e): 2309,7 [M+H]<sup>+</sup>, 1155,3 [M+2H]<sup>2+</sup>

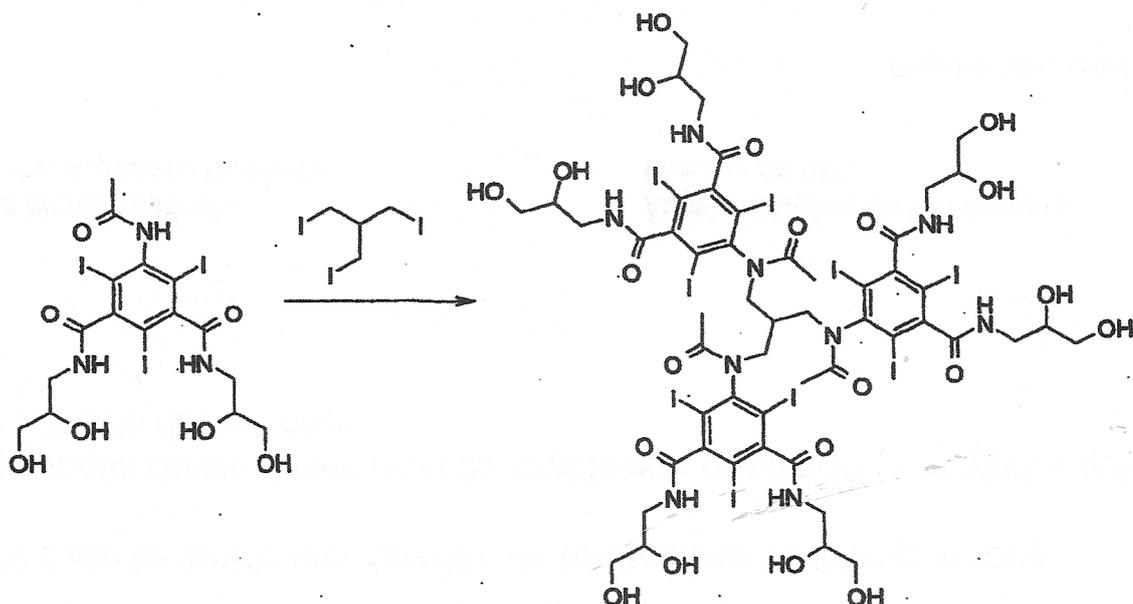
RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): NH:OH:CH<sub>3</sub> = 6:13:9.

RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O): CH<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub> = 36:9.

IR: 3277 (m), 2934 (w), 1647 (s), 1560 (m), 1430 (w), 1394 (m), 1271 (s), 1166 (w), 1111 (w), 1042 (m), 980 (w).

## 15 Ejemplo 2

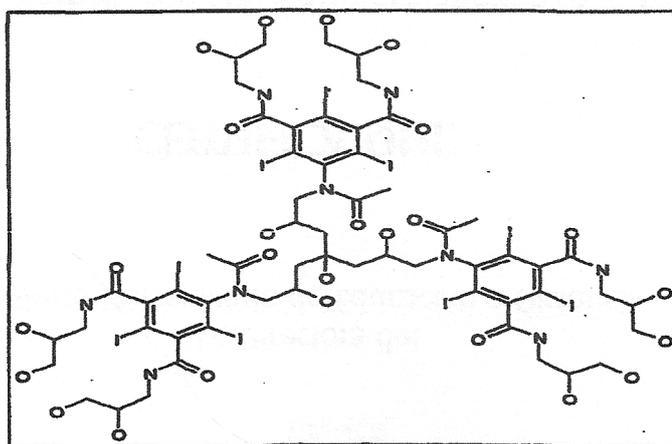
Preparación de tris-(N-acetil-N-(3,5-bis-(2',3'-dihidroxi-propilaminocarbonil)-2,4,6-triyodofenil)aminometil)-metano (Fórmula IIIb)



5 Se disolvió N-(3,5-bis-(2',3'-dihydroxipropilaminocarbonil)-2,4,6-triyodofenil)acetamida (3,7 g, 5 mmol) en metanol/agua (6 ml) conteniendo hidróxido potásico (400 mg, 7,2 mmol) a 40°C. Se agregó ácido bórico (0,44 g, 7,2 mmol) y la mezcla se enfrió a 10°C. Se agregó 2-yodometil-1,3-diyodopropano (435 mg, 1 mmol, *Synthesis*, vol. 89, págs. 742-744, (1987)) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se interrumpió ajustando el pH a 3,5. El material de partida sin reaccionar se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante intercambio de iones y, a continuación, HPLC.

### Ejemplo 3

Compuesto de Fórmula (IIIc)

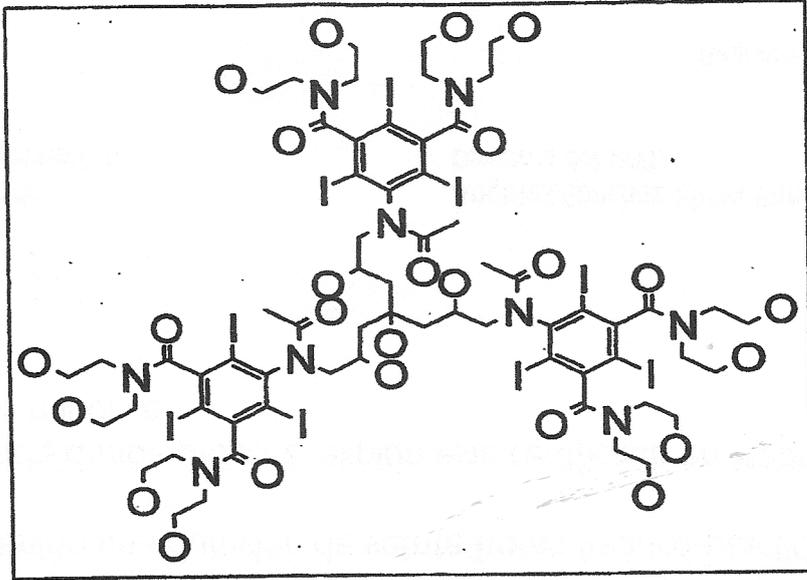


10

HPLC/MS (TOF ES<sup>+</sup>, m/e): 2441,8 [M+H]<sup>+</sup>, 1221,4 [M+2H]<sup>2+</sup>.

### Ejemplo 4

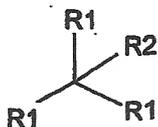
Compuesto de Fórmula (III d)



MS: (ESI trampa de iones, m/e): 1263,4 [M+2H]<sup>+</sup>.

**REIVINDICACIONES**

1. Compuestos de fórmula (I)



**Fórmula (I)**

5 en la que

cada R<sup>1</sup> indica el resto -A-NB-R;

R<sup>2</sup> indica un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o un grupo alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>;

cada A son el mismo o diferente y son un grupo alquileo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> opcionalmente substituido por 1 a 3 grupos hidroxilo;

10 cada B son el mismo o diferente e indica un átomo de hidrógeno o un grupo acilo;

cada R son el mismo o diferente e indica un grupo fenilo triodado, substituido además por dos grupos R<sup>3</sup> en los que cada R<sup>3</sup> son el mismo o diferente e indica hidrógeno o un resto hidrófilo no iónico seleccionado entre el grupo de restos ésteres, amidas y amina que pueden adicionalmente estar substituidos por grupos alquilo de C<sub>1-10</sub> de cadena recta o cadena ramificada, preferiblemente grupos alquilo de C<sub>1-5</sub>, opcionalmente con uno o más restos CH<sub>2</sub> o CH reemplazados por átomos de oxígeno o nitrógeno y opcionalmente substituidos por uno o más grupos seleccionados entre oxo, hidroxilo, amino o derivado carboxilo, y átomos de azufre y fósforo oxo substituidos

15 a condición de que al menos un grupo R<sup>3</sup> en el compuesto de fórmula (I) sea un resto hidrófilo;

y sales e isómeros ópticos de los mismos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> indica un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo.

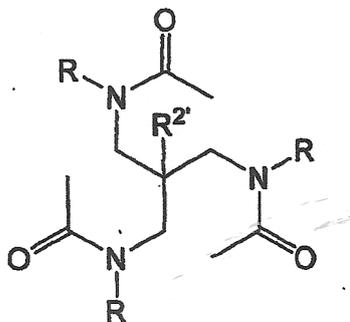
20 3. Compuestos según las reivindicaciones 1 y 2, en los que cada A indica un grupo alquileo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, de preferencia grupos etileno o metileno.

4. Compuestos según la reivindicación 3, en los que todos los grupos A son el mismo.

25 5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que cada B indica un resto de ácidos orgánicos alifáticos, de preferencia un resto de ácido orgánico alifático de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> tal como restos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo y valerilo.

6. Compuestos según la reivindicación 5, en los que todos los grupos B son el mismo.

7. Compuestos de cualquiera de las reivindicaciones precedentes de fórmula (II)



**Fórmula (II)**

30 en la que R<sup>2</sup> indica un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo y

5 cada grupo R indica grupos 2,4,6-triyodofenilo cada uno substituido en la posición 3 y 5 con restos hidrófilos no iónicos R<sup>3</sup> en la que R<sup>3</sup> indica restos ésteres, amidas y amina que pueden adicionalmente estar substituidos por grupos alquilo de C<sub>1-10</sub> de cadena recta o cadena ramificada, preferiblemente grupos alquilo de C<sub>1-5</sub>, opcionalmente con uno o más restos CH<sub>2</sub> o CH reemplazados por átomos de oxígeno o nitrógeno y opcionalmente substituidos por uno o más grupos seleccionados entre oxo, hidroxilo, amino o derivado carboxilo, y átomos de azufre y fósforo oxo substituidos.

8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que cada R<sup>3</sup> contiene 1 a 6 grupos hidroxilo, de preferencia 1 a 3 grupos hidroxilo.

10 9. Compuestos según la reivindicación 8, en los que cada R<sup>3</sup> son el mismo o diferente y son polihidroalquilo, hidroxialcohalquilo e hidroxipolialcohalquilo y dichos grupos unidos al grupo fenilo mediante un enlace amida tal como grupos hidroalquilaminocarbonilo, N-alquil-hidroalquiloaminocarbonilo y bis-hidroalquilaminocarbonilo.

10 10. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que cada R<sup>3</sup> son el mismo o diferente y están seleccionados entre grupos de las fórmulas

-CONH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH

15 -CONH-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH

-CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH

-CONH-CH-(CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>

-CON-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>

-CONH<sub>2</sub>

20 -CONHCH<sub>3</sub>

-NHCOCH<sub>2</sub>OH

-N(COCH<sub>3</sub>)H

-N(COCH<sub>3</sub>)alquilo de C<sub>1-3</sub>

-N(COCH<sub>3</sub>)-alquilo de C<sub>1-4</sub> mono, bis o tris-hidroxilado

25 -N(COCH<sub>2</sub>OH)-hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub> mono, bis o tris-hidroxilado

-N(CO-CHOH-CH<sub>2</sub>OH)-hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub> mono, bis o tris-hidroxilado

-N(CO-CHOH-CHOH-CH<sub>2</sub>OH)-hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub> mono, bis o tris-hidroxilado

-N(COCH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>

-CON(CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH)(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)

30 -CONH-C(CH<sub>2</sub>-OH)<sub>3</sub> y

-CONH-CH(CH<sub>2</sub>-OH)(CHOH-CH<sub>2</sub>-OH).

de preferencia están seleccionados entre grupos de las fórmulas -CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH, -CONH-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH, -CONH-CH-(CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>, -CON-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>, -CONH-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH, -NHCOCH<sub>2</sub>OH y -N(COCH<sub>2</sub>OH)-alquilo de C<sub>1-4</sub> mono, bis o tris-hidroxilado.

35 11. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que todos los grupos R<sup>3</sup> son el mismo.

40 12. Compuesto según la reivindicación 11, siendo 5-[acetil-(3-[acetil-(2,4,6-triyodo-3,5-bis-(2,3-dihidroxi-propil-carbamoyl)-fenil)-amino]-2-[[acetil-(2,4,6-triyodo-3,5-bis-(2,3-dihidroxi-propil-carbamoyl)-fenil)-amino]-metil]-2-hidroxi-propil)-amino]-N,N'-bis-(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida y tris-(N-acetil-N-(3,5-bis-(2',3'-dihidroxi-propil-aminocarbonil)-2,4,6-triyodofenil)aminometil)-metano.

13. Una composición de diagnóstico para rayos X que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes conjuntamente con vehículos o excipientes aceptables farmacéuticamente.

45 14. Uso de una composición de diagnóstico que contiene un compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes tal que para exámenes de contraste para rayos X.

**15.** Un procedimiento de ayuda para diagnosis que comprende el examen de un cuerpo preadministrado con compuestos de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes con un dispositivo de diagnosis y la recopilación de datos procedentes del examen.