



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102271715 A

(43) 申请公布日 2011.12.07

(21) 申请号 201080004419.4

(22) 申请日 2010.01.08

(30) 优先权数据

09150292.2 2009.01.09 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011.07.08

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/050118 2010.01.08

(87) PCT申请的公布数据

W02010/079201 EN 2010.07.15

(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

(72) 发明人 L-G·维斯特兰德 M·塔宁

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 李进 林毅斌

(51) Int. Cl.

A61K 49/04 (2006.01)

权利要求书 5 页 说明书 21 页 附图 1 页

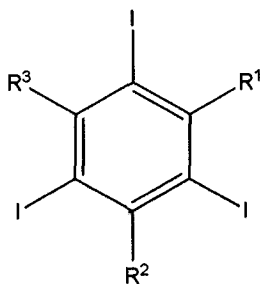
(54) 发明名称

对比剂组合物

(57) 摘要

本发明涉及对比剂组合物,其包含含碘的对比度增强化合物,该化合物为一或多种单体非离子性三碘化芳基化合物和一或多种二聚的非离子性三碘化芳基化合物。连接所述二聚体化合物的两个三碘化芳基的桥键在至少一个氮桥原子上被甲酰基官能团取代。

1. 对比剂组合物,其包含含碘的对比度增强化合物,其中一或多个化合物是式(I)化合物及其盐或光学活性异构体,



式(I)

其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  各自相同或不同,代表氢原子或非离子性亲水部分,前提是式(I)化合物中的  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  基团至少一个是亲水部分,

和;

一或多个化合物是式(II)化合物及其盐或光学活性异构体,



式(II)

其中

X代表  $C_3$ - $C_8$  直链或支链亚烷基部分,其任选有一或两个被氧原子、硫原子或  $NR^4$  代替的  $CH_2$  部分,且其中所述亚烷基部分任选被至多6个的  $-OR^4$  基团取代;

$R^4$  代表氢或  $C_1$ - $C_4$  直链或支链烷基;

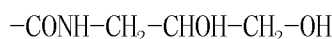
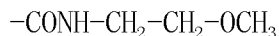
$R^6$  代表氢原子或酰基官能团;和

每个R独立地为相同或不同,并代表被两个基团  $R^5$  进一步取代的三碘化苯基,其中每个  $R^5$  相同或不同,并代表氢原子或非离子性亲水部分,前提是式(II)化合物中至少一个  $R^5$  基团是亲水部分。

2. 权利要求1中要求保护的组合物,其中在式(I)中,非离子性亲水部分  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  相同或不同,并代表包含酯、酰胺和胺部分的非离子性亲水部分,其任选进一步被直链或支链  $C_{1-10}$  烷基取代,优选被  $C_{1-5}$  烷基取代,其中该烷基可具有一或多个被氧或氮原子代替的  $CH_2$  或  $CH$  部分,并可任选包含一或多个选自氧基、羟基、氨基或羧基衍生物的基团,和氧基取代的硫和磷原子,且其中直链或支链烷基各自任选包含1-6个羟基,优选1-3个羟基。

3. 权利要求2中要求保护的组合物,其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  基团相同或不同,并是多羟基  $C_{1-5}$  烷基、具有1-5个碳原子的羟基烷氧基烷基和具有1-5个碳原子的羟基多烷氧基烷基,并通过酰胺键或氨基甲酰基键连接至式(I)的碘化苯基。

4. 权利要求3中要求保护的组合物,其中式(I)的  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  基团选自下式:



$-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$   
 $-\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$   
 $-\text{CONH}-\text{CH}-(\text{CH}_2-\text{OH})_2$   
 $-\text{CON}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH})_2$   
 $-\text{CON}-(\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH})_2$   
 $-\text{CONH}-\text{OCH}_3$   
 $-\text{CON}(\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH})(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH})$   
 $-\text{CONH}-\text{C}(\text{CH}_2-\text{OH})_2\text{CH}_3$   
 $-\text{CONH}-\text{C}(\text{CH}_2-\text{OH})_3$ , 和  
 $-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{OH})(\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH})$   
 $-\text{NH}(\text{COCH}_3)$   
 $-\text{N}(\text{COCH}_3)\text{C}_{1-3}$  烷基  
 $-\text{N}(\text{COCH}_3)-$  单、双或三 - 羟基  $\text{C}_{1-4}$  烷基  
 $-\text{N}(\text{COCH}_2\text{OH})-$  氢、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、单、双或三 - 羟基  $\text{C}_{1-4}$  烷基  
 $-\text{N}(\text{CO}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH})-$  氢、单、双或三 - 羟基化  $\text{C}_{1-4}$  烷基  
 $-\text{N}(\text{CO}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH})-$  氢、单、双或三 - 羟基化  $\text{C}_{1-4}$  烷基  
 $-\text{N}(\text{CO}-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2)-$  氢、单、双或三 - 羟基化  $\text{C}_{1-4}$  烷基 ;  
 $-\text{N}(\text{CO}-\text{CHOH}-\text{CH}_3)-$  氢、单、双或三 - 羟基化  $\text{C}_{1-4}$  烷基  
 $-\text{NH}(\text{CO}-\text{CH}_2\text{OCH}_3)$  和  
 $-\text{N}(\text{COCH}_2\text{OH})_2$ 。

5. 权利要求 4 中要求保护的组合物, 其中式 (I) 的  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  基团中的两个相同并代表选自下式的部分 :

$-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、  
 $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、  
 $-\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ 、  
 $-\text{CONH}-\text{CH}-(\text{CH}_2-\text{OH})_2$  和  
 $-\text{CON}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH})_2$  ;

而  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  的第三个基团代表选自下式的部分 :

$-\text{N}(\text{COCH}_3)-$  单、双或三 - 羟基  $\text{C}_{1-4}$  烷基、  
 $-\text{N}(\text{COCH}_2\text{OH})-$  氢、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、单、双或三 - 羟基  $\text{C}_{1-4}$  烷基、  
 $-\text{N}(\text{CO}-\text{CHOH}-\text{CH}_3)-$  氢、单、双或三 - 羟基化  $\text{C}_{1-4}$  烷基、  
 $-\text{N}(\text{CO}-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2)-$  氢、单、双或三 - 羟基化  $\text{C}_{1-4}$  烷基。

6. 以上权利要求任一项中要求保护的组合物, 其中式 (I) 化合物选自化合物碘帕醇、碘美普尔、碘佛醇、碘普胺、碘比醇、碘喷托和碘海醇。

7. 权利要求 6 中要求保护的组合物, 其中式 (I) 化合物选自化合物碘帕醇和碘海醇。

8. 以上权利要求任一项中要求保护的组合物, 其中对于式 (II) 化合物, X 代表任选被 1-6 个  $-\text{OR}^4$  基团取代的直链  $\text{C}_3-\text{C}_8$  亚烷基链。

9. 权利要求 8 中要求保护的组合物, 其中式 (II) 的  $\text{R}^4$  代表氢原子或甲基。

10. 以上权利要求任一项中要求保护的组合物, 其中 X 代表直链  $\text{C}_3-\text{C}_5$  亚烷基链, 其在

不是桥氮原子邻位的位置上被至少一个羟基取代。

11. 权利要求 10 中要求保护的组合物,其中  $C_3-C_5$  亚烷基链是被一、二或三个羟基取代的直链亚丙基、亚丁基或亚戊基链。

12. 权利要求 10 和 11 中要求保护的组合物,其中 X 包含 2-羟基亚丙基、2,3-二羟基亚丁基、2,4-二羟基亚戊基和 2,3,4-三羟基亚戊基连接体。

13. 以上权利要求任一项中要求保护的组合物,其中式 (II) 的  $R^6$  基团代表氢原子或脂肪有机酸的残基。

14. 权利要求 13 中要求保护的组合物,其中  $R^6$  代表  $C_1-C_5$  有机酸部分,其选自甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基和戊酰基部分,优选甲酰基部分。

15. 以上权利要求任一项中要求保护的组合物,其中式 (II) 的每个三碘化苯基 R 表示 2,4,6-三碘化苯基,其在苯基部分剩余的 3 和 5 位上进一步被两个基团  $R^5$  取代,其中每个  $R^5$  相同或不同,并代表包含酯、酰胺和胺部分的非离子性亲水部分,其任选进一步被直链或支链  $C_{1-10}$  烷基取代,其中该烷基任选有一或多个被氧或氮原子代替的  $CH_2$  或  $CH$  部分,并任选被一或多个选自氧基、羟基、氨基或羧基衍生物,和氧基取代的硫和磷原子的基团取代,且任选进一步被由 1-3 个羟基取代的直链或支链  $C_{1-5}$  烷基取代。

16. 权利要求 15 中要求保护的组合物,其中每个  $R^5$  相同或不同,并是多羟基  $C_{1-5}$  烷基、具有 1-5 个碳原子的羟基烷氧基烷基和具有 1-5 个碳原子的羟基多烷氧基烷基,其通过酰胺键或氨基甲酰基键连接至所述碘化苯基。

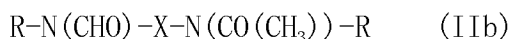
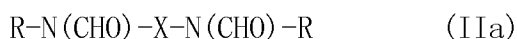
17. 权利要求 15 或 16 中要求保护的组合物,其中每个  $R^5$  相同或不同,并选自下式的基团:

- CONH<sub>2</sub>
- CONHCH<sub>3</sub>
- CONH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH
- CONH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>
- CONH-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH
- CONH-CH<sub>2</sub>-CHOCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH
- CONH-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>
- CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>OH
- CONH-CH-(CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>
- CON-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>
- CON-(CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>
- CONH-OCH<sub>3</sub>
- CON(CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH)(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)
- CONH-C(CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>
- CONH-C(CH<sub>2</sub>-OH)<sub>3</sub>, 和
- CONH-CH(CH<sub>2</sub>-OH)(CHOH-CH<sub>2</sub>-OH)
- NH(COCH<sub>3</sub>)
- N(COCH<sub>3</sub>)C<sub>1-3</sub> 烷基
- N(COCH<sub>3</sub>)-单、双或三-羟基 C<sub>1-4</sub> 烷基

-N(COCH<sub>2</sub>OH)- 氢、单、双或三- 羟基 C<sub>1-4</sub> 烷基  
 -N(CO-CHOH-CH<sub>2</sub>OH)- 氢、单、双或三- 羟基化 C<sub>1-4</sub> 烷基  
 -N(CO-CHOH-CHOH-CH<sub>2</sub>OH)- 氢、单、双或三- 羟基化 C<sub>1-4</sub> 烷基  
 -N(CO-CH-(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>)- 氢、单、双或三- 羟基化 C<sub>1-4</sub> 烷基 ; 和  
 -N(COCH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>。

18. 权利要求 17 中要求保护的组合物, 其中式 (II) 的两个 R 基团相同, 且每个 R 中的 R<sup>5</sup> 相同或不同, 并代表: -CONH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH、-CONH-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH、-CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>OH、-CONH-CH-(CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub> 和 -CON-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>。

19. 以上权利要求任一项中要求保护的组合物, 其中式 (II) 的化合物选自式 (IIa)、(IIb) 和 (IIc):



其中 R 和 X 按以上各权利要求中的定义。

20. 以上权利要求中要求保护的组合物, 其中式 II 化合物选自:

5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

5,5'-(2-羟基丁烷-1,4-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

5,5'-(2,4-二羟基戊烷-1,5-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

5,5'-(2,3,4-三羟基戊烷-1,5-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

5,5'-(2,3-二羟基丁烷-1,4-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-二甲基间苯二甲酰胺)

5,5'-(2,4-二羟基戊烷-1,5-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-二甲基间苯二甲酰胺)

5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-二甲基间苯二甲酰胺)

5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(1,3-二羟基丙-2-基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

5,5'-(2,3-二羟基丁烷-1,4-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(1,3-二羟基丙-2-基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

5,5'-(2,4-二羟基戊烷-1,5-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(1,3-二羟基丙-2-基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

5,5'-(2,3-二羟基丁烷-1,4-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(2,3-二羟基丙基)-N<sup>3</sup>-(2-羟基乙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(2,3-二羟基丙基)-N<sup>3</sup>-(2-羟基乙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

5,5'-(2,4-二羟基戊烷-1,5-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(2,3-二羟基丙基)-N<sup>3</sup>-(2-羟基乙基))-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(1,3-二羟基丙-2-基)-N<sup>3</sup>-(2,3-二羟基丙基))-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

5,5'-(2,3-二羟基丁烷-1,4-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(1,3-二羟基丙-2-基)-N<sup>3</sup>-(2,3-二羟基丙基))-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

5,5'-(2,4-二羟基戊烷-1,5-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(1,3-二羟基丙-2-基)-N<sup>3</sup>-(2,3-二羟基丙基))-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(1,3-二羟基丙-2-基)-N<sup>3</sup>-(2-羟基乙基))-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

5,5'-(2,3-二羟基丁烷-1,4-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(1,3-二羟基丙-2-基)-N<sup>3</sup>-(2-羟基乙基))-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

5,5'-(2,4-二羟基戊烷-1,5-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(1,3-二羟基丙-2-基)-N<sup>3</sup>-(2-羟基乙基))-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

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)乙酰胺基)-2-羟基丙基)甲酰胺基)-N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基))-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺, 和

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)甲酰胺基)-2-羟基丙基氨基)-N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基))-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺。

21. 以上权利要求任一项中要求保护的组合物,其包含碘帕醇或碘海醇的至少一种以及权利要求 20 的化合物的至少一种。

22. 以上权利要求任一项中要求保护的组合物,其包含碘帕醇或碘海醇和 5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基))-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)。

23. 以上权利要求任一项中要求保护的组合物,其中 1-40% (重量) 的总碘含量由一或多种式 (I) 的单体造影剂提供,而 60-99% (重量) 的总碘含量由一或多种式 (II) 的二聚体造影剂提供。

24. 权利要求 23 中要求保护的组合物,其中约 20% (重量) 的总碘含量由碘帕醇提供,而约 80% (重量) 的总碘含量由化合物 5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基))-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺) 提供。

25. 以上权利要求任一项中要求保护的组合物,其具有至少 320mgI/ml 的碘含量。

26. 以上权利要求任一项中要求保护的组合物,其在 20℃ 具有低于 40mPas 的粘度。

## 对比剂组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及对比剂组合物,其中对比度增强化合物是含碘化合物。更具体地,该含碘化合物是含有单个三碘化苯基和两个连接的三碘化苯基的化合物。所述含碘化合物是非离子性化合物,其在载体流体中以分子形式存在。

[0002] 本发明还涉及这类诊断组合物作为造影剂 (contrast agent) 在诊断成像和尤其是 X- 射线成像中的用途,以及含这些化合物的对比剂 (contrast media)。

### 背景技术

[0003] 所有诊断成像都基于从身体内不同结构获得的不同信号水平。因此在 X- 射线成像中,例如,为了使给定的身体结构在图像中可见,由该结构造成的 X- 射线的衰减必须不同于周围组织造成的衰减。在身体结构和其周围之间信号的差异通常被称为对比度,由于身体结构和其周围之间对比度越大,图像的质量就越高,它们对进行诊断的医生价值越大,因此已对诊断成像中增强对比度的方法进行了很多努力。此外,对比度越大,成像过程中可观察到的身体结构就越小,即增加对比度可导致空间解析度增加。

[0004] 图像的诊断质量强烈地依赖于成像过程中的固有噪声水平,因此可将对比度水平与噪声水平的比率视为代表着用于诊断图像的有效诊断质量因素。

[0005] 长期以来已在这种诊断质量因素中取得了进展,并且仍保留了重要的目标。在诸如 X- 射线、核磁共振成像 (MRI) 和超声的技术中,一种改善诊断图像质量因素的曾用方法为,将配制为对比剂的对比度增强物质引入到要成像的身体区域内。

[0006] 因此, X- 射线造影剂的早期实例为不可溶的无机钡盐,其能在它们分布进入的体内区域中增强 X- 射线衰减。近 50 年来, X- 射线造影剂领域已被可溶性含碘化合物所统治。通常将含市售可得的对比剂的碘化造影剂分类为:离子性单体如泛影酸盐 (市售,例如以商标 Gastrografen™)、离子性二聚体如碘克沙酸盐 (酯) (市售,例如以商标 Hexabrix™)、非离子性单体如碘海醇 (市售,例如以商标 Omnipaque™)、碘帕醇 (市售,例如以商标 Isovue™)、碘美普尔 (市售,例如以商标 Iomeron™) 和非离子性二聚体碘克沙醇 (市售,如商标为 Visipaque™)。

[0007] 最广泛使用的市售的非离子性 X- 射线造影剂,如上述提及的那些,被认为是安全的。在美国,每年 2 千万例以上的 X- 射线检查使用含对比剂的碘化造影剂,其有害反应的数量被认为是可接收的。但是,由于对比度增强的 X- 射线检查需要给予总剂量高达约 200ml 的对比剂,因此对提供改进的对比剂有着持续的需要。

[0008] 对比剂的利用主要受其毒性、诊断效果、可对给予造影剂 (contrast medium) 的受试者产生的副作用以及制备、储存和给药的难易的控制。由于这些对比剂一般用于诊断用途而不是为了达到直接的治疗效果,通常要求提供对各种细胞或身体的生物学机能产生尽可能小的影响的对比剂,因其将导致较低的毒性和较低的临床副作用。造影剂的毒性和生物副作用归因于制剂介质的组成 (例如溶剂或载体以及造影剂本身及其组分,如离子性造影剂的离子) 还有其代谢物。

[0009] 促成造影剂毒性的主要因素被确定为造影剂的化学毒性、造影剂的同渗重模以及造影剂的离子性组成或者缺乏离子性组成。碘化造影剂理想的特性是该化合物本身低毒性（化学毒性）、其中溶解了所述化合物的造影剂低粘度、造影剂低同渗重模和高含碘量（往往以 mg I/ml 用于给予的制剂造影剂进行测定）。该含碘造影剂还必须完全溶解于制剂介质中（通常为水溶液），并在储存期保持为溶液。

[0010] 市售产品尤其是非离子性化合物的同渗重模对于大多数含二聚体和非离子性单体的对比剂都是可接受的，尽管尚有改善的空间。在例如冠状血管造影术中，向循环系统中注射大剂量造影剂已引起严重的副作用。在该过程中，造影剂而非血液短时间内流经系统，造影剂和其所取代的血液在化学和生理化学性质中的差别可引起不良的副作用，如心率不齐、QT 延长和心脏收缩力降低。这些效应尤其伴随离子性造影剂（其中渗透毒性作用与注射的造影剂的高渗性相关的）可见。特别希望与体液等渗或稍低渗的对比剂。低渗透的对比剂具有特别理想的低肾毒性。同渗重模是每体积制剂造影剂颗粒数的函数。被认为是高风险患者的患者群部分在增加。为满足整体患者群对体内 X- 射线诊断剂的持续改进的需求，也涉及造影剂引发的中毒性肾损害 (CIN) 问题，对寻找具有改善特性的 X- 射线造影剂组合物有着持续需求。

[0011] 为保持对比剂注射体积尽可能的低，特别要求将造影剂配制成具有高浓度碘 / ml，并仍保持该对比剂同渗重模在低的水平，优选低于或接近于等渗。非离子性单体造影剂和尤其是非离子性双（三碘苯基）二聚体（如碘克沙醇 (EP 专利 108638)）的开发已提供了渗透毒性降低的对比剂，其能以低渗溶液达到有效对比的碘浓度，甚至允许通过包含血浆离子校正离子不平衡，同时还保持造影剂 Visipaque™ 保持在所要求的同渗重模下 (WO 90/01194 和 WO 91/13636)。

[0012] 市售可得的具有高碘浓度的 X- 射线对比剂具有相对高的粘度，室温下约 15- 约 60mPas 范围。通常，在相同碘浓度下，对比度增强剂是二聚体的对比剂对比度增强剂是对应于该二聚体的单体的对应的对比剂具有更大的粘度。这些高粘度可对造影剂给药者造成问题，其需要相对大孔径的针头或施加高的压力，这些问题在儿科射线照相术和需要快速推注给予的射线照相技术（例如在血管造影术中）中特别显著。

[0013] W094/14478 (Dibra S. p. A/Bracco S. p. A.) 提出可注射水溶液，其为非离子性和水溶性的碘化芳族化合物（其包含至少是三碘取代的芳基核）和包含至少两个不定结合到一起的芳基核（各自至少为三碘取代的）的化合物的混合物。

[0014] W02005/087272 (Mallinckrodt Inc) 提出碘化造影剂混合物，尤其包含二聚的碘化造影剂 iosmin。

[0015] 目前市场上尚无包含同时非离子性二聚体造影剂化合物和非离子性单体造影剂化合物的 X- 射线对比剂组合物。

[0016] 因此，目前仍需要开发具有高浓度碘的对比剂组合物，该组合物同时在以下一或多个性质上比目前市场上的可溶性含碘化合物具有改进特性：肾毒性、同渗重模、粘度、溶解性、注射体积 / 碘浓度和衰减 / 辐射剂量以及这类碘化化合物中已知或发现的任何其它副作用。该组合物以干燥形式和 / 或在溶液中储存时应该是稳定的，而且制造中的简易和经济也是所要求的另外的特性。尤其是需要开发出每体积具有高浓度碘并仍保持可控粘度和可接受的同渗重模的对比剂组合物。

## [0017] 发明概述

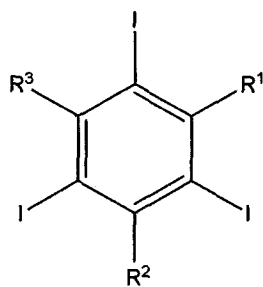
[0018] 本发明提供对比剂组合物,对于以上提及的至少一种标准,尤其是同渗重模和粘度,特别是粘度,该组合物比已知对比剂具有改进的特性。所述对比剂组合物包含含碘的对比度增强化合物,其中含碘化合物是化学化合物,其包含下文定义的式(I)的单个三碘化苯基个体和式(II)的两个连接的三碘化苯基个体。式(I)和(II)化合物是以分子形式存在于载体流体中的非离子性造影剂。通过提供包含非离子性碘化单体化合物和非离子性碘化二聚体化合物的对比剂组合物,可提供造影剂组合物,其包含碘浓度大于 320mgI/ml 的即用形式的该 X-射线对比剂组合物,且仍保持同渗浓度和粘度在可接受的水平。现已发现与相同浓度 mgI/ml 下的单体和二聚体化合物溶液各自预期的粘度相比,式(I)和(II)的单体和二聚体化合物的混合物具有较低的粘度。

## [0019] 发明详述

[0020] 本发明的新组合物、其作为 X-射线造影剂的用途、其配方和制造在所附的权利要求书和以下说明书中详细说明。本发明组合物包含单体化合物和二聚体化合物二者的混合物。

[0021] 所述单个三碘化苯基的对比度增强化合物(称为单体化合物)包含通式(I)化合物及其盐或光学活性异构体,

[0022]



式(I)

[0023] 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 各自相同或不同,代表氢原子或非离子性亲水部分,前提是式(I)化合物中的 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 基团至少一个是亲水部分。

[0024] 所述两个连接的三碘化苯基的对比度增强化合物(称为非离子性二聚体化合物)是合成的式(II)化学化合物及其盐或光学活性异构体,

[0025]  $R-N(CHO)-X-N(R^6)-R$

[0026] 式(II)

[0027] 其中 X 代表 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 直链或支链亚烷基部分,其任选有一或两个被氧原子、硫原子或 NR<sup>4</sup> 基团代替的 CH<sub>2</sub> 部分,且其中所述亚烷基部分任选被至多 6 个 -OR<sup>4</sup> 基团取代;

[0028] R<sup>4</sup> 代表氢原子或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 直链或支链烷基;

[0029] R<sup>6</sup> 代表氢原子或酰基官能团;和

[0030] R 各自独立地为相同或不同,并代表被两个 R<sup>5</sup> 基团进一步取代的三碘化苯基,优选 2,4,6-三碘化苯基,其中, R<sup>5</sup> 各自相同或不同,并代表氢原子或非离子性亲水部分,前提是式(II)化合物中的至少一个 R<sup>5</sup> 基团是亲水部分。

[0031] 在上式(I)中,非离子性亲水部分 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 可以是通常用于增强水溶性的任何非离子化基团。因此, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 取代基可以相同或不同,并应优选全部表示包含酯、酰胺

和胺部分的非离子性亲水部分,其任选被直链或支链  $C_{1-10}$  烷基(优选  $C_{1-5}$  烷基)进一步取代,其中该烷基还可有一或多个被氧或氮原子代替的  $CH_2$  或  $CH$  部分。 $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  取代基还可进一步包含一或多个选自氧基、羟基、氨基或羧基衍生物,和氧基取代的硫和磷原子的基团。直链或支链烷基各自优选包含 1-6 个羟基,并更优选 1-3 个羟基。因此,在另一优选方面, $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  取代基相同或不同,并是多羟基  $C_{1-5}$  烷基、具有 1-5 个碳原子的羟基烷氧基烷基和具有 1-5 个碳原子的羟基多烷氧基烷基,并通过酰胺键或氨基甲酰基键连接至所述碘化苯基。

[0032] 特别优选以下列出的各式的  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  基团:

[0033]  $-CONH_2$

[0034]  $-CONHCH_3$

[0035]  $-CONH-CH_2-CH_2-OH$

[0036]  $-CONH-CH_2-CH_2-OCH_3$

[0037]  $-CONH-CH_2-CHOH-CH_2-OH$

[0038]  $-CONH-CH_2-CHOCH_3-CH_2-OH$

[0039]  $-CONH-CH_2-CHOH-CH_2-OCH_3$

[0040]  $-CON(CH_3)CH_2-CHOH-CH_2OH$

[0041]  $-CONH-CH-(CH_2-OH)_2$

[0042]  $-CON-(CH_2-CH_2-OH)_2$

[0043]  $-CON-(CH_2-CHOH-CH_2-OH)_2$

[0044]  $-CONH-OCH_3$

[0045]  $-CON(CH_2-CHOH-CH_2-OH)(CH_2-CH_2-OH)$

[0046]  $-CONH-C(CH_2-OH)_2CH_3$

[0047]  $-CONH-C(CH_2-OH)_3$ , 和

[0048]  $-CONH-CH(CH_2-OH)(CHOH-CH_2-OH)$

[0049]  $-NH(COCH_3)$

[0050]  $-N(COCH_3)C_{1-3}$  烷基

[0051]  $-N(COCH_3)$ -单、双或三-羟基  $C_{1-4}$  烷基

[0052]  $-N(COCH_2OH)$ -氢、 $C_{1-4}$  烷基、单、双或三-羟基  $C_{1-4}$  烷基

[0053]  $-N(CO-CHOH-CH_2OH)$ -氢、单、双或三-羟基化  $C_{1-4}$  烷基

[0054]  $-N(CO-CHOH-CHOH-CH_2OH)$ -氢、单、双或三-羟基化  $C_{1-4}$  烷基

[0055]  $-N(CO-CH-(CH_2OH)_2)$ -氢、单、双或三-羟基化  $C_{1-4}$  烷基

[0056]  $-N(CO-CHOH-CH_3)$ -氢、单、双或三-羟基化  $C_{1-4}$  烷基

[0057]  $-NH(CO-CH_2OCH_3)$  和

[0058]  $-N(COCH_2OH)_2$ 。

[0059] 甚至更优选,  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  基团中的两个相同并表示一或多个下式的部分:

[0060]  $-CONH-CH_2-CH_2-OH$ 、

[0061]  $-CONH-CH_2-CHOH-CH_2-OH$ 、

[0062]  $-CON(CH_3)CH_2-CHOH-CH_2OH$ 、

[0063]  $-CONH-CH-(CH_2-OH)_2$  和

[0064]  $-\text{CON}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH})_2$ , 而  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  的第三个基团表示:

[0065]  $-\text{N}(\text{COCH}_3)-$  单、双或三-羟基  $\text{C}_{1-4}$  烷基、

[0066]  $-\text{N}(\text{COCH}_2\text{OH})-$  氢、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、单、双或三-羟基  $\text{C}_{1-4}$  烷基、

[0067]  $-\text{N}(\text{CO}-\text{CHOH}-\text{CH}_3)-$  氢、单、双或三-羟基化  $\text{C}_{1-4}$  烷基, 或

[0068]  $-\text{N}(\text{CO}-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2)-$  氢、单、双或三-羟基化  $\text{C}_{1-4}$  烷基;

[0069] 特别优选的是 W097/00240 中描述的单体化合物和尤其是实施例 2 的化合物 BP257, 以及其它的市售可得的化合物碘帕醇、碘美普尔、碘佛醇、碘普胺、碘比醇、碘喷托和碘海醇。最特别优选的是化合物碘帕醇和碘海醇。

[0070] 以上提及的化合物可按照由文献已知的合成方法制备, 参见例如 US 专利 4352788、4364921、4001323、4341756、4250113、5035877、5043152 和专利申请 W097/00240。

[0071] 在上式 (II) 中, X 优选表示任选被 1-6 个  $-\text{OR}^4$  基团取代的直链  $\text{C}_3-\text{C}_8$  亚烷基链。更优选 X 表示具有至少一个  $-\text{OR}^4$  基团直链  $\text{C}_3-\text{C}_5$  亚烷基链, 优选至少一个羟基在不是桥氮原子邻位的位置上。更优选所述亚烷基链被 1-3 个羟基取代, 并还更优选所述亚烷基链是被一、二或三个羟基取代的直链亚丙基、亚丁基或亚戊基链。特别优选的 X 基团选自 2-羟基亚丙基、2,3-二羟基亚丁基、2,4-二羟基亚戊基和 2,3,4-三羟基亚戊基, 最特别的 X 是 2-羟基亚丙基个体。

[0072]  $\text{R}^4$  优选表示氢原子或甲基, 最优选氢原子。

[0073] 取代基  $\text{R}^6$  优选表示氢原子或脂肪族有机酸的残基, 并尤其是  $\text{C}_1-\text{C}_5$  有机酸如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基和戊酰基部分。羟基化或甲氧基化的酰基部分也是可行的。在一特别优选的实施方案中, 式 (II) 化合物中的  $\text{R}^6$  基团表示氢原子、甲酰基部分或乙酰基部分, 最优选甲酰基部分。

[0074] 碘化的 R 基团各自可相同或不同, 并优选表示 2,4,6-三碘化苯基, 其在苯基部分的剩余的 3 和 5 位上被两个基团  $\text{R}^5$  进一步取代。非离子性亲水部分  $\text{R}^5$  可以是通常用于增强水溶性的任何非离子化基团。因此,  $\text{R}^5$  取代基可以相同或不同, 并应优选全部表示包含酯、酰胺和胺部分的非离子性亲水部分, 其任选被直链或支链  $\text{C}_{1-10}$  烷基 (优选  $\text{C}_{1-5}$  烷基) 进一步取代, 其中该烷基还可有一或多个被氧或氮原子代替的  $\text{CH}_2$  或  $\text{CH}$  部分。 $\text{R}^5$  取代基还可进一步包含一或多个选自氧基、羟基、氨基或羧基衍生物和氧基取代的硫和磷原子的基团。该直链或支链烷基各自优选包含 1-6 个羟基, 并更优选 1-3 个羟基。因此, 在另一优选方面,  $\text{R}^5$  取代基相同或不同, 并是多羟基  $\text{C}_{1-5}$  烷基、具有 1-5 个碳原子的羟基烷氧基烷基和具有 1-5 个碳原子的羟基多烷氧基烷基, 并通过酰胺键或氨基甲酰基键 (优选酰胺键) 连接至该碘化苯基上。

[0075] 特别优选以下列出的各式的  $\text{R}^5$  基团:

[0076]  $-\text{CONH}_2$

[0077]  $-\text{CONHCH}_3$

[0078]  $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$

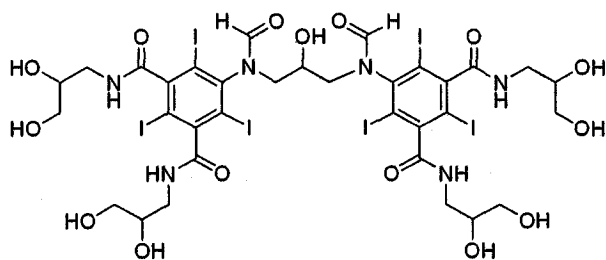
[0079]  $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$

[0080]  $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH}$

[0081]  $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CHOCH}_3-\text{CH}_2-\text{OH}$

[0082]  $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$

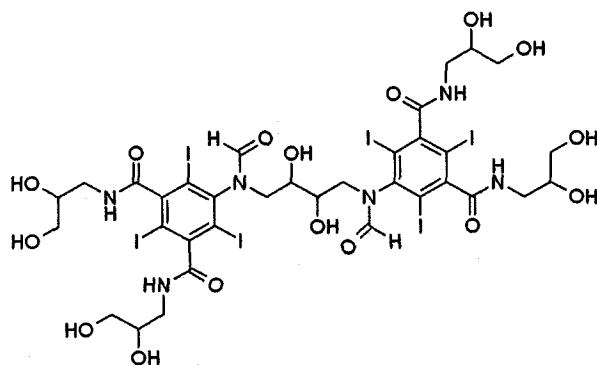
- [0083]  $-\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$
- [0084]  $-\text{CONH}-\text{CH}-(\text{CH}_2-\text{OH})_2$
- [0085]  $-\text{CON}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH})_2$
- [0086]  $-\text{CON}-(\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH})_2$
- [0087]  $-\text{CONH}-\text{OCH}_3$
- [0088]  $-\text{CON}(\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH})(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH})$
- [0089]  $-\text{CONH}-\text{C}(\text{CH}_2-\text{OH})_2\text{CH}_3$
- [0090]  $-\text{CONH}-\text{C}(\text{CH}_2-\text{OH})_3$ , 和
- [0091]  $-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{OH})(\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH})$
- [0092]  $-\text{NH}(\text{COCH}_3)$
- [0093]  $-\text{N}(\text{COCH}_3)\text{C}_{1-3}$  烷基
- [0094]  $-\text{N}(\text{COCH}_3)-$  单、双或三 - 羟基  $\text{C}_{1-4}$  烷基
- [0095]  $-\text{N}(\text{COCH}_2\text{OH})-$  氢、单、双或三 - 羟基  $\text{C}_{1-4}$  烷基
- [0096]  $-\text{N}(\text{CO}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH})-$  氢、单、双或三 - 羟基化  $\text{C}_{1-4}$  烷基
- [0097]  $-\text{N}(\text{CO}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH})-$  氢、单、双或三 - 羟基化  $\text{C}_{1-4}$  烷基
- [0098]  $-\text{N}(\text{CO}-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2)-$  氢、单、双或三 - 羟基化  $\text{C}_{1-4}$  烷基 ; 和
- [0099]  $-\text{N}(\text{COCH}_2\text{OH})_2$ 。
- [0100] 甚至更优选  $\text{R}^5$  基团相同或不同, 并表示一或多个下式的部分 :
- [0101]  $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、
- [0102]  $-\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONH}-\text{CH}-(\text{CH}_2-\text{OH})_2$  和
- [0103]  $-\text{CON}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH})_2$ 。还更优选两个 R 基团相同, 且每个 R 中的  $\text{R}^2$  基团相同或不同, 并表示  $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CON}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH})_2$  和  $-\text{CONH}-\text{CH}-(\text{CH}_2-\text{OH})_2$ 。在一特别优选的实施方式中, 两个 R 基团相同, 并且所有  $\text{R}^5$  基团都表示式  $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH}$  的个体。
- [0104] 因此, 本发明组合物优选的非离子性二聚体化合物的包括式 (IIa-c) 的化合物 :
- [0105]  $\text{R}-\text{N}(\text{CHO})-\text{X}-\text{N}(\text{CHO})-\text{R}$  (IIa)
- [0106]  $\text{R}-\text{N}(\text{CHO})-\text{X}-\text{N}(\text{CO}(\text{CH}_3))-\text{R}$  (IIb)
- [0107]  $\text{R}-\text{N}(\text{CHO})-\text{X}-\text{NH}-\text{R}$  (IIc)
- [0108] 式 (IIa-c)
- [0109] 在式 (IIa-c) 中, 每个基团 R 具有上述含义, 更优选两个碘代苯基 R 相同, 而且  $\text{R}^5$  基团全部表示非离子性亲水部分, 并优选  $\text{R}^5$  基团通过酰胺键连接于碘化苯基上。X 优选表示带有 3-5 个碳原子的直链亚烷基, 并且在不是氮官能团邻位的位置上具有 1-3 个羟基取代基。
- [0110] 特别优选式 (IIa) 化合物, 尤其是具有单羟基化亚烷基桥 X, 特别是单羟基化亚丙基桥的化合物。本发明一些优选的实例包括下式 (IIIa)-(IIIu) 的化合物。
- [0111] 5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双( $\text{N}^1, \text{N}^3$ -双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺) :
- [0112]



式(IIIa)

[0113] 5,5'-(2,3-二羟基丁烷-1,4-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺):

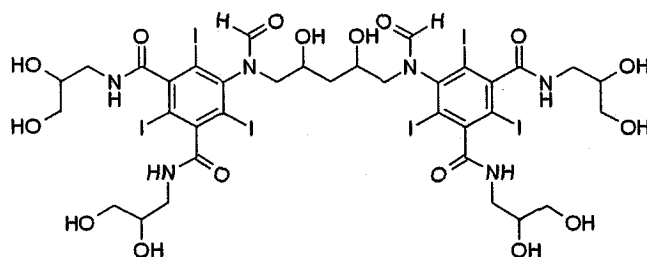
[0114]



式(IIIb)

[0115] 5,5'-(2,4-二羟基戊烷-1,5-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺):

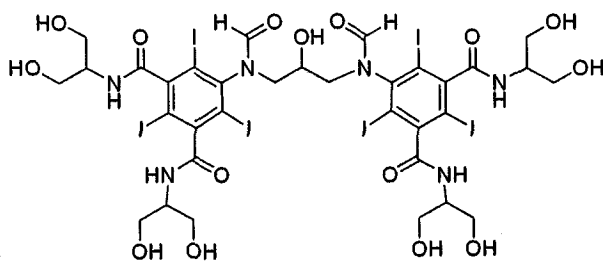
[0116]



式(IIIc)

[0117] 5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(1,3-二羟基丙-2-基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺):

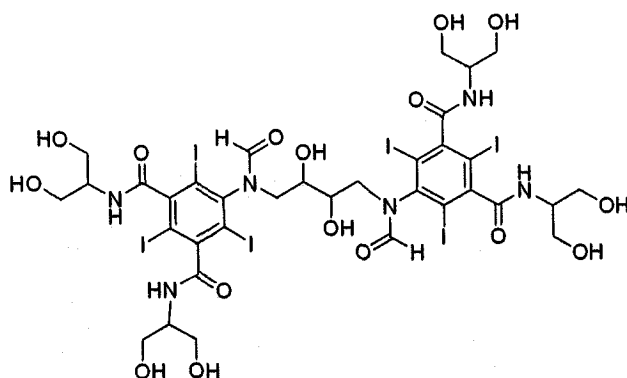
[0118]



式(III d)

[0119] 5,5'-(2,3-二羟基丁烷-1,4-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(1,3-二羟基丙-2-基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺):

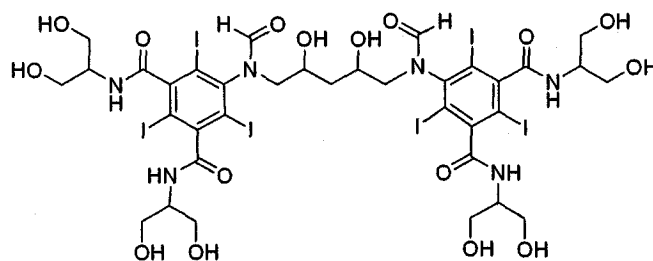
[0120]



式(III e)

[0121] 5,5'-(2,4-二羟基戊烷-1,5-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(1,3-二羟基丙-2-基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺):

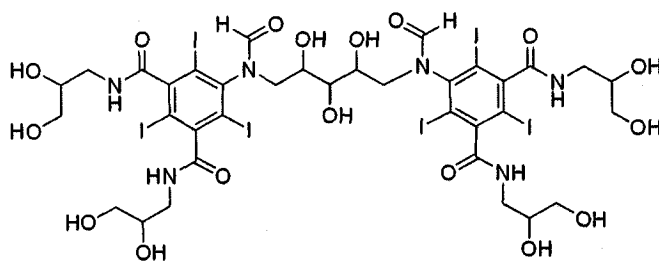
[0122]



式(III f)

[0123] 5,5'-(2,3,4-三羟基戊烷-1,5-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺):

[0124]

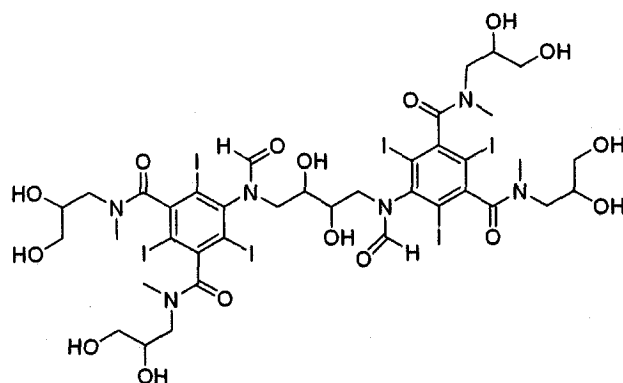


式(III g)

[0125] 5,5'-(2,3-二羟基丁烷-1,4-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,

3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-二甲基间苯二甲酰胺):

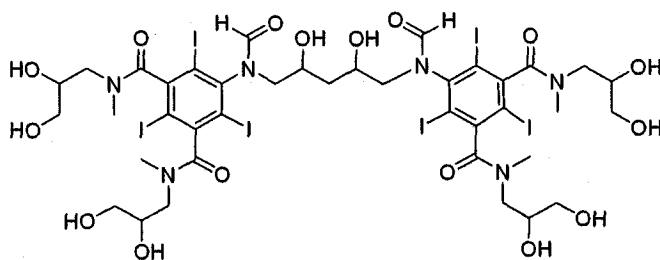
[0126]



式(IIIh)

[0127] 5,5'-(2,4-二羟基戊烷-1,5-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-二甲基间苯二甲酰胺):

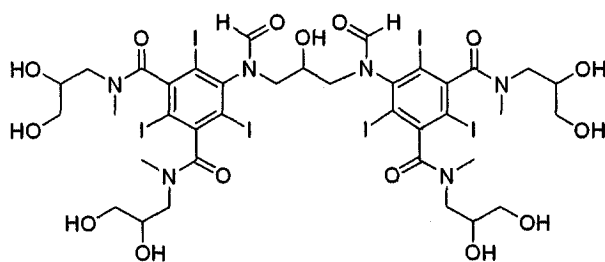
[0128]



式(IIIi)

[0129] 5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-二甲基间苯二甲酰胺):

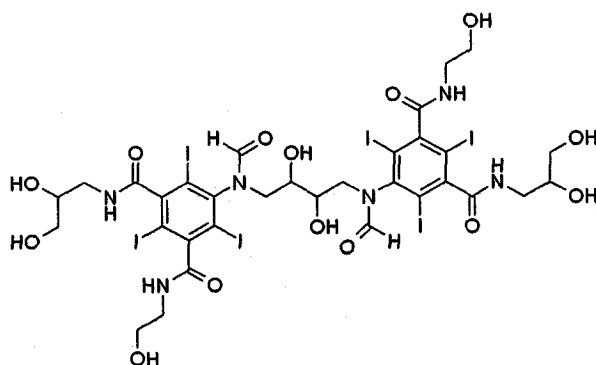
[0130]



式(IIIj)

[0131] 5,5'-(2,3-二羟基丁烷-1,4-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(2,3-二羟基丙基)-N<sup>3</sup>-(2-羟基乙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺):

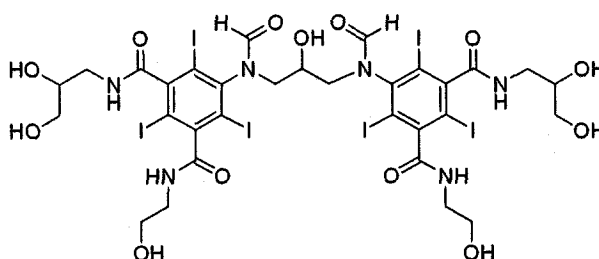
[0132]



式(IIIk)

[0133] 5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(2,3-二羟基丙基)-N<sup>3</sup>-(2-羟基乙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)：

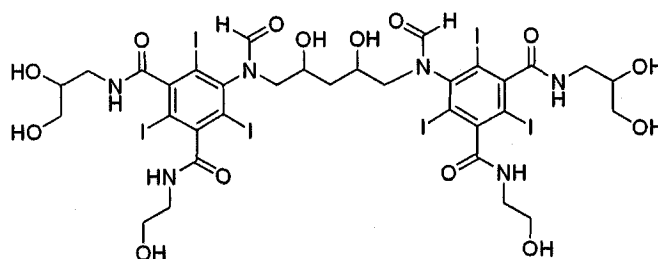
[0134]



式(IIIl)

[0135] 5,5'-(2,4-二羟基戊烷-1,5-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(2,3-二羟基丙基)-N<sup>3</sup>-(2-羟基乙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)：

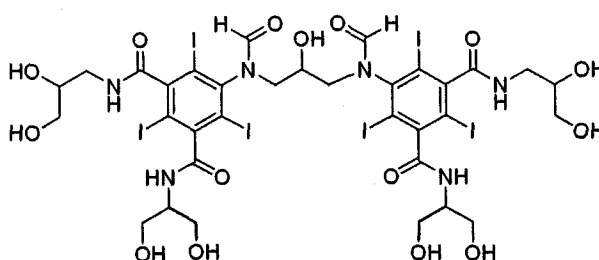
[0136]



式(IIIm)

[0137] 5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(1,3-二羟基丙基)-2-基)-N<sup>3</sup>-(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)：

[0138]

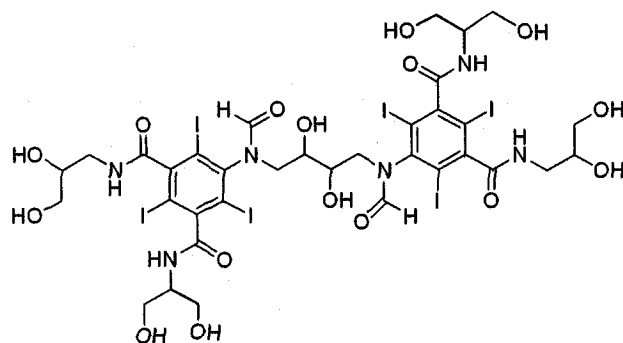


式(III n)

[0139] 5,5'-(2,3-二羟基丁烷-1,4-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(1,3-二羟

基丙-2-基)-N<sup>3</sup>-(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺):

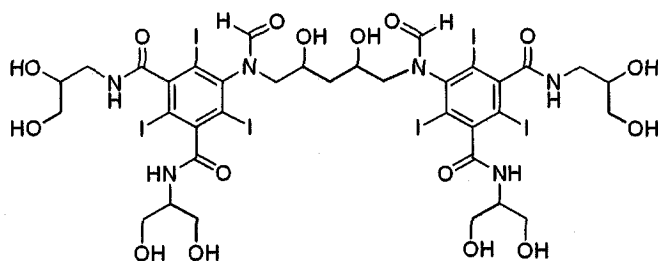
[0140]



式(IIIo)

[0141] 5,5'-(2,4-二羟基戊烷-1,5-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(1,3-二羟基丙-2-基)-N<sup>3</sup>-(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺):

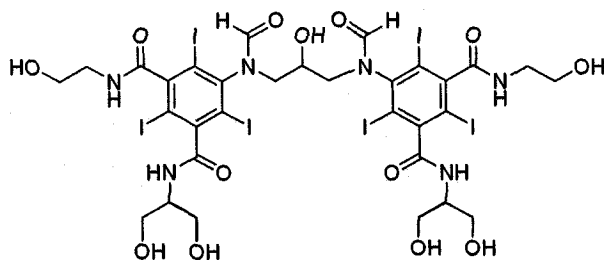
[0142]



式(IIIp)

[0143] 5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(1,3-二羟基丙-2-基)-N<sup>3</sup>-(2-羟基乙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺):

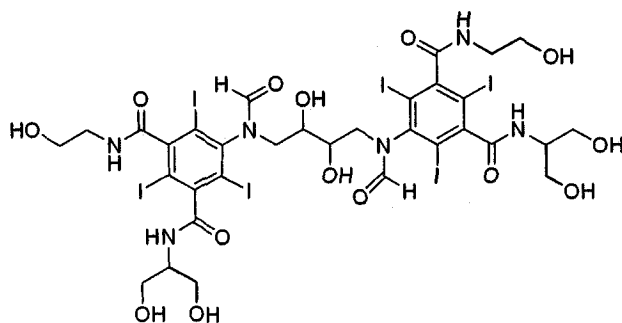
[0144]



式(IIIq)

[0145] 5,5'-(2,3-二羟基丁烷-1,4-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(1,3-二羟基丙-2-基)-N<sup>3</sup>-(2-羟基乙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺):

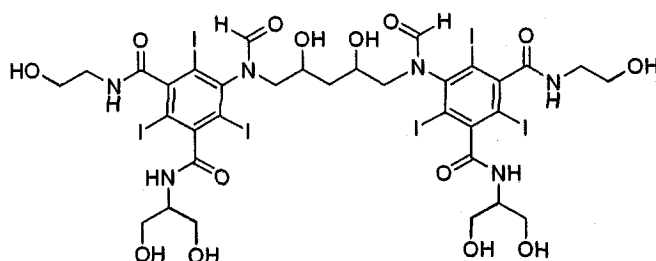
[0146]



式(IIIr)

[0147] 5,5'-(2,4-二羟基戊烷-1,5-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>-(1,3-二羟基丙-2-基)-N<sup>3</sup>-(2-羟基乙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺):

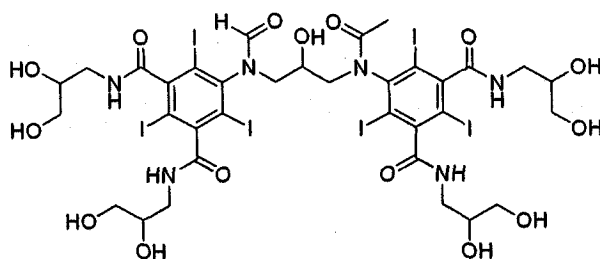
[0148]



式(IIIs)

[0149] 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)乙酰胺基)-2-羟基丙基)甲酰胺基)-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺:

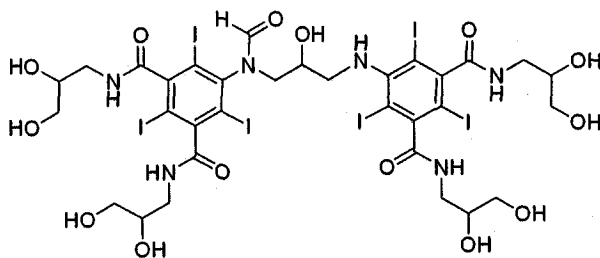
[0150]



式(IIIt)

[0151] 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)甲酰胺基)-2-羟基丙基氨基)-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺:

[0152]

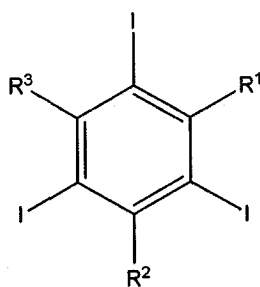


式(IIIu)

[0153] 最优选的是以上式 IIIa 化合物。

[0154] 因此,更具体地讲,本发明提供对比剂组合物,其包含含碘对比度增强化合物的混合物,其中一或多个化合物是式 (I) 化合物(称为单体化合物)及其盐或光学活性异构体,

[0155]



式(I)

[0156] 其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  各自具有上述含义,

[0157] 和一或多个化合物是式 (II) 化合物(称为二聚体化合物)及其盐或光学活性异构体,

[0158]  $R-N(CHO)-X-N(R^6)-R$  (II)

[0159] 式 (II)

[0160] 其中 X、R 和  $R^6$  各自具有上述含义。

[0161] 这些组合物提供有用的对比剂组合物。

[0162] 尤其是,组合物,其中所述式 (I) 的单体化合物选自一或多个化合物 BP257、碘帕醇、碘美普尔、碘佛醇、碘普胺、碘比醇、碘喷托和碘海醇,更优选选自化合物碘帕醇和碘海醇,和所述二聚体化合物选自一或多个以上式 III(a)-III(u) 化合物,更优选式 III(a) 化合物,这样的组合物提供有用的对比剂组合物。

[0163] 所述组合物应该包括其量至少为总含碘量的 1% (重量) 至最多 40% (重量) 的式 (I) 的单体化合物。同样地,所述组合物应该包括其量至少为总含碘量的 60% (重量) 至最多 99% (重量) 的式 (II) 的二聚体化合物。

[0164] 更优选,组合物中单体化合物的量为总碘含量的 5-35% (重量),更优选 10-30% (重量),且还更优选为约 20% (重量)。

[0165] 更优选,组合物中二聚体化合物的量为总碘含量的 95-65% (重量),甚至更优选 90-70% (重量),且还更优选为约 80% (重量比)。

[0166] 单体和二聚体化合物的优选量根据以下量的最优化确定,即提供组合物的最佳粘

度和 / 或组合物的最佳同渗浓度和 / 或组合物的最佳含碘量, 优选单体和二聚体化合物的相对量基于优选的组合确定, 所述组合在约 350mgI/ml 的量下提供最低可能的粘度并且具有可接受的同渗浓度, 即为等渗或低渗, 如果必要允许按以下所示加入盐。

[0167] 一般对于即用形式的组合物, 该组合物的碘含量应优选为至少 320mgI/ml, 更优选至少 335mgI/ml, 甚至更优选至少 350mgI/ml。

[0168] 对于经注射或输注给予的对比剂组合物, 室温下 (20°C) 该溶液的粘度所要求的上限约为 40mPas, 但高至 50-60mPas 和甚至大于 60mPas 的粘度也可以容许。

[0169] 所述组合物应优选具有的粘度为 20°C 时在 40mPas 以下, 更优选 20°C 时在 30mPas 以下, 例如 20°C 时在 25 和 30mPas 之间。

[0170] 对于快速浓注 (例如血管造影过程中) 所给予的对比剂, 必须考虑渗透毒性作用, 优选同渗重模应低于 10sm/kg H<sub>2</sub>O, 优选低于 850mOsm/kg H<sub>2</sub>O, 更优选低于 500mOsm/kg H<sub>2</sub>O, 甚至更优选约 300mOsm/kg H<sub>2</sub>O。

[0171] 当本发明组合物具有这种粘度、同渗重模和碘浓度时, 可满足目标要求。用低渗溶液确实可达到有效碘浓度。因此可要求通过加入血浆阳离子补足溶液的渗透压, 以降低快速浓注后不平衡效应所产生的毒性。这些阳离子将理想地包括在 WO 90/01194 和 WO 91/13636 所提出的范围之内。尤其是, 对于所有碘浓度, 加入钠和钙离子以提供与血液等渗的造影剂是适宜且可达到的。血浆阳离子可以以具有生理学可耐受的抗衡离子 (如氯化物、硫酸根、磷酸根、碳酸氢根等) 的盐的形式提供, 优选使用血浆阴离子。

[0172] 本发明组合物是用于诊断用途的组合物, 尤其用于 X- 射线诊断用途。该组合物包含上述的至少一种式 (I) 化合物和至少一种式 (II) 化合物, 并通常可用至少一种生理学可耐受的载体或赋形剂 (如在用于注射剂的水溶液中) 任选与加入的血浆离子或溶解氧一起配制。

[0173] 本发明的造影剂组合物可以是即用的浓度或者可以是用于在给药前稀释的浓缩形式。

[0174] 含式 (I) 和式 (II) 化合物的对比剂组合物可通过注射或输注给药, 例如通过血管间给药。或者, 还可通过口部给予对比剂组合物。对于口部给药, 造影剂可以是胶囊、片剂或液体溶液形式。

[0175] 因此, 本发明还包含含有式 (I) 和式 (II) 化合物的诊断组合物在 X- 射线造影检查中的用途, 和式 (I) 和式 (II) 化合物用于制备用作 X- 射线造影剂的诊断组合物的用途。

[0176] 还提供一种诊断方法, 其包含给予人体或动物体式 (I) 和式 (II) 的组合物, 用诊断装置检查身体并汇编来自检查的数据。在该诊断方法中, 还可预先给予身体所述组合物。

[0177] 此外, 提供一种成像方法, 尤其是 X- 射线成像方法, 该方法包含给予人或动物体式 (I) 和式 (II) 的组合物, 用诊断装置检查身体并汇编来自检查的数据, 并任选分析这些数据。在该成像方法中, 还可预先给予身体式 (I) 化合物。

[0178] 通式 (I) 化合物可由原料经多步骤方法合成, 所述原料是本领域目前已知的或者是市售可得的或者可由市售可得的材料容易地制备。已知的制备碘克沙醇的合成法一般可适于制备式 (I) 化合物。

[0179] 制备

[0180] 式 (I) 化合物可利用从文献中已知的制备三碘化单体非离子性化合物的通用方

法制备,例如按照 US 专利 4352788、4364921、4001323、4341756、4250113、5035877、5043152 及专利申请 W097/00240 中提供的合成。

[0181] 式 (II) 和 (III) 化合物可按以下通法制备:

[0182] 使式 (IVa) 化合物和 (如果必要) 式 (IVb) 化合物

[0183]  $R-NH(CHO)$  式 (IVa)

[0184]  $R-NH(R^3)$  式 (IVb)

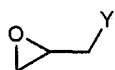
[0185] 与式 (V) 的反应性连接基团反应

[0186]  $Y-X-Y'$  式 (V)

[0187] 其中 Y 和 Y' 是易于除去的原子或基团,和 X 具有以上含义或是其羟基被保护的衍生物或者对应的环氧化物(其中一或两个 Y 和 Y' 被 -O- 代替),然后如果需要,接着除去保护基。Y 和 Y' 基团可选自卤素原子例如氯、溴或碘,或者硫酸根烷基磺酰氧基基团例如烷基-或芳基-磺酰氧基基团,如甲苯磺酰氧基或甲磺酰氧基。

[0188] 式 (V) 化合物的适当的实例是式 (Va)、(Vb)、(Vc) 和 (Vd) 化合物。

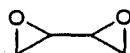
[0189]



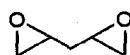
式(Va)

[0190] 其中 Y 是易于除去的原子或基团。

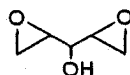
[0191]



式(Vb)



式(Vc)



式(Vd)

[0192] 另外,提供带有 3 个碳原子的桥的式 (V) 化合物在以下文献中有描述:  
**Bjørsvik**, H-R. 和 **Priebe**, H. *Acta Chem. Scand.* 49(1995)446-456, "Multivariate data analysis of molecular descriptor estimated by using semi-empirical quantum chemistry methods. Principal properties for synthetic screening of 2-chloromethyl-oxirane and analogues bis-alkylating C3 moieties(通过采用半经验量子化学方法评估分子描述信息的多元数据分析。2-氯甲基-环氧乙烷和类似物双-烷基化 C3 部分的合成筛选的主要特性)"。

[0193] 因此,适合的式 (V) 化合物可以是表氯醇、丁二烯双环氧化物、1,4-戊二烯双环氧化物、二(环氧乙烷-2-基)甲醇,或者可在碱性条件下形成环氧化物或双环氧化物的任何前体,如 1,4-二氯-丁烷-2,3-二醇或 1,5-二氯戊烷-2,4-二醇。

[0194] R 基团和 X 基团中存在的羟基,如果要求,可以是被保护的羟基形式。适合的保护

基包括酰基如乙酰基,或者当存在邻近的羟基时,为环状缩酮或缩醛基团。

[0195] 式 (IVa) 和 (V) 化合物之间和任选式 (IVa)、(IVb) 和 (V) 之间的反应优选在酸结合剂例如有机或无机碱存在下,优选在水性或醇性介质或其混合物(如水和/或烷醇或二醇)中进行;可使用碱金属醇盐(如甲醇钠)或碱金属氢氧化物(如氢氧化钠和氢氧化钾)作为碱。

[0196] 任何保护基都可通过标准方法除去,例如通过水解。式 (IVa) 和 (IVb) 化合物可通过具有游离氨基的对应的化合物甲酰化制备。在该反应中,取代基 R 中的羟基还可通过酰基化保护。

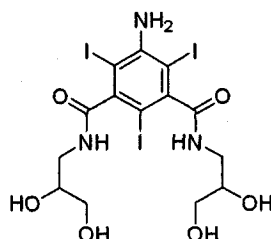
[0197] 式 (I) 化合物可按任何常规的方法纯化,例如通过制备色谱或经重结晶。

[0198] 中间体制备(当市售未能提供时)

[0199] 式 (IVa) 和 (IVb) 化合物的前体,具有游离氨基的三碘化苯基可由市售提供,或者可按以下所述程序或参考例如 W095/35122 和 W098/52911 中的程序制备。例如 5-氨基-2,4,6-三碘-间苯二甲酸可由例如 Aldrich 得到,5-氨基-2,4,6-三碘-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-间苯二甲酰胺可从例如 Fuji Chemical Industries, Ltd. 市售获得。

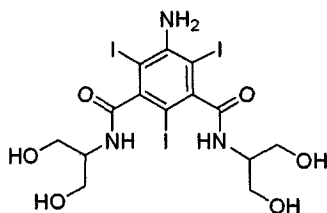
[0200] 式 (IVa) 和 (IVb) 化合物的市售可提供的前体的实例,或者是市售可得的或者之前已在文献中所述,包括

[0201]



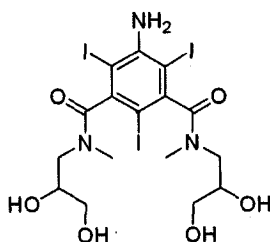
[0202] 5-氨基-N,N'-双(2,3-二羟基-丙基)-2,4,6-三碘-间苯二甲酰胺

[0203]



[0204] 5-氨基-N-(2,3-二羟基丙基)-N'-(2-羟基-1-羟基甲基-乙基)-2,4,6-三碘-间苯二甲酰胺 (W02002044125)

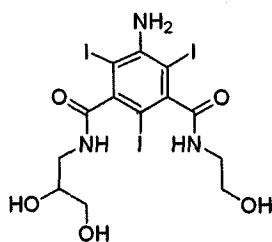
[0205]



[0206] 5-氨基-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘-N,N'-二甲基-间苯二甲

酰胺

[0207]



[0208] 5-氨基-N-(2,3-二羟基丙基)-N'-(2-羟基乙基)-2,4,6-三碘-间苯二甲酰胺 (WO 8700757)

[0209] 式 (IVa) 和 (IVb) 化合物可通过酰化具有游离氨基的对应化合物来制备。在该反应中,取代基 R 中的羟基还可通过酰化保护。

[0210] 酰化可通过任何常规的方法进行,例如通过利用活化的甲酸,如混合酸酐,其可通过文献中描述的多种方法制备。

[0211] 制备混合酸酐的常规方法是在控温下向过量的甲酸中加入羧酸酐。还可能通过向甲酸盐溶液中加入羧酸氯化物制备混合酸酐。甲酰基-混合酸酐可包括乙酰基、异丁酰基、新戊酰基、苯甲酰基等。

[0212] 在本发明实施中,可使用乙酸-甲酸混合酸酐。向过量的冷却的预制备的乙酸-甲酸混合酸酐中加入 5-氨基-单体,并将混合物搅拌过夜。将混合物真空浓缩,然后可直接用于如实验部分(程序 B)中所述的烷基化步骤,或者可按实验部分(程序 A)中所述,在烷基化之前,将 O-酰基化基团水解。水解通常在水性碱性介质中进行,如实验部分中所例示的,或者可通过醇解进行,例如,如在 W01997000240 中所述的。

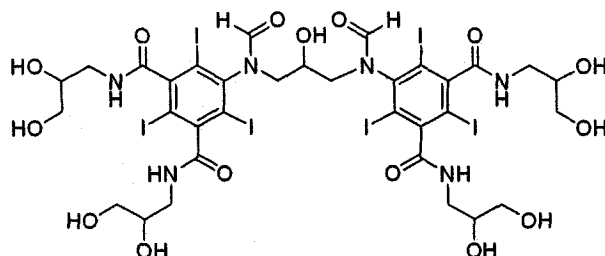
[0213] 还可以将 5-氨基单体溶解于甲酸中,接着加入羧酸酐,但为了降低不必要的酰基化,优选单独制备所述混合酸酐,接着按上述将其与 5-氨基单体进行混合。

[0214] 更具体的,以上式 IIIa 化合物通过以下方法 1 或 2 之一来制备。

[0215] 程序 1

[0216] 5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氨基二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

[0217]



[0218] 1a)N,N'-双(2,3-二羟基-丙基)-5-甲酰基氨基-2,4,6-三碘-间苯二甲酰胺

[0219] 将甲酸 (300ml) 加入到一干燥的 1000ml 烧瓶中,该烧瓶装有滴液漏斗、搅拌棒、温度计和气体入口。在氮气覆盖下,将该酸在冰浴上冷却,以一定速度逐滴加入乙酸酐 (144.8g, 1.418mol),使得温度不超过 2.5℃。加入完毕后,移去冰浴,令温度达到 10℃。将该混合物再用冰冷却,用 5 分钟加入 5-氨基-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘-

间苯二甲酰胺 (100g, 141.8mmol), 将混合物搅拌过夜, 同时达到室温。

[0220] 将混合物蒸发至干, 并加入甲醇 (300ml) 和水 (300ml)。加入 2M 氢氧化钾直至所有物质都溶于溶液中并达到稳定的 pH 12.5。真空除去甲醇。将混合物用 4M HCl 中和, 开始缓慢沉淀。加入 300ml 水, 使产物沉淀过夜。

[0221] 收集沉淀, 用少量水漂洗, 在滤器上干燥得到潮湿滤饼, 进一步真空干燥, 得到 84.8g (81.5%) 的 N,N'-双(2,3-二羟基-丙基)-5-甲酰基氨基-2,4,6-三碘-间苯二甲酰胺。

[0222]  $^1\text{H-NMR}$  500MHz (溶剂  $\text{D}_2\text{O}$ , (参比)  $\text{ref. H}_2\text{O} = 4.8\text{ppm}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) : 8.35 和 8.05ppm (2s, 1H), 3.94ppm (m, 2H), 3.67ppm (m, 2H), 3.55ppm (m, 2H), 3.45ppm (m, 2H), 3.34ppm (m, 2H)。

[0223] LC-MS (柱 Agilent Zorbax SB-Aq  $3.5\mu\text{m}$   $3.0\times 100\text{mm}$ , 溶剂 : A = 水 / 0.1% 甲酸和 B = 乙腈 / 0.1% 甲酸 ; 梯度 0-30% B 进行 20min ; 流速 0.3ml/min, 在 214 和 254nm UV 检测, ESI-MS) 得到集中于 5.5 分钟处的两个峰, 伴随  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 733.828、 $m/z$  ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ) 750.855、 $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 755.817, 对应于结构。

[0224] 1b) 5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双( $\text{N}^1, \text{N}^3$ -双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

[0225] 在装有磁力搅拌棒的 50ml 圆底烧瓶中, 将氢氧化钾 (1.07g) 溶解于水 (6.9ml) 和甲醇 (3.4ml) 中。向该搅拌的溶液中加入硼酸 (0.41g, 6.6mmol) 和 N,N'-双(2,3-二羟基-丙基)-5-甲酰基氨基-2,4,6-三碘-间苯二甲酰胺 (7.0g, 9.56mmol)。向该溶液中加入表氯醇 (260ul, 3.32mmol) 并在烧瓶中安装 pH 电极, 通过逐滴加入 4M 氢氧化钾, 使 pH 在 pH 12.7 保持 4 小时。此时, 将混合物搅拌过夜。用 4M 盐酸调节 pH 至 pH 4, 真空除去甲醇。将剩余的水溶液用水 (75ml) 稀释, 并用离子交换剂 (AMB200C 和 IRA67) 处理至电导率为零。将离子交换剂通过过滤除去, 并用水漂洗, 将合并的水性滤液冻干。粗产物经制备 HPLC 纯化 (柱 Phenomenex Luna C18  $10\mu\text{m}$ , 溶剂 : A = 水和 B = 乙腈 ; 梯度 05-20 % B 进行 60min)。冻干后得到 3.80g 的 5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双( $\text{N}^1, \text{N}^3$ -双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺) (74.8% 收率)。

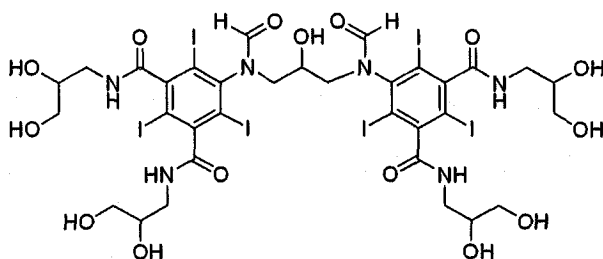
[0226]  $^1\text{H-NMR}$  500MHz (溶剂 :  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{ref. H}_2\text{O} = 4.8\text{ppm}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) : 8.34 和 8.08ppm (m, 2H), 2.80-4.80ppm (m 26H)。

[0227] LC-MS TOF : 1522.68  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 1544.66  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0228] 程序 2

[0229] 5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双( $\text{N}^1, \text{N}^3$ -双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

[0230]



[0231] 2a) 1-甲酰基氨基-3,5-双(2,3-双(甲酰氧基)丙烷-1-基氨基甲酰基)-2,4,6-三碘-苯

[0232] 将甲酸 (4L) 加入到一在低温恒温器上的干燥的 5000ml 夹套反应器中, 反应器装有滴液漏斗、机械搅拌器、温度计和气体入口。在氮气覆盖下, 将该酸用低温恒温器冷却。以一定速度逐滴加入乙酸酐 (1.98L, 21.0mol), 使得温度不超过 12.0°C。7.5h 后, 加入完毕, 将混合物冷却至 3.8°C, 用 20 分钟加入 5-氨基-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘-间苯二甲酰胺 (1.481kg, 2.1mol), 将混合物搅拌过夜, 达到室温。

[0233] 将反应混合物在 40°C 下真空蒸发得到潮湿物质, 将其在 40°C 真空烘箱中进一步干燥, 得到 1754g (98.8%) 的 1-甲酰基氨基-3,5-双(2,3-双(甲酰氧基)丙烷-1-基氨基甲酰基)-2,4,6-三碘-苯。该产物不经纯化直接用于下一步中。

[0234] 得到的产物确实含有一些少量部分的 O-乙酰基酯, 由于该产物不经纯化直接用于下一步, 可忽略。

[0235] 2b) 5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)

[0236] 将低温恒温器上的 1000ml 夹套反应器装上内置 pH 电极、温度计和搅拌器。将反应器冷却至 10°C, 向反应器中加入水 (77ml)、甲醇 (154ml) 和硼酸 (49.7g, 803.5mmol)。开始缓慢加入氢氧化钾 (9M), 然后在 T = 0 时, 向反应器中加入研细的 1-甲酰基氨基-3,5-双(2,3-双(甲酰氧基)丙烷-1-基氨基甲酰基)-2,4,6-三碘-苯 (341.5g, 401.8mmol)。调节氢氧化钾的加入速率以保持 pH 在 pH 11.6-11.7 内并且保持温度在 10°C ± 1。在 T = 105 分钟时, 原料大量在溶液中, 用 60 分钟分 5 次加入表氯醇 (16.07ml, 204.9mmol)。通过继续加入氢氧化钾 (9M), 使 pH 保持在 pH 11.6-11.7 内。

[0237] 在 T = 465 分钟时, pH 为 11.7, 在 10°C 下不调节 pH 将混合物搅拌过夜。次日, 通过继续加入氢氧化钾 (9M), 使 pH 保持在 pH 11.6-11.7 内。该日结束时, 开始以 1°C/h 的温度梯度升温至 20°C, 并将混合物搅拌过夜。次日, 将反应混合物用水 (500ml) 稀释, 从反应器中取出, 并用酸性离子交换剂 AMB200C (1841ml, 3093.6mmol) 处理。此时 pH 为 pH 1.38。5 分钟后, 加入碱性离子交换剂 IRA67 (2946ml, 3093.6mmol), pH 逐渐达到 pH 5.67。4h 后, 将离子交换剂通过过滤除去, 并用水漂洗 (4x2 升)。

[0238] HPLC 分析 (UV 254nm) 表明该产物以纯度 90.4% 存在。

[0239] 将混合的水性滤液合并并在 40°C 下在真空中减至 1.5 升。

[0240] 粗产物经制备 HPLC 纯化 (柱: Phenomenex Luna C18 (2) 10 μm, 溶剂: A = 水和 B = 乙腈; 梯度: 05-20% B 进行 60min)。冻干后得到 222.8g 的 5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺) (72.9% 收率)。

[0241] LC-MS TOF 1522.68m/z (M+H<sup>+</sup>), 1544.66m/z (M+Na<sup>+</sup>)。

[0242] <sup>1</sup>H-NMR 500MHz (溶剂: D<sub>2</sub>O, 参比 H<sub>2</sub>O = 4.8ppm, 25°C): 8.34 和 8.08ppm (m, 2H), 2.80-4.80ppm (m, 25H)。

[0243] 附图简述

[0244] 图 1 描述化合物 IIIa 和碘帕醇的混合物 (含 350mgI/ml) 的粘度。

## 实施例

[0245] 实施例 1

[0246] 5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺)(IIIa)和碘帕醇的组合物的制备

[0247] 向50ml烧瓶中加入对应的碘为3.511g的碘帕醇(7.167g)。该质量由于1.7%含水量而校正。向该烧瓶中分两次加入对应的碘为14.295g的5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(甲酰基氮烷二基)双(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺(28.579g)(由于3.0%含水量而校正质量)。向烧瓶中分次加入水,经偶尔搅动和加热溶解内容物。得到澄清溶液后,加入水(总量32.851g)使体积成50ml。将该澄清溶液通过Millipore Sterivex 0.22um 滤器过滤。

[0248] 得到的碘浓度为356mgI/ml。在20°C测定的粘度为28.7mPas。测定的同渗重模为295mOsm/kg。

[0249] 实施例2. 不同比例的化合物IIIa和碘帕醇的组合物及其粘度

[0250] a) 含10mM Tris和EDTA(0.1mg/ml)的IIIa的350mgI/ml溶液的制备

[0251] 向体积为99.655ml的已校准烧瓶中加入71.174g IIIa(含水量2.03%)、153mg Trizma 预制结晶(preset crystal)(pH 7.3)和10mg EDTA二钠二水合物,接着加入67.330g Milli-Q水。该混合物通过间歇性搅动、温和加热和超声变为澄清溶液。将该pH = 6.95的澄清溶液通过Millipore Sterivex 0.22um 滤器过滤。

[0252] b) 含10mM Tris和EDTA(0.1mg/ml)的碘帕醇的350mgI/ml溶液的制备

[0253] 向体积为99.655ml的已校准烧瓶中加入72.429g碘帕醇(含水量1.7%)、157mg 氨基丁三醇预制结晶(pH 7.3)和10mg EDTA二钠二水合物,接着加入66.309g Milli-Q水。该混合物通过间歇性搅拌、温和加热和超声变为澄清溶液。将该pH = 6.85的澄清溶液通过Millipore Sterivex 0.22um 滤器过滤。

[0254] c) 将来自a)和b)的两种溶液以根据表1的不同比例混合。彻底混合后,采用常规U形管降落时间技术测定粘度。

[0255]

混合物中 IIIa % (体积)	混合物中碘帕醇% (体积)	20°C 下的粘度 (mPas)
100	0	42.9
90	10	35.4
85	15	32.1
80	20	29.4
75	25	27.8
70	30	26.0
60	40	23.4
50	50	21.0
25	75	18.0
0	100	15.8

[0256] 表 1. IIIa 和碘帕醇的混合物的粘度。

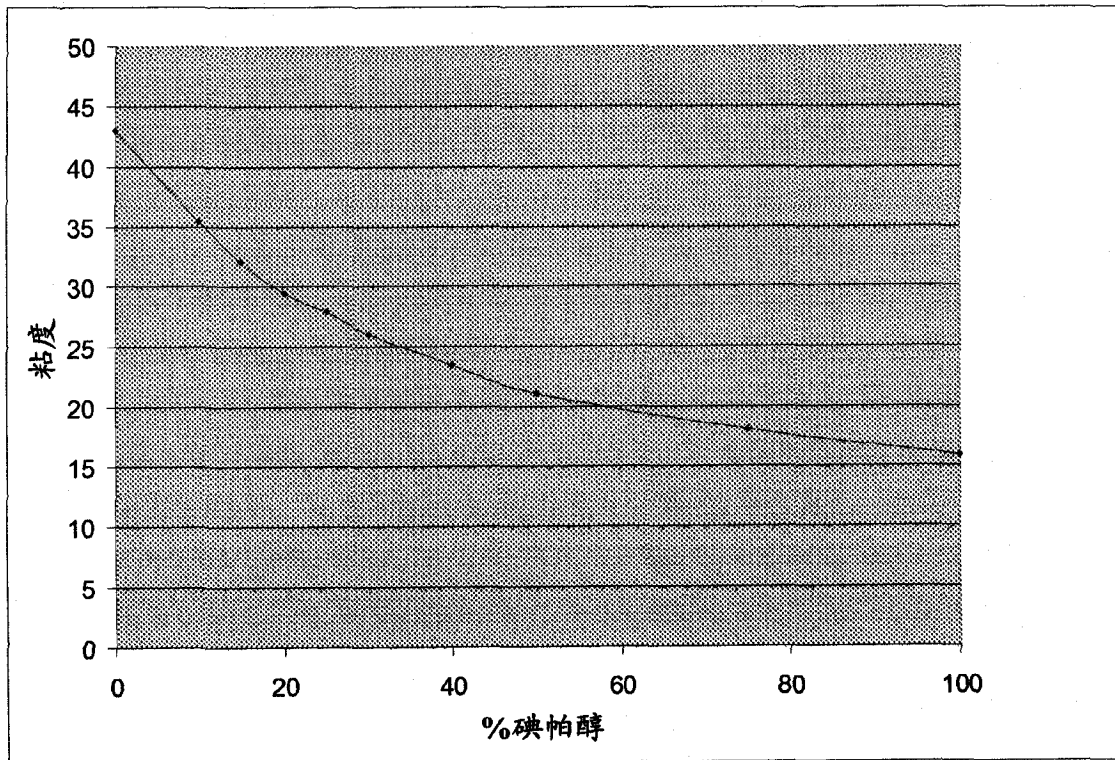


图 1. 化合物 IIIa 和碘帕醇的混合物 (含 350mgI/ml) 的粘度。