(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 649 698**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **89 09592**

(51) Int Cl[5] : C 07 C 311/17; A 61 K 49/04.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 17 juillet 1989.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** BOPI « Brevets » n° 3 du 18 janvier 1991.

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

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

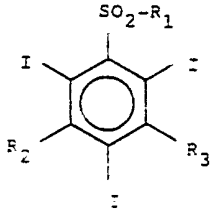
(72) **Inventeur(s) :** Christian Simonot ; Soizic Le Greneur ; Michel Guillemot ; Didier Doucet ; Dominique Meyer.

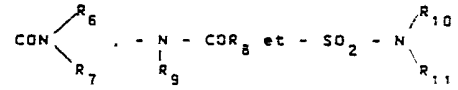
(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** Cabinet Lavoix.

(54) Nouveaux dérivés non ioniques polyiodés à structure arylsulfonamide et produit de contraste les contenant.

(57) L'invention a pour objet des composés de formule I



I dans laquelle R_1 représente un groupe et R_2 et R_3 identiques ou différents sont choisis parmi les groupes 

Ces composés sont utilisables comme produits de contraste.

D Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

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

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

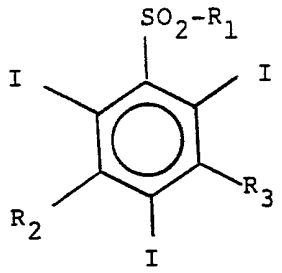
A cet effet, on a proposé des structures non-ioniques, c'est-à-dire des dérivés iodobenzéniques possédant des substituants non-ioniques.

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

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

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

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



dans laquelle R_1 représente un groupe

$-N\begin{matrix}R_4\\R_5\end{matrix}$ dans lequel R_4 et R_5 identiques ou différents sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6, hydroxyalkyle en C_1-C_6 et polyhydroxy alkyle en C_1-C_6; R_2 et R_3 identiques ou différents sont choisis parmi les groupes

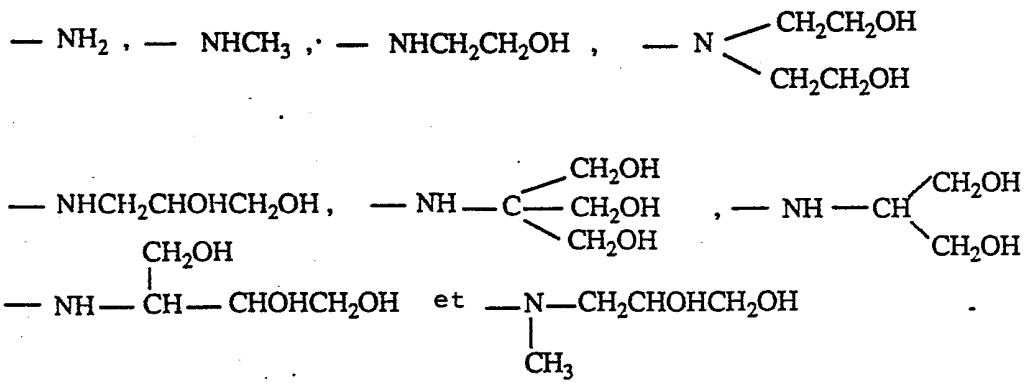
$-CON\begin{matrix}R_6\\R_7\end{matrix}$, $-N(R_9)-COR_8$ et $-SO_2-N\begin{matrix}R_{10}\\R_{11}\end{matrix}$ dans lesquels R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10} et R_{11} identiques ou différents sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6, hydroxy-alkyle en C_1-C_6, polyhydroxy-alkyle en C_1-C_6, alkoxy(C_1-C_5)-alkyle en C_1-C_6 et hydroxy-alkoxy(C_1-C_5)-alkyle en C_1-C_6; sous réserve que les composés de formule I contiennent au moins deux groupes hydroxy dans leur molécule.

Les groupes alkyle, hydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle peuvent avoir une structure linéaire, ramifiée ou cyclique.

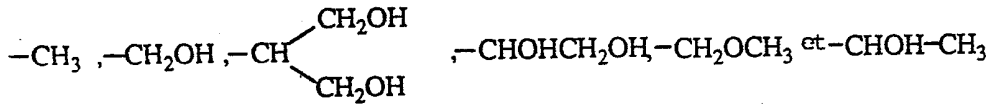
Les composés de formule I selon l'invention comprennent toutes les formes isomères dues soit à l'absence de rotation des liaisons due à l'encombrement stérique apporté par les atomes d'iode, soit à la présence d'atomes de carbone assymétriques sur les

chaînes latérales, présents sous forme racémique, ou dans une configuration R ou S optiquement active.

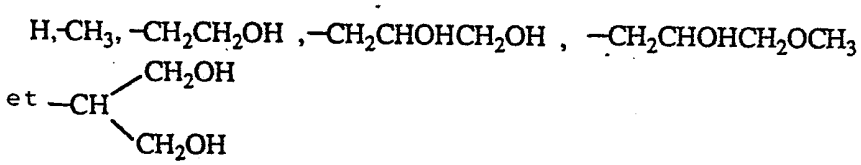
Les groupes préférés pour R_1 sont les suivants :



Les groupes préférés pour R_8 sont les suivants :



et les groupes préférés pour R_9 sont :



Les groupes de composés sont notamment ceux dans lesquels :

I - R_1 est tel que défini précédemment et R_2 et R_3 sont identiques et représentent un groupe de formule $-CO-N(R_6)(R_7)$, R_6 et R_7 étant tels que définis précédemment.

II - R_1 est tel que défini précédemment, R_2 représente le groupe $-N(R_9)-CO-R_8$ et R_3 représente le groupe $-SO_2-N(R_{10})(R_{11})$, R_8, R_9, R_{10} et R_{11} étant tels que définis précédemment.

III - R_1 est tel que défini précédemment et R_2 et R_3 sont identiques et représentent le groupe $-SO_2-N(R_6)(R_7)$, R_6 et R_7 étant tels que définis précédemment.

IV - R_1 est tel que défini précédemment, R_2 représente le groupe $-N(R_9)-COR_8$, et R_3 représente le groupe $-CON(R_6)(R_7)$, R_6, R_7, R_8 et R_9 étant tels que définis précédemment.

V - R_1 est tel que défini précédemment, R_2 représente le groupe $-SO_2-N(R_{10})(R_{11})$ et R_3 représente le groupe $-CO-N(R_6)(R_7)$, R_6, R_7, R_{10} et R_{11} étant tels que définis précédemment.

VI - R_1 est tel que défini précédemment et R_2 et R_3 sont identiques et représentent le groupe $-N-COR_8$, R_8 et R_9 étant tels que définis précédemment.
R_9

On préfère tout particulièrement le composé de formule I dans laquelle R_1 représente le groupe $-NH-CH_2-CHOH-CH_2OH$ et R_2 et R_3 sont identiques et représentent le groupe $-CO-NH-CH_2-CHOH-CH_2OH$ (triiodo-2,4,6 N-(dihydroxy-2,3 propyl)sulfonamoyl-5 bis-N',N"-(dihydroxy-2,3 propyl)-1,3 isophtalamide).

D'autres composés selon l'invention sont notamment les composés de formule I dans laquelle :

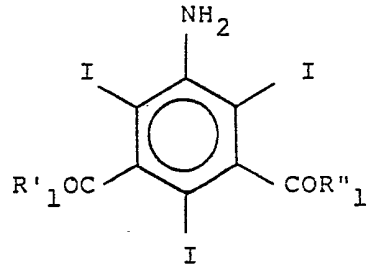
- R_1 représente le groupe $-NH-CH_2-CH_2OH$ et R_2 et R_3 sont identiques et représentent le groupe $-CO-NH-CH_2-CHOH-CH_2OH$ (triiodo-2,4,6 N-(hydroxy-2 éthyl) sulfonamoyl-5 bis-N',N"-(dihydroxy-2',3' propyl)-1,3 isophtalamide)
- R_1 représente le groupe $-NH-CH_2-CHOH-CH_2OH$ et R_2 et R_3 sont identiques et représentent le groupe $-SO_2-NH-CH_2-CHOH-CH_2OH$ (triiodo-2,4,6 tris N,N',N"-(dihydroxy-2,3 propyl) sulfonamoyl-1,3,5 benzène.
- R_1 représente le groupe $-NH-CH_2-CHOH-CH_2OH$, R_2 représente le groupe $-SO_2-NH-CH_2-CHOH-CH_2OH$, et R_3 représente le groupe $-CO-NH-CH_2-CHOH-CH_2OH$ (triiodo-2,4,6 bis N,N'-(dihydroxy-2,3 propyl) sulfonamoyl-1,3 N"(dihydroxy-2,3 propyl)-5 benzamide).
- R_1 représente le groupe $-NH-CH_2-CH_2OH$, R_2 représente le groupe $-CO-NH-CH_2-CH_2OH$ et R_3 représente le groupe $-N-CO-CH-(CH_2OH)_2$ (triiodo-2,4,6-/N-(dihydroxy-
$CH_2-CHOH-CH_2OH$
-2,3 propyl) N-di(hydroxyméthyl)-acétyl amino/-5 N'(hydroxy-2 éthyl)sulfonamoyl-3 N"-(hydroxy-2 éthyl) benzamide).
- R_1 représente un groupe $-NH-CH_2-CH_2OH$, R_2 représente

un groupe $-SO_2-NH-CH_2-CH_2OH$ et R_3 représente un groupe -N-CO-CH-$(CH_2OH)_2$(triiodo-2,4,6-[N-(dihydroxy-2,3 propyl) N-di(hydroxyméthyl)-acétyl amino]-5 bis N',N"-(hydroxy-2 éthyl) sulfonamoyl-1,3 benzène).

Les composés de formule I sont obtenus par un procédé consistant en réactions d'oxydation, d'acylation et/ou d'alkylation.

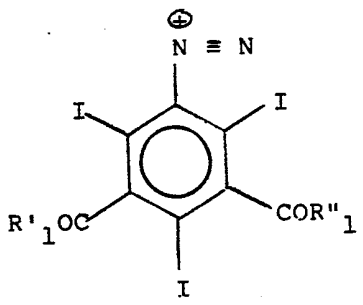
Les composés de formule I dans laquelle R_2 et R_3 représentent un groupe de formule $-CO-N\begin{matrix}R_6\\R_7\end{matrix}$, R_1, R_6 et R_7 étant tels que définis précédemment peuvent être obtenus par un procédé consistant

a_1) à faire réagir un composé de formule II

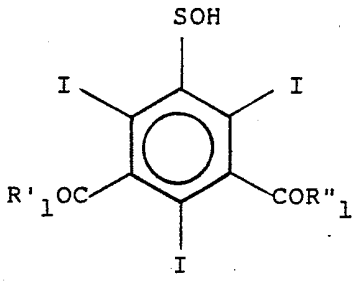


dans laquelle R'_1 et $R"_1$ sont choisis parmi les groupes -OH et $-N\begin{matrix}R_6\\R_7\end{matrix}$, R_6 et R_7 étant tels que définis précédemment avec les groupes hydroxy éventuellement protégés, avec $NaNO_2$ dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique ou sulfurique de manière à obtenir un composé de formule III

7

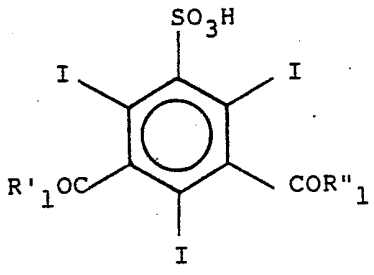


b_1) à faire réagir le composé de formule III avec Na_2S, S ou SO_2, CuCl dans un solvant tel que l'eau ou l'acide acétique de manière à obtenir un composé sulfénique de formule IV

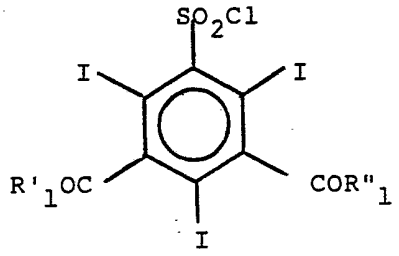


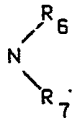
R'_1 et R''_1 étant tels que définis précédemment,

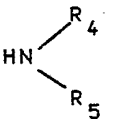
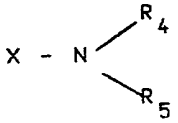
c_1) à oxyder le composé de formule IV avec un agent d'oxydation choisi parmi $KMnO_4$, les peracides tels que l'acide métachloroperbenzoïque ou l'acide peracétique, l'acide nitrique ou l'iode en présence de periodate sodium, de manière à obtenir un composé de formule V

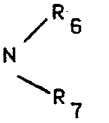


d_1) à faire réagir sur le composé de formule V un réactif de chloruration tel que PCl_5, $SOCl_2$, $POCl_3$, PCl_3, ClCOCOCl dans les solvants tels que toluène, chlorobenzène, DMF, dioxanne, DMAC de manière à obtenir un composé de formule VI

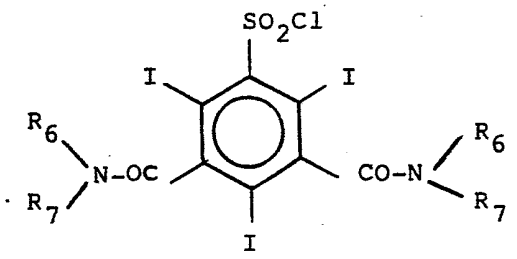


R'_1 et R''_1 représentant un groupe  ou un atome de chlore, R_6 et R_7 étant tels que définis précédemment avec les groupes hydroxy protégés sous forme d'acétals cycliques ou d'esters, et soit

e_1) à amidifier le composé de formule VI par un excès supérieur à 3 équivalents d'une amine de formule  , R_4 et R_5 étant tels que définis précédemment pour obtenir un composé de formule I dans laquelle R_1, R_2 et R_3 représentent un groupe  , X représentant CO ou une liaison simple,

f_1) soit à amidifier le composé de formule VI par 2 équivalents d'une amine de formule  .

R_6 et R_7 étant tels que définis précédemment de manière à obtenir un composé de formule VII



et amidifier le composé de formule VII par 1 équivalent d'une amine de formule $HN\begin{matrix}R_4\\R_5\end{matrix}$, R_4 et R_5 étant tels que définis précédemment de manière à obtenir un composé de formule I dissymétrique dans laquelle le groupe R_1 est différent du groupe $-N\begin{matrix}R_6\\R_7\end{matrix}$

g_1) et -soit à déprotéger les groupes hydroxy du groupe $N\begin{matrix}R_6\\R_7\end{matrix}$ et amidifier le composé de formule VI par 1 équivalent d'une amine de formule $HN\begin{matrix}R_4\\R_5\end{matrix}$, R_4 et R_5 étant tels que définis précédemment,

-soit à amidifier le composé de formule VI par 1 équivalent d'une amine de formule $HN\begin{matrix}R_4\\R_5\end{matrix}$

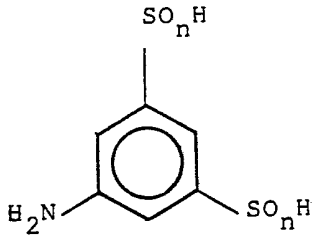
R_4 et R_5 étant tels que définis précédemment, et à

déprotéger les groupes hydroxy du groupe $N\begin{matrix}R_6\\R_7\end{matrix}$

de manière à obtenir également un composé de formule I dissymétrique dans laquelle le groupe R_1 est différent du groupe $-N\begin{matrix}R_6\\R_7\end{matrix}$.

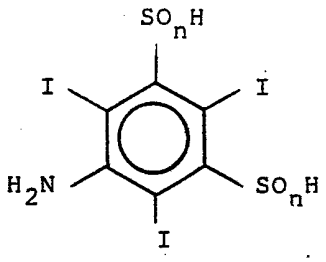
Les composés de formule I dans laquelle R_2 représente le groupe $-\underset{\underset{R_9}{|}}{N}-CO-R_8$ et R_3 représente le groupe $-SO_2-N\begin{matrix}R_{10}\\R_{11}\end{matrix}$. et R_1, R_8, R_9, R_{10} et R_{11} étant tels que définis précédemment peuvent être obtenus par un procédé consistant

a_2) à ioder un composé de formule VIII



, n étant égal à 0,2 ou 3

dans des conditions classiques, notamment en présence de KI/éthylamine à des températures comprises entre 0°C et 100°C ou ICl ou $KICl_2$ de manière à obtenir le composé triiodé de formule IX



b_2) éventuellement à oxyder le composé de formule IX comme décrit précédemment à l'étape c_1),

c_2) à faire réagir sur le composé ainsi obtenu un réactif de chloruration comme décrit précédemment à l'étape d_1) de manière à obtenir un composé bis-chlorosulfonyle,

d_2) à amidifier le composé obtenu en c_2) au moyen d'une amine de formule $HN\begin{matrix}R_4\\R_5\end{matrix}$, R_4 et R_5 étant tels que définis précédemment avec les groupes hydroxy protégés ou non,

f_2) à acyler le composé obtenu par R_8-CO-Cl, R_8 étant tel que défini précédemment avec les groupes hydroxy protégés, et soit

g_2) éventuellement à alkyler l'amide ainsi obtenu en présence d'une base par un réactif alkylant de formule Z-R_9, Z étant un groupe labile choisi parmi le chlore, le brome et l'iode et R_1 étant tel que défini précédemment, et à déprotéger le groupe R_8 et éventuellement les groupes R_4 et R_5.

h_2) soit à déprotéger le groupe R_8 et éventuellement les groupes R_4 et R_5 et à alkyler l'amide obtenu en présence d'une base par un réactif alkylant de formule Z-R_9, Z étant un groupe labile choisi parmi le chlore, le brome et l'iode et R_1 étant tel que

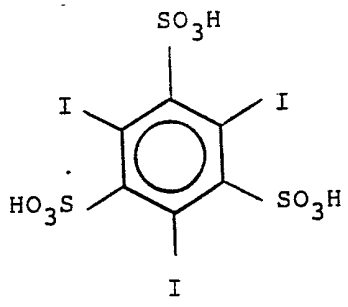
défini précédemment.

Les composés de formule I dans laquelle R_2 et R_3 représentent le groupe $-SO_2-N\begin{matrix}R_6\\R_7\end{matrix}$, R_1, R_6 et R_7 étant tels que définis précédemment peuvent être obtenus par un procédé consistant

a_3) à faire réagir le composé de formule IX tel que défini précédemment avec $NaNO_2$ comme décrit à l'étape a_1),

b_3) à faire réagir le composé ainsi obtenu avec Na_2S,S ou $SO_2,CuCl$ dans un solvant tel que l'eau ou l'acide acétique de manière à obtenir le composé sulfénique correspondant,

c_3) à oxyder le composé ainsi obtenu comme décrit à l'étape c_1) de manière à obtenir un composé de formule X



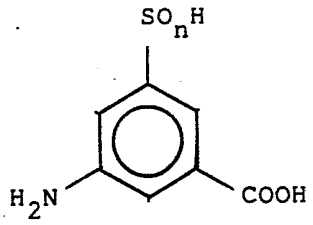
d_3) à faire réagir sur le composé ainsi obtenu un réactif de chloruration comme décrit à l'étape d_1), et

e_3) à amidifier le composé obtenu à l'étape d_3) comme décrit à l'étape e_1).

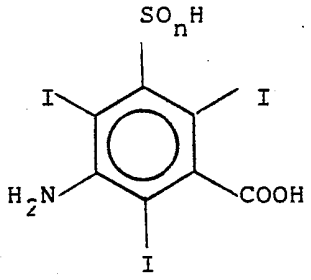
Les composés de formule I dans laquelle R_2 et R_3 représentent respectivement les groupes $-N-COR_8$ R_9

et - CON$\begin{matrix} R_6 \\ \diagup \\ \diagdown \\ R_7 \end{matrix}$, R_1, R_6, R_7, R_8 et R_9 étant tels que définis précédemment peuvent être obtenus par un procédé consistant

a_4) à ioder un composé de formule XI



dans laquelle n est égal à 0,2 ou 3 comme décrit à l'étape a_2) pour obtenir un composé triiodé de formule XII



n étant tel que défini précédemment,

b_4) éventuellement à oxyder le composé obtenu comme décrit précédemment à l'étape c_1) de manière à obtenir un composé de formule XII dans laquelle n est égal à 3,

c_4) à faire réagir sur le composé obtenu à l'étape b_4) un réactif de chloruration comme décrit à l'étape d_1), et

d_4) à amidifier le composé ainsi obtenu

comme décrit à l'étape e_1),

e_4) à acyler le composé ainsi obtenu par R_8-CO-Cl, R_8 étant tel que défini précédemment avec les groupes hydroxy protégés, comme décrit à l'étape f_2), et

f_4) soit éventuellement à alkyler l'amide ainsi obtenu par un réactif alkylant de formule Z-R_9, comme décrit à l'étape g_2) et déprotéger le groupe R_8,

g_4) soit à déprotéger le groupe R_8 et alkyler l'amide obtenu par un réactif alkylant de formule Z-R_9, comme décrit à l'étape g_2).

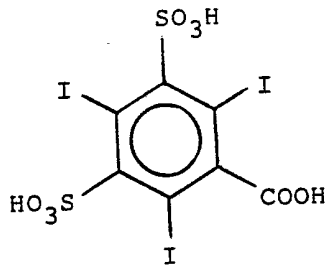
Les composés de formule I dans laquelle R_2 et R_3 représentent respectivement les groupes

$-SO_2-N\begin{matrix}R_{10}\\R_{11}\end{matrix}$ et $-CO-N\begin{matrix}R_6\\R_7\end{matrix}$, R_1, R_6, R_7, R_{10} et R_{11} étant tels que définis précédemment peuvent être obtenus par un procédé consistant :

a_5) à faire réagir un composé de formule XII dans laquelle n est égal à 3, obtenu précédemment à l'étape b_4) avec $NaNO_2$ comme décrit à l'étape a_1) de manière à obtenir le composé diazonium correspondant

b_5) à faire réagir le composé obtenu avec Na_2S, S ou SO_2, CuCl comme décrit à l'étape b_1) de manière à obtenir le composé sulfénique correspondant,

c_5) à oxyder le composé obtenu comme décrit à l'étape c_1) de manière à obtenir un composé de formule XIII

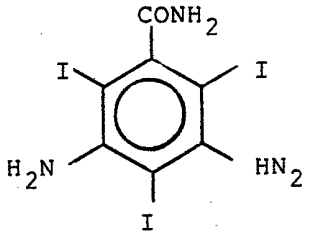


d_5) à faire réagir sur le composé de formule XIII un réactif de chloruration comme décrit à l'étape d_1) de manière à transformer les groupes $-SO_3H$ et -COOH respectivement en groupes $-SO_2Cl$ et -COCl, et

e_5) à amidifier le composé ainsi obtenu comme décrit à l'étape e_1).

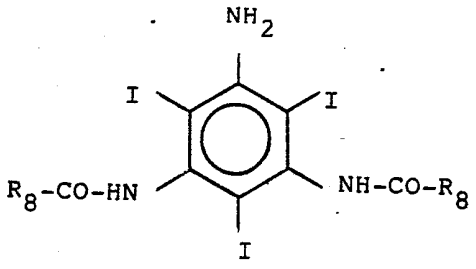
Les composés de formule I dans laquelle R_2 et R_3 représentent le groupe $-\underset{\underset{R_9}{|}}{N}-COR_8$, R_1, R_8 et R_9 étant tels que définis précédement peuvent être obtenus par un procédé consistant :

a_6) à faire réagir un composé diaminotriiodo benzamide de formule XIV



avec un réactif d'acylation de formule R_8-CO-Cl, R_8 étant tel que défini précédemment, avec les groupes hydroxy protégés, comme indiqué à l'étape f_2),

b_6) à obtenir le composé de formule XV



par réarrangement d'HOFFMANN en série iodée, selon la

méthode décrite dans FR 2 571 367

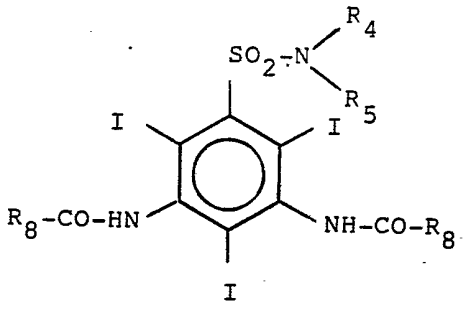
c_6) à faire réagir le composé obtenu avec $NaNO_2$ comme décrit à l'étape a_1),

d_6) à faire réagir le composé obtenu à l'étape précédente avec NaS, S ou SO_2, CuCl comme décrit à l'étape b_1),

e_6) à oxyder le composé obtenu à l'étape précédente de manière à transformer le groupe -SOH en $-SO_3H$ comme décrit à l'étape c_1),

f_6) à faire réagir sur le composé obtenu à l'étape précédente un réactif de chloruration comme décrit à l'étape d_1) de manière à obtenir le composé chlorosulfonyle correspondant,

g_6) soit à amidifier le composé obtenu à l'étape f_6) comme décrit à l'étape e_1) avec une amine de formule $HN(R_4)(R_5)$, R_4 et R_5 étant tels que définis précédemment, et déprotéger le groupe R_8 de manière à obtenir un composé de formule XVI



h_6) soit à déprotéger le groupe R_8 et amidifier le composé obtenu à l'étape f_6) comme décrit à à l'étape e_1) avec une amine de formule $HN(R_4)(R_5)$.

R_4 et R_5 étant tels que définis précédemment, de manière à obtenir un composé de formule XVI décrit précédemment,

i_6) et, éventuellement à alkyler le composé de formule XVI au moyen d'un composé de formule R_9-Z, Z étant un groupe labile choisi parmi le chlore, le brome et l'iode et R_9 étant tel que défini précédemment.

Les composés de formule II, VIII, XI, XII, XIV utilisés dans les procédés ci-dessus décrits sont des composés connus et décrits notamment dans J. Chem. Soc. 1933, p. 1373; par Madhavlal S. et Chinubhai T. (composé n° XI), Bd XIV, S. 1924 (composé n° VIII) et FR-2 571 367 (composés n° II et XIV).

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

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

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

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

Les solutions aqueuses des composés de formule I peuvent également contenir certains additifs comme :

- du chlorure de sodium à des concentrations comprises entre 0,1 et 10 mM/l
- de l'EDTA disodique à des concentrations comprises entre 0,1 et 2 mM/l
- du citrate de sodium à des concentrations

comprises entre 0,1 et 10 mM/l

- de l'héparine à des doses comprises entre 10 et 100 unités pour 100 ml de solution.

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

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

Composition	
Composé de l'exemple 1	77 g
Eau pour préparation injectable QSP	100 ml

EXEMPLE 1

Préparation du triiodo-2,4,6-N-(dihydroxy-2',3' propyl) sulfonamoyl-5 bis-N',N"-(dihydroxy-2',3' propyl)-1,3 isophtalamide.

1) Préparation de l'acide triiodo-2,4,6 sulféno-5 isophtalique

44 g (1,1 moles) de soude en pastilles sont ajoutés à une suspension de 448 g (0,8 mole) d'acide triiodo-2,4,6 amino-5 isophtalique dans 4000 ml d'eau. La solution obtenue ayant un pH d'environ 3,2 est refroidie à 5° C et 80 g (1,2 moles) de nitrite de sodium sont additionnés. Le pH est ensuite amené à 2,0 à l'aide d'acide sulfurique 18 N. La température est maintenue à 5°C pendant 3 h. Le pH de la suspension est ajusté à 6,0 par addition d'une solution de soude 10 N. La solution jaune orangée obtenue est versée sur

une solution de 416 g (1,76 moles) de sulfure de sodium et de 53,6 g (1,68 moles) de soufre dans 240 ml d'eau à 50°C. Le mélange réactionnel est maintenu à 50°C pendant une heure après la fin de l'addition, puis laissé à température ambiante. 3000 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés à la solution brune ainsi obtenue et le pH ajusté à 1,0. Après décantation, la solution est extraite deux fois par 1000 ml d'acétate d'éthyle. L'ensemble des phases organiques est séché sur sulfate de magnésium, et évaporé à sec. Le résidu est agité dans 1500 ml de dichlorométhane jusqu'à cristallisation, puis filtré. Le précipité est lavé de nouveau sous agitation avec 1000 ml de dichlorométhane. Après filtration et sèchage, 400 g de produit brut sont obtenus. L'agitation du produit brut avec 600 ml d'eau conduit à une solution qui est laissée à cristalliser lentement. Le solide est filtré, lavé avec un minimum d'eau. Après séchage, 252 g du produit attendu sont obtenus (Rendement : 53%).

Analyses:

CCM : éluant : toluène/méthyl-éthyl-cétone/acide formique : 60/25/25 Rf = 0,6

Acidité : Dosage en retour par H_2SO_4 0,1N, 99,5% de pureté pour trois acidités

IR : (pastille KBr) 1680, 1125 cm^{-1} (COOH)
1135 cm^{-1} (S = O de SOH)

RMN : ^{13}C DMSO d-6

(ppm)	attribution
92 – 104	C - I
146	C - COOH
150	C - SOH

20

169 C(=O) - OH

Spectre de masse : (I^+ : NH_4^+) m/z = 609 ($M + NH_4^+$)
pic de base 100% m/z = 592 (M^+)

2) Préparation de l'acide triiodo-2,4,6 sulfo-5 isophtalique

Une solution de 252 g (0,426 mole) d'acide triiodo-2,4,6 sulféno-5 isophtalique dans 1000 ml de dioxanne est refroidie à 10°C. 441 g (2,56 moles) d'acide métachloroperbenzoïque sont alors ajoutés par fractions en maintenant la température à 10°C pendant l'addition et encore deux heures après, à l'aide d'un bain d'eau glacée. Après retour et maintien à la température ambiante, le mélange réactionnel est laissé 16 heures à cette température pour que la cristallisation ait lieu. Le précipité est filtré, lavé deux fois par 500 ml d'éther éthylique puis séché à l'étuve. Les 210 g de produit obtenus sont repris par 2000 ml d'un mélange éthanol-eau 1/1 puis chauffés au reflux pendant 20 h. La solution est ensuite traitée au charbon actif pendant 1 heure au reflux puis filtrée et évaporée à sec. Le résidu est lavé avec 600 ml de toluène. Par sèchage à l'étuve sous vide, 173 g du composé du titre sont obtenus (Rendement : 59%).

Analyses :

CCM : éluant: toluène/méthyl-éthyl-cétone/acide formique : 60/25/25 Rf : 0,2

Acidité : Dosage en retour par H_2SO_4 0,1N

Pureté : 102,3% pour trois acidités.

IR: (pastille KBr) 1650, 1710 cm^{-1} COOH
1060, 1190, 1350 cm^{-1} SO_3H

RMN : ^1H (DMSO-d_6) = 10,3 ppm, protons échangeables dans D_2O

^{13}C (DMSO-d_6) (ppm) attribution

88,0 – 88,4	C - I
150,7	C - COOH
151,6	C - SO_3H
170,3	C(=O) - OH

Spectre de masse : F.A.B. mode négatif m/z : 623 (M-H)

3) Préparation du trichlorure de l'acide triiodo-2,4,6 sulfo-5 isophtalique :

150 g (0,22 mole) d'acide triiodo-2,4,6 sulfo-5 isophtalique sont ajoutés peu à peu à 440 g (2,11 moles) de pentachlorure de phosphore sous agitation. Le mélange est ensuite porté au reflux pendant 6 h. La solution est évaporée sous vide et le résidu obtenu repris par 2500 ml de dichlorométhane. La solution est versée sous agitation sur 1 kg de glace pilée. Après 15 minutes, le mélange est décanté; le phase organique est lavée par 500 ml d'eau puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation à sec, le résidu est repris par 200 ml de cyclohexane sous agitation puis filtré après une demi-heure. Le sèchage sous vide permet d'obtenir 103 g de poudre blanche du produit attendu (Rendement : 69%).

Analyses :

CCM : - éluant : toluène/méthyl-éthyl-cétone/acide formique : 60/25/25 Rf = 0,98

- éluant : toluène Rf = 0,9

IR : (Pastille KBr) 1760, 1730 cm^{-1} COCl

1380, 1170 cm^{-1} SO_2Cl

Dosage chlore organique : Théorie 15,19%

Trouvé 15,66%

Pureté = 97%

4) Préparation du triiodo-2,4,6, N-(dihydroxy-2',3' propyl) sulfonamoyl-5, bis-N',N"-(dihydroxy-2',3' propyl)-1,3 isophtalamide

102 g (0,150 mole) de trichlorure d'acide triiodo-2,4,6 sulfo-5 isophtalique sont additionnés à un mélange de 99,5 g (1,09 moles) d'amino-propane diol-2,3 dans 200 ml de diméthylacétamide en maintenant la température à 20°C à l'aide d'un bain de glace. La solution est agitée pendant 16 h à température ambiante puis additionnée de 50 ml d'eau. Le pH est amené à 7,0 à l'aide d'acide chlorhydrique 5N et le mélange est évaporé à sec. Le résidu huileux obtenu est lavé par 200 ml de dichlorométhane puis évaporé sous vide. Les 242 g de produit brut sont purifiés par HPLC préparative sur phase RP18 Merck par élution à l'eau (Détection UV : 254-280nm)

80 g du composé du titre sont obtenus

Rendement = 63%.

Analyses :

CCM : éluant : butanol/eau/acide acétique : 50/25/11 : Rf = 0,3

IR : Pastille KBr 3300 cm^{-1} -O-H

2920, 2860 cm^{-1} CH_2 et CH

1640 cm^{-1} CONH

1310 cm^{-1} SO_2NH

RMN : - ^1H DMSO-d_6

(ppm)	attribution
2,7 - 3,8	massif CH_2 et OH (protons non échangeables avec D_2O)
4,4 - 5	massif OH (protons échangeables avec D_2O)
8,5 et 8,25	triplets -NH (protons échangeables avec D_2O)

- ^{13}C DMSO-d_6

(ppm)	attribution
42,7	$\underline{C}H_2$-N
45,9	$\underline{C}H_2$-N
63,7	$\underline{C}H_2$-OH
64,1	$\underline{C}H_2$-OH
70,0	$\underline{C}$H-OH
97,0 et 92,7	$\underline{C}$-I
144,3	$\underline{C}$-SO_2
152	$\underline{C}$-C(=O)
170	C-N(=O)

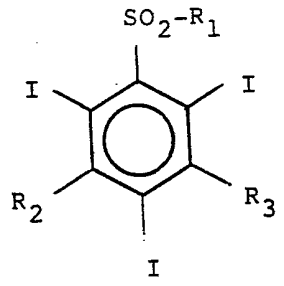
Spectre de masse : F.A.B. positif m/z : 844 (M + H)

Microanalyse :

	C	H	I	N	O	S
Calculé	24,21	2,87	45,16	4,98	18,98	3,80
Trouvé	24,07	2,90	44,02	4,89	18,98	3,74

REVENDICATIONS

1. Composés de formule I



dans laquelle R_1 représente un groupe $-N\begin{matrix}R_4\\R_5\end{matrix}$ dans lequel R_4 et R_5 identiques ou différents sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6, hydroxyalkyle en C_1-C_6 et polyhydroxy alkyle en C_1-C_6, R_2 et R_3 identiques ou différents sont choisis parmi les groupes $-CON\begin{matrix}R_6\\R_7\end{matrix}$, $-N(R_9)-COR_8$ et $-SO_2-N\begin{matrix}R_{10}\\R_{11}\end{matrix}$ dans lesquels R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10} et R_{11} identiques ou différents sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6, hydroxy-alkyle en C_1-C_6, polyhydroxy-alkyle en C_1-C_6, alkoxy (C_1-C_5)-alkyle en C_1-C_6 et hydroxy-alkoxy (C_1-C_5)-alkyle en C_1-C_6, sous réserve que les composés de formule I contiennent au moins deux groupes hydroxy dans leur molécule.

2. Composés de formule I selon la revendication 1, dans laquelle R_1 est tel que défini à la revendication 1 et R_2 et R_3 sont identiques et représentent un groupe de formule $-CO-N\begin{matrix}R_6\\R_7\end{matrix}$, R_6 et R_7 étant tels que définis à la revendication 1.

3. Composés de formule I selon la revendication 1, dans laquelle R_1 est tel que défini à la revendication 1, R_2 représente le groupe $-N(R_9)-CO-R_8$ et R_3 représente le groupe $-SO_2-N(R_{10})(R_{11})$, R_8, R_9, R_{10} et R_{11} étant tels que définis à la revendication 1.

4. Composés de formule I selon la revendication 1, dans laquelle R_1 est tel que défini à la revendication 1 et R_2 et R_3 sont identiques et représentent le groupe $-SO_2-N(R_6)(R_7)$, R_6 et R_7 étant tels que définis à la revendication 1.

5. Composés de formule I selon la revendication 1, dans laquelle R_1 est tel que défini à la revendication 1, R_2 représente le groupe $-N(R_9)-COR_8$, et R_3 représente le groupe $-CO-N(R_6)(R_7)$, R_6, R_7, R_{10} et R_{11} étant tels que définis à la revendication 1.

6. Composés de formule I selon la revendication 1, dans laquelle R_1 est tel que défini à la revendication 1, R_2 représente le groupe $-SO_2-N(R_{10})(R_{11})$ et R_3 représente le groupe $-CO-N(R_6)(R_7)$, R_6, R_7, R_{10} et R_{11} étant tels que définis à la revendication 1.

7. Composés de formule I selon la revendication 1, dans laquelle R_1 est tel que défini à la revendication 1, R_2 et R_3 représentent le groupe $-\underset{\underset{R_9}{|}}{N}-COR_8$, R_8 et R_9 étant tels que définis à la revendication 1.

8. Composé de formule I selon les revendications 1 ou 2 qui est le triiodo-2,4,6 N-(dihydroxy-2,3 propyl)sulfonamoyl-5 bis-N',N"-(dihydroxy-2,3 propyl)-1,3 isophtalamide.

9. Produit de contraste, caractérisé en ce qu'il contient au moins un composé selon l'une quelconque revendications 1 à 8.

10. Produit de contraste selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il constitué par une solution aqueuse du ou des composés.