



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101820922 A

(43) 申请公布日 2010.09.01

(21) 申请号 200880111007.3

(72) 发明人 D·G·温 L·G·威斯特兰

(22) 申请日 2008.10.10

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30) 优先权数据

20075257 2007.10.12 NO

代理人 万雪松 李炳爱

20076193 2007.11.30 NO

(51) Int. Cl.

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 49/04 (2006.01)

2010.04.09

G07C 237/46 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/063588 2008.10.10

(87) PCT申请的公布数据

W02009/047318 EN 2009.04.16

(71) 申请人 通用电气医疗集团股份有限公司

地址 挪威奥斯陆

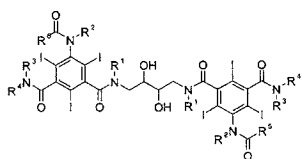
权利要求书 2 页 说明书 13 页

(54) 发明名称

对比剂

(57) 摘要

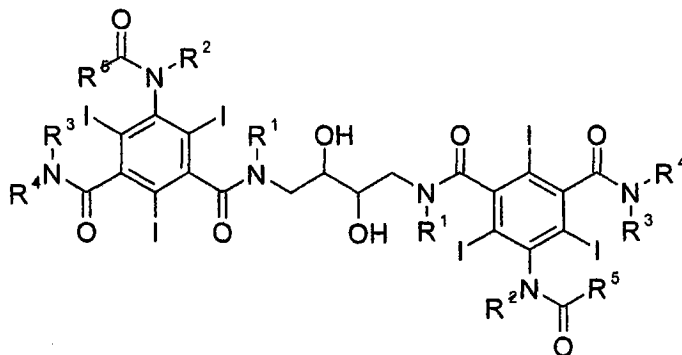
本发明涉及一类化合物和含有这类化合物的诊断组合物,其中该化合物是含碘化合物。更具体地,该含碘化合物是通式(1)的含有两个连接的碘化苯基的化合物



及其盐或光

活性异构体,其中R¹、R²和R³各自独立地相同或不同并且是指氢原子或C₁至C₄直链或支链烷基;各R⁴独立地相同或不同并且是指被最多6个-OH基团取代的C₁至C₆直链或支链烷基部分;且各R⁵独立地相同或不同并且是指被最多6个-OH基团取代的C₁至C₆直链或支链烷基部分。本发明还涉及这类诊断组合物作为诊断成像中,特别是X-射线成像中的对比剂的用途,还涉及含有这类化合物的对比介质。

1. 式 (I) 的化合物



式 (I)

及其盐或光活性异构体,

其中

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地相同或不同并且是指氢原子或 C_1 至 C_4 直链或支链烷基;

各 R^4 独立地相同或不同并且是指被最多 6 个 -OH 基团取代的 C_1 至 C_6 直链或支链烷基部分;且

各 R^5 独立地相同或不同并且是指被最多 6 个 -OH 基团取代的 C_1 至 C_6 直链或支链烷基部分。

2. 如权利要求 1 所述的化合物,其中各 R^1 、 R^2 和 R^3 是指氢原子和 / 或甲基。

3. 如权利要求 1 和 2 所述的化合物,其中各 R^1 基团相同,各 R^2 基团相同,且各 R^3 基团相同。

4. 如权利要求 1 至 3 所述的化合物,其中各 R^1 是指甲基,各 R^2 是指氢原子,且各 R^3 是指氢原子或甲基。

5. 如前述权利要求任一项所述的化合物,其中各 R^4 是指单-、二-和三-羟基化的 C_1 至 C_6 直链烷基。

6. 如权利要求 5 所述的化合物,其中 R^4 在 ω 位置带有羟基,并在 α 位置不被取代。

7. 如权利要求 5 和 6 所述的化合物,其中所有 R^4 相同并且是 2,3-二羟基丙基部分。

8. 如前述权利要求任一项所述的化合物, R^5 是指二-和三-羟基化的 C_1 至 C_6 直链烷基。

9. 如权利要求 8 所述的化合物,其中该烷基在 ω 位置带有羟基。

10. 如权利要求 8 和 9 所述的化合物,其中 R^5 是二-或三羟基化的丙基部分和 / 或二-羟基-乙基部分。

11. 如权利要求 8 至 10 所述的化合物,其中各 R^5 相同,并且是 1,2-二羟基乙基或羟基甲基部分。

12. 如前述权利要求任一项所述的化合物,其是

1,3-双-[2-羟基乙酰氨基-5-[N-甲基-N-(2,3-二羟基丙基)氨基羰基-2,4,6-三碘-苯甲酰基-N-甲基氨基]-2,3-二羟基丙烷];

1,3-双-[2,3-二羟基丙基氨基-5-[N-甲基-N-(2,3-二羟基丙基)氨基羰基-2,4,6-三碘-苯甲酰基-N-甲基氨基]-2,3-二羟基丙烷];

N-(2,3-二羟基-丙基)-N'-(4-{[3-(2,3-二羟基-丙基氨基甲酰基)-5-(2-羟基-乙

酰氨基)-2,4,6-三碘-苯甲酰基]-甲基-氨基}-2,3-二羟基-丁基)-5-(2-羟基-乙酰氨基)-2,4,6-三碘-N'-甲基-间苯二甲酰胺;和

N-(2,3-二羟基-丙基)-N'-{(2S,3R)-4-[3-(2,3-二羟基-丙基-氨基甲酰基)-5-(2-羟基-乙酰氨基)-2,4,6-三碘-苯甲酰基氨基]-2,3-二羟基-丁基}-5-(2-羟基-乙酰氨基)-2,4,6-三碘-间苯二甲酰胺。

13. 包含如前述权利要求任一项所述的式(I)的化合物的诊断剂。

14. 包含如前述权利要求任一项所述的式(I)的化合物以及可药用载体或赋形剂的诊断组合物。

15. 包含如前述权利要求任一项所述的式(I)的化合物以及可药用载体或赋形剂的X-射线诊断组合物。

16. 含有如前述权利要求任一项所述的式(I)的化合物的诊断剂和诊断组合物在X-射线对比检查中的用途。

17. 如前述权利要求任一项所述的式(I)的化合物用于制造用作X-射线对比剂的诊断组合物的用途。

18. 诊断方法,包括向人体或动物体施用如前述权利要求任一项所述的式(I)的化合物,用诊断设备检查该身体,并汇编来自该检查的数据。

19. 诊断方法,包括用诊断设备检查预施用如前述权利要求任一项所述的式(I)的化合物的身体,并汇编来自该检查的数据。

20. 成像方法,特别是X-射线成像法,其包括向人体或动物体施用如前述权利要求任一项所述的式(I)的化合物,用诊断设备检查该身体,并汇编来自该检查的数据,并任选分析该数据。

对比剂

[0001] 发明技术领域

[0002] 本发明涉及一类化合物和含有这类化合物的诊断组合物,其中该化合物是含碘化合物。更具体地,该含碘化合物是含有两个连接的碘化苯基的化合物。

[0003] 本发明还涉及这类诊断组合物作为诊断成像中,特别是 X-射线成像中的对比剂的用途,还涉及含有这类化合物的对比介质。

[0004] 相关技术描述

[0005] 所有诊断成像都基于实现来自体内不同结构的不同信号级。因此,在例如 X-射线成像中,为使特定身体结构在该图像中可见,该结构造成的 X-射线衰减必须不同于周围组织的 X-射线衰减。该身体结构及其周围环境之间的信号差常被称作对比,在增强诊断成像中的对比的手段方面已作出许多努力,因为身体结构与其周围环境的对比越高,图像质量越高且它们对作出诊断的医师的价值越高。此外,对比越高,在成像程序中可直观化的身体结构越小,即提高的对比可产生提高的空间分辨率。

[0006] 图像的诊断质量极大取决于成像程序中的固有噪声级,且对比度与噪声级的比率因此可被认为代表诊断图像的有效诊断质量因数。

[0007] 实现这种诊断质量因数的改进长期以来是且仍然是重要的目标。在 X-射线、磁共振成像 (MRI) 和超声之类的技术中,改进诊断质量因数的一种方法是将配制成对比介质的对比增强材料引入成像的身体区域。

[0008] 因此,在 X-射线中,对比剂的早期实例是不溶无机钡盐,其增强它们分布的身体区域中的 X-射线衰减。在过去 50 年间,X-射线对比剂领域已经被可溶含碘化合物占据。含碘化对比剂的市售对比介质通常被分类成离子型单体,如泛影葡胺(例如以商品名 Gastrografen™ 出售)、离子型二聚体,如碘克沙酸盐(例如以商品名 Hexabrix™ 出售)、非离子型单体,如碘海醇(例如以商品名 Omnipaque™ 出售)、碘帕醇(例如以商品名 Isovue™ 出售)、碘美普尔(例如以商品名 Iomeron™ 出售)和非离子型二聚体碘克沙醇(以商品名 Visipaque™ 出售)。

[0009] 最广泛使用的商业非离子型 X-射线对比剂,如上文提到的那些,被视为安全。含碘化对比剂的对比介质在 USA 每年用在超过 2 千万的 X-射线检查中,且不良反应数被认为可接受。但是,由于对比增强的 X-射线检查要求以总剂量给予最多大约 200 毫升对比介质,始终希望提供改进的对比介质。

[0010] 对比介质的效用主要取决于其毒性、其诊断效力、其对被给予该对比介质的对象可能具有的不良反应以及储存简易性和施用简易性。由于这类介质传统上用于诊断用途而非用于实现直接治疗作用,通常希望提供对细胞或身体的各种生物机制具有尽可能小的影响的介质,因为这产生较低毒性和较低的不良临床作用。对比介质的毒性和不良生物作用受到配制介质的组分,例如溶剂或载体,和对比剂本身及其组分,如离子型对比剂的离子,以及受到其代谢物的影响。

[0011] 影响对比介质毒性的主要因素被确定为是对比剂的化学毒性、对比介质的重量克分子渗透压浓度和对比介质的离子组成或其欠缺。

[0012] 碘化对比剂的合意特性是该化合物本身的低毒性（化学毒性）、其中溶解着该化合物的对比介质的低粘度、对比介质的低重量克分子渗透压浓度和高碘含量（通常以每毫升用于施用的配成的对比介质的碘克数测量）。该碘化对比剂也必须完全可溶于该配制介质，通常水介质，并在储存过程中保持溶解。

[0013] 商品，特别是非离子型化合物的重量克分子渗透压浓度对含有二聚体和非离子型单体的多数介质而言是可接受的，尽管仍有改进空间。例如在冠状血管造影术中，将对比介质的弹丸 (bolus) 剂注入循环系统造成严重的副作用。在这种程序中，对比介质而非血液短时间流过该系统，且对比介质和其替代的血液的化学和生理化学性质的差异会造成不合意的不良作用，如心律失常、QT 延长和心脏收缩力降低。特别在使用离子型对比剂时观察到这类作用，其中渗透毒性 (osmotoxic) 作用与注射的对比介质的高渗性相关联。特别需要与体液等渗或略微低渗的对比介质。低渗透对比介质具有特别合意的低肾毒性。该重量克分子渗透压浓度是每单位体积的配成的对比介质的粒子数的函数。

[0014] 在急性肾衰竭患者中，对比介质诱发的肾病仍是碘化对比介质应用的临床最重要的并发症之一。Aspelin, P 等人, *The New England Journal of Medicine*, 卷 348 : 491-499 (2003) 断定，在使用碘克沙醇而非低渗透的非离子型对比介质时，在高危患者中较不可能发生由对比介质诱发的肾病。

[0015] 被视为高危患者的患者人群部分与日俱增。为了满足用于整个患者人群的体内 X- 射线诊断剂的连续改进需求，始终希望找到在对比诱发的肾毒性 (CIN) 方面也具有改进的性质的 X- 射线对比剂。

[0016] 为了使对比介质的注射体积保持尽可能低，非常希望配制具有高的每毫升碘浓度的对比介质，并仍然将该介质的重量克分子渗透压浓度保持在低水平，优选低于或接近等渗性。非离子型单体对比剂，特别是非离子型双（三碘苯基）二聚体，如碘克沙醇 (EP 专利 108638) 的开发已提供具有降低的渗透毒性的对比介质，从而能用低渗溶液实现对对比有效的碘浓度，并甚至能够通过包含等离子体离子来校正离子失衡，同时仍使对比介质 Visipaque™ 保持所需重量克分子渗透压浓度 (WO 90/01194 和 WO 91/13636)。

[0017] 该 X- 射线对比介质在商业高碘浓度下具有相对较高的粘度，在环境温度下为大约 15 至大约 60mPas。通常，对比增强剂是二聚体时的对比介质具有比对比增强剂是与该二聚体对应的单体时的相应对比介质高的粘度。这类高粘度可能为对比介质施用人带来问题，其需要相对较大的孔针或高外加压力，并在儿科射线照相术和在需要快速弹丸 (bolus) 施用的射线照相术中，例如在血管造影术中特别显著。

[0018] 含具有两个通过连接基连接的三碘化苯基的化合物作为活性药物成分的 X- 射线对比介质通常被称作二聚对比剂或二聚体。数年来，已经提出多种碘化二聚体。相关专利公开包括 EP 1186305、EP 686046、EP108638、EP 0049745、EP 0023992、WO 2003080554、WO2000026179、WO 1997000240、WO 9208691、US3804892、US4239747、US3763226、US3763227 和 US3678152。如今，具有碘化非离子型二聚体作为活性药物成分的一种对比介质已上市——含化合物碘克沙醇的产品 Visipaque™。含离子型二聚化合物碘克沙酸的化合物 Hexabrix™ 也已上市。

[0019] Dibra 和 Bracco 的 W092/08691 提出对称或不对称 1,3- 双-[3-(单-或多-羟基) 酰氨基 -5-(单-或多-羟烷基) 氨基羰基 -2,4,6- 三碘 - 苯甲酰基 - 氨基]-羟基或

羟烷基 - 丙烷并列举许多这些化合物。表 1 和 2 提供了该专利说明书的实施例 1 和 10 的化合物的一些试验结果。但是, W092/08691 中制成的化合物无一被开发和投入市场。

[0020] 因此, 仍然希望开发解决一个或多个上述问题的对比剂。这类试剂应理想地在一个或多个下列性质方面具有比市面上的可溶含碘化合物改进的性质: 肾毒性、重量克分子渗透压浓度、粘度、溶解度、注射体积 / 碘浓度和衰减 / 辐射剂量, 以及对这类碘化合物而言已知或已发现的任何附加不良作用。

[0021] 发明概述

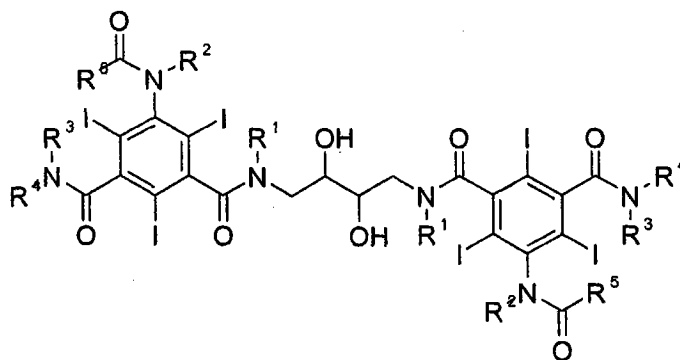
[0022] 本发明提供了可用作在至少一种上述标准方面, 特别是在肾毒性, 重量克分子渗透压浓度、粘度和溶解度方面具有所需性质的对比介质的化合物。该对比介质包含含碘的对比增强化合物, 其中含碘化合物是含有两个连接的碘化苯基的化合物。该含碘的对比增强化合物可以由市售和相对便宜的原材料合成。

[0023] 发明详述

[0024] 在所附权利要求书中和在下列说明书中规定本发明的新型化合物、它们作为 X- 射线对比剂的用途、它们的配方和制造。

[0025] 该对比增强化合物是式 (I) 的合成化合物

[0026]



[0027] 式 (I)

[0028] 及其盐或光活性异构体,

[0029] 其中

[0030] 各 R^1 独立地相同或不同并且是指氢原子或 C_1 至 C_4 直链或支链烷基;

[0031] 各 R^2 独立地相同或不同并且是指氢原子或 C_1 至 C_4 直链或支链烷基;

[0032] 各 R^3 独立地相同或不同并且是指氢原子或 C_1 至 C_4 直链或支链烷基;

[0033] 各 R^4 独立地相同或不同并且是指被最多 6 个 $-OH$ 基团取代的 C_1 至 C_6 直链或支链烷基部分; 且

[0034] 各 R^5 独立地相同或不同并且是指被最多 6 个 $-OH$ 基团取代的 C_1 至 C_6 直链或支链烷基部分。

[0035] 在上式 (I) 中, R^1, R^2 和 R^3 基团各自优选是指氢原子和 / 或甲基。此外, 各 R^1 基团优选相同, 各 R^2 基团优选相同, 各 R^3 基团优选也相同。最优选的各 R^1 基团是指甲基, 各 R^2 基团优选是指氢原子且各 R^3 基团优选是指氢原子或甲基。

[0036] 取代基 R^4 各自优选是指单 -、二 - 和三 - 羟基化的 C_1 至 C_6 直链烷基。该烷基更优选在 ω 位置带有羟基, 且该烷基链在 α 位置不被取代。更优选的 R^4 是指单 - 或二 - 羟基化的丙基部分和 / 或羟基乙基部分。再更优选的各 R^4 基团也相同, 最优选是指 2,3 二 - 羟

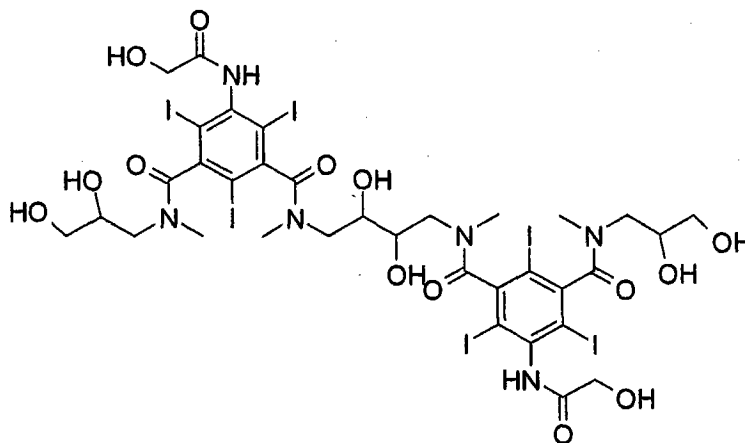
基丙基部分。

[0037] 取代基 R^5 优选是指二-和三-羟基化的 C_1 至 C_6 直链烷基。该烷基更优选在 ω 位置带有羟基。更优选的 R^5 是二-羟基-乙基和/或羟基甲基部分。再更优选的 R^5 相同,并且是 1,2-二羟基乙基或羟基甲基部分。

[0038] 因此,本发明的优选结构包括式 (IIa) 至 (IId) 的化合物:

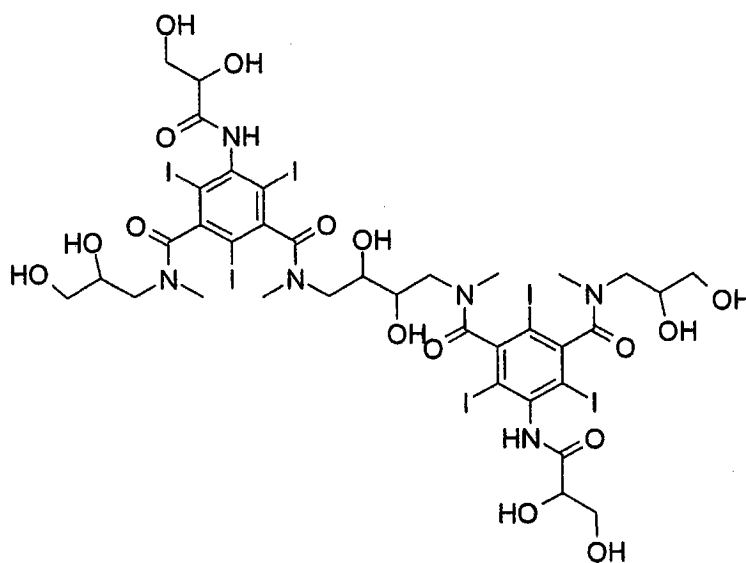
[0039] 式 (IIa)

[0040]



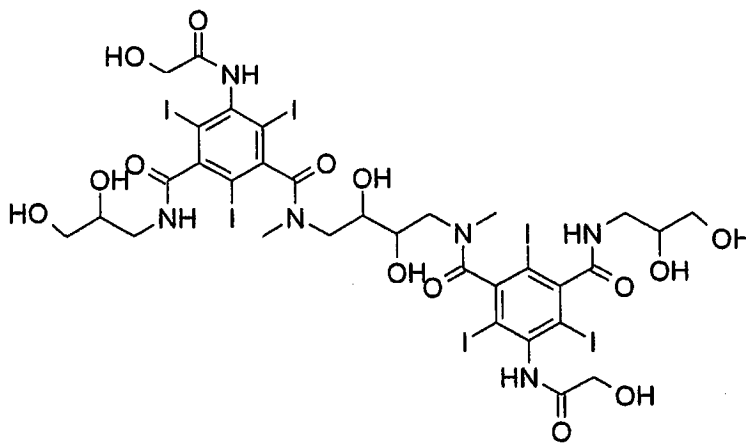
[0041] 式 (IIb)

[0042]



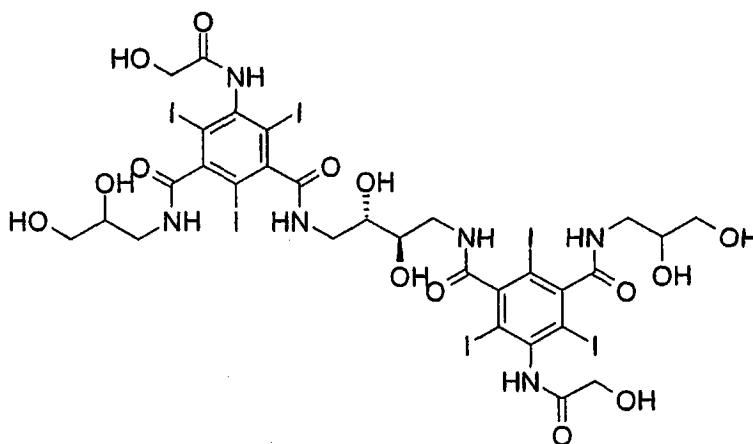
[0043] 式 (IIc)

[0044]



[0045] 式 (IId)

[0046]



[0047] 在 320 毫克 / 毫升的碘浓度下——这是市售碘化对比介质的常用浓度, 式 (I) 的化合物的浓度为大约 0.42M (摩尔浓度)。该对比介质在这种碘浓度下也是低渗的, 这在对比介质的肾毒性方面是有利性质。也可以如 WO 90/01194 和 WO 91/13636 中解释的那样向该对比介质中加入电解质以降低心血管影响。

[0048] 式 (I) 的化合物还包含光活性异构体并由于手性碳原子而可能以几种异构形式存在。此外, 该化合物由于由大碘原子的紧邻造成的酰胺键的受限旋转而表现出外型 / 内型异构。包括这两种对映纯的产物以及旋光异构体的混合物。

[0049] 本发明的化合物可用作对比剂并可以用常规载体和赋形剂配制以制造诊断对比介质。

[0050] 因此, 从进一步方面考虑, 本发明提供了包含如上所述的式 (I) 的化合物以及至少一种生理耐受载体或赋形剂的诊断组合物, 例如, 在任选含添加的等离子体离子或溶解氧的注射用水溶液中。

[0051] 本发明的对比剂组合物可以处于即用浓度或可以是在施用前稀释的浓缩物形式。通常, 即用形式的组合物具有至少 100 毫克 I / 毫升, 优选至少 150 毫克 I / 毫升的碘浓度, 至少 300 毫克 I / 毫升, 例如 320 毫克 I / 毫升的浓度是优选的。碘浓度越高, 该对比介质的 X-射线衰减形式的诊断值越高。但是, 碘浓度越高, 该组合物的粘度和重量克分子渗透压浓度越高。通常, 给定对比介质的最大碘浓度取决于该对比增强剂, 例如该碘化化合物的溶解度, 以及粘度和重量克分子渗透压浓度的容许极限。

[0052] 对通过注射或输液施用的对比介质而言,该溶液在环境温度(20℃)下的粘度的所需上限为大约 30mPas,但可容许最多 50 至 60mPas,甚至大于 60mPas 的粘度。对通过弹丸注射给予的对比介质而言,例如在血管造影程序中,必须考虑渗透毒性作用,且重量克分子渗透压浓度应优选低于 10sm/kg H₂O,优选低于 850mOsm/kg H₂O,更优选为大约 300mOsm/kg H₂O。

[0053] 使用本发明的化合物,可以达到这类粘度、重量克分子渗透压浓度和碘浓度指标。实际上,可以用低渗溶液实现有效碘浓度。因此理想的会是通过添加等离子体阳离子来弥补该溶液的张度以降低由弹丸注射后的失衡效应造成的毒性作用。合意地以 WO 90/01194 和 W091/13636 中推荐的范围包含这类阳离子。

[0054] 特别地,为提供在所有碘浓度下与血液等渗的对比介质,钠和钙离子的添加是合意和可达到的。等离子体阳离子可以以具有生理耐受的抗衡离子,例如氯离子、硫酸根、磷酸根、碳酸氢根等(优选使用等离子体阴离子)的盐形式提供。

[0055] 含式(I)的化合物的对比介质可以通过注射或输液施用,例如血管内施用。或者,含式(I)的化合物的对比介质也可以口服施用。对于口服施用,该对比介质可以是胶囊、片剂或液体溶液形式。

[0056] 在进一步实施方案中,本发明提供包含式(I)的化合物的诊断剂和包含式(I)的化合物以及可药用载体或赋形剂的诊断组合物。该诊断剂和组合物优选用在 X-射线诊断中。

[0057] 因此,本发明进一步包括含式(I)的化合物的诊断剂和诊断组合物在 X-射线对比检查中的用途和式(I)的化合物用于制造用作 X-射线对比剂的诊断组合物的用途。

[0058] 还提供了诊断方法,包括向人体或动物体施用式(I)的化合物,用诊断设备检查该身体,并汇编来自该检查的数据。在该诊断方法中,也可以向该身体预施用式(I)的化合物。

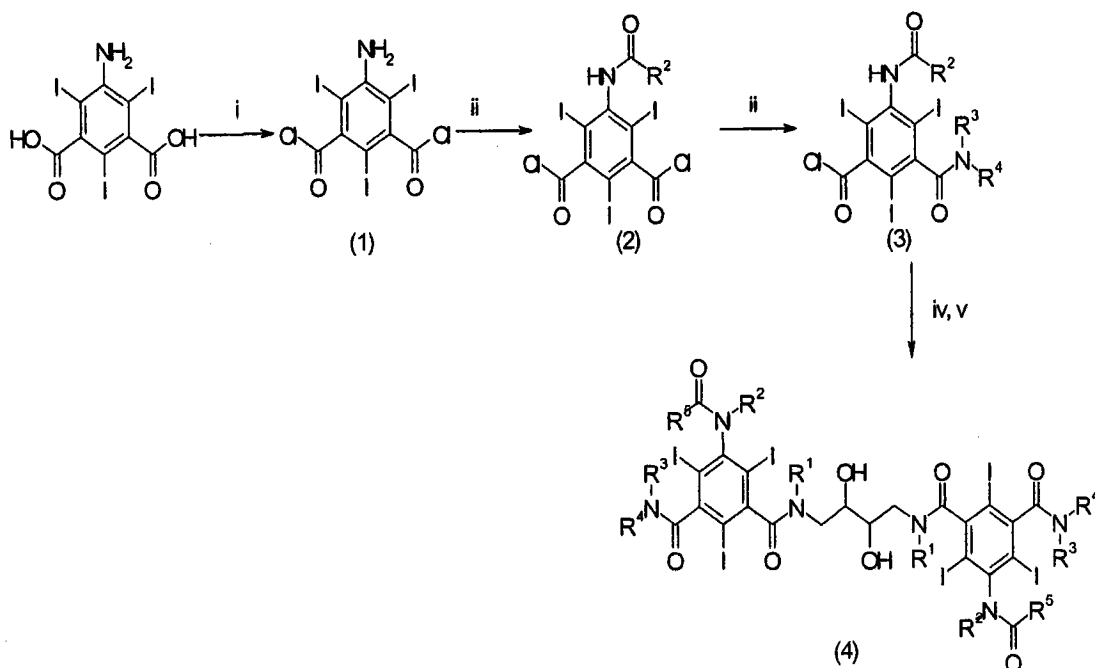
[0059] 此外,提供成像方法,特别是 X-射线成像法,其包括向人体或动物体施用式(I)的化合物,用诊断设备检查该身体,并汇编来自该检查的数据,并任选分析该数据。在身体成像方法中,也可以向该身体预施用式(I)的化合物。

[0060] 制备

[0061] 通式(I)的化合物可以通过多步程序由从现有技术中获知或可购得或可容易地由市售材料制成的原材料合成。

[0062] 式(I)的化合物可以根据这种通用程序合成:

[0063]



[0064] (i) SOCl_2 , pyr, DCM, 70°C ; (ii) R^5COCl , DMAc; (iii) R^3NHR^4 , NEt_3 , DMAc; (iv) $\text{R}^1\text{NHCH}_2\text{CHOHCHOHCH}_2\text{NHR}^1$, NEt_3 , DMAc; (v) NH_3 , MeOH

[0065] 用亚硫酸二氯处理可获自Aldrich的5-氨基-2,4,6-三碘-间苯二酸以形成相应的5-氨基-2,4,6-三碘-间苯二酰二氯(1)。5-氨基-2,4,6-三碘-间苯二酰二氯接着与可获自Aldrich的乙酰氧基乙酰氯反应形成所需N-酰基衍生物(2)。N-酰基-氨基-2,4,6-三碘-间苯二酰二氯随后与适当的胺,如3-氨基-1,2-丙二醇反应形成所需单-酰胺衍生物(3)。最后通过使适当的二胺,如1,4-二氨基丁烷-2,3-二醇与所需单酰胺(3)反应然后水解保护基来形成二聚体(4)。

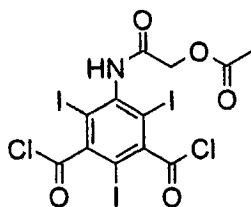
[0066] 1,4-二氨基-丁烷-2,3-二醇HCl可例如购自Fluka。

[0067] 中间体的制备:

[0068] 制品A

[0069] 乙酸(3,5-双-氯羰基-2,4,6-三碘-苯氨甲酰基)-甲酯

[0070]

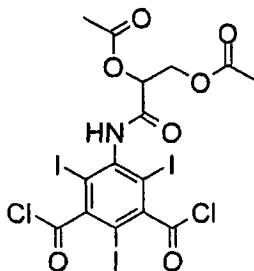


[0071] 将5-氨基-2,4,6-三碘-间苯二酰二氯溶解在二甲基乙酰胺(DMAc)中并在有效搅拌下缓慢加入乙酰氧基乙酰氯(2当量)在DMAc中的溶液。将反应混合物搅拌过夜,第二天,将该混合物缓慢倒入搅拌的冰水中。滤出沉淀物并干燥产生所需材料。通过 ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz)证实结构:10.43(br s, 1H); 4.71(s, 2H); 2.11(s, 3H)

[0072] 制品B

[0073] 乙酸2-乙酰氧基-1-(3,5-双-氯羰基-2,4,6-三碘-苯氨甲酰基)-乙酯

[0074]

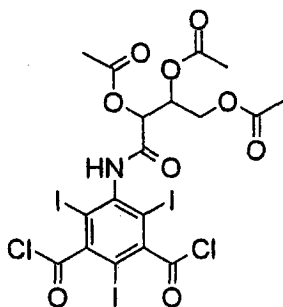


[0075] 通过 ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) 证实结构: 10.45(br s, 1H); 4.49-4.30(m, 3H); 2.13(s, 3H)。

[0076] 可以根据这种程序制备上式 (2) 的各种化合物, 包括但不限于

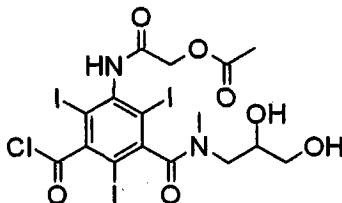
[0077] 乙酸 2,3-二乙酰氧基-1-(3,5-双-氯羰基-2,4,6-三碘-苯氨甲酰基)-丙酯

[0078]

[0079] 制品 C

[0080] 乙酸 [3-氯羰基-5-[(2,3-二羟基-丙基)-甲基-氨甲酰基]-2,4,6-三碘-苯氨甲酰基]-甲酯

[0081]

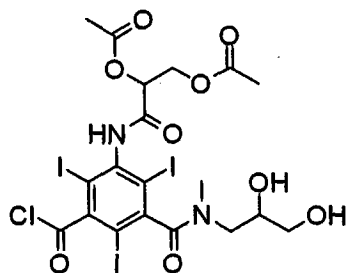


[0082] 在干燥烧瓶中在氮气氛下将来自前一步骤的双-酰基氯溶解在 DMAC 中。将三乙胺 (2 当量) 添加到该溶液中, 此后立即加入 3-甲基氨基-丙烷-1,2-二醇 (2 当量)。搅拌过夜后, 将反应混合物浓缩至干, 残留物通过使用硅胶的色谱法提纯以产生所需产物。通过 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) 证实结构: 10.4(br s, 1H); 4.70(s, 2H); 3.89-3.83(m, 1H); 3.75-3.67(m, 1H); 3.51-3.42(m, 2H); 3.25-3.15(m, 1H); 2.85(s, 3H); 2.15(s, 3H)

[0083] 制品 D

[0084] 乙酸 2-乙酰氧基-1-[3-氯羰基-5-[(2,3-二羟基-丙基)-甲基-氨甲酰基]-2,4,6-三碘-苯氨甲酰基]-乙酯

[0085]

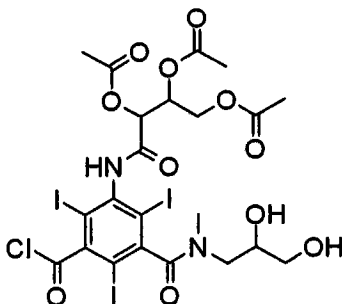


[0086] 通过 ^1H NMR(DMSO- D_6 , 300MHz) 证实结构: 10.4(br s, 1H); 4.70-4.65(m, 3H); 3.89-3.83(m, 1H); 3.75-3.67(m, 1H); 3.51-3.42(m, 2H); 3.25-3.15(m, 1H); 2.85(s, 3H); 2.15(s, 3H)。

[0087] 制品 E

[0088] 乙酸 2,3-二乙酰氧基-1-[[3-氯羰基-5-[(2,3-二羟基-丙基)-甲基-氨基甲酰基]-2,4,6-三碘-苯氨基甲酰基]-丙酯

[0089]

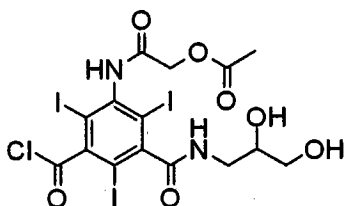


[0090] 通过 NMR 和 MS 证实结构。

[0091] 可以根据这种程序制备上式 (3) 的各种化合物, 包括但不限于:

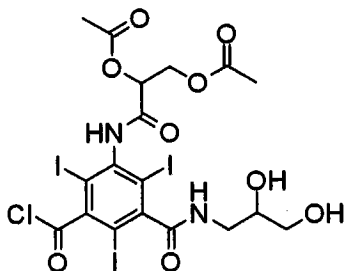
[0092] 乙酸 [3-氯羰基-5-(2,3-二羟基-丙基氨基甲酰基)-2,4,6-三碘-苯氨基甲酰基]-甲酯

[0093]



[0094] 乙酸 2-乙酰氧基-1-[[3-氯羰基-5-(2,3-二羟基-丙基氨基甲酰基)-2,4,6-三碘-苯氨基甲酰基]-乙酯

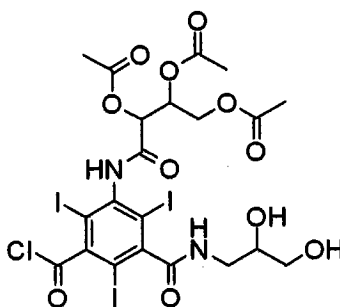
[0095]



[0096] 乙酸 2,3-二乙酰氧基-1-[[3-氯羰基-5-(2,3-二羟基-丙基氨基甲酰基)-2,4,

6-三碘-苯氨甲酰基]-丙酯

[0097]



[0098] 乙酸{3-[双-(2,3-二羟基-丙基)-氨甲酰基]-5-氯羰基-2,4,6-三碘-苯氨甲酰基}-甲酯

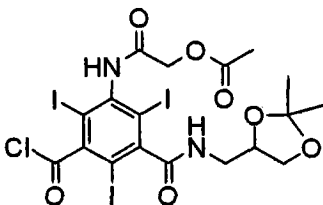
[0099] 制品F

[0100] 将乙酸(3,5-双-氯羰基-2,4,6-三碘-苯氨甲酰基)-甲酯(20克,25.5毫摩尔)溶解在无水DMA(100毫升)中,并加入2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-methanaine(6.62毫升,51毫摩尔)。该反应在氮气下在室温下搅拌24小时。该反应混合物用乙酸乙酯稀释并用冰水(50毫升×3)和盐水洗涤。收集有机物,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发产生棕色油。这通过用汽油:乙酸乙酯洗脱的二氧化硅柱色谱法提纯,以产生粉红色固体状的乙酸{3-氯羰基-5-[(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)-氨甲酰基]-2,4,6-三碘-苯氨甲酰基}-甲酯(13.85克,17.5毫摩尔)。

[0101] 可以根据这种程序制备上式(3)的各种化合物,包括但不限于:

[0102] 乙酸{3-氯羰基-5-[(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)-氨甲酰基]-2,4,6-三碘-苯氨甲酰基}-甲酯

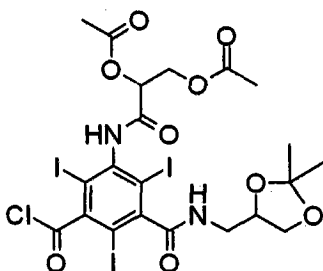
[0103]



[0104] 通过Mass Spec(ESI)m/z证实结构:C₁₈H₁₈ClN₂O₇[M+H]⁺的计算值791.520实测值790.84,¹H NMR(DMSO;300MHz) δ = 10.35-10.15(m,1H,NH),9.03-8.87(m,1H,NH),4.70(s,2H),4.25(m,1H),4.07(m,1H),3.79(m,1H),3.50-3.10(m,2H),2.15(s,3H),1.36(s,3H),1.23(s,3H)。

[0105] 乙酸2-乙酰氧基-1-[3-氯羰基-5-(2,3-二羟基-丙基氨甲酰基)-2,4,6-三碘-苯氨甲酰基]-乙酯

[0106]

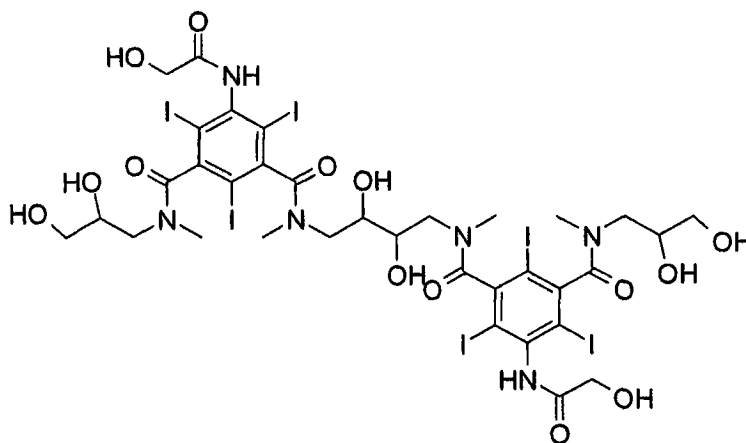


[0107] 通过 Mass Spec (ESI) m/z 证实结构: $C_{21}H_{22}ClN_2O_9$ $[M+H]^+$ 的计算值 863.594 实测值 862.75, 1H NMR ($CDCl_3$; 300MHz) δ = 6.39 (s, br, 1H, NH), 5.63 (s, br, 1H, NH), 4.64 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 2.28 (d, 3H), 2.08 (s, 3H), (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)

[0108] 实施例 1

[0109] 1,3-双-[2-羟基乙酰氨基-5-[N-甲基-N-(2,3-二羟基丙基)氨基羰基]-2,4,6-三碘-苯甲酰基-N-甲基氨基]-2,3-二羟基丙烷

[0110]



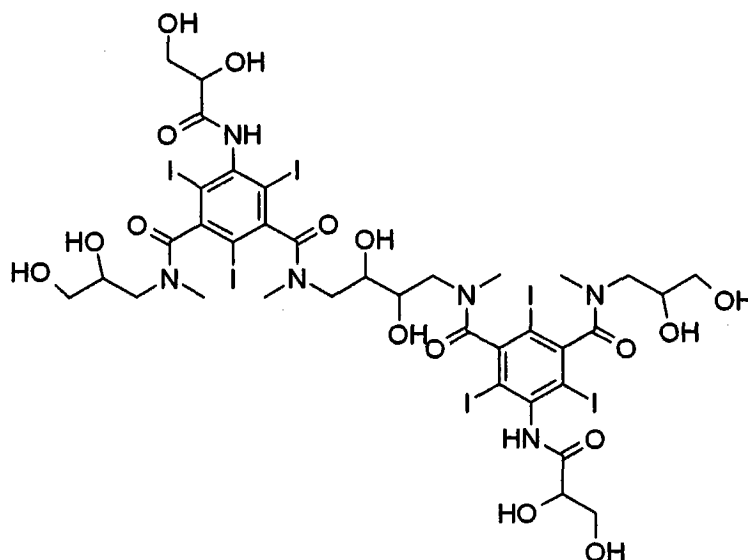
[0111] 将 1,4-二甲基胺-2,3-丁烷二醇 (0.5 当量) 和三乙胺 (1.2 当量) 添加到乙酸 {3-氯羰基-5-[(2,3-二羟基-丙基)-甲基-氨基甲酰基]-2,4,6-三碘-苯氨基甲酰基}-甲酯 (2.5 克, 3.27 毫摩尔) 在 DMA (5 毫升) 中的溶液中。在环境温度下搅拌该反应直至反应不再继续。将该反应混合物萃取到乙酸乙酯中并用水洗涤以除去 DMA。有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 滤液在真空下浓缩以产生所需化合物, 其不经提纯即用于下一步骤。将该粗材料溶解在最少量的甲醇中并用氨水处理。该反应在环境温度下搅拌并通过 LC-MS 监测。于是, 将反应混合物浓缩至干, 溶解在最少量水中, 过滤并通过制备 HPLC 提纯以产生所需最终产物。也可以通过在 2M HCl 水溶液中回流该粗混合物 1 小时来进行完全脱保护。

[0112] 通过 Mass Spec (ESI) m/z 证实结构: $C_{34}H_{42}I_6N_6O_{14}$ $[M]^+$ 的计算值 1520.13 实测值 1520.45

[0113] 实施例 2

[0114] 1,3-双-[2,3-二羟基丙基氨基-5-[N-甲基-N-(2,3-二羟基丙基)氨基羰基]-2,4,6-三碘-苯甲酰基-N-甲基氨基]-2,3-二羟基丙烷

[0115]



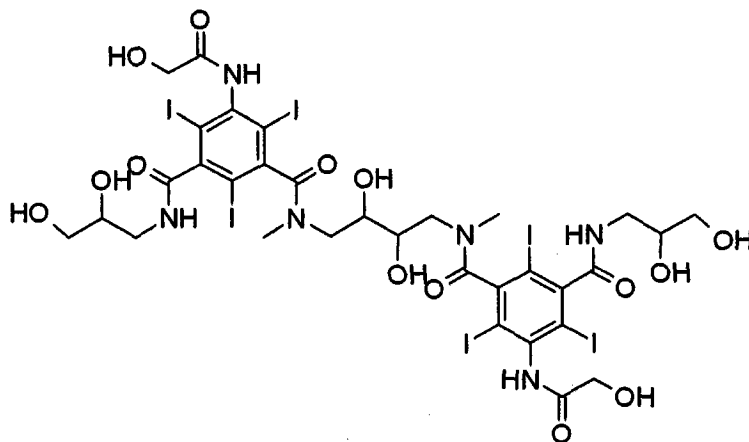
[0116] 将 1,4-二甲基胺-2,3-丁烷二醇 (0.5 当量) 和三乙胺 (1.2 当量) 添加到乙酸 2-乙酰氧基-1-[3-氯羰基-5-(2,3-二羟基-丙基氨甲酰基)-2,4,6-三碘-苯氨甲酰基]-乙酯 (2.5 克, 2.90 毫摩尔) 在 DMA (5 毫升) 中的溶液中。在环境温度下搅拌该反应直至反应不再继续。将该反应混合物萃取到乙酸乙酯中并用水洗涤以除去 DMA。有机层经 MgSO₄ 干燥, 滤液在真空下浓缩以产生所需化合物, 其不经提纯即用于下一步骤。将该粗材料溶解在最少量的甲醇中并用氨水处理。该反应在环境温度下搅拌并通过 LC-MS 监测。于是, 将反应混合物浓缩至干, 溶解在最少量水中, 过滤并通过制备 HPLC 提纯以产生所需最终产物。也可以通过在 2M HCl 水溶液中回流该粗混合物 1 小时来进行完全脱保护。

[0117] 通过 Mass Spec (ESI) m/z 证实结构: $C_{36}H_{46}I_6N_6O_{16} [M]^+$ 的计算值 1580.23 实测值 1580.66

[0118] 实施例 3

[0119] N-(2,3-二羟基-丙基)-N'-(4-[[3-(2,3-二羟基-丙基氨甲酰基)-5-(2-羟基-乙酰氨基)-2,4,6-三碘-苯甲酰基]-甲基-氨基]-2,3-二羟基-丁基)-5-(2-羟基-乙酰氨基)-2,4,6-三碘-N'-甲基-间苯二甲酰胺

[0120]



[0121] 将 1,4-二甲基胺-2,3-丁烷二醇 (0.5 当量) 和三乙胺 (1.2 当量) 添加到乙酸 {3-氯羰基-5[(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)氨甲酰基]-2,4,6-三碘-苯氨甲酰基} 甲酯 (2.5 克, 3.16 毫摩尔) 在 DMA (5 毫升) 中的溶液中。在环境温度下搅拌该反

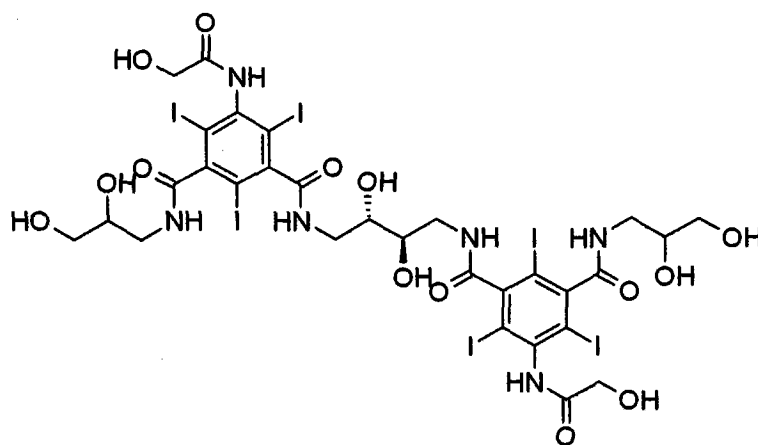
应混合物直至反应不再继续。将该反应混合物萃取到乙酸乙酯中并用水洗涤以除去 DMA。有机层经 MgSO₄ 干燥, 滤液在真空下浓缩以产生所需化合物, 其不经提纯即用于下一步骤。通过在 2M HCl 水溶液和 MeOH 的 1 : 1 混合物中回流该粗混合物 1 小时来进行完全脱保护。

[0122] 通过 Mass Spec (ESI) m/z 证实结构 :C₃₂H₃₈I₆N₆O₁₄ [M]⁺ 的计算值 1492.02 实测值 1492.69

[0123] 实施例 4

[0124] N-(2,3-二羟基-丙基)-N'-{(2S,3R)-4-[3-(2,3-二羟基-丙基氨甲酰基)-5-(2-羟基-乙酰氨基)-2,4,6-三碘-苯甲酰基氨基]-2,3-二羟基-丁基}-5-(2-羟基-乙酰氨基)-2,4,6-三碘-间苯二甲酰胺

[0125]



[0126] 根据实施例 3 的程序制备该化合物。

[0127] 通过 Mass Spec (ESI) m/z 证实结构 :C₃₀H₃₄I₆N₆O₁₄ [M]⁺ 的计算值 1464.03 实测值 1464.65