

DOI: 10.3969/j.issn.2096-8248.2025.01.010

引用格式: 徐东强, 王瑞华, 王茜茜, 等. 碘克沙醇杂质的合成[J]. 江苏海洋大学学报(自然科学版), 2025, 34(1): 81-88.

碘克沙醇杂质的合成

徐东强¹, 王瑞华¹, 王茜茜¹, 高瑞阳¹, 欧加保², 程青芳¹

(1. 江苏海洋大学药学院, 江苏连云港 222005; 2. 江苏宇田医药有限公司, 江苏连云港 222000)

摘要: 为控制碘克沙醇质量, 制备了碘克沙醇的5个杂质, 分别为5-(3-(N-(3,5-双((2,3-二羟丙基)氨基甲酰基)-2,4,6-三碘苯基)乙酰氨基)-2-羟丙基)氨基)-N1,N3-双(2,3-二羟丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺(杂质C)、N1,N3-双(2,3-二羟基丙基)-5-(N-(2-羟基-3-甲氧基丙基)乙酰氨基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺(杂质D)、5-(N-(3-(N-(3-氨基甲酰基)-5-((2,3-二羟丙基)氨基甲酰基)-2,4,6-三碘苯基)乙酰氨基)-2-羟丙基)乙酰氨基)-N1,N3-双(2,3-二羟丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺(杂质E)、4-乙酰基-2-(N-(3,5-双((2,3-二羟丙基)氨基甲酰基)-2,4,6-三碘苯基)乙酰氨基)甲基)-N6,N8-双(2,3-二羟丙基)-5,7-二碘-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6,8-二甲酰胺(杂质G)、5-(N-(3-(N-(3,5-双((2,3-二羟丙基)氨基甲酰基)-2,4,6-三碘苯基)乙酰氨基)-2-羟丙基)乙酰氨基)-N1-(3-(2,3-二羟基丙氧基)-2-羟基丙基)-N3-(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺(杂质I), 并通过MS和NMR对结构进行了确证。

关键词: 碘克沙醇; 造影剂; 杂质; 合成

中图分类号: TQ460.6

文献标志码: A

文章编号: 2096-8248(2025)01-0081-08

Synthesis of iodixanol impurities

XU Dongqiang¹, WANG Ruihua¹, WANG Huihui¹, GAO Ruiyang¹, OU Jiabao², CHENG Qingfang¹

(1. School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, China;

(2. Jiangsu Yutian Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222000, China)

Abstract: In order to control the quality of iodixanol, five impurities of iodixanol were prepared: 5-(acetyl(3-((3,5-bis((2,3-dihydroxypropyl)amino)carbonyl)-2,4,6-triiodophenyl)amino)-2-hydroxypropyl)amino)-N1,N3-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-1,3-benzenedicarboxamide (impurity C), 5-(acetyl(2-hydroxy-3-methoxypropyl)amino)-N1,N3-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-1,3-benzenedicarboxamide (impurity D), 5-(acetyl(3-(acetyl(3-carbamoyl-5-((2,3-dihydroxypropyl)carbamoyl)-2,4,6-triiodophenyl)amino)-2-hydroxypropyl)amino)-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzene-1,3-dicarboxamide (impurity E), 4-acetyl-2-((acetyl(3,5-bis((2,3-dihydroxypropyl)amino)carbonyl)-2,4,6-triiodophenyl)amino)methyl)-N6,N8-bis(2,3-dihydroxypropyl)-3,4-dihydro-5,7-diiodo-2H-1,4-benzoxazine-6,8-dicarboxamide (impurity G), 5-(acetyl(3-(N-acetyl-3-((3-(2,3-dihydroxypropoxy)-2-hydroxypropyl)carbamoyl)-5-(2,

收稿日期: 2024-01-30; 修订日期: 2024-03-27

基金项目: 连云港市科技成果转化“揭榜挂帅”专项资金资助项目(CA202101); 江苏海洋大学研究生科研与实践创新计划项目(KYCX2023-53)

作者简介: 徐东强(1996—), 男, 硕士研究生, 研究方向为药物及中间体的合成, (E-mail) xudongqiang1110@163.com。

通信作者: 程青芳(1969—), 女, 教授, 博士, 研究方向为药物及中间体的合成, (E-mail) 489417058@qq.com。

3-dihydroxypropylcarbamoyl)-2,4,6-triiodoanilino)-2-hydroxypropyl) amino)-1-*N*,3-*N*-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzene-1,3-dicarboxamide (impurity **I**), and the structures were confirmed by MS and NMR.

Key words: iodixanol; contrast medium; impurity; synthesis

碘克沙醇(Iodixanol, **1**), 商品名为 Visipaque, 化学名 5,5'-((2-羟基-1,3-丙二基)双(乙酰氨基亚氨基))双(*N,N'*-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘代-1,3-苯二甲酰胺, 碘克沙醇原研厂家为挪威奈科明公司(Nycomed Pharma)。该药是一种新型的非离子型 X 射线造影剂, 在血管内应用时与血浆等渗, 用于心血管造影、脑血管造影、腹部血管造影、尿路造影、静脉造影以及 CT 增强检查等^[1-3]。

1 的合成路线报道较多^[4-6], 本研究采用图 1 路线合成 **1**, 即以 5-硝基间苯二甲酸二甲酯(**2**)为原料, 与 3-氨基-1,2-丙二醇发生酯的氨解反应得

到 5-硝基-*N,N'*-双(2,3-二羟基丙基)-1,3-苯二甲酰胺(**3**), **3** 在 Pd-C 作用下发生还原反应生成 5-氨基-*N,N'*-双(2,3-二羟基丙基)-1,3-苯二甲酰胺(**4**), **4** 和碘、碘酸钾在浓硫酸作用下发生三碘代反应生成 5-氨基-2,4,6-三碘-*N,N'*-双(2,3-二羟基丙基)-1,3-苯二甲酰胺(**5**), **5** 与乙酸酐发生酰胺化反应生成 5-(乙酰氨基)-2,4,6-三碘-*N,N'*-双(2,3-二羟基丙基)-1,3-苯二甲酰胺(**6**), **6** 水解生成 5-(乙酰氨基)-*N,N'*-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘-1,3-苯二甲酰胺(**7**), **7** 与环氧氯丙烷发生缩合反应制得 **1**。

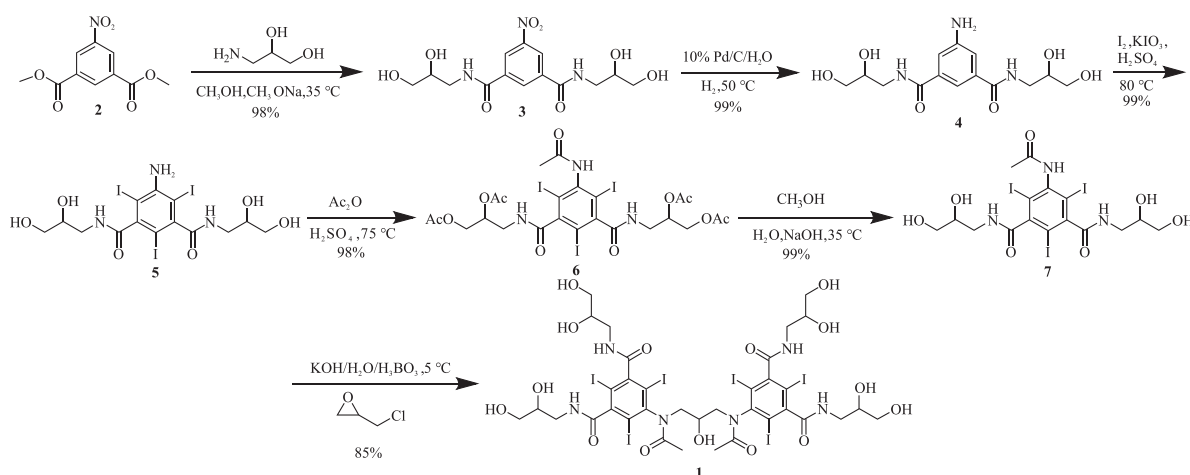


图 1 **1** 的合成路线

Fig.1 Synthetic route of **1**

由于 **1** 的合成工艺较多, 涉及的杂质也较多, 欧洲药典共收录了碘克沙醇的 8 个杂质, 分别标记为杂质 **A~C**, 杂质 **E~I**。在上述选择的合成 **1** 的工艺过程中主要发现了以下 5 个杂质, 包括杂质 **C**: 5-((3-(*N*-(3,5-双((2,3-二羟基丙基)氨基)甲酰基)-2,4,6-三碘苯基)乙酰氨基)-2-羟基丙基)氨基)-*N*1,*N*3-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺; 杂质 **D**: *N*1,*N*3-双(2,3-二羟基丙基)-5-(*N*-(2-羟基-3-甲氧基丙基)乙酰氨基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺; 杂质 **E**: 5-(*N*-(3-(*N*-(3-氨基甲酰基)-5-((2,3-二羟基丙基)氨基)甲酰基)-2,4,6-三碘苯基)

乙酰氨基)-2-羟基丙基)乙酰氨基)-*N*1,*N*3-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺; 杂质 **G**: 4-乙酰基-2-((*N*-(3,5-双((2,3-二羟基丙基)氨基)甲酰基)-2,4,6-三碘苯基)乙酰氨基)甲基)-*N*6,*N*8-双(2,3-二羟基丙基)-5,7-二碘-3,4-二氢-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6,8-二甲酰胺; 杂质 **I**: 5-(*N*-(3-(*N*-(3,5-双((2,3-二羟基丙基)氨基)甲酰基)-2,4,6-三碘苯基)乙酰氨基)-2-羟基丙基)乙酰氨基)-*N*1-(3-(2,3-二羟基丙氧基)-2-羟基丙基)-*N*3-(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺。

这 5 个杂质中杂质 **D** 未被欧洲药典收录, 但其

为诊断用药造影剂碘喷托^[7], 其余 4 个杂质都被药典收录, 但杂质 E 和杂质 I 未见文献报道其合成方法, 对于杂质 C 和 G, 文献^[8-9]报道了其合成方法。

本研究在前期课题组合成药物有关物质^[10]的基础上, 参考文献^[7-9], 设计了上述 5 个有关物质的合成路线, 对未见文献报道的杂质 E 和杂质 I 进行了合成, 对已报道的杂质 C, D, G 的合成方法进行了改进, 得到了制备高纯度这些有关物质的简便方法。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

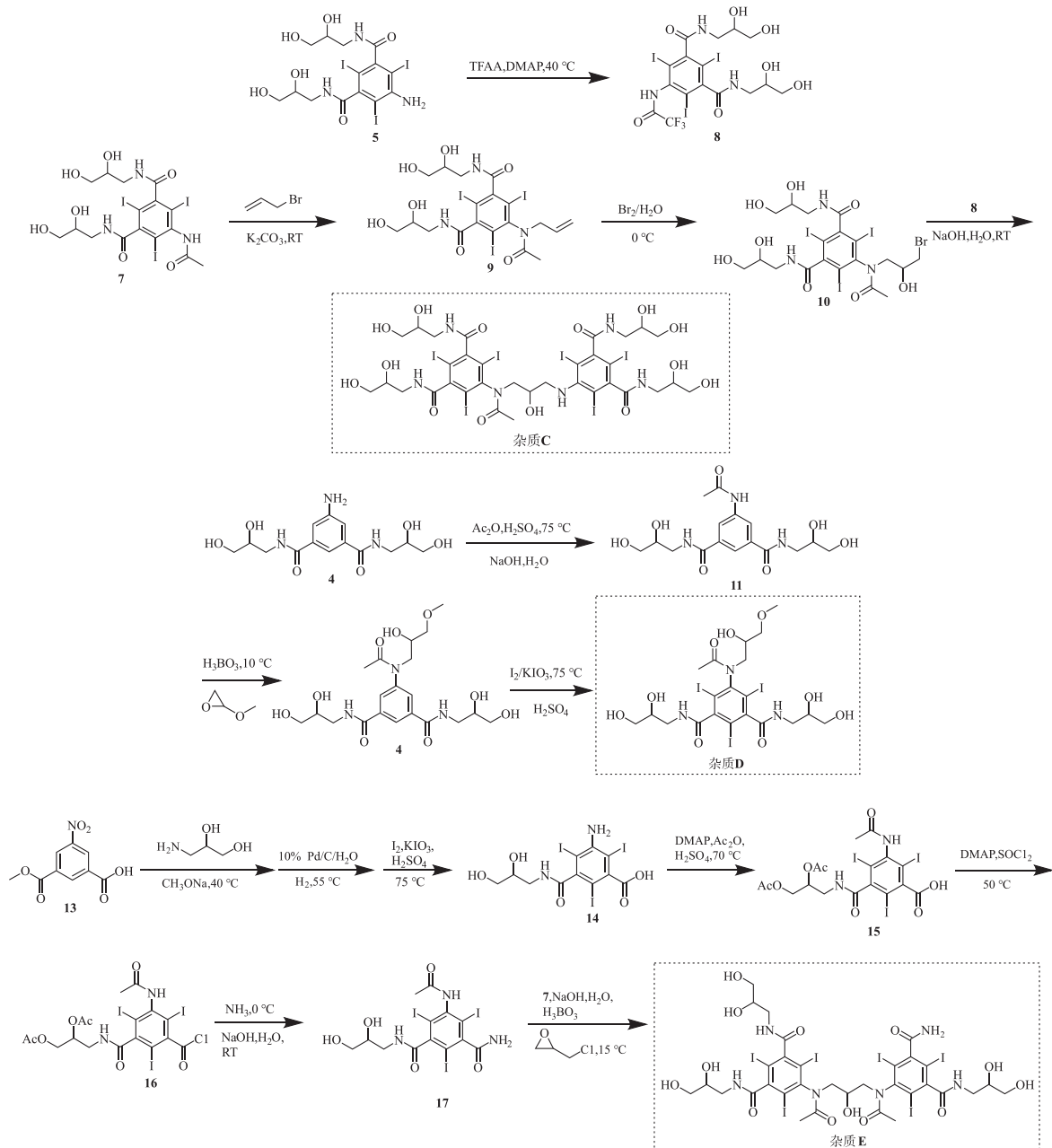
试剂: 化合物 1, 4, 5, 6, 7 均由江苏宇田医药有

限公司提供; 三氟乙酸酐(梯希爱化成工业发展有限公司); 溴素、碘(山东宏洋化学有限公司); 烯丙基溴(上海阿拉丁生化科技股份有限公司); 其他常规试剂均为市售化学纯或色谱纯。

仪器: 赛默飞 Ultimate 3000 高效液相色谱仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); Agilent 1260 Infinity II 高效液相色谱仪(Agilent 公司); 布鲁克 400 MHz 核磁共振 NMR 波谱仪; 全数字化核磁共振波谱仪(布鲁克公司 AVANCE III HD 500 型)。

1.2 主要仪器与试剂

本研究所设计的这 5 个杂质的合成路线如图 2 所示。



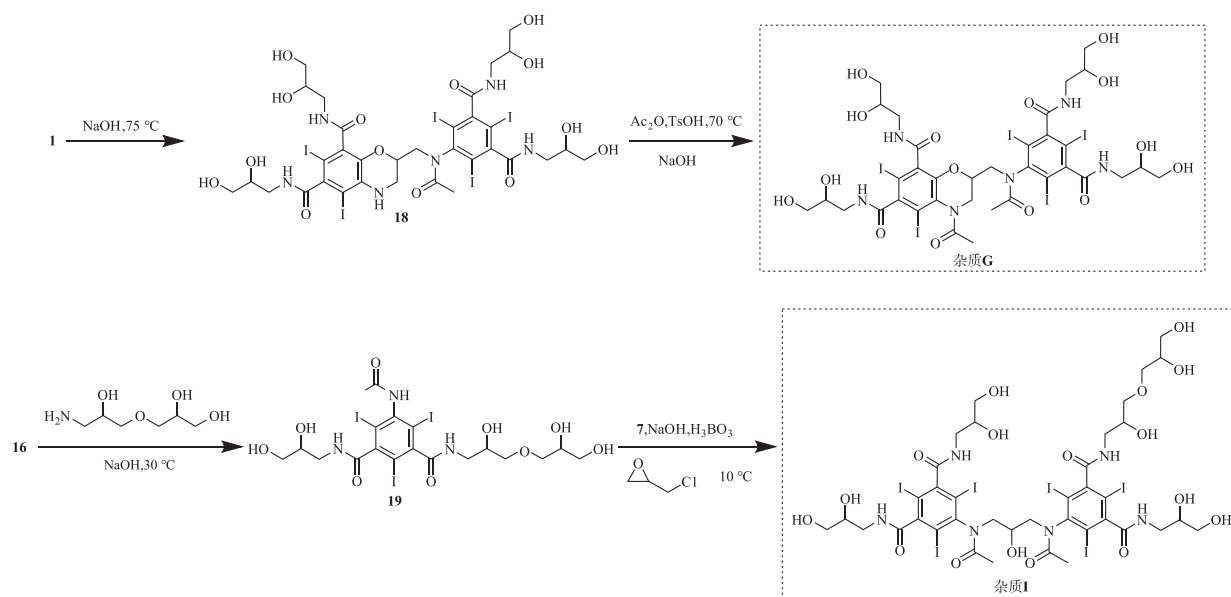


图2 杂质 C, D, E, G, I 的合成路线
Fig.2 Synthesis route of impurity C, D, E, G, I

1.3 实验方法

1.3.1 5-((3-(*N*-(3, 5-双((2, 3-二羟丙基)氨基甲酰基)-2, 4, 6-三碘苯基)乙酰氨基)-2-羟丙基)氨基)-*N*1, *N*3-双(2, 3-二羟丙基)-2, 4, 6-三碘间苯二甲酰胺(杂质 C)的合成

在反应瓶中加入 **5** (7.05 g, 10 mmol)、40 mL 甲苯、11.60 mL 三氟乙酸酐 (TFAA)、4-二甲氨基吡啶 (DMAP, 15.9 mg, 0.13 mmol), 40 °C 搅拌反应 24 h, 减压蒸去溶剂至干, 加入 45 mL 甲醇-水溶液 ($V(\text{甲醇}):V(\text{水})=10:1$) 搅拌溶解, 过滤不溶物, 滤液减压蒸去溶剂至干, 即得 **8**, 待用。

在三口烧瓶中加入 **7** (7.47 g, 10 mmol)、40 mL *N,N*-二甲基乙酰胺和碳酸钾 (1.66 g, 12 mmol), 搅拌溶解后缓慢加入烯丙基溴 (1.45 g, 12 mmol), 室温下继续搅拌反应 24 h, 然后补加烯丙基溴 (0.12 g, 1 mmol), 室温下继续搅拌, 点板确认 ($V(\text{甲醇}):V(\text{二氯甲烷})=1:5$) 反应完全 (**7** $R_f=0.28$, **9** $R_f=0.45$) 后, 加醋酸 6.88 mL, 搅拌 0.5 h, 将溶液蒸发至干, 然后加 30 mL 水, 搅拌 1 h 后放冰箱冷却 1 h, 过滤, 用冷水洗涤滤饼, 将滤饼晾干即得 **9**, 待用。

在三口烧瓶中加入上面制备的 **9**、500 mL 水, 将反应体系温度降至 0 °C, 搅拌下加入 200 mL 溴水 (1.50 g 溴素溶解在 200 mL 水中), 在 2 h 内缓慢滴加完毕, 滴完后继续保温搅拌反应, 点板确认 ($V(\text{甲醇}):V(\text{二氯甲烷})=1:4$) 反应完全 (**9** $R_f=0.50$,

10 $R_f=0.45$) 后, 即得 **10** 的水溶液, 待用。

将上面制备的 **8** 缓慢加入到 **10** 的水溶液中, 加 10% NaOH 溶液, 调 pH 至 12, 然后室温搅拌反应 48 h, 再加 2 mol/L 盐酸调 pH 至中性, 减压浓缩至干, 加 600 mL 甲醇-水溶液 ($V(\text{甲醇}):V(\text{水})=1:1$), 用阴、阳离子树脂处理, 过滤, 将滤液蒸发至干, 得固体, 将固体干燥后即得杂质 C (8.95 g, 收率 59.3%, 以化合物 **5** 计)。

[HPLC 峰面积归一化法: Thermo Hypersil ODS-2 (4.6×250 mm, 5 μm); 水为流动相 A, 以乙腈-水 ($V(\text{乙腈}):V(\text{水})=50:50$) 为流动相 B, 梯度洗脱; 检测波长为 254 nm; 流速为 1.0 mL/min; 柱温为 30 °C; 进样体积 10 μL; 保留时间 26.323+28.208 min, **1** 保留时间 25.493+29.227+29.820 min]。

1.3.2 *N*1, *N*3-双(2, 3-二羟基丙基)-5-(*N*-(2-羟基-3-甲氧基丙基)乙酰氨基)-2, 4, 6-三碘间苯二甲酰胺(杂质 D)的合成

在三口烧瓶中加入 **4** (3.27 g, 10 mmol)、14 mL 乙酸酐, 滴加浓硫酸 (0.21 g, 2.1 mmol), 控制反应温度 75 °C, 保温搅拌反应 5 h, 反应完毕后, 减压蒸出溶剂, 加 20 mL 水, 滴加 10% NaOH 溶液调 pH 至 11, 室温搅拌 1 h, 再加 2 mol/L 盐酸调 pH 至弱酸性, 冷却搅拌析晶, 抽滤即得 **11**。将制得的 **11** 加入三口烧瓶中, 再加入 150 g 水、KOH (1.66 g, 29.64 mmol)、硼酸 (1.22 g, 19.73 mmol), 控制体

系温度为 10 °C, 搅拌 16 h 后, 加环氧氯丙烷 (0.96 g, 10.37 mmol), 在 10 °C 搅拌反应 48 h 后, 停止反应, 待系统温度升至室温后用 2 mol/L 盐酸调 pH 至中性, 即得 12 的水溶液。待用。

将 25 mL 甲醇、5 mL 水、碘 (2.70 g, 10.64 mmol)、碘酸钾 (12.26 g, 5.73 mmol) 依次加入反应瓶中, 控制温度在 75 °C, 搅拌 1 h, 加入 2.42 mL 50% H₂SO₄ 溶液和上面得到的 12 的水溶液, 保温搅拌反应 8 h, 减压蒸出甲醇, 用 2 mol/L 盐酸调 pH 至中性, 用阴、阳离子树脂处理, 过滤, 滤液浓缩后经反向 C18 硅胶柱纯化 (流动相 A 为水, 流动相 B 为乙腈 - 水 (V(乙腈):V(水)=50:50)), 收集产物洗脱液, 蒸发干燥后, 即得杂质 D (6.6 g, 收率 79.3%, 以化合物 4 计)。[HPLC 峰面积归一化法: 色谱条件同杂质 C, 保留时间 19.825+22.128 min]。

1.3.3 5-(N-(3-(N-(3-氨基甲酰基-5-((2, 3-二羟丙基)氨基甲酰基)-2, 4, 6-三碘苯基)乙酰氨基)-2-羟丙基)乙酰氨基)-N1, N3-双(2, 3-二羟丙基)-2, 4, 6-三碘间苯二甲酰胺 (杂质 E) 的合成

在三口烧瓶中加入 20 mL 甲醇、氨基甘油 (1.14 g, 12.5 mmol) 控制温度 40 °C, 搅拌溶解后, 滴加 30% 甲醇钠溶液 2.3 g, 滴完后再加入 13 (2.25 g, 10 mmol), 控制反应温度 40 °C, 搅拌反应 3 h, 停止反应, 待系统温度降至室温, 加 5 mL 水和 20% 硫酸水溶液调 pH 至 6.5, 得到混合反应液。将这个混合反应液转入加氢反应釜, 加入 0.3 g 10% 钨炭, 氮气置换 3 次, 通氢气, 升温至 55 °C, 在 0.5 MPa 保压反应 12 h, 停止加氢, 冷却后取出反应液, 用氮气保护, 待用。

在三口烧瓶中加 15 mL 甲醇、5 mL 水、碘 (3.30 g, 13 mmol)、碘酸钾 (1.50 g, 7 mmol)、1.5 mL 50% H₂SO₄ 溶液, 室温缓慢滴加上步所得的反应液, 滴完后升温至 75 °C, 并保温反应 8 h, 减压蒸出甲醇, 将反应混合物放置冰箱中析晶, 过滤, 用 20 mL 水冲洗滤出的固体, 即得 14, 待用。

在三口烧瓶中分别加入上步得到的 14、15 mL 四氢呋喃、4-二甲氨基吡啶 (0.53 g, 4.34 mmol)、乙酸酐 (2.82 g, 27.6 mmol), 控制温度为 70 °C, 保温搅拌反应 4 h, 停止反应, 减压蒸出溶剂, 向残留物中加入 100 mL 甲苯, 将混合液放置冰箱中析晶, 过滤, 得固体, 将固体干燥后即得 15, 待用。

三口烧瓶中分别加入上面制得的 15、40 mL 乙腈, 升温至 50 °C, 滴加 DMF (0.1 g, 1.64 mmol) 和

氯化亚砷 (1.97 g, 16.5 mmol), 保温反应 3 h, 降温析晶, 过滤析出的固体, 即得 16, 待用。

在三口烧瓶中加入上步得到的 16, 40 mL THF, 搅拌溶解, 降温至 0~5 °C, 通入氨气, 反应 24 h, 减压浓缩, 加 40 mL 甲醇溶解后再加 20 mL 水, 加 4 g 20% 氢氧化钠水溶液, 搅拌 3 h, 反应结束后, 用 2 mol/L 盐酸调 pH 为 6, 经硅胶柱层析 (洗脱液为 V(二氯甲烷):V(甲醇)=15:1) 后, 即得 17, 待用; 在三口烧瓶中分别加入上步得到的 17, 7 (5.50 g, 7.36 mmol)、10 mL 水、KOH (1.76 g, 44 mmol)、控温在 15 °C 搅拌 20 min, 加入硼酸 (1.82 g, 29.44 mmol), 反应 12 h 后, 加入环氧氯丙烷 (0.75 g, 8.11 mmol), 保温搅拌反应 48 h 后, 加 2 mol/L 盐酸调 pH 为 6, 用阴、阳离子树脂处理后再用 0.22 μm 滤膜过滤, 将滤液经氨基键合硅胶柱纯化 (流动相 A 为乙腈 - 水, 体积比为 50:50, 流动相 B 为乙腈), 收集产物洗脱液, 蒸发干燥后, 即得杂质 E (3.23 g, 21.9%, 以化合物 13 计)。[HPLC 峰面积归一化法: Agilent Zorbax NH₂ (4.6×250 mm, 5 μm); 以乙腈 - 水 (体积比为 50:50) 为流动相 A, 乙腈为流动相 B, 梯度洗脱; 检测波长为 254 nm; 流速为 1.7 mL/min; 柱温为 30 °C; 进样体积 10 μL; 保留时间 13.428 min]。

1.3.4 4-乙酰基-2-((N-(3, 5-双((2, 3-二羟丙基)氨基甲酰基)-2, 4, 6-三碘苯基)乙酰氨基)甲基)-N6, N8-双(2, 3-二羟丙基)-5, 7-二碘-3, 4-二氢-2H-苯并[b][1, 4]噁嗪-6, 8-二甲酰胺 (杂质 G) 的合成

在三口烧瓶中加入 1 (15.50 g, 10 mmol)、氢氧化钠 (4.0 g, 100 mmol)、400 mL 水, 升温至 75 °C, 保温反应 24 h 后, 停止反应, 冷却至室温, 用盐酸调 pH 为 7, 减压蒸馏除去盐酸和溶剂, 得残留物。将残留物在 50 °C 下用 100 mL 甲醇溶解, 过滤除去沉淀, 滤液浓缩后通过 C18 硅胶柱纯化, 收集产物洗脱液, 蒸发干燥后, 即得 18。在三口烧瓶中加入上面制得的 18、对甲苯磺酸 (0.27 g, 1.43 mmol)、50 mL 乙酸酐、25 mL 乙腈, 升温至 70 °C, 反应 4 h 后, 蒸出乙酸酐和乙腈, 用 50 mL 甲醇 - 水溶液 (V(甲醇):V(水)=4:1) 溶解, 用 10 mol/L 氢氧化钠调 pH 至 12.0, 在室温下继续搅拌 4 h 后, 用盐酸调 pH 至 4.0, 过滤溶液, 产物溶液通过反向 C18 硅胶柱体系 (流动相 A: 水, 流动相 B: 甲醇), 收集产物洗脱液, 蒸发干燥后, 即得杂质 G (11.4 g, 81.3 %, 以化合物 13 计)。

以化合物 1 计)。[HPLC 峰面积归一化法: 色谱条件同杂质 C, 保留时间 24.593+31.128 min]。

1.3.5 5-(*N*-(3-(*N*-(3, 5-双((2, 3-二羟丙基)氨基甲酰基)-2, 4, 6-三碘苯基)乙酰氨基)-2-羟丙基)乙酰氨基)-*N*1-(3-(2, 3-二羟基丙氧基)-2-羟基丙基)-*N*3-(2, 3-二羟基丙基)-2, 4, 6-三碘间苯二甲酰胺(杂质 I)的合成

在三口烧瓶中加入 40 mL 乙腈、3-(3-氨基-2-羟丙氧基)丙烷-1, 2-二醇(3.3 g, 20 mmol), 控温 40 °C, 缓慢加入 16(7.76 g, 10 mmol), 反应 3 h 后, 停止反应, 冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 得残留物, 向残留物加 20 mL 水和 5 mL 20% NaOH 水溶液, 室温搅拌反应 3 h, 加盐酸调至 pH 6.5, 用阴、阳离子交换树脂处理后, 产物溶液通过反向 C18 硅胶柱(流动相 A: 水, 流动相 B: 甲醇)进行纯化, 即得 19, 待用。

在三口烧瓶中分别加入上面制得的 19, 7(7.1 g, 9.5 mmol), 20 mL 水, NaOH(2.28 g, 57.1 mmol), 室温搅拌反应 20 min, 将反应体系温度降至 10 °C, 加入硼酸(2.35 g, 38.0 mmol), 保温搅拌反应 18 h 后再加环氧氯丙烷(0.97 g, 10.48 mmol), 控制在 10 °C 继续搅拌反应 48 h, 停止反应, 将反应体系温度升至室温, 用阴、阳离子交换树脂处理反应液, 得到的溶液通过反向 C18 硅胶柱体系(流动相 A 为水, 流动相 B 为乙腈-水($V(\text{乙腈}):V(\text{水})=50:50$)), 收集产物洗脱液, 蒸发干燥后, 即得杂质 I(5.9 g, 36.5%, 以化合物 16 计)。[HPLC 峰面积归一化法: 色谱条件同杂质 C, 相对保留时间为碘克沙醇第一个峰的 1.33~1.70 的一组峰]。

2 结果与讨论

2.1 结构表征

5-((3-(*N*-(3, 5-双((2, 3-二羟丙基)氨基甲酰基)-2, 4, 6-三碘苯基)乙酰氨基)-2-羟丙基)氨基)-*N*1, *N*3-双(2, 3-二羟丙基)-2, 4, 6-三碘间苯二甲酰胺(杂质 C)结构表征: HPLC 检测纯度为 99.1%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 8.57 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.52~7.96 (m, 3H), 5.07 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.88~4.62 (m, 4H), 4.51 (ddd, $J=19.8, 10.9, 5.2$ Hz, 4H), 4.41~4.25 (m, 1H), 4.25~3.80 (m, 2H), 3.69 (d, $J=10.2$ Hz, 4H), 3.44 (ddq, $J=22.9, 11.3, 5.5$ Hz, 10H), 3.12 (td, $J=13.6, 6.5$ Hz,

5H), 2.88 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.78 (d, $J=5.0$ Hz, 3H); ESI-MS, C₃₃H₄₂I₆N₆O₁₄, m/z (实测值(计算值)): 1 509.9 (1 508.2) [M+H]⁺。

*N*1, *N*3-双(2, 3-二羟基丙基)-5-(*N*-(2-羟基-3-甲氧基丙基)乙酰氨基)-2, 4, 6-三碘间苯二甲酰胺(杂质 D)结构表征: HPLC 检测纯度为 98.6%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 8.81~8.38 (m, 2H), 4.87~4.63 (m, 3H), 4.60~4.45 (m, 2H), 3.73 (ddq, $J=25.8, 11.0, 5.3$ Hz, 3H), 3.54~3.37 (m, 8H), 3.29~3.13 (m, 7H), 1.79 (t, $J=3.2$ Hz, 3H); ESI-MS, C₂₀H₂₈I₃N₃O₉, m/z (实测值(计算值)): 836.6 (835.2) [M+H]⁺。

5-(*N*-(3-(*N*-(3-氨基甲酰基)-5-((2, 3-二羟丙基)氨基甲酰基)-2, 4, 6-三碘苯基)乙酰氨基)-2-羟丙基)乙酰氨基)-*N*1, *N*3-双(2, 3-二羟丙基)-2, 4, 6-三碘间苯二甲酰胺(杂质 E): HPLC 检测纯度为 99.3%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 8.74~8.14 (m, 3H), 8.10~7.57 (m, 2H), 4.87~4.69 (m, 3H), 4.53 (dt, $J=12.4, 6.9$ Hz, 4H), 3.82~3.63 (m, 5H), 3.44 (d, $J=17.6$ Hz, 10H), 3.13 (d, $J=86.7$ Hz, 5H), 1.77 (tt, $J=7.5, 3.5$ Hz, 6H); ESI-MS, C₃₂H₃₈I₆N₆O₁₃, m/z (实测值(计算值)): 1 477.9 (1 476.1) [M+H]⁺。

4-乙酰基-2-((*N*-(3, 5-双((2, 3-二羟丙基)氨基甲酰基)-2, 4, 6-三碘苯基)乙酰氨基)甲基)-*N*6, *N*8-双(2, 3-二羟丙基)-5, 7-二碘-3, 4-二氢-2H-苯并[b][1, 4]噁嗪-6, 8-二甲酰胺(杂质 G): HPLC 检测纯度为 99.2%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 8.60~8.20 (m, 4H), 4.75~4.61 (d, 4H), 4.52~4.39 (m, 4H), 3.70 (s, 4H), 3.58 (s, 1H), 3.48~3.04 (m, 20H), 2.25~2.06 (m, 3H), 1.82~1.80 (d, 3H); ESI-MS, C₃₅H₄₅I₅N₆O₁₄, m/z (实测值(计算值)): 1 444.8 (1 421.8) [M+Na]⁺。

5-(*N*-(3-(*N*-(3, 5-双((2, 3-二羟丙基)氨基甲酰基)-2, 4, 6-三碘苯基)乙酰氨基)-2-羟丙基)乙酰氨基)-*N*1-(3-(2, 3-二羟基丙氧基)-2-羟基丙基)-*N*3-(2, 3-二羟基丙基)-2, 4, 6-三碘间苯二甲酰胺(杂质 I): HPLC 检测纯度为 98.2%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 8.55~8.16 (m, 4H), 5.14~4.47 (m, 10H), 4.29~3.25 (m, 30H), 1.78 (s, 3H), 1.77 (s, 3H); ESI-MS, C₃₈H₅₀I₆N₆O₁₇, m/z (实测值(计算值)): 1 625.8 (1 624.3) [M+H]⁺。

2.2 杂质 C, D, E, G, I 的生成途径

2.2.1 杂质 C 的生成途径

制备 1 的路线中, 1 是由 7 与环氧氯丙烷发生缩合反应制得的, 由于 7 中会含有少量残留的 5, 在制备 1 时, 5 就会与 7 以及环氧氯丙烷反生 *N*-烷基化反应, 即生成杂质 C。

2.2.2 杂质 D 的生成途径

制备 1 的路线中, 7 是由 6 以甲醇为溶剂水解制得的, 因此, 7 中会含有少量残留的甲醇, 在制备 1 时, 残留的甲醇会继续和环氧氯丙烷反应, 生成少量 4-氯-1-甲氧基-2-丁醇, 生成的 4-氯-1-甲氧基-2-丁醇会继续与 7 反应, 即生成杂质 D。

2.2.3 杂质 E 的生成途径

制备 1 的路线中, 在制备 5 时, 加氨水调 pH, 有部分 5 发生氨解反应, 得到 5-(乙酰氨基)-*N*1-(2, 3-二羟基丙基)-2, 4, 6-三碘-1, 3-苯二甲酰胺, 该化合物会继续参与制备 1 的后续的乙酰化、醇解等反应生成 18, 生成的 18 会与 7 以及环氧氯丙烷反应, 即生成杂质 E。

2.2.4 杂质 G 的生成途径

制备 1 的路线中, 在制备 1 时, 1 在高温或室温碱性条件下会发生降解, 即生成杂质 G。

2.2.5 杂质 I 的生成途径

在图 1 所示的制备 1 的路线中, 1 是由 7 与环氧氯丙烷发生缩合反应制得的, 在制备 1 时, 由于环氧氯丙烷会继续和 1 上的羟基发生 *O*-烷基化反应, 即生成杂质 I。

2.3 反应条件的优化

2.3.1 制备杂质 E, I 的路线设计

制备杂质 E 时, 设计了以化合物 13 为起始原料经 7 步合成该物质的方法, 首先以 13 为原料, 经酯交换、还原、碘化、乙酰化、卤化、水解反应制备了化合物 17, 然后将 17、7 与环氧氯丙烷发生反应, 即合成了杂质 E, 工艺的总收率为 21.9%, 制备的杂质 E 纯度为 99.3%。

制备杂质 I 时, 设计了以化合物 16 为起始原料经 2 步合成该物质的方法, 首先化合物 16 与 3-(3-氨基-2-羟丙氧基)丙烷-1, 2-二醇发生酰胺缩合制备了化合物 19, 然后将 19、7 与环氧氯丙烷发生烷基化反应, 即合成杂质 I, 工艺总收率为 36.5%, 制备的杂质 I 纯度为 98.2%。

2.3.2 制备杂质 C, D, G 的路线设计及优化

杂质 C, D, G 都是经化合物 7 合成 1 的过程中产生的杂质, 对于杂质 C 的制备, 文献 [7] 是以化合物 5 为起始原料, 以 DMAP 作催化剂与三氟乙酸酐发生三氟乙酰化反应, 与烯丙基溴发生取代反应, 再与溴水发生加成反应, 然后与化合物 4、环氧氯丙烷发生烷基化反应合成的, 在实际的实验中发现, 该制备方法至少需要 100 多 h 的反应时间, 及中间体需要冷冻干燥和制备纯化等, 对设备要求高且费时; 对于杂质 D 的制备, 文献 [8] 是以化合物 5 为起始原料, 以对甲苯磺酸为催化剂与乙酸酐反应, 再醇解、与 1-氯-3-甲氧基-2-丙醇发生取代反应合成的, 在实际的实验中发现, 该制备方法不仅反应时间长, 且需要在 60~125 °C 反应, 高温反应会造成中间产物脱碘, 产生单碘代和二碘代杂质; 对于杂质 G 的制备, 文献 [9] 是以化合物 2 起始原料, 经过缩合、还原、乙酰化、水解、双聚、碘化反应生成化合物 1, 1 再经缩合、乙酰化、水解共 9 步反应生成杂质 G, 该制备方法费时且收率较低, 在乙酰化反应使用的乙酰氯, 易水解, 不稳定, 反应过程中需无水, 且反应过程中会产生对环境不友好的氯化氢气体。

本研究设计了制备杂质 C, D, G 新的合成方法, 得到了高纯度的杂质 C, D, G。首先, 制备杂质 C 时, 设计了经 4 步合成杂质 C 的工艺, 即首先将 5 与三氟乙酸酐发生酰化反应生成 8, 7 与烯丙基溴亲核发生取代反应制得化合物 9, 9 与溴水加成得到化合物 10, 化合物 10 与 8 发生取代反应后再发生脱三氟乙酰基反应生成杂质 C, 收率为 59.3%, 纯度为 99.1%, 工艺中的每步中间体都不用纯化, 类似于一锅反应, 简化了中间体繁杂的后处理和纯化过程, 从而提高了合成效率。制备杂质 D 时, 将碘化反应放在最后进行, 减少了反应中昂贵的碘化试剂的使用, 降低了碘的损失。同时, 减少了单碘代和二碘代杂质的产生, 以 4 为起始原料, 经乙酰化和水解、烷基化、三碘代反应最终生成杂质 D, 收率为 79.3%, 纯度为 98.6%; 制备杂质 G 时, 直接以化合物 1 为起始原料, 经缩合、乙酰化、水解等 3 步反应即制备了杂质 G, 乙酰化反应中参考文献 [10], 以价廉、低毒的乙酸酐代替文献 [9] 中的乙酰氯作为乙酰化试剂。同时, 筛选了催化性能高的对甲苯磺酸为催化剂, 收率由文献 [9] 中的 12.1% 提高至 81.3%, 制备的杂质 G 的纯度为 99.2%。

3 结论

本研究设计合成了碘克沙醇5个杂质C, D, E, G和I。在合成未见文献报道的杂质E和杂质I时,设计了简捷高效的合成路线,高收率和高纯度地制备了杂质E和杂质I时;在合成已有文件报道的杂质C, D, G时,对其合成方法进行了改进,采用简便易得的原料,反应条件温和,操作过程安全环保,易控制,从而得到了简便、高效、高纯度的制备这些杂质的方法。

参考文献:

- [1] FOUNTAINE H, HARNISH P, ANDREW E, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of iodixanol injection, a nonionic, isosmolar, hexa-iodinated contrast agent [J]. *Academic Radiology*, 1996, 3 (3) : S475-484.
- [2] GHAREKHANLOO F, TORABIAN S. Comparison of allergic adverse effects and contrast enhancement between iodixanol and iopromide [J]. *Iranian Journal of Radiology*, 2012, 9 (2) : 63-66.
- [3] SPENCER C M, GOA K L. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and diagnostic use as an x-ray contrast medium [J]. *Drugs*, 1996, 52 (6) : 899-927.
- [4] 彭岩, 刘飞, 张喜全, 等. 碘克沙醇及其合成中间体的制备方法: CN201110322146.4 [P]. 2013-04-24.
- [5] HANSEN P E, HOLTERMANN H, Wille K. X-ray contrast agents: US5349085A [P]. 1994-09-20.
- [6] 彭开金, 鲁灵江, 郑涛, 等. 一种碘克沙醇及其合成方法: CN201711368484. 5 [P]. 2018-09-14.
- [7] PRIEBE H, DUGSTAD H, HEGLUND I F, et al. Synthesis, analysis and toxicity of 3 compounds formed during the synthesis of iodixanol [J]. *Acta Chemica Scandinavica*, 1995, 49 (10) : 737-743.
- [8] 吴成龙, 黄金昆, 龚家福, 等. 一种造影剂中间体的合成方法及其应用: CN 201810621960.8 [P]. 2021-06-11.
- [9] 朱万里, 潘杰, 闫雪峰, 等. 碘克沙醇的杂质F和杂质G的制备方法: CN202111188513.6 [P]. 2022-01-25.
- [10] 仇浩, 邱守帅, 王伊文, 等. 瑞舒伐他汀钙有关物质的合成 [J]. *中国医药工业杂志*, 2023, 54 (8) : 1202-1207.

(责任编辑: 李琴)

著作权使用声明

为适应我国信息化建设发展的需要,有力地促进科研学术信息的交流和信息资源的开发利用,扩展广大作者的学术交流渠道和促使科研成果的迅速转化,本刊已先后加入了《中国学术期刊(光盘版)》《中国期刊网》、由国家科技部组织实施的原中国科技信息研究所万方数据网络中心具体负责运作的“万方数据网”、由科学技术部西南信息中心所创办的大型综合性《中文科技期刊数据库》,并成为上述《中国学术期刊(光盘版)》《中国期刊网》《中国学术期刊综合评价数据库》《中国核心期刊(遴选)数据库》以及“万方数据——数字化期刊群”《中文科技期刊数据库》全文收录期刊,它们将以网络和光盘等不同的方式向社会提供文献信息服务。凡向本刊所投稿件,稿件发表后,所有署名作者自愿将稿件的出版权(包括但不限于纸版、复制、汇编、发行、信息网络传播等)转让给本刊,同意稿件进入本刊所加入的文献数据库,各数据库的著作权使用费与文章评审费相抵,不再另行支付。如有不同意者,请另投他刊或特别声明需另作处理。

《江苏海洋大学学报(自然科学版)》编辑部