



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 861**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07709232 .8**  
96 Fecha de presentación : **14.02.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1989179**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2008**

54 Título: **Agentes de contraste.**

30 Prioridad: **15.02.2006 NO 20060724**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.05.2011**

73 Titular/es: **GE Healthcare AS.**  
**Nycoveien 1-2 P.O. Box 4220 Nydalen**  
**0401 Oslo, NO**

72 Inventor/es: **Wynn, Duncan;**  
**Nairne, Robert, James, Domett;**  
**Axelsson, Oskar;**  
**Thaning, Mikkel y**  
**Lasbistes, Nicolas**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 861 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

### Campo Técnico de la Invención

La presente invención se refiere a una clase de compuestos y a composiciones de diagnóstico que contienen dichos compuestos, donde los compuestos son compuestos que contienen yodo. Más específicamente los compuestos que contienen yodo son compuestos químicos que contienen un resto central alifático que contiene funciones amida que permiten la disposición de tres grupos fenilo yodados unidos a las mismas.

### Descripción de la Técnica relacionada

Todas las imágenes de diagnóstico se basan en conseguir diferentes niveles de las señales de diferentes estructuras dentro del cuerpo. Así en la formación de imágenes por rayos X, por ejemplo, para que sea visible una estructura corporal dada en la imagen, la atenuación de los rayos X por esa estructura debe diferir de la de los tejidos circundantes. La diferencia en la señal entre la estructura del cuerpo y sus alrededores se denomina con frecuencia contraste y se ha dedicado mucho esfuerzo a medios para mejorar el contraste en la formación de imágenes para diagnóstico puesto que cuanto mayor es el contraste entre una estructura del cuerpo y sus alrededores, mayor es la calidad de las imágenes y mayor su valor para el médico que realiza el diagnóstico. Por otra parte, cuanto mayor es el contraste menores son las estructuras del cuerpo que se pueden visualizar en los procedimientos de formación de imágenes, es decir, el contraste aumentado puede conducir a resolución espacial aumentada.

La calidad de las imágenes de diagnóstico depende enormemente del nivel de ruido inherente en el procedimiento de la formación de imágenes y la relación del nivel de contraste al nivel de ruido se puede ver así que representa un factor de calidad de diagnóstico eficaz para imágenes de diagnóstico.

Conseguir mejoras en dicho factor de calidad del diagnóstico ha sido desde hace mucho tiempo y continúa siendo un objetivo importante. En técnicas tales como rayos X, formación de imágenes por resonancia magnética (MRI) y ultrasonidos, una propuesta para mejorar el factor de calidad de diagnóstico ha sido introducir materiales que mejoren el contraste, formulados como medio de contraste en la región del cuerpo de la que se están formando las imágenes.

Así, en ejemplos recientes de rayos X de agentes de contraste fueron sales de bario inorgánicas insolubles que mejoraron la atenuación de los rayos X en las zonas del cuerpo en que se distribuían. Durante los últimos 50 años, el campo de los agentes de contraste de rayos X ha estado dominado por compuestos que contienen yodo, solubles. Los medios de contraste comerciales disponibles, que contienen agentes de contraste yodados normalmente se clasifican como monómeros iónicos tales como diatrizoato (comercializado, por ejemplo, bajo el nombre comercial Gastrografen™), dímeros iónicos tales como ioxaglato (comercializado, por

ejemplo, bajo el nombre comercial Hexabrix™), monómeros no iónicos tales como iohexol (comercializado, por ejemplo, bajo el nombre comercial Omnipaque™), iopamidol (comercializado, por ejemplo, bajo el nombre comercial Isovue™), iomeprol (comercializado, por ejemplo, bajo el nombre comercial Iomeron™) y el dímero no iónico iodixanol (comercializado bajo el nombre comercial y Visipaque™).

Los agentes de contraste de rayos X no iónicos comerciales más usados de manera generalizada, tales como los mencionados anteriormente se consideran seguros. Los medios de contraste que contienen agentes de contraste yodados se usan en más de 20 millones de exámenes por rayos X anualmente en los EE.UU. y se considera aceptable el número de reacciones adversas. Sin embargo, como un examen de rayos X mejorado con contraste requerirá hasta aproximadamente 200 ml de medio de contraste administrado en una dosis total, hay un continuo empuje para proporcionar medio de contraste mejorado.

La utilidad del medio de contraste está gobernado en gran parte por su toxicidad, por su eficacia de diagnóstico, por efectos adversos que puede tener en el individuo al que se administra el medio de contraste y por la facilidad de almacenamiento y facilidad de administración. Puesto que tales medios se usan normalmente para fines de diagnóstico más bien que para conseguir efecto terapéutico directo, generalmente es deseable proporcionar medios que tengan tan poco efecto como sea posible en los diversos mecanismos biológicos de las células o el cuerpo ya que esto conducirá a disminuir la toxicidad y disminuir el efecto clínico adverso. Se contribuye a la toxicidad y los efectos biológicos adversos de un medio de contraste por los componentes del medio de la formulación, por ejemplo, el disolvente o vehículo así como el propio agente de contraste y sus componentes tales como iones para los agentes de contraste iónicos y también por sus metabolitos.

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

Son características deseables de un agente de contraste yodado la baja toxicidad del propio compuesto (quimiotoxicidad), baja viscosidad del medio de contraste en que se disuelve el compuesto, baja osmolalidad del medio de contraste y un alto contenido en yodo (medido con frecuencia en g de yodo por ml del medio de contraste formulado para administración). El agente de contraste yodado también debe ser completamente soluble en el medio de formulación, normalmente un medio acuoso y queda en disolución durante el almacenaje.

Las osmolalidades de los productos comerciales y en particular de los compuestos no iónicos son aceptables para la mayoría de los medios que contienen dímeros y monómeros no iónicos aunque aún hay lugar para mejora. En angiografía coronaria por ejemplo, la inyección en el

sistema circulatorio de una dosis de inyección intravenosa rápida de medio de contraste ha causado diversos efectos secundarios. En este procedimiento, el medio de contraste más bien que la sangre fluye por el sistema durante un corto periodo de tiempo y diferencias en la naturaleza química y fisicoquímica del medio de contraste y la sangre que reemplaza pueden causar efectos adversos indeseables tales como arritmias, prolongación del QT y reducción en la fuerza contractora cardíaca. Tales efectos se ven en particular con agentes de contraste iónicos en que los efectos osmotóxicos están asociados con la hipertonidad del medio de contraste inyectado. Se desean en particular medios de contraste que sean isotónicos o ligeramente hipotónicos con los fluidos corporales. El medio de contraste osmolar bajo presenta baja toxicidad renal que es deseable en particular. La osmolalidad es una función del número de partículas por unidad de volumen del medio de contraste formulado.

Para mantener el volumen de inyección del medio de contraste tan bajo como sea posible es muy deseable formular medio de contraste con alta concentración de yodo/ml y mantener aún la osmolalidad del medio a un nivel bajo, de preferencia por debajo de o cerca de la isotonicidad. El desarrollo de agentes de contraste monoméricos no iónicos y en particular dímeros de bis(triyodofenilo) no iónicos tales como iodixanol (patente europea EP 108638) ha proporcionado medio de contraste con osmototoxicidad reducida permitiendo que se alcance una concentración de yodo eficaz de contraste con disolución hipotónica e incluso se ha permitido la corrección del desequilibrio iónico por inclusión de iones de plasma al tiempo que aún se mantiene el medio de contraste Visipaque™ a la osmolalidad deseada (documento WO 90/01194 y documento WO 91/13636).

El medio de contraste de rayos X a alta concentración de yodo comercial presenta viscosidad relativa alta, que oscila desde aproximadamente 15 a aproximadamente 60 mPas a temperatura normal. Generalmente, el medio de contraste en el caso de que el agente que mejora el contraste sea un dímero presenta mayor viscosidad que el correspondiente medio de contraste en el caso de que el agente que mejora el contraste sea el monómero correspondiente al dímero. Tales altas viscosidades pueden plantear problemas a los administradores del medio de contraste, requiriendo agujas de calibre relativamente grande o alta presión aplicada y se pronuncian en particular en radiografía pediátrica y en técnicas radiográficas que requieren la rápida administración de la inyección intravenosa rápida, por ejemplo, en angiografía.

Se han propuesto agentes de contraste de rayos X de alto peso molecular, por ejemplo polímeros con grupos fenilo triyodados sustituidos injertados en el polímero, véase la patente europea EP 354836, la patente europea EP 436316 y la patente de EE.UU. 5019370. Además, la patente internacional WO 9501966, la patente europea EP 782563 y la patente de EE.UU.

5817873 revelan compuestos que tienen por ejemplo 3 y 4 grupos fenilo triyodados sustituidos dispuestos linealmente o alrededor de un núcleo central. Sin embargo, ninguno de estos compuestos propuestos está en el mercado.

Por lo tanto aún existe un deseo de desarrollar agentes de contraste que resuelvan uno o más de los problemas discutidos anteriormente. Tales agentes deberían haber mejorado idealmente las propiedades sobre los compuestos que contienen yodo soluble en el mercado en una o más de las siguientes propiedades: toxicidad renal, osmolalidad, viscosidad, solubilidad, volúmenes de inyección/concentración de yodo y dosis de atenuación/radiación.

### Sumario de la Invención

La presente invención proporciona compuestos útiles como medio de contraste con propiedades mejoradas sobre los medios conocidos con respecto a al menos uno de los siguientes criterios: osmolalidad (y por lo tanto la toxicidad renal), viscosidad, concentración de yodo y solubilidad. El medio de contraste comprende compuestos que mejoran el contraste que contienen yodo donde los compuestos que contienen yodo son compuestos químicos que contienen un resto alifático central, que permite la disposición de tres grupos fenilo yodados unidos al mismo por grupos ligadores que contienen funciones amida. Los compuestos que mejoran el contraste que contienen yodo se pueden sintetizar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles y relativamente económicos.

### Descripción Detallada de la Invención

Los nuevos compuestos de la invención y su formulación se especifican en las reivindicaciones adjuntas y en la memoria descriptiva de ahora en adelante.

Los compuestos que mejoran el contraste son compuestos químicos sintéticos de fórmula (I):



La Fórmula (I) en la que cada  $R^1$  es independientemente el mismo o diferente e indica un resto -  $(CX_2)_n-R^3-R$ ;  $R^2$  indica átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo o un grupo alquilo  $C_1-C_4$  donde el grupo alquilo puede estar sustituido con grupos hidroxilo y amino e interrumpido por un átomo de oxígeno; cada  $R^3$  es independientemente el mismo o diferente e indica un resto de fórmula -  $NR^5-CO-$  en la que  $R^5$  tiene el significado de  $R^2$ ; X indica hidrógeno e hidroxilo; n es un número entero de 1 a 4 y cada R es independientemente el mismo o diferente e indica un grupo fenilo triyodado, de preferencia un grupo fenilo 2,4,6-triyodado sustituido además con dos grupos  $R^4$  de los que cada  $R^4$  es el mismo o diferente e indica un resto hidrófilo no iónico

seleccionado del grupo de fórmulas:

- CONH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH
- CONH-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH
- CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>OH
- 5 -CONH-CH-(CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>
- CON-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>
- CONH<sub>2</sub>
- CONHCH<sub>3</sub>
- NHCOCH<sub>2</sub>OH
- 10 -N(COCH<sub>3</sub>)H
- N(COCH<sub>3</sub>)-alquilo C<sub>1-3</sub>
- N(COCH<sub>3</sub>) - mono, bis o tris-hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>
- N(COCH<sub>2</sub>OH) - hidrógeno, mono, bis o tris-hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> N(CO-CHOH-CH<sub>2</sub>OH)
- hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> mono, bis o trihidroxilado.
- 15 -N(CO-CHOH-CHOH-CH<sub>2</sub>OH) - hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> mono, bis o trihidroxilado.
- N(COCH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>
- CON(CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH) (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)
- CONH-C(CH<sub>2</sub>-OH)<sub>3</sub> y
- CONH-CH(CH<sub>2</sub>-OH) (CHOH-CH<sub>2</sub>-OH)
- 20 y sales o isómeros ópticos activos de los mismos.

Los sustituyentes R<sup>1</sup> anteriores son lo mismo o diferentes. De preferencia X indica un átomo de hidrógeno y R<sup>1</sup> entonces indica el resto -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>3</sup>- R. También se prefiere que cada uno de los grupos R<sup>3</sup> sea el mismo e indique un resto de fórmula -NR<sup>5</sup>-CO- en la que R<sup>5</sup> tiene el significado de R<sup>2</sup>. Los restos R<sup>1</sup> serán entonces de la fórmula - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>-CO - R. Incluso

25 más preferidamente R<sup>5</sup> indica hidrógeno y así R<sup>3</sup> indica el resto amida -NH-CO- uniendo el grupo R al resto alquilo central. En un aspecto particularmente preferido de la invención, n indica el número entero de 1 a 3.

Es más preferido que el sustituyente R<sup>2</sup> del compuesto de fórmula (I) indique un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y se prefiere específicamente que R<sup>2</sup> indique un átomo de

30 hidrógeno.

Cada uno de los grupos yodados R puede ser el mismo o diferente y preferiblemente indica un grupo fenilo 2,4,6-triyodado, sustituido además con dos grupos R<sup>4</sup> en las restantes posiciones 3 y 5 en el resto fenilo.

Incluso más preferiblemente los grupos R<sup>4</sup> serán iguales o diferentes e indican uno o más

35 restos de las fórmulas:

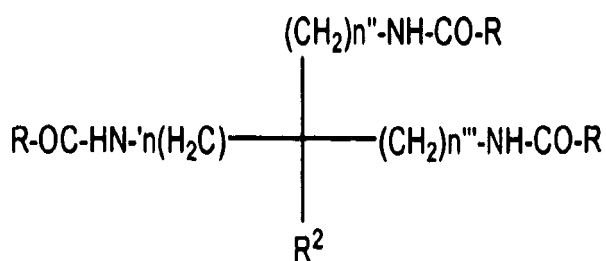
-CONH-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH, -CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>OH, -CONH-CH-(CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>, -CON-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>, -CONH-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH, -NHCOCH<sub>2</sub>OH, -NHCO-CHOH-CH<sub>2</sub>OH, -NHCO-CHOH-CHOH-CH<sub>2</sub>OH y -N(COCH<sub>2</sub>OH) - mono, bis o tris-hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> e incluso más de preferencia todos los grupos R son iguales y los grupos R<sup>4</sup> en cada R son diferentes e indican -

5 CONH-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH, CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>OH, -NHCOCHOH-CH<sub>2</sub>OH, -NHCO-CHOH-CHOH-CH<sub>2</sub>OH y -NHCOCH<sub>2</sub>OH.

Lo más preferiblemente todos los sustituyentes R<sup>1</sup> en la fórmula (I) son iguales.

Así, estructuras preferidas según la invención incluyen los compuestos de fórmula (II):

10



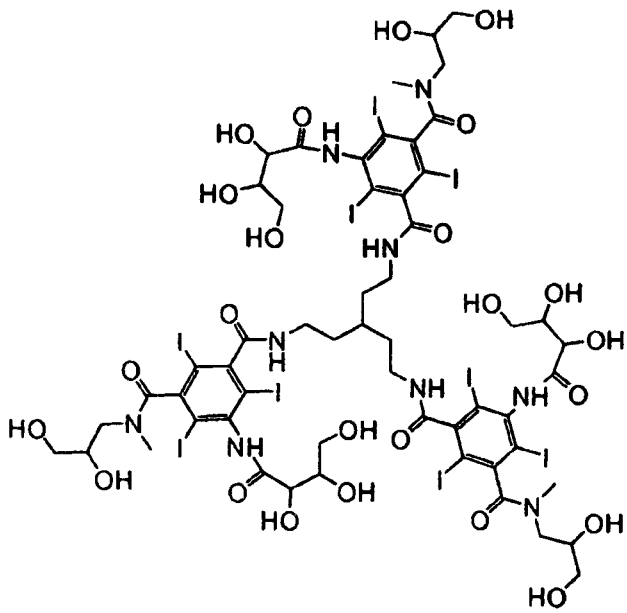
15

Fórmula (II)

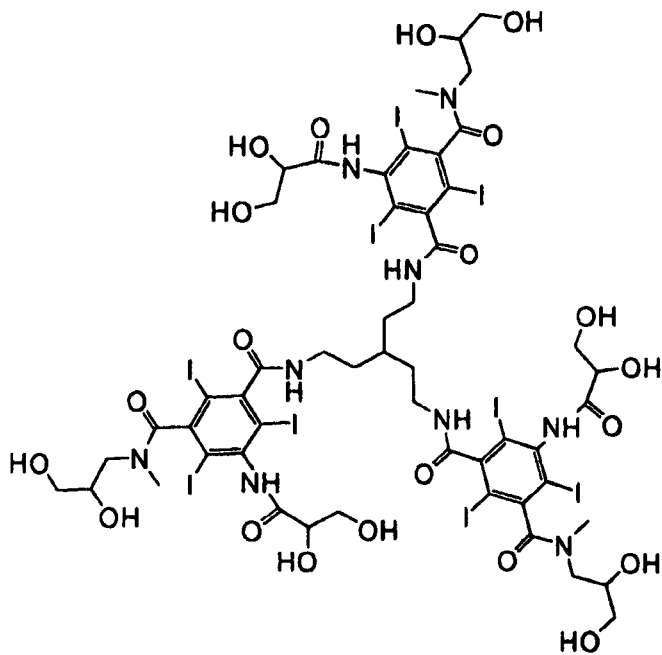
20

En la fórmula (II), cada grupo R tiene el significado anterior, más preferiblemente cada grupo yodofenilo R es el mismo y los grupos R<sup>4</sup> indican todos restos hidrófilos no iónicos. El grupo R<sup>2</sup> indica un hidrógeno o un grupo metilo, lo más preferiblemente un átomo de hidrógeno. n', n'' y n''' son el mismo o diferentes e indican números enteros de 1, 2 ó 3.

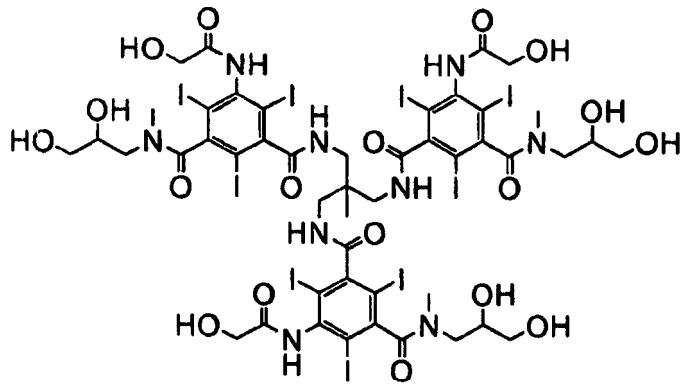
25 Las estructuras de algunos ejemplos preferidos según la invención incluyen los compuestos de fórmulas (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III d) y (IIIe) a continuación.



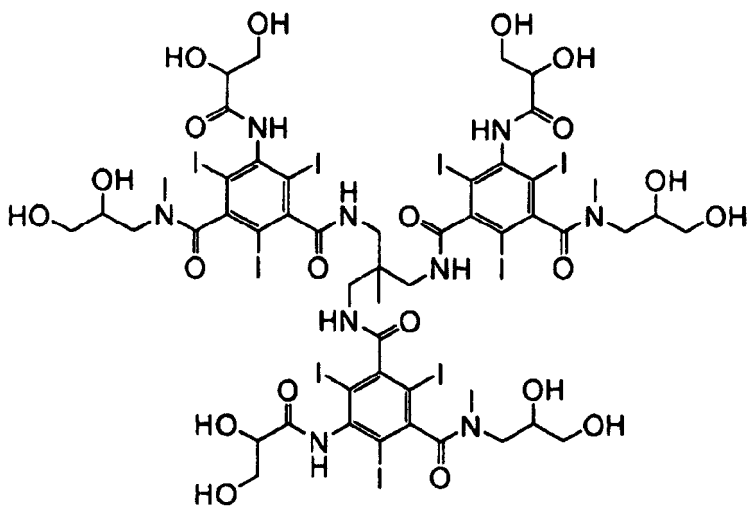
**Fórmula (III a)**



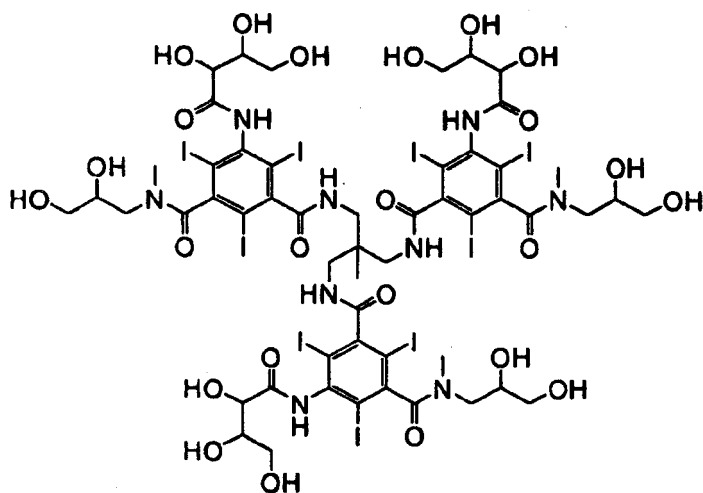
**Fórmula (III b)**



**Fórmula (IIIc)**



**Fórmula (IIIId)**



Fórmula (IIIe)

15

Los compuestos de fórmula (I) alcanzarán una conformación plegada, relativamente compacta. Tal conformación es una forma relativamente redonda y globular tal como una forma de estrella con los sustituyentes fenilo yodados relativamente voluminosos llenando el área entre los 3 brazos de la estrella o una forma de "cuchara apilada" donde los grupos fenilo yodados están alineados como los "cuencos" de las cucharas en una pila de cucharas. Las moléculas globulares tendrán normalmente solubilidad mejorada comparado con moléculas similares con una estructura más planar y también tendrán menores viscosidades.

A una concentración de yodo de 320 mg/ml, que es una concentración común para medios de contraste yodados comercialmente disponibles, la concentración del compuesto de fórmula (I) será aproximadamente 0,28 M (Molar). El medio de contraste también será hipoosmolar a esta concentración de yodo y esto es una propiedad ventajosa con respecto a la nefrotoxicidad del medio de contraste. También es posible añadir electrolitos al medio de contraste para disminuir los efectos cardiovasculares como se explica en las patentes internacionales WO 90/01194 y WO 91/13636.

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

Los compuestos de la invención se pueden usar como agentes de contraste y se pueden formular con vehículos y excipientes convencionales para producir medios de contraste de diagnóstico.

Así, visto desde un aspecto más la invención proporciona una composición de diagnóstico

que comprende un compuesto de fórmula (I) como se describió anteriormente junto con al menos un vehículo o excipiente fisiológicamente tolerable, por ejemplo, en una disolución acuosa para inyección opcionalmente junto con iones del plasma añadidos u oxígeno disuelto.

5 La composición de agente de contraste de la invención puede estar en una concentración lista para uso o puede ser una forma concentrada para dilución previa a la administración. Generalmente las composiciones en una forma lista para uso presentarán concentraciones de yodo de al menos 100 mg l/ml, de preferencia al menos 150 mg l/ml, con concentraciones de al menos 300 mg l/ml, prefiriéndose por ejemplo 320 mg l/ml. Cuanto mayor es la concentración de yodo, mayor es el valor del diagnóstico en la forma de atenuación de rayos X del medio de  
10 contraste. Sin embargo, cuanto mayor es la concentración de yodo mayor es la viscosidad y la osmolalidad de la composición. Normalmente la máxima concentración de yodo para un medio de contraste dado se determinará por la solubilidad del agente que mejora el contraste, por ejemplo el compuesto yodado y los límites tolerables para la viscosidad y osmolalidad.

Para medios de contraste que se administran por inyección o infusión intravenosa, el límite superior deseado para la viscosidad de la disolución a temperatura normal (20°C) es  
15 aproximadamente 30 mPas, sin embargo se pueden tolerar viscosidades de hasta 50 a 60 mPas e incluso más de 60 mPas. Para medios de contraste dados para inyección intravenosa rápida, por ejemplo en procedimientos angiográficos, se deben considerar efectos osmotóxicos y de preferencia la osmolalidad debería estar por debajo de 1 Osm/kg H<sub>2</sub>O, de preferencia por  
20 debajo de 850 mOsm/kg H<sub>2</sub>O y más de preferencia aproximadamente 300 mOsm/kg H<sub>2</sub>O.

Con los compuestos de la invención se puede satisfacer tal viscosidad, osmolalidad y concentraciones de yodo objetivo. Por supuesto, se pueden alcanzar concentraciones de yodo eficaces con disoluciones hipotónicas. Puede ser así deseable hacer la tonicidad de la disolución por adición de cationes del plasma de manera que se reduzca la contribución de la  
25 toxicidad que procede de los efectos del desequilibrio que siguen a la inyección intravenosa rápida. Tales cationes se incluirán de manera deseable en los intervalos sugeridos en los documentos WO 90/01194 y WO 91/13636.

En particular, la adición de iones sodio y calcio para proporcionar un medio de contraste isotónico con la sangre para todas las concentraciones de yodo es deseable y obtenible. Se  
30 pueden proporcionar los cationes del plasma en la forma de sales con contraiones fisiológicamente tolerables, por ejemplo, cloruro, sulfato, fosfato, hidrogenocarbonato etc., usándose de preferencia aniones del plasma.

En una realización más la invención proporciona agentes de diagnóstico que comprenden un compuesto de fórmula (I) y composiciones de diagnóstico que comprenden un compuesto de  
35 fórmula (I) junto con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los agentes y la

composición de diagnóstico son preferiblemente para uso en la diagnosis de rayos X.

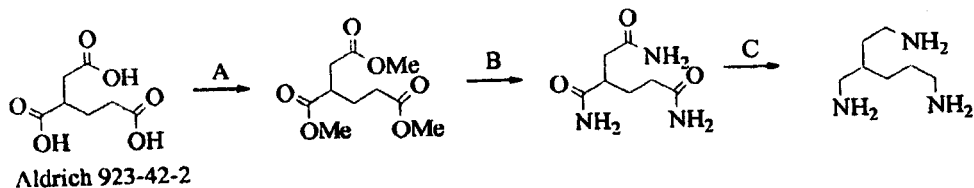
Los compuestos de la fórmula general (I) se pueden sintetizar por procedimientos multicapa a partir de materiales de partida que o son conocidos a partir del estado de la técnica o que están comercialmente disponibles. Los grupos fenilo tri-yodados R y sus precursores están  
 5 comercialmente disponibles o se pueden producir siguiendo los procedimientos descritos o referidos por ejemplo en el documento WO95/35122 y el documento WO98/52911. El ácido 5-amino-2,4,6-triyodo – isoftálico por ejemplo está disponible por ejemplo en Aldrich y la 5-amino-2,4,6-triyodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-isoftalamida está comercialmente disponible por ejemplo en Fuji Chemical Industries, Ltd.

10 Las alquilaminas están asimismo comercialmente disponibles o se sintetizan fácilmente a partir de materiales de partida disponibles. La 2-aminometil-propano-1,3-diamina se prepara por ejemplo según el procedimiento descrito en Journal of Organic chemistry, 1.946, 11, págs. 736-740 y la preparación de la (2-Amino-etil)-pentano-1,5-diamina se describe en el documento WO2003006070A2. 4-(3-Amino-propil)-heptano-1,7-diamina (8) puede ser la preparación como  
 15 se describe en Hahn & Tamm, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1.992, 31 (9), 1.212-14. Se pueden preparar triaminas asimétricas según la síntesis descrita en la bibliografía, por ejemplo.

Hara, Yoshinori; Takahashi, Hiroko. Preparación de 3-aminometil-1,6-diaminohexano. Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1.998), pág. 5 CODEN: JKXXAF JP 10045681 A 19980217 Heisei. CAN 128:180152 AN 1998:108114 CAPLUS; Bischof, Eric; Dahmer, Juergen; Flink, Andreas; Krohn, Wolfgang; Molnar, Attila. Process for the preparation of triisocyanates. Eur. Pat. Appl. (1.996),  
 20 pág. 6 CODEN: EPXXDW EP 749958 A1 19961227 CAN 126:131881 AN 1997:121326 CAPLUS; Castle, John E. 1,6-Hexanediamine derivatives. (1.950), US 2532277 19501205 CAN 45:19191 AN 1951:19191 CAPLUS; Castle, John E. 1,6-Hexanediamine derivatives. (1.950), US 2532277 19501205 CAN 45:19191 AN 1951:19191 CAPLUS; Cuthbertson, Alan; Solbakken, Magne; Bjurgert, Emma. Preparation of rdiolabeled sulfonamide hudroxamate matrix metalloproteinase inhibitors as imaging agents. PCT Int. Appl. (2.005), pág. 79 CODEN: PIXXD2 WO 2005049005 A1 20050602 CAN 143:26884 AN 2005:471932 CAPLUS; Weigert, F. J. Polyamines from cyanobutadienes. Journal of Organic Chemistry (1.978), 43 (4), 622-6. CODEN: JOCEAH ISSN:0022-3263. CAN 88:89574 AN 1978:89574 CAPLUS y Geissman, T.  
 25 A.; Sclatter, Maurice J.; Webb, Irving D. The preparation of 1,3-diamino-2-methylaminopropane and 1,3-diamino-2-(aminomethyl)propane. Journal of Organic Chemistry (1.946), 11.736-40. CODEN: JOCEAH ISSN:0022-3263. CAN 41:7870 AN 1947:7870 CAPLUS

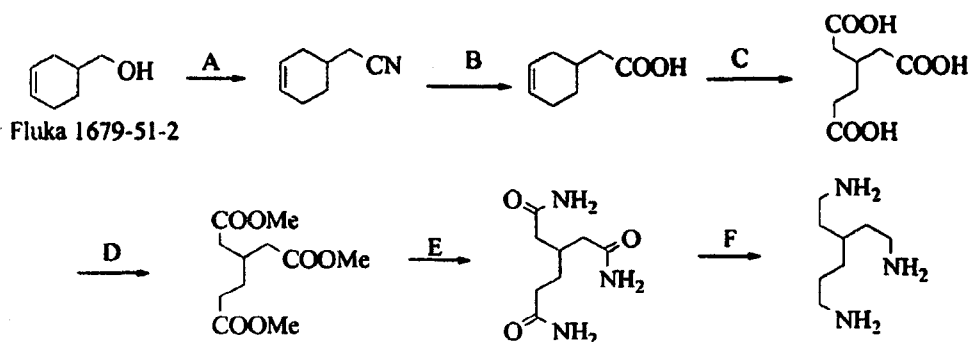
También se pueden preparar alquilaminas usadas como materiales de partida en la síntesis de compuestos de fórmula (I) según los siguientes procedimientos sintéticos A y B:

A)



A. MeOH, H<sup>+</sup>  
 B. Amoniaco (g)  
 C. LiAlH<sub>4</sub>

B)



A. MsCl, NaCN  
 B. HCl ac.  
 C. O<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
 D. MeOH, H<sup>+</sup>  
 B. Amoniaco (g)  
 C. LiAlH<sub>4</sub>

25

Para sintetizar compuestos de fórmula (I) se protegen los grupos R<sup>4</sup> o sus precursores indicados R<sup>4</sup> en el grupo R y se forma un sustituyente reactivo que se hace reaccionar con una alquil-triamina de fórmula C [(CX<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHR<sup>5</sup>]<sub>3</sub>. Adecuadamente, la funcionalidad reactiva en el grupo R puede ser un grupo que contenga una función cloruro de ácido. Los grupos

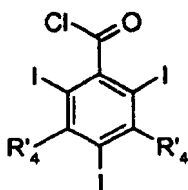
30 precursores R<sup>4</sup> se pueden desproteger y/o completar después de que se forme el producto trímero. El procedimiento se explica con detalle a continuación e implica las siguientes etapas:

1) funcionalización de los grupos ácido carboxílico del material de partida aminocompuesto isoftálico yodado o un compuesto de ácido trimésico en cloruros de ácido como compuestos intermedios usando procedimientos tradicionales

35 2) el compuesto de la etapa 1) se hace reaccionar en dimetilacetamida a temperatura

elevada para formar un resto hidrófilo no iónico tal como restos amida de fórmula (IV). Las etapas 1 y 2 aquí corresponden a las etapas a) a c) en el procedimiento para la producción del compuesto de fórmula (III) a continuación:

5



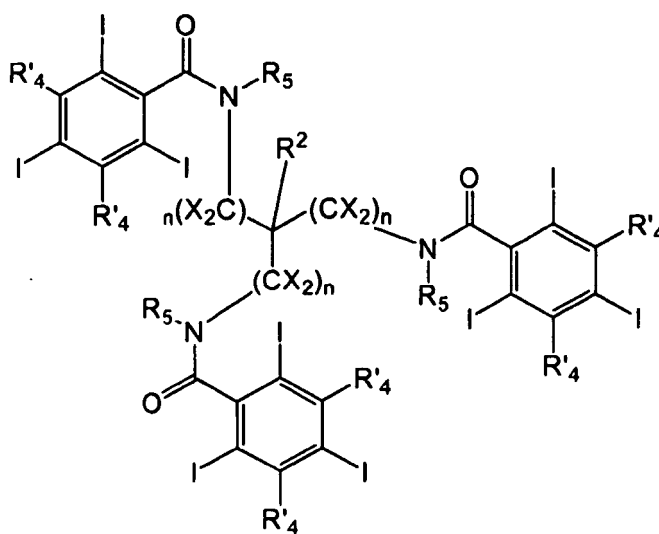
10

(IV)

en la que  $R^4$  indica un precursor de  $R^4$  tal como un cloruro de ácido, un grupo amido alquilado o un grupo amino acilado

3) el compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con una alquiltriamina de fórmula C  $(CX_2)_n-NHR^5$  en condiciones básicas y temperatura normal en dimetilacetamida para producir un derivado de triamida (IIa)

20



25

30

(IIa)

en el que  $R^4$  y  $R^5$  tienen los significados anteriores seguido por,

4) si es necesario, transformación por ejemplo por oxidación del grupo  $R^4$  en compuesto (II) usando procedimientos de oxidación tradicionales, tales como reacción catalítica con osmio seguida por,

35

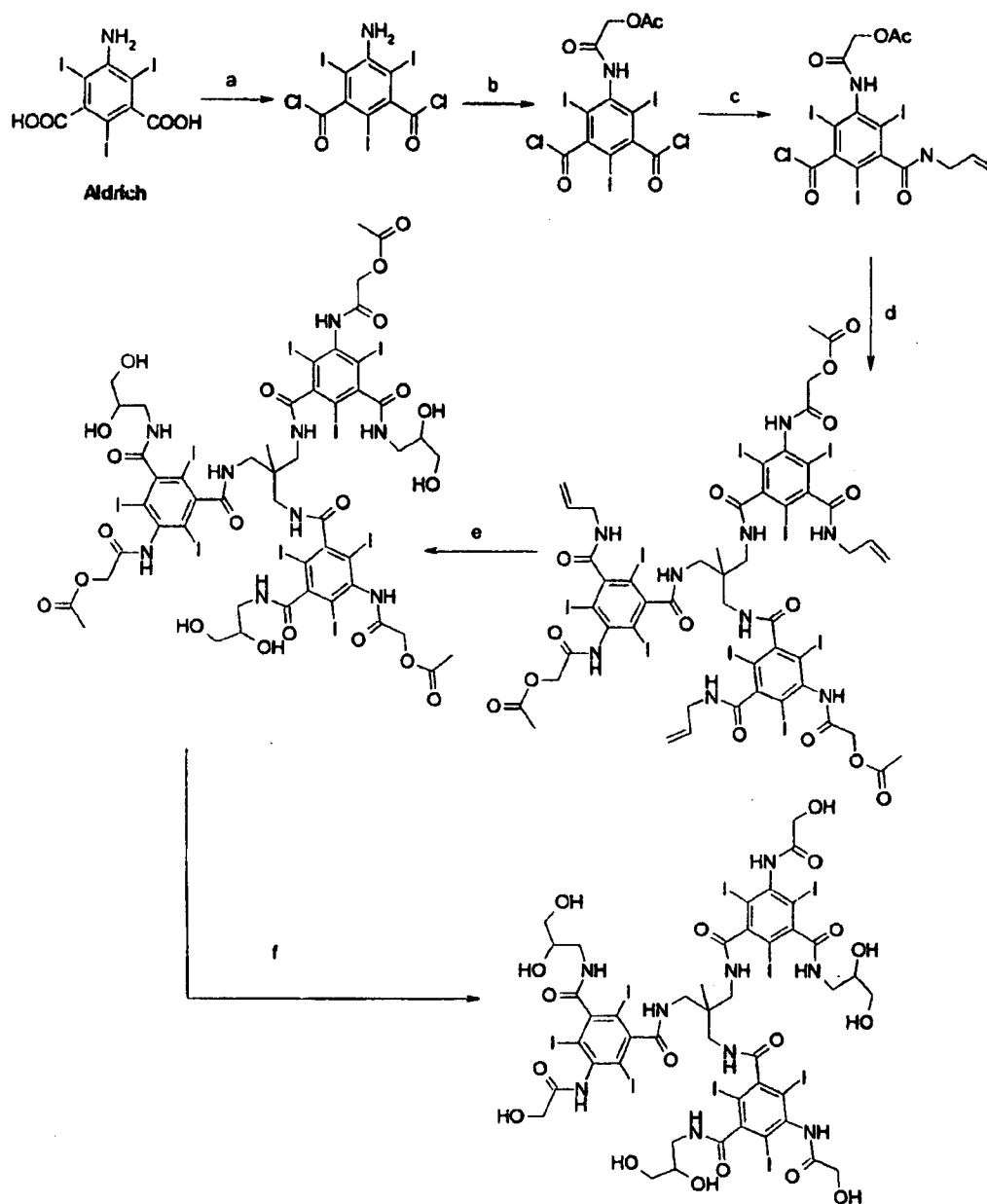
5) si es necesario, hidrólisis de grupos protegidos R<sup>4</sup> obtenidos de la etapa 4) tales como ésteres usando procedimientos de desacetilación tradicionales para producir el compuesto de fórmula (I).

5 El producto final se purifica después por procedimientos convencionales tales como HPLC semipreparativa.

En la etapa 1) el material de partida se convierte en el correspondiente cloruro de diácido o cloruro de triácido por tratamiento con una disolución de cloruro de tionilo en dicloroetano y piridina según el procedimiento descrito en E. R Marinelli, Tetrahedron, 52, 34, 11.177-11.214.

10 El cloruro de ácido se disuelve entonces en la etapa 2) en dimetilacetamida junto con cloruro de acetoxiacetilo y/o alilamida y se calienta la disolución a aproximadamente 70°C. A la terminación de la reacción determinada por análisis de la mezcla de reacción, se aísla el producto por cromatografía de columna. En la etapa 3) el compuesto (IV) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula C [(CX<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHR<sup>5</sup>]<sub>3</sub> en dimetilacetamida y trietilamina. A la terminación de la reacción se aísla el compuesto deseado por lavado acuoso y cromatografía  
15 HPLC. En la etapa 4) se disuelve el compuesto de fórmula (II) en una disolución de tetróxido de osmio a temperatura normal seguido por la etapa 5, desacetilación en metanol y trietilamina para proporcionar después de purificación por HPLC el compuesto de fórmula (I) deseado.

Como ejemplo, el compuesto de fórmula (IIIa) se produce según el siguiente procedimiento:

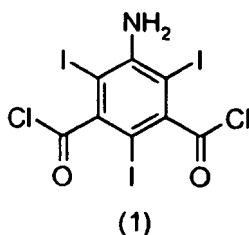


Las monoalilamidas N-acetiladas, específicamente el compuesto N(3-aliilcarbamoil-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenil)-1-acetoxiacetamida producido en la etapa c) es nuevo y es útil como compuesto intermedio en el procedimiento para la producción de compuestos de fórmula (I).

#### Preparación de compuestos intermedios (A) a (D)

##### Preparación (A):

Síntesis de dicloruro de 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftaloílo (1)



5

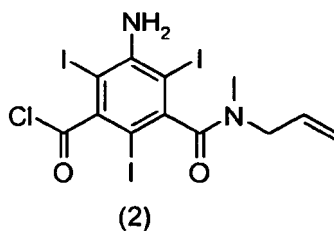
Se calentaron ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico (30 g, 0,054 mol) (comercialmente disponible en Aldrich), cloruro de tionilo (8,2 ml, 0,113 mol) y piridina (0,2 ml) en 1,2 dicloroetano (20 ml) a 70°C. Se añadió una porción de cloruro de tionilo (15,2 ml, 0,21 mol) gota a gota durante 1½ a 2 h y se calentó la mezcla a 85°C durante 6 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se vertió en 300 g de hielo-agua. Se separó por filtración el precipitado amarillo que se formó, se secó por succión y después se lavó con agua hasta que los lavados mostraron un pH de ca 5. La torta de masa filtrante se secó después en una estufa a vacío a 50°C durante 3 h. Se obtuvo un polvo amarillo claro, 31 g (~cuant.) como el producto deseado. RMN de <sup>13</sup>C (DMSOd<sub>6</sub>) 66; 78,4; 148,9; 149,2; 169 MS (ES-) encontrado 593,5 [M-H]<sup>+</sup>, esperado 593,7

15

Preparación (B):

Síntesis de cloruro de 3-(alil-metil-carbamoil)-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoílo (2)

20



25

Típicamente se disolvió dicloruro de 5-amino-2,4,6-triyodoisofalóilo (1) (100 g, 168 mmol) en THF anhidro (500 ml), se disolvió la N-metilalilamina (25 ml) en 50 ml de THF y se añadió gota a gota a la disolución durante 1 hora. Se calentó la mezcla a 50 grados C y se agitó durante la noche. Se analizó la mezcla bruta por LCMS y esto confirmó que la mezcla de reacción contenía el producto deseado, 'cloruro de bis-ácido' y 'bis-N-metil-alilamida'. También se controló la reacción por TLC (MeOH al 2% en DCM) en placas de gel de sílice, el cloruro de bis-ácido tenía un R<sub>f</sub> de ~0,98, la mono- N-metilalilamida ~0,73 y la bis-N-metilalilamida ~0,25. Una vez que se estimó completa la reacción, se filtró la disolución, se sometió a vacío hasta sequedad, después se disolvió en 500 ml de acetato de etilo, después se cargó esta disolución sobre sílice y se purificó en una columna de 750 g usando acetato de etilo (B) y gasolina (A)

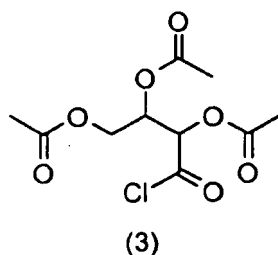
35

(10% → 100% B sobre – 10 volúmenes de columna). Se recogieron las fracciones puras y se identificaron por TLC, después se sometieron a vacío a sequedad las fracciones deseadas. La estructura se confirmó por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y la pureza por LCMS.

Preparación (C):

5 Síntesis de éster 2,3-diacetoxi-3-clorocarbonil-propílico de ácido acético (3)

10



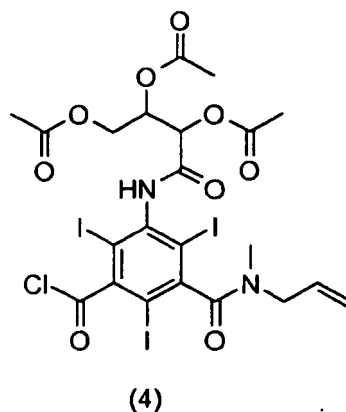
15

El ácido 2,3,4-triacetoxi-butírico (25 g, 0,095 mol) se agitó en cloruro de tionilo (15,3 ml) a temperatura ambiente equipado de condensador. Se agitó la reacción durante 48 horas y después se retiró el cloruro de tionilo a presión reducida dando un aceite, cuya RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) mostró que era el material deseado (26,1 g, 98%).

Preparación (D):

20 Síntesis de éster 2,3-diacetoxi-1-3-(alil-metil-carbamoil)-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil-propílico de ácido acético (4)

20



25

30

Se disolvieron 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico mono-N-metilalilamida (2) (13,5 g, 0,0214 mol) y cloruro - triacetato de ácido treónico (3) (11,1 g, 0,0395 mol) en dimetilacetamida seca (60 ml) y se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con hielo-agua/salmuera (50:50, 5 x 25 ml). Los

35

compuestos orgánicos se recogieron y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad dando un aceite pardo. Se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con

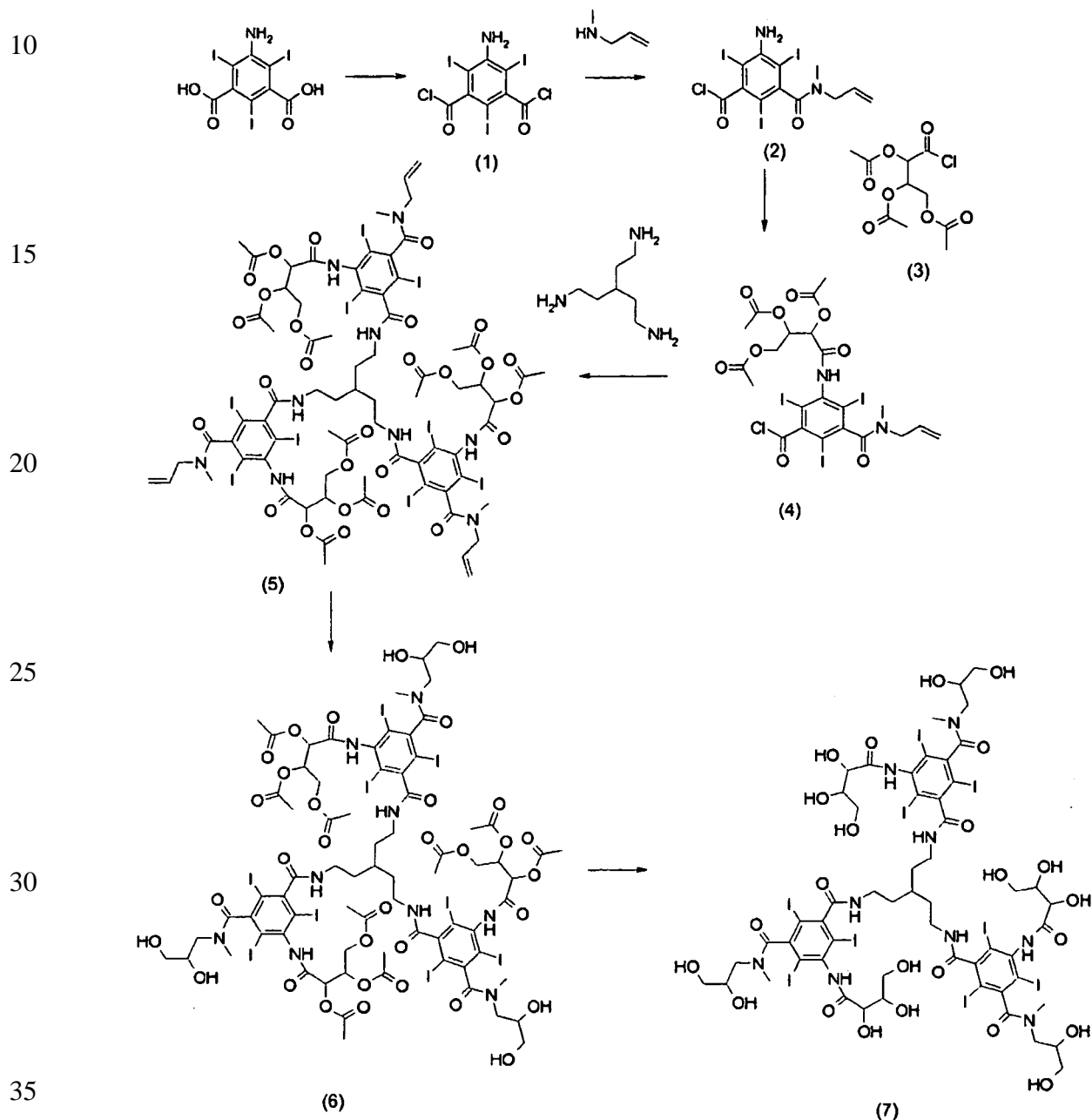
gasolina: acetato de etilo (10 - 100%, 12 volúmenes de columna, SiO<sub>2</sub>, 330 g) dando el producto deseado como un sólido blancuzco (10,1 g, 54%).

Se confirmó el producto por RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>).

### Ejemplo 1

#### 5 N,N',N''-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-(2,3-dihidroxi-propil)aminocarbonil]-5-(2,3,4-trihidroxi-butirilamino)fenil}-carbamoiletilmetano

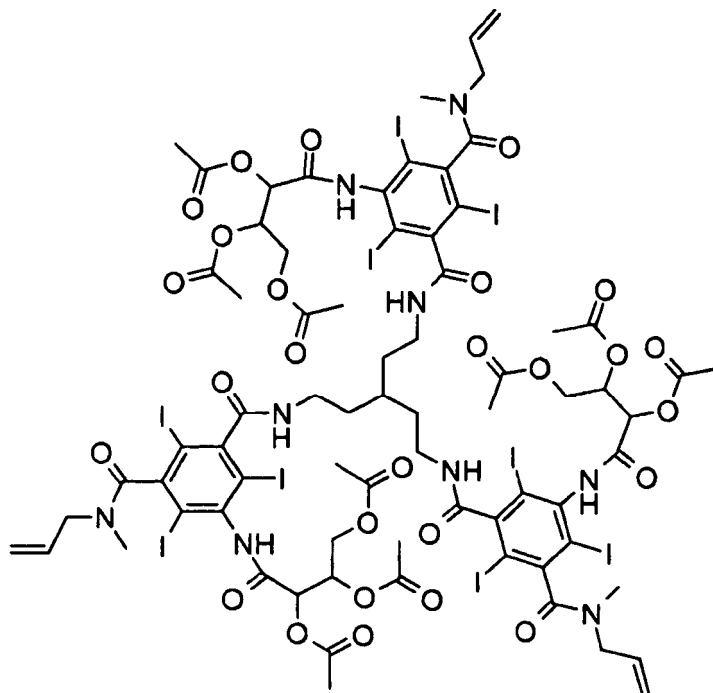
Siguiendo el esquema sintético representado más adelante y el procedimiento descrito en las etapas a) a d) se obtuvo el compuesto del título.



a) 3-(2-Amino-etil)-pentano-1,5-diamina.

La preparación se describe en el documento WO2003006070A2

b) N,N',N''-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-alil]aminocarbonil}-5-(2,3,4-triacetoxi-butirilamino)fenil}-carbamoiletilmetano (5)



(5)

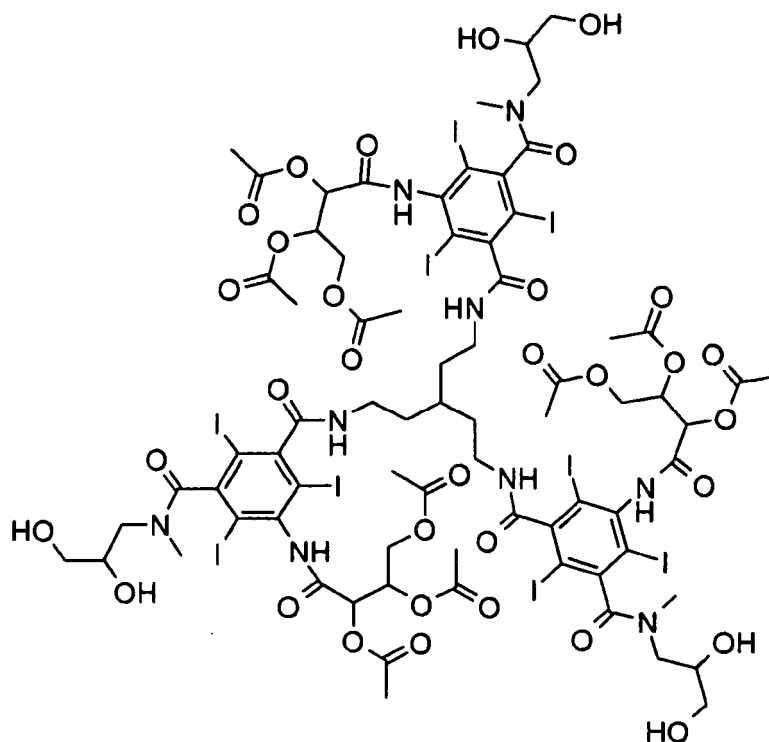
A una disolución de tris(aminoetil)metano (0,49 g, 3,36 mmol) en dimetilacetamida (20 ml) se añadió trietilamina (1,99 ml, 14,3 mmol) seguido por una disolución de cloruro de ácido (4) en dimetilacetamida (20 ml). Se agitó la mezcla a temperatura normal durante 18 horas bajo nitrógeno, después se calentó a 60°C durante 24 h. Se evaporó la trietilamina en exceso a presión reducida y se añadió acetato de etilo (450 ml). Se lavó la disolución resultante con hielo-agua (4 x 50 ml), salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) se filtró y se evaporó dando un aceite viscoso pardo, que se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice en acetato de etilo:metanol 97:3-7:3 dando el producto como una espuma sólida blanca (3,33 g, rendimiento del 37%). MS y RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) fueron consistentes con la estructura.

c) N,N',N''-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-(2,3-dihidroxipropil)aminocarbonil]-5-(2,3,4-triacetoxi-butirilamino)fenil}-carbamoiletilmetano (6)

5

10

15



(6)

Se disolvió N,N',N''-Tris-{2,4,6-triyodo-3N-metil-N-alil]aminocarbonil}-5-(2,3,4-triacetoxi-butirilamino)fenil)-carbamoiletilmetano (5) (3,30 g, 1,24 mmol) en una mezcla de acetona/agua (9/1) (30 ml). Se añadió una disolución de catalizador de osmio (1,5 ml) (1 g de OsO<sub>4</sub>, 100 ml de t-BuOH 100 ml y 10 gotas de t-BuOOH) seguido por adición de óxido de N-metilmorfolina (1,75 g). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura normal, cuando se vió que la reacción había terminado por HPLC, se enfrió rápidamente la reacción con una disolución de 10 ml de hidrogenosulfito de sodio (15 %) y se evaporó la mezcla a sequedad. Se usó el bruto sin más purificación.

25

d) N,N',N''-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-(2,3-dihidroxiopropil)aminocarbonil]-5-(2,3,4-trihidroxi-butirilamino)fenil}-carbamoiletilmetano (7)

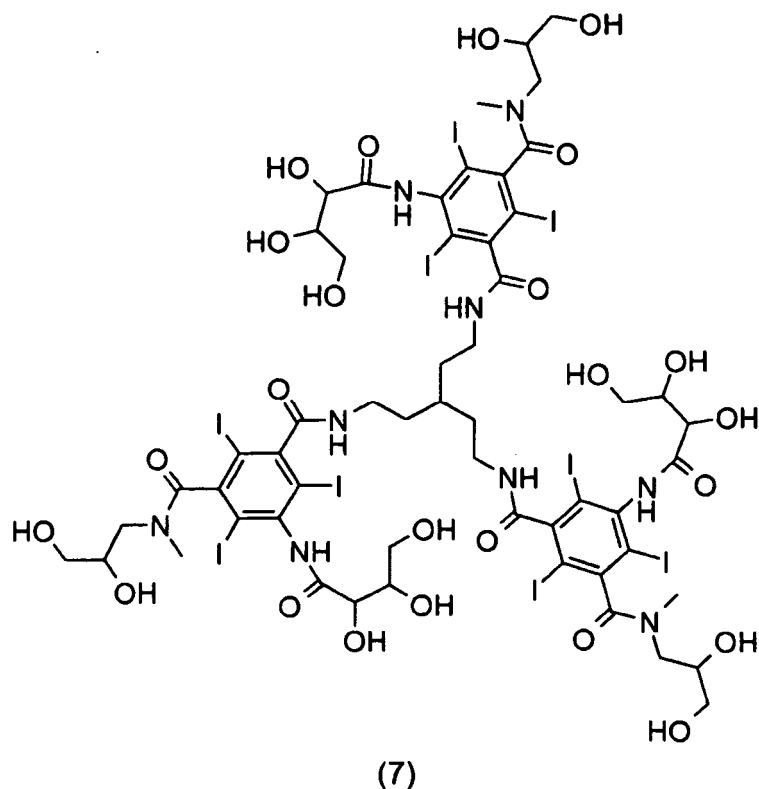
30

35

5

10

15



20

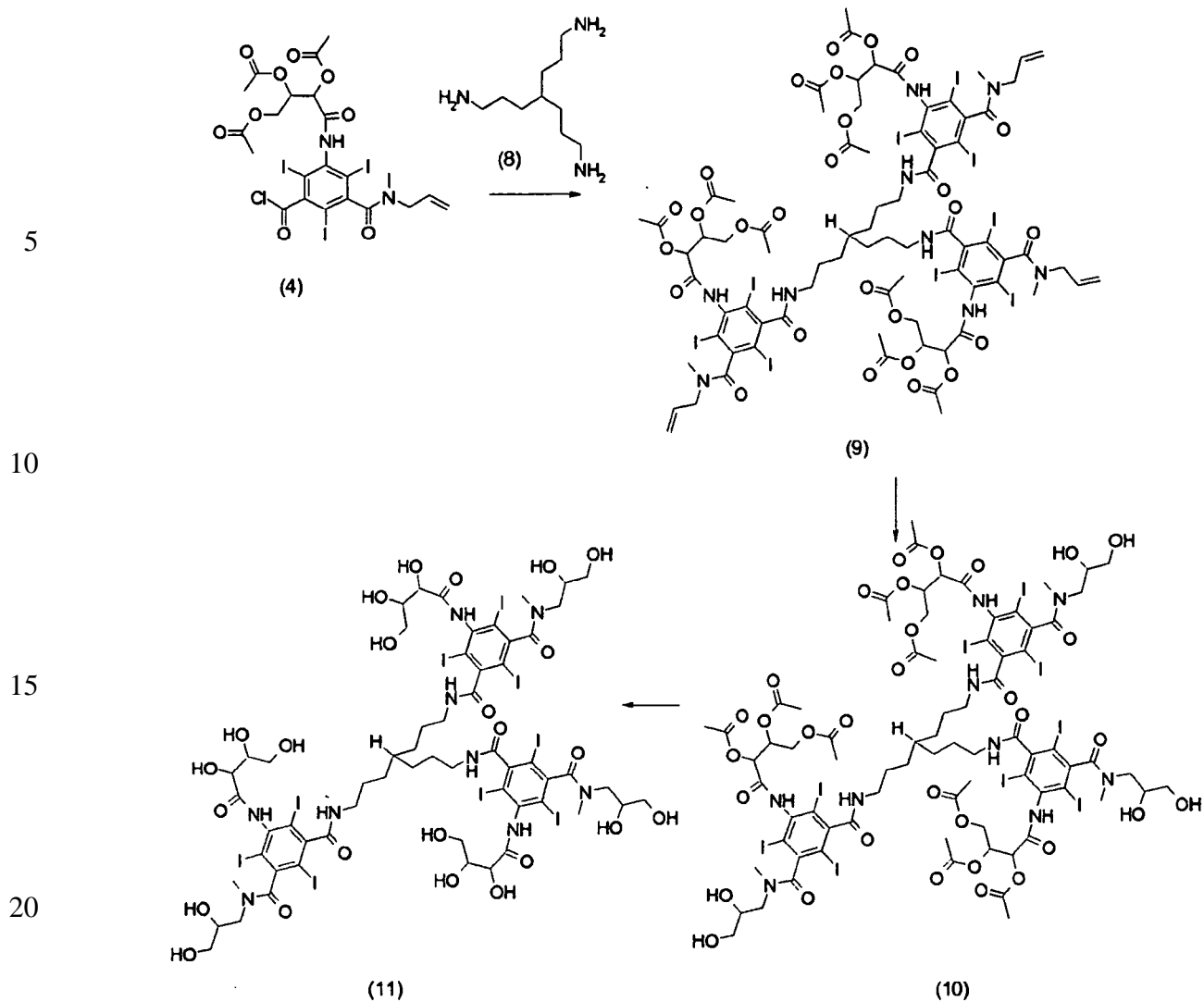
25

Se disolvió el N,N',N''-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-(2,3-dihidroxipropil)aminocarbonil]-5-(2,3,4-triacetoxibutirilamino)fenil}-carbamoiletimetano (6) bruto en metanol:agua 1:1 y se añadió disolución concentrada de amoníaco (32%, 2 ml). Después de agitar durante 24 horas, la HPLC mostró que se había consumido todo el material de partida y se evaporaron los disolventes. Se recristalizó el sólido bruto en etanol caliente proporcionando un sólido blancuzco (2 g) a partir del cual se aisló el producto por HPLC preparativa. Se liofilizaron las fracciones requeridas proporcionando un sólido blanco (450 mg) que se encontró que era el compuesto deseado. MS (ES+) m/2: 1.193 [M+H].

### Ejemplo 2

#### N,N',N''-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-(2,3-dihidroxipropil)aminocarbonil]-5-(2,3,4-trihidroxibutirilamino)fenil}-carbamoilpropilmetano

Siguiendo el esquema sintético representado más adelante y el procedimiento descrito en las etapas a) a d) se obtuvo el compuesto del título.



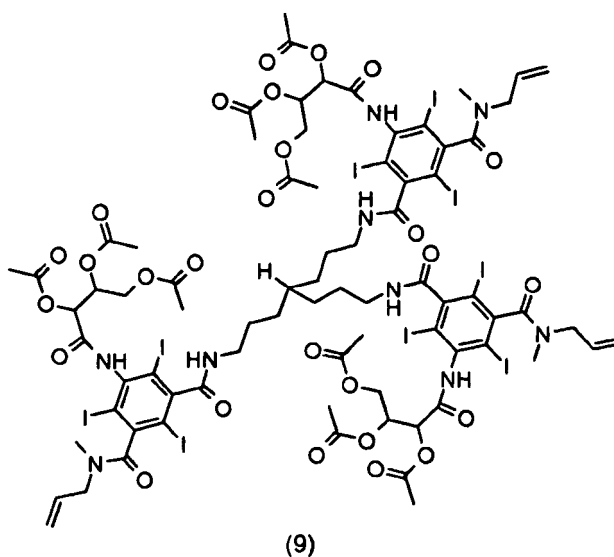
a) 4-(3-Amino-propil)-heptano-1,7-diamina (8)

25 Se preparó como se describe en Hahn & Tamm, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1.992, 31 (9), 1.212-14.

b) N,N',N''-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-alil]aminocarbonil}-5-(2,3,4-triacetoxi-butirilamino)fenil)-carbamoilpropilmetano (9)

5

10



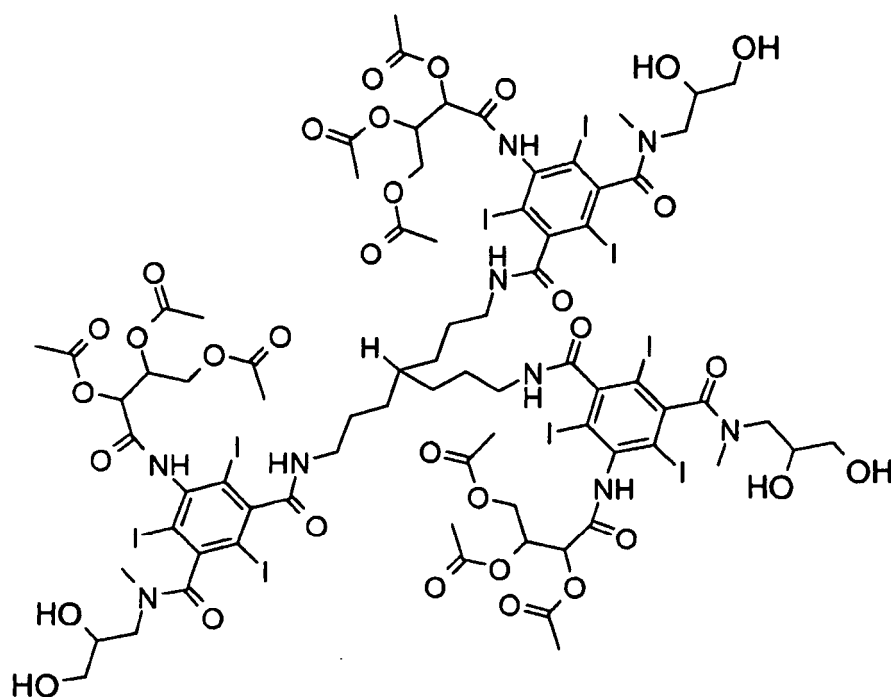
Se añadió a una disolución de 4-(3-amino-propil)-heptano-1,7-diamina (0,63 g, 3,36 mmol) en dimetilacetamida (20 ml), trietilamina (1,99 ml, 14,3 mmol) seguido por una disolución de cloruro de ácido (4) en dimetilacetamida (20 ml). Se agitó la mezcla a temperatura normal durante 18 horas bajo nitrógeno, después se calentó a 60°C durante 24 h. Se evaporó la trietilamina en exceso a presión reducida y se añadió acetato de etilo (450 ml). Se lavó la disolución resultante con hielo-agua (4 x 50 ml), salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) se filtró y se evaporó dando un aceite viscoso pardo, que se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice en acetato de etilo:metanol 97:3-7:3 dando el producto como una espuma sólida blanca. MS y RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) fueron consistentes con la estructura.

c) N,N',N''-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-(2,3-dihidroxi-propil)aminocarbonil]-5-(2,3,4-triacetoxi-butirilamino)fenil}-carbamoilpropilmetano (10)

5

10

15



(10)

Se disuelve N,N',N''-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-alil]aminocarboni}-5-(2,3,4-triacetoxi-butirilamino)fenil)-carbamoilpropilmetano (9) (3,48 g, 1,24 mmol) en una mezcla de acetona/agua (9/1) (30 ml). Se añadió una disolución de catalizador de osmio (1,5 ml) (1 g de OsO<sub>4</sub>, 100 ml de t-BuOH 100 ml y 10 gotas de t-BuOOH) seguido por adición de óxido de N-metilmorfolina (1,75 g). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura normal, cuando se demostró que la reacción se había completado por HPLC, se enfrió rápidamente la reacción con una disolución de 10 ml de hidrogenosulfito de sodio (15%) y se evaporó a sequedad la mezcla. Se usó el bruto sin más purificación.

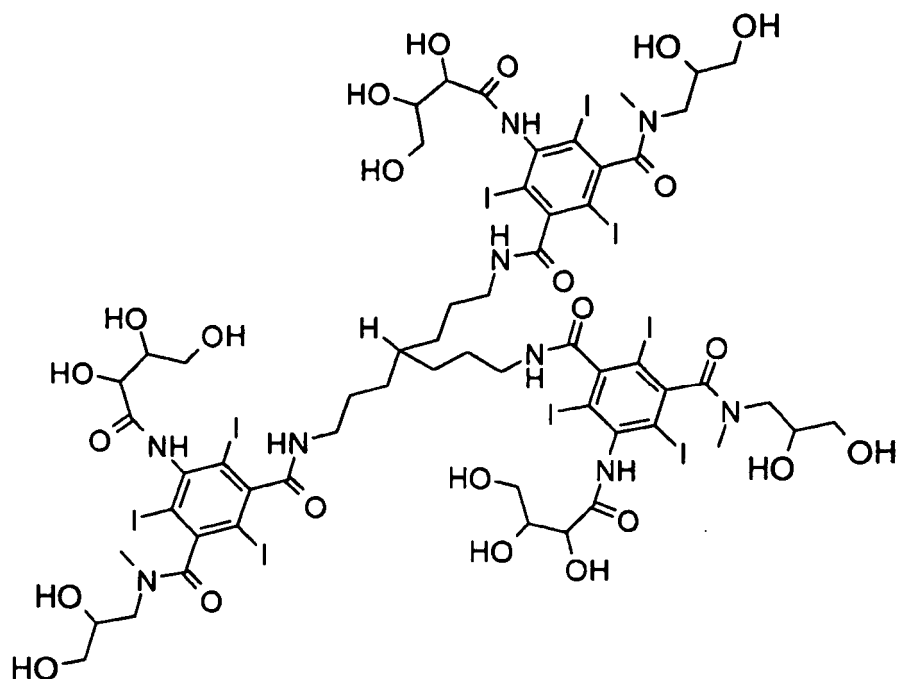
25

d) N,N',N''-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-(2,3-dihidroxiopropil)aminocarbonil]-5-(2,3,4-trihidroxi-butirilamino)fenil}-carbamoilpropilmetano (11)

5

10

15



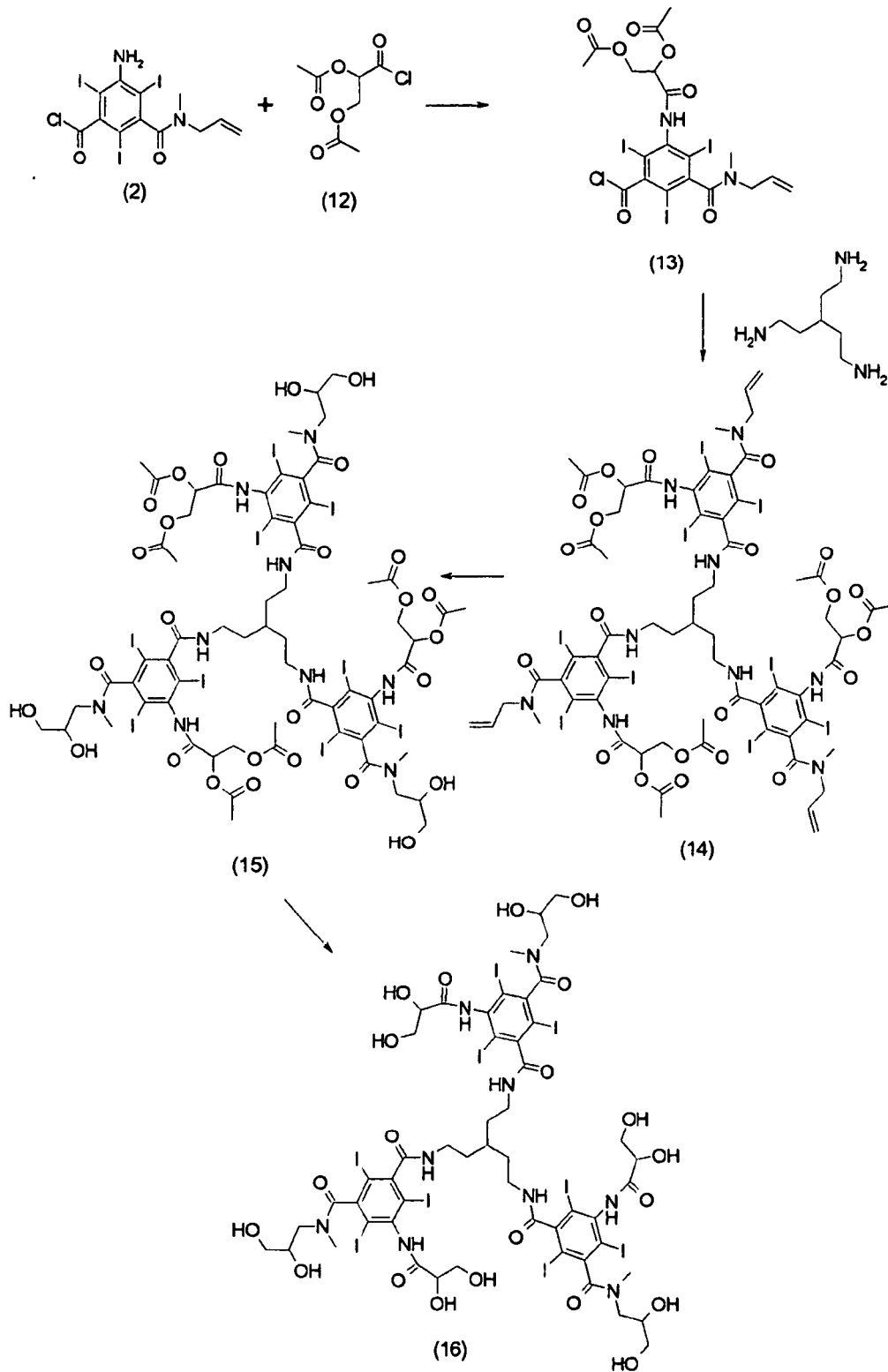
(11)

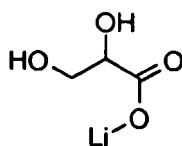
El N,N',N''-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-(2,3-dihidroxipropil)aminocarbonil]-5-(2,3,4-triacetoxibutirilamino)fenil}-carbamoilpropilmetano (10) se disolvió en metanol:agua 1:1 y se añadió disolución concentrada de amoníaco (32%, 2 ml). Después de agitar durante 24 horas, la HPLC mostró que se había consumido todo el material de partida y se evaporaron los disolventes. Se recristalizó el sólido bruto en etanol caliente proporcionando un sólido blancuzco (2 g) a partir del cual se aisló el producto por HPLC preparativa. Las fracciones requeridas se liofilizaron dando un sólido blanco.

### Ejemplo 3

#### 25 N,N',N''-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-(2,3-dihidroxipropil)aminocarbonil]-5-(2,3-dihidroxibutirilamino)fenil}-carbamoiletilmetano

Siguiendo el esquema sintético representado más adelante y el procedimiento descrito en las etapas a) a d) se obtuvo el compuesto del título.



a) Síntesis de 2,3-dihidroxiopropanoato de litio

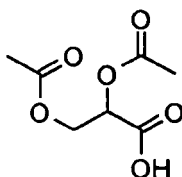
5

Se añadió D,L-serina (115,5 g, 1,10 mol) a una mezcla de ácido sulfúrico conc. (75 g) en agua (1,25 l) y se enfrió la mezcla a ca 5°C. Se añadió lentamente nitrito de sodio (68,3 g, 0,99 mol) disueltos en agua (500 ml) durante 3 h mientras se mantenía la temperatura a 5°-10°C. Se añadió después ácido sulfúrico (60 g) disuelto en agua (200 ml) y se enfrió a ca 5°C en una mezcla de hielo/agua. Se añadió lentamente una nueva porción de nitrito de sodio (68,3 g, 0,99 mol) disueltos en agua (500 ml) durante 2 h, mientras se mantenía la temperatura a 5°-10°C. Se agitó la mezcla a temperatura normal durante la noche y después se concentró a un volumen de ca 700 ml. Se añadió hidróxido de litio (22,7 g, 0,95 mol), disueltos en agua (100 ml). Se vertió ahora la mezcla en una mezcla agitada de metanol (1 l) y acetona (0,3 l). Se separó por filtración el precipitado formado y se lavó con metanol/acetona (1/0,3 100 ml). Se evaporaron entonces los líquidos filtrados combinados a un volumen pequeño (ca. 300 ml) y se ajustó el pH a 7 por adición de una disolución 5 M de hidróxido de litio (ca. 200 ml). Se evaporó a sequedad la mezcla y se añadió etanol abs. (600 ml), se disolvió el producto por calentamiento y se evaporó a sequedad la mezcla. Se coevaporó después dos veces el residuo con tolueno (2 x 300 ml) y se sometió a vacío de bomba. Se obtuvo un producto similar a goma, 130 g. La identidad se comprobó por RMN de <sup>1</sup>H en D<sub>2</sub>O.

10

15

20

b) Síntesis de ácido 2,3-diacetoxipropanoico

Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (500 ml) sin agitación a la masa similar a goma de 2,3-dihidroxiopropanoato de litio (13) (171 g, 1,51 mol). La masa similar a goma se disolvió lentamente y se dejó la mezcla durante 24 h a temperatura normal. Después se agitó la mezcla y se calentó para hacerla hervir a reflujo durante 6 h. Después de enfriar la mezcla se diluyó con acetato de etilo (700 ml) y se filtró por un filtro de vidrio hermético (por. G4). Se evaporó el líquido filtrado hasta un aceite, que se disolvió en acetato de etilo (750 ml) y se lavó con agua (2x70 ml, pH=2). Después se secar sobre sulfato de magnesio y tratamiento con carbón

30

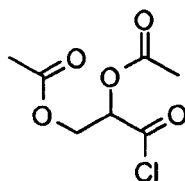
35

activado (1,5 g) se filtró la mezcla. Se evaporó el líquido filtrado hasta un aceite de color naranja claro. Rendimiento (bruto) 218 g (75%).

Pureza comprobada por RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$ .

c) Síntesis de cloruro de 2,3-diacetoxipropanoílo (12)

5



(12)

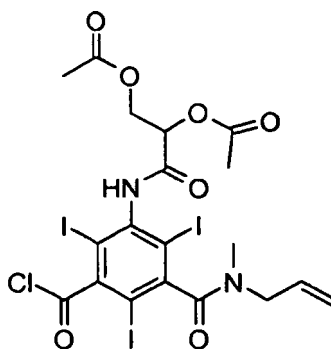
10

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (62 ml, 0,86 mol) a ácido 2,3-diacetoxipropanoico (14) en un matraz al que se había añadido una gota de N,N-dimetilformamida. Después se agitó la mezcla a temperatura normal durante la noche y después se evaporó hasta un jarabe a una temperatura  $\leq 40^\circ\text{C}$ . Se suspendió el jarabe en dietil éter (60 ml) y se añadió carbón activado (0,3 g). Después se filtró la mezcla por un filtro de vidrio hermético y se evaporó a vacío (10 torr). Se destiló el residuo oleoso en un aparato Kugelrohr dando 24,6 g (68%). La identidad y la pureza se comprobaron por RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$ .

15

d) Síntesis de éster 2-acetoxi-2-[3-(alil-metil-carbamoil)-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil]-etílico del ácido acético (13)

20



(13)

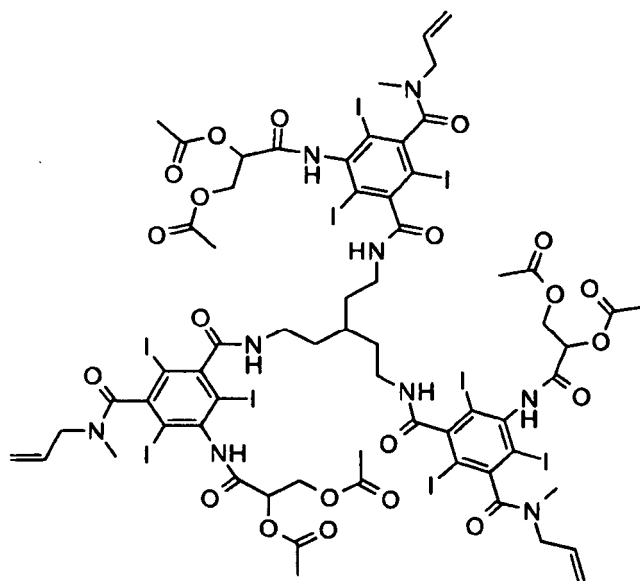
30

Se disolvió cloruro de 3-(alil-metil-carbamoil)-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoílo (2) (0,19 moles, 120 g) en N,N-dimetilacetamida (DMA) seca (480 ml) y se añadió gota a gota el cloruro de ácido (10) (0,38 ml, 79 g) Se agitó la mezcla de reacción roja amarillenta clara durante la noche a temperatura normal, burbujeando nitrógeno por la mezcla de reacción. Se controló la reacción por TLC en placas de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo: gasolina (1:1).

35

Después de 19 horas se detuvo la reacción y se diluyó la disolución parda con acetato de etilo (~2,4 l) y se lavó con hielo - agua/salmuera (50:50, 480 ml x 5). Se lavó el líquido filtrado de nuevo con acetato de etilo. Se lavaron dos veces 500 ml de líquido filtrado con 250 ml de acetato de etilo. Se vertió la disolución parda en un embudo de separación de 6 l y se trató con 200 ml de disolución de agua/salmuera (1:1) fría. Se secaron los compuestos orgánicos sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se secó el aceite pardo obtenido a alto vacío durante la noche y se analizó por LCMS. Se observó un pico principal con una masa de 803 (M + H<sup>+</sup>) y una pureza de 86%. Se realizó RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>). El espectro de RMN mostró acetato de etilo residual. Se dejó el aceite pardo bajo alto vacío a 40°C durante 1 hora y después se dejó durante la noche a alto vacío a temperatura normal. Se disolvió la mezcla en acetato de etilo y se soportó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/gasolina. Se secó el sólido blancuzco durante la noche bajo alto vacío a temperatura normal y esto dio un rendimiento de 56%. Se realizó LCMS Luna C18 250 x 4,6 10 u. Pureza del 95%, RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) confirmó la estructura del compuesto deseado.

e) N,N',N''-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-alil]aminocarbonil}-5-(2,3,-diacetoxi-propilamino)fenil}-carbamoiletimetano (14)

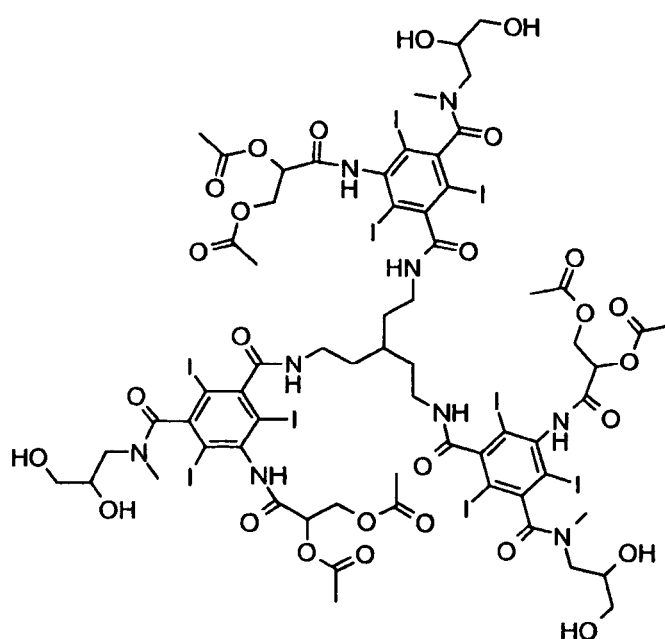


(14)

A una disolución de 3-(2-amino-etil)-pentano-1,5-diamina (0,26 g, 1,77 mmol) en dimetilacetamida (5 ml) se añadió trietilamina (0,99 ml, 7,08 mmol) seguido por una disolución de cloruro de ácido (13) (5,68 g, 7,08 mmol) en dimetilacetamida (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura normal durante 18 horas bajo nitrógeno, después se calentó a 40°C durante 4 h.

Se evaporó la trietilamina en exceso a presión reducida y se añadió acetato de etilo (100 ml). Se lavó la disolución resultante con hielo-agua (3 x 50 ml), salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) se filtró y se evaporó dando un producto bruto, que se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice en acetato de etilo:metanol 97:3-17:3 dando el producto como una espuma sólida blanca (3,8 g, rendimiento del 88%). MS (ES+) m/2: 1.222,20 [M+H].

f) N, N', N''-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-(2,3-dihidroxi-propil)aminocarbonil]-5-(2,3-diacetoxi-propilamino)fenil}-carbamoiletimetano (15)



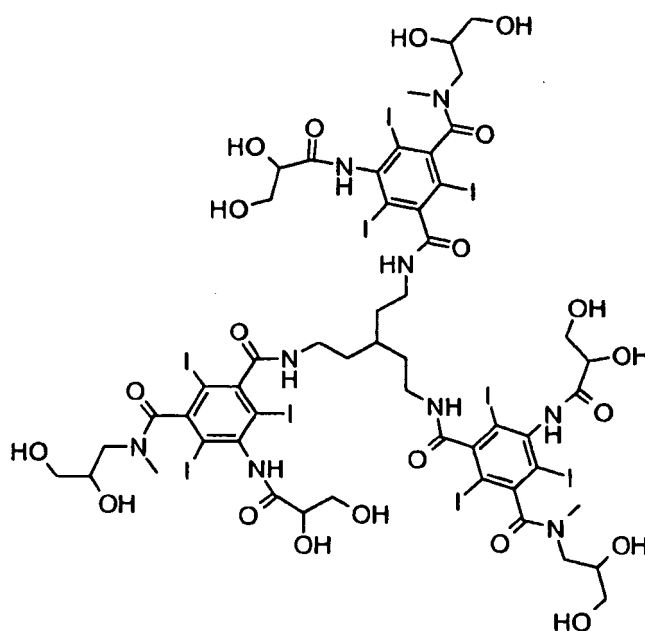
(15)

Se disolvió N,N',N''-tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-alil]aminocarbonil}-6-(2,3-diacetoxi-propilamino)fenil}-carbamoiletimetano (14) (3,80 g, 1,5 mmol) en una mezcla de acetona/agua (25/9) (68 ml). Se añadió una disolución de catalizador de osmio (2 ml) (1g de OsO<sub>4</sub>, 100 ml de t-BuOH 100 ml y 10 gotas de t-BuOOH) seguido por adición de óxido de N-metilmorfolina (730 mg, 6 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura normal, cuando se vió que la reacción se había completado por HPLC, se enfrió rápidamente la reacción con una disolución de 10 ml de hidrogenosulfito de sodio (15%) y se evaporó a sequedad la mezcla. Se usó el bruto sin más purificación. MS (ES+) m/2: 1.272,93 [M+H]

g) N, N', N''-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-(2,3-dihidroxi-propil)aminocarbonil]-5-(2,3-dihidroxi-butirilamino)fenil}-carbamoiletimetano (16)

5

10



(16)

Se disolvió el N,N',N"-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-(2,3-dihidroxiopropil)aminocarbonil]-5-  
 15 (2,3-diacetoxipropilamino)fenil}-carbamoiletimetano bruto (15) en metanol:agua 1:2 (60 ml) y se  
 añadió disolución concentrada de amoníaco (32%, 20 ml).

Después de agitar durante 24 horas, la HPLC mostró que todo el material de partida se había  
 consumido y se evaporaron los disolventes.

Se aisló el producto por HPLC preparativa. Se liofilizaron las fracciones requeridas  
 20 proporcionando un sólido blanco (1,0 g) que se encontró que era el compuesto deseado.

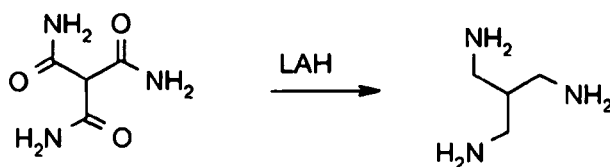
#### Ejemplo 4

#### Preparación de tris(N-(5-(N"-2,3-diacetoxipropanoilamino)-3-N'-2,3-dihidroxi-N'- metilaminocarbonil-2,4,6-triyodobenzoil)amino)metano

Siguiendo al procedimiento descrito en la etapas a) a e) se obtuvo el compuesto del título.

#### 25 a) Preparación de 2-aminometil-1,3-diaminopropano

30



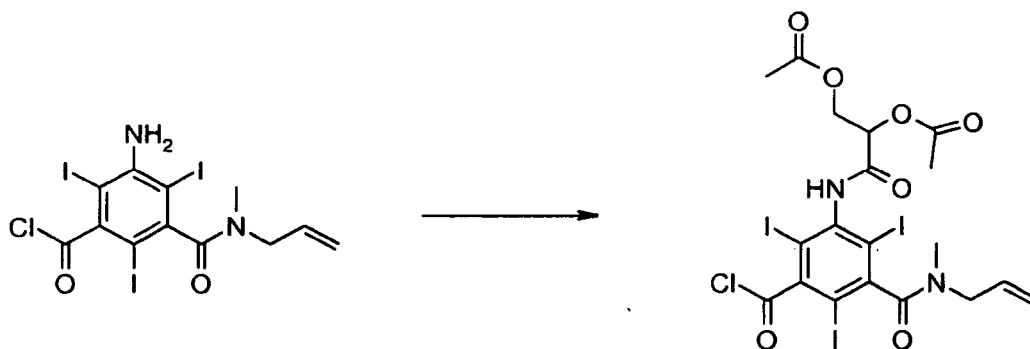
Se trató una disolución enfriada en hielo de la triamida (2 g, 13 mmol) en tetrahidrofurano (50  
 ml) bajo nitrógeno con hidruro de litio y aluminio (13 ml de una disolución 1 M en THF, 13  
 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura normal durante 24 horas y después se enfrió  
 35 rápidamente por adición de agua (20 ml). Se retiraron los disolventes a vacío y el residuo se

repartió entre hidróxido de sodio 2 M y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó dando el producto deseado.

b) Síntesis de cloruro de 3-(N-alil-N-metilaminocarbonil)-5-(N'-2,3-diacetoxipropanoil)amino-2,4,6-triyodobenzoílo

5

10



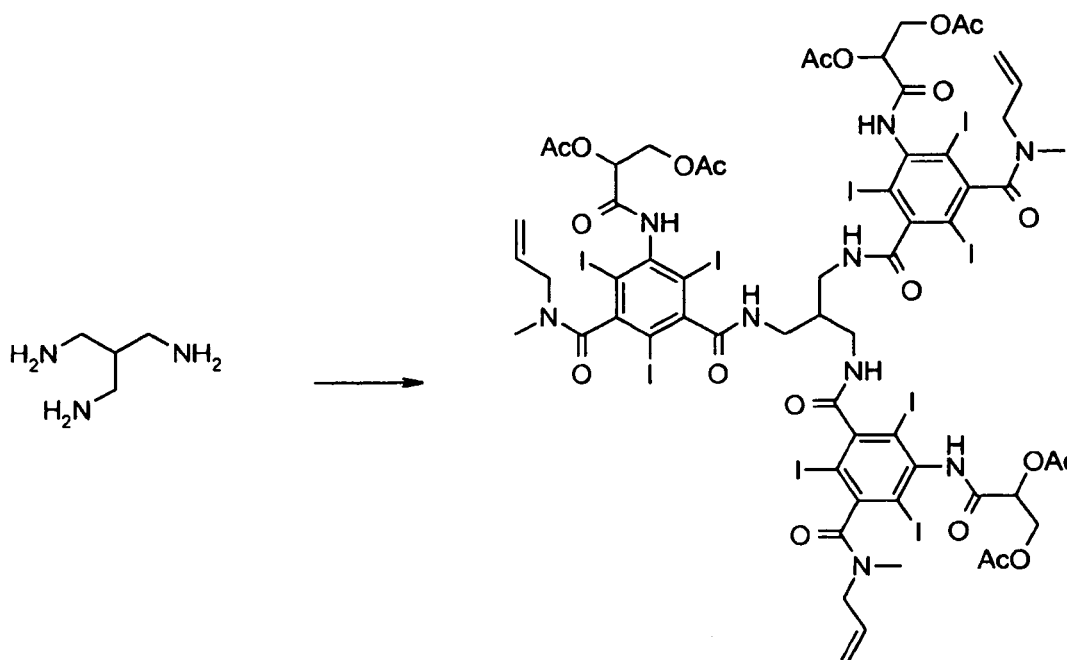
15 Se disolvió cloruro de 3-(N-alil-N-metilaminocarbonil)-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoílo (120 g, 0,19 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (480 ml) y se añadió gota a gota cloruro de 2,3-triacetoxipropanoílo (79 g, 0,38 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura normal, burbujeando nitrógeno por la mezcla de reacción. Se diluyó la disolución con acetato de etilo (~2,4 l) y se lavó con hielo - agua/salmuera (50:50, 480 ml x 5). Se secaron  
20 los compuestos orgánicos sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el aceite por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/gasolina dando el producto deseado como un sólido blancuzco (85 g, 56%).

c) Preparación de tris(N-(3-N'-alil-N'-metilaminocarbonil-5-(N''-2,3-diacetoxipropanoilamino)-2,4,6-triyodobenzoil)amino)metano

25

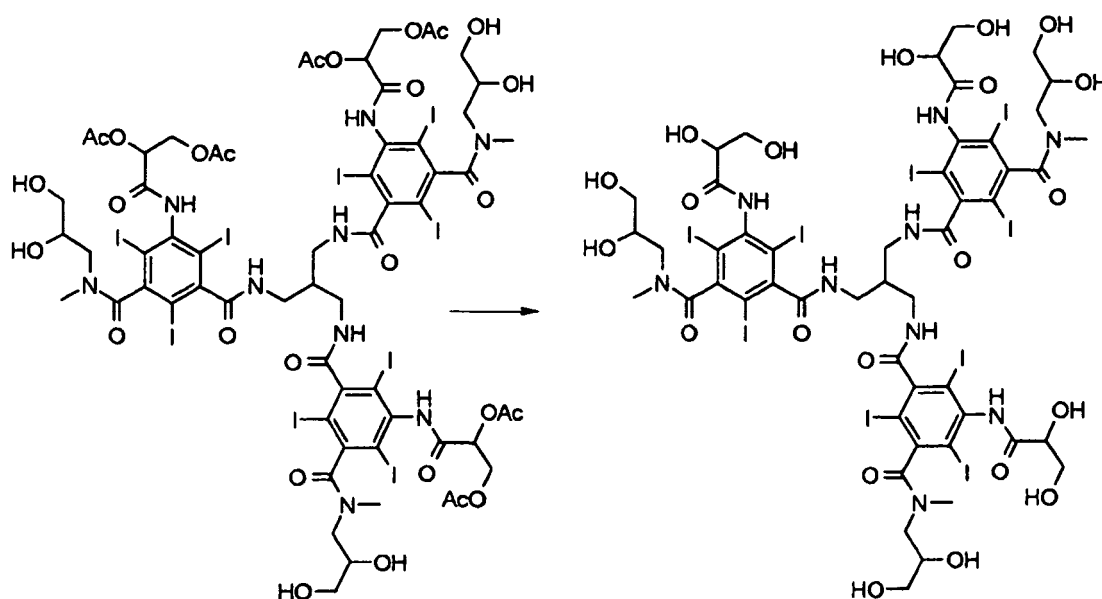
30

35



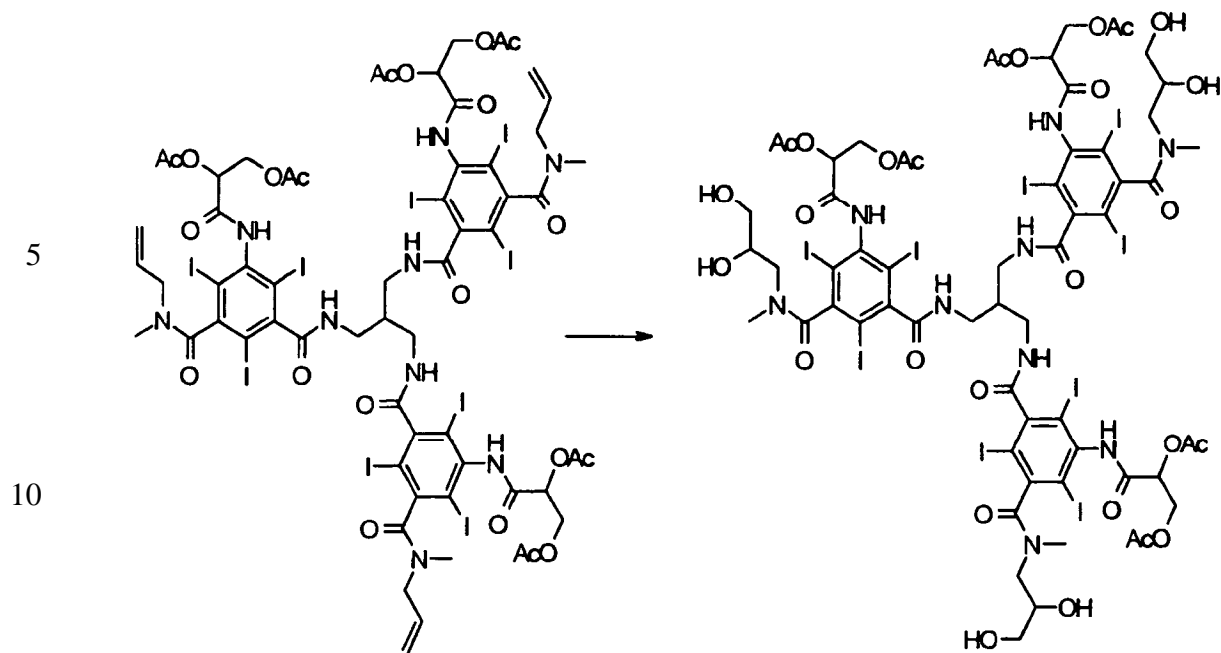
Se trató cloruro de 3-(N-alil-N-metilaminocarbonil)-5-(N'-2,3-diacetoxipropanoil)amino-2,4,6-triyodobenzoilo (1,6 g, 2 mmol) en N,N-dimetilacetamida anhidra (20 ml), con la triamina (67 mg, 0,67 mmol) y trietilamina (0,2 g, 2 mmol) a temperatura normal bajo nitrógeno. Una vez completada la reacción, se trató la mezcla con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron los extractos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó y se purificó el material resultante por cromatografía de resolución rápida en acetato de etilo/gasolina.

d) Preparación de tris(N-(5-(N''-2,3-diacetoxipropanoilamino)-3-N'-2,3-dihidroxi-N'-metilaminocarbonil-2,4,6-triyodobenzoil)amino)metano



El trímero (1,2 g, 0,5 mmol) disuelto en lo mínimo de acetona/agua (9:1) se trató a continuación con catalizador de osmio (1 ml de una disolución de OsO<sub>4</sub> (1 g) en terc-butanol (100 ml) e hidropéroxido de terc-butilo (10 gotas)) y N-óxido de N-metilmorfolina (1,2 g, 10 mmol). La reacción se procesó inactivando la reacción con una disolución acuosa al 15% de hidrogenosulfito de sodio (15 ml) y evaporando a sequedad la mezcla. El material bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

e) Preparación de tris(N-(5-(N''-2,3-diacetoxipropanoilamino)-3-N'-2,3-dihidroxi-N'-metilaminocarbonil-2,4,6-triyodobenzoil)amino)metano



15 Se disolvió el hexaacetato (1,2 g, 0,5 mmol) en metanol (20 ml) y se trató con 0,880 de amoníaco (1 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas. Se retiró el disolvente a vacío y se purificó el sólido resultante por HPLC usando acetonitrilo/agua.

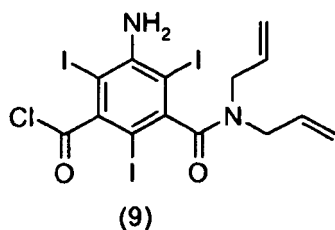
#### Ejemplo 5

20 **N,N',N''-Tris-[(3(N-metil-2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-(2,3-dihidroxi propionilamino) fenil)carbamoilmetiletano**

Siguiendo el esquema sintético representado más adelante y el procedimiento descrito en las etapas a) a p) se obtuvo el compuesto del título.

#### a) Síntesis de cloruro de 3-amino-5-dialilcarbamoil-2,4,6-triyodo-benzoilo (9)

25



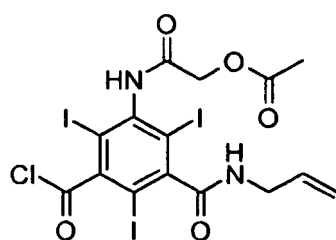
30

El bis-cloruro de ácido (6) (50 g, 84 mmol) se disolvió en THF anhidro (200 ml), se disolvió la N,N'-di-alilamina (21 ml, 168 mmol) en 50 ml de THF y se añadió gota a gota a la disolución durante 1 hora. Se calentó la mezcla a 50 grados C y se agitó durante la noche. Se analizó la mezcla bruta por LCMS y esto confirmó que la mezcla de reacción contenía el producto

35

deseado, 'bis-cloruro de ácido' y 'bis-N-dialilamida'. Una vez que se estimó completa la reacción, se filtró la disolución, se sometió a vacío hasta sequedad, después se disolvió en 500 ml de acetato de etilo esta disolución se cargó después sobre sílice y se purificó en una columna de 750 g usando acetato de etilo (B) y gasolina (A) (10% →100% B sobre ~10 volúmenes de columna). Se recogieron las fracciones puras y se identificaron por TLC, después se sometieron a vacío a sequedad las fracciones deseadas. La estructura se confirmó por RMN de  $^1\text{H}$  y la pureza por LCMS (656,82 (+ve)).

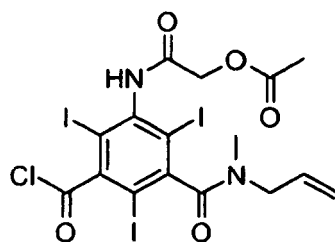
b) Síntesis de éster (3-alilcarbamoil-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil)-metílico de ácido acético (10)



(10)

Se disolvió cloruro de 3-alilcarbamoil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoílo (6) (5 g, 8,11 mmol) en DMA seco (5 ml) y se añadió cloruro de acetoxiacetilo (1,73 ml, 16,2 mmol). Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente burbujeando con nitrógeno. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con hielo-agua (5X20 ml). Se recogieron las fases orgánicas, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se lavó con acetonitrilo, se filtró y se secó a vacío dando éster (3-alilcarbamoil-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil)-metílico de ácido acético como un sólido blanco. (4,47 g, 77%). La estructura se confirmó por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y la pureza por LCMS.

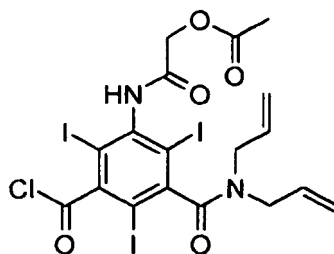
c) Síntesis de éster [3-(alil-metil-carbamoil)-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil]-metílico de ácido acético (11)



(11)

Se disolvió cloruro de 3-(alil-metil-carbamoil)-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoilo (8) (5 g, 7,93 mmol) en DMA seco (20 ml) se añadió gota a gota cloruro de acetoxiacetilo (1,7 ml, 15,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA, burbujeando nitrógeno por la mezcla de reacción. Se controló la reacción por TLC en placas de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo: gasolina (1:1). (6) tenía un R<sub>f</sub> de 0,62 y 0,76 mientras que hubo dos nuevas manchas a 0,32 y 0,22. Se diluyó la disolución con acetato de etilo (~100 ml) y se lavó con hielo agua/salmuera (50:50, 20 ml x 5). Se secaron los compuestos orgánicos sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se secó a alto vacío dando el compuesto deseado (5,26 g, 91%). La estructura se confirmó por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y la pureza por LCMS.

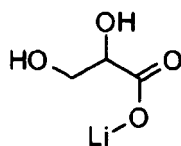
10 d) Síntesis de éster (3-clorocarbonil-5-dialilcarbamoil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil)-metílico de ácido acético (12)



(12)

20 Se disolvió la monodialilamida (9) (6,56 g, 10 mmol) en DCM anhidra (10 ml) y se agitó. Se añadió a la disolución el cloruro de acetoxiacetilo (2,1 ml, 20 mmol) y se calentó a 40°C durante 3 días. Se retiró el disolvente a presión reducida y se absorbió la mezcla de reacción sobre gel de sílice. Se separó la mezcla bruta por cromatografía sobre gel de sílice EtOAc al 10% /Gasolina =>100% de EtOAc durante 11 VC. Se recogió el pico principal, se concentró a presión reducida y se analizó tanto por LCMS (m/z 756,83 (+ve) como RMN. Esto indicó que se había preparado el material deseado con buena pureza. El rendimiento fue 6,5 g (86%).

25 e) Síntesis de 2,3-dihidroxiopropanoato de litio (13)



(13)

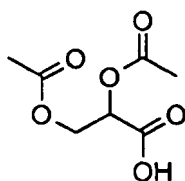
30 Se añadió D,L-serina (115,5 g, 1,10 mol) a una mezcla de ácido sulfúrico conc. (75 g) en agua (1,25 l) y se enfrió la mezcla a ca 5°C. Se añadió lentamente nitrito de sodio (68,3 g, 0,99

mol) disueltos en agua (500 ml) durante 3 h, mientras se mantenía la temperatura a 5°-10°C. Se añadió después ácido sulfúrico (60 g) disuelto en agua (200 ml) y se enfrió a ca 5°C en una mezcla de hielo/agua. Se añadió lentamente durante 2 h una nueva porción de nitrito de sodio (68,3 g, 0,99 mol) disueltos en agua (500 ml), mientras se mantuvo la temperatura a 5°-10°C.

5 Se agitó la mezcla a temperatura normal durante la noche y después se concentró a un volumen de ca 700 ml. Se añadió hidróxido de litio (22,7 g, 0,95 mol) disuelto en agua (100 ml). Se vertió ahora la mezcla en una mezcla agitada de metanol (1 l) y acetona (0,3 l). Se separó por filtración el precipitado formado y se lavó con metanol/acetona (1/0,3 100 ml). Se evaporaron entonces los líquidos filtrados combinados hasta un volumen pequeño (ca. 300 ml)

10 y se ajustó el pH a 7 por adición de una disolución 5 M de hidróxido de litio (ca. 200 ml). Se evaporó a sequedad la mezcla y se añadió etanol abs. (600 ml), se disolvió el producto por calentamiento y se evaporó a sequedad la mezcla. Se coevaporó después dos veces el residuo con tolueno (2 x 300 ml) y se sometió a vacío con bomba. Se obtuvo un producto similar a goma, 130 g. La identidad se comprobó por RMN de <sup>1</sup>H en D<sub>2</sub>O.

15 f) Síntesis de ácido 2,3-diacetoxipropanoico (14)



20

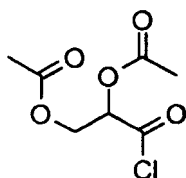
(14)

Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (500 ml) sin agitación a la masa similar a goma de 2,3-dihidroxiopropanoato de litio (13) (171 g, 1,51 mol). La masa similar a goma se disolvió

25 lentamente y se dejó la mezcla durante 24 h a temperatura normal. Después se agitó la mezcla y se calentó para hacerla hervir a reflujo durante 6 h. Después de enfriar la mezcla se diluyó con acetato de etilo (700 ml) y se filtró por un filtro de vidrio hermético (por. G4). Se evaporó el líquido filtrado hasta un aceite, que se disolvió en acetato de etilo (750 ml) y se lavó con agua (2x70 ml, pH=2). Después se secar sobre sulfato de magnesio y tratamiento con carbón

30 activado (1,5 g) se filtró la mezcla. Se evaporó el líquido filtrado hasta un aceite de color naranja claro. Rendimiento (bruto) 218 g (75%). La pureza se comprobó por RMN de <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub>.

35 g) Síntesis de cloruro de 2,3-diacetoxipropanoilo (15)

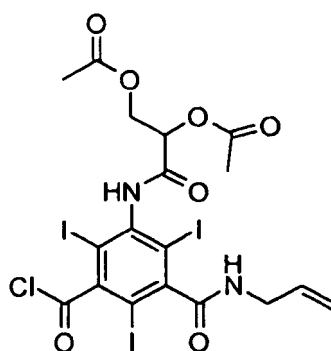


35

(15)

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (62 ml, 0,86 mol) a ácido 2,3-diacetoxipropanoico (14) en un matraz al que se había añadido una gota de N,N-dimetilformamida. Después se agitó la mezcla a temperatura normal durante la noche y después se evaporó hasta un jarabe a una temperatura  $\leq 40^{\circ}\text{C}$ . Se absorbió el jarabe en dietil éter (60 ml) y se añadió carbón activado (0,3 g). Después se filtró la mezcla por un filtro de vidrio hermético y se evaporó a vacío (10 torr). Se destiló el residuo oleoso en un aparato Kugelrohr dando 24,6 g (68%). La identidad y la pureza se comprobaron por RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$ .

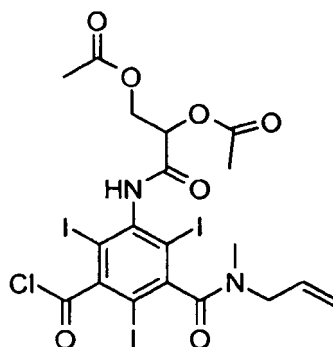
h) Síntesis de éster 2-acetoxi-2[(3-alilcarbamoil-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil)-etilico de ácido acético (16)



(16)

Se vertió en un matraz de fondo redondo de tres bocas seco, equipado de un embudo de adición, 5-amino-2, 4, 6-triyodoisofalico- 3-aliamida (7) (10 g, 0,016 mol) y 10 ml de DMAC. A la disolución agitada y enfriada se añadió lentamente cloruro de 1, 3-acetato-4-carbonil-2,2-dimetilo (15) (6,8 g, 0,032 mol) en 10 ml de DMAc, durante 15-20 minutos. Se dejó que la reacción reaccionara 20 horas con un flujo suave de nitrógeno burbujeando por la reacción. Se concentró el disolvente a vacío y se purificó la mezcla bruta pardo oscura resultante por cromatografía de columna de fase normal eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo. Después de purificación se obtuvieron 11g de un sólido blancuzco (rendimiento del 90% y pureza por HPLC del 98%) Masa encontró: (ES+) 789,811 (Na+) y 1.576,64, (ES-) 787,1574

i) Síntesis de éster 2-acetoxi-2-[3-(alil-metil-carbamoil)-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil]-etilico del ácido acético (17)

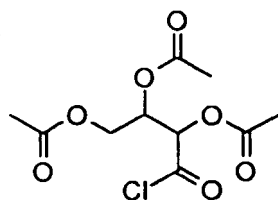


(17)

5  
10  
15  
20  
25  
Se disolvió cloruro de 3-(alil-metil-carbamoil)-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoilo (8) (0,19 moles, 120 g) en N,N-dimetilacetamida (DMA) seca (480 ml) y se añadió gota a gota el cloruro de ácido (10) (0,38 ml, 79 g). Se agitó la mezcla de reacción roja amarillenta clara durante la noche a temperatura normal, burbujeando nitrógeno por la mezcla de reacción. Se controló la reacción por TLC en placas de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo: gasolina (1:1). Después de 19 horas se detuvo la reacción y se diluyó la disolución parda con acetato de etilo (~2,4 l) y se lavó con hielo - agua/salmuera (50:50, 480 ml x 5). Se lavó el líquido filtrado de nuevo con acetato de etilo. Se lavaron dos veces 500 ml de líquido filtrado con 250 ml de acetato de etilo. Se vertió la disolución parda en un embudo de separación de 6 l y se trató con 200 ml de disolución de agua/salmuera (1:1) fría. Se secaron los compuestos orgánicos sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se secó el aceite pardo obtenido a alto vacío durante la noche y se analizó por LCMS. Se observó un pico principal con una masa de 803 (M + H<sup>+</sup>) y una pureza de 86%. Se realizó RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>). El espectro de RMN mostró acetato de etilo residual. Se dejó el aceite pardo bajo alto vacío a 40°C durante 1 hora y después se dejó durante la noche a alto vacío a temperatura normal. Se disolvió la mezcla en acetato de etilo y se soportó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/gasolina. Se secó el sólido blancuzco durante la noche bajo alto vacío a temperatura normal y esto dio un rendimiento de 56%. Se realizó LCMS Luna C18 250 x 4,6 10 u. Pureza del 95%, RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) confirmó la estructura del compuesto deseado.

j) Síntesis de éster 2,3-diacetoxi-3-clorocarbonil-propílico de ácido acético (18)

30

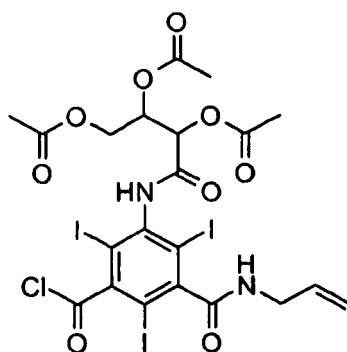


(18)

El ácido 2,3,4-triacetoxi-butírico (25 g, 0,095 mol) se agitó en cloruro de tionilo (15,3 ml) a temperatura ambiente equipado con un condensador. Se agitó la reacción durante 48 horas y después se retiró el cloruro de tionilo a presión reducida dando un aceite que era el material deseado (26,1 g, 98%).

5 k) Síntesis de éster 2,3-diacetoxi-1-(3-alilcarbamoil-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo fenilcarbamoil)-propílico del ácido acético (19)

10



15

(19)

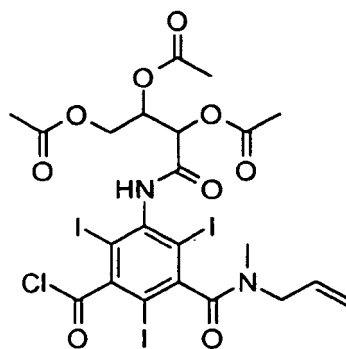
Se disolvió cloruro de 3-alilcarbamoil-5-amino-2,4,6-triyodo-benzoílo (7) (20 g, 32,4 mmol) en DMA seco (50 ml) y se añadió cloruro-triacetato de ácido treónico (18) (18,22 g, 64,8 mmol). Se agitó la reacción durante 3 días a temperatura ambiente con burbujeo de nitrógeno. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con hielo-agua (5X20 ml). Se recogieron las fases orgánicas, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. Se adsorbió el sólido sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía de columna eluyendo con DCM: acetato de etilo (0-100%, SiO<sub>2</sub>, 750 g, 10 CV) dando éster 2,3-diacetoxi-1-(3-alilcarbamoil-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil)-propílico del ácido acético como un sólido amarillo (15,1 g, 54%).

20

25

l) Síntesis de éster 2,3-diacetoxi-1-[3-(alil-metil-carbamoil)-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil]-propílico de ácido acético (20)

30

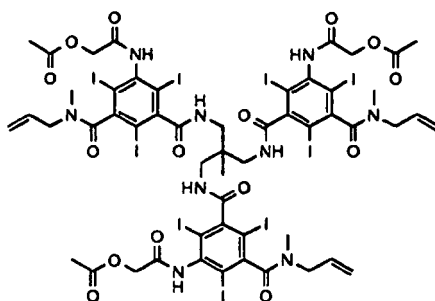


35

(20)

Se disolvieron 5-amino-2,4,6-triyodoisofatálicomono-N-metilalilamida (8) (13,5 g, 0,0214 mol) y cloruro-triacetato de ácido treónico (18) (11,1 g, 0,0395 mol) en dimetilacetamida seca (60 ml) y se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con hielo-agua/salmuera (50:50, 5 x 25 ml). Se recogieron los compuestos orgánicos y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad dando un aceite pardo. Se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con gasolina: acetato de etilo (10 - 100%, 12 volúmenes de columna, SiO<sub>2</sub>, 330 g) dando el producto deseado como un sólido blancuzco (10,1 g, 54%). Se confirmó el producto por RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>).

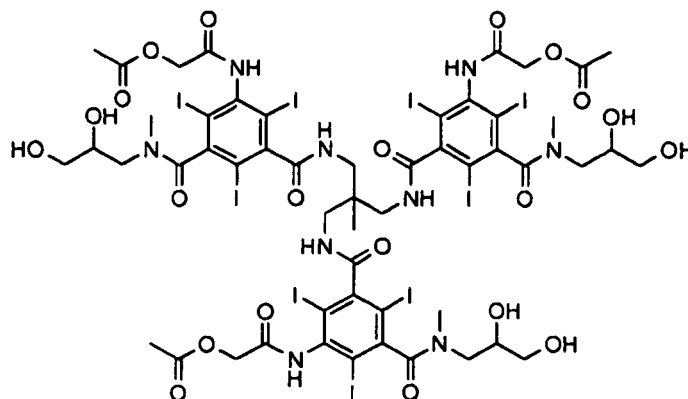
n) N, N', N''-Tris[(3-N-metil-alilcarbamoil-2,4,6-triyodo-1-acetoxiacetamida)fenil]carbamoilmetil etano



A una disolución de 2-Aminometil-2-metil-propano-1,3-diamina (195 mg, 1,63 mmol) enfriada a 0°C en dimetilaminoacetamida (0,5 ml) se añadió éster [3-(alil-metil-carbamoil)-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil]-metílico de ácido acético (3,65 g, 4,9 mmol) y trietilamina (0,505 g, 5 mmol)). Se permitió que la mezcla de reacción reaccionara bajo nitrógeno durante 18 horas. Se retiró la trietilamina a alto vacío por debajo de 40°C, se añadieron 100 ml de agua y se aisló por filtración el precipitado resultante. Se purificó la mezcla bruta por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol:acetato de etilo (1:9 a 3:7). Esto proporcionó un sólido blanco (47%) que fue el compuesto del título. MS (ES+) m/2= 1.100,17 [M+H]<sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup>H (DMSO<sub>d6</sub>): 10,2 (t, 3H), 8,73-8,30 (3H, vBr); 5,89 (3, m); 5,43 (3, dd); 5,28 (3, dd); 4,68 (6, m); 4,08 (3 H), 3,75-3,15 (12H, vBr ); 2,92 (3H), 2,72 (3H), 2,14, (9, s); 1,20 (3, s).

Se prepararon más compuestos de una manera análoga. N,N',N''-tris[(3-N-metil-alilcarbamoil-2,4,6-triyodo-(2,3-dihidroxi-propionilamino)fenil)carbamoilmetiletano usando éster 2-acetoxi-2-(3-alilcarbamoil-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil)-etílico de ácido acético y N,N',N''-tris[(3-N-metil-alilcarbamoil-2,4,6-triyodo-(2,3,4-trihidroxi-butirilamino)fenil)carbamoil metiletano usando éster 2,3-diacetoxi-1-[3-(alil-metilcarbamoil)-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil]-propílico de ácido acético

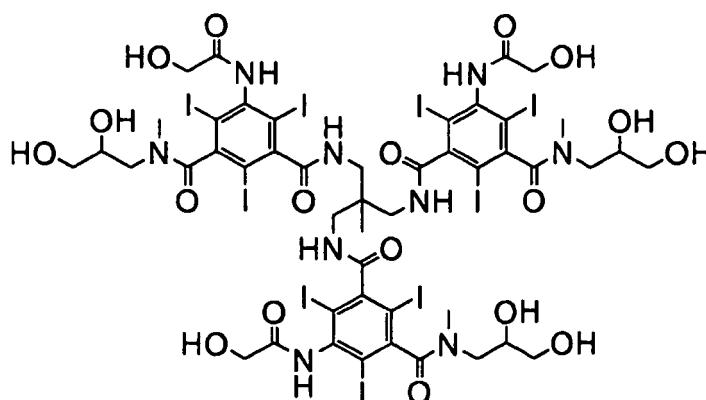
o) N,N',N''-Tris[(3(N-metil-2,3,dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-1-acetoxiacetamida)fenil]carbamoilmetiletano



Se disolvió N,N',N''-Tris[(3-alilcarbamoil-2,4,6-triyodo-1-acetoxiacetamida)fenil]carbamoilmetil etano (2,70 g, 1,2 mmol) en una mezcla de acetona/agua (9/1) (20 ml). Se añadió una disolución de catalizador de osmio (2 ml) (1 g de OsO<sub>4</sub>, 100 ml de t-BuOH 100 ml y 10 gotas de t-BuOOH) seguido por adición de óxido de N-metilmorfolina (850 mg). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura normal. Después de enfriar rápidamente la reacción con una disolución de 10 ml de hidrogenosulfito de sodio (15 %) se evaporó la mezcla a sequedad. Se usó el bruto sin más purificación. MS (ES+) m/2= 1.151,41 [M+H]<sup>+</sup>

p) N,N',N''-Tris[(3(N-metil-2,3,dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-(2,3-dihidroxi-propionilamino)fenil]carbamoilmetiletano y N,N',N''-Tris[(3(N-metil-2,3, dihidroxipropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-(2,3,4-trihidroxibutirilamino)fenil]carbamoilmetiletano

N,N',N''-Tris-[(3(N-metil-2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-1-hidroxilacetamida)fenil]carbamoilmetiletano



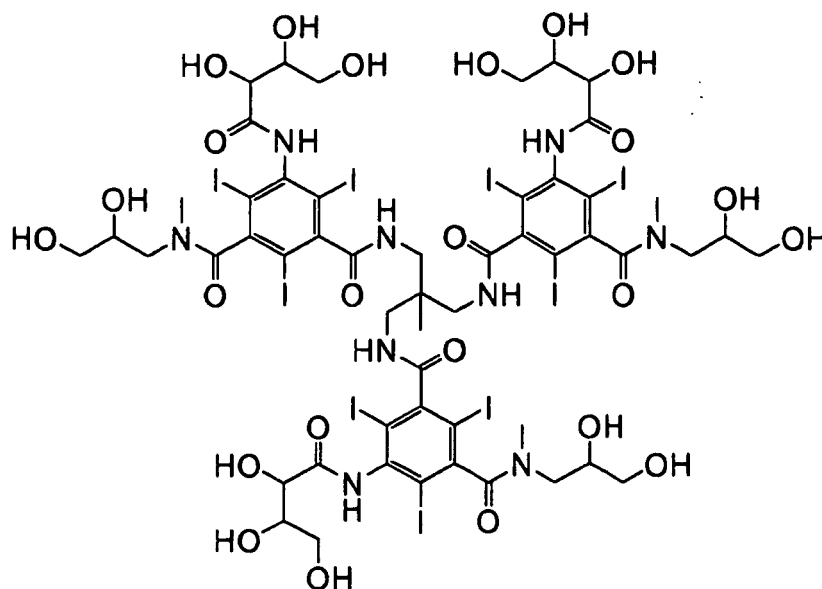
Se disolvió N,N',N''-tris[(3(N-metil-2,3,dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-1-acetoxi

acetamida)fenil]carbamoilmetiletano (1,50 g, 6,5 mmol) en metanol (5 ml). Se añadió metóxido de sodio (30 mg) a la disolución y se agitó durante la noche. Se formó un precipitado blanco que se recogió por filtración. Se purificó el material bruto usando HPLC preparativa. Se concentraron las fracciones requeridas y se liofilizó. Esto proporcionó un sólido blanco (700 mg) que se encontró que era el compuesto deseado. MS (ES+) m/2= 1.088,36 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 6

#### N,N',N''-Tris-[(3(N-metil-2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-(2,3-dihidroxi propionilamino)fenil)carbamoilmetiletano

Este compuesto se preparó de manera similar al Ejemplo 5 anterior.

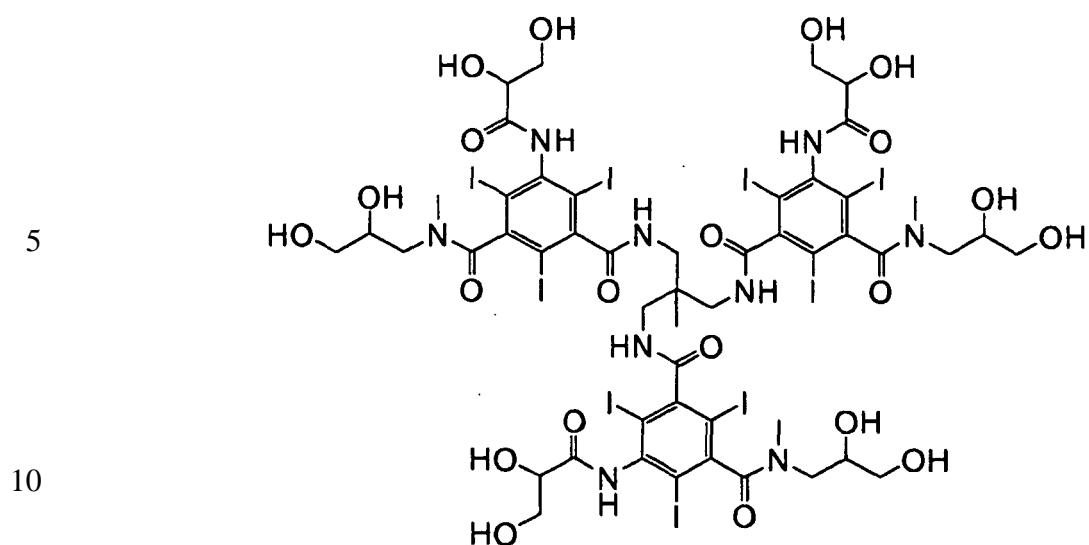


MS (ES+) m/2= 1.133,6 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 7

#### N,N',N''-Tris-[(3(N-2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-(2,3,4-dihidroxi-butirilamino) fenil)carbamoilmetiletano

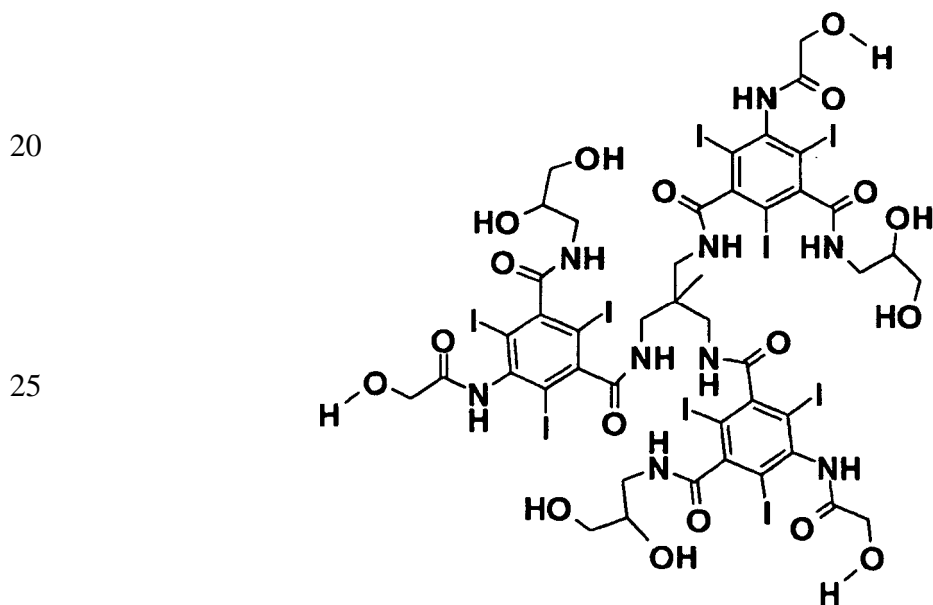
Este compuesto se preparó de manera similar al Ejemplo 5 anterior.



MS (ES+)  $m/2 = 1.178,47 [M+H]^+$

### Ejemplo 8

15 **N,N',N''-Tris-[(3(N-2,3-dihydroxipropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-(1-hidroxil-acetamida)fenil) carbamoilmetil etano**



El material de partida y los demás materiales estaban comercialmente disponibles en Aldrich.

#### a) cloruro de 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftaloilo

Se calentó ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico (30 g, 0,054 mol), cloruro de tionilo (8,2 ml, 0,113 mol) y piridina (0,2 ml) en 1,2 dicloroetano (20 ml) a 70 °C. Se añadió una porción de cloruro de tionilo (15,2 ml, 0,21 mol) gota a gota durante 1½ a 2 h y se calentó la mezcla a

35

85°C durante 6 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se vertió en 300 g de hielo-agua. Se separó por filtración el precipitado amarillo formado, se aspiró seco y después se lavó con agua hasta que los lavados mostraron un pH de ca 5. Después se secó la torta de masa filtrante en una estufa de vacío a 50°C durante 3 h. Se obtuvo un polvo amarillo claro, 31 g (~ cuant.) como el producto deseado. RMN de <sup>13</sup>C (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 66; 78,4; 148,9; 149,2; 169 MS (ES-) encontrado 593,5 [M-H<sup>+</sup>], esperado 593,7 FT-IR (cm<sup>-1</sup>) 3.471, 3.372 (NH), 1.777 (C=O).

Bibliografía: Bioorganic Medicinal Chemistry, Vol.10, (2.002), 3.545-3.554

b) cloruro de 5-acetoxiacetamida 2, 4, 6, triyodo-isoftaloílo

10 A una suspensión parda de cloruro de 5-amino-2, 4, 6-triyodo-isoftaloílo (35 g, 0,06 mol) en THF (42 ml) se añadió cloruro de acetoxiacetilo (12,7 ml, 0,118 mol) a temperatura ambiente y bajo un flujo de nitrógeno. Se calentó la disolución durante la noche a reflujo. Se vertió heptano (84 ml) en la disolución y se calentó la mezcla de nuevo a reflujo durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se realizó aislamiento de un sólido pardo claro por filtración que se recristalizó usando THF/Heptano. Se secó el polvo blancuzco a alto vacío durante la noche dando 12 g (35%) del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 2,1 (s, 3H); 4,6 (s, 2H) TLC: 0,43 (EtOAc-Éter Pet (60:40)) MS (ES-) Encontrado 694,08 (M-H<sup>+</sup>) 93% de pureza por HPLC

c) N(3-alilcarbamoil-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenil)-1-acetoxiacetamida

20 En un matraz de fondo redondo de tres bocas seco, se trató una disolución de cloruro de 5-acetoxiacetamida-2, 4, 6,-triyodo-isoftaloílo (8,5 g, 12,2 mmol) en N,N-dimetilacetamida seca (100 ml) y trietilamina (2 ml, 12,2 mmol) con alilamina (1 ml, 13,6 mmol) a temperatura normal durante 16 horas bajo un flujo suave de nitrógeno.

25 Se retiró la trietilamina a alto vacío, se añadió agua para precipitar un sólido, que se recogió por filtración. Se purificó el sólido por cromatografía sobre columna en un gradiente 5-60% de acetato de etilo/hexano sobre sílice. Se recogieron las fracciones que eluyeron en acetato de etilo al 50%, se concentró dando un polvo blanco. Se obtuvieron 5,6 g (64%) del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 2,15 (s, 3H); 3,89 (s a, 1H); 4,70 (s, 2H); 5,15-5,4 (2H dd); 5,89 (m, 1H); 8,79-9,03 (1H, dd); 10,3 (s, 1H) MS (ES-) Encontrado 715 (M-H<sup>+</sup>) 96,5% de pureza por HPLC

d) N,N',N"-Tris[(3-alilcarbamoil-2,4,6-triyodo-1-acetoxiacetamida)fenil]carbamoilmetiletano

35 Se añadió a una disolución de 2-aminometil-2-metil-propano-1,3-diamina (45,2 mg, 0,4 mmol) enfriada a 0°C en dimetilaminoacetamida (0,5 ml) N(3-alilcarbamoil-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenil-1-acetoxiacetamida) (884 mg, 1,23 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,3 mmol)). Se permitió que la mezcla de reacción reaccionara bajo nitrógeno durante 48 horas. Se retiró la

trietilamina a alto vacío por debajo de 40°C, se añadieron 100 ml de agua y se aisló por filtración el precipitado resultante. Se purificó la mezcla bruta por HPLC preparativa: Columna Gemini C<sub>18</sub>, 150X 21,2, Caudal 21 ml/min, Disolventes: A Agua/ácido fórmico al 0,1%, B: acetonitrilo, Detección 254 nm, Gradiente 5-95% en 12 minutos de disolvente B. Se recogieron las fracciones deseadas tr=7,4 minutos y se liofilizó durante la noche dando 267 mg como sólido blanco (32%) del compuesto del título. MS (ES+) m/z= 2.179 [M+23]<sup>+</sup>; 2.157 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO<sub>d6</sub>): 10,2 (d, 3H, 8,7-8,8 (3H, d); 5,9 (3, m); 5,4 (3, dd); 5,1 (3, dd); 4,6 (6, m); 3,8 (6, s); 2,1 (9, s); 1,2 (3, s).

10 e) N,N',N''-Tris-[(3(N-2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-1-acetoxiacetamida)fenil]carbamoilmetiletano

Se disolvió N,N',N''-tris[(3-alilcarbamoil-2,4,6-triyodo-1-acetoxiacetamida)fenil]carbamoilmetil etano (250 ml, 0,116 mmol) en una mezcla de acetona/agua (9/1). Se añadieron 0,23 ml a una disolución de catalizador de osmio (1 g de OsO<sub>4</sub>, 100 ml de t-BuOH 100 ml y 10 gotas de t-BuOOH) seguido por adición de óxido de N-metilmorfolina (54 mg). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura normal. Después de enfriar rápidamente la reacción con una disolución de 10 ml de hidrogenosulfito de sodio (15 %) se evaporó la mezcla a sequedad. Se purificó el bruto por HPLC semipreparativa, columna C<sub>18</sub> Gemini 21,2 x 150 mm, Detección 254 nm, Caudal 21 ml/min, Disolvente A: ácido fórmico al 0,1%/Agua, Disolvente B: Acetonitrilo, Gradiente de 0-95% durante 12 minutos de disolvente B, se aislaron Fracciones a tr= 5,5 minutos como el producto deseado. Se obtuvieron 75 mg como polvo blanco (28,6%) del compuesto del título. MS (ES+) m/z=2.259 [M+H]<sup>+</sup>, 2.241 [M-18]<sup>+</sup> y 2.281 [M+Na]<sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O): 1,27 (s, 3H); 2,2 (s, 9H); 3,3-7 (m, 22); 4 (m, 3); 4,7 (s, 2H) 98% de pureza por HPLC

25 f) N,N',N''-Tris-[(3(N-2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-1-hidroxi-acetamida)fenil]carbamoilmetiletano

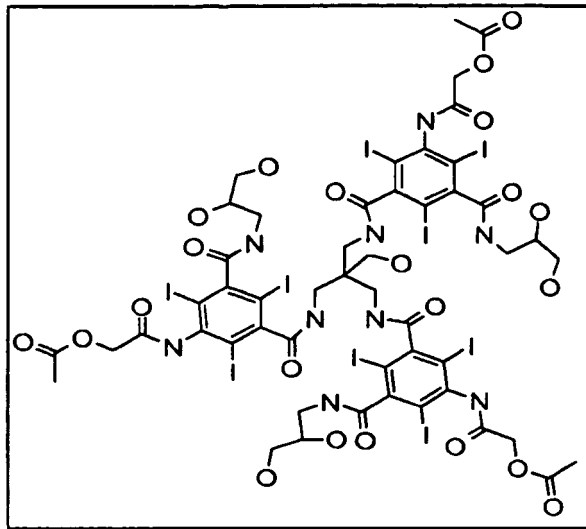
Se disolvió N,N',N''-tris[(3(N-2,3,dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-1-acetoxiacetamida)fenil]carbamoilmetiletano (10 mg, 0,004 mmol) en metanol (1,7 ml). Se añadió trietilamina (0,05 ml) gota a gota a la disolución clara y se permitió que la mezcla reaccionara durante la noche (18 h). Se tomó una pequeña alícuota de la reacción, se concentró a vacío y velocidad y se analizó por HPLC. La reacción no fue completa. Se calentó la mezcla hasta 40°C durante dos horas hasta que el análisis HPLC confirmó la terminación de la reacción. Se concentró la mezcla a vacío y velocidad dando 90 mg del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O): 1,27 (s, 3H); 3,3-7 (m, 22); 4 (m, 3); 4,7 (s, 2H) MS (ES+) m/z= 2.133,6 [M+H]<sup>+</sup>; 2.115,6 [M-18]<sup>+</sup>; 2.155,7 [M+Na]<sup>+</sup> 97% de pureza por HPLC

35 Siguiendo los procedimientos anteriores, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 9 a 21:

**Ejemplo 9**

5

10

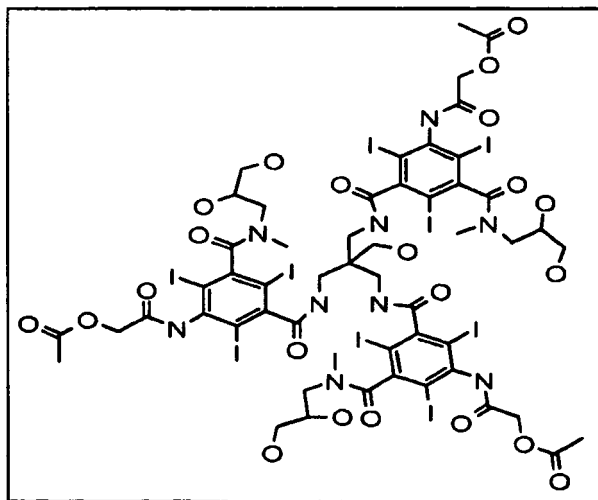


15 MS (ES+) encontrado 1.136,88 [M/2 + H+]

**Ejemplo 10**

20

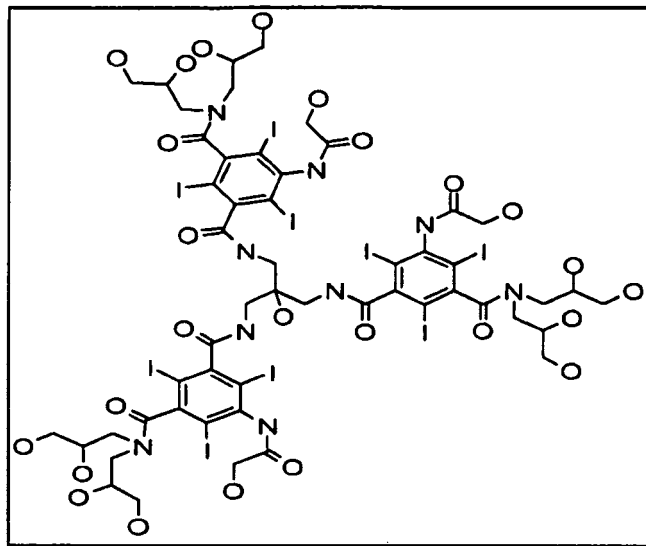
25



30 **Ejemplo 11**

35

5

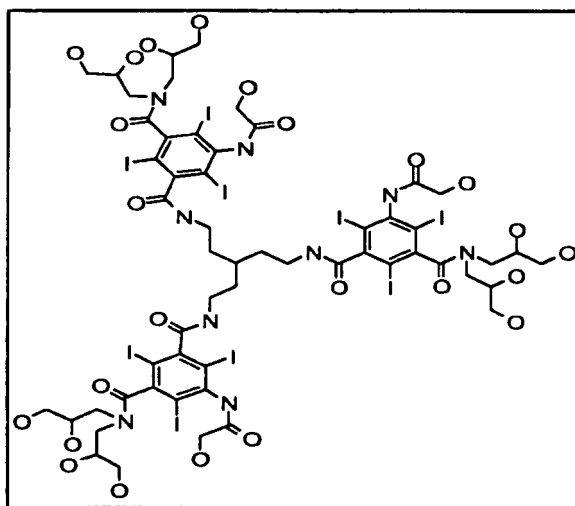


10

MS (ES+) encontrado 1.179,36 [M/2 + H+]

**Ejemplo 12**

15



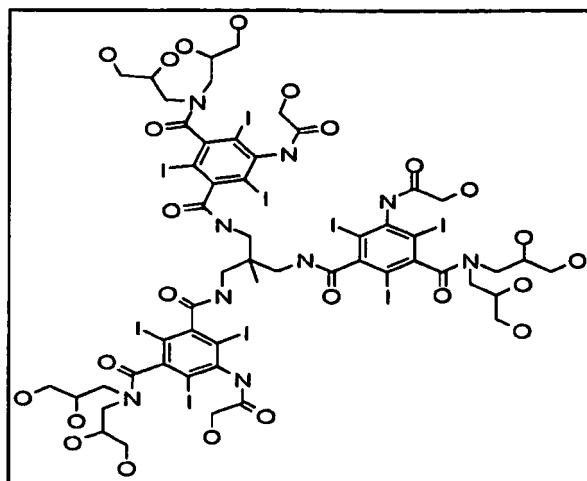
20

25

MS (ES+) encontrado 1.192,38 [M/2 + H+]

**Ejemplo 13**

30

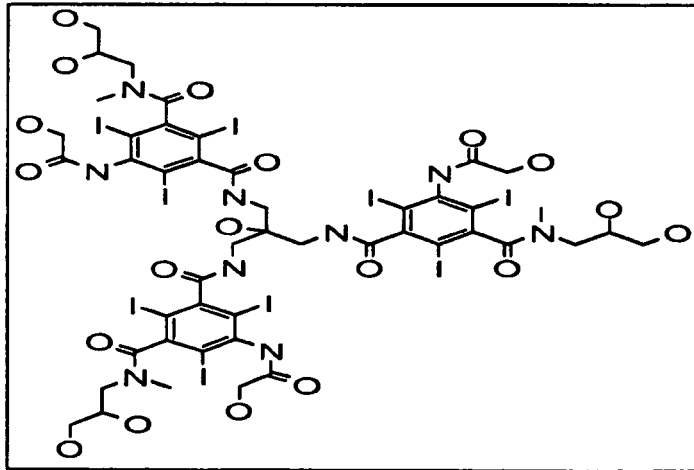


35

MS (ES+) encontrado 1.178,57 [M/2 + H+]

**Ejemplo 14**

5



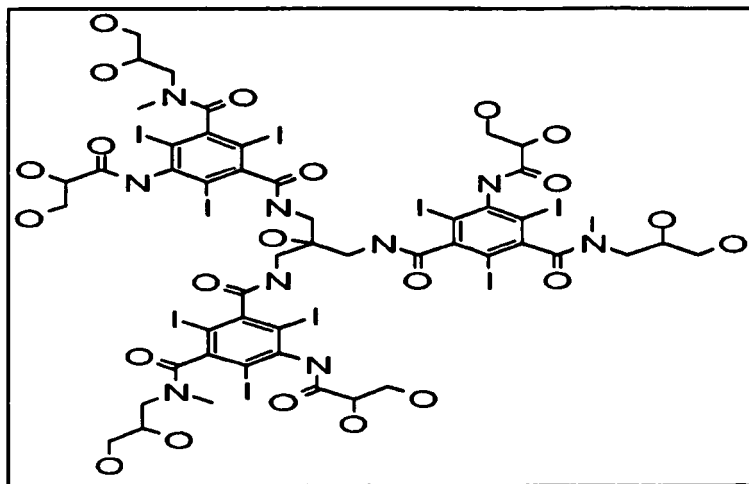
10

15

MS (ES+) encontrado 1.089,44 [M/2 + H+]

**Ejemplo 15**

20



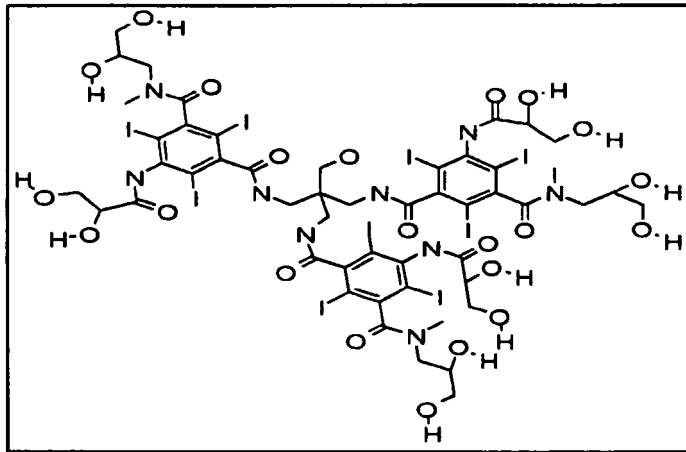
25

30 MS (ES+) encontrado 1.134,36 [M/2 + H+]

**Ejemplo 16**

35

5

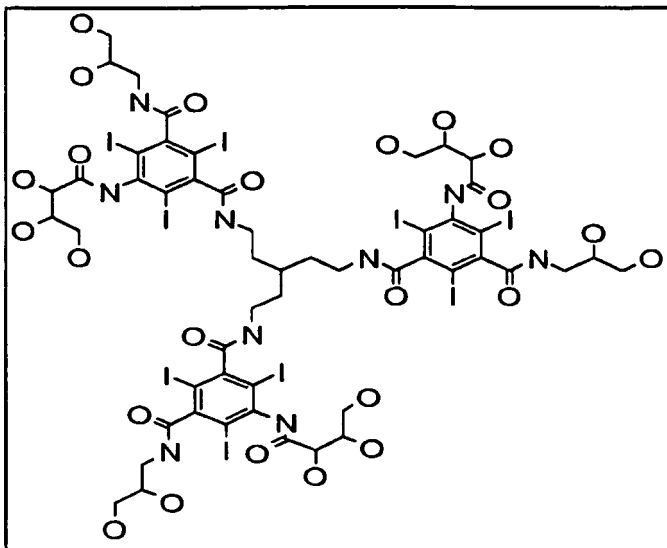


10

MS (ES+) encontrado 1.102,42 [M/2 + H<sup>+</sup>]

**Ejemplo 17**

15



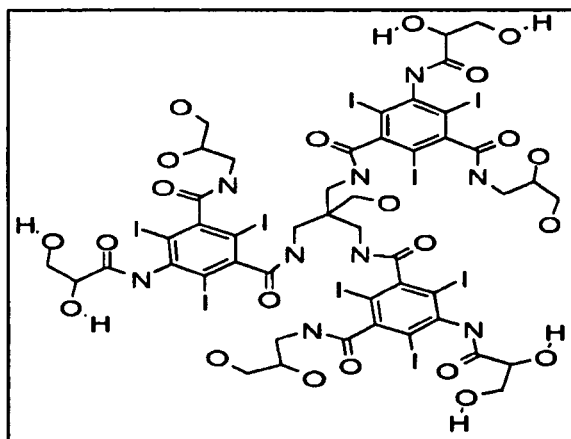
20

25

MS (ES+) encontrado 1.171,33 [M/2 + H<sup>+</sup>]

**Ejemplo 18**

30



35

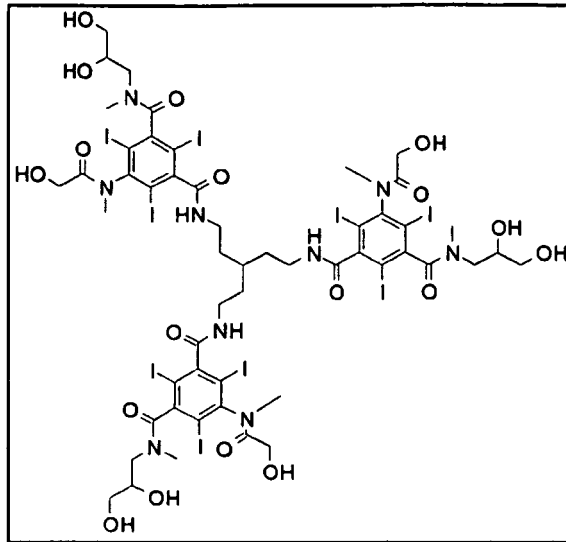
MS (ES+) encontrado 1.120,25 [M/2 + H+]

**Ejemplo 19**

5

10

15



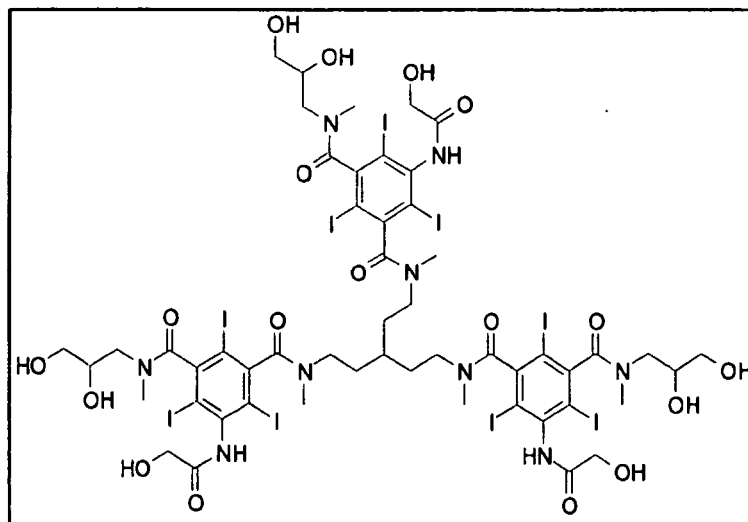
MS (ES+) encontrado 1.123,18 [M/2 + H+]

**Ejemplo 20**

20

25

30

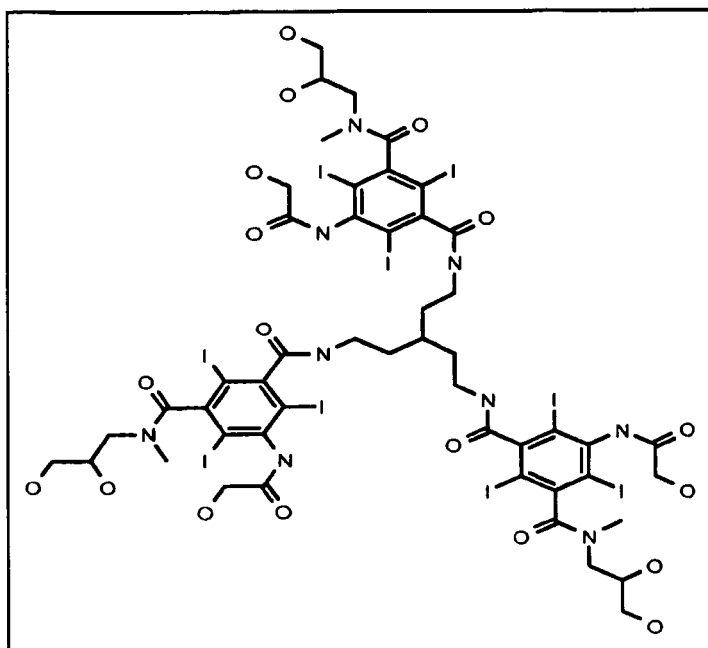


MS (ES+) encontrado 1.123,33 [M/2 + H+]

**Ejemplo 21**

5

10



15

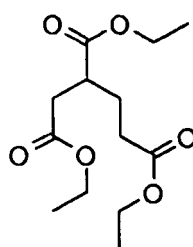
MS (ES+) encontrado 1.102,5 [M/2 + H<sup>+</sup>]

### Ejemplo 22

20 **N1,N6-Bis-[2-(N-(2,3-dihidroxi-propil)-5-(2-hidroxi-acetilamino)-2,4,6-triyodo-  
isofthalilamino)-hexil]-N4'-(2,3-dihidroxi-propil)-5-(2-hidroxi-acetilamino)-2,4,6-triyodo-  
isofthalamida**

a) éster dietílico del ácido 3-etoxicarbonilhexanodioico

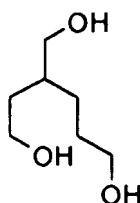
25



30 A una disolución etanólica de ácido 3-carboxihexanodioico (10 g) se añadieron unas gotas de ácido sulfúrico conc. Se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 24 horas. Después de tratamiento final acuoso y extracción en DCM la concentración de la capa orgánica seca produjo un aceite claro. Se encontró que esto era éster dietílico del ácido 3-etoxicarbonilhexanodioico por RMN con rendimiento cuantitativo.

35 b) 3-Hidroximetil-hexano-1,6-diol

5

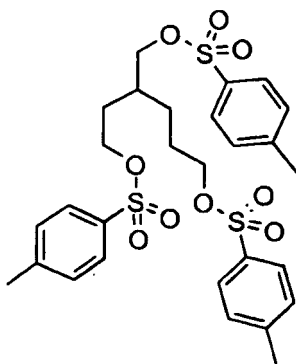


10 A una disolución de éster dietílico del ácido 3-etoxicarbonilhexanodioico (10 g, 0,036 mol) en terc-butanol (100 ml) se añadió borohidruro de sodio (6 g). Se calentó la mezcla a reflujo. Se añadió metanol (10 ml) en 3 alícuotas durante 30 minutos. Se calentó la disolución para hacerla hervir a reflujo durante unos 30 minutos más y se dejó enfriar. Se neutralizó la disolución con ácido clorhídrico 5 M con cuidado. Se filtró la disolución y se extrajo con etanol (2 x 50 ml). Se combinaron las disoluciones y se retiró el disolvente a presión reducida. Se extrajo el residuo con etanol (60 ml), se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado como un líquido incoloro, claro. Esto se analizó por RMN en D<sub>2</sub>O y se encontró que era 3-hidroximetilhexano-1,6-diol con un rendimiento de 4,5 g (85%).

15

c) Éster 6-tosiloxi-4-tosiloximetil-hexílico del ácido tolueno-4-sulfónico

20

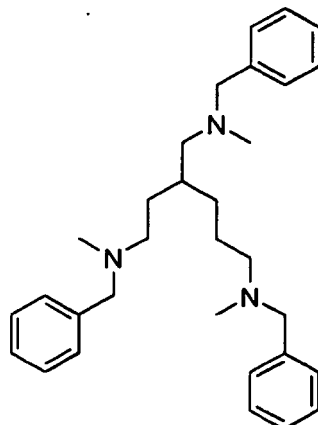


25

30 Se añadió a una disolución de 3-hidroximetilhexano-1,6-diol (4 g, 0,027 mol) en piridina (80 ml) agitada en un baño de hielo cloruro de para-toluenosufonilo (16,9 g, 0,09 mol) en una porción. Se permitió que se calentara la mezcla a temperatura normal. Después de 48 horas la reacción se procesó usando DCM (100 ml) que se lavó con HCl 1 N (2 x 100 ml). Se secó y se concentró la capa orgánica proporcionando un aceite pegajoso, muy viscoso que se analizó por RMN. Esto confirmó que se había formado el material deseado con un rendimiento de 60% (9,9 g). Se usó el material sin más purificación.

d) N1,N6-Dibencil-3-[(bencil-metil-amino)-metil]-N1,N6-dimetilhexano-1,6-diamina

5



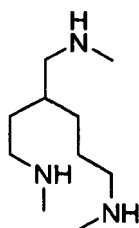
10

Se añadió a una disolución de éster 6-tosiloxi-4-tosiloximetil-hexílico de ácido tolueno-4-sulfónico (4,5 g, 0,0073 mol) en THF (20 ml), N-bencilmetilamina (8,8 g, 0,073 mol) en una porción. Se calentó la mezcla a reflujo. Después de 48 horas se enfrió y se filtró la reacción dejando un filtrado amarillo. Se concentró el filtrado y se adsorbió sobre gel de sílice. Se separó la mezcla sobre una columna de gel de sílice de 120 g eluyendo con metanol/DCM (2:98=>10:90). Esto proporcionó N1,N6-Dibencil-3-[(bencil-metil-amino)-metil]-N1,N6-dimetilhexano-1,6-diamina con un rendimiento de 53% (1,77 g). Se confirmó la estructura por RMN.

15

e) N1,N6-Dimetil-3-metilaminometilhexano-1,6-diamina

20



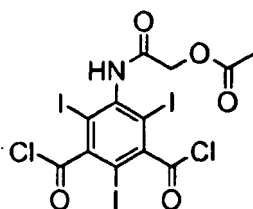
25

A una disolución metanólica de N1,N6-Dibencil-3-[(bencil-metil-amino)-metil]-N1,N6-dimetilhexano-1,6-diamina (1 g, 0,002 mol) se añadió 1 g de Pd/C. Se expuso la disolución a 200 kPa de hidrógeno y se dejó agitar durante 48 horas a temperatura normal. Se agitó la mezcla de reacción, se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida proporcionando un aceite viscoso. Se confirmó la estructura por RMN, rendimiento ~90%.

30

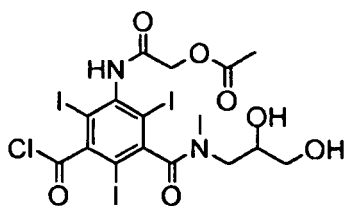
f) Éster (3,5-bis-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil)-metílico de ácido acético

35



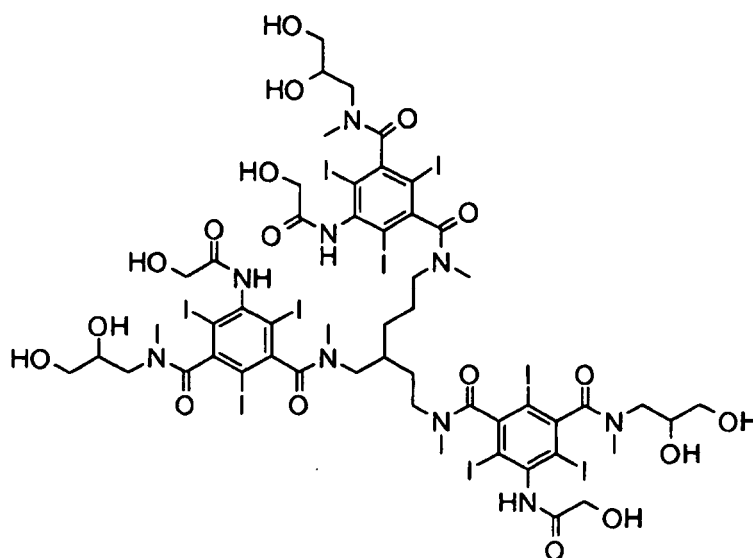
Se disolvió dicloruro de 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftaloilo en dimetilacetamida (DAMc) y se añadió lentamente con agitación eficaz una disolución de cloruro de acetoxiacetilo (2 eq) en DMAc. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y al día siguiente se vertió lentamente la mezcla en hielo-agua agitado. Se separó por filtración el precipitado y se secó dando el material deseado. Se confirmó la estructura por RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 10,43 (s a, 1 H); 4,71 (s, 2H); 2,11 (s, 3H);

g) Éster {3-clorocarbonil-5-[(2,3-dihidroxi-propil)-metil-carbamoil]-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil}-metílico de ácido acético



Se disolvió el bis-cloruro de ácido de la etapa previa en DMAc en un matraz seco bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (2 eq) a la disolución seguido inmediatamente por la adición de 3-metilamino-propano-1,2-diol (2 eq). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó el residuo por cromatografía usando gel de sílice dando el producto deseado. Se confirmó la estructura por RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 300 MHz) : 10,4 (s a, 1 H); 4,70 (s, 2H); 3,89-3,83 (m, 1H); 3,75-3,67 (m, 1H); 3,51-3,42 (m, 2H); 3,25-3,15 (m, 1H); 2,85 (s, 3H); 2,15 (s, 3H)

h) N1,N6-Bis-[2-(N-(2,3-dihidroxi-propil)-5-(2-hidroxi-acetilamino)-2,4,6-triyodo-isoftatilamino)-hexil]-N4'-(2,3-dihidroxi-propil)-5-(2-hidroxi-acetilamino)-2,4,6-triyodo-isoftalamida

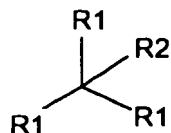


A una disolución de éster {3-clorocarbonil-5-[(2,3-dihidroxi-propil)-metilcarbamoil]-2,4,6-triyodo-fenilcarbamoil}-metílico de ácido acético en DMA se añadieron 0,3 equivalentes de N1,N6-dimetil-3-metilaminometilhexano-1,6-diamina y 0,3 equivalentes de trietilamina. Se agitó la reacción a temperatura normal hasta que no se produjo más reacción. Se extrajo la mezcla  
5 de reacción en acetato de etilo y se lavó con agua para retirar la DMA. Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró el líquido filtrado a vacío dando el compuesto deseado que se usa en la siguiente etapa sin purificación. Se disolvió el material bruto en la mínima cantidad de metanol y se trató con amoníaco acuoso. Se agitó la reacción a temperatura normal y se controló por CL-EM. Después de lo cual, se concentró la mezcla de reacción a  
10 sequedad, se disolvió en la mínima cantidad de agua, se filtró y se purificó por HPLC preparativa dando el producto final deseado. Se confirmó la estructura por CL-EM.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula (I)

5



Fórmula (I)

en la que:

- 10 cada  $R^1$  es independientemente el mismo o diferente e indica un resto  $-(CX_2)_n-R^3-R$ ;  
 $R^2$  indica un hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo  $C_1-C_4$  donde el grupo alquilo puede estar sustituido con hidroxilo o grupos amino e interrumpido por un átomo de oxígeno;  
 cada  $R^3$  es independientemente el mismo o diferente e indica un resto de fórmula  $-NR^5-CO-$  en la que  $R^5$  tiene el significado de  $R^2$ ;
- 15 X indica hidrógeno e hidroxilo;  
 n es un número entero de 1 a 4 y  
 cada R es independientemente el mismo o diferente e indica un grupo fenilo triyodado, sustituido además con dos grupos  $R^4$  de los que cada  $R^4$  es el mismo o diferente y se seleccionan de grupos de las fórmulas:
- 20  $-CONH-CH_2-CH_2-OH$   
 $-CONH-CH_2-CHOH-CH_2-OH$   
 $-CON(CH_3)CH_2-CHOH-CH_2OH$   
 $-CONH-CH-(CH_2-OH)_2$   
 $-CON-(CH_2-CH_2-OH)_2$
- 25  $-CONH_2$   
 $-CONHCH_3$   
 $-NHCOCH_2OH$   
 $-N(COCH_3)H$   
 $-N(COCH_3)$ -alquilo  $C_{1-3}$
- 30  $-N(COCH_3)$  - mono, bis o tris-hidroxialquilo  $C_{1-4}$   
 $-N(COCH_2OH)$  - hidrógeno, mono, bis o tris-hidroxialquilo  $C_{1-4}$   
 $-N(CO-CHOH-CH_2OH)$  - hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  mono, bis o trihidroxilado.  
 $-N(CO-CHOH-CHOH-CH_2OH)$  - hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  mono, bis o trihidroxilado.  
 $-N(COCH_2OH)_2$
- 35  $-CON(CH_2-CHOH-CH_2-OH) (CH_2-CH_2-OH)$

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

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

y sales o isómeros ópticamente activos de los mismos.

5 **2.** Compuesto según la reivindicación 1 en el que X indica un átomo de hidrógeno y en el que cada R<sup>5</sup> indica un átomo de hidrógeno.

**3.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que cada n es el mismo o diferente e indica los números enteros de 1, 2 ó 3.

**4.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R<sup>2</sup> indica hidrógeno o metilo.

10 **5.** Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en los que cada R<sup>4</sup> es igual.

**6.** Compuestos según las reivindicaciones precedentes que son:

N,N',N"-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-(2,3-dihidroxi-propil)aminocarbonil]-5-(2,3,4-trihidroxi-butirilamino)fenil}-carbamoiletilemetano;

15 N,N',N"-Tris-{2,4,6-triyodo-3[N-metil-N-(2,3-dihidroxi-propil)aminocarbonil]-5-(2,3-dihidroxi-butirilamino)fenil}-carbamoiletilemetano;

N,N',N"-Tris-[(3(N-metil-2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-(2,3-dihidroxi-propionilamino)fenil)carbamoilmetilemetano;

20 N,N',N"-Tris-[(3(N-2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-(2,3,4-trihidroxi-butirilamino)fenil) carbamoilmetilemetano y

N1,N6-Bis-[2-(N-(2,3-dihidroxi-propil)-5-(2-hidroxi-acetilamino)-2,4,6-triyodo-isoftalilaminoihexil]-N4'-(2,3-dihidroxi-propixi-propil)-5-(2-hidroxi-acetilamino)-2,4,6-triyodo-isoftalamida.

25 **7.** Una composición de diagnóstico de rayos X que comprende un compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones precedentes junto con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

**8.** N(3-alilcarbamoil-5-clorocarbonil-2,4,6-triyodo-fenil)-1-acetoxiacetamida.