

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380109870.2

[51] Int. Cl.

C07D 257/02 (2006.01)

A61K 49/04 (2006.01)

A61K 49/06 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 49/08 (2006.01)

[43] 公开日 2006年3月29日

[11] 公开号 CN 1753878A

[22] 申请日 2003.12.12

[21] 申请号 200380109870.2

[30] 优先权

[32] 2003. 2. 19 [33] DE [31] 10307759.6

[86] 国际申请 PCT/EP2003/014149 2003.12.12

[87] 国际公布 WO2004/074267 德 2004.9.2

[85] 进入国家阶段日期 2005.8.19

[71] 申请人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 约翰内斯·普拉策克

汉斯-约阿希姆·魏因曼

海科·席尔默 何塞·路易斯·马丁

胡安·R·阿托 比约恩·里夫克

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

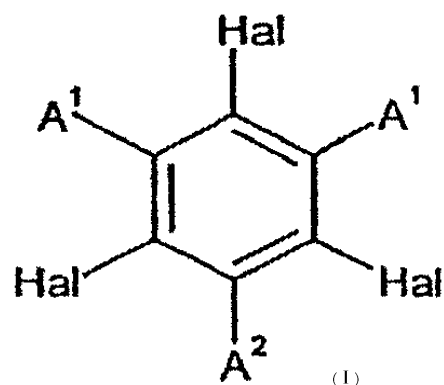
权利要求书 7 页 说明书 80 页

[54] 发明名称

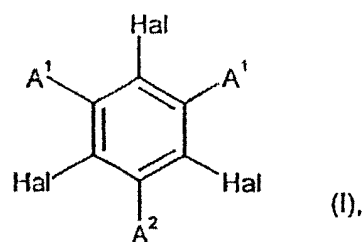
三大环取代的苯衍生物

[57] 摘要

本发明涉及通式 I 的金属络合物，其中 Hal 代表溴或碘，而 A¹ 和 A² 具有不同的定义。本发明的金属络合物适合用作造影剂。



1、通式 I 的金属络合物:



其中:

Hal 代表溴或碘,

A¹ 代表以下基团:

-CONR¹-(CH₂)_n-NR²-(CO-CHZ¹-NH)_m-CO-CHZ²-K,

-CONR¹-(CH₂)_p-(CONR²CH₂)_m-CHOH-CH₂-K,

-CH₂O-(CH₂)_p-CHOH-CH₂-K,

-CH₂-O-(CH₂)_p-NR¹-(CO-CHZ¹-NH)_m-CO-CHZ²-K,

-CH₂-NR¹-CO-(CHZ¹-NH-CO)_m-CHZ²-K,

A² 与 A¹ 的定义相同, 或者如果 A¹ 具有上所述第一个定义, 则也可代表基团 -NR¹-CO-(NR¹)_m-(CH₂)_p-NR²-(CO-CHZ¹-NH)_m-CO-CHZ²-K, 其

中 R¹ 和 R² 相互独立地代表氢原子、C₁-C₂ 烷基或单羟基-C₁-C₂ 烷基,

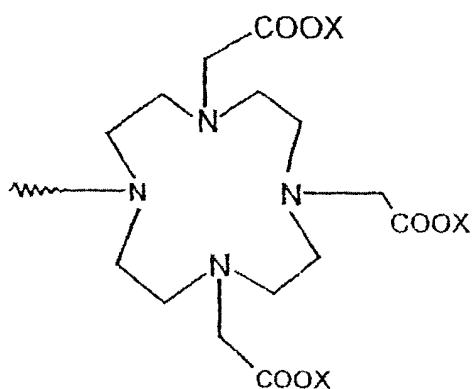
Z¹ 和 Z² 相互独立地代表氢原子或甲基,

n 代表数 2-4,

m 代表数 0 或 1, 以及

p 代表数 1-4,

K 代表式 I_A 的大环化合物



(IA)

其中 X 的定义为氢原子或者原子数为 20-29、39、42、44 或 57-83 的金属离子等价物，其条件是：至少 2 个 X 代表金属离子等价物，而且任选存在的游离羧基可任选地以有机和/或无机碱或氨基酸或氨基酸酰胺的盐的形式存在。

2、如权利要求 1 所述的金属络合物，其中 A¹ 代表以下基团：

-CONH(CH₂)_{2,3}NHCOCH₂NHCOCH(CH₃)-,

-CONH(CH₂)_{2,3}NHCOCH₂NHCOCH₂-,

-CONH(CH₂)_{2,3}NHCOCH₂-,

-CONH(CH₂)_{2,3}NHCOCH(CH₃)-,

-CONHCH₂CH(OH)CH₂-,

-CON(CH₃)CH₂CH(OH)CH₂-,

-CH₂OCH₂CH(OH)CH₂-,

-CONHCH₂CONHCH₂CH(OH)CH₂-,

-CH₂NHCOCH₂-,

-CH₂NHCOCH(CH₃)-,

-CH₂NHCOCH₂NHCOCH₂-,

-CH₂NHCOCH₂NHCOCH(CH₃)-,

-CH₂O(CH₂)₂NHCOCH₂-,

-CON(CH₂CH₂OH(CH₂)₂NHCOCH₂-,

$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{COCH}_2-$ 。

3、如权利要求 1 所述的金属络合物，其中 A^2 代表以下基团：

$-\text{NHCOCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NHCOCH}(\text{CH}_3)-$,

$-\text{NHCOCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NHCOCH}_2-$,

$-\text{NHCOCH}_2\text{NHCOCH}_2-$,

$-\text{NHCOCH}_2\text{NHCOCH}(\text{CH}_3)-$,

$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2-$,

$-\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_2\text{NHCONH}_2-$,

$-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{COCH}_2-$,

$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{COCH}_2-$ 。

4、如权利要求 1 所述的金属络合物，其中 X 代表原子数为 21—29、42、44、58—70 的金属离子等价物。

5、如权利要求 4 所述的金属络合物，其中 X 代表钆 (II)、镧 (III)、铈 (III)、铁 (III) 或锰 (II) 离子的金属离子等价物。

6、药物组合物，其包含至少一种如权利要求 1 所述的通式 I 的金属络合物、以及任选的制剂用辅料。

7、至少一种如权利要求 1 所述的金属络合物在制备用于 X 射线诊断的药物中的应用。

8、至少一种如权利要求 4 所述的金属络合物在制备用于 MRT 诊断的药物中的应用。

9、药物组合物，其包含根据权利要求 1 的金属络合物以及根据权利

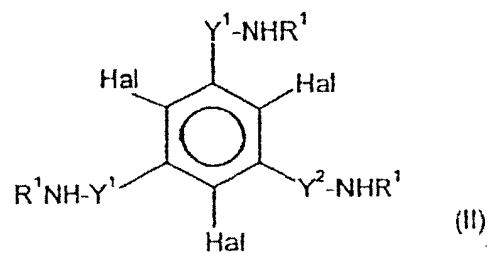
要求 4 的金属络合物，它们的摩尔比为 2000: 1-1: 1，优选为 49: 1-4: 1。

10、如权利要求 6 所述的药物组合物，其中所述金属络合物溶解或者悬浮在水或生理盐水溶液中，其浓度为 0.001-1 mol/l。

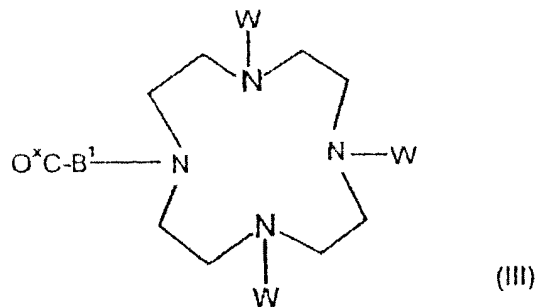
11、至少一种如权利要求 1 所述的金属络合物在制备用于 X 射线诊断和 MR 诊断脑梗死以及肝脏肿瘤或者肝脏中占据空间的过程以及腹腔（包括肾）和肌肉-骨骼系统的肿瘤的药物中的应用，尤其是该化合物可有利地在动脉血管内或者在静脉血管内注射后用于使血管显影。

12、制备如权利要求 1 所述的通式 I 的金属络合物的方法，其中：

a) 通式 II 的三碘-或三溴芳香化合物



按照已知的方法与通式 III 的大环化合物反应，



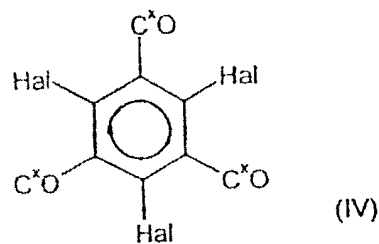
其中

C^xO 代表 $-COOH$ -或活化羧基，

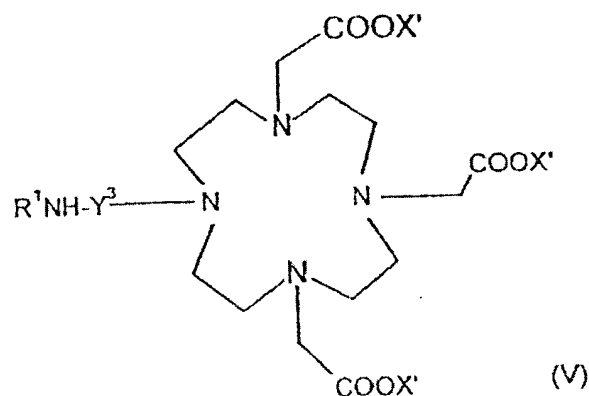
W 代表保护基或基团 $-CH_2COOX'$ ，其中 X' 与 X 的定义相同或者是保

护基，而 $-Y^1-NR^1-CO-B^1-$ 代表基团 A^1 ，其定义为 $-CO-NR^1-(CH_2)_n-NR^2-(CO-CHZ^1-NH)_m-CO-CH-Z^2-$ 或 $-CH_2-O-(CH_2)_n-NR^1-(CO-CHZ^1-NH)_m-CO-CHZ^2-$ ， $Y^2-NR^1-CO-B^1$ 代表 $Y^1-NR^1-CO-B^1$ 或如果 $Y^1-NR^1-CO-B^1$ 具有上述第一个定义，还代表 $-NR^1-CO-(NR^1)_m(CH_2)_p-NR^2-(CO-CHZ^1-NH)_m-CO-CHZ^2-$ ，其中 B^1 代表在 $-CO-$ 和 K 之间的第一个或者第二个（从 K 观察）羰基上的基团，而 Y^1 或 Y^2 代表连接基团中被一个亚氨基减去的缺失基团，然后保护基 W 任选脱除，并按照已知的方法引入基团 CH_2COOX ，或者任选 X' 代表的保护基被脱除，然后按照已知的方法与原子数为 20-29、39、42、44 或 57-83 的元素的金属氧化物或者金属盐反应，或者

b) 通式 IV 的三碘-或三溴芳香化合物



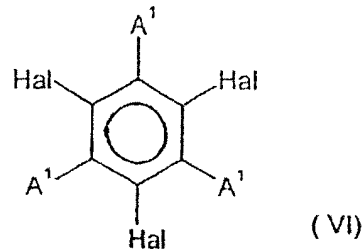
按照已知的方法与式 V 的大环化合物反应，



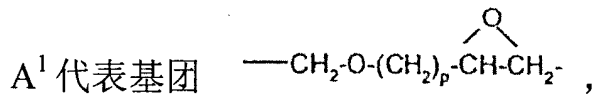
其中 $-C^xO$ 和 X' 具有如上所述的定义，而 $-CO-NR^1-Y^3$ 代表基团 A^1 ，其定义为 $-CONR^1-(CH_2)_p-(CONR^2CH_2)_m-CH(OH)CH_2-$ ，由此 Y^3 的定义为 $NR^1-(CH_2)_p-(CONR^2CH_2)_m-CH(OH)CH_2-$ ，然后脱除任选 X' 代表的保护基，并按照已知的方法与原子数为 20-29、39、42、44 或 57-83 的元素的金属

氧化物或者金属盐反应，或者

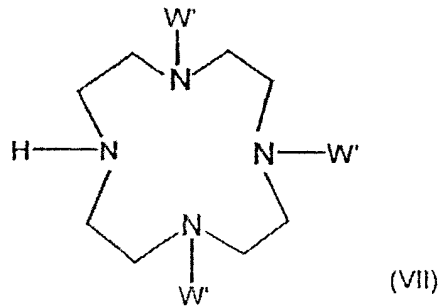
c) 通式 VI 的三碘-或三溴芳香化合物



其中

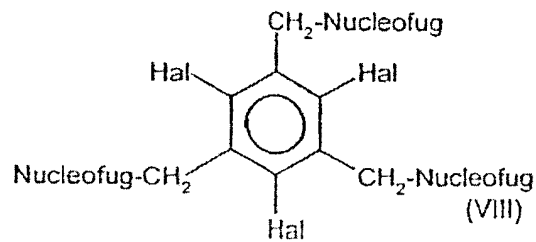


按照已知的方法与通式 VII 的环烯反应，



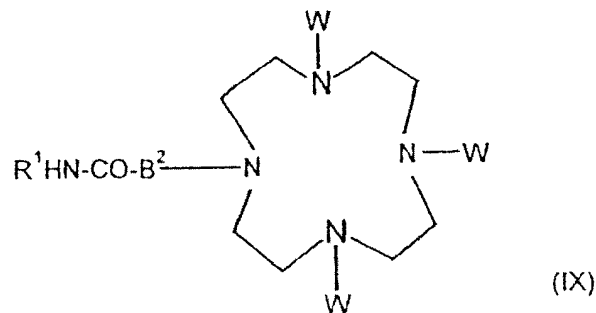
其中 W'代表氢原子或保护基，在脱除任选存在的保护基并按照已知的方法引入基团 $\text{—CH}_2\text{COOX}$ 之后形成其中 A¹ 的定义为 $\text{—CH}_2\text{—O—(CH}_2\text{)}_p\text{—CHOH—CH}_2\text{—}$ 的通式 I 金属络合物，或者

d) 通式 VIII 的三碘-或三溴芳香化合物



其中 Nucleofuge 代表亲核离去基团，

按照已知的方法与通式 IX 的大环化合物反应，



其中

R^1 和 W 具有如上所述的定义， B^2 代表基团 $-(CHZ^1-NHCO)_m-CHZ^2-$ ，然后进一步如 a) 中所述进行反应，得到其中 A^1 为基团 $-CH_2-NR^1-CO-(CHZ^1-NHCO)_m-CHZ^2$ 的通式 I 金属络合物，而且在根据 a)–d) 得到的通式 I 的金属络合物中，仍任选存在的酸性氢原子被无机或有机碱、氨基酸或氨基酸酰胺的阳离子取代。

13、制备如权利要求 6 所述的药物组合物的方法，其中将溶解或者悬浮在水或生理盐水中的络合物化合物、以及任选的制剂用辅剂成型为用于肠道或非胃肠道给药的剂型。

三大环取代的苯衍生物

技术领域

本发明涉及在权利要求书中表征的主题：新的三大环取代的三碘和三溴苯衍生物、它们的制备方法以及在 X 射线诊断和 MRT 诊断中作为造影剂的应用。

背景技术

在最近 10 年间，在成像诊断方面已取得了许多给人留下深刻印象的进步。诸如 DAS、CT 和 MRT 的成像技术在诊断和介入放射学中已发展成标准且必不可少的工具，而且现可以提供低于 1 mm 的空间分辨率。另外，这些技术的可能应用由于造影剂的使用也广泛地增加。造影剂在 X 射线诊断中的广泛分布以及认可可归功于 20 世纪 80 年代中非离子性单聚三碘芳香化合物的引入，以及 20 世纪 90 年代中等渗性二聚碘代芳香化合物的引入。使用这两类化合物时，造影剂诱发副作用的频率降低至 2—4% (Bush, W. H., Swanson, D. P.: Acute Reactions to Intravascular Contrast Media: Types, Risk Factors, Recognition and Specific Treatment. AJR 157, 1153-1161, 1991. Rydberg, J., Charles, J., Aspelin, P.: Frequency of Late Allergy-Like Adverse Reactions Following Injection of Intravascular Non-ionic Contrast Media. Acta Radiologica 39, 219-222, 1998)。与现代成像技术联合使用造影剂现已由检测肿瘤、高分辨率观察血管延伸至定量测定生理因素如渗透性或者器官的灌注。X 射线造影剂（在此为碘原子）的浓度对于造影和检测灵敏度是关键性的。虽然技术已进一步发展，但是仍不可能降低医学诊断时所必需的给药浓度或剂量。因此，在标准的 CT 研究中，每位患者要注射 100 g 或更多的物质。

虽然 X 射线造影剂的相容性通过引入非离子性的三碘苯化合物而得

到提高，但副作用的数量仍很高。由于在 X 射线诊断中每年都有数百万非常高的研究数量，所以仍有数以万计的患者受到影响。这些造影剂诱发的副作用的范围非常广，有较轻的反应如恶心、眩晕、呕吐和荨麻疹，直至严重的反应如支气管痉挛、或者肾衰竭、中风或者甚至死亡。幸运的是，这些严重的情况非常罕见，而且观察到的频率仅为 1/200,000 (Morcos, S. K., Thomsen, H. S.: Adverse Reactions to Iodinated Contrast Media. *Eur Radiol* 11, 1267-1275, 2001)。

但是，这些副作用（也被称为假过敏性造影剂诱发的副作用）的频率在特异反应性患者中增加约 3 倍，而在有造影剂诱发副作用病史的患者中增加 5 倍。在非离子性造影剂中，气喘将造影剂诱发的严重副作用的风险增加 6 倍 (Thomsen, H. S., Morcos, S. K.: Radiographic Contrast Media. *BJU* 86 (Suppl1), 1-10, 2000; Thomsen, H. S., Dorph, S.: High-Osmolar and Low-Osmolar Contrast Media. An Update on Frequency of Adverse Drug Reactions. *Acta Radiol* 34, 205-209, 1993; Katayama, H., Yamaguchi, K., Kozuka, T., Takashima, T., Seez, P., Matsuura, K.: Adverse Reactions to Ionic and Non-ionic Contrast Media. *Radiology* 175, 621-628, 1990; Thomsen, H. S., Bush, Jr., W. H.: Adverse Effects on Contrast Media. Incidence, Prevention and Management. *Drug Safety* 19: 313-324, 1998)。在这些情况下，近些年来 X 射线诊断的检查人员不仅在计算机断层扫描法中而且在介入放射疗法以及 DSA 中最频繁地使用不含碘的 Gd 螯合物，替代标准的三碘芳香化合物 (Gierada, D. S., Bae, K. T.: Gadolinium as CT Contrast Agent: Assessment in a Porcine Model. *Radiology* 210, 829-834, 1999; Spinosa, D. J., Matsumoto, A. H., Hagspiel, K. D., Angle, J. F., Hartwell, G. D.: Gadolinium-based Contrast Agents in angiography and Interventional Radiology. *AJR* 173; 1403-1409, 1999; Spinosa, D. J., Kaufmann, J. A., Hartwell, G. D.: Gadolinium Chelates in angiography and Interventional Radiology: A Useful Alternative to Iodinated Contrast Media for Angiography. *Radiology* 223, 319-325, 2002)。也就是说，一方面，这

是由于用于 MRT 中的金属螯合物具有非常好的相容性,而且已知镧系元素也是不透过 X 射线的。与碘相比,钆以及其他镧系元素尤其是在更高电压/能量的 X 射线辐射时具有比碘更高的吸收,由此原则上它们适合作为 X 射线诊断的造影元素 (Schmitz, S., Wagner, S., Schuhmann-Giampieri, G., Wolf, K. J.: Evaluation of gadobutrol in a Rabbit Model as a New Lanthanide Contrast Agent for Computer Tomography. Invest. Radiol. 30(11): 644-649, 1995)。

上述含 Gd 的螯合物化合物原来是用于 MRT 中,也是非常易于溶于水的,并且其特征在于优异的相容性。与含碘/非离子性造影剂相比,假过敏性反应的频率大大降低,致命反应的频率极为罕见而且为 1/1000000 (Runge, V. M.: Safety of Approved MR Contrast Media for Intravenous Injection. J. Magn Reson Imaging 12, 205-213, 2000)。与其他造影剂诱发的副作用如肾相容性相反,假过敏性反应更有可能与给药剂量无关。另外,最小剂量由此也可以引发假过敏性反应。

希望的是能够结合上述化学上完全不同的两类化合物的优点的物质。

这些金属螯合物不同寻常高的亲水性提示低的不相容性。碘代芳香化合物具有更高的亲脂性,比金属螯合物高约 100—200 倍(在丁醇/水之间更高的分布系数)。

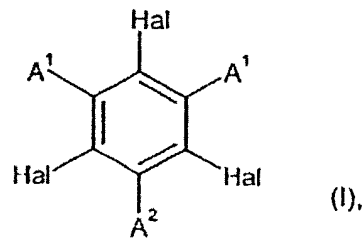
基于低的物质浓度和成像金属在整个分子中低的特定比例,以前已知的用于 X 射线诊断的金属螯合物不是最佳的 (Albrecht, T., Dawson, P.: Gadolinium-DTPA as X-ray Contrast Medium in Clinical Studies. BJR 73, 878-882, 2000)。最近解决该问题的尝试是制备金属络合物缀合物,其中三碘芳香化合物共价键地与开链或大环金属络合物键合 (第 5,324,503、5,403,576 号美国专利, WO 93/16375, WO 00/75141, WO 97/01359, WO 00/71526, 第 5,660,814 号美国专利)。但因为它们亲水性低而粘度高,后者不能以足够的浓度和体积给药。

目的是制备具有足够的亲水性(能够与 Gd 螯合物相媲美)并且具

有高浓度的造影元素的化合物。希望显著高于金属螯合物的值，大约为 25% (g/g)。另外，在更高的浓度下，必须提供非常良好的水溶解度。除它们良好的药理学性质外，高度浓缩的溶液也表明实际可行的粘度和低的渗透压。

发明内容

该目的是通过本发明实现的。根据本发明的通式 I 的金属络合物显示了非常好的溶解度以及可以与 Gd 螯合物相媲美的分布系数：



其中：

Hal 代表溴或碘，

A¹ 代表以下基团：

-CONR¹-(CH₂)_n-NR²-(CO-CHZ¹-NH)_m-CO-CHZ²-K,

-CONR¹-(CH₂)_p-(CONR²CH₂)_m-CHOH-CH₂-K,

-CH₂O-(CH₂)_p-CHOH-CH₂-K,

-CH₂-O-(CH₂)_p-NR¹-(CO-CHZ¹-NH)_m-CO-CHZ²-K,

-CH₂-NR¹-CO-(CHZ¹-NH-CO)_m-CHZ²-K,

A² 与 A¹ 的定义相同，或者如果 A¹ 具有如上首先所述的定义，则也可代

表基团 -NR¹-CO-(NR¹)_m-(CH₂)_p-NR²-(CO-CHZ¹-NH)_m-CO-CHZ²-K，

其中 R¹ 和 R² 相互独立地代表氢原子、C₁-C₂ 烷基或单羟基-C₁-C₂ 烷基，

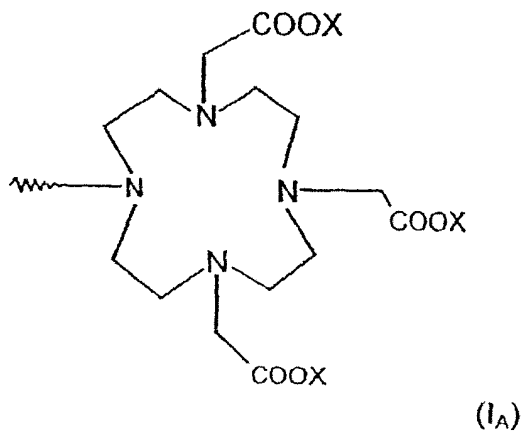
Z¹ 和 Z² 相互独立地代表氢原子或甲基，

n 代表数 2-4，

m 代表数 0 或 1，以及

p 代表数 1-4，

K 代表式 I_A 的大环化合物



其中 X 的定义为氢原子或者原子数为 20-29、39、42、44 或 57-83 的金属离子等价物，其条件是：至少 2 个 X 代表金属离子等价物，而且任选存在的游离羧基可任选地以有机和/或无机碱或氨基酸或氨基酸酰胺的盐的形式存在。另外，该新的化合物具有高的特定含量的遮盖元素，低粘度和渗透压，并由此具有良好的顺应性/相容性，使得它们极为适合作为 X 射线和 MR 成像用的造影剂。

优选地，Hal 代表碘，R¹ 和 R² 代表氢或甲基，n 代表 2，而 p 代表 1。

例如，基团 A¹ 可以是：

- CONH(CH₂)_{2,3}NHCOCH₂NHCOCH(CH₃)-,
- CONH(CH₂)_{2,3}NHCOCH₂NHCOCH₂-,
- CONH(CH₂)_{2,3}NHCOCH₂-,
- CONH(CH₂)_{2,3}NHCOCH(CH₃)-,
- CONHCH₂CH(OH)CH₂-,
- CON(CH₃)CH₂CH(OH)CH₂-,
- CH₂OCH₂CH(OH)CH₂-,
- CONHCH₂CONHCH₂CH(OH)CH₂-,
- CH₂NHCOCH₂-,
- CH₂NHCOCH(CH₃)-,
- CH₂NHCOCH₂NHCOCH₂-,

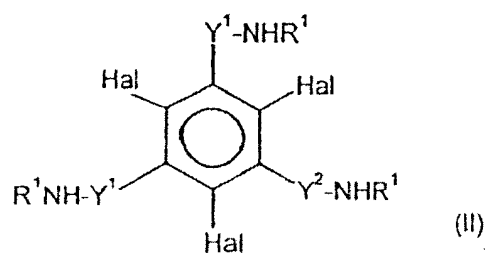
- CH₂NHCOCH₂NHCOCH(CH₃)-,
- CH₂O(CH₂)₂NHCOCH₂-,
- CON(CH₂CH₂OH(CH₂)₂NHCOCH₂-,
- CH₂O(CH₂)₂N(CH₂CH₂OH)COCH₂-。

例如, 基团 A² 可以是:

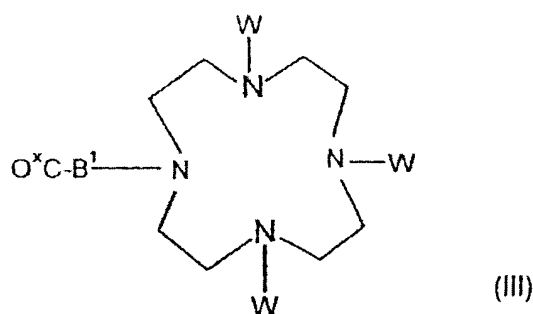
- NHCOCH₂NHCOCH₂NHCOCH(CH₃)-,
- NHCOCH₂NHCOCH₂NHCOCH₂-,
- NHCOCH₂NHCOCH₂-,
- NHCOCH₂NHCOCH(CH₃)-,
- N(CH₃)COCH₂NHCOCH₂-,
- NHCONH(CH₂)₂NHCONH₂-,
- NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)COCH₂-,
- N(CH₃)COCH₂N(CH₂CH₂OH)COCH₂-。

根据本发明的通式 I 化合物可根据本领域技术人员已知的方法来制备, 例如:

a) 通式 II 的三碘-或三溴芳香化合物



按照本领域技术人员已知的方法与通式 III 的大环化合物反应,

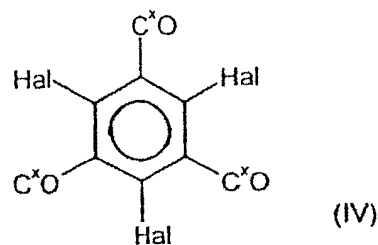


其中

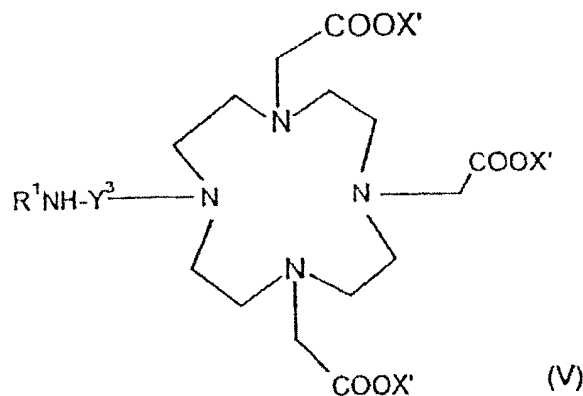
C^xO 代表 $-COOH$ -或活化羧基,

W 代表保护基或基团 $-CH_2COOX'$, 其中 X' 与 X 的定义相同或者是保护基, 而 $-Y^1-NR^1-CO-B^1-$ 代表基团 A^1 , 其定义为 $-CO-NR^1-(CH_2)_n-NR^2-(CO-CHZ^1-NH)_m-CO-CH-Z^2-$ 或 $-CH_2-O-(CH_2)_n-NR^1-(CO-CHZ^1-NH)_m-CO-CHZ^2-$, $Y^2-NR^1-CO-B^1$ 代表 $Y^1-NR^1-CO-B^1$ 或如果 $Y^1-NR^1-CO-B^1$ 具有如上所述定义的情况, 则还可代表 $-NR^1-CO-(NR^1)_m(CH_2)_p-NR^2-(CO-CHZ^1-NH)_m-CO-CHZ^2-$, 其中 B^1 代表在 CO -和 K 之间的第一个或者第二个 (从 K 观察) 羰基上的基团, 而 Y^1 或 Y^2 代表连接基团中被一个亚氨基减去的缺失基团, 然后保护基 W 任选脱除, 并按照本领域已知的方法引入基团 CH_2COOX , 或者任选 X' 代表的保护基被脱除, 然后按照本领域已知的方法与原子数为 20-29、39、42、44 或 57-83 的元素的金属氧化物或者金属盐反应, 或者

b) 通式 IV 的三碘-或三溴芳香化合物



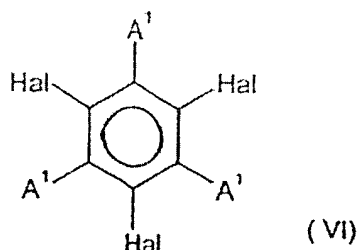
按照本领域已知的方法与式 V 的大环化合物反应,



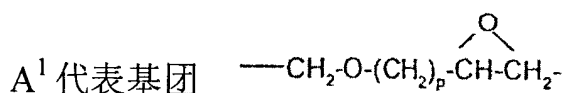
其中 $-C^xO$ 和 X' 具有如上所述的定义, 而 $-CO-NR^1-Y^3$ 代表基团 A^1 , 其定

义为 $-\text{CONR}^1-(\text{CH}_2)_p-(\text{CONR}^2\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ ，由此 Y^3 的定义为 $\text{NR}^1-(\text{CH}_2)_p-(\text{CONR}^2\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ ，然后脱除任选 X' 代表的保护基，并按照本领域已知的方法与原子数为 20-29、39、42、44 或 57-83 的元素的金属氧化物或者金属盐反应，或者

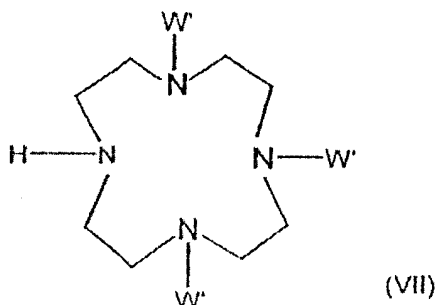
c) 通式 VI 的三碘-或三溴芳香化合物



其中

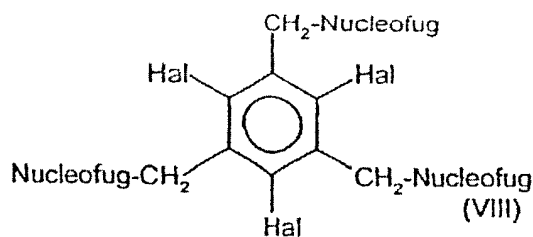


按照本领域已知的方法与通式 VII 的环烯 (cyclene) 反应，

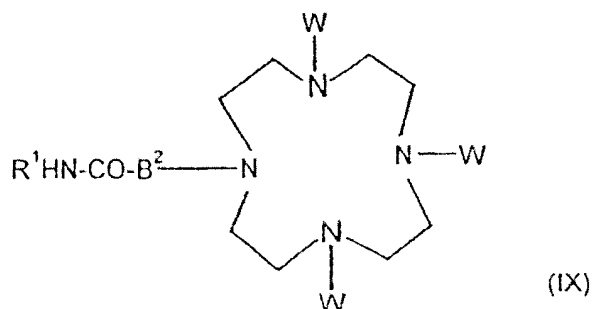


其中 W' 代表氢原子或保护基，(在脱除任选存在的保护基并按照本领域已知的方法引入基团 $-\text{CH}_2\text{COOX}$ 之后) 形成其中 A 的定义为 $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ 的通式 I 金属络合物，或者

d) 通式 VIII 的三碘-或三溴芳香化合物



其中 Nucleofuge 代表亲核离去基团，
按照本领域已知的方法与通式 IX 的大环化合物反应，



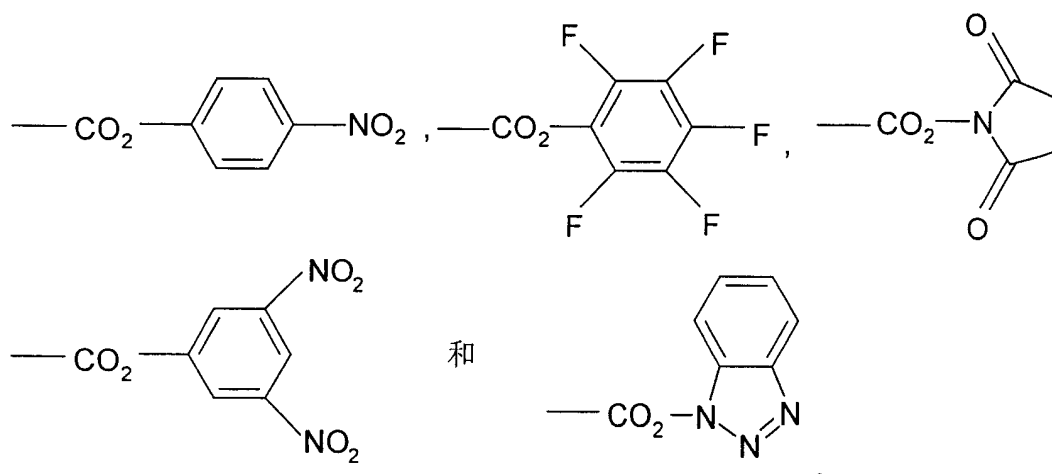
其中

R^1 和 W 具有如上所述的定义， B^2 代表基团 $-(CHZ^1-NHCO)_m-CHZ^2-$ ，然后进一步如 a) 中所述进行反应，得到其中 A^1 为 $-CH_2-NR^1-CO-(CHZ^1-NHCO)_m-CHZ^2$ 的通式 I 金属络合物，由此在根据 a)–d) 得到的通式 I 的金属络合物中，仍存在的酸性氢原子被无机或有机碱、氨基酸或氨基酸酰胺的阳离子取代。

作为氨基保护基 W ，对于本领域技术人员可以提及的有：苄氧基羰基、叔丁氧基羰基、三氟乙酰基、苄基甲氧基羰基、苄基、甲酰基、4-甲氧基苄基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、邻苯二甲酰基、1,2-噁唑啉基、甲苯磺酰基、dithiasuccinoyl、烯丙基氧基羰基、硫酸酯、戊-4-烯羰基、2-氯乙酰氧基甲基 (或乙基) 苯甲酰基、四氯邻苯二甲酰基、和烷氧基羰基 [Th. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Syntheses*, 2nd Ed., John Wiley and Sons (1991), pp. 309-385; E. Meinjohanns 等人, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1995, 405; U. Ellensik 等人, *Carbohydrate Research* 280, 1996, 251; R. Madsen 等人, *J. Org. Chem.* 60, 1995, 7920; R. R. Schmidt, *Tetrahedron Letters* 1995, 5343]。

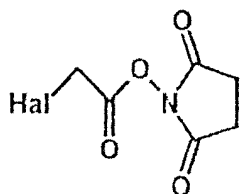
保护基的断裂是根据本领域技术人员已知的方法进行的(例如参见: Wunsch, Methoden der Org. Chemie (有机化学方法), Houben-Weyl, Vol. XV/1, 4th Edition 1974, p. 315), 例如通过水解、氢解、在 0—50°C 下在醇水溶液中用碱对酯进行碱性皂化、用无机酸进行酸性皂化、或者在 Boc 基团时用三氟乙酸。

在式 I 中, 活化羧基定义为那些衍生后有利于与胺反应的羧基。哪些基团可以用于活化作用是已知的, 并且可例如参考以下文献: M.和 A. Bodanszky, "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984。其例子有羧酸与碳二亚胺的反应产物或活化酯如羟基苯并三唑酯、酰氯、N-羟基琥珀酰亚胺酯、



优选为 4-硝基苯基酯和 N-羟基琥珀酰亚胺酯。

上述化合物的活化酯是按照本领域技术人员已知的方法制备的。另外, 与 N-羟基琥珀酰亚胺的相应衍生酯的反应是可能的 (Hal=卤素):

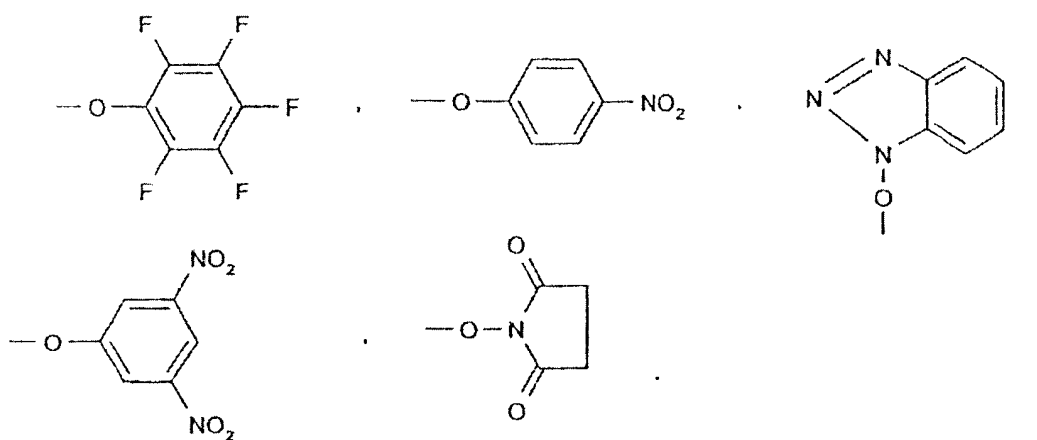


通常情况下, 为此目的可以使用现有技术中已知的所有用于羧酸的常用活化方法。羧酸的活化是根据常用方法来实施的。合适的活化试剂

的例子是二环己基碳二亚胺 (DCC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)- 碳二亚胺盐酸盐 (EDC)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)-六氟磷酸磷 (BOP) 以及 O-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸尿 (HBTU), 其中优选 DCC。还可添加 O-亲核催化剂, 如 N-羟基琥珀酰亚胺(NHS) 或 N-羟基苯并三唑。

有利的是使用以下基团作为亲核离去基团:

F、Cl、Br、I、-OTs、-OMs、OH,



如果 X 代表酸保护基, 则低级烷基、芳基和芳烷基是合适的, 例如甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基、二苯基甲基、三苯基甲基和二-(p-硝基苯基)-甲基、以及三烷基甲硅烷基。

优选叔丁基和苄基。

保护基的断裂是根据本领域技术人员已知的方法进行的(例如参见: Wunsch, Methoden der Org. Chemie (有机化学方法), Houben-Weyl, Vol. XV/1, 第4版, 1974, p. 315), 例如通过水解、氢解、在 0—50°C 下在醇水溶液中用碱对酯进行碱性皂化、用无机酸进行酸性皂化、或者在叔丁基酯时用三氟乙酸 (Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons Inc., New York, 1991)。

引入所希望的金属离子可按照以下专利文献中公开的方法进行: EP 71564、EP 130934 和 DE-OS 34 01 052。为此目的, 将所希望元素的金属氧化物或金属盐(例如氯化物、硝酸盐、乙酸盐、碳酸盐或硫酸盐)溶

解或者悬浮在水/或低级醇（如甲醇、乙醇或异丙醇）中，然后与相同量的络合剂的溶液或悬浮液反应。

任选仍然存在的游离羧基可借助于无机碱和/或有机碱进行中和，所述无机碱例如是钠、钾、锂、镁或钙的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐，而有机碱例如是伯胺、仲胺和叔胺，如乙醇胺、吗啉、葡糖胺、N-甲基葡糖胺和 N, N-二甲基葡糖胺，以及碱性氨基酸如赖氨酸、精氨酸、和鸟氨酸，或者原始中性或酸性氨基酸的酰胺。

在制备中性络合物化合物时，例如，可在酸性络合物盐的水溶液或悬浮液中添加所希望的碱，以达到中和点。所得的溶液真空蒸发至干燥。通常有利的是通过添加水混溶性溶剂如低级醇（甲醇、乙醇、异丙醇等）、低级酮（丙酮等）、极性醚（四氢呋喃、二氧杂环己烷、1, 2-二甲氧基乙烷等）使所形成的中性盐沉淀，然后得到容易分离以及易于纯制的晶体。已证明在使反应混合物进行配位期间尽可能早地添加所希望的碱并由此节省处理步骤是特别有利的。

任选在通过添加酸或碱将 pH 调节为 6-8 后，对由此得到的络合物进行纯制，优选合适孔径的膜（例如 Amicon® YM1、Amicon® YM3）进行过滤，在例如合适的 Sephadex® 凝胶上进行凝胶过滤，或者在硅胶或反相材料上进行 HPLC。

纯制也可通过在溶剂中的重结晶来进行，所述溶剂例如是甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮或者它们与水的混合物。

对于中性络合物化合物，通常有利的是通过阴离子交换剂如 IRA 67 (OH 形式)以及任选还通过阳离子交换剂例如 IRC 50 (H⁺形式)添加寡聚络合物，以分离离子性成份。

根据本发明的通式 I 化合物可如上所述进行制备：

a) 通式 II 的三碘-或三溴芳香化合物与通式 III 的化合物按照本领域技术人员已知的酰胺化方法来反应。

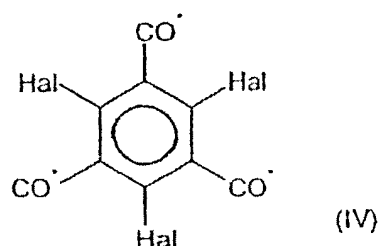
在此方面，式 III 的游离酸与式 II 的游离胺的直接偶联可在非质子性溶剂中于 0-50°C 的温度下用脱水试剂来实施，所述试剂例如是二环己

基碳二亚胺、二异丙基碳二亚胺、EDC、EEDQ、TBTU 或 HATU，而所述溶剂例如是 DMF、DMA、THF、二氧杂环己烷、甲苯、氯仿或二氯甲烷，或者所述酸基团在通式 III 的化合物中被活化，其中首先转化为活性酯（见第 11 页），然后任选添加无机或有机碱如 NEt_3 、吡啶、DMAP、Hunig 碱、 Na_2CO_3 或 CaCO_3 ，这些酯在溶剂如 DMF、DMA、THF、二氧杂环己烷、二氯甲烷、*i*-ProOH 或甲苯中于 -10°C 至 $+70^\circ\text{C}$ 的温度下与通式 II 的胺反应。

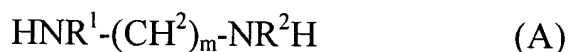
在某些情况下，证实在如 WO 98/24775 中所述的条件下直接制备通式 III 的金属络合物并偶联它们的端羧基是有利的。

金属络合物的制备描述在 WO 98/24774 中。

如果 Y^2 代表 Y^1 ，通式 II 的化合物可如下制备，通式 IV 的化合物



根据本领域技术人员已知的酰胺化方法（如上所述），任选添加有机或无机碱如 NEt_3 、吡啶、DMAP、Hunig 碱、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 或 CaCO_3 ，在非质子性溶剂如 DMF、DMA、THF、二氧杂环己烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、二氯甲烷或甲苯中，在 0°C – 100°C 的温度下与通式 A 的二胺反应，



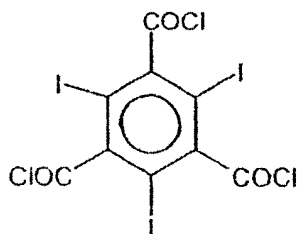
其中 Hal、 CO^* 、 R^1 、 R^2 和 m 与上述定义相同。

在许多情况下，已证明使用二胺本身作为溶剂是有利的。许多次证实两个端氨基之一为保护形式（例如单 Boc、单 Z）是有利的，并在偶联完成之后根据本领域技术人员已知的方法脱除该保护基（T. W. Greene，如上所述）。

该二胺或经单保护的二胺在文献中是已知的，并且可商购得到（例

如 Aldrich, Fluka)。优选使用通式 IV 化合物的酰氯。

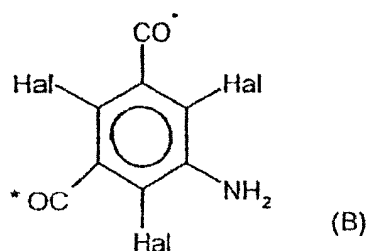
下式化合物的制备描述在 DE 3001292 中：



相应的三溴化合物可如 EP 0073715 中所述类似地由三溴氨基间苯二酸通过 Sandmeyer 反应（引入 CN 并随后皂化）来制备。

如果 Y^2 不等于 Y^1 ，则证明以下方法是有利的：

通式 B 的化合物



其中 CO^* 和 Hal 具有如上所述的定义，首先与通式 C 的化合物反应，



其中 CO^* 和 Z^1 具有如上所述的定义，而 Sg 代表氨基保护基。

该反应是根据如上所述的酰胺化方法来进行的（Neher 等人, *Helv. Chim. Acta*, 1946, 1815）。

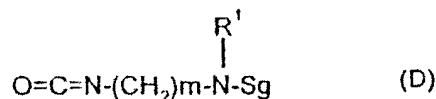
接着，如上所述，其与通式 A 的化合物反应，然后脱除任选存在的氨基保护基（参见 T. W. Greene）。

已证实使用通式 C 的酰氯是有利的。

如果 Sg 代表三氟乙酰基保护基，则该保护基在单锅法中用过量的通式 A 的二胺直接脱除。

通式 C 的化合物可根据文献中已知的方法得到。

在制备脲衍生物时,通式 B 的化合物首先与通式 D 的异氰酸酯反应,



然后如上所述进一步与通式的二胺反应。

异氰酸酯的反应是在如上所述用于酰胺化反应的非质子性溶剂中进行的。反应温度为 $0^\circ\text{C} - 100^\circ\text{C}$ 。

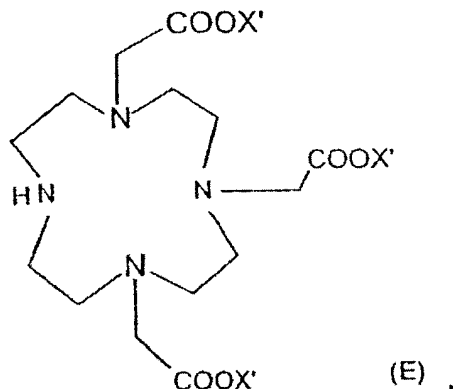
异氰酸酯 (D)的制备例如描述在以下文献中: Guichard 等人, J. Org. Chem., 1999, 8702。

通式 B 的化合物描述在 DE 3001292 中。

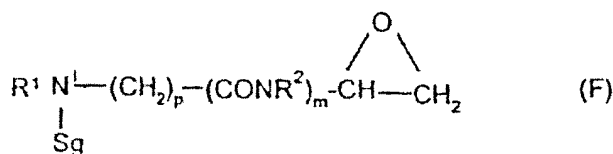
b) 如 a)中事先已详细描述,通式 IV 的化合物与通式 V 的化合物的反应是根据本领域技术人员已知的酰胺化方法来实施的。

在此也优选使用化合物 IV 的酰氯。

通式 V 的化合物是如下制得的,其中通式 E 的化合物



其中 X'具有如上所述的定义,与通式 F 的伯环氧化物反应,



其中 R^1 、Sg、p、m 和 R^2 具有如上所述的定义。该反应是在 $0 - 15^\circ\text{C}$ 的温度下于质子性或非质子性溶剂如甲醇、乙醇、丁醇、丙醇、DMF、甲

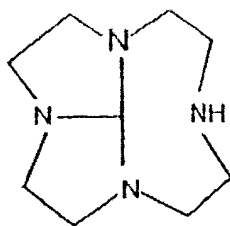
苯、 CHCl_3 或 DMA（各情况下如下添加水）中进行的。在某些情况下，添加 Lewis 酸如 LiCl、LiBr、LiI、 LiClO_4 或 $\text{Y}(\text{triflate})_3$ 已被说明是有利的。

通式 F 的化合物可根据文献中已知的方法得到（Krawiecka 等人, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2001, 1086）或可商购得到。

通式 E 的化合物也称为 DO3A 衍生物并描述在文献中（Chatal 等人, Tetrahedron Lett., 1996, 7515）。

c) 通式 VI 的环氧化物与通式 VII 的化合物的反应是根据如 b) 中所述的环氧化物与胺反应的方法进行的。

在一些情况下，已证实使用 EP 0545511 中描述的方法并使用以下化合物是有利的：

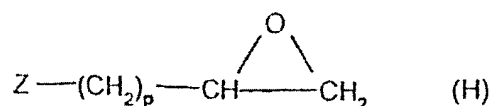
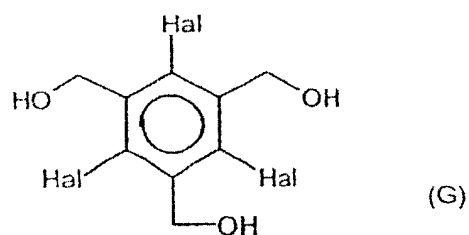


但是，也可根据 EP 0643705 进行反应，或者可使用 WO 98/55467 中描述的锂方法。

如果 W 为保护基，见 b)，则化合物 VII 的制备在文献中是已知的。

三 Boc-环烯化合物描述在以下文献中：Kimura 等人, J. Am. Chem. Soc., 1997, 3068，而三 Z-环烯化合物描述在以下文献中：Delaney 等人, J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1991, 3329。

通式 VI 的化合物可通过通式 G 的三醇与通式 H 的环氧化物的反应来得到：



其中 p 具有如上所述的定义，而且 Z 代表 Cl 、 Br 、 I 或 OTs 。

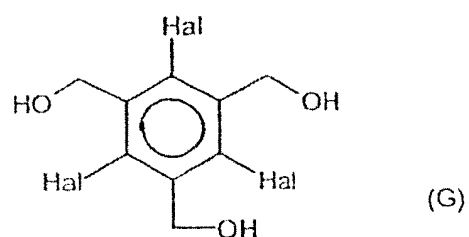
该反应是根据例如以下文献中已知的缩水甘油醚形成方法 ($p=1$) 或醚化方法来进行的: Mouzin 等人, *Synthesis*, 1983, 117。

通式 H 的化合物在文献中是已知的, 例如 Sharpless 等人, *J. Org. Chem.*, 以及 DE 935433, 或者可商购得到(例如表氯醇, Fluka, Aldrich)。

其中 $\text{Hal}=\text{I}$ 的通式 G 化合物描述在第 6,310,243 号美国专利中。溴化化合物的制备可类似地进行。

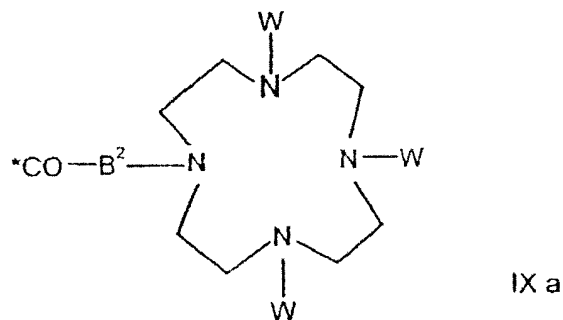
d) 该反应可如下进行, 首先通式 IX 化合物的酰胺根据本领域技术人员已知的方法例如用 NaH 在 DMF 、 THF 、 DMA 、二氧杂环己烷、甲苯中(温度为 $0^\circ\text{C}-100^\circ\text{C}$) 或者用 BuLi 、 LDA 、 Li-HMDS 、 Na-HMDS 在 THF 、 MTB 中于 -70°C 至 0°C 的温度下进行脱质子化, 然后与通式 $VIII$ 的化合物反应(优选的温度为 -70 至 70°C)。

通式 $VIII$ 的化合物可根据本领域技术人员已知的将伯 OH 基团转化为卤化物或甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯等的方法由通式 G 的化合物制得:



通式 IX 的化合物可由通式 IXa 的化合物根据如 a) 中描述的酰胺偶联方法通过与式 R^1NH_2 的胺(该式的酰胺可商购得到或者在文献中是已知

的) 形成酰胺而得到:



通式 IXa 的化合物描述在例如 WO 97/02051、WO 99/16757 中, 或者可根据文献中已知的方法由三-Boc 环烯或三-Z 环烯制得。

根据本发明的化合物可用于 X 射线诊断和 MR 诊断中。

与碘代 X 射线造影剂的良好水溶解度相配对的高 X 射线不透性是金属螯合物的强亲水性以及分子中本身具有的良好相容性相结合的。新化合物非常高的亲水性使得在它们用于 MR 显影时副作用性质相应于非常良好耐受的 Gd 化合物的性质。因此, 该性质使得它们特别适合用于对碘代化合物过敏或者已存在特异反应性的患者。具体而言, 严重副作用如支气管痉挛以及中风或者甚至死亡的发生率被降低至 MR 造影剂的低水平。

制剂的低渗透压是这些新化合物通常具有非常良好的相容性的指示。它们因此特别适合血管内(非胃肠道)使用。

取决于药物制剂, 本发明的造影剂可仅用于 X 射线诊断(含有抗磁性金属的三碘络合物), 但也可同时用于 X 射线诊断和 MRT 诊断(具有顺磁性原子、优选 Gd 的三碘络合物)。该化合物可非常有利地用于例如尿路造影术、计算机 X 线断层扫描、血管造影术、胃造影术(gastrography)、乳房 X 射线照相术、心脏病学和神经系统放射学。即使是在放射疗法中, 所用的络合物也是有利的。这些化合物适用于所有灌注测量。在静脉注射后, 可区别具有良好血液供应的区域和局部缺血的区域。通常情况下, 这些化合物可用于所有在 X 射线诊断或 MR 诊断中使用常规造影剂的适应症。

该新的造影剂也可用于磁化转移技术(例如参见: Journ. Chem. Phys. 39(11), 2892 (1963), 以及 WO 03/013616), 如果它们在其化学结构中包含移动的质子。例如在如实施例 5、实施例 6、实施例 7 和实施例 8 中描述的含羟基的化合物中, 情况即是如此。该申请文件因此还包括原则上适用于该特殊的 MRI 技术的造影剂

对脑梗死以及肝脏肿瘤或者肝脏中占据空间的过程以及腹腔(包括肾)和肌肉-骨骼系统的肿瘤进行造影在诊断方面是特别有价值的。基于该低的渗透压, 在动脉血管内或者在静脉血管内注射后可使血管显影。

如果根据本发明的化合物欲用于 MR 诊断中, 则产生信号的基团中的金属离子必须是顺磁性的。这些金属离子特别是原子数为 21-29、42、44 和 58-70 的元素的二价和三价离子。合适的离子例如是铬(III)、铁(II)、钴(II)、镍(II)、铜(II)、镓(III)、钆(III)、钷(III)和铽(III)离子。由于它们的强磁矩, 钆(II)、terbium(III)、镝(III)、钇(III)、铒(III)、镱(III)和铁(III)离子是优选的, 其中特别优选钆(II)和镱(II)。

如果根据本发明的化合物欲用于 X 射线诊断中, 该金属离子优选衍生于更高原子数的元素, 以实现足够的 X 射线吸收。已发现, 为此目的, 包含具有原子数为 25、26 和 39 以及 57-83 的元素的金属离子的生理相容性络合物盐的诊断剂是合适的。

优选的是镱(II)、铁(II)、铁(III)、镓(III)、钆(III)、钷(III)、钇(III)、铽(III)或铽(III)离子, 尤其是镝(III)离子和钇(III)离子。

根据本发明的药物是根据本领域已知的方法来制备的, 其中根据本发明的络合物化合物与制剂中常用的添加剂悬浮或溶解在含水介质中, 然后任选地对该混悬液或溶液进行灭菌。合适的添加剂例如是生理上无害的缓冲液(例如氨丁三醇)、络合剂或弱络合物的添加剂(例如亚乙基三胺五乙酸或相应于根据本发明的金属络合物的 Ca 络合物)或者(如果需要)电解质如氯化钠、或者(如果需要)抗氧化剂如抗坏血酸。

如果根据本发明的药物在水或者生理盐水溶液中的混悬液或溶液希望是通过肠道或非胃肠道给药或者是用于其他目的，它们则与一种或多种制剂中常规使用的辅剂（例如甲基纤维素、乳糖、甘露醇）和/或表面活性剂（例如卵磷脂、Tween®、Myrj®）和/或用于口味矫正的调味剂（例如醚油）相混合。

原则上，也可不分离络合物来制备根据本发明的药物。任何情况下，必须非常小心地进行螯合作用，以使根据本发明的络合物基本上不含具有毒性作用的配合金属离子。

例如，这可在制备过程中借助于颜色指示剂如二甲酚橙通过控制滴定来确保。因此，本发明还涉及制备络合物化合物及其盐的方法。作为最后的步骤，仍需要纯制已分离的络合物。

在体内给药根据本发明的药物时，该药物可与合适的载体如血清或生理盐水溶液以及与其他蛋白质如人血清白蛋白（HAS）一起给药。

根据本发明的药物通常是通过非胃肠道途径给药，优选静脉给药。它们也可通过动脉内或间隙/皮内途径给药，这取决于选择性显影观察血管/器官（例如动脉内注射后观察冠状动脉）或组织或病理学（静脉注射后诊断脑肿瘤）。

根据本发明的药物优选包含 0.001—1 mol/l 的所述化合物，而且通常的给药剂量为 0.001—5 mmol/kg。

根据本发明的药物符合作为磁共振 X 射线断层扫描用造影剂的许多不同要求。在口服或者非胃肠道给药后，它们由此极为适合通过增加信号强度而增强借助于 MR 断层扫描得到的图象的信息值。它们还表现出非常高的效力和好的顺应性，使得在身体中仅需要负载尽可能最小量的外来物质，并保持研究的非侵入性本质。根据本发明的顺磁性化合物的高效力（弛豫性）对于在磁共振 X 射线断层扫描中的应用是非常有利的。因此，含钆化合物的弛豫性 ($L/\text{mmol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$) 通常必常规 Gd 络合物（例如钆布醇）高 2—4 倍。

根据本发明的药物具有良好的水溶解度和低的渗透压，这使得制备

高度浓缩的溶液成为可能，由此可将循环系统的体积负荷保持在合理的范围内并且可补偿体液的稀释作用。另外，根据本发明的药物不仅具有高度的体外稳定性，而且还具有令人惊奇的高度的体内稳定性，使得本身为毒性而且未共价键地结合在络合物中的离子的释放和交换仅在新的造影剂被重新完全排泄的时间内极为缓慢地进行。

通常情况下，根据本发明的药物在用作 MRT 诊断剂时的给药剂量为 0.001—5 mmol Gd/kg，优选为 0.005—0.5 mmol Gd/kg。

根据本发明的药物极为适合作为 X 射线造影剂，在此需要特别强调的是，在它们之中，在生物化学—药理学研究中未检测到已知含碘造影剂所具有的过敏样反应的迹象。对于强的 X 射线吸收，它们在高管电压（如 CT 和 DSA）的区域内是特别有效的。

作为类似于例如泛影葡胺的 X 射线造影剂，根据本发明的药物的给药剂量通常为 0.01—5 mmol 物质/kg，优选为 0.02—1 mmol 物质/kg，其相当于碘-Dy 化合物时的 0.06—6 mmol (I+Dy)/kg。

取决于诊断需要，制剂的选择应既可用于 X 射线诊断又可用于 MR 诊断中。为对两种显影模式都产生最佳的结果，有利的是选择其中顺磁性离子的比例少的制剂，这是因为对于许多 MR 诊断应用而言，过高比例的顺磁性离子不能产生更高的回报。

对于双重应用，可使用其中顺磁性物质（如 Gd）的比例降低至 0.05—50%、优选至 2—20%的制剂。例如，可以提及心脏诊断应用。在检查时，使用由根据本发明的物质组成的制剂，其总浓度例如为 0.25 mol/l。含 Gd 的络合物的比例为 20%，其余 80%的金属例如是 Dy 原子。在动脉后静脉给药后，在 X 射线冠状血管造影术中，在体重为 70 千克的患者中使用 50 ml，即、每千克体重为 0.18 mmol 的物质。在 X 射线显影冠状血管后不久，接着进行心脏的 MR 诊断，以能够区别活的心肌区域和坏死的心肌区域。对于该目的，为测试而预先给药约 110 μ mol Gd/kg 的量是最佳的。

实施例 1

a) 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(2-氨基乙基)酰胺

在室温下将 10 g (15.5 mmol) 1,3,5-三碘苯三酸三酰氯 (DE 3001292, Schering AG, 优先权: 1980 年 1 月 11 日) 在 100 ml 四氢呋喃中的溶液在 1 小时内滴加至 24 g (400 mmol) 乙二胺中, 然后再搅拌 14 小时。过滤除去沉淀的固体, 用乙醇重新洗涤, 放入 100 ml 水中, 并用 1 M 氢氧化锂溶液将所产生的溶液的 pH 值调节为 8.0。真空蒸发浓缩后, 由乙醇中重结晶。

产量: 7.8 g (理论值的 70%) 无色固体

元素分析:

计算值: C 25.23 H 2.96 N 11.77 I 53.31

实测值: C 25.46 H 2.99 N 11.68 I 52.98

b) 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3,6-二氮杂-4,7-二氧代-8-甲基辛烷-1,8-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Gd-络合物]})酰胺

将 48.5 g (77.09 mmol) 10-[4-羧基-1-甲基-2-氧代-3-氮杂丁基]-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸的 Gd 络合物(WO 98/24775, Schering AG, (实施例 1)) 悬浮在 400 ml 的 DMSO 中, 然后与 9.8 g (84.8 mmol) 的 N-羟基琥珀酰亚胺和 16.7 g (81 mmol) 的二环己基碳二亚胺混合, 接着预活化 1 小时。与 12.3 g (17.12 mmol) 的 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(2-氨基乙基)-酰胺活化, 然后在室温和氮气气氛下搅拌 3 天。过滤除去不溶的成分, 并将溶液倾倒在 2000 ml 丙酮中。过滤除去在此情况下产生的固体, 并分批用 1000 ml 丙酮和 500 ml 乙醚洗涤。将残留物放入 500 ml 水中, 并用 100 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 然后过滤。接着用 30 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 与 2 g 活性炭混合, 加热 2 小时至 60°C, 过滤, 并将溶液蒸发浓缩至 100 ml。为除去残留的二甲基亚砷, 将溶液倾倒在 1000

ml 丙酮中，然后过滤除去累积的沉淀物。将残留物溶解在 250 ml 水中，并用少量的离子交换剂 (H 形式和 OH 形式)，将电导率的值设定为 0.005 mS (pH=7.0)，过滤并真空蒸发浓缩。

产量：33.9 g (理论值的 73%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer)：5.9%

元素分析 (相对于无水物质)：

计算值：C, 33.92; H, 4.15; N, 11.54; I, 14.93; Gd, 18.51

实测值：C, 33.99; H, 4.17; N, 11.49; I, 14.88; Gd, 18.37

实施例 2

1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3,6-二氮杂-4,7-二氧代辛烷-1,8-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Gd 络合物]})酰胺

将 9.4 g (15.3 mmol) 10-[4-羧基-2-氧代-3-氮杂丁基]-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸的 Gd 络合物(WO 98/24775, Schering-AG, (实施例 11)) 悬浮在中 100 ml 的 DMSO 中，与 1.96 g (17 mmol) 的 N-羟基琥珀酰亚胺和 3.3 g (16 mmol) 的二环己基碳二亚胺混合，然后预活化 1 小时。接着与 2.4 g (3.36 mmol) 的 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(2-氨基乙基)-酰胺混合，并在室温和氮气氛下搅拌 3 天。过滤除去不溶的成分，并将溶液倾倒在 1000 ml 丙酮中。过滤除去在此情况下产生的固体，并分批用 300 ml 丙酮和 100 ml 乙醚洗涤。将残留物放入 200 ml 水中，并用 30 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式)进行吸附沉淀 2 小时，然后过滤。接着用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式)进行吸附沉淀 2 小时，过滤，与 2 g 活性炭混合，加热 2 小时至 60°C，过滤，并将溶液蒸发浓缩至 100 ml。为除去残留的二甲基亚砷，将溶液倾倒在 1000 ml 丙酮中，然后过滤除去累积的沉淀物。将残留物溶解在 250 ml 水中，并用少量的离子交换剂 (H 形式和 OH 形式)，将电导率的值设定为 0.005 mS (pH=7.0)，过滤并真空蒸发浓缩。

产量：6.0 g (理论值的 68%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 5.4%

元素分析 (相对于无水物质):

计算值: C, 33.06; H, 3.98; N, 11.73; I, 15.18; Gd, 18.82

实测值: C, 33.31; H, 4.02; N, 11.70; I, 15.09; Gd, 18.74

实施例 3

a) 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(乙氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷

将 68.2 g (118.6 mmol) 的 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷 (Delaney 等人, J Chem. Soc. Perkin Trans. 1991, 3329) 溶解在 700 ml 乙腈中, 然后与 75.4 g (545.5 mmol) 碳酸钠混合。接着添加 39.6 g (355.5 mmol) 溴代乙酸乙酯, 同时剧烈搅拌, 然后加热 20 小时至 40°C。过滤除去不溶的成分, 蒸发至干, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 乙酸乙酯/己烷 20:1)。合并包含产物的部分, 然后蒸发浓缩。

产量: 72.3 g (理论值的 92%) 无色油

元素分析:

计算值: C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48

实测值: C, 65.51; H, 6.78; N, 8.43

b) 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷

将 34 g (51.4 mmol) 的 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(乙氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷溶解在 300 ml 二噁烷中, 然后与 144 ml 的 5% 氢氧化钠水溶液混合并在室温下搅拌 24 小时。用浓盐酸中和后, 蒸发至干。将残留物放入 250 ml 的乙酸乙酯中, 并分别用 250 ml 的 1N HCl 溶液萃取两次。有机相在硫酸钠上干燥, 蒸发溶剂至干。

产量: 27.8 g (理论值的 85%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 64.54; H, 6.37; N, 8.86

实测值: C, 64.47; H, 6.41; N, 8.79

c) 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基}))-酰胺

将 44.6 g (70.6 mmol) 的 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷、21 ml (164 mmol) 三乙胺、14.6 g (70.5 mmol) 的二环己基碳二亚胺和 8.1 g (70.5 mmol) 的 N-羟基琥珀酰亚胺添加至 16.8 g (23.5 mmol) 的 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(2-氨基乙基)酰胺在 446 ml DMF 中的悬浮液内，并在室温下搅拌 20 小时。过滤除去不溶的成分，然后蒸发至干。将残留物放入 500 ml 的乙酸乙酯中并分别用 500 ml 的水萃取两次。有机相在硫酸钠上干燥，蒸发溶剂至干，然后残留物在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂：二氯甲烷/甲醇 20:1)。合并包含产物的部分，然后蒸发浓缩。

产量：23.3 g (理论值的 39%) 无色固体

元素分析：

计算值：C, 54.93; H, 5.32; N, 9.86; I, 14.88

实测值：C, 55.11; H, 5.37; N, 9.81; I, 14.76

d) 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{1-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基}))-酰胺

在 0-5°C 下小心地使 20 g (7.8 mmol) 的 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基}))-酰胺与 140 ml 的 HBr/AcOH (33%) 混合，然后在室温下搅拌 3 小时。接着，将反应混合物倾倒在 800 ml 乙醚中，抽滤出在此情况下累积的固体，并用乙醚重新洗涤数次。将残留物溶解在 100 ml 水和 100 ml 的二氯甲烷中，同时剧烈搅拌，添加 32% NaOH 溶液直至 pH 为 10。分离有机相，分别用 50 ml 的二氯甲烷萃取含水相三次，合并的有机相在硫酸镁上干燥并蒸发至干。

产量：10.3 g (理论值的 97%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 40.01; H, 6.04; N, 18.66; I, 28.18

实测值: C, 40.19; H, 6.07; N, 18.60; I, 28.11

e) 2,4,6-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-酰胺

将 18.6 g (13.7 mmol) 的 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{1-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-酰胺溶解在 75 ml 水中, 添加 19.5 g (206.5 mmol) 乙酰氯, 并在 60°C 下用 32% NaOH 溶液将 pH 设定为 9.5。加热 10 小时至 70°C, 由此连续地将反应混合物的 pH 值重新调节为 9.5。冷却至室温后, 用浓盐酸调节 pH 为 1, 然后真空蒸发浓缩该溶液。残留物用 250 ml 的甲醇进行吸附沉淀, 过滤除去不溶的成分, 然后蒸发浓缩滤液。将残留物溶解在 100 ml 水中, 然后添加至离子交换柱 (600 ml, IR 120, H⁺形式)上。接着, 用 2 升的水洗涤, 然后蒸发浓缩酸性洗脱液。将残留物溶解在 70 ml 甲醇中, 并滴加至 900 ml 乙醚中, 抽滤出在此情况下累积的固体, 用乙醚重新洗涤数次并真空干燥。

产量: 13.8 g (理论值的 54%)无色固体

元素分析:

计算值: C, 40.39; H, 5.33; N, 13.46; I, 20.32

实测值: C, 40.51; H, 5.39; N, 13.38; I, 20.36

f) 2,4,6-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Gd 络合物]})-酰胺

将 13 g (6.9 mmol) 的 2,4,6-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-酰胺溶解在 100 ml 水, 然后通过添加 3 ml 的乙酸进行酸化。添加 3.7 g (10.4 mmol) 氧化钆, 并回流 6 小时。配合完成之后, 用氨水设定 pH 为 7.4, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇/氨水: -10/10/1)。合并包

含产物的部分，然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式)进行吸附沉淀 2 小时，过滤，接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式)进行吸附沉淀 2 小时，过滤，与 2 g 活性炭混合，加热 2 小时至 60℃，过滤并冷冻干燥。

产量: 6.2 g (理论值的 36%)无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 6.2%

元素分析 (相对于无水物质):

计算值: C, 32.39; H, 3.88; N, 10.79; I, 16.30; Gd, 20.20

实测值: C, 32.44; H, 3.89; N, 10.71; I, 16.33; Gd, 20.07

g) 2,4,6-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Dy 络合物]})酰胺

将 13 g (6.9 mmol) 的 2,4,6-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-酰胺溶解在 100 ml 水中，然后通过添加 3 ml 的乙酸进行酸化。添加 3.88 g (10.4 mmol) 氧化镱，并回流 6 小时。配合完成之后，用氨水设定 pH 为 7.4，然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇/氨水: 10/10/1)。合并包含产物的部分，然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时，过滤，接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2 小时，过滤，与 2 g 活性炭混合，加热 2 小时至 60℃，过滤并冷冻干燥。

产量: 7.0 g (理论值的 41%)无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 5.9%

元素分析 (相对于无水物质):

计算值: C, 32.18; H, 3.86; N, 10.72; I, 16.19; Dy, 20.73

实测值: C, 32.32; H, 3.91; N, 10.67; I, 16.11; Dy, 20.68

h) 2,4,6-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Y 络合物]})酰胺

将 13 g (6.9 mmol) 的 2,4,6-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-酰胺溶解在 100 ml 水中, 然后通过添加 3 ml 的乙酸进行酸化。添加 3.72 g (10.4 mmol) 碳酸钪, 并回流 6 小时。配合完成之后, 用氨水设定 pH 为 7.4, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇/氨水: 10/10/1)。合并包含产物的部分, 然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 与 2 g 活性炭混合, 加热 2 小时至 60°C, 过滤并冷冻干燥。

产量: 6.5 g (理论值的 42%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 4.8%

元素分析 (相对于无水物质):

计算值: C, 35.51; H, 4.26; N, 11.38; I, 17.87; Y, 12.52

实测值: C, 35.73; H, 4.31; N, 11.31; I, 17.79; Y, 12.60

实施例 4

a) 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(1-乙氧基羰基乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷

将 50.1 g (87.0 mmol) 的 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷 (Delaney 等人, *J Chem. Soc. Perkin Trans.* 1991, 3329) 溶解在 500 ml 乙腈中, 然后与 55.5 g (400 mmol) 碳酸钠混合, 并同时剧烈搅拌。接着添加 54.3 g (300 mmol) 的 1-溴丙酸乙基酯, 然后加热 20 小时至 60°C。过滤除去不溶的成分, 蒸发至干, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 乙酸乙酯/己烷 20:1)。合并包含产物的部分, 然后蒸发浓缩。

产量: 46 g (理论值的 78%) 无色油。

元素分析:

计算值: C, 65.86; H, 6.87; N, 8.30

实测值: C, 65.99; H, 6.88; N, 8.23

b) 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(1-羧基乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷

将 33.7 g (50 mmol) 的 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(1-乙氧基羰基乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷溶解在 300 ml 二噁烷中, 然后与 140 ml 的 5 % 氢氧化钠水溶液混合并搅拌 24 小时在室温下。用浓盐酸中和后, 蒸发至干。将残留物放入 250 ml 乙酸乙酯中并分别用 250 ml 的 1N HCL 溶液萃取两次。有机相在硫酸钠上干燥, 蒸发溶剂至干。

产量: 28.2 g (理论值的 87%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 65.00 H, 6.55; N, 8.66

实测值: C, 65.22; H, 6.59; N, 8.60

c) 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-1-甲基-4-氧代戊烷-1,5-二基-10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基])-酰胺

将 45.6 g (70.6 mmol) 的 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(1-羧基乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷、21 ml (164 mmol) 三乙胺、14.6 g (70.5 mmol) 的二环己基碳二亚胺和 8.1 g (70.5 mmol) 的 N-羟基琥珀酰亚胺添加至 16.8 g (23.5 mmol) 的 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(2-氨基乙基)酰胺在 450 ml DMF 中的悬浮液内, 并在室温下搅拌 20 小时。过滤出不溶性的成分并蒸发至干。将残留物放入 500 ml 乙酸乙酯中并分别用 500 ml 水萃取两次。有机相在硫酸钠上干燥, 蒸发溶剂至干, 然后残留物在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇 20:1)。合并包含产物的部分, 然后蒸发浓缩。

产量: 24.5 g (理论值的 40%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 55.43; H, 5.47; N, 9.70; I, 14.64

实测值: C, 55.49; H, 5.43; N, 9.66; I, 14.60

d) 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-1-甲基-4-氧代戊烷-1,5-二基-1-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基])-酰胺

在 0-5°C 下小心地使 23 g (8.85 mmol) 的 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基])-酰胺与 140 ml 的 HBr/AcOH-(33%)混合并在室温下搅拌 3 小时。接着,将反应混合物倾倒在 800 ml 乙醚中,抽滤出在此情况下累积的固体,并用乙醚重新洗涤数次。将残留物溶解在 100 ml 水和 100 ml 二氯甲烷中,同时剧烈搅拌,添加 32%NaOH 溶液直至 pH 达到 10。分离有机相,分别用 50 ml 的二氯甲烷萃取含水相三次,合并的有机相在硫酸镁上干燥并蒸发至干。

产量: 11.7 g (理论值的 95%)无色固体

元素分析:

计算值: C, 41.39; H, 6.29; N, 18.10; I, 27.33

实测值: C, 41.51; H, 6.32; N, 18.01; I, 27.26

e) 2,4,6-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-1-甲基-4-氧代戊烷-1,5-二基-10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基])-酰胺

将 18.8 g (13.5 mmol) 的 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-1-甲基-4-氧代戊烷-1,5-二基-1-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基])-酰胺溶解在 75 ml 水中,添加 19.5 g (206.5 mmol) 乙酰氯,然后在 60°C 用 32%NaOH 将 pH 设定为 9.5。加热 10 小时至 70°C,由此连续地将反应混合物的 pH 重新调节至 9.5。冷却至室温后,用浓盐酸调节 pH 为 1,然后真空蒸发浓缩该溶液。残留物用进行吸附沉淀 250 ml 的甲醇,过滤除去不溶的成分,然后蒸发浓缩滤液。将残留物溶解在 100 ml 水中,然后添加至离子交换柱 (600 ml, IR 120, H⁺形式)。接着,用 2 升水洗涤,然后蒸发浓缩酸性洗脱液。将残留物溶解在 70 ml 甲醇中并滴加至 900 ml 乙醚,抽滤出在此情况下累积的固体,用乙醚重新洗涤数次并真空干燥。

产量: 15.0 g (理论值的 58%)无色固体

元素分析:

计算值: C, 41.39; H, 5.53; N, 13.16; I, 19.88

实测值: C, 41.46; H, 5.537; N, 13.11; I, 19.79

f) 2,4,6-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-1-甲基-4-氧代戊烷-1,5-二基- $\{10-[1,4,7\text{-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10\text{-四氮杂环十二烷基, Gd 络合物}}\})$ 酰胺

将 13.2 g (6.9 mmol) 的 2,4,6-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-1-甲基-4-氧代戊烷-1,5-二基- $\{10-[1,4,7\text{-三-(羧甲基)-1,4,7,10\text{-四氮杂环十二烷基}}\})$ -酰胺溶解在 100 ml 水中, 然后通过添加 3 ml 的乙酸进行酸化。添加 3.7 g (10.4 mmol) 氧化钆, 并回流 6 小时。配合完成之后, 用氨水将 pH 设定为 7.4, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇/氨水: 10/10/1)。合并包含产物的部分, 然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 与 2 g 活性炭混合, 加热 2 小时至 60°C, 过滤并冷冻干燥。

产量: 7.1 g (理论值的 41%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 5.6%

元素分析 (相对于无水物质):

计算值: C, 33.34; H, 4.07; N, 10.60; I, 16.01 Gd, 19.84

实测值: C, 33.51; H, 4.14; N, 10.53; I, 15.98; Gd, 19.76

实施例 5

a) 二苄基环氧乙烷基甲基胺

将 98.6 g (0.5 mol) 的二苄基胺和 55.5 g (0.6 mol) 表氯醇溶解在 500 ml 甲醇中并加热 6 小时至 80°C。溶液蒸发至干, 然后与 500 ml 叔丁醇混合。添加 36.4 g (0.65 mol) 氢氧化钾在 50 ml 水中的溶液并同时搅拌, 然后加热 2 小时至 80°C。冷却至室温后, 过滤出所形成的氯化钾, 滤液蒸发至干, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 己烷/乙酸乙酯

10:1)。合并包含产物的部分，然后蒸发浓缩。

产量：126 g (理论值的 99%)无色油

元素分析：

计算值：C, 80.60 H, 7.56; N, 5.53

实测值：C, 80.72; H, 7.59; N, 5.51

b) [1-(3-二苄基氨基-2-羟基丙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷]五盐酸盐

将 100 ml (752.77 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛添加至 100 g (580.48 mmol) 的 1,4,7,10-四氮杂环十二烷在 700 ml 甲苯中的溶液内，然后在氮气氛下加热 2 小时至 120°C。在此情况下，连续蒸馏除去甲醇/甲苯共沸混合物。接着，在 70°C 和真空下蒸发浓缩反应混合物，添加 157 g (620 mmol) 的二苄基环氧乙烷基甲基胺，然后在氮气氛下加热 24 小时至 110°C。冷却至室温后，与 500 ml 水混合并分别用 200 ml 的乙酸乙酯萃取两次。含水相与 250 ml 浓 HCl 混合，然后加热 12 小时至 80°C。蒸发浓缩至干，与 200 ml 乙醇和 200 ml 甲醇混合，然后再次蒸发至干。将残留物溶解在 600 ml 乙醇中并同时加热，然后缓慢冷却至 0°C，由此结晶出白色固体。过滤出该固体，用乙醇洗涤并在 50°C 下真空干燥。

产量：280 g (理论值的 79%)无色固体

元素分析：

计算值：C, 49.39; H, 7.29; N, 11.52; Cl, 29.16

实测值：C, 49.67; H, 7.44; N, 11.56; Cl, 28.22

c) 10-(3-二苄基氨基-2-羟基丙基)-1,4,7-三-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷

将 32%NaOH 溶液添加至 250 g (411.2 mmol) 的[1-(3-二苄基氨基-2-羟基丙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷]五盐酸盐在 500 ml 水和 500 ml 二氯甲烷中的溶液内，并同时剧烈搅拌，直至 pH 为 10。分离有机相，含水相分别用 250 ml 的二氯甲烷萃取三次，合并的有机相在硫酸镁上干燥并

蒸发至干。将残留物溶解在 1200 ml 乙腈中, 然后与 176.2 g (1.275 mol) 碳酸钾混合。接着, 添加 248.7 g (1.275 mol) 的溴乙酸叔丁基酯, 同时剧烈搅拌, 然后加热 3 小时至 60°C。过滤除去不溶的成分, 蒸发至干, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇 20:1)。合并包含产物的部分, 然后蒸发浓缩。

产量: 262 g (理论值的 83%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 67.25; H, 9.05; N, 9.12

实测值: C, 67.33; H, 9.02; N, 9.15

d) 10-(3-氨基-2-羟基丙基)-1,4,7-三-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷

将 76.8 g (100 mmol) 的 10-(3-二苄基氨基-2-羟基丙基)-1,4,7-三-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷溶解在 500 ml 甲醇中, 与 40 ml 水混合, 然后添加 10 g 钯催化剂 (20% Pd/C)。在 50°C 和常压下氢化 8 小时。过滤除去催化剂, 滤液在真空下蒸发至干。

产量: 58.5 g (定量) 无色粉末

元素分析:

计算值: C, 59.26; H, 9.77; N, 11.91

实测值: C, 59.48; H, 9.86; N, 11.67

e) 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(2-羟基丙烷-1,3-二基-{10-[1,4,7-三-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})酰胺

将 12.2 g (120 mmol) 三乙胺、然后 38.8 g (66 mmol) 的 10-(3-氨基-2-羟基丙基)-1,4,7-三-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7-,10-四氮杂环十二烷添加至 12.86 g (20 mmol) 的 1,3,5-三碘苯三酸三酰氯 (DE 3001292, Schering AG, 优先权: 1/11/1980) 在 400 ml 四氢呋喃中的溶液内, 并搅拌 6 小时在室温下。过滤除去不溶的成分, 蒸发浓缩至干, 然后在硅胶上进行色

谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇 20: 1)。合并包含产物的部分, 然后蒸发浓缩。

产量: 32.7 g (理论值的 71%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 50.19; H, 7.37; N, 9.15; I, 16.57

实测值: C, 50.33; H, 7.40; N, 9.11; I, 16.43

f) 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(2-羟基丙烷-1,3-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})酰胺

将 34.5 g (15 mmol) 的 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(2-羟基丙烷-1,3-二基-{10-[1,4,7-三-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})酰胺溶解在 100 ml 二氯甲烷中, 在 0°C 与 100 ml 三氟乙酸混合, 并在 0°C 下搅拌 3 小时。将反应液倾倒在 500 ml 乙醚中, 过滤除去沉淀的固体, 分别用 100 ml 乙醚重新洗涤三次, 然后真空干燥。

产量: 25.3 g (理论值的 94%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 40.21; H, 5.40; N, 11.72; I, 21.24

实测值: C, 40.44; H, 5.49; N, 11.67; I, 21.11

g) 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(2-羟基丙烷-1,3-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]}) Gd 络合物)酰胺

将 21.5 g (12 mmol) 的 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(2-羟基丙烷-1,3-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})酰胺溶解在 250 ml 水中然后通过添加 5 ml 乙酸进行酸化。添加 13 g (36.2 mmol) 氧化钆并回流 3 小时。配合完成之后, 用氨水将 pH 设定为 7.4, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇/氨水: 20/20/1)。合并包含产物的部分, 然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2

小时，过滤，与 2 g 活性炭混合，加热 2 小时至 60°C，过滤并冷冻干燥。

产量：19.4 g (理论值的 68%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 5.3%

元素分析 (相对于无水物质):

计算值: C, 31.96; H, 3.89; N, 9.32; I, 16.88; Gd, 20.92

实测值: C, 32.11; H, 3.94; N, 9.28; I, 16.77; Gd, 20.79

实施例 6

a) 1-苄基-1-甲基 (环氧乙烷基甲基) 胺

将 60.6 g (0.5 mol) 的苄基甲基胺和 55.5 g (0.6 mol) 表氯醇溶解在 500 ml 甲醇并加热 6 小时至 80°C。该溶液蒸发至干，并与 500 ml 叔丁醇混合。添加 36.4 g (0.65 mol) 氢氧化钾在 50 ml 水中的溶液，并同时搅拌，然后加热 2 小时至 80°C。冷却至室温后，过滤除去所形成的氯化钾，滤液蒸发至干，然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 己烷/乙酸乙酯 10:1)。合并包含产物的部分，然后蒸发浓缩。

产量: 85 g (理论值的 96%) 无色油

元素分析:

计算值: C, 74.54; H, 8.53; N, 7.90

实测值: C, 74.68; H, 8.55; N, 7.82

b) [1-(3-苄基甲基氨基-2-羟基丙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷]五盐酸盐

将 100 ml (752.77 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛添加至 100 g (580.48 mmol) 的 1,4,7,10-四氮杂环十二烷在 700 ml 甲苯中的溶液内，然后在氮气氛下加热 2 小时至 120°C。在此情况下，连续蒸馏除去甲醇/甲苯共沸混合物。接着，在 70°C 和真空下蒸发浓缩反应混合物，添加 110 g (620 mmol) 的 1-苄基-1-甲基(环氧乙烷基甲基)胺，然后在氮气氛下加热 24 小时至 110°C。冷却至室温后，其与 500 ml 水混合并分别用 200 ml 的乙酸乙酯萃取两次。含水相与 250 ml 浓 HCl 混合，然后加热

12 小时至 80℃。蒸发浓缩至干，与 200 ml 乙醇和 200 ml 甲醇混合并重新蒸发至干。将残留物溶解在 600 ml 乙醇中并同时加热，然后缓慢冷却至 0℃，由此结晶出白色固体。过滤出该固体，用乙醇洗涤并在 50℃ 下真空干燥。

产量：235 g (理论值的 76%) 无色固体

元素分析：

计算值：C, 42.91; H, 7.58; N, 13.17; Cl, 33.33

实测值：C, 43.34; H, 7.60; N, 13.29; Cl, 32.78

c) 10-(3-苄基甲基氨基-2-羟基丙基)-1,4,7-三-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷

将 32% NaOH 溶液添加至 212.7 g (400 mmol) 的 [1-(3-苄基甲基氨基-2-羟基丙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷] 五盐酸盐在 500 ml 水和 500 ml 二氯甲烷中的溶液内，并同时剧烈搅拌，直至 pH 达到 10。分离有机相，含水相分别用 250 ml 二氯甲烷萃取三次，合并的有机相在硫酸镁上干燥并蒸发至干。将残留物溶解在 1200 ml 乙腈中并与 176.2 g (1.275 mol) 碳酸钾混合。接着，添加 248.7 g (1.275 mol) 的溴乙酸叔丁基酯，同时剧烈搅拌，然后加热 3 小时至 60℃。过滤除去不溶的成分，蒸发浓缩至干，然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂：二氯甲烷/甲醇 20:1)。合并包含产物的部分，然后蒸发浓缩。

产量：219 g (理论值的 79%) 无色固体

元素分析：

计算值：C, 64.23; H, 9.47; N, 10.12

实测值：C, 64.38; H, 9.50; N, 10.07

d) 10-(3-甲基氨基-2-羟基丙基)-1,4,7-三-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷

将 69.2 g (100 mmol) 的 10-(3-苄基甲基氨基-2-羟基丙基)-1,4,7-三

-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷溶解在 500 ml 甲醇中，与 40 ml 水混合，然后添加 10 g 钯催化剂 (20% Pd/C)。在 50°C 和常压下氢化 8 小时。过滤除去催化剂，而滤液真空蒸发至干。

产量：60 g (定量) 无色粉末

元素分析：

计算值：C, 59.67; H, 9.88; N, 11.64

实测值：C, 59.89; H, 9.81; N, 11.52

e) 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(2-羟基丙烷-1,3-二基-{10-[1,4,7-三-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})甲基酰胺

将 12.2 g (120 mmol) 三乙胺、然后 39.7 g (66 mmol) 的 10-(3-甲基氨基-2-羟基丙基)-1,4,7-三-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷添加至 12.86 g (20 mmol) 的 1,3,5-三碘苯三酸三酰氯 (DE 3001292, Schering AG, 优先权：1980 年 1 月 11 日) 在 400 ml 四氢呋喃中的溶液内并在室温下搅拌 18 小时。过滤除去不溶的成分，蒸发至干，然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂：二氯甲烷/甲醇 20:1)。合并包含产物的部分，然后蒸发浓缩。

产量：31.4 g (理论值的 67%) 无色固体

元素分析：

计算值：C, 50.83; H, 7.50; N, 8.98; I, 16.41

实测值：C, 50.99; H, 7.57; N, 8.90; I, 16.22

f) 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(2-羟基丙烷-1,3-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})甲基酰胺

将 35.1 g (15 mmol) 的 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(2-羟基丙烷-1,3-二基-{10-[1,4,7-三-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-甲基酰胺溶解在 100 ml 二氯甲烷中，在 0°C 下与 100 ml 三氟乙酸混合并在 0°C 下搅拌 3 小时。将反应液倾倒在 500 ml 乙醚中，过滤除去沉淀的

固体，分别用 100 ml 乙醚重新洗涤三次，然后真空干燥。

产量：26.4 g (理论值的 96%) 无色固体

元素分析：

计算值：C, 40.25; H, 5.60; N, 11.45; I, 20.75

实测值：C, 40.17; H, 5.69; N, 11.51; I, 20.58

g) 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(2-羟基丙烷-1,3-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]}, Gd 络合物) 甲基酰胺

22 g (12 mmol) 的 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(2-羟基丙烷-1,3-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]}) 甲基酰胺溶解在 250 ml 水然后通过添加 5 ml 乙酸进行酸化。添加 13 g (36.2 mmol) 氧化钆，并回流 3 小时。配合完成之后，用氨水将 pH 设定为 7.4，然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂：二氯甲烷/甲醇/氨水: 20/20/1)。合并包含产物的部分，然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时，过滤，接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2 小时，过滤，与 2 g 活性炭混合，加热 2 小时至 60°C，过滤并冷冻干燥。

产量：18.2 g (理论值的 62%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 6.1%

元素分析 (相对于无水物质)：

计算值：C, 32.94; H, 4.08; N, 9.15; I, 16.57; Gd, 20.54

实测值：C, 33.21; H, 4.13; N, 9.10; I, 16.43; Gd, 20.22

实施例 7

a) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(环氧乙烷基甲氧基甲基)苯

在室温下将 55 ml 的 32% NaOH 溶液于 1 小时内滴加至由 11.0 g (20.1 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三羟基甲基苯、55.5 g (0.6 mol) 表氯醇和 1.1 g (3.2 mmol) 四丁基硫酸氢铵组成的混合物中，然后搅拌 12 小时。与 150 ml 水混合并分别用 200 ml 甲苯萃取两次。合并的有机相在硫酸钠上干

燥，溶剂蒸发至干，然后在硅胶上进行色谱纯制（流动溶剂：己烷/乙酸乙酯 10:1）。合并包含产物的部分，然后蒸发浓缩。

产量：10.5 g (理论值的 73%) 无色固体

元素分析：

计算值：C, 30.28; H, 2.96; I, 53.32

实测值：C, 30.44; H, 2.99; I, 53.21

b) 1,3,5-三碘- $\{2,4,6\}$ -三[2-羟基-3-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)丙氧基-甲基]苯

将 10 ml (75.28 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛添加至 10 g (58.05 mmol) 的 1,4,7,10-四氮杂环十二烷在 100 ml 甲苯中的溶液内，然后在氮气氛下加热 2 小时至 120°C。在此情况下，连续蒸馏除去甲醇/甲苯共沸混合物。接着，在 70°C 和真空下蒸发浓缩反应混合物，添加 13.6 g (19.1 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(环氧乙烷基甲氧基甲基)苯，然后在氮气氛下加热 24 小时至 110°C。冷却至室温后，其与 100 ml 的 2N HCl 混合，然后加热 12 小时至 80°C。蒸发浓缩至干，与 50 ml 乙醇和 50 ml 甲醇混合，然后再蒸发至干。将残留物溶解在 100 ml 乙醇中并同时加热，然后缓慢冷却至 0°C，由此结晶出白色固体。过滤出该固体，用乙醇洗涤并在 50°C 下真空干燥。将该固体溶解在 100 ml 水和 100 ml 二氯甲烷中，然后添加 32% NaOH 溶液并同时剧烈搅拌，直至 pH 达到 10。分离有机相，含水相分别用 100 ml 二氯甲烷萃取三次，合并的有机相在硫酸镁上干燥并蒸发至干。

产量：19.0 g (理论值的 81%) 无色固体

元素分析：

计算值：C, 40.98; H, 6.63; N, 13.66; I, 30.93

实测值：C, 41.32; H, 6.71; N, 13.54; I, 30.77

c) 1,3,5-三碘- $\{2,4,6\}$ -三[2-羟基-3-(1,4,7-三羧甲基-1,4,7,10-四氮杂环十二

烷-1-基)丙氧基甲基}}苯

将 16.6 g (13.5 mmol) 的 1,3,5-三碘-{2,4,6-三[2-羟基-3-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)丙氧基-甲基]}苯溶解在 75 ml 水中, 添加 19.5 g (206.5 mmol) 乙酰氯, 然后在 60°C 下用 32% NaOH 溶液将 pH 设定为 9.5。加热 10 小时至 70°C, 由此连续地将反应混合物的 pH 重新调节至 9.5。冷却至室温后, 用浓盐酸调节 pH 为 1, 然后真空蒸发浓缩该溶液。残留物用 250 ml 甲醇进行吸附沉淀, 过滤除去不溶的成分, 然后蒸发浓缩滤液。将残留物溶解在 100 ml 水中, 然后添加至离子交换柱 (600 ml, IR 120, H⁺形式)上。接着, 用 2 升水洗涤, 然后蒸发浓缩酸性洗脱液。将残留物溶解在 70 ml 甲醇中并滴加至 900 ml 乙醚中, 抽滤出在此情况下累积的固体, 用乙醚重新洗涤数次并真空干燥。

产量: 14.4 g (理论值的 61%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 41.11; H, 5.69; N, 9.59; I, 21.71

实测值: C, 41.34; H, 5.56; N, 9.62; I, 21.45

d) 1,3,5-三碘-{2,4,6-三[2-羟基-3-(1,4,7-三羧酸甲基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)丙氧基甲基]}Gd 络合物}苯

12.1 g (6.9 mmol) 的 1,3,5-三碘-{2,4,6-三[2-羟基-3-(1,4,7-三羧甲基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)丙氧基甲基]}苯溶解在 100 ml 水中, 然后通过添加 3 ml 的乙酸进行酸化。添加 3.7 g (10.4 mmol) 氧化钆, 并回流 6 小时。配合完成之后, 用氨水设定 pH 为 7.4, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇/氨水: 10/10/1)。合并包含产物的部分, 然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 与 2 g 活性炭混合, 加热 2 小时至 60°C, 过滤并冷冻干燥。

产量: 7.0 g (理论值的 43%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 5.4%

元素分析（相对于无水物质）：

计算值：C, 32.52; H, 4.09; N, 7.59; I, 17.18; Gd, 21.29

实测值：C, 32.88; H, 4.19; N, 7.62; I, 17.00; Gd, 20.99

实施例 8

a) 10-[4-氮杂-6-(苄氧基羰基氨基)-5-氧代-2-羟基己基]-1,4,7-三-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷

将 21.97 g (105 mmol) 的 Z-甘氨酸溶解在 400 ml 的 DMF 中，与 12.1 g (105 mmol) 的 N-羟基琥珀酰亚胺和 21.7 g (105 mmol) 的二环己基碳二亚胺混合并同时用冰冷却，然后在冰中预活化 1 小时。接着，添加 58.8 g (100 mmol) 的 10-(3-氨基-2-羟基丙基)-1,4,7-三-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷和 15.4 ml (120 mmol) 三乙胺，并在室温下搅拌过夜。过滤出不溶性的成分并蒸发至干。将残留物放入 500 ml 的乙酸乙酯中并分别用 500 ml 水萃取两次。有机相在硫酸钠上干燥，蒸发溶剂至干，然后残留物在硅胶上进行色谱纯制（流动溶剂：二氯甲烷/甲醇 20:1）。合并包含产物的部分，然后蒸发浓缩。

产量：63.2 g (理论值的 81%) 无色固体

元素分析：

计算值：C, 60.13; H, 8.54; N, 10.79

实测值：C, 60.32; H, 8.561; N, 10.59

b) 10-(4-氮杂-6-氨基-5-氧代-2-羟基己基)-1,4,7-三-(叔丁氧基羰基-甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷

将 60 g (77 mmol) 的 10-[4-氮杂-6-(苄氧基羰基氨基)-5-氧代-2-羟基己基]-1,4,7-三-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷溶解在 500 ml 甲醇中，与 40 ml 水混合，然后添加 10 g 钯催化剂 (10% Pd/C)。在 50°C 和常压下氢化 8 小时。过滤除去催化剂，并将滤液蒸发至干。

产量：48.8 g (理论值的 98%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 57.74; H, 9.38; N, 13.03

实测值: C, 57.68; H, 9.44; N, 13.11

c) 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-2-氧代-5-羟基己烷-1,6-二基- $\{10-[1,4,7\text{-三-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10\text{-四氮杂环十二烷基}}\})$ -)酰胺

将 12.2 g (120 mmol) 三乙胺、然后 42.6 g (66 mmol) 的 10-(4-氮杂-6-氨基-5-氧代-2-羟基己基)-1,4,7-三-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷添加至 12.86 g (20 mmol) 的 1,3,5-三碘苯三酸三酰氯 (DE 3001292, Schering AG, 优先权: 1980 年 1 月 11 日) 在 400 ml 四氢呋喃中的溶液内并在室温下搅拌 6 小时。过滤除去不溶的成分, 蒸发至干, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇 20:1)。合并包含产物的部分, 然后蒸发浓缩。

产量: 36.5 g (理论值的 74%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 49.63; H, 7.23; N, 10.21; I, 15.42

实测值: C, 49.97; H, 7.31; N, 10.12; I, 15.26

d) 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-2-氧代-5-羟基己烷-1,6-二基- $\{10-[1,4,7\text{-三-(羧甲基)-1,4,7,10\text{-四氮杂环十二烷基}}\})$ -)酰胺

将 34.6 g (14 mmol) 的 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-2-氧代-5-羟基己烷-1,6-二基- $\{10-[1,4,7\text{-三-(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10\text{-四氮杂环十二烷基}}\})$ -)酰胺溶解在 100 ml 二氯甲烷中, 在 0°C 下与 100 ml 三氟乙酸混合并在 0°C 搅拌 3 小时。将反应液倾倒在 500 ml 乙醚中, 过滤除去沉淀的固体, 分别用 100 ml 乙醚重新洗涤三次, 然后真空干燥。

产量: 26.0 g (理论值的 95%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 40.38; H, 5.39; N, 12.84; I, 19.39

实测值: C, 40.56; H, 5.45; N, 12.78; I, 19.17

e) 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-2-氧代-5-羟基己烷-1,6-二基-
-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]}, Gd 络合物)酰胺

将 23.6 g (12 mmol) 的 1,3,5-三碘苯三酸-N,N,N-三-(3-氮杂-2-氧代-5-羟基己烷-1,6-二基-
-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})酰胺溶解在 250 ml 水中, 然后通过添加 5 ml 乙酸进行酸化。添加
13 g (36.2 mmol) 氧化钆, 并回流 3 小时。配合完成之后, 用氨水重新将
pH 设定在 7.4, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇/
氨水: 20/20/1)。合并包含产物的部分, 然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H
形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH
形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 与 2 g 活性炭混合, 加热 2 小时至
60°C, 过滤并冷冻干燥。

产量: 20.8 g (理论值的 67%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 6.4%

元素分析 (相对于无水物质):

计算值: C, 32.68; H, 3.99; N, 10.39; I, 15.69; Gd, 19.45

实测值: C, 32.99; H, 4.07; N, 10.35; I, 15.53; Gd, 19.22

实施例 9

a) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(甲苯磺酰基氧基)甲基苯

在室温下将 76.3 g (400 mmol) 甲苯磺酰氯滴加至由 50.0 g (91.4 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三-羟基甲基苯和 3 g (8.7 mmol) 四丁基磷酸氢铵在 200 ml 的 32% NaOH 溶液和 300 ml 甲苯中组成的混合物内, 然后搅拌 12 小时。与 300 ml 水混合并分别用 200 ml 甲苯萃取两次。合并的有机相在硫酸钠上干燥, 溶剂蒸发至干, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 己烷/乙酸乙酯 10:1)。合并包含产物的部分, 然后蒸发浓缩。

产量: 47.2 g (理论值的 51%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 35.73; H, 2.70; I, 37.75

实测值: C, 36.03; H, 2.77; I, 37.56

b) 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(脲基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷

在 -20°C 下将 17.8 g (130.5 mmol) 氯甲酸异丁基酯滴加至 75 g (118.7 mmol) 的 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂十二烷和 16.9 g (130.5 mmol) 的二异丙基乙基胺在 500 ml 的 THF 中的溶液内。接着, 在 -20°C 下搅拌 1 小时, 然后小心地与 20 ml 的 25% 氨水溶液混合。在 0°C 下再搅拌 2 小时, 接着真空蒸馏除去溶剂, 然后残留物在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 乙酸乙酯/己烷 10:1)。合并包含产物的部分, 然后蒸发浓缩。

产量: 60.7 g (理论值的 81%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 64.64; H, 6.54; N, 11.09

实测值: C, 64.81; H, 6.549; N, 11.00

c) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2-氮杂-3-氧代丁烷-1,4-二基-{10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})苯

将 44.6 g (70.6 mmol) 的 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(脲基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷溶解在 500 ml 的 THF 中, 然后在 0°C 和氮气氛围下与 1.71 g (71 mmol) 氢氧化钠混合并在室温下搅拌 1 小时。接着, 滴加 20.2 g (20 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(甲苯磺酰基氧基)甲基苯在 150 ml THF 中的溶液, 并回流 20 小时。冷却后, 过滤出不溶性的成分并蒸发至干。将残留物放入 500 ml 乙酸乙酯中并分别用 500 ml 的水萃取两次。有机相在硫酸钠上干燥, 蒸发溶剂至干, 然后残留物在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇 20: 1)。合并包含产物的部分, 然后蒸发浓缩。

产量: 29.4 g (理论值的 62%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 55.85; H, 5.32; N, 8.80; I, 15.95

实测值: C, 56.07; H, 5.39; N, 8.67; I, 15.76

d) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-{2-氮杂-3-氧代丁烷-1,4-二基-[10-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷基)]} 苯

在 0-5°C 下小心地使 20 g (8.4 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2-氮杂-3-氧代丁烷-1,4-二基-{10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]}) 苯与 140 ml 的 HBr/AcOH (33%) 混合, 然后在室温下搅拌 3 小时。接着, 将反应混合物倾倒在 800 ml 乙醚中, 抽滤出在此情况下累积的固体, 并重新用乙醚洗涤数次。将残留物溶解在 100 ml 水和 100 ml 二氯甲烷中, 同时剧烈搅拌, 然后添加 32% NaOH 溶液, 直至 pH 达到 10。分离有机相, 分别用 50 ml 的二氯甲烷萃取含水相三次, 合并的有机相在硫酸镁上干燥并蒸发至干。

产量: 9.1 g (理论值的 91%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 39.70 H, 6.15; N, 17.81; I, 32.27

实测值: C, 39.91; H, 6.22; N, 17.75; I, 32.09

e) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2-氮杂-3-氧代丁烷-1,4-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]}) 苯

将 17.7 g (15 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三-{2-氮杂-3-氧代丁烷-1,4-二基-[10-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷基)]} 苯溶解在 75 ml 水中, 添加 19.5 g (206.5 mmol) 乙酰氯, 然后在 60°C 下用 32% NaOH 将 pH 设定为 9.5。加热 10 小时至 70°C, 由此连续地将反应混合物的 pH 值重新调节为 9.5。冷却至室温后, 用浓盐酸将 pH 设定在 1, 然后真空蒸发浓缩该溶液。残留物用 250 ml 甲醇进行吸附沉淀, 过滤除去不溶的成分, 然后蒸发浓缩

滤液。将残留物溶解在 100 ml 水中，然后添加至离子交换柱 (600 ml, IR 120, H⁺形式)上。接着，用 2 升水洗涤，然后蒸发浓缩酸性洗脱液。将残留物溶解在 70 ml 甲醇中并滴加至 900 ml 乙醚中，抽滤出在此情况下累积的固体，用乙醚重新洗涤数次并真空干燥。

产量：13.8 g (理论值的 54%)无色固体

元素分析：

计算值：C, 40.22; H, 5.33; N, 12.34; I, 22.37

实测值：C, 40.43; H, 5.37; N, 12.25; I, 22.19

f) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2-氮杂-3-氧代丁烷-1,4-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]}), Gd 络合物)苯

将 11.7 g (6.9 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2-氮杂-3-氧代丁烷-1,4-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})苯溶解在 100 ml 水中，然后通过添加 3 ml 的乙酸进行酸化。添加 3.7 g (10.4 mmol) 氧化钆，并回流 6 小时。配合完成之后，用氨水设定 pH 为 7.4，然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂：二氯甲烷/甲醇/氨水：10/10/1)。合并包含产物的部分，然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时，过滤，接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2 小时，过滤，与 2 g 活性炭混合，加热 2 小时至 60°C，过滤并冷冻干燥。

产量：8.4 g (理论值的 53%)无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 6.1%

元素分析 (相对于无水物质)：

计算值：C, 31.63; H, 3.77; N, 9.71; I, 17.59; Gd, 21.79

实测值：C, 31.77; H, 3.72; N, 9.76; I, 17.45 Gd, 21.63

g) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2-氮杂-3-氧代丁烷-1,4-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]}), Dy 络合物)苯

将 11.7 g (6.9 mmol) 的 1,3,5-三碘-{2,4,6-三-[2-(4,7,10-三羧甲基

-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基乙酰基氨基)甲基}}苯溶解在 100 ml 水中，然后通过添加 3 ml 的乙酸进行酸化。添加 3.88 g (10.4 mmol) 氧化镉，并回流 6 小时。配合完成之后，用氨水设定 pH 为 7.4，然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂：二氯甲烷/甲醇/氨水: 10/10/1)。合并包含产物的部分，然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时，过滤，接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2 小时，过滤，与 2 g 活性炭混合，加热 2 小时至 60°C，过滤并冷冻干燥。

产量: 7.5 g (理论值的 47%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 5.9%

元素分析 (相对于无水物质):

计算值: C, 31.40 H, 3.74; N, 9.64; I, 17.46; Dy, 22.36

实测值: C, 31.65; H, 3.79; N, 9.67; I, 17.25; Dy, 22.11

h) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2-氮杂-3-氧代丁烷-1,4-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]}, Y 络合物) 苯

11.7 g (6.9 mmol) 的 1,3,5-三碘-{2,4,6-三-[2-(4,7,10-三羧甲基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基乙酰基氨基)甲基}}苯溶解在 100 ml 水中，然后通过添加 3 ml 的乙酸进行酸化。添加 3.72 g (10.4 mmol) 碳酸钇，并回流 6 小时。配合完成之后，用氨水设定 pH 为 7.4，然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂：二氯甲烷/甲醇/氨水: 10/10/1)。合并包含产物的部分，然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时，过滤，接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2 小时，过滤，与 2 g 活性炭混合，加热 2 小时至 60°C，过滤并冷冻干燥。

产量: 8.7 g (理论值的 61%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 5.4%

元素分析 (相对于无水物质):

计算值: C, 34.93; H, 4.17; N, 10.72; I, 19.43; Y, 13.61

实测值: C, 35.12; H, 4.11; N, 10.79; I, 19.34; Y, 13.52

实施例 10

a) 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(1-脲基乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷

在-20℃下将 17.8 g (130.5 mmol) 的氯甲酸异丁基酯滴加至 76.8 g (118.7 mmol) 的 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(1-羧基乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷和 16.9 g (130.5 mmol) 的二异丙基乙基胺在 500 ml 的 THF 中的溶液内。接着，在-20℃下搅拌 1 小时，然后小心地与 20 ml 的 25% 氨水溶液混合。在 0℃下再搅拌 2 小时，并真空蒸馏除去溶剂，然后残留物在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂：乙酸乙酯/己烷 10:1)。合并包含产物的部分，然后蒸发浓缩。

产量：59.8 g (理论值的 78%) 无色固体

元素分析：

计算值：C, 65.10; H, 6.71; N, 10.85

实测值：C, 65.34; H, 6.86; N, 10.67

b) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2-氮杂-4-甲基-3-氧代丁烷-1,4-二基-{10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})苯

将 45.6 g (70.6 mmol) 的 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(1-脲基乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷溶解在 500 ml 的 THF 中，然后在 0℃和氮气氛围下与 1.71 g (71 mmol) 氢化钠混合并在室温下搅拌 1 小时。接着，滴加 20.2 g (20 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(甲苯磺酰基氧基)甲基苯在 150 ml 的 THF 中的溶液并在回流下搅拌 20 小时。冷却后，过滤出不溶性的成分并蒸发至干。将残留物放入 500 ml 的乙酸乙酯中并分别用 500 ml 的水萃取两次。有机相在硫酸钠上干燥，蒸发溶剂至干，然后残留物在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂：二氯甲烷/甲醇 20:1)。合并包含产物的部分，然后蒸发浓缩。

产量：27.7 g (理论值的 57%) 无色固体

元素分析：

计算值: C, 56.37; H, 5.48; N, 8.65; I, 15.67

实测值: C, 56.56; H, 5.39; N, 8.73; I, 15.46

c) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2-氮杂-4-甲基-3-氧代丁烷-1,4-二基-[10-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷基)])苯

在 0-5°C 下小心地将 25 g (10.3 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2-氮杂-4-甲基-3-氧代丁烷-1,4-二基-[10-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷基)])苯与 150 ml 的 HBr/AcOH (33%) 混合并在室温下搅拌 3 小时。接着, 将反应混合物倾倒在 800 ml 乙醚中, 抽滤出在此情况下累积的固体, 并重新用乙醚洗涤数次。将残留物溶解在 100 ml 水和 100 ml 二氯甲烷中, 同时剧烈搅拌, 然后添加 32% NaOH 溶液, 直至 pH 达到 10。分离有机相, 分别用 50 ml 的二氯甲烷萃取含水相三次, 合并的有机相在硫酸镁上干燥并蒸发至干。

产量: 11.4 g (理论值的 90%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 41.29; H, 6.43; N, 17.19; I, 31.16

实测值: C, 41.44; H, 6.49; N, 17.07; I, 31.00

d) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2-氮杂-4-甲基-3-氧代丁烷-1,4-二基-[10-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷基)])苯

将 18.3 g (15 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2-氮杂-4-甲基-3-氧代丁烷-1,4-二基-[10-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷基)])苯溶解在 75 ml 水中, 添加 19.5 g (206.5 mmol) 乙酰氯, 并在 60°C 下用 32% 的 NaOH 溶液将 pH 设定为 9.5。加热 10 小时至 70°C, 由此连续地将反应混合物的 pH 重新调节至 9.5。冷却至室温后, 用浓盐酸调节 pH 为 1, 然后真空蒸发浓缩该溶液。残留物用 250 ml 甲醇进行吸附沉淀, 过滤除去不溶性的成分, 然后蒸发浓缩滤液。将残留物溶解在 100 ml 水中, 然后添加至离子交换柱 (600 ml, IR 120, H⁺形式) 上。接着, 用 2 升水洗涤, 然后蒸发浓缩酸

性洗脱液。将残留物溶解在 70 ml 甲醇中并滴加至 900 ml 乙醚中，抽滤出在此情况下累积的固体，用乙醚重新洗涤数次并真空干燥。

产量：15.5 g (理论值的 59%) 无色固体

元素分析：

计算值：C, 41.32; H, 5.55; N, 12.05; I, 21.83

实测值：C, 41.56; H, 5.62; N, 12.01; I, 21.73

e) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2-氮杂-4-甲基-3-氧代丁烷-1,4-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基], Gd 络合物} 苯

将 12.0 g (6.9 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2-氮杂-4-甲基-3-氧代丁烷-1,4-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]}) 苯溶解在 100 ml 水中，然后通过添加 3 ml 的乙酸进行酸化。添加 3.7 g (10.4 mmol) 氧化钆，并回流 6 小时。配合完成之后，用氨水将 pH 设定为 7.4，然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂：二氯甲烷/甲醇/氨水: 10/10/1)。合并包含产物的部分，然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时，过滤，接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2 小时，过滤，与 2 g 活性炭混合，加热 2 小时至 60°C，过滤并冷冻干燥。

产量：7.6 g (理论值的 47%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 5.2%

元素分析 (相对于无水物质)：

计算值：C, 32.66; H, 3.97; N, 9.52; I, 17.25; Gd, 21.38

实测值：C, 32.78; H, 3.99; N, 9.45; I, 17.21; Gd, 21.19

实施例 11

a) 10-[4-脲基-1-甲基-2-氧代-3-氮杂丁基]-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸叔丁基酯

在 -20°C 下将 17.8 g (130.5 mmol) 的氯甲酸异丁基酯滴加至 76.5 g

(118.7 mmol) 的 10-[4-羧基-1-甲基-2-氧代-3-氮杂丁基]-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,- 4,7-三乙酸叔丁基酯 (DE 19549286 A1, Schering AG, (实施例 2d))和 16.9 g (130.5 mmol) 的二异丙基乙基胺在 500 ml 的 THF 中的溶液内。接着, 在-20℃下搅拌 1 小时, 然后小心地与 20 ml 的 25%氨水溶液混合。在 0℃下再搅拌 2 小时。接着, 真空蒸馏除去溶剂, 然后残留物在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇 20:1)。合并包含产物的部分, 然后蒸发浓缩。

产量: 61.1 g (理论值的 80%)无色固体

元素分析:

计算值: C, 57.92; H, 9.09; N, 13.07

实测值: C, 58.11; H, 9.12; N, 12.99

b) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2,5-二氮杂-3,6-二氧代-7-甲基庚烷-1,7-二基-{10-[1,4,7-三-(叔丁基氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})苯

将 44.6 g (70.6 mmol) 的 10-[4-脲基-1-甲基-2-氧代-3-氮杂丁基]-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸叔丁基酯溶解在 500 ml 的 THF 中, 然后在 0℃和氮气氛下与 1.71 g (71 mmol) 氢化钠混合, 并在室温下搅拌 1 小时。接着, 滴加 20.2 g (20 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(甲苯磺酰基氧基)甲基苯在 150 ml THF 中的溶液, 然后在回流下搅拌 20 小时。冷却后, 过滤出不溶性的成分并蒸发至干。将残留物放入 500 ml 的乙酸乙酯中并分别用 500 ml 的水萃取两次。有机相在硫酸钠上干燥, 蒸发溶剂至干, 然后残留物在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇 20: 1)。合并包含产物的部分, 然后蒸发浓缩。

产量: 15.1 g (理论值的 31%)无色固体

元素分析:

计算值: C, 50.62; H, 7.37; N, 10.42; I, 15.73

实测值: C, 50.79; H, 7.41; N, 10.44; I, 15.64

c) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2,5-二氮杂-3,6-二氧代-7-甲基庚烷-1,7-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})苯

18.2 g (7.5 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2,5-二氮杂-3,6-二氧代-7-甲基庚烷-1,7-二基-{10-[1,4,7-三-(叔丁基氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})苯溶解在 75 ml 二氯甲烷中, 然后在 0°C 下与 75 ml 三氟乙酸混合并搅拌 3 小时。将反应液倾倒在 500 ml 乙醚中, 过滤除去沉淀的固体, 分别用 100 ml 的乙醚重新洗涤三次, 然后真空干燥。

产量: 14.1 g (理论值的 98%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 41.39; H, 5.53; N, 13.16; I, 19.88

实测值: C, 41.51; H, 5.57; N, 13.11; I, 19.67

d) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2,5-二氮杂-3,6-二氧代-7-甲基庚烷-1,7-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})Gd 络合物)苯

将 13.2 g (6.9 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2,5-二氮杂-3,6-二氧代-7-甲基庚烷-1,7-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂-环十二烷基]})苯溶解在 100 ml 水中, 然后通过添加 3 ml 的乙酸进行酸化。添加 3.7 g (10.4 mmol) 氧化钆, 并回流 6 小时。配合完成之后, 用氨水设定 pH 为 7.4, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇/氨水: 10/10/1)。合并包含产物的部分, 然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 与 2 g 活性炭混合, 加热 2 小时至 60°C, 过滤并冷冻干燥。

产量: 10.2 g (理论值的 58%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 6.2%

元素分析 (相对于无水物质):

计算值: C, 33.34; H, 4.07; N, 10.60; I, 16.01; Gd, 19.84

实测值: C, 33.52; H, 4.12; N, 10.63; I, 15.89; Gd, 19.72

实施例 12

a) 10-(4-脲基-2-氧代-3-氮杂丁基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸叔丁基酯

在-20℃下将 17.8 g (130.5 mmol) 的氯甲酸异丁基酯滴加至 74.8 g (118.7 mmol) 的 10-(4-羧基-2-氧代-3-氮杂丁基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸叔丁基酯(DE 19549286 A1, Schering AG, (实施例 1i)) 和 16.9 g (130.5 mmol) 的二异丙基乙基胺在 500 ml THF 中的溶液内。接着, 在-20℃下搅拌 1 小时并小心地与 20 ml 的 25% 氨水溶液混合。在 0℃下再搅拌 2 小时, 并真空蒸馏除去溶剂, 然后残留物在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/- 甲醇 20: 1)。合并包含产物的部分, 然后蒸发浓缩。

产量: 55.9 g (理论值的 75%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 57.30; H, 8.98; N, 13.36

实测值: C, 57.45; H, 8.99; N, 13.31

b) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2,5-二氮杂-3,6-二氧代庚烷-1,7-二基-{10-[1,4,7-三-(叔丁基氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})苯

将 44.4 g (70.6 mmol) 的 10-(4-脲基-2-氧代-3-氮杂丁基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸叔丁基酯溶解在 500 ml 的 THF 中, 然后在 0℃和氩气氛下与 1.71 g (71 mmol) 氢化钠混合并在室温下搅拌 1 小时。接着, 滴加 20.2 g (20 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(甲苯-磺酰基氧基)甲基苯在 150 ml THF 中的溶液, 并在回流下搅拌 20 小时。冷却后, 过滤除去不溶的成分, 并蒸发至干。将残留物放入 500 ml 的乙酸乙酯中并分别用 500 ml 的水萃取两次。有机相在硫酸钠上干燥, 蒸发溶剂至干, 然后残留物在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇 20:1)。合并包含产物的部分, 然后蒸发浓缩。

产量: 16.2 g (理论值的 34%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 50.00; H, 7.25; N, 10.60; I, 16.01

实测值: C, 50.17; H, 7.28; N, 10.55; I, 15.89

c) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2,5-二氮杂-3,6-二氧代庚烷-1,7-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})苯

将 17.9 g (7.5 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2,5-二氮杂-3,6-二氧代庚烷-1,7-二基-{10-[1,4,7-三-(叔丁基氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})苯溶解在 75 ml 二氯甲烷中, 在 0°C 下与 75 ml 三氟乙酸混合并在 0°C 下搅拌 3 小时。将反应液倾倒在 500 ml 乙醚中, 过滤除去沉淀的固体, 分别用 100 ml 的乙醚重新洗涤三次, 然后真空干燥。

产量: 13.5 g (理论值的 96%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 40.39; H, 5.33; N, 13.46; I, 20.32

实测值: C, 40.21; H, 5.27; N, 13.57; I, 20.22

d) 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2,5-二氮杂-3,6-二氧代庚烷-1,7-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})苯 Gd 络合物

将 12.9 g (6.9 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三-(2,5-二氮杂-3,6-二氧代庚烷-1,7-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})苯溶解在 100 ml 水中, 然后通过添加 3 ml 的乙酸进行酸化。添加 3.7 g (10.4 mmol) 氧化钆, 并回流 6 小时。配合完成之后, 用氨水设定 pH 为 7.4, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇/氨水: 10/10/1)。合并包含产物的部分, 然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 与 2 g 活性炭混合, 加热 2 小时至 60°C, 过滤并冷冻干燥。

产量: 10.6 g (理论值的 61%)无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 6.5%

元素分析 (相对于无水物质):

计算值: C, 32.39; H, 3.88; N, 10.79; I, 16.30; Gd, 20.19

实测值: C, 32.51; H, 3.91; N, 10.75; I, 16.16; Gd, 20.01

实施例 13

a) 2,4,6-三碘-1,3,5-三-(2-叔丁氧基羰基氨基乙氧基甲基)苯

将 142 g (450 mmol) 甲苯磺酸-2-叔丁氧基羰基氨基-乙基酯 (Cane 等人, *Tetrahedron Letters*, 38, 1997, 3361) 溶解在 250 ml 甲苯中, 并在室温下将该溶液滴加至由 50.0 g (91.4 mmol) 的 1,3,5-三碘-2,4,6-三羟基甲基苯和 3 g (8.7 mmol) 四丁基硫酸氢铵在 200 ml 的 32% NaOH 溶液和 300 ml 甲苯中组成的溶液内, 然后搅拌 12 小时。其与水混合并分别用 300 ml 的甲苯萃取两次。合并的有机相在硫酸钠上干燥, 溶剂蒸发至干, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 己烷/乙酸乙酯 10: 1)。合并包含产物的部分, 然后蒸发浓缩。

产量: 28.6 g (理论值的 32%)无色固体

元素分析:

计算值: C, 36.94; H, 4.96; N, 4.31; I, 37.75

实测值: C, 36.98; H, 4.90; N, 4.27; I, 37.64

b) 2,4,6-三碘-1,3,5-三-(氨基乙氧基甲基)苯

将 24.4 g (25 mmol) 的 2,4,6-三碘-1,3,5-三-(2-叔丁氧基羰基-氨基乙氧基甲基)苯溶解在 100 ml 二氯甲烷中, 在 0°C 下与 100 ml 三氟乙酸混合并在 0°C 搅拌 3 小时。将反应液倾倒在 500 ml 乙醚中, 抽滤出在此情况下累积的固体, 并用乙醚重新洗涤数次。将残留物溶解在 100 ml 水和 100 ml 二氯甲烷中, 同时剧烈搅拌, 然后添加 32% 的 NaOH 溶液, 直至 pH 达到 10。分离有机相, 分别用 50 ml 的二氯甲烷萃取含水相三次, 合并

的有机相在硫酸镁上干燥并蒸发至干。

产量: 14.7 g (理论值的 87%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 26.69; H, 3.58; N, 6.22; I, 56.39

实测值: C, 26.78; H, 3.55; N, 6.16; I, 56.27

c) 2,4,6-三碘-1,3,5-三-[10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]氨基乙氧基甲基]苯

将 44.6 g (70.6 mmol) 的 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷、21 ml (164 mmol) 三乙胺、14.6 g (70.5 mmol) 的二环己基碳二亚胺和 8.1 g (70.5 mmol) 的 N-羟基琥珀酰亚胺添加至 15.9 g (23.5 mmol) 的 2,4,6-三碘-1,3,5-三-(氨基乙氧基甲基)苯在 400 ml DMF 中的溶液内并在室温下搅拌 20 小时。过滤出不溶性的成分并蒸发至干。将残留物放入 500 ml 的乙酸乙酯中并分别用 500 ml 的水萃取两次。有机相在硫酸钠上干燥, 蒸发溶剂至干, 然后残留物在硅胶上进行色谱纯制(流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇 20:1)。合并包含产物的部分, 然后蒸发浓缩。

产量: 29 g (理论值的 49%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 55.78; H, 5.52; N, 9.34; I, 15.11

实测值: C, 55.91; H, 5.62; N, 9.26; I, 14.89

d) 2,4,6-三碘-1,3,5-三-[10-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷基)氨基乙氧基甲基]苯

在 0-5°C 下使 20 g (7.9 mmol) 的 2,4,6-三碘-1,3,5-三-[10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]氨基乙氧基甲基]苯小心地与 140 ml 的 HBr/AcOH (33%) 混合并在室温下搅拌 3 小时。接着, 将反应混合物倾倒在 800 ml 乙醚中, 抽滤出在此情况下累积的固体, 并用乙醚重新洗涤数次。将残留物溶解在 100 ml 水和 100 ml 二氯甲烷中, 同时剧

烈搅拌，然后添加 32% 的 NaOH 溶液，直至 pH 达到 10。分离有机相，分别用 50 ml 的二氯甲烷萃取含水相三次，合并的有机相在硫酸镁上干燥并蒸发至干。

产量：10.1 g (理论值的 97%) 无色固体

元素分析：

计算值：C, 41.20; H, 6.45; N, 16.01; I, 29.02

实测值：C, 41.09; H, 6.42; N, 15.98; I, 28.87

e) 2,4,6-三碘-1,3,5-三-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]氨基乙氧基甲基}苯

将 17.7 g (13.5 mmol) 的 2,4,6-三碘-1,3,5-三-[10-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷基)氨基乙氧基甲基]苯溶解在 75 ml 水中，添加 19.5 g (206.5 mmol) 乙酰氯，并在 60°C 下用 32% 的 NaOH 溶液将 pH 设定为 9.5。加热 10 小时至 70°C，由此连续地将反应混合物的 pH 重新调节至 9.5。冷却至室温后，用浓盐酸将 pH 设定为 1，然后真空蒸发浓缩该溶液。残留物用 250 ml 甲醇进行吸附沉淀，过滤除去不溶的成分，然后蒸发浓缩滤液。将残留物溶解在 100 ml 水然后添加至离子交换柱 (600 ml, IR 120, H⁺形式) 上。接着，用 2 升水洗涤，然后蒸发浓缩酸性洗脱液。将残留物溶解在 70 ml 甲醇中并滴加至 900 ml 乙醚中，抽滤出在此情况下累积的固体，用乙醚重新洗涤数次并真空干燥。

产量：14.4 g (理论值的 58%) 无色固体

元素分析：

计算值：C, 41.25; H, 5.60; N, 11.45; I, 20.76

实测值：C, 41.20; H, 5.48; N, 11.51; I, 20.59

f) 2,4,6-三碘-1,3,5-三-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Gd 络合物]氨基乙氧基甲基}苯

将 12.7 g (6.9 mmol) 的 2,4,6-三碘-1,3,5-三-{10-[1,4,7-三-(羧甲

基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]氨基乙氧基甲基}苯溶解在 100 ml 水, 然后通过添加 3 ml 的乙酸进行酸化。添加 3.7 g (10.4 mmol) 氧化钆, 并回流 6 小时。配合完成之后, 用氨水设定 pH 为 7.4, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇/氨水: 10/10/1)。合并包含产物的部分, 然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 与 2 g 活性炭混合, 加热 2 小时至 60°C, 过滤并冷冻干燥。

产量: 7.4 g (理论值的 44%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 5.9%

元素分析 (相对于无水物质):

计算值: C, 32.94; H, 4.08; N, 9.15; I, 16.57; Gd, 20.54

实测值: C, 33.21; H, 4.12; N, 9.17; I, 16.35 Gd, 20.31

实施例 14

a) 2,4,6-三碘-5-[2-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)-乙酰基氨基]-间苯二酸二酰氯

在 0°C 下将 14.5 ml (200 mmol) 亚硫酸酐在 1 小时内滴加至 34.2 g (200 mmol) 的甘氨酸三氟乙酸盐在 200 ml 二甲基乙酰胺中的溶液内。接着, 在 0°C 下添加 23.8 g (40 mmol) 的 5-氨基-2,4,6-三碘间苯二酸二酰氯 (DE 2943777, Schering AG, (优先权: 1979 年 10 月 26 日)) 并在室温下搅拌 4 天。将反应混合物倾倒在 5 升冰水中, 然后过滤出累积的固体。为进一步纯制, 将过滤残留物溶解在 1000 ml 的乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠溶液振摇 2 次, 有机相在硫酸钠上干燥, 然后真空蒸发浓缩溶剂。

产量: 29.3 g (理论值的 97%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 19.25; H, 0.54; N, 3.74

实测值: C, 19.39; H, 0.57; N, 3.72

b) 5-(2-氨基乙酰基氨基)-N,N-二-(2-氨基乙基)-2,4,6-三碘间苯二酸酰胺

在室温下于 1 小时内将 10 g (13.3 mmol) 的 2,4,6-三碘-5-[2-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)-乙酰基氨基]-间苯二酸二酰氯在 100 ml 四氢呋喃中的溶液滴加至 26.7 ml (399 mmol) 乙二胺中并再搅拌 14 小时。过滤除去沉淀的固体，用乙醇重新洗涤，放入 100 ml 水中，并用 1 M 氢氧化锂溶液将 pH 设定为 8.0。真空蒸发浓缩后，由乙醇中重结晶。

产量：6.4 g (理论值的 68%) 无色固体

元素分析：

计算值：C, 24.02; H, 2.74; N, 12.01; I, 54.38

实测值：C, 24.276; H, 2.79; N, 11.98 I, 54.25

c) 2,4,6-三碘-5-(3,6-二氮杂-1,4,7-三氧代-8-甲基辛烷-1,8-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Gd 络合物]})氨基间苯二酸-N,N-二-(3,6-二氮杂-4,7-二氧代-8-甲基辛烷-1,8-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Gd 络合物]})酰胺

将 9.6 g (15.2 mmol) 10-[4-羧基-2-氧代-3-氮杂-1-甲基丁基]1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸的 Gd 络合物(WO 98/24775, Schering AG, (实施例 1)) 悬浮在中 100 ml 的 DMSO 中，然后与 1.96 g (17 mmol) 的 N-羟基琥珀酰亚胺和 3.3 g (16 mmol) 的二环己基碳二亚胺混合，并预活化 1 小时。接着，其与 2.4 g (3.4 mmol) 的 5-(2-氨基乙酰基氨基)-N,N-二-(2-氨基乙基)-2,4,6-三碘间苯二酸酰胺混合，并在室温和氮气氛下搅拌 3 天。过滤除去不溶性的成分，并将溶液倾倒在 1000 ml 丙酮中。过滤除去在此情况下产生的固体，并分批用 300 ml 丙酮和 100 ml 乙醚洗涤。将残留物放入 200 ml 水中并用 30 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 吸附沉淀 2 小时，然后过滤。接着用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时，过滤，与 2 g 活性炭混合，加热 2 小时至 60°C，过滤，并将溶液蒸发浓缩至 100 ml。为除去残留的二甲基亚砷，将溶液倾倒在 1000 ml 丙酮中，然后过滤除去累积的沉淀物。将残留物溶解在 250 ml 水中，用少量的离子交换剂(H 形式和 OH 形式)将电导率的值设定为 0.005 mS，

过滤并真空蒸发浓缩。

产量: 5.7 g (理论值的 62%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 5.7%

元素分析 (相对于无水物质):

计算值: C, 33.64; H, 4.09; N, 11.60; I, 15.02; Gd, 18.61

实测值: C, 33.77; H, 4.13; N, 11.54; I, 15.00; Gd, 18.53

实施例 15

a) 2,4,6-三碘-5-(3,6-二氮杂-1,4,7 三氧代辛烷-1,8-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Gd 络合物]})氨基间苯二酸-N,N-二-(3,6-二氮杂-4,7-二氧代辛烷-1,8-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Gd 络合物]})酰胺

将 9.4 g (15.2 mmol) 10-[4-羧基-2-氧代-3-氮杂丁基]-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸的 Gd 络合物(WO 98/24775, Schering AG, (实施例 11)) 悬浮在中 100 ml 的 DMSO 中, 然后与 1.96 g (17 mmol) 的 N-羟基琥珀酰亚胺和 3.3 g (16 mmol) 的二环己基碳二亚胺混合, 并预活化 1 小时。接着, 其与 2.4 g (3.4 mmol) 的 5-(2-氨基乙酰基氨基)-N,N-二-(2-氨基乙基)-2,4,6-三碘间苯二酸 酰胺混合, 并在室温和氮气氛下搅拌 3 天。过滤除去不溶的成分, 并将溶液倾倒在 1000 ml 丙酮中。过滤除去在此情况下产生的固体并分批地与 300 ml 丙酮混合, 然后用 100 ml 乙醚洗涤。将残留物放入 200 ml 水中并用 30 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 吸附沉淀 2 小时, 然后过滤除去。接着用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 与 2 g 活性炭混合, 加热 2 小时至 60°C, 过滤, 并将溶液蒸发浓缩至 100 ml。为除去残留的二甲基亚砷, 将溶液倾倒在 1000 ml 丙酮中, 然后过滤除去累积的沉淀物。将残留物溶解在 250 ml 水中, 用少量的离子交换剂(H 形式和 OH 形式)将电导率的值设定为 0.005 mS (pH=7.0), 过滤并真空蒸发浓缩

产量: 6.1 g (理论值的 67%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 6.4%

元素分析 (相对于无水物质):

计算值: C, 32.76; H, 3.92; N, 11.80; I, 15.27; Gd, 18.92

实测值: C, 32.91; H, 3.98; H, 11.81; I, 15.11; Gd, 18.67

实施例 16

a) 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(苄基氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})酰胺

将 44.6 g (70.6 mmol) 的 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷、21 ml (164 mmol) 三乙胺、14.6 g (70.5 mmol) 的二环己基碳二亚胺和 8.1 g (70.5 mmol) 的 N-羟基琥珀酰亚胺添加至 16.5 g (23.5 mmol) 的 5-(2-氨基乙酰基氨基)-N,N-二-(2-氨基乙基)-2,4,6-三碘间苯二酸酰胺在 446 ml DMF 中的悬浮液内并在室温下搅拌 20 小时。过滤除去不溶的成分，并蒸发至干。将残留物放入 500 ml 的乙酸乙酯中并分别用 500 ml 的水萃取两次。有机相在硫酸钠上干燥，蒸发溶剂至干，然后残留物在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/- 甲醇 20:1)。合并包含产物的部分，然后蒸发浓缩。

产量: 30.5 g (理论值的 51%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 54.76; H, 5.27; N, 9.91; I, 14.96

实测值: C, 54.99; H, 5.35; N, 9.87; I, 14.65

b) 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7,10-四氮杂-环十二烷基]})氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})酰胺

在 0-5°C 下小心地将 20 g (7.9 mmol) 的 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二

氧代戊烷-1,5-二基- $\{10-[1,4,7\text{-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基}]\}$ 氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基- $\{10-[1,4,7\text{-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基}]\}$)酰胺与 140 ml 的 HBr/AcOH (33%)混合并在室温下搅拌 3 小时。接着,将反应混合物倾倒在 800 ml 乙醚中,抽滤出在此情况下累积的固体,并重新用乙醚洗涤数次。将残留物溶解在 100 ml 水和 100 ml 二氯甲烷中,同时剧烈搅拌,并添加 32% 的 NaOH 溶液,直至 pH 达到 10。分离有机相,分别用 50 ml 的二氯甲烷萃取含水相三次,合并的有机相在硫酸镁上干燥,然后蒸发至干。

产量: 10.1 g (理论值的 96%)无色固体

元素分析:

计算值: C, 39.53; H, 5.96; N, 18.86; I, 28.48

实测值: C, 39.44; H, 5.99; N, 18.91; I, 28.51

c) 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代戊烷-1,5-二基- $\{10-[1,4,7\text{-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基}]\}$ 氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基- $\{10-[1,4,7\text{-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基}]\}$)酰胺

将 18.0 g (13.5 mmol) 的 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代戊烷-1,5-二基- $\{10-[1,4,7,10\text{-四氮杂环十二烷基}]\}$ 氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基- $\{10-[1,4,7,10\text{-四氮杂环十二烷基}]\}$)酰胺溶解在 75 ml 水中,添加 19.5 g (206.5 mmol) 乙酰氯,并在 60°C 下用 32% 的 NaOH 溶液将 pH 设定为 9.5。加热 10 小时至 70°C,由此连续地将反应混合物的 pH 值重新调节为 9.5。冷却至室温后,用浓盐酸将 pH 设定为 1,然后真空蒸发浓缩该溶液。残留物用 250 ml 甲醇进行吸附沉淀,过滤除去不溶的成分,然后蒸发浓缩滤液。将残留物溶解在 100 ml 水中,然后添加至离子交换柱 (600 ml, IR 120, H⁺形式)中。接着,用 2 升水洗涤,然后蒸发浓缩酸性洗脱液。将残留物溶解在 70 ml 甲醇中并滴加至 900 ml 乙醚中,抽滤出在此情况下累积的固体,用乙醚重新洗涤数次并真空干燥。

产量: 15.3 g (理论值的 61%)无色固体

元素分析:

计算值: C, 40.05; H, 5.26; N, 13.56; I, 20.65

实测值: C, 40.22; H, 5.29; N, 13.49; I, 20.56

d) 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Gd 络合物]})氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Gd 络合物]})酰胺

将 12.8 g (6.9 mmol) 的 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})氨基-间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})酰胺溶解在 100 ml 水中, 然后通过添加 3 ml 的乙酸进行酸化。添加 3.7 g (10.4 mmol) 氧化钆, 并回流 6 小时。配合完成之后, 用氨水设定 pH 为 7.4, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇/氨水: 10/10/1)。合并包含产物的部分, 然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 与 2 g 活性炭混合, 加热 2 小时至 60°C, 过滤并冷冻干燥。

产量: 8.3 g (理论值的 48%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 6.9%

元素分析 (相对于无水物质):

计算值: C, 32.07; H, 3.82; N, 10.86; I, 16.40; Gd, 20.32

实测值: C, 32.21; H, 3.85; N, 10.89; I, 16.25 Gd, 20.19

实施例 17

a) 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代-5-甲基戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-5-甲基-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂

环十二烷基}})酰胺

将 45.7 g (70.6 mmol) 的 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(1-羧基乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷、21 ml (164 mmol) 三乙胺、14.6 g (70.5 mmol) 的二环己基碳二亚胺和 8.1 g (70.5 mmol) 的 N-羟基琥珀酰亚胺添加至 16.5 g (23.5 mmol) 的 5-(2-氨基乙酰基氨基)-N,N-二-(2-氨基乙基)-2,4,6-三碘间苯二酸酰胺在 446 ml DMF 中的悬浮液内并在室温下搅拌 20 小时。过滤除去不溶的成分，并蒸发至干。将残留物放入 500 ml 的乙酸乙酯中并分别用 500 ml 的水萃取两次。有机相在硫酸钠上干燥，蒸发溶剂至干，然后残留物在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂：二氯甲烷/甲醇 20:1)。合并包含产物的部分，然后蒸发浓缩。

产量：28.6 g (理论值的 47%) 无色固体

元素分析：

计算值：C, 55.27; H, 5.42; N, 9.75; I, 14.72

实测值：C, 55.34; H, 5.44; N, 9.79; I, 14.65

b) 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代-5-甲基戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-5-甲基-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})酰胺

在 0-5°C 下小心地使 20 g (7.7 mmol) 的 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代-5-甲基戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-5-甲基-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基})酰与 140 ml 的 HBr/AcOH (33%) 混合并在室温下搅拌 3 小时。接着，将反应混合物倾倒在 800 ml 乙醚中，抽滤出在此情况下累积的固体，并用乙醚重新洗涤数次。将残留物溶解在 100 ml 水和 100 ml 二氯甲烷中，同时剧烈搅拌，并 32% 的 NaOH 溶液，直至 pH 达到 10。分离有机相，分别用 50 ml 的二氯甲烷萃取含水相三次，合并的有机相在硫酸镁上干燥并蒸发至干。

产量：10.2 g (理论值的 96%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 40.94; H, 6.21; N, 18.28; I, 27.61

实测值: C, 41.13; H, 6.17; N, 18.32; I, 27.47

c) 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代-5-甲基戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-5-甲基-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})酰胺

将 18.6 g (13.5 mmol) 的 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代-5-甲基戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-5-甲基-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7,10-四氮杂-环十二烷基]})酰胺溶解在 75 ml 水中, 添加 19.5 g (206.5 mmol) 乙酰氯, 并在 60°C 下用 32% 的 NaOH 溶液将 pH 设定为 9.5。加热 10 小时至 70°C, 由此连续地将反应混合物的 pH 值重新调节为 9.5。冷却至室温后, 用浓盐酸调节 pH 为 1, 然后真空蒸发浓缩该溶液。残留物用 250 ml 甲醇进行吸附沉淀, 过滤除去不溶的成分, 然后蒸发浓缩滤液。将残留物溶解在 100 ml 水中, 然后添加至离子交换柱 (600 ml, IR 120, H⁺形式)上。接着, 用洗涤 2 升水, 然后蒸发浓缩酸性洗脱液。将残留物溶解在 70 ml 甲醇中并滴加至 900 ml 乙醚内, 抽滤出在此情况下累积的固体, 用乙醚重新洗涤数次, 然后真空干燥。

产量: 14.1 g (55%)无色固体

元素分析:

计算值: C, 41.06; H, 5.46; N, 13.26; I, 20.02

实测值: C, 41.34; H, 5.52; N, 13.31; I, 19.69

d) 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代-5-甲基戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Gd 络合物]})氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-5-甲基-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲

基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Gd 络合物}})酰胺

将 13.1 g (6.9 mmol) 的 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代-5-甲基戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-5-甲基-4-氧代戊烷-1,5-二基-{1-0-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})酰胺溶解在 100 ml 水中, 然后通过添加 3 ml 的乙酸进行酸化。添加 3.7 g (10.4 mmol) 氧化钆, 并回流 6 小时。配合完成之后, 用氨水将 pH 设定为 7.4, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇/氨水: 10/10/1)。合并包含产物的部分, 然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 与 2 g 活性炭混合, 加热 2 小时至 60°C, 过滤并冷冻干燥。

产量: 7.6 g (理论值的 44%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 5.3%

元素分析 (相对于无水物质):

计算值: C, 33.02; H, 4.01; N, 10.66; I, 16.10; Gd, 19.96

实测值: C, 33.34; H, 4.08; H, 10.62; I, 16.01; Gd, 19.82

实施例 18

a) 2,4,6-三碘-5-{甲基[2-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)-乙酰基]氨基}-间苯二酸二酰氯

在 0°C 下将 14.5 ml (200 mmol) 亚硫酸氯在 1 小时内滴加至 34.2 g (200 mmol) 的甘氨酸三氟乙酸盐在 200 ml 二甲基乙酰胺中的溶液内。接着, 在 0°C 下添加 24.4 g (40 mmol) 的 5-氨基-2,4,6-三碘间苯二酸二酰氯 (EP 0033426, Sovak, 1/80 US) 并在室温下搅拌 4 天。将反应混合物倾倒在 5 升的冰水中, 然后过滤出累积的固体。为进一步纯制, 将过滤残留物溶解在 1000 ml 的乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠溶液振摇 2 次, 有机相在硫酸钠上干燥, 然后真空蒸发浓缩溶剂。

产量: 28.7 g (理论值的 94%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 20.47; H, 0.79; N, 3.67

实测值: C, 20.52; H, 0.77; N, 3.71

b) 5-[(2-氨基乙酰基)-甲基氨基]-N,N-二-(2-氨基乙基)-2,4,6-三碘间苯二酸酰胺

在室温下将 10 g (13.1 mmol) 的 2,4,6-三碘-5-{甲基-[2-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)-乙酰基]-氨基}-间苯二酸二酰氯在 100 ml 四氢呋喃中的溶液在 1 小时内滴加至 26.7 ml (399 mmol) 乙二胺中并再搅拌 14 小时。过滤出沉淀的固体, 用乙醇重新洗涤, 放入 100 ml 水中, 用 1 M 氢氧化锂溶液将 pH 设定为 8.0。真空蒸发浓缩后, 由乙醇中重结晶。

产量: 7.3 g (理论值的 78%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 25.23; H, 2.96; N, 11.77; I, 53.31

实测值: C, 25.44; H, 2.98; N, 11.81; I, 53.09

c) 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-甲基氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(苄基氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-酰胺

将 44.6 g (70.6 mmol) 的 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷、21 ml (164 mmol) 三乙胺、14.6 g (70.5 mmol) 的二环己基碳二亚胺以及 8.1 g (70.5 mmol) 的 N-羟基琥珀酰亚胺添加至 16.8 g (23.5 mmol) 的 5-[(2-氨基乙酰基)-甲基氨基]-N,N-二-(2-氨基乙基)-2,4,6-三碘间苯二酸酰胺在 446 ml DMF 中的悬浮液内并在室温下搅拌 20 小时。过滤除去不溶的成分, 并蒸发至干。将残留物放入 500 ml 的乙酸乙酯中, 然后分别用 500 ml 的水萃取 2 次。有机相在硫酸钠上干燥, 蒸发溶剂至干, 然后残留物在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲

醇 20:1)。合并包含产物的部分，然后蒸发浓缩。

产量：34.9 g (理论值的 58%)无色固体

元素分析：

计算值：C, 54.93; H, 5.32; N, 9.86; I, 14.88

实测值：C, 55.12; H, 5.39; N, 9.81; I, 14.72

d) 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-甲基氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-酰胺

在 0-5°C 下小心地使 20 g (7.8 mmol) 的 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-甲基氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-酰胺与 140 ml 的 HBr/AcOH (33%) 混合并在室温下搅拌 3 小时。接着，将反应混合物倾倒在 800 ml 乙醚中，抽滤出在此情况下累积的固体，并用乙醚重新洗涤数次。将残留物溶解在 100 ml 水和 100 ml 二氯甲烷中，同时剧烈搅拌，并添加 32% 的 NaOH 溶液，直至 pH 达到 10。分离有机相，分别用 50 ml 的二氯甲烷萃取含水相三次，合并的有机相在硫酸镁上干燥，并蒸发至干。

产量：10.0 g (理论值的 95%)无色固体

元素分析：

计算值：C, 40.01; H, 6.04; N, 18.66; I, 28.18

实测值：C, 40.19; H, 6.07; N, 18.62; I, 28.03

e) 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-甲基氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-酰胺

将 18.2 g (13.5 mmol) 的 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-甲基氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-酰胺溶解在 75 ml 水中, 添加 19.5 g (206.5 mmol) 乙酰氯, 并在 60°C 下用 32% 的 NaOH 溶液将 pH 设定为 9.5。加热 10 小时至 70°C, 由此连续地将反应混合物的 pH 值重新调节为 9.5。冷却至室温后, 用浓盐酸调节 pH 为 1, 然后真空蒸发浓缩该溶液。残留物用 250 ml 甲醇进行吸附沉淀, 过滤除去不溶的成分, 然后蒸发浓缩滤液。将残留物溶解在 100 ml 水中, 然后添加至离子交换柱 (600 ml, IR 120, H⁺形式)上。接着, 用 2 升水洗涤, 然后蒸发浓缩酸性洗脱液。将残留物溶解在 70 ml 甲醇中并滴加至 900 ml 乙醚中, 抽滤出在此情况下累积的固体, 用乙醚重新洗涤数次并真空干燥。

产量: 15.0 g (理论值的 59%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 40.39; H, 5.33; N, 13.46; I, 20.32

实测值: C, 40.53; H, 5.37; N, 13.41; I, 20.17

f) 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Gd 络合物]})-甲基氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Gd 络合物]})-酰胺

将 12.9 g (6.9 mmol) 的 2,4,6-三碘-5-(3-氮杂-1,4-二氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-甲基氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-酰胺溶解在 100 ml 水中, 然后通过添加 3 ml 的乙酸进行酸化。添加 3.7 g (10.4 mmol) 氧化钆, 并回流 6 小时。配合完成之后, 用氨水将 pH 设定为 7.4, 然后在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂: 二氯甲烷/甲醇/氨水: 10/10/1)。合并包含产物的部分, 并用 10

g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 接着用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2 小时, 过滤, 与 2 g 活性炭混合, 加热 2 小时至 60°C, 过滤并冷冻干燥。

产量: 8.7 g (理论值的 51%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 5.8%

元素分析 (相对于无水物质):

计算值: C, 32.39; H, 3.88; N, 10.79; I, 16.30; Gd, 20.19

实测值: C, 32.48; H, 3.91; N, 10.76; I, 16.21; Gd, 20.08

实施例 19

a) 5-[3-(2-氨基乙基)-脲基]-N,N-二-(2-氨基乙基)-2,4,6-三碘间苯二酸酰胺

将 100 ml 的 2 M 光气甲苯溶液小心地添加至 29.8 g (50 mmol) 的 5-氨基-2,4,6-三碘间苯二酸二酰氯 (DE 2943777, Schering AG, (优先权: 1979 年 10 月 26 日)) 在 250 ml 二噁烷中的溶液内, 然后加热 24 小时至 60°C。接着, 在 80°C 下真空蒸发浓缩该溶液, 由此将气体由 20% NaOH 水溶液中通过。将残留物溶解在 200 ml 四氢呋喃中, 然后在室温下在 1 小时内滴加至 66.9 ml (1.0 mol) 乙二胺中并再搅拌 24 小时。过滤除去沉淀的固体, 用乙醇重新洗涤, 放入 200 ml 水, 然后用 1 M 氢氧化锂溶液将 pH 设定为 8.0。真空蒸发浓缩后, 由乙醇中重结晶。

产量: 19.4 g (理论值的 53%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 24.71; H, 3.04; N, 13.45; I, 52.22

实测值: C, 24.91; H, 3.09; N, 13.36; I, 51.97

b) 2,4,6-三碘-5-(2,5-二氮杂-1,6-二氧代庚烷-1,7-二基-{10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-酰胺

将 44.6 g (70.6 mmol) 的 1,4,7-三-(苄氧基羰基)-10-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷、21 ml (164 mmol) 三乙胺、14.6 g (70.5 mmol) 的二环己基碳二亚胺以及 8.1 g (70.5 mmol) 的 N-羟基琥珀酰亚胺添加至 17.1 g (23.5 mmol) 的 5-[3-(2-氨基乙基)-脲基]-N,N-二-(2-氨基乙基)-2,4,6-三碘间苯二酸酰胺在 446 ml DMF 中的悬浮液内并在室温下搅拌 20 小时。过滤除去不溶的成分，并蒸发至干。将残留物放入 500 ml 的乙酸乙酯中并用 500 ml 的水萃取两次。有机相在硫酸钠上干燥，蒸发溶剂至干，然后残留物在硅胶上进行色谱纯制 (流动溶剂：二氯甲烷/- 甲醇 20: 1)。合并包含产物的部分，然后蒸发浓缩。

产量：32.7 g (理论值的 54%) 无色固体

元素分析：

计算值：C, 54.61; H, 5.33; N, 10.24; I, 14.80

实测值：C, 54.81; H, 5.35; N, 10.13; I, 14.72

c) 2,4,6-三碘-5-(2,5-二氮杂-1,6-二氧代庚烷-1,7-二基-{10-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-酰胺

在 0-5°C 下小心地将 25.7 g (10 mmol) 的 2,4,6-三碘-5-(2,5-二氮杂-1,6-二氧代庚烷-1,7-二基-{10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(苄氧基羰基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-酰胺与 140 ml 的 HBr/AcOH (33%) 混合并在室温下搅拌 3 小时。接着，将反应混合物倾倒在 800 ml 乙醚中，抽滤出在此情况下累积的固体，并用乙醚重新洗涤数次。将残留物溶解在 100 ml 水和 100 ml 二氯甲烷中，同时剧烈搅拌，然后添加 32% 的 NaOH 溶液，直至 pH 达到 10。分离有机相，分别用 50 ml 的二氯甲烷萃取含水相三次，合并的有机相在硫酸镁上干燥并蒸发至干。

产量：12.8 g (理论值的 94%) 无色固体

元素分析:

计算值: C, 39.57; H, 6.05; N, 19.48; I, 27.87

实测值: C, 39.71; H, 5.99; N, 19.56; I, 27.61

d) 2,4,6-三碘-5-(2,5-二氮杂-1,6-二氧代庚烷-1,7-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-酰胺

将 18.4 g (13.5 mmol) 的 2,4,6-三碘-5-(2,5-二氮杂-1,6-二氧代庚烷-1,7-二基-{10-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-酰胺溶解在 75 ml 水中, 添加 19.5 g (206.5 mmol) 乙酰氯, 并在 60°C 下用 32% 的 NaOH 溶液将 pH 设定为 9.5。加热 10 小时至 70°C, 由此连续地将反应混合物的 pH 值重新调节为 9.5。冷却至室温后, 用浓盐酸调节 pH 为 1, 然后真空蒸发浓缩该溶液。残留物用进行吸附沉淀 250 ml 甲醇, 过滤除去不溶的成分, 并蒸发浓缩滤液。将残留物溶解在 100 ml 水中, 然后添加至离子交换柱 (600 ml, IR 120, H⁺形式)上。接着, 用 2 升水洗涤, 然后蒸发浓缩酸性洗脱液。将残留物溶解在 70 ml 甲醇中并滴加至 900 ml 乙醚内, 抽滤出在此情况下累积的固体, 用乙醚重新洗涤数次, 然后真空干燥。

产量: 14.3 g (理论值的 56%)无色固体

元素分析:

计算值: C, 40.07; H, 5.34; N, 14.09; I, 20.16

实测值: C, 40.24; H, 5.31; N, 13.99; I, 19.98

e) 2,4,6-三碘-5-(2,5-二氮杂-1,6-二氧代庚烷-1,7-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Gd 络合物]})-氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧酸甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基, Gd 络合物]})-酰胺

将 13.0 g (6.9 mmol) 的 2,4,6-三碘-5-(2,5-二氮杂-1,6-二氧代庚烷-1,7-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-氨基间苯二酸-N,N-二-(3-氮杂-4-氧代戊烷-1,5-二基-{10-[1,4,7-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]})-酰胺溶解在 100 ml 水中，然后通过添加 3 ml 的乙酸进行酸化。添加 3.7 g (10.4 mmol) 氧化钆，并回流 6 小时。配合完成之后，用氨水设定 pH 为 7.4，然后在硅胶上进行色谱纯制（流动溶剂：二氯甲烷/甲醇/氨水：10/10/1）。合并包含产物的部分，然后用 10 g 离子交换剂 (IR 267 H 形式) 进行吸附沉淀 2 小时，过滤，接着，用 10 g 离子交换剂 (IRA 67 OH 形式) 进行吸附沉淀 2 小时，过滤，与 2 g 活性炭混合，加热 2 小时至 60°C，过滤并冷冻干燥。

产量：7.1 g (理论值的 41%) 无色固体

水含量 (Karl-Fischer): 6.3%

元素分析（相对于无水物质）：

计算值：C, 32.19; H, 3.90; N, 11.32; I, 16.19; Gd, 20.07

实测值：C, 32.34; H, 3.91; N, 11.28; I, 16.07; Gd, 19.96

药理学实施例

用实施例 1B 的 CT 研究

通过实施例，借助于大鼠的计算机 X 线断层扫描术 (CT) 检查实施例 1B 中描述的化合物的适用性。对于该 CT 研究，使用 Siemens Somatom CR。用厚度为 2 mm 的层以及 125 kV 的管电压制备 5 秒图像。将物质 1B 配制成浓度为 0.17 mol/l 的水溶液（相当于 145 mg (I+Gd)/ml）。

在以 0.15 mmol/kg 的剂量（相当于 127 mg 的(I+Gd)/kg）静脉注射物质 1B 之前（图 1a）和之后（图 1b）对雄性 Wistar 大鼠（400 g 体重）进行扫描。

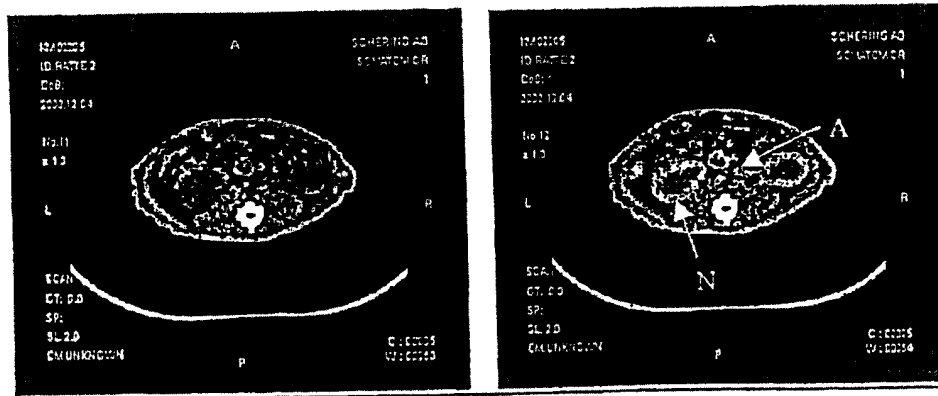


图 1 a (基线) b (15 秒 p.i.)

尽管所检查的动物的尺寸较小，但是能够在 127 mg 的(I+Gd)低剂量时观察到输送血液的血管 (A) 和肾皮质 (N) 之间非常清楚的对比。该早期阶段反映了肾皮质的血液灌注。在主质阶段，最早 15 分钟之后，肾盂被造影出来，这是由于该物质的快速肾排泄 (图 2)。

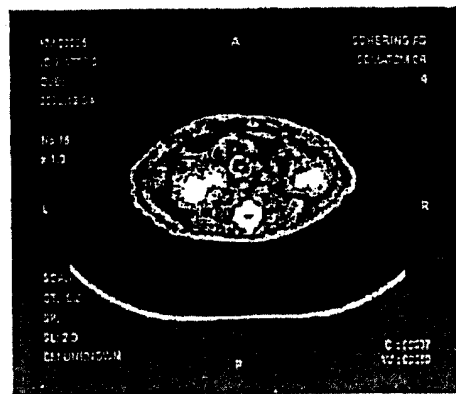


图 2: 静脉注射 1B 之后 15 分钟大鼠的 CT 图像

用实施例 1B 的 MRT 研究

借助于磁共振 X 线断层扫描术 (MRT) 检查作为造影剂的相同物质 (1B)。

该 MRT 研究是在 1.5 T 装置 (Siemens Symphonie, 具有 40 mT/m 梯度) 上进行的。用 T1 加权图像序列 (T1-weighted image sequences) (血管造影术 TR 2.54 ms, TE 1.12 ms 和 $\alpha=40^\circ$ 或者器官显影 TR 54 ms, TE 4.8 ms 和 $\alpha=40^\circ$) 检查 400 g Wistar 大鼠。血管造影术 (MRA, 图 3) 是次 0—60 秒 p.i., 而器官显影 (图 4a 和 b) 是在注射后 15 分钟时准备。物质 1B 被配制成浓度为 0.17 mol/l 的水溶液 (相当于 0.5 mol 的 Gd/l), 并以 0.03 mmol 的物质或者 0.1 mmol Gd/kg 的剂量静脉注射。

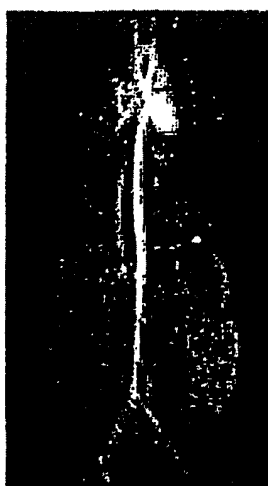


图 3: 在大鼠中静脉注射 IB 后 7.5 秒的 MRA

MRA 具有优异的显影大的动脉血管（主动脉、股动脉）以及心脏的能力。

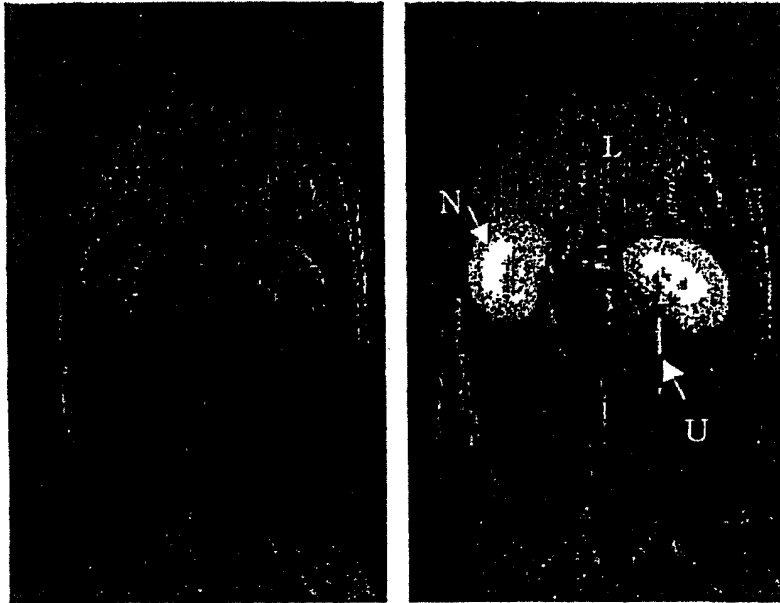


图 4: a (基线) b (15 分钟 p.i.)

在整个身体的图像（图 4b）中，可检测到肝脏（L）和肾脏（肾盂=N）的清楚对比。也可观察到尿道（U），这也强调了该物质的快速肾消除。

该联合的 CT 和 MR 研究表明了该新化合物类别的双重作用。在 CT 和 MR 中证实了优异的造影增强作用。这些化合物的临床应用可认为例如是高解析的 MultiSlice CT（观察冠状血管）。之后，进行延迟的 MRT，以评估心肌的存活率。为此，不必第二次注射造影剂。

用实施例 3F 进行体内放射模拟器研究并与 Gadovist 和碘普胺对比

在物质浓度为 0.05、0.1 和 0.2 mol/l 下，这等于 0.3、0.6 和 1.2 mol/L 的造影元素（Gd+碘），测量实施例 3F 的相对 X 射线减弱，并与等摩尔浓度的碘普胺和钆布醇进行比较。为此目的，使用体内放射模拟器，其中起始制剂在蒸馏水中进行稀释（实施例 3F - 0.27M, Ultravist® 300 mg I/ml, 等于 0.788 mol/l 的碘普胺和钆布醇 1 mol/l），用移液管将该稀释液

移至多孔板（Oster 3524）中。各情况下，将 1 毫升的各稀释液转移至多孔板中，该板的高度为 0.5 cm。将完成移液的多孔板放置在光路中 C 臂 X 射线装置（stnoscope D6, General Electric）的水平患者桌上，并且在 其上，在该多孔板上设置一个具有 17 cm 水柱的塑料容器，以模拟体内条件下 X 射线辐射的软组织吸收和辐射硬化。

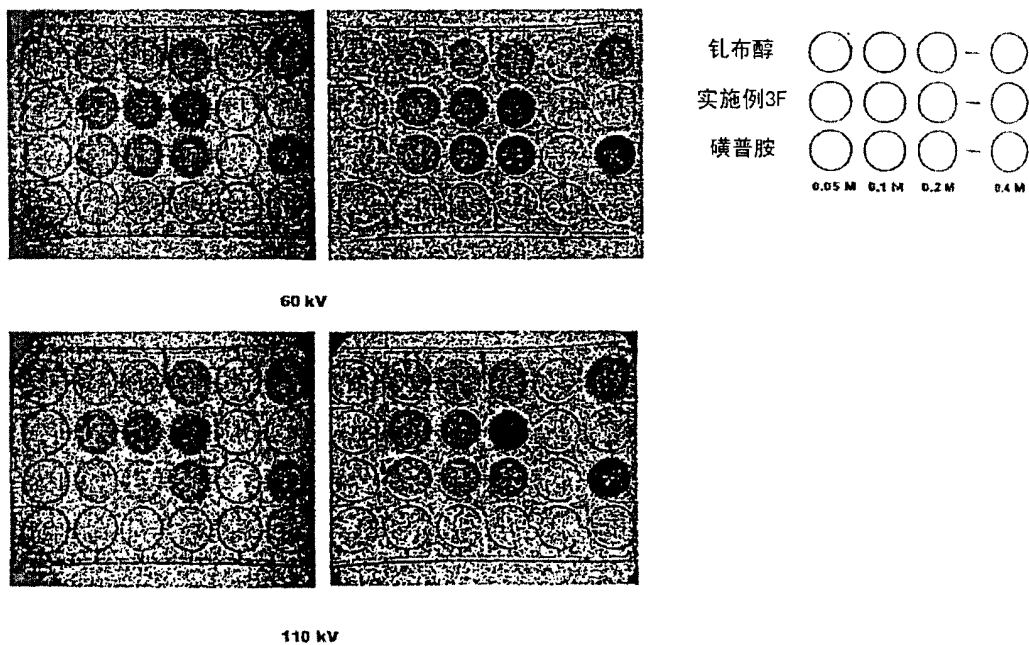
用 DSM X 射线仪 stnoscope D6 (General Electric)按照“高脉冲”模式记录 X 射线图像，该 X 射线仪具有 16 cm 的铯滤光器/碘增强器以及具有各种 X 射线阳极电压的 2 mm 铝滤光器。

在手工选择 X 射线管的阳极电压以及改变 mA 以使各阳极电压下的图像对比最佳化之后，记录所有的图像。

接着将 stnoscope D6 的图像转移入图像分析仪（Quantimet 500+, Leica）中，并按照 256 个灰度值的刻度进行观察。为进行定量的灰度测定，分析各孔的环形 ROI（关注区域），并在各阳极电压中减去背景值。

将应用实施例 3F、碘普胺和钆布醇所测得的灰度值运用于各浓度，并进行线性区域分析。在此情况下计算补偿线的增加，并测定各种造影剂之间的的直线的比值。

上述体内放射模拟器的代表性 X 射线图像显示于图 5 中。



实施例 3F、碘普胺和钆布醇的浓度之间的比例在所有情况中都是线性的。在等摩尔浓度下，评估表明实施例 3F 的 X 射线吸收显著高于碘普胺和钆布醇（图 5）。

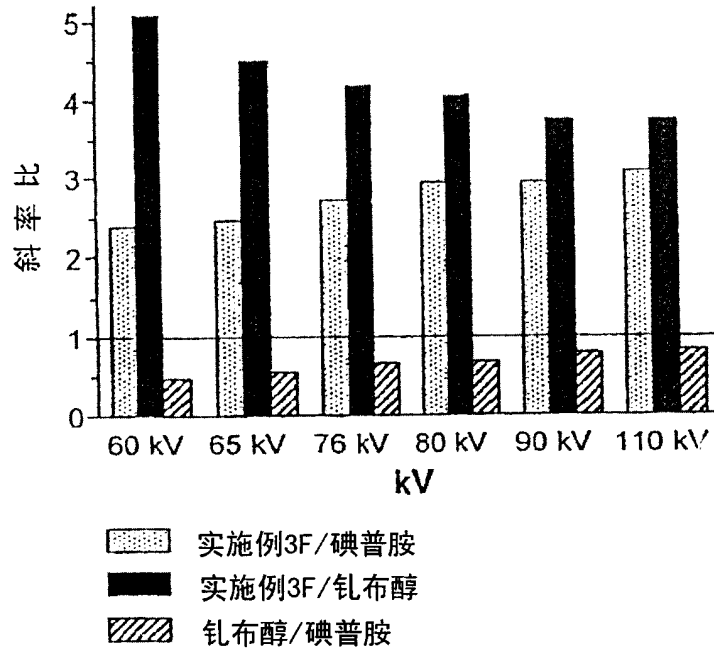


图 6: 实施例 3F 与钆布醇和碘普胺在各种 X 射线管的阳极电压时的相对 X 射线吸收作用的对比

在评估各 X 射线图像时，在 110 kV 以及等摩尔浓度下实施例 3F 的 X 射线吸收比碘普胺高 3.08 倍，并且比钆布醇高 3.77 倍。当用于现代的 X 射线 CT 过程（螺旋状和多线(helicoidal and mult-line) CT）中时，在更高的阳极电压下，可以预期实施例 3F 在 X 射线吸收作用方面具有更高的差异。在体内条件下另外发生的辐射硬化促进了其他的元素如 Gd、Dy、Yb 或 Bi。

该体内放射模拟器研究证实实施例 3F 具有优异的 X 射线吸收作用，并且适合用于现代的 DSA 和 CT 值，特别是用于多线 CT 中。

分布系数

在 1-丁醇和 Tris-HCl (pH 7.6) 中测定实施例 3F 的分布系数, 以及与 Gadovist、碘普胺和碘曲仑进行比较。将这些造影剂按照 0.1 mmol Gd/l 的浓度溶解在所述缓冲液中, 并使用含碘造影剂, 其起始浓度为 1 mg 的 I/ml。

表 1: 实施例 3F 与市售 MR 造影剂和 X 射线造影剂的分布系数的对比

物质	丁醇/水的分布系数
实施例 3F	0.0002 ± 0.0001
钆布醇	0.006 ± 0.0007
碘普胺	0.051 ± 0.003
碘曲仑	0.0065 ± 0.002

表 1 中的数据证实, 实施例 3F 是非常亲水性的物质, 具有低的丁醇/水分布系数, 而且比具有非常良好耐受性的 MR 造影剂 Gadovist 相比甚至具有更佳的值。在该对比中, 市售的含碘化合物碘普胺具有更低的亲水性, 其丁醇/水的分布系数高出 255 倍 (0.051 vs. 0.0002)。

IC₅₀/LD₅₀ 相关关系

为测定 IC₅₀ 值, 在远端肾小管的上皮细胞中使用中性红实验。另外, 该实验对于高精度地预测新合成化合物的 LD₅₀ 值是非常有帮助的。

在 37°C、5%CO₂、以及 95% 环境湿度下将狗肾的远端肾小管的上皮细胞系 MDCK (ECACC No. 85011435) 按照每孔 10,000 个细胞的浓度在 Alpha MEM Eagle (10% 胎牛血清) 中与各实施例 1B、3F 和 5F 一起温育 20 小时。使用中性红作为细胞存活率以及测量溶酶体整体性的指示剂, 并用于测定 24 小时后细胞存活率下降 50% 的那些造影剂浓度 (IC₅₀)。

对于每个浓度的造影剂测量四个独立的复本。结果见表 2 所示。与用于 MR 造影剂的参比化合物相比，Gadovist 显示出强的相容性增加。该化合物是临床实践中的参比化合物，而且是已被证明具有优异相容性的造影剂。发现 1170 μ mol I eq/ml 的实施例 3F 具有最高的相容性。

表 2: 根据本发明的不同实施例与钆布醇的 IC_{50} 值以及小鼠中预期的 LD_{50} 值的对比

物质	IC_{50} μ mol I eq/ml	“期望的”小鼠 LD_{50} (r^2 : 0.93) mmol of I eq/kg
Gadovist	153	32
实施例 1B	930	165
实施例 3F	1170	195
实施例 5G	788	143