

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-500530

(P2011-500530A)

(43) 公表日 平成23年1月6日(2011.1.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 237/46 (2006.01)	C07C 237/46	4C085
A61K 49/04 (2006.01)	A61K 49/04	4H006
	CSP	
	K	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2010-528405 (P2010-528405)	(71) 出願人	396019387
(86) (22) 出願日	平成20年10月10日 (2008.10.10)		ジーイー・ヘルスケア・アクスイエ・セル
(85) 翻訳文提出日	平成22年4月5日 (2010.4.5)		スカブ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2008/063584		ノルウェー国 0401・オスロ ニイダ
(87) 国際公開番号	W02009/047315		レン ピーオーボックス・4220 ニイ
(87) 国際公開日	平成21年4月16日 (2009.4.16)		コベイエン 2
(31) 優先権主張番号	20075241	(74) 代理人	100137545
(32) 優先日	平成19年10月12日 (2007.10.12)		弁理士 荒川 聡志
(33) 優先権主張国	ノルウェー (NO)	(74) 代理人	100105588
			弁理士 小倉 博
		(74) 代理人	100129779
			弁理士 黒川 俊久

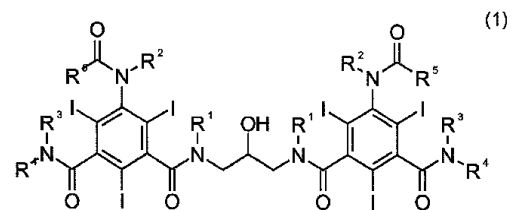
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 造影剤

(57) 【要約】

本発明は、ある部類の化合物及びかかる化合物がヨウ素含有化合物である場合にこれらの化合物を含む診断用組成物に関する。さらに詳しくは、かかるヨウ素含有化合物は、一般式(1)で表される、2つの結合されたヨウ素化フェニル基を含む化合物である。式中、各R¹は独立に同一又は異なるものであって、水素原子或いはC₁~C₄直鎖又は枝分れアルキル基を表し、各R²は独立に同一又は異なるものであって、水素原子或いはC₁~C₄直鎖又は枝分れアルキル基を表し、各R³、R⁴及びR⁵は独立に同一又は異なるものであって、1~6の-OH基で置換されたC₁~C₆直鎖又は枝分れアルキル部分を表す。本発明はまた、診断イメージング、特にX線イメージングにおける造影剤としてのかかる診断用組成物の使用、及びかかる化合物を含むコントラスト媒体にも関する。

【化1】

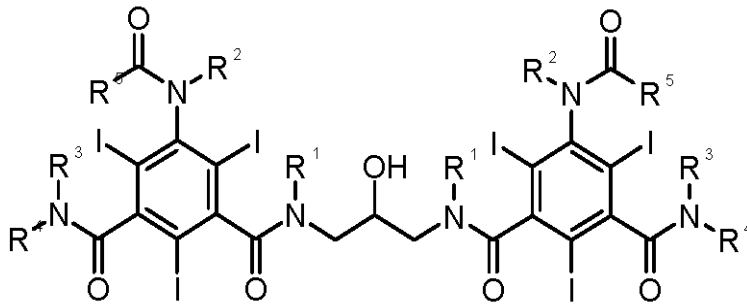


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の式 (I) の化合物及びその塩又は光学活性異性体。

【化 1】



10

式(I)

式中、

各 R^1 は独立に同一又は異なるものであって、水素原子或いは $C_1 \sim C_4$ 直鎖又は枝分れアルキル基を表し、

20

各 R^2 は独立に同一又は異なるものであって、水素原子或いは $C_1 \sim C_4$ 直鎖又は枝分れアルキル基を表し、

各 R^3 、 R^4 及び R^5 は独立に同一又は異なるものであって、1 ~ 6 の -OH 基で置換された $C_1 \sim C_6$ 直鎖又は枝分れアルキル部分を表す。

【請求項 2】

各 R^1 及び R^2 が水素原子及び / 又はメチル基を表す、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

各々の R^1 基が好ましくは同一であり、各々の R^2 基も好ましくは同一である、請求項 1 又は請求項 2 記載の化合物。

30

【請求項 4】

R^1 及び R^2 の各々が水素原子を表す、請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

R^3 及び R^4 がモノヒドロキシル化、ジヒドロキシル化又はトリヒドロキシル化 $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキル基を表す、請求項 1 乃至請求項 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

R^3 及び R^4 が 位置にヒドロキシル基を有し、 位置では置換されていない、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R^3 及び R^4 のすべてが同一であって、2, 3 - ジヒドロキシプロピル部分又は 2 - ヒドロキシエチル部分である、請求項 5 又は請求項 6 記載の化合物。

40

【請求項 8】

各 R^5 が同一であって、1, 2 - ジヒドロキシエチル部分又はヒドロキシメチル部分である、請求項 1 乃至請求項 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

以下の化合物である、請求項 1 乃至請求項 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

1, 3 - ビス [2 - ヒドロキシアセチルアミノ - 5 - [ビス (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) アミノカルボニル] - 2, 4, 6 - トリヨードベンゾイルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロパン、

50

1, 3 - ビス [2 - ヒドロキシアセチルアミノ - 5 - [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノカルボニル] - 2, 4, 6 - トリヨードベンゾイルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロパン、

1, 3 - ビス [2, 3 - ジヒドロキシプロピオニルアミノ - 5 - [N - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミノカルボニル] - 2, 4, 6 - トリヨードベンゾイルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロパン、及び

1, 3 - ビス [2 - ヒドロキシアセチルアミノ - 5 - { (N - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミノカルボニル } - 2, 4, 6 - トリヨードベンゾイルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロパン。

【請求項 10】

請求項 1 乃至請求項 9 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物を含んでなる診断剤。

10

【請求項 11】

請求項 1 乃至請求項 9 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物を薬学的に許容されるキャリアー又は賦形剤と共に含んでなる診断用組成物。

【請求項 12】

請求項 1 乃至請求項 9 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物を薬学的に許容されるキャリアー又は賦形剤と共に含んでなる X 線診断用組成物。

【請求項 13】

請求項 1 乃至請求項 9 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物を含む診断剤及び診断用組成物の、X 線造影検査における使用。

20

【請求項 14】

X 線造影剤として使用するための診断用組成物の製造における、請求項 1 乃至請求項 9 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 15】

請求項 1 乃至請求項 9 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物をヒト又は動物の身体に投与する段階、診断装置で身体を検査する段階、及び検査からのデータをコンパイルする段階を含んでなる診断方法。

【請求項 16】

請求項 1 乃至請求項 9 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物を予め投与した身体を診断装置で検査する段階、及び検査からのデータをコンパイルする段階を含んでなる診断方法。

30

【請求項 17】

イメージング方法、特に X 線イメージング方法であって、請求項 1 乃至請求項 9 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物をヒト又は動物の身体に投与する段階、診断装置で身体を検査する段階、検査からのデータをコンパイルする段階、及び任意にはデータを解析する段階を含んでなるイメージング方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ある部類の化合物及びかかる化合物がヨウ素含有化合物である場合にこれらの化合物を含む診断用組成物に関する。さらに詳しくは、かかるヨウ素含有化合物は、2 つの結合されたヨウ素化フェニル基を含む化合物である。

40

【0002】

本発明はまた、診断イメージング、特に X 線イメージングにおける造影剤としてのかかる診断用組成物の使用、及びかかる化合物を含むコントラスト媒体にも関する。

【背景技術】

【0003】

すべての診断イメージングは、身体内部の異なる構造から異なる信号レベルを得ることに基づいている。したがって、例えば X 線イメージングにおいて所定の身体構造が画像中で見えるためには、その構造による X 線減衰度が周囲の組織の減衰度と違っていなければ

50

ならない。身体構造とその周囲との間における信号の差はしばしばコントラストと呼ばれ、診断イメージングでのコントラストを高めるための手段に多大の努力がささげられてきた。これは、身体構造とその周囲との間のコントラストが大きいほど画像の品質が高くなり、診断を行う医師にとってのその価値が高くなるからである。その上、コントラストが大きいほど、イメージング操作で可視化できる身体構造は小さくなる。即ち、コントラストの向上は空間解像度の向上をもたらすことができる。

【0004】

画像の診断品質はイメージング操作における固有ノイズレベルに大きく依存し、したがってコントラストレベルとノイズレベルとの比は診断画像に関する有効診断品質因子となることがわかる。

10

【0005】

かかる診断品質因子の向上を達成することはずっと以前から重要な目標であって、今なお変わっていない。X線、磁気共鳴イメージング(MRI)及び超音波のような技法では、診断品質因子を向上させるための1つのアプローチは、コントラスト媒体として処方されたコントラスト増強物質を撮影すべき身体領域中に導入することであった。

【0006】

したがって、X線の場合、造影剤の初期の例は、それが分布した身体領域のX線減衰度を高める不溶性の無機バリウム塩であった。最近の50年間、X線造影剤の分野では可溶性のヨウ素含有化合物が支配的であった。ヨウ素化造影剤を含む商業的に入手可能なコントラスト媒体は、通常、(例えばGastrografin(商標)の商品名で市販されている)ジアトリゾエートのようなイオン性単量体、(例えばHexabrix(商標)の商品名で市販されている)イオキサグレートのようなイオン性二量体、(例えばOmnipaque(商標)の商品名で市販されている)イオヘキソールや(例えばIsovue(商標)の商品名で市販されている)イオパミドールや(例えばIomeron(商標)の商品名で市販されている)イオメロールのような非イオン性単量体、及び(例えばVisipaque(商標)の商品名で市販されている)非イオン性二量体イオジキサノールに分類される。

20

【0007】

上述したもののような、最も広く使用されている市販の非イオン性X線造影剤は安全と考えられている。ヨウ素化造影剤を含むコントラスト媒体は、米国では年間2000万回を超えるX線検査で使用されており、副作用の数は許容し得るものと考えられている。しかし、コントラスト増強X線検査では総投与量として最大約200mlのコントラスト媒体の投与が要求されるので、改良されたコントラスト媒体を得ようという活動は絶えず存在している。

30

【0008】

コントラスト媒体の有用性は、主としてその毒性、その診断効果、コントラスト媒体を投与された被験者が受けることがある副作用、及び貯蔵や投与の容易性によって決定される。かかる媒体は通常は直接の治療効果を得るためよりもむしろ診断目的のために使用されるので、細胞又は身体の様々な生物学的機構に対してできるだけ少ない効果を及ぼす媒体を提供することが一般に望ましい。このようなものは、毒性及び有害な臨床効果が少なくて済むからである。コントラスト媒体の毒性及び有害な生物学的効果は、配合媒質の成分(例えば、溶媒又はキャリアー)並びに造影剤自体及びその成分(例えば、イオン性造影剤用のイオン)によって生み出され、またその代謝産物によって生み出される。

40

【0009】

コントラスト媒体の毒性に寄与する主な要因は、造影剤の化学毒性、コントラスト媒体の重量オスモル濃度、及びコントラスト媒体のイオン組成又はその欠如にあると確認されている。

【0010】

ヨウ素化造影剤の望ましい特性は、化合物自体の低い毒性(化学毒性)、化合物を溶解したコントラスト媒体の低い粘度、コントラスト媒体の低い重量オスモル濃度、及び(大

50

抵は投与のために処方されたコントラスト媒体 1 ml 当たりのヨウ素の g 数で測定される) 高いヨウ素含有量である。ヨウ素化造影剤はまた、配合媒質(通常は水性媒質)中に完全に可溶であり、貯蔵中にも溶解状態に保たなければならない。

【0011】

市販製品、特に非イオン性化合物の重量オスモル濃度は、まだ改良の余地はあるものの、二量体及び非イオン性単量体を含む大部分の媒体について許容できる。例えば冠状動脈血管造影法では、循環系へのボラス量のコントラスト媒体の注入は重篤な副作用を引き起こしてきた。この操作では、血液ではなくコントラスト媒体が短時間にわたって系中を流れる。コントラスト媒体とそれが置き換える血液との間における化学的性質及び生理化学的性質の差は、不整脈、QT延長及び心臓収縮力の低下のような望ましくない副作用を引き起こすことがある。かかる副作用は、特に、浸透圧毒性効果が注入されるコントラスト媒体の高張性に関連するイオン性造影剤について見られる。体液に対して等張性又は僅かに低張性のコントラスト媒体が特に望ましい。重量オスモル濃度の低いコントラスト媒体は、特に望ましい低い腎毒性を有している。重量オスモル濃度は、処方されたコントラスト媒体の単位体積当たりの粒子数の関数である。

10

【0012】

急性腎不全の患者では、コントラスト媒体によって誘起されるネフロパシーが、今なおヨウ素化コントラスト媒体の使用に伴う臨床的に最も重要な合併症となっている。Aspelin, Petal, The New England Journal of Medicine, Vol. 348: 491-499 (2003) では、重量オスモル濃度の低い非イオン性コントラスト媒体ではなくイオジキサノールを使用した場合、コントラスト媒体によって誘起されるネフロパシーがハイリスク患者で発生しにくいことがあると結論づけている。

20

【0013】

患者集団のうち、ハイリスク患者と見なされる部分は増加しつつある。患者集団全体のためのインビボX線診断剤を絶えず改良する必要性に応えるため、造影剤誘起腎毒性(CIN)の点からも向上した性質を有するX線造影剤を発見しようという活動は絶えず存在している。

【0014】

コントラスト媒体の注入量をできるだけ少なく保つためには、高いヨウ素/ml濃度を有するコントラスト媒体を処方し、しかも媒体の重量オスモル濃度を低いレベル(好ましくは等張性未満又はその付近)に維持することが極めて望ましい。非イオン性単量体造影剤及び特にイオジキサノール(欧州特許出願公開第108638号)のような非イオン性ビス(トリヨードフェニル)二量体の開発は、低張性溶液で造影有効ヨウ素濃度を達成し得る低浸透圧毒性のコントラスト媒体をもたらし、さらにはコントラスト媒体Visipaque(商標)を所望の重量オスモル濃度に維持しながら血漿イオンの混入によるイオン不均衡の補正を可能にした(国際公開第90/01194号及び同第91/13636号)。

30

【0015】

商業的な高ヨウ素濃度のX線コントラスト媒体は、周囲温度で約15~約60 mPasの範囲内の比較的高い粘度を有する。一般に、コントラスト増強剤が二量体であるコントラスト媒体は、コントラスト増強剤が該二量体に対応する単量体である対応コントラスト媒体より高い粘度を有する。かかる高い粘度はコントラスト媒体の投与者にとって問題を引き起こすことがある。即ち、比較的大口径の注射針又は高い加圧力が必要とされ、これは小児科X線撮影並びに(例えば、血管造影に際して)急速なボラス投与を要求するX線撮影技法において特に顕著である。

40

【0016】

連結基によって結合された2つの三ヨウ素化フェニル基を有する化合物を活性医薬品成分として含むX線コントラスト媒体は、通常、二量体造影剤又は二量体といわれる。数年の間に、多種多様のヨウ素化二量体が提唱された。関連する特許文献には、欧州特許第1

50

186305号、同第686046号、欧州特許出願公開第108638号、同第0049745号、同第0023992号、国際公開第2003/080554号、同第2000/026179号、同第1997/000240号、同第92/08691号、米国特許第3804892号、同第4239747号、同第3763226号、同第3763227号及び同第3678152号がある。現在、活性医薬品成分としてヨウ素化非イオン性二量体を含む1種のコントラスト媒体が市場に出ており、それは化合物イオジキサノールを含む製品Visipaque(商標)である。また、イオン性二量体化合物イオキサグリック酸を含む配合物Hexabrix(商標)も市場に出ている。

【0017】

Dibra及びBraccoの国際公開第92/08691号は、対称又は非対称1,3-ビス[3-(モノ-又はポリ-ヒドロキシ)アシルアミノ-5-(モノ-又はポリ-ヒドロキシアルキル)アミノカルボニル-2,4,6-トリヨードベンゾイルアミノ]ヒドロキシ又はヒドロキシアルキルプロパンを提唱し、これらの化合物を多数例示している。表1及び表2には、この特許明細書の実施例1~実施例10の化合物に関する若干の試験結果が示されている。しかし、国際公開第92/08691号で製造された化合物のうち、開発されて市場に出たものは皆無である。

10

【0018】

したがって、上述した問題の1以上を解決する造影剤を開発したいという要望は今なお存在している。かかる造影剤は、理想的には、以下の性質、即ち腎毒性、重量オスモル濃度、粘度、溶解度、注入量/ヨウ素濃度及び減衰度/放射線量並びにこのようなヨウ素化化合物について知られ又は発見された追加の副作用の1以上に関し、市場にある可溶性のヨウ素含有化合物に比べて向上した性質を有するべきである。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0019】

国際公開第92/08691号パンフレット

【発明の概要】

【0020】

本発明は、上述した基準、詳しくは腎毒性、重量オスモル濃度、粘度及び溶解度の1以上に関して所望の性質を有するコントラスト媒体として有用な化合物を提供する。かかるコントラスト媒体はヨウ素含有コントラスト増強化合物を含んでなり、ヨウ素含有化合物は2つの結合されたヨウ素化フェニル基を含む化合物である。ヨウ素含有コントラスト増強化合物は、商業的に入手できかつ比較的安価な出発原料から合成できる。

30

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明の新規化合物、X線造影剤としてのその使用、その処方及び製造は、添付特許請求の範囲及び本明細書中に明記されている。

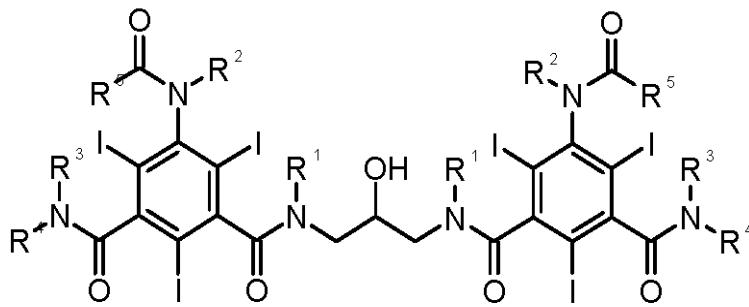
【0022】

コントラスト増強化合物は、次の式(I)の合成化合物及びその塩又は光学活性異性体である。

40

【0023】

【化 1】



10

式(I)

式中、

各 R^1 は独立に同一又は異なるものであって、水素原子或いは $C_1 \sim C_4$ 直鎖又は枝分れアルキル基を表し、

各 R^2 は独立に同一又は異なるものであって、水素原子或いは $C_1 \sim C_4$ 直鎖又は枝分れアルキル基を表し、

各 R^3 、 R^4 及び R^5 は独立に同一又は異なるものであって、1 ~ 6 の -OH 基で置換された $C_1 \sim C_6$ 直鎖又は枝分れアルキル部分を表す。

20

【0024】

上記式 (I) 中、 R^1 及び R^2 基の各々は好ましくは水素原子及び / 又はメチル基を表し、さらに好ましくは水素原子を表す。さらに、各々の R^1 基は好ましくは同一であり、各々の R^2 基も好ましくは同一である。最も好ましくは、各々の R^1 基は水素原子を表し、各々の R^2 基も水素原子を表す。特に、 R^1 及び R^2 基のすべてが水素原子であることが好ましい。

【0025】

置換基 R^3 、 R^4 及び R^5 の各々は、好ましくはモノヒドロキシル化、ジヒドロキシル化又はトリヒドロキシル化 $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキル基を表す。さらに、かかるアルキル基は位置にヒドロキシル基を有し、またアルキル鎖は 位置で置換されていないことが好ましい。さらに好ましくは、 R^3 及び R^4 はモノヒドロキシル化又はジヒドロキシル化プロピル部分及び / 又はヒドロキシエチル部分である。さらに一段と好ましくは、各 R^3 基は同一であり、各 R^4 基も同一であり、最も好ましくは、 R^3 及び R^4 のすべてが同一であって、2, 3 - ジヒドロキシプロピル部分又は 2 - ヒドロキシエチル部分である。また、さらに好ましくは、 R^5 はヒドロキシメチル基又は 1, 2 - ジヒドロキシエチル基を表す。

30

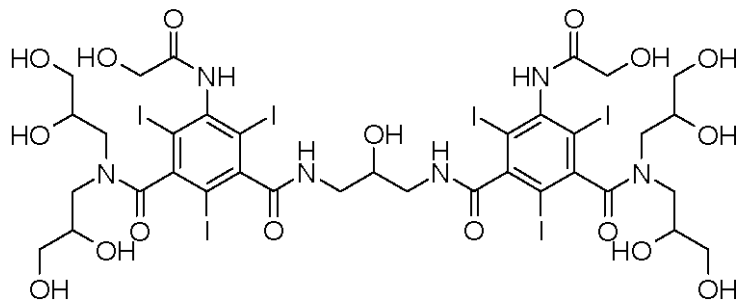
【0026】

かくして、本発明に係る好ましい構造は以下の式 (II a) ~ 式 (II d) の化合物を包含する。

40

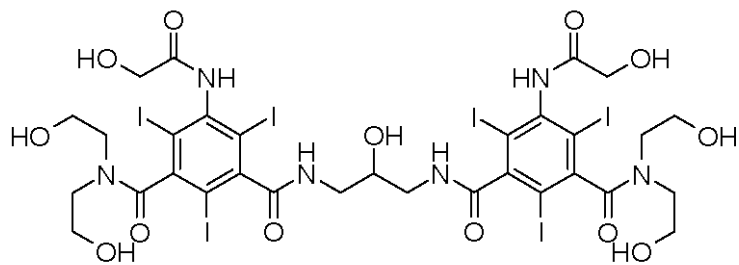
【0027】

【化 2】



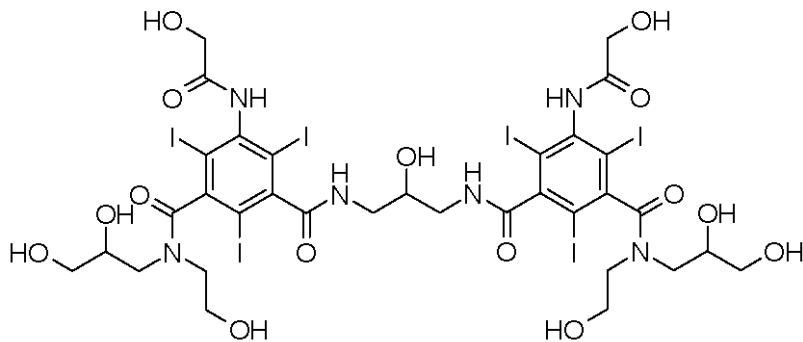
式(IIa)

10



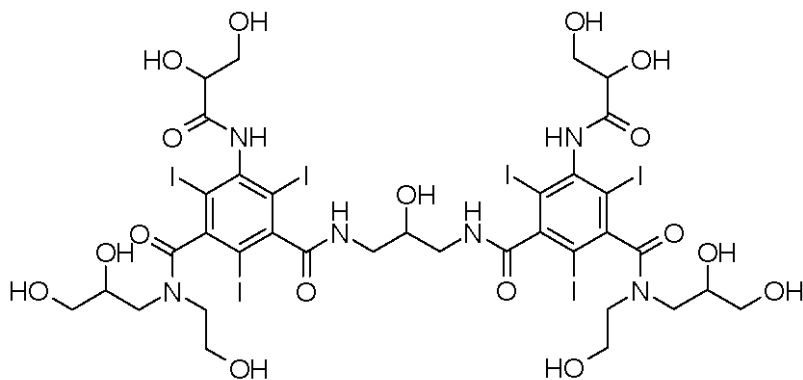
式(IIb)

20



式(IIc)

30



式(II d)

40

商業的に入手できるヨウ素化コントラスト媒体に関する通常濃度である 320 mg / ml のヨウ素濃度では、式 (I) の化合物の濃度は約 0 . 42 M (モル濃度) である。ま

50

た、コントラスト媒体はこのヨウ素濃度では低い重量オスモル濃度を有し、これはコントラスト媒体の腎毒性に関して有利な特性である。国際公開第90/01194号及び同第91/13636号に説明されているような心血管効果を低下させるため、コントラスト媒体に電解質を添加することも可能である。

【0028】

式(I)の化合物はまた、光学活性異性体も含んでおり、キラル炭素原子に原因する複数の異性形態で存在し得る。加えて、かかる化合物は、バルキーなヨウ素原子の近接によって引き起こされるアミド結合の回転の制限に原因するエキソ/エンド異性を示す。鏡像異性体として純粋な生成物及び光学異性体の混合物の両方が包含される。

【0029】

本発明の化合物は造影剤として使用でき、通常のキャリアー及び賦形剤と配合することで診断用コントラスト媒体を製造できる。

【0030】

したがって、さらに別の側面から見れば、本発明は、上述した式(I)の化合物を1種以上の生理学的に許容されるキャリアー又は賦形剤と共に(例えば、任意には血漿イオン又は溶存酸素を添加した注射用の水溶液中に)含んでなる診断用組成物を提供する。

【0031】

本発明の造影剤組成物は、そのまま使用できる濃度を有していてもよいし、或いは投与に先立って希釈する濃縮物の形態であってもよい。一般に、そのまま使用できる形態の組成物は100 mg I/ml以上、好ましくは150 mg I/ml以上のヨウ素濃度を有し、300 mg I/ml以上(例えば、320 mg I/ml)の濃度が好ましい。ヨウ素濃度が高くなるほど、コントラスト媒体のX線減衰度としての診断価値は高くなる。しかし、ヨウ素濃度が高くなるほど、組成物の粘度及び重量オスモル濃度は高くなる。通常、所定のコントラスト媒体に関する最大ヨウ素濃度は、コントラスト増強剤(例えば、ヨウ素化合物)の溶解度並びに粘度及び重量オスモル濃度に関する許容限界によって決定される。

【0032】

注射又は輸液によって投与されるコントラスト媒体に関しては、周囲温度(20)での溶液の粘度に関する所望上限は約30 mPasである。しかし、50~60 mPasまで、さらには60 mPasを越える粘度も許容し得る。例えば血管造影操作に際してポラス注射で投与されるコントラスト媒体に関しては、浸透圧毒性効果を考慮しなければならず、好ましくは重量オスモル濃度を10 osm/kg H₂O未満、好ましくは850 mOsm/kg H₂O未満、さらに好ましくは約300 mOsm/kg H₂Oにすべきである。

【0033】

本発明の化合物を用いれば、かかる粘度、重量オスモル濃度及びヨウ素濃度目標値を満足させることができる。実際、低張溶液を用いて有効ヨウ素濃度を達成できる。したがって、ポラス注射後の不均衡効果に由来する毒性の寄与を低減させるため、血漿陽イオンの添加によって溶液の張度を補うことが望ましい場合がある。かかる陽イオンは、国際公開第90/01194号及び同第91/13636号に提唱された範囲内で含めることが望ましい。

【0034】

特に、すべてのヨウ素濃度に関して血液と等張なコントラスト媒体を得るためにナトリウム及びカルシウムイオンを添加することが望ましくかつ達成可能である。血漿陽イオンは生理学的に許容される対イオン(例えば、塩化物イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、炭酸水素イオンなど)との塩として供給できるが、好ましくは血漿陰イオンが使用される。

【0035】

式(I)の化合物を含むコントラスト媒体は、注射又は輸液によって(例えば、血管内投与によって)投与できる。別法として、式(I)の化合物を含むコントラスト媒体を経

10

20

30

40

50

口投与することもできる。経口投与のためには、コントラスト媒体はカプセル、錠剤又は液剤の形態を有し得る。

【0036】

さらに別の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物を含んでなる診断剤及び式(I)の化合物を薬学的に許容されるキャリアー又は賦形剤と共に含んでなる診断用組成物を提供する。かかる診断剤及び組成物は、好ましくはX線診断で使用するためのものである。

【0037】

したがって、本発明はさらに、式(I)の化合物を含んでなる診断剤及び診断用組成物の、X線造影検査における使用、並びにX線造影剤として使用するための診断用組成物の製造における式(I)の化合物の使用を包含する。

10

【0038】

また、式(I)の化合物をヒト又は動物の身体に投与する段階、診断装置で身体を検査する段階、及び検査からのデータをコンパイルする段階を含んでなる診断方法も提供される。かかる診断方法では、式(I)の化合物を身体に予め投与することもできる。

【0039】

さらに、イメージング方法、特にX線イメージング方法であって、式(I)の化合物をヒト又は動物の身体に投与する段階、診断装置で身体を検査する段階、検査からのデータをコンパイルする段階、及び任意にはデータを解析する段階を含んでなるイメージング方法が提供される。かかるイメージング方法では、式(I)の化合物を身体に予め投与することもできる。

20

【実施例】

【0040】

製造

一般式(I)の化合物は、当業技術で公知である出発原料、或いは商業的に入手できるか又は商業的に入手できる材料から容易に製造できる出発原料から多段階方法によって合成できる。

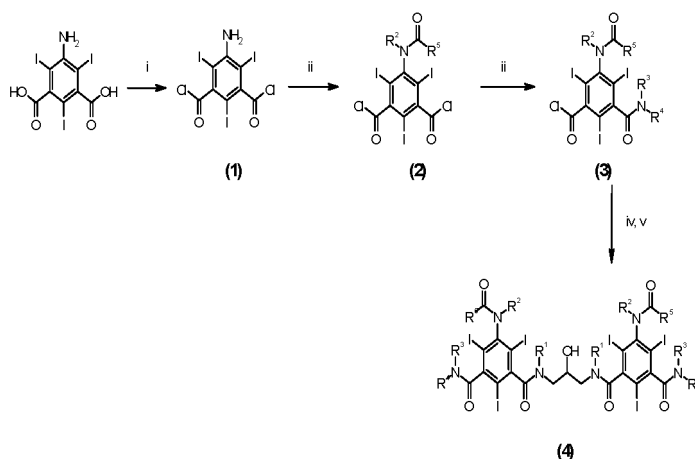
【0041】

即ち、式(I)の化合物は以下の一般手順に従って合成できる。

【0042】

30

【化3】



40

(i) SOCl_2 , pyr, DCM, 70°C ; (ii) R^5COCl , DMAc; (iii) R^2NHR^5 , NEt_3 , DMAc; (iv) $\text{R}^1\text{NHCH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NHR}^1$, NEt_3 , DMAc; (v) NH_3 , MeOH

Aldrich社から入手できる5-アミノ-2,4,6-トリヨードイソフタル酸を塩化チオニルで処理することで、対応する5-アミノ-2,4,6-トリヨードイソフタロイルジクロリド(1)を生成する。次に、5-アミノ-2,4,6-トリヨードイソフタロイルジクロリドをAldrich社から商業的に入手できるアセトキシアセチルクロ

50

リドと反応させることで、所望の N - アシル誘導体 (2) を生成する。次いで、N - アシルアミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタロイルジクロリドを適当なアミン (例えば、3 - アミノ - 1 , 2 - プロパンジオール) と反応させることで、所望のモノアミド誘導体 (3) を生成する。最後に、所望のモノアミド (3) を適当なジアミン (例えば、1 , 3 - ジアミノプロパン - 2 - オール) と反応させ、次いで保護基を加水分解することにより、二量体 (4) が生成される。

【 0 0 4 3 】

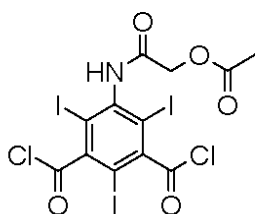
中間体の製造：

製法 A

酢酸 (3 , 5 - ビス - クロロカルボニル - 2 , 4 , 6 - トリヨードフェニルカルバモイル) 10
メチルエステル

【 0 0 4 4 】

【 化 4 】



20

5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタロイルジクロリドをジメチルアセトアミド (D M A C) に溶解し、効率的に攪拌しながらアセトキシアセチルクロリド (2 e q) の D M A C 溶液をゆっくりと添加した。反応混合物を一晩攪拌し、翌日に混合物を攪拌水中にゆっくりと注ぎ込んだ。沈殿を濾別して乾燥することで所望の物質を得た。N M R によって構造を確認した。¹H N M R (C D C l ₃ , 3 0 0 M H z) : 1 0 . 4 3 (b r s , 1 H) 、 4 . 7 1 (s , 2 H) 、 2 . 1 1 (s , 3 H) 。

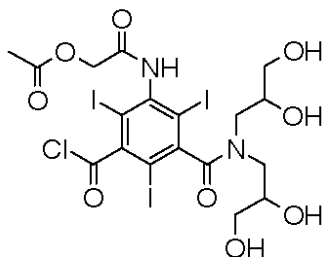
【 0 0 4 5 】

製法 B

酢酸 { 3 - [ビス (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) カルバモイル] - 5 - クロロカルボニル - 2 , 4 , 6 - トリヨードフェニルカルバモイル } 30
メチルエステル

【 0 0 4 6 】

【 化 5 】



40

前段階からのビス - 酸塩化物を乾燥フラスコ内において窒素雰囲気下で D M A C に溶解した。トリエチルアミン (2 e q) を溶液に添加し、直後にジ (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) アミン (2 e q) を添加した。一晩攪拌した後、反応混合物を濃縮乾固し、残留物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製することで所望の生成物を得た。

【 0 0 4 7 】

同じ手順に従い、以下の化合物を製造する。

50

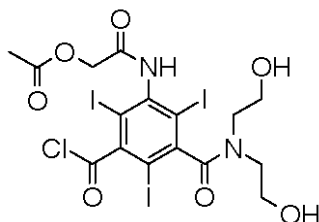
【 0 0 4 8 】

製法 C

酢酸 { 3 - [ビス(2 - ヒドロキシエチル)カルバモイル] - 5 - クロロカルボニル - 2, 4, 6 - トリヨードフェニルカルバモイル}メチルエステル

【 0 0 4 9 】

【化 6】



10

別法として、この化合物を以下の手順に従って製造する。

【 0 0 5 0 】

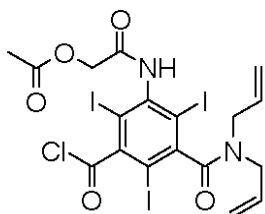
製法 D

酢酸 (3 - クロロカルボニル - 5 - ジアリルカルバモイル - 2, 4, 6 - トリヨードフェニルカルバモイル) メチルエステル

20

【 0 0 5 1 】

【化 7】



30

前段階からのビス - 酸塩化物を乾燥フラスコ内において窒素雰囲気下で D M A C に溶解した。トリエチルアミン (2 e q) を溶液に添加し、直後にジアリルアミン (2 e q) を添加した。一晩攪拌した後、反応混合物を濃縮乾固し、残留物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製することで所望の生成物を得た。

【 0 0 5 2 】

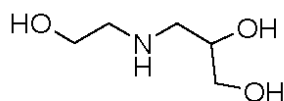
製法 E

N - (ヒドロキシエチル)アミノ - 2, 3 - プロパンジオール

【 0 0 5 3 】

【化 8】

40



商業的に入手できるグリシドール (0 . 1 7 m o l 、 1 1 m l) を 0 で攪拌エタノールアミン (1 e q 、 1 . 4 m o l 、 8 4 . 3 m l) に滴下した。滴下完了後、反応物を一晩攪拌しながら室温まで放温した。次いで、生成物を蒸留した (最初に 6 0 及び 1 トルでエタノールアミンが留出し、 1 7 0 及び 1 トルで所望の生成物が留出した) 。生成物

50

は透明な油状物として得られたが、これを冷却すると透明で粘稠なシロップとなった（0.122 mol、収率 = 72%）。

【0054】

NMRによって構造を確認した。 ^{13}C NMR (D_2O ; 300 MHz) = 50.21、50.86、60.36、64.20、70.63。 ^1H NMR (D_2O ; 300 MHz) = 2.55 - 2.75 (m, 4H)、3.45 - 3.7 (m, 4H)、3.75 - 3.85 (m, 1H)。

【0055】

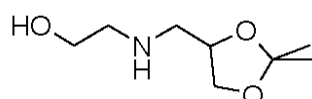
製法 F

2 - [(2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメチル) アミノ] エタ

ノール

【0056】

【化9】



N - (ヒドロキシエチル) アミノ - 2 , 3 - プロパンジオール (16.5 g、122 mmol) を HCl のジオキサン溶液 (33.5 ml、134 mmol) で処理した。この溶液に 2 , 2 - ジメトキシプロパン (15.3 g、147 mmol)、DMAC (50 mL) 及び触媒量の p - トルエンスルホン酸 (0.006 mol、1.16 g) を添加した。混合物を室温で 24 時間攪拌した。次いで、トリエチルアミン (1 mL) を添加し、回転蒸発によって溶媒を除去した。粘稠な粗混合物をトリエチルアミン (30 mL) 及び酢酸エチル (500 mL) に溶解し、RT で 30 分間攪拌した。混合物を濾過し、集めた固体を酢酸エチルで数回洗浄した。次いで、濾液を高真空ロータリーエバポレーター上で 40 で蒸発させることで黄色の液体 (0.122 mol、99% 収率) を得た。

【0057】

NMRによって構造を確認した。 ^1H NMR (D_2O ; 300 MHz) = 1.40 (s, 3H)、1.46 (s, 3H)、2.75 - 2.8 (m, 4H)、3.7 - 3.75 (m, 3H)、4.17 (dd, 1H)、4.37 (dd, 1H)。

【0058】

製法 G

酢酸 2 - アセトキシ - 1 - { 3 - クロロカルボニル - 5 - [(2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメチル) - (2 - ヒドロキシエチル) カルバモイル] - 2 , 4 , 6 - トリヨードフェニルカルバモイル } エチルエステル

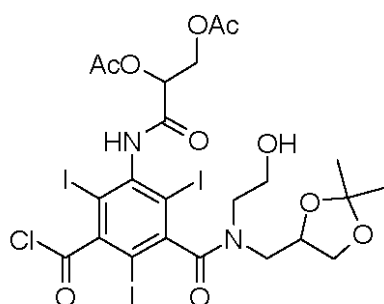
【0059】

10

20

30

【化 1 0】



10

酢酸 2 - アセトキシ - 1 - (3 , 5 - ビス - クロロカルボニル - 2 , 4 , 6 - トリヨードフェニルカルバモイル) エチルエステル (20 g、0.026 mol) を無水 DMAC (20 mL) に溶解した氷冷溶液に、2 - [(2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサラン - 4 - イルメチル) アミノ] エタノール (4.6 g、0.026 mol) を DMAC (20 mL) に溶解した溶液を滴下し、次いでトリエチルアミン (約 3 g) を添加した。混合物を室温で 24 時間攪拌し、次いで氷水 (0.75 リットル) 上に注いだ。白色の沈殿が生じた。これを集め、冷水で洗浄した。次いで、濾過ケーキを酢酸エチルに溶解し、ブラインで洗浄した。有機物を集め、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。生成物を、石油エーテル / 酢酸エチルで溶出するシリカカラムクロマトグラフィーによって精製した。80% 酢酸エチルで接近して溶出する 2 つのピークを NMR 及び質量分析によって分析したところ、両者が所望の物質を含むことがわかった。分析後にこれらを合わせることで所望の生成物 (10 mmol、収率 = 38%) を得た。

20

【0060】

質量分析及び NMR によって構造を確認した。質量分析 (ESI) m/z : C₂₃H₂₆ClI₃N₂O₁₀ [M + H]⁺ に関する計算値 906.64、実測値 906.93。¹H NMR (CDCl₃; 300 MHz) = 1.33 (2s, 3H)、1.45 (2s, 3H)、2.02 (s, 3H)、2.26 (s, 3H)、3.3 - 3.5 (m, 4H)、3.5 - 3.9 (m, 3H)、3.9 - 4.3 (m, 2H)、4.5 (m, 1H)、4.6 - 4.8 (m, 2H)、5.62 (NH-重線, 1H)。

30

【0061】

この手順に従い、上記式 (3) の各種化合物を製造できる。例えば、以下の化合物を製造した。

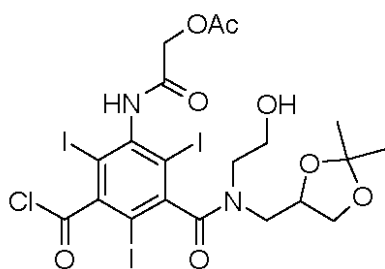
【0062】

酢酸 { 3 - クロロカルボニル - 5 - [(2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサラン - 4 - イルメチル) - (2 - ヒドロキシエチル) カルバモイル] - 2 , 4 , 6 - トリヨードフェニルカルバモイル } メチルエステル

【0063】

40

【化 1 1】



10

質量分析及びNMRによって構造を確認した。質量分析(E S I) m/z : $C_{20}H_{22}ClI_3N_2O_8[M+H]^+$ に関する計算値834.57、実測値834.93。 1H NMR (CDCl₃; 300 MHz) = 1.33 (2 s, 3 H)、1.48 (2 s, 3 H)、2.26 (s, 3 H)、3-3.5 (m, 3 H)、3.5-4.3 (m, 5 H)、4.4 (m, 1 H)、4.76 (1 H NH)。

【0064】

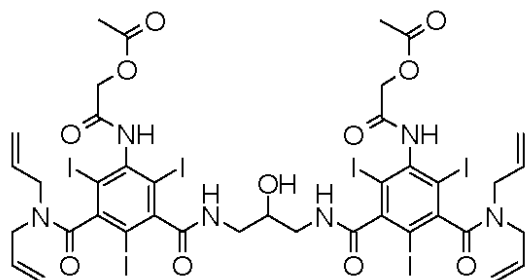
製法 H

酢酸(3- { 3 - [3 - (2 - アセトキシアセチルアミノ) - 5 - ジアリルカルバモイル - 2 , 4 , 6 - トリヨードベンゾイルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロピルカルバモイル } - 5 - ジアリルカルバモイル - 2 , 4 , 6 - トリヨードフェニルカルバモイル)メチルエステル

20

【0065】

【化 1 2】



30

酢酸(3-クロロカルボニル-5-ジアリルカルバモイル-2,4,6-トリヨードフェニルカルバモイル)メチルエステルを窒素雰囲気下でDMACに溶解し、溶液にトリエチルアミン(2 eq)を添加し、直後に1,3-ジアミノプロパン-2-オール(0.5 eq)を添加した。一晚攪拌した後、反応混合物を濃縮乾固し、残留物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーによって精製することで所望の生成物を得た。

40

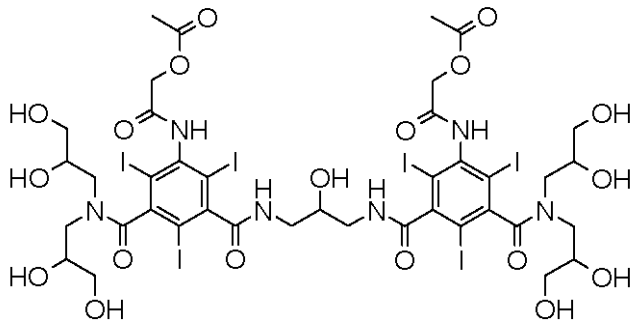
【0066】

製法 I

酢酸 { 3 - (3 - { 3 - (2 - アセトキシアセチルアミノ) - 5 - [ビス (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) カルバモイル] - 2 , 4 , 6 - トリヨードベンゾイルアミノ } - 2 - ヒドロキシプロピルカルバモイル) - 5 - [ビス (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) カルバモイル] - 2 , 4 , 6 - トリヨードフェニルカルバモイル } メチルエステル

【0067】

【化 1 3】



10

アセトン/水(9:1)(30mL)中の酢酸(3- { 3 - [3 - (2 - アセトキシアセチルアミノ) - 5 - ジアリルカルバモイル - 2 , 4 , 6 - トリヨードベンゾイルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロピルカルバモイル } - 5 - ジアリルカルバモイル - 2 , 4 , 6 - トリヨードフェニルカルバモイル)メチルエステルに、オスmium触媒溶液(2.0mL)を添加し、次いでHMO(420mg、3.6mmol)を添加した。反応混合物を周囲温度で18時間撹拌し続けた。LCMS分析は出発原料が消費されたことを表し、1666.90のm/zが見られた。減圧下で溶媒を除去した。材料はそれ以上の精製なしに使用した。

20

【0068】

最終生成物は、実施例1~実施例4に例示されるようにして製造できる。

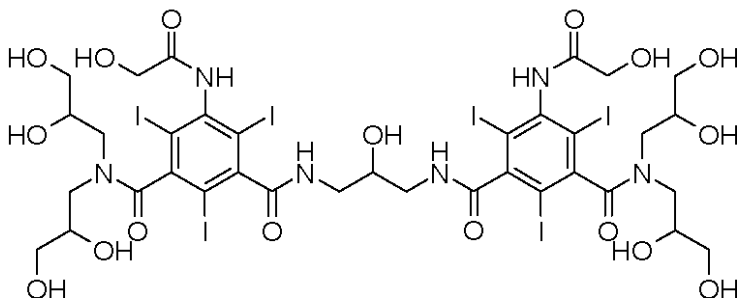
【0069】

実施例 1

1, 3 - ビス [2 - ヒドロキシアセチルアミノ - 5 - [ビス (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) アミノカルボニル] - 2 , 4 , 6 - トリヨードベンゾイルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロパン

【0070】

【化 1 4】



30

40

酢酸 { 3 - (3 - { 3 - (2 - アセトキシアセチルアミノ) - 5 - [ビス (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) カルバモイル] - 2 , 4 , 6 - トリヨードベンゾイルアミノ } - 2 - ヒドロキシプロピルカルバモイル) - 5 - [ビス (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) カルバモイル] - 2 , 4 , 6 - トリヨードフェニルカルバモイル }メチルエステルをメタノールに溶解し、それに水酸化アンモニウムを添加した。反応物を周囲温度で18時間撹拌した。反応混合物をHPLCによって分離した。LCMSは、所望の生成物が生成されたことを表していた(m/z 1582.74)。

【0071】

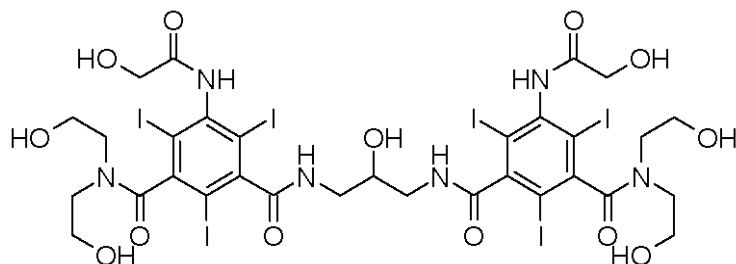
実施例 2

50

1,3-ビス[2-ヒドロキシアセチルアミノ-5-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル]-2,4,6-トリヨードベンゾイルアミノ]-2-ヒドロキシプロパン

【0072】

【化15】



10

23 で、磁気攪拌棒を備えた100mlのフラスコ内に、DMAC(12.5ml)、トリエチルアミン(3.0ml、3.0eqv.)及び出発原料である酢酸(3,5-ビス-クロロカルボニル-2,4,6-トリヨードフェニルカルバモイル)メチルエステル(5.0g、1.0eqv.)を加えた。1,3-ジアミノ-2-プロパノール(0.227g、0.35eqv.)をDMAC(0.227ml)に溶解した溶液をゆっくりと添加し、混合物を1日間攪拌した。ジエタノールアミン(1.776g、2.35eqv.)を添加し、混合物を1日間攪拌した。KOH(2.67g、6eqv.)を水(10ml)及びメタノール(5ml)に溶解した溶液を添加し、混合物を1日間攪拌した。混合物を水(50ml)で希釈し、18.5% HCl水溶液で中和した。イオン交換体であるAmberlite 200C及びIRA67で処理し、次いで濾過することで、塩及び過剰のアミンを除去した。蒸発乾固することで溶媒を除去した。残留物を分取HPLCによって精製した。

20

【0073】

HPLC/MS(TOF ES⁺, m/e): 1462.5[M+H]⁺、正確な質量 = 1461, 66。

30

【0074】

分子量 = 1462, 09、式 = C₃₁H₃₆I₆N₆O₁₃。

【0075】

組成 = C 25.47%、H 2.48%、I 52.08%、N 5.75%、O 14.23%。

【0076】

¹H-NMR/¹³C-NMR(DMSO-d₆):

ブリッジ: 8.67ppm(NH; m, 2H)、3.95ppm(CH; m, 1H)/67.4ppm、4.95ppm(OH; m, 1H)、3.36ppm, 3.23ppm(CH₂; m, 4H)/43.7ppm。

40

側鎖1: 9.82ppm(NH; m, 2H)、4.02ppm(CH₂; m, 4H)/61.4ppm、5.68ppm(OH, m, 2H)。

側鎖2: 4.80ppm(OH, m, 4H)、3.55ppm、3.19ppm(NCH₂, m, 8H)/47.9ppm、51.5ppm、3.71ppm、3.59ppm(CH₂OH, m, 8H)/57.5ppm、58.8ppm。

【0077】

以下の実施例は同様なプロトコルを用いて製造した。

【0078】

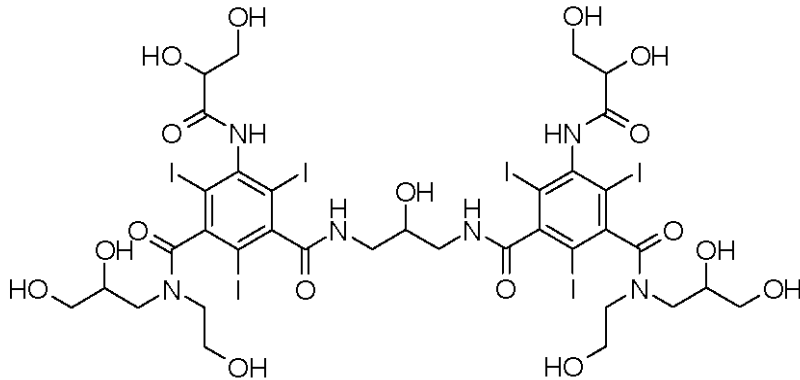
実施例3

50

1, 3 - ビス [2, 3 - ジヒドロキシプロピオニルアミノ - 5 - [N - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミノカルボニル] - 2, 4, 6 - トリヨードベンゾイルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロパン

【 0 0 7 9 】

【 化 1 6 】



10

MS (ES⁺) : 実測値 1 5 8 2 . 5 9 [M + H] .

20

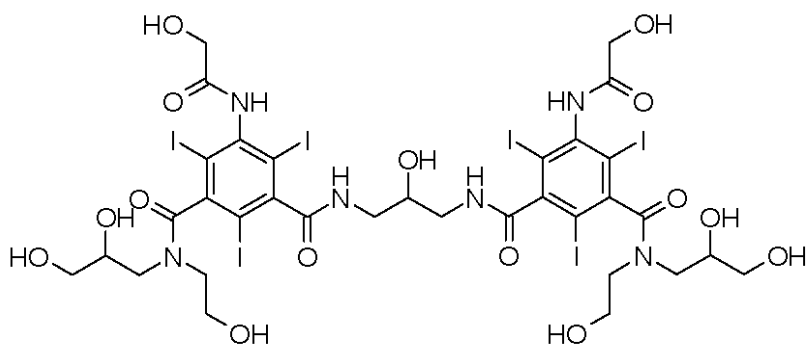
【 0 0 8 0 】

実施例 4

1, 3 - ビス [2 - ヒドロキシアセチルアミノ - 5 - { (N - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミノカルボニル } - 2, 4, 6 - トリヨードベンゾイルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロパン

【 0 0 8 1 】

【 化 1 7 】



30

MS (ES⁺) : 実測値 1 5 2 2 . 7 0 [M + H] .

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2008/063584
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K49/04 C07C237/46		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 92/08691 A (DIBRA SPA [IT]; BRACCO IND CHIMICA SPA [IT]) 29 May 1992 (1992-05-29) cited in the application page 1, line 2 - line 6 page 2, line 1 page 4, line 12 - line 13 page 5, line 15 - line 20 page 14, line 3 - line 25 formula (I)	1-17
Y	WO 2007/094683 A (GE HEALTHCARE AS [NO]; WYNN DUNCAN [GB]; MAIRNE ROBERT JAMES DOMETT [G]) 23 August 2007 (2007-08-23) page 6, line 2 - page 7, line 5	1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 November 2008		Date of mailing of the international search report 08/12/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bliem, Barbara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/063584

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9208691	A	29-05-1992	AT 111441 T 15-09-1994
			AU 646119 B2 10-02-1994
			AU 8925391 A 11-06-1992
			CA 2096136 A1 17-05-1992
			DE 69104059 D1 20-10-1994
			DE 69104059 T2 02-02-1995
			DE 557345 T1 28-07-1994
			DK 557345 T3 06-03-1995
			EP 0557345 A1 01-09-1993
			ES 2060415 T3 16-11-1994
			GR 93300134 T1 28-02-1994
			HU 65652 A2 28-07-1994
			IE 913986 A1 20-05-1992
			IL 100054 A 14-05-1996
			IS 3781 A 17-05-1992
			IT 1245853 B 25-10-1994
			JP 2977613 B2 15-11-1999
			JP 6504268 T 19-05-1994
			MX 9102103 A1 01-06-1992
			NZ 240566 A 25-02-1994
ZA 9109065 A 26-08-1992			
WO 2007094683	A	23-08-2007	EP 1989179 A1 12-11-2008

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ワイン, ダンカン・ジョージ
英国、アマシャム・バッキンガムシャー・エイチピー７・９エルエル、ホワイト・ライオン・ロード、ザ・グローブ・センター、ジーイー・ヘルスケア・リミテッド

(72) 発明者 ニューイングトン, イアン・マーティン
英国、アマシャム・バッキンガムシャー・エイチピー７・９エルエル、ホワイト・ライオン・ロード、ザ・グローブ・センター、ジーイー・ヘルスケア・リミテッド

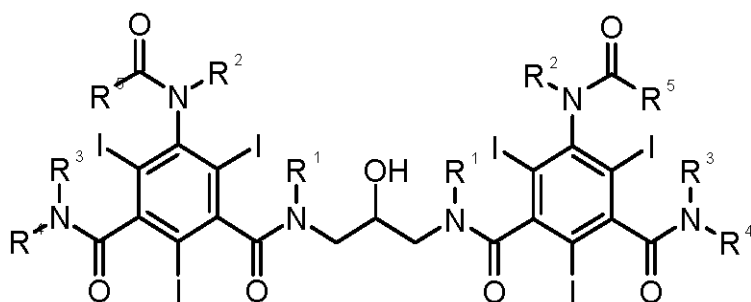
(72) 発明者 プリーブ, ハンノ
ノルウェイ、エン - 0401・オスロ、ニコヴェイエン・1 - 2、ピーオーボックス・4220、ジーイー・ヘルスケア・アクスイエ・セルスカプ

Fターム(参考) 4C085 HH05 JJ01 JJ11 LL05 LL07

4H006 AA01 AA03 AB20 AC41 AC53 BA22 BJ50 BM30 BM74 BN10

BV25 BV72

【要約の続き】



式(I)

【選択図】なし