

新型非离子型单体碘造影剂的合成

杨天帅¹, 王海燕², 韩大雄^{1*} (1.厦门大学药学院, 福建 厦门 361005; 2.国家海洋局第三海洋研究所, 福建 厦门 361005)

摘要: 目的 合成 4 种新型非离子型 X 射线造影剂。方法 以 5-氨基-2,4,6-三碘异酞酰氯为起始原料, 经氨烷基化、乙酰化或氯乙酰化、水解反应后制得粗品, 再经 XAD1600 离子交换树脂和 ODS 柱层析纯化后得到纯品。结果 产品经质谱、核磁共振确定分子结构后, 做体外 X 射线造影, 和市售碘海醇、碘佛醇造影效果比较。结论 4 种新型非离子型单体造影剂造影效果显著, 可以媲美目前市售造影剂的效果。

关键词: 造影剂; 碘海醇; 碘佛醇

中图分类号: R914.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)08-0843-05

Synthesis of Novel Nonionic Contrast Media of Iodin

YANG Tianshuai¹, WANG Haiyan², HAN Daxiong^{1*} (1.School of Pharmaceutical Sciences, Xiamen University, Xiamen 361005, China; 2.Third Institute of Oceanography, State Oceanic Administration, Xiamen 361005, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize four new types of contrast media. **METHODS** 5-amino-2,4,6-triiodoisophthaloyl chloride was used as starting material with a variety of processes including alkylation, acetylation or chloroacetylation and hydrolization to synthesize the crude product. Then the crude product was purified by ion exchange resin column chromatography and ODS chromatography to purify the title product. **RESULTS** The structure of the product was identified by MS and NMR, and the imaging effect was compared to iohexol and ioversol. **CONCLUSION** The imaging effect of four novel contrast media was significant and contrast effect is comparable with commercial products.

KEY WORDS: contrast media; iohexol; ioversol

造影剂广泛应用于临床 X 射线透射检查中, 如血管造影、尿路造影、骨髓造影、CT 等^[1]。造影剂的发展从最初的碘比酮到单碘离子型造影剂、二碘离子型造影剂、三碘离子型造影剂, 再到目前使用最广泛的三碘非离子型造影剂^[2]。影响造影剂临床效果的性质主要有: 对 X 射线的不透过性、渗透压、黏度、水溶性和亲水性、电荷、化学毒性、稳定性等^[3]。笔者在广为使用的市售造影剂碘海醇、碘佛醇、碘帕醇、碘普罗胺、碘美普尔等化合物结构的基础上, 进行了设计和改良。空间位阻使得碘海醇 5 位氨基上引入多羟基基团十分困难, 本研究摒弃了 2,3-二羟基丙基, 用小分子的羟乙基进行取代, 提高了合成的产率; 摒弃了碘普罗胺的不对称结构以及碘佛醇和碘帕醇亲水性基团不能均匀覆盖疏水性母核的缺陷, 参照国内外关于碘海醇及碘佛醇合成方法的文献^[4-6], 设计合成出 4 种新型单体非离子型造影剂, 并对

其造影效果和性质进行了研究和对比, 以期能得到更优良的造影剂。

1 仪器与试剂

氨基苯异酞酸、3-氨基-1,2-丙二醇、2-氨基-1,3-丙二醇、3-氯-1,2-丙二醇、氯乙醇、N-甲基-2,3-二羟丙基胺(浙江尖峰集团股份有限公司, 分析纯); XAD1600 树脂(美国罗门哈斯公司); ODS(武汉银冠化工); 其他化学试剂均为分析纯。

HP 1200 高效液相色谱仪; Agilent 6320 电喷雾质谱仪; Bruker AV-400 核磁共振谱仪; 新东方 1000/GFS X 射线摄影成像仪。

2 方法

本研究共合成 4 个新型非离子型造影剂, 结构见图 1。

本研究化合物设计中所涉及的中间体结构以及化合物合成见图 2。

基金项目: 国家自然科学基金(40976050); 海洋公益性项目(201105013); 福建省重大专题项目(2011YZ0001-1); 国家海洋局第三海洋研究所基本科研业务费专项基金资助(201221)

作者简介: 杨天帅, 男, 硕士 Tel: 15960269730 E-mail: claisen@yeah.net *通信作者: 韩大雄, 男, 博士, 副教授 Tel: (0592)2188681 E-mail: daxiong@xmu.edu.cn

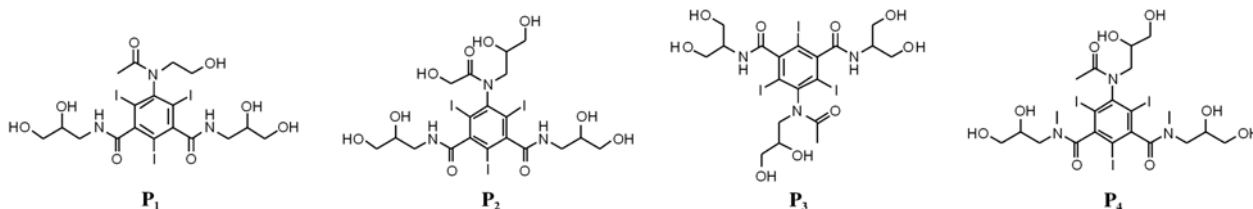


图1 4个非离子型造影剂的化学结构

Fig 1 Formula structures of four nonionic contrast medias

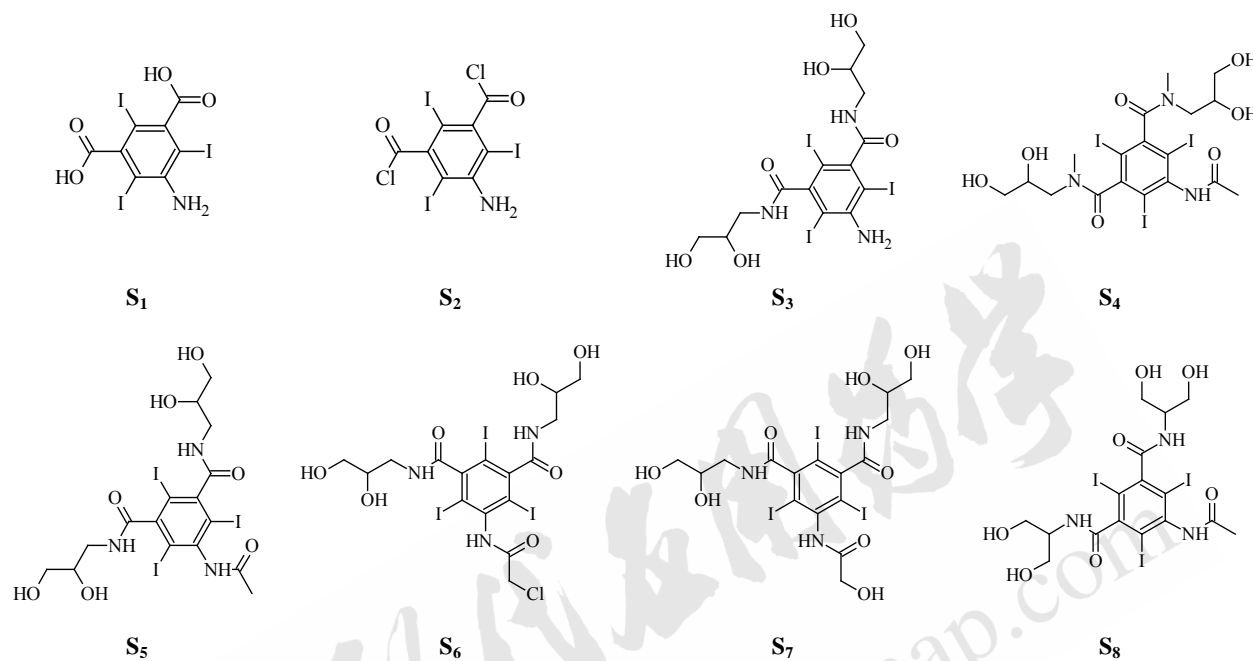
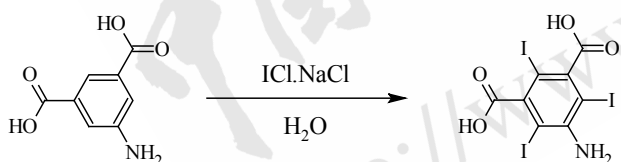


图2 中间体的结构

Fig 2 Formula structures of intermediates

2.1 5-氨基-2,4,6-三碘异酞酸(化合物 S₁)



向三颈圆底烧瓶中加入原料氨基苯异酞酸(500 g, 2.76 mol), 水 10 L, 搅拌混匀, 使呈悬浊液。另取 NaCl(580 g, 9.9 mol)溶于 2 028 mL 水中, ICl(1 478 g, 9.1 mol)于搅拌下缓慢滴加到 NaCl 水溶液中, 为溶液 A。于 60 °C 下边搅拌边将 2/3 溶液 A 滴加到原料的悬浊液中, 然后升温至 80 °C 滴加剩余的 1/3, 90 °C 下搅拌反应 3 h。自然冷却, 过滤, 固体烘干, 得化合物 S₁ 1 500 g, 产率 97%。¹³C-NMR(d₆-DMSO, 400 MHz): δ 170.30, 148.71, 148.27, 78.66, 70.87 ppm。

2.2 5-氨基-2, 4, 6-三碘异酞酰氯(化合物 S₂)

向化合物 S₁(250 g, 0.45 mol)中加入乙酸乙酯

1 000 mL, 搅拌加热至 70 °C。取 SOCl₂(215 g, 1.8 mol)溶于 1 500 mL 乙酸乙酯, 70 °C 搅拌下缓慢滴加到前面溶液中, 滴加速度为 1 滴·s⁻¹。滴加完毕, 升温至 80 °C, 回流反应 18 h, 蒸去一半体积的溶剂, 静置, 过滤, 50 °C 烘干, 得 S₂ 褐色粉末状固体 258.2 g, 产率 96.4%。ESI-IonTrap-MS (*m/z*): 596.8[M+H]⁺。

2.3 5-氨基-*N,N'*-双(2,3-二羟丙基)-2,4,6-三碘-1,3-苯二甲酰胺(化合物 S₃)

将化合物 S₂(10 g, 16.8 mmol)溶于 10 mL DMAc 中, 另取 3-氨基-1,2-丙二醇(3.8 g, 41.8 mmol)和三乙胺(5.1 g, 50.5 mmol)溶于少量 DMAc 中, 冰浴搅拌下滴加到前面的溶液中, 冰浴反应 30 min, 升温至 50 °C, 搅拌反应 3 h。冷至室温, 加水 10 mL, 稀盐酸调 pH 至 5, 蒸干溶剂, 得黏稠棕色固体, 加水 20 mL, 加热使之溶解, 缓慢搅拌下冷却至室温, 析出固体, 过滤, 水洗涤多次,

取固体于 70 °C 下烘干, 甲醇/水重结晶, 得 **S₃** 略带红色粉末固体 10.3 g, 产率 87%。ESI-IonTrap-MS(*m/z*): 705.8[M+H]⁺; ¹³C-NMR(d₆-DMSO, 400 MHz): δ 170.56, 170.45, 149.44, 147.87, 80.48, 80.40, 74.52, 70.55, 70.48, 64.41, 43.02 ppm。

2.4 5-氨基-*N,N'*-双(甲基)双(2,3-二羟丙基)-2,4,6-三碘-1,3-苯二甲酰胺(化合物 **S₄**)

化合物 **S₂**(10 g, 16.8 mmol)溶于 10 mL DMAc 中, 另取 3-甲氨基-1,2-丙二醇(4.41 g, 42 mmol)和三乙胺(5.1 g, 50.5 mmol)溶于少量 DMAc 中, 冰浴下缓慢滴加到前面的溶液中, 冰浴搅拌反应 30 min, 升温至 50 °C 反应 3 h, 加水 10 mL, 稀盐酸调 pH 至 5, 蒸干溶剂, 加水加热使溶解, 静置过夜, 过滤, 烘干, 得褐色固体 10.3 g, 收率 84%, 加入乙酸酐 30 mL, 回流反应过夜, 蒸除大部分溶剂得黏稠固体, 加入甲醇 30 mL, 加热至 50 °C 使溶解, 加入 10 mol·L⁻¹ NaOH 水溶液 20 mL, 50 °C 搅拌反应 2 h, 浓盐酸调 pH 至 6 左右, 蒸干溶剂, 加甲醇少许, 搅拌 10 min, 过滤, 滤饼弃去, 滤液蒸干, 加乙腈少许, 50 °C 搅拌使溶解, 自然冷却过程中, 滴加冰水至浑浊, 缓慢搅拌过夜, 过滤, 滤饼烘干, 得 **S₄** 褐色固体 9.3 g, 收率 86%。

2.5 5-乙酰胺基-*N,N'*-双(2,3-二羟丙基)-2,4,6-三碘-1,3-苯二甲酰胺(化合物 **S₅**)

化合物 **S₃**(10 g, 14.2 mmol)中加入 30 mL 乙酸酐, 50 °C 搅拌使溶解, 缓慢加入硫酸 0.5 mL, 升温至 65 °C, 反应 2 h, 蒸除大部分溶剂得黏稠固体, 加入甲醇 30 mL, 加热至 50 °C 溶解, 加入水 30 mL, 10 mol·L⁻¹ NaOH 调节 pH 至 12 左右, 50 °C 搅拌反应 8 h, 反应过程控制 pH 值在 11~12 之间, 反应结束用浓盐酸调节 pH 至 5 左右, 室温缓慢搅拌过夜, 过滤, 滤饼用水多次洗涤, 烘干, 冰醋酸/水重结晶, 得 **S₅** 白色固体 8.5 g, 产率 80%。ESI-IonTrap-MS(*m/z*): 747.8[M+H]⁺; ¹³C-NMR(d₆-DMSO, 400 MHz): δ 170.11, 168.24, 150.41, 143.76, 99.90, 99.71, 90.65, 70.44, 64.42, 43.12, 23.48 ppm。

2.6 5-氯乙酰胺基-*N,N'*-双(2,3-二羟丙基)-2,4,6-三碘-1,3-苯二甲酰胺(化合物 **S₆**)

化合物 **S₃**(10 g, 14.2 mmol)中加入 DMAc 10 mL 和乙腈 10 mL, 加热至 50 °C 搅拌使溶解, 降温至 10 °C, 滴加氯乙酰氯(10.4 g, 92.3 mmol),

滴加时控制温度 ≤ 30 °C, 滴加完毕后升温至 50 °C, 搅拌 3 h 后, 冷却至 15 °C, 滴加 10 mol·L⁻¹ NaOH 水溶液 20 mL, 滴加时控制温度 ≤ 25 °C, 滴加完毕, 在 25 °C 继续搅拌 1 h, 倒入烧杯中, 加入 50 mL 水, 再加入约 6 mL 浓盐酸, 调节 pH 值为 4, 静置于冰箱内过夜(4~8 °C), 滤饼用水洗涤至 pH 为 6.5, 烘干, 粉碎, 得化合物 **S₆** 11 g, 收率 98.8%。

2.7 5-羟乙酰胺基-*N,N'*-双(2,3-二羟丙基)-2,4,6-三碘-1,3-苯二甲酰胺(化合物 **S₇**)

化合物 **S₆**(10 g, 12.8 mmol)中加入 50 mL 水和乙酸钠(10 g, 0.12 mol), 搅拌使呈悬浊液, 滴加浓盐酸调 pH 为 6.5, 加热至回流, 反应 24 h, 反应期间控制 pH 在 6~7 之间, 反应液变澄清时视为反应终点, 反应结束静置于冰箱内(4~8 °C)过夜, 过滤, 滤饼用水洗涤数次, 干燥, 得产物, 再将滤液浓缩至反应液体积的一半, 静置于冰箱内, 冷却析出产物, 过滤, 水洗涤多次, 干燥。合并 2 次滤饼, 干燥, 得 **S₇** 白色固体 8.9 g, 产率 91%。ESI-IonTrap-MS(*m/z*): 763.8[M+H]⁺; ¹³C-NMR(d₆-DMSO, 400 MHz): δ 170.94, 170.11, 150.43, 143.33, 99.59, 90.61, 70.45, 64.43, 62.30, 43.08 ppm。

2.8 化合物 **P₁** 的合成

圆底烧瓶中加入 NaOH(2 g, 0.05 mol)、丙二醇单甲醚(30 mL)、甲醇(7 mL), 室温搅拌 30 min 使溶解。加入化合物 **S₅**(25 g, 0.033 mol), 45 °C 搅拌过夜, 降至室温, 加入氯乙醇(3.23 g, 0.04 mol), 室温搅拌 24 h, 补加氯乙醇(0.22 g, 0.003 mol), 室温搅拌 8 h, 停止反应。过滤, 滤液减压蒸干, XAD1600 树脂柱层析, 水做洗脱剂, 纯化后, 再用 ODS 柱层析纯化, 水/甲醇体系梯度洗脱, 得白色固体。反应过程用 LC-MS 监控。**P₁**: ESI-IonTrap-MS(*m/z*): 791.8[M+H]⁺, 813.7[M+Na]⁺, 829.7[M+K]⁺; ¹³C-NMR(D₂O, 100 MHz): δ 174.25, 172.16, 172.03, 150.22, 147.62, 101.41, 99.71, 69.72, 63.67, 58.93, 50.81, 42.24, 22.18 ppm。

2.9 化合物 **P₂** 的合成

NaOH(0.64 g, 16 mmol)和 10 mL 乙二醇单甲醚 10 mL、水 5 mL 混合, 室温搅拌 30 min 使溶解, 加入化合物 **S₇**(5 g, 6.55 mmol), 45 °C 搅拌过夜, 冷至室温, 加入 3-氯-1,2-丙二醇(0.87 g, 7.86 mmol), 室温搅拌 24 h, 再加 NaOH(0.32 g, 8 mmol)

和 3-氯-1,2-丙二醇(0.87 g, 7.86 mmol), 升温至 45 °C 反应, HPLC-MS 监测反应进度, 待产物含量达 90% 时停止反应, 加水 10 mL, 稀盐酸调 pH 至 5 左右, 减压除去溶剂, 得黏稠固体, 加少量甲醇溶解, XAD1600 树脂柱层析, HPLC-MS 监测, 收集相关洗脱液后, 减压除去溶剂得 4.1 g 略黄固体, 收率 75%, 加少量水溶解, ODS 柱层析, 先用纯水冲洗, 再用 5% 甲醇冲洗, HPLC-MS 监测, 收集相关洗脱液, 减压除去溶剂, 得 **P₂** 纯品白色固体 2.6 g, 收率 63.4%。ESI-IonTrap-MS(*m/z*): 837.7[M+H]⁺, 859.7[M+Na]⁺; ¹³C-NMR(D₂O, 400 MHz): δ 174.24, 172.09, 157.78, 149.41, 101.15, 70.21, 69.77, 67.10, 66.36, 63.69, 61.10, 42.23 ppm。

2.10 化合物 **P₃** 的合成

NaOH(0.28 g, 6.9 mmol)和丙二醇单甲醚 10 mL、水 5 mL 混合, 室温搅拌 30 min 使溶解, 加入化合物 **S₈**(2 g, 2.7 mmol), 50 °C 搅拌过夜, 降至室温, 加入 3-氯丙二醇(0.36 g, 3.24 mmol), 室温搅拌反应 24 h, HPLC-MS 监测反应进度, 产物含量为 60% 时停止反应, 加水 10 mL, 稀盐酸调 pH 至 5 左右, 蒸干溶剂, 所得黏稠固体 2.6 g, 先用 XAD1600 柱层析纯化, HPLC-MS 监测, 收集相关洗脱液后, 富集产品, 再用 ODS 柱层析纯化, 先是纯水做流动相, 后用 5% 甲醇做流动相, 收集相关洗脱液, 减压除去溶剂后得 **P₃** 白色晶状固体 970 mg, 收率 44% 左右。ESI-IonTrap-MS(*m/z*): 821.7[M+H]⁺, 843.8[M+Na]⁺, 859.7[M+K]⁺; ¹³C-NMR(D₂O, 400 MHz): δ 174.60, 171.88, 171.77, 149.84, 147.91, 100.91, 69.84, 64.12, 59.76, 57.11, 53.09, 22.21 ppm。

2.11 化合物 **P₄** 的合成

NaOH(0.23 g, 5.7 mmol)和丙二醇单甲醚 10 mL、水 5 mL 混合, 室温搅拌使溶解, 加入化合物 **S₄**(2 g, 2.6 mmol), 升温至 45 °C 搅拌过夜, 降至室温, 加 3-氯丙二醇(0.34 g, 3.12 mmol), 室温搅拌反应 24 h, HPLC-MS 监测反应进度, 产物含量 87% 时停止反应, 加水 5 mL, 稀盐酸调 pH 至 5, 蒸干溶剂, 得黏稠固体 2.7 g, 加甲醇少许溶解, XAD1600 树脂柱层析, HPLC-MS 监测, 收集相关洗脱液, 富集产品后 ODS 柱层析纯化, 纯水做流动相, HPLC-MS 监测, 收集相关洗脱液后减压除去溶剂得 **P₄** 白色固体 1.2 g, 收率 63%。

ESI-IonTrap-MS(*m/z*): 849.8[M+H]⁺, 871.8[M+Na]⁺, 887.7[M+K]⁺; ¹³C-NMR(D₂O, 400 MHz): δ 180.67, 178.33, 178.24, 156.21, 154.93, 107.89, 106.65, 81.91, 76.50, 75.73, 70.38, 64.73, 56.73, 43.99, 22.59, 21.85 ppm。

3 造影效果研究和讨论

3.1 测试样品的配制

精密称取 **P₁~P₄** 各 680 mg, 微量移液器精确吸取 5 mL 水加入, 超声溶解, 配成 136 mg·mL⁻¹ 的溶液, 加到 U 型 6 孔细胞培养板中。另精密称取碘海醇(H)和碘佛醇(F)各 170, 340, 680, 1 020, 1 360, 1 700, 3 400 mg, 用微量移液器加水 5 mL, 超声溶解, 分别配成浓度为 34 mg·mL⁻¹(H₁ 和 F₁), 68 mg·mL⁻¹(H₂ 和 F₂), 136 mg·mL⁻¹(H₃ 和 F₃), 204 mg·mL⁻¹(H₄ 和 F₄), 272 mg·mL⁻¹(H₅ 和 F₅), 340 mg·mL⁻¹(H₆ 和 F₆), 680 mg·mL⁻¹(H₇ 和 F₇) 的溶液, 然后转移到 6 孔细胞培养板中, 在剩余的孔中选择两孔加 5 mL 水作为溶剂对照, 其余的孔作为空白。将 4 块细胞培养板顺序摆放于 X 射线摄影仪下, 用铅字做好标记, 调节光圈大小, 使细胞培养板处于光圈中央位置, 调节 X 射线源的高度为 0.5 m, 调节 X 射线强度参数, 在 45 kV, 100 mA, 1.25 mAs 的强度下对 3 组平行实验组进行拍照。造影效果见图 3。

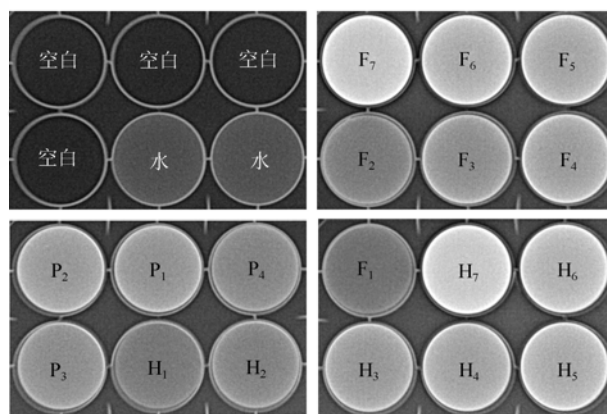


图 3 化合物的成像灰度图

F₁~F₇ 代表不同浓度的碘佛醇; H₁~H₇ 代表不同浓度碘海醇; P₁~P₄ 代表本研究所合成的 4 种造影剂; 水用作溶剂对照

Fig 3 Gray-scale image of compounds

F₁~F₇ refers to ioversol of different concentration; H₁~H₇ refers to iohexol of different concentration; P₁~P₄ refers to four synthesized agents in this article; water as solvent control

3.2 造影效果分析

用 Photoshop 对图像灰度值进行测量, 图片越白, 灰度值越大, 对 X 线透过率越小, 吸收 X 线

越多,造影效果越好。分析不同样品间对比效果的显著性差异,对比所合成的4种新型造影剂和市售造影剂的造影效果。显著性差异分析数据见图4。

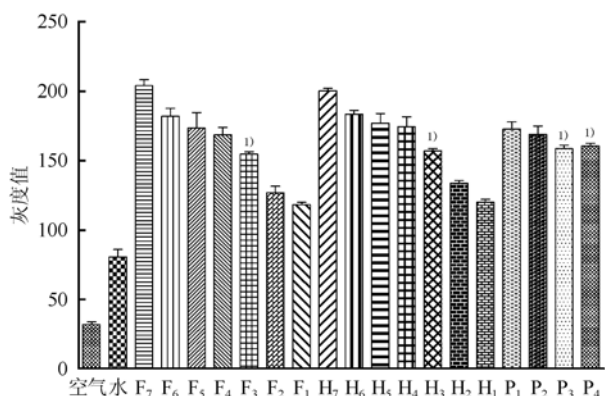


图4 造影效果显著性差异分析

¹⁾同浓度下的化合物之间无显著性差异

Fig 4 Significant differences analysis on contrast effect of different compounds

¹⁾represents no significant difference

从图4可见,在P₁~P₄化合物中,P₁和P₂的

图像灰度值较大,即造影效果稍好。P₃和P₄虽然稍差,但和同浓度的碘佛醇F₃及碘海醇H₃相比,并无显著性差异,这说明本研究所合成的4种新型造影剂造影效果完全不逊色于目前的市售造影剂。

REFERENCES

- [1] WEINMANN H, PLATZEK J, SCHIRMER H, et al. Contrast media: future aspects [J]. *European Radiology*, 2005, 15(Suppl 4): 70-73.
- [2] ZHANG L G. The synthesis of tetraiodo terephthalamide derivatives as non-ionic X-ray contrast agents [D]. Wuxi: Jiangnan University, 2006.
- [3] KRAUSE W, SCHNEIDER P W. Chemistry of X-ray contrast agents [J]. *Topics in current chemistry*, 2002(222): 107-150.
- [4] LUO S N, ZOU P, LIU Y L, et al. Synthesis of ioversol, a non-ionic X-ray contrast agent [J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2004, 13(4): 338-229.
- [5] LOU S N, XIE M H, XI Y F, et al. Synthesis of non-ionic X-CT contrast medium iohexol [J]. *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志), 1995, 26(10): 433-435.
- [6] HAN D X, CHEN M M, XU Z J, et al. Synthesis method of ioversol: China, ZL2008100713997 [P]. 2011-5-25.

收稿日期: 2012-08-10

比卡鲁胺相关物质 B 的合成和表征及理化性质

李艳芹¹, 诸慧¹, 倪旭晖¹, 朱京科² (1.杭州民生药业有限公司, 杭州 310011; 2.浙江大学生物物质化工教育部重点实验室, 杭州 310027)

摘要: 目的 合成比卡鲁胺有关物质 B 并测定其理化性质。方法 以 1,2-环氧-2-甲基-N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]丙酰胺为起始原料,经缩合、氧化两步反应制得 N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-3-(3-氟苯硫酰基)-2-甲基-2-羟基丙酰胺(比卡鲁胺有关物质 B),用 IR、¹H-NMR、¹³C-NMR、质谱、元素分析及差热分析对其结构进行表征,使用 UV 和 DSC 对其在不同溶剂中的溶解度和熔点进行分析。结果 合成总收率达到 74.6%,纯度为 99.58%。通过溶解度的测定说明其在醇酮等有机溶剂中有一定的溶解度,但在不同 pH 值的水介质中几乎不溶。结论 本合成方法操作简单、反应条件温和,能容易地制备比卡鲁胺有关物质 B,在此基础上测定的物化数据可为相关研究提供有益参考。

关键词: 比卡鲁胺有关物质 B; 合成; 表征; 非甾体抗雄激素; 理化性质

中图分类号: R927.14

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)08-0847-04

Synthesis and Characterization of Physicochemical Properties of Bicalutamide Related Compound B

LI Yanqin¹, ZHU Hui¹, NI Xuhui¹, ZHU Jingke² (1. Hangzhou Minsheng Pharmaceutical Group Co., Ltd., Hangzhou 310011, China; 2. Key Laboratory of Biomass Chemical Engineering of Ministry of Education, Department of Chemical and Biological Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize bicalutamide related compound B and determine its physical and chemical properties. **METHODS** The target compound B was synthesized from N-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-epoxy-2-methylpropionamide via condensation and oxidation, and its structure was confirmed by ¹H-NMR and ¹³C-NMR, MS, IR,

作者简介: 李艳芹,女,硕士,高级工程师

Tel: 13067927582

E-mail: lyqin@mspharm.com