[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
C07D257/02
A61K 49/00 C07C237/08

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95193095.8

[43]公开日 1997年4月23日

[11]公开号 CN 1148384A

[22]申请日 95.4.12
[30]优先权
[32]94.4.14 [33]GB[31]9407435.8
[86]国际申请 PCT/GB95/00833 95.4.12
[87]国际公布 WO95/28392 英 95.10.26
[85]进入国家阶段日期 96.11.15
[71]申请人 耐克麦德瑟鲁塔公司
地址 美国宾夕法尼亚州
[72]发明人 约翰·瓦拉达拉占 艾伦·D·沃森
阿恩·伯格
[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所
代理人 黄益芬

权利要求书 4 页 说明书 27 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 螯合剂化合物

[57]摘要

本发明提供式（Ⅰ）Ch-(-L-Ar(-AH)n)m的两亲化合物(其中Ch是亲水螯合剂部分,或其盐或螯合物;每个L是视情况可氧取代的C_{2-25}亚烷基连接剂,其中至少一个CH_2部分由X^1基团取代(例如L可包括一个链序列,$X^1(CH_2CH_2X^1)u$(其中u是正整数)例如$X^1CH_2CH_2X^1$、$CH_2X^1CH_2CH_2X^1CH_2CH_2X^1$、$CH_2X^1CH_2CH_2X^1CH_2CH_2X^1CH_2CH_2X^1$等等),和其中L是可视情况被可代射的基团M中断,但条件是L邻接Ch的末端是CH_2以及L邻接Ar的末端是X^1或一个CH_2基团相邻或被一个CH_2与基团X^1分开(因此,例如L-Ar连接可以是L^1-X^1-Ar,L^1-CH_2-Ar,$L^1-X^1CH_2-Ar$或$L^1-X^1CH_2CH_2-Ar$,其中L^1是L的残基);每个Ar是一个芳环,它或是被另一芳环取代或者是与另一芳环稠合;每个AH是质子酸基团,优选含氧酸,例如碳、硫或磷含氧酸,或其盐;每个X^1是O,S,NR^1或PR^1;在L中的X^1基团优选不大于3个;每个R^1是氢、烷基或芳基;和m和n是正整数,m是例如1至4,特别是1或2,n是例如1,2或3),它们特别适用于肝胆管系统的诊断成像。

(BJ)第1456号

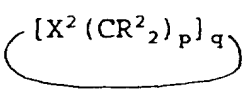
权　利　要　求　书

1、式 1 化合物

Ch(－ L － Ar(－ AH)n)m　　(I)

其中 Ch 是亲水螯合剂部分或者其盐或螯合物；每个 L 是视情况可以氧取代的 C_{2-25} － 亚烷基连接剂，其中至少一个 CH_2 部分由 X^1 基团取代，并且其中 L 可视情况被可代谢的基团 M 中断，但条件是 L 邻接 Ch 的末端是 CH_2，L 邻接 Ar 的末端是 X^1 或一个 CH_2 基团相邻或被一个 CH_2 与基团 X^1 分开；每个 Ar 是一个芳环，该芳环或是被另一芳环取代或是与另一芳环稠合；每个 AH 是质子酸基团或其盐；每个 X^1 是 O，S，NR^1 或 PR^1；每个 R^1 是氢、烷基或芳基；和 m 和 n 是正整数。

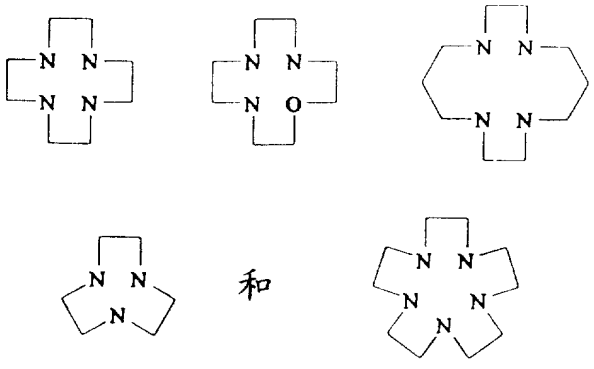
2、权利要求 1 所要求的化合物，其中 Ch 是式



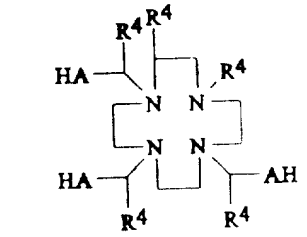
或 $R^3{}_2N(CR^2{}_2)_p[X^2(CR^2{}_2)_p]_vNR^3{}_2$

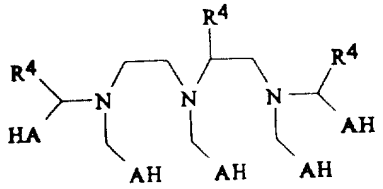
的一个基团，其中每个 X^2 是 O、S 或 NR^3；每个 R^2 是与 L 基团、氢原子或羟烷基的键；每个 R^3 是羟烷基、CHR^4AH 基团、CH_2AR^4 基团或与 L 基团的键、至少每个 R^3 是 $CR^4{}_2AH$ 基团；每个 R^4 是氢原子或与 L 基团的键；每个 p 是 1，2，3 或 4；q 是 3 至 8，v 是 0 至 6；和至少一个 R^2、R^3 或 R^4 是与 L 基团的键。

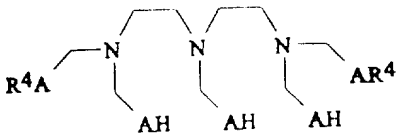
3、权利要求 1 或 2 所要求的化合物，其中 Ch 是具有选自下式骨架的大环多氮杂环烷烃基。



4、权利要求1至3的任一项所要求的化合物，其中Ch是下式基团







其中R^4和AH是如权利要求1和2所定义的，至少一个R^4是与连接剂基团L的键，及每个Am基团是酰胺、或其盐或螯合物。

5、权利要求1所要求的化合物，其中Ch是4、7、10－三羧基甲基－1，4，7，10－四氮杂环十二烷基－1基或其盐或螯合物。

6、权利要求1至5的任一项所要求的化合物，其中Ar是单环和L是可视情况通过CH_2CONR^1基与Ch连接的一个链$(CH_2)_SX^1$，其中S是至少6的整数。

7、权利要求1至5的任一项所要求的化合物，其中Ar是双环及L是2至20个原子的一个链，该链的一端由CH_2终端，另一端由X^1终端，并可视情况被M基团中断，所述M基团选自酰胺、酯、氨基甲酸酯、乙缩醛、缩酮、二硫化物、碳酸酯和磷或硫含氧酸的酯。

8、权利要求1至7的任一项所要求的化合物，其中L选自

$-(CH_2CONR^1)_z-(CH_2)_dX^1-$

$-(CH_2CONR^1)_z-CH_2CH_2-(X^1CH_2CH_2)_e-$

$-(CH_2CONR^1)_z-(CH_2CH_2X^1)_h-$

$-(CH_2CONR^1)_z-(CH_2)_gCONH(CH_2)_fX^1-$

$-(CH_2CONR^1)_z-(CH_2)_gCOONH(CH_2)_fX^1-$

$-(CH_2CONR^1)_z-(CH_2)_g-O(CO)O(CH_2)_fX^1-$

$-(CH_2CONR^1)_z-(CH_2)_gCOO(CH_2)_fX^1-$

$-(CH_2CONR^1)_z-(CH_2)_gNHCO(CH_2)_fX^1-$

$-(CH_2CONR^1)_z-(CH_2)_gNHOCO(CH_2)_fX^1-$

$-(CH_2CONR^1)_z-(CH_2)_gOCO(CH_2)_fX^1-$

$-(CH_2CONR^1)_z-(CH_2)_gOCR^1HO(CH_2)_fX^1-$

$-(CH_2CONR^1)_z-(CH_2)_gOCR^1{}_2O(CH_2)_fX^1-$

其中Z是0或1，如果Ar是双环则d是1至15，如果Ar是单环则d是7至15，e是1至6，h是2至7，f是1至12和g是1至4。

9、权利要求8所要求的化合物，其中L是

$-(CH_2)_dX^1-$ 或 $-CH_2CONR^1(CH_2)_dX^1$

10、权利要求1至9的任一项所要求的化合物，其中Ar基团以它们的质子化形式是COOH、SO_3H、PO_3H_2或PO_2H。

11、权利要求1至10的任一项所要求的化合物，其中Ch是金属取代的。

12、权利要求11所要求的化合物，其中Ch是用顺磁金属离子进行金属取代的。

13、一种诊断或治疗组合物，含有权利要求1至12的任一项所定义的式I化合物或其螯合物或其盐以及至少一种药物载体或赋形剂。

14、一种制备权利要求1所要求的化合物的方法，所述方法包括下列步骤的至少一个步骤:

(a)式I的螯合剂化合物的金属取代；和

(b)式I化合物的脱保护，该化合物中至少一个质子酸或可代谢基团由保护基团保护。

15、权利要求1至12的任一项所定义的式I化合物或其螯合物或其盐在制造诊断或治疗组合物中的应用。

16、一种使人或人以外动物体成像的方法，该方法包括给与所述肌体显像增强量的权利要求1至12的任一项所要求的化合物或其盐，随后使所述肌体的至少一部分产生影像。

17、一种权利要求 16 所要求的方法，其中所述影像是所述肌体肝胆管系统的 MR 影像。

18、一种人或人以外动物体的治疗方法，所述方法包括给与所述肌体治疗有效量的权利要求 1 至 12 的任一项所要求的化合物。

说　明　书

螯合剂化合物

本发明涉及新的两亲螯合剂、及其螯合物和盐，特别涉及它们作为诊断显像对比增强剂的应用。

人们公认在诊断成像方法中，例如磁共振成像、X－射线照片、闪烁扫描术、超声波等等，使用造影剂能够改进成像对比度及提高诊断效率。

目前已经开发的成像用(不用于内脏)的大部分造影剂是细胞外试剂，它注射后留在血管间并通过肾小球过滤而排泄。然而，为了获得其它器官诊断有用信息，需要开发靶特异性造影剂，此造影剂优选分布于所需靶位点并留在此处的时间足以达到产生影像。

在主要的内部器官中，肝脏在毒素、粒子和大分子的处理和代谢中以及在脂肪的吸收和消化过程中起着主导作用。经肝脏处理过的物质通过胆汁输送系统释放并最终被排泄出。因此局部病灶性和扩散性的肝病例如初期和转移癌症两者的检查是极其重要的，故肝用造影剂的开发受到极大注意(见Schuhmann－Giampieri, Invest, Radiol.28: 753－761(1993))。

使用造影剂使肝脏成像，目前已采取三种主要方法。第一种是使用ECF试剂和快速成像方法或MRI血池剂简单地对通过肝的血液造影；第二种是对肝中网状内皮组织系统的枯否氏(Kupffer)细胞造影；第三种是对肝细胞造影，此细胞构成90％以上的肝脏。

本发明涉及靶肝造影剂。

对MR成像，顺磁金属螯合的肝胆管造影剂，例如Gd－EOB－DTPA和Mn DPDP是分别由Schering和Nycomed Salutar开发的。顺磁MRI成像剂GdBOPTA也已由Bracco提出用作肝成像，而Advanced Magnetics提出用阿拉伯半乳聚糖涂敷的超细超顺磁氧化铁(AG－USPTD)粒子。

对于肝胆管的造影剂，除考虑一般的毒性外，对其功能的要求是应发生有效肝摄取，并在肝胆管系统内以对比诱导形式应保留产生影像所需的足够时间。

现已发现用新的两亲造影剂对肝摄取和延长在诊断系统的保留时间收到了意想不到的好效果。该两亲造影剂含有与带有芳族基官能的酸基共轭的

螯合物。

举例来说，从附图 2 可以看出，这种螯合物 Gd - DO3A - DoBA(10 - 对 - 羧基酚氧基癸基 - 1，4，7，10 - 四氮杂十二烷 - 1，4，7 - 三醋酸)比 GD - EOB - DTPA 在肝中有更明显的且时间更长的累积作用。

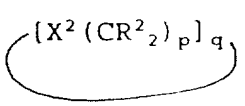
因此，本发明的目的一方面是提供式 I 的两亲化合物

$$Ch(-L-Ar(-AH)n)m \qquad (I)$$

(其中 Ch 是亲水螯合剂部分或者其盐或螯合物；每个 L 是视情况可以氧取代的 C_{2-25} 亚烷基连接剂，其中至少一个 CH_2 部分由基团 X^1 代替(例如 L 可以包括一个链序列，$X^1(CH_2CH_2X^1)u$(其中 u 是正整数)例如 $X^1CH_2CH_2X^1$，X^1-$CH_2CH_2X^1CH_2CH_2X^1$，$X^1CH_2CH_2$-$X^1CH_2CH_2X^1CH_2CH_2X^1$ 等)，和其中 L 可视情况被可代射的基团 M 中断，但条件是 L 邻接 Ch 的末端是 CH_2 并且 L 邻接 Ar 的末端是 X^1 或一个 CH_2 基相邻或被一个 CH_2 与 X^1 分开(因此 L - Ar 键合例如可以是 L^1-X^1-Ar，L^1-CH_2-Ar，$L^1-X^1CH_2-Ar$ 或 $L^1X^1CH_2CH_2Ar$，其中 L^1 是 L 的残基)；每个 Ar 是一个芳环，它或是被另一芳环取代或者是与另一芳环稠合；每个 AH 是质子酸基团或其盐，优选是含氧酸，例如碳、硫或磷的含氧酸或其盐；每个 X^1 是 O、S、NR^1 或 PR^1，存在于 L 中优选不多于 3 个 X^1 基团；每个 R^1 是氢、烷基或芳基；m 和 n 是正整数，m 是例如 1 - 4，特别是 1 或 2，n 是例如 1，2 或 3)。

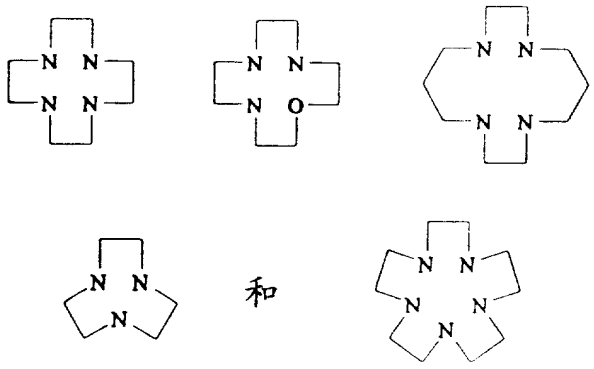
该螯合剂部分可以是文献中提出的紧密结合镧系元素的任何一种螯合剂。

该螯合剂部分可以是无环螯合剂，特别是氨基多羧酸(APCA)螯合剂或其含磷氧酸类似物，例如 DTPA，TTHA，PLED 和 DPDP。然而，优选的螯合剂是大环螯合剂，例如 DO3A。特别是，该螯合剂部分可以是 Schering，Nycomed Imaging，Nycomed Salutar，Bracco，Squibb，Mallinckrodt 和 Guerbet 有关 MR 造影剂的专利申请中提出的任何一种螯合剂基团，优选是下式基团

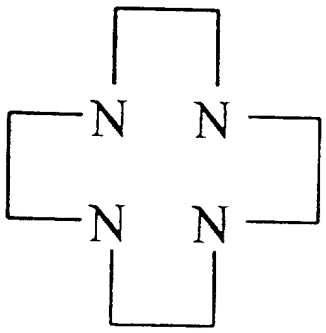

或 $R^3{}_2N(CR^2{}_2)_p[X^2(CR^2{}_2)_p]_vNR^3{}_2$

其中每个 X^2 是 O、S 或 NR^3，优选的每个 X^2 是 NR^3；每个 R^2 是与 L 基团、氢原子或羟烷基的键，优选每个$(CR^2_2)p$ 部分含有不多于一个非氢 R^2；每个 R^3 是羟烷基、CR^4AH 基团、$CHAR^4$ 基团或与 L 基团、至少二个，优选 3 个和特别优选全部(除一个 R^3 是 CR^4AH 基团以外)键合；每个 R^4 是氢原子或与 L 基团键合；每个 P 是 1，2，3 或 4，优选是 2；q 是 3 - 8，优选是 4；V 是 0 - 6，优选是 0，1，2 或 3；和至少一个 R^2、R^3 或 R^4 是与 L 基团键合的键。

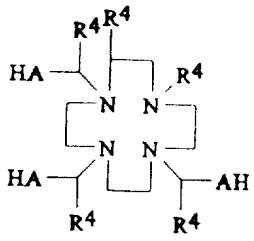
优选的大环骨架具体包括

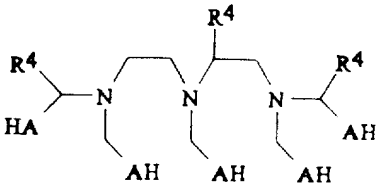


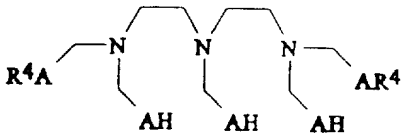
特别是



特别优选作为螯合剂基团 Ch 的是下式这些，







其中 R^4 和 AH 如上述定义，至少一个 R^4 是与连接剂 L 基团键合，优选 3 或 4 个 R^4 基团是氢和每个 AH 是 CO_2H、SO_3H、PO_3H_2 或 PO_2H，和每个 Am 基团是酰胺，或其盐或螯合物。

如果芳基 Ar 是单环，并且与它连接的 L 基团是链 $(CH_2)_SX^1$，其视情况可通过 CH_2CONR^1 基与 Ch 结合，那么 S 优选至少为 6，例如 7 - 15，特别是 8 - 12。另外单环 Ar 基的优选连结基团包括由可代谢的基团 M 中断的链，和具有重复 $X^1(CH_2)t$ 单元(其中 t 是 1、2 或 3，优选为 2)的基团。

对于双环 Ar 基，即具有还带另一芳环作为取代基的芳环的双环 Ar 基团或具有二个稠合芳环的双环 Ar 基团，链 L 优选是 2 - 20，特别优选 2 - 16 个原子的链，在一端用 CH_2 终止并在另一端用 X^1 基终止，可视情况由可代谢基团 M 中断，例如 $(CH_2)_aM_b(CH_2)_cX^1$ 链(其中 a 是 1 - 9，b 是 0 或 1，和 c 是 1 - 10，优选的情况是 a 是 1 - 9，b 是 0 和 c 是 1。

其中 L 可被中断的可代谢基团 M 的例子包括酰胺、酯、氨基甲酸酯、乙缩醛、缩酮、二硫化物、磷和硫含氧酸的酯以及碳酸酯。因此，优选连接链的结构包括以下例子:

$-(CH_2)_dX^1-$　　其中 d 是 1 - 15(如果 Ar 是双环)及 d 是 7 - 15(如果 Ar 是单环)

$-CH_2CH_2-(X^1CH_2CH_2)_e-$　　其中e是1－6

$-(CH_2CH_2X^1)_h-$　　其中h是2－7

$-(CH_2)_gCONH(CH_2)_fX^1-$　　其中f是1－12和g是1－4

$-(CH_2)_gCOONH(CH_2)_fX^1$

$-(CH_2)_g-O(CO)O(CH_2)_fX^1$

$-(CH_2)_gCOO(CH_2)_fX^1$

$-(CH_2)_gNHCO(CH_2)_fX^1$

$-(CH_2)_gNHOCO(CH_2)_fX^1$

$-(CH_2)_gOCO(CH_2)_fX^1$

$-(CH_2)_gOCR^1HO(CH_2)_fX^1$

$-(CH_2)_gOCR^1{}_2O(CH_2)_fX^1$

和通过CH_2CONR^1部分与螯合剂Ch连接的类似基团，即－$CH_2CONR^1(CH_2)_dX^1$－、－CH_2－$CONR^1CH_2CH_2$－$(X^1CH_2CH_2)e$－等。

在上述中g优选是1或2和f优选是1－10，例如2－5。

通过CH_2CONR^1基与连接剂L的连接(即β位置上的酰胺基M结合到Ch基团)是特别有利的。具体说，使酰胺氧与金属化了的Ch参与金属离子配合这能稳定该金属离子的结合，并增加动力学和热力学的稳定性。

在Ar和在取代基(例如R^1)中的芳基是碳环的或杂环的，在杂环情况下，结合一个或多个选自O、N、P和S的杂原子，每个环优选有5－7节，但是特别优选每个环是C_6碳环。

因此，优选的双环基团包括联苯基和萘基，特别是4－联苯基和2－萘基。

存在于Ar基团和Ch基团上的质子酸的AH基团优选是碳、硫或磷的含氧酸基团，例如COOH、SO_3H、PO_3H_2和PO_2H。

对于单环Ar基，例如苯基Ar基团，优选的是一个AH基连接在远离与连接剂L连接点的位置上(即苯基Ar基团的3或4位上)，且另一个AH基可视情况连接或不连接在其它位置上，例如在苯基Ar基团上有2，4，3，5或3，4双取代作用。

对于双环Ar基，例如联苯基和萘基Ar基团，该AH基，优选一个、二个或三个AH基可与该环的一个或两个环连接。

如果本发明的化合物是用作诊断剂，而不是用来制备这样的试剂，则螯

合剂部分是用诊断上有用的金属离子进行金属取代的。

螯合的金属离子是根据它们在诊断或治疗上能起的作用而选择的。这些作用包括但不限于在 MRI、r 闪烁显像或 CT 扫描、或 X－射线或输送细胞毒素剂(以杀死有害细胞例如肿瘤细胞)中增强显像。

通过螯合作用能结合的金属包括过渡金属离子、镧系金属离子和其它金属离子，包括它们的同位素和放射性同位素，例如 Mg、Ca、Sc、Ti、B、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Ga、Sr、Y、Zr、Tc、Ru、In、Hf、W、Re、Os、Pb 和 Bi。上述一些特别优选的放射性同位素包括 ^{153}Sm、^{64}Cu、^{67}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{89}Sr、^{88}Y、^{90}Y、^{99m}Tc、^{97}Rn、^{103}Ru、^{111}In、^{186}Re、^{188}Re、^{203}Pb、^{211}Bi、^{212}Bi、^{213}Bi 和 ^{214}Bi。

本发明螯合剂的螯合所用金属离子的选择是由所需的治疗或诊断应用来确定的。

对于 MRI，金属离子应是顺磁的，优选是非放射性的，Dy、Gd、Fe、Mn 和 Cr 是特别优选。对于 X－射线和超声波成像，应使用重金属离子，例如原子序数至少 37，优选至少 50，还有非放射性物种，Hf、Ta、Re、Bi、W、Pb、Ba 和 Mo 是特别优选。也可使用重金属离子群，例如多氧代阴离子，或者部分或全部硫代类似物。对于闪烁显像或放疗，重金属离子当然应是放射性同位素的离子。

然而，本发明特别可应用于 MR 造影剂，Gd(III)和 Dy(III)通常是优选的金属离子。Gd(III)的配合物可用于 T_1 或 T_2 成像，而优选用于 T_2 成像。

当芳基含有质子酸基团时，本发明的化合物可以是质子化了的非盐形式或有适当相反离子的盐形式。对于用作诊断造影剂，该盐将具有生理上耐受的相反离子。关于这一点，特别提及可以由无机和有机相反离子组成，即碱金属和碱土金属离子(例如 Na)、铵、乙醇胺、二乙醇胺及麦格鲁明胺(meglumine)以及三羟甲基氨基甲烷缓冲液的相反离子，它们的生理耐受性是众所周知的。

本发明化合物可以使用传统化学技术，通过芳基、连接剂(linker)和大环基团一起共轭、随后将抑制共轭的官能基团引入或脱保护，例如将侧链配位在大环上，将可代谢基团配位在连接剂上及质子酸基团配位在芳基官能团上。一般说，连接剂与芳基或大环端基虽能同时或以任何次序连续共轭，但在连接剂与大环共轭作用之前，该连接剂先与芳基共轭较为方便。为了此目

的，优选使用双官能连接剂分子，并视情况在第一次共轭过程中可将一个端基保护起来而在第二次共轭之前可将其脱保护。

螯合物部分的金属取代可在构成螯合剂－连接剂－芳基－酸分子之前或期间进行，但优选在之后进行。

因此从本发明另一方面是提供一种制备本发明化合物的方法，所述方法包括下列步骤中至少一个步骤:

(a)式 I 的螯合剂化合物的金属取代；和

(b)将式 I 化合物脱保护，在该化合物中至少一个质子酸或可代谢基团是由保护基团保护的。

金属离子与螯合剂配合的方法是已知的，并在现有技术熟练技术人员的水平范围内。所用金属的每一种通过三种通用方法之一结合入螯合剂部分中，即直接结合、模板合成和/或金属转移。

直接结合是优选的。一般说金属从亚化学计量的水平滴定到完全结合为止，因此，不需要渗析和彻底的色谱提纯。在此方法中，避免大量损失及稀释。将本发明应用于具有短半衰期的放射性核素，在给药之前不久需要将螯合剂进行金属取代，随后简单迅速纯化(例如凝胶过滤)以除去过量未结合的放射性核素。

金属离子 Fe(III)、Cr(III)、Mn(II)、Hg(II)、Pb(II)、Bi(III)和镧系元素可通过下列一般方法直接结合入本发明的螯合剂中。将一种水溶性形式金属，一般为无机盐，溶解在适当体积的蒸馏过的去离子水中。溶液的 PH 值低于 7 。将含有等克分子量螯合剂的水溶液在室温下加到搅拌的金属溶液中。通过添加碱(典型为 0.1 M NaOH)使混合物的 PH 慢慢上升，直到多螯合剂的给予体基团脱质子，一般在 PH 为 5 － 9 范围内，这取决于不同的螯合剂部分。用镧系元素离子必须特别小心要保持 PH 值低于 8 以避免金属氢氧化物沉淀。金属结合入 DOTA 或 DO3A 得到相应的大环螯合剂部分，这通常是一个缓慢过程，如下列参考文献中所述。该方法的典型例子包含在下列参考文献中。

Choppin 等人， J. Inorg, Nucl, Chem., 31:127(1971), Margerum, Rec. Chem. Prog., 24:237 (1973)和 D'olieslager 等人， J. Inorg, Nucl, Chem., 35:4255(1973)叙述将镧系元素直接结合入聚氨基多羧酸酯中。 Margerstadt, Mag, Res Med., 3:808(1986)和 WO － A － 87106229 叙述了将 Gd(III)结合入 DOTA 中。由

KuMar 等人， J. Chem, SOC, Chem, Commun., 3:145(1989)叙述了制备 Bi 和 Pb 的 DOTA 配合物的方法。这些参考文献全部引入本说明书中作参考。

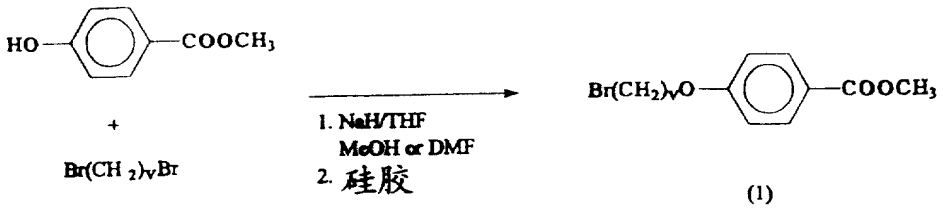
根据众所周知的方法，将 Hf、 Zr、 W、 Hg 和 Ta 直接结合。参见例如 US - A - 4176173(Winchell)。

金属转移是用于该金属离子需要还原到更适合的氧化态时，以便与螯合剂部分的给电子原子结合。例如，为了结合 ^{99m}TC 或 $^{186/188}$Re，金属离子须使用还原剂，例如 $SnCl_2$ 或半胱氨酸，通过众所周知的方法使其还原到 Tc(V) 或 Re(V)。这种方法需要形成中间体配合物。典型例子是在弱配位的配体例如葡庚糖酸酯存在下，在与螯合剂例如 DOTA 配合之前，用 Sn 还原 ^{99m}Tc。这些方法在放射性药物技术中是众所周知的。 ^{67}Cu 使用四胺螯合物，例如 tetA 或 tetB(见 Bhardared 等人， JACS, 108:1351(1986))以便稳定与较强结合的螯合剂进行反应的 Cu(II)。

对于步骤(b)，保护和脱保护可用传统化学技术来进行。对于不同化学基团和脱保护的不同途径，所用的适当保护基团是众所周知的。读者可参考 1973 年由 Greene 著的 " Protective groups in organic synthesis " 和 Mcomie, plenum 等的 " Protective groups in organic chemistry "。

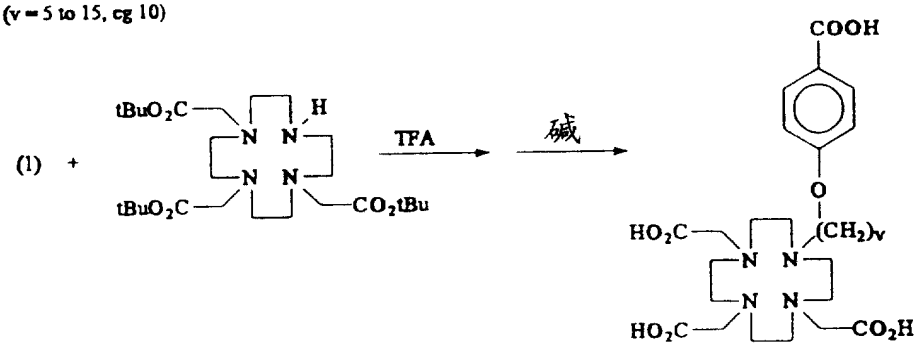
因此，例如质子酸基团可如酯基(例如 $COOCH_3$ 或 COOtBu 基团)一样被保护，并由酸或碱水解脱保护。

作为例子，下列的合成图表示从已知起始物到本发明产物的合成路线:

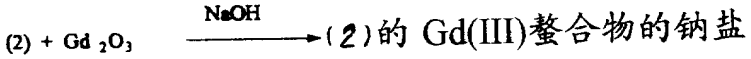


(1)

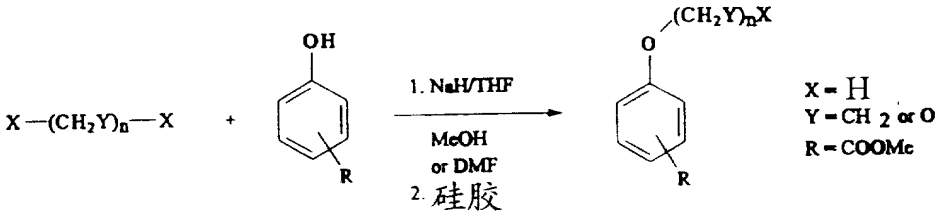
(v = 5 to 15, eg 10)

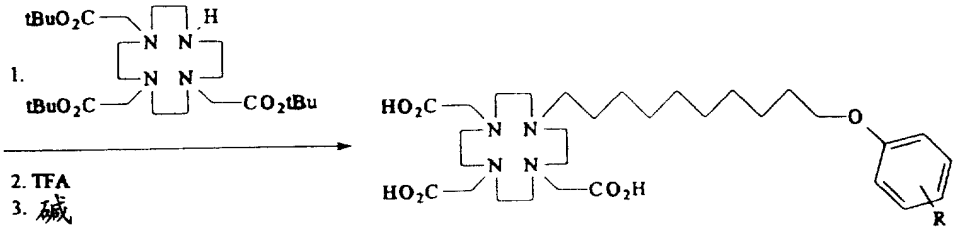


(2)

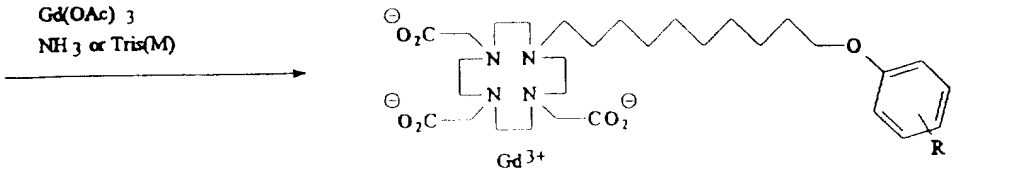


DOBA 及类似物的合成



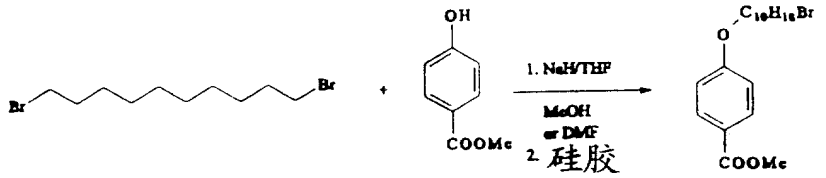


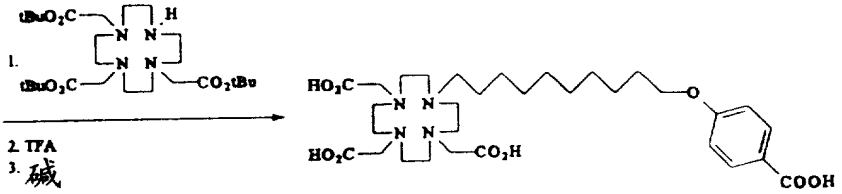
R = COOH

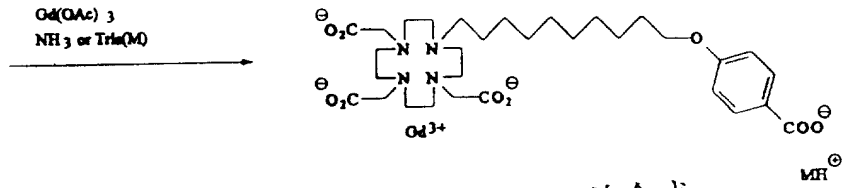


R = COO⊖ MH⊕

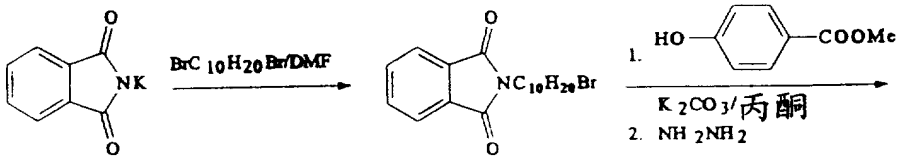
选择的例子　　GdDO3A-DOBA

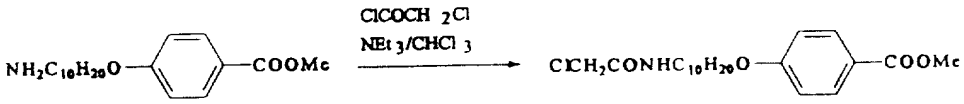




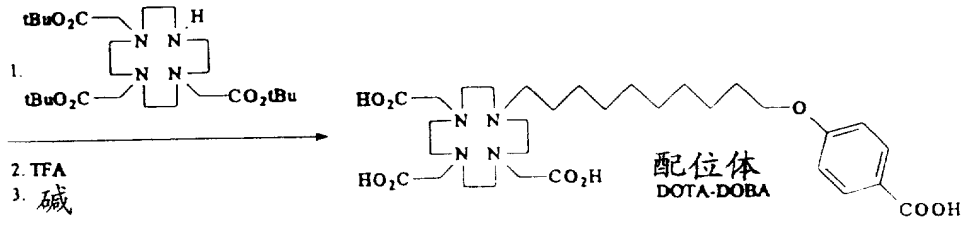


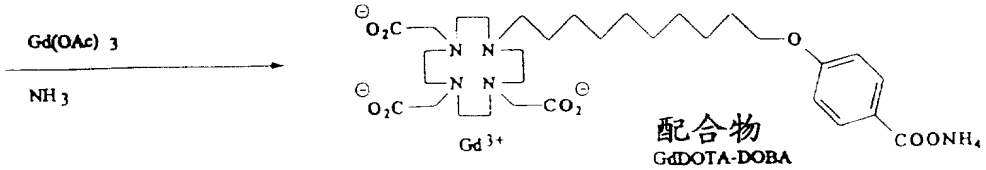
GdDOTA-DOBA的合成





连接剂





本发明螯合剂的金属螯合物的给药量要足以使该患者在用某种具体成像技术时产生所需的造影。螯合的成像金属离子的一般剂量，按每公斤患者体重给药 0.001 至 5.0 毫摩尔对造影效果提高是有效的。对于大多数 MRI 应用，成像金属离子的优选剂量为 0.001 至 1.2，例如 0.02 至 0.5 毫摩尔/公斤体重的范围内，而对于 X－射线应用，剂量 0.5 至 1.5 毫摩尔/公斤体重，一般能使 X－射线达到有效的衰减。对于大多数 X－射线应用的优选剂量是 0.8 至 1.2 毫摩尔镧系元素或重金属/公斤体重。

本发明的化合物可与通用药物或兽医助剂，例如稳定剂、抗氧剂、渗透性调节剂、缓冲剂、PH 调节剂等配合，并可以配制成用于非肠道给药的适当形式，例如注射或输液。因此，本发明的化合物的给药剂型可以是在生理上可接受载体介质中(例如注射用水)的溶液、混悬液或分散液。

因此，本发明化合物的配药可使用生理上可接受的载体或赋形剂完全用现有技术中熟练技术来进行，例如将加有或没有生理上可接受的赋形剂的化合物悬浮或溶解在水介质中，然后将生成的溶液或混悬液灭菌。适宜的添加剂包括例如生理上生物相容的缓冲剂(例如氨基丁三醇氯化氢)，添加(例如 0.01 至 10 摩尔百分数)螯合剂(例如如 DTPA、DTPA－双酰胺或式 I 的非配合的螯合剂)或钙螯合的配合物(例如 DTPA 钙、CaNaDTPA－BMA、或式 I 化合物的钙配合物)，或视情况可添加(例如 1 至 50 摩尔百分数)钙或钠盐(例如氯化钙、抗坏血酸钙、葡糖酸钙或乳酸钙)。

非肠道用药形式，例如静脉注射溶液，应是无菌的并无生理上不可接受的试剂，在用药时的渗克分子浓度应当降低以使刺激性或其它副作用减至最少，因此，造影剂最好是等渗的或稍微高渗的适宜的载体，包括习惯上用于非肠道给药溶液的水载体，该溶液例如氯化钠针剂，格林氏针剂、葡萄糖针剂、葡萄糖和氯化钠针剂、乳化的格林氏针剂和其它溶液，例如在 Remington's pharmacentical Sciences，15 th ed., Easton: Mack 出版公司，99 1405－1412 和 1461－1487(1975)，及 National Formulary XIV ,14 th ed., Wasthington: American Pharmacentical Association (1975)。此溶液可含有非肠道溶液常用的防腐剂、灭菌剂、缓冲剂和抗氧剂、赋形剂和其它添加剂，这些添加剂与螯合物相容，并且不妨碍产品的制造、贮存或使用。

本发明另一方面是提供一种诊断或治疗用的组合物，包含本发明的化合物或其盐以及至少一种药物载体或赋形剂。

本发明还有一方面是本发明化合物及其盐在制备诊断或治疗用组合物中的应用。

本发明再一方面是提供一种使人或非人动物体，特别是哺乳动物体产生图像的方法，该方法包括给予所述肌体显像增强量的本发明化合物或其盐，随后使所述肌体至少一部分，特别是肝胆官系统，成像，例如 MR, X－射线、超声波或闪烁照相法成像。

本发明还有另一方面是提供治疗人或动物体的方法，所述方法包括给与所述肌体以治疗有效量的本发明化合物。

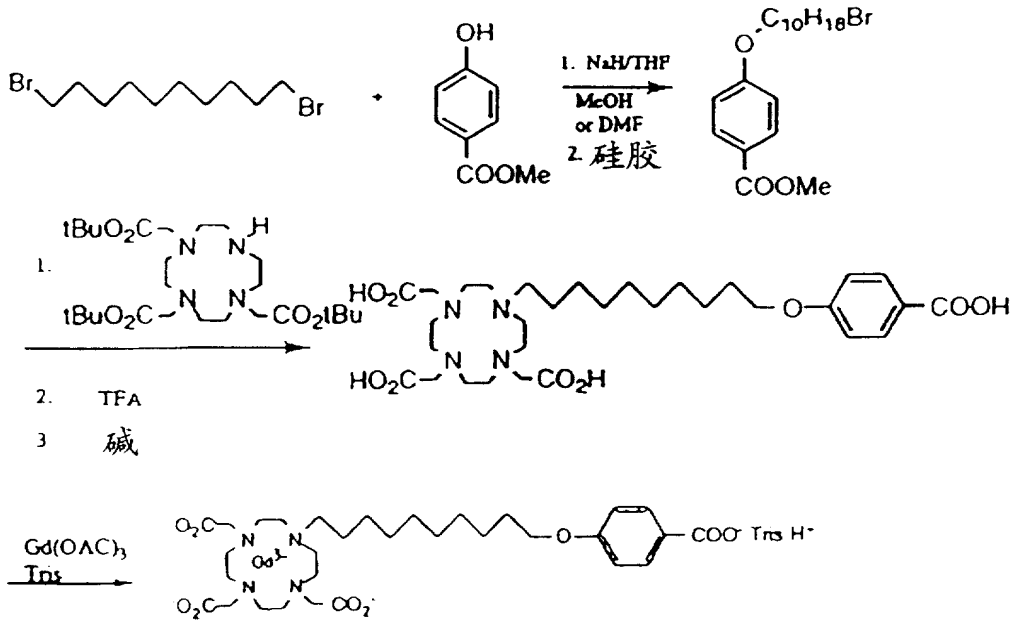
本发明还通过下列特定的但非限制性的实施例(实施例中除非另有规定温度为摄氏度以及浓度为重量百分数)以及附图来进一步说明，其中:

图 1 是本发明一种化合物的生物分布和排泄特性曲线图，用于鼠；和

图 2 是本发明化合物和 GdEOB－DTPA 对鼠肝脏的分布模型比较曲线，后者为现有技术中的肝脏用试剂。

实施例 1

(TrisH$^+$)Gd－DO3A－DOBA 的合成



i. 对(溴十二烷氧基)苯甲酸甲酯的合成

在氮气下，于 0 ℃向氢化钠(150 毫克，5 毫摩尔，用 THF 洗涤的矿物油分散液)在 THF(25 毫升)中的混悬液中，加入对羟甲基苯甲酸酯(761 毫克，

5 毫摩尔)在 THF(5 毫升)中的溶液。然后将溶液加温到室温。加入甲醇(5 毫升)并搅拌溶液 1 小时。加入 1.10 - 二溴癸烷(1.5 克; 5 毫摩尔)在 THF(5 毫升)中的溶液并将混合物在 70 ℃加热 5 小时。浓缩此溶液，再溶解在氯仿中，用水洗涤并干燥(Na_2SO_4)该溶液，残留物进行硅胶色谱分离，用 25 % 在石油醚中的 $CHCl_3$ 洗脱所需产物，产率:

1.77g (48%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$):7.95 (d), 6.87 (d), 3.98 (t), 3.40 (t), 1.80 (m), 1.40 (br), 1.29 (s). ^{13}C NMR ($CDCl_3$):162.94, 131.55, 114.04, 68.15, 51.84, 34.01, 32.79, 29.39, 29.32, 29.27, 29.08, 28.71, 28.13, 25.94. FABMS: 371.1 (MH+).

ii. 10 -(对- 甲氧基羰基苯氧基癸基)- 1，4，7，10 - 四氮杂环十二烷- 1，4，7 - 三叔丁基乙酸酯的合成

用四甲基胍(1.0 克; 4.8 毫摩尔)和 10 -(对溴癸氧基)苯甲酸甲酯(1.6 克，4.3 毫摩尔)处理在 DMF(25 毫升)中的 DO3A - 三叔丁酯(2.5 克，4.14 毫摩尔)。在 50 ℃加热 6 小时后，在真空下于 50 ℃蒸去溶剂。残留物溶解在 $CHCl_3$ 中，并用水洗涤，干燥(Na_2SO_4)及浓缩得到黄色油状的粗产品(4.0 克)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$):7.91 (d), 7.83 (d), 3.94 (t), 3.82 (s), 3.22 (br), 2.79 (broad), 2.31 (br), 1.72 (m), 1.39 (s), 1.22 (s) ^{13}C NMR ($CDCl_3$):171.07, 166.77, 131.43, 122.15, 113.93, 80.49, 68.06, 56.56, 56.14, 52.23, 51.96, 51.90, 51.69, 50.68, 47.53, 29.47, 29.41, 29.24, 28.99, 28.12, 27.83, 27.52, 27.02, 25.87.

iii. 10 - 对- 甲氧基羰基- 苯氧基癸基 1，4，7，10 - 四氮杂环十二烷- 1，4，7 - 三乙酸的合成

将上述粗产品(4.0 克)溶解在二氯甲烷(40 毫升)中，并向此溶液加入三氟乙酸(40 毫升)。在室温下搅拌 1 小时后，浓缩此溶液，重复此过程四次以上。最终处理后，浓缩此溶液并用二氯甲烷(五次)和水(四次)将其溶出，残留物用水(100 毫升)处理并放置过夜，分离出无色固体产品，在真空中过滤并干燥。

产率: 1.37 g (42%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 7.50 (br), 6.61 (br), 4.17 (br), 3.60 (br), 3.39 (br), 3.02 (br), 2.48 (br), 0.89 (br) ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 172.82, 171.34,

164.49, 131.36, 114.52, 67.96, 54.35, 52.37, 51.92, 51.02, 49.01, 48.99, 28.94, 26.15, 25.51, 22.13. FABMS: 637.4 (MH+)

iv 10－对－羧基苯氧基癸基－1，4，7，10－四氮杂环十二烷－1，4，7－三乙酸(DO3A－DOBA)的合成

将上述粗产品(1.37 克)悬浮在水(20 毫升)和甲醇(30 毫升)的混合物中，并用 KOH(0.47 克)处理。在 50 ℃加热 9 小时后，浓缩此溶液，残留物装在 AGIX－8 离子交换树脂上(100－200 目，乙酸酯形式)。用 1:1(V/V)乙醇和 2N ACOH 的混合物洗脱产品。并将产生的洗脱液提浓，残留物悬浮在乙醇中，在真空中过滤和干燥得到无色固体。产率：0.82 克(61 %)，^{1}H NMR(D_2O)：7.62(d)，6.79(d)，3.90(t)，2.86(br)，2.19(br)，1.56(t)，1.07(br)。FABMS:623.4(MH +)。元素分析：计算值：$C_{31}H_{50}N_4O_9.1.25\ H_2O$:C 57.70 %，H 8.20 %，N 8.68 %；测得值：C 57.70 %，H 7.86 %，N 8.57 %。

v. 10－对羧基苯氧基癸基－1，4，7，10－四氮杂环十二烷－1，4，7－三乙酸的钆配合物(GdDO3A－DOBA)的合成

向乙酸钆水(40 毫升)溶液中，加入 10－对羧基苯氧基癸基－1，4，7，10－四氮杂环十二烷－1，4，7－三乙酸(500 毫克，0.8 毫摩尔)。用 1M 三羟甲基氨基甲烷缓冲液(4.3 毫升)处理悬浮液使配位体完全溶解。此溶液在 40 ℃加热 4 小时，并在室温下搅拌过夜。用二甲苯酚橙试验等分试样的过量钆，并以 5 摩尔％增量加入乙酸钆直到二甲苯酚橙试验是阳性为止。然后以 0.5 摩尔％增量加入配位体直到二甲苯酚橙试验是阴性为止(钆过量)。通过离心从反应混合物中分离钆配合物的三酸盐产品。产率：670 毫克(89 %)。FABMS:778(MH +):778。元素分析：计算值 $GdC_{35}H_{58}N_5O_{12}$．$2.5H_2O$:C44.5 %，H6.73 %，N7.43 %，Gd16.67 %；测得值 C44.97 %，H6.91 %，N7.80 %，H16.28 %。

vi. 10－对－羧基苯氧基癸基－1，4，7，10－四氮杂环十二烷1，4，7－三乙酸的 ^{153}Gd 标记和配制($^{153}GdDO3A$－DOBA)

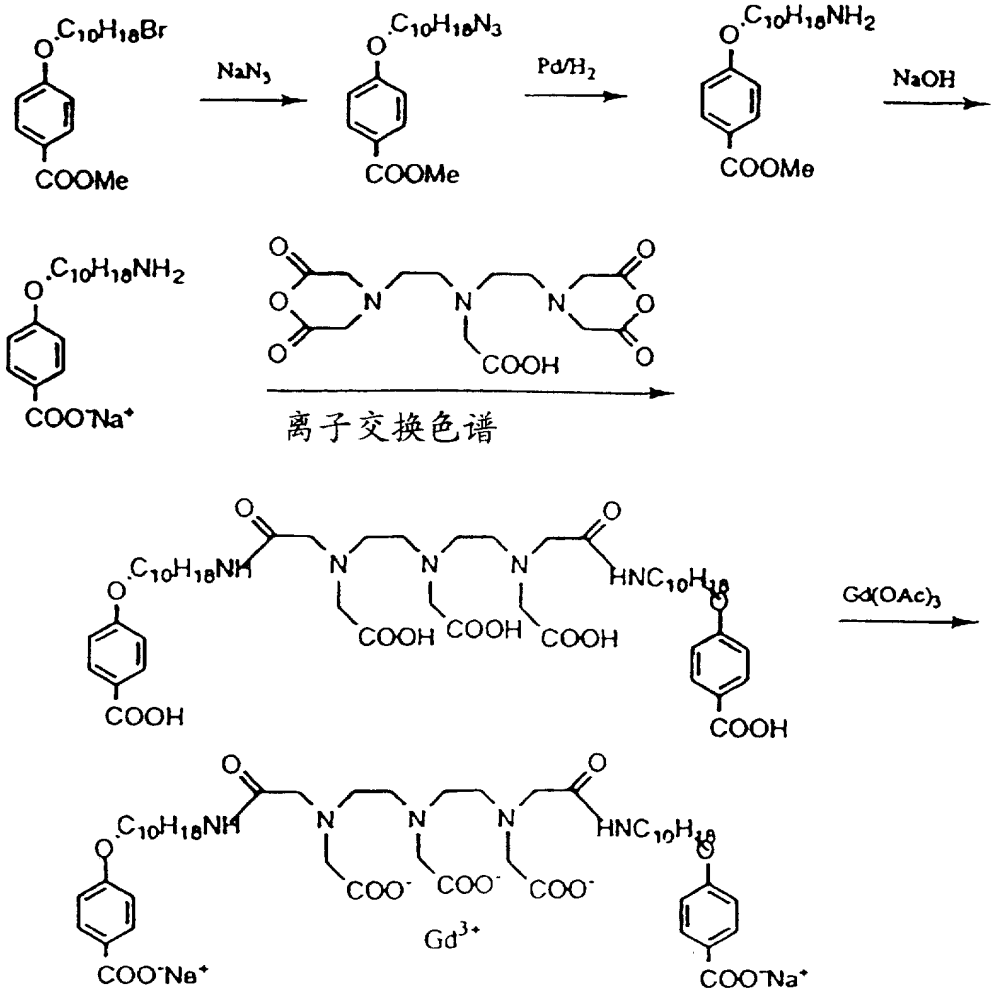
用 $^{153}GdCl_3$ 和 400 摩尔％缓血酸胺进行配体的放射性标记。加标记后(由 TLC，HPLC 表示)，加入化学计量的冷载体(即 $GdCl_3$)以完成该配合作用，此配合必须在 PH5.47 进行以避免生成凝胶状沉淀。调节必要的渗摩尔浓度和

PH 之后完成该配制，检定最终制剂的纯度(TLC 99.8 %， HPLC 99.6 %)、过量钆(阴性的二甲苯酚橙试验)及比放射性(6.3 μCi/毫升)。

在雄性瑞士 Webster 鼠(称重 25 - 27 克)注射标记物质，用 0.1 毫摩尔/公斤剂量做生物分布研究，使用 2 只鼠，在时间 3 分钟、 9 分钟、 15 分钟、 1 小时、 4 小时和 24 小时的每个时间点上测量血液、肝脏、脾脏、心脏、肾脏、内脏内容物、内脏和躯体中的放射活性。也收集 4 小时和 24 小时的尿和粪，计算放射活性。

实施例 2

DTPA - 双(10 - 对 - 羧基苯氧基癸酰胺)和它的钆配合物的合成



i. 10 - (对氨基癸氧基)苯甲酸甲酯的合成

将 10(对溴癸氧基)苯甲酸甲酯(1.6 克， 4.3 毫摩尔)溶解在乙腈 中并用

叠氮化钠(0.65 克， 10 毫摩尔)处理，在氮气下溶液回流 4 小时，过滤和提浓。用柱色谱在硅胶上纯化粗叠氮化物。粗产品溶解在乙醇(10 毫升)中，并用 10 % 碳(10 %(重量))上的 Pd 处理，在氢压 50psi 下，用 paar 氢化器进行加氢。然后通过硅藻土过滤该溶液并提浓，粗产品由柱色谱在硅胶上提纯。

ii. 10 －(对氨基癸氧基)苯甲酸钠的合成

由上述得到产品(1.0 克， 3.3 毫摩尔)溶解在甲醇(5 毫升)中，并用氢氧化钠(1M， 10 毫升)处理，将此溶液回流 2 小时并提浓。残留物用 DTPA － 双(酐)(0.59 克， 1.65 毫摩尔)处理，并在室温下搅拌过夜。通过离子交换色谱在 AGI X － 8 离子交换树脂上析离所需产物。

iii. DTPA － 双(10 － 对羧基苯氧基癸酰胺钆的合成

用乙酸钆(0.34 克， 1.03 毫摩尔)处理从上面得到的配位体(1.0 克， 1.03 毫摩尔)，混合物在室温下搅拌 2 小时。通过二甲苯酚橙试验监测钆滴定率。金属结合完成后，提浓液并用水溶出除去在反应中生成的乙酸，产品在真空下干燥。

实施例 3

GdDO3A － DOBA 生物分布和排泄

将 ^{153}Gd －标记的 DO3A － DOBA 的制剂(使用 $^{153}Gd_2O_2$ 配制类似于实施例 1 的钠盐注入雄性 Swiss － Webster 鼠中。两只鼠每时间点安然去世，并计算这些器官的放射活性，对这种化合物进行生物分布和排泄的测定数据列于表 1 中。

表 1 GdDO3A - DOBA 生物分布和排泄

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	时间（分）	血 *	肝	肾	内脏	内脏内容物	屠体	尿 + 洗涤物	粪便
1	3	19.63	29.81	1.62	3.85	0.53	41.79		
2	9	5.76	53.7	0.84	1.19	1.68	24.71		
3	15	5.56	57.84	0.72	2.36	1.48	22.86		
4	60	3.01	56.41	0.47	6.75	8.1	9.74		
5	240	2.52	35.08	0.66	5.85	23.33	5.95	12.62	0.18
6	1440	0.03	4.82	0.09	0.1	0.56	0.71	5.6	56.98

* 栏 2 至 9 中数值是注射剂量的 %

由表 1 清楚看出，即使在注射后 3 分钟仍迅速摄取标记物质的量为 30 % 进入肝。在 9， 15 和 60 分钟期间，这种量分别增至 45， 58 和 58 %，然后在 4 小时及 24 小时期间分别降至 35 及 5 %。这表明此化合物具有一种非常有利于肝脏的高摄取分布图，摄取保持 1 小时后，就此提供很好的成像窗口。该物质在内脏及内脏内容物中摄取随着时间(即从 3 分至 4 小时)增加而增加，该物质在 24 小时内实际上被清除，表示出典型的胆汁清除率，此清除率还通过注射后 24 小时粪中活性的恢复(注射剂量的 57 %)而进一步证实。在肾脏中的摄取是相当低的， 4 小时后肾脏清除率(尿 + 笼洗涤物)是 13 %，24 小时后为 6 %(尿 + 笼洗涤物)。分布和清除率数据图示于图 1 中。

实施例 4

Gd DO3A - DOBA 和 Gd EOB - DTPA - 肝摄取与清除率的比较

使用对如实施例 2 中取样的雄性 Swiss - Webster 鼠和动物组织中的注射，用 ^{153}Gd 标记物质得到 Gd - EOB - DTPA 生物分布的比较结果。图 2 显示 Gd - DO3A - DOBA 和 Gd - EOB - DTPA 的肝脏摄取分布图。从该图清楚看出 Gd DO3A - DOBA 积累到较高程度(58 %)持续较长时间，能提供较好成像窗口。而肝脏摄取的 Gd - EOB - DTPA 较少(<40)，清除相当迅速。

实施例 5

Gd DOTA - DOBA 的合成

(i)对 - (10 - 溴癸氧基)苯甲酸甲酯的合成

将 1， 10 - 二溴癸烷(18.01 克， 60 毫摩尔)、对 - 羧基苯甲酸甲酯(9.12 克， 60 毫摩尔)和 K_2CO_3(8.29 克， 60 毫摩尔)在丙酮(90 毫升)中混合物，于回流下搅拌 20 小时。过滤出白色固体，并用丙酮洗涤合并滤液和洗涤液，提浓到白色固体，用柱色谱在硅胶上使用已烷/氯仿溶剂梯度洗脱分离所需产品(10.8 克， 48.4 %)。 ^1H NMR ($CDCl_3$, δ):7.95(d), 6.88(d), 3.98(t), 3.85(s), 3.39(t), 1.80(m), 1.52(m), 1.42(m)和 1.29(m) FABMS:371(MH_+)。

(ii)对 - (10 - N - 苯二酰亚氨基癸氧基)苯甲酸甲酯的合成

将对 - (10 - 溴癸氧基)苯甲酸甲酯(10.44 克， 28.12 毫摩尔)和邻苯二甲酰亚胺钾(5.47 克， 29.53 毫摩尔)在无水 DMF(175 毫升)中的混合物，于 60 ℃氮气下搅拌 14 小时。在真空下除去溶剂，残留物溶解在 $CHCl_3$ 中并用水(4 × 15 毫升)洗涤。合并水洗涤液并用 $CHCl_3$(100 毫升)反提取一次。合并的

有机层用 $MgSO_4$ 干燥，提浓溶液到产生粗产品，通过硅胶色谱，使用已烷/氯仿溶剂梯度洗脱使粗产品纯化(11.8 克， 96 %)。

^1H NMR ($CDCl_3$, δ): 7.95 (d), 7.81 (m), 7.68 (m), 6.86 (d), 3.97(t), 3.85 (s), 3.64 (t), 1.76 (m), 1.65 (m), 1.54 (m), 1.42 (m), 1.29 (m). FABMS: 438 (MH+).

(iii)对－(10－氨基癸氧基)苯甲酸甲酯的合成

将对(10－N－苯二酰亚氨基癸氧基)苯甲酸甲酯(18.52 克， 19.48 毫摩尔)溶解在 65 ℃甲醇中(75 毫升)。加入单水合肼(1 毫升， 20.62 毫摩尔)并在氮气下将溶液回流 22 小时。把溶液冷却到室温，过滤沉淀。提浓溶液，残留物与沉淀合并并用氯仿(500 毫升)处理。用水洗涤此溶液并用氯仿(2 × 100 毫升)将洗涤液反提取。合并的有机层在 $MgSO_4$ 上干燥，并提浓到产品。产率: (5.62g, 97%). ^1H NMR ($CDCl_3$, δ): 7.95 (d), 6.88 (d), 3.97 (t), 3.86 (s), 2.64 (t), 1.78 (m), 1.53 (m), 1.43 (m), 1.28 (m).

(iv)对－(10－氯乙酰胺基癸氧基)苯甲酸甲酯的合成

将上述(iii)的粗产品(5.62 克， 18.84 毫摩尔)和三乙胺(2.6 毫升， 18.7 毫摩尔)溶解在氯仿(90 毫升)中，并在冰浴中冷却。边搅拌边逐滴加入氯乙酰氯(1.5 毫升)在氯仿(40 毫升)中的溶液。加完后，在冰浴中搅拌溶液 15 分钟并加温到室温，再搅拌 20 小时，用水(4 × 80 毫升)洗涤此溶液。用($MgSO_4$)干燥和浓缩得到产品(6.71 克， 93 %)，该产品没有进一步提纯就被使用。

^1H NMR ($CDCl_3$, δ):

7.95 (d), 6.87 (d), 6.54 s, br), 4.01 (d), 3.96 (t), 3.86 (s), 3.28 (q), 1.76 (m), 1.55 (m), 1.45 (m), 1.29 (m). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, δ): 130.71, 130.66, 121.52, 113.23, 75.37, 67.33, 50.95, 41.85, 39.04, 28.56, 28.53, 28.47, 28.43, 28.33, 28.25, 25.94, 25 11.

(v)10－(对－甲氧基羰基苯氧基癸基氨基甲酰基甲基)－1，4，7，10－四氮杂环十二烷－1，4，7－三叔丁基乙酸酯的合成

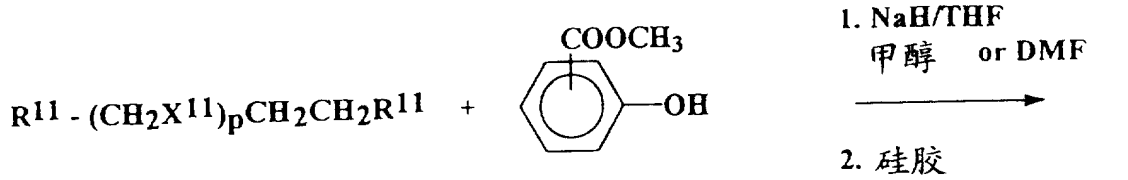
将 DO3A－三叔丁基酯(9.31 克， 15.63 毫摩尔)和三乙胺溶解在 DMF(90

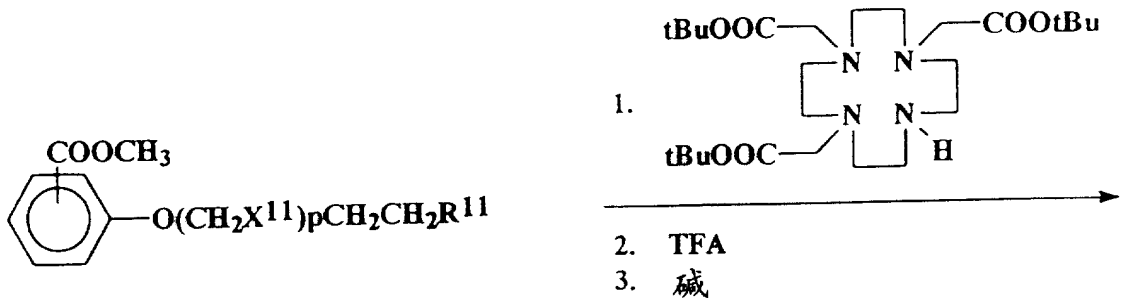
毫升)中，并把上述(iv)的氯乙酰胺(6.0 克， 15.63 毫摩尔)加到溶液中，将此溶液在氮气下于 60 ℃加热 19 小时。在真空下除去溶剂，残留物溶解在氯仿(200 毫升)中。用水洗涤(3 × 100 毫升)该溶液，在 $MgSO_4$ 上干燥，浓缩产生油状的粗产品(10.97g)

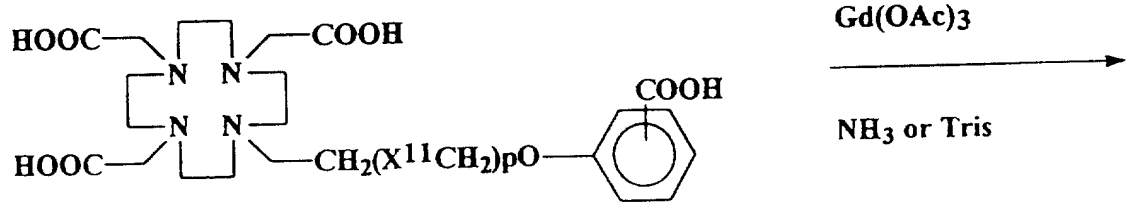
(DO3A - 1， 4， 7 - 三羧基甲基 - 1， 4， 7， 10 - 四氮杂环十二烷)。

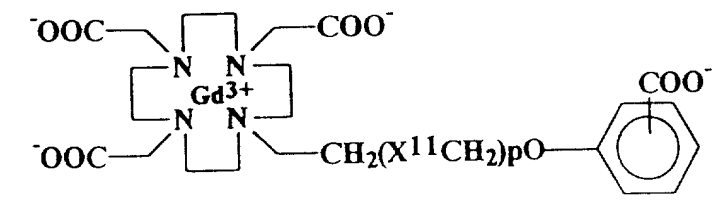
实施例 6 - 14

使用下列反应方案，制备 D03A - D0BA 实施例 1 的化合物的类似物。









(其中 R^{11} 是卤素，例如 Br； X^{11} 是 CH_2 或 O； 和 p 是 a 正整数)。

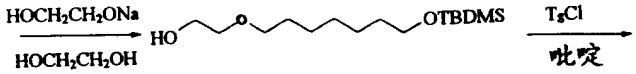
实施例 6 - 14 各种化合物 都是直接可合成的，也是可重复的。

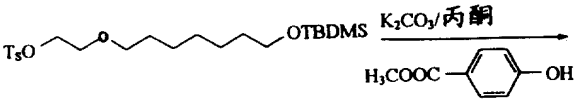
实施例号	- L - Ar(AH)n	简略名
6	$(CH_2)_{10}O$ - 间 - 羧基苯基	D03A - DOmBA
7	$(CH_2)_{10}O$ - 邻 - 羧基苯基	D03A - D0oBA
8	$(CH_2)_{10}$ - 3， 5 - 双羧基苯基	D03A - D0IA
9	$(CH_2)_6$ - O - 对 - 羧基苯基	D03A - HOBA
10	$(CH_2)_8$ - O - 对 - 羧基苯基	D03A - OOBA
11	$(CH_2)_2O(CH_2)_7$-O - 对 - 羧基苯基	D03A - $2(O^{3,11})$BA
12	$(CH_2)_7O(CH_2)_2$ - O - 对 - 羧基苯基	D03A - $2(O^{8,11})$BA
13	$(CH_2CH_2O)_4$ 对 - 羧基苯基	D03A - 4(O)BA
14	$(CH_2CH_20)_4$ 3， 5 双羧基苯基	D03A - 4(O)IPA

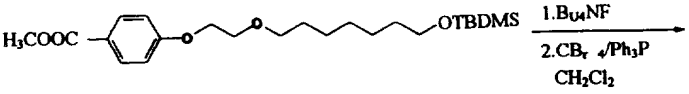
实施例 11 到 14 化合物的连接基团用下列方案合成。

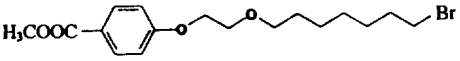
DO3A-2($O^{8,11}$)BA 连接剂的合成



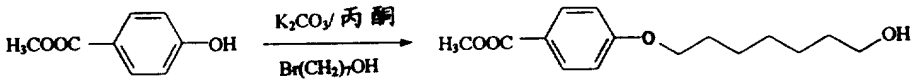


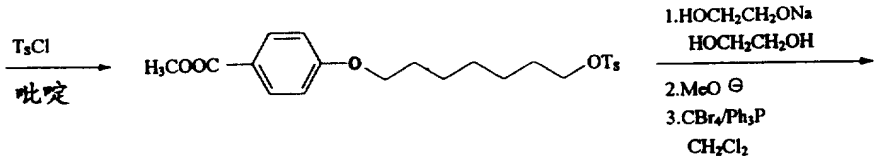


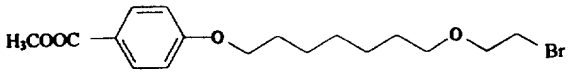




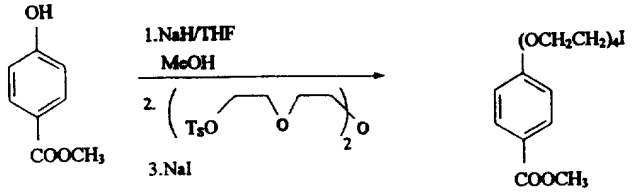
DO3A-2($O^{3,11}$)BA 连接剂的合成



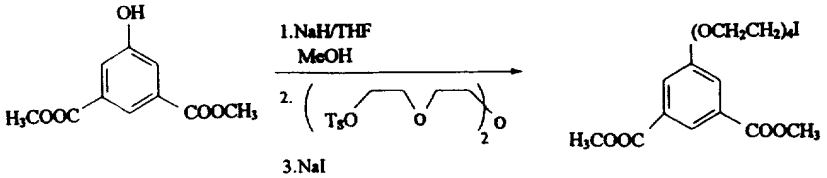




DO3A-4(O)BA 连接剂的合成



DO3A-4(O)IPA 连接剂的合成



实施例 15

产物物理化学特性

元素分析

对配位体和配合物进行定量元素分析。碳、氢及氮的观测值与以含有缔合水(大约 0 - 3)的分子为基础的相应计算值之间十分一致。

质谱分析

得到配合物和配位体的令人满意的快原子轰击质谱，母离子 MH^+ 的 m/e 值与计算值很好一致。钆同位素分布图形表现出在配合物中存在钆离子。

NMR 光谱

配位体是用一因次 ^1H 和 ^{13}C NMR 光谱来鉴定的，结果与配位体结构相一致。

外观

分离得到的金属螯合物为白色或次白色的细粉。

热稳定性

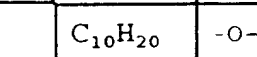
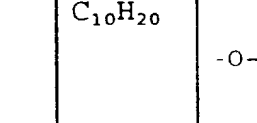
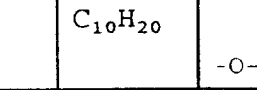
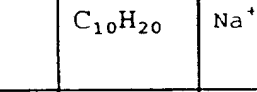
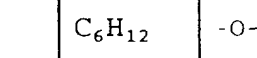
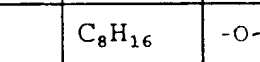
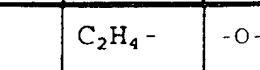
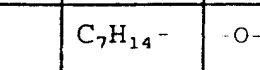
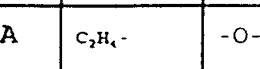
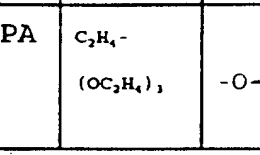
因热解重量分析法测定 GdD03A - D0IA 铵盐的热稳定性。该曲线表示在 25 - 175 ℃范围内出现的表面缔合和结合水的损失(6.9 %(重量))及在 175 - 325 ℃范围内出现的氨损失(9.3 %(重量))。在 350 ℃以上发生配合物的分解。

分配系数

用最低量的样品法测量钆螯合物在正丁醇/tris 缓冲液相中(PH7.4)相分布的分配系数。摇动后发生分配和相分离，通过 ICP/AES 测量 Gd 浓度来间接测定在每一相中螯合物的浓度。logp 值列于下表 II 中。

表 II

钆螯合物在正丁醇/三羟甲基氨基甲烷缓冲液(PH 7.4)中分布的分布系数

配位体	L	ArAH	松弛度(a) $r_1(mMs)^{-1}$	logP
D03A-D0BA（实施例 1）	$C_{10}H_{20}$		7.3±0.3 (W) 10.2±0.2 (S)	-0.16
D03A-D0IA	$C_{10}H_{20}$		12.3±0.4 (W) 7.0±0.2 (S)	-1.1
D03A-D0mBA	$C_{10}H_{20}$		10.3±0.2 (W) 9.8±0.1 (S)	0.58
D03A-D0oBA	$C_{10}H_{20}$		7.6±0.5 (W) 16.6±0.9 (S)	0.27
D03A-HOBA	C_6H_{12}		3.3±0.1 (W) 7.7±0.3 (S)	-1.9
D03A-OOBA	C_8H_{16}		7.1±0.1(W)	-0.71
D03A-2($O^{3,11}$)BA	C_2H_4-OC_7H_{14}		4.9±0.0 (W) 10.3±0.2 (S)	-1.1
D03A-2($O^{8,11}$)BA	C_7H_{14}-OC_2H_4		5.1±0.0 (W) 7.0±0.2 (S)	-0.8
D03A-4(O)BA	C_2H_4-$(OC_2H_4)_3$		3.4±0.0 (W) 4.2±0.1 (S)	<-2.0
D03A-4(O)IPA	C_2H_4-$(OC_2H_4)_3$		3.5±0.0 (W) 4.2±0.0 (S)	-1.7

(a)在 20MHZ 和 37 ℃ 于水(w)和 Seranorm(S)中的松弛度

松弛度

在各种螯合物的浓度下，于 20MHZ 及 37 ℃ 下，由水质子的松弛时间数据(T_1 或 T_2)得到纵向(r_1)和横向(r_2)分子松弛度。这些测量在水和 Seronorm(用于模拟体内条件的体外基质模型)中进行。

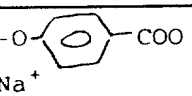
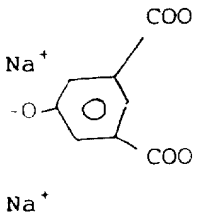
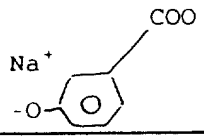
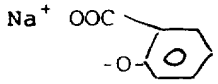
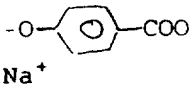
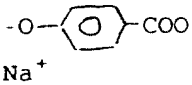
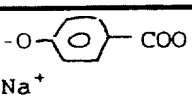
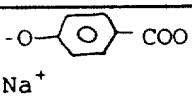
实施例 16

生物特性

生物分布，排除及全身自体放射显像(鼠)

在幼小雄性 Swiss - Webster 鼠中静脉注射 153 - Gd 标记化合物后，评价在各种时间点上的所选组织和器官中钆配合物的分布。放射性标记制剂做成浓度为 10 或 5mMGd(取决于螯合物的溶解度)，静脉给药剂量 0.1 毫摩尔/公斤体重。在注射后，在 3，9，15 和 60 分及 24 小时时，一组二只鼠都死去。测量血、肝脏、心脏、脾脏、肺、肾脑脏以及感兴趣的其它器官的放射活性。此外，收集在 2，4 和 24 小时的尿和粪便。在 D03A - D0BA 和 EOB - DTPA 的情况下，为了扩展分布图形考虑附加时间点(30 分，2 小时，2 天和 7 天)。基于测量的放射活性，组织分布被表示为在每个组织中保留给药剂量的百分数。对于钆配合物，肝和肾中的生物分布以及尿和粪中排除情况列于下表 III。在 9 和 15 分钟期间的摄取平稳地增加(42.85 - 78.56 %)，在 60 分钟期间慢慢降低。然而，甚至在 60 分钟，有相当大一部分注射量仍保留在肝中。过 4 小时逐渐出现肝脏清除。在 24 小时后，仅有少量(0.89 - 6.69 % ID)保留在肝脏中。与 Gd EOB - DTPA 相比，下列化合物具有更高肝摄取，在 0 - 60 分钟之间(即给出较长时间的成像窗)注射剂量保留在肝脏中的比例显著提高。

表 III Gd 配合物的生物分布和排除

配位体	L	ArAH	肝摄取 % i.d	肝保留 (24 h) % i.d.
D03A-D0BA	$C_{10}H_{20}$		70.03 (30 分)	4.82
D03A-D01A	$C_{10}H_{20}$		71.37 (9 分)	2.34
D03A-D0$_m$BA	$C_{10}H_{20}$		65.11 (15 分)	4.64
D03A-D0$_o$BA	$C_{10}H_{20}$		61.97 (15 分)	2.73
D03A-HOBA	C_6H_{12}		42.85 (15 分)	2.98
D03A-OOBA	C_8H_{16}		65.06 (15 分)	6.69
D03A-2($O^{3,11}$)BA	C_2H_4-OC_7H_{14}		75.56 (15 分)	0.91
D03A-2($O^{8,11}$)BA	C_7H_{14}-OC_2H_4		68.79 (9 分)	4.74

上列化合物的肝脏高摄取量在肾脏的低摄取量和低保留量中可反映出来。相应地在尿中回收了较低量的放射活性。在粪中回收的量是高的。表明通过肝胆器官路线的清除率。内脏和内脏内容物 4 小时期间的摄取也符合这种情况。因此，这些化合物主要由肝脏吸收并通过肝胆官途径清除，肾脏摄取和清除是次级途径。

在两只雄性 Swiss - Webster 鼠上接受静脉注射一次给药量 10 毫升/公斤(等于 63 μ Ci/公斤)的 ^{153}GdD03A - D0BA(比浓度:6.3 μ Ci/毫升)全身自体

放射显影(WBA)。注射后 4 小时和 7 天，将每只鼠安死并冷冻。将每只鼠冷冻干燥的几个层面暴露在 X - 射线上，用 14C 标准共曝光来进行目视比较。

WBA 研究表明，4 小时后肝脏、胆囊和排泄物对标记物有较强的摄取。而胃中物不摄取。肾脏的收集输送通道显示高度的放射活性，而在皮层中该活性低。在 7 天时肝脏和骨骼的骨膜区放射活性水平明显降低。与其它组织例如肾脏、胆囊和肠相比，在 7 天时肝表示出能保留最高放射活性。在脑部的薄壁组织中看不见特定的摄取. 通过胆汁排泄该物质到内脏物和粪便，显然是把肾脏视为次级排泄路线。这些结果与生物分布研究相一致，并表明是由肝脏的特定肝细胞摄取而不是 RES 摄取。由此也表明了配合物的快速血液清除。

说　明　书　附　图

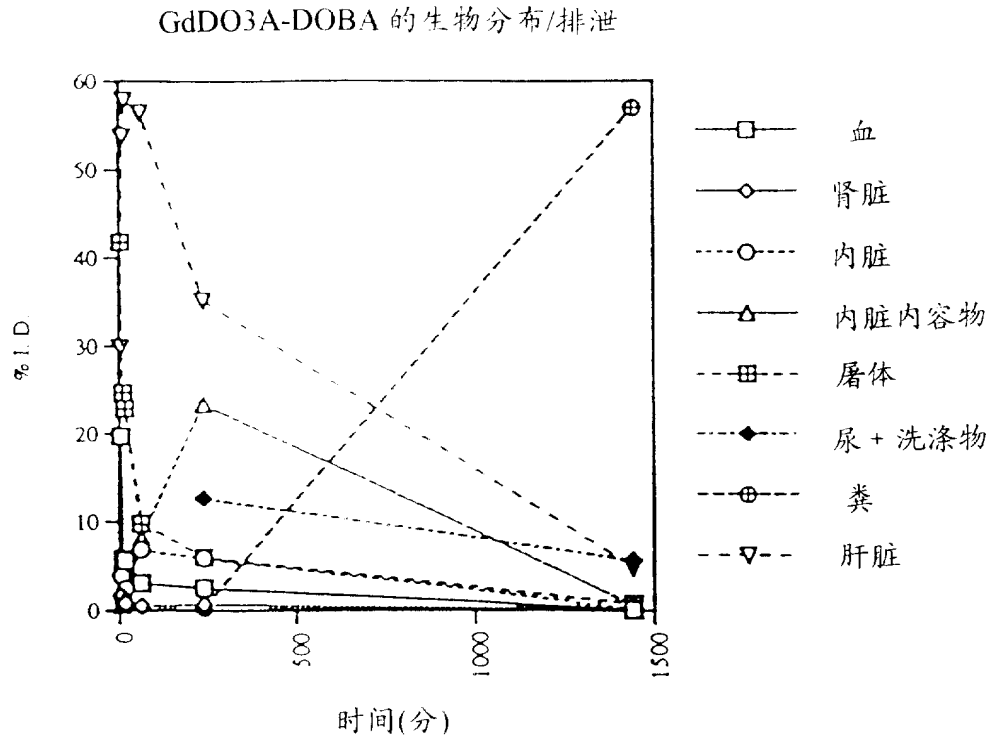
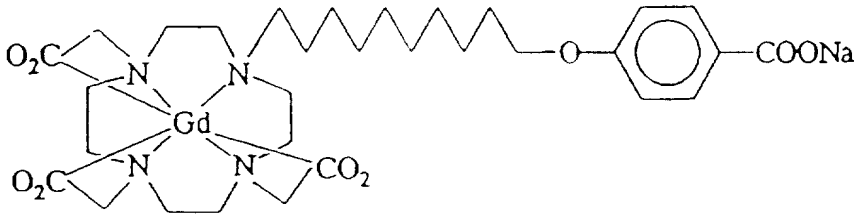

GdDO3A-DOBA 的生物分布/排泄
% I.D
60
50
40
30
20
10
0
0
500
1000
1500
时间(分)
血
肾脏
内脏
内脏内容物
屠体
尿 + 洗涤物
粪
肝脏

图 1


O2C
N
N
Gd
N
N
CO2
O2C
O
COONa

DO3A-DOBA

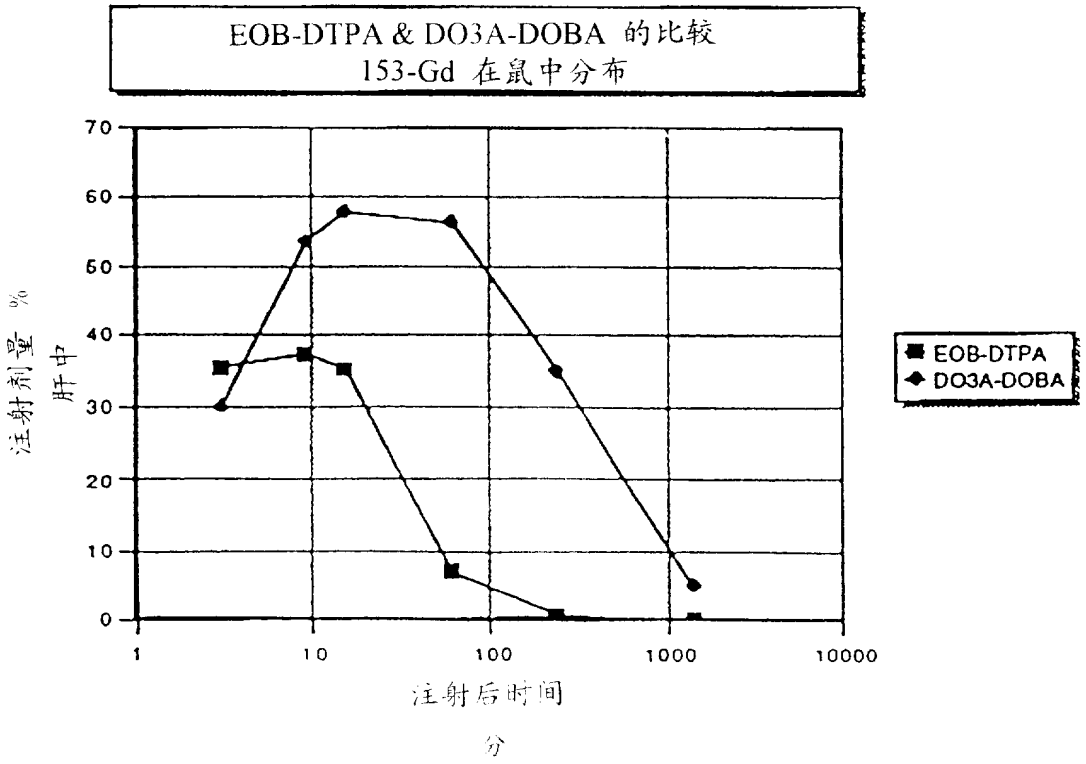

EOB-DTPA & DO3A-DOBA 的比较
153-Gd 在鼠中分布
注射剂量 %
肝中
70
60
50
40
30
20
10
0
1
10
100
1000
10000
注射后时间
分
EOB-DTPA
DO3A-DOBA

图 2