



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94194372.0

[51]Int.Cl⁶

C07C229 / 16

[43]公开日 1996年11月27日

[22]申请日 94.11.26

[30]优先权

[32]93.12.3 [33]DE[31]P4341724.8

[86]国际申请 PCT / EP94 / 03919 94.11.26

[87]国际公布 WO95 / 15306 德 95.6.8

[85]进入国家阶段日期 96.6.3

[71]申请人 舍林股份公司

地址 联邦德国柏林

[72]发明人 W·克劳斯 F·K·梅尔

W-R·普雷斯 G·舒曼-吉姆皮里

M·鲍尔 H·施米特-威利克

P·马里斯基

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 樊卫民

A61K 49 / 00 C07C233 / 25

C07C237 / 12 C07C237 / 46

C07C235 / 46 C07C229 / 36

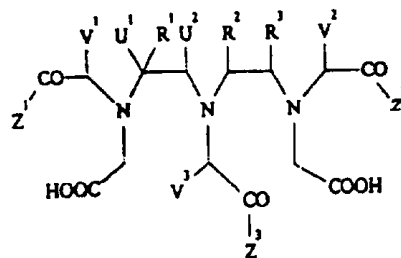
权利要求书 5 页 说明书 79 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 卤代芳基取代的金属络合物, 含这些络合物的药物制剂, 其在诊断中的应用及络合物和制剂的制备方法

[57]摘要

本发明涉及新的金属络合物, 它含有至少原子序数为 12, 13, 20—31, 39—42, 44—50 或 57—83 元素的离子和一个含卤素的形成络合物的式 I 配合体,

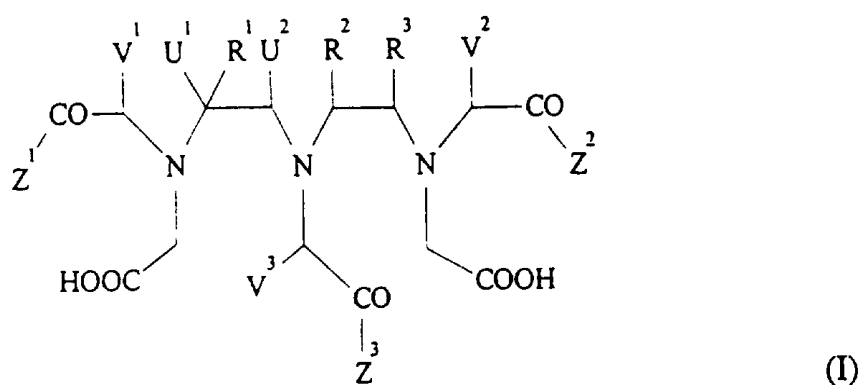
式中 R¹, R², R³, Z¹, Z², Z³, U¹, U², V¹, V² 或 V³ 具有不同含义, 含这些络合物的药物, 其在 NMR 诊断和 / 或 X-射线诊断特别是在肝脏的 X 射线诊断中的应用, 及制备络合物和药物的方法。



(I)

权 利 要 求 书

1. 金属络合物，该络合物含有至少一个原子序数为 12, 13, 20—31, 39—42, 44—50 或 57—83 元素的离子和一个含卤素的形成络合物的式 I 配体



式中

R^1 为氢原子，羧酸基，直链的或支链的 $C_1—C_{15}$ 烷基， $C_6—C_{15}$ —芳基或 $C_7—C_{15}$ 芳烷基，该基任选地被 1—5 个羟基和/或 1—2 个羧基取代和/或被 1—4 个氧原子间隔，或式中 R' 为通式 II 或 III 的基团，



式中

R^4, R^5 互相独立地为氢原子，直链或支链 $C_1—C_{15}$ —烷基， $C_6—C_{15}$ —芳基或 $C_7—C_{15}$ 芳烷基，该基团任选地含有 1—5 个羟基、

1—2个羧基和/或1—4个氧原子，或式中 R^4 、 R^5 与氮原子一起形成一个任选地含有一个氧原子、一个另外的酰化氮原子或磺酰基、任选地被1—3个羟基取代的5或6元环，

R^6 为氢原子，直链的或支链的 C_1 — C_{15} 烷基， C_6 — C_{15} 芳基或 C_7 — C_{15} 芳烷基，该基团任选地含有1—4个羟基、1—2个羧基和/或1—2个氧原子，或

式中 R^6 和 R^7 与氮原子和羧基一起形成一个任选地含有一个氧原子、一个另外的酰化的氮原子或一个磺酰基、任选地被1—3个羟基取代的5或6元环和

R^7 为氢原子，直链的或支链的 C_1 — C_{15} 烷基， C_6 — C_{15} 芳基或 C_7 — C_{15} 芳烷基，该基团任选地含有1至2个羟基或一个羧基，或式中 R^7 和 R^6 与氮原子和羧基一起形成一个任选地含有一个氧原子、一个另外的酰化的氮原子或一个磺酰基、任选地被1—3个羟基取代的5或6元环，

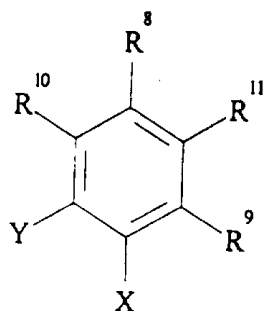
R^2 ， R^3 互相独立地为氢原子， C_1 — C_{15} 烷基， C_6 — C_{15} 芳基或 C_7 — C_{15} 芳烷基，该基团任选地被1—5个羟基取代和/或被1—4个氧原子间隔，或 R^2 与 R^3 共同形成三亚甲基或四亚甲基，或具有对 U^1 (U^2) 已说明的含义。

Z^1 ， Z^2 ， Z^3 互相独立地为羟基或 $-NR^{17}-U^{1'}$ 基团，

式中

R^{17} 为氢原子，甲基或甲氧基乙基和

U^1 ， $U^{1'}$ ， U^2 ， V^1 ， V^2 和 V^3 互相独立地为氢原子或通式 IV 的卤代芳基，



式中

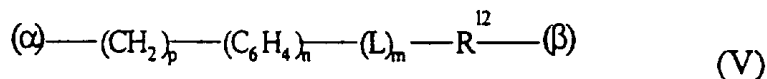
(IV)

R^8, R^9 互相独立地为 $-NR^6-CO-R^7$ 基和/或具有对 R^1 已说明的含义, 只是不包括 C_1-C_{15} 烷基, C_6-C_{15} 芳基或 C_7-C_{15} 芳烷基,

R^{10}, R^{11} 互相独立地为卤原子或氢原子,

X 为卤原子或通式 V 的桥链和

Y 为 R^9 或通式 V 的桥链



式中

m, n, p 互相独立地为 0 或 1,

L 为氧原子、硫原子、 C_1-C_4 亚烷基、 $>S=O$ 基、 $>SO_2$ 或 $>NR^4$, 其中, R^4 具有上文述及的含义, 和

R^{12} 为一个键, 羰基, 羧基, $-CO-NR^{18}-$, $-NR^{18}-CO-$, $-NH-CS-$, $-CS-NH-$ 基, 式中 R^{18} 为氢原子、直链的或支链的 C_1-C_{15} 烷基、 C_6-C_{15} 芳基或 C_7-C_{15} 芳烷基, 该基团任选地含有 1—4 个羟基、1—2 个羧基和/或 1—2 个氧原子,

或式中 R^{12} 为直链的或支链的 C_1-C_4 亚烷基, 该基团任选地含有羰基和/或氨基,

在此 (α) 位与二亚乙基三胺五乙酸主链连接并且 (β) 位与卤代芳族化合物相连接,

在此当 X 是卤素时, Y 为式 V 的桥链, 并且当 X 为式 V 的桥链时, Y 为 R^9 并且

$R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, U^1, U^2, V^1, V^2$ 或 V^3 基团中的至少一个基团为通式 IV 的基团或含有这个基团, 和任选地自由的、不是为所述元素金属离子需要的羧基是作为无机和/或有机碱的盐或氨基酸的盐存在的,

至少满足下列条件之一,

R^8 和/或 R^9 含有芳基, 和/或

在取代基 $R^2, R^3, U^1, U^2, V^1, V^2$ 或 V^3 中至少一个不为氢时, Z^1 和/或 Z^2 则为通式 IV 的基团, 和/或

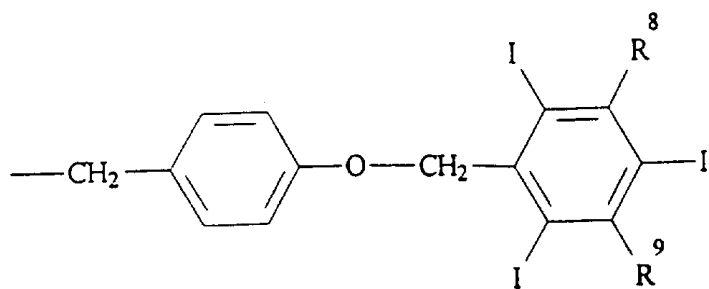
假如 Z^3 含有一完全取代的式 IV 芳族化合物, 则 Z^1 和/或 Z^2 则不含完全取代的式 IV 芳族化合物, 和/或

假如所有取代基 $R^2, R^3, U^1, U^2, V^1, V^2$ 或 V^3 为氢, 则在 R^8, R^9, R^{10} 或 R^{11} 中至少一个基团为氢原子和/或 R^8 和/或 R^9 为一个含有一不直接结合的羧酸的基团。

2. 按权利要求 1 的含卤素的金属络合物, 其特征是, Z^1, Z^2, Z^3 基为羟基。

3. 按权利要求 1 和 2 的含卤素的金属络合物, 其特征是, R^8, R^9, R^{10} 或 R^{11} 中的至少一个基团为一氢原子。

4. 按权利要求 1, 2 和 3 的含卤素的金属络合物, 其特征是, U^1 为式 VI 的基团



(VI)

5. 按权利要求 1—4 的含卤素的金属络合物, 该络合物含有钆离子作为金属离子。

6. 按权利要求 1—4 的含卤素的金属络合物, 含有碘作为卤原子。

7. 按权利要求 1 的化合物, 即 3, 6, 9—三氮杂—3, 6, 9—三—(羧甲基)—4-[4—(2, 4, 6—三碘苯氧基)—苄基]—十一烷二酸二钠盐的钆络合物。

8. 诊断剂, 含至少一种权利要求 1 的络合化合物, 必要时含有盖仑制剂中常用的添加剂。

9. 至少一种金属络合物在制备 NMR 诊断剂和 X—射线诊断剂中的应用。

10. 至少一种金属络合物在制备用于肝脏的 X—射线诊断剂中的应用。

11. 制备权利要求 1 至 6 的制剂的方法, 其特征是, 将在水中溶解的络合物盐与在盖仑制剂中常用的添加剂及稳定剂制成一种适于肠内或肠胃外给药的合适剂型, 以使络合物盐浓度为 1 至 1500mMol/l。

说 明 书

卤代芳基取代的金属络合物,含这
些络合物的药物制剂,其在诊断中的
应用及络合物和制剂的制备方法

本发明涉及在多个权利要求中标明特征的多个主题,意即新的卤代芳基—取代的金属络合物,含这些络合物的药物制剂,其在诊断中的应用及络合物和制剂的制备方法。

造影剂是在现代诊断中必不可缺的助剂,所以许多疾患若不用造影剂是无法诊断的。造影剂用于所有诊断领域,例如 X—射线诊断、放射诊断或超声诊断或磁共振 X 线体层照相术。

此外各优选方法的选择取决于诊断问题,但也决定于供医务人员选用的设备。因此特别是核自旋 X 线体层造影基于技术问题和与此相连的高费用开支还不如其他方法例如 X—射线诊断法那样广泛使用。

适宜的造影剂的选择变动也与各自提出的问题有关。因此用特定目的的造影剂的适用性最终而不是最少由其在生物体中的(聚积)分布情况决定。

尽管不仅在仪器设备技术而且也在造影剂方面已取得很大进步,但对所有提出的问题仍还没有满意的解决办法可供使用。

因此对不同的显影方法还没有对所有适应症都适合的造影剂,

特别是至今没有适合的 X—射线造影剂供肝脏诊断使用。

在 X—射线诊断中基本上早就能使用以三碘苯为基础的造影剂,因为这些化合物具有高 X—射线密度和很小的一般的局部毒性并且水溶性很好。

这种化合物例如已在欧洲专利说明书 EP0 105 725, EP 0 015 867 中描述过,但这些化合物表明在肝脏中显影不够浓集。

因为作为 X—射线造影剂需要的化合物,除了在各器官中浓集的情况外主要与在诊断辐射范围内的含在化合物中的元素质量衰减系数有关,因此除含碘化合物外高原子序数元素的金属络合物也应是适合的。这类化合物在 NMR—诊断领域内已广泛应用。在此通常涉及的金属络合物,例如在欧洲专利说明书 EP 0 071 564 中已有描述。

WO 93/16375 描述的金属络合物,是经酰胺键连接在碘取代的芳族化合物上。这些化合物对造影剂的只一种适应症不仅可进行 NMR 研究而且也可进行 X—射线研究。两种显影方法的结合在许多情况下对微分描绘和可靠地决定某一疾患是有利的。特别是这些化合物对血管造影是适合的。但这种化合物,如双重制备实施例显示,在肝脏内表明对 X—射线研究没有足够的聚积。

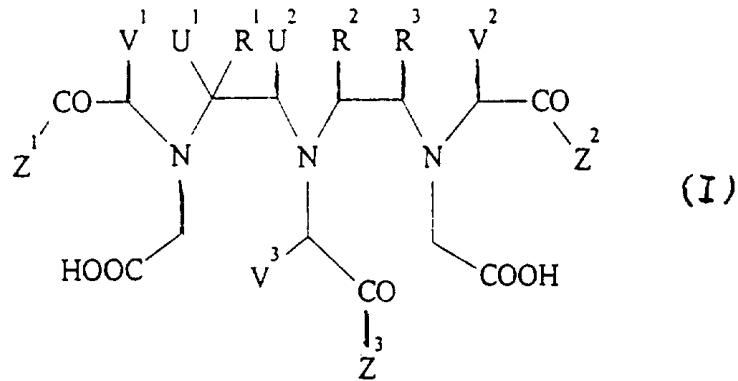
肝脏特定的 NMR—造影剂在欧洲专利 EP 0 405 704 中已有描述。这种造影剂由于在络合物中的金属含量原则上也应适宜 X—射线诊断。。双重试验实施例的工作表明在动物实验中即使高剂量给药(浓度:1M/l, 剂量 0.5mmol Gd/kg 静脉内)在 X—射线片上也没有足够的肝脏对比度。在 X—射线诊断中一种充分的成像效果只在一种剂量时才可达到,在该剂量时安全的边缘减少到不再合理的程

度。

因此本发明的任务是提供很好相容的并溶于水的造影剂，它特别适合肝脏的 X—射线诊断。

这个任通过本发明得到解决。

已发现金属络合物尤其适用于制取 NMR—诊断和/或 X—射线诊断、优选 X—射线诊断的造影剂，特别适合用于制备肝脏 X—射线诊断的造影剂，该络合物含有至少一个原子序数为 12, 13, 20—31, 39—42, 44—50 或 57—83 元素的离子和一个含卤素的形成络合物的式 I 配体



式中

R^1 为氢原子，羧酸基，直链的或支链的 $C_1—C_{15}$ 烷基， $C_6—C_{15}$ —芳基或 $C_7—C_{15}$ 芳烷基，该基团任选地被 1—5 个羟基和/或 1—2 个羧基取代和/或被 1—4 个氧原子间隔，或式中 R' 为通式 II 或 III 的一个基团，



式中

R^4, R^5 互相独立地为氢原子, 直链或支链 C_1-C_{15} -烷基, C_6-C_{15} -芳基或 C_7-C_{15} -芳烷基, 该基团任选地含有 1—5 个羟基, 1—2 个羧基和/或 1—4 个氧原子, 或式中 R^4, R^5 与氮原子结合在一起形成一个任选地含有一个氧原子、一个另外的酰化氮原子或磺酰基、任选地被 1—3 个羟基取代的 5 或 6 元环,

R^6 为氢原子, 直链的或支链的 C_1-C_{15} -烷基, C_6-C_{15} -芳基或 C_7-C_{15} -芳烷基, 该基团任选地含有 1—4 个羟基、1—2 个羧基和/或 1—2 个氧原子, 或

式中 R^6 和 R^7 与氮原子和羰基结合在一起形成一个任选地含有一个氧原子、一个另外的酰化的氮原子或一个磺酰基、任选地被 1—3 个羟基取代的 5 或 6 元环和

R^7 为氢原子, 直链的或支链的 C_1-C_{15} -烷基, C_6-C_{15} -芳基或 C_7-C_{15} -芳烷基, 该基团任选地含有 1 至 2 个羟基或一个羧基或

式中 R^7 和 R^6 与氮原子和羰基结合在一起形成一个任选地含有一个氧原子、一个另外的酰化的氮原子或一个磺酰基、任选地被 1—3 个羟基取代的 5 或 6 元环,

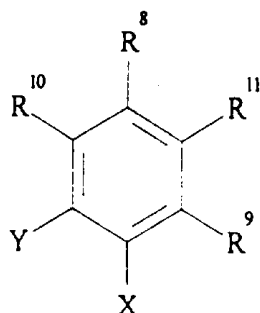
R^2, R^3 互相独立地为氢原子, C_1-C_{15} -烷基, C_6-C_{15} -芳基或 C_7-C_{15} -芳烷基, 该基团任选地被 1—5 个羟基取代和/或被 1—4 个氧原子间隔, 或共同形成三亚甲基或四亚甲基, 或具有对 $U^1(U^2)$ 所述相同的含义。

Z^1, Z^2, Z^3 互相独立地为羟基或 $-NR^{17}-U^{1'}$ 基团,

式中

R^{17} 为氢原子, 甲基或甲氧基乙基和 $U^1, U^{1'}, U^2, V^1, V^2$ 和 V^3 互

相独立地为氢原子或通式 IV 的卤化的芳基,



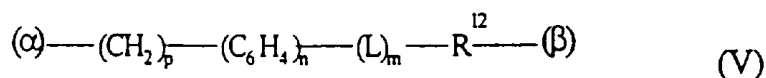
式中

R^8, R^9 互相独立地为 $-NR^6-CO-R_7$ 基和/或具有对 R^1 说明的含义, 其中不包括 C_1-C_{15} 烷基, C_6-C_{15} 芳基或 C_7-C_{15} 芳烷基,

R^{10}, R^{11} 互相独立地为卤素原子或氢原子,

X 为卤原子或通式 V 的桥链和

Y 为 R^9 或通式 V 的桥链



式中

m, n, p 互相独立地为 0 或 1,

L 为氧原子, 硫原子, C_1-C_4 亚烷基, $>S=O$ 基, $>SO_2$ 或 $>NR^4$, R^4 具有上文述及的含义和

R^{12} 为一个键, 羰基, 羧基, $-CO-NR^{18}-$, $-NR^{18}-CO-$, $-NH-CS-$ 或 $-CS-NH-$ 基, 式中 R^{18} 为氢原子, 直链的或支链的 C_1-C_{15} 烷基, C_6-C_{15} 芳基或 C_7-C_{15} 芳烷基, 该基团任选地含有 1—4 个羟基, 1—2 个羧基和/或 1—2 个氧原子,

或式中 R^{12} 为直链的或支链的 C_1-C_4 亚烷基, 该基团任选地含有羰基和/或氨基,

在此(α)位置与二亚乙基三胺五乙酸主链连接并且(β)位置与卤代芳族化合物相连接,

其中当 X 是卤素素时, Y 为式 V 的桥链, 并且 X 为式 V 的桥链时, Y 为 R^9 并且

在 $R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, U^1, U^2, V^1, V^2$ 或 V^3 基中至少一个基团为通式 IV 的基团或含有这个基团, 并且任选地自由的、不是为络合所述元素金属离子需要的羧基是作为无机和/或有机碱的盐或氨基酸的盐存在的,

并至少满足下列条件之一,

R^8 和/或 R^9 含有芳基, 和/或

在取代基 $R^2, R^3, U^1, U^2, V^1, V^2$ 或 V^3 中至少一个不为氢原子时, Z^1 和/或 Z^2 则为通式 IV 的基, 和/或

假如 Z^3 含有一完全取代的式 IV 芳族化合物, 则 Z^1 和/或 Z^2 不含完全取代的式 IV 芳族化合物, 和/或

假如所有取代基 $R^2, R^3, U^1, U^2, V^1, V^2$ 或 V^3 为氢, 则在 R^8, R^9, R^{10} 或 R^{11} 中至少一个基团为氢原子和/或 R^8 和/或 R^9 为一个基, 该基含有一不直接结合的羧酸。

本发明的络合物优选含有锰(II)离子, 铁(III)离子, 铁(II)离子, 镡(III)离子, 铈(III)离子, 钆(III)离子, 镨(III)离子, 铈(III)离子或铈(III)离子, 特别是钆(III)离子作为金属离子。

本发明的络合物含有(1个)氟原子、溴原子或碘原子作为卤素原子, 优选(1个)溴原子或碘原子, 但特别是(1个)碘原子。

优选式 IV 卤代芳族化合物是三碘化的芳族化合物, 意即如下的芳族化合物: 其中 X、 R^{10} 和 R^{11} 为碘并且其中 R^8 和 R^9 互相独立地

为氢原子, 为 $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-(\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{CO}-\text{NR}^4-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{NR}^6-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{NR}^4-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$
 $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{N}-(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$
 COOH , $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$
 OEt 或 $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 和其中 Y 为式 V 的桥链。

优选的式 V 桥链是, 情况为: 如果 U 基中的一个基团为卤代芳基, 则式 V 的桥链是:

$-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$, 如果 Z 基中的一个基团为卤代芳基, 则式 V 的桥链为

$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ 或 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-$ 和

如果 V 基中的一个基团为卤代芳基, 则式 V 的桥链为

$-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 。

其中特别优选的是其中 U^1 为通式 IV 基团的络合物, 意即这些

化合物：它们是在聚氨基羧酸的亚乙基桥中用卤代芳族化合物取代的并且其中 Z 为羟基。

R^1 基团为直链的或支链的烷基，如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基和叔丁基，但优选氢、 C_1-C_4 烷基和羟烷基例如羟甲基及烷氧烷基例如甲氧甲基。

R^2, R^3 基团与 R^1 所列基团相同，但优选氢原子。

对肝脏的 X—射线诊断特别优选离子络合物，其中在分子中存在的游离羧基作为游离酸或作为无机和/或有机碱的盐或氨基酸的盐存在(也就是说不需用羧基来平衡所述原子序数元素的金属离子的电荷)。

适宜的无机碱的阳离子是例如锂离子，钾离子，钙离子，镁离子，特别是钠离子。此外适宜的有机碱的阳离子是伯胺，仲胺或叔胺，例如乙醇胺，二乙醇胺，吗啉，葡糖胺，N, N—二甲基葡糖胺，特别是 N—甲基葡糖胺。适宜的氨基酸阳离子是例如赖氨酸离子，精氨酸离子和鸟氨酸离子。

制备本发明的络合物可用多种方法和方式实现。这些不同方法及为此所需的原料化合物对所属领域的技术人员来说原则上是已知的。所以这些化合物通常类似于已知的络合物或络合剂，可以通过活性卤代芳族化合物与活性络合剂在适宜的溶剂中反应制备出来。各最适宜合成途径的选择取决于在卤代芳族化合物和聚氨基多羧酸之间所需的接合点。依此络合物可分为三组。这样卤代芳族化合物可结合在聚氨基多羧的 1) 羧酸(乙酸)基的 α —碳原子上

II) 亚烷基—(亚乙基)桥上或

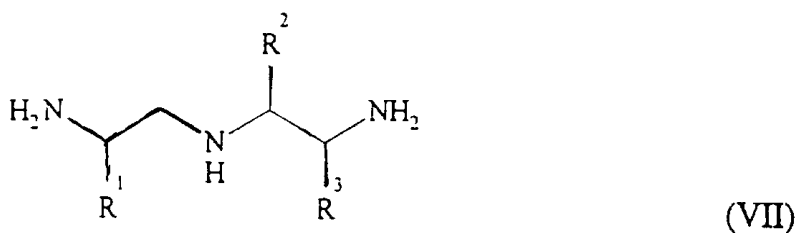
III) 羧酸基上。

第 1 组的络合剂或络合物可按照类似于 EP 0 230 893 中描述的方法制备出来。下面举例说明其他普遍可用的络合剂的合成可能性。

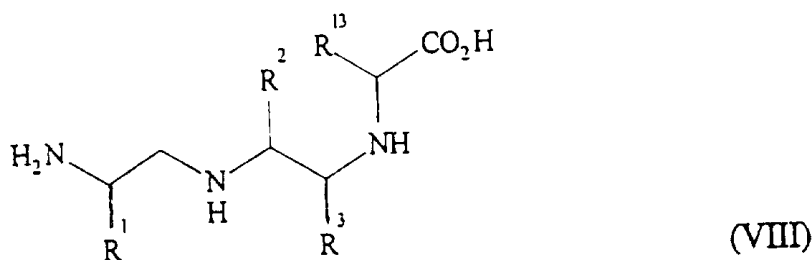
这样,可以通过通式 VI 的氯乙酸衍生物



式中 R^{13} 是通式 IV 的所需卤代的芳基或任选地为这个基团的尚未卤化的前体,与通式 VII 的聚胺反应



首先得到通式 VIII 的化合物,

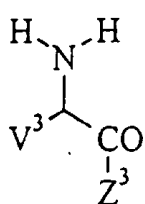


这些化合物接着以本领域已知的方法与卤代乙酸酯、优选与溴乙酸酯反应,然后—假如涉及所希望芳族化合物的前体—以本领域

已知的方法进行卤化并在必要时用本领域技术人员已知的方法裂解所存在的酯基或保护基。双取代在相应的化学计量法的情况下同样可得以实现。

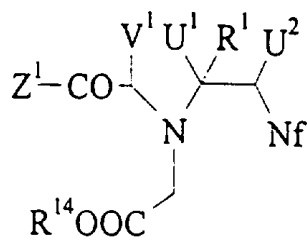
一种其他制备 α -C-取代的聚氨基多羧酸的方法是从酸保护的聚氨基羧酸(例如从二亚乙基三胺五乙酸的五甲基酯)出发的。其与所希望的芳族化合物的前体的锂盐进行反应。相应的锂盐是由苄基卤(例如 3-硝基苄基氯, 3,5-二硝基苄基氯, 3-苄基氧苄基氯)在四氢呋喃/己烷中通过与二异丙基氨基锂反应得到的。偶合之后芳族化合物转化为所希望的式 IV 的卤代芳族化合物, 例如通过任选地将存在的硝基还原成为氨基的方法, 氨基任选地用乙酰氯转化为酰胺; 苄氧基例如通过催化加氢可转化成羟基。同样以本领域已知的方法也可实现芳族化合物的碘化, 例如在盐酸介质中通过与一氯化碘溶液反应进行转化。在引入碘原子前使五酯的酸保护基在碱液中皂化。

一种其他选择的制备含碘的聚氨基多羧酸的方法是从通式 XXIII 的 α -氨基酸衍生物出发的,



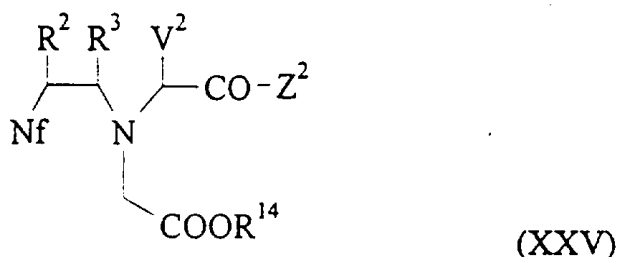
(XXIII)

其伯氨基必要时也可以以受保护的形式(例如作为一苄基胺)存在。这种氨基用式 XXIV 的烷基化剂



(XXIV)

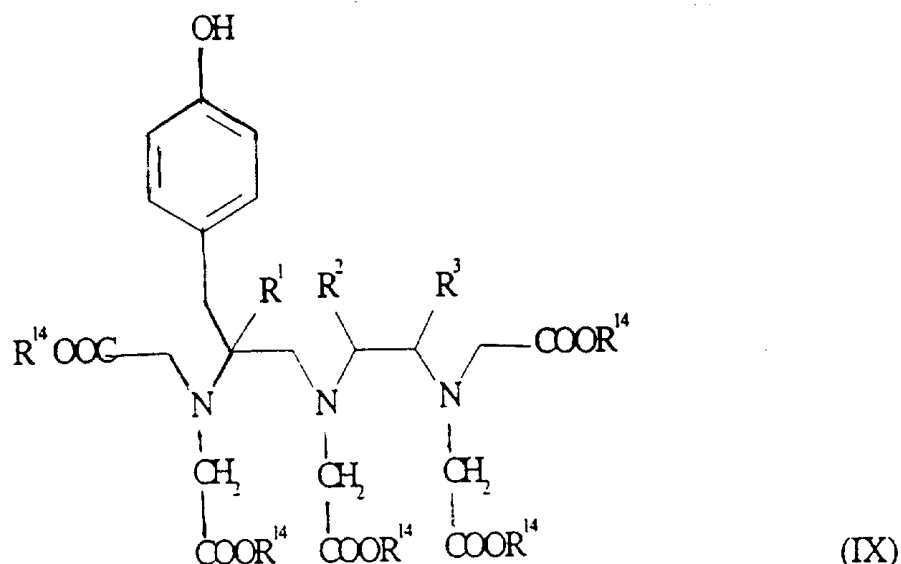
并接着—必要时存在的保护基裂解后—与式 XXV 的烷基化剂



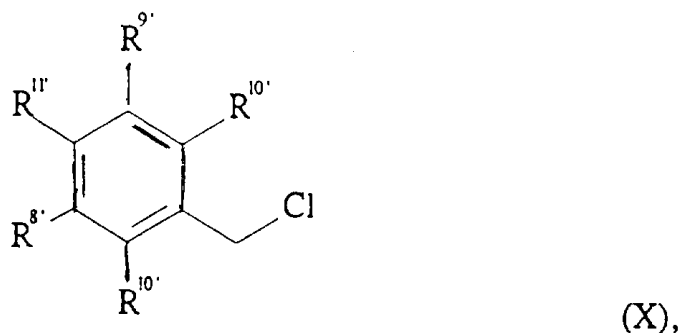
在氮原子上进行双烷基化, 其中 Nf 为离核剂例如氯化物, 溴化物, 碘化物, 甲磺酸盐或甲苯磺酸盐, 并且 R¹⁴ 为酸保护基例如低级烷基、芳基、芳烷基或三烷基甲硅烷基, 并且 R¹, R², R³, U¹, U², V¹, V², V³, Z¹, Z² 和 Z³ 具有以前所述的含义。

制备 α-C—取代的聚氨基多羧酸的合成例如是从苯氨基酸例如 3—氨基苯基丙氨酸出发的。首先使这种原料以本领域已知的方法卤化, 接着酸基以酯的形式被保护起来。这样得到的中间产物与二个当量的 N,N—双[(苯氧羰基)—甲基]—2—溴甲基胺反应。在裂解酸保护基前任选地使芳族化合物的取代基转化为所希望的基团。

制备第 II 组的络合剂可类似于在 EP 0 405 704 及 DE 432289 中汽述的方法进行。因此, 该方法例如由通式 IX 的已知化合物(DE 3710 730 和那里引用的文献)出发,



式中 R^{14} , R^1 , R^2 和 R^3 具有已说明的含义, 其中酚的 OH—基与式 X 的所需卤代芳族化合物(或其前体, 例如苄基卤)的活性物进行反应

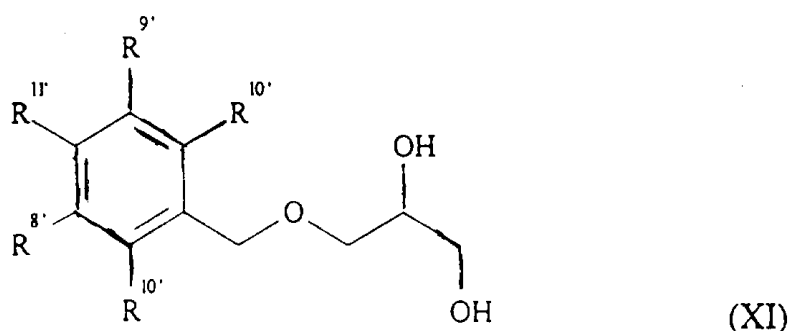


式中 $R^{8'}$, $R^{9'}$, $R^{10'}$ 和 $R^{11'}$ 为所希望的基团 R^8 , R^9 , R^{10} 和 R^{11} 或这些基团的前体。如果基团 $R^{8'}$, $R^{9'}$, $R^{10'}$ 和 $R^{11'}$ 为所希望基团的前体, 就能由那些前体基团制出这些基团来。酸保护基 R^{14} 用已知的方法[例如参见 E. Wunsch, Methoden der Org. Chemie [Methods of Org. Chemistry] (Houben Weyl), Bd. XV/I, 4 Aufl. 1974, S 315 ff], 例如通过水解、氢解或碱的皂化方法, 一般在芳族化合物被卤化之前裂解。对这个反应特别有利的叔丁基酯的裂解不仅可选择酸性的反应条件而且也可选择含水的碱性反应条件。

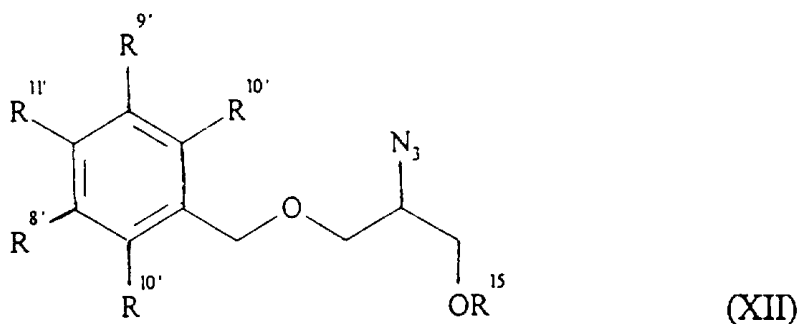
在通式 IX 的化合物中也可使芳基以本领域已知的方法例如用

一氯化碘进行碘化、必要时使酚的—OH基以本领域已知的方法用烷基卤化物/氢化钠醚化。在上述方法中实现酸保护基的裂解。

一种其他选择方法同样由式 X 的含卤素的氯化芳族化合物出发,这些氯化芳族化合物与部分受保护的甘油反应,首先转化成相应的式 XI 二羟基丙氧基化合物,

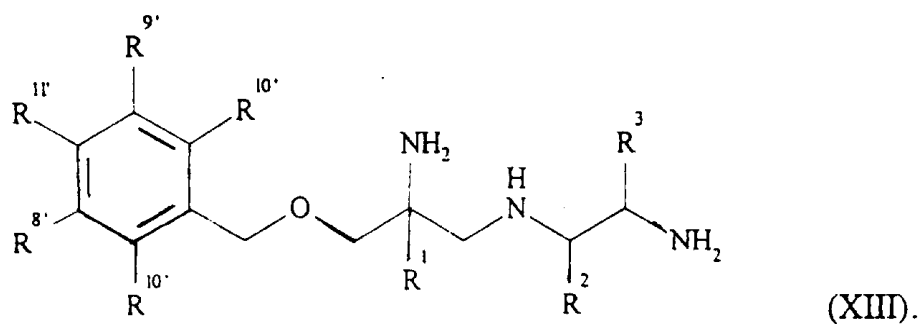


接着这种化合物在部分保护一个羟基和剩余基团活化后与叠氮化钠反应,转化为相应的通式 XII 的叠氮基—化合物



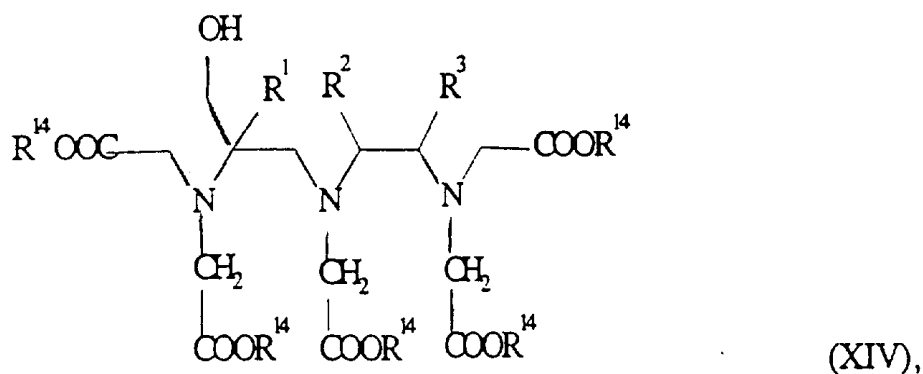
式中 R^{15} 为一保护基,例如苄基。

在 OH—保护基 R^{15} 裂解和生成的羟基活化后(例如作为甲烷磺酸酯),首先与相应的乙二胺反应,并接着以本领域已知的方法例如用三苯膦使叠氮基还原为式 XIII 化合物

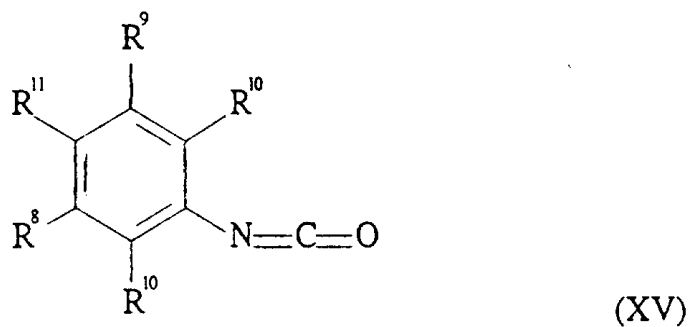


后一化合物以已知的方法与溴乙酸酯反应生成相应的五酯。在酸保护基裂解后(例如通过与三氟乙酸反应并由基团 $R^{8'}$, $R^{9'}$, $R^{10'}$ 和 $R^{11'}$ 生成所希望的 R^8 , R^9 , R^{10} 和 R^{11} 基团), 就得到所希望的络合剂。

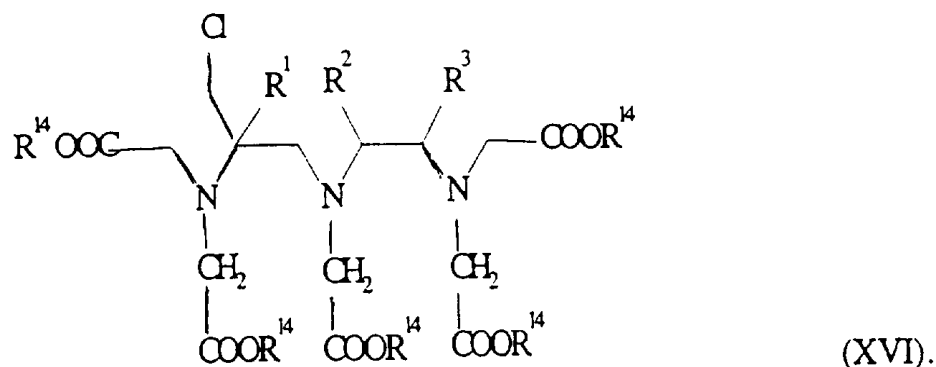
制备第 II 组络合剂的一种其他选择方法是从通式 XIV 的酸保护的聚氨基羧酸衍生物出发的,



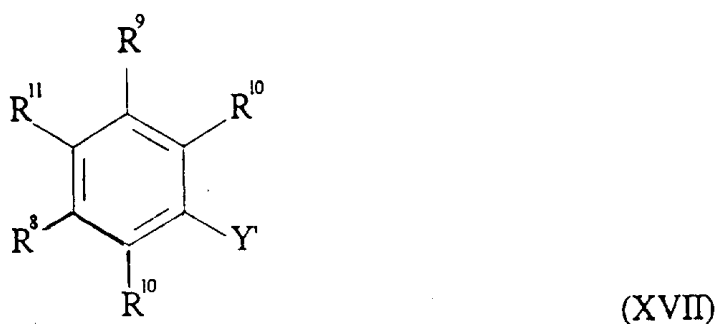
这种化合物与通式 XV 的异氰酸根合—化合物反应生成相应的尿烷。



或者还可以使在通式 XIV 化合物中的羟基例如与 N—氯琥珀酰亚胺反应生成相应的式 XVI 氯化物



然后将后一化合物以本领域已知的方法与式 XVII (例如含羟基, 或含羧基的) 所需卤代芳族化合物的一种活性物反应



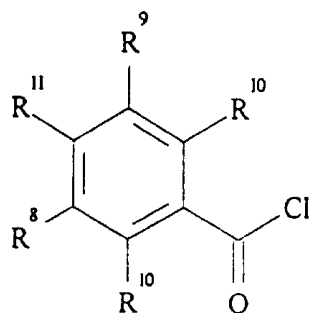
式中 R^8 , R^9 , R^{10} 和 R^{11} 具有已述及的含义, 并且 Y' 为 OH 或 COOH 基团, 转化成相应的醚或酯。酸保护基的裂解按前面叙述的方法进行。

或者, 通式 XVI 的化合物可与氮叠化合物 (例如叠氮化钠) 反应生成相应的叠氮基化合物 (该叠氮基化合物接着以已知方法被还原成氨基化合物,)。这种叠氮基化合物接着

a) 或者与式 XV 的异氰酸根合—化合物反应生成相应的尿素衍

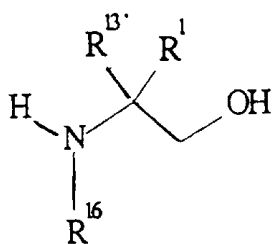
生物或者

b) 与式 XVIII 的卤代芳基氯反应生成相应的酰胺



(XVIII)

一种其他选择方法是从式 XIX 的氨基乙醇出发的



(XIX)

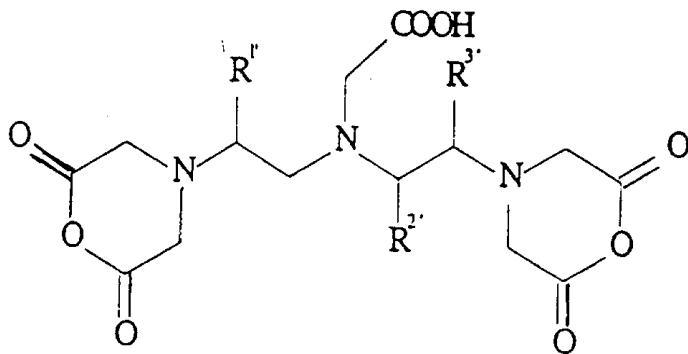
式中 R¹⁶ 为氨基保护基, 优选为苄氧羰基, 并且 R^{13'} 为未卤化的所希望的芳族化合物的前体, 或者是在下一反应步骤中与所需的卤代芳族化合物结合的“连接基团”。氨基乙醇首先以本领域已知的方法例如与甲磺酰氯、甲苯磺酰氯或三氟乙酸酐反应生成相应的甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟乙酸酯, 并接着与一必要时取代的乙二胺反应。如果 R^{13'} 涉及一未卤化的通式 IV 所希望的芳族化合物的前体, 就可以例如用一氯化碘碘化; 但是若 R^{13'} 涉及“连接基团”, 这个“连接基团”就与所希望的芳族化合物(或其未卤化的前体)的活性物进行反应。

接着裂解氨基保护基并与卤乙酸酯反应生成所希望的氨基酸

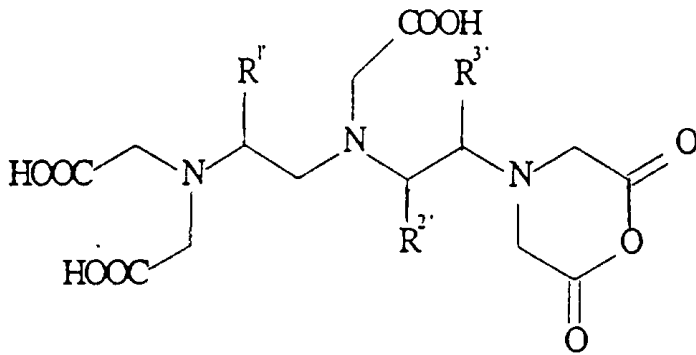
(络合剂)。

第 III 组的络合剂, 意即其中卤代芳基以酰胺键形式结合在聚氨基多羧酸的羧酸基上的络合剂, 可按照类似于在 DE 42 32 925 中描述的方法进行制备。

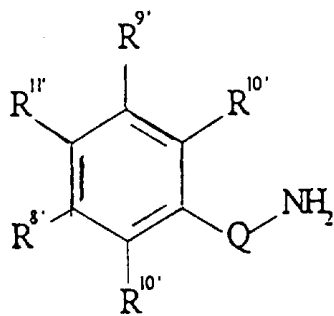
这样通过将例如所希望的五羧酸中的活化羧基部分转化为酰胺基, 可制备该络合剂。对这个过程考虑所有本领域技术人员已知的合成可能性, 例如通式 XX 或 XXI 的酸酐与通式 XXII 的卤代芳族化合反应生成本发明的酰胺,



(XX)



(XXI)



(XXII)

式中 $R^{8'}$, $R^{9'}$, $R^{10'}$ 和 $R^{11'}$ 为所希望的基团 R^8 , R^9 , R^{10} 和 R^{11} 或其前体并且 Q 为通式 V 的连接基团。制备通式 XXII 的芳族化合物如像在 DE 25 23 567 中所述进行。

可提及的 H_2N-Q 基例如为 $H_2N-CH_2-CO-NH-$, $H_2N-NH-CO-NH-$, $H_2N-CH_2CH_2-CO-NH-$, $H_2N-NH-CO-CH_2CH_2-$, $H_2N-CH_2CH_2-NH-CO-$ 或 $H_2N-CH_2CH_2-N(CO-CH_3)$ 基团。

这种反应在液相中进行, 适宜的反应介质是例如水, 偶极非质子溶剂如乙醚、四氢呋喃、二恶烷、乙腈、N-甲基吡咯烷酮、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等或其混合物。反应温度在约 -80°C 和 160°C 之间, 从 20°C 至 80°C 是优选的。反应时间在 0.5 小时和 7 天之间, 优选在 1 小时和 36 小时之间。

制备通式 XX 的酸酐, 可按已知方法进行, 例如按在美国专利 US 3, 660, 388 或 DE 1695050 中所述的方法在吡啶中用乙酸酐进行。但在某些情况下, 在一适宜溶剂中例如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺中用碳化二亚胺进行适度的脱水是有利的。

制备通式 XXI 的一元酸酐在药物科学月刊 (J. Pharm. Sci), 68 (1979)194 中已叙述过。

在不同的方法中使用的卤代芳族化合物是已知的或者可以由已知化合物容易地制造。

因此例如在德国的公开说明书 DE 29 28 417 中描述了碘化的芳族化合物,它们容易与例如亚硫酸氯反应生成相应的含酸性氯化物基的芳族化合物。

其他的芳基可以在 M.Sovak;放射造影剂,实用药物学手册 73 卷(1984)中, Springer 出版社,柏林—海德堡—纽约—东京或在欧洲专利 EP 0 015 867 中所述产生。

相应的氯化物或溴化物,可以如在欧洲专利 EP 0055 689 或 DE 1003 743、EP 0 073 715 或 EP 0 118 347 中所述或类似于那里描述过的化合物,进行制备。

含氨基的芳族化合物,当例如需要用它们制取第 III 组的乙酸取代的化合物时,可以类似于在 DE 25 23 567 中描述的化合物那样进行制备。

由前述第 I—III 组的络合剂制备本发明的金属络合物是按下述文献中公开的方法进行的:EP 0071 564, EP 0 130 934 和 DE 34 01 052,使原子序数为 12, 13, 20—31, 39—42, 44—50 或 57—83 的元素金属氧化物或金属盐(例如硝酸盐, 乙酸盐, 碳酸盐, 氯化物或硫酸盐)在水中和/或在低级醇(如甲醇, 乙醇, 异丙醇和/或 N,N—二甲基甲酰胺)中溶解或悬浮并与当量数量的络合剂的溶液和/或悬浮液反应。

若希望时,接着,其他的酸基的酸性氢原子可以被无机的和/或有机的碱或氨基酸的阳离子取代。

适合的碱是钠,钾或锂的无机碱(例如氢氧化物,碳酸盐或碳酸氢盐)和/或有机碱,此外如伯胺、仲胺和叔胺例如乙醇胺、吗啉、葡糖胺、N—甲基葡糖胺和 N,N—二甲基葡糖胺,及碱性的氨基酸例如赖

氨酸、精氨酸和鸟氨酸。

为了制备中性的络合物,例如可将足量的所需的碱加入在水溶液或悬浮液中的酸性络合物盐中,使达到中性点。得到的溶液可接着在真空中干燥浓缩。通常,通过加入可与水混溶的溶剂沉淀出生成的中性盐并由此得到容易分离的和易纯化的结晶是有利的,可与水混溶的溶剂例如是低级醇(甲醇、乙醇、异丙醇等)、低级酮(丙酮等)、极性醚(四氢呋喃、二噁烷、1,2—二甲氧基乙烷等)。已证实,在反应混合物络合过程中加入所需的碱是特别有利的,并且由此节省一个方法步骤。

若酸性的络合物含有多个游离的酸基时,则经常是适合制备中性混合盐,这种盐不仅含有无机的而且也含有有机的阳离子作为平衡离子。

例如通过下列方法可以实现这种情况:使形成络合物的酸在含水的悬浮液或溶液中与提供中心离子的元素的氧化物或盐和为中和所需的有机碱数量的一半进行反应,分离出生成的络合物盐,任选地使其纯化,然后为完全中和掺入所需量的有机碱。加碱的次序也可以颠倒。

本发明的另外一个主题是制剂,它们含有至少一种本发明的化合物。

此外本发明涉及一种制备这些制剂的方法,该方法的特征是,将这种在水中溶解的顺磁络合物盐与在盖仑制剂中通常的添加剂和稳定剂一起制成适于肠道或肠胃外用药的形式,因此络合物盐的浓度为1至1500mMol/l,优选浓度为10—1000mMol/l。溶液的卤素含量通常在10—400mg/ml之间的范围内。得到的制剂接着按所希望

的情况灭菌。根据卤素含量和诊断的问题，该制剂一般以 1—300ml 的剂量给药。

适宜的添加剂例如是生理上无害的缓冲液(例如氨基丁三醇)，少量的络合剂添加物(例如二亚乙基三胺五乙酸)或者，(若需要)电解液例如氯化钠或者，(若需要)抗氧化剂例如维生素 C。

若需要经肠道药或其他目的在水中的或生理盐水中的本发明药剂的悬浮液或溶液，则可将其与一种或多种在盖仑制剂中常用的辅料(例如甲基纤维素，乳糖，甘露醇)和/或表面活性剂(例如卵磷脂，吐温^R，Myrj^R)和/或调味物质(例如香精油)混合。

原则上，即使不分离络合物盐也可制备本发明的诊断剂。总之必须特别小心进行螯合形成，使本发明的盐和盐溶液实际上没有不络合的有毒性作用的金属离子。

这一目的可例如借助颜色指示剂如二甲苯酚橙色、通过在制备过程中对照滴定得到保证。因此本发明也涉及络合物和其盐的制备方法。作为最后的安全性仍存在分离出的络合物盐的纯化问题。

本发明的其他主题是通过权利要求标明的。

本发明的物质满足了在现代诊断中对造影剂提出的各式各样的要求。这些化合物和由其制成的制剂因下述特点表现突出：

- 对 X—射线的高吸收系数，
- 好的相容性，这种相容性是维持非侵入性检验特性所必需的，
- 高效性，这种高效性是使身体负担尽可能少量的外来物质所必需的，
- 好的水溶性(这可制出高浓度溶液，如特别是用作 X—射线造影剂必需的溶液，因此可使循环容积负荷保持在合理的界限内)，

- 低粘度
- 低渗克分子浓度
- 适宜的排泄动力。

另外本发明的制剂不仅在体外具有高稳定性,而且在体内也有惊人的高稳定性,因此在该新造影剂被完全重新排出的一段时间内没有出现在络合物内非共价结合(这本身是有毒的)离子的释放或交换。

除了高水溶性(出乎意料地在顺磁金属离子存在时可使水溶性提高到 X—射线诊断需要的范围内),本发明化合物在 X—射线诊断中可产生积极的效果,即本发明的络合物与用传统的造影剂相比出人意料地可在较短波更短的 X—射线下进行检查,由此明显地减少了对病人的辐射量,因为众所周知组织吸收柔和辐射大大强于穿透辐射(R. Felix, X—射线图像; Thieme Stuttgart 1980)。

由于本发明造影剂在穿透的 X—射线范围内有适宜的吸收性能,因此制剂对数字减影技术(Substraktionstechniken)(使用较高的电子管电压工作)也特别适合。

特别要强调的是本发明制剂的体内分配状态是有利的。这种制剂第一次允许使用一种 X—射线造影剂的常用剂量(卤素含量:50—400mg/ml; 剂量 0.1—1ml/kg 体重),在肝脏区域形成有高诊断价值的 X—射线片。

这样本发明络合物在剂量为 0.5mmol/kg 时已得出肝脏的最理想的对比度。图 1 的上图表明在造影剂给药前的老鼠肝脏。下图表明同一老鼠在注射 0.5mmol/kg 按实施例(d)制备的发明化合物 10 分钟后的肝脏。

在其他完全相同的条件下拍摄的照片在给相同剂量(4S)4—(4—乙氧基苄基)—3,6,9—三(羧基甲基)—3,6,9—三氮杂十一烷二酸的钆络合物的二钠盐(欧洲专利 EP 0405 704; 实施例 8c)后表明没有对肝脏诊断有用的对比度(参见图 2 下图)。上图表示在施用造影剂之前的肝脏。

图 3 表明比较本发明化合物(实施例 1d)和欧洲专利 EP 0 405 704 的化合物(实施例 8c)的密度提高(可视为造影剂有效性的)与时间的关系。对比在整个检查期间观察到本发明化合物在鼠肝脏中有明显地较高密度数值。因此,本发明物质的最大值为约 60 洪得区—单位(Houndsfield - Einheit(HU)),但对比物质只为 15HU。在雌性鼠(体重=200—280g)加上 VD31(检查参数:层厚=2mm,电子管电压/电流=120KV/290mA),在静脉注射各 0.5mmol/kg 的各物质后进行了检查试验。

在国际专利 WO 93/16375 中描述的络合物也表明在肝脏中没有足以成像的聚积。

国际专利 WO 93/16375 实施例 1 的 1,13—双—[5—(丙酰—3—基酰氨基)—2,4,6—三碘—间—苯二酸—双—(2—羟基—1—羟基甲基乙基)—二酰胺]—4,7,10—三—(羧甲基)—(2—12—二氧代)—1,4,7,10,13—五三氮杂癸烷(实施例 17b)的异构体的钆络合物几乎完全经肾脏排出。只有总量的 1.3% 通过其他途径排出体外。即使设想,这 1.3% 络合物全部聚积在肝脏中,这些数量也还远远低于成像作用所需要的剂量。

给雌性鼠(90—110g 体重)静脉给药 0.27mmol/kg 化合物 17b)后进行了这种试验。用 X—射线荧光—分析测定了在血液、尿、粪及

肝、肾、脾、骨中的碘浓度。另外用 ICP—原子发射光谱测定了钆浓度。半衰期为 0.32 小时及分配容积表明在细胞外间隙中的分配通过肾小球过滤经肾脏被肾排出。

本发明制剂(该制剂在络合物中含有原子序数为 21—29, 42, 44 或 57—70 元素的顺磁金属离子)除了用于 X—射线诊断外也可用于 NMR—诊断。这种双重特性开辟了其他的使用领域。因此,为微分描绘并且可靠地测定某一疾患需要 X—射线和 NMR—诊断结合时,总是可以有利地使用本发明的制剂。这种制剂例如对怀疑肿瘤手术或辅助射治疗后复发时也是可信的。在这种情况下,通过使用一种造影剂(该剂对二种技术均适合)免除了对病人双倍给药造成的附加负荷。

总之用上述络合物开拓新的诊断医疗可能性已是成功的。

下述实施例用于较详细地说明本发明主题,但主题不受此限制。

实施例 1

3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—4—[4—(2,4,6—三碘苄氧基)—苄基]—十一烷二酸二钠盐的钆络合物

a) 2,4,6—三碘苄基氯的制备

将 41.6g(80.1mmol)3—氨基—2,4,6—三碘苄基氯(Collection Czechoslov. Chem. Commun. [Vol. 41]1976)悬浮在 416ml 冰醋酸中并在搅拌下分批与在 40ml 浓硫酸中的 6.08g(88.1mmol)亚硝酸钠悬浮液混合。反应温度通过冷却保持在 25℃。30 分钟后将反应混合物加到 12g 在 416ml 甲醇中的铜粉悬浮液中并在室温搅拌直至放氯结束。然后冷却悬浮液至 10℃,过滤,残余物用 300ml N,N—二甲基甲酰胺吸收沉淀 30 分钟并过滤该悬浮液。在真空中蒸发浓缩

滤液,残余物用水吸收沉淀,过滤并真空干燥。粗产物在热乙腈中与活性炭一起搅拌,然后过滤并冷却滤液至 0℃,此间生成沉淀,吸出沉淀物并在真空中干燥。

产量:29.8g(73.8%)淡米色固体物

分析(以无溶剂物质为基):

理论值: C 16.67 H 0.80 Cl 7.03 I 75.50

实测值: C 16.82 H 0.95 Cl 7.14 I 75.41

b)3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(叔丁氧羰基甲基)—4—[4—(2,4,6—三碘苄氧基)—苄基]—十一烷二酸—二—叔丁酯

在 0℃,将 15.6g(20.0mmol)3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(叔丁氧羰基甲基)—4—(4—羟基—苄基)—十一烷二酸—二叔丁酯(实施例 9f, DE 3710730)在四氢呋喃中与 660mg(22.0mmol)80%的在矿物油中的氢氧化钠悬浮液混合。向其中再加入 12.4g(22.0mmol)按实施例 1a)制备的 2,4,6—三碘苄基氯并搅拌 3 小时。然后向溶液中掺水,蒸馏出四氢呋喃并用乙醚萃取含水乳液。有机相用水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥并蒸发浓缩。

残余物在硅胶 60(Merck)上用己烷/乙酸甲酯/三乙胺进行色谱分离,产品馏分进行蒸发浓缩并在真空中干燥。

产量:22.8g(理论值的 91.2%)黄色油

分析(以无溶剂物质为基):

理论值: C 46.20 H 5.82 I 30.51 N 3.37 O 14.10

实测值: C 46.37 H 5.93 I 30.44 N 3.35

c) 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧甲基)-4-[4-(2,4,6-三碘苄氧基)-苄基]-十一烷二酸

将 22.8g(18.3mmol) 实施例 1 b) 描述的 丁基酯溶入 250ml 三氟乙酸中并在室温搅拌 1 小时。接着向溶液掺入叔丁基甲基醚, 吸出沉淀物, 用叔丁基甲基醚洗涤, 在 40℃ 在真空中经五氧化二磷干燥。粗产物在水中吸收沉淀, 过滤并真空干燥。

产量: 15.4g(理论值的 86.8%) 淡米色固体

分析(以无水物质为基):

理论值: C 34.77 H 3.33 I 39.36 N 4.34 O 18.19

实测值: C 34.63 H 3.56 I 39.28 N 4.38

d) 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧甲基)-4-[4-(2,4,6-三碘苄氧基)-苄基]-十一烷二酸二钠盐的钆络合物

将 11.8g(12.2mmol) 按实施例 1 c) 制备的五酸在 118ml 水中的悬浮液与 2.21g(6.1mmol) 钆氧化物混合并在 80℃ 搅拌 2 小时。然后用一微滴定管加入 24.4ml 一当量的氢氧化钠溶液并搅拌 1 小时。接着在加入 0.5g 活性炭后在 80℃ 搅拌 2 小时并过滤。滤液在冷冻干燥后得出无色固体。

产量: 13.1g(理论值的 91.8%)

分析(以无水物质为基):

理论值: C 28.86 H 2.34 I 32.67 N 3.61 O 15.10 Gd 13.49 Na 3.95

实测值: C 28.66 H 2.43 I 32.70 N 3.49 Gd 13.28 Na 4.16

实施例 2

3,6,9—三氯杂—3,6,9—三—(羧甲基)—4—[4—(N—乙酰基—3—甲氨基—2,4,6—三碘苄氧基)—苄基]—十一烷二酸二钠盐的钕络合物

a) N—乙酰基—3—甲氨基—2,4,6—三碘苄基氯

将 42.5g(79.7mmol)3—甲氨基—2,4,6—三碘苄基氯(Collection Czechoslov. Commun. [vol. 41]1976)溶入 180ml N,N—二甲基乙酰胺中并在冰冷却情况下滴加 13.7ml(191.3mmol)乙酰氯。在约 0℃ 搅拌 30 分钟后,在室温搅拌 12 小时并在搅拌情况下将该深褐色溶液加到水中。沉淀出沉淀物,吸出沉淀物并在真空中干燥。

产量:44.6g(理论值的 99.6%)淡米色固体。

分析(以无水物质为基):

理论值:C 20.88 H 1.58 Cl 6.16 I 66.17 N 2.43 O 2.78

实测值:C 20.98 H 1.69 Cl 6.04 I 66.18 N 2.52

b)3,6,9—三氯杂—3,6,9—三—(叔丁氧羰基甲基)—4—[4—(N—乙酰基—3—甲氨基—2,4,6—三碘苄氧基)—苄基]—十一烷二酸—二—叔丁基二酯

将 15.6g(20.0mmol)3,6,9—三氯杂—3,6,9—三—(叔丁氧羰基甲基)—4—(4—羟基苄基)—十一烷二酸—二—叔丁酯(DE 3710730 实施例 9f)在四氢呋喃中在 0℃ 与 660mg(22.0mmol) 80% 氢氧化钠在矿物油中的悬浮液混合。再向其中加入 12.66g(22.0mmol)按实施例 2a 制备的化合物并搅拌 3 小时。然后向溶液中掺入水,蒸馏出四氢呋喃并用乙醚萃取水乳液。有机相用水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥并蒸发浓缩。残余物在硅胶柱 60(Merck)上用己烷/乙

酸甲酯/三乙胺进行色谱分离,蒸发浓缩产物馏分并真空干燥。

产量:23.5g(理论值的89.2%)黄色油

分析(以无溶剂物质为基):

理论值:C 46.45 H 5.89 I 28.87 N 4.25 O 18.49

实测值:C 46.63 H 5.96 I 28.72 N 4.18

C)3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—4—[4—(N—乙酰基—3—甲氨基—2,4,6—三碘苄氧基)—苄基]—十一烷二酸

将21.9(16.6mmol)在实施例2b)中描述的叔丁酯溶入250ml三氟乙酸中并在室温搅拌1小时。接着向该溶液中掺入乙醚;吸出沉淀物,用乙醚洗涤并在40℃在真空经五氧化二磷干燥。将粗产物在水中吸收沉淀,过滤并在真空中干燥。

产量:16.2g(理论值的94.1%)淡米色固体。

分析(以无水物质为基):

理论值:C 35.86 H 3.59 I 36.67 N 5.40 O 18.49

实测值:C 35.73 H 3.75 I 36.81 N 5.41

d)3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)4—[4—(N—乙酰基—3—甲氨基—2,4,6—三碘苄氧基)—苄基]—十一烷二酸

将14.8g(14.3mmol)按实施例2c)制备的五酸在150ml水中的悬浮液与2.58g(7.13mmol)氧化钆混合并在80℃搅拌2小时。接着用微滴管加入28.5ml当量的氢氧化钠溶液并继续搅拌1小时。然后在加入0.8g活性炭后在80℃搅拌该溶液2小时并过滤。滤液在蒸发浓缩后得出无色固体。

产量:16.4g(理论值的93.3%)

分析(以无水物质为基):

理论值: C 30.11 H 2.61 I 30.79 N 4.53 O 15.53 Gd 12.72
Na 3.72

实测值: C 30.00 H 2.82 I 30.58 N 4.67 Gd 12.79 Na 3.82

实施例 3

3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—{4—[N—(3—羧基丙酰基)—3—甲氨基—2,4,6—三碘苄氧基]—苄基}—十一烷二酸三钠盐的钆络合物

a) N—(5—氧杂—1,4—二氧代庚基)—3—甲氨基—2,4,6—三碘苄基氯

在室温, 向在除湿情况下搅拌着的 53.3g (100mmol) 3—甲氨基—2,4,6—三碘苄基氯 (Collection Czechoslov. Chem. Commun. [vol. 41] 1976) 在 200ml 无水二噁烷中的悬浮液中加入 24.7g (150mmol) 丁二酰氯—乙酯。该反应物回流数个小时, 直至按薄层色谱没有原料显示; 然后蒸发浓缩, 残余物溶于二氯甲烷中并与饱和碳酸氢钠水溶液一起振摇分离。有机相经无水硫酸镁干燥后蒸发浓缩, 残余物用乙酸乙酯/叔丁基甲基醚重结晶。

产量: 58.4g (理论值的 88.3%) 无色固体。

分析 (以无溶剂物质为基)

理论值: C 25.42 H 2.29 Cl 5.36 I 57.56 N 2.12 O 7.26

实测值: C 25.31 H 2.49 Cl 5.43 I 57.50 N 2.17

b) 3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(叔丁氧羰基甲基)—4—{4—[N—(5—氧杂—1,4—二氧代—庚基)—3—甲氨基—2,4,6—三碘苄氧基]—苄基}—十一烷二酸

将 15.6g (20.0mmol) 3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(叔丁氧羰基

基甲基)—4—(4—羟基苄基)—十一烷二酸—二—叔丁酯 (DE 3710730 实施例 9f) 在四氢呋喃中在 0℃ 与 660ml (22.0mmol) 80% 在矿物油中的氢氧化钠悬浮液混合。再向其中加入 14.55g (22.0mmol) 按实施例 3a) 制备的化合物并搅拌 3 小时。然后向溶液中掺入水, 蒸馏出四氢呋喃并用乙醚萃取含水乳液。用水洗涤有机相, 经硫酸钠干燥并蒸发浓缩。残余物在硅胶 60 (Merck) 上用己烷/乙酸乙酯/三乙胺进行色谱分离, 将产品馏分蒸发浓缩并真空干燥。

产量: 22.9g (理论值的 81.6%) 黄色油

分析 (以无溶剂物质为基):

理论值: C 47.02 H 5.95 I 27.10 N 3.99 O 15.94

实测值: C 46.86 H 6.13 I 26.98 N 3.84

c) 3, 6, 9—三氮杂—3, 6, 9—三—(羧甲基)—{4—[N—(3—羧基丙酰基)—3—甲氨基—2, 4, 6—三碘苄氧基]—苄基}—十一烷二酸

将 20.4g (14.5mmol) 在实施例 3b 已述及的六酯溶入 100ml 甲醇中并向其加入 87ml 2n 氢氧化钠溶液混合。将其回流约 2 小时, 在真空下抽出甲醇并在加入 100ml 水后在 60℃ 继续搅拌 2 小时。通过用半浓盐酸调 PH 为 1—2 产生一种无色沉淀, 吸出沉淀并真空干燥。

产量: 15.3g (理论值的 96.0%) 无色固体。

分析 (以无水物质为基):

理论值: C 36.15 H 3.59 I 34.72 N 5.11 O 20.43

实测值: C 36.23 H 3.65 I 34.58 N 5.05

d) 3, 6, 9—三氮杂—3, 6, 9—三—(羧甲基)—{4—[N—(3—羧基丙酰基)—3—甲氨基—2, 4, 6—三碘苄氧基]—苄基}—十一烷二酸三

钠盐的钆络合物

将 14.1g(12.9mmol)按实施例 3c 制备的六酸在 150ml 水中的悬浮液与 2.33g(6.43mmol)氧化钆混合并在 80℃ 搅拌 2 小时。接着用微滴管加入 38.6ml 一当量的氢氧化钠溶液并继续搅拌 1 小时。然后在加入 0.8g 活性炭后在 80℃ 搅拌该溶液 2 小时并过滤。滤液在冷冻干燥后得出无色固体。

产量:16.3g(理论值的 96.4%)

分析(以无水物质为基):

理论值:C 30.11 H 2.53 I 28.92 N 4.26 O 17.01 Gd 11.94
Na 5.24

实测值:C 30.01 H 2.64 I 28.88 N 4.34 Gd 11.86 Na 5.02

实施例 4

3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—4—(3,5—二碘—4—乙氧苄基)—十一烷二酸二钠盐的钆络合物

a)3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—4—(4—羟基苄基)—十一烷二酸

将 7.8g(10mmol)3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(叔丁氧羰基甲基)4—(4—羟基苄基)—十一烷二酸—二—叔丁酯(DE 3710730 实施例 9f)溶入 100ml 三氟乙酸中并在室温搅拌 1.5 小时。接着用乙醚稀释并吸出沉淀。用乙醚洗涤并在 50℃ 真空干燥。粗产物溶入水中并用活性炭处理。将滤液冻干数次去掉剩余的三氟乙酸。

产量:4.0g(理论值的 80.1%)无色冻干物。

元素分析(在考虑溶剂含量情况下):

理论值:C 50.50 H 5.85 N 8.41 O 35.24

实测值: C 50.68 H 5.99 N 8.25

b) 3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—4—(3,5—二碘—4—羟基苄基)—十一烷二酸

将 3.2g(6.4mmol)由实施例 4a 得到的酚悬浮入 50ml 水中并与固体氢氧化钠混合至中性点。在 50℃ 搅拌反应物并滴入 5.7ml(14.1mmol)40% 盐酸的一氯化碘溶液。在 50℃ 20 小时后用亚硫酸氢钠还原过剩碘,吸出沉淀并用水洗涤。

产量: 4.15g(理论值的 86%)淡黄色固体

元素分析(在考虑溶剂含量情况下):

理论值: C 33.57 H 3.62 I 33.78 N 5.59 O 23.43

实测值: C 33.71 H 3.86 I 33.41 N 5.65

c) 3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—4—(3,5—二碘—4—乙氧苄基)—十一烷二酸

将 3.0g(4mmol)由实施例 4b)得到的二碘酚在 25ml 四氢呋喃中与在矿物油中的 0.792g(26.4mmol)80% 氢氧化钠悬浮液混合。向该悬浮液中加入 4.1g(26.4mmol)碘乙烷并在室温搅拌反应混合物 6 小时。接着掺入 30ml 2N 氢氧化钠溶液,蒸发至干并使残余物溶于水。水溶液用浓盐酸酸化,吸出沉淀物并用水洗涤。为纯化用乙醇重结晶粗产物。

产量: 2.35g(理论值的 75.4%)无色结晶

元素分析(在考虑溶剂含量情况下):

理论值: C 35.45 H 4.01 I 32.57 N 5.39 O 22.58

实测值: C 35.59 H 3.94 I 32.39 N 5.23

d) 3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—4—(3,5—二碘—4—乙

氧苄基)—十一烷二酸的钆络合物

将 1.75g(2.2mmol)由实施例 4c 制得的五酸悬浮入 55ml 水中并在 60℃ 向其中掺入 407mg(1.1mmol)钆氧化物。在 4 小时后用活性炭处理透明溶液。接着经一纤维素膜过滤器(0.2mm, Sartorius)细过滤并冷冻干燥。

产量:1.95g(理论值的 94.9%)无色冻干物

元素分析(在考虑溶剂含量情况下):

理论值:C 29.59 H 3.02 Gd 16.84 I 27.19 O 18.85

实测值:C 29.64 H 3.25 Gd 16.66 I 26.93

e)3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—4—(3,5—二碘—4—乙氧苄基)—十一烷二酸二钠盐的钆络合物

将 1.5g(1.6mmol)在前实施例描述的络合物溶入 120ml 水中并用微滴管向其中掺入 3.2ml 一当量的氢氧化钠溶液。在冷冻干燥后得到二钠盐,为无色冻干物。

产量:1.55g(理论值的 99%)无色冻干物

元素分析(在考虑溶剂含量情况下):

理论值:C 28.26 H 2.68 Gd 16.09 I 25.96 N 4.30 Na 4.70
O 18.00

实测值:C 28.03 H 2.91 Gd 15.86 I 25.72 N 4.09 Na4.45

实施例 5

4—(N—乙酰基—3—甲氨基—2,4,6—三碘苄氧基甲基)—3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—十一烷二酸二钠盐的钆络合物

a)N—乙酰基—N—甲基—3—[(2,2—二甲基—1,3—二氧戊环—4—基)—甲氧基甲基]—2,4,6—三碘苯胺

将 20.0g (36.3mmol) 实施例 2a) 制得的化合物、5.8g (43.6mmol) 2,3-O-异亚丙基丙三醇、0.41g (1.8mmol) 氯化 N-苄基-N,N,N-三乙基铵和 4.1g (72.7mmol) 磨碎的氢氧化钾在 35ml 甲苯中回流 6 小时。然后分出有机相,与饱和的食盐水溶液一起摇振分离并经硫酸镁干燥。在过滤和蒸发浓缩滤液后得到油状残余物,该残余物在硅胶上用甲苯/乙酸酯进行色谱分离。蒸发浓缩产物馏分得到无色油,使其在真空中干燥。

产量:21.3g(理论值的 87.2%)

分析(以无溶剂物质为基):

理论值:C 28.64 H 3.00 I 56.73 N 2.09 O 9.54

实测值:C 28.60 H 3.09 I 56.72 N 2.11

b) N-乙酰基-N-甲基-3-[(2,3-二羟基丙氧基)-甲基]-2,4,6-三碘苯胺

将 20.2g (30.1mmol) 按实施例 5a) 制备的化合物加入由 60ml 乙醇和 10ml 浓硫酸组成的混合物中。在 30℃ 搅拌 12 小时后,将该反应物溶于二氯甲烷中并将有机相与浓氯化钠溶液一起振摇一次和与浓碳酸氢钠溶液一起摇振分离二次。使有机相经无水硫酸镁干燥,过滤和蒸发浓缩,残余物在硅胶 60(Merck) 上用二氯甲烷/甲醇进行色谱分离。在蒸发浓缩产物馏分后得一无色油,使其在真空中干燥。

产率:16.9g(理论值的 89.2%)

分析(以无溶剂物质为基):

理论值:C 24.25 H 2.56 I 60.34 N 2.22 O 10.14

实测值:C 24.86 H 2.69 I 60.12 N 2.34

c) N—乙酰基—甲基—3—[(3—苯甲酰氧基—2—羟基丙氧基)—甲基]—2,4,6—三碘苯胺

将 15.2g(24.1mmol) 在实施例 5b) 中制备的化合物在氩气氛下在 150ml 二氯甲烷中搅拌并首先掺入 4.0ml(28.9mmol) 三乙胺, 然后在 0℃ 滴加掺入 3.47g(26.5mmol) 苯甲酰氯。在 0℃ 搅拌 12 小时后用二氯甲烷稀释反应物并与饱和碳酸氢钠溶液再进行振摇分离。有机相经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发浓缩, 残余物在硅胶 60(Merck) 上用二氯甲烷/甲醇进行色谱分离。产物馏分在浓缩后得一无色油。产率: 13.9g(理论值的 78.4%)

分析(以无溶剂物质为基):

理论值: C 32.68 H 2.74 I 51.79 N 1.91 O 10.88

实测值: C 32.54 H 2.88 I 51.83 N 1.74

d) N—乙酰基—N—甲基—3—[(3—苯甲酰氧基—2—甲磺酰氧基丙氧基)甲基]—2,4,6—三碘苯胺

将 13.4g(18.2mmol) 实施例 5c) 制备的化合物在氩气氛下在 80ml 的二氯甲烷中搅拌并首先掺入 3.0ml(21.9mmol) 三乙胺, 然后在 0℃ 滴加掺入 1.56ml(20.1mmol) 甲磺酰氯。使反应温度在 3 小时内上升至室温并然后与饱和碳酸氢钠溶液一起振摇分离。有机相经硫酸镁干燥, 过滤和蒸发浓缩。油状残余物在硅胶 60(Merck) 上用二氯甲烷进行色谱分离, 浓缩产物馏分并在真空中干燥残余物。产率: 12.8g(理论值的 86.2%) 黄色泡沫

分析(以无溶剂物质为基)

理论值: C 31.02 H 2.73 I 46.82 N 1.72 O 13.77 S 3.94

实测值: C 31.20 H 2.89 I 46.67 N 1.83 S 4.02

e) N—乙酰基—N—甲基—3—[(3—苯甲酰氧基—2—叠氮基丙氧基)—甲基]—2,4,6—三碘苯胺

将 11.8g(14.5mmol)在实施例 5d)中制备的化合物在 50ml N,N—二甲基甲酰胺中与 2.83g(43.5mmol)钠叠氮化物一起在 85℃和氩气氛下搅拌 1 小时。然后在真空中蒸发浓缩并将残余物与二氯甲烷/饱和碳酸氢钠溶液一起振摇分离。有机相经硫酸镁干燥,过滤并在真空中蒸发浓缩。

产量:10.2g(理论值的 92.1%)黄色泡沫

分析(以无溶剂物质为基)

理论值:C 31.60 H 2.52 I 50.09 N 7.37 O 8.42

实测值:C 31.59 H 2.63 I 49.87 N 7.49

f) N—乙酰基—N—甲基—3—[(2—叠氮基—3—羟基丙氧基)甲基]—2,4,6—三碘苯胺

将 9.58g(12.6mmol)按实施例 5e)制备的化合物溶入 60ml 甲醇中。在加入 40ml 2N 氢氧化钠溶液后在 50℃浴温搅拌 1 小时并在冷却后用 2N 盐酸中和。在真空抽出甲醇,并使残余物分配在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液之间。有机相经硫酸镁干燥,过滤,蒸发浓缩,残余物在硅胶 60(Merck)上进行色谱分离,并且将产物馏分在真空中蒸发浓缩。

产量:7.47g(理论值的 90.3%)

分析(以无溶剂物质为基)

理论值:C 23.80 H 2.31 I 58.04 N 8.54 O 7.32

实测值:C 23.92 H 2.50 I 57.85 N 8.6

g) N—乙酰基—N—甲基—3—[(2—叠氮基—3—甲磺酰氧基丙氧基)

基)—甲基]—2,4,6—三碘苯胺

将 7.22g(11.0mmol)在实施 5f) 制备的羟基化合物在实施例 5d) 描述的条件转化成相应的甲磺酰化物。

产量:7.46g(理论值的 92.4%)

分析(以无溶剂物质为基)

理论值:C22.91 H2.33 I5.86 N7.63 O10.90 S4.37

实测值:C23.01 H2.58 I51.63 N7.75 S4.49

h) N—乙酰基—N—甲基—3—(6,9—二氮杂—4—叠氮基—2—氧杂壬基)—2,4,6—三碘苯胺二盐酸盐

将 7.21g(9.82mmol)在实施例 5g) 中描述的甲磺酰化物溶入 50ml 甲醇中,并在加入 150ml 1,2—二氨基乙烷后在室温搅拌 15 小时。接着蒸发浓缩反应物并在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液之间进行分配。水相用二氯甲烷萃取数次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并蒸发浓缩。残余物溶于叔丁基甲基醚/甲醇中并用浓盐酸调 PH 为 2,由此沉淀出无色沉淀物。分离出沉淀物并在真空中干燥。

产量:7.33g(理论值的 96.8%)

分析(以无溶剂物质为基)

理论值:C 23.37 H 3.01 I 49.38 N 10.90 O 4.15 Cl 9.20

实测值:C23.28 H 3.22 I 49.39 N 11.02 Cl9.37

i) N—乙酰基—N—甲基—3—(4—氨基—6,9—二氮杂—2—氧杂壬基)—2,4,6—三碘苯胺三盐酸盐

将 7.04g(9.13mmol)实施例 5h) 制备的二盐酸盐溶于 70ml 由二噁烷/水组成的 4:1 的混合物中,并向其中掺入 12.0g(45.7mmol)三苯磷,在室温和氩气氛下搅拌反应物三天,蒸去有机溶剂

并过滤出沉淀物,用 2N 盐酸洗涤沉淀物;蒸发浓缩合并的滤液并用甲醇/叔丁基甲基醚使残余物重结晶。

产量:6.12g(理论值的 85.8%)

分析(以无溶剂物质为基):

理论值:C 23.05 H 3.35 I 48.72 N 7.17 O 4.10 Cl13.61

实测值:C 23.28 H 3.60 I 48.49 N 7.43 Cl13.88

j) 4—(N—乙酰基—3—甲氨基—2,4,6—三碘苄氧基甲基)—3,6,9—三—(叔丁氧羰基甲基)—3,6,9—三氮杂十一烷二酸—二—叔丁酯

将 5.98g(7.65mmol)在实施例 5i)制备的三盐酸盐在室温和氩气氛下在 60ml N,N—二甲基甲酰胺中搅拌并向其中掺入 10.6g(76.5mmol)碳酸钾和 7.46g(38.3mmol)溴乙酸—叔丁酯。在搅拌 12 小时后过滤,在真空中蒸发浓缩并将残余物分配在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间。有机相经硫酸钠干燥。过滤,蒸发浓缩,并将残余物在硅胶 60(Merck)上用己烷/乙酸乙酯进行色谱分离。在产物馏分蒸发浓缩后得到一黄色油。

产量:8.94g(理论值的 98.5%)

分析(以无溶剂物质为基):

理论值: C 41.50 H 5.52 I 32.08 N 4.74 O 16.18

实测值: C 41.52 H 5.73 I 31.96 N 4.68

k) 4—(N—乙酰基—3—甲氨基—2,4,6—三碘苄氧基甲基)—3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—十一烷二酸

将 8.50g(7.16mmol)在实施例 5j)制备的五酯在实施例 1c)中描述的条件下转化成相应的五酸。

产量 5.80g(理论值的 84.1%)淡米色固体。

分析(以无水物质为基):

理论值:C 31.20 H 3.46 I 39.56 N 5.82 O 19.95

实测值:C 31.25 H 3.66 I 39.42 N 5.83

1)4-(—乙酰基—3—甲氨基—2,4,6—三碘苄氧基甲基)—3,6,9—三—氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—十一烷二酸二钠盐的钆络合物

将 5.69g(6.19mmol)在实施例 5k)中制备的五酸在实施例 1d)中描述的条件下与氧化钆络合并转化成相应的二钠盐。

产量:6.81g(理论值的 94.8%)无色冻干物

分析(以无水物质为基):

理论值:C 25.88 H 2.43 I 32.81 N 4.83 O 16.55 Gd 13.55
Na 3.96

实测值:C25.94 H 2.61 I 32.78 N 4.85 Gd 13.44 Na 4.00

实施例 6

1.19—双(3—羧基—2,4,6—三碘苯基)—7,10,13—三—(羧甲基)—2,5,15,18—四氧代—1,4,7,10,13,16,19—七氮杂十九烷,钆络合物,二钠盐

a)1.19—双—(3—羧基—2,4,6—三碘苯基)—7,10,13—三—(羧甲基)—2,5,15,18—四氧代—1,4,7,10,13,16,19—七氮杂十九烷

将 11.42g(20mmol)3—甘氨酸氨基—2,4,6—三碘苯甲酸(DE 2523567)在加热情况下溶入 60ml N,N—二甲基甲酰胺中。在室温向其中掺入 6.9ml 三乙胺和 3.6g(10mmol)N,N—双—[2,6—二氧代吗啉代)乙基]—甘氨酸并在室温搅拌反应混合物 15 小时。接着蒸发至干,将残余物溶于水中并用浓盐酸酸化。吸出沉出的沉淀物

并用水洗。粗产物在硅胶 RP18 上经色谱纯化。

产量:9.5g(理论值的 63%)无色固体。

元素分析(在考虑溶剂含量情况下):

理论值:C 25.60 H 2.22 I 50.73 N 6.53 O 13.18

实测值:C25.53 H 2.35 I 50.52 N 6.29

b) 1.19—双—(3—羧基—2,4,6—三碘苯基)—7,10,13—三—(羧甲基)—2,5,15,18—四氧代—1,4,7,10,13,16,19—七氮杂十九烷,钆络合物,二钠盐

将 7.2g(48mmol)由实施例 6a)得到的配体悬浮入 50ml 水中并在 50—60℃分批向其中掺入 17.4g(4.8mmol)钆氧化物。在完全络合后用 1N 氢氧化钠溶液调 PH 值为 7,过滤并冷冻干燥水溶液。

产量:7.6g(理论值的 93%)无色冻干物

元素分析(在考虑溶剂含量情况下):

理论值:C 22.62 H 1.66 Gd 9.25 I 44.81 N 5.77 Na 2.71
O 13.18

实测值:C 22.43 H 1.85 Gd 9.07 I 44.71 N 5.63 Na 2.49

实施例 7

1.19—双—{3—[(10—羧基癸基)—氨基甲酰基]—2,4,6—三碘苯基}—7,10,13,—三—(羧甲基)—2,5,15,18—四氧代—1,4,7,10,13,16,19—七氮杂十九烷,钆络合物,二钠盐

a)(3—氨基乙酰氨基)—N—(10—羧基癸基)—2,4,6—三碘苯甲酰胺

将 10.9g(15mmol)3—苯二酰亚氨基乙酰氨基)—2,4,6—三碘苯甲酰氯(DE 2523567)溶入 60mlN,N—二甲基乙酰胺中并在 80℃

与 1.98g(16mmol)11-氨基十一烷酸进行反应。在此温度搅拌反应混合物 32 小时,并接着过滤盐酸盐。将滤液蒸发浓缩至干,残余物悬浮入 40ml 水中并与 4.5g(90mmol)水合肼进行反应。在 65℃ 搅拌 3 小时后冷却化应混合物并吸出沉出的沉淀物。用宽裕的水冲洗产物并在真空和 50℃ 干燥此固体。

产量:9.8g(理论值的 87%)淡黄色结晶

元素分析(在考虑溶剂含量情况下):

理论值:C 34.73 H 4.05 I 40.77 N 6.75 O 13.71

实测值:34.90 H 3.92 I 40.68 N 6.51

b)1.19-双-[3-[(10-羧基癸基)-氨基甲酰基]-2,4,6-三碘苯基]-7,10,13-三-(羧甲基)-2,5,15,18-四氧代-1,4,7,10,13,16,19-七氮杂十九烷

将 8.75g(11.6mmol)由实施例 7a)得到的胺按类似于实施例 6a)的方法与 2.14g(6mmol)N,N-双[2-(2,6-二氧代吗啉代)乙基]甘氨酸进行反应并以相似的方式在硅胶 RP18 上经柱色谱纯化。

产量:17.4g(理论值的 80%)微黄的固体。

元素分析(在考虑溶剂含量情况下):

理论值:34.73 H 4.05 I 40.77 N 6.75 O 13.71

实测值:C 34.90 H 3.92 I 40.68 N 6.51

c)1.19-双-[3-[(10-羧基癸基)-氨基甲酰基]-2,4,6-三碘苯基]-7,10,13-三-(羧甲基)-2,5,15,18-四氧代-1,4,7,10,13,16,19-七氮杂十九烷,钆络合物,二钠盐

将 15g(8mmol)由实施例 7b)得到的配体按照实施例 6b)与 2.9g(8mmol)氧化钆进行络合并用 1N 氢氧化钠溶液转化成二钠盐。

产量:15.6g(理论值的95%)无色冻干物

元素分析(在考虑溶剂含量情况下):

理论值:C 31.40 H 3.42 Gd 7.61 I 36.86 N 6.10 Na 2.23
O 12.39

实测值:C 31.28 H 3.63 Gd 7.56 I 36.61 N 5.89 Na 1.97

实施例 8

4-(3-乙酰基氨基-2,4,6-三碘苯甲酰基-氨基甲基)-3,6,9-三氮杂3,6,9-三-(羧甲基)-4-甲基十一烷二酸二钠盐钆络合物

a)2,4-二甲基-4-甲磺酰氧基甲基-2-恶唑啉

将40.8g(316mmol)2,4-二甲基-4-羟基甲基-2-恶唑啉(J. Nys 和 J. Libeer, Bull. Soc. Chin. Belg., 65, 377(1956))在0℃和氮气氛下在400ml 二氯甲烷和52.5ml(379mmol)三乙胺中搅拌并以滴加方式向其掺入39.8g(347mmol)甲磺酰氧基。使反应温度在3小时内提高至室温,反应物与饱和碳酸氢钠溶液一起振摇。有机相经硫酸钠干燥,过滤并蒸发浓缩。

产量:58.5g(理论值的89.4%)黄色油

分析(以无溶剂物质为基):

理论值:C 40.57 H 6.32 N 6.76 O 30.88 S 15.47

实测值:C 40.49 H 6.48 N 6.83 S 15.30

b)4-(2,5-二氮杂戊基)-2,4-二甲基-2-恶唑啉,二盐酸盐

将36.7g(177mmol)按实施例8a)制备的化合物在100ml 甲醇中的溶液以滴加方式加到291ml(4427mmol)1,2-二氨基乙烷中。反应混合物在50℃搅拌3小时并在室温继续搅拌12小时。然后在

真空中完全蒸发浓缩反应物。残余物在甲醇中的溶液在0℃用浓盐酸调PH为1.5。在此将沉淀出的乙二胺—二盐酸盐通过过滤分离。向滤液中滴入叔丁基甲基醚产生一种无色沉淀物,吸出沉淀并在真空干燥。

产量:38.2g(理论值的88.4%)

分析(以无溶剂物质为基):

理论值:C 39.35 H 7.84 N 17.21 O 6.55 Cl 29.04

实测值:C 39.40 H 7.78 N 17.09 Cl 29.11

c)2—氨基—4,7—二氮杂—2—甲基庚—1—醇,三盐酸盐

将30.8g(126mmol)在实施例8b)制备的二盐酸盐溶于150ml乙醇中。在加入31ml浓盐酸后回流4小时。冷却后将反应混合物真空浓缩并在300ml异丙醇中搅拌。吸出沉淀,用异丙醇和乙醚洗涤并在真空干燥。

产量:29.6g(理论值的91.4%)

分析(以无溶物质为基):

理论值:C 28.08 H 7.86 N 16.38 O 6.24 Cl 41.45

实测值:C 28.23 H 7.95 N 16.46 Cl 41.19

d)3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(叔丁氧羰基甲基)—4—羟基甲基—4—甲基十一烷二酸—二—叔丁酯。

向51.2g(369mmol)碳酸钾在60ml水中的溶液中加入18.9g(73.7mmol)实施例8c)制备的三盐酸盐。在剧烈搅拌下加入溶在60ml四氢呋喃中的60.0ml(369mmol)溴乙酸叔丁酯并在60℃搅拌6小时。在冷却后加入乙酸乙酯和水并振摇分离;水相用乙酸乙酯萃取数次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并真空蒸发浓缩滤液。

产量:52.2g(理论值的98.8%)

分析(以无溶剂物质为基):

理论值:C 60.23 H 9.41 N 5.85 O 24.51

实测值:C 60.11 H 9.62 N 5.67

e)4-氯甲基-4-甲基-3,6,9-三-(叔丁氧羰基甲基)-3,6,9-三氮杂-十一烷二酸-二-叔丁酯

向22.3g(31.0mmol)实施例8d)中制备的醇在100ml二氯甲烷中的溶液中掺入8.91g(34.0mmol)三苯磷,并在冷却至0℃后掺入4.54g(34.0mmol)N-氯丁二酰亚胺。在0℃搅拌2小时后,在200ml乙醚中搅拌,分离固体物并弃去。蒸发浓缩醚相并在硅胶60(Merck)上用己烷/乙酸乙酯(2:1)对残余物进行色谱分离。

产物馏分在真空中经蒸发浓缩后得到一种黄色的油。

产量:18.7g(理论值的81.7%)

分析(以无溶物质为基):

理论值:C 58.72 H 9.03 Cl 4.81 N 5.71 O 21.73

实测值:C 58.68 H 9.23 Cl 4.98 N 5.64

f)3,6,9-三氮杂-4-叠氮基甲基-3,6,9-三-叔丁氧羰基甲基-4-甲基-十一烷二酸-二-叔丁酯

向18.6g(25.3mmol)实施例8e)中制备的氯化物在70ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中掺入4.92g(75.8mmol)叠氮化钠并在50℃搅拌6小时。然后在真空中蒸发浓缩,并将残余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。有机相经硫酸镁干燥、过滤和蒸发浓缩后得一黄色油。

产量:18.2g(理论值的97.0%)

分析(以无溶剂物质为基):

理论值: C 58.20 H 8.95 N 11.31 O 21.73

实测值: C 58.15 H 8.72 N 11.18

G) 4—氨基甲基 3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(叔丁氧羰基甲基)—4—甲基十一烷二酸—二—叔丁酯

将 18.0g(24.2mmol) 实施例 8f) 中制备的叠氮化物在 180ml 乙醇中的溶液在加入 0.90g 载于活性炭上的钨(10% 重量百分数的钨, 生产者 Degussa) 后在氢气氛下剧烈振摇, 直至观察不到氢被吸收为止。然后过滤出催化剂并在真空蒸发浓缩滤液。

产量: 17.4g(理论值的 99.9%) 黄色油

分析(以无溶剂物质为基):

理论值: C 60.31 H 9.56 N 7.82 O 22.32

实测值: C 60.22 H 9.78 N 8.03

h) 4—(3—乙酰氨基—2,4,6—三碘苯甲酰氨基甲基)—3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(叔丁氧羰基甲基)—4—甲基十一烷二酸—二—叔丁酯

向 17.2g(24.0mmol) 实施例 8g) 制备的胺溶在 70ml N,N—二甲基乙酰胺中的溶液中掺入 3.99g(28.8mmol) 三乙胺和 15.2g(26.4mmol) 3—乙酰氨基—2,4,6—三碘苯甲酰氯(H. Priewe et al., Chem. Ber. 87 651(1954)), 并在室温搅拌 6 小时。然后在真空中蒸发浓缩, 残余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间分配, 并且有机相经硫酸钠干燥。过滤后蒸发浓缩滤液, 并将残余物在硅胶 60(Merck) 上用己烷/乙酸乙酯进行色谱分离。在浓缩产物馏分后得到黄色油。

产量:27.9g(理论值的92.6%)

分析(以无溶剂物质为基):

理论值:C 43.04 H 5.78 I 30.32 N 5.58 O 15.29

实测值:C 43.21 H 5.86 I 30.19 N 5.63

i)4-(3-乙酰氨基-2,4,6-三碘苯甲酰氨基甲基)-3,6,9-三-(羧甲基)-4-甲基十一烷二酸

将26.6g(21.2mmol)实施例8h)描述的五酯在实施例1c)中描述的条件下转化为相应的五酸。

产量:19.5g(94.4%淡米色固体。

分析(以无水物质为基)

理论值:C 30.79 H 2.23 I 39.04 N 7.18 Na 3.92 O 19.69

实测值:C 30.98 H 2.40 I 38.84 N 7.24 Na 4.04

j)4-(3-乙酰氨基-2,4,6-三碘苯甲酰基-氨基甲基)-3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧甲基)-4-甲基-十一烷二酸二钠盐的轧络合物

将18.8g(19.3mmol)实施例8i)中描述的五酸在实施例1c)中描述的条件下转化成标题化合物。

产量:20.7g(理论值的91.5%)无色固体

分析(以无水物质为基):

理论值:C 25.59 H 2.32 Gd 13.50 I 32.44 N 5.97 Na 3.92

O 16.36

实测值:C 25.64 H 2.40 Gd 13.29 I 32.27 N 6.08 Na 4.04

实施例9

4-(3-乙酰氨基-2,4,6-三碘苯甲酸基-甲基-3,6,9-三氮杂

—3,6,9—三—(羧甲基)—4—甲基—十一烷二酸二钠盐的轧络合物

a) 4—(3—乙酰氨基—2,4,6—三碘苯甲酸基甲基)—4—甲基—3,6,9—三(叔丁氧基—羧甲基)—3,6,9—三氮杂十一烷二酸—二—叔丁酯

将 14.7g(20.0mmol) 实施例 8e) 中描述的氯化物在 30ml N,N—二甲基乙酰胺中的溶液在室温加到由 16.9g(29.9mmol) 3—乙酰氨基—2,4,6—三碘苯甲酸的钠盐 (Wallingford et al., J. Am. Chem. Soc. 74.4365(d1952)) 在 50ml N,N—二甲基乙酰胺中的溶液中。在 80℃ 搅拌反应混合物 6 小时, 然后在真空中蒸发浓缩, 并用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液摇振分离。有机相经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发浓缩, 残余物在硅胶 60(Merck) 上用己烷/乙酸乙酯(3:1) 进行色谱分离, 在产物馏分蒸发浓缩后剩下一淡米色油。

产量: 18.0g(理论值的 71.9%)

分析(以无溶剂物质为基):

理论值: C 43.01 H 5.59 I 30.29 N 4.46 O 16.55

实测值: C 43.11 H 5.84 I 30.42 N 4.48

b) 4—(3—乙酰基氨基—2,4,6—三碘苯甲酸基甲基)—4—甲基—3,6,9—三氮杂 3,6,9—三—(叔丁氧基—羧甲基)—十一烷二酸

将 17.7g(14.1mmol) 实施例 9a) 描述的五酯在实施例 1d) 描述的条件下转化成相应的五酸。

产量: 12.7g(理论值的 92.7%), 淡米色固体

分析(以无水物质为基):

理论值: C 30.76 H 3.20 I 39.00 N 5.74 O 21.30

实测值: C 30.81 H 3.48 I 38.90 N 5.77

c) 4—(3—乙酰氨基—2,4,6—三碘苯甲酸基甲基)—3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—4—甲基—十一烷二酸二钠盐的钆络合物

将 9.26g(9.48mmol) 实施例 9b) 描述的五酸以类似于实施例 1d) 中描述的条件转化成标题化合物。

产量: 9.88g(理论值的 88.7%) 无色固体

分析(以无水物质为基):

理论值: C 25.14 H 2.29 I 33.21 N 4.89 O 16.75 Gd 13.72
Na 4.01

实测值: C 25.13 H 2.38 I 33.11 N 4.93 Gd 13.67 Na 4.11

实施例 10

3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—4—甲基—4—(3—甲基氨基甲酰基—2,4,6—三碘苯基氧甲基)—十一烷二酸二钠盐的钆络合物

a) 3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—叔丁氧羰基甲基)—4—甲基—4—(3—甲基—氨基甲酰基—2,4,6—三碘苯基氧甲基)—十一烷二酸—二—叔丁酯

将 18.9g(25.7mmol) 实施例 8e) 描述的氯化物在 35ml N,N—二甲基乙酰胺中的溶液在室温加到 16.3g(30.8mmol) 3—羟基—2,4,6—三碘苯甲酸—甲酰胺(P. L. Conturior, Ann. Chim II 10(f1938) 559) 和 1.72g(30.8mmol) 氢氧化钾在 30ml N,N—二甲基甲酰胺中的溶液中。在 60℃ 搅拌反应混合物 8 小时, 然后在真空中蒸发浓缩, 并将残余物用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液进行振摇分离。有机相经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发浓缩, 残余物在硅胶 60(Merck) 上用己烷/乙酸乙酯 3:1) 进行色谱分离。产物馏分蒸发浓缩后剩下淡米

色油。

产量:21.9g(理论值的69.4%)

分析(以无溶剂物质为基):

理论值:C 43.01 H 5.82 I 30.98 N 4.56 O 15.63

实测值:C 43.20 H 5.97 I 30.72 N 4.60

b)3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—4—甲基—4—(3—甲基氨基甲酰基—2,4,6—三碘苯基氧甲基)—十一烷二酸

将20.6g(17.0mmol)实施例10a)中描述的五酯在实施例1c)中描述的条件下转化成相应的五酸,

产量:13.9g(理论值的86.3%)淡米色固体

分析(以无水物质为基):

理论值:C 30.40 H 3.30 I 40.15 N 5.91 O 20.25

实测值:C 30.64 H 3.52 I 39.94 N 6.04

c)3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—4—甲基—4—(3—甲基氨基甲酰基—2,4,6—三碘苯基氧甲基)—十一烷二酸二钠盐的钆络合物

将13.2g(13.9mmol)在实施例10b)描述的五酸,类似于在实施例1d)中描述的条件转化为标题化合物。

产量:15.0g(理论值的94.1%)无色冻干物

分析(以无水物质为基):

理论值:C 25.14 H 2.29 I 33.21 N 4.89 O 16.75 Gd 13.72

Na 4.01

实测值:C 25.13 H 2.38 I 33.11 N 4.93 Gd 13.67 Na 4.11

实施例11

N, N—双—[2—[N', N'—双—(羧甲基)—氨基]—乙基]—3—乙酰氨基—2, 4, 6—三碘苯基丙氨酸二钠盐的钆络合物

a) 3—氨基—2, 4, 6—三碘苯基丙氨酸盐酸盐

将 32.5g (150mmol) 3—氨基苯基丙氨酸盐酸盐 (Jen - nings, J. Chem. Soc., 1957, 1512) 在 300ml 水中的溶液在 50℃ 和搅拌下慢慢滴加到由 300ml 浓盐酸和 240ml 2N 碘化钾二氯化物溶液在 6.01 l 水中组成的混合物中。在过了 3.5 小时后, 过滤该热的混浊溶液并在真空蒸发浓缩至开始结晶的体积。接着还要在冰中充分冷却, 吸出结晶, 用水吸收性沉淀并经五氧化二磷干燥。

产量: 50.7g (理论值的 67.0%)

分析(以无水物质为基):

理论值: C 18.19 H 1.70 I 64.06 N 4.71 O 5.38 Cl 5.97

实测值: C 18.38 H 1.94 I 63.82 N 4.83 Cl 6.11

b) 3—氨基—2, 4, 6—三碘苯基丙氨酸乙酯盐酸盐

将 30.8g (51.8mmol) 按实施例 11a) 制备的氨基酸在由 150ml 乙醇和 4.1ml (57mmol) 亚硫酸氯组成的混合物中回流 10 分钟, 然后在室温搅拌 12 小时。接着蒸发浓缩反应混合物并在真空中干燥残余物。

产量: 32.3g (理论值的 00%) 淡米色固体

分析(以无水物质为基):

理论值: C 21.23 H 2.27 I 61.17 N 4.50 O 5.14 Cl 5.70

实测值: C 21.44 H 2.38 I 60.93 N 4.62 Cl 5.89

c) N, N—双—[2—[N', N'—双[(苄氧基羰基)—甲基]—氨基]—乙基]—3—氨基—2, 4, 6—三碘苯基丙氨酸乙酯

将 20.4g (32.7mmol) 按实施例 11b) 制备的胺和 31.0g (73.7mmol) N, N—双[(苄氧基羰基)—甲基]—2—溴甲胺 (M. Williams und H. Rapoport, J. Org. Chem. 58, 1151 (1993)) 加入 50ml 乙腈中, 并向其掺入 20ml 2N 磷酸盐缓冲液 (PH8.0)。在室温剧烈搅拌反应混合物 24 小时, 此间在 2 小时和 8 小时后用新鲜缓冲液替换含水的磷酸盐缓冲相。然后在真空蒸发浓缩有机相, 并在硅胶上用己烷/乙酸乙酯/三乙胺 (3::0.01) 对残余物进行色谱分离。在真空中蒸发浓缩含产物的馏分。

产量: 25.8g (理论值的 62.3%) 黄色油。

分析 (以无溶剂物质为基):

理论值: C 48.43 H 4.38 I 30.10 N 4.43

实测值: C 48.50 H 4.45 I 30.01 N 4.44

d) N, N—双—[2—[N', N'—双[(苄氧羰基)—甲基]—氨基]—乙基]—3—乙酰氨基—2, 4, 6—三碘苯基丙氨酸乙酯

将 13.7g (10.8mmol) 实施例 11c) 中描述的化合物溶入 30ml N, N—二甲基乙酰胺中, 并在加入 1.80ml (13.0mmol) 三乙胺和 0.85ml (11.9mmol) 乙酰氯后在室温和除湿情况下搅拌 12 小时。然后在真空蒸发浓缩, 并在乙酸乙酯和碳酸氢钠溶液中分配残余物。有机相经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发浓缩。;

产量: 13.8g (理论值的 97.6%) 黄色油

分析 (以无溶剂物质为基):

理论值: C 48.71 H 4.40 I 29.13 N 4.29 O 13.47

实测值: C 48.83 H 4.67 I 29.02 N 4.38

e) N—N—双—[2—[N', N'—双—(羧甲基)—氨基]—乙基]—3—

乙酰氨基—2,4,6—三碘苯基丙氨酸

将 12.8g(9.80mmol) 实施例 11d) 中描述的五酯溶于 75ml 甲醇中并向其中掺入 49ml 2N 氢氧化钠溶液。回流约 2 小时并在真空中抽掉甲醇。用半浓的盐酸调 PH 为 1—2, 产生一种无色沉淀物, 吸出沉淀物并在真空中干燥。

产量: 7.80g(理论值的 86.7%)

分析(以无水物质为基):

理论值: C 30.09 H 3.18 I 41.46 N 6.10 O 19.17

实测值: C 30.22 H 3.31 I 41.39 N 6.17

f) N, N—双 —[2—[N', N'—双—(羧甲基)—氨基]—乙基]—3—乙酰氨基—2,4,6—三碘苯基丙氨酸二钠盐的轧络合物

将 7.42g(8.08mmol) 实施例 11e) 中描述的五酸在类似于在实施例 1d) 中所述的条件下转化为标题化合物。

产量: 8.72g(理论值的 96.7%)

分析(以无水物质为基)

理论值: C 24.75 H 2.17 Gd 14.07 I 34.10 N 5.02 Na 4.12
O 15.76

实测值: C 24.64 H 2.38 Gd 13.83 I 33.94 N 5.08 Na 3.89

实施例 12

2—(3—乙酰氨基—2,4,6—三碘苯基)—3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—十一烷二酸, 轧络合物, 二钠盐

a) 3,6,9—三氮杂—3,6,9—三(甲氧羰基甲基)—十一烷二酸甲酯 (JC 55, 2868, 1990)

将在 618ml 甲醇中的 20.6g(52.4mmol) 二亚乙基三胺五乙酸置

于在 0℃ 并在 30 分钟内向其中滴加 38.2ml (0.524mol) 亚硫酸氯。接着在室温搅拌反应混合物 16 小时。反应结束后, 在旋转蒸发器中进行蒸发浓缩并将白色固体悬浮在 300ml 乙醚中。在 0℃ 向悬浮液掺入 200ml 饱和碳酸氢钠溶液, 分离出有机相, 并各用 100ml 乙醚萃取水相三次。提取物经碳酸钾干燥并在过滤后蒸发至干。产物在真空中经五氧化二磷干燥过夜。

产量: 19.7g (理论的 81%) 无色油

元素分析 (在考虑溶剂含量情况下):

理论值: C 49.24 H 7.18 N 9.07 O 34.52

实测值: C 49.37 H 7.26 N 8.85

b) 3, 6, 9—三氮杂—3, 6, 9—三—(甲氧羰基甲基)—2—(3—硝基苄基)—十一烷二酸二甲酯

在淡的氩气流中, 将在 200ml 无水四氢呋喃中的 6.64ml (47.3mmol) 二异丙胺置于 0℃ 并在 15 分钟内向其中滴加 22.2ml (52mmol) 丁基锂 (15%, 在己烷中)。接着冷却至 -78℃, 并向其中分批加入溶在 300ml 无水四氢呋喃中的 18.4g (40mmol) 五酯 (实施例 12a)。在此温度搅拌 30 分钟后, 在 30 分钟内加入 8.11g (47.3mmol) 3—硝基苄基氯和 1.38ml (11.44mmol) 1, 3-二甲基-3, 4, 5, 6, —四氢—2(1H)—嘧啶酮在 180ml 无水四氢呋喃中的溶液。使反应混合物在室温过夜, 并在旋转蒸发器中蒸发浓缩该溶液。将油状残余物溶于 150ml 乙酸乙酯中并掺入 50ml 冰水。分离有机相并三次各 75ml 乙酯萃取水相。合并的有机相经碳酸钾干燥, 过滤并蒸发至干。为纯化粗产物在硅胶 60 (Merck) 上对该物质进行色谱分离。

产量: 13.2g (理论值的 55%) 淡黄色油

元素分析(在考虑溶剂含量情况下):

理论值:C 52.17 H 6.40 N 9.36 O 32.07

实测值:C 52.01 H 6.23 N 9.48

c)2—(3—氨基苄基)—3,6,9—三—(甲氧羰基甲基)—十一烷二酸二甲酯

将 12.7g(21.2mmol)由实施例 12b)得到的硝基化合物的甲醇溶液在室温在加入载在活性炭上的钨 1.35g(10%)的情况下在 4 巴压力下进行氢化。5 小时后氢化结束滤出催化剂。滤液蒸发至干,并且无需进一步净化即用于下一步骤。

产量:11.35g(理论值的 94%)无色油

d)2—(3—氨基苄基)—3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—十一烷二酸

将 10.8g(19mmol)由实施例 12c)得到的五酯在 40℃用 60ml 2N 氢氧化钠溶液皂化。在反应结束后向溶液中掺入浓盐酸直至酸全部沉淀。吸出沉淀物并用水洗涤至中性。产物在真空中在 50℃过夜干燥。

产量:9.25g(理论值的 96%)无色固体

元素分析(在考虑溶剂含量情况下):

理论值:C 47.15 H 5.84 Cl 6.63 N 10.47 O 29.91

实测值:C 47.04 H 6.12 Cl 6.35 N 10.59

e)2—(3—氨基—2,4,6—三碘苄基)—3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—十一烷二酸

将 9.55g(18mmol)五甲酸(实施例 12d)悬浮在 50ml 水中并滴入 22.8ml(56.4mmol)盐酸的 40% 一氯化碘溶液。在 65 搅拌反应

混合物 16 小时并用稀亚硫酸氢钠溶液还原过剩碘。吸出沉淀出的沉淀物并用水洗涤,将干燥的固体溶于浓氨水中,过滤并用浓盐酸沉淀。洗涤沉淀物直至洗涤水呈中性。产物在 50℃真空中干燥至恒重。

产量:13.1g(理论值的 83%(淡黄色固体。

元素分析(在考虑溶剂含量情况下):

理论值:C 28.79 H 3.11 I 43.45 N 6.39 O 18.26

实测值:C 28.93 H 3.37 I 43.32 N 6.48

f)2-(3-乙酰氨基-2,4,6-三碘苄基)-3,6,9-三-(羧甲基)-3,6,9-三氮杂十一烷二酸

将 12.7g(d14.5mmol)由实施例 12e)得到的三碘苯胺溶于 30ml N,N-二甲基乙酰胺中,并在冰冷却下向其中掺入 2.465ml(34.8mmol)乙酰氯。其在室温过夜,并将反应混合物在冰水中搅拌。吸出沉淀物,用水洗涤并在 50℃真空中干燥。

产量:11.55g(理论的 87%)无色固体。

元素分析(在考虑溶剂含量情况下):

理论值:C 30.09 H 3.18 I 41.46 N 6.10 O 19.17

实测值:29.88 H 3.26 I 41.29 N 6.02

g)2-(3-乙酰氨基-2,4,6-三碘苄基)-3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧甲基)-十一烷二酸,钆络合物,二钠盐。

将 11.2g(12.2mmol)由实施例 12f)得到的络合剂按实施例 4d)的方法在 50℃与氧化钆进行反应。在完全络化后将中间产物用 1N 氢氧化钠溶液转化成二钠盐。产生的溶液用 1.2g 活性炭纯化,经 0.2μm-纤维素膜过滤器过滤并接着冷冻干燥。

产量:12.6g(理论值的92.5%)无色冻干物

元素分析(在考虑溶剂含量情况下):

理论值:C 24.75 H 2.17 Cd 14.09 I 34.10 N5.02 Na 4612
O 15.76

实测值:C 24.89 H 2.23 Gd 13.88 I 34.02 N 4.87 Na 4.03

实施例 13

3,6,9—三氮杂—3,6,9—三—(羧甲基)—4—(3—[N,N'—二甲基—N,N'—双(2,3—二羟基丙基)—3,5—二氨基甲酰基—2,4,6—三碘苯基氨基甲酰基甲氧基]—苄基]—十一烷二酸二钠盐的钆络合物
a)N,O—双—(苄氧羰基)—3—羟基苯基丙氨酸—N—[2—(苄氧羰基氨基)—乙基]—酰胺

将 168.54g(375mmol)N,O—双—(苄氧羰基)—3—羟基苯基丙氨酸(de castiglione,Bosisio,Gazz.Chim. Ital., 97,1858 (1967))溶于 3.0 升四氢呋喃中并冷却至 0℃。在加入 72.8ml (525mmol)三乙胺后滴入 36.7ml(383mmol)氯代甲酸乙酯。20 分钟后加入在 500ml 四氢呋喃中的 75.8g(390mmol)苄氧羰基—(2—氨基乙基)—酰胺 (G.Atwell,W.Denny,Synthesis,1032-33(1948))。在搅拌过夜后吸出生成的沉淀物,蒸发浓缩滤液并在真空干燥。

产率: 183.7g (理论值的 78.3%) 无色固体

分析(以无溶剂物质为基):

理论值: C67.19 H5.64 N6.72 O20.46

实测值: C67.07 H5.78 N6.84

b)3—羟基苯基丙氨酸—(2—氨基乙基)—酰胺

将 62.57g (100mmol) 实施例 13a) 中描述的化合物悬浮在 1.5 升甲醇中, 并在加入 6.3g 载在活性炭上的钨 (10 % 重量钨, Degussa) 后, 在常压下用氢氯化。然后过滤, 蒸发浓缩滤液并在二异丙醚中吸收性沉淀残余物。在吸滤和在真空干燥后得无色固体。

产量: 21.4g (理论值的 95.8%)

分析 (以无溶剂物质为基) :

理论值: C59.17 H7.67 N18.82 O14.33

实测值: C59.28 H7.73 N18.74

c) 1, 5 - 二氨基 - 3 - 氮杂 - 2 - (3 - 乙氧基苄基) - 戊烷, 三盐酸盐

将 20.1g (90mmol) 在实施例 13b) 中描述的化合物溶于 135ml 四氢呋喃中并在 0 °C 和氨气氛中滴加 180ml 1m 在四氢呋喃中的氯化硼溶液。在 0 °C 搅拌 30 分钟后, 在 60 °C 继续搅拌 120 小时。在冷却后滴加 100ml 甲醇, 用氯化氢使反应混合物饱和, 并搅拌生成的酸性悬浮液 6 小时。然后吸出沉淀物并在 50 °C 在真空中干燥。

产量: 25.0g (理论值的 87.2%) 无色固体

分析 (以无溶剂物质为基) :

理论值: C41.46 H6.96 Cl 33.38 N13.19 O5.02

实测值: C41.40 H7.04 Cl 33.47 N13.08

d) 3, 6, 9 - 三氮杂 - 4 - (3 - 羟基苄基) - 3, 6, 9 - 三 - (叔丁氧羰基甲基) - 十一烷二酸 - 二 - 叔丁酯

将 15.1g(47.4mmol) 实施例 13c) 中描述的化合物悬浮在 500ml

四氢呋喃中，并向其中掺入 25m 水和 34.5g (249mmol) 碳酸钾。在滴加 52.3ml(356mmol) 溴乙酸 - 叔丁酯后，在 60 ℃ 搅拌 3 天。在冷却后过滤，在真空中蒸发浓缩，并将残余物在硅胶上用乙醚/己烷/三乙胺 (70 : 20 : 5) 进行色谱分离。

产物馏分在真空中蒸发浓缩

产量: 27.2g (理论值的 73.3%) 无色油

分析 (以无溶剂物质为基) :

理论值: C63.13 H8.92 N5.39 O22.56

实测值: C63.24 H8.88 N5.43

e) 5 - 氯乙酰氨基 - 2, 4, 6 - 三碘间苯二酸 - [N, N' - 二甲基 - N, N' - 双 - (2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 二氧戊环 - 4 - 基甲基)] - 二酰胺

将 81.0g (100mmol) 5 - 氯乙酰氨基 - 2, 4, 6 - 三碘间苯二酸 - N, N' - 二甲基 - N, N' - 双 - (2, 3 - 二羟基丙基) - 二酰胺 (DE 2928417) 加入 500ml 四氢呋喃中，并掺入 0.95g (5.0mmol) 对 - 甲苯磺酸 - 水化合物和 22.9g

(220mmol) 2, 2 - 二甲氧基丙烷。然后回流 12 小时，在真空蒸发浓缩，并在乙酸乙酯和碳酸氢钠溶液之间分配残余物。有机相经硫酸镁干燥并过滤，蒸发浓缩，并用叔丁基甲酯吸收性沉淀残余物。过滤后在真空中干燥残余物。

产量: 79.7g (理论值的 89.6 %) 无色固体

分析 (以无溶剂物质为基) :

理论值: C32.40 H3.51 Cl 3.99 I 42.79 N4.72 O12.59

实测值: C32.38 H3.62 Cl 4.04 I 42.70 N4.63

f) 3, 6, 9 - 三氮杂 - 3, 6, 9 - 三 - (叔丁氧羰基甲基) - 4 - [3 - (N, N' - 二甲基 - N, N' - 双 - (2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 二氧戊环 - 4 - 基甲基) - 3, 5 - 二氨基甲酰基 - 2, 4, 6 - 三碘苯基 - 氨基甲酰基 - 甲氧基) - 苄基] - 十一烷二酸 - 二 - 叔丁酯

将 12.8g (16.4mmol) 在实施例 13d) 中描述的羟基化合物在氩气氛下溶于 50ml N, N - 二甲基甲酰胺中, 并掺入 0.59g (19.7 mmol) 在矿物油中的 80 % 氢氧化钠悬浮液, 在室温搅拌 30 分钟后, 加入 19.0g (21.3mmol) 实施例 13e) 中描述的化合物, 并在 50 °C 搅拌反应物 12 小时。然后在真空中蒸发浓缩, 并在硅胶 60(Merck) 上用乙醚/己烷/三乙胺 (70 : 20 : 5) 对残余物进行色谱分离。产物馏分在真空中蒸发浓缩。

产量: 16.8g (理论值的 62.6%) 粘稠的油

分析 (以无溶剂物质为基) :

理论值: C47.80 H6.11 I 23.31 N5.15 O17.63

实测值: C47.63 H6.05 I 23.24 N5.24

g) 3, 6, 9 - 三氮杂 - 3, 6, 9 - 三 - (羧甲基) - 4 - [3 - [N, N' - 二甲基 - N, N' - 双 - (2, 3 - 二羟基丙基) - 3, 5 - 二氨基甲酰基 - 2, 4, 6 - 三碘苯基氨基甲酰基甲氧基] - 苄基] - 十一烷二酸

将 16.1g (9.86mmol) 实施例 13f) 中描述的化合物在实施例 1c) 描述的条件下去除全部保护基, 并转化成标题化合物。

产量: 12.4g (理论值的 98.7%) 淡米色固体

分析 (以无水物质为基) :

理论值: C36.81 H4.04 I 29.92 N6.60 O 22.63

实测值: C36.94 H4.05 I 29.86 N6.53

h)3, 6, 9 - 三氮杂 - 3, 6, 9 - 三 - (羧甲基) - 4 -
〔3 - 〔N, N' - 二甲基 - N, N' - 双 - (2, 3 - 二羟基丙基)
- 3, 5 - 二氨基甲酰基 - 2, 4, 6 - 三碘苯基 - 氨基甲酰基甲
氧基〕 - 苄基〕 - 十一烷二酸二钠盐的钆络合物

将 11.9g(9.35mmol)实施例 13g)描述的五酸在类似实施例 1d)
中描述的条件下转化为标题化合物。

产量: 13.1g (理论值的 95.5%) 无色冻干物

分析 (以无水物质为基):

理论值: C31.85 H3.15 I 25.88 N5.57 O 19.58 Gd10.69 Na 3.13

实测值: C31.92 H3.20 I 25.76 N5.73 Gd 10.58 Na 3.20

实施例 14

3, 6, 9 - 三氮杂 - 3, 6, 9 - 三 - (羧甲基) - 4 - (3
- 甲氧基 - 2, 4, 6 - 三碘苄基) - 十一烷二酸二钠盐的钆络
合物

a)3, 6, 9 - 三氮杂 - 3, 6, 9 - 三 - (羧甲基) - 4 -
(3 - 羟基苄基) - 十一烷二酸

将 13.2g(16.9mmol)实施例 13d)中描述的化合物在实施例 1c)
中描述的条件下转化成相应的五酸。

产量: 8.20g (理论值的 97.0%)

分析 (以无水物质为基):

理论值: C50.50 H5.85 N8.41 O 35.24

实测值: C50.41 H5.93 N8.49

b)3, 6, 9 - 三氮杂 - 3, 6, 9 - 三 - (羧甲基) - 4 - (3 - 羟基 - 2, 4, 6 - 三碘苄基) - 十一烷二酸

将 8.11g(16.2mmol) 实施例 14a) 描述的化合物溶于 80ml 5N 氨水中。在搅拌下慢慢向其中滴加 26.8 ml 2N 碘化钾二氯化物溶液, 并继续搅拌 12 小时。用浓盐酸调 PH 值为 1.5, 并加入亚硫酸氢钠直至淡悬浮液出现; 将其搅拌 6 小时并过滤。残余物用 2N 盐酸洗涤并在真空中干燥。

产量: 12.1g (理论值的 84.8%)

分析 (无水物质为基):

理论值: C28.75 H2.99 I 43.40 N4.79 O 20.06

实测值: C28.81 H2.83 I43.43 N4.62

c)3, 6, 9 - 三氮杂 - 3, 6, 9 - 三 - (羧甲基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 2, 4, 6 - 三碘苄基) - 十一烷二酸

将 11.6g(13.2mmol) 实施例 14b) 中描述的化合物在 60ml 四氢呋喃中在 0 °C 与 2.77g (92.6mmol) 在矿物油中的 80 % 氢氧化钠悬浮液混合。加入 13.1g(92.6mmol) 碘甲烷并搅拌 30 分钟。然后向该溶液中掺入 60ml 2N 氢氧化钠溶液并回流 30 分钟。冷却后在真空中抽去有机溶剂并将剩下的水溶液用浓盐酸调 PH 为 1.5。沉淀出沉淀物, 吸出并在真空下干燥。

产量: 10.7g (理论值的 91.4%)

分析 (无水物质为基):

理论值: C29.65 H3.17 I42.72 N4.72 O 19.75

实测值: C29.74 H3.23 I42.65 N4.63

d)3, 6, 9 - 三氮杂 - 3, 6, 9 - 三 - (羧甲基) - 4 -

(3-甲氧基-2,4,6-三碘苄基)-十一烷二酸二钠盐的钆络合物

将 10.2g(11.4mmol)实施例 14c)中描述的五酸如在实施例 1d)中所述转化成标题化合物。

产量: 11.7g (理论值的 94.0%)无色冻干物。

分析(以无水物质为基):

理论值: C24.26 H2.13 I34.95 N3.86 O16.15 Gd14.43 Na4.22

实测值: C24.30 H2.10 I34.91 N3.90 Gd14.50 Na4.28

实施例 15

3,6,9-三氮杂-4-(3-二乙基氨基甲酰基-2,4,6-三碘苄基氨基甲酰基氧甲基)-3,6,9-三-(羧甲基)-十一烷二酸二钠盐的钆络合物

a) 3-异氰酰-2,4,6-三碘苯甲酸二乙基酰胺

将 57.00 (100.0mmol) 3-氨基-2,4,6-三碘苯甲酸二乙基酰胺 (CA 54, P20987i(1960))在氮气氛下在室温与 250ml 2N 碳酰氯的甲苯溶液。加入 0.5ml N,N-二甲基甲酰胺后,在 60 °C 搅拌反应物 5 小时,并接着蒸发浓缩至干。

产率: 59.60g (理论值的 100%)黄色固体

分析(以无溶剂物质为基):

理论值: C24.18 H1.86 I63.88 N4.70 O5.37

实测值: C24.07 H1.92 I63.80 N4.66

b) 4-(3-二乙基氨基甲酰基-2,4,6-三碘苄基氨基甲酰基氧基)-3,6,9-三-(叔丁氧羰基甲基)-3,6,9-三氮杂十一烷二酸-二-叔丁酯

将 14.68g(20.85mmol)3, 6, 9 - 三氮杂 - 3, 6, 9 - 三 - (叔丁氧羰基甲基) - 4 - 羟基甲基 - 十一烷二酸 - 二 - 叔丁酯 (DE 3806795) 在 100ml 无水吡啶中的溶液在除湿情况下与 12.42g(20.85mmol) 实施例 15a) 中描述的异氰酸酯混合, 并在室温搅拌过夜。接着完全蒸发浓缩, 并在硅胶上色谱分离残余物 (洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯)。蒸发浓缩含产物的馏分后得一黄色油状残余物。

产量: 24.29g (理论值的 89.6%)

分析 (无溶剂物质为基):

理论值: C43.43 H5.98 I29.29 N5.39 O 16.00

实测值: C43.42 H6.11 I 29.25 N 5.44

c) 3, 6, 9 - 三氮杂 - 4 - (3 - 二乙基氨基甲酰基 - 2, 4, 6 - 三碘苯基氨基甲酰基氧甲基) - 3, 6, 9 - 三 - (羧甲基) - 十一烷二酸

将 21.62g(16.63mmol) 实施例 15b) 中描述的五酯在实施例 1c) 中描述的条件下转化为五酸。

产量: 16.17g (理论的 95.4%) 无色固体

分析 (以无溶剂物质为基):

理论值: C31.81 H3.56 I37.56 N6.87 O20.40

实测值: C31.73 H3.64 I37.25 N6.72

d) 3, 6, 9 - 三氮杂 - 4 - (3 - 二乙基氨基甲酰基 - 2, 4, 6 - 三碘苯基氨基甲酰基氧甲基) - 3, 6, 9 - 三 - (羧甲基) - 十一烷二酸二钠盐的钆络合物

将 15.52g(15.22mmol) 实施例 15c) 中描述的五酸如在实施例 1d)

中所述转化成标题化合物。

产量: 17.44g (理论值的 94.1%) 无色冻干物分析 (以无水物质为基):

理论值: C24.26 H2.13 I34.95 N3.86 O16.15 Gd14.43 Na4.22

实测值: C24.30 H2.10 I34.91 N3.90 Gd14.50 Na4.28

实施例 16

3, 6, 9 - 三氮杂 - 3, 6, 9 - 三 - (羧甲基) - 4 - (N - 羧甲基 - 3 - 甲氧基 - 2, 4, 6 - 三碘苯基脲撑甲基) - 4 - 甲基十一烷二酸二钠盐的钆络合物

a) 3 - 异氰酰 - 2, 4, 6 - 三碘苯甲酸 - N - (乙氧羰基甲基) - 甲酰胺

将 61.40g(100.0mmol) 3 - 氨基 - 2, 4, 6 - 三碘苯甲酸 - N - (乙氧羰基甲基) - 甲酰胺 (CA 54P 20987: (1960)) 在室温和氮气氛围下与 250ml 2N 碳酰氯的甲苯溶液。加入 0.5ml N, N - 二甲基甲酰胺后, 在 60 °C 搅拌反应物 5 小时, 并接着蒸发至干。

产量: 64.00g (理论值的 100.0%) 黄色固体

分析 (无溶剂物质为基):

理论值: C24.40 H1.73 I59.49 N4.38 O10.00

实测值: C24.37 H1.82 I59.53 N4.26

b) 3, 6, 9 - 三氮杂 - 3, 6, 9 - 三 - (叔丁氧羰基甲基) - 4 - (N - 乙氧羰基甲基 - 3 - 甲氧基 - 2, 4, 6 - 三碘苯基脲撑甲基) - 4 - 甲基十一烷二酸 - 二 - 叔丁酯

将 16.41g(22.89mmol) 实施例 8g) 中描述的五酯在 100ml 无水吡啶中的溶液在除湿情况下与 14.65g(22.89mmol) 实施例 16a) 中描

述的异氰酸酯混合，在室温搅拌过夜。接着将反应混合物完全蒸发浓缩并在硅胶上色谱分离残余物（洗脱剂：己烷/乙酸乙酯）。蒸发浓缩含产物的馏分后得黄色油状残余物。

产量： 27.39g（理论值的 88.2%）

分析（以无溶剂物质为基）

理论值： C43.37 H5.87 I28.06 N6.19 O16.51

实测值： C43.49 H6.01 I28.22 N6.14

c)3, 6, 9 - 三氮杂 - 三 - (羧甲基) - 4 - (N - 羧甲基 - 3 - 甲氨基 - 2, 4, 6 - 三碘苯基脲撑甲基) - 4 - 甲基十一烷二酸

将 26.68g(19.66mmol) 实施例 16b) 中描述的六酯在实施例 3c) 中描述的条件转化成相应的六酸。

产量： 19.19g（理论值的 93.1%）无色固体

分析（以无溶剂物质为基）：

理论值： C30.90 H3.37 I36.32 N8.02 O21.37

实测值： C31.03 H3.48 I36.21 N8.14

d)3, 6, 9 - 三氮杂 - 3, 6, 9 - 三 - (羧甲基) - 4 - (N - 羧甲基 - 3 - 甲氨基 - 2, 4, 6 - 三碘苯基脲撑甲基) - 4 - 甲基十一烷二酸二钠盐的钆络合物

将 24.32g(23.19mmol) 在实施例 16c) 中描述的五酸如在实施例 1d) 中所述转为标题化合物。

产量： 27.84g（理论值的 94.6%）无色冻干物

分析（以无水物质为基）：

理论值：C25.57 H2.30 I30.01 N6.63 O17.66 Gd12.40 Na 5.44

实测值: C25.62 H2.34 I29.94 N6.58 Gd12.35 Na5.38

实施例 17

对比试验: WO 93/16375 实施例 1 的异构体

1, 13 - 双 - [5 - (丙酰 - 3 - 基酰氨基) - 2, 4, 6 - 三碘间苯二酸 - 双 (2 - 羟基 - 1 - 羟基甲基乙基) - 二酰胺] - 4, 7, 10 - 三(羧甲基) - 2, 12 - 二氧代) - 1, 4, 7, 10, 13 - 五氮杂三癸烷, 钷 - 络合物

a) 1, 13 - 双 - [5 - (丙酰 - 3 - 基酰氨基) - 2, 4, 6 - 三碘间苯二酸 - 双 (2 - 羟基 - 1 - 羟基甲基乙基) - 二酰胺] - 4, 7, 10 - 三(羧甲基) - 2, 12 - 二氧代) - 1, 4, 7, 10, 13 - 五氮杂三癸烷

将 16.5g (21.2mmol) 5 - (3 - 氨基丙酰氨基) - 2, 4, 6 - 三碘间苯二酸 - 双 [2 - 羟基 - 1 - 羟基甲基乙基) - 二酰胺在浴温 120 °C 溶于 82.5ml 二甲基甲酰胺中。在室温向其中掺入 7.38ml(53.25mmol)三乙胺并接着掺入 3.8g(10.64mmol)N, N' - 双 [2 - (2, 6 - 二氧代吗啉代) 乙基] 丙三醇。在室温搅拌反应混合物过夜。在真空中蒸去溶剂, 并用油泵使残余物起泡沫。固体物在室温与 200ml 乙醇一起搅拌 2 小时, 吸滤并在 50 °C 真空中干燥。接着使残余物溶于少量水中并在硅胶 RP 上 (洗脱剂: 水 / 甲醇) 进行色谱分离。在产物馏分蒸发浓缩后得无色固体标题化合物。

产量: 17.24g (理论值的 42 %)

分析 (以无水物质为基) :

理论值: C30.19 H3.43 I39.88 N8.07 O18.43

实测值: C29.88 H3.30 I40.21 N7.95

b)1, 13 - 双 [5 - (丙酰 - 3 - 基酰氨基) - 2, 4, 6 - 三碘间苯二酸 - 双 (2 - 羟基 - 1 - 羟基甲基乙基) - 二酰胺] 4, 7, 10 - 三 (羧甲基) - 2, 12 - 二氧代) - 1, 4, 7, 10, 13 - 五氮杂三癸烷, 钆络合物

将 400mg 在实施例 17a) 中描述的化合物与 17.8ml 0.01 摩尔乙酸钆溶液分批混合。用三乙胺调 PH 值到中性范围, 并在室温与活性炭一起搅拌该水溶液 1 小时。过滤和冷冻干燥后得到无色固体钆络合物。

产量: 145mg (理论值的 30.5%)

分析 (以无水物质为基) :

理论值: C27.91 H3.03 I36.90 N7.47 O17.06 Gd7.62

实测值: C27.77 H2.99 I36.72 N7.15 Gd7.38

实施例 18

3, 6, 9 - 三氮杂 - 3, 6, 9 - 三 - (羧甲基) - 4 - (3 - 碘 - 4 - 乙氧基苄基) - 十一烷二酸钆络合物, 二钠盐

a) N - 苄氧羰基羧基 - 3 - (4 - 乙氧基苄基) - 2 - 氨基丙醇在室温向 221.41g (605.9mmol) N - 苄氧羰基 - O - 乙基酪氨酸甲酯在 1.5 升四氢呋喃中的溶液中加入 31.8g(848.4mmol) 硼氢化钠。在搅拌下在 2 小时内向其中滴加 279ml 甲醇。接着在真空中蒸出四氢呋喃, 残余物溶于 1 升水中并用 700ml 乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩, 用乙酸乙酯/己烷重结晶。

产量: 187.0g (理论值的 93.7%)

分析（以无溶剂物质为基）：

理论值： C69.28 H7.04 N4.25 O19.43

实测值： C69.11 H7.20 N4.13

b) 1 - 乙酰基 - N - 苄氧基羰基 - 3 - (3 - 碘 - 4 - 乙氧基苯基) - 2 - 氨基丙烷

将 29.4g (89.3mmol) N - 苄氧基羰基 - 3 - (4 - 乙氧基苯基) - 2 - 氨基丙醇溶于 88ml 冰醋酸中并在室温滴加在 35.5ml 冰醋酸中的 22.2g(134mmol)一氯化碘。在室温搅拌反应混合物过夜，并为加工处理倒入 1.1 升冰水中。水相用乙酸乙酯萃取数次，有机相用水、碳酸氢钠溶液和亚硫酸氢钠溶液洗涤，并接着经硫酸钠干燥。在蒸掉溶剂后得到黄色油，该油慢慢结成晶体。

产量： 34.5g (理论值的 77.7 %)

分析（以无溶剂物质为基）：

理论值： C50.72 H4.86 I25.52 N2.82 O16.08

实测值： C50.53 H4.98 I25.38 N2.74

c) N - 苄氧基羰基 - 3 - (3 - 碘 - 4 - 乙氧基苯基) - 2 - 氨基丙醇

将 29.8g(60mmol) 1 - 乙酰基 - N - 苄氧基羰基 - 3 - (3 - 碘 - 4 - 乙氧基苯基) - 2 - 氨基丙烷悬浮在 150ml 甲醇中，并在室温掺入 4.94g(60mmol)无水乙酸钠。在 0℃ 搅拌反应物 6 小时，蒸发至干，并将残余物溶于乙酸乙酯中。吸出沉出的盐，用乙酸乙酯洗涤并蒸发浓缩滤液。得到的粘稠的油不作进一步纯化即用于下一步以应。

产量： 27.3g (理论值的 100 %)

d) 1 - 甲磺酰氧基 - N - 苄氧羰基 - 3 - (3 - 碘 - 4 - 乙氧基苯基) - 2 - 氨基丙烷

将 26.5g(58mmol)N - 苄氧羰基 - 3 - (3 - 碘 - 4 - 乙氧基苯基) - 2 - 氨基丙醇溶于 130ml 二氯甲烷中, 并掺入 24.1ml 三乙胺, 在 0℃ 与 6.78ml(87mmol) 甲磺酰氯使进行反应. 在室温 30 分钟后, 经薄层色谱检验不再有原料物质. 混合物用二氯甲烷稀释, 用碳酸氢钠和用水洗涤. 在干燥有机相后蒸去溶剂, 得淡黄色油状产物.

产量: 30.4g (理论值的 98%)

分析 (以无溶剂物质为基):

理论值: C 45.04 H 4.54 I 23.79 N 2.63 O 18.00 S 6.01

实测值: C 45.13 H 4.72 I 23.58 N 2.74 S 5.88

e) N - 苄氧羰基 - 1 - (3 - 碘 - 4 - 乙氧基苄基) - N - (2 - 氨基乙基) - 乙二胺

将 28.2g(53mmol) 1 - 甲磺酰氧基 - N - 苄氧羰基 - 3 - (3 - 碘 - 4 - 乙氧基苯基) - 2 - 氨基丙烷在室温溶于 140ml 四氢呋喃中, 并掺入 143ml (2.12mmol) 乙二胺. 搅拌 22 小时后将反应混合物蒸发浓缩成油, 并将残余物溶于乙酸乙酯中, 用水洗至中性, 用硫酸钠干燥有机相. 在蒸发浓缩后得到黄色油.

产量: 25.9g (理论值的 98%)

分析 (以无溶剂物质为基):

理论值: C 50.71 H 5.67 I 25.51 N 8.45 O 9.65

实测值: C 50.87 H 5.78 I 25.40 N 8.74

f) 1 - (3 - 碘 - 4 - 乙氧基苄基) - N' - (2 - 氨基乙基)

乙二胺，三氢溴酸盐

将 25g(50mmol)N - 苄氧羰基 - 1 - (3 - 碘 - 4 - 乙氧基苄基) - N' - (2 - 氨基乙基) - 乙二胺在室温悬浮在 20ml 冰醋酸中，并掺入 61.1ml(250mmol)在冰醋酸中的 33 % 氢溴酸。在室温 40 小时后，完全消耗了原料。反应混合物在油泵中真空蒸发浓缩，将残余物用甲苯蒸馏三次。向固体物中掺水至浓缩至干。为除去剩下的微量水，将残余物用二氯甲烷蒸发浓缩三次。粗产物用乙醇重结晶。

产量： 24.6g (理论值的 81.2%) 无色晶体

分析 (以无溶剂物质为基)

理论值： C25.77 H4.16 I20.94 N6.93 O2.64 Br39.56

实测值： C25.89 H4.41 I20.73 N6.74 Br39.29

g)4 - (3 - 碘 - 4 - 乙氧基苄基) - 3, 6, 9 - 三 (叔丁氧羰基甲基) - 3, 6, 9 - 三氮杂十一烷 - 1, 11 - 二酸, 二 - (叔丁基) - 酯

将 23.2g(38.3mmol) 1 - (3 - 碘 - 4 - 乙氧基苄基) - N' - (2 - 氨基乙基) 乙二胺三氢溴酸盐悬浮在 450ml 四氢呋喃中，并滴加 43.6g (316mmol) 碳酸钾和 18ml 水，以及 42.13ml(287.2 mmol) 溴乙酸 - 叔丁酯。在 60 ℃ 搅拌 10 小时并接着在室温过夜。吸出盐，用四氢呋喃洗涤，并蒸发浓缩滤液。粗产物用硅胶柱 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇) 纯化。

产量： 34.6g (理论值的 96.7%)

分析 (以无溶剂物质为基)：

理论值： C55.30 H7.77 I13.59 N4.50 O18.84

实测值: C55.37 H7.95 I13.44 N4.43

h) 4 - (3 - 碘 - 4 - 乙氧基苄基) - 3, 6, 9 - 三 (羧酸基甲基(carboxylatomethyl)) - 3, 6, 9 - 三氮杂十一烷 - 1, 11 - 二酸, 钆 - 络合物, 二钠盐

将 17.6g(18.8mmol) 4 - (3 - 碘 - 4 - 乙氧基苄基) - 3, 6, 9 - 三 (叔丁氧基羧基甲基) - 3, 6, 9 - 三氮杂十一烷 - 1, 11 - 二酸, 二 - (叔丁基) - 酯在室温溶于 130ml 甲醇中, 并掺入在 10ml 水中的 6.03g(150.4mmol) 氢氧化钠. 在 60 °C 搅拌反应物 5 天, 蒸发至干, 并用水蒸馏两次. 残余物溶于 180ml 水中, 并用酸性离子交换剂调 PH 为 2.9. 加入 3.41g(9.4mmol) 氧化钆并将反应混合物加热至 80 °C. 完全络合后, 用阳离子交换剂 (Na⁺ - 型) 调 PH 为 7.2 并使澄清的溶液冷冻干燥.

产量: 14.75g (理论值的 92 %)

分析 (以无水物质为基):

理论值: C32.44 H3.20 I14.90 N4.93 O20.67 Gd18.46 Na5.40

实测值: C32.23 H3.47 I14.76 N4.88 Gd18.36 Na5.17

实施例 19

3, 6, 9 - 三氮杂 - 3, 6, 9 - 三 - (羧甲基) - 4 - (3 - 溴 - 4 - 乙氧基苄基) - 十一烷二酸钆络合物, 二钠盐

a) 1 - 乙酰基 - N - 苄氧羰基 - 3 - (3 - 溴 - 4 - 乙氧基苄基) - 2 - 氨基丙烷

将 20.0g(61mmol) 由实施例 18a 得到的标题化合物溶于 200ml 冰醋酸中, 并掺入 0.2g 铁粉. 在反应溶液冷却至 10 °C 后, 在此温度滴入 12.48g(78mmol) 溴. 在室温搅拌反应混合物过夜, 并为进

一步处理将其倒入 750ml 冰水中。水相用乙酸乙酯萃取几次，有机相用水、碳酸氢钠溶液和亚硫酸氢钠溶液洗涤，并接着经硫酸钠干燥。在蒸掉溶剂后得黄色的晶体。

产量： 19.5g (理论值的 71.0%)

分析 (以无溶剂物质为基)：

理论值： C56.01 H5.37 Br17.74 N3.11

实测值： C56.13 H5.42 Br17.84 N3.16

b) N - 苄氧羰基 - 3 - (3 - 溴 - 4 - 乙氧基苯基) - 2 - 氨基丙醇

将 18.0g(39.8mmol) 1 - 乙酰基 - N - 苄氧羰基 - 3 - (3 - 溴 - 4 - 乙氧基苯基) - 2 - 氨基丙烷悬浮在 100ml 甲醇中，并在室温掺入 3.30g(40mmol) 无水乙酸钠。在 60℃ 搅拌反应物 6 小时，蒸发至干，并使残余物溶于乙酸乙酯中。吸出沉出盐，用乙酸乙酯洗涤并蒸发浓缩滤液。得到的粘稠的油不进一步纯化即用于下一反应步骤。

产量： 16.0g (理论值的 98.2%)

c) 1 - 甲磺酰氧 - N - 苄氧羰基 - 3 - (3 - 溴 - 4 - 乙氧基苯基) - 2 - 氨基丙烷

将 15.5g(38mmol) N - 苄氧羰基 - 3 - (3 - 溴 - 4 - 乙氧基苯基) - 2 - 氨基丙醇溶于 100ml 二氯甲烷中，掺入 6.3ml(45mmol) 三乙胺并在 0℃ 与 5.04ml (52mmol) 甲磺酰氯进行反应。在室温 30 分钟后，经 TLC 检测不再有原料。用二氯甲烷稀释反应混合物，用碳酸氢钠和用水洗涤。将有机相干燥后，蒸去溶剂得到淡黄色油状产物。

产量: 18.1g (理论值的 98 %)

分析 (以无溶剂物质为基):

理论值: C49.39 H4.97 Br16.43 N2.88 S6.59

实测值: C49.21 H4.92 Br16.40 N2.79 S6.54

d) N - 苄氧羰基 - 1 - (3 - 溴 - 4 - 乙氧基苄基) - N' - (2 - 氨基乙基) 乙二胺

将 17.0g(34.9mmol) 1 - 甲磺酰氧 - N - 苄氧羰基 - 3 - (3 - 溴 - 4 - 乙氧基苄基) - 2 - 氨基丙烷在室温溶于 100ml 四氢呋喃中, 并掺入 100ml (1.48mmol) 乙二胺。搅拌 36 小时后, 将反应物蒸发浓缩成油, 并使残余物溶入乙酸乙酯中, 用水洗涤至中性, 并用硫酸钠干燥有机相。在蒸发浓缩后得到黄色油。

产量: 14.9g (理论值的 95 %)

分析 (以无溶剂物质为基):

理论值: C56.00 H6.27 Br17.74 N9.33

实测值: C56.21 H6.32 Br17.81 N9.38

e) 1 - (3 - 溴 - 4 - 乙氧基苄基) - N' - (2 - 氨基乙基) 乙二胺, 三氢溴酸盐

将 14g(31mmol) N - 苄氧羰基 - 1 - (3 - 溴 - 4 - 乙氧基苄基) - N' - (2 - 氨基乙基) 乙二胺在室温悬浮在 39.1ml(160mmol) 冰醋酸中, 并掺入 39.1ml(160mmol) 在冰醋酸中的 33 % 氢溴酸。在室温 24 小时后, 原料完全耗尽。反应混合物在油泵中真空蒸发浓缩, 并用甲苯蒸馏三次。向固体物中掺水并蒸发至干。为除去剩下的微量水用二氯甲烷蒸发浓缩残余物三次。粗产物用乙醇重结晶。

产量: 16.0g (理论值的 92.4%) 无色晶体

分析 (以无溶剂物质为基):

理论值: C27.93 H4.51 Br39.56 N7.52

实测值: C27.90 H4.48 Br39.29 N7.49

f) 4 - (3 - 溴 - 4 - 乙氧基苄基) - 3, 6, 9 - 三(叔丁氧基羰基甲基) - 3, 6, 9 - 三氮杂十一烷 - 1, 11 - 二酸, 二 - (叔丁基) - 酯

将 15.0g(26.8mmol) 1 - (3 - 溴 - 4 - 乙氧基苄基) - N' - (2 - 氨基乙基) 乙二胺三氢溴酸盐悬浮在 400ml 四氢呋喃中, 并滴加 29.6g(215mmol) 碳酸钾和 15ml 水, 以及 36.67ml(250mmol) 溴乙酸 - 叔丁酯。在 60 °C 搅拌 12 小时并接着在室温过夜。吸出盐, 用四氢呋喃洗涤并蒸发浓缩滤液。粗产物用硅胶柱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇) 纯化。

产量: 22.4g (理论值的 94.2%)

分析 (以无溶剂物质为基):

理论值: C58.23 H8.18 Br9.01 N4.74

实测值: C58.19 H8.12 Br8.96 N4.70

g) 4 - (3 - 溴 - 4 - 乙氧基苄基) - 3, 6, 9 - 三(羧酸基甲基 (carboxylatomethyl)) - 3, 6, 9 - 三氮杂十一烷 - 1, 11 - 二酸

将 20.0g(22.5mmol) 4 - (3 - 溴 - 4 - 乙氧基苄基) - 3, 6, 9 - 三(叔丁氧羰基甲基) - 3, 6, 9 - 三氮杂十一烷 - 1, 11 - 二酸, 二 - (叔丁基) - 酯溶于由 400ml 四氢呋喃和 40ml 水组成的混合物中, 并在室温滴加 6.4g(160.8mmol) 氢氧化钠在 20ml

水中的溶液。在室温反应 48 小时后，在真空中浓缩反应混合物用水蒸馏残余物两次。剩下的残余物溶于 300ml 水中并用阳离子交换剂（ H^+ -型）调 PH 为 2.0。吸出离子交换剂后得到的滤液在冷冻干燥后产生五羧酸，为无色粉末。

产量： 11.3g(理论值的 83 %)

分析（以无水物质为基）：

理论值： C45.55 H5.31 Br13.17 N6.93

实测值： C45.62 H5.38 Br13.41 N7.02

h)4 - (3 - 溴 - 4 - 乙氧基苄基) - 3, 6, 9 - 三 (羧酸基甲基 (carboxylatomethyl)) - 3, 6, 9 - 三氮杂十一烷 - 1, 11 - 二酸, 钆络合物, 二钠盐

将 10.0g(16.5mmol (4 -) 3 - 溴 - 4 - 乙氧基苄基(- 3, 6, 9 - 三 (羧酸基甲基 (carboxylatomethyl)) - 3, 6, 9 - 三氮杂十一烷 - 1, 11 - 二酸溶于 200ml 水中, 并在 80 °C 掺入 3.0g(8.25mmol)氧化钆。在 80 °C 反应 1 小时后, 使几乎透明的反应溶液达到室温, 并通过滴加 0.2 摩尔氢氧化钠溶液调 PH 值为 7.2。在过滤后冷冻干燥反应混合物。

产量： 12.7g (理论值的 96 %)

分析（以无水物质为基）：

理论值:C34.33 H3.38 Br9.93 N5.22 Gd19.54 Na5.71

实测值:C34.26 H3.34 Br9.90 N5.21 Gd19.50 Na5.68

实施例 20

N, N - 双 [2 - [N', N' - 双 (羧甲基) - 氨基] - 乙基] - 对碘苯基丙氨酸二钠盐的钆络合物

a)对碘苯基丙氨酸异丙酯, 盐酸盐

将 50ml 异丙醇在 0℃ 和氩气氛下进行搅拌并滴加 3.21ml(41.6 mmol)亚硫酸氯。30 分钟后分批加入 10.0g(34.4mmol)对碘苯基丙氨酸, 在室温搅拌 1 小时, 并接着将反应物回流 2 小时。在冷却至室温后使反应混合物在 0℃ 放置过夜, 然后吸出沉出的无色沉淀物。

产量: 12.4g (理论值的 97.8%)

分析:

理论值:C38.99 H4.64 I34.33 N3.79 O8.66 Cl9.59

实测值:C38.85 H4.70 I34.29 N3.78 Cl9.66

b)N, N - 双 - [2 - [N', N' - 双 [(叔丁氧羰基) - 甲基] 氨基] - 乙基] - 对碘苯基丙氨酸异丙酯

将 12.1g(32.7mmol)按实施例 20a)制备的胺和 25.4g(72.0mmol)N, N - 双 - [(叔丁氧羰基) - 甲基] - 2 - 溴乙胺 (M.Williams 和 H.Rapoport,J.Org.Chem.58,1151(1993)) 加入 50ml 乙腈中, 并掺入 20ml 2N 磷酸盐缓冲液 (PH8.0)。在室温剧烈搅拌 24 小时, 此间在 2 和 8 小时后用新鲜缓冲液置换含水的磷酸盐缓冲相。然后在真空中蒸发浓缩有机相, 并将残余物在硅胶上用己烷/乙酸乙酯/三乙胺 (3: 1: 0.01) 进行色谱分离。在真空中蒸发浓缩含产物馏分。

产量: 17.9g (理论值的 62.3%)

分析 (以无溶剂物质为基):

理论值: C54.85 H7.60 I14.49 N4.80 O18.28

实测值: C54.80 H7.65 I14.41 N4.74

c)N, N - 双 - [2 - [N', N' - 双 - (羧甲基) - 氨基] - 乙基] - 对碘苯基丙氨酸

将 17.1g(19.5mmol)在实施例 20b)中描述的叔丁酯溶于 250ml 三氟乙酸中, 并在室温搅拌 1 小时。接着蒸发浓缩溶液, 残余物在水中吸收性沉淀, 过滤并在真空干燥。

产量: 11.5g (理论值的 96.8%) 淡米色固体

分析 (以无水物质为基):

理论值: C41.39 H4.63 I20.82 N6.90 O26.26

实测值: C41.33 H4.56 I20.78 N6.93

d)N, N - 双 - [2 - [N', N' - 双 - (羧甲基) - 氨基] - 乙基] - 对碘苯基丙氨酸二钠盐的钆络合物

将 7.43g(12.2mmol)按实施例 20c)制备的五酸在 118ml 水中的悬浮液与 2.21g(6.1mmol)氧化钆混合并在 80 ℃ 搅拌 2 小时。然后用一微滴管加入 24.4ml 1N 氢氧化钠溶液, 并继续搅拌 1 小时。接着在加入 0.5g 活性炭后, 在 80 ℃ 搅拌 2 小时并过滤。滤液在冷冻干燥后得一无色固体。

产量: 9.12g (理论值的 92.6%)

分析 (以无水物质为基):

理论值:C31.23 H2.87 I15.72 N5.20 O19.81 Gd19.47 Na5.67

实测值:C31.26 H2.95 I15.70 N5.13 Gd19.36 Na5.74

实施例 21

N, N - 双 - [2 - [N', N' - 双 - (羧甲基) - 氨基] - 乙基] - 甘氨酸 - N'' - [3, 5 - 双 - (N''' - (2 - 羟乙基) - 氨基甲酰基 (- 2, 4, 6 - 三碘苯基 - 氨基甲酰基甲基) -

酰胺-钠盐的钆络合物

a) N, N - 双 - [2 - [N', N' - 双 - [(叔丁氧羰基) - 甲基] - 氨基] - 乙基] - 甘氨酸 - N'' - [3, 5 - 双 - (N''' - (2 - 羟乙基) - 氨基甲酰基) - 2, 4, 6 - 三碘苯基氨基甲酰基甲基] - 酰胺

将 22.1g(31.5mmol)5 - 氨基乙酰基氨基 - 2, 4, 6 - 三碘间苯二酸 - N, N' - 双 - (2 - 羟乙基) - 二酰胺和 24.4g(69.3 mmol) N, N - 双 - [(叔丁氧羰基) - 甲基] - 2 - 溴乙胺 (M.Williams 和 H.Rapoport, J.Org, Chem. 58 1151(1993)) 加入 50ml 乙腈中, 并掺入 20ml 2N 磷酸盐缓冲液 (PH8.0) . 在室温剧烈搅拌反应物 24 小时, 此间在 2 和 8 小时后用新鲜的缓冲液置换含水磷酸盐缓冲相. 然后在真空蒸发浓缩有机相并在硅胶上用二氯甲烷/甲醇 (95: 5) 色谱分离残余物. 在真空中蒸发浓缩含产物的馏分.

产量: 21.9g (理论值的 55.8%), 黄色油.

分析 (以无溶剂物质为基) :

理论值: C40.53 H5.43 I30.59 N6.75 O16.71

实测值: C40.50 H5.44 I30.52 N6.79

b) N, N - 双 - [2 - [N', N' - 双 - (羧甲基) - 氨基] - 乙基] - 甘氨酸 - N'' - [3, 5 - 双 - (N''' - (2 - 羟乙基) - 氨基甲酰基 (- 2, 4, 6 - 三碘苯基氨基甲酰基甲基)] - 酰胺

将 20.8g(16.7mmol) 在实施例 21a) 中描述的叔丁酯溶于 250ml 三氟乙酸中并在室温搅拌 1 小时. 接着向该溶液掺入叔丁基甲基

醚，分离沉淀物，用叔丁基甲基醚洗涤并在真空中干燥。

产量： 16.9g (理论值的 98.9 %)

分析：

理论值： C30.61 H3.46 I37.31 N8.24 O20.38

实测值： C30.77 H3.58 I37.25 N8.28

c)N, N - 双 - [2 - [N', N' - 双 - (羧甲基) - 氨基] - 乙基] - 甘氨酸 - N'' - [3, 5 - 双 - (N''' - (2 - 羟乙基) - 氨基甲酰基) - 2, 4, 6 - 三碘苯基氨基甲酰基甲基] - 酰胺 - 钠盐的钆络合物

将 16.9g(16.6mmol)按实施例 21b)制备的五酸在 130ml 水中的悬浮液与 3.00g(8.28mmol)氧化钆混合，并在 80 °C 搅拌 2 小时。然后用一微滴管加入 16.6ml 1N 氢氧化钠溶液并继续搅拌 1 小时。接着加入 0.5g 活性炭后在 80 °C 搅拌 2 小时并过滤。滤液在冷冻干燥后得一无色固体。

产量： 18.4g (理论值的 93.0%)

分析 (以无水物质为基)：

理论值：C26.10 H2.61 I31.82 N7.02 O17.38 Gd13.14 Na1.92

实测值：C26.11 H2.74 I31.84 N7.06 Gd13.10 Na1.93