

公告本

380143

申請日期	83.12.12
案 號	83111570
類 別	C08I 7/00, A61K 4/02, 4/04

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

380143

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	含碘芳族化合物之串型聚合物
	英 文	"CASCADE POLYMERS WITH IODOAROMATIC COMPOUNDS"
二、發明人 創作	姓 名	1. 威納·克勞斯博士 2. 法蘭茲-卡爾·麥爾博士 3. 麥可·保爾博士 4. 蓋布利爾·史古曼-加皮利博士 5. 沃夫-魯狄格·普瑞斯
	國 籍	均德國
三、申請人	住、居所	1. 德國柏林市勞夫街7a 2. 德國柏林市艾森布魯茲街15a 3. 德國柏林市凱海德路10號 4. 德國柏林市馬斯納街34號 5. 德國柏林市曼杜費爾街23號
	姓 名 (名稱)	德商先靈公司
	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國柏林市木勒街178號
	代 表 人 姓 名	1. 華特·克羅斯博士 2. 卡爾-亞伯瑞特·昆木博士

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
德 1993.12.22 P4344464.4

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明 (|)

修正
補充 本87年3月24日

本發明係關於申請專利範圍中特徵化之目的，即新穎含碘枝狀聚合物，含此等化合物之藥劑，及當作襯比介質之聚合物化合物之用途，以及此等化合物及藥劑之製法。

X-射線襯比介質係多數疾病之診斷中必要之助劑，如，例如動脈硬化血管病變，腫瘤，不全骨折，腎臟及輸尿管及灌注病變，例如心臟（局部缺血，以及發炎）之疾病。

滿足此種有關上面全部之襯比介質之要求為

a) 使用足夠高碘濃度之溶液。只要此藥劑未經稀釋，襯比介質之X-射線不穿透性係依此當作唯一參數而定。若此襯比介質以高速經由導管注入血管中且因而取代血液時，則在血管X-射線檢法中特別明顯。

在一系列之其他研究中，高濃度之襯比介質亦需要，例如，若體內稀釋度變得太高（心室，主動脈中之注射或指靜脈內減少之血管X-射線檢法之情形中），或不利之成像條件（因此，射線經過重病者體內之路徑可以非常長）。

b) 化學毒性，

襯比介質溶液之固有性質，其中，係與分子之親脂性、親蛋白質性及電子密度結合。其於臨床用途中發現顯現循環系統之某些反應之副作用，如噁心，嘔吐，蕁麻疹，支氣管痙攣及其他達休克及死亡之症狀。化學毒性效應可藥理性地測量，例如，測量靜脈注射後之LD₅₀。

c) 黏度，

對襯比介質投藥之方法為重要之值，例如欲快速注射高度濃縮且甚至高度黏滯之溶液係相當大體積（30-100 毫升

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (|)

修正
補充 本87年3月24日

本發明係關於申請專利範圍中特徵化之目的，即新穎含碘枝狀聚合物，含此等化合物之藥劑，及當作觀比介質之聚合物化合物之用途，以及此等化合物及藥劑之製法。

X-射線觀比介質係多數疾病之診斷中必要之助劑，如，例如動脈硬化血管病變，腫瘤，不全骨折，腎臟及輸尿管及灌注病變，例如心臟（局部缺血，以及發炎）之疾病。

滿足此種有關上面全部之觀比介質之要求為

a) 使用足夠高碘濃度之溶液。只要此藥劑未經稀釋，觀比介質之X-射線不穿透性係依此當作唯一參數而定。若此觀比介質以高速經由導管注入血管中且因而取代血液時，則在血管X-射線檢法中特別明顯。

在一系列之其他研究中，高濃度之觀比介質亦需要，例如，若體內稀釋度變得太高（心室，主動脈中之注射或指靜脈內減少之血管X-射線檢法之情形中），或不利之成像條件（因此，射線經過重病者體內之路徑可以非常長）。

b) 化學毒性，

觀比介質溶液之固有性質，其中，係與分子之親脂性、親蛋白質性及電子密度結合。其於臨床用途中發現顯現循環系統之某些反應之副作用，如噁心，嘔吐，蕁麻疹，支氣管痙攣及其他達休克及死亡之症狀。化學毒性效應可藥理性地測量，例如，測量靜脈注射後之LD₅₀。

c) 黏度，

對觀比介質投藥之方法為重要之值，例如欲快速注射高度濃縮且甚至高度黏滯之溶液係相當大體積（30-100 毫升

五、發明說明()

修正
補充
87年3月24日

) 時。除了不良之注射性外，更高黏度之親比介質亦具有與血液不良溶混性（形成線痕而非均勻填充心臟或血管空隙）及經過例如肺之毛細管通道之阻塞之缺點；

d) 親比介質溶液之滲透性，

於相對於血液及組織等為強力高滲之溶液投藥之情形中（生理值為 310 m osm/kg ），水自細胞驅動，由此，細胞膜受破壞，且全部電解質之代謝受阻。結果，造成大量之副作用，某些係嚴重的，例如，血壓下降，心動徐緩達到心臟停止，血液-腦屏障受阻，血管痛等等；

e) 溶解度，

對於具有在水中生理 pHs 之親比介質之實際使用，溶解度必需夠高，但不具相容性及碘含量之分子在某些時候因而造成相當大的反作用；

f) 親比介質溶液之化學安定性，其可允許熱殺菌法，且造成至少 24 個月之儲存度。

對於血管之具象化，X-射線親比介質係需要的，其限於分佈於血管之空間中，即親比介質之分佈容積應類似血管內之空間。先前用於血管波之親比介質係具有相當快速離開血管空間缺點之防礙，因為其太小且親水，且可分散於外細胞之空間。再者，其消失的太快，因此產生導管之局部投藥（例如，在頭蓋形區）--對需處理之病患造成許多的困難。據此，血液鬱血劑（灌流劑）係需要，其造成對鑑別血液供應充份之組織與血液不良供應組織造成局部缺血之 X-射線技術之全身投藥為可能。對於鑑別血梗組織亦為可

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明()

修正
補充
87年3月24日

) 時。除了不良之注射性外，更高黏度之親比介質亦具有與血液不良溶混性（形成線痕而非均勻填充心臟或血管空隙）及經過例如肺之毛細管通道之阻塞之缺點；

d) 親比介質溶液之滲透性，

於相對於血液及組織等為強力高滲之溶液投藥之情形中（生理值為 310 m osm/kg ），水自細胞驅動，由此，細胞膜受破壞，且全部電解質之代謝受阻。結果，造成大量之副作用，某些係嚴重的，例如，血壓下降，心動徐緩達到心臟停止，血液-腦屏障受阻，血管痛等等；

e) 溶解度，

對於具有在水中生理 pHs 之親比介質之實際使用，溶解度必需夠高，但不具相容性及碘含量之分子在某些時候因而造成相當大的反作用；

f) 親比介質溶液之化學安定性，其可允許熱殺菌法，且造成至少 24 個月之儲存度。

對於血管之具象化，X-射線親比介質係需要的，其限於分佈於血管之空間中，即親比介質之分佈容積應類似血管內之空間。先前用於血管波之親比介質係具有相當快速離開血管空間缺點之防礙，因為其太小且親水，且可分散於外細胞之空間。再者，其消失的太快，因此產生導管之局部投藥（例如，在頭蓋形區）--對需處理之病患造成許多的困難。據此，血液鬱血劑（灌流劑）係需要，其造成對鑑別血液供應充份之組織與血液不良供應組織造成局部缺血之 X-射線技術之全身投藥為可能。對於鑑別血梗組織亦為可

五、發明說明 (3)

能，因為其係來自周遭健康或局部缺血組織之貧血（當使用血液觀比介質時）。此係特別重要的，例如，此點係區分心臟不全與局部缺血者。

其他使用之可能性包含以可造成降低或增加滲透性之血管區之診斷，例如，發炎或腫瘤，以及包含淋巴器X光攝影術及乳房X光攝影術。

因此需要一種對X-射線觀比介質可顯示血管空間標示（血液鬱血劑）之要求。此等化合物係藉由優良之相容性以及高效力（訊號密度之高度增加或劑量之減少）及留存在血管空間中之分子（未外滲），以及與血管描記像使用之觀比介質比較有較長半生期區分。

經由使用碘化之巨分子觀比介質欲解決此等問題之至少部份先前僅對非常有限的程度成功。

因此，國際專利申請案W0 88/06162 中敘述之葡聚糖衍生物顯現寬的分子量分佈及不完全之消除及不充份之相容性。

國際專利申請案W0 93/10824 中揭示之含碘聚胺非完全水可溶的，且再者，相對不良之相容。

因此，本發明之一目的係製成上面可用之新X-射線觀比介質，以偵測及查究血管疾病之來源，且沒有上述之缺點。

當說明及附註之申請專利範圍進一步研習時，本發明之其他目的及優點對熟習本技術者將顯而易見的。

已發現含碘之枝狀聚合物（其顯現含有含氮核及三碘芳

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (4)

系化合物及帶有脂系羧基，碘基或亞磷羧基) 對於 X-射線診斷劑之製造係相當適合，且未顯現上述之缺點。依本發明之含碘枝狀聚合物可以一般式 I 敘述：



其中

A 代表下標複數 b 之含氮核，且

b 代表數目 1 至 8 及

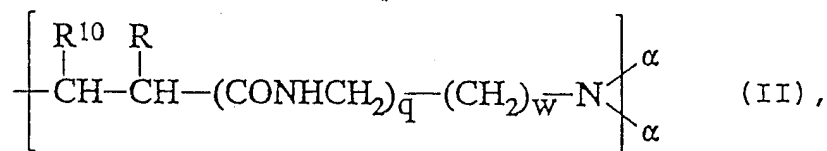
X 代表具有至多 2^n 個成像自由基 Z 之 $\sum_{k=0}^{n-1} 2^k$ 複製單元 S

組成之自由基，

其中

n 決定產生之數目，且代表數目 1 至 10，

S 代表式 II 之基



其中

R 及 R^{10} 各分別代表氫原子或甲基，

w 代表數 1 或 2，

q 代表數 0 或 1 且

對於達 n-1 之各產生之位置 α 係被其他複製單元 S 佔據，且在各情況中之第 n 個產生之位置 α 係被 Z 或

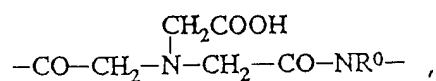
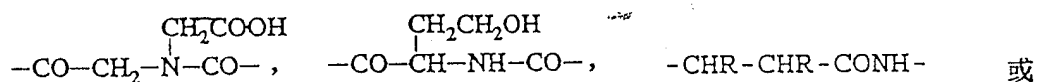
五、發明說明(5)

$-(CO)_q-U-COOH$ 基佔據，其中 q 具有上述意義，且 U 代表直接鍵或達 6 個 C 原子之伸烷基鏈，其係視情況被 1-2 個氧原子插入，及／或視情況以 1-4 個羥基，及／或 1-2 個羧基取代，但在第 n 個產生中至多 20% 之位置 α 被

$-(CO)_q-U-COOH$ 佔據。

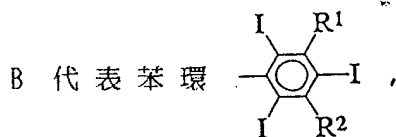
Z 代表含有至少一個脂系羧基，磺基或亞磷羧基，且包含連接元素 Y 及三碘芳系基 B 之映像自由基 $Y-B$ ，且

Y 代表 $-CO-$ ， $-CONH-$ ， $-CSNH-$ ，



R 如上述定義，及 R^0 意指氫，甲基或羧基甲基，

且



其中

R^1 及 R^2 各分別意指氫原子， $-CONR^3R^4$ 或 $-NR^5COR^5$ 基，

且

R^3 及 R^4 各分別代表氫原子，達 12 個 C 原子，且可視情況以 1-5 個羥基及／或 1-3 個 C_1-C_3 烷氧基及／或 1-3 個羧基，磺基或亞磷羧基取代之直鏈或支鏈或環狀烷

五、發明說明 (6)

基，

R^3 及 R^4 與氮原子合而代表可視情況含有氧原子， SO_2 基或 $N-CO-R^7$ 基之5-或6-環，且 R^7 意指羧基或具有達12個碳原子且視情形含有1-5個經基，1-3個 C_1-C_3 烷氧基或1-3個羧基，磺基或亞磷羧基之烷基，

R^5 代表羧基，具有達12個C原子，且視情形可以氧原子插入，及／或視情況以1-3個羧基，磺基或亞磷羧基，及／或1-5個經基及／或1-3個 C_1-C_3 烷氧基取代之烷基，

R^6 代表氮原子，達12個C原子且可視情況以1-3個羧基，磺基或亞磷羧基取代，及／或視情況以1-3個羧基及／或1-3個 C_1-C_3 烷氧基取代之烷基，且複製單元需僅於產生中相同；及其與生理無害之有機及／或無機鹼，胺基酸或胺基酸鹽之鹽類。

成像自由基Z中之脂系羧基，磺基或亞磷羧基為未直接鍵結於苯環B上之基。因此，脂系羧基，磺基或亞磷羧基可例如含於 R^3 ， R^4 ， R^5 或 R^6 基中。

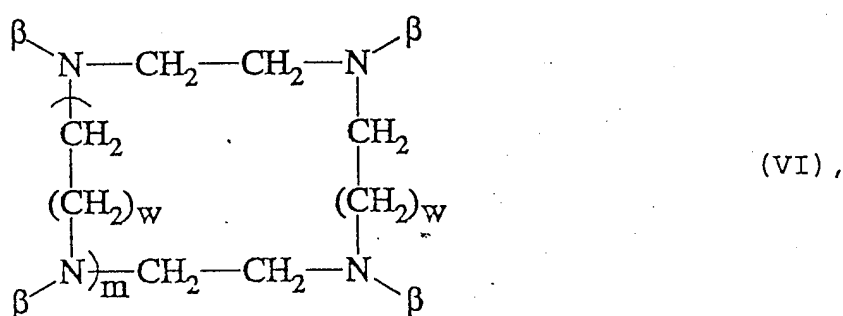
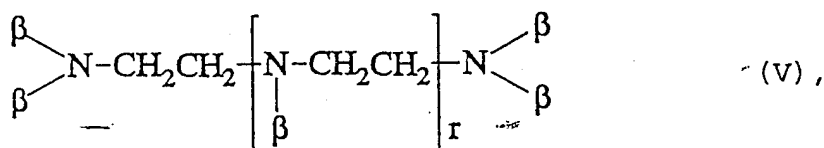
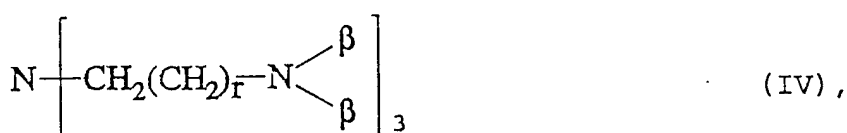
需了解枝狀聚合物分子係如例如Angew. Chem. [Applied Chemistry] Vol. 104, 1609 (1992)中所述者。

較好，n代表數2至6。

至於串型核A，適合者有：

氮原子， $\beta-NR^8-\beta$ ， $\beta-NR^8R^9$ 基，一般式III，IV，V或VI之基，

五、發明說明 (7)



其中

R^a 及 R^b 各分別代表達 20 個 C 原子之直鏈或支鏈烷基，芳基或芳烷基，其可視情況以 1-4 個羥基取代，

β 標示 X 基中之結合位置，其中 β 之數目係處理到等於下標複數 b，

V 代表達到 20 個 C 原子之直鏈或支鏈伸烷基，伸芳基或伸芳烷基，其可視情況經 1-4 個氧原子插入，及 / 或以

五、發明說明 (8)

1-4 個羥基取代，

r 代表數 1、2 或 3，

w 代表數 1 或 2，且

m 代表數 0、1、2 或 3。

依本發明之聚合物顯現 5,000 至 5,000,000 之分子量，較好為 10,000 至 500,000，特別好者為 20,000 至 100,000。

下標複數 b 係含氮核之游離價之總合，且代表數 1-8，較好為 1-6。

氮原子代表串型核之最簡單情形，其三個鏈結（下標複數 $b=3$ ）係於第一“內層”（產生 1）中被 3 個複製單元 S 佔據，其各帶有 NH_2 端基（或串型起始物氮之 3 個氮原子經 3 個單元 S 取代）。導於次一反應順序之複製單元 S 之第二層（產生 2）（其於上述實例中佔據 $A=\text{氮原子} \times 3 \times 2^1=6$ 鍵）不需與第一產生之複製單元 S 相同。較好複製單元 S 在聚合物之所有產生中為相同。至多 10，較好 2 至 6，最好 2 至 4 之產生後，在最後產生之終端氮原子上最外層顯現 6 乘以 2^n （在氮原子當作串型核之情形中：3 乘以 2^n ）個位置 α ，其係以成像基 Z 佔據 80-100%，且以 $-(\text{CO})_a-\text{U}-\text{COOH}$ 基佔據至多 20%。

可列出之更好的串型起始物 $A(\text{H})_b$ ，例如：

叁-(2-胺基乙基)胺 $(b = 6)$ ；

叁-(3-胺基丙基)胺 $(b = 6)$ ；

二伸乙基三胺 $(b = 5)$ ；

五、發明說明(9)

三伸乙基四胺	(b = 6);
四伸乙基五胺	(b = 7);
四亞甲基二胺	(b = 4);
1,4,7-三吡環壬烷	(b = 3);
1,4,7,10-四吡環十二烷	(b = 4);
1,4,7,10,13-五吡環十五烷	(b = 5);
1,4,8,11-四吡環十四烷	(b = 4);
2-經基-1,3-丙烷二胺	(b = 4);
苯二甲基二胺	(b = 4);
經基乙二胺	(b = 2);
2,3-二經基丙二胺	(b = 2);
甲基胺	(b = 2);
苄基胺	(b = 2);
苯胺	(b = 2);
雙-(2,3-二經基丙基)胺	(b = 1);
2,3-二經基丙基甲基胺	(b = 1);
二苄基胺	(b = 1);
1,8-二胺基-3,6-噁辛烷	(b = 4);
1,5-二胺基-3-噁戊烷	(b = 4)。

X 代表枝狀聚合物之分枝，其係由複製單元 S 之總合產生，且與成像基 Z 有關。

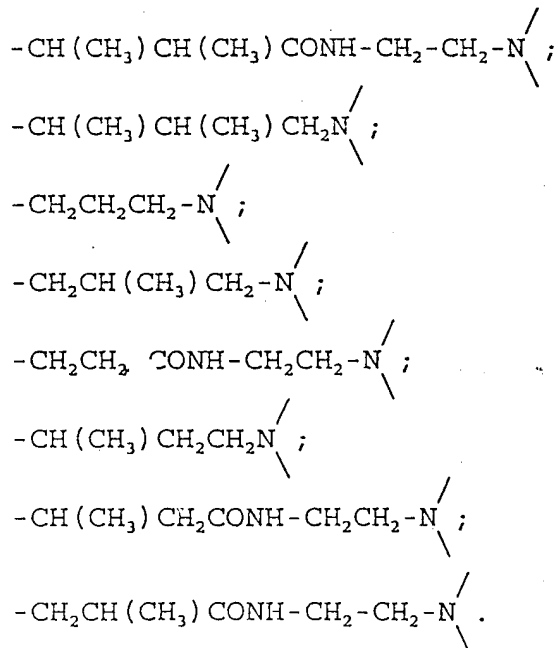
因此，例如，由 n=3 產生所組成之聚合物全部含有

$$b \times \sum_{k=0}^{3-1} 2^k (= 2^0 + 2^1 + 2^2) = b \times 7 \text{ 個複製單元 S,}$$

五、發明說明 (10)

且顯現 $b \times 2^3 = b \times 8$ 終端位置 α ，其係以至多 $b \times 8$ 成像基 Z 佔據。

較佳之複製單元 S 為：



至於含於三碘芳系化合物 B⁺之 R¹及 / 或 R²取代基中之烷基 R³，R⁴及 R⁷，為具有達 12 個，較好達 10 個，更好達到 6 個 C 原子之直鏈或支鏈或環狀烴，其可視情況以 1-5 個，較好 1-3 個羥基及 / 或 1-3 個 C₁-C₃ 烷氧基及 / 或 1-3 個，較好一個羧基，磺基或亞磷羧基取代。

特別可提及者為例如，甲基，羥甲基，乙基，2-羥乙基，2-羥基-1-(羥基甲基)-乙基，1-(羥基甲基)-乙基，丙基，異丙基，2-羥丙基，3-羥丙基，2,3-二羥丙基，1,2,3-三羥丙基，丁基，異丁基，2-羥基丁基，3-羥基丁基，4-羥基丁基，2-，3-，及 4-羥基-2-丙基丁基，2-及

五、發明說明 (11)

3-羥基異丁基，2,3,4-三羥基丁基，1,2,4-三羥基丁基，戊基，環戊基，環己基，2,3,4,5,6-五羥基己基，2-甲氧基乙基，羧基甲基，2-磺基乙基，亞磷羧基甲基，2-羧基乙基，10-羧基癸基，羧基，三磺基丙基，2-亞磷羧基乙基。

由 R^3 及 R^4 與醯胺所含之氮形成之雜環 5-或 6-環可視情況含有氧原子， SO_2 基或 $-N-CO-R^7$ 基。

至於適宜之雜環，值得一提者為例如：

哌啶基，吡啶烷基，嗎啉基，N-取代之哌啶基，S,S-二氧代硫基嗎啉基環。

至於含於三碘芳系化合物 B 之 R^1 及 / 或 R^2 取代基中之 R^5 及 R^6 ，除了列出之 R^3 ， R^4 ， R^7 相對基外，可提出者如下列，例如，

羧基甲氧基甲基，5-羧基-1,5-二羥基-3-噁戊基，2-羧基-1-羥基-乙基，3-羧基-2-噁丙基。

以 R^8 及 R^9 或 V 表示之烷基，芳基，或芳烷基，或伸烷基，伸芳基或伸芳烷基可為直鏈或支鏈，且含達 20 個，較好達 12 個 C 碳原子。 R^8 及 R^9 取代基各可經 1-4 個，較好經 1-2 個羥基取代，代表 V 之鏈可被 1-4 個，較好 1-2 個氧原子插入。至於實例，可提及者如下列：

伸乙基，伸丁基，1-甲基伸丙基，伸丙基，3,6-二噁伸辛基，伸苯二甲基，2-羥基伸丙基，3-噁伸戊基。

以 U 表示之伸烷鏈可顯現達 6 個，較好達 2 個 C 原子，且可視情況以 1-2 個氧原子插入及 / 或視情況以 1-4 個，

五、發明說明 (12)

較好 1-4 個羥基，及 / 或 1-2 個羧基取代。

$-(CO)_n-U-COOH$ 基之實例可列出者為：

$-CO(CH_2)_2COOH$; $-COCOCH_2COOH$; $-CO(CHOH)_2COOH$;
 $-COCH_2OCH_2COOH$; $-COCH_2COOH$; $-COCH(OCH_3)COOH$,
 $-CH_2CH_2COOH$, $-CH(CH_3)CH_2COOH$, $-CH_2CH(CH_3)COOH$,
 $-CH(CH_3)CH(CH_3)COOH$ ，其中較好之基為
 $-CO(CH_2)_2COOH$, $-COCH_2OCH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$ 。

聚合物中包含之酸基之酸性氫原子可以以無機及 / 或有機鹼胺基酸或胺基酸鹽胺之陽離子，完全或部份取代。

適用之無機鹼之陽離子為，例如，鋰，鉀，鈣，鎂及尤其是鈉離子。有機鹼之適當陽離子為例如，一級，二級或三級胺，如，例如乙醇胺，二乙醇胺，嗎啉，葡糖胺，N,N-二甲基葡糖胺，及特別是N-甲基葡糖胺。胺基酸之適當陽離子為例如賴胺酸，精胺酸及鳥胺酸以及除酸性或中性胺基酸以外之鹽胺。

依本發明之化合物顯現初時敘述所需之性質。其含有數種用作X-射線觀比介質所需之三碘芳系化合物。其僅分佈於血液中，且因此可當作後者之診斷放射等之符號。

本發明化合物之碘含量平均約為 40 wt%。因此，與其他含有碘芳系化合物之巨分子（如 W0 88/06162 敘述之葡聚糖衍生物（約 2 至 35%））比較，本發明之化合物之碘含量在某些情況下可高數倍。本發明之化合物與 W0 88/06162 中敘述之葡聚糖衍生物不同，意外的可依任何比率與水混合，其導致注射後血管中較高之觀比介質濃度，且因此具

五、發明說明 (13)

有進行血管鑑別之優點。對應於副作用（如疼痛、血管之傷害及心與血管之病症）之滲透值明顯的減低，且不再如X-射線觀比介質中經常發現之過滲透（實例1j：220 [mosmol/kg] 37℃，130 mg之碘 / ml）。本發明之化合物之滲透性亦明顯的低於W0 88/06162 中敘述之葡聚糖化合物（90 mg碘 / ml下為440 mosmol/kg）。

本發明化合物之化學毒性（相對於敏銳之相容性）（實例6c；i.v.-LD₅₀。老鼠>5 g之碘 / kg）在與以糖類為主之巨分子觀比介質（W0 88/06162）相較，及與以W0 93/10824敘述之聚胺為主之實例相比較明顯的改善。

與葡聚糖為主之巨分子比較，本發明化合物之黏度亦明顯的較低，其可容許注射丸劑，且因此相對於周圍之組織有明顯較佳之血管鑑別（實例6c：37℃下4.02 mPas 及100 mg碘 / ml；W0 88/06162 之實例10：37℃下為26 mPas及90 mg 碘 / ml。

對於本發明之化合物，製造具有所需分子量之巨分子為可能。此種巨分子觀比介質對其具有碘芳系化合物之分子大小正確之定義先前並未確定。

以葡聚糖為主之巨分子，例如葡聚糖40,000 (Rheomacrodex[®]) 為各種大小之巨分子之混合物，其平均分子量為40,000道爾吞。但在此混合物中，大於50,000或60,000道爾吞之葡聚糖分子亦存在。高分子葡聚糖化合物之此部份約為總量之5至10%之間。至於文獻中已知者 (G. Arturson and G. Wallenius, The Renal

(請先閱讀背面之注意事項)
填寫本頁

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

Clearance of Dextran of Different Molecular Sizes
in Normal Humans, Scandinv. J. Clin. & Lab.

Investigation 1:81-86, 1964), 此大小之葡聚糖分子不再經過濾, 且此等分子之腎臟肅清力幾乎為零。亦且, 專利 EP 0206551, EP 0436316及 WO 93/10824 之實例 1、2 及 3 中敘述之化合物無法完全去除, 因為 i.v. 投藥後之高分子部份。但由於診斷劑, 希望靜脈注射後, 在短時間內自體內完全去除。換言之 WO 93/10824 中敘述之其餘化合物離開靜脈腔太快, 因此無法適用作灌流劑。對於本發明之化合物, 對於第一次造成僅緩慢離開血管腔之可用含碘聚合物, 但同時亦通過腎臟之毛細管且因而完全去除出乎意外的為可能。因為分子構造, 本發明之化合物在靜脈注射後 15 分鐘中, 顯示血液濃度約高於細胞外 X-射線襯比介質, 如例如 Ultravist[®] (見實例 20 中之圖) 四倍。此情況中, 串型聚合物僅存在體內之血管腔中, 即分佈體積約為 0.05 l/kg。靜脈投藥於大鼠中 300 mg 碘 / kg 後, 本發明之化合物顯示完全消除 (存留 <1% 之劑量 (靜脈投藥 14 天後))。因此, 第一次製成具有適合身體之三碘芳系化合物之巨分子襯比介質為可能。

本發明之串型聚合物係經由診斷放射等用作血液之具象化之襯比介質。自普通組織中區別絕血之組織因此為可能。但對於血液組織屏障之其他損害亦可以此等化合物偵測得。在發炎及腦中腫瘤之情形中, 血液-腦屏障受損, 因此襯比介質可滲入生病組織中, 且因此生病之組織可以診

五、發明說明 (15)

斷放射學偵測得。因為無傷之血液 - 腦屏障之不滲透性，對於小的但親水之分子，即使為低分子 Ultravist[®]，發炎及腫瘤亦可偵得。但若本發明之串型聚合物用於此等情況中，劑量可減至四分之一，因為巨分子分佈於大小四分之一之間隙，換言之僅在血液之間隙中，即達到血液中相同之濃度，劑量之四分之一係足夠的。

同時，灌流測量可使用本發明之化合物，在心肌上進行，其僅限定對低分子化合物，如 Ultravist[®] 為可能，因為此等分子快速"離開"進入組織間之間隙。在低分子化合物之情況中，"離開"進入組織間隙通常導致不良之映像明晰度，其可以本發明之化合物防止。同時，相對於低分子化合物之測量時間可大大的增長。

本發明之其他優點為如今具有不同親脂性或親水性之三碘基之巨分子變成可接受。結果，藉由各種經取代之三碘基提供控制此等串型聚合物之相容性及藥理動力學之可能性。

本發明之含碘枝狀聚合物之製造發生於一般式 I' 之枝狀聚合物中：



其中

A 及 b 之意義如申請專利範圍 1-3 項中所示者，且

X' 之意義如申請專利範圍第 1 項之 X 所示，但不同於第 n 次產生之 X，位置 α 未被 Z 基及視情況之 $-(CO)_a-U-COOH$ 基佔據，但由氫原子佔據；與一般式 II 之

五、發明說明 (16)

化合物反應：

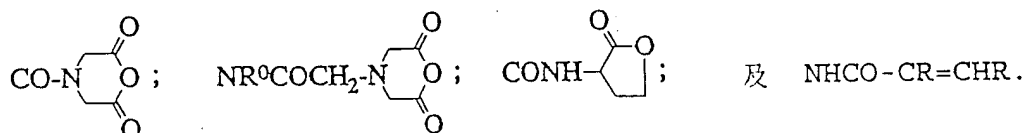


其中

Y' 代表欲轉換成含有羰基，硫代羰基，活化之羰基及 $CHR=CR$ 基之 Y 自由基，--R 意指氫原子或甲基，且

B' 意指 B 所示之三碘芳系化合物，但 B 中含有之羧基及經基為以保護之形式存在者，且視情況未以 Z 基佔據之位置 α 係以導入 $-(CO)_2-U-COOH$ 基之試劑醯化或烷化者。

至於一般式 II 之飼入原料之 Y' 基中活化羰基之實例，可提及者為酸酐，對硝基-苯基酯，內酯及醯氨。至於 Y' 之實例，可提及者為 $COCl$ ； NCO ； NCS ；



至於酸保護基，低級烷基，芳基及芳烷基，適宜者為例如，甲基，乙基，丙基，正丁基，特丁基，苯基，苄基，二苯基甲基，三苯基甲基，雙(對-硝基苯)-甲基，以及三烷基甲矽烷基。

依本發明之方法發生之保護基之分裂為熟習本技術者已知者[見，例如，E. Wünsch, Methoden der Org. Chemie[有機化學之方法](Houben Weyl), Vol. XV/1, 4th edition 1974, p. 315 ff]，例如藉由水解，氫解，酯與鹼在水性醇溶液中，於 0 至 50°C 下之鹼皂化，與無機

五、發明說明 (17)

酸之酸皂化，或在例如三氟乙酸之協助之第三-丁基酯之皂化。

經基保護基適用者為例如苄基，4-甲氧基苄基，4-硝基苄基，三苯甲基，二苯基甲基，三甲基甲矽烷基，二甲基第三丁基甲矽烷基，二苯基第三丁基甲矽烷基。

經基亦可以例如當作THP醚， α -烷氧基乙基醚，MEM醚或當作與芳系或脂系羧酸之酯，例如乙酸或苯甲酸存在。多元醇之情形中，經基亦可依縮酮之型式，以例如丙酮，乙醛，環己酮或苯醛保護。

在羧基，同時存在之情形中，經基亦可以分子內酯化成對應之內酯保護。

經保護基可依熟習本技術者已知之文獻中之方法釋出，例如，以氫解，以鋰／氫分裂，醚之處理及酯之縮酮或鹼處理（見，例如，"有機合成中之保護基"，T. W.

Greene, John Wiley and Sons 1981）。

本發明聚合物之各種製法及其所需之起始化合物係熟習本技術者之理論中已知者。其係以各別欲生成之一般式 I' 之枝狀聚合物之端胺基與適合產生結合於三碘芳系化合物 B 之連結元素 Y 之一般式 II 之化合物之反應為主。

因此，N,N-雙（羧基甲基）-胺-或醯胺取代之三碘芳系化合物之反應（以酸酐形式存在）發生於液相介質中，例如，水，二極非質子溶劑，如二乙基醚，四氫呋喃，戴奧辛，乙腈，N-甲基吡咯烷酮，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，等等或其經加添加胺之混合物，胺例如，三乙胺，N-乙基

五、發明說明 (18)

二異丙胺，N,N-二甲基-4-胺基吡啶。反應溫度在約-80℃至160℃，且溫度較好自20℃至80℃。反應時間在0.5小時至7天間，較好在1小時至48小時間。

酸酐之製造可依本發明之方法發生，例如，US 3,660,388 或 DE 16 95 050 中敘述之含乙酸酐之吡啶中發生。但在某些情形中，以適當溶劑中之碳化二亞胺進行水分解係有利的，例如以二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺。

異氰酸酯或異硫代氰酸酯取代之三碘芳系化合物之反應依文獻(DOS 26 10 500, EP 0 431 838)中已知之方法發生，例如在質子溶劑中，如DMSO, DMF, DMA, 或水或無水溶劑混合物中，溫度為0-120℃，較好為20-75℃。反應時間一般為1-48小時，較好為3-24小時。

含有具相對應之枝狀聚胺之內酯構造之三碘芳系化合物之反應係可能的，例如，類似T. Sheradsky, Y. Knobler and M. Frankel於J. Org. Chem., 26, 2710 (1961) 中敘述之2-丙烯胺基-4-丁內酯之胺基分解之方法。

呈現烯烴屬取代基 $\text{CHR} = \text{CR}-\text{CONH}$ 之三碘芳系化合物之加成反應，係依據例如Org. Synth. Coll. Vol. VI, p. 75 (1988) 所示方法，使欲反應之三碘化丙烯醯胺於極性溶劑如DMF, DMA, 吡啶，乙醇中，以所需之聚胺進行。

以含有醯基取代基之三碘芳系化合物對一般式I'聚合物之端胺基之醯化反應係依熟習本技術者已知之方法進行，例如，類似EP 0015867中之說明。此反應一般係在極性溶

五、發明說明(19)

劑，如例如，DMF，DMA，或具有水之極性非質子溶劑中，在酸捕捉劑，如例如，三級胺（例如，三乙胺，三甲基胺，N,N-二甲胺基吡啶，1,5-二吡雙環[4.3.0]壬烯-5(DBN)，1,5-二吡雙環[5.4.0]十一碳烯-5(DBU)，鹼，鹼土金屬碳酸鹽，碳酸氫鹽或氫氧化物（例如，碳酸鉀，碳酸鈉，氫氧化鋰，氫氧化鉀）之存在下，於0-120℃之溫度，較好20-80℃，且反應時間為1-36小時下進行。

視情況未結合於成像基Y-B之端胺基之後續醯化或烷化係如文獻中已知之說明般進行，參見例如，Org. Syn. Coll. Vol. 4, 5 (1963)。

胺基之中和可以例如鈉，鉀，鋰，鎂或鈣之無機鹼（例如，氫氧化物，碳酸鹽或碳酸氫鹽），及／或有機鹼，如一級，二級及三級胺，如，例如乙醇胺，嗎啉，葡糖胺，N-甲基-及N,N-二甲基葡糖胺，以及鹼性胺基酸，如，例如，賴胺酸，精胺酸及鳥胺酸，或原始中性或酸性胺基酸之醯胺進行。

用作飼入原料之式I'之枝狀聚合物係以類似文獻已知之方法製造（例如，歐洲專利申請案EP 0 430 863；USP. 4 507 466；國際申請案WO 93/14147）。

用於各種方法之碘化芳系化合物係已知或可自己知者輕易的製成。

因此，例如，在德國公開說明DE 29 28 417及DE 29 09 439中，其係輕易的與例如亞硫鹽氯化物反應，形成含有對應酸氯化物基之芳系化合物。

五、發明說明 (20)

異氰酸基-或異硫代氰酸基-取代之三碘芳系化合物可藉由對應之苯胺衍生物與光氣或硫光氣，在非質子溶劑，例如，1,2-二氯乙烷，二氯甲烷，吡啶，二甲基亞砷，四氫呋喃，戴奧辛，二乙醚，醋酸乙酯中反應製成（文獻：DOS 25 41 491）。

含於內酯基中之三碘芳系化合物係藉由例如三碘苯甲酰氯化物衍生物與2-胺基-4-丁內酯鹽酸鹽反應而達成。此類之反應係經由例如，J. Brennan and P. J. Murphy 於 Tetrahedron Lett., 29 (17), 2063 (1988) 中敘述。

具有烯烴屬取代基 $\text{CHR} = \text{CR}-\text{CONH}$ 之三碘芳系化合物可如 WO 85/01727 中所示般製得。

其他之芳系基可如 M. Sovak; 輻射觀比例，實驗藥學手冊，Vol. 73 (1984), Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo 或歐洲專利 EP 0 015 867 中之敘述般製造。

本發明之另一目的為醫藥劑，其含有至少一種本發明之化合物。

本發明尚關於此等劑類之製法，其特點為使輻射不穿透之物質與通常於藥療製劑中之添加劑及安定劑成為腸內或非經腸道投藥之形式。藥學上之製備通常可符合使用者之特殊需要。新的 X-射線觀比介質在水性介質中之濃度完全依診斷放射學之方法而定。溶劑之碘含量通常在 50 至 450 mg/ml 之範圍間，較好為 70 至 200 mg/ml。

所得之劑類再視情況加熱消毒。其係以碘含量之函數，

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

投藥，且用於放射診斷之方法或配方之劑量通常 30 mg 碘 / kg 至 2000 mg 碘 / kg 之間。

X-射線襯比介質之水溶液可經由腸道或非經腸道投藥，因此可經由口服，直腸，靜脈，動脈，血管內，皮內，皮下（淋巴器 X 光攝影術），蜘蛛膜下（脊髓 X 光攝影術）投藥。

適當之添加劑為，例如，生理上無害之緩衝劑（如，胺基丁三醇，碳酸氫鹽，磷酸鹽，檸檬酸鹽，安定劑（如，DTPA，乙二胺四乙酸鈉，鈣-乙二胺四乙酸二鈉），或--若需要--電解質（如，氯化鈉），或--若需要--抗氧化劑（如，抗壞血酸），或其他符合滲透性之物質（如，甘露醇，葡萄糖）。

若本發明之劑類在水中或生理食鹽溶液中之懸浮液或溶液對於腸內投藥或其他之目的係需要的，則若係與一種或多種經常於蓋倫製劑中之助劑（例如，甲基溶纖素，乳糖，甘露醇），及／或界面活性劑（例如，卵磷酯，Tween[®]，Myrij[®]）及／或用於味覺修正之芳系物質（例如香精油）混合。

下列之實例用於更詳細的說明本發明之目的，但並不用於限定此等目的。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(22)

實例

實例 1

48倍一級串型胺[參見實例1h)]之3-(3-羧丙醯胺基)-5-(2,3-二羥丙基胺基甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

a) 叁[N,N-雙(甲氧羰基乙基)-2-胺乙基]胺

溶於20毫升甲醇之14.69克(0.100莫耳)叁(2-胺乙基)胺在20℃攪拌下滴於103.3克(1.20莫耳)丙烯酸甲酯中，此內容物於氬氣中在室溫攪拌5天及在50℃攪拌2天；接著於真空中蒸發濃縮並藉與甲苯共沸蒸餾移除過量丙烯酸甲酯。殘留物置於150毫升甲醇及30毫升乙醚中，以150毫升己烷吸附性沉澱，分離己烷相後，於真空中蒸發濃縮，得黃色液體之產物，其不需純化可再進一步反應。

產量：66.8克(理論值之100%)

分析(相對於無溶劑物質)：

計算值：C 54.37 H 8.21 N 8.45 O 28.97

實測值：C 54.51 H 8.13 N 8.26

b) 6-倍一級串型胺之製造

含67.5克(0.102莫耳)實例1a)製得之六甲酯之135毫升甲醇溶液以2小時內滴至在氬氣內及室溫下攪拌之1363毫升(20.25莫耳)乙二胺中，在室溫攪拌5天後，內容物於真空下蒸發濃縮，殘留物置於甲醇中，並以乙醚洗滌5次，於真空下蒸發濃縮甲醇溶液且殘留物於高真空中乾燥。

五、發明說明(23)

產量：72.6克(理論值之85.6%)，黃色油狀物

分析(相對於無溶劑物質)：

計算值：C 52.03 H 9.46 N 26.96 O 11.50

實測值：C 51.90 H 9.62 N 27.17

c) 12-倍枝狀甲酯之製造

含43.73克(0.053莫耳)實例1b所得六胺之120毫升甲醇溶液滴加至在20℃攪拌之559.5克(6.28莫耳)丙烯酸甲酯中，在室溫攪拌5天後，內容物經蒸發濃縮並在減壓下以甲苯共沸蒸餾而移除過量丙烯酸甲酯至可能之最大程度，殘留物置於少量甲醇中並以乙醚/己烷洗滌數次，經蒸發濃縮之粗產物在矽膠60(默克)上層析(溶離液：二氯甲烷/甲醇)而純化，產物區分經蒸發濃縮後，得無色油。

產量：95.6克(理論值之96.8%)

分析(相對於無溶劑物質)：

計算值：C 54.12 H 8.11 N 12.02 O 25.75

實測值：C 53.93 H 8.35 N 11.84

d) 12-倍一級串型胺之製造

含40.2克(21.5毫莫耳)之實例1c)製得之十二甲酯之250毫升甲醇溶液在4小時內，滴至在氫氣及室溫下攪拌之2.0升(30莫耳)乙二胺中，內容物在室溫攪拌5天，接著蒸發濃縮，置於少量甲醇中並以乙醚洗滌數次，於真空中蒸發濃縮產物之甲醇溶液，且黃色油狀殘留物在高真空中乾燥。

產量：47.3克(理論值之100%)

(請先閱讀背面之注意事項)



填寫本頁)

裝

訂



線

五、發明說明 (24)

分析(相對於無溶劑物質):

計算值: C 52.39 H 9.07 N 25.46 O 13.09

實測值: C 52.18 H 9.25 N 25.63

e) 24-倍枝狀甲酯之製造

含 40.9 克 (18.6 毫莫耳) 實例 1d) 製造之十二胺之 180 毫升甲醇溶液, 滴至在室溫攪拌之 570 毫升 (6.30 莫耳) 丙烯酸甲酯中, 內容物在室溫攪拌 6 天, 接著於真空中蒸發濃縮並在減壓下以甲苯共沸蒸餾而移除過量之丙烯酸甲酯至最大程度, 殘留物置於少量甲醇中並以乙醚洗滌數次, 蒸發濃縮甲醇溶液且殘留物於矽膠 60 (默克) 上純化 (溶離液: 甲醇 / 吡啶), 產物區分蒸發濃縮後, 得無色油狀物。

產量: 73.4 克 (理論值之 92.5%)

分析(相對於無溶劑物質):

計算值: C 54.05 H 8.08 N 13.13 O 24.75

實測值: C 54.27 H 7.82 N 13.02

f) 24-倍一級串型胺之製造

含 72.7 克 (17.0 毫莫耳) 實例 1e) 製得之串型化合物之 300 毫升甲醇溶液, 於 4 小時內滴至在氫氣及室溫下攪拌之 3.0 升 (45 莫耳) 乙二胺中, 內容物在室溫攪拌 5 天, 接著蒸發濃縮, 置於少量甲醇中並以乙醚洗滌數次, 於真空中蒸發濃縮產物之甲醇溶液且黃色油狀殘留物在高真空中乾燥。

產量: 82.6 克 (理論值之 98%)

分析(相對於無溶劑物質):

五、發明說明 (25)

計算值：C 52.51 H 8.94 N 24.95 O 13.60

實測值：C 52.44 H 9.12 N 25.21

g) 48-倍枝狀甲酯之製造

含 58.5 克 (11.8 毫莫耳) 實例 1f) 製得之串型胺之 200 毫升甲醇溶液滴至在室溫攪拌之 590.9 克 (6.77 毫莫耳) 丙烯酸甲酯中，內容物在室溫攪拌 7 天，接著於真空中蒸發濃縮，並於減壓下以甲苯共沸蒸餾而移除過量丙烯酸甲酯至最大程度，殘留物置於少量甲醇中並以乙醚洗滌數次，蒸發濃縮甲醇溶液且殘留物於矽膠 60 (默克) 上純化 (溶離液：甲醇 / 吡啶)，產物區分蒸發濃縮後，得無色油狀物。

產量：87.04 克 (理論值之 81.3%)

分析 (相對於無溶劑物質)：

計算值：C 54.01 H 8.07 N 13.59 O 24.34

實測值：C 54.30 H 7.86 N 13.33

h) 48-倍一級串型胺之製造

含 78.4 克 (8.64 毫莫耳) 實例 1g) 製得之串型化合物之 300 毫升甲醇溶液，以 4 小時內滴至在氬氣及室溫攪拌之 3.0 升 (45 毫莫耳) 乙二胺中，內容物在室溫攪拌 6 天，接著蒸發濃縮，置於少量甲醇中並以乙醚洗滌數次，於真空中蒸發濃縮產物之甲醇溶液且黃色油狀殘留物於高度真空中乾燥。

產量：82.4 克 (理論值之 91.2%)

分析 (相對於無溶劑物質)：

計算值：C 52.57 H 8.88 N 24.74 O 13.82

(請先閱讀背面之注意事項)

填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

實測值：C 52.74 H 8.93 N 24.74

i) 5-(3-乙氧羰基丙醯胺基)-2,4,6-三碘異酞酸-N-(2,3-二乙醯氧丙基)醯胺氮

24.7克(150 毫莫耳)琥珀醯氮單乙酯在室溫下添加至在排除水氣下攪拌之含73.4克(100 毫莫耳)5-胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N-(2,3-二乙醯氧丙基)醯胺氮(EP 0308364)之500 毫升無水二噁烷懸浮液中，內容物回流數小時，直至以薄層層析不再偵測得至入料為止；接著蒸發濃縮，殘留物置於二氯甲烷中且以飽和碳酸氫鈉水溶液搖晃，以無水硫酸鎂乾燥後，蒸發濃縮有機相，且殘留物自乙酸乙酯／第三丁基甲基醚中再結晶。

產量：74.8克(理論值之86.7%)，無色結晶

分析(相對於無溶劑物質)：

計算值： C 29.84 H 2.57 Cl 4.11 I 44.14 N 3.25
O 16.69

實測值： C 30.19 H 2.63 Cl 4.21 I 44.07 N 3.18

j) 48-倍一級串型胺[參見實例1h)]之3-(3-羧丙醯胺基)-5-(2,3-二羥丙基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

由6.6 克(0.63毫莫耳)實例1h)製得之串型胺，9.54毫升(68.8毫莫耳)三乙胺及50毫升水構成之乳液緩慢滴入在室溫機械攪拌之含39.6克(45.9毫莫耳)之實例1i)製得之醯氮之200 毫升N,N-二甲基甲醯胺溶液中，內容物在室溫攪拌2 天，接著與100 毫升2N氫氧化鈉溶液混合，並在

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

50℃ 攪拌 2 小時，接著冷卻至室溫後，以 2N 鹽酸中和，接著進行超過濾，其中低分子成份係藉中空纖維膜 (H1 P3-20, Amicon) 分離，產物水溶液以纖維素膜濾器 (孔徑 0.45 微米, Sartorius) 過濾並冷凍乾燥。

產量：24.7 克 (理論值之 87.3%)，無色凍乾物

分析 (相對於無溶劑物質)：

計算值：C 31.61 H 3.48 I 40.89 N 8.78 O-15.25

實測值：C 31.89 H 3.62 I 40.60 N 8.95

實例 2

48-倍一級串型胺 [參見實例 1h)] 之 3-羧甲基胺甲醯基-5-納羧酸鹽甲基胺甲醯基-2,4,6-三碘苯基胺甲醯基衍生物之製造

a) 5-胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N,N'-雙(甲氧羰基甲基)二醯胺 (EP 0129932)

含 59.6 克 (100 毫莫耳) 5-胺基-2,4,6-三碘異酞酸二氯之 300 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液與 27.6 克 (220 毫莫耳) 甘氨酸甲酯鹽酸鹽及 61.0 毫升 (440 毫莫耳) 三乙胺混合，所得懸浮液在氫氣及室溫下攪拌隔夜，懸浮液於真空中蒸發濃縮後，殘留物自甲醇中再結晶。

產量：66.3 克 (理論值之 94.6%)

分析 (相對於無溶劑物質)：

計算值：C 23.99 H 2.01 I 54.31 N 5.99 O 13.69

實測值：C 23.95 H 2.14 I 54.28 N 6.09

b) 5-異氰酸基-2,4,6-三碘異酞酸-N,N'-雙(甲氧羰基甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

1) 二 醯 胺

147 毫升 (73.8 毫莫耳) 2N 甲 苯 性 光 氣 溶 液 及 2 毫 升 N,N-二 甲 基 甲 醯 胺，加 至 在 氮 氣 及 60℃ 油 浴 溫 度 下 攪 拌 之 含 20.7 克 (29.5 毫莫耳) 實 例 2a) 製 得 之 苯 胺 衍 生 物 之 200 毫 升 1,2-二 氯 乙 烷 懸 浮 液 中，苯 胺 衍 生 物 反 應 完 全 後，內 容 物 在 真 空 中 蒸 發 濃 縮，殘 留 物 以 無 水 乙 酸 乙 酯 吸 附 性 沉 澱，在 氮 氣 中 抽 氣 並 在 油 泵 真 空 度 下 乾 燥。

產 量：21.5 克 (理 論 值 之 100%)，淡 灰 褐 固 體

分 析 (相 對 於 無 溶 劑 物 質)：

計 算 值：C 24.78 H 1.66 I 52.36 N 5.78 O 15.40

實 測 值：C 24.82 H 1.73 I 52.35 N 5.70

c) 48-倍 一 級 串 型 胺 [參 見 實 例 1h)] 之 3-竣 甲 基 胺 甲 醯 基 - 5-鈉 竣 酸 鹽 甲 基 胺 甲 醯 基 -2,4,6- 三 碘 苯 基 胺 甲 醯 基 衍 生 物 之 製 造

含 3.72 克 (0.36 毫莫耳) 實 例 1h) 製 得 之 串 型 胺 之 37 毫 升 無 水 二 甲 基 亞 砷 溶 液，緩 慢 滴 至 在 氮 氣 及 室 溫 攪 拌 下 之 含 18.7 克 (22.7 毫莫耳) 實 例 2b) 製 得 之 異 氰 酸 酯 之 200 毫 升 無 水 二 甲 基 亞 砷 溶 液 中，內 容 物 在 室 溫 攪 拌 2 天，接 著 與 30 毫 升 2N 氫 氧 化 鈉 溶 液 混 合 並 在 50℃ 攪 拌 2 小 時，冷 卻 至 室 溫 後，溶 液 以 2N 鹽 酸 中 和，接 著 進 行 超 過 濾，其 中 低 分 子 成 份 藉 中 空 纖 維 膜 (H1 P3-20, Amicon) 分 離，產 物 水 溶 液 以 纖 維 素 膜 濾 器 (孔 徑 0.45 μ m, Sartorius) 過 濾 並 冷 凍 乾 燥。

產 量：13.23 克 (理 論 值 之 81.6%)，黃 色 凍 乾 物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

分析(相對於無水物質):

計算值: C 28.81 H 2.81 I 40.59 N 10.20 Na 2.45
O 15.15

實測值: C 29.10 H 2.98 I 40.28 N 10.41 Na 2.77

實例 3

48-倍一級串型胺[參見實例 1h)]之 3,5-雙[(N-羧甲基) 鈉
羧酸鹽甲基胺甲醯基]-2,4,6-三碘苯基胺甲醯衍生物之製
造

a) 5-胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N,N,N',N'-肆(甲氧羰基
甲基)二醯胺

含 47.2 克 (79.2 毫莫耳) 5-胺基-2,4,6-三碘異酞酸二氯
之 250 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液與 34.4 克 (174 毫莫耳
) 亞胺二乙酸二甲酯鹽酸鹽 (依據 Dubsky, Graenacher,
Chem. Ber. 50, 1693 (1917) 合成) 及 48.2 毫升 (348 毫莫
耳) 混合, 所得懸浮液在氫氣及室溫下攪拌隔夜, 懸浮液
在真空中蒸發濃縮後, 殘留物置於二氯甲烷中並與碳酸氫
鈉水溶液搖晃, 有機相以無水硫酸鎂乾燥, 過濾, 且蒸發
濃縮後, 在矽膠 60 (默克, Darmstadt) 上層析 (移動溶劑
: 二氯甲烷 / 甲醇), 產物區分在真空中蒸發至乾。

產量: 57.1 克 (理論值之 85.3%), 無色固體

分析(相對於無溶劑物質):

計算值: C 28.42 H 2.62 I 45.05 N 4.97 O 18.93

實測值: C 28.61 H 2.77 I 44.83 N 4.72

b) 5-異氰酸基-2,4,6-三碘異酞酸-N,N,N',N'-肆(甲氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (30)

羧基甲-基) 二醯胺

45.3毫升(90.5毫莫耳)2N甲苯光氣溶液及3毫升N,N-二甲基甲醯胺添加至在氮氣及60℃油浴溫度下攪拌之含30.6克(36.2毫莫耳)實例3a)製得之苯胺之300毫升1,2-二氯乙烷溶液中，苯胺衍生物之反應完全後，內容物於真空中蒸發濃縮，殘留物以第三丁基甲基醚吸附性沉澱，在氮氣中抽氣及在油泵真空度中乾燥。

產量：30.3克(理論值之96.2%)紅色固體

分析(相對於無溶劑物質)：

計算值：C 28.95 H 2.31 I 43.70 N 4.82 O 20.20

實測值：C 29.14 H 2.46 I 43.56 N 4.73

c) 48-倍一級串型胺[參見實例1h)]之3,5-雙[(N-羧甲基)納羧酸鹽甲基胺甲醯基]-2,4,6-三碘苯基胺甲醯基衍生物之製造

含4.79克(0.46毫莫耳)實例1h)製得之串型胺之48毫升無水二甲基亞砷溶液，緩慢滴至在氮氣及室溫攪拌之含28.8克(33.1毫莫耳)實例3b)製得之異氰酸酯之250毫升無水二甲基亞砷溶液中，內容物在室溫攪拌2天，接著與66毫升2N氫氧化鈉溶液混合並在50℃攪拌2小時；冷卻至室溫後，溶液以2N鹽酸中和，接著進行超過濾，其中低分子成份藉中空纖維膜(H1 P3-20, Amicon)分離，產物水溶液以纖維素膜濾器(孔徑0.45微米, Sartorius)過濾並冷凍乾燥。

產量：20.6克(理論值之86.7%)黃色凍乾物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

甲基甲醯胺添加至在氮氣及60℃油浴溫度中攪拌之含19.2克(25.4毫莫耳)實例4a)製得之苯胺衍生物之200毫升1,2-二氯乙烷溶液中，苯胺衍生物之反應完成後，內容物於真空中蒸發濃縮，殘留物以第三丁基甲基醚吸附性沉澱，在氮氣中抽氣及在油泵真空度中乾燥。

產量：19.26克(理論值之97%)，紅色固體

分析(相對於無溶劑物質)：

計算值：C 29.14 H 2.57 I 48.62 N 5.37 O 14.30

實測值：C 29.08 H 2.63 I 48.50 N 5.23

c) 48-倍一級串型胺[參見實例1h]之3-[(N-羧甲基)甲基胺甲醯基]-5-[(N-鈉羧酸鹽甲基)甲基胺甲醯基]-2,4,6-三碘苯基胺甲醯基衍生物之製造

含3.27克(0.31毫莫耳)實例1h)製得之串型胺之33毫升無水二甲基亞砷溶液，緩慢滴加至在氮氣及室溫攪拌之含17.7克(22.6毫莫耳)實例4b)製得之異氰酸酯之150毫升無水二甲基亞砷溶液中，內容物在室溫攪拌2天，接著與100毫升2N氫氧化鈉溶液混合並在50℃攪拌2小時；冷卻至室溫後，溶液以2N鹽酸中和接著進行超過濾，其中低分子成份藉中空纖維膜(H1 P3-20, Amicon)分離，產物水溶液以纖維素膜濾器(孔徑0.45微米，Sartorius)過濾並冷凍乾燥。

產量：13.1克(理論值之91.3%)無色凍乾物

分析(相對於無溶劑物質)：

計算值：C 30.46 H 3.14 I 39.41 N 9.91 Na 2.38

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

分析 (相對於無溶劑物質) :

計算值 : C 29.58 H 2.73 I 35.38 N 8.90 Na 4.27
O 19.14

實測值 : C 29.84 H 2.90 I 35.11 N 9.21 Na 3.92

實例 4

48-倍一級串型胺 [參見實例 1h)] 之 3-[(N-羧甲基) 甲基胺
甲醯基]-5-[(N-鈉羧酸鹽甲基) 甲基胺甲醯基]-2,4,6-三
碘苯基胺甲醯基衍生物之製造

a) 5-胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N,N'-雙(乙氧羰基甲基)
-N,N'-二甲基二醯胺

含 59.6 克 (100 毫莫耳) 5-胺基-2,4,6-三碘異酞酸二氫
之 300 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液與 33.8 克 (220 毫莫耳)
肌氨酸乙酯鹽酸鹽及 61.0 毫升 (440 毫莫耳) 三乙胺混合，
所得懸浮液在氬氣及室溫下攪拌隔夜，懸浮液在真空中蒸
發濃縮後，殘留物置於二氯甲烷中並以碳酸氫鈉水溶液搖
晃，有機相以無水硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發濃縮，殘留物
自異丙醇中再結晶。

產量 : 59.8 克 (理論值之 79%)，無色固體

分析 (相對於無溶劑物質) :

計算值 : C 28.56 H 2.93 I 50.29 N 5.55 O 12.68

實測值 : C 28.73 H 3.09 I 50.02 N 5.77

b) 5-異氰酸基-2,4,6-三碘異酞酸-N,N'-雙(乙氧羰基甲
基)-N,N'-二甲基二醯胺

31.7 毫升 (63.4 毫莫耳) 2N 甲苯光氣溶液及 2 毫升 N,N-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

O 14.70

實測值：C 30.61 H 3.27 I 39.18 N 10.16 Na 2.15

實例 5

48-倍一級串型胺[參見實例 1h)]3-羧甲醯胺基-5-(2,3-二
羥丙基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

a) 5-(乙氧羰基甲醯胺基)-2,4,6-三碘異酞酸-N-(2,3-二
乙醯氧丙基)醯胺氮

20.5克(150 毫莫耳)草酸氮單乙酯添加至在室溫以排除
濕氣下攪拌之含 73.4克(100毫莫耳)5-胺基-2,4,6-三碘異
酞酸-N-(2,3-二乙醯氧丙基)醯胺氮(EP 0308364)之 300
毫升無水二噁烷懸浮液中，內容物攪拌數小時直至以薄層
層析不再偵測到入料為止，接著蒸發濃縮，殘留物置於二
氯甲烷中並以飽和碳酸氫鈉水溶液搖晃，以無水硫酸鎂乾
燥後，有機相藉蒸發濃縮，且殘留物自乙酸乙酯／第三丁
基甲基醚中再結晶。

產量：73.9克(理論值之 88.6%)無色結晶

分析(相對於無溶劑物質)：

計算值：C 27.35 H 2.17 Cl 4.25 I 45.62 N 3.36

O 17.25

實測值：C 27.33 H 2.28 Cl 4.17 I 45.49 N 3.42

b) 48-倍一級串型胺[參見實例 1h)]之 3-羧甲醯胺基-5-
(2,3-二羥丙基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製
造

由 10.9克(1.04毫莫耳)實例 1h) 製得之串型胺，15.6毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

升 (0.112 莫耳) 三乙胺及 80 毫升水構成之乳液，緩慢滴加至在室溫下以機械攪拌之含 62.6 克 (75.0 毫莫耳) 實例 5a) 製得之醯氯之 350 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液中，內容物在室溫攪拌 2 天，接著與 150 毫升之 2N 氫氧化物溶液混合並在 50℃ 攪拌 2 小時，冷卻至室溫後，溶液以 2N 鹽酸中和，接著進行超過濾，其中低分子成份藉中空纖維膜 (H1 P3-20, Amicon) 分離，產物水溶液以纖維素膜濾器 (孔徑 0.45 微米, Sartorius) 過濾並冷凍乾燥。

產量：41.9 克 (理論值之 93.0%) 無色凍乾物

分析 (相對於無水物質)：

計算值：C 29.93 H 3.14 I 42.16 N 9.05 O 15.73

實測值：C 30.12 H 3.42 I 41.83 N 9.27

實例 6

48-倍一級串型胺 [參見實例 1h)] 之 3-(4-羧基-3-噁丁醯胺基)-5-(2,3-二羥丙基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

a) 二乙醇酸氯 - 單異丙酯

46.4 克 (400 毫莫耳) 二乙醇酸酐在排除水氣下添加至 24.0 克 (400 毫莫耳) 無水異丙醇中，放熱反應之溫度以水浴調節至 90-100℃，1 小時後，令反應混合物冷卻，並與 32.0 毫升 (440 毫莫耳) 亞硫醯氯及 0.1 毫升 N,N-二甲基甲醯胺混合，並使其在室溫攪拌 15 小時及在 50℃ 攪拌 1 小時，藉由在 0.01 托耳及 100-101℃ 沸騰溫度下蒸餾，得目的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

產量：67.6克(理論值之86.8%)無色液體

分析(相對於無溶劑物質)：

計算值：C 43.20 H 5.70 Cl 18.22 O 32.88

實測值：C 43.34 H 5.83 Cl 18.01

b) 5-[4-(2-甲基乙氧羰基)-3-噁丁醯胺基]-2,4,6-三碘異酞酸-N-(2,3-二乙醯氧基丙基)醯胺氮

29.2克(150毫莫耳)實例6a)製得之醯氮添加至室溫及排除水氣下攪拌之含73.4克(100毫莫耳)5-胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N-(2,3-二乙醯氧基丙基)醯胺氮(EP 0308364)之500毫升無水二噁烷懸浮液中，內容物回流數小時直至以薄層層析不再偵測至入料為止，接著蒸發濃縮，殘留物置於二氯甲烷中並與飽和碳酸氫鈉水溶液搖晃，以無水硫酸鎂乾燥後，有機相經蒸發濃縮，且殘留物自乙酸乙酯/第三丁基甲基醚中再結晶。

產量：68.2克(理論值之76.4%)無色結晶

分析(相對於無溶劑物質)：

計算值：C 29.60 H 2.71 Cl 3.97 I 42.65 N 3.14
O 32.88

實測值：C 29.77 H 2.83 Cl 3.92 I 42.41 N 3.38

c) 48-倍一級串型胺[參見實例1h)]之3-(4-羧基-3-噁丁醯胺基)-5-(2,3-二羥丙基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

由7.2克(0.69毫莫耳)實例1h)製得之串型胺，10.4 ml (75.0毫莫耳)三乙胺及50毫升水所構成之乳液，緩慢

五、發明說明 (36)

滴加至在室溫下藉機械攪拌之含 44.6 克 (50.0 毫莫耳) 實例 6b) 製得之醯氯之 200 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液中，內容物在室溫攪拌 2 天，接著與 100 毫升 2N 氫氧化鈉溶液混合並在 50℃ 攪拌 2 小時；冷卻至室溫後，溶液以 2N 鹽酸中和，接著進行超過濾，其中低分子成分藉中空纖維膜 (H1 P3-20, Amicon) 分離，產物水溶液以纖維素膜濾器 (孔徑 0.45 微米, Sartorius) 過濾並冷凍乾燥。

產量：31.49 克 (理論值之 83.7%) 無色凍乾物

分析 (相對於無水物質)：

計算值：C 31.07 H 3.42 I 40.20 N 8.63 O 16.68

實測值：C 31.37 H 3.65 I 39.94 N 8.82

實例 7

48-倍一級串型胺 [參見實例 1h)] 之 3-[(N-羧甲基) 鈉羧酸鹽甲基胺甲醯基)-5-甲氧乙醯胺基-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

a) 5-甲氧乙醯胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N,N-雙(甲氧羰基甲基)醯胺氯

含 66.8 克 (100 毫莫耳) 5-甲氧乙醯胺基-2,4,6-三碘異酞酸二氯 (EP 0015867) 之 300 毫升無水 N,N-二甲基甲醯胺溶液與 21.75 克 (110 毫莫耳) 亞胺二乙酸二甲酯鹽酸 (依 Dubsky, Graenacher, Chem. Ber. 50, 1693 (1917) 合成) 及 30.5 毫升 (220 毫莫耳) 三乙胺混合，所得懸浮液在氫氣及室溫下攪拌 14 小時，內容物置於二氯甲烷中，以水搖晃一次，以 2N 檸檬酸搖晃 2 次及以碳酸氫鈉水溶液搖晃一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

次，有機相以無水硫酸鎂乾燥及於真空蒸發濃縮，藉於濃縮溶液內滴入第三丁基醚，使目的化合物以結晶固體沈澱出，經抽氣並於真空中乾燥。

產量：57.4克（理論值之72.4%）

分析（相對於無溶劑物質）：

計算值：C 25.76 H 2.04 Cl 4.47 I 48.04 N 3.54
O 16.15

實測值：C 25.82 H 2.11 Cl 4.48 I 48.01 N 3.38

b) 48-倍一級串型胺[參見實例1h)]之3-[(N-羧甲基) 鈉羧酸鹽甲基胺甲醯基)-5-甲氧乙醯胺基-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

由6.6克(0.64毫莫耳)實例1h)製得之串型胺，9.30毫升(68.7毫莫耳)三乙胺及50毫升水構成之乳液，緩慢滴加至在室溫藉機械攪拌之含36.3克(45.8毫莫耳)實例7a)製得之醯氣之200毫升N,N-二甲基甲醯胺溶液中，內容物在室溫攪拌2天，接著與100毫升2N氫氧化鈉溶液混合，並在50℃攪拌2小時，冷卻至室溫後，溶液以2N鹽酸中和，接著進行超過濾，其中低分子成份藉中空纖維膜(H1 P3-20, Amicon)分離，產物水溶液以纖維膜濾器(孔徑0.45微米, Sartorius)過濾並冷凍乾燥。

產量：26.9克（理論值之90.5%）無色凍乾物

分析（相對於無水物質）：

計算值：C 30.43 H 3.04 I 39.37 N 8.45 Na 2.38
O 16.34

（請先閱讀背面之注意事項）
（填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (38)

實測值：C 30.75 H 3.27 I 39.04 N 8.58 Na 2.06

實例 8

48-倍一級串型胺 [參見實例 1h)] 之 N-[3,5-二(乙醯胺基)-2,4,6-三碘苯甲醯]-N-(羧甲基)甘氨酸衍生物之製造

a) 3,5-二硝基苯甲醯-N,N-雙(羧甲基)醯胺

133.1克(1.00莫耳)亞胺二乙酸溶於1.5升2N氫氧化鈉溶液並在機械攪拌下與230.6克(1.00莫耳)3,5-二硝基苯甲醯氮混合，所傳暗紅色溶液藉以半濃縮鹽酸酸化而沈澱出目的化合物，沈澱物經抽氣，以水洗及以真空乾燥。

產量：260.5克(理論值之79.6%)無色結晶

分析(相對於無水物質)：

計算值：C 40.38 H 2.77 N 12.84 O 44.01

實測值：C 40.42 H 2.85 N 12.63

b) 3,5-二硝基苯甲醯-N,N-雙(羧甲基)醯胺

32.7克(100毫莫耳)實例 8a) 所述之二硝基化合物導入500毫升甲醇中，與1.6克鉀催化劑(10%鉀於活性碳上)混合並以氮搖晃而氫化；吸收理論量之氮後，濾除催化劑並蒸發至乾，殘留物不需純化而可進一步反應。

產量：26.7克(理論值之100%)無色固體

分析(相對於無溶劑物質)：

計算值：C 49.44 H 4.90 N 15.72 O 29.93

實測值：C 49.40 H 4.98 N 15.68

c) 3,5-二胺基-2,4,6-三碘苯甲醯-N,N-雙(羧甲基)醯胺

24.7克(92.4毫莫耳)實例 8b) 所得化合物混合於200毫

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

升水中並於30分鐘內與150毫升2N單氯化碘溶液混合，混合物在室溫攪拌12小時，並抽氣出形成之沈澱物，固體懸浮於水中，以10克亞硫酸氫鈉處理並再次分離，物質溶於300毫升水中並添加30%氫氧化鈉溶液至pH 8，與2克活性碳混合，攪拌5小時並過濾，濾液以濃鹽酸酸化，形成沈澱物，抽氣並於真空乾燥。

產量：40.1克(理論值之67.3%)無色固體

分析(相對於無水物質)：

計算值：C 20.49 H 1.59 I 59.03 N 6.52 O 12.40

實測值：C 20.61 H 1.63 I 58.86 N 6.68

d) 3,5-雙(乙醯胺基)-2,4,6-三碘苯甲醯-N,N-雙(羧甲基)醯胺

38.6克(59.9毫莫耳)實例8c)製得之化合物導入180毫升乙酸酐與0.5毫升濃硫酸之混合物中，在室溫攪拌隔夜後，添加乙醚並濾除形成之固體，固體溶於300毫升水中並添加30%氫氧化鈉溶液至pH 9，接著藉濃鹽酸酸化至pH 1而進一步沈澱，沈澱物經抽氣並於真空乾燥。

產量：29.9克(理論值之68.6%)

分析(相對於無水物質)：

計算值：C 24.71 H 1.94 I 52.22 N 5.76 O 15.36

實測值：C 24.65 H 2.03 I 52.31 N 5.65

e) N-[3,5-雙(乙醯胺基)-2,4,6-三碘苯甲醯]-2,6-二氧代嗎啉

28.1克(38.5毫莫耳)實例8d)之化合物溶於56毫升無水

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

吡啶中，與 7.3 毫升 (77 毫莫耳) 乙酸酐混合並在室溫及排除水氣下攪拌 10 小時，滴入無水乙醚，沈澱出所形成之酸酐，過濾並於真空乾燥。

產量：27.4 克 (理論值之 100%) 淡灰褐色固體

分析 (相對於無溶劑物質)：

計算值：C 25.34 H 1.70 I 53.55 N 5.91 O 13.50

實測值：C 25.21 H 1.83 I 53.58 N 5.86 O 13.73

f) 48-倍一級串型胺 [參見實例 1h)] 之 N-[3,5-二(乙醯胺基)-2,4,6-三碘苯甲醯]-N-(羧甲基)甘氨酸衍生物之製造

由 5.2 克 (0.50 毫莫耳) 實例 1h) 製得之串型胺，7.5 毫升 (54.0 毫莫耳) 三乙胺及 30 毫升水組成之乳液，緩慢滴加至在室溫藉機械攪拌之含 25.6 克 (36.0 毫莫耳) 實例 8e) 所得酸酐之 200 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液中，內容物在室溫攪拌 2 天，接著以 2N 鹽酸中和並進行超過濾，其中低分子成份藉中空纖維膜 (H1 P3-20, Amicon) 分離，產物水溶液以纖維素膜濾器 (孔徑 0.45 微米, Sartorius) 過濾並冷凍乾燥。

產量：19.5 克 (理論值之 87.5%)

分析 (相對於無水物質)：

計算值：C 31.71 H 3.38 I 41.02 N 10.31 O 13.58

實測值：C 31.98 H 3.52 I 40.76 N 10.54

實例 9

48-倍一級串型胺 [參見實例 1h)] 之 3-[(N-羧甲基) 甲氧乙醯胺基-5-(2,3-二羥丙基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲醯衍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

生物之製造

a) 5-甲氧乙醯胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N-(2,3-二乙醯氧丙基)醯胺氮

24.7克(150毫莫耳)甲氧乙醯氮添加至在室溫及排除水氣下攪拌之含73.4克(100毫莫耳)5-胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N-(2,3-二乙醯氧丙基)醯胺氮(EP 0308364)之500毫升無水二噁烷懸浮液中，內容物回流數小時，直至以薄層層析不再偵測到入料為止，接著蒸發濃縮，殘留物置於二氯甲烷中並以飽和碳酸氫鈉水溶液搖晃，以無水硫酸鎂乾燥後，有機相藉蒸發濃縮，且殘留物自乙酸乙酯／第三丁基甲基醚中再結晶。

產量：73.2克(理論值之90.7%)無色結晶

分析(相對於無溶劑物質)：

計算值：C 26.81 H 2.25 Cl 4.40 I 47.21 N 3.47
O 15.87

實測值：C 26.79 H 2.32 Cl 4.48 I 47.13 N 3.44

b) 5-甲氧乙醯胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N-(2,3-二羥丙基)單醯胺

60.6克(75.1毫莫耳)實例9a)製得之醯氮導入376毫升1N氫氧化鈉溶液中，並在氮氣中激烈攪拌約45分鐘，以薄層層析檢查轉換完全後，產物溶液不需再操作可用於下一階段。

c) N-羧甲基-5-甲氧乙醯胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N'-(2,3-二羥丙基)單醯胺

五、發明說明 (42)

實例 9b) 製得之入料 (75.1 毫莫耳) 之溶液在氮氣中與 17.5 克 (150.2 毫莫耳) 氯乙酸之鈉鹽混合並在 90℃ 攪拌約 18 小時，溶液以 2N 鹽酸調整至 pH 1，並以蒸發完全濃縮，殘留物於矽膠 60 (默克) 上層析 (移動溶液：二氯甲烷 / 甲醇 / 乙酸 (2:2:1))，產物區分於真空中蒸發至乾，且殘留物自甲醇 / 異丙醇中再結晶。

產量：47.7 克 (理論值之 83.3%) 無色結晶

分析 (相對於無溶劑物質)：

計算值：C 25.22 H 2.25 I 49.96 N 3.68 O 18.90

實測值：C 25.31 H 2.51 I 49.82 N 3.72

d) N-甲氧羰甲基-5-甲氧乙醯胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N'-(2,3-二羥丙基)單醯胺

45.8 克 (60.1 毫莫耳) 實例 9c) 製得之化合物導入 150 毫升無水甲醇中並在氮氣中攪拌，在攪拌下滴入 5.6 毫升 (6.6 毫莫耳) 亞硫酸二甲酯，內容物在室溫攪拌 4 小時並回流 1 小時，接著蒸發濃縮，殘留物以異丙醇吸附性地沈澱，過濾並於真空中乾燥。

產量：41.2 克 (理論值之 88.4%) 無色結晶

分析 (相對於無溶劑物質)：

計算值：C 26.31 H 2.47 I 49.06 N 3.61 O 18.55

實測值：C 26.21 H 2.35 I 49.13 N 3.53

e) N-甲氧羰甲基-5-甲氧乙醯胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N'-(2,3-二乙醯氧丙基)單醯胺

38.2 克 (49.2 毫莫耳) 實例 9d) 製得之化合物在排除水氣

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

下，於16.3毫升(172毫莫耳)乙酸酐及150毫升二噁烷之混合物中攪拌，添加0.60克(4.9毫莫耳)4-N,N-二甲胺基吡啶並在50℃攪拌2小時，接著內容物藉蒸發濃縮，殘留物以乙酸乙酯／第三丁基甲基醚吸附性地沈澱，過濾並於真空中乾燥。

產量：30.7克(理論值之87.4%)無色固體

分析(相對於無溶劑物質)：

計算值：C 29.32 H 2.70 I 44.26 N 3.26 O 20.46

實測值：C 29.38 H 2.77 I 44.17 N 3.30

f) N-甲氧羰甲基-5-甲氧乙醯胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N'-(2,3-二乙醯氧丙基)醯胺氮

35.6克(41.4毫莫耳)實例9e)所述化合物導入150毫升1,2-二氯乙烷中，於懸浮液中添加0.1毫升N,N-二甲基甲醯胺及4.50毫升(62.1毫莫耳)亞硫醯氮，在室溫及排除水氣下攪拌，內容物經回流直到不再觀察到氣體產生，溶液藉於真空中蒸發而濃縮，殘留物置於二氯甲烷中並以飽和碳酸氫鈉搖晃，有機相以無水硫酸鎂乾燥並過濾，於濾液中滴加第三丁基甲基醚及蒸發濃縮，得無色沈澱物，經抽氣並於真空中乾燥。

產量：30.6克(理論值之84.1%)無色固體

分析(相對於無溶劑物質)：

計算值：C 28.71 H 2.52 Cl 4.04 I 43.33 N 3.19

O 18.21

實測值：C 28.81 H 2.80 Cl 4.28 I 43.17 N 3.21

五、發明說明 (44)

g) 48-倍一級串型胺[參見實例 1h)]之 3-[(N-羧甲基) 甲氧乙醯胺基-5-(2,3-二羥丙基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

由 3.49 克 (0.34 毫莫耳) 實例 1h) 製得之串型胺，5.0 毫升 (36.2 毫莫耳) 三乙胺及 30 毫升水組成之乳液，緩慢滴加至在室溫藉機械攪拌之含 21.2 克 (24.1 毫莫耳) 實例 9f) 製得之醯氯之 100 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液中，內容物在室溫攪拌 2 天，接著與 60 毫升 2N 氫氧化鈉溶液混合並在 50℃ 攪拌 2 小時，冷卻至室溫後，溶液以 2N 鹽酸中和並進行超過濾，其中低分子成份藉中空纖維膜 (H1 P3-20, Amicon) 分離，產物水溶液以纖維素膜濾器 (孔徑 0.45 微米, Sartorius) 過濾並冷凍乾燥。

產量：13.6 克 (理論值之 86.8%) 無色凍乾物

分析 (相對於無水物質)：

計算值：C 31.87 H 3.58 I 39.61 N 8.50 O 16.44

實測值：C 31.98 H 3.68 I 39.43 N 8.62

實例 10

6-倍串型胺[參見實例 10a)]之 3-(3-羧丙醯胺基)-5-(2,3-二羥丙基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

a) 叁-{[7,7-雙(4,7-二吡-3-氧代庚基)]-4,7-二吡-3-氧代庚基}胺 (與 6 個一級胺基之串型胺)

127.0 克 (121.6 毫莫耳) 之此串型胺係依據 US 4507466 專利說明書，使氮川三丙酸三甲酯 (Pfaltz 及 Bauer) 與下列反應而製得：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

1. -乙二胺

2. 丙烯酸甲酯

3. 乙二胺

分析 (相對於無水物質) :

計算值 : C 51.75 H 8.98 N 25.48 O 13.79

實測值 : C 51.48 H 9.04 N 25.70

b) 6-倍一級串型胺 [參見實例 10a)] 之 3-(3- 羧丙醯胺基)-5-(2,3-二羥丙基胺甲醯基)-2,4,6- 三碘苯甲醯衍生物之製造

由 3.35 克 (3.21 毫莫耳) 實例 1b) 製得之串型胺, 6.01 毫升 (43.3 毫莫耳) 三乙胺及 30 毫升水組成之乳液, 緩慢滴加至於室溫藉機械攪拌之含 24.9 克 (28.9 毫莫耳) 實例 1i) 製得之醯氨之 120 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液中, 內容物在室溫攪拌 2 天, 接著與 60 毫升 2N 氫氧化鈉溶液混合並在 50°C 攪拌 2 小時, 冷卻至室溫後, 溶液以 2N 鹽酸中和並進行超過濾, 其中低分子成份藉中空纖維膜 (H1 P3-20, Amicon) 過濾, 產物水溶液以纖維素膜濾器 (孔徑 0.45 微米, Sartorius) 過濾冷凍乾燥。

產量 : 15.0 克 (理論值之 76.2%) 無色凍乾物

分析 (相對於無水物質) :

計算值 : C 30.43 H 3.24 I 42.87 N 8.15 O 15.31

實測值 : C 30.50 H 3.24 I 42.69 N 8.16

實例 11

48-倍串型胺 [參見實例 1b)] 之 3-羧甲基胺甲醯基-5- 鈉羧

五、發明說明 (46)

酸鹽甲基胺甲醯基-2,4,6-三碘苯基硫胺甲醯基衍生物之製造

a) 5-異硫代氰酸基-2,4,6-三碘異酞酸-N,N'-雙(甲氧羰基甲基)二醯胺

20毫升聚乙炔吡啶(Reillex)，50毫升水及3.66毫升(49.4毫莫耳)碳光氣於30毫升1,2-二氯乙烷中之溶液，添加至在室溫攪拌之含17.3克(24.7毫莫耳)實例2a)所述之苯胺衍生物之170毫升1,2-二氯乙烷懸浮液中，在50℃攪拌3小時後，內容物置於二氯甲烷中，分離有機相，以無水硫酸鎂乾燥並過濾，濾液於真空中蒸發濃縮，殘留物以乙酸乙酯吸附性沈澱，抽氣並於真空中乾燥。

產量：16.6克(理論值之90.7%)淡灰褐色固體

分析(相對於無溶劑物質)：

計算值：C 24.25 H 1.63 I 51.24 N 5.66 O 12.92

S 4.32

實測值：C 24.33 H 1.74 I 51.12 N 5.65

S 4.53

b) 48-倍一級串型胺[參見實例1h)]之3-羧甲基胺甲醯基-5-鈉羧酸鹽甲基胺甲醯基-2,4,6-三碘苯基硫胺甲醯基衍生物之製造

含3.1克(0.30毫莫耳)實例1h)製得之串型胺之30毫升二甲基亞砷溶液，滴至在室溫藉機械攪拌之含15.8克(21.3毫莫耳)實例11a)製得之異硫氰酸酯之80毫升二甲基亞砷溶液中，內容物在室溫攪拌2天，接著與30毫升2N氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(47)

氧化鈉溶液混合並在50℃攪拌2小時，冷卻至室溫後，溶液以2N鹽酸中和並進行超過濾，其中低分子成份藉中空纖維膜(H1, P3-20, Amicon)分離，產物水溶液以纖維素膜濾器(孔徑0.45微米, Sartorius)過濾並冷凍乾燥。

產量：12.1克(理論值之88.0%)無色凍乾物

分析(相對於無水物質)：

計算值：C 28.33 H 2.76 I 39.91 N 10.03 Na 2.41

O 13.21 S 3.36

實測值：C 28.45 H 2.99 I 39.69 N 10.20 Na 2.19

S 3.21

實例12

32-倍一級串型胺[參見實例12b)]之3-羧甲基胺甲醯基-5-[(N-甲氧乙醯基)甲胺基]-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

a) N-甲氧乙醯基-5-甲胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N'-乙氧羰甲基-醯胺氮

含68.2克(100毫莫耳)N-甲氧乙醯基-5-甲胺基-2,4,6-三碘異酞酸二氯(EP 0015867)之500毫升N,N-二甲基甲醯胺溶液與14.0克(100毫莫耳)甘氨酸乙酯鹽酸鹽(依D.A. Hoogwater, M. Peereboom, Tetrahedron, 46, 5325-5332 (1990)製造)及10.1克(100毫莫耳)三乙胺混合，所得懸浮液在氫氣及室溫下攪拌隔夜，接著蒸發濃縮，殘留物在矽膠60(默克)上以二氯甲烷/乙酸乙酯層析，產物區分藉蒸發濃縮後，得無色固體，其在真空中乾燥。

五、發明說明 (48)

產量：53.4克(理論值之71.49%)

分析(相對於無溶劑物質)：

計算值：C 25.68 H 2.15 Cl 4.74 I 50.87 N 3.74
O 12.83

實測值：C 25.84 H 2.31 Cl 4.62 I 50.59 N 3.69

b) 32-倍一級串型胺[參見實例12b)]之3-羧甲基胺甲醯基-5-[(N-甲氧乙醯基)甲胺基]-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

含3.12克(0.88毫莫耳)串型胺DAB (PA)₄(PA)₈(PA)₁₆-(PA)₃₂(WO 93/14147, 實例VIII)之30毫升水溶液與6.41克(63.3毫莫耳)三乙胺,同時滴加至在氫氣及室溫下藉機械攪拌之含31.6克(42.2毫莫耳)實例12a)製得之醯氯之200毫升N,N-二甲基甲醯胺溶液中,內容物在室溫攪拌2天,接著與50毫升2N氫氧化鈉溶液混合,並在50℃攪拌1.5小時,冷卻至室溫後,溶液以2N鹽酸中和並進行超離心,其中低分子成份藉中空纖維膜(H1 P3-20, Amicon)分離,產物水溶液以纖維素膜濾器(孔徑0.45微米, Sartorius)過濾並冷凍乾燥。

產量：18.7克(理論值之83.7%)無色凍乾物

分析(相對於無水物質)：

計算值：C 29.88 H 3.11 I 47.96 N 6.95 O 12.09

實測值：C 30.04 H 3.21 I 47.73 N 6.99

實例 13

64-倍一級串型胺[參見實例13b)]之3-[(N-羧甲基)-鈉羧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

酸鹽甲基胺甲醯基]-5-[(N-甲氧乙醯基)甲胺基]-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

a) N-甲氧乙醯基-5-甲胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N,N-雙(乙氧羰甲基)醯胺氮

含 68.2 克 (100 毫莫耳) N-甲氧乙醯基-5-甲胺基-2,4,6-三碘異酞酸二氯 (EP 0015867) 之 500 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液與 22.6 克 (100 毫莫耳) 亞胺二乙酸二乙酯鹽酸鹽 (依 Jongkees, Recl. Trav. Chimys-Bas, 27, 296 (1908) 製造) 及 10.1 克 (100 毫莫耳) 三乙胺混合, 所得懸浮液在氫氣及室溫下攪拌隔夜, 接著藉蒸發濃縮, 且殘留物於矽膠 60 (默克) 上以二氯甲烷/乙酸乙酯層析, 產物區分藉蒸發濃縮後, 得無色固體, 其在真空中乾燥。

產量: 61.3 克 (理論值之 76.0%)

分析 (相對於無溶劑物質):

計算值: C 26.81 H 2.25 Cl 4.40 I 47.21 N 3.47

O 15.87

實測值: C 26.79 H 2.32 Cl 4.43 I 47.15 N 3.52

b) 64-倍一級串型胺 [參見實例 13b)] 之 3-[(N-羧甲基)-納羧酸鹽甲基胺甲醯基]-5-[(N-甲氧乙醯基)甲胺基]-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

含 5.54 克 (0.77 毫莫耳) 串型胺 DAB (PA)₄(PA)₈(PA)₁₆-(PA)₃₂(PA)₆₄ (WO 93/14147, 實例 X) 之 35 毫升水之溶液與 15.4 毫升 (111 毫莫耳) 三乙胺, 同時滴加至在氫氣及室溫下藉機械攪拌之含 59.8 克 (74.1 毫莫耳) 實例 13a) 製得之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(50)

醯氨之200毫升N,N-二甲基甲醯胺溶液中，內容物在室溫攪拌2天，接著與100毫升2N氫氧化鈉溶液混合並在50℃攪拌2小時，冷卻至室溫後，溶液以2N鹽酸中和，並進行超過濾，其中低分子成份藉中空纖維膜(H1 P3-20, Amicon)分離，產物水溶液以纖維素膜濾器(孔徑0.45微米，Sartorius)過濾並冷凍乾燥。

產量：40.4克(理論值之93.2%)無色凍乾物

分析(相對於無水物質)：

計算值：C 29.99 H 2.96 I 43.46 N 6.35 O 14.61

Na 2.62

實測值：C 30.27 H 3.19 I 43.18 N 6.48

Na 2.36

實例14

24-倍一級串型胺[參見實例1f)]之2-{3-[(N-羧甲基)甲基胺甲醯基]-5-[(N-鈉羧酸鹽甲基)甲基胺甲醯基]-2,4,6-三碘苯基胺甲醯基}乙基衍生物之製造

a) 5-丙烯醯胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N,N'-雙(乙氧羰基)-N,N'-二甲基二醯胺

含8.7克實例4a)製得之苯胺衍生物之45毫升N,N-二甲基甲醯胺在0℃下與3.12克(34.5毫莫耳)蒸餾丙烯酸氯混合，反應混合物在室溫攪拌18小時，接著倒入冰水中，所得沈澱經抽氣並以水洗至中性，粗產物於50℃真空中乾燥並以HPLC(靜止相：RP 18，移動相：水/乙腈)純化，產物區分藉蒸發濃縮後，殘留物於真空中發泡。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

產量：7.4克(理論值之79%)無色固體

分析(相對於無水物質)：

計算值：C 31.09 H 2.98 I 46.94 N 5.18 O 13.81

實測值：C 30.96 H 3.18 I 46.72 N 5.04

b) 24-倍一級串型胺[參見實例1f)]之2-{3-[(N-羧甲基)甲基胺甲醯基]-5-[(N-鈉羧酸鹽甲基)甲基胺甲醯基]-2,4,6-三碘苯基胺甲醯基}乙基衍生物之製造

0.895克(0.18毫莫耳)聚胺(實例1f)於室溫下添加至含7.05克(8.7毫莫耳)實例14a)之丙烯醯胺之25毫升N,N-二甲基甲醯胺溶液中，且反應混合物在75℃攪拌5小時，反應完成後，內容物於真空中蒸發至乾並與2N氫氧化鈉溶液在50℃混合2小時，當發生皂化時，溶液經中和及超過濾以藉中空纖維膜(H1 P3-20, Amicon)分離低分子成份，產物水溶液以纖維素膜濾器(孔徑0.45微米)過濾並冷凍乾燥。

產量：6.85克(理論值之92%)無色凍乾物

分析(相對於無水物質)：

計算值：C 30.03 H 1.83 I 44.28 N 7.87 O 14.65

Na 1.34

實測值：C 29.87 H 1.97 I 44.19 N 7.61

Na 1.16

實例 15

48-倍一級串型胺[參見實例1h)]之N-甲氧乙醯-3-甲胺基-5-(2-磺乙基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

a) N-甲氧乙醯基-5-甲胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N'-(2-溴乙基)醯胺氮

含 68.2 克 (100 毫莫耳) N-甲氧乙醯基-5-甲胺基-2,4,6-三碘異酞酸二氯 (EP 0015867) 之 500 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液與 20.5 克 (100 毫莫耳) 2-溴乙胺-溴化氫及 20.2 克 (200 毫莫耳) 三乙胺混合，所得懸浮液在室溫及氫氣下攪拌隔夜，接著蒸發濃縮，且殘留物於矽膠 60 (默克) 上以二氯甲烷/乙酸乙酯層析，產物區分蒸發濃縮後，得無色固體，並於真空中乾燥。

產量：55.3 克 (理論值之 71.88%)

分析 (相對於無溶劑物質)：

計算值：C 21.86 H 1.70 Br 10.39 Cl 4.61 I 49.49
N 3.64 O 8.32

實測值：C 21.84 H 1.81 Br 10.48 Cl 4.62 I 49.59
N 3.69

b) 48-倍一級串型胺 [參見實例 1h)] 之 N-甲氧乙醯基-3-甲胺基-5-(2-溴乙基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

含 10.1 克 (0.97 毫莫耳) 實例 1h) 製得之串型胺之 50 毫升水之溶液與 12.6 毫升 (90.9 毫莫耳) 三乙胺同時加入在氫氣及室溫下藉機械攪拌之含 53.8 克 (69.9 毫莫耳) 實例 15a) 製得之醯氮之 200 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液中，內容物在室溫攪拌 2 天，接著以 2N 鹽酸中並進行超過濾，其中低分子成份藉中空纖維膜 (H1, P3-20, Amicon) 分離，產物水

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (53)

溶液以纖維素膜濾器(孔徑0.45微米, Sartorius)過濾並冷凍乾燥。

產量: 39.5克(理論值之89.2%)無色凍乾物

分析(相對於無水物質):

計算值: C 29.71 H 3.30 Br 8.41 I 40.08 N 8.60
O 9.90

實測值: C 29.83 H 3.37 Br 8.52 I 39.90 N 8.55

c) 48-倍一級串型胺[參見實例1h)]之N-甲氧乙醯-3-甲胺基-5-(2-磺乙基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

37.4克(0.82毫莫耳)實例15b)所述化合物與500毫升水及49.6克(393毫莫耳)亞硫酸鈉混合,並在25℃攪拌72小時,接著,水溶液進行超過濾,其中低分子成份以中空纖維膜(H1 P3-20, Amicon)分離,產物水溶液以纖維素膜濾器(孔徑0.45微米, Sartorius)過濾並冷凍乾燥。

產量: 31.2克(理論值之83.2%)無色凍乾物

分析(相對於無水物質):

計算值: C 29.66 H 3.40 I 40.00 N 8.58 O 14.99
S 3.37

實測值: C 29.73 H 3.47 I 39.91 N 8.65

S 3.22

實例 16

12-倍一級串型胺[參見實例1d)]之3,5-二(鈉亞磷羧基甲胺基)-2,4,6-三碘芳基胺甲醯衍生物之製造

五、發明說明 (54)

a) 5-胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N,N'-雙(二乙基亞磷羧基甲基)二醯胺

含 59.6 克 (100 毫莫耳) 5-胺基-2,4,6-三碘異酞酸二氯 (DOS 29 26 428) 之 300 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液與 36.8 克 (220 毫莫耳) 胺乙烷磷酸二乙酯及 61.0 毫升 (440 毫莫耳) 三乙胺混合，所得懸浮液在氬氣及室溫下攪拌隔夜，懸浮液於真空中蒸發濃縮後，殘留物自甲醇再結晶。

產量：59.8 克 (理論值之 69.8%)

分析 (相對於無溶劑物質)：

計算值：C 25.22 H 3.29 I 44.42 N 4.90 P 7.23

O 14.93

實測值：C 25.16 H 3.41 I 44.26 N 4.78 P 7.17

b) 5-異氰酸-2,4,6-三碘異酞酸-N,N'-雙(二乙基亞磷羧基甲基)二醯胺

147 毫升 (73.8 毫莫耳) 2N 甲苯光氣溶液與 2 毫升 N,N-二甲基甲醯胺添加至在氬氣中於 65℃ 油浴溫度下攪拌之含 25.7 克 (30 毫莫耳) 實例 16a) 製得之苯胺衍生物之 200 毫升 1,2-二氯乙烷懸浮液中，苯胺衍生物之反應完成後，內容物於真空中蒸發濃縮，殘留物以無水乙酸乙酯吸附性沈澱，於氬氣下抽氣並於油泵真空度中乾燥。

產量：25.6 克 (理論值之 96.7%) 淡灰褐色固體

分析 (相對於無溶劑物質)：

計算值：C 25.84 H 2.97 I 43.11 N 4.76 P 7.02

O 16.31

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

綫

五、發明說明 (55)

實測值：C 25.72 H 3.08 I 42.98 N 4.59 P 6.91

c) 12-倍一級串型胺[參見實例1d)]之3,5-二(鈉亞磷羧基甲基胺甲醯基)-2,4,6-三碘芳基胺甲醯基衍生物之製造
含4.68克(2.12毫莫耳)實例1d)製得之串型胺之47毫升無水二甲基亞砷溶液，緩慢滴加至在氫氣及室溫下攪拌之含22.5克(25.5毫莫耳)實例16b)製得之異氰酸酯之220毫升無水二甲基亞砷溶液中，內容物在室溫攪拌3天，接著於高真空中蒸發濃縮，與14.11毫升(110.5毫莫耳)溴三甲基矽烷混合並在45℃攪拌26小時，粗產物逐滴與150毫升水混合並在室溫攪拌4小時，以氫氧化鈉溶液中和後，產物溶液進行超過濾，其中低分子成份藉中空纖維膜(H1 P3-20, Amicon)分離，產物水溶液以纖維素膜濾器(孔徑0.45微米，Sartorius)過濾並冷凍乾燥。

產量：19.98克(理論值之78.7%)黃色凍乾物

分析(相對於無水物質)：

計算值：C 22.86 H 2.47 I 38.14 N 8.89 Na 4.61

P 6.21 O 16.83

實測值：C 22.69 H 2.61 I 38.03 N 8.65 Na 4.49

P 6.08

實例 17

32-倍一級串型胺[參見實例12]之叁拾{3-(4-羧基-3-噁丁醯胺基)-5-(2,3-二羥丙基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲基}-雙(4-羧基-3-噁丁醯胺基)衍生物之製造

含5.53克(1.56毫莫耳)串型胺DAB (PA)₄(PA)₈(PA)₁₆-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

(PA)₃₃ (WO 93/14147, 實例 VIII) 之 40 毫升水溶液與 13.9 毫升 (100 毫莫耳) 三乙胺, 同時滴至在氬氣及室溫下藉機械攪拌之含 44.6 克 (50.0 毫莫耳) 實例 6b) 製得之醯氯之 250 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液中, 內容物在室溫攪拌 2 天, 接著與 1.16 克 (10.0 毫莫耳) 二乙醇酸酐混合並再攪拌 24 小時, 接著添加 50 毫升 2N 氫氧化鈉溶液並在 50℃ 攪拌 1.5 小時, 冷卻至室溫後, 溶液以 2N 鹽酸中和, 並進行超過濾, 其中低分子成份藉中空纖維膜 (H1 P3-20, Amicon) 分離, 產物水溶液以纖維素膜濾器 (孔徑 0.45 微米, Sartorius) 過濾並冷凍乾燥。

產量: 35.6 克 (理論值之 88.8%) 無色凍乾物

分析 (相對於無水物質):

計算值: C 30.03 H 3.26 I 44.49 N 6.76 O 15.45

實測值: C 30.14 H 3.21 I 44.43 N 6.69

實例 18

48-倍一級串型胺 [參見實例 1h)] 之 3-(4-羧基-3-嗎丁醯胺基)-5-(2,3,4,5,6-五羥基己基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

a) 3-胺基-5-(2,3,4,5,6-五乙醯氧基己基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲酸

14.7 克 (20 毫莫耳) 3-胺基-5-(2,3,4,5,6-五羥基己基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲酸 (DOS 1928838) 溶於 30 毫升 N,N-二甲基乙醯胺中並在室溫下與 25 毫克 4-(二甲胺基)吡啶混合, 冷卻至 0℃ 並在 30 分鐘內逐滴加入 11.3 毫升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

(120毫莫耳) 乙酸酐，在此溫度再攪拌30分鐘後，使其達室溫並隔夜，過量乙酸酐與甲醇反應且反應混合物經蒸發濃縮，殘留物置於100毫升乙酸丁酯中並依序以碳酸氫鈉溶液及飽和氯化鈉溶液洗滌，有機相以硫酸鈉乾燥後，溶液蒸發至乾，產物不需再純化可用於下一階段。

產量：16.2克(理論值之85.6%)黃色泡沫體。

b) 3-胺基-5-(2,3,4,5,6-五乙醯氧基己基胺甲醯基)-2,4,6-二碘苯甲酸氯

15.5克(16.4毫莫耳)3-胺基-5-(2,3,4,5,6-五乙醯氧基己基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲酸[實例18a)]懸浮於80毫升乙酸乙酯中並與1.9毫升(24.6毫莫耳)亞硫醯氯回流5小時，反應混合物添加至含30克碳酸氫鈉之300毫升水中並激烈攪拌1.5小時，接著分離諸相且有機相以硫酸鈉乾燥，過濾且溶液藉蒸發濃縮，油狀反應產物於高真空中成泡沫體。

產量：14.9克(理論值之94%)淡黃色泡沫體

分析(相對於無溶劑物質)：

計算值：C 31.13 H 2.93 Cl 3.68 I 39.47 N 2.90
O 19.90

實測值：C 31.35 H 3.06 Cl 3.52 I 39.28 N 2.74

c) 5-[4-(2-甲基乙氧羰基)-3-噁丁醯胺基]-5-(2,3,4,5,6-五乙醯氧基己基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲酸氯

3.9克(20毫莫耳)實例6a)製得之醯氯在室溫下添加至在排除水氣下攪拌之含12.9克(13.3毫莫耳)3-胺基-5-(2,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

3,4,5,6-五乙醯氧基己基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲酸氯 [實例 18b)] 之 50 毫升無水二噁烷懸浮液中，內容物回流 6 小時直至以薄層層析不再偵測到入料為止，接著蒸發濃縮，殘留物置於二氯甲烷中並以飽和碳酸氫鈉水溶液搖晃，以無水硫酸鎂乾燥後，有機相經蒸發濃縮且殘留物自乙酸乙酯 / 第三丁基甲基醚中再結晶。

產量：11.3 克 (理論值之 75.7%) 無色晶體

分析 (相對於無溶劑物質)：

計算值：C 34.23 H 3.41 Cl 3.16 I 33.91 N 2.50
O 22.80

實測值：C 34.45 H 3.53 Cl 3.12 I 33.80 N 2.34

d) 48-倍一級串型胺 [參見實例 1h)] 之 3-(4-羧基-3-噁丁醯胺基)-5-(2,3,4,5,6-五羥基己基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物

由 1.4 克 (0.13 毫莫耳) 實例 1h) 製得之串型胺，2.0 毫升 (15.0 毫莫耳) 三乙胺及 10 毫升水所組成之乳液，緩慢滴加至在室溫藉機械攪拌之含 10.8 克 (9.6 毫莫耳) 實例 18c) 製得之醯氯之 40 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液中，內容物在室溫攪拌 2 天，接著與 20 毫升 2N 氫氧化鈉溶液混合並在 50℃ 攪拌 2 小時；冷卻至室溫後，溶液以 2N 鹽酸中和，接著進行超過濾，且低分子成份藉中空纖維膜 (H1 P3-20, Amicon) 分離，產物水溶液以纖維素膜濾器 (孔徑 0.45 微米, Sartorius) 過濾並冷凍乾燥。

產量：5.4 克 (理論值之 82.3%) 無色凍乾物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (59)

分析 (相對於無水物質) :

計算值 : C 32.57 H 3.85 I 36.22 N 7.77 O 19.60

實測值 : C 32.34 H 3.97 I 36.13 N 7.52

實例 19

48-倍一級串型胺 [參見實例 1h)] 之 3-(2,3-二羥基-3-羧丙醯胺基)-5-(2,3-二羥基丙基胺甲醯基)-2,4,6-三碘苯甲醯衍生物之製造

a) 5-(2,3-二乙醯氧基-3-甲氧羰基丙醯胺基)-2,4,6-三碘異酞酸-N-(2,3-二乙醯氧丙基)醯胺氣

17.58克 (70.87毫莫耳) 0,0-二乙醯酒石酸單甲酯及 7.71毫升 (106.3毫莫耳) 亞硫醯氣在室溫下添加至以排除水氣下攪拌之含 25.37克 (35.43毫莫耳) 5-胺基-2,4,6-三碘異酞酸-N-(2,3-二乙醯氧丙基)醯胺 (EP 0 308 364) 之 50毫升乙酸乙酯懸浮液中，內容物回流數小時直至以薄層析偵測反應完全為止；接著蒸發濃縮，殘留物置於二氯甲烷中並以飽和碳酸氫鈉水溶液搖晃，以無水硫酸鎂乾燥後，有機相經蒸發濃縮且殘留物於矽膠上以二氯甲烷/乙酸乙酯層析。

產量 : 25.57克 (理論值之 74.81%)

分析 (相對於無溶劑物質) :

計算值 : C 29.88 H 2.51 Cl 3.68 I 39.47 N 2.90

O 21.56

實測值 : C 29.94 H 2.63 Cl 3.81 I 39.30 N 2.82

b) 48-倍一級串型胺 [參見實例 1h)] 之 3-(2,3-二羥基-

五、發明說明 (60)

3-羧丙醯胺基)-5-(2,3-二羥丙基胺甲醯基)-2,4,6-三碘
苯甲醯衍生物

由 3.84 克 (0.37 毫莫耳) 實例 1h) 製得之串型胺，5.51 毫
升 (39.8 毫莫耳) 三乙胺及 30 毫升水組成之乳液，緩慢滴加
至在室溫藉機械攪拌之含 25.6 克 (26.5 毫莫耳) 實例 19a) 製
得之醯氯之 100 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液中，內容物在
室溫攪拌 2 天，接著與 50 毫升 2N 氫氧化鈉溶液混合並在
50℃ 攪拌 2 小時；冷卻至室溫後，溶液以 2N 鹽酸中和並進
行超過濾，且低分子成份以中空纖維膜 (H1 P3-20,
Amicon) 分離，產物水溶液以纖維素膜濾器 (孔徑 0.45 微
米, Sartorius) 過濾並冷凍乾燥。

產量：14.7 克 (理論值之 86.3%) 無色凍乾物

分析 (相對於無溶劑物質)：

計算值：C 30.56 H 3.36 I 39.53 N 8.84 O 18.07

實測值：C 30.69 H 3.42 I 39.40 N 8.55

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

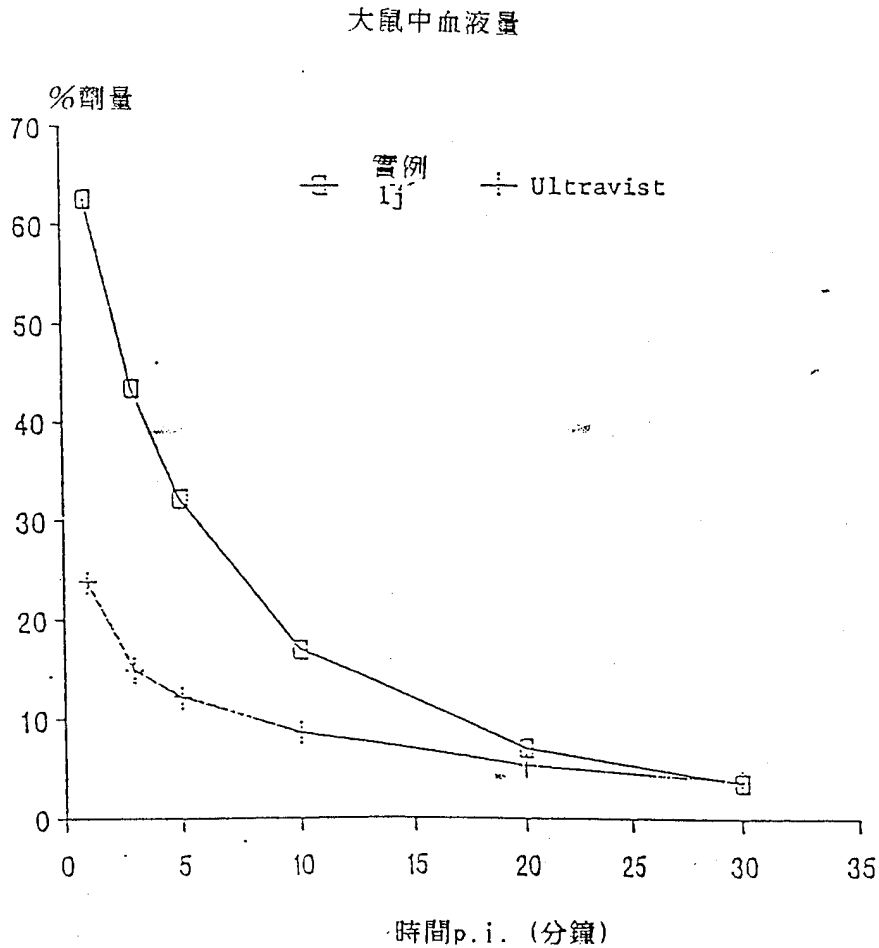
裝

訂

線

五、發明說明 (61)

實例 20 :



此圖說明以 300 mg之 I/kg體重一次以靜脈內注射 Ultravist[®] 及實例 1j 化合物後於大鼠中血液量作為時間之函數，數據代表各動物測試 4 次之平均值。

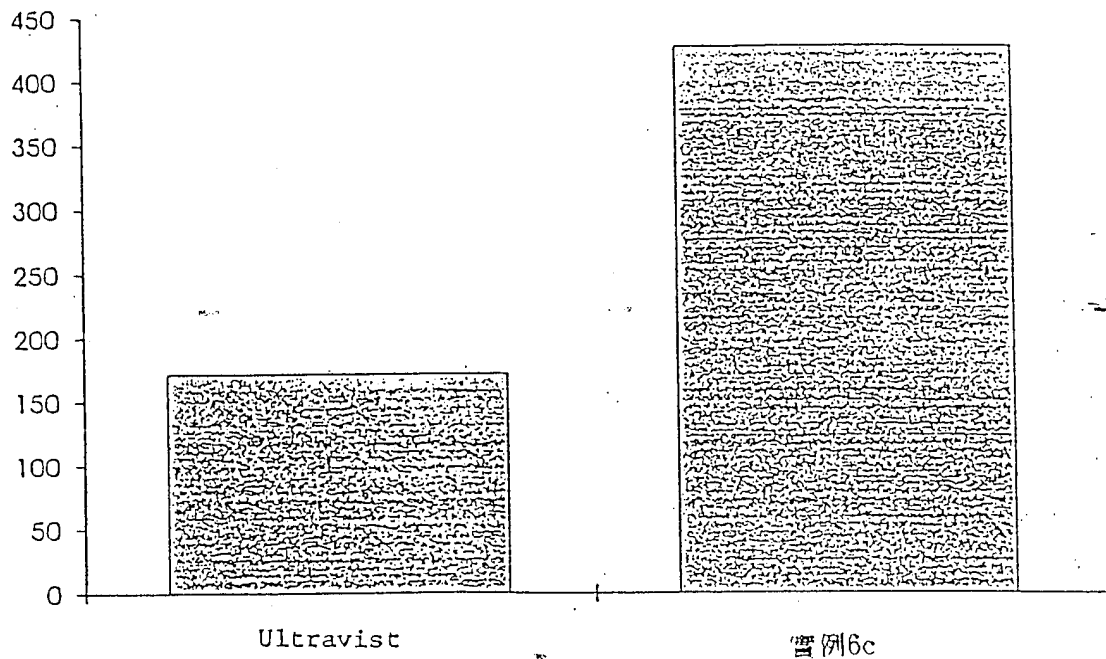
不管投與相同劑量，Ultravist[®] 之血液濃度比實例 1j 聚合物之濃度更快速降低，此係歸因於 Ultravist[®] 自血液中快速分佈至空隙空間中，而實例 1j 聚合物之分佈則

五、發明說明 (62)

限制於血液空間中。

實例 21：活體內成像

AUD 主動脈 - AUD 肝 [HU*分鐘], 0-20分鐘p.i.



單體 X-射線觀比介質 Ultravist[®] (伊普麥德 (iopromide) 與實例 6c 化合物 (微分子) 兩者均以 200 mg l/kg 以丸藥對兔子 (2 公斤白色紐西蘭種) (每物質 n = 1) 進行靜脈內投藥，投藥後 0 至 20 分鐘，以亨氏菲 (Hounsfield units) 單位 (HU) 測量肝柔膜組織及主動脈中訊號之增加，就此目的而言，使用西門 (Siemens) 公司之螺旋-CT (Spiral-CT) (Somatom plus)，以 120 kV 製成記錄，對兩物質測量主動脈及肝中訊號 - 時間之曲線。以 AUD (= 數據以下之面積) 計算曲線以下之面積，使用

五、發明說明 (63)

0-20分鐘時間內主動脈與肝系膜組織間訊號之差異(AUD主動脈 - AUD 肝) 作為物質觀比質之測量值。

此圖明顯地顯示血管(主動脈)與周圍肝組織間訊號差異，對實例 6c 化合物而言，明顯地高於單體 Ultravist。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：含碘芳族化合物之串型聚合物)

通式 I 之含碘枝狀聚合物，其為有價值之 X-射線診斷劑



其中

A 代表下標複數 b 之含氮核，且

b 代表數目 1 至 8，及

X 代表由 $\sum_{k=0}^{n-1} 2^k$ 之複製單元 S 及至多 2^n 個成像自由基 Z 組

成之自由基，

其中

n 決定生成數目，且代表數目 1 至 10，

S 及 Z 具有各種義意。

英文發明摘要(發明之名稱："CASCADE POLYMERS WITH IODOAROMATIC COMPOUNDS")

Iodine-containing dendrimeric polymers of general formula I



in which

A stands for a nitrogen-containing nucleus of basic multiplicity b, and

b stands for the numbers 1 to 8 and

X stands for a radical composed of $\sum_{k=0}^{n-1} 2^k$ reproduction units S and at most 2^n imaging radicals Z,

in which

n determines the number of generations and stands for the numbers 1 to 10,

S and Z have various meanings, are valuable X-ray diagnostic agents.

四、中文發明摘要(發明之名稱：含碘芳族化合物之串型聚合物)

通式 I 之含碘枝狀聚合物，其為有價值之 X-射線診斷劑



其中

A 代表下標複數 b 之含氮核，且

b 代表數目 1 至 8，及

X 代表由 $\sum_{k=0}^{n-1} 2^k$ 之複製單元 S 及至多 2^n 個成像自由基 Z 組

成之自由基，

其中

n 決定生成數目，且代表數目 1 至 10，

S 及 Z 具有各種義意。

英文發明摘要(發明之名稱："CASCADE POLYMERS WITH IODOAROMATIC COMPOUNDS")

Iodine-containing dendrimeric polymers of general formula I



in which

A stands for a nitrogen-containing nucleus of basic multiplicity b, and

b stands for the numbers 1 to 8 and

X stands for a radical composed of $\sum_{k=0}^{n-1} 2^k$ reproduction units S and at most 2^n imaging radicals Z,

in which

n determines the number of generations and stands for the numbers 1 to 10,

S and Z have various meanings, are valuable X-ray diagnostic agents.



六、申請專利範圍

公 告 本

1. 一種通式 I 之含碘枝狀聚合物：



其中

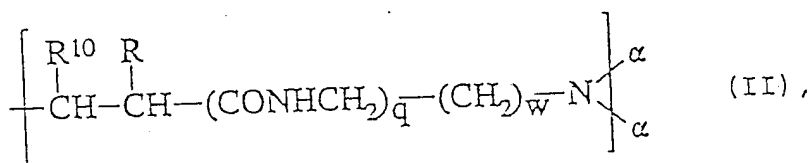
A 代表下標複數 b 之含氮核；

b 代表數目 1 至 8；

X 代表具有至多 2^{n-1} 個成核自由基 Z 之 $\sum_{k=0}^{n-1} 2^k$ 複製單元 S 組成之自由基；

n 代表產生之數目，且係數目 1 至 10；

S 代表式 II 之自由基



R 及 R^{10} 各分別代表氫原子或甲基，

w 為 1 或 2，

q 為 0 或 1，以及

對各產生達 n-1 之位置 α 在各情況下係被其他複製單元所佔據，且對第 n 個產生之各情況中，位置 α 係被自由基 Z 或 $-(CO)_q-U-COOH$ 所佔據，其中 q 具有前述定義且 U 代表直接鍵或含多達 6 個碳原子之伸烷鏈，其係情況經 1-2 個氧原子所插入及 / 或視情況經 1-4 個羥基及 / 或 1-2 個羧基所取代，但在第 n 個產生中位置 α 之至多 20% 被 $-(CO)_q-U-COOH$ 佔據；

Z 係含有至少一個脂族羧基，脂族磺基或脂族亞



六、申請專利範圍

公告本

1. 一種通式 I 之含碘枝狀聚合物：



其中

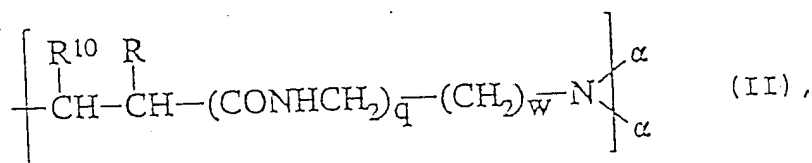
A 代表下標複數 b 之含氮核；

b 代表數目 1 至 8；

X 代表具有至多 2^{n-1} 個成像自由基 Z 之 $\sum_{k=0}^{n-1} 2^k$ 複製單元 S 組成之自由基；

n 代表產生之數目，且係數目 1 至 10；

S 代表式 II 之自由基



R 及 R^{10} 各分別代表氫原子或甲基，

w 為 1 或 2，

q 為 0 或 1，以及

對各產生達 n-1 之位置 α 在各情況下係被其他複製單元所佔據，且對第 n 個產生之各情況中，位置 α 係被自由基 Z 或 $-(CO)_q-U-COOH$ 所佔據，其中 q 具有前述定義且 U 代表直接鍵或含多達 6 個碳原子之伸烷鏈，其係情況經 1-2 個氧原子所插入及 / 或視情況經 1-4 個羥基及 / 或 1-2 個羧基所取代，但在第 n 個產生中位置 α 之至多 20% 被 $-(CO)_q-U-COOH$ 佔據；

Z 係含有至少一個脂族羧基，脂族磺基或脂族亞

六、申請專利範圍

磷羧基之成像殘基 Y-B 且係由連接元素 Y 及三碘芳基 B 所構成；

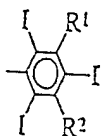
Y 為 $-\text{CO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{CSNH}-$,

$-\text{CO}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2\text{COOH}}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\overset{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CHR}-\text{CHR}-\text{CONH}-$ 或

$-\text{CO}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2\text{COOH}}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NR}^0-$,

其中 R 具有前述定義；

R^0 為氫原子，甲基或羧甲基；

B 是式  之苯環；

R^1 及 R^2 各分別為氫原子、 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ 或 $-\text{NR}^5\text{COR}^6$ 基；

R^3 及 R^4 各分別為氫原子，具有多達 12 個 C 原子，且可視情況以 1-5 個羧基及 / 或 1-3 個 C_1-C_3 烷氧基及 / 或 1-3 個羧基，磺基或亞磷羧基取代之直鏈或支鏈環狀烷基，

R^3 及 R^4 與氮原子一起成為 5-或 6-員環，可視情況含有氧原子， SO_2 基或 $\text{N}-\text{CO}-\text{R}^7$ 基；

R^7 為羧基或具有達 12 個碳原子之烷基，視情形可含 1-5 個羥基，1-3 個 C_1-C_3 烷氧基或 1-3 個羧基，磺基或亞磷羧基；

R^6 為羧基，具有達 12 個 C 原子之烷基，視情形

六、申請專利範圍

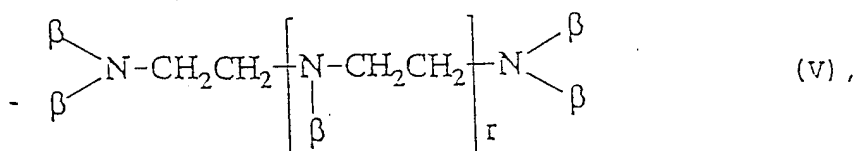
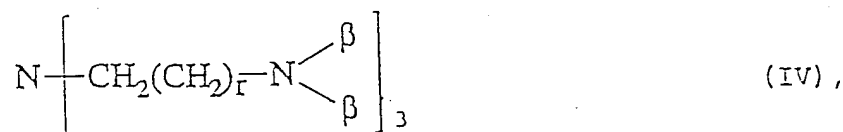
可以氧原子插入，及／或視情況以1-3個羧基，磺基或亞磺基，及／或1-5個羥基及／或1-3個C₁-C₃烷氧基取代，

、R^a為氫原子，達12個C原子之烷基，視情況以1-3個羧基，磺基或亞磺基取代，及／或視情況以1-3個羥基及／或1-3個C₁-C₃烷氧基取代，

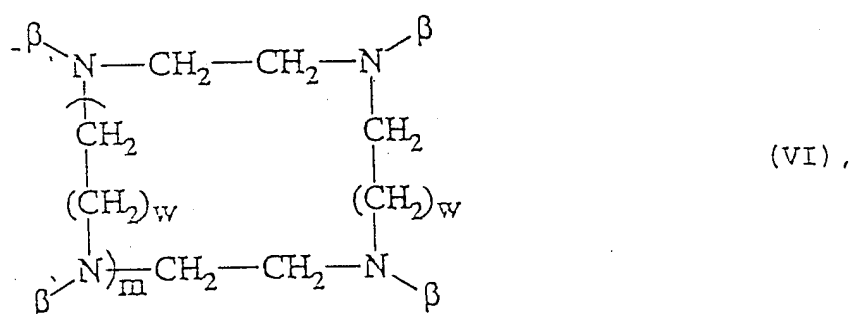
其中複製單元S僅在產生時為相同；

或其與有機及／或無機鹼，胺基酸或胺基酸鹽胺之生理上可接受鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之含碘枝狀聚合物，其中核A為氮原子， β -NR^a- β ， β -NR^aR^b或式III，IV，V或VI之基：



六、申請專利範圍



其中

R^a 及 R^b 各分別為達 20 個 C 原子之直鏈或支鏈烷基，芳基或芳烷基，其可視情況以 1-4 個羟基取代，

β 為對力基之結合位置，其 β 之數目相等於下標複數 b ；

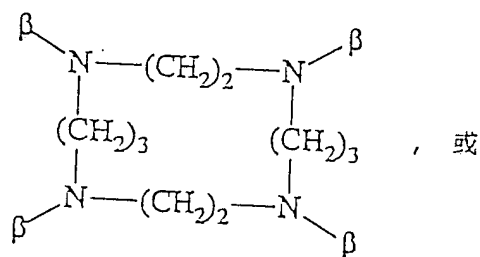
V 為達 20 個 C 原子之直鏈或支鏈伸烷基，伸芳基或伸芳烷基，其可視情況以 1-4 個氧原子插入，及 / 或以 1-4 個羟基取代；

r 為數 1、2 或 3；

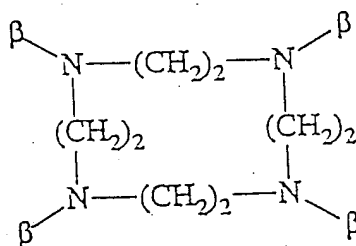
w 為數 1 或 2；及

m 為 0、1、2 或 3。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之含碘枝狀聚合物，其中核 A 為 $\beta_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{N}\beta_2$ ， $\beta_2\text{N}(\text{CH}_2)\text{N}\beta_2$ ， $\beta\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}\beta_2)_2$ ， $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}\beta_2)_3$ ，

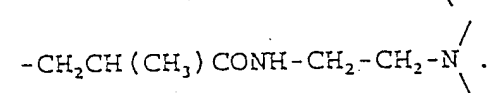
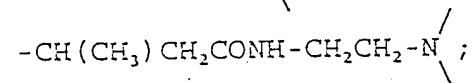
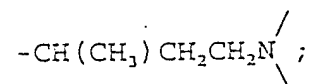
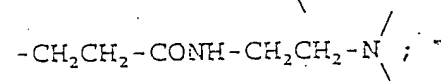
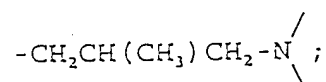
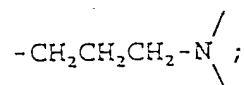
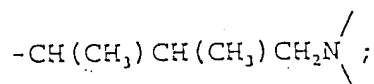
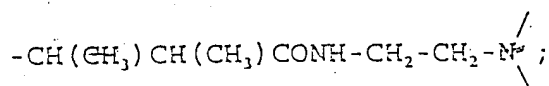


六、申請專利範圍



其中 β 為對力基之結合位置，且其中 β 數相等於下標複數 b 。

4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之含碘枝狀聚合物，其中 S 為：



5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之含碘枝狀聚合物，其中 n 為 2-6。
6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之含碘枝狀聚合物，其中 R^1 或 R^2 為 $-\text{CONH}_2$ ， $-\text{CONHCH}_2\text{COOH}$ ， $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$ ，

六、申請專利範圍

- CONHCH₂CH(OH)CH₂OH, -CON(CH₃)CH₂COOH,
-CONHCH₂PO₃H₂, -CON(CH₂PO₃H₂)₂,
-CON(CH₂COOH)CH₂PO₃H₂, -CON(CH₃)CH₂CH(OH)CH₂OH,
-CONHCH₂CH₂SO₃H, 或 -CON(CH₂CH₂SO₃H)₂。
7. 根據申請專利範圍第1或2項之含碘枝狀聚合物，其中
R¹或R²為 -NHCO(CH₂)₂-COOH, -NHCOCOOH,
-NHCOCH₂OCH₂COOH, -NHCOCH₂OCH₃,
-N(CH₂COOH)COCH₂OCH₃, -NHCOCH₃, 或
-N(CH₃)COCH₂OCH₃。
8. 根據申請專利範圍第1或2項之含碘枝狀聚合物，其中
V 為 -(CH₂)₄-, -CH₂-C₆H₄-CH₂-, -(CH₂)₂-,
-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂O(CH₂)₂-, -CH₂CHOHCH₂-, 或
-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-。
9. 根據申請專利範圍第1或2項之含碘枝狀聚合物，其中
-(CO)_a-U-COOH 為 CO(CH₂)₂-COOH, -COCOCH₃,
-CO(CHOH)₂-COOH, -COCH₂OCH₂COOH, -COCH₂COOH,
-COCH(OCH₃)COOH 或 -CH₂CH₂COOH。
10. 一種X-射線診斷介質，含有至少一種根據申請專利範圍
第1或2項之含碘枝狀聚合物及生理可相容介質及視情
況含有藥療法慣用之添加劑，其中該介質中之碘含量為
50至450毫克／毫升。
11. 根據申請專利範圍第1或2項之含碘枝狀聚合物，其係
用以製造X-射線診斷之介質。
12. 根據申請專利範圍第1或2項之含碘枝狀聚合物，其係

六、申請專利範圍

用以製造血管疾病之X-射線診斷之介質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線