

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 486 296**

51 Int. Cl.:

A61K 49/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2008 E 08793873 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 2178568**

54 Título: **Agentes de contraste**

30 Prioridad:

12.07.2007 NO 20073595
12.07.2007 NO 20073594

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.08.2014

73 Titular/es:

GE HEALTHCARE AS (100.0%)
Intellectual Property Dept. PO Box 4220, Nydalen
Nycoveien 1-2
0401 Oslo , NO

72 Inventor/es:

THANING, MIKKEL

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 486 296 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 dichos compuestos, donde los compuestos son compuestos que contienen yodo. Más específicamente, los compuestos que contienen yodo son compuestos químicos que contienen dos grupos fenilo yodados unidos.

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

10 **Descripción de la técnica relacionada**

Toda obtención de imágenes diagnósticas se basa en la consecución de diferentes niveles de señal procedentes de diferentes estructuras del organismo. De este modo, por ejemplo, en la obtención de imágenes por rayos X, para que una estructura corporal dada sea visible en la imagen, la atenuación de los rayos X por esa estructura debe diferir de la atenuación de los tejidos circundantes. La diferencia de señal entre la estructura corporal y sus alrededores es denominada frecuentemente "contraste", y se ha dedicado un gran esfuerzo a medios para potenciar el contraste en la obtención de imágenes diagnósticas ya que cuanto mayor sea el contraste entre una estructura corporal y sus alrededores mayor será la calidad de las imágenes y mayor su valor para el médico que realiza el diagnóstico. Además, cuanto mayor sea el contraste más pequeñas serán las estructuras corporales que se podrán visualizar en los procedimientos para obtención de imágenes; es decir, un contraste aumentado puede conducir a una resolución espacial aumentada.

La calidad diagnóstica de las imágenes depende en gran medida del nivel de ruido inherente en el procedimiento para obtención de imágenes, y, por lo tanto, se puede ver que la relación entre el nivel de contraste y el nivel de ruido representa un eficaz factor de calidad diagnóstica para las imágenes diagnósticas.

25 La consecución de una mejora en dicho factor de calidad diagnóstica ha sido durante mucho tiempo una meta importante y aún sigue siéndolo. En técnicas tales como rayos X, obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI; del inglés, magnetic resonance imaging) y ultrasonidos, un planteamiento para mejorar el factor de calidad diagnóstica ha sido introducir materiales que potencian el contraste, formulados como medios de contraste, en la región corporal de la que se quieren obtener imágenes.

30 Por lo tanto, en el caso de los rayos X, los primeros ejemplos de agentes de contraste eran sales inorgánicas insolubles de bario, que potenciaban la atenuación de los rayos X en las zonas corporales en que se distribuían. Durante los últimos 50 años, el campo de los agentes de contraste para rayos X ha venido dominado por compuestos solubles que contienen yodo. Los medios de contraste comercialmente asequibles que contienen agentes de contraste yodados son normalmente clasificados como monómeros iónicos tales como el diatrizoato (comercializado, por ejemplo, bajo la marca comercial Gastrografen™), dímeros iónicos tales como el ioxaglato (comercializado, por ejemplo, bajo la marca comercial Hexabrix™), monómeros no iónicos tales como el iohexol (comercializado, por ejemplo, bajo la marca comercial Omnipaque™), el iopamidol (comercializado, por ejemplo, bajo la marca comercial Isovue™), el iomeprol (comercializado, por ejemplo, bajo la marca comercial Iomeron™) y el dímero no iónico iodixanol (comercializado bajo la marca comercial Visipaque™).

40 Los agentes de contraste no iónicos comerciales para rayos X más utilizados, tales como los anteriormente mencionados, son considerados seguros. En más de 20 millones de exámenes con rayos X al año en EE.UU. se usan medios de contraste que contienen agentes de contraste yodados, y el número de reacciones adversas se considera aceptable. Sin embargo, puesto que un examen con rayos X potenciado en cuanto al contraste requerirá hasta aproximadamente 200 ml de medios de contraste administrados en una dosis total, hay un continuo apremio para obtener medios de contraste mejorados.

45 La utilidad de los medios de contraste viene gobernada en gran medida por su toxicidad, por su eficacia diagnóstica, por los efectos adversos que puede ejercer sobre el sujeto al cual se administra el medio de contraste, y por la facilidad de producción, almacenamiento y administración. Puesto que dichos medios se emplean convencionalmente con fines diagnósticos en lugar de para conseguir un efecto terapéutico directo, es generalmente deseable proporcionar medios que ejerzan el menor efecto posible sobre los diversos mecanismos biológicos de las células o del organismo ya que esto conducirá a una menor toxicidad y a un menor efecto clínico adverso. A la toxicidad y a 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 de los agentes de contraste iónicos, y también sus metabolitos.

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

5 Son características deseables de un agente de contraste yodado una baja toxicidad del propio compuesto (quimiotoxicidad), una baja viscosidad del medio de contraste en que se disuelve el compuesto, una baja osmolalidad del medio de contraste y un elevado contenido de yodo (frecuentemente medido en mg de yodo por ml del medio de contraste formulado para administración). El agente de contraste yodado debe ser además completamente soluble en el medio de formulación, normalmente un medio acuoso, y permanecer en disolución durante el almacenamiento.

10 Las osmolalidades de los productos comerciales, y en particular de los compuestos no iónicos, son aceptables para la mayoría de los medios que contienen monómeros no iónicos y dímeros, aunque aún queda sitio para una mejora. En la angiografía coronaria, por ejemplo, la inyección en el sistema circulatorio de un bolo de medio de contraste ha causado efectos secundarios graves. En este procedimiento, fluye medio de contraste en vez de sangre a través del sistema durante un corto periodo de tiempo, y las diferencias en cuanto a las naturalezas química y fisicoquímica
15 entre el medio de contraste y la sangre que sustituye pueden causar efectos negativos indeseables, tales como arritmias, prolongación del intervalo QT y reducción de la fuerza contractiva cardíaca. Dichos efectos se ven, en particular, con agentes de contraste iónicos, donde los efectos osmóticos se asocian con la hipertonicidad del medio de contraste inyectado. Son particularmente deseados los medios de contraste que son isotónicos o ligeramente hipotónicos con respecto a los fluidos corporales. Los medios de contraste con baja osmolaridad
20 presentan baja toxicidad renal, lo que es particularmente deseable. La osmolalidad es una función del número de partículas por unidad de volumen del medio de contraste formulado.

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

La parte de la población de los pacientes considerados como pacientes de alto riesgo está creciendo. Para satisfacer la necesidad de una mejora continua de los agentes diagnósticos por rayos X *in vivo* para la población de
30 pacientes completa, hay un apremio continuo para hallar agentes de contraste para rayos X que tengan propiedades mejoradas, también con respecto a la nefrotoxicidad inducida por medios de contraste (CIN; del inglés, contrast induced nephrotoxicity).

Para mantener el volumen de inyección de los medios de contraste lo más pequeño posible, es muy deseable formular los medios de contraste con una elevada concentración de yodo/ml y mantener aún la osmolalidad de los
35 medios en un nivel bajo, preferiblemente por debajo de la isotonicidad o próximo a ella. El desarrollo de agentes de contraste monómeros no iónicos, y en particular de dímeros de bis(triyodofenilo) no iónicos tales como el iodixanol (Patente EP 108638), ha proporcionado medios de contraste con osmotoxicidad reducida que permiten que se alcance una concentración de yodo eficaz para contraste con una disolución hipotónica y ha permitido incluso la corrección del desequilibrio iónico por inclusión de iones plasmáticos mientras se mantiene aún la osmolalidad deseada del medio de contraste Visipaque™ (Documentos WO 90/01194 y WO 91/13636).

40 Los medios de contraste para rayos X con elevada concentración comercial de yodo presentan una viscosidad relativamente elevada, que varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 60 mPa·s a temperatura ambiental. En general, los medios de contraste en que el agente potenciador del contraste es un dímero tienen una viscosidad mayor que los correspondientes medios de contraste en que el agente potenciador del contraste es el monómero
45 correspondiente al dímero. Dichas viscosidades elevadas pueden plantear problemas a los administradores del medio de contraste, requiriendo agujas de calibre relativamente grande o una elevada presión de aplicación, problemas que son particularmente acusados en radiografía pediátrica y en técnicas radiográficas que requieren la rápida administración de un bolo, por ejemplo, en angiografía.

A los medios de contraste para rayos X que contienen un compuesto químico como el (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) que tiene(n) dos grupos fenilo triyodados unidos por un grupo enlazante se hace
50 normalmente referencia como dímeros o agentes de contraste dímeros. A lo largo de los años se ha propuesto una gran diversidad de dímeros yodados. Publicaciones de patente relevantes comprenden EP 1186305, EP 686046, EP 108638, EP 0049745, EP 0023992, WO 2003080554, WO 2000026179, WO 1997000240, WO 9208691, US 3804892, US 4239747, US 3763226, US 3763227 y US 3678152. En este momento está a la venta un medio de contraste que tiene un dímero no iónico yodado como ingrediente farmacéutico activo, el producto Visipaque™ que
55 contiene el compuesto iodixanol. También está a la venta el compuesto Hexabrix™, que contiene ácido ioxálgico, un compuesto dímero iónico.

El Documento US 5349085 A se refiere a agentes de contraste no iónicos para rayos X del mismo tipo general que

los de la solicitud de patente europea EP 0023992A1 pero que poseen grupos acetilo en lugar de los dos grupos lactilo y que tienen una cadena de alquileo hidroxilada que une los dos anillos de triyodoanilina.

El Documento WO 94/14478 A se refiere a formulaciones inyectables acuosas útiles para radiodiagnóstico que comprenden compuestos aromáticos yodados, usadas como medios de contraste para rayos X.

- 5 El Documento US 2005/281746 A1 se refiere a agentes de contraste anticoagulantes que comprenden un componente orgánico de andamiaje, un componente orgánico anticoagulante y un componente para obtención de imágenes.

El Documento WO 94/22811 A1 se refiere a agentes de contraste no iónicos que contienen yodo para rayos X, que tienen una estructura dímera.

- 10 El Documento WO 88/09328 A1 se refiere a un procedimiento para preparar derivados del ácido 5-acetilamino-2,4,6-triyodo- o tribromo-benzoico.

- 15 Por lo tanto, aún existe el deseo de desarrollar agentes de contraste que resuelvan uno o más de los problemas anteriormente discutidos. Idealmente, dichos agentes deberían tener unas propiedades mejoradas con respecto a los compuestos solubles que contienen yodo del mercado en una o más de las propiedades siguientes: toxicidad renal, osmolalidad, viscosidad, solubilidad, volúmenes de inyección/concentración de yodo y atenuación/dosis de radiación, y cualquier efecto negativo adicional conocido o descubierto para dichos compuestos yodados. Los agentes deberían ser estables durante el almacenamiento en forma seca y/o en disolución, y la facilidad y la economía en la fabricación es una propiedad deseada adicional.

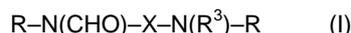
Sumario de la invención

- 20 La presente invención proporciona compuestos útiles como medios de contraste que tienen propiedades mejoradas con respecto a los medios conocidos en cuanto a al menos uno de los criterios anteriormente mencionados y, en particular, en cuanto a toxicidad renal, osmolalidad, viscosidad y solubilidad. Los medios de contraste comprenden compuestos potenciadores del contraste que contienen yodo, en donde los compuestos que contienen yodo son compuestos químicos que contienen dos grupos fenilo yodados unidos. Los compuestos potenciadores del contraste que contienen yodo pueden ser sintetizados a partir de materiales de partida comercialmente asequibles 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 su producción se especifican en las reivindicaciones adjuntas y en la memoria descriptiva que viene a continuación.

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



Fórmula (I)

y sales o isómeros ópticos activos de los mismos,

en donde

- 35 X representa un componente alquileo lineal o ramificado de C₃ a C₈, opcionalmente con uno o dos componentes CH₂ sustituidos por átomos de oxígeno, átomos de azufre o grupos NR¹ y en donde el componente alquileo está opcionalmente sustituido con hasta seis grupos -OR¹;

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado de C₁ a C₄;

R³ representa un átomo de hidrógeno, un componente formilo o un componente acetilo; y

- 40 cada R es independientemente igual o diferente y representa un grupo fenilo triyodado, preferiblemente un grupo fenilo 2,4,6-triyodado, sustituido además con dos grupos R², en donde cada R² es igual o diferente y representa un átomo de hidrógeno o un componente hidrófilo no iónico, con tal de que al menos un grupo R² del compuesto de fórmula (I) sea un componente hidrófilo.

- 45 En la fórmula (I) anterior, X representa preferiblemente una cadena de alquileo lineal de C₃ a C₈ opcionalmente sustituida con de uno a seis grupos -OR¹. Un X más preferido representa una cadena de alquileo lineal de C₃ a C₅ que tiene al menos un grupo -OR¹, preferiblemente al menos un grupo hidroxilo, en una posición que no es adyacente al átomo de nitrógeno puente. Más preferiblemente, la cadena de alquileo está sustituida con de uno a tres grupos hidroxilo y, aún más preferiblemente, la cadena de alquileo es una cadena lineal de propileno, butileno

o pentileno sustituida con uno, dos o tres grupos hidroxilo. Los grupos X preferidos particulares comprenden 2-hidroxiopropileno, 2,3-dihidroxi-butileno, 2,4-dihidroxi-pentileno y 2,3,4-trihidroxi-pentileno, y lo más particularmente el elemento 2-hidroxiopropileno.

5 R^1 representa preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, siendo lo más preferido un átomo de hidrógeno.

El sustituyente R^3 representa un átomo de hidrógeno, un componente formilo o un componente acetilo, lo más preferiblemente un componente formilo.

Cada uno de los grupos R yodados puede ser igual o diferente y representa preferiblemente un grupo fenilo 2,4,6-triyodado, sustituido además con dos grupos R^2 en las posiciones 3 y 5 restantes del componente fenilo.

10 Los componentes hidrófilos no iónicos pueden ser cualesquiera de los grupos no ionizables convencionalmente empleados para potenciar la solubilidad en agua. Por lo tanto, los sustituyentes R^2 pueden ser iguales o diferentes y todos deben representar preferiblemente un componente hidrófilo no iónico que comprende ésteres, amidas y componentes amínicos, opcionalmente sustituido además con grupos alquilo C_{1-10} de cadena lineal o cadena ramificada, preferiblemente grupos alquilo C_{1-5} , en donde los grupos alquilo pueden tener también uno o más componentes CH_2 o CH sustituidos por átomos de oxígeno o nitrógeno. Los sustituyentes R^2 pueden contener además uno o más grupos seleccionados de entre derivados oxo, hidroxilo, amino o carboxilo, y átomos de azufre y fósforo sustituidos con oxo. Cada uno de los grupos alquilo lineales o ramificados contiene preferiblemente de 1 a 6 grupos hidroxilo y, más preferiblemente, de 1 a 3 grupos hidroxilo. Por lo tanto, en un aspecto más preferido, los sustituyentes R^2 son iguales o diferentes y son alquilo C_{1-5} polihidroxiado, hidroxialcoxi-alquilo con de 1 a 5 átomos de carbono e hidroxipolialcoxi-alquilo con de 1 a 5 átomos de carbono, y están fijados al grupo fenilo yodado a través de un enlace amida o carbamoilo, preferiblemente enlaces amida.

Los grupos R^2 de las fórmulas enumeradas a continuación son particularmente preferidos:

- CONH₂
- CONHCH₃
- 25 -CONH-CH₂-CH₂-OH
- CONH-CH₂-CH₂-OCH₃
- CONH-CH₂-CHOH-CH₂-OH
- CONH-CH₂-CHOCH₃-CH₂-OH
- CONH-CH₂-CHOH-CH₂-OCH₃
- 30 -CON(CH₃)CH₂-CHOH-CH₂OH
- CONH-CH-(CH₂-OH)₂
- CON-(CH₂-CH₂-OH)₂
- CON-(CH₂-CHOH-CH₂-OH)₂
- CONH-OCH₃
- 35 -CON-(CH₂-CHOH-CH₂-OH) (CH₂-CH₂-OH)
- CONH-C(CH₂-OH)₂CH₃,
- CONH-C(CH₂-OH)₃, y
- CONH-CH(CH₂-OH) (CHOH-CH₂-OH)
- NH(COCH₃)
- 40 -N(COCH₃)-alquilo C_{1-3}
- N(COCH₃) - mono-, di- o tri-hidroxi-alquilo C_{1-4}
- N(COCH₂OH) - hidrógeno, mono-, di- o tri-hidroxi-alquilo C_{1-4}

-N(CO-CHOH-CH₂OH) - hidrógeno, alquilo C₁₋₄ mono-, di- o tri-hidroxilado

-N(CO-CHOH-CHOH-CH₂OH) - hidrógeno, alquilo C₁₋₄ mono-, di- o tri-hidroxilado

-N[CO-CH-(CH₂OH)₂] - hidrógeno, alquilo C₁₋₄ mono-, di- o tri-hidroxilado; y

-N(COCH₂OH)₂.

- 5 Aún más preferiblemente, los grupos R² serán iguales o diferentes y representarán uno o más componentes de las fórmulas -CONH-CH₂-CH₂-OH, -CONH-CH₂-CHOH-CH₂-OH, -CON(CH₃)CH₂-CHOH-CH₂OH, -CONH-CH-(CH₂-OH)₂ y -CON-(CH₂-CH₂-OH)₂. Aún más preferiblemente, ambos grupos R son iguales y los grupos R² de cada R son iguales o diferentes y representan -CONH-CH₂-CH₂-OH, -CONH-CH₂-CHOH-CH₂-OH, CON(CH₃)CH₂-CHOH-CH₂OH, -CON-(CH₂-CH₂-OH)₂ y -CONH-CH-(CH₂-OH)₂. En una realización particularmente preferida, ambos grupos R son iguales y todos los grupos R² representan el elemento de fórmula -CONH-CH₂-CHOH-CH₂-OH.

De este modo, las estructuras preferidas de acuerdo con la invención incluyen los compuestos de fórmula (II):

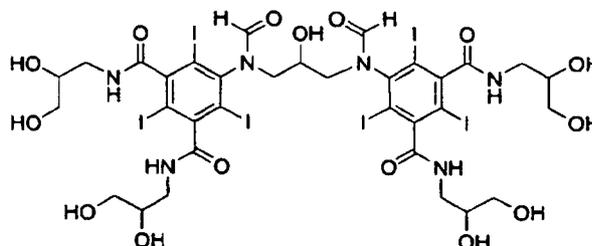


15 Fórmula (II)

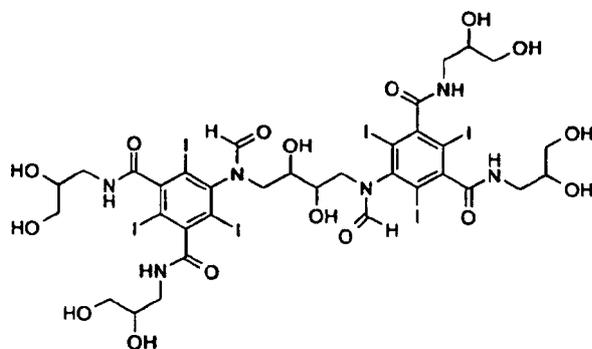
En la fórmula (II), cada grupo R tiene el significado anterior, más preferiblemente ambos grupos R de yodofenilo son iguales y todos los grupos R² representan componentes hidrófilos no iónicos, y preferiblemente los grupos R² están unidos al componente fenilo yodado mediante enlaces amida. X representa preferiblemente grupos alquilenos de cadena lineal con de 3 a 5 átomos de carbono y que tienen de uno a tres sustituyentes hidroxilo en posiciones que no son adyacentes a la función nitrógeno.

Son particularmente preferidos los compuestos de fórmula (IIa), en particular los compuestos que tienen un puente X de alquilenos monohidroxilado, en particular un puente de propileno.

Algunos ejemplos preferidos de las estructuras de acuerdo con la invención incluyen los compuestos de fórmulas (IIIa) a (IIIu) siguientes.

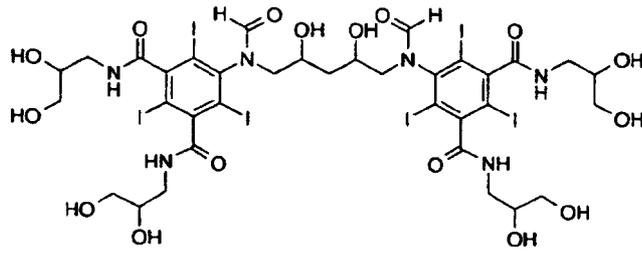


Fórmula (IIIa)

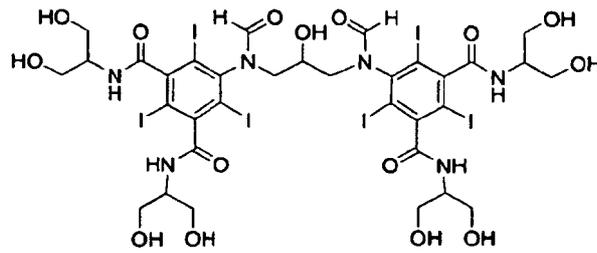


Fórmula (IIIb)

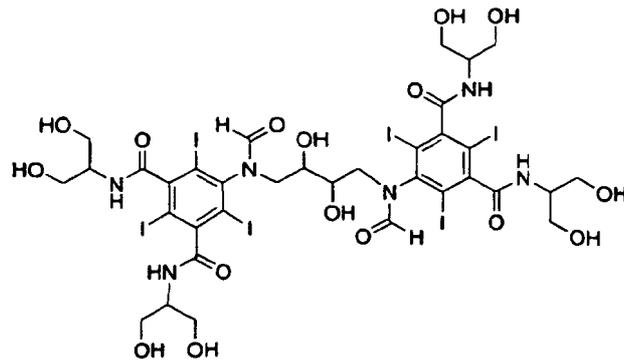
25



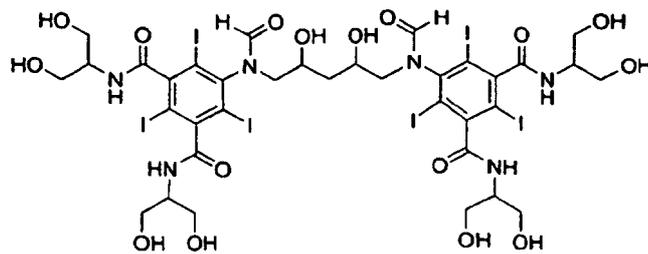
Fórmula (IIIc)



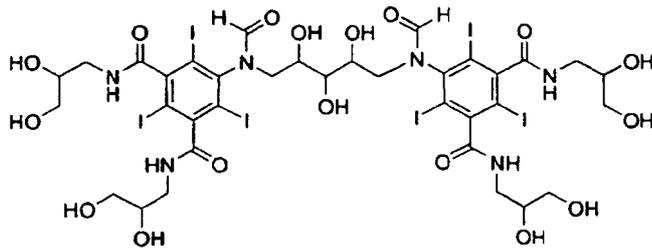
Fórmula (IIIId)



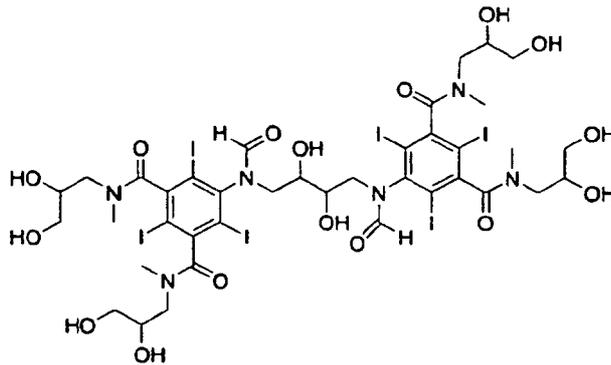
Fórmula (IIIe)



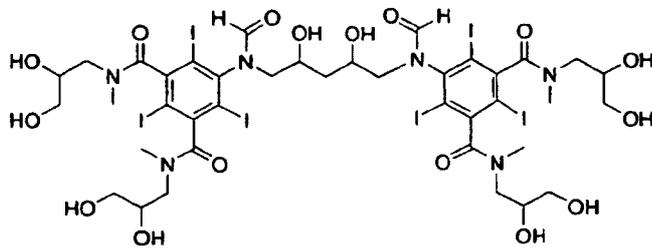
Fórmula (IIIff)



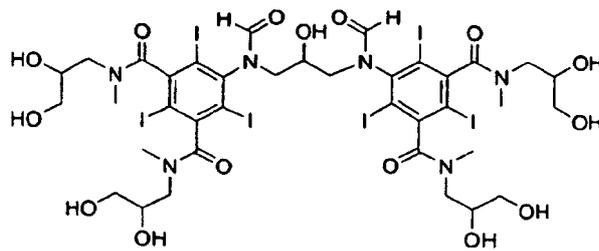
Fórmula (IIIg)



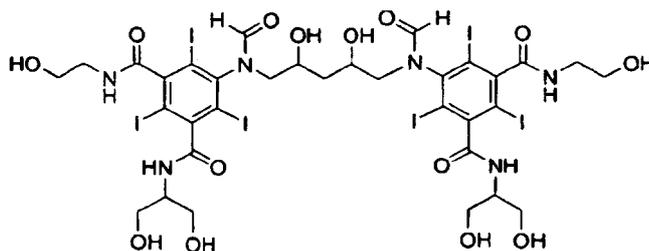
Fórmula (IIIh)



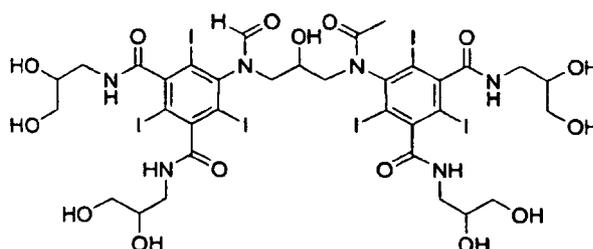
Fórmula (IIIi)



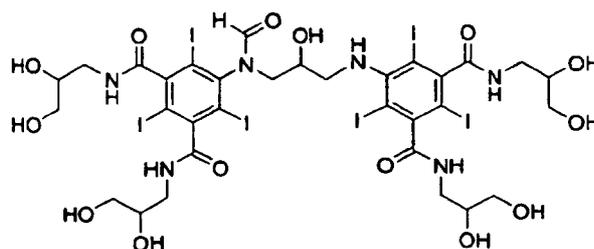
Fórmula (IIIj)



Fórmula (III)s



Fórmula (III)t



Fórmula (III)u

5

10

Para una concentración de yodo de 320 mg/ml, que es una concentración común para medios de contraste yodados comercialmente asequibles, la concentración del compuesto de fórmula (I) será aproximadamente 0,42 M (molar). El medio de contraste será hiposmolar para esta concentración de yodo, y ésta es una propiedad ventajosa con respecto a la nefrotoxicidad del medio de contraste. Es posible añadir electrolitos al medio de contraste para reducir los efectos cardiovasculares, como se explica en los Documentos WO 90/01194 y WO 91/13636.

15

Los compuestos de fórmula (I) también comprenden isómeros ópticos activos y existirán en diversas formas isómeras debidas a átomos de carbono quirales. Además, los compuestos presentan isomería exo/endo debida a la rotación restringida del enlace N-CO en la función formilo, causada por la proximidad del voluminoso átomo de yodo. Se incluyen ambos productos enantioméricamente puros así como mezclas de isómeros ópticos.

20

Los compuestos de la invención pueden ser empleados como agentes de contraste y pueden ser formulados con vehículos y excipientes convencionales para producir medios de contraste diagnósticos.

De este modo, vista desde otro aspecto, la invención proporciona una composición diagnóstica que comprende un compuesto de fórmula (I) como el anteriormente descrito junto con al menos un vehículo o excipiente fisiológicamente tolerable; por ejemplo, en disolución acuosa para inyección, opcionalmente junto con iones plasmáticos añadidos u oxígeno disuelto.

25

La composición de agente de contraste de la invención puede estar en una concentración lista para utilizar o puede ser una forma concentrada para dilución antes de la administración. En general, las composiciones en forma lista para utilizar tendrán concentraciones de yodo de al menos 100 mg l/ml, preferiblemente de al menos 150 mg l/ml, prefiriéndose las concentraciones de al menos 300 mg l/ml, por ejemplo, 320 mg l/ml. Cuanto mayor es la concentración de yodo, mayor es el valor diagnóstico de los medios de contraste en cuanto a atenuación de los rayos X. Sin embargo, cuanto mayor es la concentración de yodo, mayores son la viscosidad y la osmolalidad de la

composición. Normalmente, la máxima concentración de yodo para un medio de contraste dado vendrá determinada por la solubilidad del agente potenciador del contraste, por ejemplo, el compuesto yodado, y por los límites tolerables para la viscosidad y la osmolalidad.

- 5 Para medios de contraste que se administran por inyección o infusión, el límite superior deseado para la viscosidad de la disolución a temperatura ambiental (20 °C) es aproximadamente 30 mPa·s; sin embargo, se pueden tolerar viscosidades de hasta 50 a 60 mPa·s e incluso superiores a 60 mPa·s. Para medios de contraste administrados por inyección de un bolo, por ejemplo, en procedimientos angiográficos, se deben considerar los efectos osmotóxicos, y, preferiblemente, la osmolalidad debería ser inferior a 1 Osm/kg de H₂O, preferiblemente inferior a 850 mOsm/kg de H₂O, y más preferiblemente de aproximadamente 300 mOsm/kg de H₂O.
- 10 Con los compuestos de la invención se pueden alcanzar dichos objetivos de viscosidad, osmolalidad y concentraciones de yodo. En realidad, se pueden conseguir concentraciones de yodo eficaces con disoluciones hipotónicas. De este modo, puede resultar deseable compensar la tonicidad de la disolución mediante la adición de cationes plasmáticos con objeto de reducir la contribución a la toxicidad que proviene de los efectos de desequilibrio después de la inyección de un bolo. Dichos cationes se incluirán deseablemente en los intervalos sugeridos en los
- 15 Documentos WO 90/01194 y WO 91/13636.

En particular, es deseable y alcanzable la adición de iones de sodio y calcio para proporcionar un medio de contraste isotónico con respecto a la sangre para todas las concentraciones de yodo. Los cationes plasmáticos pueden ser proporcionados en forma de sales con contraiones fisiológicamente tolerables, por ejemplo, cloruro, sulfato, fosfato, hidrogenocarbonato, etc., empleándose preferiblemente aniones plasmáticos.

- 20 En una realización más, la invención proporciona agentes diagnósticos que comprenden un compuesto de fórmula (I), y composiciones diagnósticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) junto con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los agentes y composiciones diagnósticos son preferiblemente para uso en el diagnóstico por rayos X.

- 25 Los medios de contraste que contienen compuestos de fórmula (I) pueden ser administrados mediante inyección o infusión, por ejemplo, mediante administración intervascular. Alternativamente, los medios de contraste que contienen compuestos de fórmula (I) pueden ser también administrados oralmente. Para la administración oral, el medio de contraste puede estar en forma de una cápsula o una tableta o como una disolución líquida.

- 30 Por lo tanto, la invención abarca además el uso de un agente diagnóstico y una composición diagnóstica que contiene un compuesto de fórmula (I) en exámenes de contraste por rayos X, y el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de una composición diagnóstica para uso como un agente de contraste para rayos X.

También se proporciona un método de diagnóstico que comprende la administración de compuestos de fórmula (I) al organismo humano o animal, el examen del organismo con un dispositivo diagnóstico y la compilación de datos del examen. En el método de diagnóstico, también se pueden preadministrar compuestos de fórmula (I) al organismo.

- 35 Además, se proporciona un método para obtención de imágenes, específicamente la obtención de imágenes por rayos X, que comprende la administración de compuestos de fórmula (I) al organismo humano o animal, el examen del organismo con un dispositivo diagnóstico y la compilación de datos del examen, y opcionalmente el análisis de los datos. En el método para obtención de imágenes, también se pueden preadministrar compuestos de fórmula (I) al organismo.

- 40 Los compuestos de la fórmula general (I) pueden ser sintetizados mediante procedimientos de múltiples operaciones a partir de materiales de partida que son conocidos en la técnica o que están comercialmente disponibles o que pueden ser fácilmente producidos a partir de materiales comercialmente disponibles. En general, para producir compuestos de fórmula (I), se puede adaptar la conocida síntesis para la producción de iodixanol.

Preparación

Procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula (I)

Se hacen reaccionar compuestos de fórmula (IVa) y, si es necesario, de fórmula (IVb)

R-NH(CHO) Fórmula (IVa)

5 R-NH(R³) Fórmula (IVb)

con un grupo conector reactivo de fórmula (V)

Y-X-Y' Fórmula (V)

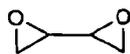
10 en donde Y e Y' son átomos o grupos fácilmente eliminables y X tiene el significado anterior o es un derivado del mismo protegido con hidroxilo, o el epóxido correspondiente en que uno de los sustituyentes Y e Y', o ambos, están sustituidos por -O-, y, si se requiere, esto va seguido de la eliminación de grupos protectores. Los grupos Y e Y' pueden ser escogidos de entre átomos de halógeno, por ejemplo, cloro, bromo y yodo, y grupos sulfato hidrocarbilsulfoniloxilo, por ejemplo, grupos alquil- o aril-sulfoniloxilo tales como tosilo xilo o mesilo xilo.

Son ejemplos de compuestos de fórmula (V) adecuados los compuestos de las fórmulas (Va), (Vb), (Vc) y (Vd).

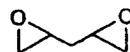


15 Fórmula (Va)

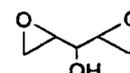
en donde Y es un átomo o grupo fácilmente eliminable



Fórmula (Vb)



20 Fórmula (Vc)



Fórmula (Vd)

25 Además, H.-R. Bjørsvik y H. Priebe, Acta Chem. Scand. 49 (1995), 446-456, "Multivariate data analysis of molecular descriptors estimated by using semiempirical quantum chemistry methods. Principal properties for synthetic screening of 2-chloromethyl-oxirane and analogous bis-alkylating C3 moieties", describen compuestos de fórmula (V) que proporcionan un puente con 3 átomos de carbono.

De este modo, la epiclorhidrina, el butadieno-diepóxido, el 1,4-pentadieno-diepóxido, el di(oxiran-2-il)metanol y cualquier precursor que pueda formar un epóxido o diepóxido bajo condiciones básicas, tal como 1,4-diclorobutano-2,3-diol o 1,5-dicloropentano-2,4-diol, pueden ser compuestos de fórmula (V) adecuados.

30 Los grupos hidroxilo presentes en los grupos R y en el grupo X pueden estar, si se desea, en una forma protegida. Los grupos protectores adecuados incluyen grupos acilo, tal como acetilo, y, cuando están presentes grupos hidroxilo adyacentes, grupos cetal o acetal cíclicos.

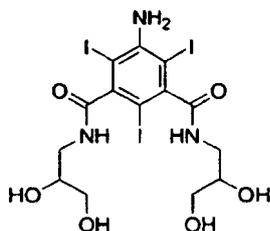
35 La reacción entre compuestos de las fórmulas (IVa) y (V), y opcionalmente entre compuestos de las fórmulas (IVa), (IVb) y (V), se efectúa preferiblemente en presencia de un agente ligante de ácidos; como base se puede usar, por ejemplo, una base orgánica o inorgánica, preferiblemente en un medio acuoso o alcohólico o en una mezcla de estos, tal como una mezcla de agua y/o un alcohol o un glicol; un alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido sódico, o un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico o potásico.

Todo grupo protector puede ser eliminado mediante métodos estándares, por ejemplo, mediante hidrólisis. Los compuestos de las fórmulas (IVa) y (IVb) se pueden preparar por formulación de los correspondientes compuestos

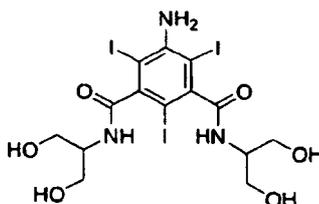
que tienen grupos amino libres. En esta reacción, los grupos hidroxilo de los sustituyentes R pueden ser también protegidos por acilación. Los compuestos de fórmula (I) pueden ser purificados de cualquier manera conveniente, por ejemplo, mediante cromatografía preparativa o mediante recristalización.

Preparación de productos intermedios (cuando no están comercialmente disponibles)

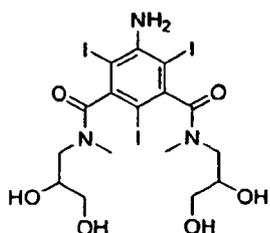
- 5 Los precursores de los compuestos de las fórmulas (IVa) y (IVb), los grupos fenilo triyodados que tienen un grupo amino libre, son comercialmente asequibles o pueden ser producidos siguiendo los procedimientos descritos, o a los que se hace referencia, por ejemplo, en los Documentos WO 95/35122 y WO 98/52911. Por ejemplo, el ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico es asequible de, por ejemplo, Aldrich, y la 5-amino-2,4,6-triyodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-isoftalamida es comercialmente asequible de, por ejemplo, Fuji Chemical Industries, Ltd.
- 10 Los ejemplos de precursores comercialmente asequibles de los compuestos de fórmulas (IVa) y (IVb), estén comercialmente disponibles o hayan sido previamente descritos en la bibliografía, incluyen:



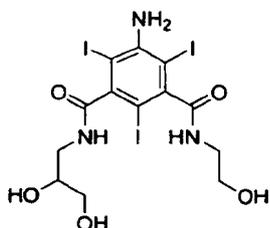
5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida



- 15 5-amino-N-(2,3-dihidroxiopropil)-N'-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (WO 2002044125)



5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-N,N'-dimetil-isoftalamida



5-amino-N-(2,3-dihidroxiopropil)-N'-(2-hidroxietil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (WO 8700757)

- 20 Los compuestos de las fórmulas (IVa) y (IVb) pueden ser preparados por acilación de los correspondientes compuestos que tienen grupos amino libres. En esta reacción, los grupos hidroxilo de los sustituyentes R pueden ser también protegidos por acilación.

La acilación puede ser efectuada mediante cualquier método conveniente, por ejemplo, mediante el uso de ácido fórmico activado, tal como anhídridos mixtos que pueden ser preparados mediante una diversidad de métodos descritos en la bibliografía.

- 5 Un método conveniente para preparar anhídridos mixtos es añadir un anhídrido de ácido carboxílico a ácido fórmico en exceso bajo una temperatura controlada. También es posible preparar anhídridos mixtos mediante la adición de un cloruro de ácido carboxílico a una disolución de una sal de ácido fórmico. Los formil-anhídridos mixtos pueden incluir acetilo, isobutirilo, pivaloilo, benzoilo, etc.

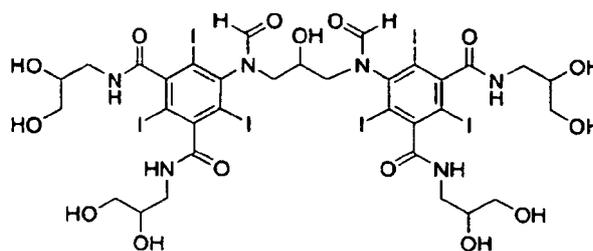
- 10 En la presente implementación se emplea un anhídrido mixto acético-fórmico. Se añade un 5-amino-monómero a un exceso de anhídrido mixto acético-fórmico enfriado y previamente preparado y se agita la mezcla durante la noche. La mezcla es concentrada bajo vacío y puede ser directamente utilizada en la operación de alquilación, como se describe en la sección experimental (procedimiento B), o, alternativamente, los grupos O-acilados pueden ser hidrolizados antes de la alquilación, como se describe en la sección experimental (procedimiento A). La hidrólisis se lleva convenientemente a cabo en medios acuosos básicos, como se ejemplifica en la sección experimental, o, alternativamente, se puede efectuar por alcoholisis, como se describe, por ejemplo, en el Documento WO 1997000240.

También es posible disolver el 5-amino-monómero en ácido fórmico y añadir posteriormente el anhídrido de ácido carboxílico, pero, con objeto de reducir la acilación indeseada, se prefiere preparar separadamente el anhídrido mixto y mezclar posteriormente éste con el 5-amino-monómero, como se describió anteriormente.

Sección experimental

- 20 Ejemplo 1

5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida]



Procedimiento A

1a) N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-formilamino-2,4,6-triyodo-isofthalamida

- 25 Se cargó ácido fórmico (300 ml) en un matraz seco de 1000 ml de capacidad, provisto de un embudo de adición, varilla agitadora, termómetro y una entrada de gas. Se enfrió el ácido en un baño de hielo bajo una capa de nitrógeno y se añadió anhídrido acético (144,8 g, 1,418 moles) gota a gota a una velocidad tal que la temperatura no excediera de 2,5 °C. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y se dejó que la temperatura alcanzara los 10 °C. Se enfrió de nuevo la mezcla con hielo y se añadió 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isofthalamida (100 g, 141,8 milimoles) a lo largo de 5 minutos y se dejó la mezcla en agitación durante la noche mientras alcanzaba la temperatura ambiental. Se sometió la mezcla a evaporación hasta sequedad y se añadieron metanol (300 ml) y agua (300 ml). Se añadió hidróxido potásico 2 M hasta que se disolvió todo el material y se alcanzó un pH estable de 12,5. Se eliminó el metanol bajo vacío. Se neutralizó la mezcla con HCl 4 M y comenzó una lenta precipitación. Se añadieron 300 ml de agua y se dejó que precipitara el producto durante la noche. El precipitado fue recogido y fue enjuagado con una pequeña cantidad de agua y secado en un filtro hasta una torta húmeda y adicionalmente secado bajo vacío para obtener 84,8 g (81,5%) de N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-formilamino-2,4,6-triyodo-isofthalamida.

¹H-NMR, 500 MHz (disolvente: D₂O, ref. H₂O = 4,8 ppm, 25 °C): 8,35 y 8,05 ppm (2s, 1H), 3,94 ppm (m, 2H), 3,67 ppm (m, 2H), 3,55 ppm (m, 2H), 3,45 ppm (m, 2H), 3,34 ppm (m, 2H).

- 40 Un análisis por LC-MS (columna Agilent Zorbax SB-Aq, 3,5 µm, 3,0 x 100 mm; disolventes: A = agua/ácido fórmico al 0,1% y B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%; gradiente de B a 0-30% a lo largo de 20 minutos; caudal de 0,3 ml/min; detección UV a 214 y 254 nm; ESI-MS) proporcionó dos picos centrados en 5,5 minutos con unas m/z (M + H⁺) de 733,828, m/z (M + NH₄⁺) de 750,855, y m/z (M + Na⁺) de 755,817, correspondientes a la estructura.

1b) 5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofthalamida]

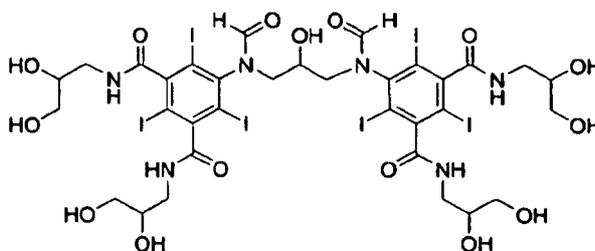
Se disolvió hidróxido potásico (1,07 g) en agua (6,9 ml) y metanol (3,4 ml) en un matraz de fondo redondo, de 50 ml de capacidad, provisto de una varilla agitadora magnética. Se añadieron ácido bórico (0,41 g, 6,6 milimoles) y N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-formilamino-2,4,6-triyodo-isoftalamida (7,0 g, 9,56 milimoles) a la disolución agitada. Se añadió epíclorhidrina (260 µl, 3,32 milimoles) a la disolución y se ajustó un electrodo de pH en el matraz y se mantuvo el pH en un valor de 12,7 mediante la adición gota a gota de hidróxido potásico 4 M durante 4 horas. En este momento, se dejó la mezcla en agitación durante la noche. Se ajustó el pH a un valor de 4 con ácido clorhídrico 4 M y se eliminó el metanol bajo vacío. La disolución acuosa restante fue diluida con agua (75 ml) y fue tratada con intercambiadores iónicos (AMB200C e IRA67) hasta una conductividad de cero. Se separaron los intercambiadores iónicos por filtración y se enjuagaron con agua, y se liofilizaron los filtrados acuosos combinados. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18, 10 µm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 05-20% a lo largo de 60 minutos). Después de una liofilización se obtuvieron 3,80 g de 5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofaltamida] (74,8% de rendimiento).

¹H-NMR, 500 MHz (disolvente: D₂O, ref. H₂O = 4,8 ppm, 25 °C): 8,34 y 8,08 ppm (m, 2H), 2,80-4,80 ppm (m, 26H).

LC-MS TOF: m/z de 1522,68 (M + H⁺), m/z de 1544,66 (M + Na⁺).

Ejemplo 2

5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofaltamida]



Procedimiento B

2a) 1-formilamino-3,5-bis[2,3-bis(formiloxi)propan-1-ilcarbamoil]-2,4,6-triyodobenceno

Se cargó ácido fórmico (4 l) en un reactor seco con camisa exterior, de 5000 ml de capacidad, provisto de embudo de adición, agitación mecánica, termómetro y una entrada de gas, en un criostato. Se enfrió el ácido con un criostato bajo una capa de nitrógeno. Se añadió anhídrido acético (1,98 l, 21,0 moles) gota a gota a una velocidad tal que la temperatura no excediera de 12,0 °C. Después de 7,5 horas, se completó la adición y se enfrió la mezcla a 3,8 °C y se añadió 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isofaltamida (1,481 kg, 2,1 moles) a lo largo de 20 minutos y se dejó la mezcla en agitación durante la noche mientras alcanzaba la temperatura ambiental.

La mezcla de reacción fue sometida a evaporación bajo vacío a 40 °C hasta una masa húmeda. Ésta fue adicionalmente secada en una estufa de vacío a 40 °C para obtener 1754 g (98,8%) de 1-formilamino-3,5-bis[2,3-bis(formiloxi)propan-1-ilcarbamoil]-2,4,6-triyodobenceno. El producto se utilizó sin purificación en la operación siguiente.

El producto obtenido contiene cierta fracción menor de ésteres O-acéticos; puesto que el producto se utiliza directamente en la operación siguiente sin purificación, esto puede ser ignorado.

2b) 5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofaltamida]

Se dispusieron un electrodo de pH interno, un termómetro y un agitador en un reactor de 1000 ml de capacidad con camisa exterior, en un criostato. Se enfrió el reactor a 10 °C y se cargaron agua (77 ml), metanol (154 ml) y ácido bórico (49,7 g, 803,5 milimoles) en el reactor. Se inició una lenta adición de hidróxido potásico (9 M) y, a T = 0, se añadió 1-formilamino-3,5-bis[2,3-bis(formiloxi)propan-1-ilcarbamoil]-2,4,6-triyodobenceno (341,5 g, 401,8 milimoles) finamente triturado al reactor. Se ajustó la velocidad de adición de hidróxido potásico para mantener el pH en el intervalo de 11,6-11,7 y se mantuvo la temperatura a 10 °C ± 1. A T = 105 minutos, el material de partida estaba en su mayor parte en disolución, y se añadió epíclorhidrina (16,07 ml, 204,9 milimoles) en 5 porciones a lo largo de 60 minutos. Se mantuvo el pH en el intervalo de 11,6-11,7 mediante la adición continua de hidróxido potásico (9 M).

A T = 465 minutos el pH era 11,7, y se dejó la mezcla en agitación durante la noche a 10 °C sin ajuste del pH. Al día siguiente, se mantuvo el pH en el intervalo de 11,6-11,7 con la adición continua de hidróxido potásico (9 M). Al final del día se inició un gradiente de temperaturas de 1 °C/h hasta 20 °C y se dejó la mezcla en agitación durante la

noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción fue diluida con agua (500 ml) y fue sacada del reactor y tratada con el intercambiador iónico ácido AMB200C (1841 ml, 3093,6 milimoles). El pH era ahora 1,38. Después de 5 minutos se añadió el intercambiador iónico básico IRA67 (2946 ml, 3093,6 milimoles), y el pH alcanzó gradualmente el valor de 5,67. Después de 4 horas, los intercambiadores iónicos fueron separados por filtración y fueron enjuagados con agua (4 x 2 litros).

Un análisis por HPLC (UV, 254 nm) mostró que el producto estaba presente con una pureza de 90,4%. Los filtrados acuosos combinados fueron combinados y fueron reducidos hasta 1,5 litros bajo vacío a 40 °C.

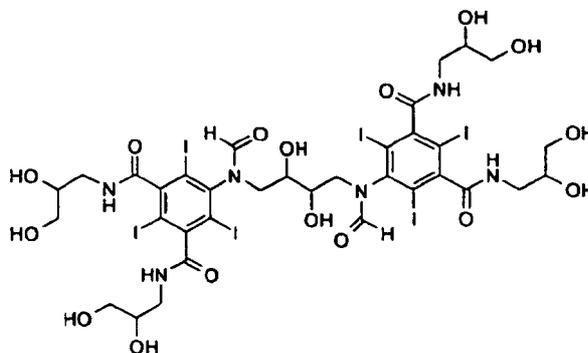
El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18 (2), 10 µm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 05-20% a lo largo de 60 minutos). Después de una liofilización se obtuvieron 222,8 g de 5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida] (72,9% de rendimiento).

LC-MS TOF: m/z de 1522,68 (M + H⁺), m/z de 1544,66 (M + Na⁺).

¹H-NMR, 500 MHz (disolvente: D₂O, ref. H₂O = 4,8 ppm, 25 °C): 8,34 y 8,08 ppm (m, 2H), 2,80-4,80 ppm (m, 25H).

Ejemplo 3

5,5'-(2,3-dihidroxiбутан-1,4-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida]



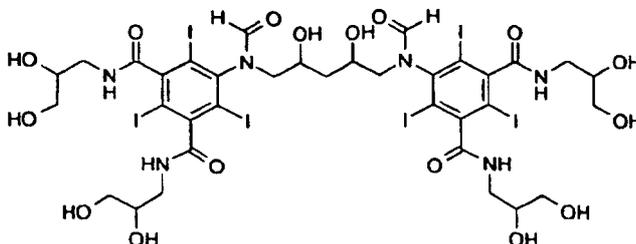
Se añadió N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-formilamino-2,4,6-triyodoisofalamida (Ejemplo 1a; 10,0 g, 13,6 milimoles) a una disolución agitada de agua (10 ml), metanol (5 ml) e hidróxido potásico (1,0 g, 16,4 milimoles). Luego se añadió ácido bórico (0,59 g, 9,5 milimoles) a la disolución clara. Se mantuvo continuamente el pH en un valor de 12,6 mediante la adición de hidróxido potásico (10 M) y se añadió 1,3-butadieno-diepóxido (0,40 g, 4,7 milimoles). Se mantuvo continuamente el pH de la disolución en el intervalo de 12,6 a 13 mediante la adición de ácido bórico sólido durante 5 horas y luego se le dejó durante el fin de semana. La disolución fue neutralizada mediante la adición de ácido clorhídrico (al 18%) y fue luego tratada con intercambiadores iónicos (AMB200C, 20 ml; e IRA67, 20 ml). Las resinas fueron separadas por filtración y fueron enjuagadas con agua, y los volúmenes acuosos combinados fueron reducidos bajo vacío. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18, 10 µm, 250 x 50,0 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 0-10% a lo largo de 60 minutos; caudal de 50,0 ml/min; detección UV a 214 nm y 254 nm). Después de una liofilización se obtuvieron 3,1 g de 5,5'-(2,3-dihidroxiбутан-1,4-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida] (43% de rendimiento).

Un análisis por LC-MS (columna Agilent Zorbax SB-Aq, 3,5 µm, 3,0 x 100 mm; disolventes: A = agua/ácido fórmico al 0,1% y B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%; gradiente de B a 0-30% a lo largo de 20 minutos; caudal de 0,3 ml/min; detección UV a 214 y 254 nm; ESI-MS) proporcionó cuatro picos centrados en 8,6 minutos con una m/z de 1552,5 [M+H]⁺, correspondiente a la estructura.

¹H-NMR, 500 MHz (disolvente: D₂O, ref. H₂O = 4,8 ppm, 25 °C): 8,48 ppm (m, 1H), 8,25 ppm (m, 1H), 3,40-4,40 ppm (m, 26H).

Ejemplo 4

5,5'-(2,4-dihidroxipentan-1,5-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoftalamida]



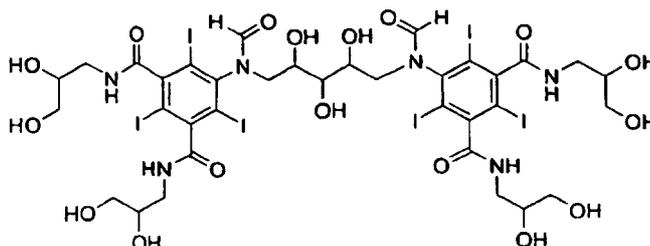
Se añadió N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-formilamino-2,4,6-triyodoisoftalamida (Ejemplo 1a; 10,0 g, 13,6 milimoles) a una disolución agitada de agua (10 ml), metanol (5 ml) e hidróxido potásico (1,0 g, 16,4 milimoles). Se añadió ácido bórico (0,59 g, 9,5 milimoles) a la disolución clara. Se mantuvo continuamente el pH en un valor de 12,6 mediante la adición de hidróxido potásico (10 M) y se añadió 1,4-pentadieno-diepóxido (0,47 g, 4,7 milimoles). Se mantuvo continuamente el pH de la disolución en el intervalo de 12,6 a 13 mediante la adición de ácido bórico sólido. La mezcla de reacción fue agitada durante el fin de semana y fue luego neutralizada mediante la adición de ácido clorhídrico (al 18%) y fue luego tratada con intercambiadores iónicos (AMB200C, 20 ml; e IRA67, 20 ml). Las resinas fueron separadas por filtración y fueron enjuagadas con agua, y los volúmenes acuosos combinados fueron reducidos bajo vacío. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18, 10 µm, 250 x 50,0 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 0-17% a lo largo de 60 minutos; caudal de 50,0 ml/min; detección UV a 214 nm y 254 nm). Después de una liofilización se obtuvieron 1,98 g de 5,5'-(2,4-dihidroxipentan-1,5-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoftalamida] (27% de rendimiento).

Un análisis por LC-MS (columna Agilent Zorbax SB-Aq, 3,5 µm, 3,0 x 100 mm; disolventes: A = agua/ácido fórmico al 0,1% y B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%; gradiente de B a 0-30% a lo largo de 20 minutos; caudal de 0,3 ml/min; detección UV a 214 y 254 nm; ESI-MS) proporcionó cuatro picos centrados en 10 minutos con una m/z de 1566,5 [M+H]⁺, coherente con la esperada masa del producto.

¹H-NMR, 500 MHz (disolvente: D₂O, ref. H₂O = 4,8 ppm, 25 °C): 8,15 ppm (m, 1H), 8,10 ppm (m, 1H), 2,90-4,15 ppm (m, 26H), 1,42-1,85 (m, 2H).

Ejemplo 5

5,5'-(2,3,4-trihidroxipentan-1,5-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoftalamida]



Se añadió N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-formilamino-2,4,6-triyodoisoftalamida (Ejemplo 1a; 10,0 g, 13,6 milimoles) a una disolución agitada de agua (10 ml), metanol (5 ml) e hidróxido potásico (1,0 g, 16,4 milimoles). Se añadió ácido bórico (0,59 g, 9,5 milimoles) a la disolución clara. Se mantuvo continuamente el pH en un valor de 12,6 mediante la adición de hidróxido potásico (10 M) y se añadió 1,4-pentadien-3-ol-diepóxido (0,55 g, 4,7 milimoles). Se mantuvo el pH de la disolución en el intervalo de 12,6 – 13 mediante la adición de ácido bórico sólido. La mezcla de reacción fue dejada en agitación durante el fin de semana y fue luego neutralizada con ácido clorhídrico (al 18%) y tratada con intercambiadores iónicos (AMB200C, 20 ml; e IRA67, 20 ml). Las resinas fueron separadas por filtración y fueron enjuagadas con agua, y las disoluciones acuosas combinadas fueron reducidas bajo vacío. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18, 10 µm, 250 x 50,0 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 0-10% a lo largo de 60 minutos; caudal de 50,0 ml/min; detección UV a 214 nm y 254 nm). Después de una liofilización se obtuvieron 1,386 g de 5,5'-(2,3,4-trihidroxipentan-1,5-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoftalamida] (19% de rendimiento).

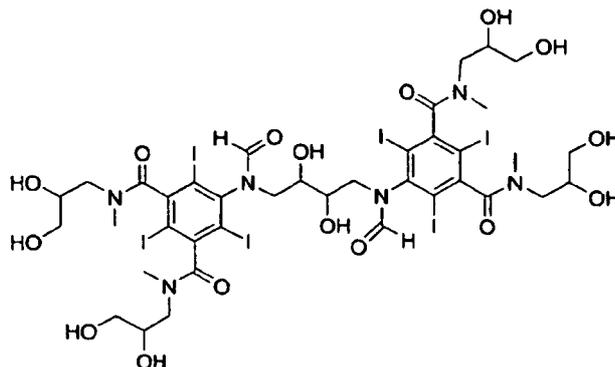
Un análisis por LC-MS (columna Agilent Zorbax SB-Aq, 3,5 µm, 3,0 x 100 mm; disolventes: A = agua/ácido fórmico al

0,1% y B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%; gradiente de B a 0-30% a lo largo de 20 minutos; caudal de 0,3 ml/min; detección UV a 214 y 254 nm; ESI-MS) proporcionó cinco picos centrados en 8,4 minutos con una m/z de 1582,5 $[M+H]^+$, coherente con la esperada masa del producto.

5 $^1\text{H-NMR}$, 500 MHz (DMSO, 25 °C): 8,6 – 7,8 ppm (m, 6H), 5,2 – 4,2 ppm (m, 10H), 4,2 – 3,18 ppm (m, 21H), 3,15 – 2,85 ppm (m, 7H).

Ejemplo 6

5,5'-(2,3-dihidroxiбутан-1,4-diil)bis(formilazanodiil)bis[N^1, N^3 -bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo- N^1, N^3 -dimetilsoftalamida]



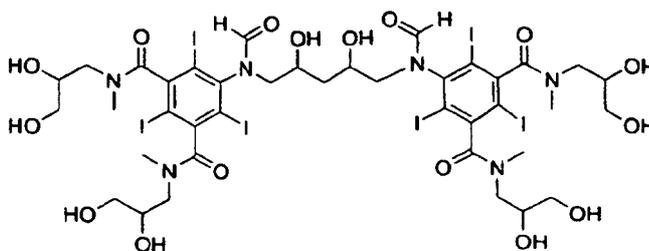
10 Se añadió hidróxido potásico (10 M) a una disolución agitada de 1-formilamino-3,5-bis[2,3-bis(formiloxi)propan-1-il-metil-carbamoiil]-2,4,6-triyodo-benceno (Ejemplo 8a; 9,9 g, 11,3 milimoles) en agua (10 ml) y metanol (5 ml) para mantener el pH en un valor de 12,6. Después de 1,5 horas se añadió ácido bórico (0,56 g, 9,0 milimoles). Se mantuvo continuamente el pH en un valor de 12,6 mediante la adición de hidróxido potásico (10 M) y se añadió 1,3-butadieno-diepóxido (0,39 g, 4,5 milimoles). Se mantuvo el pH en un valor de entre 12,6 y 13 mediante la adición de
15 ácido bórico sólido y se dejó la mezcla en agitación durante la noche. La disolución fue neutralizada mediante la adición de ácido clorhídrico (al 18%) y fue tratada con intercambiadores iónicos (AMB200C, 19 ml; e IRA67, 19 ml). Las resinas fueron separadas por filtración y fueron enjuagadas con agua, y las disoluciones acuosas combinadas fueron reducidas bajo vacío. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18, 10 μm , 250 x 50,0 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 05-20% a lo largo de 60
20 minutos; caudal de 50,0 ml/min). Después de una liofilización se obtuvieron 1,38 g de 5,5'-(2,3-dihidroxiбутан-1,4-diil)bis(formilazanodiil)bis[N^1, N^3 -bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo- N^1, N^3 -dimetilsoftalamida] (19% de rendimiento).

Un análisis por LC-MS (columna Agilent Zorbax SB-Aq, 3,5 μm , 3,0 x 100 mm; disolventes: A = agua/ácido fórmico al 0,1% y B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%; gradiente de B a 0-30% a lo largo de 20 minutos; caudal de 0,3 ml/min; detección UV a 214 y 254 nm; ESI-MS) proporcionó un pico dividido a 11,2 minutos con una m/z de 1608,7 $[M+H]^+$,
25 coherente con la masa del producto.

$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz (DMSO, 25 °C): 8,35 ppm (s ancho, 1H), 8,2 – 8,0 ppm (m, 1,3H), 5,1 – 4,4 ppm (m, 9,8H), 4,3 – 3,4 ppm (m, 19H), 3,3 – 2,7 ppm (m, 19H).

Ejemplo 7

30 5,5'-(2,4-dihidroxiپنتان-1,5-diil)bis(formilazanodiil)bis[N^1, N^3 -bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo- N^1, N^3 -dimetilsoftalamida]



Se añadió hidróxido potásico (10 M) a una disolución agitada de 1-formilamino-3,5-bis[2,3-bis(formiloxi)propan-1-il-metil-carbamoiil]-2,4,6-triyodo-benceno (Ejemplo 8a; 9,4 g, 10,8 milimoles) en agua (10 ml) y metanol (5 ml) para

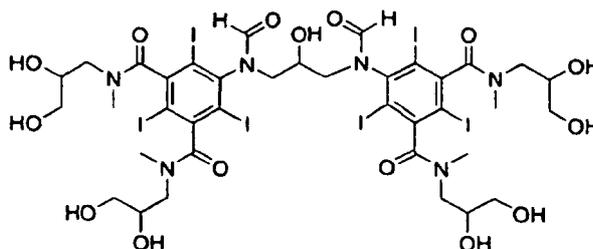
mantener el pH en un valor de 12,6. Después de 30 minutos se añadió ácido bórico (0,53 g, 8,6 milimoles). Se mantuvo continuamente el pH en un valor de 12,6 mediante la adición de hidróxido potásico (10 M) y se añadió 1,4-pentadieno-diepóxido (0,43 g, 4,3 milimoles). Se mantuvo el pH en un valor de entre 12,6 y 13 mediante la adición de ácido bórico sólido. Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 6 días. La disolución fue neutralizada mediante la adición de ácido clorhídrico (al 18%) hasta un pH de 7 y fue tratada con intercambiadores iónicos (AMB200C, 18 ml; e IRA67, 18 ml). Las resinas fueron separadas por filtración y fueron enjuagadas con agua, y las disoluciones acuosas combinadas fueron reducidas bajo vacío. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18, 10 μ m, 250 x 50,0 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 05-20% a lo largo de 60 minutos; caudal de 50,0 ml/min). Después de una liofilización se obtuvieron 740 mg de 5,5'-(2,4-dihidroxipentan-1,5-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxi)propil]-2,4,6-triyodo-N¹,N³-dimetilsoftalamida] (11% de rendimiento).

Un análisis por LC-MS (columna Agilent Zorbax SB-Aq, 3,5 μ m, 3,0 x 100 mm; disolventes: A = agua/ácido fórmico al 0,1% y B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%; gradiente de B a 0-30% a lo largo de 20 minutos; caudal de 0,3 ml/min; detección UV a 214 y 254 nm; ESI-MS) proporcionó un pico dividido a 11,5 minutos con una m/z de 1622,7 [M+H]⁺, coherente con la masa del producto.

¹H-NMR, 500 MHz (DMSO, 25 °C): 8,38 ppm (s ancho, 0,9H), 8,18 – 8,0 ppm (m, 1,2H), 5,0 – 4,3 ppm (m, 9,6H), 4,3 – 3,4 ppm (m, 18,7H), 4,15 – 2,7 ppm (m, 19,5H), 2,8 – 2,4 ppm (2H).

Ejemplo 8

5,5'-(2-hidroxi)propan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxi)propil]-2,4,6-triyodo-N¹,N³-dimetilsoftalamida]



8a) 1-formilamino-3,5-bis[2,3-bis(formiloxi)propan-1-il-metil-carbamoiil]-2,4,6-triyodo-benceno

Se cargó ácido fórmico (300 ml) en un matraz seco de 1000 ml de capacidad, provisto de embudo de adición, varilla agitadora, termómetro y entrada de gas. Se enfrió el ácido en un baño de hielo bajo una capa de nitrógeno y se añadió gota a gota anhídrido acético (128,3 ml, 1,357 moles) a lo largo de 2 horas sin permitir que la temperatura excediera de 4,5 °C. Una vez completada la adición, se dejó que la temperatura alcanzara los 10 °C y se volvió a poner el baño de hielo. Cuando la mezcla estuvo enfriada a 3 °C, se vertió la mezcla de reacción completa en un matraz que contenía 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxi)propil)-N,N'-dimetil-2,4,6-triyodo-isoftalamida sólida (99,5 g, 135,7 milimoles). Se dejó la mezcla en agitación durante la noche. La disolución ahora homogénea fue sometida a evaporación hasta sequedad bajo vacío a 40 °C y fue empleada sin purificación en la operación siguiente.

El producto obtenido contiene cierta fracción menor de ésteres O-acetílicos; puesto que el producto se utiliza directamente en la operación siguiente sin purificación, esto puede ser ignorado.

8b) 5,5'-(2-hidroxi)propan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxi)propil]-2,4,6-triyodo-N¹,N³-dimetilsoftalamida]

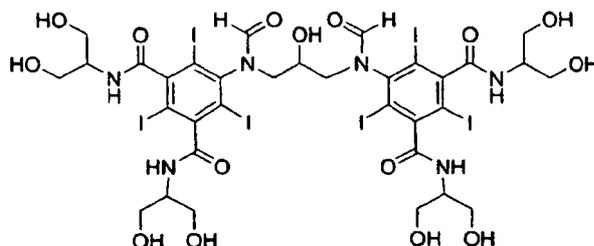
A un matraz provisto de electrodo de pH, varilla agitadora y termómetro se añadieron agua (6 ml), metanol (3 ml) y 1-formilamino-3,5-bis[2,3-bis(formiloxi)propan-1-il-metil-carbamoiil]-2,4,6-triyodo-benceno (7,6 g, 10 milimoles), lo que fue seguido de la adición de ácido bórico (1,24 g, 20 milimoles). Se añadió continuamente hidróxido potásico (10 M) para mantener un pH estable de 11,5 y se mantuvo la temperatura a 10 °C con un baño de agua/hielo. Una vez que se hubo alcanzado un pH estable de 11,5, se añadió epiclorhidrina (527 mg, 5,7 milimoles) a lo largo de 15 minutos a la disolución ahora clara. Se mantuvo el pH en un valor de entre 12,5 y 12,8 mediante la adición de ácido bórico sólido a 10 °C. Después de 5 horas, se dejó la mezcla en agitación durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 ml) y fue tratada con intercambiadores iónicos (AMB200C, 15 ml; e IRA67, 15 ml). Las resinas fueron separadas por filtración y fueron enjuagadas con agua, y las disoluciones acuosas combinadas fueron reducidas bajo vacío. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18, 10 μ m, 250 x 50,0 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 05-20% a lo largo de 60 minutos; caudal de 50,0 ml/min). Después de una liofilización se obtuvieron 2,40 g de 5,5'-(2-hidroxi)propan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxi)propil]-2,4,6-triyodo-N¹,N³-dimetilsoftalamida] (30% de rendimiento).

Un análisis por LC-MS (columna Agilent Zorbax SB-Aq, 3,5 μm , 3,0 x 100 mm; disolventes: A = agua/ácido fórmico al 0,1% y B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%; gradiente de B a 0-30% a lo largo de 20 minutos; caudal de 0,3 ml/min; detección UV a 214 y 254 nm; ESI-MS) proporcionó un pico ancho a 11,9 minutos con una m/z de 1578,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, coherente con la masa del producto.

5 $^1\text{H-NMR}$, 500 MHz (DMSO, 25 °C): 8,50 – 7,95 ppm (m, 2H), 5,1 – 3,4 ppm (m, 27,6H), 3,3 – 2,7 ppm (m, 18,4H).

Ejemplo 9

5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2,4,6-triyodoisofalamida]



9a) 1-formamido-3,5-bis[1,3-bis(formiloxi)propan-2-ilcarbamoil]-2,4,6-triyodo-benceno

10 Se cargó ácido fórmico (800 ml) en un matraz seco de 2000 ml de capacidad, provisto de embudo de adición, varilla agitadora, termómetro y entrada de gas. Se enfrió el ácido en un baño de hielo bajo una capa de nitrógeno y se añadió gota a gota anhídrido acético (436 ml, 3,972 moles) a lo largo de 2 horas sin permitir que la temperatura excediera de 4,5 °C. Una vez completada la adición, se dejó que la temperatura alcanzara los 10 °C y se volvió a poner el baño de hielo. Cuando la mezcla estuvo enfriada a 3 °C, se añadió 5-amino-N¹,N³-bis(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2,4,6-triyodoisofthalamida (280,0 g, 397,2 milimoles) y se dejó la mezcla en agitación durante la noche. La disolución ahora homogénea fue sometida a evaporación hasta sequedad bajo vacío a 40 °C y fue empleada sin purificación en la operación siguiente.

El producto obtenido contiene cierta fracción menor de ésteres O-acetílicos; puesto que el producto se utiliza directamente en la operación siguiente sin purificación, esto puede ser ignorado.

20 9b) 5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2,4,6-triyodoisofthalamida]

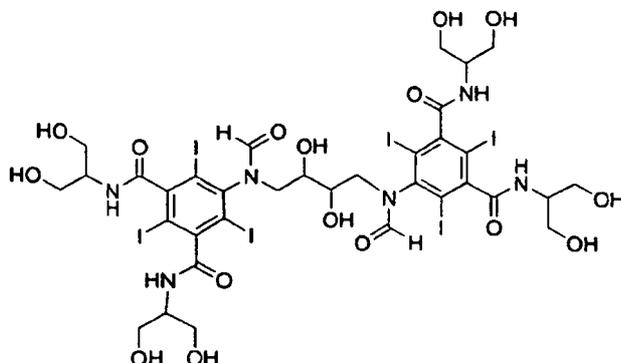
25 Se añadió ácido bórico (0,60 g, 9,6 milimoles) a una suspensión agitada de 1-formamido-3,5-bis[1,3-bis(formiloxi)propan-2-ilcarbamoil]-2,4,6-triyodo-benceno (11,5 g, 13,6 milimoles) en agua (5 ml) y metanol (5 ml). Luego se añadió gota a gota una disolución de hidróxido potásico (10 M) para mantener el pH en un valor de 12,6. Se añadió epiclorhidrina (0,44 g, 4,8 milimoles) a la disolución clara. Se mantuvo el pH en un valor de entre 12,6 y 13 mediante la adición de ácido bórico sólido. La mezcla de reacción fue dejada en agitación durante la noche y fue luego neutralizada mediante la adición de ácido clorhídrico (al 18%) y tratada con intercambiadores iónicos (AMB200C, 36 ml; e IRA67, 34 ml). Las resinas fueron separadas por filtración y fueron enjuagadas con agua, y las disoluciones acuosas combinadas fueron reducidas bajo vacío. El producto fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18, 10 μm , 250 x 50,0 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 05-20% a lo largo de 60 minutos; caudal de 50,0 ml/min). Después de una liofilización se obtuvieron 30 2,9 g de 5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2,4,6-triyodoisofthalamida] (40% de rendimiento).

35 Un análisis por LC-MS (columna Agilent Zorbax SB-Aq, 3,5 μm , 3,0 x 100 mm; disolventes: A = agua/ácido fórmico al 0,1% y B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%; gradiente de B a 0-30% a lo largo de 20 minutos; caudal de 0,3 ml/min; detección UV a 214 y 254 nm; ESI-MS) proporcionó tres picos centrados en 9,3 minutos con una m/z de 1522,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, coherente con la esperada masa del producto.

$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz (DMSO, 25 °C): 8,5 – 7,4 ppm (m, 6H), 5,2 – 4,4 ppm (m, 9,4H), 4,4 – 3,4 ppm (m, 24H), 3,25 – 3,15 ppm (m, 0,5H).

Ejemplo 10

5,5'-(2,3-dihidroxiбутан-1,4-diil)bis(formilazanodii)bis[N¹,N³-bis(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2,4,6-triyodoisofaltamida]



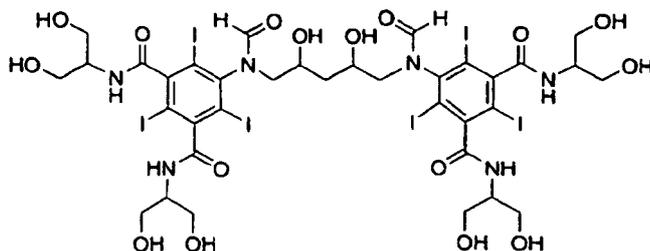
- Se añadió ácido bórico sólido (0,60 g, 9,6 milimoles) a una suspensión agitada de 1-formamido-3,5-bis[1,3-bis(formiloxi)propan-2-ilcarbamoil]-2,4,6-triyodo-benceno (Ejemplo 9a; 11,5 g, 13,6 milimoles) en agua (5 ml) y metanol (5 ml). Luego se añadió gota a gota una disolución de hidróxido potásico (10 M) para mantener el pH en un valor de 12,6. Se añadió 1,3-butadieno-diepóxido (0,41 g, 4,8 milimoles) a la disolución clara. Se mantuvo el pH en un valor de entre 12,6 y 13 mediante la adición de ácido bórico sólido. La mezcla de reacción fue dejada en agitación durante la noche y fue luego neutralizada mediante la adición de ácido clorhídrico (al 18%) y tratada con intercambiadores iónicos (AMB200C, 36 ml; e IRA67, 36 ml). Las resinas fueron separadas por filtración y fueron enjuagadas con agua, y las disoluciones acuosas combinadas fueron reducidas bajo vacío. El producto fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18, 10 μ m, 250 x 50,0 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 0-20% a lo largo de 60 minutos; caudal de 50,0 ml/min). Después de una liofilización se obtuvieron 3,1 g de 5,5'-(2,3-dihidroxiбутан-1,4-diil)bis(formilazanodii)bis[N¹,N³-bis(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2,4,6-triyodoisofaltamida] (42% de rendimiento).

Un análisis por LC-MS (columna Agilent Zorbax SB-Aq, 3,5 μ m, 3,0 x 100 mm; disolventes: A = agua/ácido fórmico al 0,1% y B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%; gradiente de B a 0-30% a lo largo de 20 minutos; caudal de 0,3 ml/min; detección UV a 214 y 254 nm; ESI-MS) proporcionó tres picos centrados en 8,4 minutos con una m/z de 1552,6 [M+H]⁺, coherente con la esperada masa del producto.

¹H-NMR, 500 MHz (DMSO, 25 °C): 8,45 – 7,50 ppm (m, 6H), 5,15 – 4,25 ppm (m, 9,8H), 4,2 – 3,35 ppm (m, 25H), 3,25 – 3,05 ppm (m, 1H).

Ejemplo 11

5,5'-(2,4-dihidroxiپنتان-1,5-diil)bis(formilazanodii)bis[N¹,N³-bis(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2,4,6-triyodoisofaltamida]



- Se añadió ácido bórico sólido (0,60 g, 9,6 milimoles) a una suspensión agitada de 1-formamido-3,5-bis[1,3-bis(formiloxi)propan-2-ilcarbamoil]-2,4,6-triyodo-benceno (Ejemplo 9a; 11,5 g, 13,6 milimoles) en agua (5 ml) y metanol (5 ml). Luego se añadió gota a gota una disolución de hidróxido potásico (10 M) para mantener el pH en un valor de 12,6. Se añadió 1,4-pentadieno-diepóxido (0,48 g, 4,8 milimoles) a la disolución clara. Se mantuvo el pH en un valor de entre 12,6 y 13 mediante la adición de ácido bórico sólido. Se dejó la mezcla de reacción durante la noche y se añadió una nueva porción de 1,4-pentadieno-diepóxido (0,20 g, 2,0 milimoles) y se dejó la mezcla de reacción durante dos días. La mezcla de reacción fue neutralizada mediante la adición de ácido clorhídrico (al 18%) y fue tratada con intercambiadores iónicos (AMB200C, 36 ml; e IRA67, 36 ml). Las resinas fueron separadas por filtración y fueron enjuagadas con agua, y las disoluciones acuosas combinadas fueron reducidas bajo vacío. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18, 10 μ m, 250 x 50,0 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 05-15% a lo largo de 60 minutos; caudal de 50,0 ml/min).

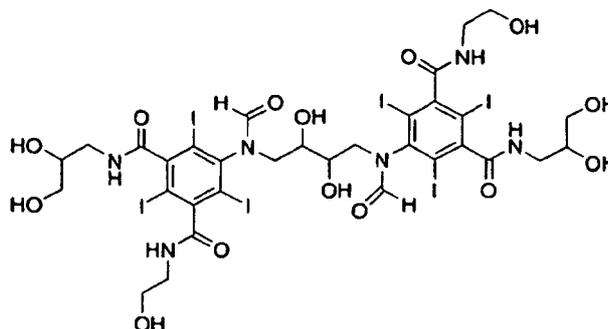
Después de una liofilización se obtuvieron 2,52 g de 5,5'-(2,4-dihidroxi)propan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(1,3-dihidroxi)propan-2-il]-2,4,6-triyodoisofaltamida] (24% de rendimiento).

- 5 Un análisis por LC-MS (columna Agilent Zorbax SB-Aq, 3,5 µm, 3,0 x 100 mm; disolventes: A = agua/ácido fórmico al 0,1% y B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%; gradiente de B a 0-30% a lo largo de 20 minutos; caudal de 0,3 ml/min; detección UV a 214 y 254 nm; ESI-MS) proporcionó cuatro picos centrados en 9,4 minutos con una m/z de 1566,7 [M+H]⁺, coherente con la esperada masa del producto.

¹H-NMR, 500 MHz (DMSO, 25 °C): 8,25 – 7,50 ppm (m, 6H), 5,25 – 4,25 ppm (m, 10H), 4,25 – 3,35 ppm (m, 24,5H), 3,30 – 2,80 ppm (m, 1,6H), 1,90 – 13,5 (m, 2H).

Ejemplo 12

- 10 5,5'-(2,3-dihidroxi)butan-1,4-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(2,3-dihidroxi)propil]-N³-(2-hidroxi)etil]-2,4,6-triyodoisofaltamida]



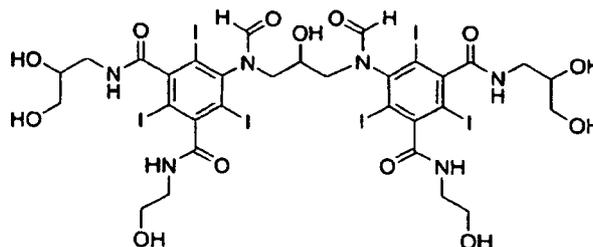
- 15 Se añadió ácido bórico sólido (14,5 g, 233,8 milimoles) a una suspensión agitada de diformiato de 3-{3-formamido-5-[2-(formiloxi)etilcarbamoil]-2,4,6-triyodobenzamido}propan-1,2-diilo (Ejemplo 13a; 92,0 g, 116,9 milimoles) en agua (117 ml) y metanol (117 ml). Luego se añadió gota a gota una disolución de hidróxido potásico (10 M) para mantener el pH en un valor de 11,5. Se añadió 1,3-butadieno-diepóxido (3,5 g, 40,9 milimoles) gota a gota. Se mantuvo el pH en un valor de 11,6 mediante la adición continua de hidróxido potásico (10 M) durante varias horas. La mezcla de reacción fue dejada en agitación durante la noche y fue luego neutralizada mediante la adición de ácido clorhídrico (al 18%) y tratada con intercambiadores iónicos (AMB200C, 900 ml; e IRA67, 900 ml). Las resinas fueron separadas por filtración y fueron enjuagadas con agua, y las disoluciones acuosas combinadas fueron reducidas bajo vacío. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Luna C18, 10 µm, 250 x 75 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 02-10% a lo largo de 30 minutos; caudal de 175 ml/min; detección UV a 214 y 254 nm). Después de una liofilización se obtuvieron 36,65 g de 5,5'-(2,3-dihidroxi)butan-1,4-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(2,3-dihidroxi)propil]-N³-(2-hidroxi)etil]-2,4,6-triyodoisofaltamida] (60% de rendimiento).

- 25 Un análisis por LC-MS (columna Luna C18, 3 µm, 2,0 x 20 mm; disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético al 0,1% y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,1%; gradiente de B a 0-20% a lo largo de 5 minutos; caudal de 0,6 ml/min; detección UV a 214 y 254 nm; ESI-MS) proporcionó un pico múltiple centrado en 2,5 minutos con una m/z de 1492,7 [M+H]⁺, coherente con la estructura deseada.

- 30 ¹H-NMR, 500 MHz (disolvente: D₂O, ref. H₂O = 4,8 ppm, 25 °C): 8,47 ppm (m, 1H), 8,24 ppm (m, 1H), 4,40 – 3,35 (m, 24H).

Ejemplo 13

5,5'-(2-hidroxi)propan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(2,3-dihidroxi)propil]-N³-(2-hidroxi)etil]-2,4,6-triyodoisofaltamida]



13a) Diformiato de 3-{3-formamido-5-[2-(formiloxi)etilcarbamoil]-2,4,6-triyodobenzamido}propan-1,2-diilo

Se cargó ácido fórmico (400 ml) en un matraz seco de 2000 ml de capacidad, provisto de embudo de adición, varilla agitadora, termómetro y entrada de gas. Se enfrió el ácido en un baño de hielo bajo una capa de nitrógeno y se añadió gota a gota anhídrido acético (218 ml, 1,986 moles) a lo largo de 2 horas sin permitir que la temperatura excediera de 4,5 °C. Una vez completada la adición, se dejó que la temperatura alcanzara los 10 °C y se volvió a poner el baño de hielo. Cuando la mezcla estuvo enfriada a 3 °C, se añadió 5-amino-N-(2,3-dihidroxi)propil-N'-(2-hidroxi)etil)-2,4,6-triyodoisofotalamida (140 g, 198,6 milimoles) y se dejó la mezcla en agitación durante la noche. La disolución ahora homogénea fue sometida a evaporación hasta sequedad bajo vacío a 40 °C y fue empleada sin purificación en la operación siguiente.

El producto obtenido contiene cierta fracción menor de ésteres O-acéticos; puesto que el producto se utiliza directamente en la operación siguiente sin purificación, esto puede ser ignorado.

13b)5,5'-(2-hidroxi)propan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(2,3-dihidroxi)propil]-N³-(2-hidroxi)etil)-2,4,6-triyodoisofotalamida]

Se añadió ácido bórico sólido (0,48 g, 7,8 milimoles) a una suspensión agitada de diformiato de 3-{3-formamido-5-[2-(formiloxi)etilcarbamoil]-2,4,6-triyodobenzamido}propan-1,2-diilo (3,0 g, 3,9 milimoles) en agua (3 ml) y metanol (3 ml). Luego se añadió gota a gota una disolución de hidróxido potásico (10 M) para mantener el pH en un valor de 11,5. Se añadió epiclorhidrina (130 mg, 1,4 milimoles). Se mantuvo el pH en un valor de 11,6 mediante la adición continua de hidróxido potásico (10 M) durante varias horas. La mezcla de reacción fue dejada en agitación durante la noche y fue luego neutralizada mediante la adición de ácido clorhídrico (al 18%) y tratada con intercambiadores iónicos (AMB200C, 30 ml; e IRA67, 30 ml). Las resinas fueron separadas por filtración y fueron enjuagadas con agua, y las disoluciones acuosas combinadas fueron reducidas bajo vacío.

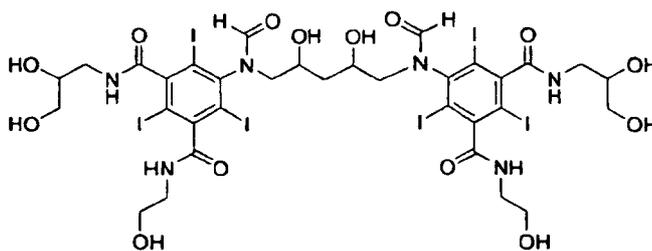
El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Luna C18, 10 µm, 250 x 50 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 05-12% a lo largo de 30 minutos; caudal de 70,0 ml/min; detección UV a 214 y 254 nm). Después de una liofilización se obtuvieron 1,03 g de 5,5'-(2-hidroxi)propan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(2,3-dihidroxi)propil]-N³-(2-hidroxi)etil)-2,4,6-triyodoisofotalamida] (50%).

Un análisis por LC-MS (columna Agilent Zorbax SB-Aq, 3,5 µm, 3,0 x 100 mm; disolventes: A = agua/ácido fórmico al 0,1% y B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%; gradiente de B a 0-30% a lo largo de 20 minutos; caudal de 0,3 ml/min; detección UV a 214 y 254 nm; ESI-MS) proporcionó una multitud de picos isómeros entre 9,5 y 11 minutos con una m/z de 1462,6 [M+H]⁺, correspondiente a la estructura deseada.

¹H-NMR, 500 MHz (disolvente: D₂O, ref. H₂O = 4,8 ppm, 25 °C): 8,35 ppm (m, 1,1H), 8,10 ppm (m, 0,85H), 4,20 – 3,25 ppm (m, 23H).

Ejemplo 14

5,5'-(2,4-dihidroxi)pentan-1,5-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(2,3-dihidroxi)propil]-N³-(2-hidroxi)etil)-2,4,6-triyodoisofotalamida]



Se añadió ácido bórico sólido (0,49 g, 8,0 milimoles) a una suspensión agitada de diformiato de 3-{3-formamido-5-[2-(formiloxi)etilcarbamoil]-2,4,6-triyodobenzamido}propan-1,2-diilo (Ejemplo 13a; 3,1 g, 4,0 milimoles) en agua (3 ml) y metanol (3 ml). Luego se añadió gota a gota una disolución de hidróxido potásico (10 M) para mantener el pH en un valor de 11,5. Se añadió 1,4-pentadieno-diepóxido (0,14 g, 1,40 milimoles). Se mantuvo el pH en un valor de 11,6 mediante la adición continua de hidróxido potásico (10 M) durante varias horas. Se dejó la mezcla de reacción durante la noche. Se añadió una nueva porción de 1,4-pentadieno-diepóxido (0,12 g, 1,2 milimoles) y se dejó la mezcla de reacción durante dos días. La mezcla de reacción fue neutralizada mediante la adición de ácido clorhídrico (al 18%) y fue tratada con intercambiadores iónicos (AMB200C, 30 ml; e IRA67, 30 ml). Las resinas fueron separadas por filtración y fueron enjuagadas con agua, y las disoluciones acuosas combinadas fueron reducidas bajo vacío.

El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Luna C18, 10 µm, 250 x 50 mm; disolventes:

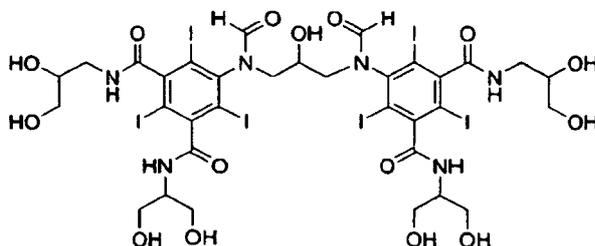
A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 5-12% a lo largo de 30 minutos; caudal de 70,0 ml/min; detección UV a 214 y 254 nm). Después de una liofilización se obtuvieron 352 mg de 5,5'-(2,4-dihidroxiipentan-1,5-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(2,3-dihidroxiopropil)-N³-(2-hidroxietyl)-2,4,6-triyodoisoflamida] (12% de rendimiento).

- 5 Un análisis por LC-MS (columna Luna C18, 3 µm, 2,0 x 20 mm; disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético al 0,1% y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,1%; gradiente de B a 0-20% a lo largo de 5 minutos; caudal de 0,6 ml/min; detección UV a 214 y 254 nm; ESI-MS) proporcionó un pico múltiple centrado en 2,8 minutos con una m/z de 1506,8 [M+H]⁺, correspondiente a la estructura deseada.

¹H-NMR, 500 MHz (disolvente: D₂O, ref. H₂O = 4,8 ppm, 25 °C): 8,35 ppm (m, 1H), 8,10 ppm (m, 1H), 4,30 – 2,85 ppm (m, 24H), 1,80 – 1,40 ppm (m, 2H)

10 Ejemplo 15

5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoflamida]



15a) 5-amino-N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoflamida

- 15 A 2 °C, se cargaron DMA (640 ml), trietilamina (224 ml, 161,3 g, 1,59 moles) y dicloruro del ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isofthálico (320 g, 537 milimoles) en un reactor con camisa exterior provisto de agitador mecánico, embudo de adición y termómetro interno. La mezcla fue agitada y enfriada a -24 °C. Se añadió lentamente una disolución de 1-amino-2,3-dihidroxiopropano (49,92 g, 548 milimoles) en DMA (160 ml) para mantener la temperatura interior por debajo de -19 °C. La mezcla fue agitada bajo un gradiente de temperaturas de -24 °C a 0 °C en 24 horas. Se añadió lentamente una disolución de serinol (60 g, 658 milimoles) en DMA (160 ml) y se agitó la mezcla bajo un gradiente de temperaturas de 0 °C a 40 °C en 20 horas. Se agitó la mezcla a 22 °C durante 1 día y se separó por filtración el hidrocloreuro de trietilamina precipitado. Una evaporación a 60 °C/2,5 kPa dejó un residuo líquido viscoso (586 g) que fue diluido con agua (350 ml). Se eliminaron las sales y las aminas en exceso mediante tratamiento con los intercambiadores iónicos Amberlite 200C (143 ml), IRA67 (148 ml) e IRA900 (56 ml), seguido de filtración. Los intercambiadores iónicos fueron lavados con agua (2 x 400 ml). Se añadieron algunos cristales de siembra a las fases acuosas combinadas y se agitó lentamente la disolución a 22 °C durante 9 días. Se aisló el precipitado por filtración. Se resuspendió la torta de filtración en agua (240 ml) y se agitó la suspensión durante 1 día. Se filtró la suspensión y se dejó secar la torta de filtración al aire (216 g, 57% de rendimiento, 88,6% de pureza por HPLC). El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Luna C18 autoempaquetada, 10 µm, 250 x 100 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 5-10% a lo largo de 10 minutos, y 10 minutos de mantenimiento; caudal de 350 ml/min; detección UV a 244 nm y 254 nm). Las fracciones relevantes fueron combinadas y liofilizadas para obtener 5-amino-N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofthalamida.
- 20
- 25
- 30

LC-ESI-MS: m/z de 705,9 [M+H]⁺, correspondiente a la estructura deseada.

- 35 ¹H-NMR, 500 MHz (disolvente: DMSO-d₆, ref. TMS): cadena lateral 1: 8,34 ppm (m, NH), 7,91 ppm (m, NH), 4,8-4,4 ppm (m, OH), 3,70 ppm (m, CH), 3,49 ppm (m, CH₂), 3,39 ppm (m, CH₂), 3,31 ppm (m, NCH₂), 3,14 ppm (m, NCH₂); cadena lateral 2: 8,09 ppm (d, NH), 7,58 ppm (m, NH), 4,8-4,4 ppm (m, OH), 3,82 ppm (m, CH), 3,65 ppm (m, CH₂), 3,53 ppm (m, CH₂); cadena lateral 3: 5,46 ppm (m, NH₂).

15b) Diformiato de 3-{3-[1,3-bis(formiloxi)propan-2-ilcarbamoil]-5-formamido-2,4,6-triyodobenzamido}propan-1,2-diilo

- 40 Este compuesto se preparó de una manera análoga a la preparación descrita en el ejemplo 1a.

¹H-NMR, 500 MHz (disolvente: DMSO-d₆, ref. TMS): 10,30-10,16 ppm y 10,00-9,93 ppm (m, 1H, NHCHO), δ 8,34-8,30 ppm y 7,94-7,82 ppm (m, 1H, NHCHO), δ 9,13-8,46 ppm (m, 2H, ArCONH), δ 8,31-8,21 ppm (m, 4H, OCHO), δ 5,31-5,04 ppm (m, 1H, APD CHO-CHO), δ 4,54-3,89 ppm (m, 7H, APD y serinol CH₂O-CHO y serinol ArNHCH), δ 3,08-3,72 ppm (m, 2H, APD ArNHCH₂).

15c) 5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida]

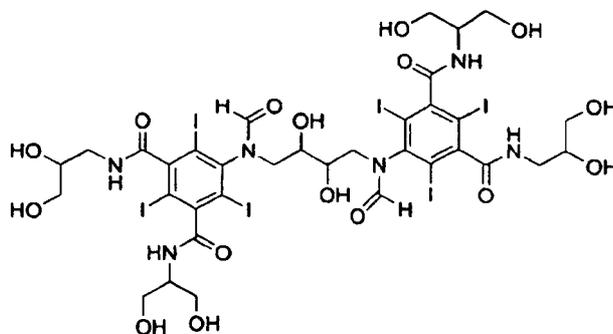
Se enfrió a 10 °C, mediante un criostato, un reactor con camisa exterior, de 250 ml de capacidad, provisto de termómetro, varilla agitadora, embudo de adición y electrodo de pH. Se cargaron metanol (17,6 ml), agua (19,6 ml) y ácido bórico (2,33 g, 373 milimoles) en el reactor, seguidos de hidróxido potásico acuoso (10 M, 50,4 ml) para disolver el ácido bórico. Se añadió el material de partida, diformiato de 3-{3-[1,3-bis(formiloxi)propan-2-ilcarbamoil]-5-formamido-2,4,6-triyodobenzamido}propan-1,2-diilo (16,8 g, 19,9 milimoles) y se inició una adición gota a gota de hidróxido potásico para mantener el pH en el intervalo de 10,7-11,2 mientras se mantenía la temperatura entre 10 y 14 °C. Después de 40 minutos, se añadió epíclorhidrina (0,89 g, 9,62 milimoles) mientras se mantenía el pH en el intervalo de 11,6-11,7 con la adición ocasional de hidróxido potásico (10 M) o ácido bórico sólido. Se mantuvo la temperatura a 10 °C durante el resto del experimento. Se agitó la mezcla durante 5 horas y se ajustó el pH a 11,7 y se dejó la mezcla en agitación durante 48 mientras se mantenía el pH entre 11,6 y 11,7. La mezcla de reacción fue sofocada mediante la adición de ácido clorhídrico (6 M, 6,0 ml) hasta alcanzar un pH de 7,5. Se añadió agua (200 ml) seguida del intercambiador iónico ácido AMB200C (94 ml, 158 miliequivalentes) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió el intercambiador iónico básico IRA67 (150 ml, 158 miliequivalentes) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Los intercambiadores iónicos fueron separados por filtración y enjuagados con agua (600 ml) en porciones. Los filtrados combinados fueron reducidos bajo vacío, y el producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18, 10 µm, 248 x 101 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 5-20% a lo largo de 35 minutos; caudal de 300 ml/min; detección UV a 214 nm y 254 nm). Después de una liofilización se obtuvieron 7,3 g de 5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida] (49,0% de rendimiento).

LC-ESI-MS: m/z de 1522,5 [M+H]⁺ y su aducto sódico, que corresponde a la estructura deseada.

¹H-NMR, 500 MHz (disolvente: D₂O, ref. H₂O = 4,8 ppm, 25 °C): 8,5 ppm, 8,2 ppm (m, 2H, HCO); 4,7 ppm – 3,0 ppm (m, 25H, CH, CH₂); cadena lateral 1: 4,06 ppm (m, CH); 3,80 ppm, 3,68 ppm (m, CH₂OH); 3,59 ppm, 3,47 ppm (m, NCH₂); cadena lateral 2: 4,18 ppm (m, CH), 3,87 ppm (m, CH₂); puente: 8,48 ppm, 8,26 ppm (m, 2H, HCO)

Ejemplo 16

5,5'-(2,3-dihidroxiбутан-1,4-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida]



Se enfrió a 10 °C, mediante un criostato, un reactor con camisa exterior, de 250 ml de capacidad, provisto de termómetro, varilla agitadora, embudo de adición y electrodo de pH. Se cargaron metanol (15,1 ml), agua (22,1 ml) y ácido bórico (2,33 g, 373 milimoles) en el reactor, seguidos de hidróxido potásico acuoso (10 M, 50,4 ml) para disolver el ácido bórico. Se añadió el material de partida, diformiato de 3-{3-[1,3-bis(formiloxi)propan-2-ilcarbamoil]-5-formamido-2,4,6-triyodobenzamido}propan-1,2-diilo (Ejemplo 15b; 16,8 g, 19,9 milimoles) y se inició una adición gota a gota de hidróxido potásico para mantener el pH en el intervalo de 10,7-11,7 mientras se mantenía la temperatura entre 10 y 14 °C. Después de 40 minutos, se añadió butadieno-1,3-diepóxido (0,826 g, 9,59 milimoles) mientras se mantenía el pH en el intervalo de 11,6-11,7 con la adición ocasional de hidróxido potásico (10 M) o ácido bórico sólido. Se mantuvo la temperatura a 10 °C durante el resto del experimento. Se agitó la mezcla durante 7 horas y se ajustó el pH a 11,35 y se dejó la mezcla en agitación durante la noche.

Al día siguiente, la mezcla de reacción fue sofocada mediante la adición de ácido clorhídrico (6 M, 6,0 ml) hasta alcanzar un pH de 7,5. Se añadió agua (200 ml) seguida del intercambiador iónico ácido AMB200C (94 ml, 158 miliequivalentes) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió el intercambiador iónico básico IRA67 (150 ml, 158 miliequivalentes) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Los intercambiadores iónicos fueron separados por filtración y enjuagados con agua (600 ml) en porciones. Los filtrados combinados fueron reducidos bajo vacío, y el producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18, 10 µm, 248 x 101 mm;

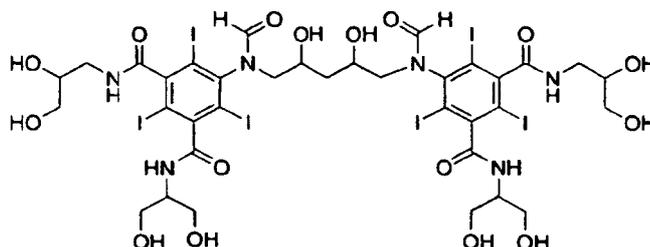
disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 5-15% a lo largo de 35 minutos; caudal de 300 ml/min; detección UV a 214 nm y 254 nm). Después de una liofilización se obtuvieron 3,12 g de 5,5'-(2,3-dihidroxiбутан-1,4-diil)bis(formilazanodii)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida] (21,4% de rendimiento).

5 LC-ESI-MS: m/z de 1552,5 [M+H]⁺ y su aducto sódico, que corresponde a la estructura deseada.

¹H-NMR, 500 MHz (disolvente: D₂O, ref. H₂O = 4,8 ppm, 25 °C): 8,5 ppm, 8,2 ppm (m, 2H, HCO); 4,4 ppm – 3,0 ppm (m, 26H, CH, CH₂); cadena lateral 1: 4,06 ppm (m, CH); 3,80 ppm, 3,68 ppm (m, CH₂OH); 3,59 ppm, 3,47 ppm (m, NCH₂); cadena lateral 2: 4,18 ppm (m, CH), 3,87 ppm (m, CH₂); puente: 8,48 ppm, 8,26 ppm (m, 2H, HCO).

Ejemplo 17

10 5,5'-(2,4-dihidroxiپنتان-1,5-diil)bis(formilazanodii)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida]



Se enfrió a 10 °C, mediante un criostato, un reactor con camisa exterior, de 250 ml de capacidad, provisto de termómetro, varilla agitadora, embudo de adición y electrodo de pH. Se cargaron metanol (12,6 ml), agua (24,6 ml) y ácido bórico (2,33 g, 373 milimoles) en el reactor, seguidos de hidróxido potásico acuoso (10 M, 50,4 ml) para disolver el ácido bórico. Se añadió el material de partida, diformiato de 3-{3-[1,3-bis(formiloxi)propan-2-ilcarbamoi]l}-5-formamido-2,4,6-triyodobenzamido}propan-1,2-diilo (Ejemplo 15b; 16,8 g, 19,9 milimoles) y se inició una adición gota a gota de hidróxido potásico para mantener el pH en el intervalo de 10,7-11,2 mientras se mantenía la temperatura entre 10 y 14 °C. Después de 15 minutos, se añadió pentadieno-1,4-diepóxido (0,99 g, 9,89 milimoles) mientras se mantenía el pH en el intervalo de 11,5-11,6 con la adición ocasional de hidróxido potásico (10 M) o ácido bórico sólido. Bajo agitación durante 30 minutos, se mantuvo la temperatura a 10 °C y se mantuvo el pH entre 11,5 y 11,6. Se ajustó ahora la temperatura a 23 °C y se dejó la mezcla en agitación durante la noche. Al día siguiente, se añadió una segunda porción de pentadieno-diepóxido (0,63 g, 6,27 milimoles) y se agitó la mezcla durante tres días. La mezcla de reacción fue sofocada mediante la adición de ácido clorhídrico (6 M, 6,0 ml) hasta alcanzar un pH de 7,5. Se añadieron agua (200 ml), intercambiador iónico ácido AMB200C (94 ml, 158 miliequivalentes) e intercambiador iónico básico IRA67 (150 ml, 158 miliequivalentes) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Los intercambiadores iónicos fueron separados por filtración y enjuagados con agua (600 ml) en porciones. Los filtrados combinados fueron reducidos bajo vacío y purificados mediante HPLC preparativa.

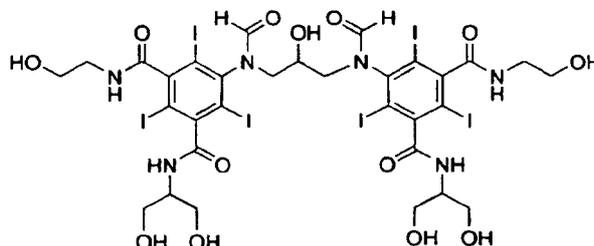
Los filtrados combinados fueron reducidos bajo vacío y el producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18, 10 µm, 248 x 101 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 5-15% a lo largo de 35 minutos; caudal de 300 ml/min; detección UV a 214 nm y 254 nm). Después de una liofilización se obtuvieron 6,6 g de 5,5'-(2,4-dihidroxiپنتان-1,5-diil)bis(formilazanodii)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofthalamida] (42,5% de rendimiento).

LC-ESI-MS: m/z de 1566,4 [M+H]⁺ y su aducto sódico, que corresponde a la estructura deseada.

35 ¹H-NMR (disolvente: D₂O, ref. H₂O = 4,8 ppm): 8,5 ppm, 8,2 ppm (m, 2H, HCO); 4,4 ppm – 3,0 ppm (m, 26H, CH, CH₂); 2,0 ppm – 1,6 ppm (m, 2H, CH₂); cadena lateral 1: 4,06 ppm (m, 2H, CH); 3,80 ppm, 3,68 ppm (m, 4H, CH₂OH); 3,59 ppm, 3,47 ppm (m, 4H, NCH₂); cadena lateral 2: 4,18 ppm (m, 2H, CH), 3,87 ppm (m, 8H, CH₂); puente: 8,48 ppm, 8,26 ppm (m, 2H, HCO), 1,97 ppm – 1,62 ppm (m, 2H, CH₂).

Ejemplo 18

5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodil)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2-hidroxietyl)-2,4,6-triyodoisofaltamida]

5 18a) 5-amino-N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2-hidroxietyl)-2,4,6-triyodoisofaltamida

Se introdujo 2-amino-1,3-propanodiol (15,66 g, 171,89 milimoles en un matraz de fondo redondo y una boca, de 2 l de capacidad, y se añadió N,N'-dimetilacetamida (520 ml). Se inició la agitación y se obtuvo una disolución clara e incolora a la cual se añadió trietilamina (85,8 ml, 619,2 milimoles). Se añadió dicloruro de 5-amino-2,4,6-triyodoisofaltoilo (102,4 g, 191,89 milimoles) en porciones. Se dejó la mezcla en agitación a temperatura ambiental durante 25 horas y se añadió etanolamina (10,34 ml, 171,89 milimoles). Se continuó la agitación a temperatura ambiental durante 3 días. La sal precipitada de Et₃N·HCl fue separada por filtración y lavada con N,N'-dimetilacetamida (30 ml). Se sometieron las fases orgánicas combinadas a evaporación bajo vacío hasta un aceite espeso, se añadió etanol (400 ml) al aceite y se agitó enérgicamente la mezcla a temperatura ambiental durante tres días. El precipitado formado fue recogido por filtración y fue lavado con etanol (50 ml) y secado bajo vacío. El producto crudo era un sólido de color ligeramente marrón. Producción: 98,15 g. Una HPLC mostró que el compuesto deseado estaba presente con un rendimiento químico de 78%. El producto fue utilizado sin más purificación en la operación siguiente.

LC-MS (ESI, trampa iónica, m/e): 675,8 [M+H]⁺.

¹H-NMR, 500 MHz (disolvente: D₂O, ref. H₂O = 4,8 ppm, 25 °C): cadena lateral 1: 8,38 ppm (m, NH), 8,05 ppm (m, NH), 4,7-4,4 ppm (m, OH), 3,25 ppm (m, CH₂N), 3,52 ppm (m, CH₂); cadena lateral 2: 8,09 ppm (d, NH), 7,56 ppm (m, NH), 4,7-4,4 ppm (m, OH), 3,81 ppm (m, CH), 3,65 ppm (m, CH₂), 3,55 ppm (m, CH₂); cadena lateral 3: 5,43 ppm (m, NH₂).

18b) Diacetato de 2-[3-(2-acetoxietilcarbamoil)-5-amino-2,4,6-triyodobenzamido]propan-1,3-diilo

Se añadió anhídrido acético (312 ml, 3,3 milimoles) gota a gota a una disolución, enfriada con hielo, del producto crudo obtenido en el ejemplo 18a (100 g, 0,15 milimoles) en piridina (600 ml) a lo largo de 30 minutos. Luego se retiró el baño refrigerante y se continuó la agitación durante la noche. Se añadió etanol (200 ml) a la mezcla bajo enfriamiento con hielo y se redujo la mezcla bajo vacío, y se añadió acetato de etilo (400 ml) al aceite de color oscuro. Se dejó la disolución en una nevera durante la noche para completar la cristalización. El producto fue recogido por filtración y lavado con acetato de etilo, HCl 1 N (1 x 200 ml) y agua (2 x 200 ml) y fue secado en una estufa (50 °C).

El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18, 10 µm, 248 x 101 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 25-27% en 6 minutos y continuación durante 30 minutos; caudal de 300 ml/min; detección UV a 214 nm y 254 nm). Las fracciones reunidas fueron reducidas bajo vacío, tras lo cual se pudo recuperar el producto por filtración. El producto fue secado a 60 °C bajo vacío para obtener 73 g de diacetato de 2-[3-(2-acetoxietilcarbamoil)-5-amino-2,4,6-triyodobenzamido]propan-1,3-diilo (60,8% de rendimiento).

LC-MS (ESI, trampa iónica, m/e): 801,6 [M+H]⁺.

¹H-NMR, 500 MHz (DMSO-d₆, 25 °C): 2,0 ppm (m, 9H), 3,2 ppm (tripleto, 2H), 4,10 ppm (m, 6H), 4,19 ppm (m, 1H), 5,25 ppm (m, NH₂), 8,15 ppm (m, NH), 8,27 ppm (m, NH), 8,3 ppm (m, NH), 8,38 ppm (m, NH).

40 18c) N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-5-formamido-N³-(2-hidroxietyl)-2,4,6-triyodoisofaltamida

Se añadió anhídrido acético (19,47 ml, 20,6 milimoles) a ácido fórmico (100 ml) bajo enfriamiento con hielo, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Una vez completada la adición, se retiró el baño refrigerante y se dejó que la temperatura alcanzara los 10 °C. Se continuó el enfriamiento con hielo y luego se añadió diacetato de 2-[3-(2-acetoxietilcarbamoil)-5-amino-2,4,6-triyodobenzamido]propan-1,3-diilo (33 g, 41,2 milimoles) en porciones a lo

largo de 3 minutos. La mezcla fue dejada en agitación durante la noche y fue luego sometida a evaporación bajo vacío para obtener una espuma blanca a la que se añadieron metanol (100 ml) y agua (100 ml). Mientras se agitaba, se añadió NaOH 10 N gota a gota hasta que se obtuvo una disolución clara. Se continuó la adición gota a gota de NaOH 10 N hasta que el pH se estabilizó en 11,60. Se eliminó el metanol de la mezcla mediante evaporación bajo vacío y se acidificó la disolución con HCl al 18,6% hasta un pH de 2,7. La mezcla fue dejada en una nevera durante la noche, y el producto precipitado de la disolución fue recogido, lavado con agua y secado a 60 °C para obtener 24 g de N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-5-formamido-N³-(2-hidroxietil)-2,4,6-triyodoisofaltamida (82,9% de rendimiento).

LC-MS (ESI, trampa iónica): m/e de 703,8 [M+H]⁺.

¹H-NMR, 500 MHz (disolvente: D₂O, ref. H₂O = 4,8 ppm, 25 °C): cadena lateral 1: 3,59 ppm (m, 2H, CH₂N), 3,87 ppm (m, 2H, CH₂OH); cadena lateral 2: 4,20 ppm (m, 1H, CH), 3,59 ppm (m, 4H, CH₂); cadena lateral 3: 8,47 ppm (m, 1H, HCO).

18d) 5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2-hidroxietil)-2,4,6-triyodoisofaltamida]

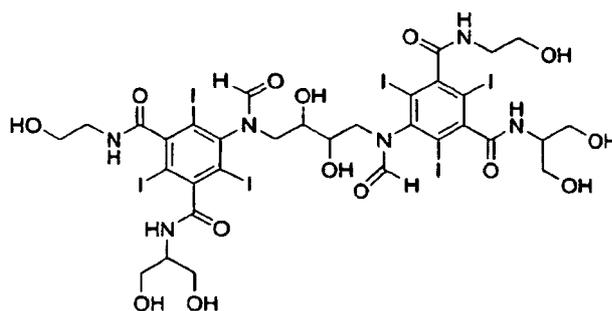
Se disolvió N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-5-formamido-N³-(2-hidroxietil)-2,4,6-triyodoisofaltamida (8 g, 11,4 milimoles) en una disolución de hidróxido potásico (1,01 g, 17,9 milimoles) en metanol (8 ml) y agua (8 ml). Se elevó la temperatura a 40 °C y se añadió ácido bórico (0,62 g, 1,91 milimoles). Se continuó el calentamiento a esa temperatura durante 15 minutos. Después de enfriamiento a la temperatura ambiental, se continuó la agitación durante 4 horas antes de que se añadiera epiclohidrina (0,37 g, 3,98 milimoles). Se mantuvo el pH en un valor de entre 12 y 13 durante 5 horas mediante la adición de ácido bórico. Al día siguiente, se ajustó el pH a 3,97 y se eliminó el metanol bajo vacío. La disolución acuosa restante fue diluida con agua (75 ml) y fue tratada con intercambiadores iónicos (AMB 200C, H⁺, e IRA-67, OH⁻) hasta una conductividad de cero. Los intercambiadores iónicos fueron separados por filtración y enjuagados con agua, y los filtrados combinados fueron liofilizados y purificados mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18 (2), 10 μm, 250 x 50,0 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 0-10% a lo largo de 60 minutos; caudal de 50,0 ml/min; detección UV a 214 nm y 254 nm). Después de una liofilización se obtuvieron 3,80 g de 5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2-hidroxietil)-2,4,6-triyodoisofaltamida] (66% de rendimiento).

LC-MS (ESI, trampa iónica, m/e): 1462,7 [M+H]⁺.

¹H-NMR, 500 MHz (disolvente: D₂O, ref. H₂O = 4,8 ppm, 25 °C): cadena lateral 1: 3,58 ppm (m, NCH₂), 3,87 ppm (m, CH₂OH); cadena lateral 2: 4,19 ppm (m, 2H, CH), 3,87 ppm (m, CH₂); puente: 8,47 ppm, 8,20 ppm (m, 2H, NHCO).

Ejemplo 19

5,5'-(2,3-dihidroxiбутан-1,4-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2-hidroxietil)-2,4,6-triyodoisofaltamida]



Se añadió gota a gota hidróxido potásico (10 M) a una suspensión agitada de N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-5-formamido-N³-(2-hidroxietil)-2,4,6-triyodoisofaltamida (Ejemplo 18c; 6 g, 8,5 milimoles) en agua (5 ml) y metanol (5 ml). Se controló continuamente el pH y, cuando alcanzó un valor de 11,6, se añadió ácido bórico (0,46 g, 7,5 milimoles) seguido de 1,3-butadieno-diepóxido (234 μl, 2,99 milimoles). Se mantuvo continuamente el pH de la disolución en el intervalo de 11,5-11,8 mediante la adición de ácido bórico sólido o hidróxido potásico (10 M). Resultó gradualmente una disolución clara e incolora después de 24 horas a temperatura ambiental. Se ajustó el pH a 2,7 con ácido clorhídrico (6 M) y se eliminó el metanol bajo vacío. La disolución acuosa restante fue diluida con agua (75 ml) y fue tratada con intercambiadores iónicos (AMB 200C, H⁺, e IRA-67, OH⁻) hasta una conductividad de cero. Después de una liofilización, el producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna

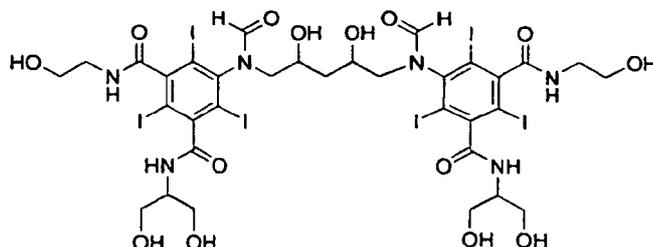
Phenomenex Luna C18 (2), 10 μm , 250 x 50,0 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 0-10% a lo largo de 60 minutos; caudal de 50,0 ml/min; detección UV a 214 nm y 254 nm). Después de una liofilización, se obtuvieron 2,04 g de 5,5'-(2,3-dihidroxiбутан-1,4-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2-hidroxietyl)-2,4,6-triyodoisofaltamida] (46% de rendimiento).

5 LC-MS (ESI, trampa iónica, m/e): 1492,7 [M+H]⁺.

¹H-NMR, 500 MHz (disolvente: D₂O, ref. H₂O = 4,8 ppm, 25 °C): cadena lateral 1: 3,58 ppm (m, NCH₂), 3,87 ppm (m, CH₂OH); cadena lateral 2: 4,18 ppm (m, 2H, CH), 3,87 ppm (m, CH₂); puente: 8,48 ppm, 8,26 ppm (m, 2H, NHCO).

Ejemplo 20

10 5,5'-(2,4-dihidroxiپنتان-1,5-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2-hidroxietyl)-2,4,6-triyodoisofaltamida]



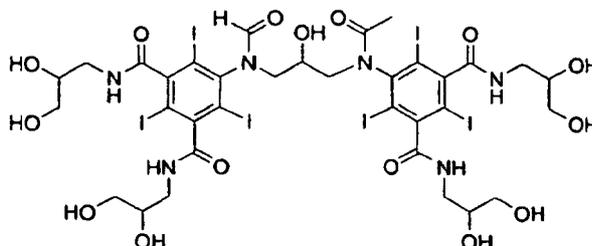
Se añadió gota a gota hidróxido potásico (10 M) a una suspensión agitada de N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-5-formamido-N³-(2-hidroxietyl)-2,4,6-triyodoisofaltamida (Ejemplo 18c; 8,0 g, 11,4 milimoles) en agua (8 ml) y metanol (8 ml). Se controló continuamente el pH y, cuando fue 11,6, se añadió ácido bórico (0,62 g, 9,9 milimoles) seguido de 1,4-pentadieno-diepóxido (400 mg, 3,98 milimoles). Se mantuvo continuamente el pH de la disolución en el intervalo de 11,5-11,8 mediante la adición de ácido bórico sólido o hidróxido potásico (10 M). Resultó gradualmente una disolución clara e incolora después de 24 horas a temperatura ambiental. Se ajustó el pH a 3,5 con ácido clorhídrico (6 M) y se eliminó el metanol bajo vacío. La disolución acuosa restante fue diluida con agua (75 ml) y fue tratada con intercambiadores iónicos (AMB 200C, H⁺, e IRA-67, OH⁻) hasta una conductividad de cero. Después de una liofilización, el producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18 (2), 10 μm , 250 x 50,0 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 0-10% a lo largo de 60 minutos; caudal de 50,0 ml/min; detección UV a 214 nm y 254 nm). Después de una liofilización se obtuvieron 3,16 g de 5,5'-(2,4-dihidroxiپنتان-1,5-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2-hidroxietyl)-2,4,6-triyodoisofaltamida] (53% de rendimiento).

LC-MS (ESI, trampa iónica, m/e): 1506,6 [M+H]⁺.

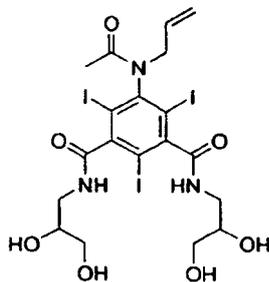
¹H-NMR, 500 MHz (disolvente: D₂O, ref. H₂O = 4,8 ppm, 25 °C): 8,47 ppm, 8,23 ppm (m, 2H, HCO), 4,40 ppm – 3,10 ppm (m, 24H, CH/CH₂), 1,95 ppm – 1,60 ppm (m, 2H, CH₂).

Ejemplo 21

30 5-[N-(3-{N-[3,5-bis(2,3-dihidroxiپروپیلcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]acetamido)-2-hidroxiپروپیل]formamido]-N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiپروپیل)-2,4,6-triyodoisofaltamida



21a) 5-(N-alilacetamido)-N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofaltamida



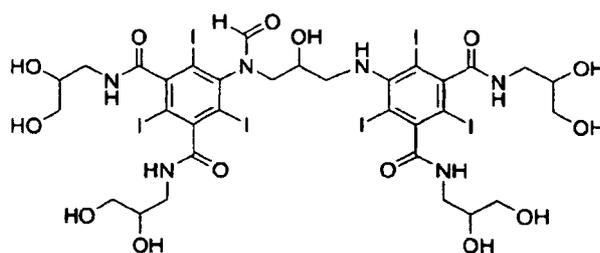
5 A una disolución agitada de 5-acetamido-N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofaltamida (7,5 g, 10 milimoles) y ácido bórico (1,24 g, 20 milimoles) en agua (10 ml) y metanol (7 ml) se añade gota a gota hidróxido potásico (10 M) hasta que se establece un pH estable de 12,5. Se añade bromuro de alilo (860 µl, 10 milimoles) y se añade continuamente hidróxido potásico (10 M) para mantener un pH de 12,5 durante 3 horas y luego se deja la mezcla en agitación durante la noche. Al día siguiente, la mezcla es reducida bajo vacío para eliminar el metanol, y la fase acuosa resultante es diluida con 50 ml de agua y es tratada con intercambiadores iónicos ácido y básico. Las resinas son separadas y enjuagadas, y los volúmenes acuosos combinados son reducidos hasta sequedad bajo vacío para obtener 5-(N-alilacetamido)-N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofaltamida.

10 21b) 5-[N-(3-{N-[3,5-bis(2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]acetamido}-2-hidroxiopropil)formamido]-N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofaltamida

15 Se añade 5-(N-alilacetamido)-N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofaltamida (5,0 g, 6,35 milimoles) a una disolución agitada de agua (10 ml) y metanol (7 ml). Se ajusta el pH a un valor de 2 y se añade gota a gota, a 50 °C, una disolución de yoduro potásico (1,05 g, 6,35 milimoles) y yodo (1,61 g, 6,35 milimoles) en agua (5 ml) y metanol (5 ml). Se agita la mezcla durante la noche. Se enfría la disolución a 10 °C y se añade N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-formilamino-2,4,6-triyodo-isofaltamida (Ejemplo 1a; 4,65 g, 6,35 milimoles). Se añade gota a gota hidróxido potásico (10 M) para mantener un pH estable de 11,6 y se agita la mezcla durante 24 horas. La disolución es diluida con agua (50 ml) y es tratada con intercambiadores iónicos (AMB200C, 20 ml; e IRA67, 20 ml). Las resinas son separadas por filtración y enjuagadas con agua. Las fases acuosas combinadas son reducidas bajo vacío, y el producto crudo es purificado por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18, 10 µm, 250 x 50,0 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente de B a 0-10% a lo largo de 60 minutos; caudal de 50,0 ml/min).

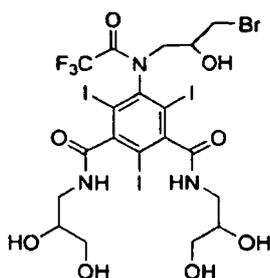
Ejemplo 22

25 5-(3-{N-[3,5-bis(2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]formamido}-2-hidroxiopropilamino)-N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofaltamida



22a) 5-[N-(3-bromo-2-hidroxiopropil)-2,2,2-trifluoroacetamido]-N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofaltamida

30 Se preparó de acuerdo con la bibliografía; Ref: H. Priebe, H. Dugstad, I. F. Heglund, R. Sande, C. P. Toenseth, "Synthesis, analysis and toxicity of three compounds formed during the synthesis of iodixanol", Acta Chemica Scandinavica (1995), 49 (10), 737-43.



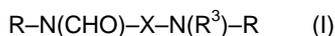
22b) 5-(3-(N-[3,5-bis(2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]formamido)-2-hidroxiopropilamino)-N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoflamida

5 Se suspendió N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-formilamino-2,4,6-triyodo-isoflamida (Ejemplo 1a; 1,1 g, 1,5 milimoles) en agua (2 ml) y metanol (0,7 ml). Se añadió hidróxido potásico (10 M, 120 μ l) para obtener una disolución clara con un pH de 11,3. Se disolvió 5-[N-(3-bromo-2-hidroxiopropil)-2,2,2-trifluoroacetamido]-N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoflamida (1,41 g, 1,5 milimoles) en agua (3,0 ml) y se añadió la disolución a la mezcla de reacción a temperatura ambiental. Se mantuvo el pH en un valor de 11,5 con adiciones de hidróxido potásico (10 M). La mezcla fue agitada durante dos días y fue luego diluida con agua (50 ml) y tratada con intercambiadores iónicos (AMB200C, 10
20 ml; e IRA67, 20 ml). Las resinas fueron separadas por filtración y enjuagadas con agua. Las fases acuosas combinadas fueron reducidas bajo vacío, y el producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18, 10 μ m, 250 x 75,0 mm; disolventes: A = agua y B = acetonitrilo; gradiente isocrático al 5% durante 5 minutos, B a 5-15% a lo largo de 35 minutos; caudal de 175,0 ml/min; detección UV a 254 nm). Después de una liofilización se obtuvieron 1,07 g de 5-(3-(N-[3,5-bis(2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]formamido)-2-hidroxiopropilamino)-N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoflamida (48% de rendimiento).

20 Un análisis por LC-MS-TOF (columna Agilent Zorbax SB-Aq C18, 3,5 μ m, 3,0 x 100 mm; disolventes: A = agua/ácido fórmico al 0,1% y B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%; gradiente de B a 4-15% a lo largo de 10 minutos; caudal de 0,5 ml/min; detección UV a 210-240 nm) proporcionó dos picos a 6,14 y 6,67 minutos con [M+H]⁺: 1494,6949, [M+Na]⁺: 1516,6769, y [M+K]⁺: 1532,6509, correspondientes a la estructura deseada.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

5 o una sal o isómero óptico activo del mismo,

en donde

X representa un componente alquileo lineal o ramificado de C₃ a C₈, opcionalmente con uno o dos componentes CH₂ sustituidos por átomos de oxígeno, átomos de azufre o grupos NR¹ y en donde el componente alquileo está opcionalmente sustituido con hasta seis grupos -OR¹;

10 R¹ representa un hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado de C₁ a C₄;

R³ representa un átomo de hidrógeno, un componente formilo o un componente acetilo; y

cada R es independientemente igual o diferente y representa un grupo fenilo triyodado sustituido además con dos grupos R², en donde cada R² es igual o diferente y representa un átomo de hidrógeno o un componente hidrófilo no iónico, con tal de que al menos un grupo R² del compuesto de fórmula (I) sea un componente hidrófilo.

15 2. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde X representa una cadena de alquileo lineal de C₃ a C₈, sustituida con de uno a seis grupos -OR¹.

3. Un compuesto según la Reivindicación 1 o 2, en donde R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

20 4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde X representa una cadena de alquileo lineal de C₃ a C₅ que tiene al menos un grupo hidroxilo sustituyendo en una posición que no es adyacente al átomo de nitrógeno puente.

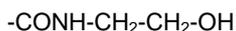
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R³ representa el componente formilo.

25 6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde cada uno de los grupos fenilo triyodados R representa un grupo fenilo 2,4,6-triyodado sustituido además con dos grupos R² en las posiciones 3 y 5 restantes del componente fenílico.

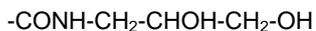
30 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde cada R² es igual o diferente y representa un componente hidrófilo no iónico que comprende ésteres, amidas y componentes amínicos, opcionalmente sustituido además con un grupo alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o cadena ramificada, opcionalmente con uno o más componentes CH₂ o CH sustituidos por átomos de oxígeno o nitrógeno y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre derivados oxo, hidroxilo, amino o carboxilo, y átomos de azufre y fósforo sustituidos con oxo.

8. Un compuesto según la Reivindicación 7, en donde cada R² es igual o diferente y representa un componente hidrófilo no iónico que comprende ésteres, amidas y componentes amínicos, sustituido además con un grupo alquilo C₁₋₅ de cadena lineal o cadena ramificada sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo.

35 9. Un compuesto según la Reivindicación 7 o la Reivindicación 8, en donde cada R² es igual o diferente y es seleccionado de entre grupos de las fórmulas



40 $-\text{CONH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_3$



- CON(CH₃)CH₂-CHOH-CH₂OH
- CONH-CH-(CH₂-OH)₂
- CON-(CH₂-CH₂-OH)₂
- CON-(CH₂-CHOH-CH₂-OH)₂
- 5 -CONH-OCH₃
- CON-(CH₂-CHOH-CH₂-OH) (CH₂-CH₂-OH)
- CONH-C(CH₂-OH)₂CH₃,
- CONH-C(CH₂-OH)₃, y
- CONH-CH(CH₂-OH) (CHOH-CH₂-OH)
- 10 -NH(COCH₃)
- N(COCH₃)-alquilo C₁₋₃
- N(COCH₃) - mono-, di- o tri-hidroxi-alquilo C₁₋₄
- N(COCH₂OH) - hidrógeno, mono-, di- o tri-hidroxi-alquilo C₁₋₄
- N(CO-CHOH-CH₂OH) - hidrógeno, alquilo C₁₋₄ mono-, di- o tri-hidroxilado
- 15 -N(CO-CHOH-CHOH-CH₂OH) - hidrógeno, alquilo C₁₋₄ mono-, di- o tri-hidroxilado
- N[CO-CH-(CH₂OH)₂] - hidrógeno, alquilo C₁₋₄ mono-, di- o tri-hidroxilado; y
- N(COCH₂OH)₂.

10. Un compuesto según la Reivindicación 9, en donde todos los grupos R² representan el elemento -CONH-CH₂-CHOH-CH₂-OH.

- 20 11. Un compuesto según las reivindicaciones precedentes que es seleccionado de entre los siguientes:
- 5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida];
 - 5,5'-(2,3-dihidroxiбутан-1,4-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida];
 - 5,5'-(2,4-dihidroxiпентан-1,5-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida];
 - 5,5'-(2,3,4-trihidroxiпентан-1,5-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida];
 - 25 5,5'-(2,3-dihidroxiбутан-1,4-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-N¹,N³-dimetilisofalamida];
 - 5,5'-(2,4-dihidroxiпентан-1,5-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-N¹,N³-dimetilisofalamida];
 - 30 5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-N¹,N³-dimetilisofalamida];
 - 5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2,4,6-triyodoisofalamida];
 - 5,5'-(2,3-dihidroxiбутан-1,4-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2,4,6-triyodoisofalamida];
 - 5,5'-(2,4-dihidroxiпентан-1,5-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹,N³-bis(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2,4,6-triyodoisofalamida];
 - 35 5,5'-(2,3-dihidroxiбутан-1,4-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(2,3-dihidroxiopropil)-N³-(2-hidroxietyl)-2,4,6-triyodoisofalamida];
 - 5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(2,3-dihidroxiopropil)-N³-(2-hidroxietyl)-2,4,6-triyodoisofalamida];
 - 5,5'-(2,4-dihidroxiпентан-1,5-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(2,3-dihidroxiopropil)-N³-(2-hidroxietyl)-2,4,6-

triyodoisoflamida];

5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoflamida];

5 5,5'-(2,3-dihidroxiбутан-1,4-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoflamida];

5,5'-(2,4-dihidroxiпентан-1,5-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoflamida];

5,5'-(2-hidroxiopropan-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2-hidroxiетил)-2,4,6-triyodoisoflamida];

10 5,5'-(2,3-dihidroxiбутан-1,4-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2-hidroxiетил)-2,4,6-triyodoisoflamida];

5,5'-(2,4-dihidroxiпентан-1,5-diil)bis(formilazanodiil)bis[N¹-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N³-(2-hidroxiетил)-2,4,6-triyodoisoflamida];

15 5-[N-(3-{N-[3,5-bis(2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]acetamido}-2-hidroxiopropil)formamido]-N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoflamida; y

5-(3-{N-[3,5-bis(2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]formamido}-2-hidroxiopropilamino)-N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoflamida.

12. Una composición para diagnóstico por rayos X que comprende un compuesto de fórmula (I) como el definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, junto con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 13. Uso de un compuesto de fórmula (I) como el definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, para la fabricación de una composición diagnóstica para uso como un agente de contraste para rayos X.