

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 632 304**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **88 07369**

⑤1 Int Cl^a : C 07 C 103/78; A 61 K 49/04.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 2 juin 1988.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 49 du 8 décembre 1989.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : GUERBET S.A. — FR.

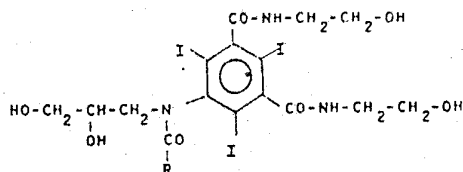
⑦2 Inventeur(s) : Michel Schaefer ; Maryse Dugast-Zrihen ;
Michel Guillemot ; Didier Doucet ; Dominique Meyer.

⑦3 Titulaire(s) :

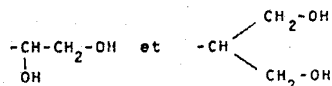
⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Lavoix.

⑤4 Composés triodobenzéniques non ioniques, leur procédé de préparation et produits de contraste les contenant.

⑤7 L'invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle R est choisi parmi les groupes de formule :



Ces composés sont utilisables comme produits de contraste.

FR 2 632 304 - A1

La présente invention concerne des composés utilisables dans des produits de contraste pour la radiographie.

On utilise depuis longtemps comme produits
5 de contraste des composés iodobenzéniques présentant sur le noyau benzénique plusieurs atomes d'iode, en général 3 atomes d'iode par noyau benzénique, et divers autres substituants. Ces autres substituants sont des groupes pharmacologiquement acceptables qui
10 permettent l'administration des composés chez l'homme et les animaux. Ces substituants sont d'une manière générale choisis, d'une part, pour conférer aux composés une hydrosolubilité suffisante en vue de l'administration de ces composés en solution aqueuse et,
15 d'autre part, pour conférer à ces composés une tolérance suffisante par l'organisme humain.

A cet effet, on a proposé des structures non-ioniques, c'est-à-dire des dérivés iodobenzéniques possédant des substituants non-ioniques.

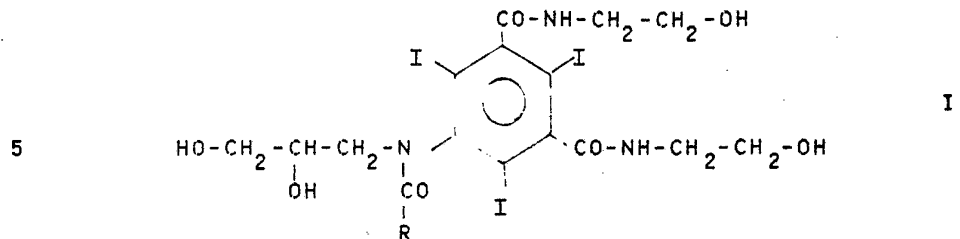
20 Ainsi, dans le brevet FR-A-2 053 037, on a proposé des composés carbamoyl iodobenzéniques contenant au total au moins un groupe N-hydroxy alcoyle et au moins deux groupes hydroxy.

Un composé illustrant cette classe est le
25 métrizamide qui s'avère être toutefois d'une stabilité limitée.

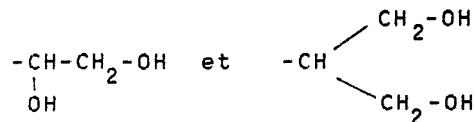
La présente invention vise à fournir de nouveaux composés non-ioniques qui soient bien tolérés par l'organisme humain, très stables en solution
30 aqueuse, qui présentent une forte solubilité dans l'eau et qui en solution aqueuse présentent une faible viscosité.

A cet effet, la présente invention a pour objet des composés de formule :

2

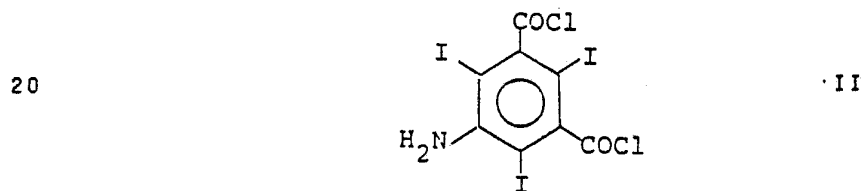


10 dans laquelle R est choisi parmi les groupes de formule

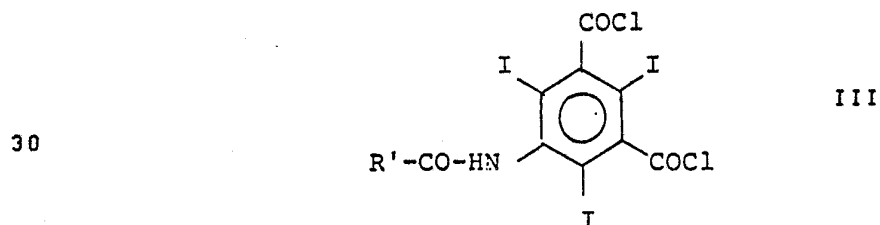


20 Les composés de formule I peuvent être préparés par un procédé consistant

a) à faire réagir une amine de formule

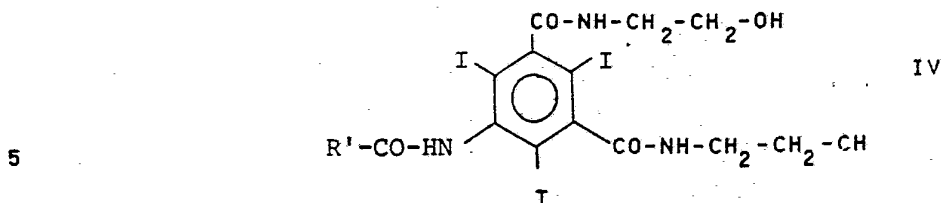


30 avec un chlorure d'acide de formule R'COCl, R' désignant un groupe R dont les groupes hydroxy sont protégés, de façon à obtenir un composé de formule



b) à faire réagir sur le composé de formule III l'éthanolamine de façon à obtenir un composé de formule

3



puis soit,

c) à faire réagir sur le composé de formule IV du 1-chloro-2,3-propanediol

10 et

d) à éliminer les groupes protecteurs du groupe R

soit

c') à déprotéger le composé de formule IV et

15

d') à faire réagir sur le composé déprotégé le 1-chloro-2,3-propanediol.

La présente invention a également pour objet des produits de contraste qui comprennent au moins un composé de formule I.

20

Ces produits de contraste sont utilisés chez l'homme et les animaux à des fins radiologiques.

La forme pharmaceutique préférée des produits de contraste selon l'invention est constituée par des solutions aqueuses des composés.

25

Les solutions aqueuses contiennent généralement un total de 5 à 100 g de composés pour 100 ml et la quantité injectable de telles solutions peut varier généralement de 1 à 1000 ml.

30

Ces compositions peuvent être administrées par toutes les voies classiquement utilisées pour les produits de contraste non ioniques iodés. Ainsi elles peuvent être administrées par voie entérale ou parentérale (voie intraveineuse, intraartérielle, opacification des cavités) et en particulier dans l'espace sous-arachnoidien.

On donnera ci-après un exemple de composition selon la présente invention.

Composition

Composé de l'exemple 1 65 g
 Eau pour préparation injectable
 QSP 100 ml

Les exemples suivants illustrent la préparation des composés de formule I.

Exemple 1

10 Préparation du 5-[3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-N-(2,3-dihydroxypropyl)propionamido]-N',N''-bis-(2-hydroxy-éthyl)-2,4,6-triiodo-isophtalamide.

a) Préparation du dichlorure de 5-[2-isopropyl-1,3-dioxanne-5-carboxamido]-2,4,6-triiodo-isophtaloyle

15 137 g de chlorure de 5-amino-2,4,6-triiodo-isophtaloyle (0,23 mole) sont dissous dans 460 ml de DMAC auxquels sont ajoutés 110 g (0,57 mole) de chlorure d'acide 2-isopropyl-1,3-dioxanne-5-carboxylique.
 20 Le milieu réactionnel est maintenu 4 jours sous argon à température ambiante sous agitation. Le DMAC est éliminé sous vide. L'huile obtenue est extraite avec 3 l d'acétate d'éthyle et lavé 2 fois avec 1 l d'eau glacée. La phase organique est séchée et concentrée à
 25 sec. Le produit est cristallisé dans 200 ml de CH_2Cl_2 . Après filtration, 110 g de solide sont obtenus :

Rdt : 64 %

CCM : SiO_2 CH_2Cl_2 Rf : 0,13
 (60 F 254) SiO_2 éther/éther de pétrole 50/50

30 Rf : 0,52

b) Préparation du 5-[2-isopropyl-1,3-dioxanne-5-carboxamido]-N',N''-bis-(2-hydroxy-éthyl)-2,4,6-triiodo-isophtalamide

130 g de produit obtenu en a (0,173 mole)

sont dissous dans une solution de 750 ml de DMAC et 75 ml (0,534 mole) de triéthylamine. 33,7 g d'éthanolamine (0,552 mole) sont additionnés goutte à goutte au milieu réactionnel. La réaction est ensuite laissée 3 heures à température ambiante sous agitation. Le chlorhydrate de triéthylamine est séparé par filtration et le DMAC est éliminé sous vide. L'huile obtenue est cristallisée dans 1 litre d'eau. Le produit est filtré et séché sous vide.

10

Rdt : 95%

CCM : SiO₂ Rf : 0,25 CH₂Cl₂/méthanol 9/1(60F254) SiO₂ Rf : 0,67 CH₂Cl₂/méthanol 8/2

% I : 45,6 (trouvé) - 47,6 (théorie)

Hypersil C8 5u 15 cm

15

Pureté HPLC : 97 % NaH₂PO₄ 0,01M = 50

Méthanol = 50

c) Préparation du 5- β -hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-N-(2,3-dihydroxypropyl)propionamido-7-N',N'-bis-(2-hydroxy-éthyl)-2,4,6-triiodoisophtalamide.

20

A une suspension de 100 g du produit obtenu en b (0,0125 mole), dans 350 ml d'éthylène glycol sont ajoutés goutte à goutte 125 ml de méthylate 4N (0,5 mole) à 60°C puis 65 g de 1-chloro-2,3-propanediol (0,625 mole). Après 1 heure à 60°C, le milieu réactionnel prend en masse. 100 ml de méthylate 4N (0,4 mole) et 55,2 g de 1-chloro-2,3-propanediol (0,5 mole) sont ajoutés. L'ensemble est maintenu une nuit à 60°C. 31 ml de méthylate 4N (0,125 mole) et 20,7 g de 1-chloro-2,3-propanediol sont ajoutés à nouveau. L'agitation est maintenue 4 heures à 60°C. Les sels minéraux sont éliminés par filtration. L'éthylène glycol est évaporé sous vide.

30

Le résidu de distillation est repris avec 800 ml de HCl 10N et est laissé en agitation une nuit

à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré à sec et résolubilisé dans 300 ml d'éthanol. Les sels minéraux sont éliminés par filtration. L'éthanol est évaporé sous vide et le résidu est cristallisé dans 1 litre d'alcool isopropylique. Le précipité est filtré et purifié par HPLC (RP 18) (élution eau).

Rdt total (alkylation-déprotection-purification): 52%

1) CCM (silice 60F254) : CH_2Cl_2 /méthanol 7/3 Rf : 0,4
2) HPLC Hypersil C8 5u 15 cm

Tampon NaH_2PO_4 0,01 M → 97

méthanol → 3

97 % en pureté

3) % I : 45,8 (trouvé) - 46,4 (théorie)

4) RMN (DMSO)

Massif, mal résolu, centré à 3,5 ppm (18 H); massif, centré à 4,5 ppm (OH) échangeable à D_2O (6 H); pic élargi à 8,4 ppm (NH) échangeable à D_2O (2 H).

Exemple 2

Préparation du 5-[2,3-dihydroxy-N-(2,3-dihydroxypropyl) propionamido]-N',N"-bis-(2-hydroxy-éthyl)-2,4,6-triiodoisophtalamide.

a) Préparation du dichlorure de 5-[2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-carboxamido]-2,4,6-triiodoisophtaloyle

54,3 g de chlorure de 5-amino-2,4,6-triiodoisophtaloyle (0,091 mole) sont dissous dans 200 ml de DMAC auxquels sont ajoutés 30 g (0,182 mole) du chlorure de l'acide 2,2-diméthyl-1,3 dioxolanne-4-carboxylique. Le milieu réactionnel est maintenu 24 heures sous argon à température ambiante. Le DMAC est évaporé sous vide. L'huile obtenue est versée sur de l'eau bicarbonatée et extraite avec 300 ml d'acétate d'éthyle.

La phase organique est lavée avec 150 ml d'eau glacée, décantée, séchée et concentrée à sec. Le produit est recristallisé dans 100 ml de CH_2Cl_2 . Après filtration, 45 g de solide sont obtenus.

5

Rdt : 68 %

CCM silice (60F254) CH_2Cl_2 Rf : 0,19

silice (60F254) éther/éther de pétrole Rf : 0,52

% I : 51,2 (trouvé) - 52,6 (théorie)

% Cl : 9,9 (trouvé) - 9,8 (théorie)

10

RMN : (CDCl_3 + DMSO)

Deux singulets (6H) à 1,5 et 1,7 ppm; multiplet mal résolu entre 4,1 et 4,8 ppm (3H) ; 1 pic échangeable avec D_2O à 9,1 ppm (NH).

15

b) Préparation du 5-[2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-carboxamido]-N',N"-bis-(2-hydroxyéthyl)-2,4,6-triiodo isophtalamide

105 g du produit obtenu en a (0,145 mole) sont dissous dans une solution de 400 ml de DMAC et 77ml (0,551 mole) de triéthylamine.

20

15 g d'éthanolamine (0,57 mole) sont additionnés goutte à goutte au milieu réactionnel.

25

La réaction est agitée 3 heures à température ambiante. Le chlorhydrate de triéthylamine est séparé par filtration et le DMAC est évaporé sous vide. Le produit est purifié sur silice silanisée (élution eau puis eau/méthanol 8/1). 84 g de produit sont obtenus.

Rdt : 75%

% I : 48,1 (trouvé) - 49,3 (théorie)

30

RMN (DMSO) :

Deux singulets à 1,4 et 1,5 ppm (6H) ; massif entre 3,1 et 3,8 ppm (8H) ; multiplet entre 4 et 4,7 ppm (3H) ; 1 pic élargi centré à 5,4 ppm (OH) échangeable avec D_2O .

CCM (Silice 60F254) : CH₂Cl₂/méthanol 9/1 Rf: 0,28

CH₂Cl₂/méthanol 8/2 Rf: 0,71

c) Préparation du 5-[2,3-dihydroxy-N-(2,3-dihydroxypropyl) propionamido]-N',N"-bis-(2-hydroxy-éthyl)-2,4,6-triiodoisophtalamide.

A une suspension de 100 g de composé obtenu en b (0,130 mole), dans 300 ml d'éthylène glycol sont ajoutés goutte à goutte 115 ml de méthylate 4N (0,46 mole) à 60°C puis 64,5 g de 1-chloro-2,3-propanediol (0,585 mole).

Après 6 heures à 60°C, 50 ml de méthylate 4N (0,2 mole) et 21,5 g de 1-chloro-2,3-propanediol (0,2 mole) sont ajoutés à nouveau. L'ensemble est maintenu une nuit à 60°C. Les sels minéraux sont éliminés par filtration. L'éthylène glycol est évaporé sous vide. Le résidu de distillation est repris avec 500 ml d'eau et 250 ml d'HCl 5N et laissé une nuit sous agitation à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré sous vide et solubilisé dans 500 ml d'éthanol. Les sels minéraux sont éliminés par filtration. L'éthanol est évaporé sous vide, le résidu est recristallisé dans 1 litre d'alcool isopropylique. Le précipité est filtré et purifié par HPLC (RP 18 (élution eau)).

Rdt total (alkylation-déprotection-purification)=56,5%

1) CCM silice (60F254) MeOH/CH₂Cl₂/NH₄OH 4/6/0,1 Rf: 0,28

2) % I : 46,7 (trouvé) - 47,2 (théorie)

3) RMN : (DMSO)

Massif, mal résolu, centré à 3,3 ppm (16 H); pic à 4,5 ppm (OH), échangeable à D₂O (6 H); pic à 8,4 ppm (NH) échangeable à D₂O (2 H).

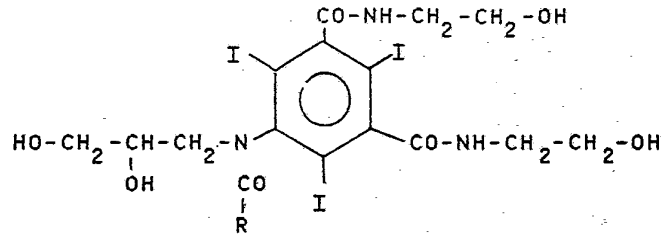
4) HPLC Hypersil C 8 5u 15 cm

Tampon pour NaH₂PO₄ 0,01 M 97 %
MeOH 3 %

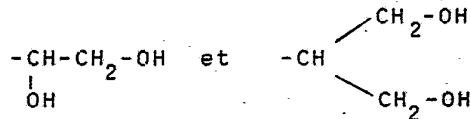
Pureté 96%

REVENDEICATIONS

1. Composés de formule



dans laquelle R est choisi parmi les groupes de formule



2. Composé selon la revendication 1 qui est le 5-[3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-N-(2,3-dihydroxypropyl)propionamido]-N',N''-bis-(2-hydroxy-éthyl)-2,4,6-triiodoisophthalamide.

20 3. Composé selon la revendication 1 qui est le 5-[2,3-dihydroxy-N-(2,3-dihydroxypropyl)propionamido]-N',N''-bis-(2-hydroxy-éthyl)-2,4,6-triiodoisophthalamide.

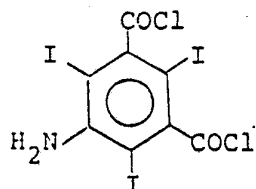
25 4. Produit de contraste caractérisé en ce qu'il contient au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

5. Produit de contraste selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il est constitué par une solution aqueuse d'un ou des composés.

30 6. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il consiste

a) à faire réagir une amine de formule

10

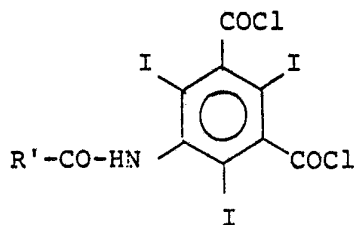


II

5

avec un chlorure d'acide de formule $R'COCl$, R' désignant un groupe R dont les groupes hydroxy sont protégés, de façon à obtenir un composé de formule

10

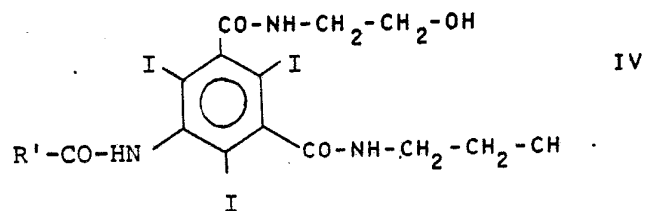


III

15

b) à faire réagir sur le composé de formule III l'éthanolamine de façon à obtenir un composé de formule

20



IV

25

puis soit

c) à faire réagir sur le composé de formule IV du 1-chloro-2,3-propanediol et

30

d) à éliminer les groupes protecteurs du groupe R soit

c') à déprotéger le composé de formule IV et
d') à faire réagir sur le composé déprotégé le 1-chloro-2,3-propanediol.