



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119343336 A

(43) 申请公布日 2025. 01. 21

(21) 申请号 202380045442.5

(22) 申请日 2023.07.28

(30) 优先权数据

22187403.5 2022.07.28 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.12.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/071027 2023.07.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/023314 EN 2024.02.01

(71) 申请人 伯拉考成像股份公司

地址 意大利

(72) 发明人 M·博塔 L·泰 F·卡尼亚托

Z·巴拉尼艾 M·博卡隆

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 陈樱樱

(51) Int.Cl.

G07D 255/02 (2006.01)

A61K 49/10 (2006.01)

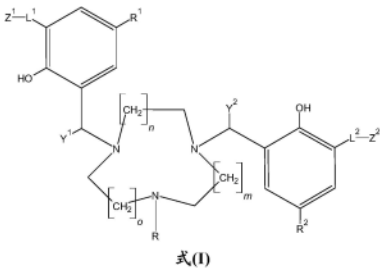
权利要求书16页 说明书118页

(54) 发明名称

作为用于用作MRI造影剂的铁(III)络合物中的配体的1,4-二-(2-羟基-苄基)-1,4,7-三氮杂环壬烷衍生物和类似化合物

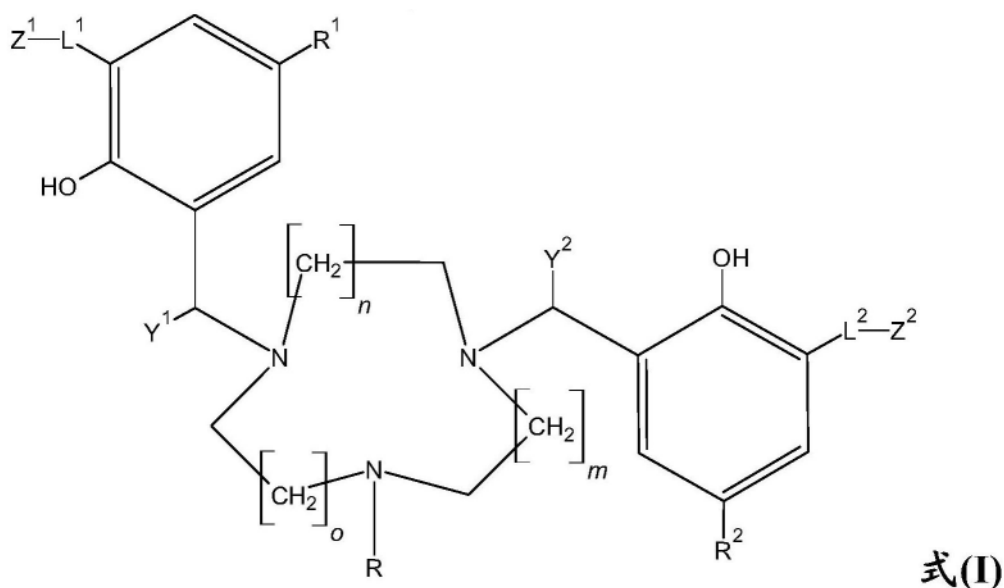
(57) 摘要

本发明涉及新颖的式(I)的化合物及其离子、立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐、或它们的混合物。式(I)的化合物是能够螯合Fe(III)离子的配体,从而生成Fe(III)络合物,所述Fe(III)络合物由于其高弛豫率、热力学稳定性、动力学惰性和氧化还原稳定性特别适用于诊断成像,例如作为用于磁共振成像(MRI)的造影剂。



式(I)

1. 式(I)的化合物或其离子、或立体异构体、或互变异构体、或水合物、或溶剂化物、或药学上可接受的盐、或它们的混合物:



其中:n、m和o是独立地选自1至2之间的整数;

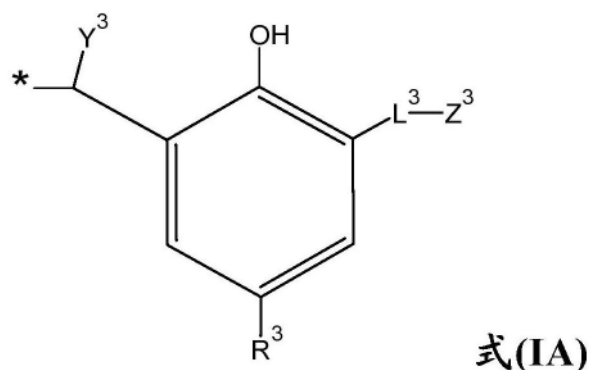
Y¹和Y²独立地选自氢和C₁-C₄-烷基;

R¹和R²独立地选自氢和C₁-C₄-烷基;

L¹和L²独立地选自C₁-C₄-烷基氨基、C₁-C₄-烷基酰胺基和C₁-C₄-烷基醚;

Z¹和Z²独立地选自氢和C₁-C₆-烷基,所述C₁-C₆-烷基任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自羟基(-OH)、羧基(-COOH)和磷酸酯基(-PO₃H₂);

R选自氢、任选地被芳基取代的C₁-C₄烷基和式(IA)的部分:



其中:星号(*)指示所述式(IA)的部分与携带所述R基团的氮的连接点;

Y³具有上面关于Y¹和Y²提供的相同含义;

R³具有上面关于R¹和R²提供的相同含义;

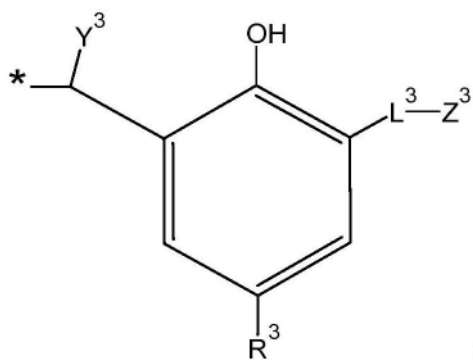
L³具有上面关于L¹和L²提供的相同含义;且

Z³具有上面关于Z¹和Z²提供的相同含义。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中Y¹和Y²以及如果存在的话的Y³独立地选自氢和C₁-C₃-烷基。

3. 根据权利要求2所述的化合物,其中Y¹和Y²以及如果存在的话的Y³独立地选自氢和C₁-C₂-烷基。

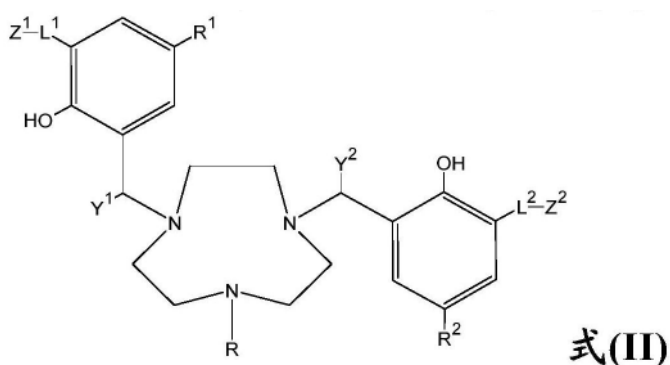
4. 根据权利要求3所述的化合物,其中 Y^1 和 Y^2 以及如果存在的话的 Y^3 独立地选自氢和 C_1 -烷基。
5. 根据权利要求4所述的化合物,其中 Y^1 和 Y^2 以及如果存在的话的 Y^3 是氢。
6. 根据权利要求1至5中的任一项所述的化合物,其中 R^1 、 R^2 以及如果存在的话的 R^3 独立地选自氢和 C_1 - C_3 -烷基。
7. 根据权利要求6所述的化合物,其中 R^1 、 R^2 以及如果存在的话的 R^3 独立地选自氢和 C_1 - C_2 -烷基。
8. 根据权利要求7所述的化合物,其中 R^1 、 R^2 以及如果存在的话的 R^3 独立地选自氢和 C_1 -烷基。
9. 根据权利要求8所述的化合物,其中 R^1 、 R^2 以及如果存在的话的 R^3 是甲基($-CH_3$)。
10. 根据权利要求1至9中的任一项所述的化合物,其中 L^1 、 L^2 和如果存在的话的 L^3 独立地选自 C_1 - C_3 -烷基氨基、 C_1 - C_3 -烷基酰胺基和 C_1 - C_3 -烷基醚;优选 C_1 - C_3 -烷基氨基和 C_1 - C_3 -烷基酰胺基。
11. 根据权利要求10所述的化合物,其中 L^1 、 L^2 和如果存在的话的 L^3 独立地选自 C_1 - C_2 -烷基氨基、 C_1 - C_2 -烷基酰胺基和 C_1 - C_2 -烷基醚;优选 C_1 - C_2 -烷基氨基和 C_1 - C_2 -烷基酰胺基。
12. 根据权利要求11所述的化合物,其中 L^1 、 L^2 和如果存在的话的 L^3 独立地选自 C_1 -烷基氨基、 C_1 -烷基酰胺基和 C_1 -烷基醚;优选 C_1 -烷基氨基和 C_1 -烷基酰胺基。
13. 根据权利要求12所述的化合物,其中 L^1 、 L^2 和如果存在的话的 L^3 独立地选自 $*-CH_2-NH-\bullet$ 、 $*-C(O)-NH-\bullet$ 、 $*-NHC(O)-\bullet$ 和 $*-CH_2-O-\bullet$,其中星号(*)代表酚部分且中间点($\bullet$)代表 Z^1 基团、 Z^2 基团或如果存在的话的 Z^3 基团。
14. 根据权利要求13所述的化合物,其中 L^1 、 L^2 和如果存在的话的 L^3 独立地选自 $*-CH_2-NH-\bullet$ 、 $*-C(O)-NH-\bullet$ 和 $*-CH_2-O-\bullet$;优选 $*-CH_2-NH-\bullet$ 和 $*-C(O)-NH-\bullet$,其中星号(*)代表酚部分且中间点($\bullet$)代表 Z^1 基团、 Z^2 基团或如果存在的话的 Z^3 基团。
15. 根据权利要求1至14中的任一项所述的化合物,其中 Z^1 、 Z^2 和如果存在的话的 Z^3 独立地选自氢,被两个或更多个羟基($-OH$)基团取代的 C_4 - C_6 -烷基,和被至少一个选自羟基($-OH$)、羧基($-COOH$)和磷酸酯基($-PO_3H_2$)的基团取代的 C_1 - C_3 -烷基。
16. 根据权利要求15所述的化合物,其中 Z^1 、 Z^2 和如果存在的话的 Z^3 独立地选自氢、被2至5个羟基($-OH$)基团取代的 C_6 -烷基、被至少一个羟基($-OH$)基团取代的 C_1 - C_3 -烷基和被羧基($-COOH$)或磷酸酯基($-PO_3H_2$)取代的 C_1 -烷基。
17. 根据权利要求1至16中的任一项所述的化合物,其中 Z^1 和 Z^2 和如果存在的话的 Z^3 独立地选自氢和 C_1 - C_4 -烷基,所述 C_1 - C_4 -烷基任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自羟基($-OH$)、羧基($-COOH$)和磷酸酯基($-PO_3H_2$)。
18. 根据权利要求1至17中的任一项所述的化合物,其中R是 C_1 - C_3 -烷基或被芳基取代的 C_1 - C_3 -烷基。
19. 根据权利要求18所述的化合物,其中R是 C_1 - C_2 -烷基或被芳基取代的 C_1 - C_2 -烷基。
20. 根据权利要求19所述的化合物,其中R是 C_1 -烷基或被芳基取代的 C_1 -烷基。
21. 根据权利要求1至17中的任一项所述的化合物,其中R选自氢、 C_1 -烷基、被芳基取代的 C_1 -烷基和式(IA)的部分,



式(IA)

其中 Y^3 、 R^3 、 L^3 和 Z^3 具有如在权利要求1至17中的任一项中所定义的上面对 Y^1 、 R^1 、 L^1 和 Z^1 所提供的相同含义。

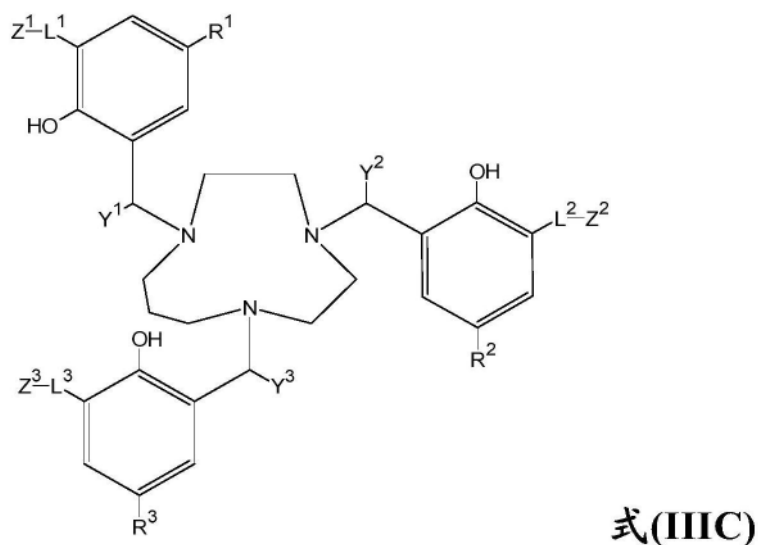
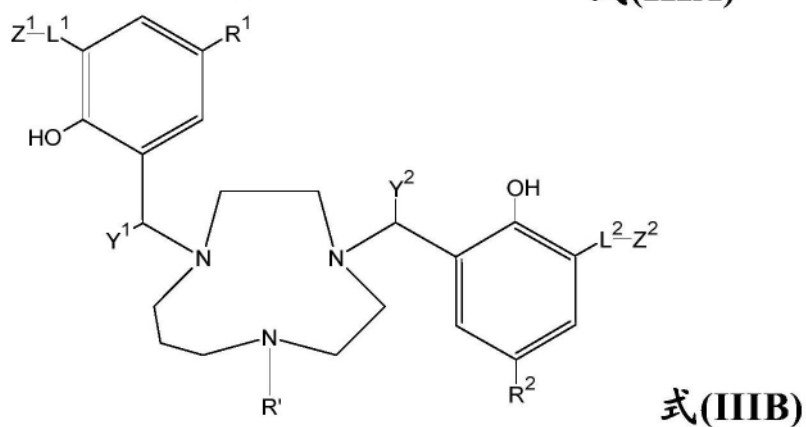
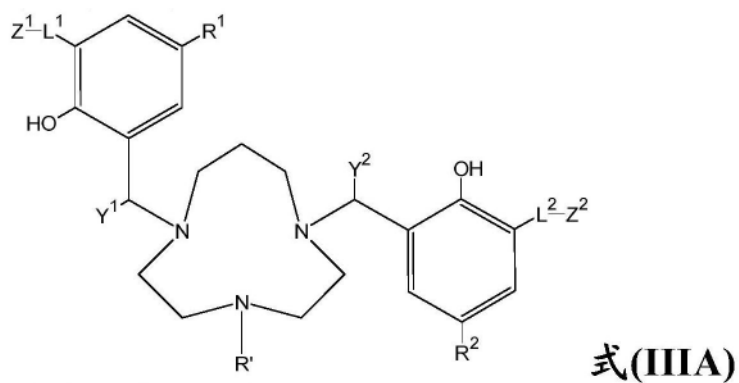
22. 根据权利要求1至21中的任一项所述的化合物,其中n、m和o是1,由此所述化合物具有下式(II)



式(II)

其中 R 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 L^1 、 L^2 、 Z^1 和 Z^2 如上面关于权利要求1至21中的任一项所定义。

23. 根据权利要求1至21中的任一项所述的化合物,其中n、m和o中的仅一个是2,且其它两个是1,由此所述化合物具有式(IIIA)、(IIIB)或(IIIC)之一



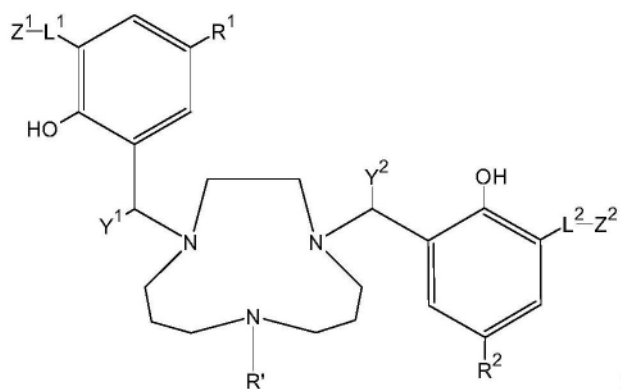
其中,对于式(IIIA)、(IIIB)和(IIIC), R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 如上面关于权利要求1至21中的任一项所定义,并且 R' 是氢或任选地被芳基取代的 C_1 - C_4 -烷基。

24. 根据权利要求23所述的化合物,其中 R' 是氢或任选地被芳基取代的 C_1 - C_3 -烷基。

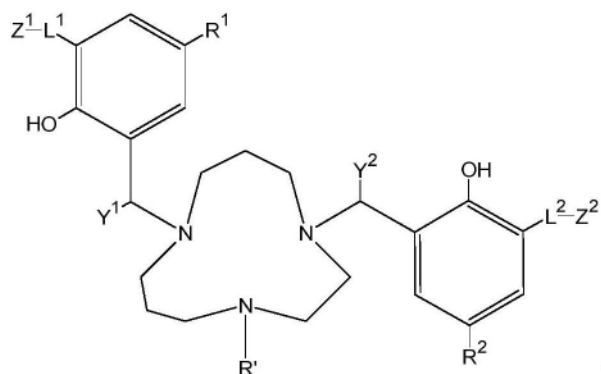
25. 根据权利要求24所述的化合物,其中 R' 是氢或任选地被芳基取代的 C_1 - C_2 -烷基。

26. 根据权利要求25所述的化合物,其中 R' 是氢或任选地被芳基取代的 C_1 -烷基。

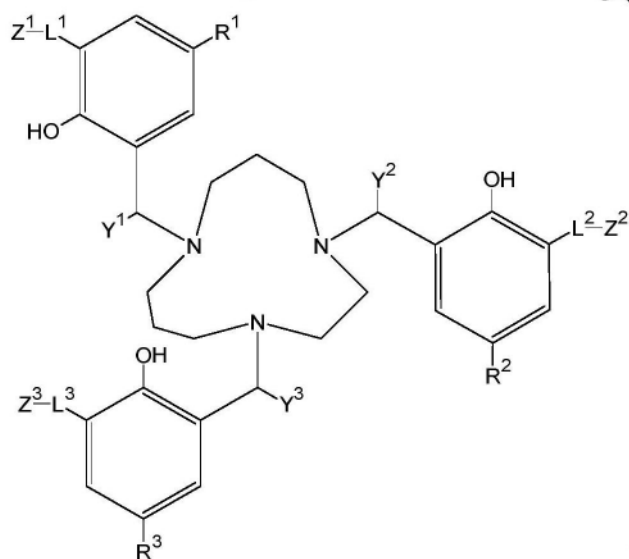
27. 根据权利要求1至21中的任一项所述的化合物,其中 n 、 m 和 o 中的仅一个是1,且其它两个是2,由此所述化合物具有式(IVA)、(IVB)或(IVC)之一



式(IVA)



式(IVB)



式(IVC)

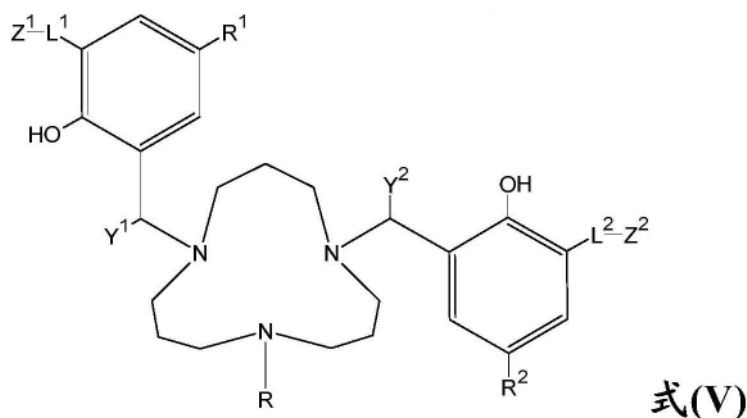
其中,对于式(IVA)、(IVB)和(IVC), R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 如上面关于权利要求1至21中的任一项所定义,并且 R' 是氢或任选地被芳基取代的 C_1 - C_4 -烷基。

28. 根据权利要求27所述的化合物,其中 R' 是氢或任选地被芳基取代的 C_1 - C_3 -烷基。

29. 根据权利要求28所述的化合物,其中 R' 是氢或任选地被芳基取代的 C_1 - C_2 -烷基。

30. 根据权利要求29所述的化合物,其中 R' 是氢或任选地被芳基取代的 C_1 -烷基。

31. 根据权利要求1至21中的任一项所述的化合物,其中 n 、 m 和 o 是2,由此所述化合物具有下式(V)



其中R、R¹、R²、Y¹、Y²、L¹、L²、Z¹和Z²如上面关于权利要求1至21中的任一项所定义。

32. 根据权利要求1至31中的任一项所述的化合物, 其中所述化合物选自: 3,3',3''-[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三(亚甲基)]三[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]; 2,2',2''-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(丙烷-1,3-二醇); 3,3'-[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]; 2,2'-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇); 3,3',3''-[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三(亚甲基)]三(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺); 3,3'-[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺); 2,2',2''-[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三(亚甲基)]三[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]; 2,2'-[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]; {1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}三(膦酸); {1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸); {1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}三(膦酸); {1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸); 3,3',3''-[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三(亚甲基)]三[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]; 1,1',1''-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(乙烷-1,2-二醇); 3,3'-[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]; 1,1'-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇); N,N',N''-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}三(2,3-二羟基丙酰胺); N,N'-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺); N,N',N''-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}三[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]; N,N'-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]; {1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}三(膦酸); {1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(膦酸); 3,3',3''-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三(亚甲基)]三[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯

甲酰胺]; 2,2',2''-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(丙烷-1,3-二醇); 3,3'-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]; 3,3'-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]; 2,2'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇); 2,2'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇); 3,3',3''-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三(亚甲基)]三(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺); 3,3'-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺); 3,3'-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺); 2,2',2''-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三(亚甲基)]三[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]; 2,2'-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]; 2,2'-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]; {1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}三(膦酸); {1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸); {1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸); {1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}三(膦酸); {1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸); {1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸); 3,3',3''-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三(亚甲基)]三[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]; 1,1',1''-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(乙烷-1,2-二醇); 3,3'-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]; 3,3'-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]; 1,1'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇); 1,1'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇); N,N',N''-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}三(2,3-二羟基丙酰胺); N,N'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺); N,N'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺); N,N',N''-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}三[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]; N,N'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]; N,N'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]; {1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}三(膦酸); {1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(膦酸); {1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(膦酸); 3,3',3''-[1,

4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三(亚甲基)]三[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];2,2',2''-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(丙烷-1,3-二醇);3,3'-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];3,3'-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];2,2'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇);2,2'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇);3,3',3''-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三(亚甲基)]三(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺);3,3'-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺);3,3'-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺);2,2',2''-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三(亚甲基)]三[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚];2,2'-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚];2,2'-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚];{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}三(膦酸);{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸);{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸);{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}三(膦酸);{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸);{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸);(3,3',3''-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三(亚甲基)]三[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];1,1',1''-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(乙烷-1,2-二醇);(3,3'-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];3,3'-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];1,1'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇);1,1'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇);N,N',N''-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}三(2,3-二羟基丙酰胺);N,N'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺);N,N'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺);N,N',N''-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}三[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺];N,N'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺];N,N'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺];{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}三(膦酸);{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基

(2-氧代乙烷-2,1-二基)]]双(膦酸);{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]]双(膦酸);3,3',3''-[1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三(亚甲基)]三[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];2,2',2''-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]]三(丙烷-1,3-二醇);3,3'-[1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];2,2'-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]]二(丙烷-1,3-二醇);3,3',3''-[1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三(亚甲基)]三(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺);3,3'-[1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺);2,2',2''-[1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三(亚甲基)]三[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚];2,2'-[1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚];{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]]三(膦酸);{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]]双(膦酸);{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]]三(膦酸);{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]]双(膦酸);3,3',3''-[1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三(亚甲基)]三[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];1,1',1''-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]]三(乙烷-1,2-二醇);3,3'-[1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];1,1'-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]]二(乙烷-1,2-二醇);N,N',N''-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}三(2,3-二羟基丙酰胺);N,N'-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺);N,N',N''-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}三[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺];N,N'-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺];{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}三(膦酸);{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(膦酸);3,3'-[(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];2,2'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]]二(丙烷-1,3-二醇);3,3'-[(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺);2,2'-[(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚];{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]]双(膦酸);{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]]双(膦酸);3,3'-[(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];1,1'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,

1-亚苯基)亚甲基氮烷二基}}二(乙烷-1,2-二醇);N,N'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺);N,N'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺];{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(膦酸);3,3'-[(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];3,3'-[(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];2,2'-{(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇);2,2'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇);3,3'-[(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺);3,3'-[(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺);2,2'-[(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚];2,2'-[(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚];{(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸);{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸);{(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸);{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸);3,3'-[(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];3,3'-[(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];1,1'-{(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇);1,1'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇);N,N'-{(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺);N,N'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺);N,N'-{(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺];N,N'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺];{(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(膦酸);{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(膦酸);3,3'-[(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];3,3'-[(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];2,2'-{(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇);2,2'-{(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基

氮烷二基}}二(丙烷-1,3-二醇);3,3'-[(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺);3,3'-[(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺);2,2'-[(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚];2,2'-[(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚];{(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸);{(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸);{(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸);{(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸);3,3'-[(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];3,3'-[(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];1,1'-{(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇);1,1'-{(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇);N,N'-{(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺);N,N'-{(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺);N,N'-{(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺];N,N'-{(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺];{(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(膦酸);{(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(膦酸);3,3'-[(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];2,2'-{(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇);3,3'-[(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺);2,2'-[(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚];{(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸);{(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸);3,3'-[(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺];1,1'-{(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇);N,N'-{(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺);N,N'-{(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺];{(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(膦酸);N,

N',N''- {1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}三乙酰胺);3- {[4,7-双({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基酰基]苯基}甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基]甲基}-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺;6,6',6''- {1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(己烷-1,2,3,4,5-五醇);2-羟基-3- {[4-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基酰基]苯基}甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基]甲基}-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺;6,6'- {1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇);3- {[4,7-双({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基酰基]苯基}甲基)-1,4,7-三氮杂环癸烷-1-基]甲基}-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺;6,6',6''- {1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(己烷-1,2,3,4,5-五醇);2-羟基-3- {[7-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基酰基]苯基}甲基)-1,4,7-三氮杂环癸烷-1-基]甲基}-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺;2-羟基-3- {[4-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基酰基]苯基}甲基)-1,4,7-三氮杂环癸烷-1-基]甲基}-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺;3- {[1,4-双({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基酰基]苯基}甲基)-1,4,8-三氮杂环十一烷-8-基]甲基}-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺;6,6',6''- {1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(己烷-1,2,3,4,5-五醇);2-羟基-3- {[1-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基酰基]苯基}甲基)-1,4,8-三氮杂环十一烷-8-基]甲基}-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺;2-羟基-3- {[4-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基酰基]苯基}甲基)-1,4,8-三氮杂环十一烷-1-基]甲基}-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺;6,6'- {1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇);6,6'- {1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇);3- {[5,9-双({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基酰基]苯基}甲基)-1,5,9-三氮杂环十二烷-1-基]甲基}-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺;6,6',6''- {1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(己烷-1,2,3,4,5-五醇);2-羟基-3- {[5-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基酰基]苯基}甲基)-1,5,9-三氮杂环十二烷-1-基]甲基}-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺;6,6'- {1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇);3- {[4-苄基-7-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基酰基]苯基}甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基]甲基}-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺;6,6'- {(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇);3- {[4-苄基-7-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基酰基]苯基}甲基)-1,4,7-三氮杂环癸烷-1-基]甲基}-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺;3- {[7-苄基-4-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基酰基]苯基}甲基)-1,4,7-三氮杂环癸烷-1-基]甲基}-2-羟基-5-甲基-

N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺;6,6'-{(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇);6,6'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇);3-{[1-苄基-4-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨甲酰基]苯基}甲基)-1,4,8-三氮杂环十一烷-8-基]甲基}-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺;3-{[8-苄基-4-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨甲酰基]苯基}甲基)-1,4,8-三氮杂环十一烷-1-基]甲基}-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺;6,6'-{(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇);6,6'-{(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇);3-{[5-苄基-9-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨甲酰基]苯基}甲基)-1,5,9-三氮杂环十二烷-1-基]甲基}-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺;6,6'-{(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇);6,6'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇);6,6'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇);2,2',2''-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}三(丙烷-1,3-二醇);2,2'-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇);2,2',2''-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}三(丙烷-1,3-二醇);2,2'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇);2,2'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇);2,2',2''-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}三(丙烷-1,3-二醇);2,2'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇);2,2'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇);2,2',2''-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}三(丙烷-1,3-二醇);2,2'-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇);2,2'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇);2,2'-{(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇);2,2'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇);2,2'-{(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇);2,2'-{(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇);和2,2'-{(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇)。

33. 根据权利要求1至32中的任一项所述的化合物与 Fe^{3+} 的络合物或所述络合物的生理上可接受的盐。

34. 根据权利要求33所述的络合物作为造影剂、优选用于MRI的造影剂的用途。

35. 用于用在通过磁共振成像 (MRI) 体内诊断病理的方法中的根据权利要求33所述的络合物。

36. 患者身体组织的成像方法, 所述方法包含以下步骤: 向所述患者施用有效量的在药学上可接受的载体中的根据权利要求33所述的络合物, 和对所述患者进行磁共振成像 (MRI)。

37. 一种药物组合物, 其包含如在权利要求33中所定义的络合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

38. 用于制备如在权利要求1至32中的任一项中所定义的化合物的方法, 所述方法包含下述步骤:

a) 提供至少在其邻位被以下基团取代的苯酚: (i) 键合至离去基团的 C_1 - C_5 -烷基-; 和 (ii) L-Z基团, 或选自 C_1 - C_4 -烷基-醛、 C_1 - C_4 -烷基-酯和 C_1 - C_4 -烷基-羧基的取代基;

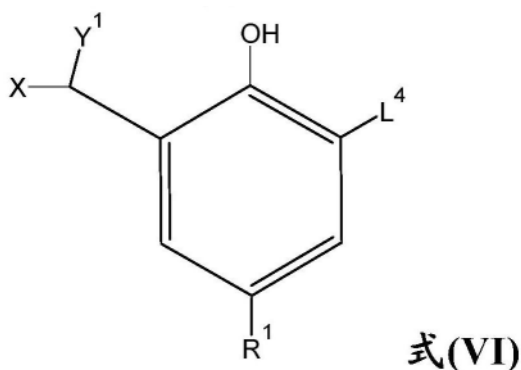
b) 提供选自三氮杂环壬烷、三氮杂环癸烷、三氮杂环十一烷和三氮杂环十二烷的大环, 其任选地适当地在其氮原子中的一个或多个上用一个或多个保护基团保护, 和/或任选地在其氮原子之一上携带任选地被芳基取代的 C_1 - C_4 烷基基团;

c) 使在步骤a) 中提供的苯酚与在步骤b) 中提供的大环反应, 以得到如在权利要求1至32中的任一项中所定义的化合物或其中间体; 和

d) 将步骤c) 的中间体转化成如在权利要求1至32中的任一项中所定义的化合物。

39. 根据权利要求38所述的方法, 其中:

●在步骤a) 中提供的苯酚具有下式 (VI):

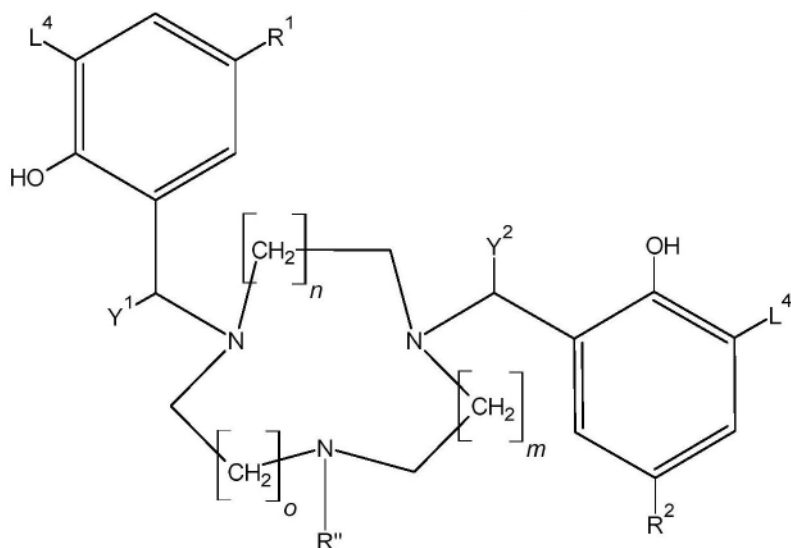


其中 Y^1 和 R^1 具有如在权利要求1至32中的任一项中所定义的关于式 (I) 提供的相同含义;

X是离去基团, 且

L^4 是选自 C_1 - C_4 -烷基-醛、 C_1 - C_4 -烷基-酯和 C_1 - C_4 -烷基-羧基的基团;

●在步骤c) 中得到的中间体具有下式 (VII):

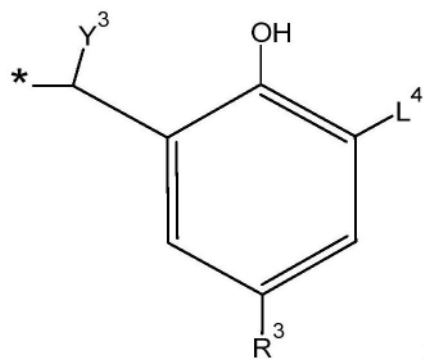


式(VII)

其中 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 m 、 n 和 o 具有如在权利要求1至32中的任一项中所定义的关于式(I)提供的相同含义，

L^4 是选自 C_1 - C_4 -烷基-醛、 C_1 - C_4 -烷基-酯和 C_1 - C_4 -烷基-羧基的基团；且

R'' 选自氢、任选地被芳基取代的 C_1 - C_4 烷基和式(VIIA)的部分：



式(VIIA)

其中：星号(*)指示所述式(VIIA)的部分与携带 R'' 基团的氮的连接点；

Y^3 具有上面关于 Y^1 和 Y^2 提供的相同含义；

R^3 具有上面关于 R^1 和 R^2 提供的相同含义；且

L^4 是选自 C_1 - C_4 -烷基-醛、 C_1 - C_4 -烷基-酯和 C_1 - C_4 -烷基-羧基的基团；和

●步骤d)提供了将 L^4 部分转化成基团 L^1 - Z^1 、 L^2 - Z^2 和如果存在的话的 L^3 - Z^3 。

40. 用于制备如在权利要求1至32中的任一项中所定义的化合物的方法，所述方法包含下述步骤：

a) 提供至少在其邻位被以下基团取代的苯酚：(i) 键合至离去基团的 C_1 - C_5 -烷基；和(ii) L - Z 基团，或选自 C_1 - C_4 -烷基-醛、 C_1 - C_4 -烷基-酯和 C_1 - C_4 -烷基-羧基的取代基；

b') 提供选自三氮杂环壬烷、三氮杂环癸烷、三氮杂环十一烷和三氮杂环十二烷的大环的邻氨基化物衍生物；

c') 使在步骤a)中提供的一种或两种苯酚与所述邻氨基化物衍生物反应，以得到与在步骤a)中提供的一种或两种苯酚偶联的邻氨基化物衍生物；

d') 水解在步骤c')中得到的邻氨基化物衍生物以得到与在步骤a)中提供的一种或两

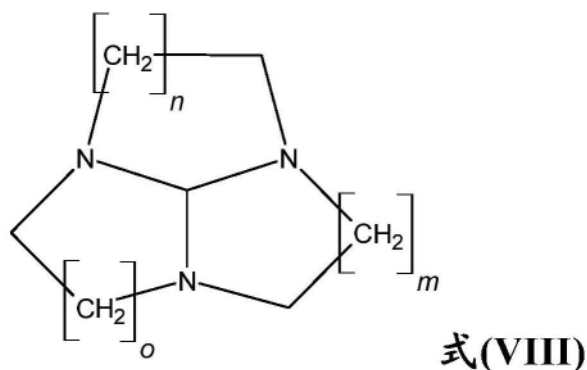
种苯酚和与甲酰基 (-C(O)H) 基团偶联的选自三氮杂环壬烷、三氮杂环癸烷、三氮杂环十一烷和三氮杂环十二烷的大环；

e') 任选地使在步骤a) 中提供的另一种苯酚与在步骤d') 中得到的大环反应, 以得到与在步骤a) 中提供的两种苯酚和与甲酰基 (-C(O)H) 基团偶联的选自三氮杂环壬烷、三氮杂环癸烷、三氮杂环十一烷和三氮杂环十二烷的大环；

f') 水解在步骤d') 或e') 中得到的大环并任选地转化可能的C₁-C₄-烷基-醛、C₁-C₄-烷基-酯或C₁-C₄-烷基-羧基, 其中该步骤f') 的所述水解和所述任选转化以任何顺序进行, 以得到根据权利要求1至32中的任一项所述的化合物; 和

g') 任选地使在步骤a) 中提供的另一种苯酚与在步骤f') 中得到的大环反应, 并任选地转化可能的C₁-C₄-烷基-醛、C₁-C₄-烷基-酯或C₁-C₄-烷基-羧基, 以得到根据权利要求1至32中的任一项所述的化合物。

41. 根据权利要求40所述的方法, 其中在步骤b') 中提供的邻氨基化物衍生物具有下式(VIII):



其中m、n和o具有如在权利要求1至32中的任一项中所定义的关于式(I) 提供的相同含义。

42. 用于制备如在权利要求33中所定义的络合物的方法, 所述方法包含进行下述步骤:

e) 使如在权利要求38或39中所定义的步骤c) 或步骤d) 中得到的化合物或如在权利要求40或41中所定义的步骤f') 或步骤g') 中得到的化合物与Fe(III) 盐反应, 以得到Fe(III) 络合物。

作为用于用作MRI造影剂的铁(III)络合物中的配体的1,4-二-(2-羟基-苄基)-1,4,7-三氮杂环壬烷衍生物和类似化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及能够与Fe(III)络合的新型化合物并涉及其与Fe(III)的络合物。这些络合物特别适合用于作用于磁共振成像(MRI)的造影剂。

[0002] 发明背景

[0003] 目前在临床实践中使用的磁共振成像(MRI)造影剂是小且亲水的顺磁性Gd(III)络合物或螯合物,其加速在药剂积累区域中近端组织水质子的弛豫率(R_1 和 R_2)。尽管事实上这些临床上使用的Gd(III)络合物通常非常安全且被患者非常好地耐受,但最近有人担心,在肾功能严重受损(肾源性系统性纤维化)的患者中有禁忌症,在暴露于多次MRI扫描的患者组织中保留少量Gd(III)(尽管没有任何证据表明这与临床伤害有关),并且可能对环境造成影响(因为废水处理厂难以除去基于钆的造影剂或GBCA)。因此,人们一直在寻求基于不同于Gd(III)的化学物质的替代造影剂。

[0004] 在这些替代品中,螯合内源性顺磁性金属(诸如铁)的络合物是可能的候选物。实际上,铁络合物,尤其是Fe(III)络合物,已经被研究将其用在MRI中。Fe(II)络合物通常不太适合用于提供MRI对比度,因为它们的特征在于与Fe(III)络合物相比的更低弛豫率。

[0005] 对于在MRI中的临床应用,理想的Fe(III)络合物具有高弛豫率以得到体内高对比度,具有高热力学稳定性和动力学惰性以尽量减少并可能避免与具有挑战性的内源性金属离子和配体的水解、金属转移和转螯合反应,并且具有还原稳定性以避免引发Fenton反应,这是在体内例如由抗氧化剂(诸如抗坏血酸)引发的Fe(III)向Fe(II)的还原(Baranyai等人(Chem.Sci.2021,12,11138))。这种还原确实会降低所施用的铁络合物的弛豫率(由于Fe(II)-络合物的生成),并且可能在体内产生有毒的OH·自由基。

[0006] Schellenberger等人(Radiology,2018,286,537)公开了低分子量Fe(III)络合物诸如喷替酸的Fe(III)螯合物(Fe(DTPA))和反式-环己烷二胺四乙酸的Fe(III)螯合物(Fe(CDTA)),它们在体内提供图像对比度,并且表现出与Gd(DTPA)²⁻(**Magnevist®**)(一种临床上使用的GBCA)非常相似的增强动力学。但是,这些络合物的特征在于不令人满意的氧化还原稳定性和弛豫率(如在Baranyai等人,Chem.Sci.2021,12,11138中所报道))。

[0007] Gale等人(J.Am.Chem.Soc.,2019,141,5916)公开了氧化还原活性的铁络合物Fe-PyC3A,其特征在于在成像场中相对高的弛豫率以及Fe^{3+/2+}交换(由生化过程介导;例如Fe³⁺被L-半胱氨酸迅速还原为Fe²⁺)。因此,该络合物的设计特征在于非常低的氧化还原稳定性以允许Fe^{3+/2+}交换,这是一种用于急性炎症成像的非常特定的应用,并不适用于广泛的MRI应用。

[0008] Morrow等人(Angew.Chem.Int.编,2020,59,2414和WO 2018/213853)公开了一系列用于Fe(III)络合的被取代的大环配体及其作为MRI造影剂的用途。

[0009] 考虑到上述内容,缺乏用于用在磁共振成像中的表现出高弛豫率、动力学惰性、热力学稳定性和还原稳定性的Fe(III)-络合物。

[0010] 现在已经发现,当与Fe(III)离子络合从而形成本发明的络合物时,本发明的配体具有令人惊讶的且有利的性能。具体而言,已经发现所述配体具有高弛豫率、动力学惰性、热力学稳定性和还原稳定性的平衡特性。因此,本发明的络合物可以有利地用作MRI造影剂。

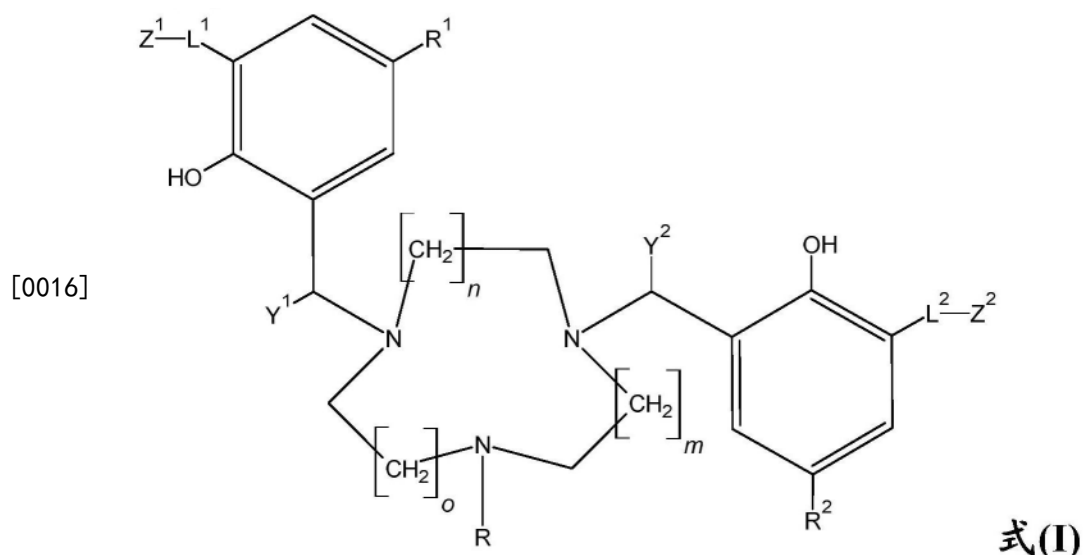
[0011] 发明概述

[0012] 本发明涉及在权利要求书中所述的式(I)的化合物或其离子、立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或其盐或混合物。式(I)的化合物是一种配体,当与Fe(III)离子络合时,其形成Fe(III)络合物(也是本发明的目的,如在权利要求书中所述),该络合物具有高弛豫率、动力学惰性、热力学稳定性和还原稳定性的平衡特性。

[0013] 本发明进一步涉及本发明的化合物和络合物的制备方法,以及它们作为MRI造影剂和诊断(MRI)成像中的用途,如在权利要求书中所述。

[0014] 发明详述

[0015] 根据第一方面,本发明涉及式(I)的化合物或其离子、或立体异构体、或互变异构体、或水合物、或溶剂化物、或药学上可接受的盐、或它们的混合物:



[0017] 其中:n、m和o是独立地选自1至2之间的整数;

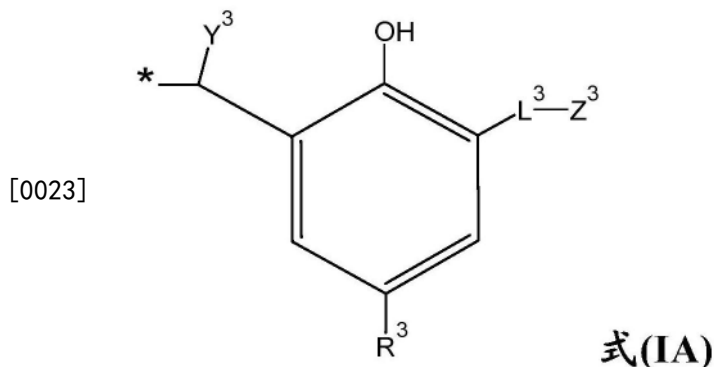
[0018] Y¹和Y²独立地选自氢和C₁-C₄-烷基;

[0019] R¹和R²独立地选自氢和C₁-C₄-烷基;

[0020] L¹和L²独立地选自C₁-C₄-烷基氨基(aminy1)、C₁-C₄-烷基酰胺基(amidyl)和C₁-C₄-烷基醚;优选C₁-C₄-烷基氨基和C₁-C₄-烷基酰胺基;

[0021] Z¹和Z²独立地选自氢和C₁-C₆-烷基,优选C₁-C₄-烷基,所述C₁-C₆-烷基(优选C₁-C₄-烷基)任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自羟基(-OH)、羧基(-COOH)和磷酸酯基(-PO₃H₂);

[0022] R选自氢、任选地被芳基(诸如被取代的或未被取代的芳基)取代的C₁-C₄烷基和式(IA)的部分:



[0024] 其中：星号(*)指示所述式(IA)的部分与携带所述R基团的氮的连接点；

[0025] Y^3 具有上面关于 Y^1 和 Y^2 提供的相同含义；

[0026] R^3 具有上面关于 R^1 和 R^2 提供的相同含义；

[0027] L^3 具有上面关于 L^1 和 L^2 提供的相同含义；且

[0028] Z^3 具有上面关于 Z^1 和 Z^2 提供的相同含义。

[0029] 根据本发明，术语“烷基”表示任何直链或支链烃链。具体地，“ C_1 - C_4 -烷基”在其含义中包括包含1至4个碳原子的直链或支链，诸如：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。类似地，术语“ C_1 - C_3 -烷基”表示包含1至3个碳原子的直链或支链，诸如，例如，甲基、乙基、丙基和异丙基；术语“ C_1 - C_2 -烷基”表示包含1至2个碳原子的直链或支链，诸如甲基和乙基；术语“ C_1 -烷基”表示甲基(- CH_3)基团；并且术语“ C_1 - C_6 -烷基”表示甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等、以及正戊基及其异构体(诸如异戊烷、新戊烷等)、以及正己基及其异构体(诸如2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、2,3-二甲基丁烷等)。

[0030] 根据本发明，术语“烷基氨基”表示如上面所定义的烷基，其中氢原子之一被胺基团置换，所述烷基氨基连接至(i)本发明的化合物的酚部分和(ii) Z^1 、 Z^2 或 Z^3 基团(视情况而定)。术语“ C_x - C_y -烷基氨基”，其中x和y表示两个整数，表示具有被包含在x和y之间的碳数目的如上面所定义的烷基氨基。

[0031] 根据本发明，术语“烷基酰胺基”表示如上面所定义的烷基，其中碳原子之一是直接键合至氮原子的羰基基团($C=O$)，所述烷基酰胺基连接至(i)本发明的化合物的酚部分和(ii) Z^1 、 Z^2 或 Z^3 基团(视情况而定)。术语“ C_x - C_y -烷基酰胺基”，其中x和y表示两个整数，表示具有被包含在x和y之间的碳数目的如上面所定义的烷基酰胺基。

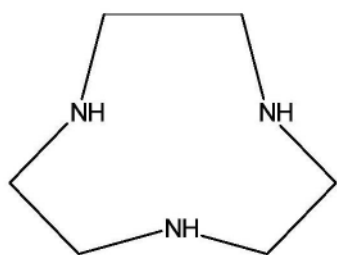
[0032] 根据本发明，术语“烷基醚”表示如上面所定义的烷基，其中氢原子之一被醚基团(-O-)置换，所述烷基醚连接至(i)本发明的化合物的酚部分和(ii) Z^1 、 Z^2 或 Z^3 基团(视情况而定)。术语“ C_x - C_y -烷基醚”，其中x和y表示两个整数，表示具有被包含在x和y之间的碳数目的如上面所定义的烷基醚。

[0033] 根据本发明，术语“芳基”表示芳烃，并且优选地表示苯基环。除非另外特别提供，否则根据本发明的芳基可以是未被取代的或被一个或多个取代基取代，所述取代基彼此同时地或独立地选自羟基(-OH)、卤素和任选地被一个或多个羟基(-OH)取代的 C_1 - C_4 -烷基；优选地，术语“芳基”表示未被取代的芳烃，诸如未被取代的苯基。

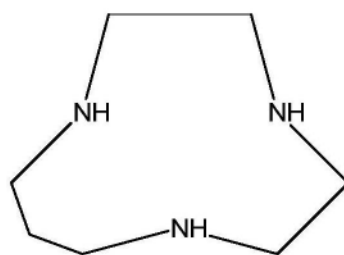
[0034] 根据本发明，术语“L-Z”当表示取代基时通常表示 L^1 - Z^1 、 L^2 - Z^2 和 L^3 - Z^3 (如果存在的话)取代基中的任一个或全部。

[0035] 在本说明书中，术语大环或大环笼当表示三氮杂环壬烷(或[9]-元环)、三氮杂环

癸烷(或[10]-元环)、三氮杂环十一烷(或[11]-元环)或三氮杂环十二烷(或[12]-元环)时,表示具有以下结构的大环:

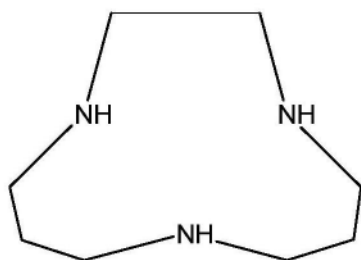


三氮杂环壬烷(TACN)

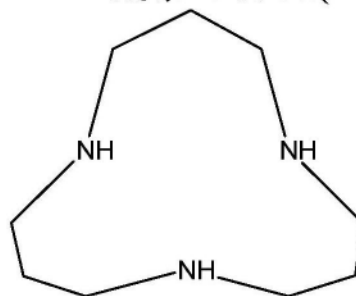


三氮杂环癸烷(TACD)

[0036]



三氮杂环十一烷(TACUD)



三氮杂环十二烷(TADD)

[0037] 在本说明书中,术语“保护基团”指适合于保留与其键合的基团和/或原子的功能的保护基团。具体地,保护基团可以用于保留氨基、羟基或羧基功能。因此,适当的羧基保护基团可以包括,例如,苄基、烷基(例如叔丁基或苄基)酯或常用于保护这样的功能的其它取代基,它们都是本领域技术人员众所周知的(例如来自T.W.Greene和P.G.M.Wuts;“Protective Groups in Organic Synthesis”,Wiley,N.Y.1999,第三版)。

[0038] 上式(I)的化合物可能具有一个或多个不对称的碳原子,另外被称作手性碳原子,并因此可能产生非对映异构体、光学异构体和对映异构体。本发明进一步包括所有这样的可能的非对映异构体、光学异构体和对映异构体,以及它们的外消旋混合物、它们的基本上纯的拆分的对映异构体。所有可能的几何异构体也被包括在内。式(I)的化合物的单个立体异构体,例如特定的非对映异构体,可以通过任何常规方式(例如色谱法、可能的手性色谱法)分离。

[0039] 本文中使用的术语“药学上可接受的盐”表示本发明的化合物的衍生物,其中如下适当地修饰母体化合物:用任何传统上被认为是药学上可接受的碱或酸(例如在S.M.Berge.等人,J.Pharm.Sci.1977,66,1-19中所公开的),将任何游离酸或碱基团(如果存在的话)转化成对应的加成盐。

[0040] 根据一个实施方案, Y^1 和 Y^2 以及 Y^3 (如果存在的话)独立地选自氢和 C_1 - C_3 -烷基,优选氢和 C_1 - C_2 -烷基,且更优选氢和 C_1 -烷基(也就是说,甲基)。优选地, Y^1 和 Y^2 以及 Y^3 (如果存在的话)同时是相同的基团,最优选氢。

[0041] 根据一个实施方案, R^1 、 R^2 以及 R^3 (如果存在的话)独立地选自氢和 C_1 - C_3 -烷基,优选氢和 C_1 - C_2 -烷基,更优选氢和 C_1 -烷基,且甚至更优选 C_1 -烷基(也就是说,甲基(-CH₃))。根据一个优选的实施方案, R^1 、 R^2 以及 R^3 (如果存在的话)同时是相同的基团。

[0042] 根据一个实施方案, L^1 、 L^2 和 L^3 (如果存在的话)独立地选自 C_1 - C_3 -烷基氨基、 C_1 - C_3 -烷基酰胺基和 C_1 - C_3 -烷基醚;优选 C_1 - C_2 -烷基氨基、 C_1 - C_2 -烷基酰胺基和 C_1 - C_2 -烷基醚;且更

优选 C_1 -烷基氨基、 C_1 -烷基酰胺基和 C_1 -烷基醚；根据该后一种更优选的实施方案， L^1 、 L^2 和 L^3 （如果存在的话）独立地选自 $*-CH_2-NH-\cdot$ 、 $*-C(O)-NH-\cdot$ 、 $*-NHC(O)-\cdot$ 和 $*-CH_2-O-\cdot$ ，优选地选自 $*-CH_2-NH-\cdot$ 、 $*-C(O)-NH-\cdot$ 和 $*-CH_2-O-\cdot$ ，且更优选地选自 $*-CH_2-NH-\cdot$ 和 $*-C(O)-NH-\cdot$ ，其中星号(*)代表酚部分且中间点($\cdot$)代表 Z^1 基团、 Z^2 基团或 Z^3 基团（如果存在的话）（视情况而定）。根据一个优选的实施方案， L^1 、 L^2 和 L^3 （如果存在的话）同时是相同的基团。

[0043] 烷基氨基和烷基酰胺基基团 L^1 、 L^2 和 L^3 （如果存在的话）的氮原子优选地携带至少一个氢；换言之，烷基氨基基团的胺和/或烷基酰胺基基团 L^1 、 L^2 和 L^3 （如果存在的话）的酰胺优选地是伯或仲式；更优选仲式。

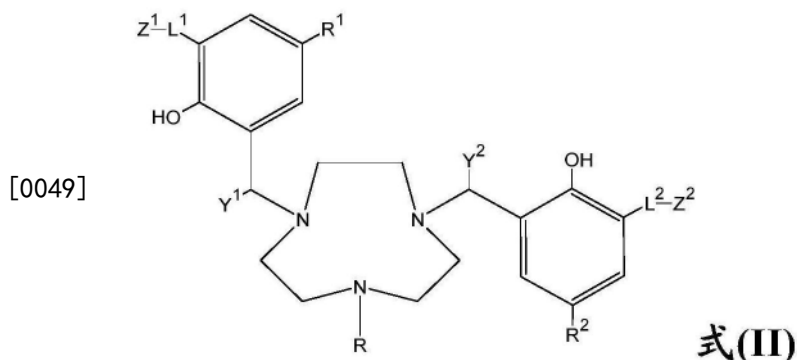
[0044] 根据一个优选的实施方案， Z^1 、 Z^2 和 Z^3 （如果存在的话）直接键合至烷基氨基或烷基酰胺基基团的氮，烷基酰胺基基团的羰基($C=O$)部分，或（分别） L^1 、 L^2 和 L^3 的烷基醚基团的氧。

[0045] 根据一个优选的实施方案， Z^1 、 Z^2 和 Z^3 （如果存在的话）独立地选自氢，被两个或更多个羟基($-OH$)基团取代的 C_4 - C_6 -烷基，以及被至少一个选自羟基($-OH$)、羧基($-COOH$)和磷酸酯基($-PO_3H_2$)的基团取代的 C_1 - C_3 -烷基。根据更优选的实施方案， Z^1 、 Z^2 和 Z^3 （如果存在的话）独立地选自氢，被两个或更多个诸如2至5（优选5）个羟基($-OH$)基团取代的 C_6 -烷基，被至少一个（诸如2个）羟基($-OH$)基团取代的 C_1 - C_3 -烷基，和被羧基($-COOH$)或磷酸酯基($-PO_3H_2$)取代的 C_1 -烷基。

[0046] 根据一个实施方案，当R是任选地被芳基（诸如被取代的或未被取代的芳基）取代的 C_1 - C_4 烷基时，R优选地是 C_1 - C_3 -烷基或被芳基（诸如被取代的或未被取代的芳基）、优选苯基取代的 C_1 - C_3 -烷基，更优选 C_1 - C_2 -烷基或被芳基（诸如被取代的或未被取代的芳基）、优选苯基取代的 C_1 - C_2 -烷基，且甚至更优选 C_1 -烷基或被芳基（诸如被取代的或未被取代的芳基）、优选苯基（从而提供苄基基团- $CH_2-C_6H_5$ ）取代的 C_1 -烷基。

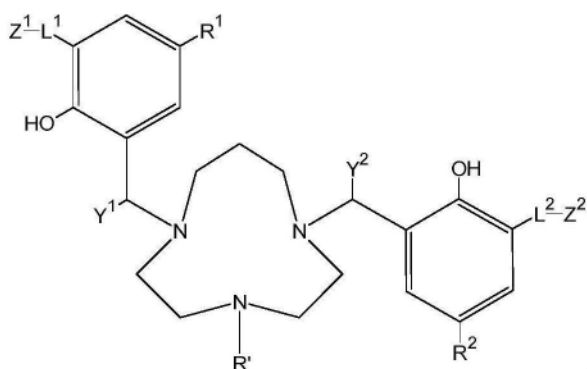
[0047] 根据一个优选的实施方案，R选自氢、 C_1 -烷基、被芳基（诸如被取代的或未被取代的芳基）、优选苯基（从而提供苄基基团- $CH_2-C_6H_5$ ）取代的 C_1 -烷基、和式(IA)的部分，其中 Y^3 、 R^3 、 L^3 和 Z^3 具有上面分别关于式(I)的 Y^1 、 R^1 、 L^1 和 Z^1 及其任何实施方案提供的相同含义。

[0048] 根据一个实施方案，式(I)的n、m和o是1，由此本发明的化合物具有三氮杂环壬烷大环笼并且具有下式(II)



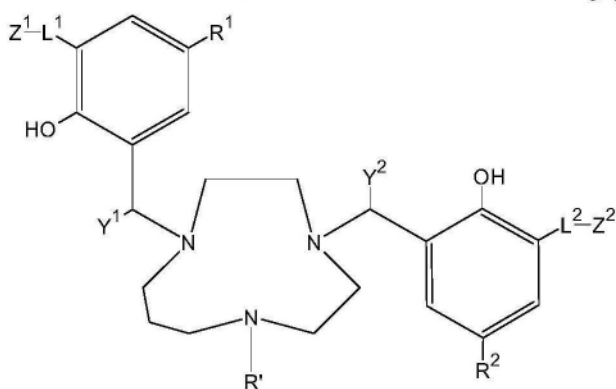
[0050] 其中R、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 L^1 、 L^2 、 Z^1 和 Z^2 如上面关于式(I)或关于其任何实施方案所定义。

[0051] 根据另一个实施方案，式(I)的n、m和o中的仅一个是2，且其它两个是1，由此本发明的化合物具有三氮杂环癸烷大环笼并且具有式(IIIA)、(IIIB)或(IIIC)之一



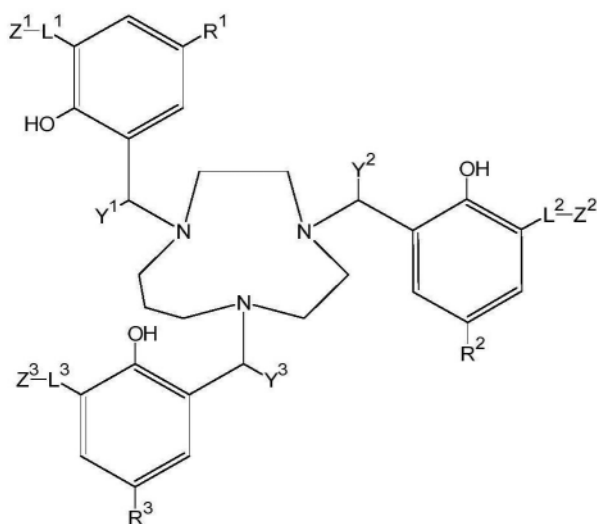
式(IIIA)

[0052]



式(IIIB)

[0053]

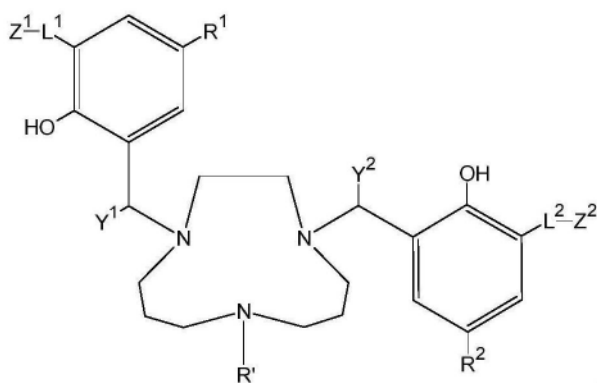


式(IIIC)

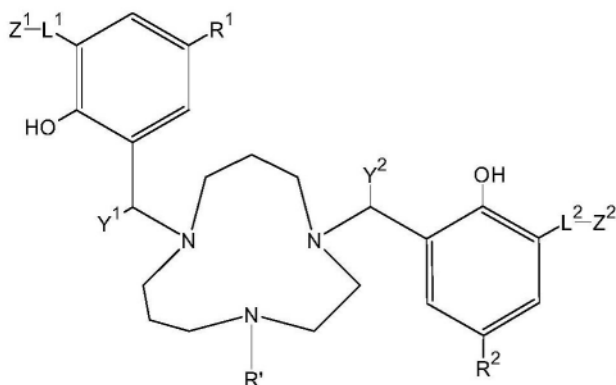
[0054] 其中,对于式(IIIA)、(IIIB)和(IIIC), R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 如上面关于式(I)或关于其任何实施方案所定义,且 R' 是氢或任选地被芳基(诸如被取代的或未被取代的芳基)取代的 C_1 - C_4 -烷基,优选地是氢或任选地被芳基(诸如被取代的或未被取代的芳基)取代的 C_1 - C_3 -烷基,更优选地是氢或任选地被芳基(诸如被取代的或未被取代的芳基)取代的 C_1 - C_2 -烷基,且甚至更优选是氢或任选地被芳基(诸如被取代的或未被取代的芳基)取代的 C_1 -烷基。

[0055] 根据另一个实施方案,式(I)的n、m和o中的仅一个是1,且其它两个是2,由此本发明的化合物具有三氮杂环十一烷大环笼并且具有式(IVA)、(IVB)或(IVC)之一

[0056]

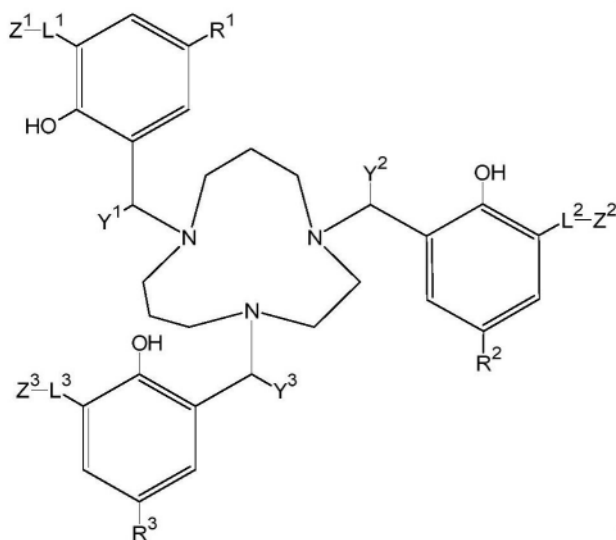


式(IVA)



式(IVB)

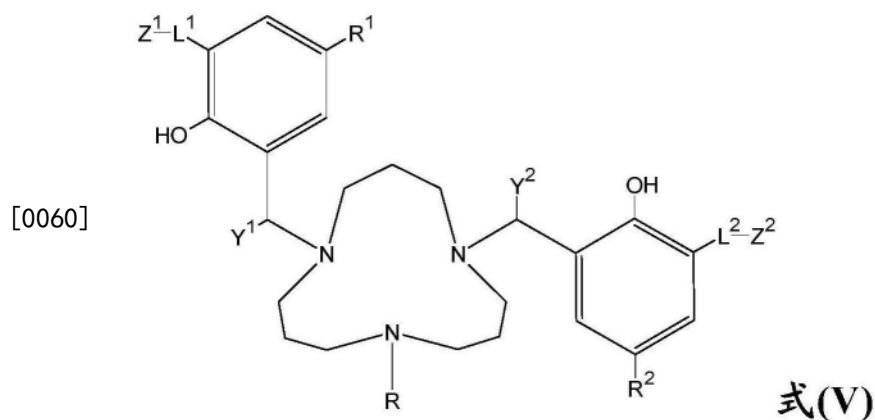
[0057]



式(IVC)

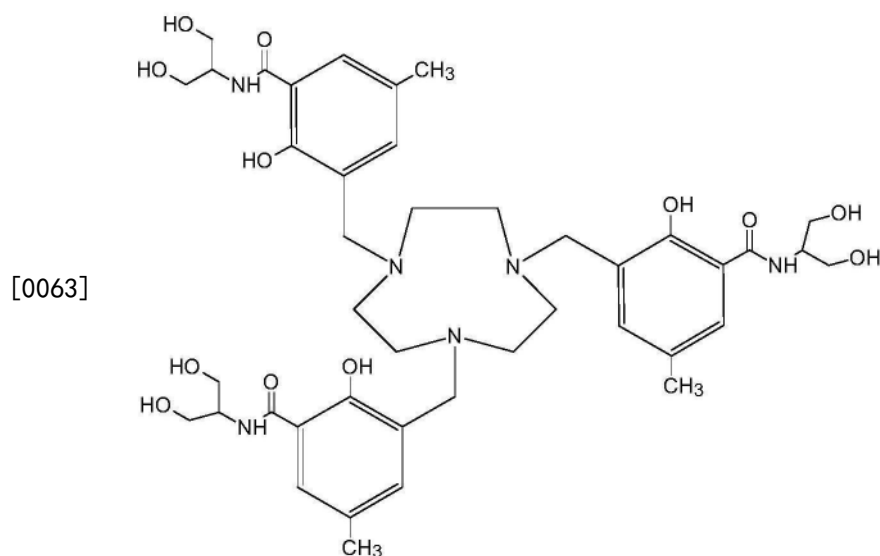
[0058] 其中,对于式(IVA)、(IVB)和(IVC), R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 如上面关于式(I)或关于其任何实施方案所定义,且 R' 是氢或任选地被芳基(诸如被取代的或未被取代的芳基)取代的 C_1 - C_4 -烷基,优选地是氢或任选地被芳基(诸如被取代的或未被取代的芳基)取代的 C_1 - C_3 -烷基,更优选地是氢或任选地被芳基(诸如被取代的或未被取代的芳基)取代的 C_1 - C_2 -烷基,且甚至更优选是氢或任选地被芳基(诸如被取代的或未被取代的芳基)取代的 C_1 -烷基。

[0059] 根据第四个实施方案,式(I)的 n 、 m 和 o 是2,由此本发明的化合物具有三氮杂环十二烷大环笼并且具有下式(V)

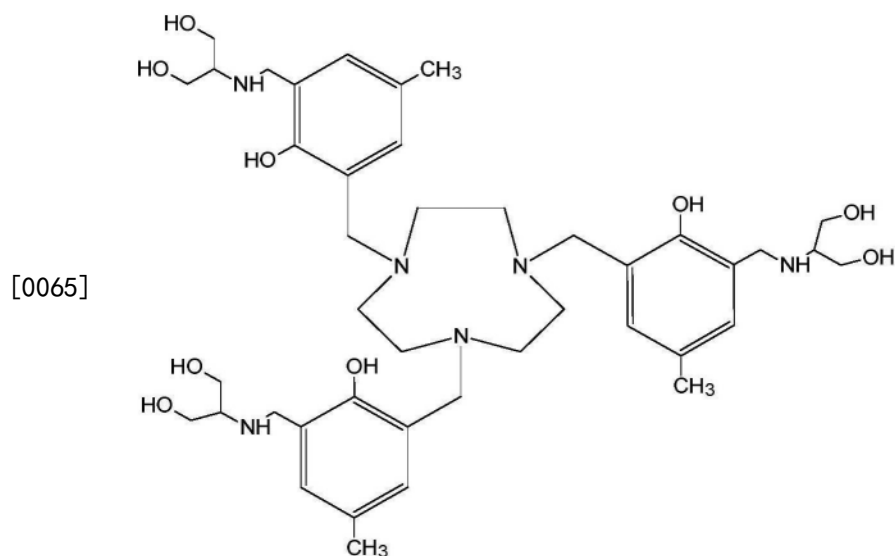


[0061] 其中R、R¹、R²、Y¹、Y²、L¹、L²、Z¹和Z²如上面关于式(I)或关于其任何实施方案所定义。

[0062] 根据一个优选的实施方案,本发明的化合物选自:

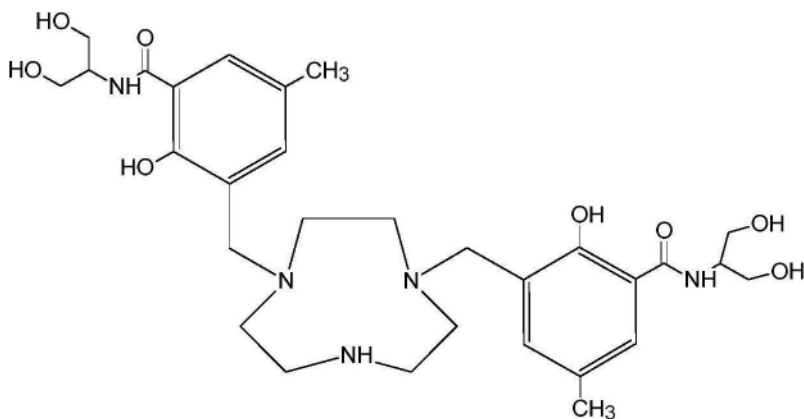


[0064] 化合物1(3,3',3''-[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三(亚甲基)]三[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),



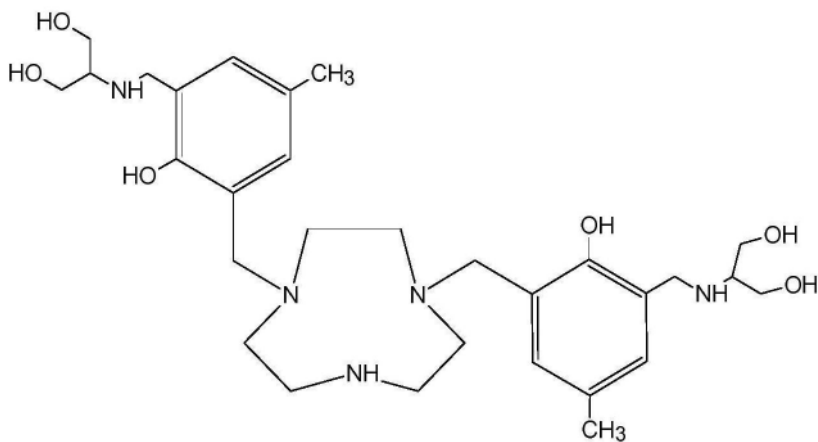
[0066] 化合物2(2,2',2''-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(丙烷-1,3-二醇)),

[0067]



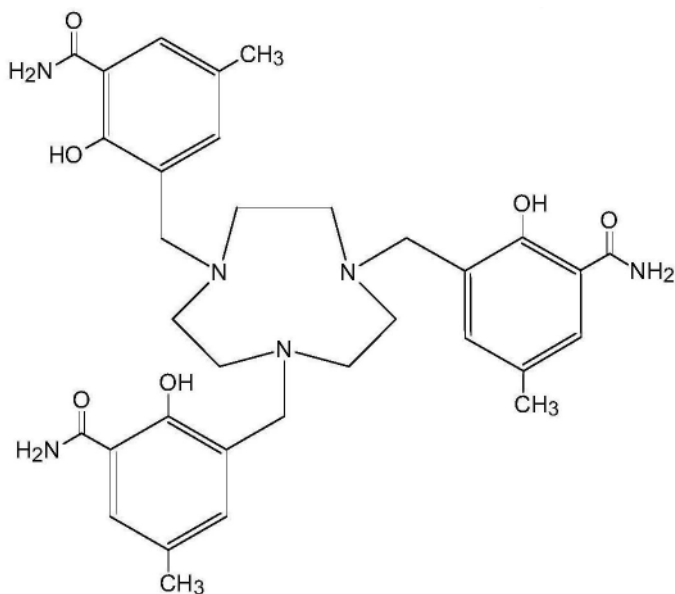
[0068] 化合物3 (3,3'-[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0069]



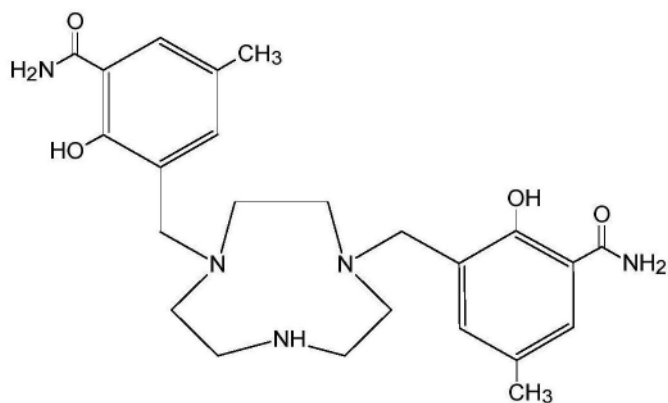
[0070] 化合物4 (2,2'-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0071]



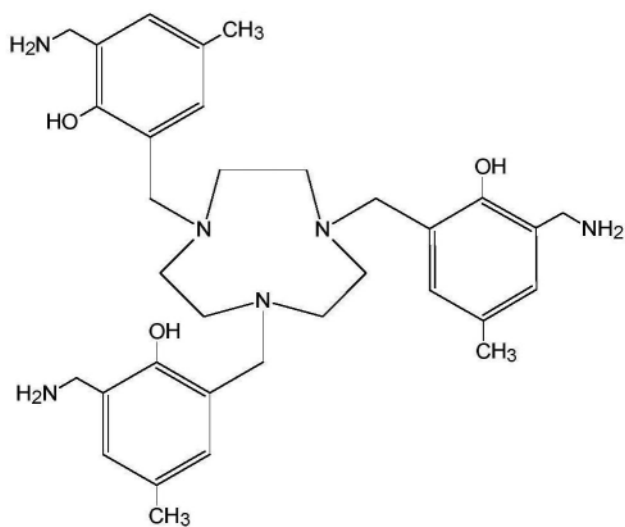
[0072] 化合物5 (3,3',3''-[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三(亚甲基)]三(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)),

[0073]



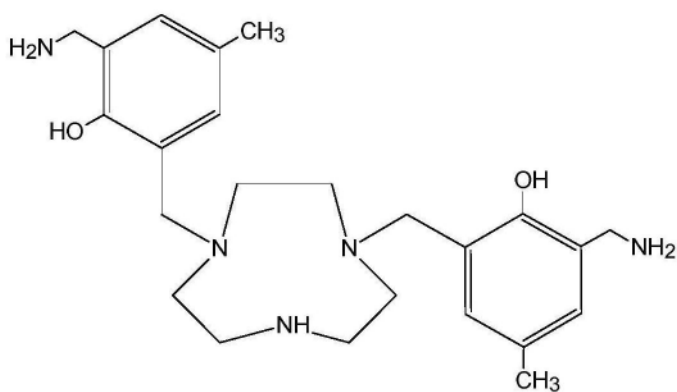
[0074] 化合物6 (3,3'-[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)),

[0075]



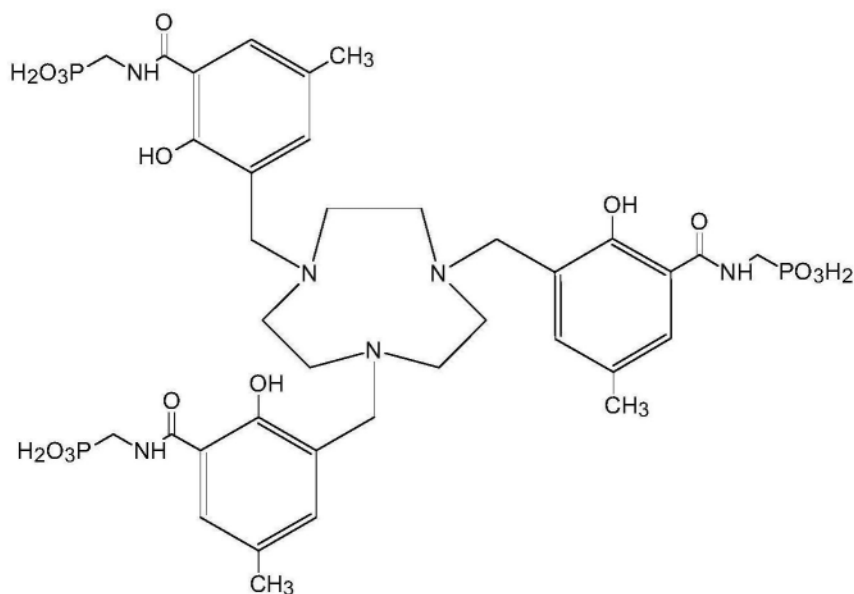
[0076] 化合物7 (2,2',2''-[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三(亚甲基)]三[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]),

[0077]



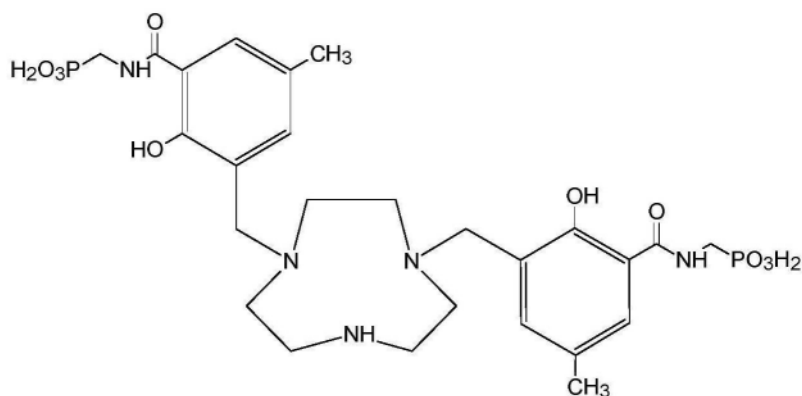
[0078] 化合物8 (2,2'-[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]),

[0079]



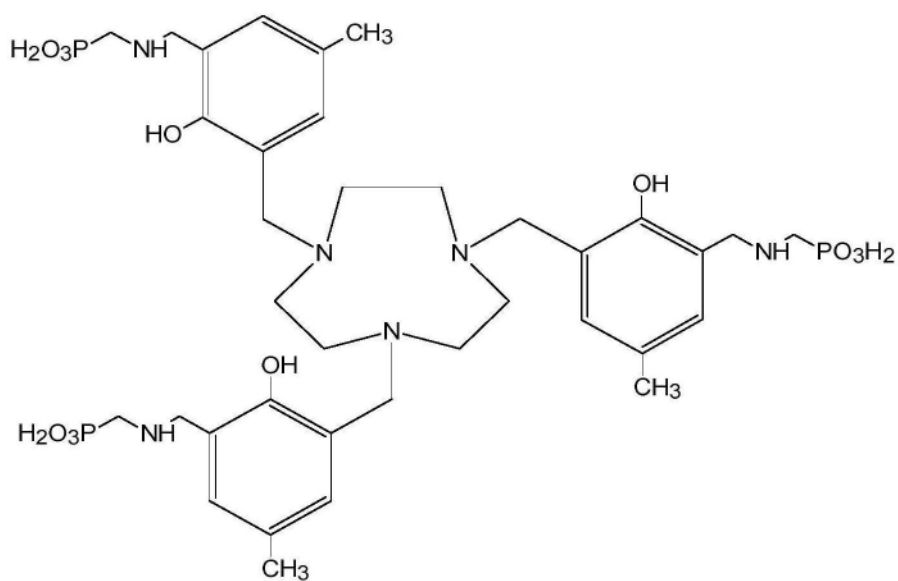
[0080] 化合物9({1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}三(膦酸)),

[0081]



[0082] 化合物10({1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸)),

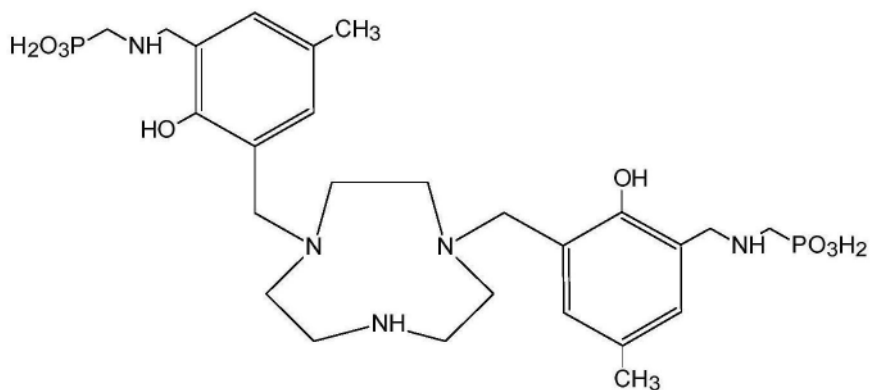
[0083]



[0084] 化合物11({1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚

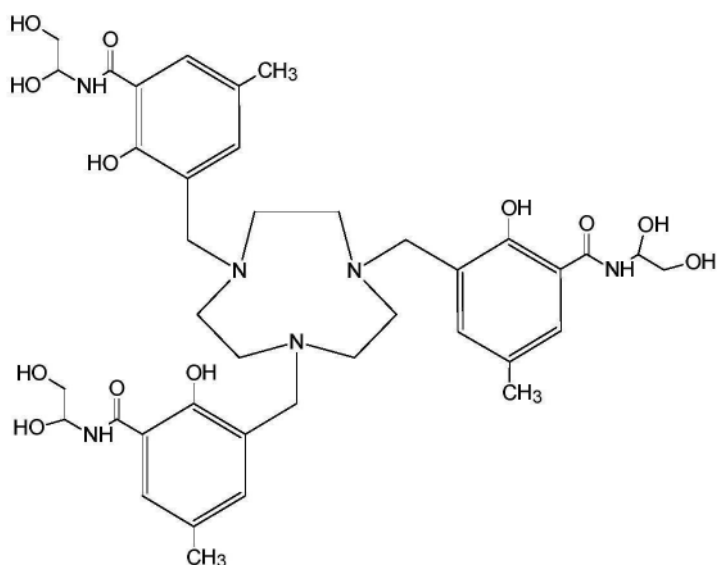
苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基}}三(磷酸)),

[0085]



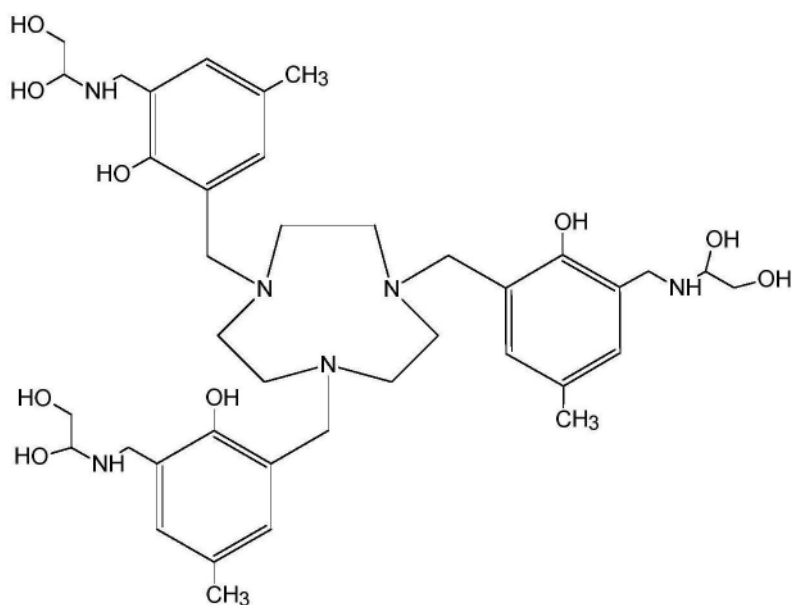
[0086] 化合物12({1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基}}双(磷酸)),

[0087]

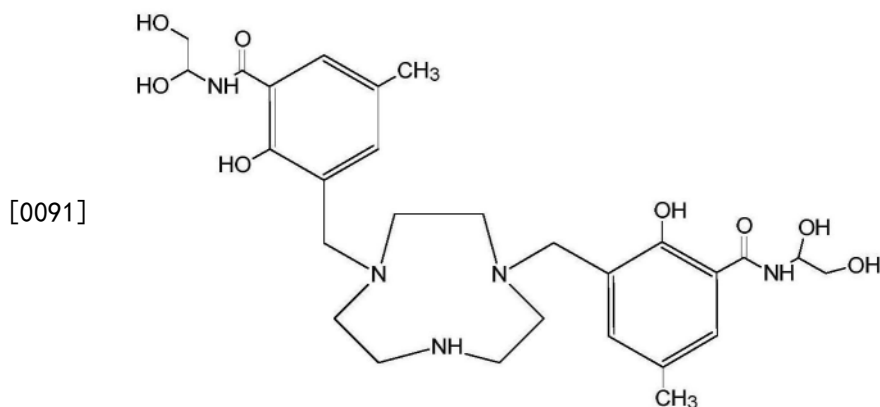


[0088] 化合物13(3,3',3''-[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三(亚甲基)]三[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

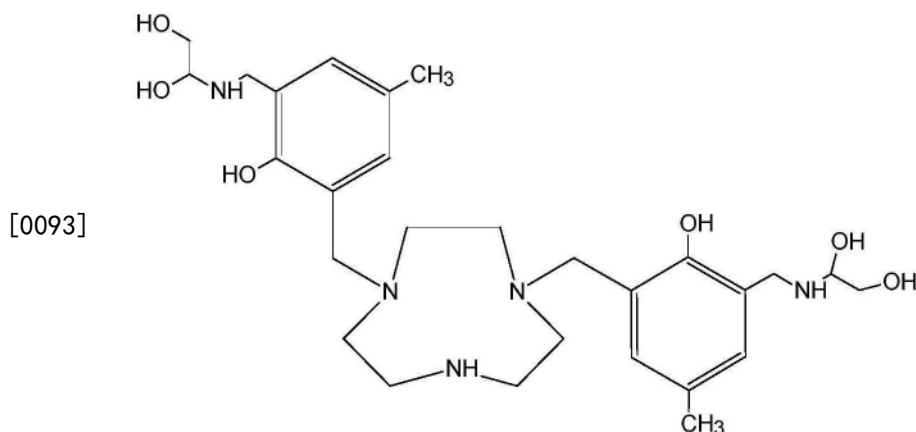
[0089]



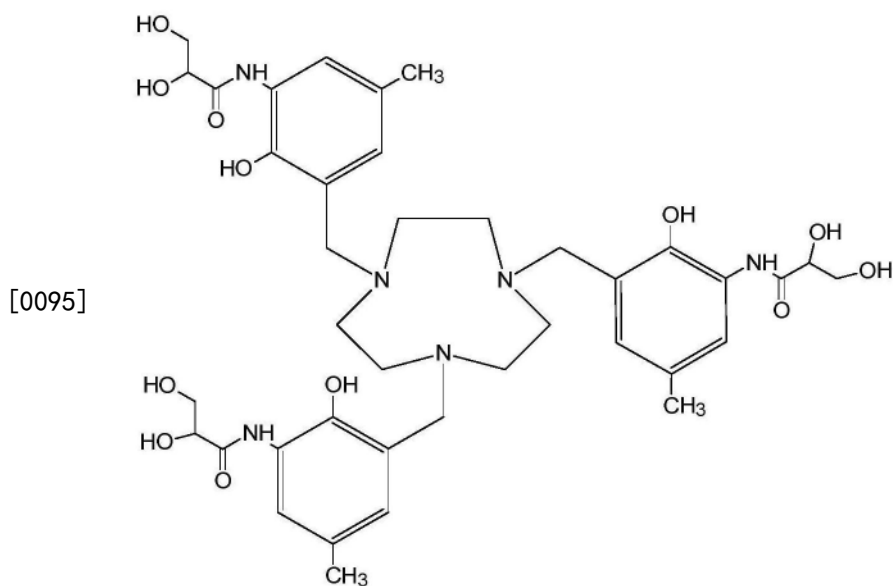
[0090] 化合物14 (1,1',1''- {1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(乙烷-1,2-二醇)),



[0092] 化合物15 (3,3'-[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

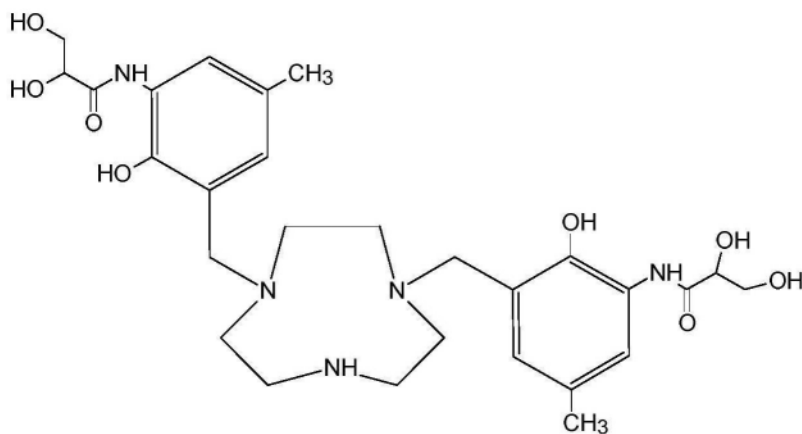


[0094] 化合物16 (1,1'- {1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇)),



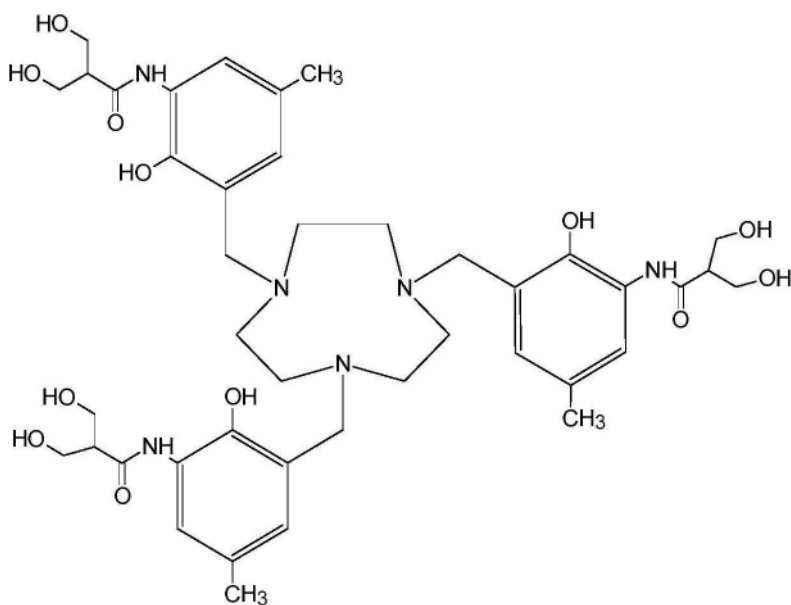
[0096] 化合物17 (N,N',N''- {1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}三(2,3-二羟基丙酰胺)),

[0097]



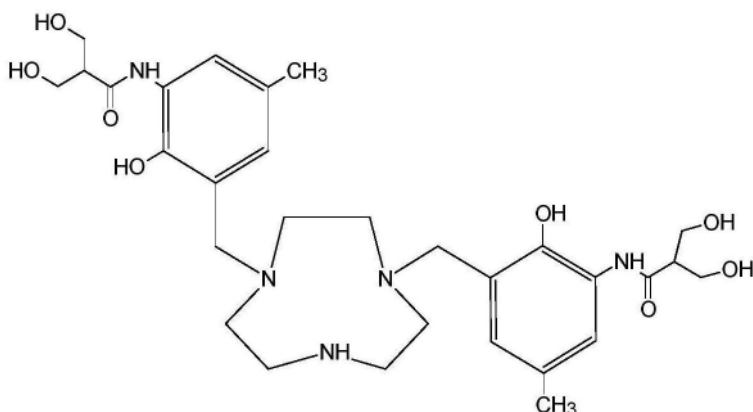
[0098] 化合物18(N,N'-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺)),

[0099]



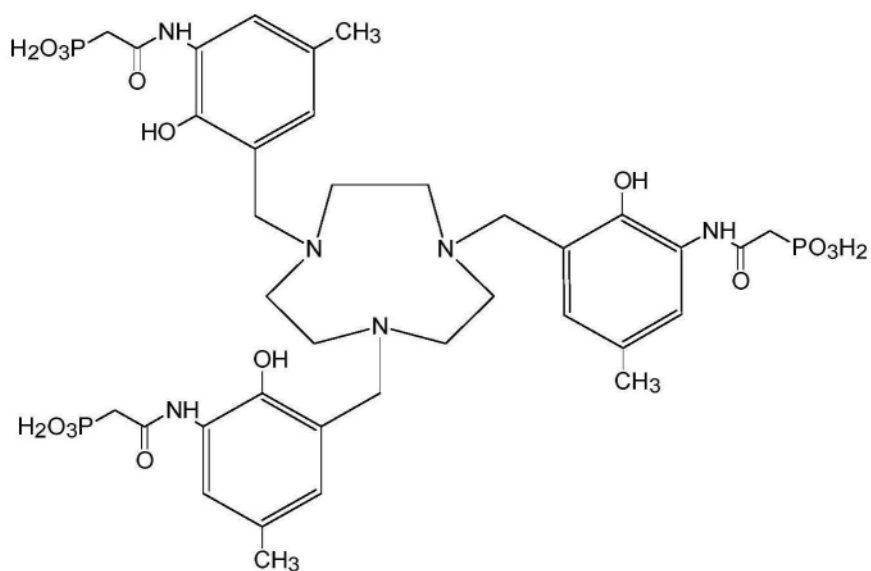
[0100] 化合物19(N,N',N''-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}三[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]),

[0101]



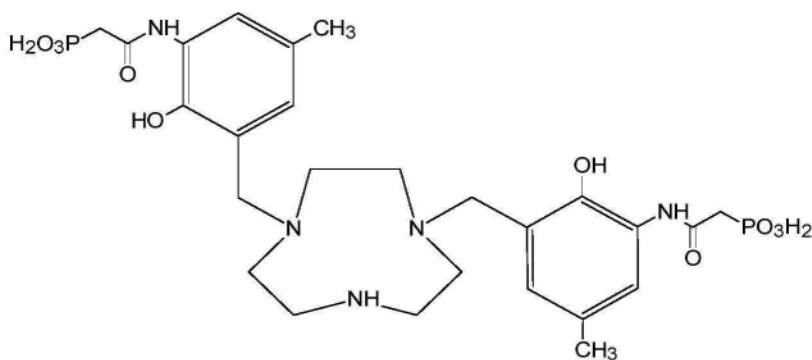
[0102] 化合物20(N,N'-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]),

[0103]



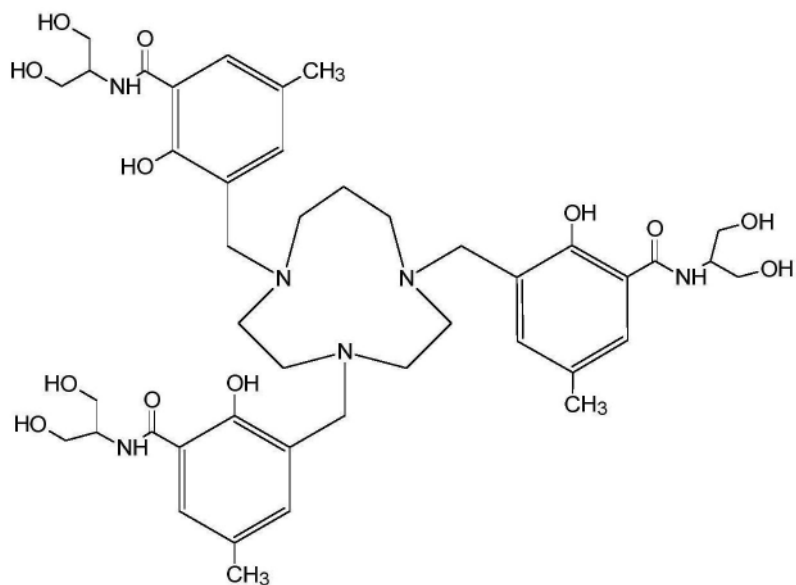
[0104] 化合物21({1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}三(膦酸)),

[0105]



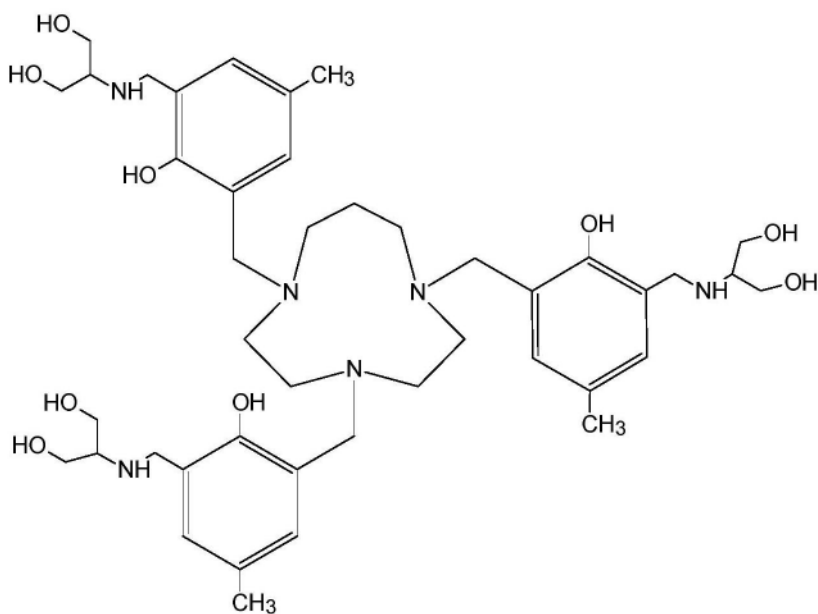
[0106] 化合物22({1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(膦酸)),

[0107]



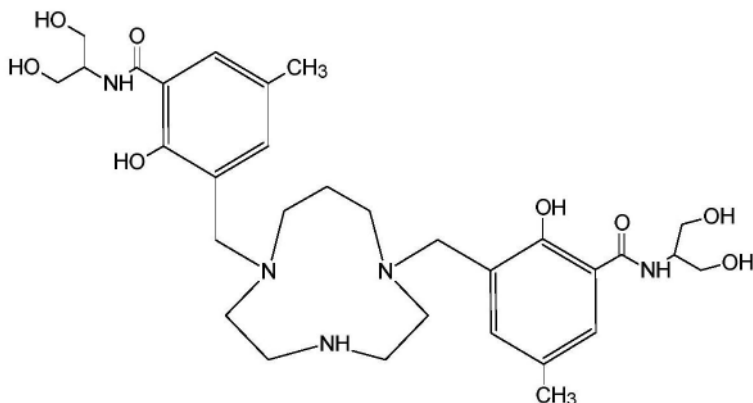
[0108] 化合物23(3,3',3''-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三(亚甲基)]三[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0109]



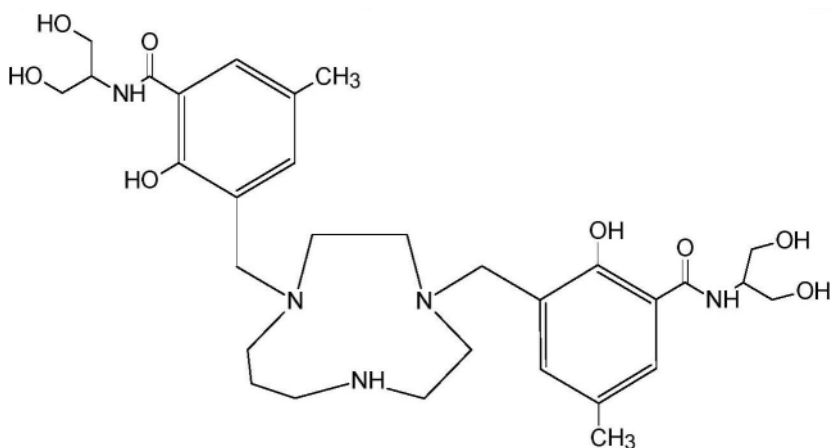
[0110] 化合物24 (2,2',2''-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(丙烷-1,3-二醇)),

[0111]



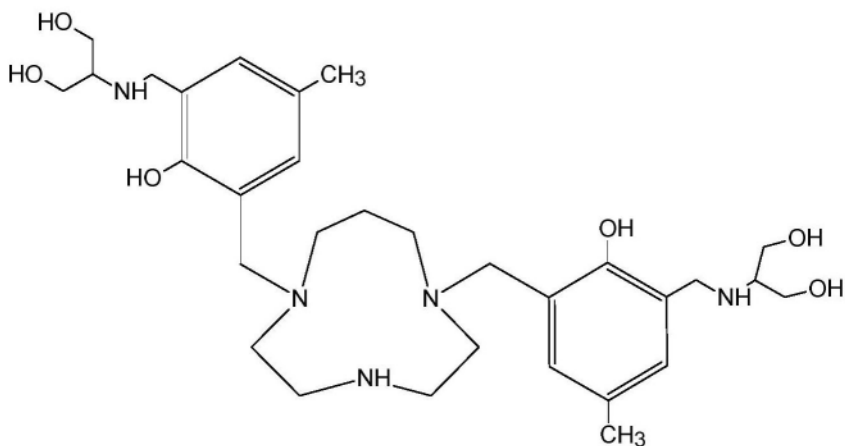
[0112] 化合物25 (3,3'-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0113]



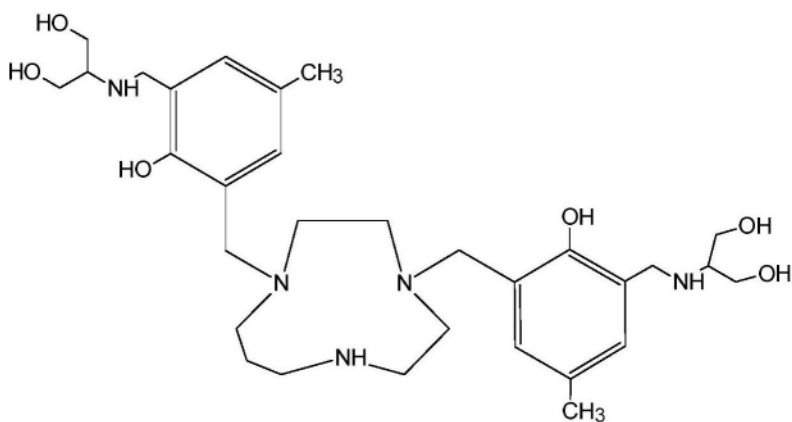
[0114] 化合物26 (3,3'-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0115]



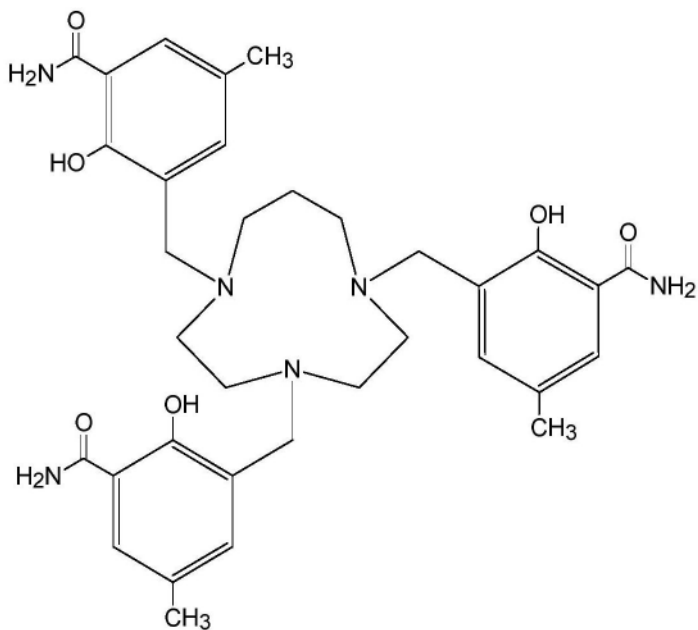
[0116] 化合物27 (2,2'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0117]



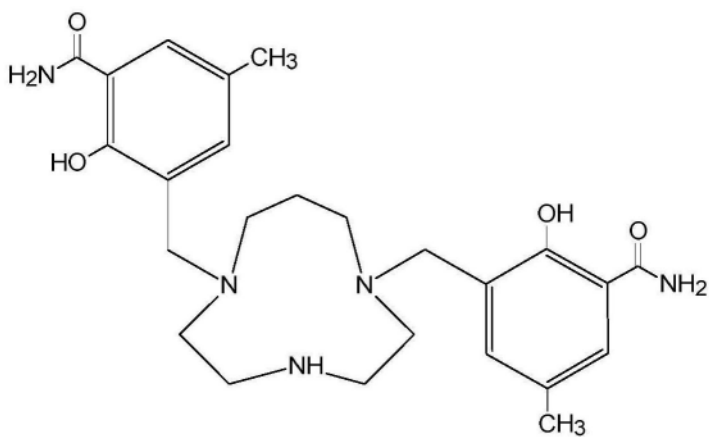
[0118] 化合物28 (2,2'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0119]



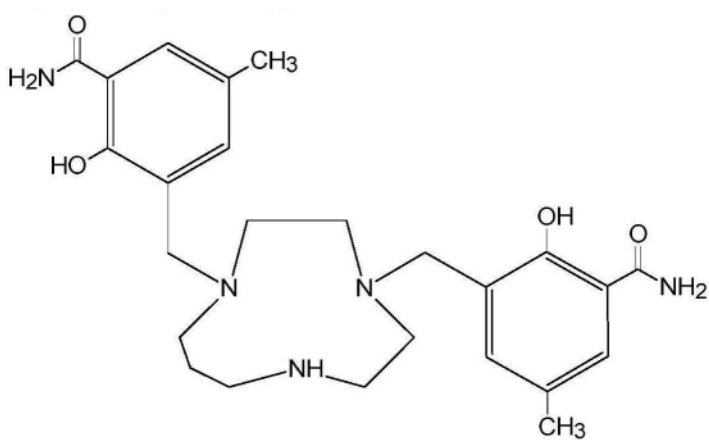
[0120] 化合物29 (3,3',3''-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三(亚甲基)]三(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)),

[0121]



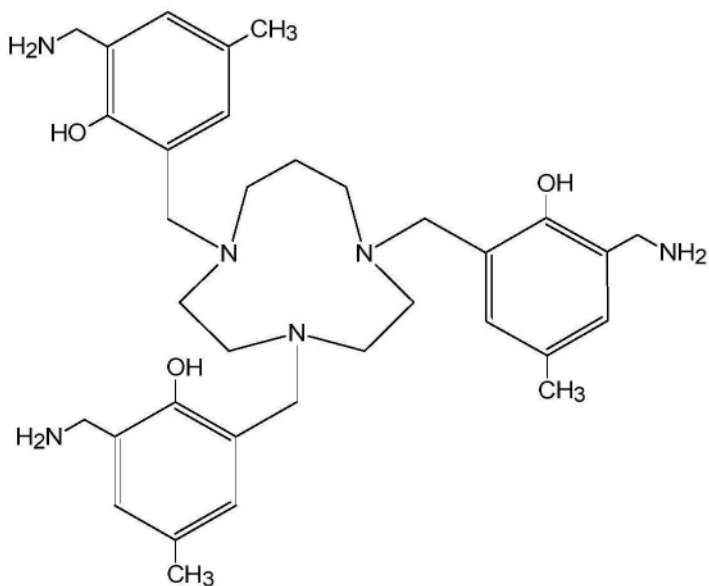
[0122] 化合物30 (3,3'-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)),

[0123]



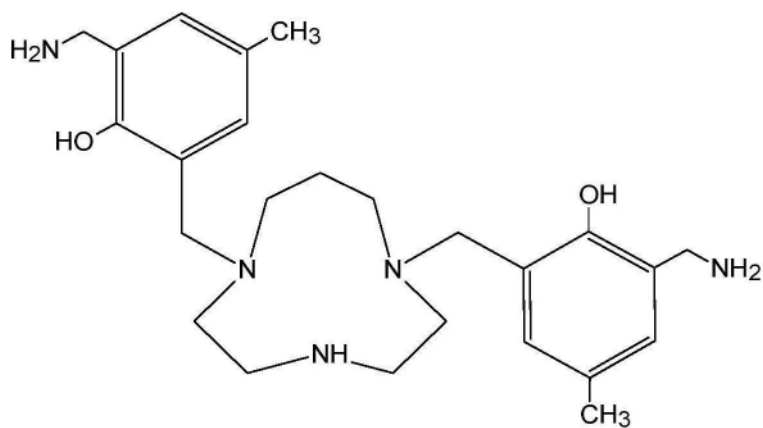
[0124] 化合物31 (3,3'-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)),

[0125]



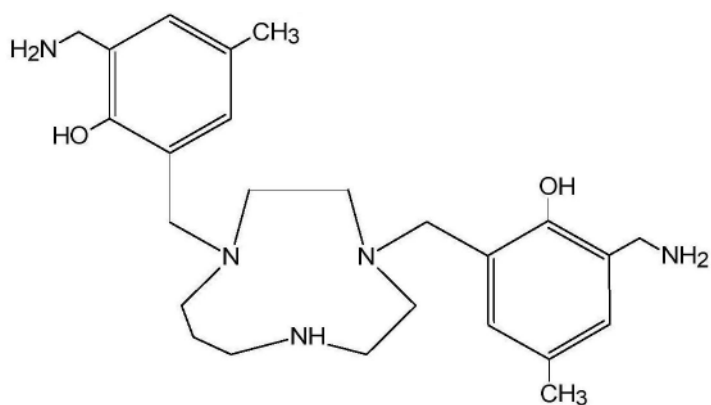
[0126] 化合物32 (2,2',2''-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三(亚甲基)]三[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]),

[0127]



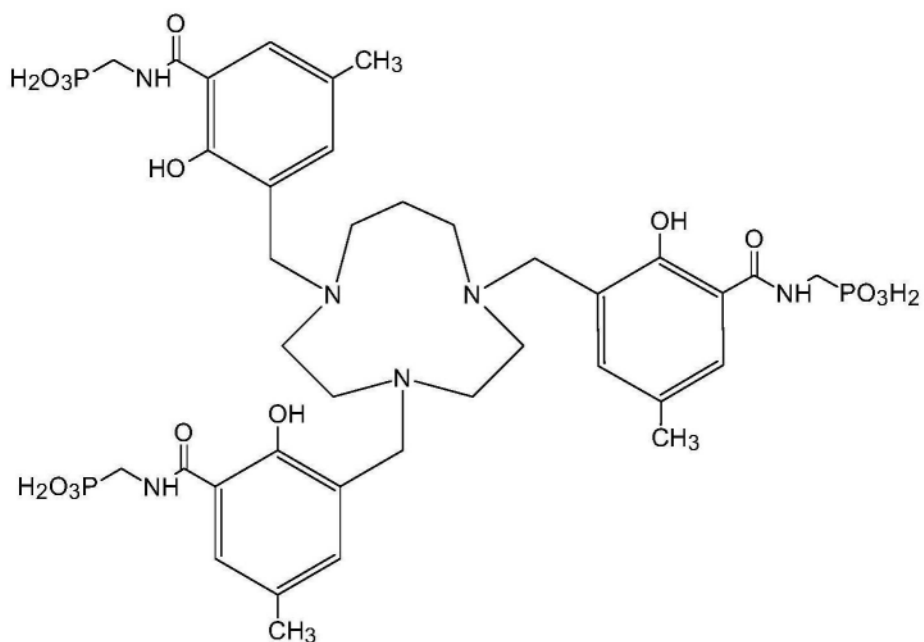
[0128] 化合物33(2,2'-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]),

[0129]



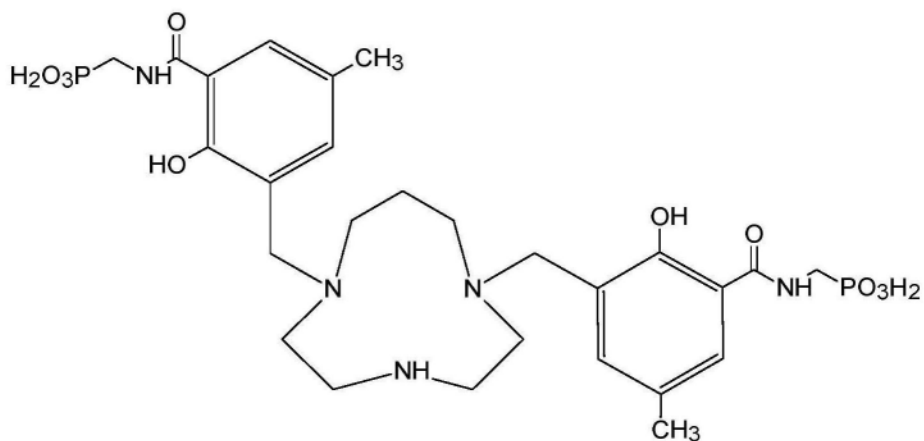
[0130] 化合物34(2,2'-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]),

[0131]



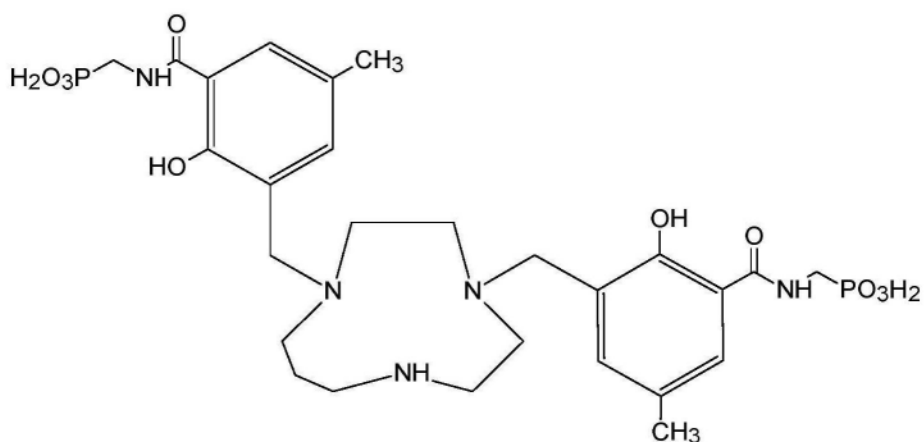
[0132] 化合物35({1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}三(膦酸)),

[0133]



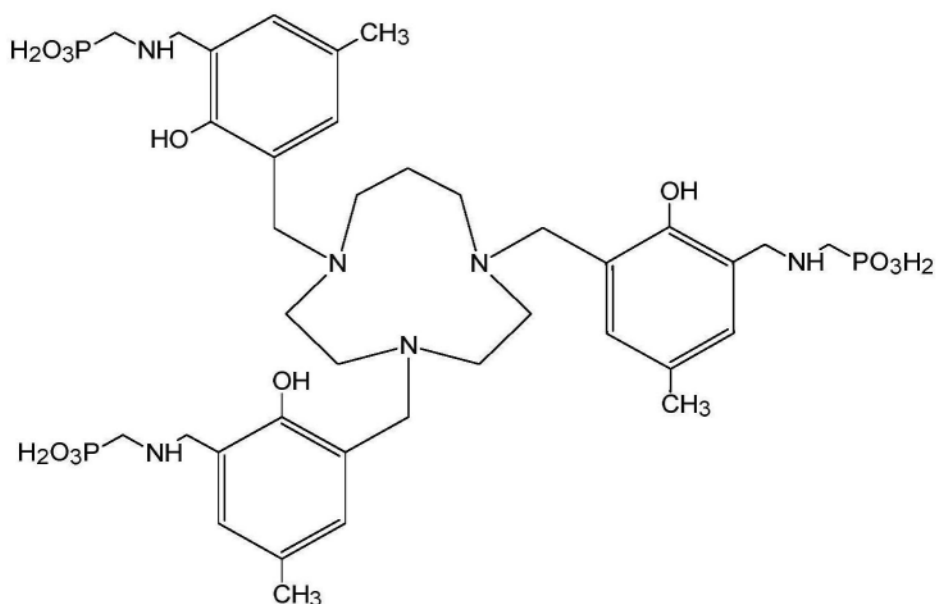
[0134] 化合物36({1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸)),

[0135]



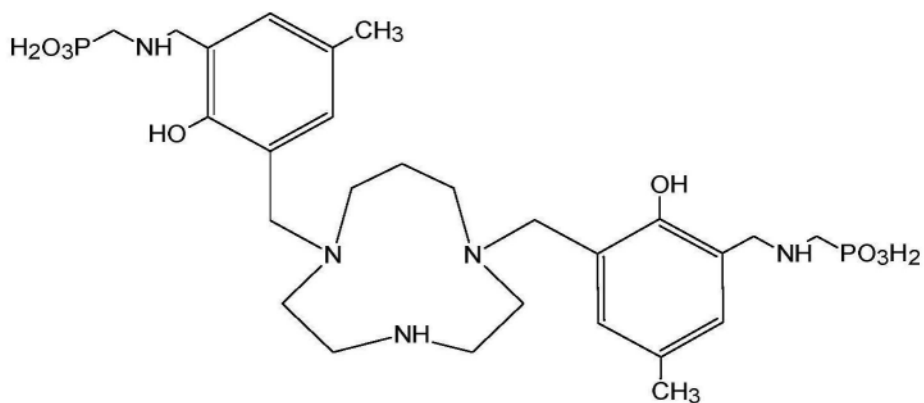
[0136] 化合物37({1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸)),

[0137]



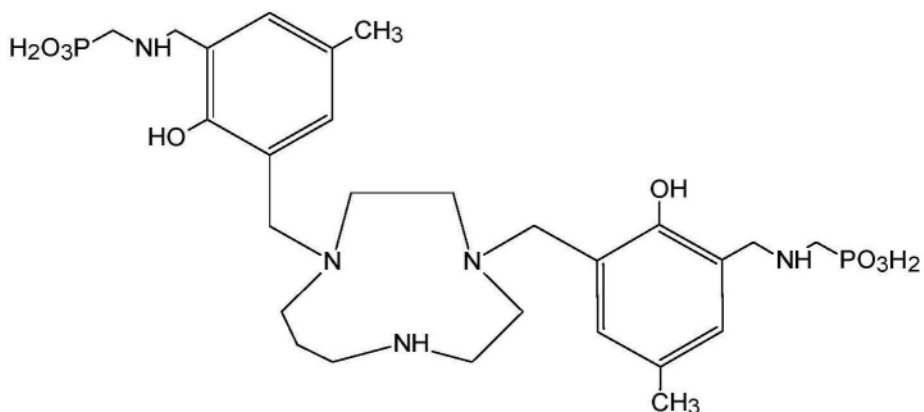
[0138] 化合物38({1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}三(膦酸)),

[0139]



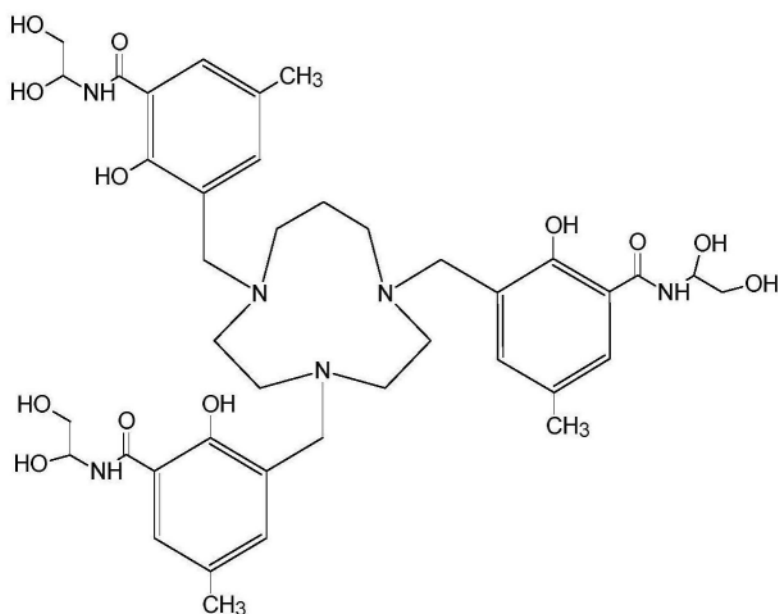
[0140] 化合物39({1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸)),

[0141]



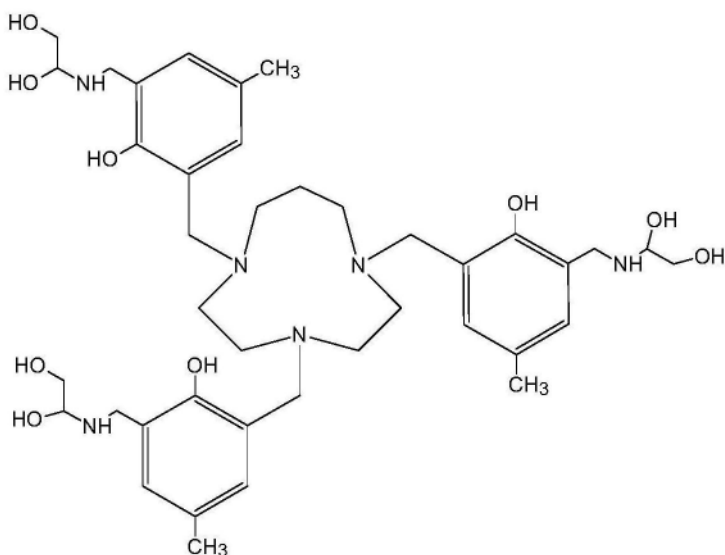
[0142] 化合物40({1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸)),

[0143]



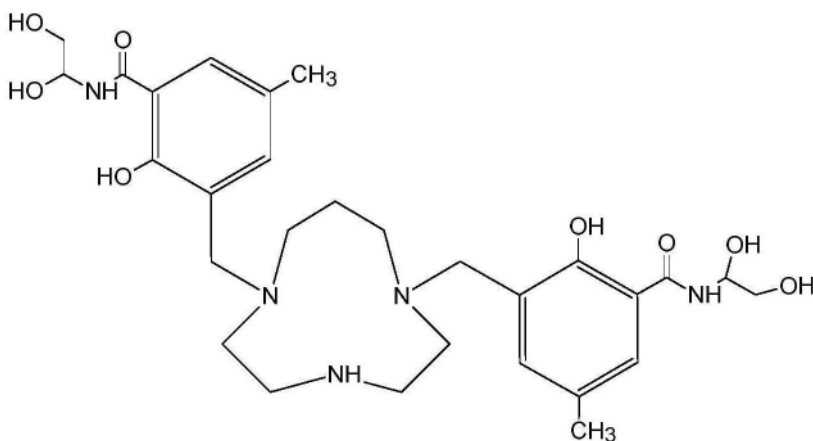
[0144] 化合物41(3,3',3''-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三(亚甲基)]三[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0145]



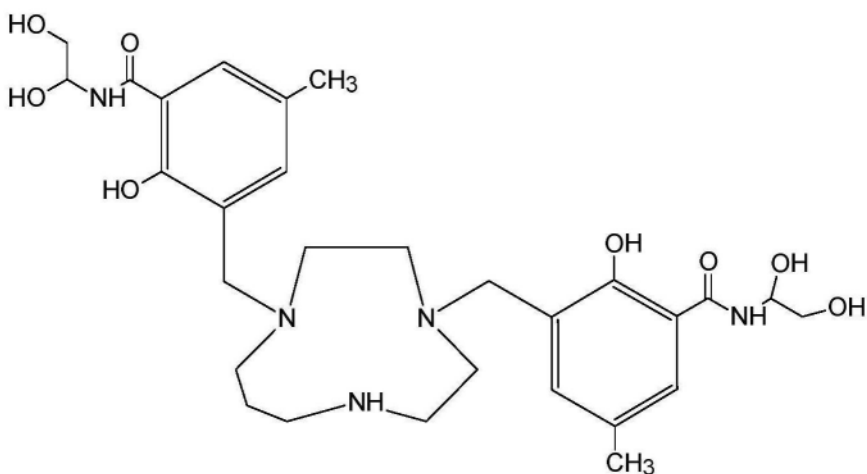
[0146] 化合物42(1,1',1''-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(乙烷-1,2-二醇)),

[0147]



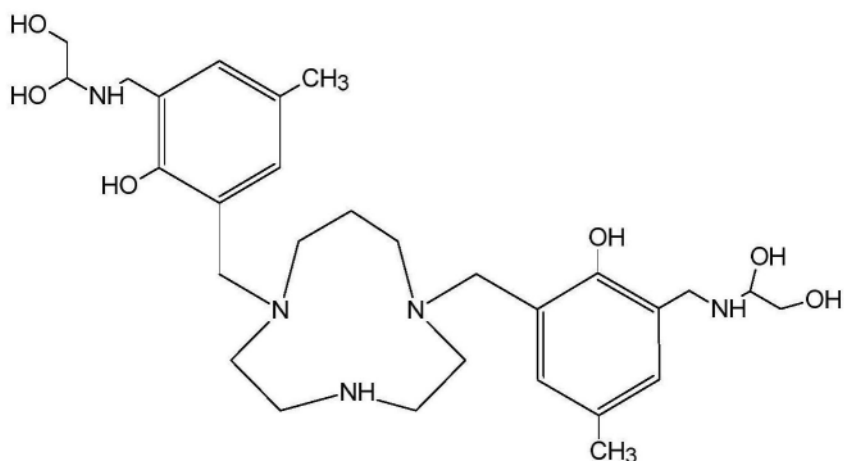
[0148] 化合物43(3,3'-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0149]



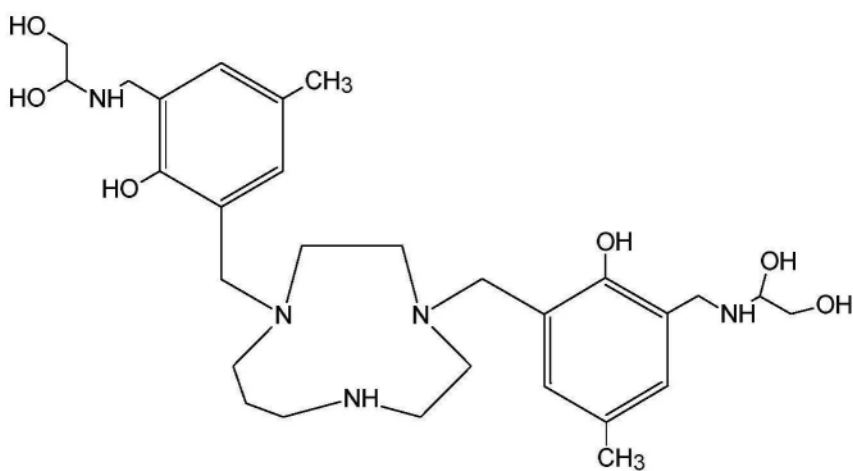
[0150] 化合物44(3,3'-[1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0151]



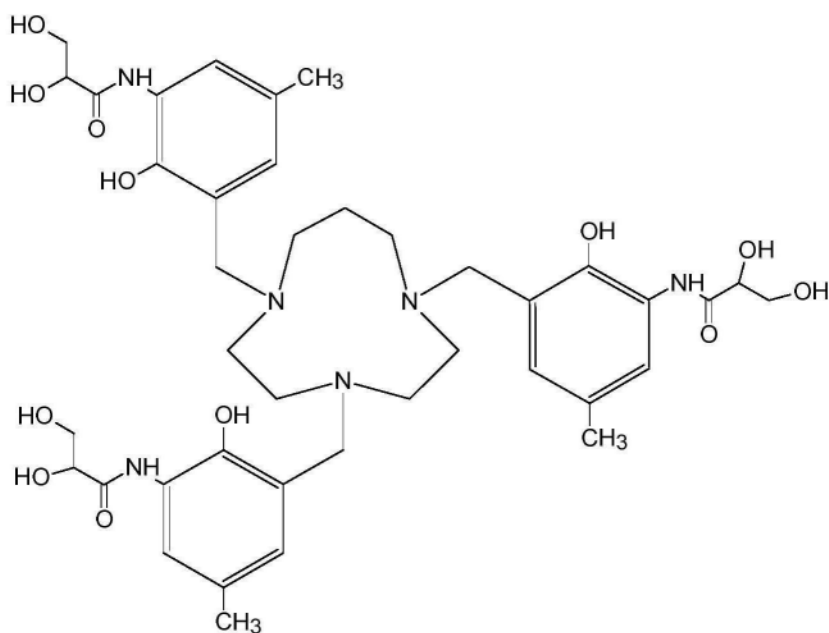
[0152] 化合物45 (1,1'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇)),

[0153]



[0154] 化合物46 (1,1'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇)),

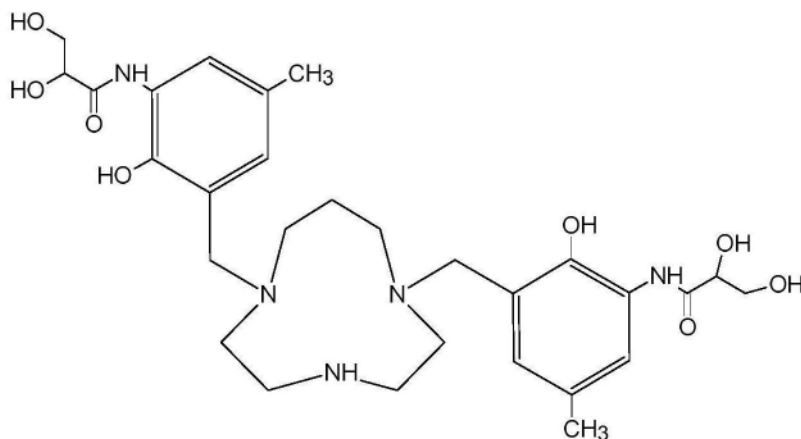
[0155]



[0156] 化合物47 (N,N',N''-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲

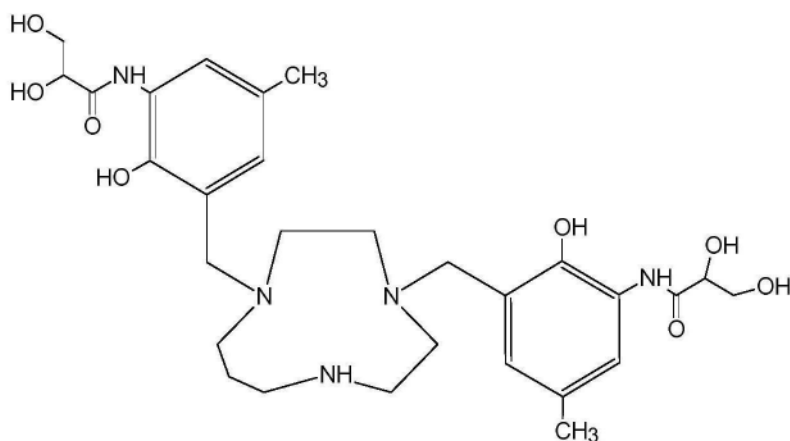
基-3,1-亚苯基)]]三(2,3-二羟基丙酰胺)),

[0157]



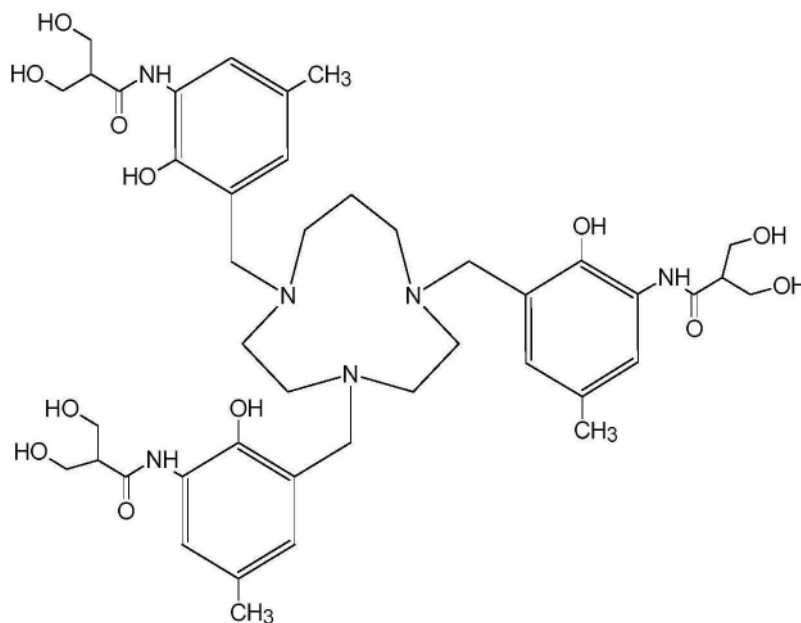
[0158] 化合物48(N,N' - {1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺)),

[0159]



[0160] 化合物49(N,N' - {1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺)),

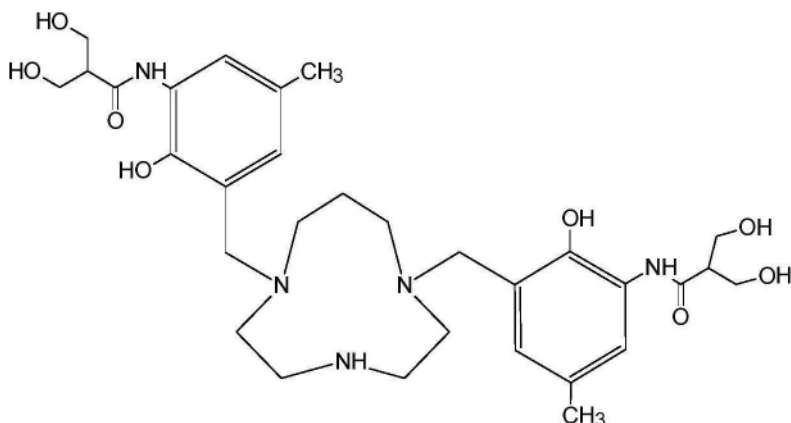
[0161]



[0162] 化合物50(N,N',N'' - {1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲

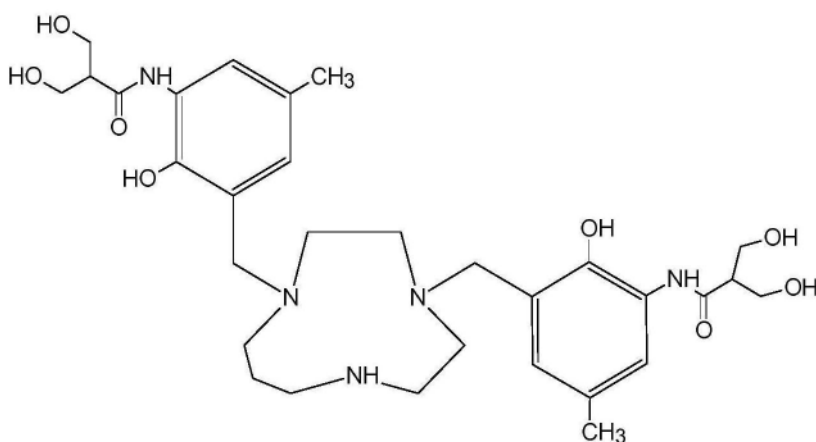
基-3,1-亚苯基)]]三[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]),

[0163]



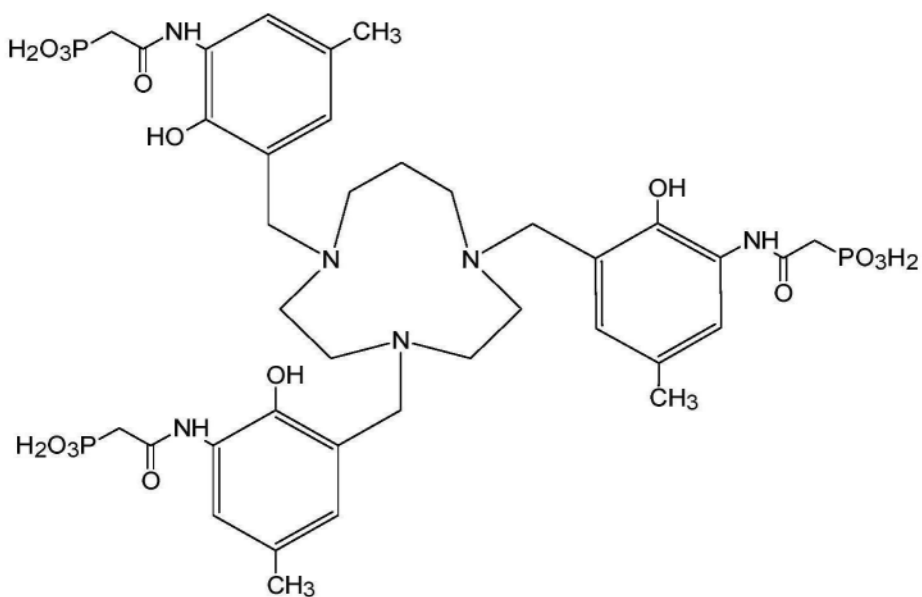
[0164] 化合物51 (N,N' - {1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基 (2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]),

[0165]



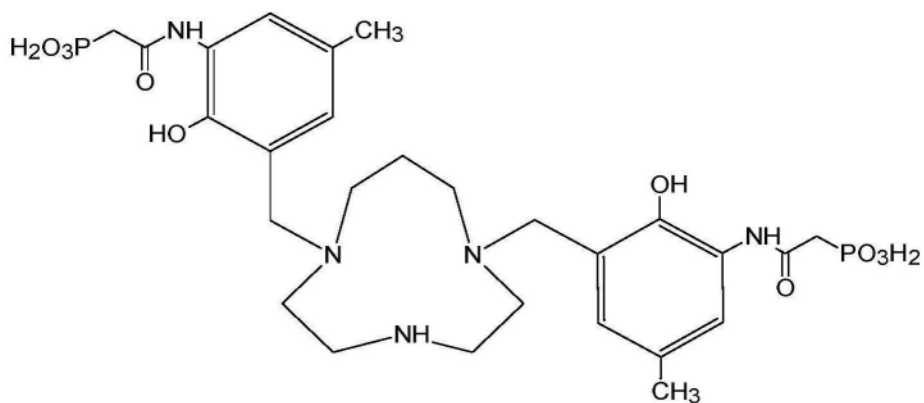
[0166] 化合物52 (N,N' - {1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基 (2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]),

[0167]



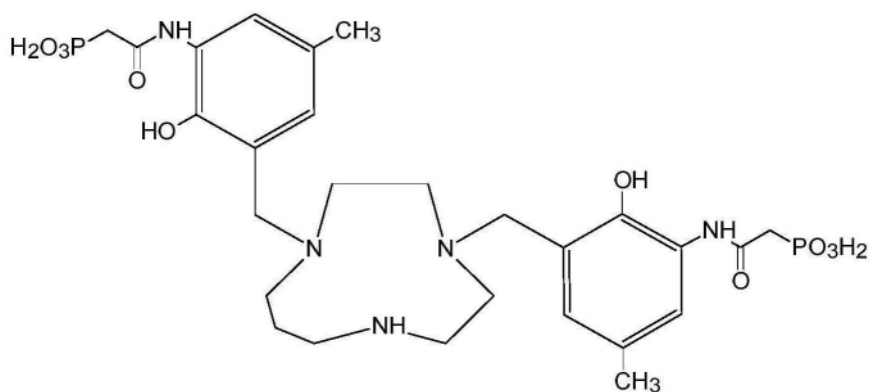
[0168] 化合物53 ({1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基 (2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基) 氮烷二基 (2-氧代乙烷-2,1-二基)]}三(磷酸)),

[0169]



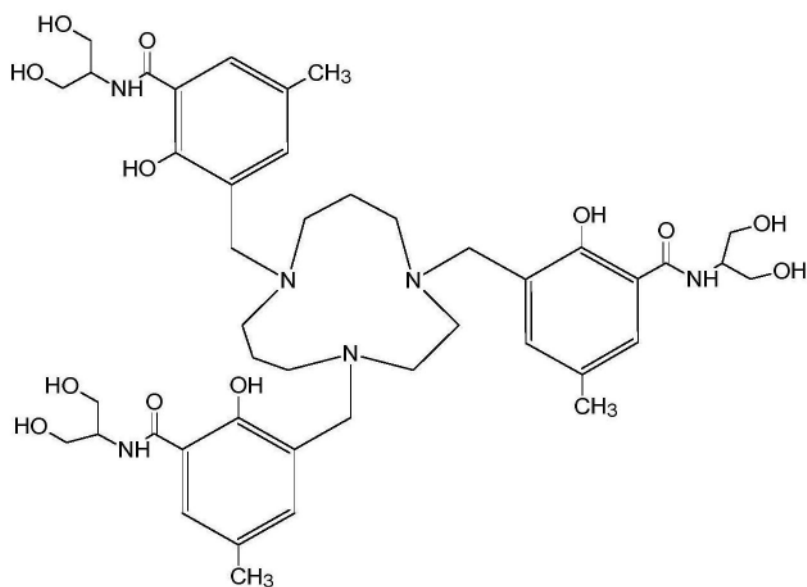
[0170] 化合物54({1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(膦酸)),

[0171]



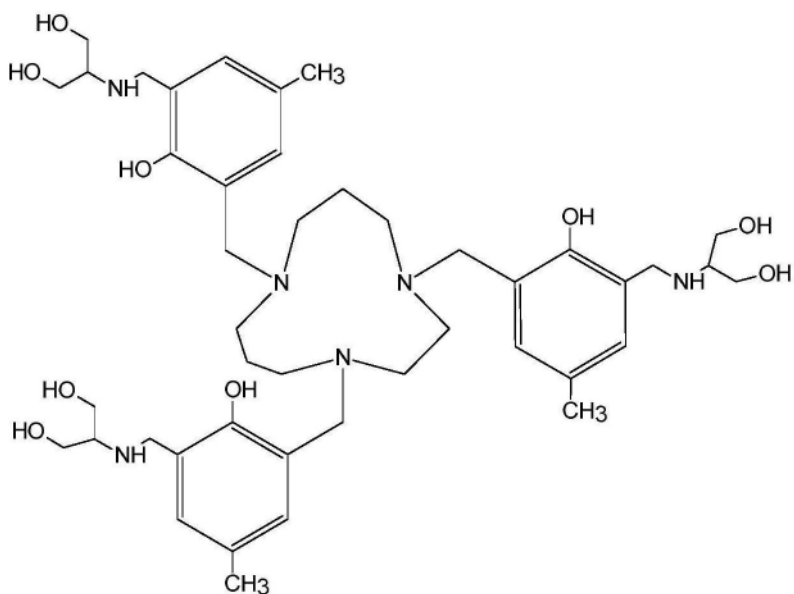
[0172] 化合物55({1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(膦酸)),

[0173]



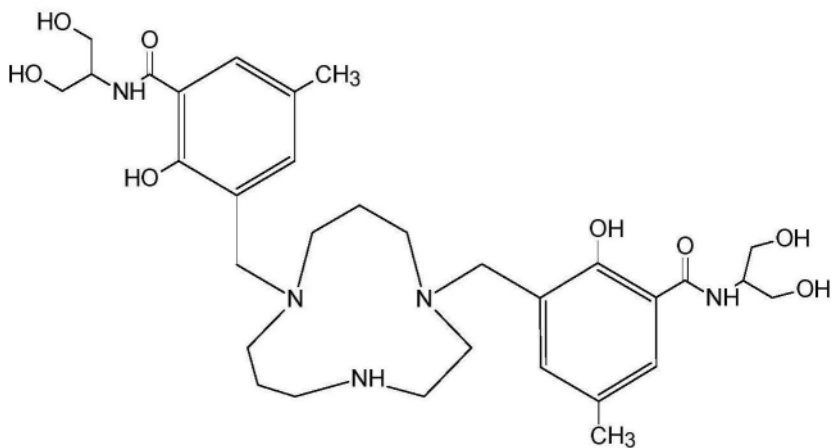
[0174] 化合物56(3,3',3''-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三(亚甲基)]三[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0175]



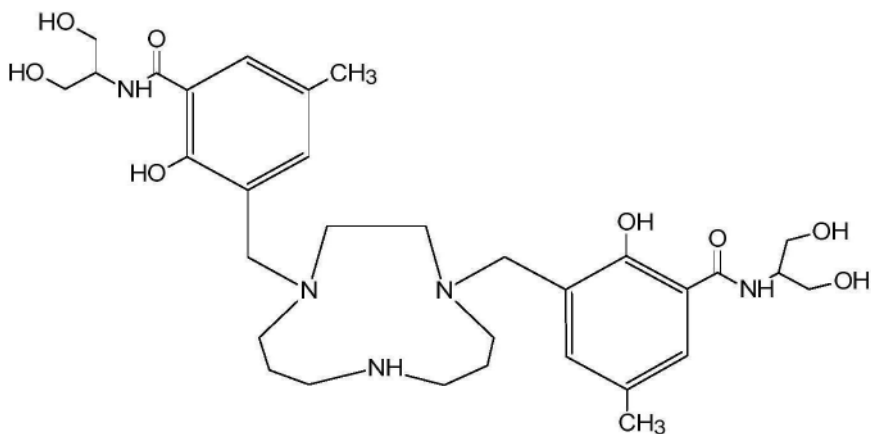
[0176] 化合物57 (2,2',2''-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(丙烷-1,3-二醇)),

[0177]



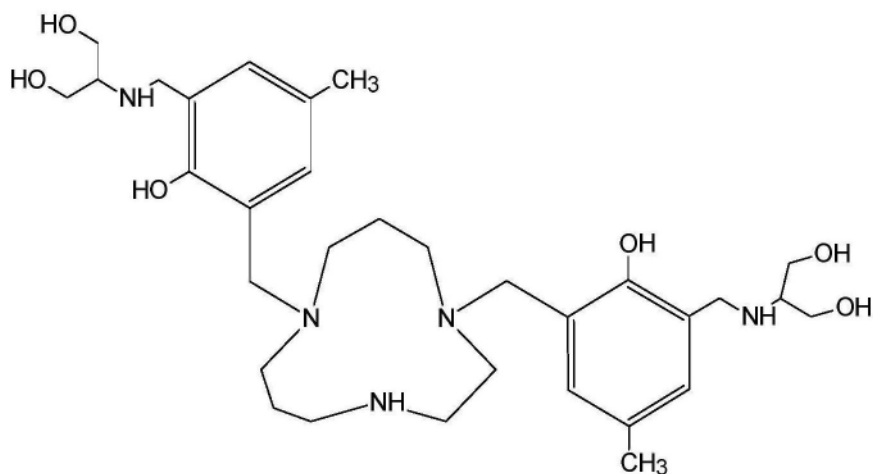
[0178] 化合物58 (3,3'-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0179]



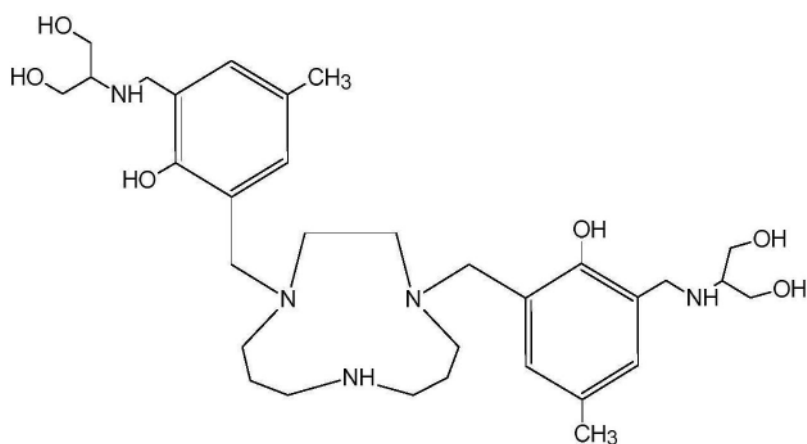
[0180] 化合物59 (3,3'-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0181]



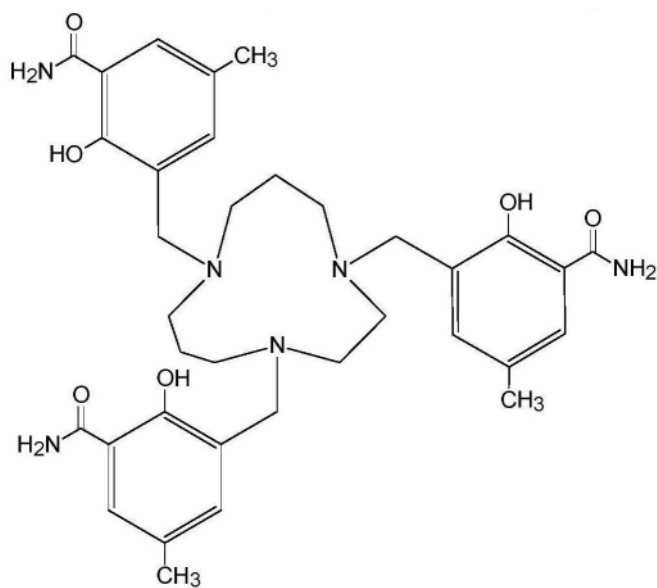
[0182] 化合物60 (2,2'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0183]



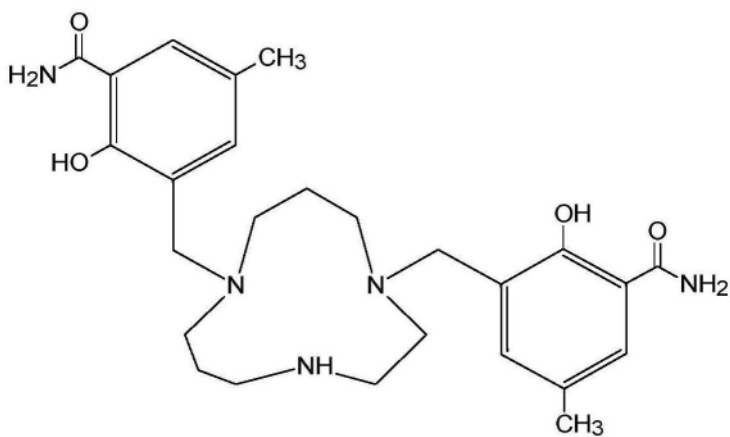
[0184] 化合物61 (2,2'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0185]



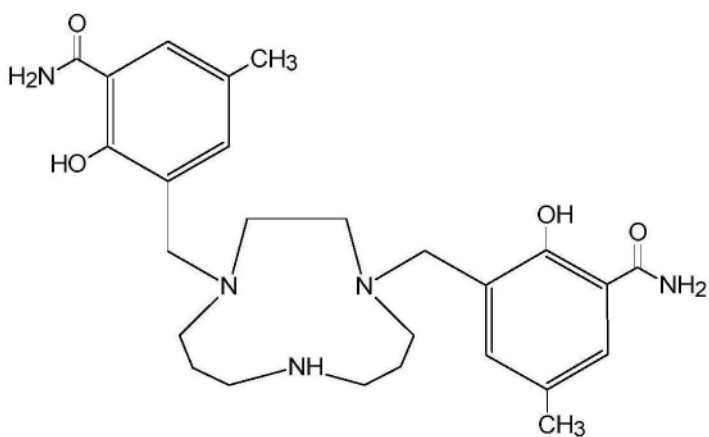
[0186] 化合物62 (3,3',3''-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三(亚甲基)]三(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)),

[0187]



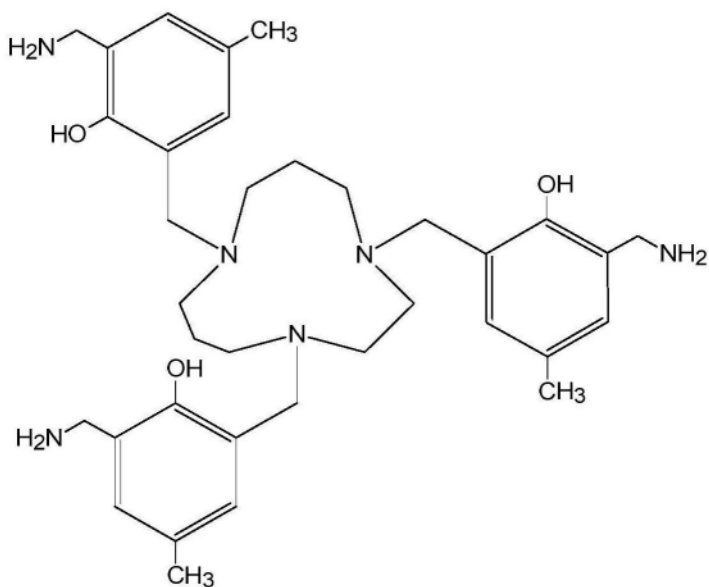
[0188] 化合物63(3,3'-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)),

[0189]



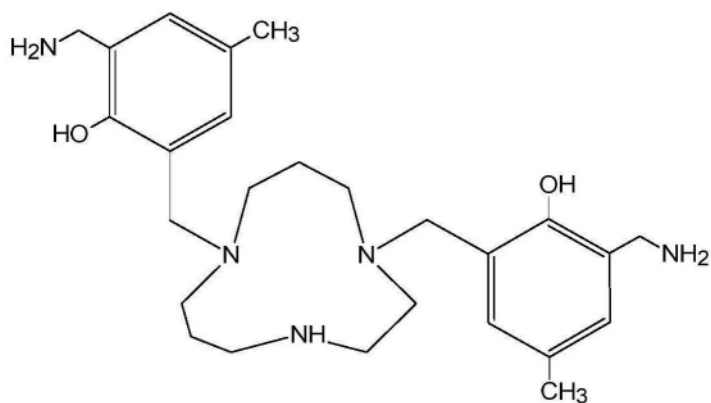
[0190] 化合物64(3,3'-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)),

[0191]



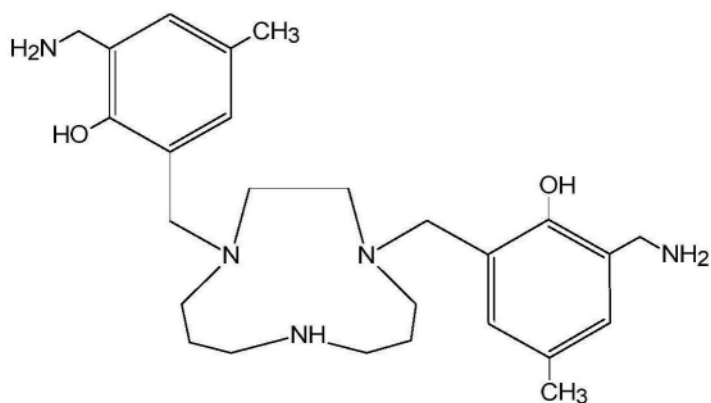
[0192] 化合物65(2,2',2''-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三(亚甲基)]三[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]),

[0193]



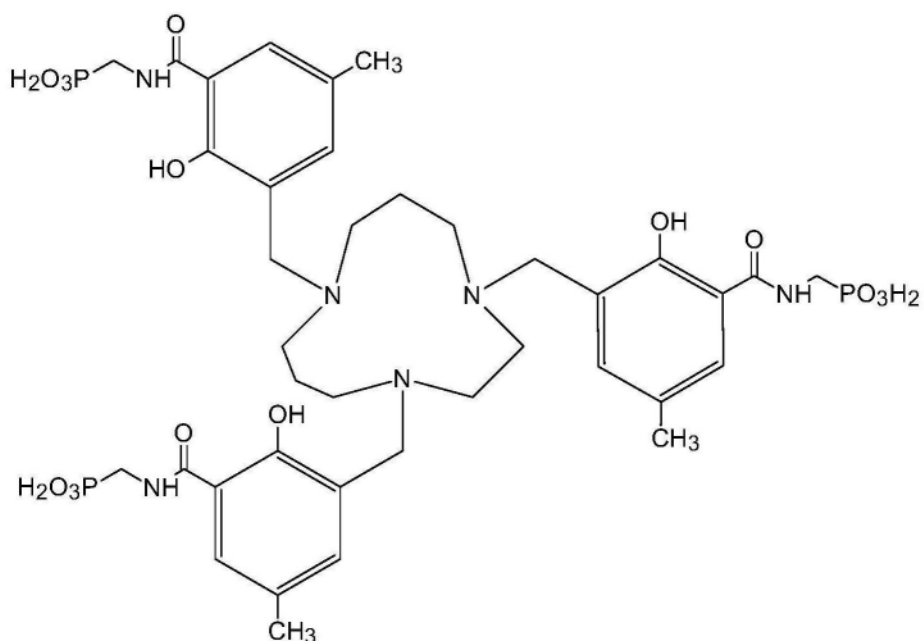
[0194] 化合物66 (2,2'-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]),

[0195]



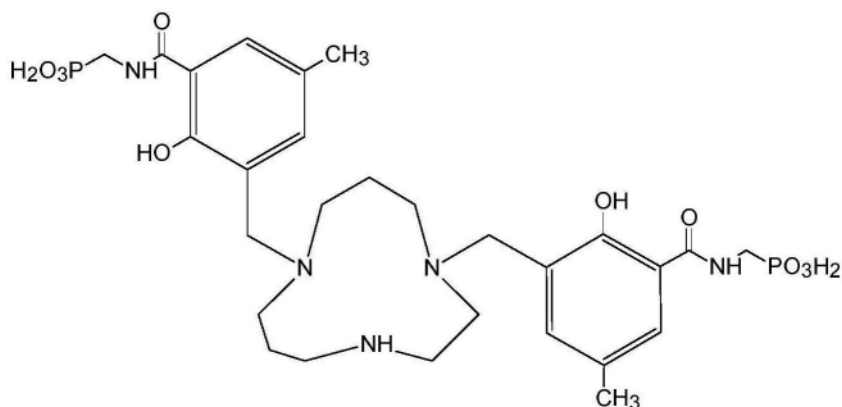
[0196] 化合物67 (2,2'-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]),

[0197]



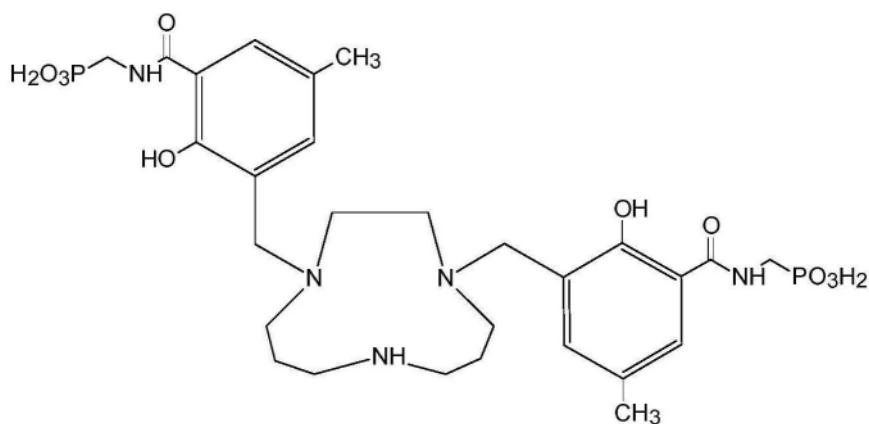
[0198] 化合物68 ({1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}三(磷酸)),

[0199]



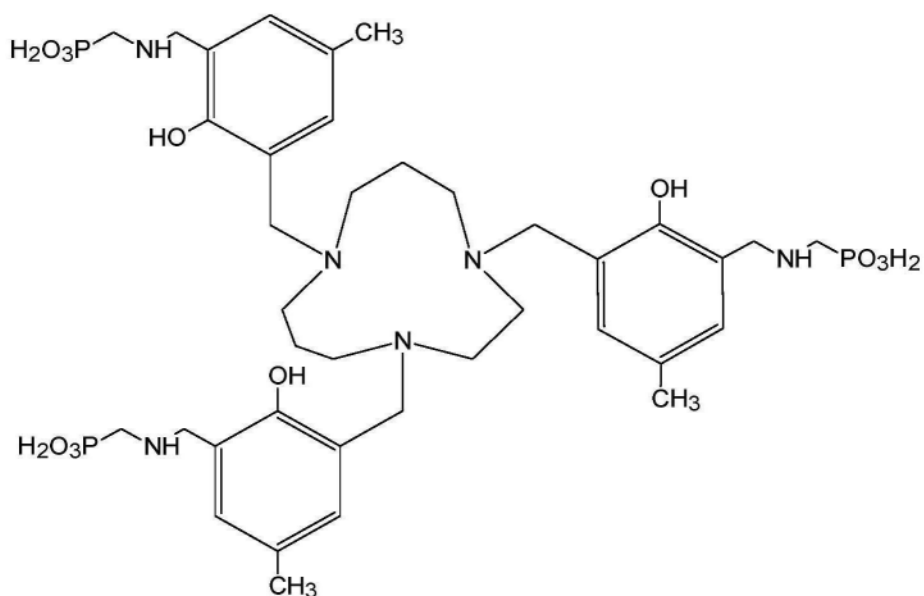
[0200] 化合物69({1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸)),

[0201]



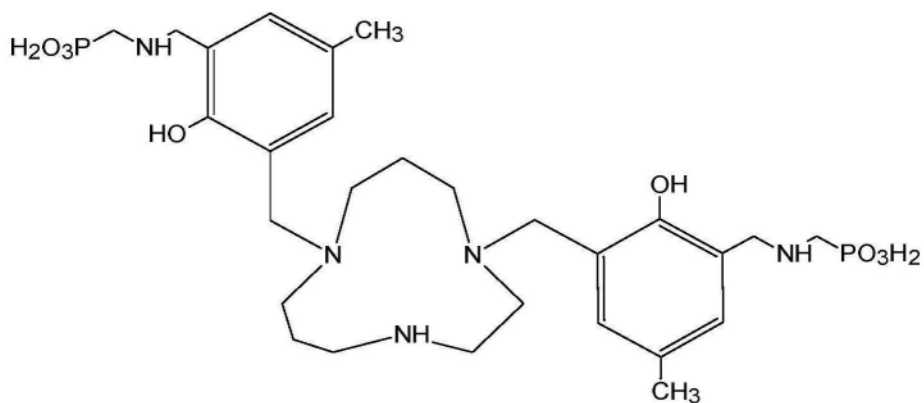
[0202] 化合物70({1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸)),

[0203]



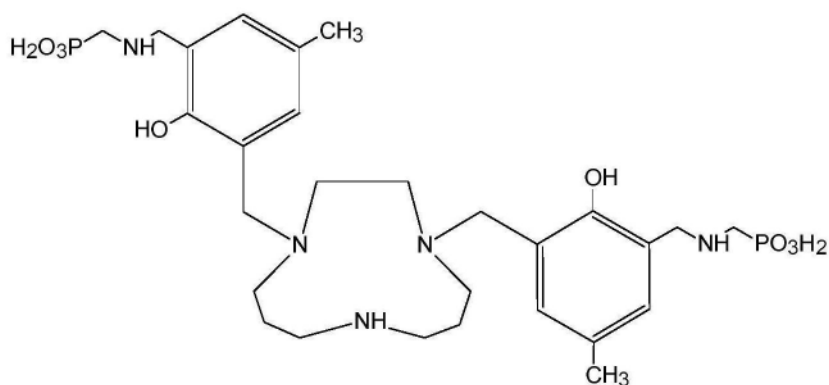
[0204] 化合物71({1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}三(膦酸)),

[0205]



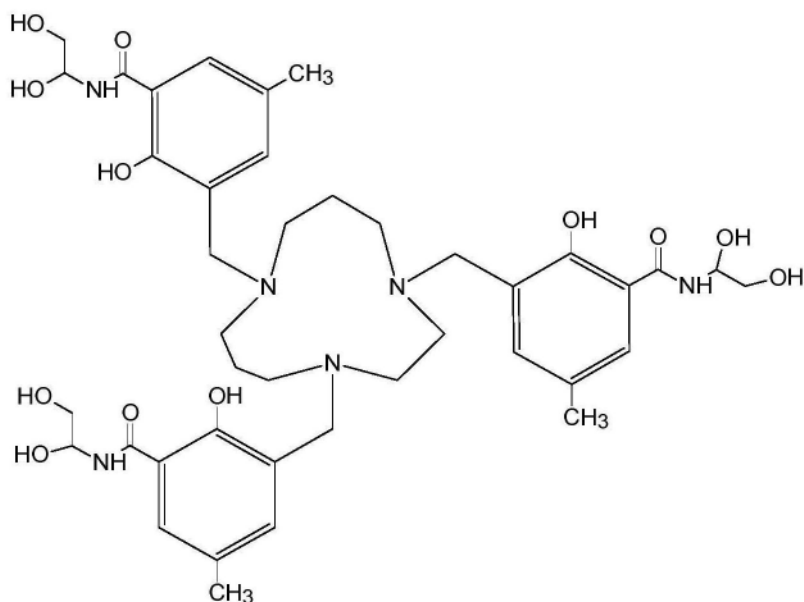
[0206] 化合物72({1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸)),

[0207]



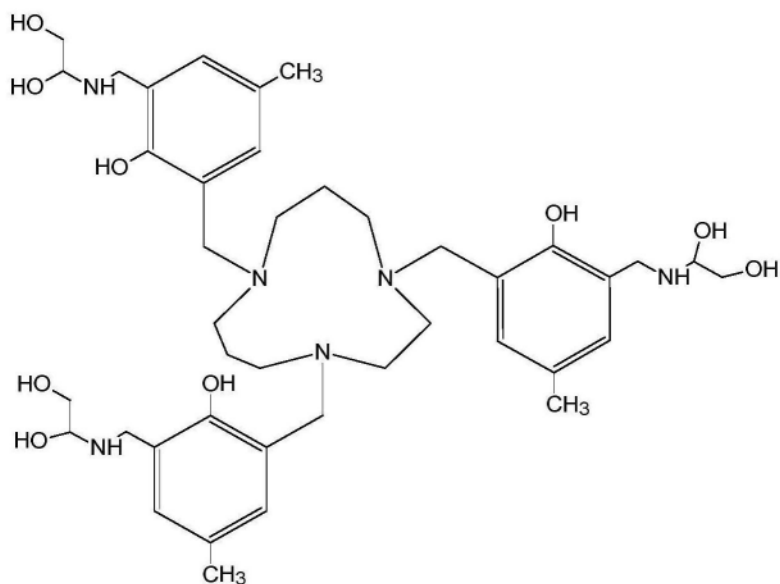
[0208] 化合物73({1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸)),

[0209]



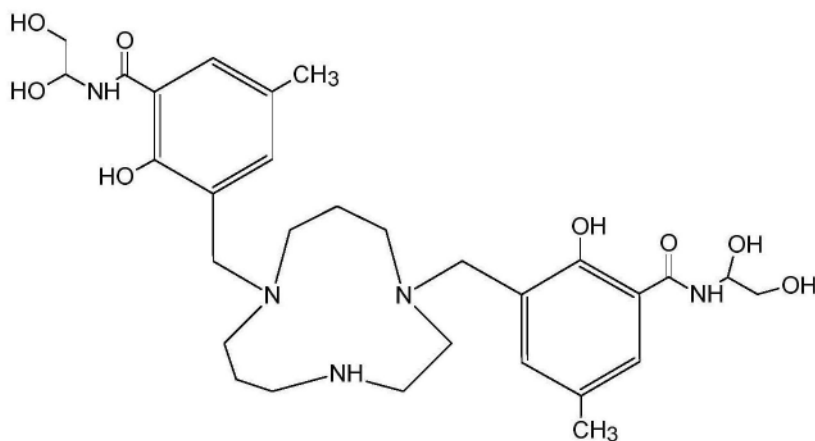
[0210] 化合物74(3,3',3''-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三(亚甲基)]三[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0211]



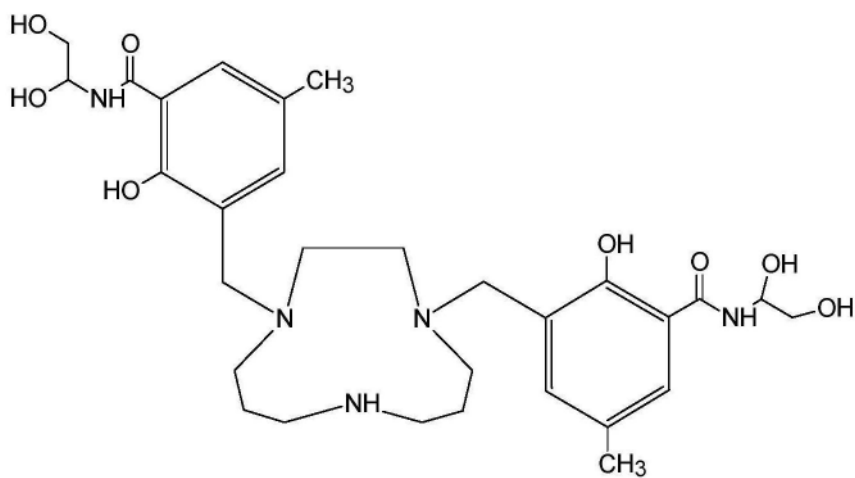
[0212] 化合物75 (1,1',1''-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(乙烷-1,2-二醇)),

[0213]



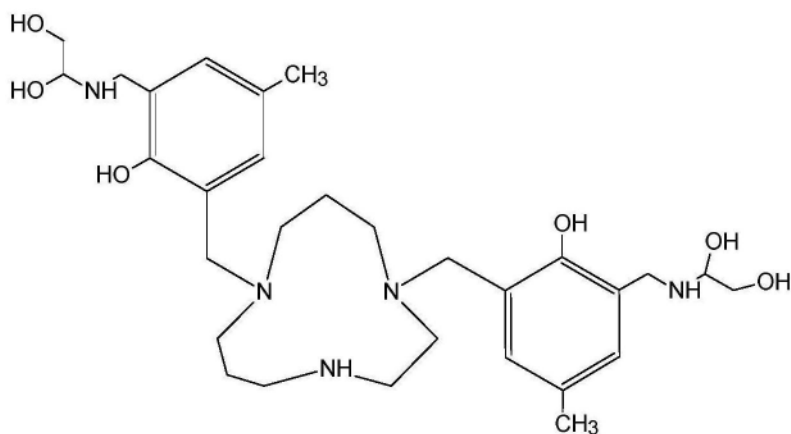
[0214] 化合物76 (3,3'-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0215]



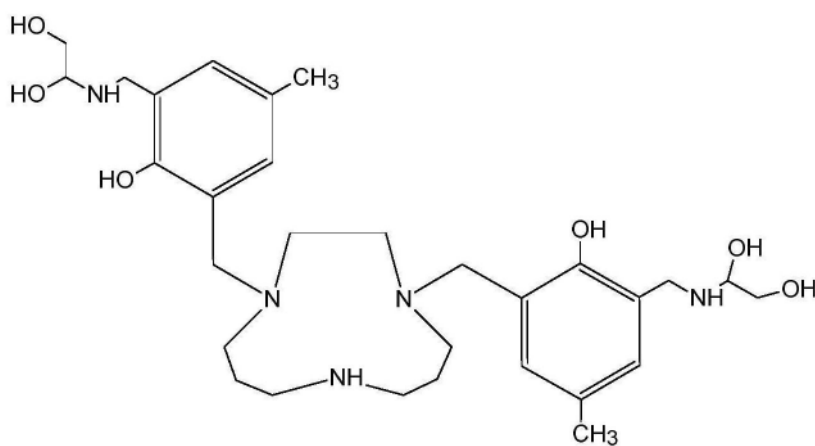
[0216] 化合物77 (3,3'-[1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0217]



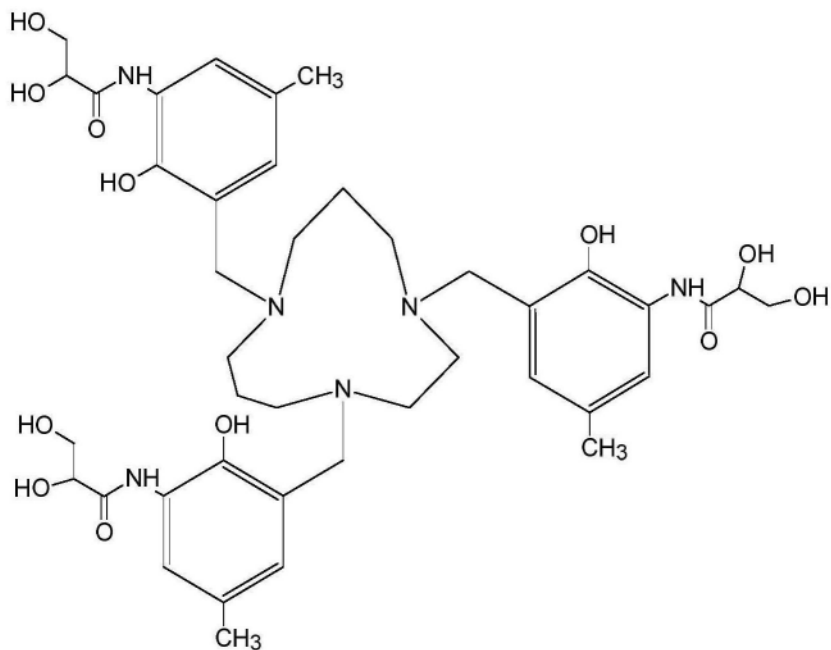
[0218] 化合物78(1,1'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇)),

[0219]



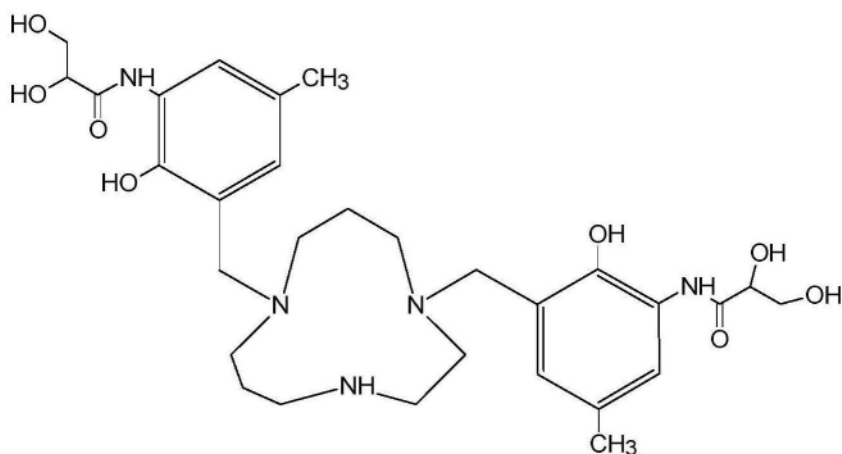
[0220] 化合物79(1,1'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇)),

[0221]



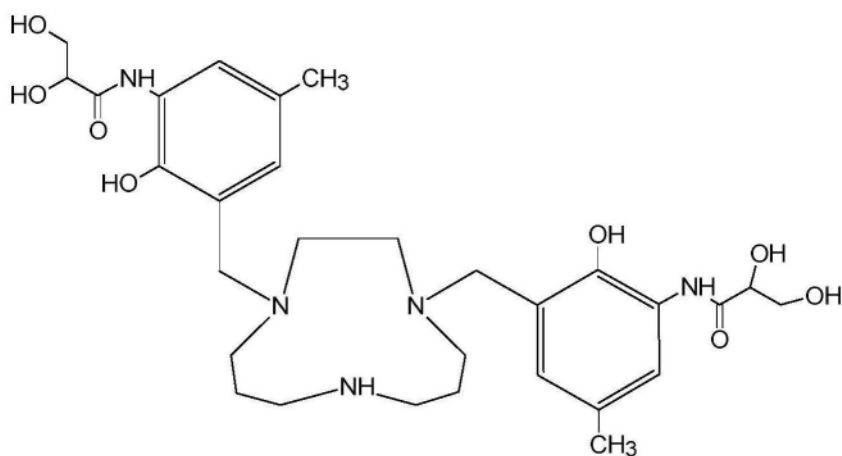
[0222] 化合物80(N,N',N''-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]三(2,3-二羟基丙酰胺)}),

[0223]



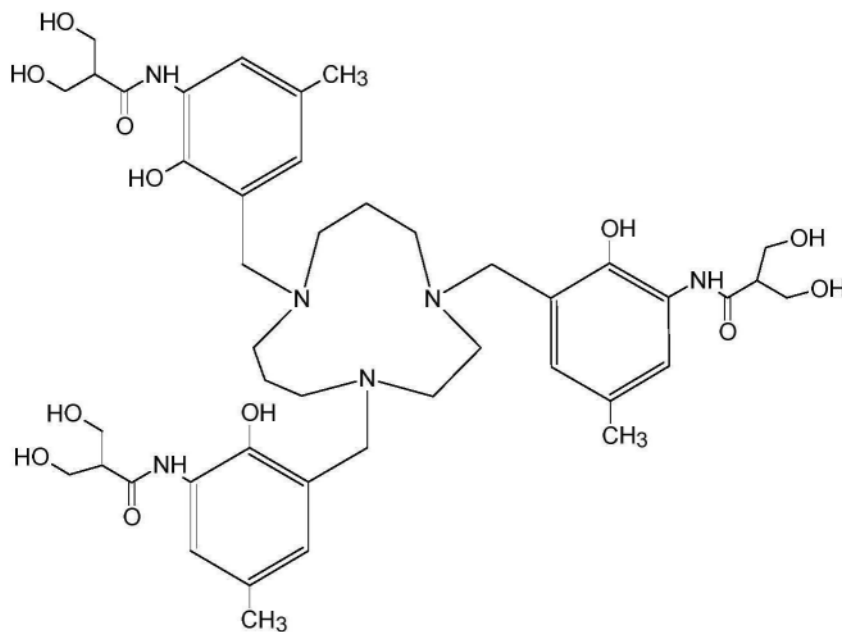
[0224] 化合物81 (N,N' - {1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺)),

[0225]



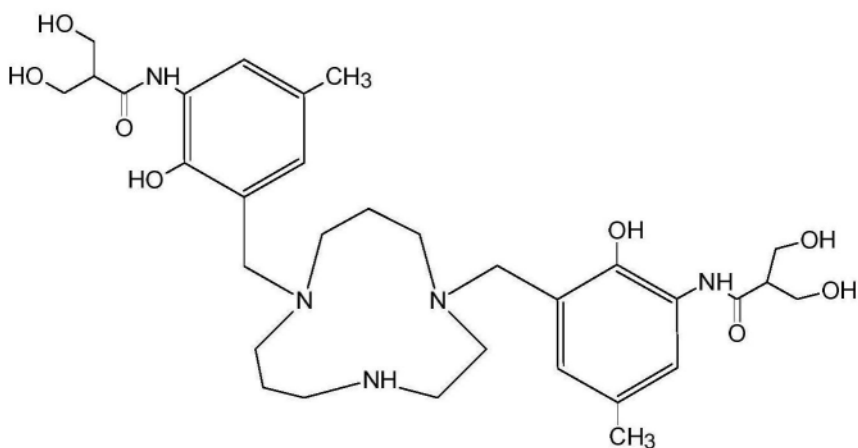
[0226] 化合物82 (N,N' - {1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺)),

[0227]



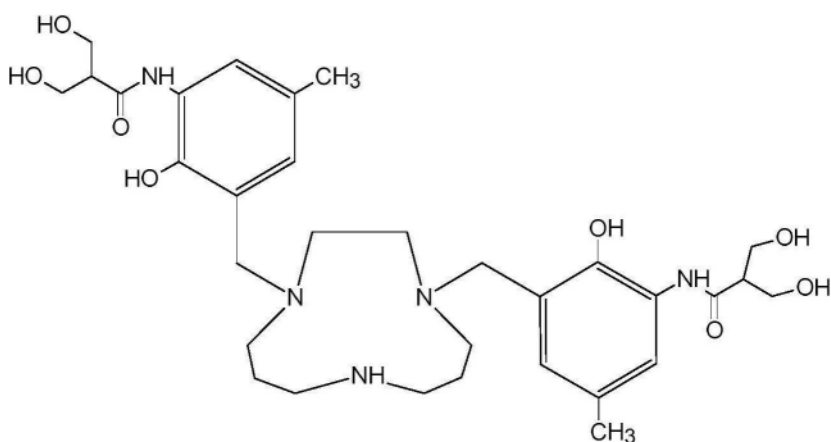
[0228] 化合物83 (N,N',N'' - {1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}三[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]),

[0229]



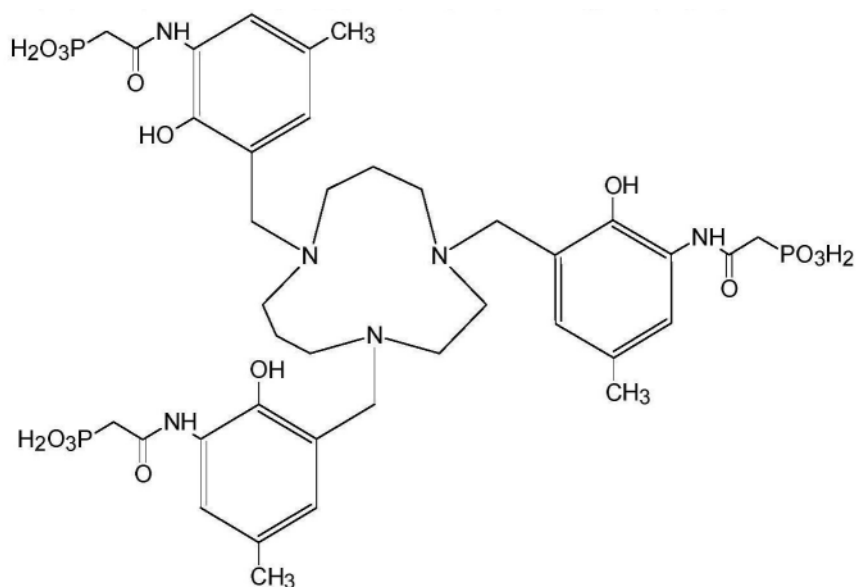
[0230] 化合物84 (N,N' - {1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]),

[0231]



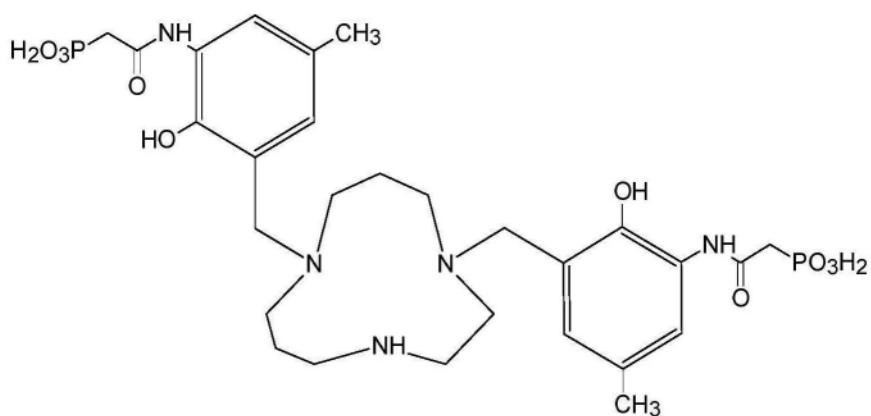
[0232] 化合物85 (N,N' - {1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]),

[0233]



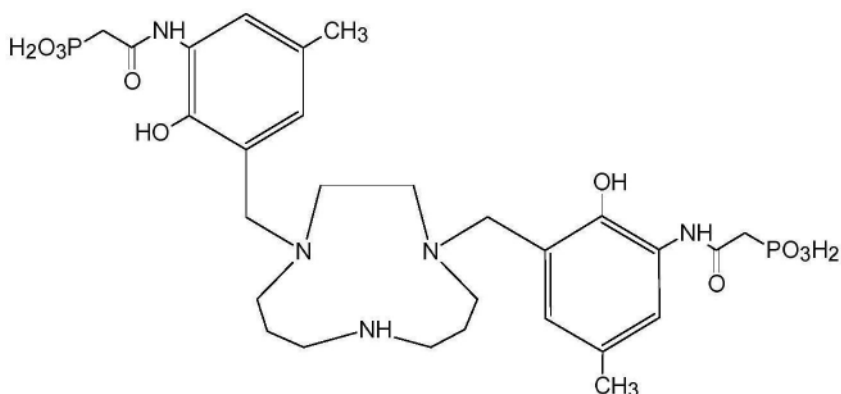
[0234] 化合物86 ({1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}三(磷酸)),

[0235]



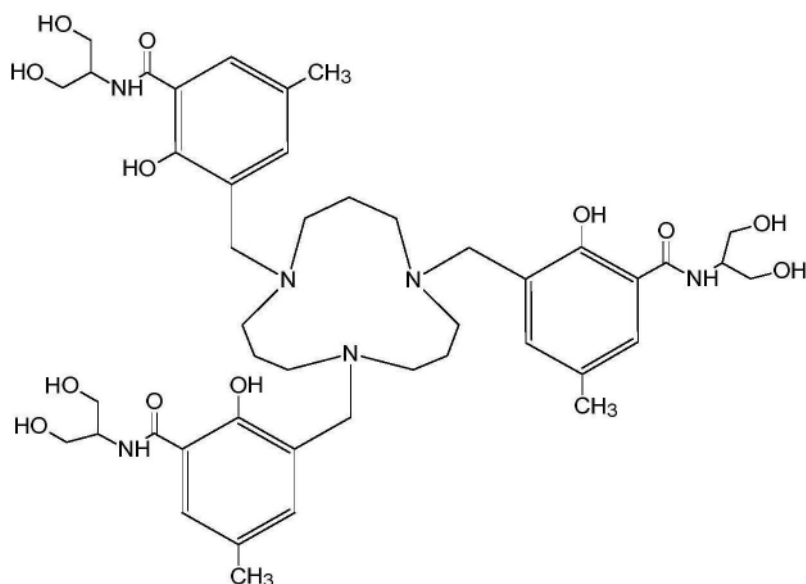
[0236] 化合物87({1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(磷酸)),

[0237]



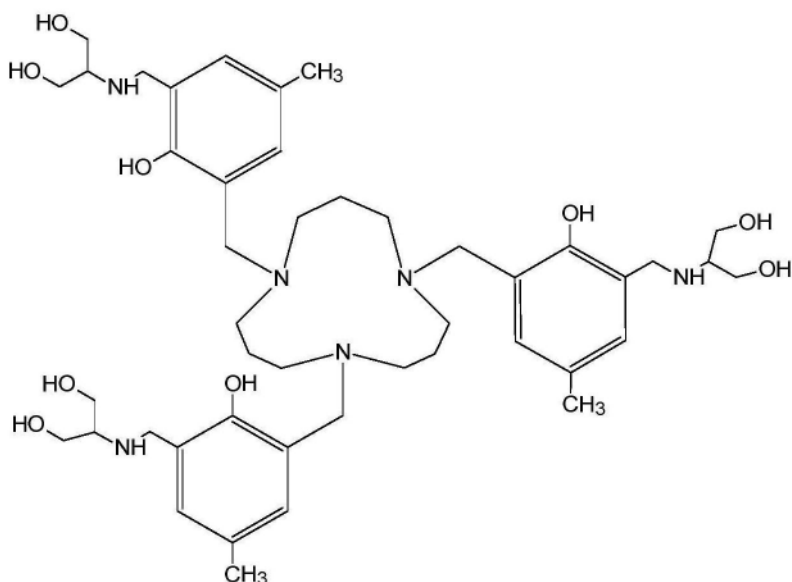
[0238] 化合物88({1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(磷酸)),

[0239]



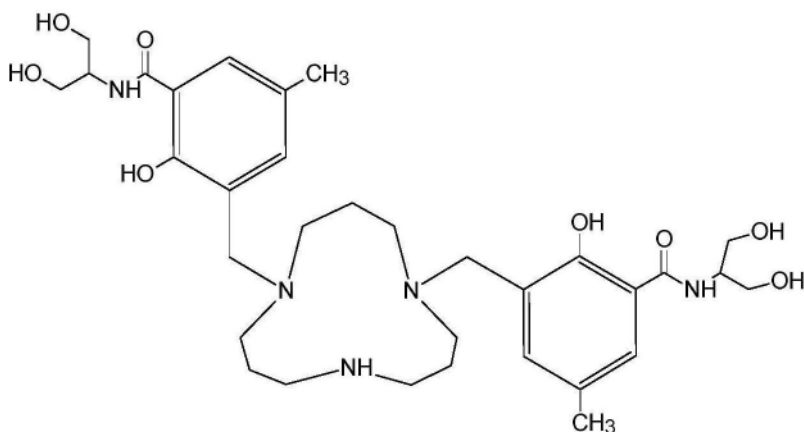
[0240] 化合物89(3,3',3''-[1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三(亚甲基)]三[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0241]



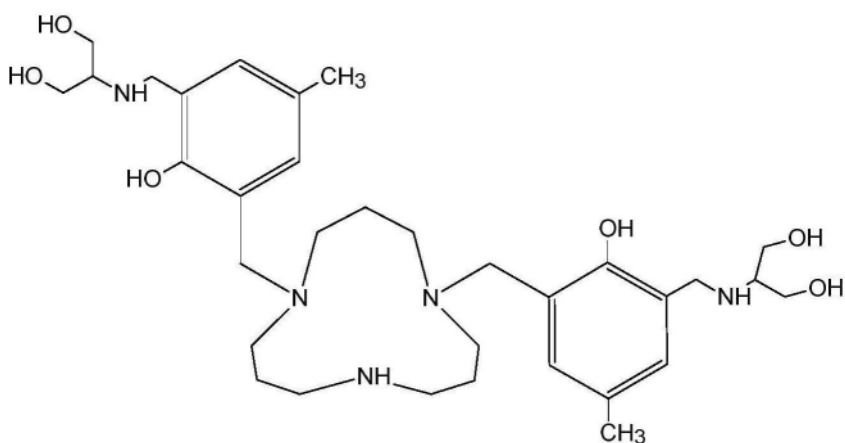
[0242] 化合物90 (2,2',2''-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(丙烷-1,3-二醇)),

[0243]



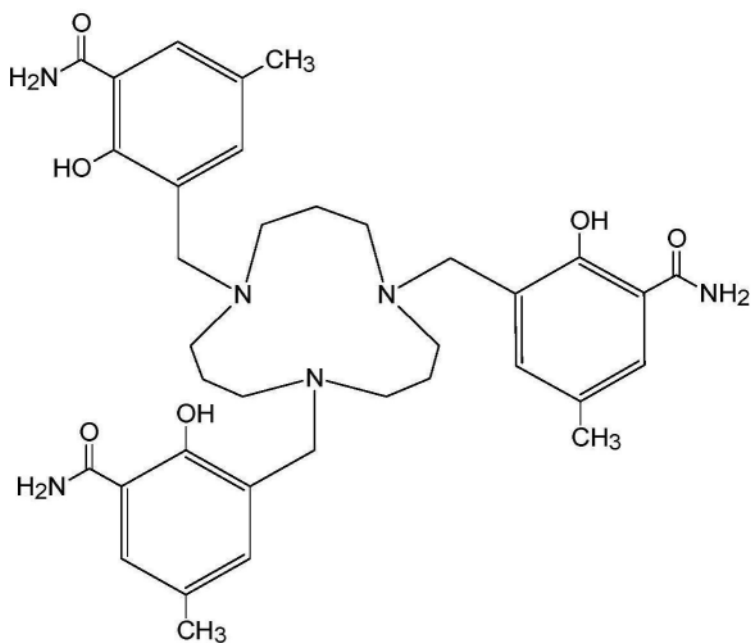
[0244] 化合物91 (3,3'-[1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0245]



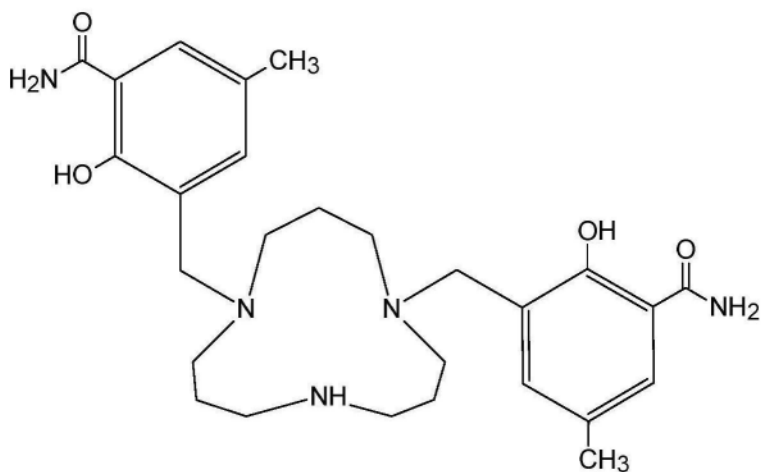
[0246] 化合物92 (2,2'-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0247]



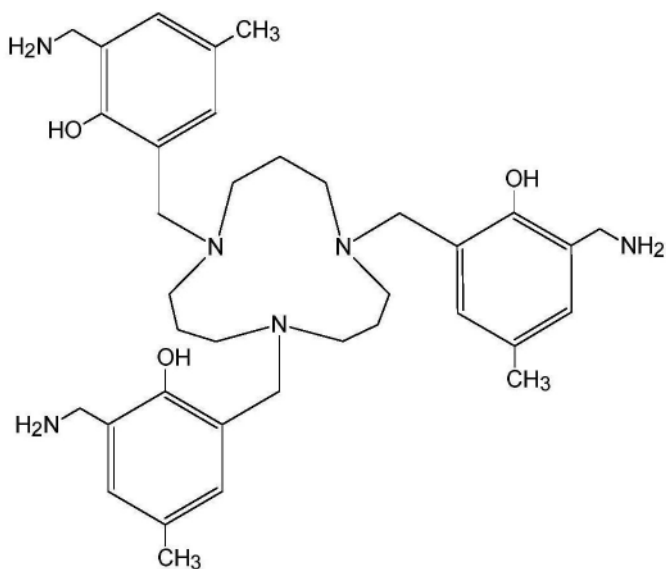
[0248] 化合物93 (3,3',3''-[1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三(亚甲基)]三(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)),

[0249]



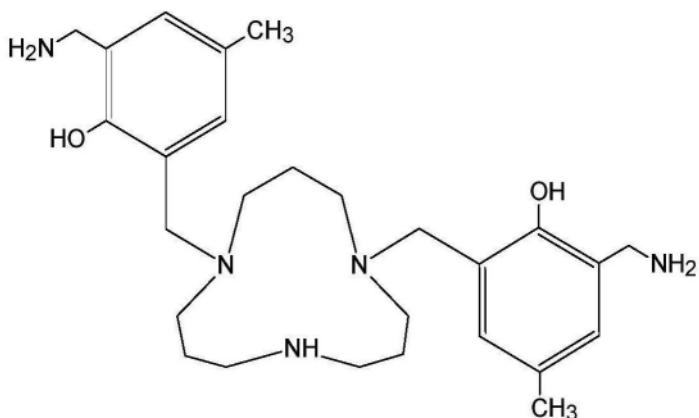
[0250] 化合物94 (3,3'-[1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)),

[0251]



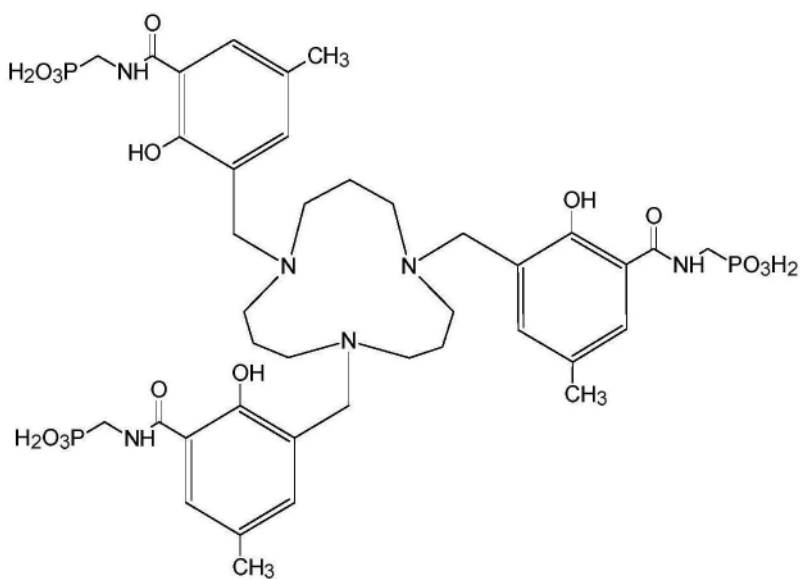
[0252] 化合物95 (2,2',2''-[1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三(亚甲基)]三[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]),

[0253]



[0254] 化合物96 (2,2'-[1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]),

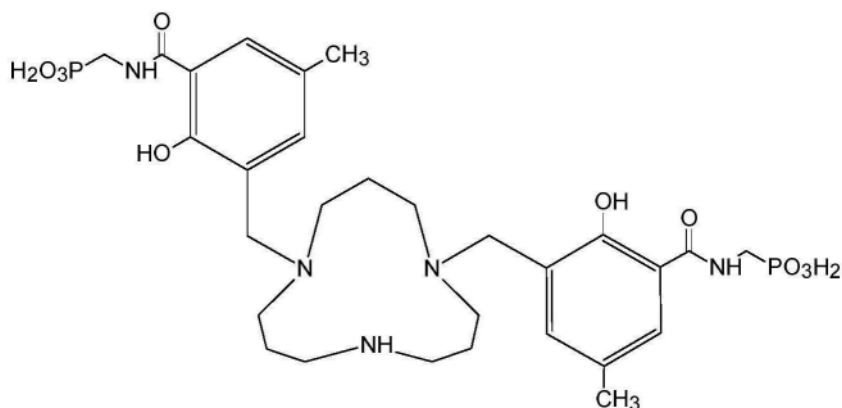
[0255]



[0256] 化合物97 ({1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-

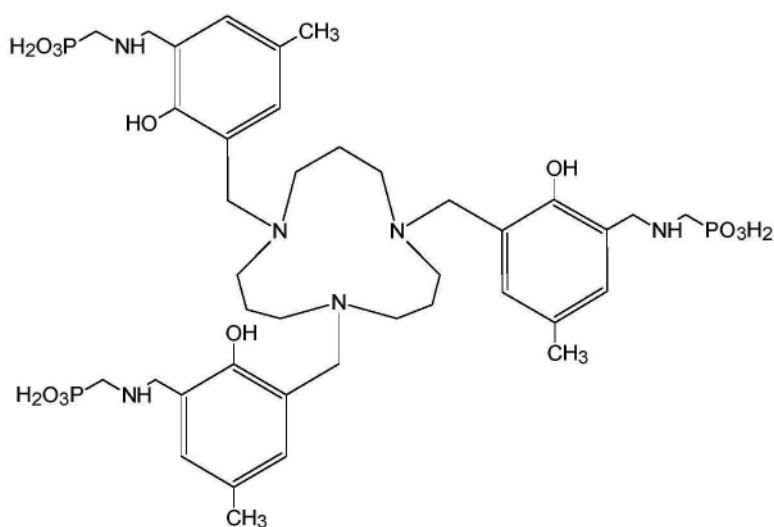
亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基}}三(膦酸)),

[0257]



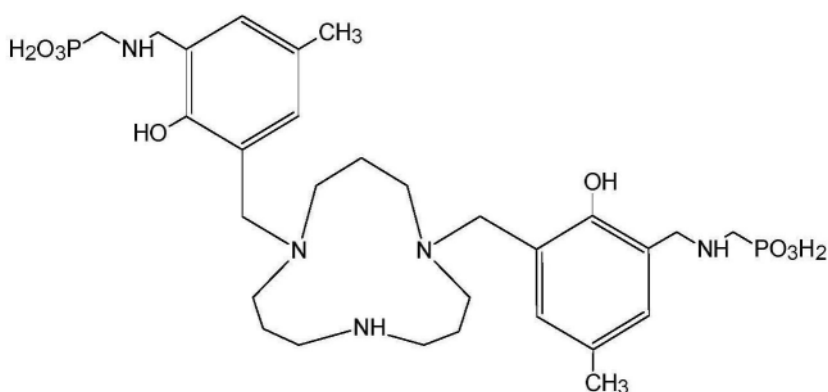
[0258] 化合物98({1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基}}双(膦酸)),

[0259]



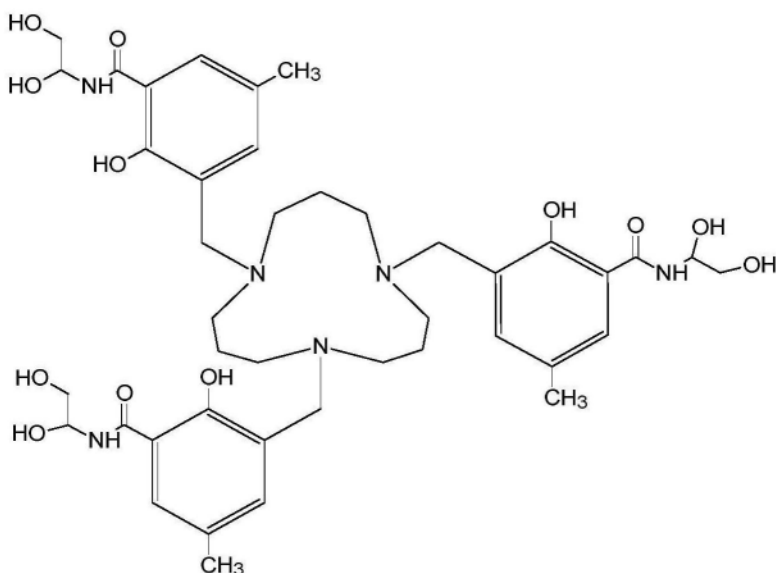
[0260] 化合物99({1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基}}三(膦酸)),

[0261]



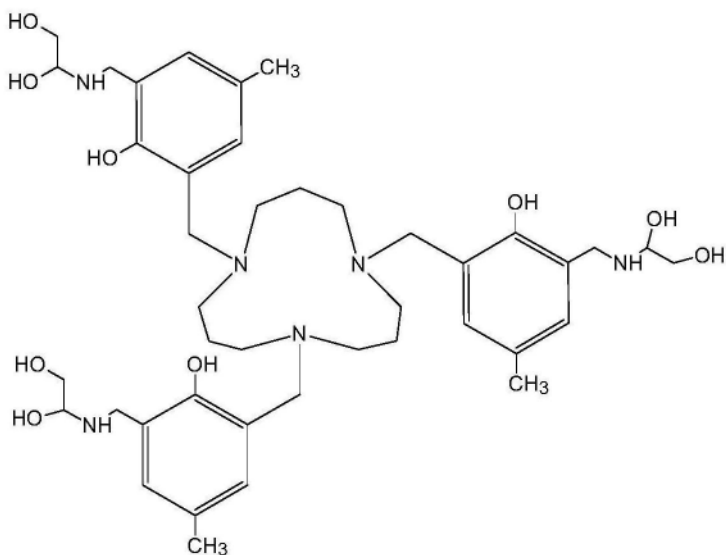
[0262] 化合物100({1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基}}双(膦酸)),

[0263]



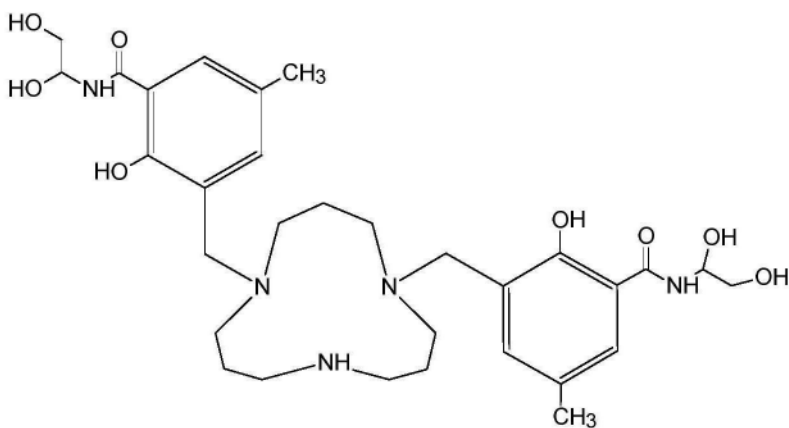
[0264] 化合物101(3,3',3''-[1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三(亚甲基)]三[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0265]



[0266] 化合物102(1,1',1''-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(乙烷-1,2-二醇)),

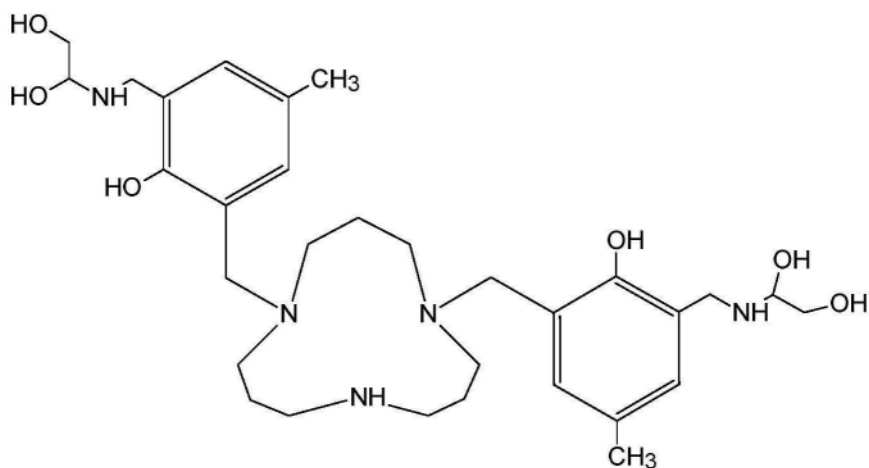
[0267]



[0268] 化合物103(3,3'-[1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基双(亚甲基)]二[N-(1,2-二

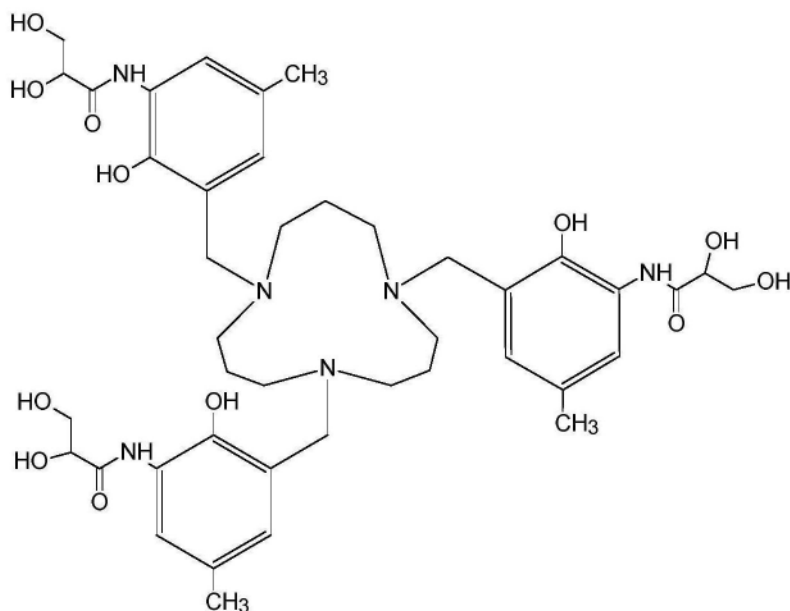
羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)],

[0269]



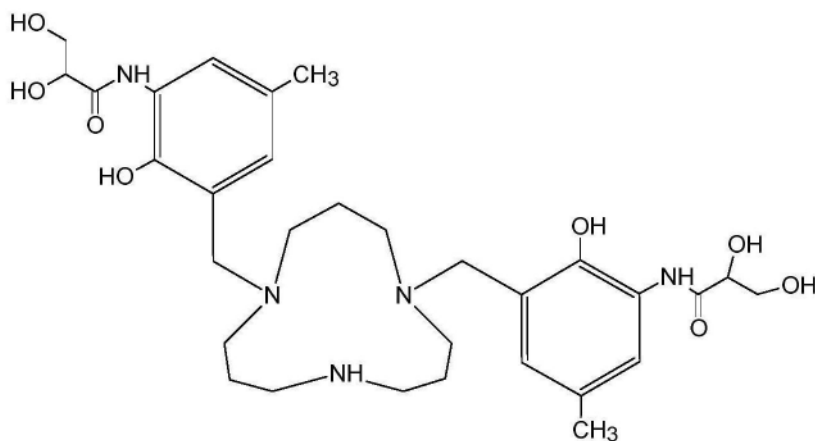
[0270] 化合物104(1,1'-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇)),

[0271]



[0272] 化合物105(N,N',N''-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}三(2,3-二羟基丙酰胺)),

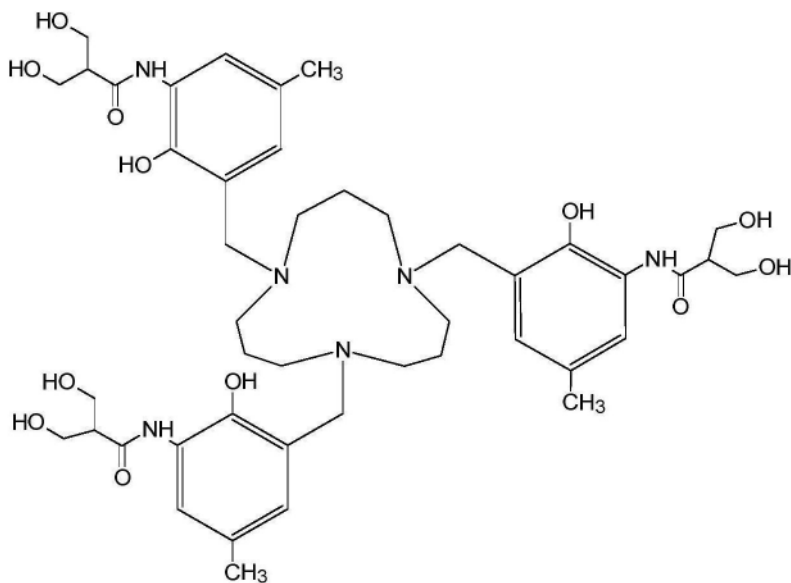
[0273]



[0274] 化合物106(N,N'-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-

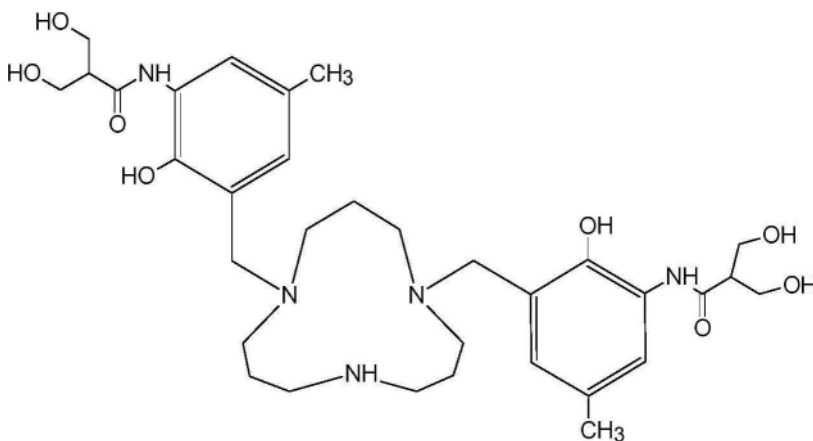
3,1-亚苯基))双(2,3-二羟基丙酰胺)),

[0275]



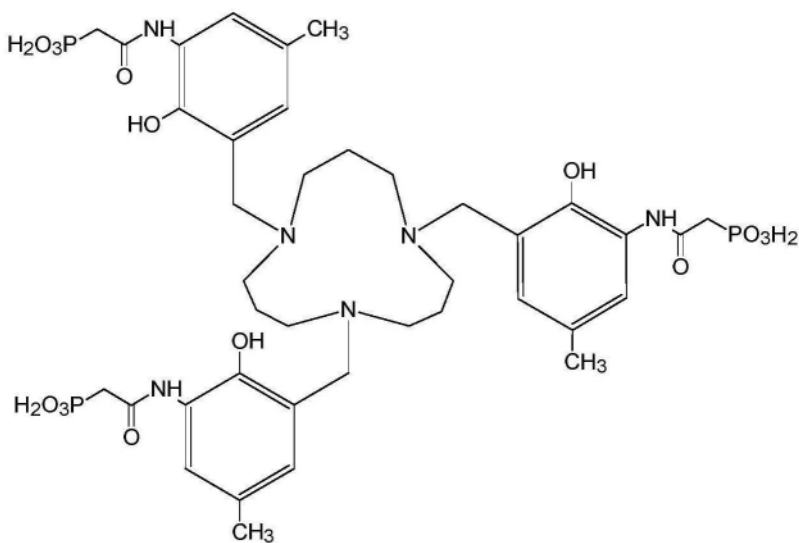
[0276] 化合物107(N,N',N''-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基))三[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]}),

[0277]

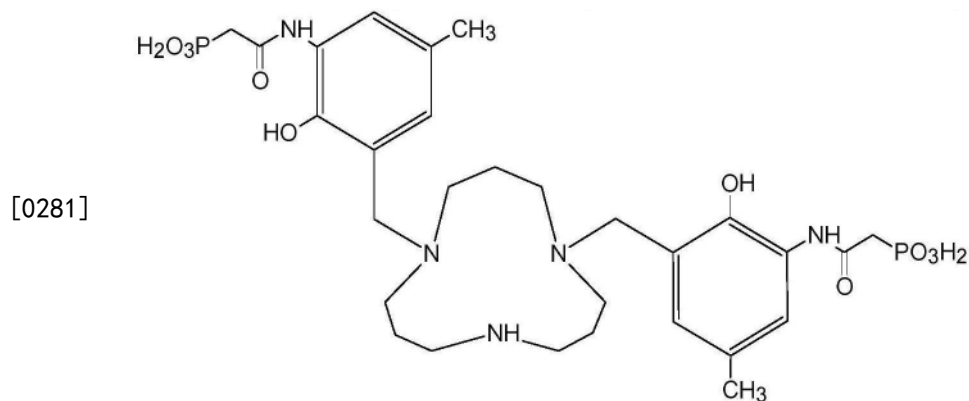


[0278] 化合物108(N,N' - {1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基))二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]}),

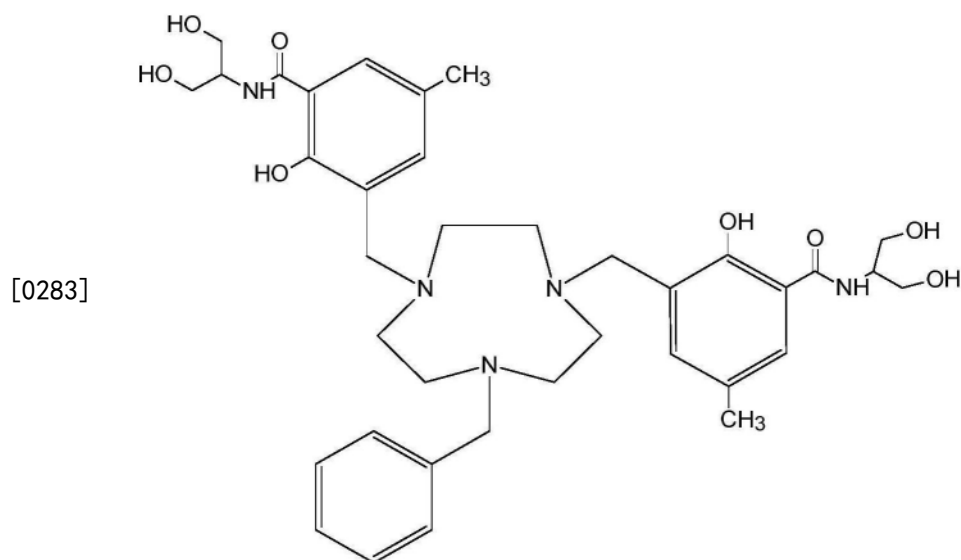
[0279]



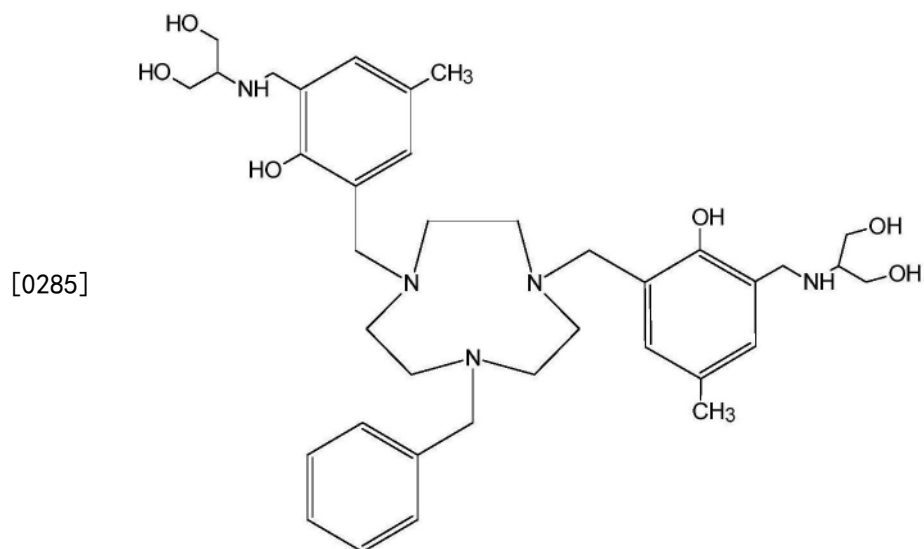
[0280] 化合物109 ({1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}三(膦酸)),



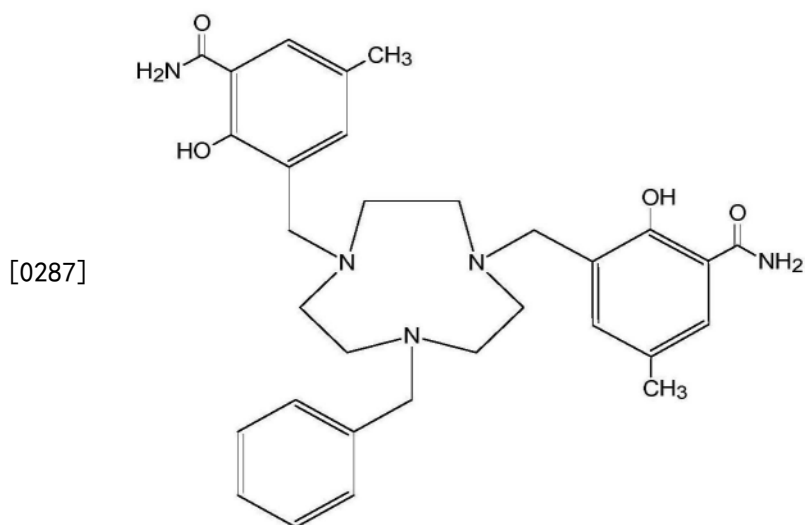
[0282] 化合物110 ({1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(膦酸)),



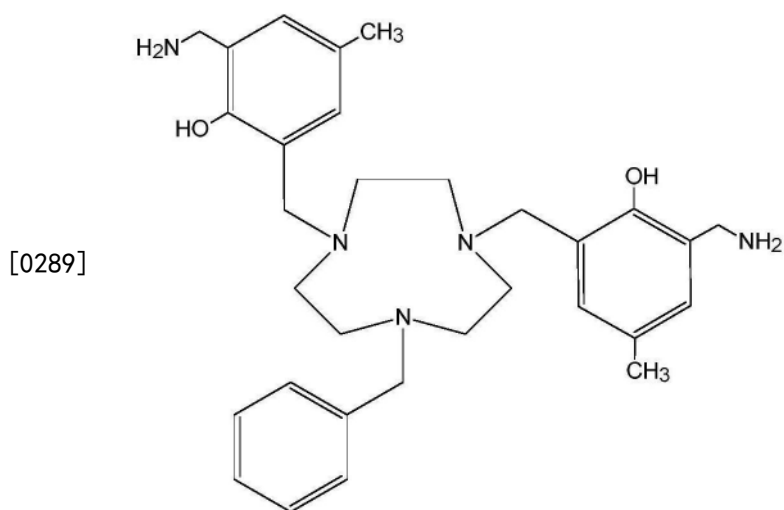
[0284] 化合物111 (3,3'-[(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),



[0286] 化合物112(2,2'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

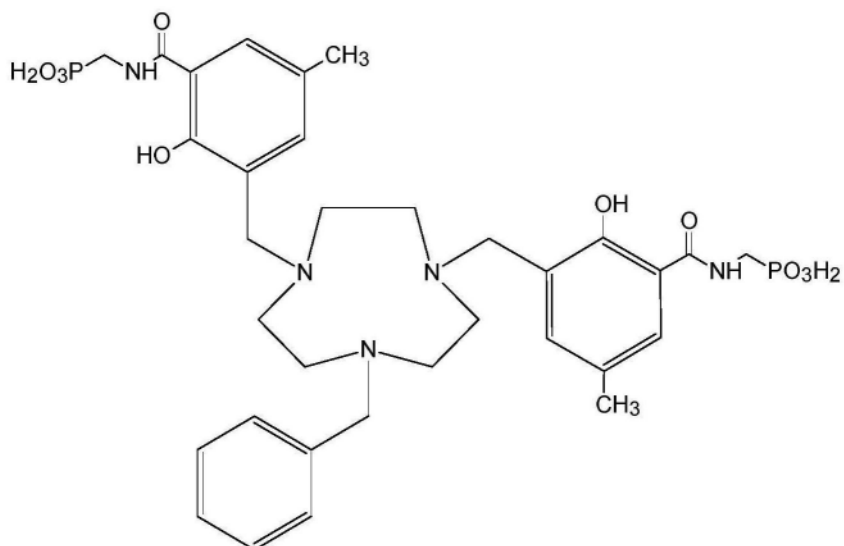


[0288] 化合物113(3,3'-[(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)),



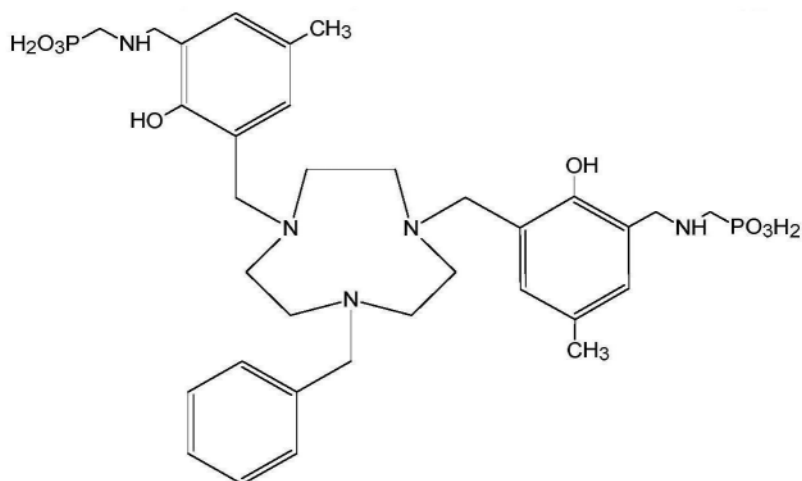
[0290] 化合物114(2,2'-[(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]),

[0291]



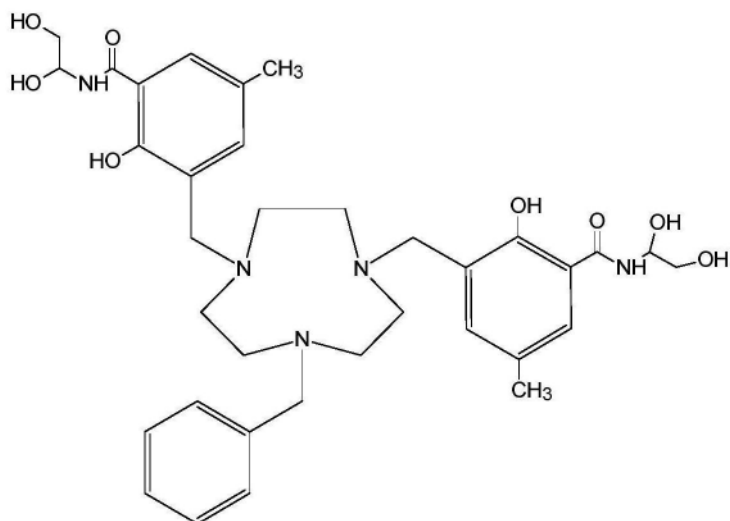
[0292] 化合物115 ({(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(磷酸)),

[0293]



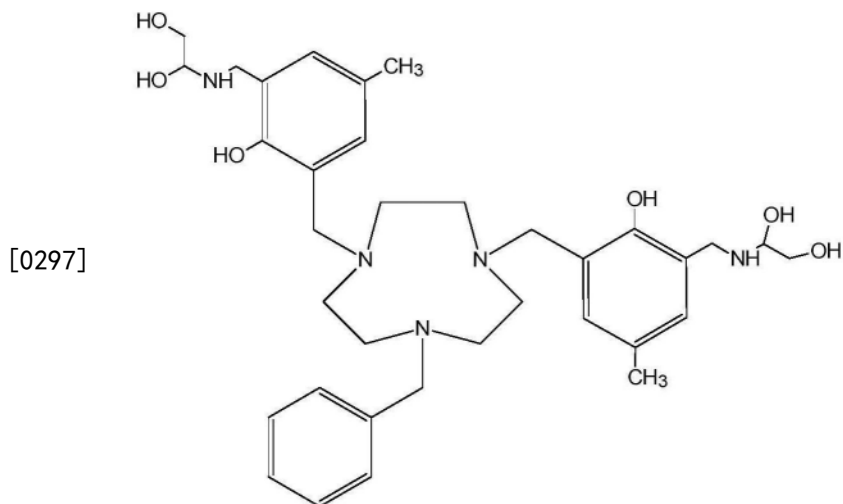
[0294] 化合物116 ({(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(磷酸)),

[0295]

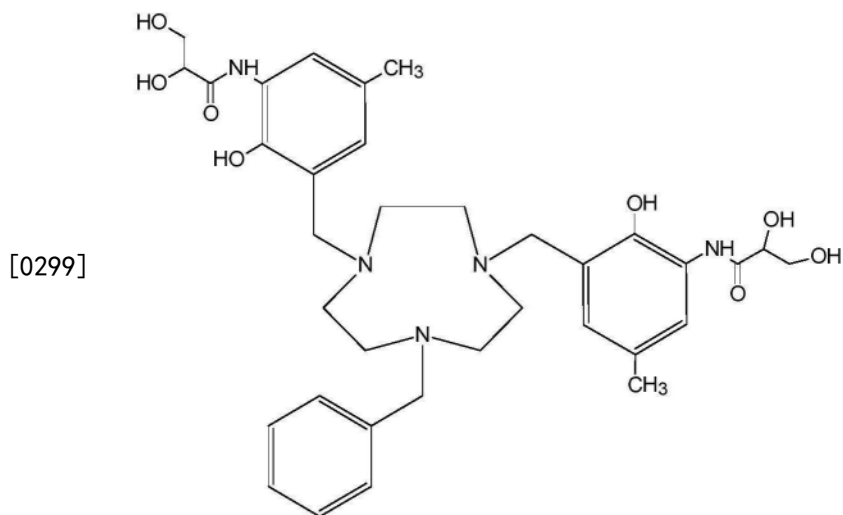


[0296] 化合物117 (3,3'-[(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[N-

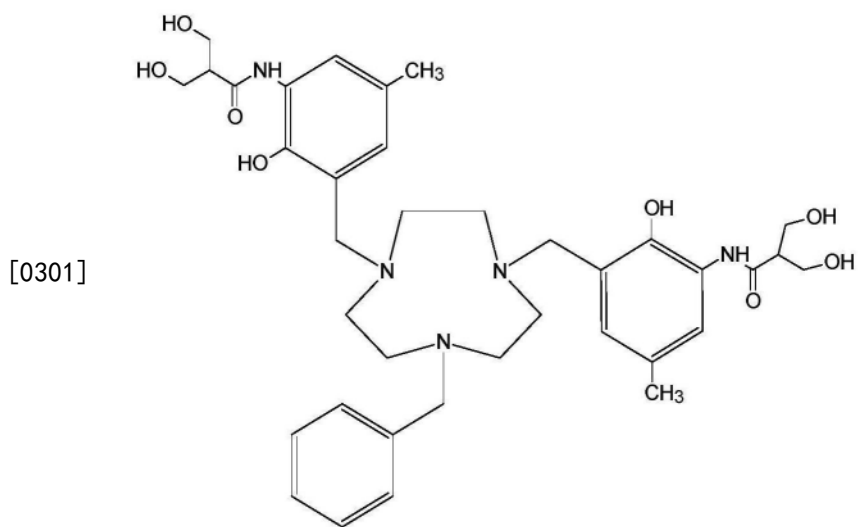
(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)],



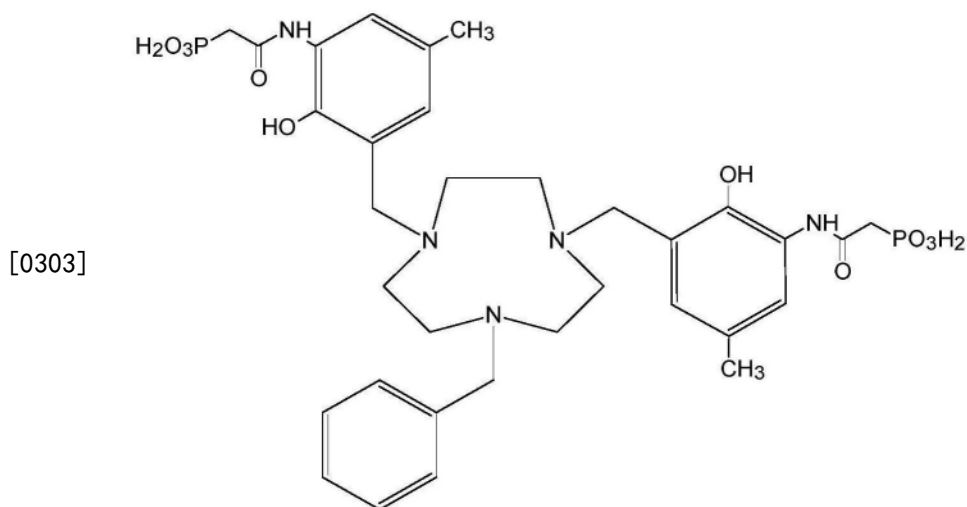
[0298] 化合物118(1,1'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇)),



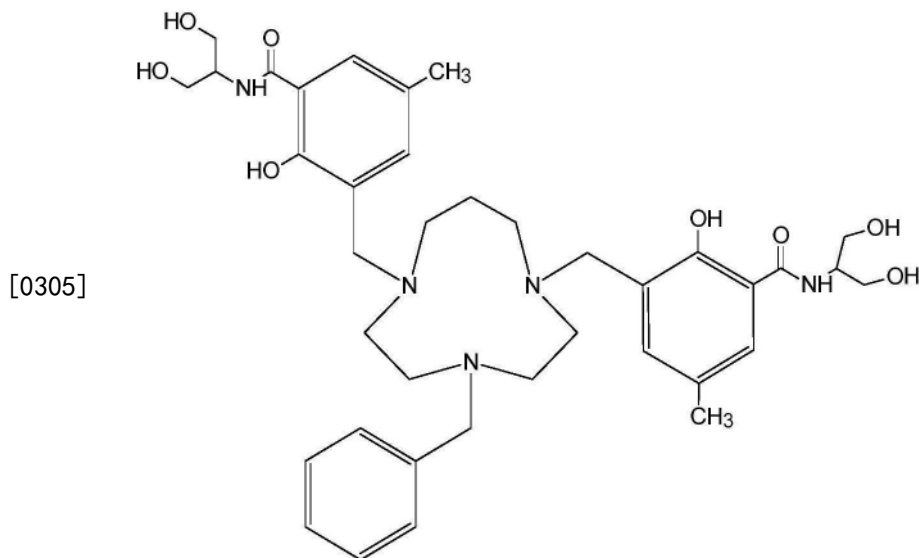
[0300] 化合物119(N,N'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺)),



[0302] 化合物120(N,N'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]),

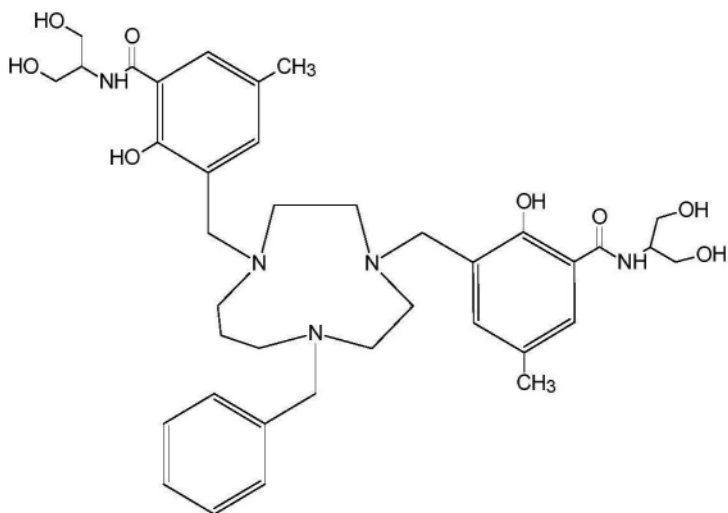


[0304] 化合物121(({(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(膦酸)),



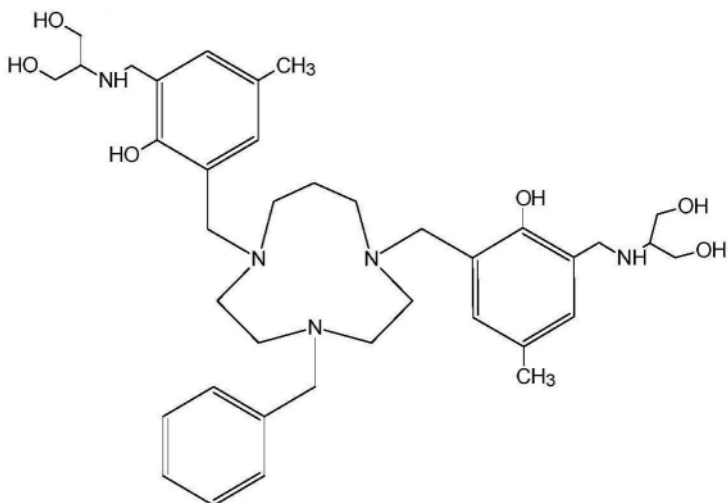
[0306] 化合物122(3,3'-[(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0307]



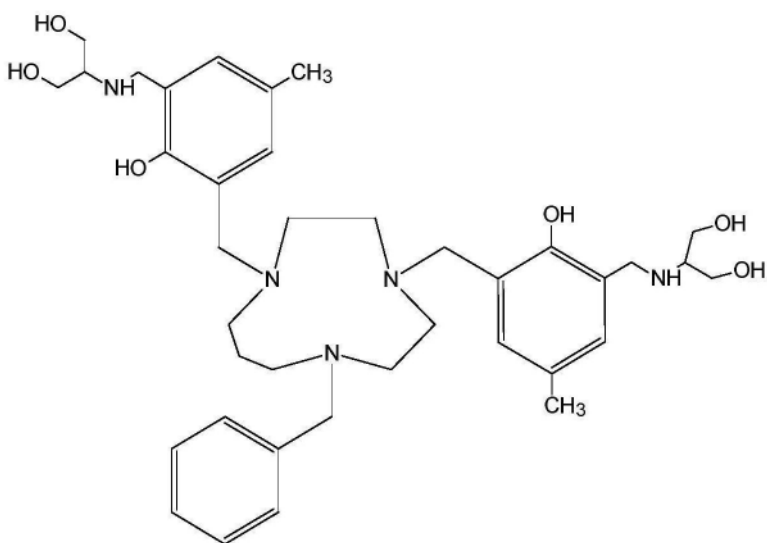
[0308] 化合物123 (3,3'-[(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0309]



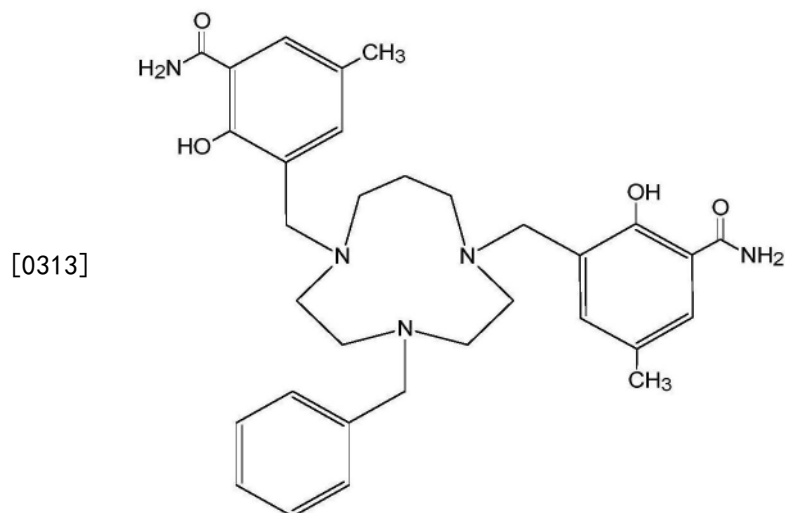
[0310] 化合物124 (2,2'-{(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0311]

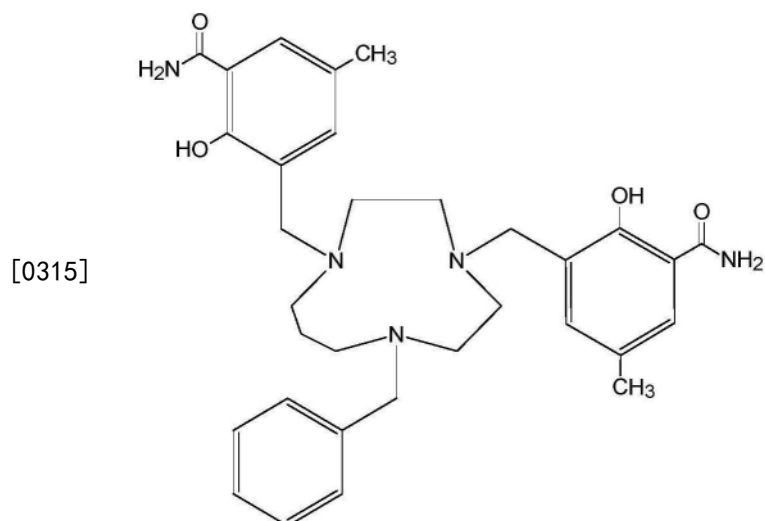


[0312] 化合物125 (2,2'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-

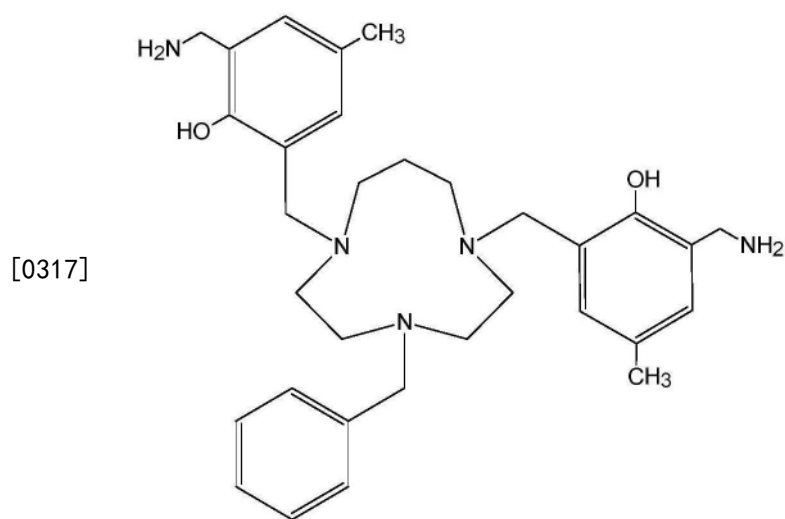
5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基}}二(丙烷-1,3-二醇)),



[0314] 化合物126 (3,3'-[(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)),

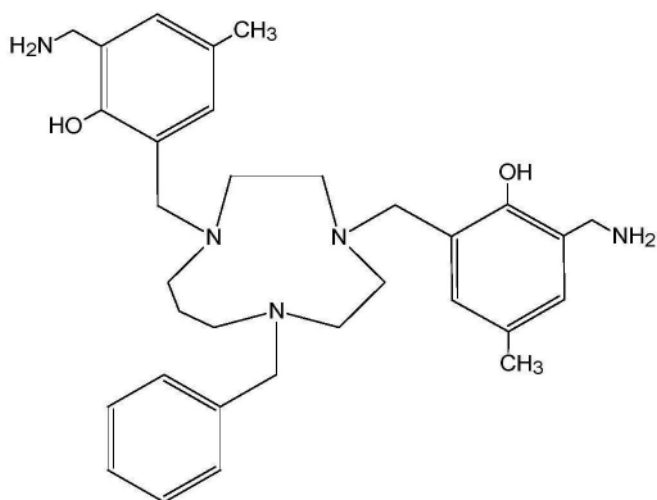


[0316] 化合物127 (3,3'-[(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)),



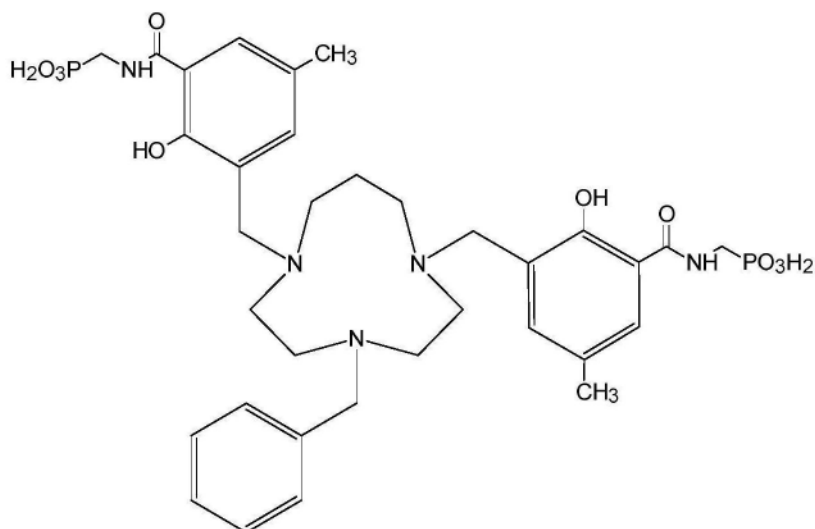
[0318] 化合物128(2,2'-[(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]),

[0319]



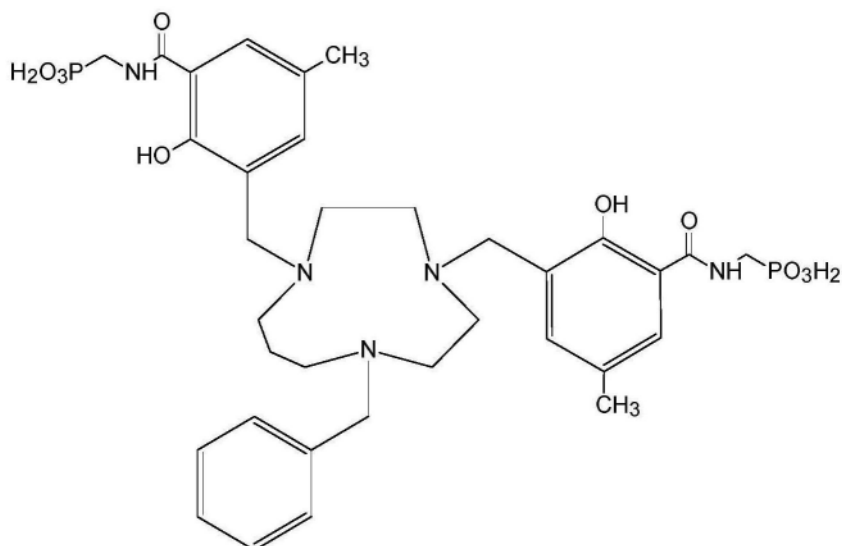
[0320] 化合物129(2,2'-[(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]),

[0321]



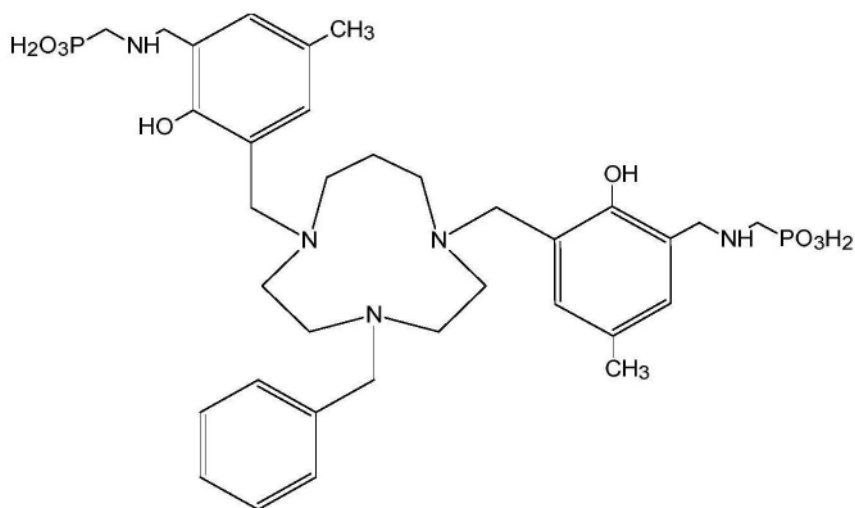
[0322] 化合物130({(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸)),

[0323]



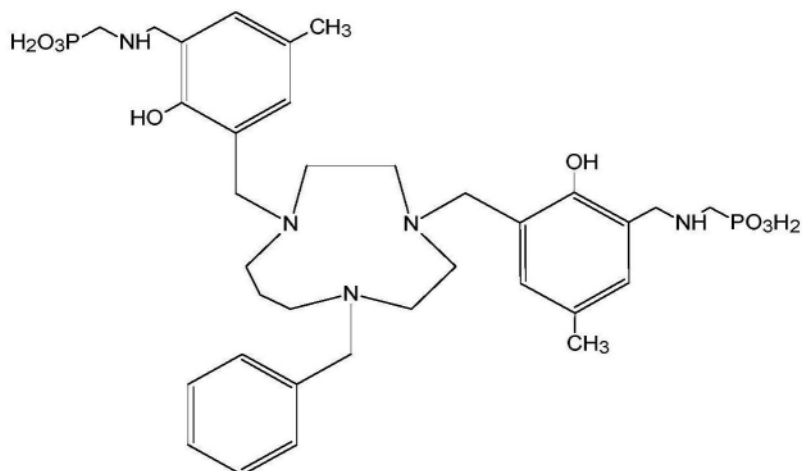
[0324] 化合物131 ({(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(磷酸)),

[0325]



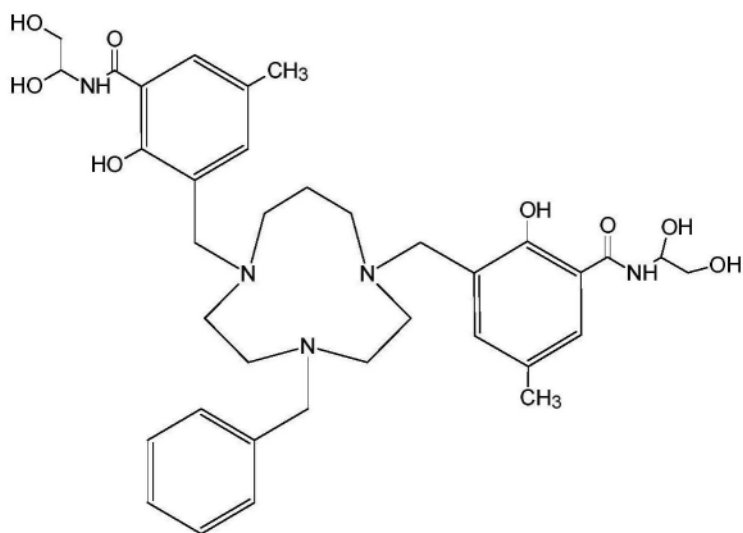
[0326] 化合物132 ({(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(磷酸)),

[0327]



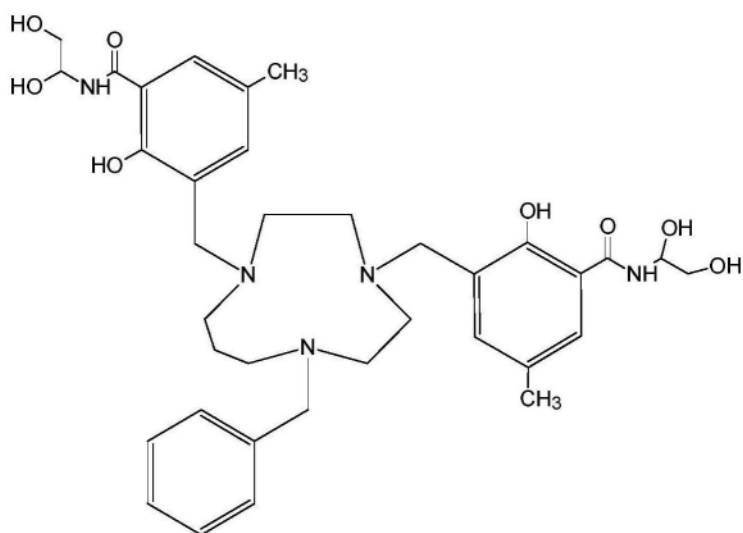
[0328] 化合物133 ({(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(磷酸)),

[0329]



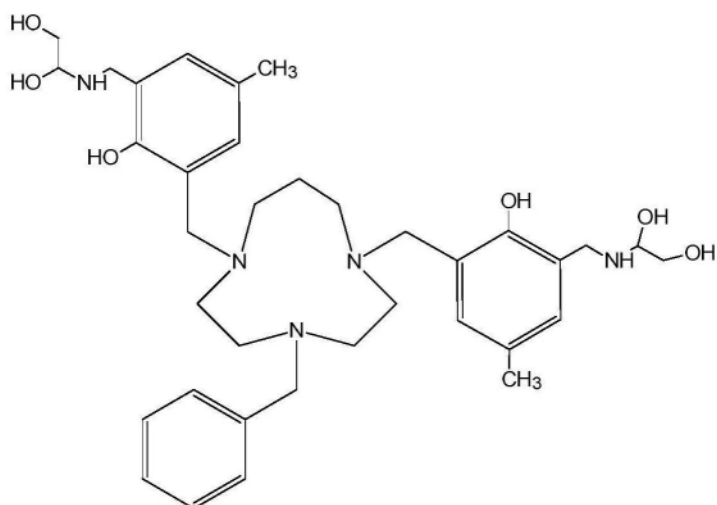
[0330] 化合物134 (3,3'-[(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0331]



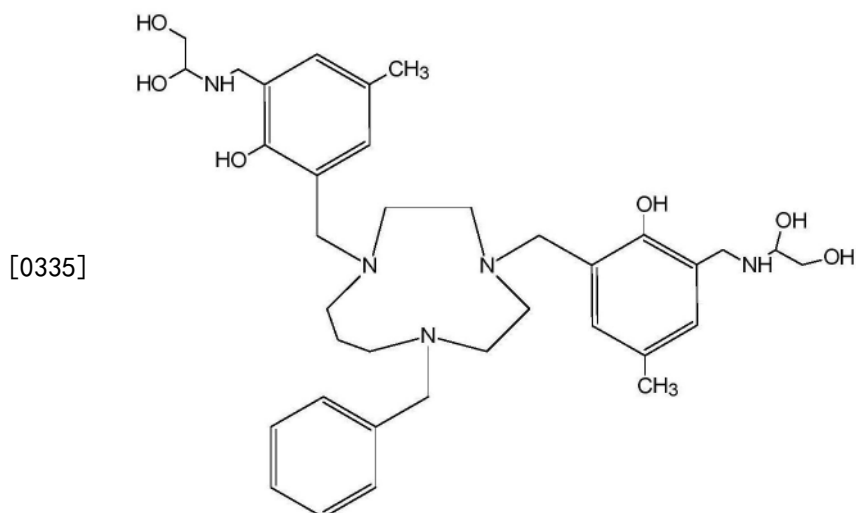
[0332] 化合物135 (3,3'-[(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0333]

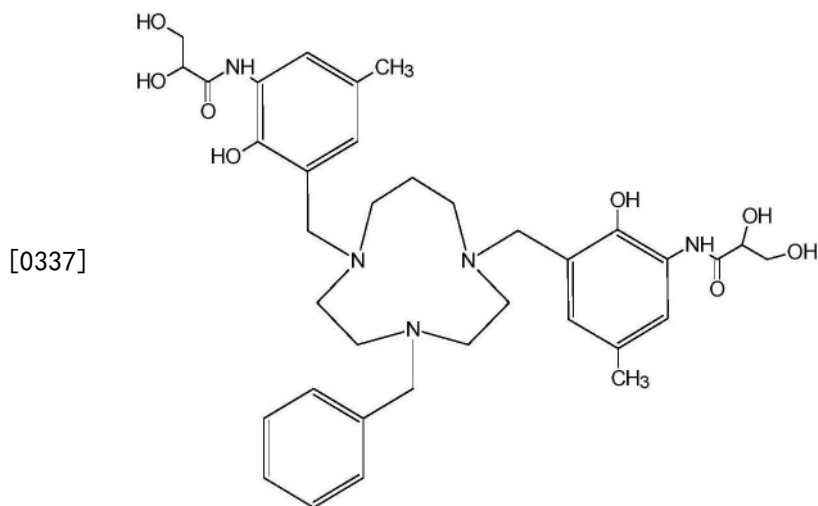


[0334] 化合物136 (1,1'-{(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-

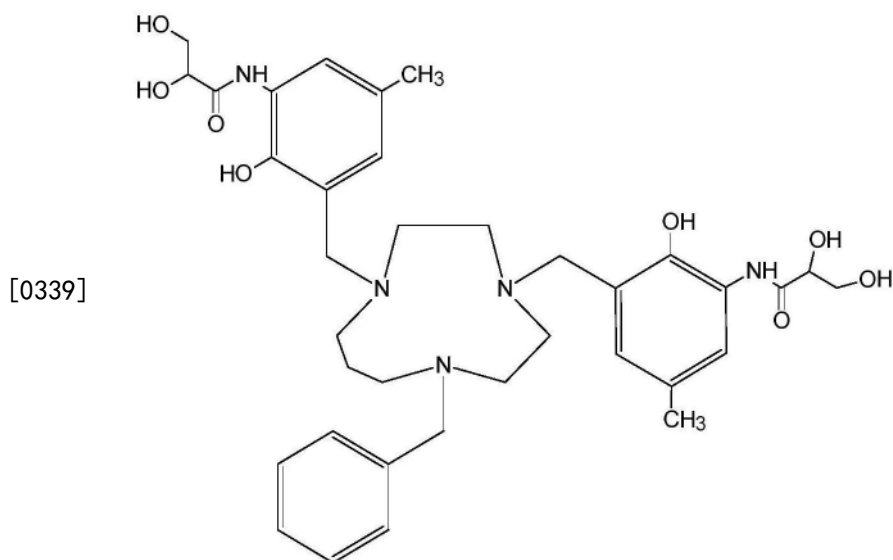
5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基}}二(乙烷-1,2-二醇)),



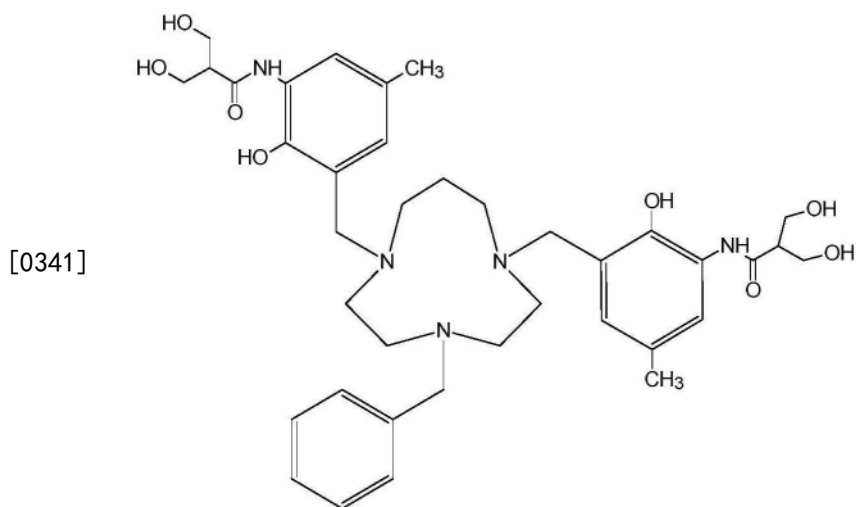
[0336] 化合物137(1,1'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基}}二(乙烷-1,2-二醇)),



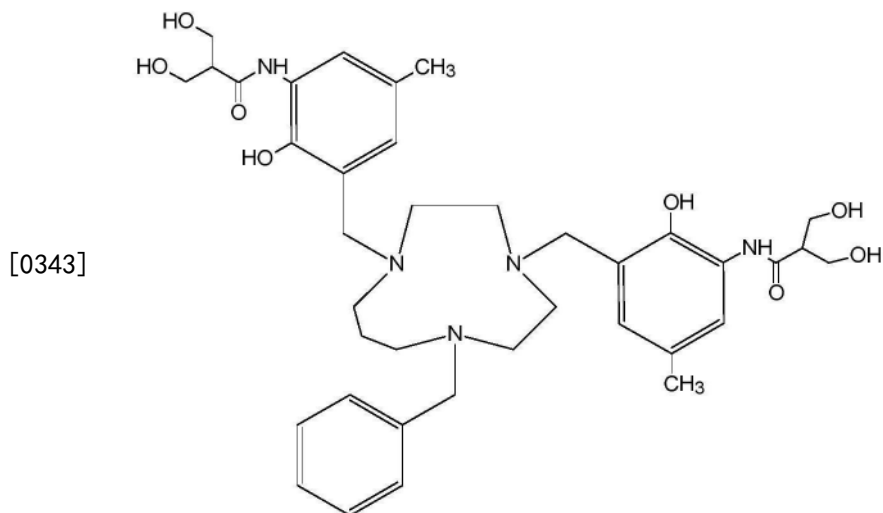
[0338] 化合物138(N,N'-{(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺)),



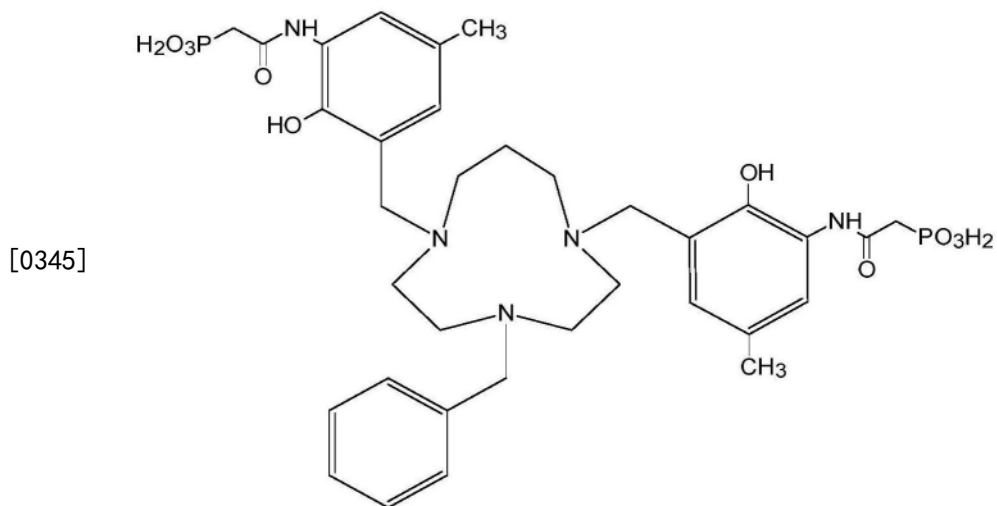
[0340] 化合物139(N,N'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺)),



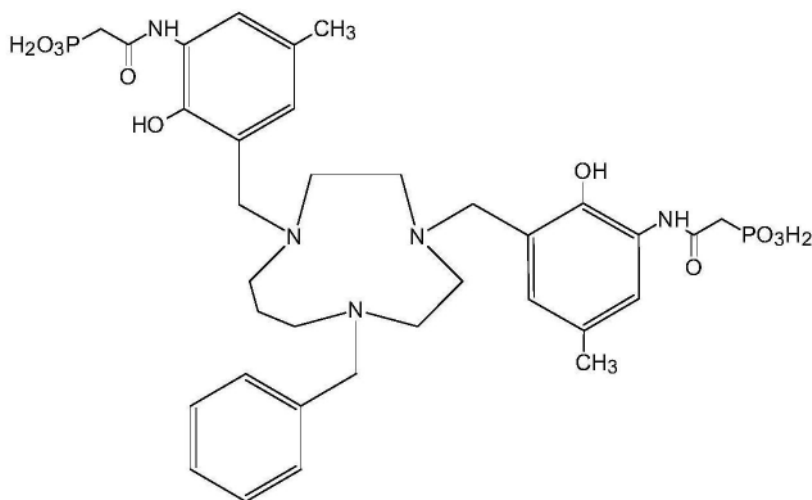
[0342] 化合物140(N,N'-{(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]),



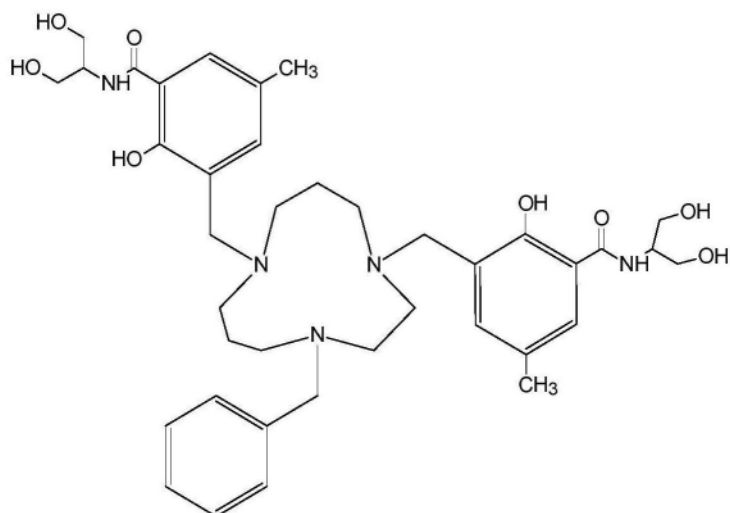
[0344] 化合物141(N,N'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]),



[0346] 化合物142 ({(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(磷酸)),



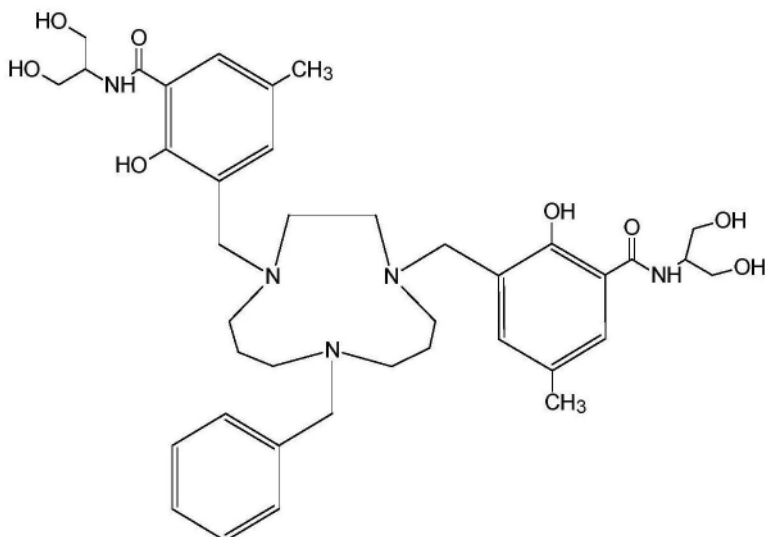
[0347] 化合物143 ({(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(磷酸)),



[0348]

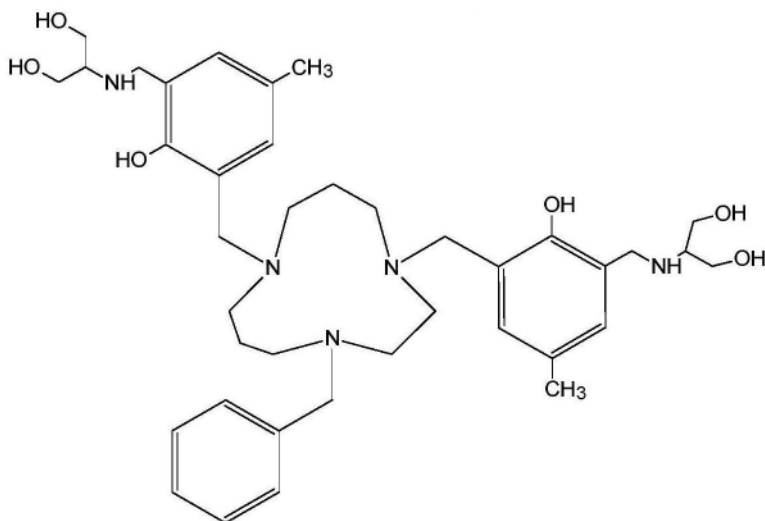
[0349] 化合物144 (3,3'-[(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0350]



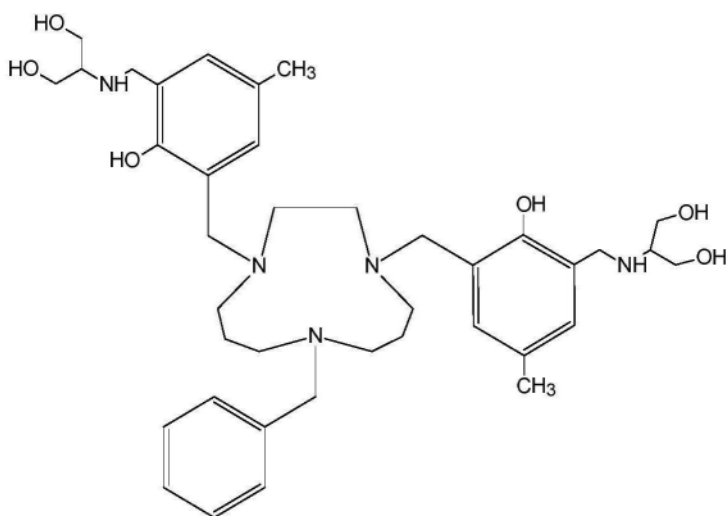
[0351] 化合物145 (3,3'-[(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0352]



[0353] 化合物146 (2,2'-{(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

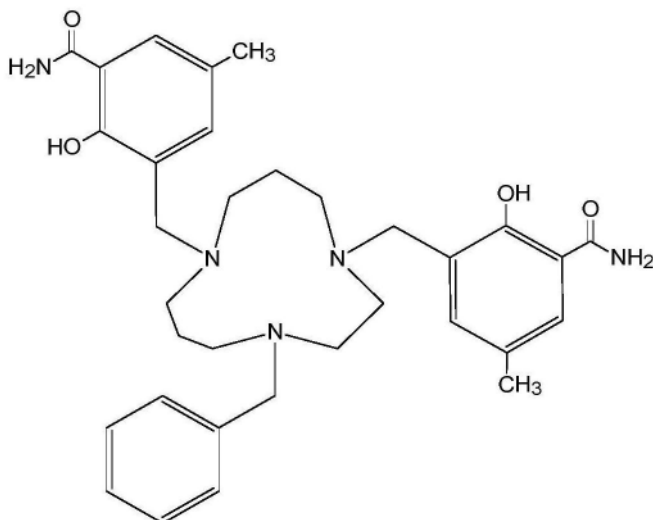
[0354]



[0355] 化合物147 (2,2'-{(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟

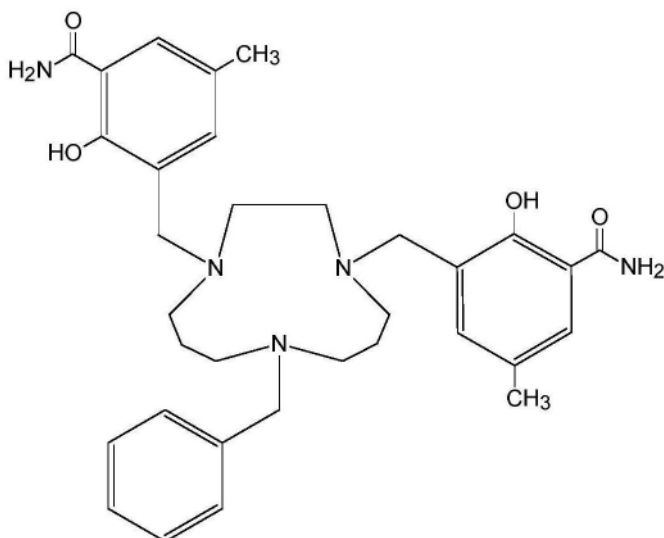
基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基}}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0356]



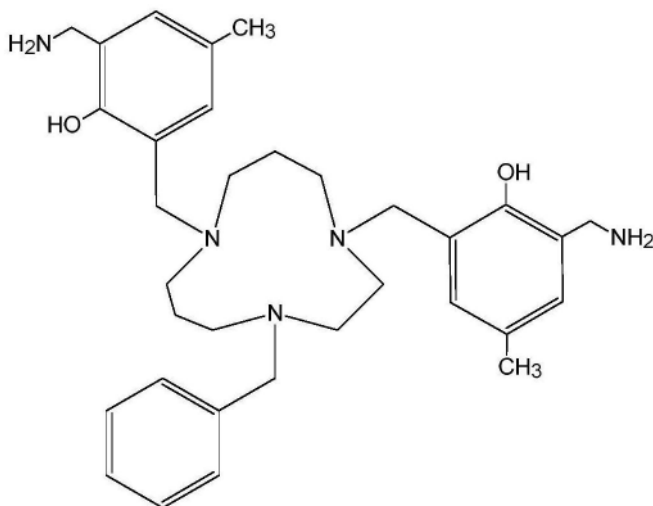
[0357] 化合物148 (3,3'-[(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)),

[0358]

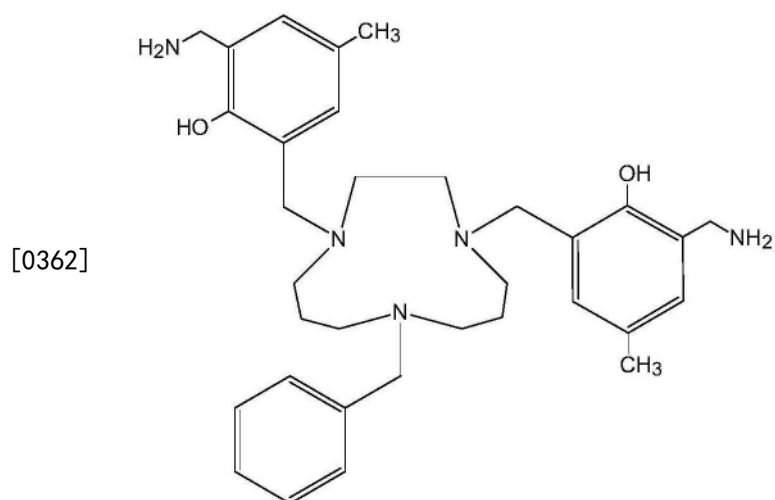


[0359] 化合物149 (3,3'-[(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)),

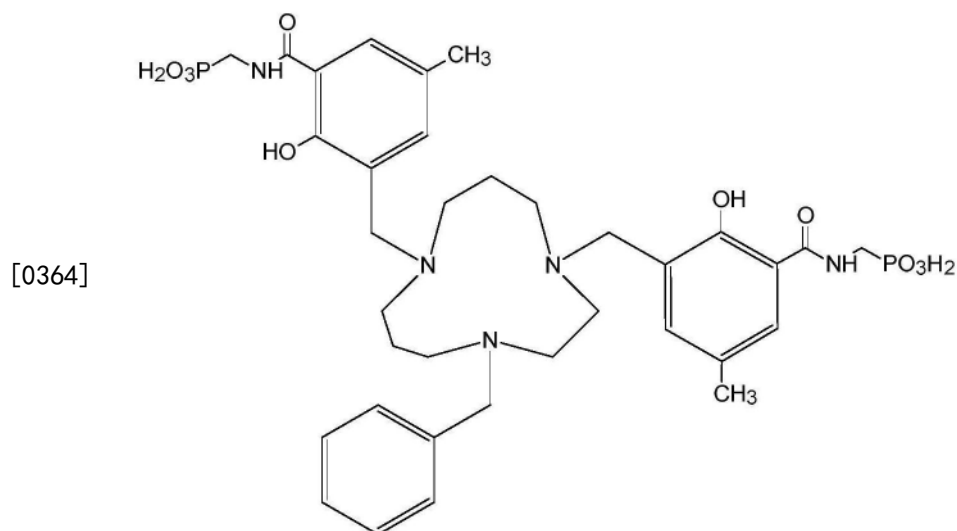
[0360]



[0361] 化合物150 (2,2'-[(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]),

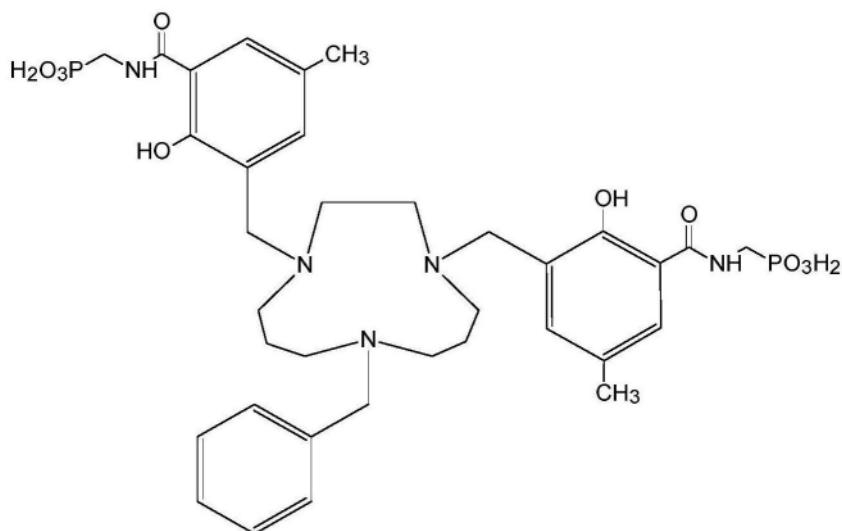


[0363] 化合物151 (2,2'-[(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]),



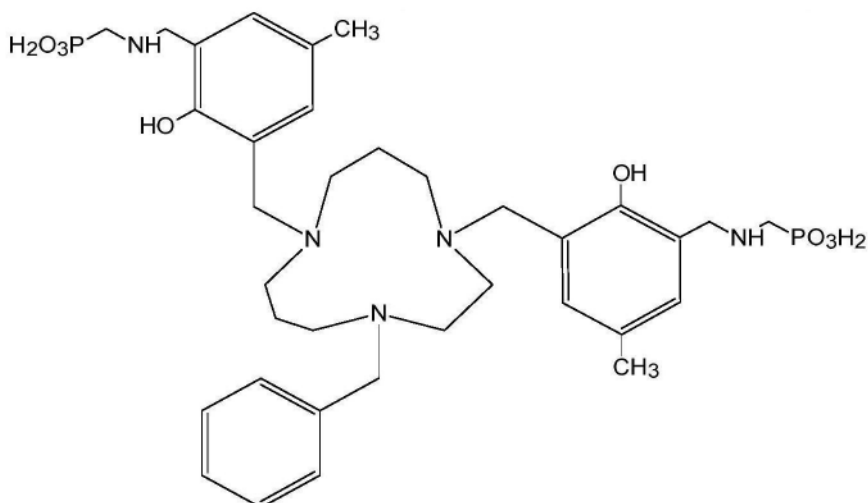
[0365] 化合物152 ({(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸)),

[0366]



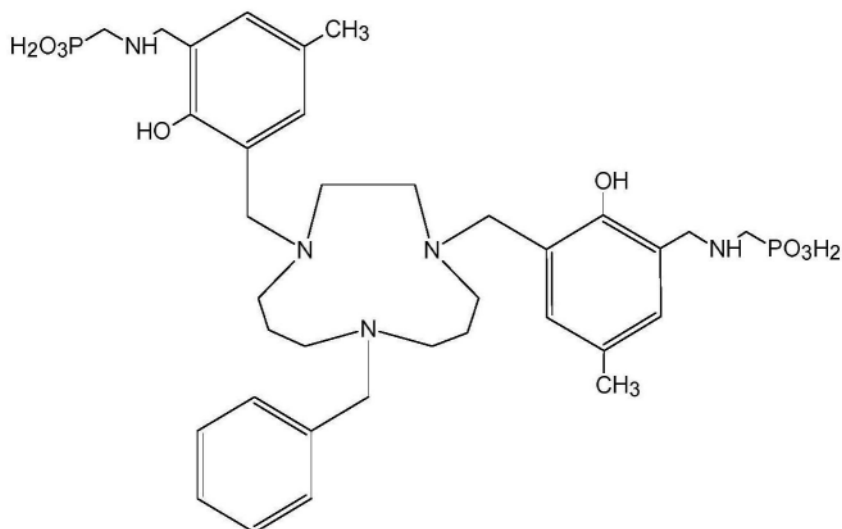
[0367] 化合物153 ({(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸)),

[0368]



[0369] 化合物154 ({(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基]}双(膦酸)),

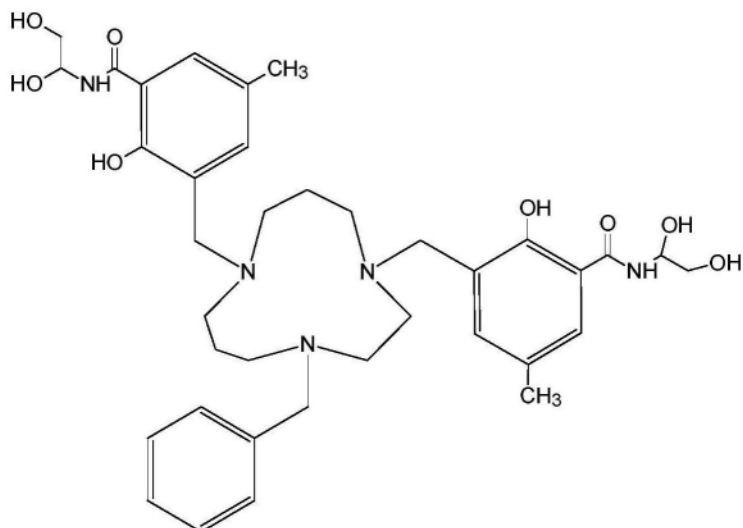
[0370]



[0371] 化合物155 ({(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-

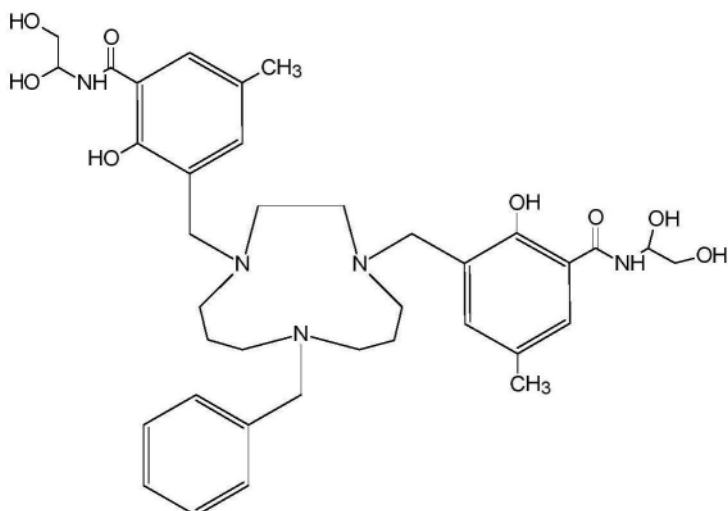
甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基}}双(膦酸)),

[0372]



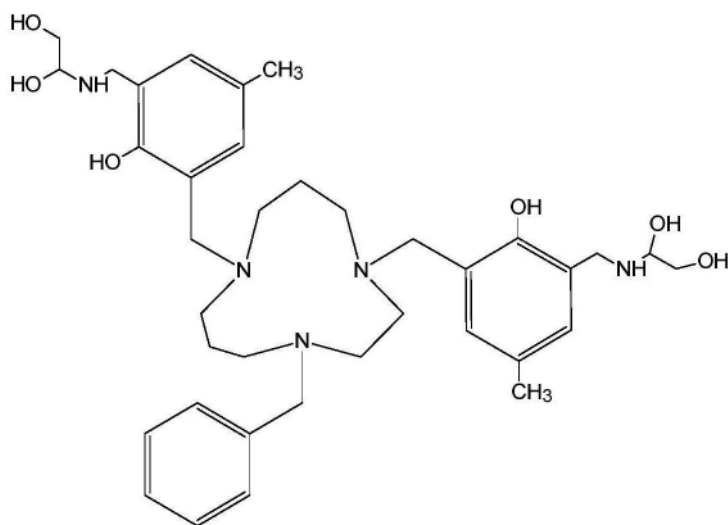
[0373] 化合物156 (3,3'-[(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

[0374]

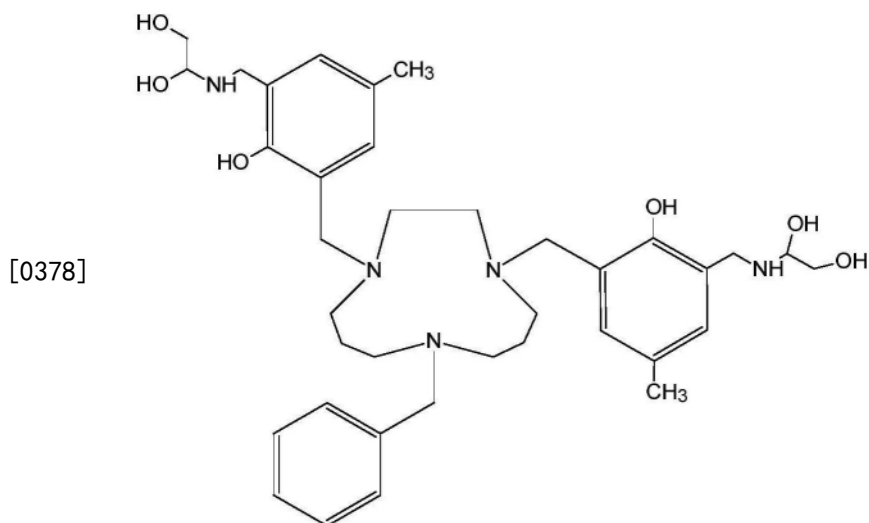


[0375] 化合物157 (3,3'-[(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

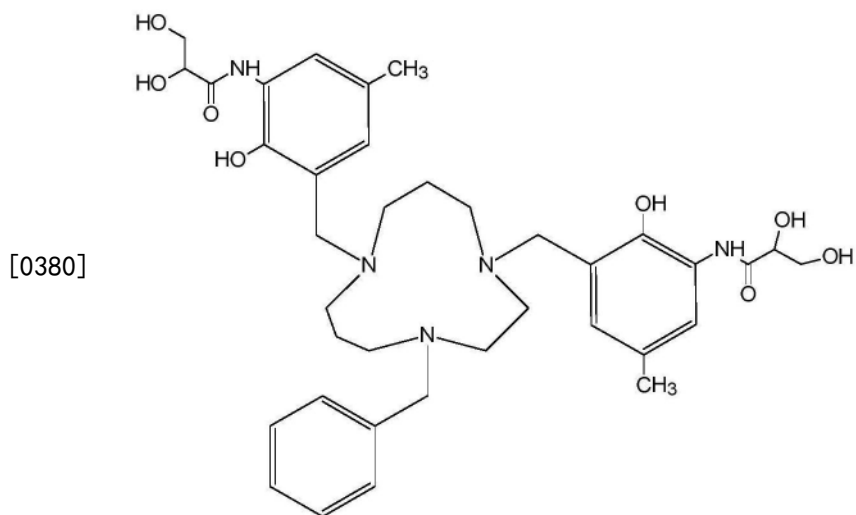
[0376]



[0377] 化合物158(1,1'-{(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇)),

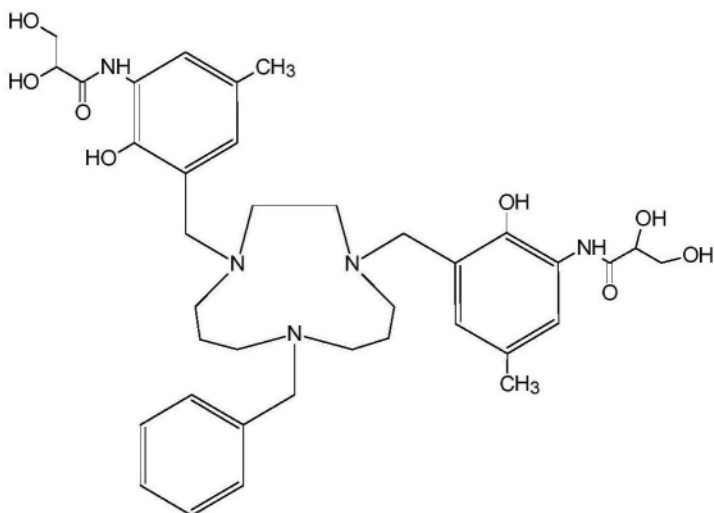


[0379] 化合物159(1,1'-{(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇)),



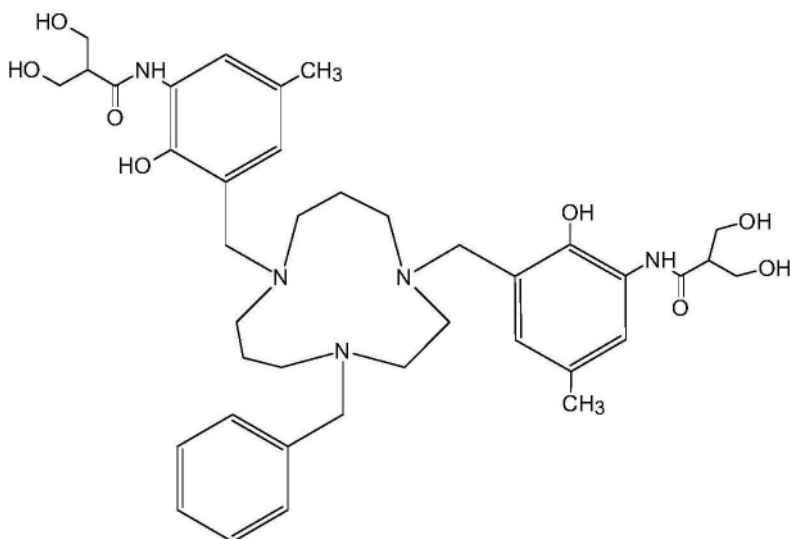
[0381] 化合物160(N,N'-{(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺)),

[0382]



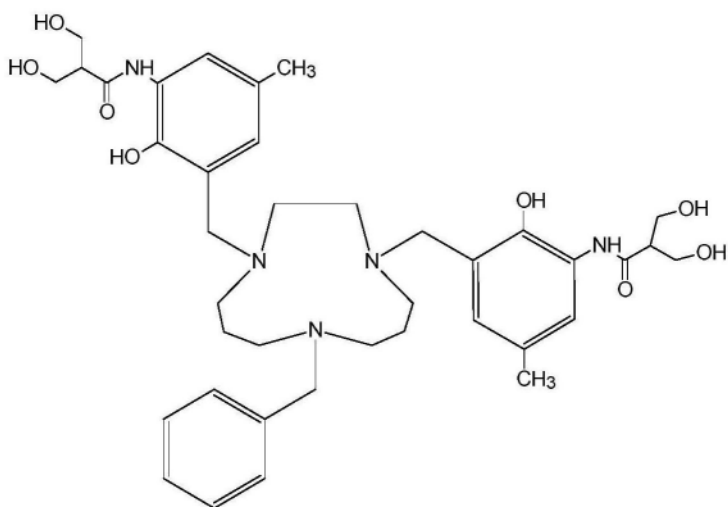
[0383] 化合物161 (N,N'-{(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺)),

[0384]



[0385] 化合物162 (N,N'-{(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]),

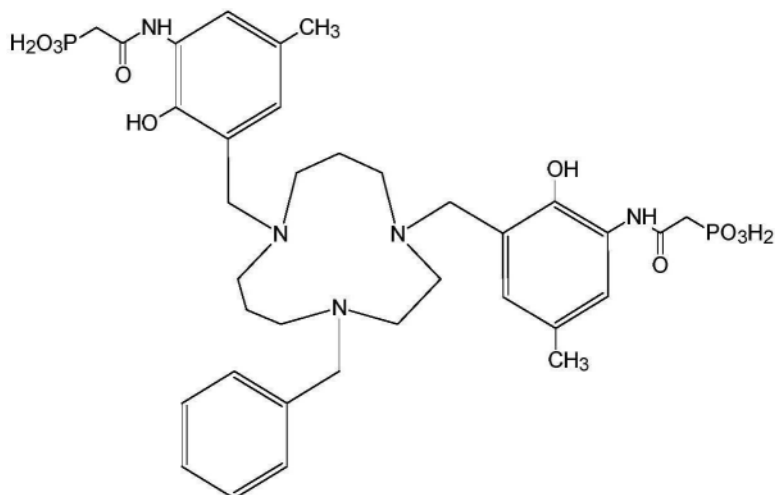
[0386]



[0387] 化合物163 (N,N'-{(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺)),

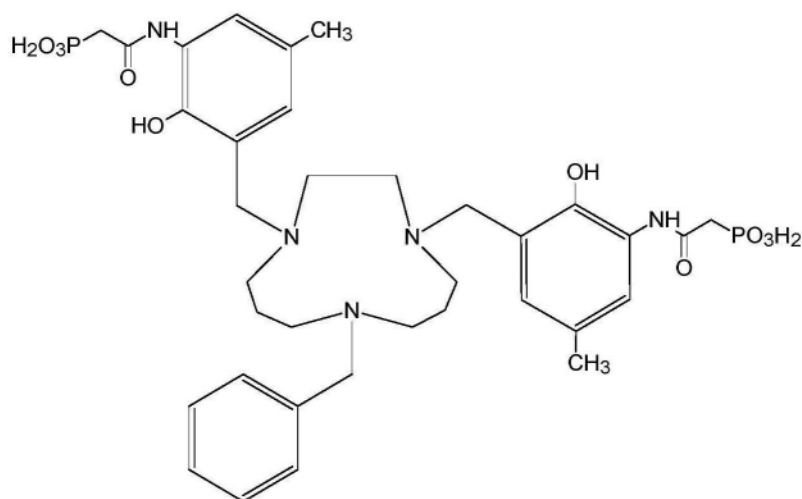
基-5-甲基-3,1-亚苯基]]二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]),

[0388]



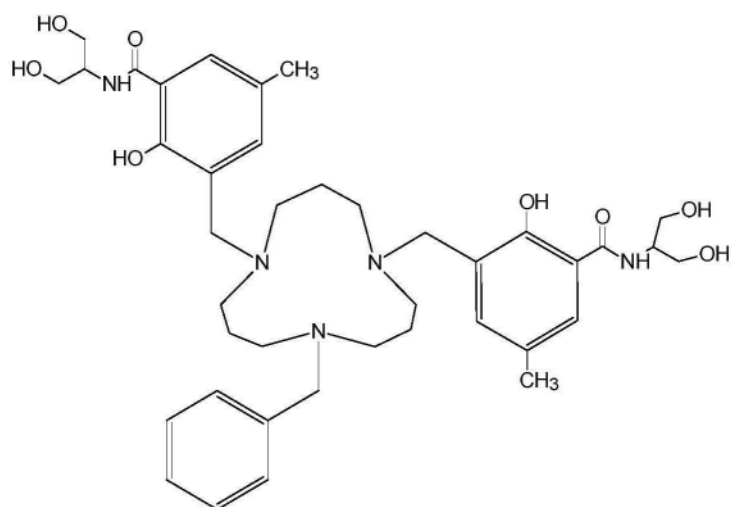
[0389] 化合物164(({4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基}二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)])双(磷酸)),

[0390]



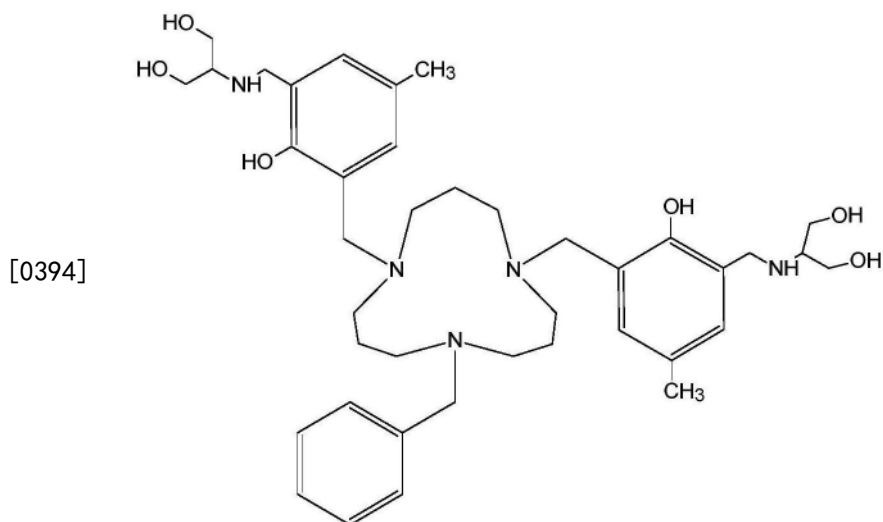
[0391] 化合物165(({8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基}二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)])双(磷酸)),

[0392]

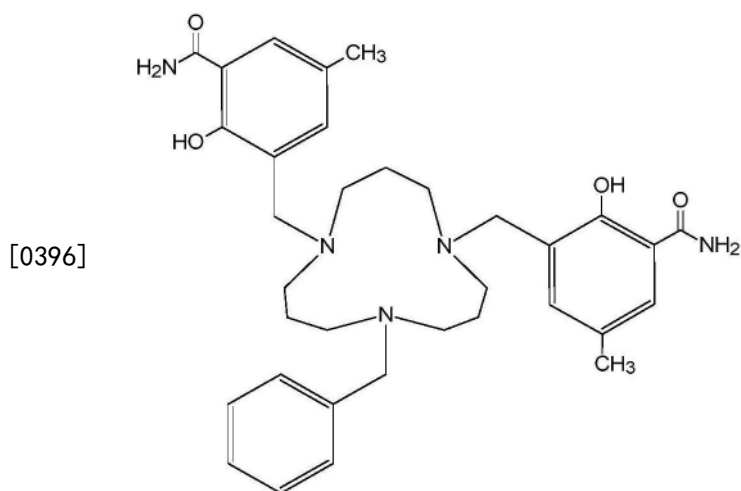


[0393] 化合物166(3,3'-[(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)双(亚甲基)]二

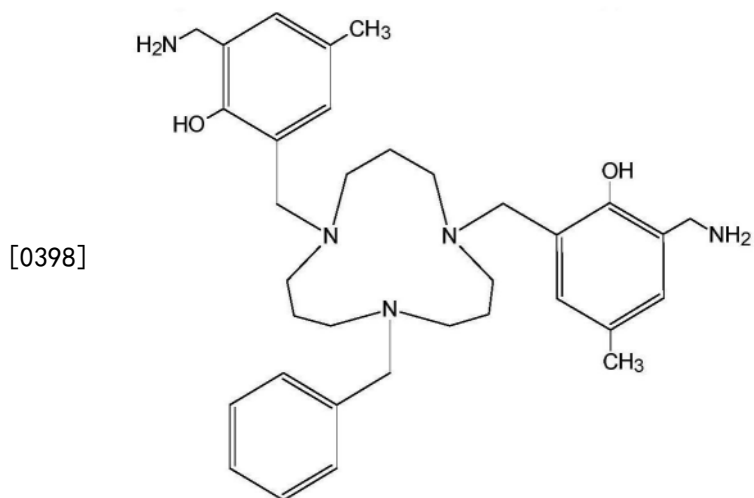
[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)],



[0395] 化合物167 (2,2'-{(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇)),



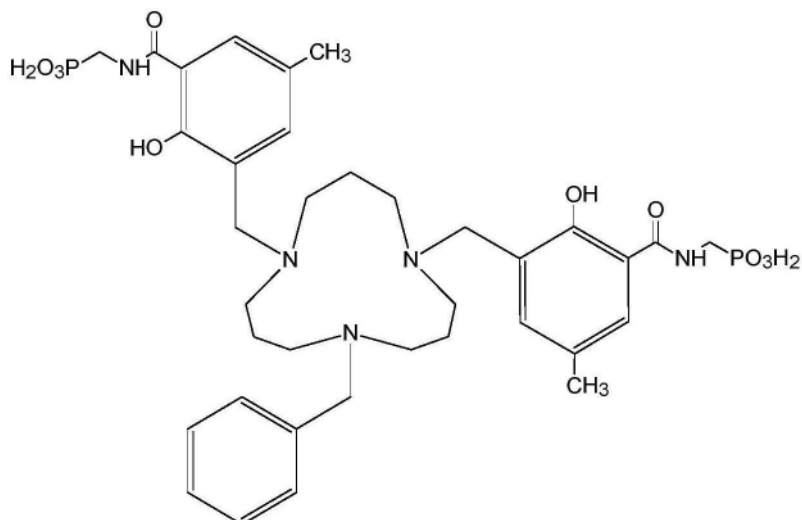
[0397] 化合物168 (3,3'-[(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)双(亚甲基)]双(2-羟基-5-甲基苯甲酰胺)),



[0399] 化合物169 (2,2'-[(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)双(亚甲基)]二

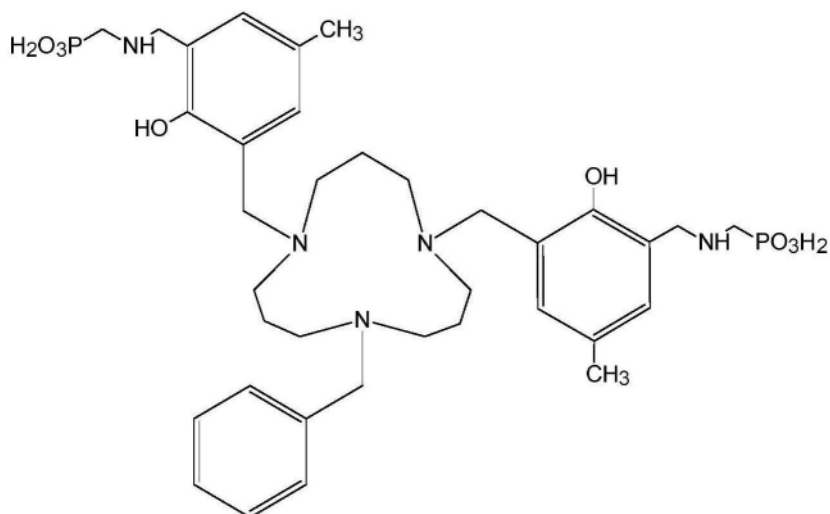
[6-(氨基甲基)-4-甲基苯酚]),

[0400]



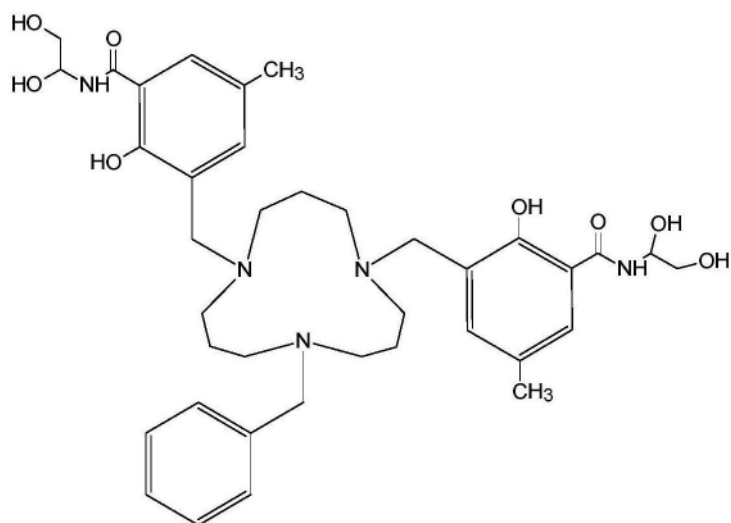
[0401] 化合物170(({9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基}二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)羰基氮烷二基亚甲基])双(膦酸)),

[0402]

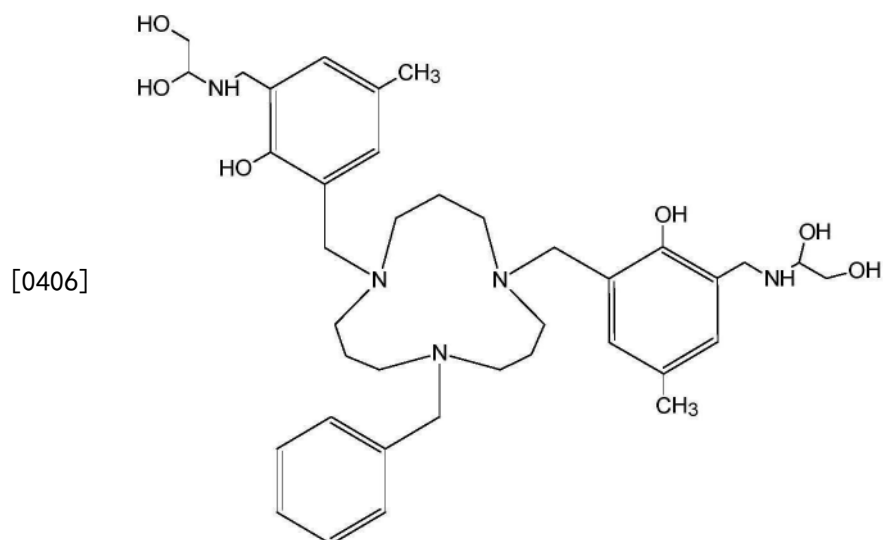


[0403] 化合物171(({9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基}二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基亚甲基])双(膦酸)),

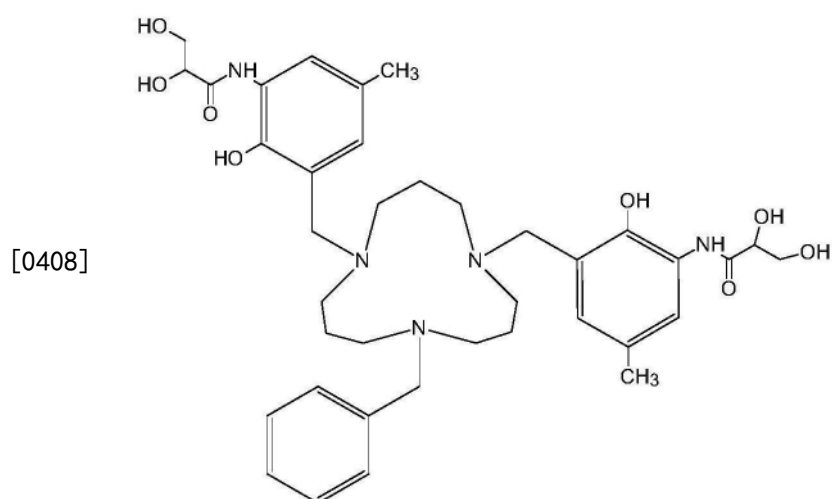
[0404]



[0405] 化合物172 (3,3'-[(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)双(亚甲基)]二[N-(1,2-二羟乙基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺]),

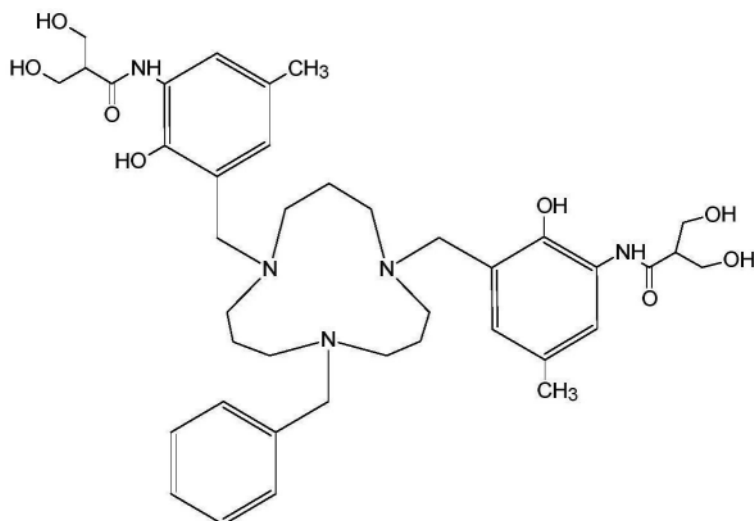


[0407] 化合物173 (1,1'-{(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(乙烷-1,2-二醇)),



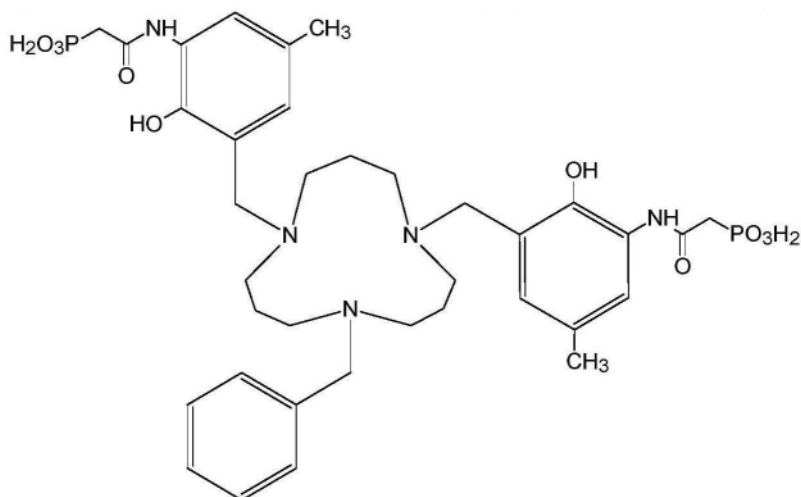
[0409] 化合物174 (N,N'-{(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}双(2,3-二羟基丙酰胺)),

[0410]



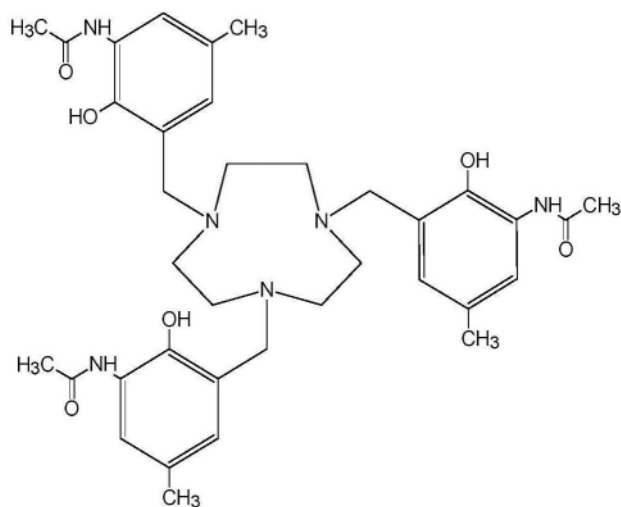
[0411] 化合物175 (N,N'-{(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}二[3-羟基-2-(羟甲基)丙酰胺]),

[0412]



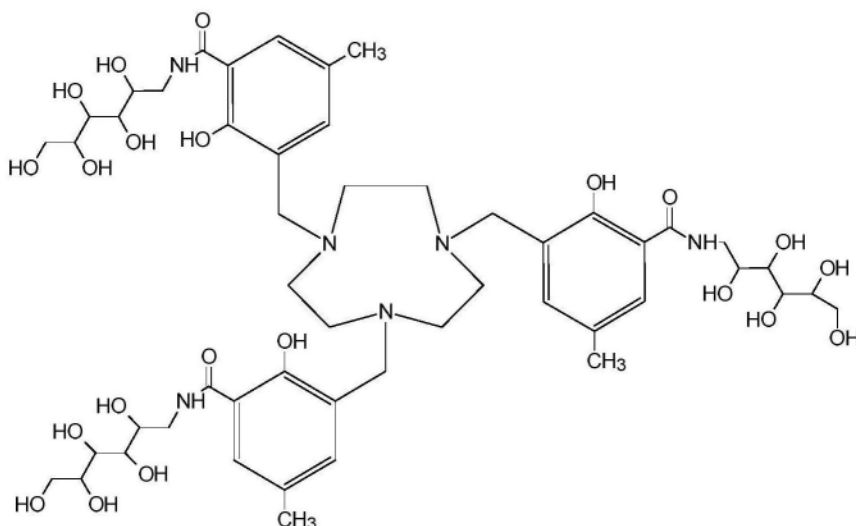
[0413] 化合物176 ({(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)氮烷二基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}双(磷酸)),和

[0414]



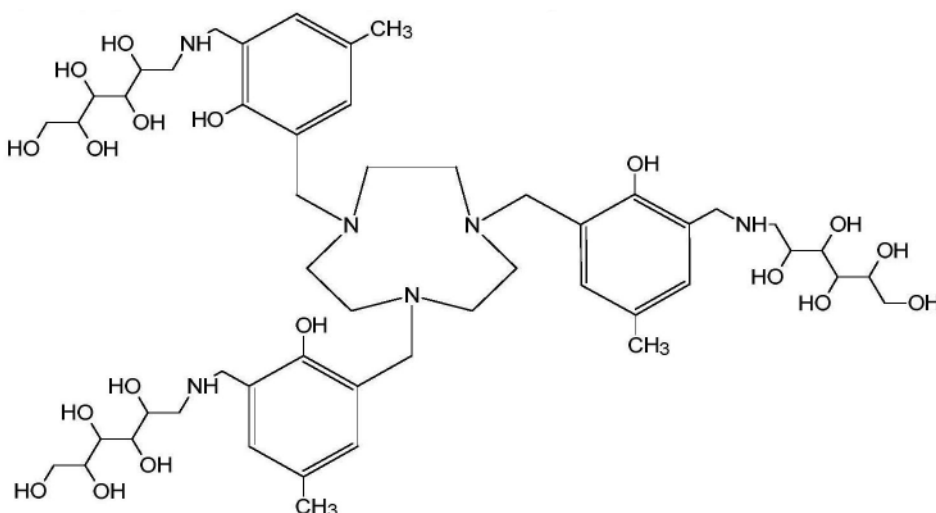
[0415] 化合物177 (N,N',N''-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]}三乙酰胺),

[0416]



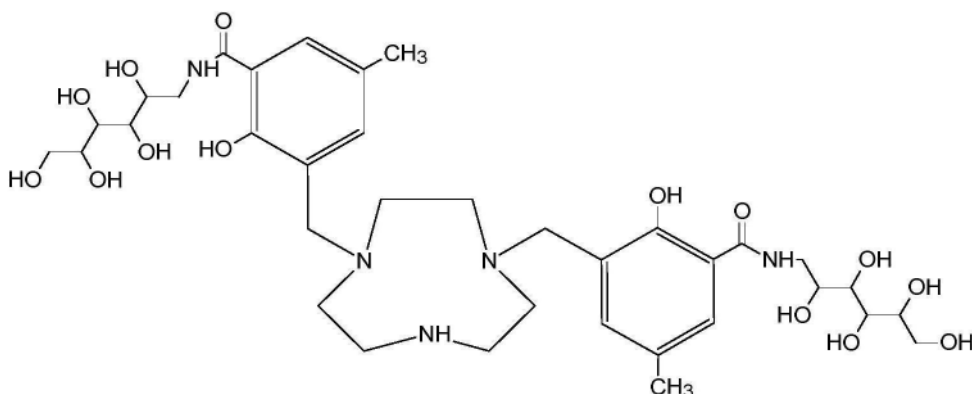
[0417] 化合物178(3-{{[4,7-双({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]苯基}甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基]甲基}-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺),

[0418]



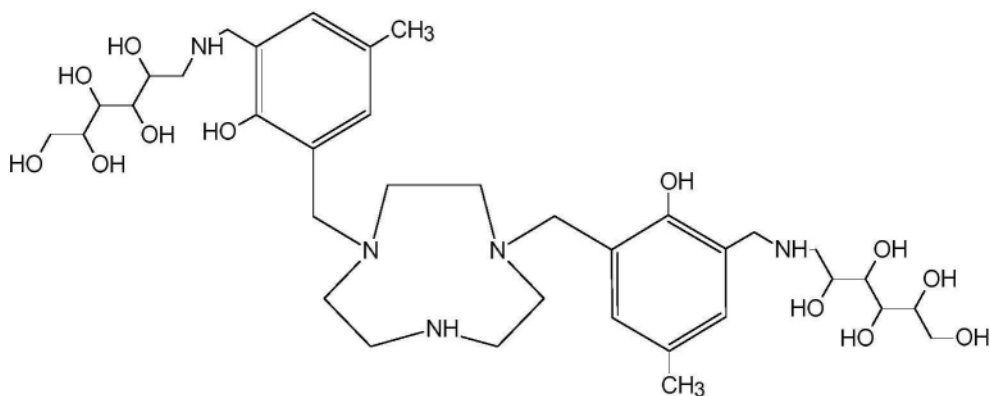
[0419] 化合物179(6,6',6''-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(己烷-1,2,3,4,5-五醇)),

[0420]



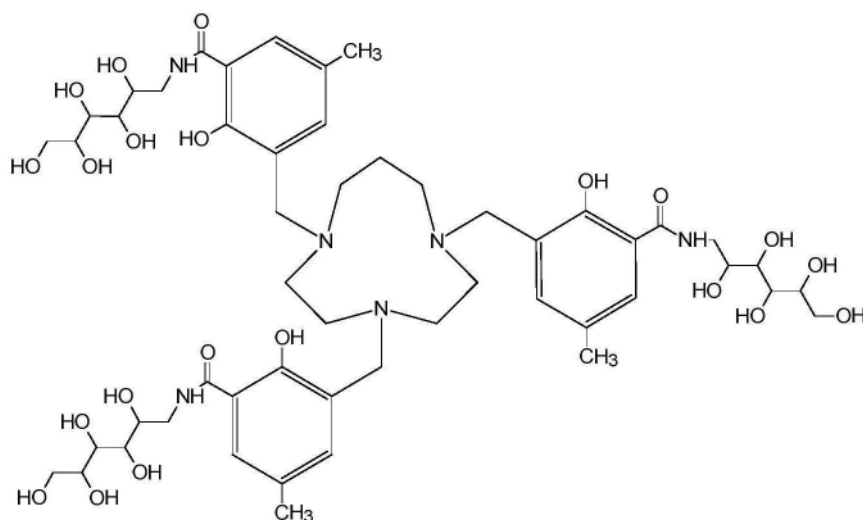
[0421] 化合物180(2-羟基-3-{{[4-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]苯基}甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基]甲基}-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺),

[0422]



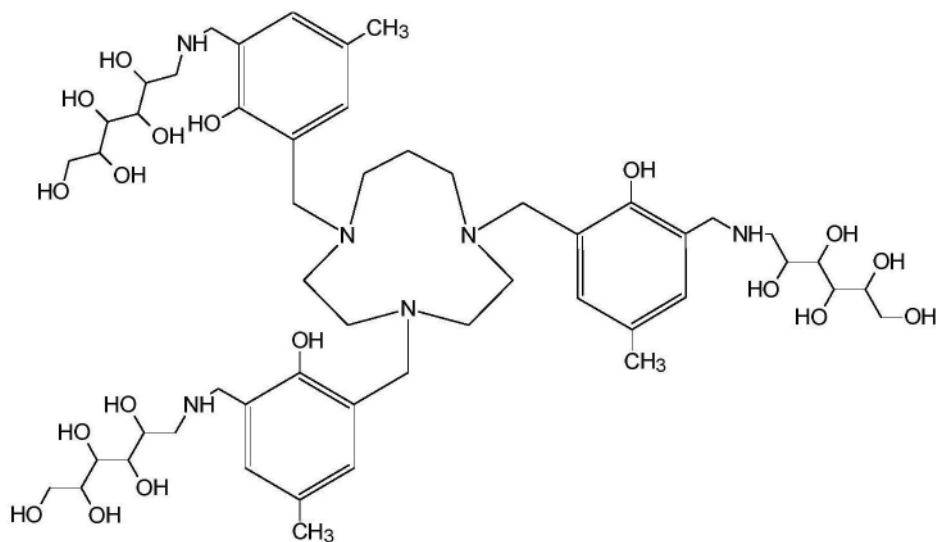
[0423] 化合物181(6,6'-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇)),

[0424]



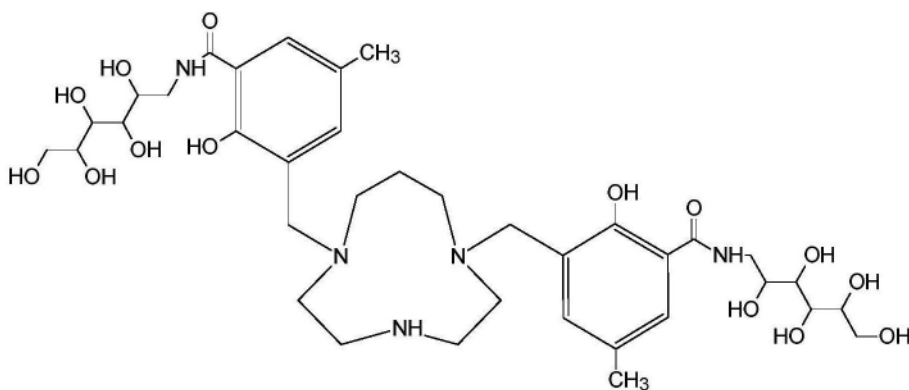
[0425] 化合物182(3-{[4,7-双({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨甲酰基]苯基}甲基)-1,4,7-三氮杂环癸烷-1-基]甲基}-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺),

[0426]



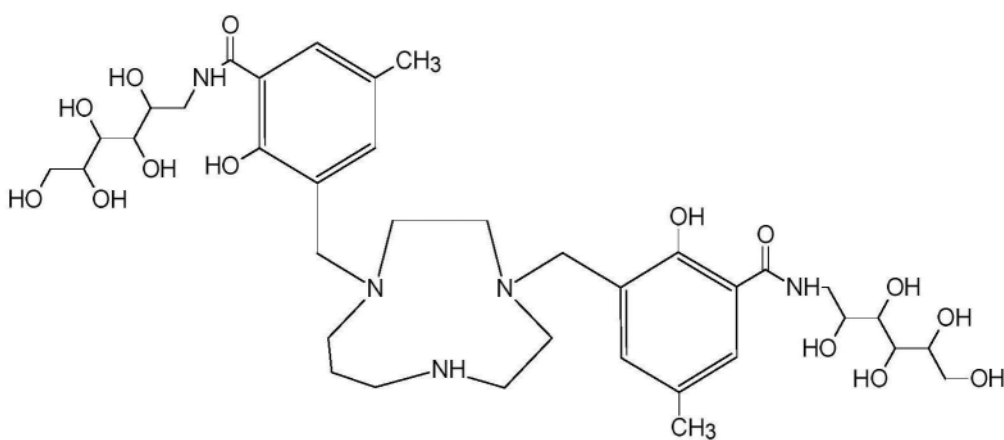
[0427] 化合物183(6,6',6''-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(己烷-1,2,3,4,5-五醇)),

[0428]



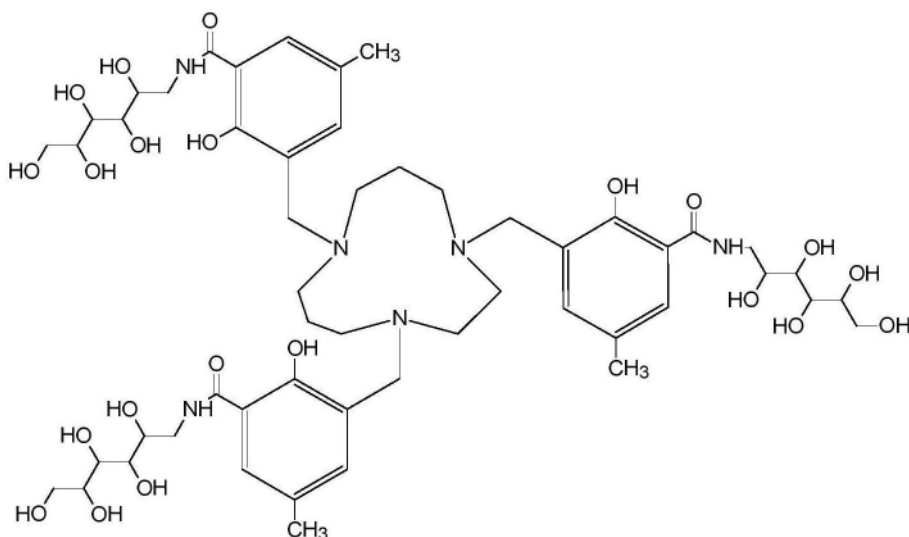
[0429] 化合物184 (2-羟基-3-{{[7-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基]羰基]苯基}甲基)-1,4,7-三氮杂环癸烷-1-基]甲基}-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺),

[0430]



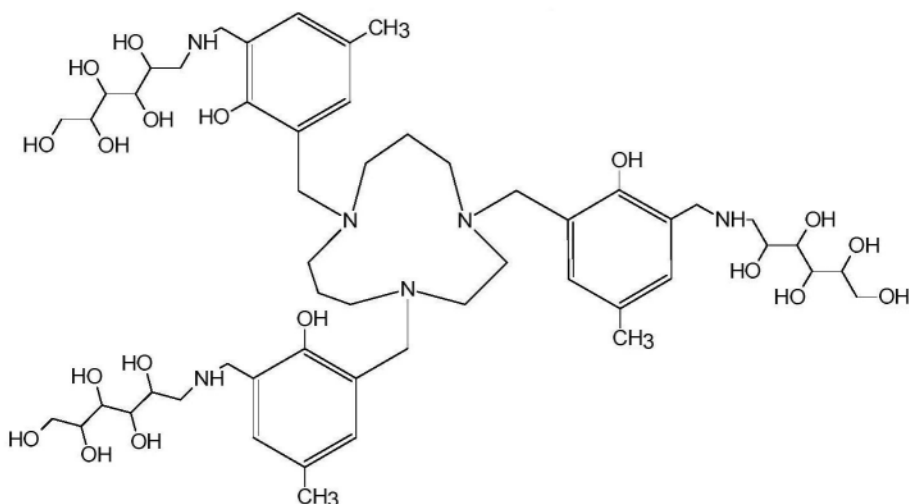
[0431] 化合物185 (2-羟基-3-{{[4-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基]羰基]苯基}甲基)-1,4,7-三氮杂环癸烷-1-基]甲基}-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺),

[0432]



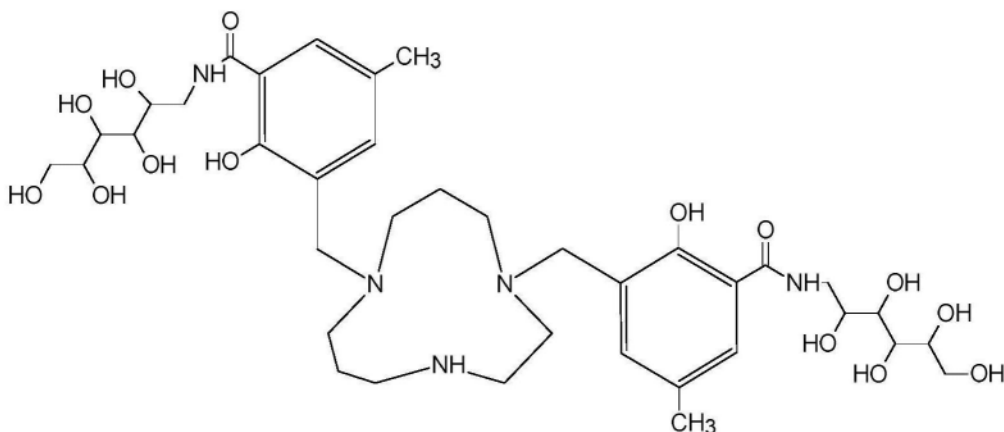
[0433] 化合物186 (3-{{[1,4-双({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基]羰基]苯基}甲基)-1,4,8-三氮杂环十一烷-8-基]甲基}-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺),

[0434]



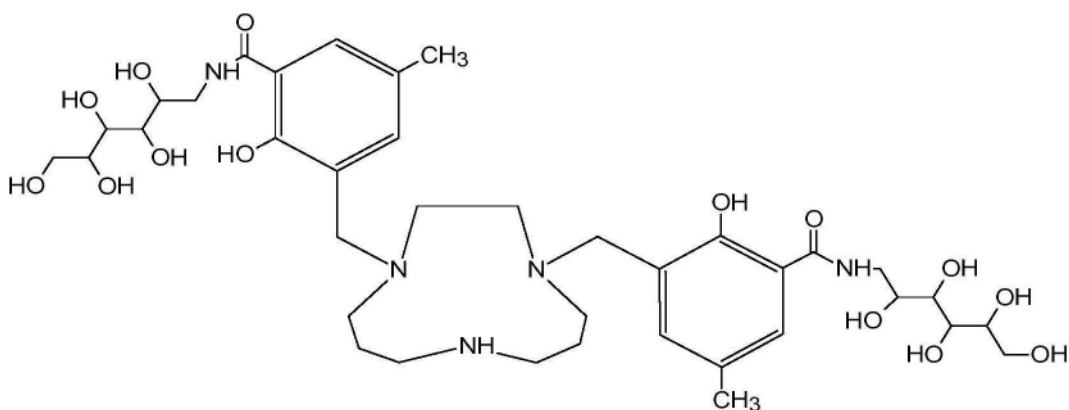
[0435] 化合物187(6,6',6''-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(己烷-1,2,3,4,5-五醇)),

[0436]



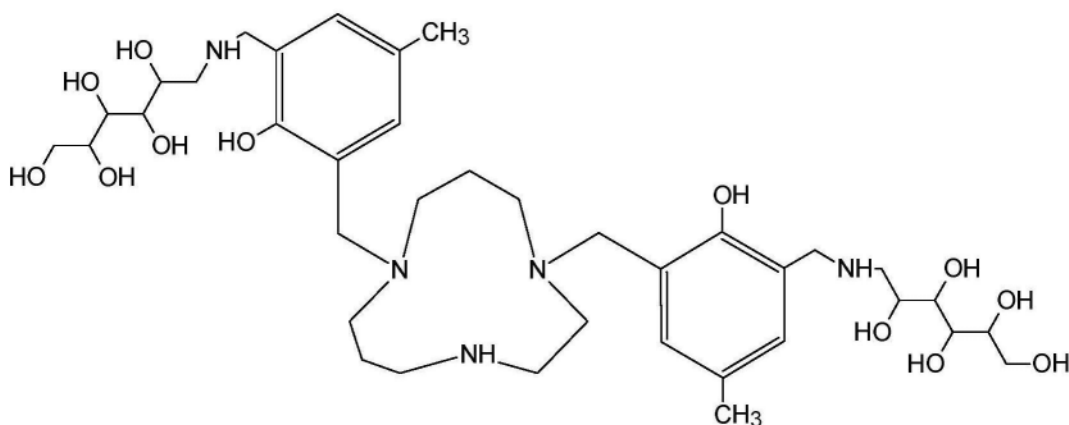
[0437] 化合物188(2-羟基-3-{[1-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]苯基}甲基)-1,4,8-三氮杂环十一烷-8-基]甲基}-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺),

[0438]



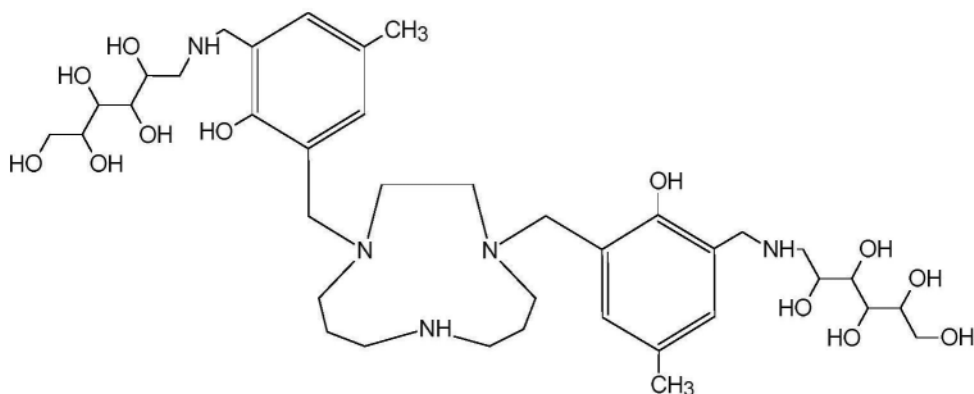
[0439] 化合物189(2-羟基-3-{[4-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]苯基}甲基)-1,4,8-三氮杂环十一烷-1-基]甲基}-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺),

[0440]



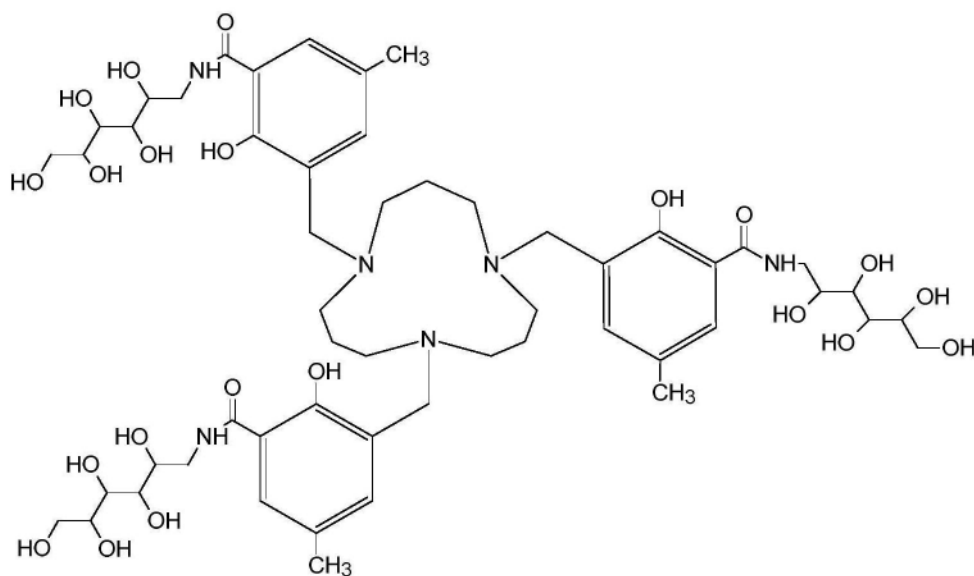
[0441] 化合物190(6,6'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇)),

[0442]



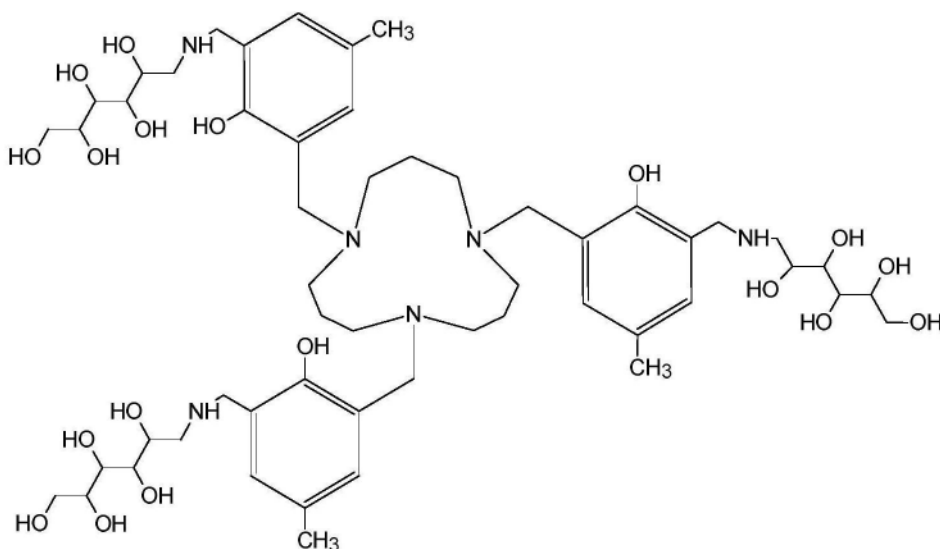
[0443] 化合物191(6,6'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇)),

[0444]



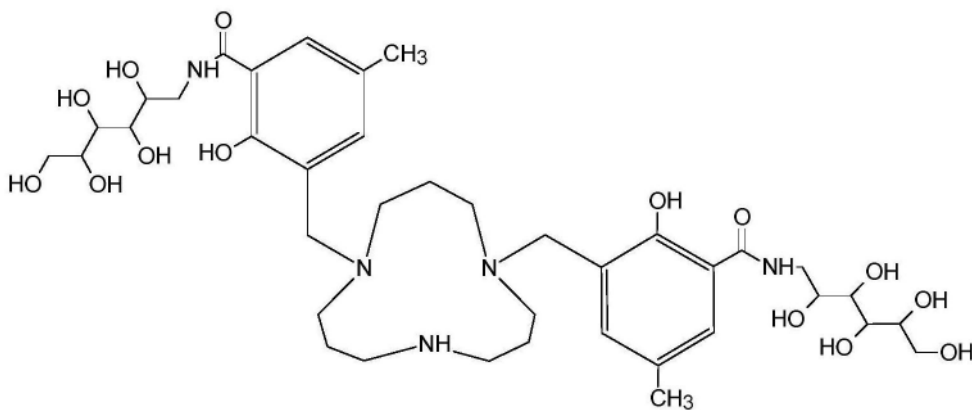
[0445] 化合物192(3-{[5,9-双({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]苯基}甲基)-1,5,9-三氮杂环十二烷-1-基]甲基}-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺),

[0446]



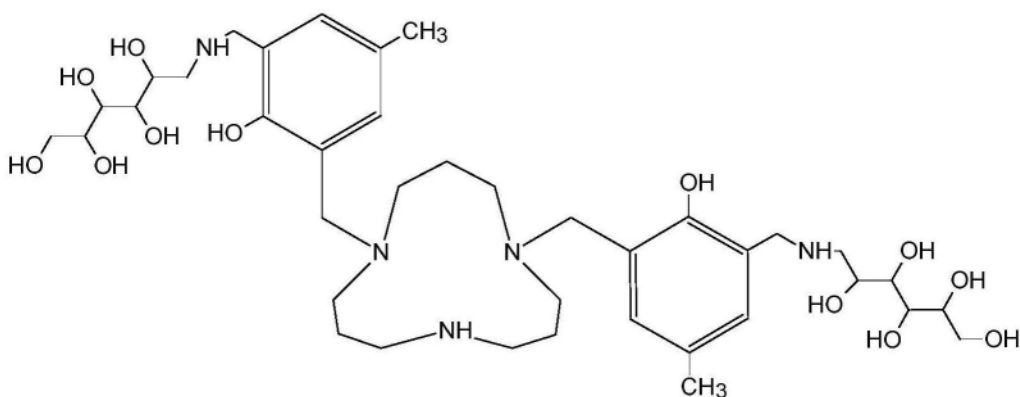
[0447] 化合物193(6,6',6''-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(己烷-1,2,3,4,5-五醇)),

[0448]



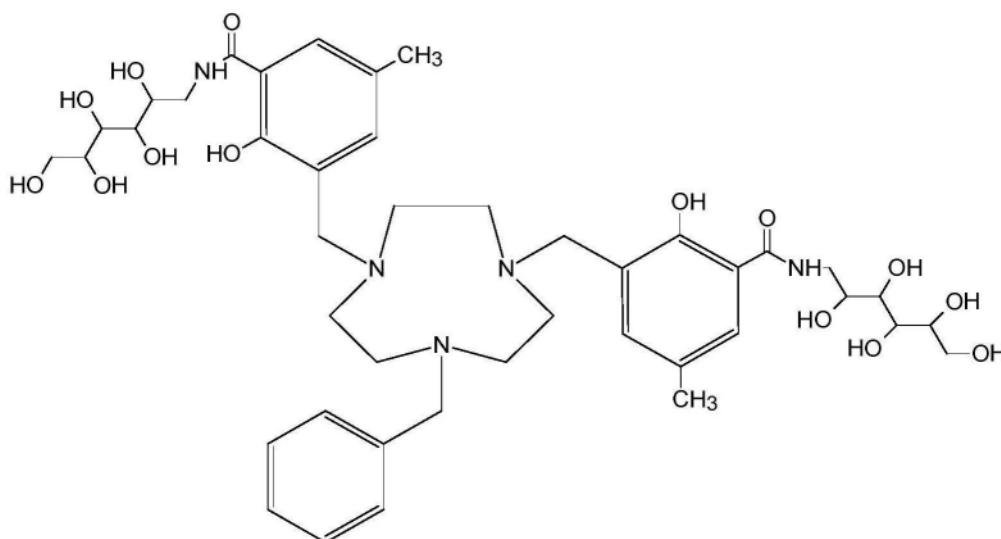
[0449] 化合物194(2-羟基-3-{[5-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨甲酰基]苯基}甲基)-1,5,9-三氮杂环十二烷-1-基]甲基}-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺),

[0450]



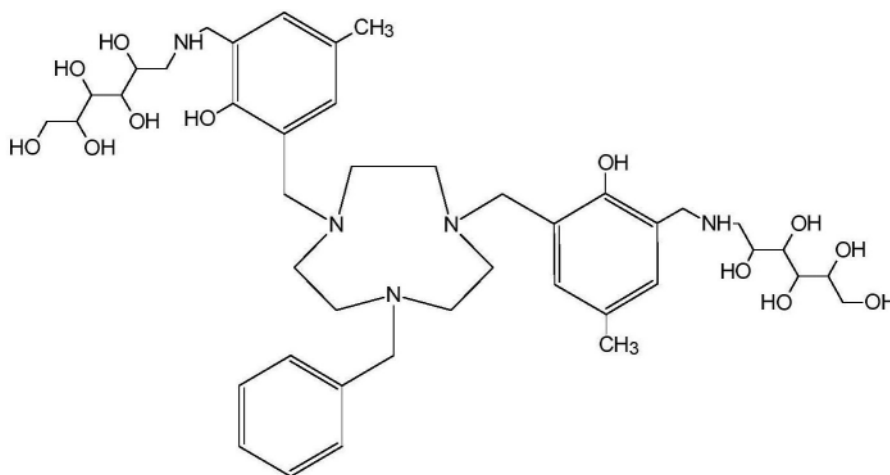
[0451] 化合物195(6,6'-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇)),

[0452]



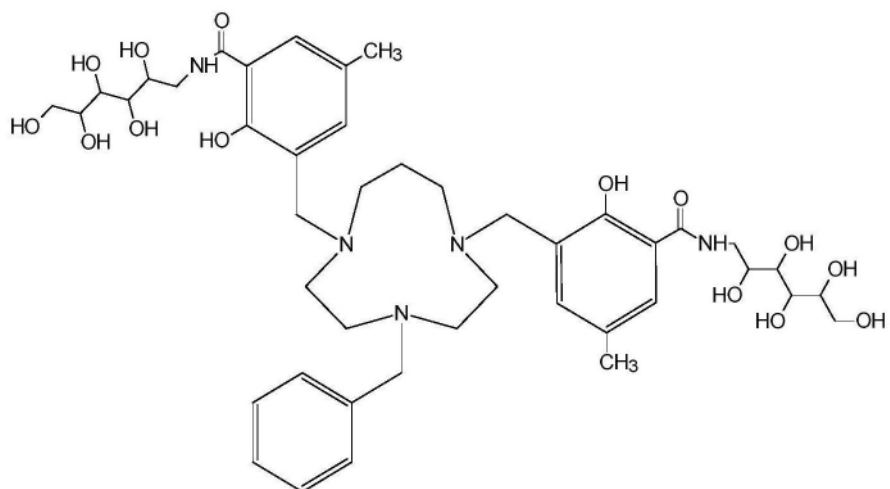
[0453] 化合物196 (3-([4-苄基-7-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基]苯基}甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基]甲基)-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺),

[0454]



[0455] 化合物197 (6,6'-((7-(苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基])二(己烷-1,2,3,4,5-五醇))),

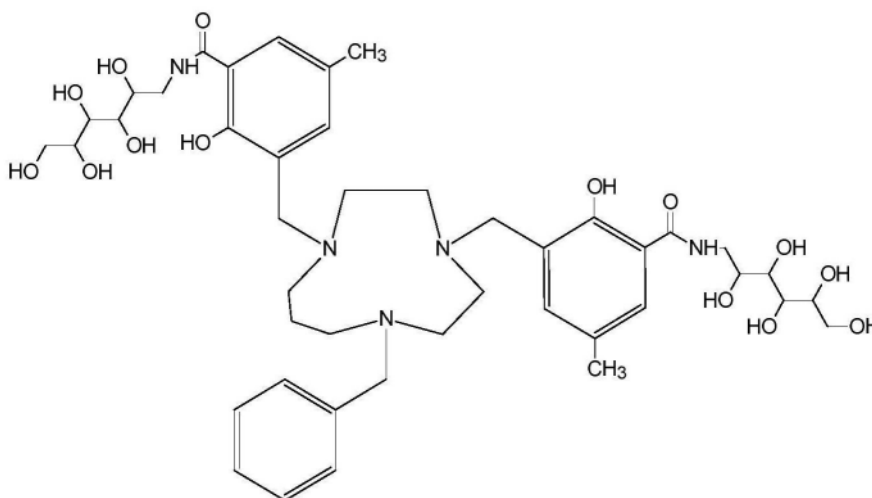
[0456]



[0457] 化合物198 (3-([4-苄基-7-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基]苯基}甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基]甲基)-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺),

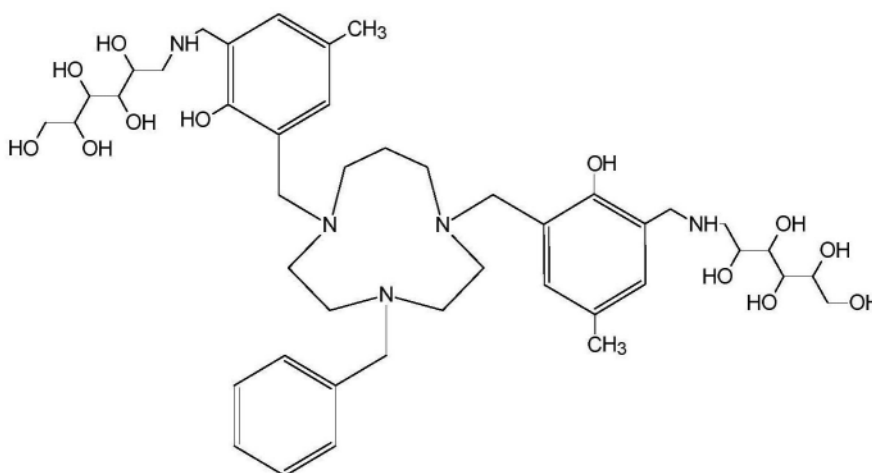
酰基]苯基}甲基)-1,4,7-三氮杂环癸烷-1-基]甲基}-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺),

[0458]



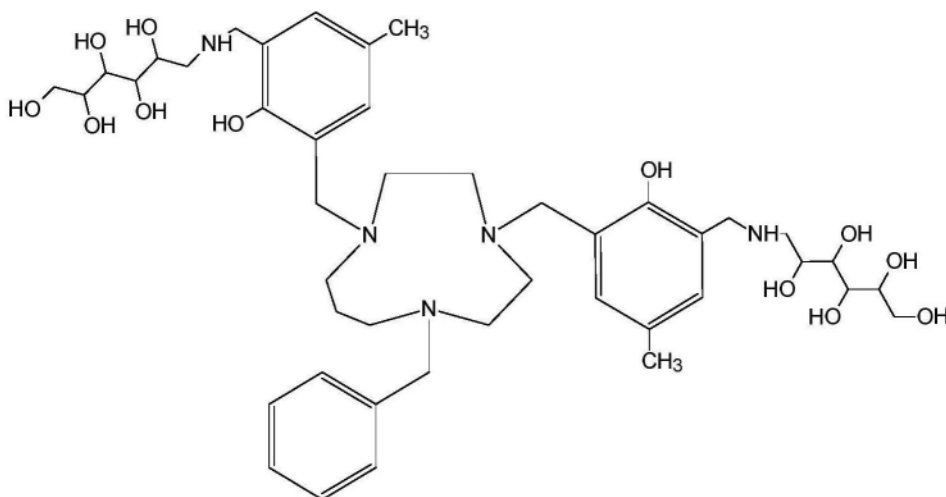
[0459] 化合物199(3-([7-苄基-4-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]苯基}甲基)-1,4,7-三氮杂环癸烷-1-基]甲基)-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺),

[0460]

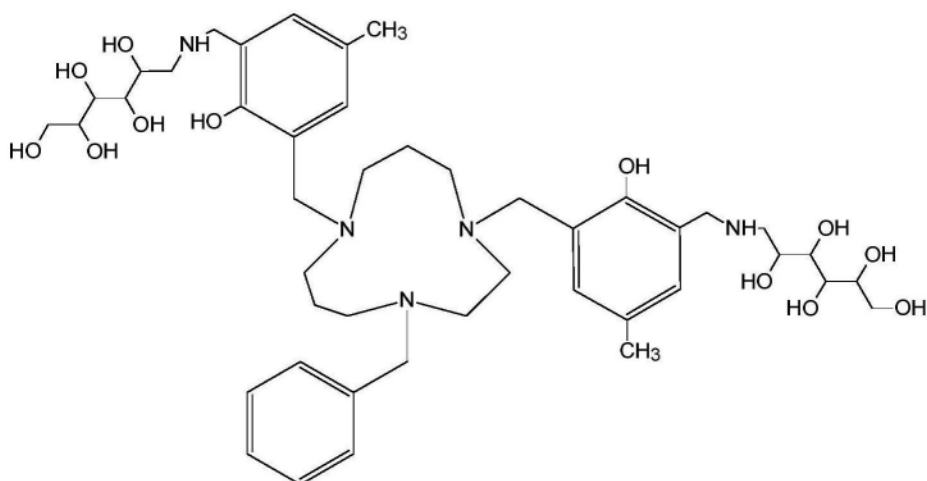


[0461] 化合物200(6,6'-((4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]))二(己烷-1,2,3,4,5-五醇)),

[0462]

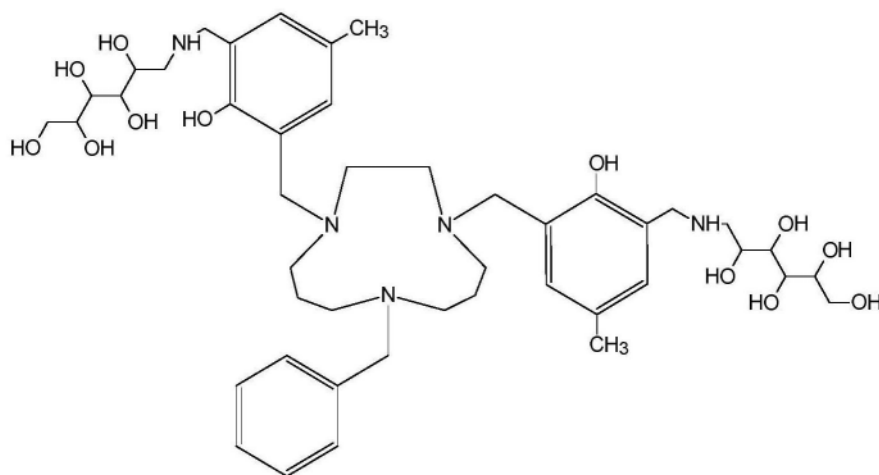


[0468]



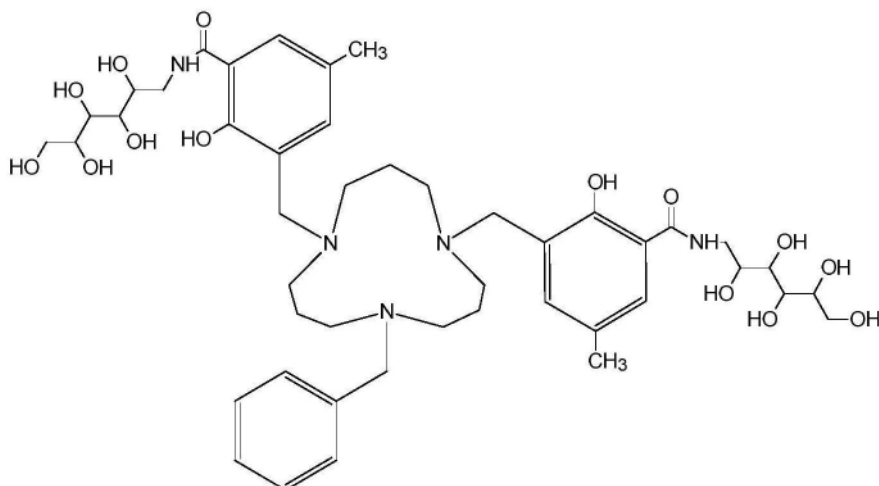
[0469] 化合物204 (6,6'-{(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇)),

[0470]



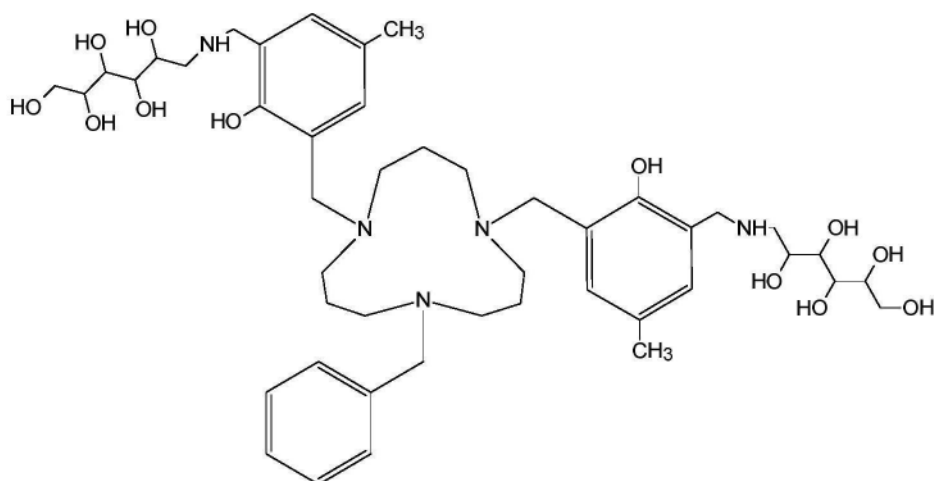
[0471] 化合物205 (6,6'-{(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇)),

[0472]



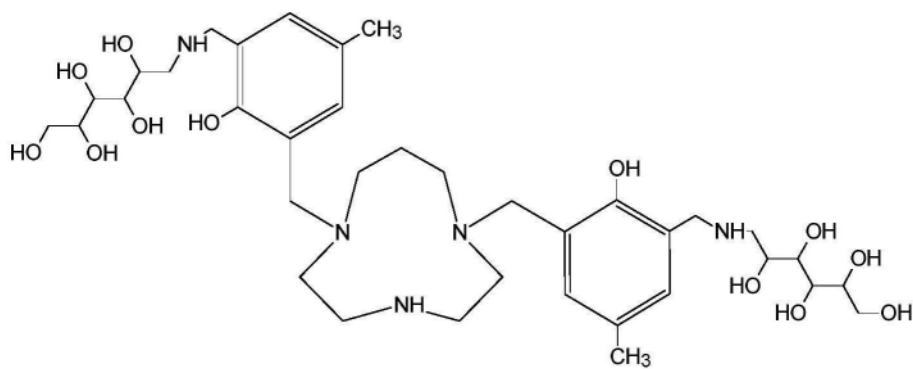
[0473] 化合物206 (3-{[5-苄基-9-({2-羟基-5-甲基-3-[(2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基]苯基}甲基)-1,5,9-三氮杂环十二烷-1-基]甲基}-2-羟基-5-甲基-N-(2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺),

[0474]



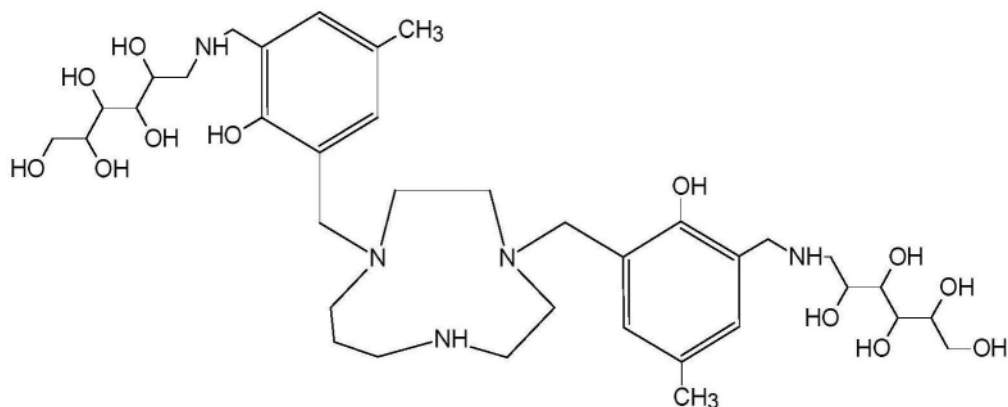
[0475] 化合物207(6,6'-{(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇)),

[0476]



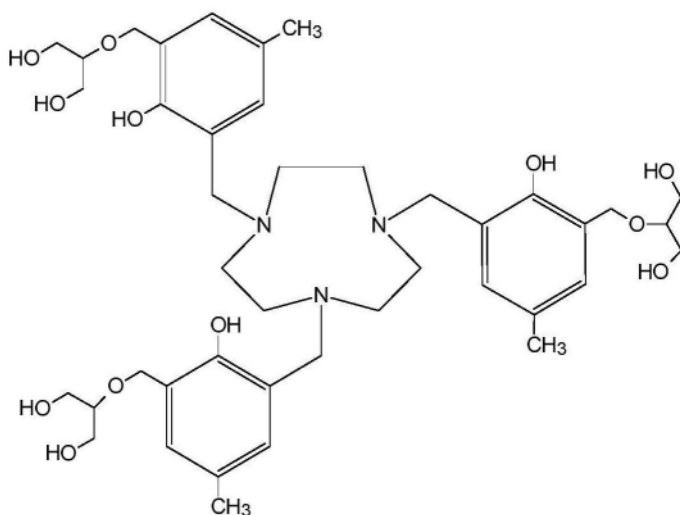
[0477] 化合物208(6,6'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇)),

[0478]



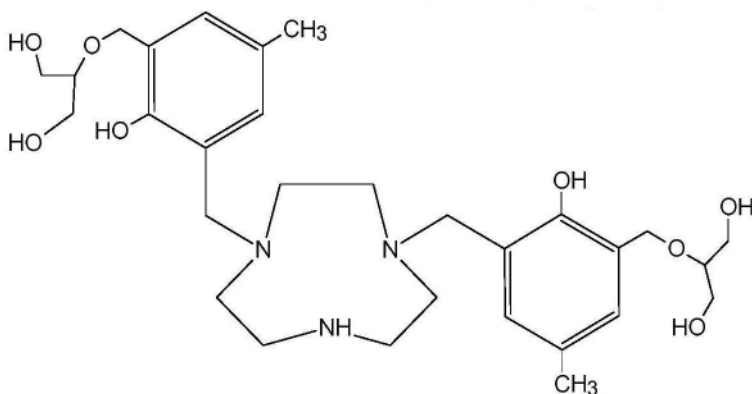
[0479] 化合物209(6,6'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(己烷-1,2,3,4,5-五醇)),

[0480]



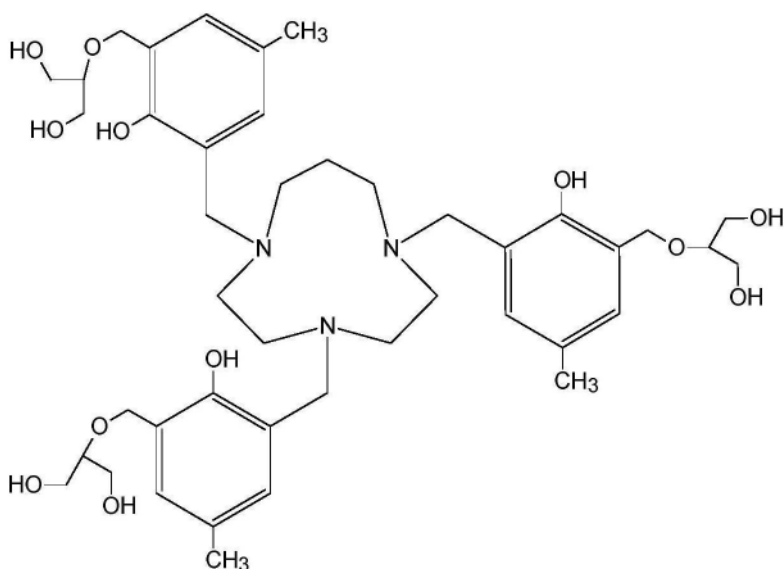
[0481] 化合物210(2,2',2''-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}三(丙烷-1,3-二醇)),

[0482]



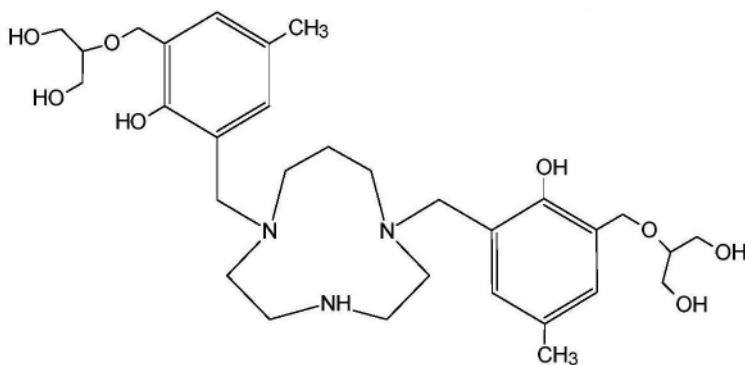
[0483] 化合物211(2,2'-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0484]



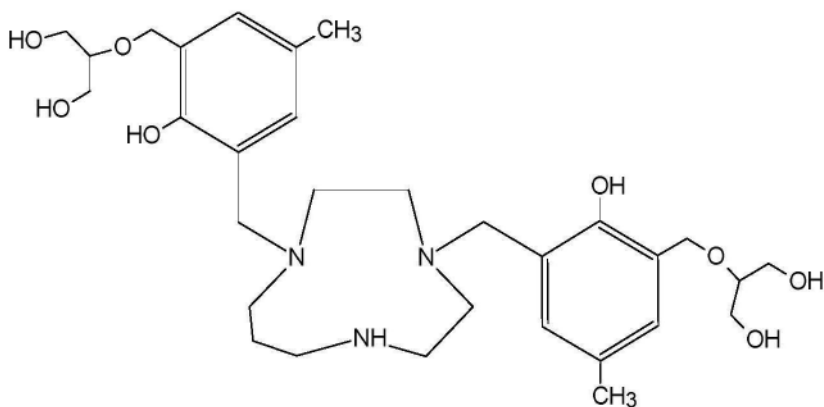
[0485] 化合物212(2,2',2''-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}三(丙烷-1,3-二醇)),

[0486]



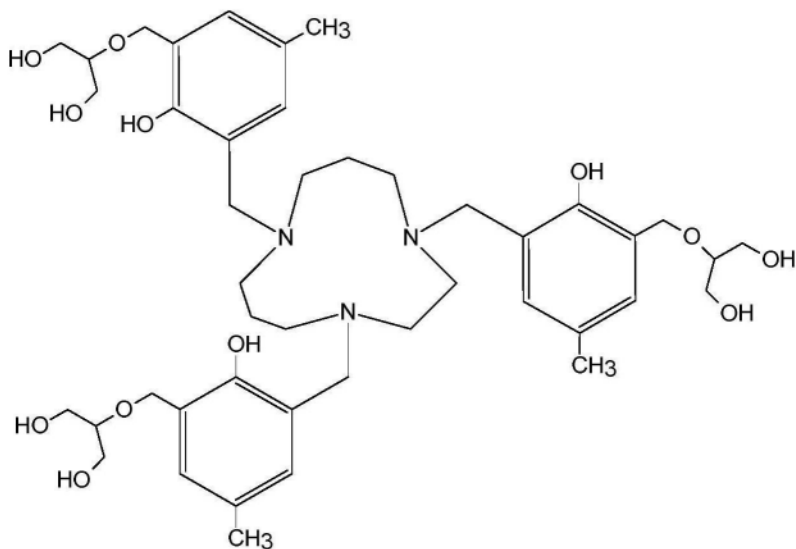
[0487] 化合物213(2,2'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0488]



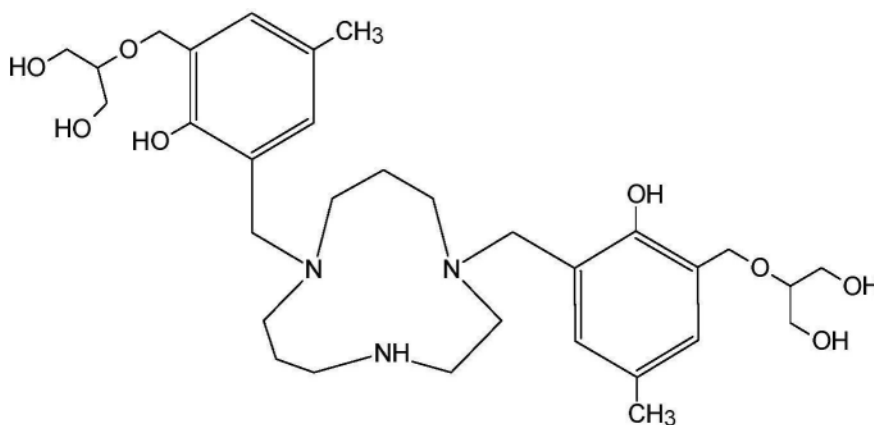
[0489] 化合物214(2,2'-{1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0490]



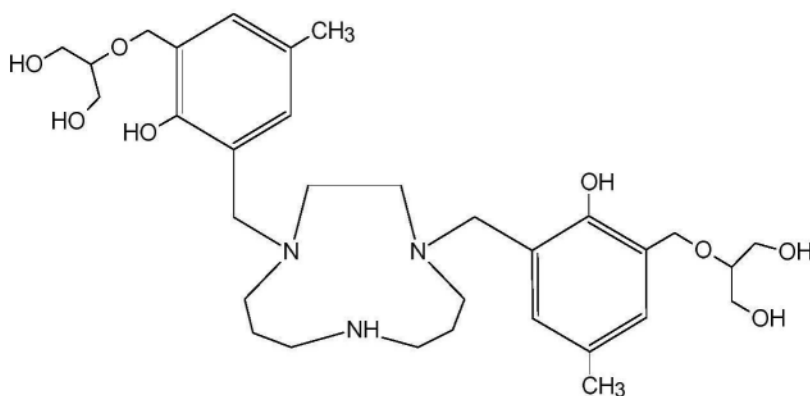
[0491] 化合物215(2,2',2''-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}三(丙烷-1,3-二醇)),

[0492]



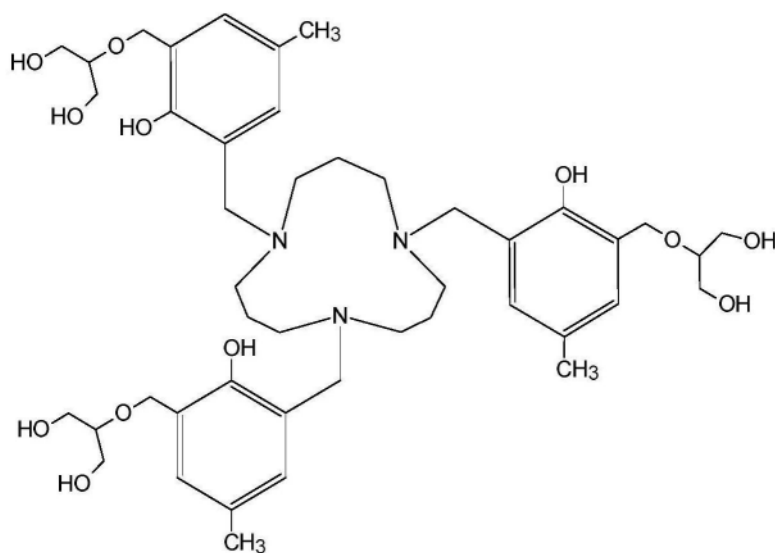
[0493] 化合物216(2,2'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0494]



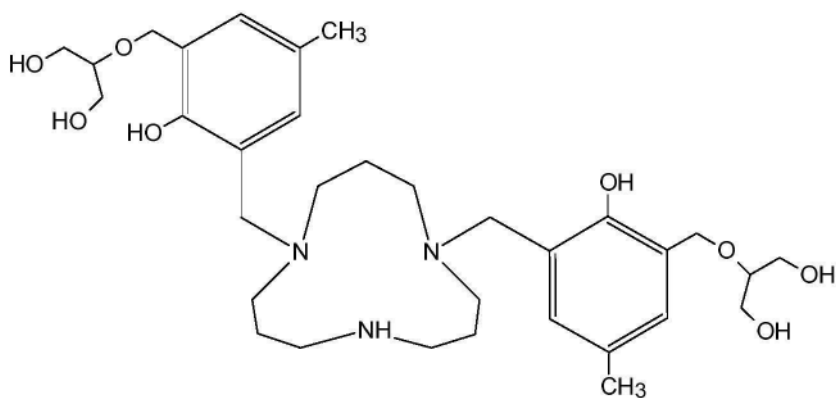
[0495] 化合物217(2,2'-{1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0496]



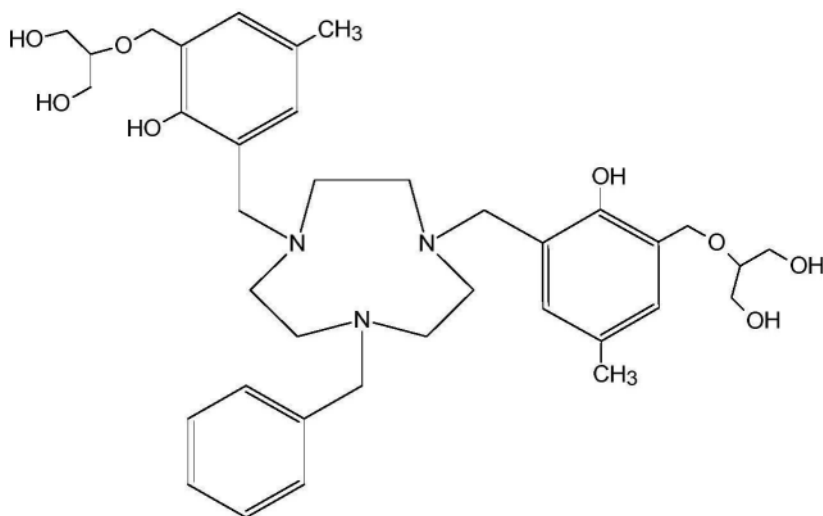
[0497] 化合物218(2,2',2''-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}三(丙烷-1,3-二醇)),

[0498]



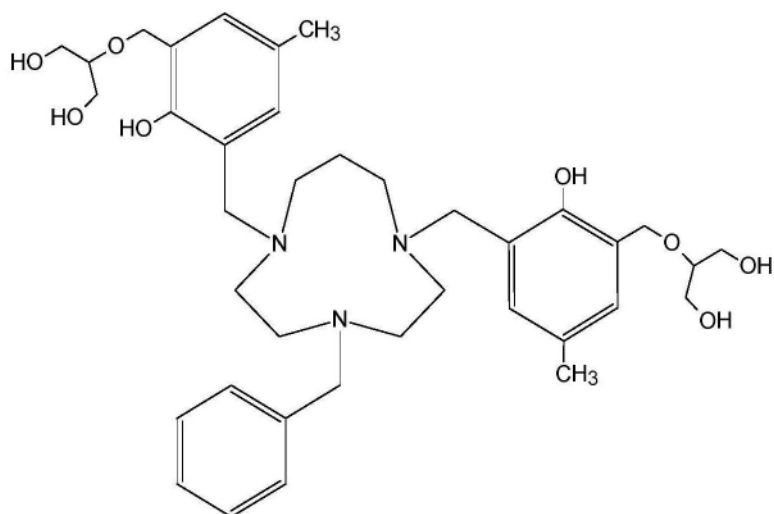
[0499] 化合物219(2,2'-{1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0500]



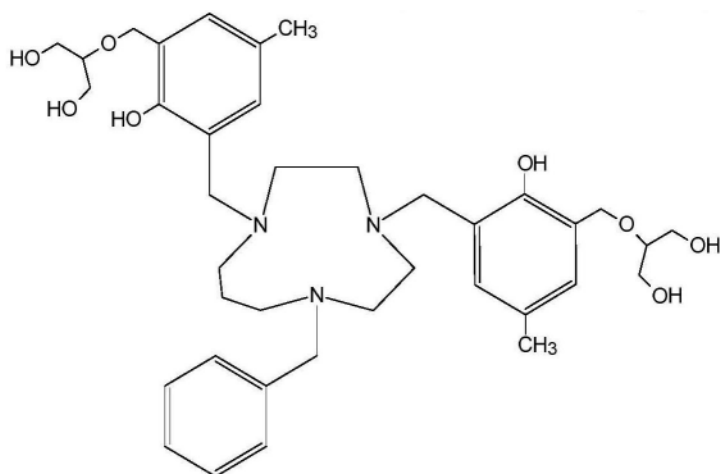
[0501] 化合物220(2,2'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0502]



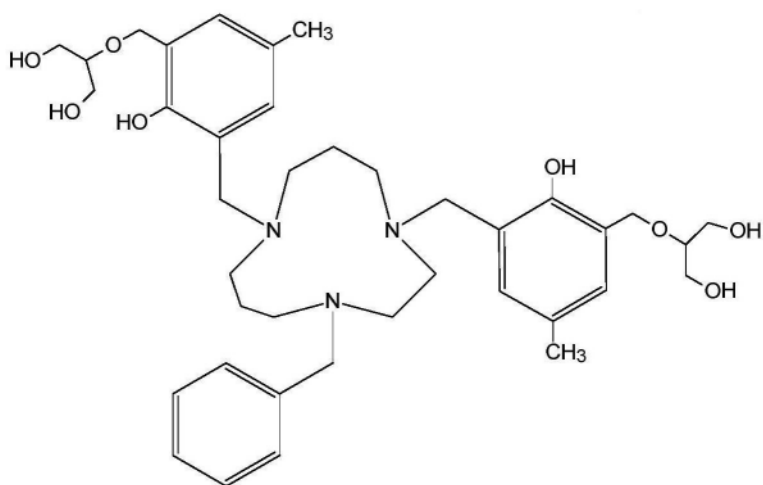
[0503] 化合物221(2,2'-{(4-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,7-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0504]



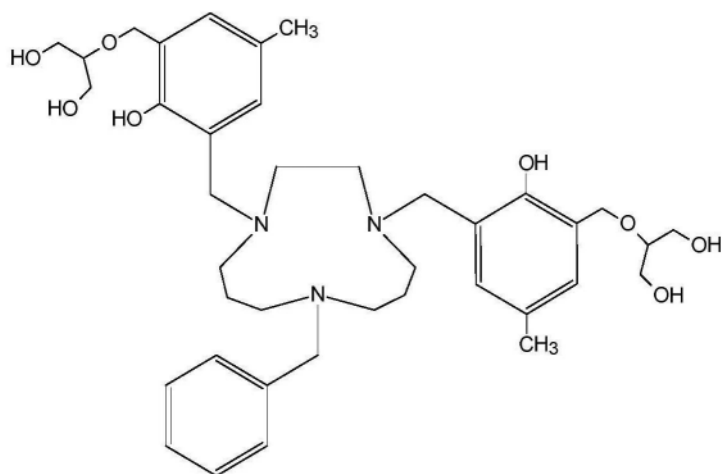
[0505] 化合物222(2,2'-{(7-苄基-1,4,7-三氮杂环癸烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0506]

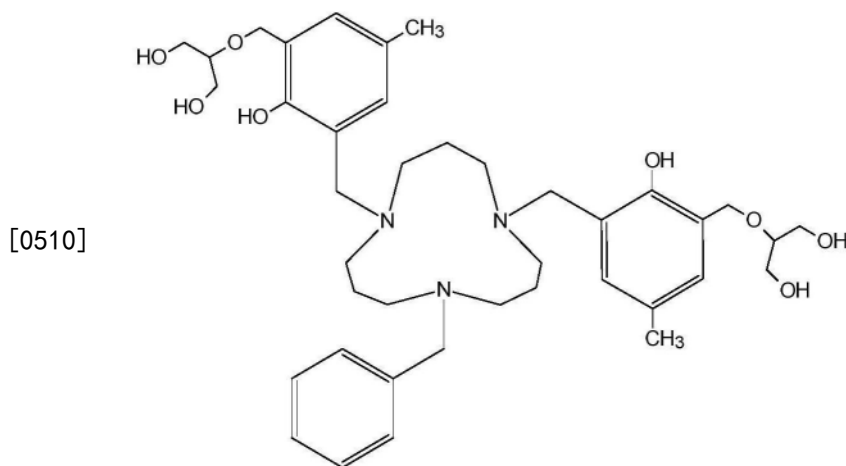


[0507] 化合物223(2,2'-{(4-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,8-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇)),

[0508]



[0509] 化合物224(2,2'-{(8-苄基-1,4,8-三氮杂环十一烷-1,4-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇)),和



[0511] 化合物225 (2,2' - {(9-苄基-1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5-二基)二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氧基]}二(丙烷-1,3-二醇))。

[0512] 为上面列出的本发明的化合物提供的化学名称通过软件ACD/ChemSketch 2021.2.2 (ACD/Labs 2021.2.2 (文件版本C35H41, Build 126536, 2022年3月2日))生成。这些化学名称可能与标准IUPAC命名法略有不同。为了清楚起见,当化学结构与相应的化学名称不一致时,本发明的化合物通过其化学结构唯一地标识。

[0513] 根据另一个方面,本发明涉及如上面在其任一实施方案中定义的式(I)的化合物(因此涵盖如上定义的式(II)至(V)的化合物)与 Fe^{3+} 的络合物或其生理上可接受的盐。如在实验部分中所证明的,本发明的络合物具有高弛豫率、动力学惰性、热力学稳定性和还原稳定性的平衡特性,使其非常适合用于其在诊断领域中的应用,具体地,作为用于磁共振成像(MRI)的造影剂。

[0514] 根据另一个方面,本发明涉及用于用在诊断(优选体内)方法中的如上面所定义的络合物或其生理上可接受的盐;更优选地,所述络合物或其生理上可接受的盐是用于用在通过磁共振成像(MRI)诊断(例如体内)病理的方法中。如上面所定义的络合物或其生理上可接受的盐用于诊断方法(例如体内)、优选地用于通过磁共振成像(MRI)诊断(例如体内)病理的用途也是本发明的一个方面。本发明的另一个方面是如上面所定义的本发明的络合物或其盐作为造影剂、优选地用于MRI的用途。

[0515] 根据一个另外方面,本发明涉及如上面所定义的络合物或其生理上可接受的盐用于制备诊断剂(诸如造影剂,优选用于磁共振成像(MRI)的造影剂,例如用于体内应用)的用途。

[0516] 根据另一个方面,本发明涉及患者身体组织的成像方法,其包含以下步骤:向所述患者施用有效量的在药学上可接受的载体中的如上面所定义的络合物或其生理上可接受的盐,和对所述患者进行磁共振成像(MRI)。

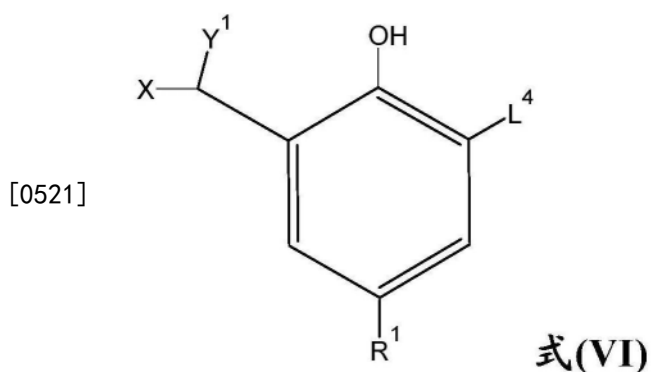
[0517] 根据另一个方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含如上面所定义的络合物或其生理上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0518] 用于制备如上面在其任一实施方案中定义的本发明的化合物(因此涵盖如上面所定义的式(I)至(V)的化合物)的方法代表本发明的另一个方面。该方法通常可以如下完成:使选自三氮杂环壬烷、三氮杂环癸烷、三氮杂环十一烷和三氮杂环十二烷的大环(其可能适当地用在一个或多个氮原子上的一个或多个保护基团保护)与一个或多个合适的部分

偶联以得到本发明的化合物,或以得到其中间体,所述中间体然后可以转化(例如通过进一步偶联和/或还原反应)成本发明的化合物。

[0519] 在一个实施方案中,根据以下一般合成步骤可以制备本发明的化合物:

[0520] a) 提供至少在其邻位被以下基团取代的苯酚: (i) 键合至合适的离去基团诸如甲磺酸酯 (MsO) 或卤素的 C_1-C_5 -烷基, 例如从而提供卤代- C_1-C_5 -烷基, 诸如氯- C_1-C_5 -烷基或溴- C_1-C_5 -烷基; 和 (ii) L-Z基团或可以在以后转化成L-Z基团的合适取代基, 例如选自 C_1-C_4 -烷基-醛、 C_1-C_4 -烷基-酯和 C_1-C_4 -烷基-羧基的取代基; 例如, 所述苯酚可以是式 (VI) 的化合物



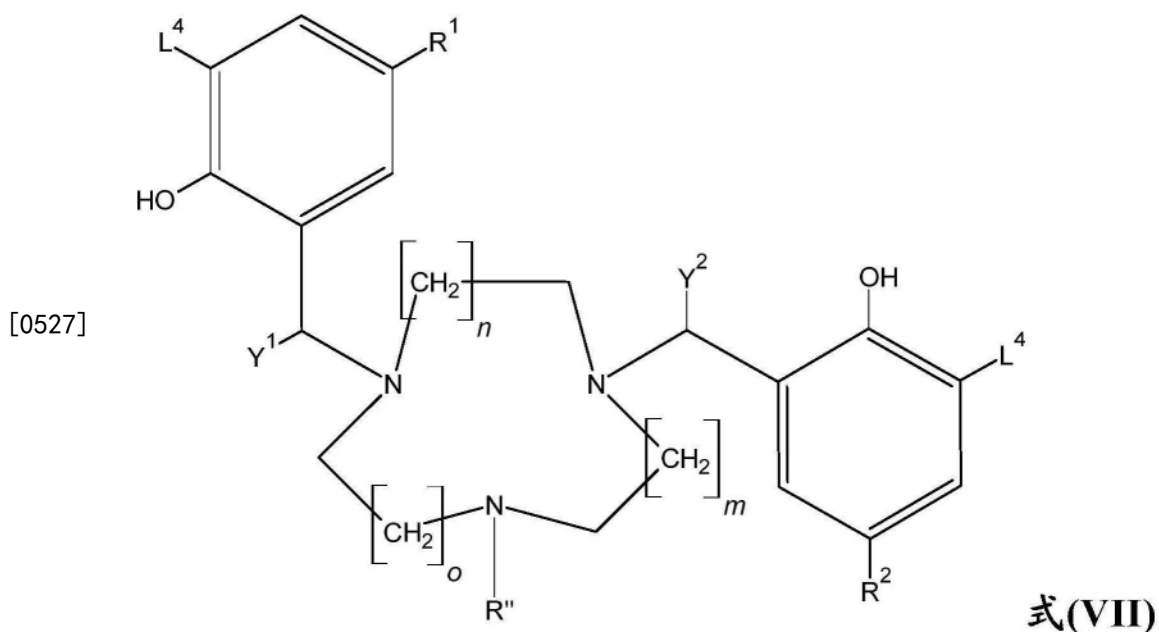
[0522] 其中 Y^1 和 R^1 具有关于式 (I) 或其任何实施方案提供的相同含义;

[0523] X是离去基团诸如甲磺酸酯 (MsO) 或卤素, 优选Cl或Br, 且

[0524] L^4 是选自 C_1-C_4 -烷基-醛、 C_1-C_4 -烷基-酯和 C_1-C_4 -烷基-羧基的基团;

[0525] b) 提供选自三氮杂环壬烷、三氮杂环癸烷、三氮杂环十一烷和三氮杂环十二烷的大环, 其任选地适当地在其氮原子中的一个或多个上用一个或多个保护基团保护, 和/或任选地在其氮原子之一上携带任选地被芳基 (诸如被取代的或未被取代的芳基) 取代的 C_1-C_4 烷基基团;

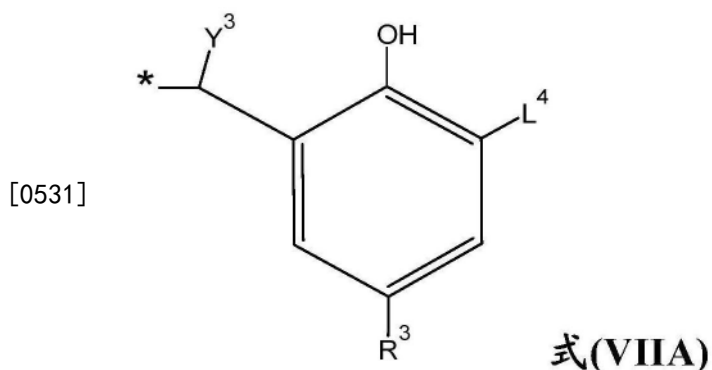
[0526] c) 使在步骤a) 中提供的苯酚例如式 (VI) 的化合物与在步骤b) 中提供的大环反应, 以得到本发明的化合物, 或本发明的化合物的中间体, 诸如携带至少两个合适取代基的中间体, 所述取代基可以在以后的步骤中转化成L-Z基团。这样的合适取代基是例如至少两个 L^4 部分, 其可以有利地在后续步骤中被转化成基团 L^1-Z^1 、 L^2-Z^2 和最后的 L^3-Z^3 (如果存在的话)。这样的中间体是例如式 (VII) 的化合物



[0528] 其中 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 m 、 n 和 o 具有关于式(I)或其任何实施方案提供的相同含义,

[0529] L^4 是选自 C_1 - C_4 -烷基-醛、 C_1 - C_4 -烷基-酯和 C_1 - C_4 -烷基-羧基的基团;且

[0530] R'' 选自氢、任选地被芳基(诸如被取代的或未被取代的芳基)取代的 C_1 - C_4 烷基和式(VIIA)的部分:



[0532] 其中:星号(*)指示所述式(VIIA)的部分与携带 R' 基团的氮的连接点;

[0533] Y^3 具有上面关于 Y^1 和 Y^2 提供的相同含义;

[0534] R^3 具有上面关于 R^1 和 R^2 提供的相同含义;且

[0535] L^4 是选自 C_1 - C_4 -烷基-醛、 C_1 - C_4 -烷基-酯和 C_1 - C_4 -烷基-羧基的基团;和

[0536] d) 将步骤c)的中间体转化成本发明的化合物,例如将 L^4 部分转化成基团 L^1 - Z^1 、 L^2 - Z^2 和 L^3 - Z^3 (如果存在的话),由此得到本发明的化合物,例如通过使在步骤c)中得到的中间体诸如式(VII)的化合物与一种或多种合适的底物反应,和任选地通过还原如此得到的化合物。

[0537] 根据本发明,术语“ C_1 - C_4 -烷基-醛”表示包含1至4个碳的如上面所定义的烷基基团,所述碳之一是醛基。因此,基团 C_1 - C_4 -烷基-醛包含至多四个碳。

[0538] 根据本发明,术语“ C_1 - C_4 -烷基-酯”表示包含1至4个碳的如上面所定义的烷基基团,所述碳之一是结合至烷基基团的羧酸酯(即所述碳之一是 $-C(O)O-R^0$,其中 R^0 是烷基基团,优选 C_1 - C_2 -烷基基团)。因此,基团 C_1 - C_4 -烷基-酯包含至多四个碳(不计算结合至氧的烷

基基团R⁰)。

[0539] 根据本发明,术语“C₁-C₄-烷基-羧基”表示包含1至4个碳的如上面所定义的烷基基团,所述碳之一是羧基(-COOH)基团。因此,基团C₁-C₄-烷基-羧基包含至多四个碳。

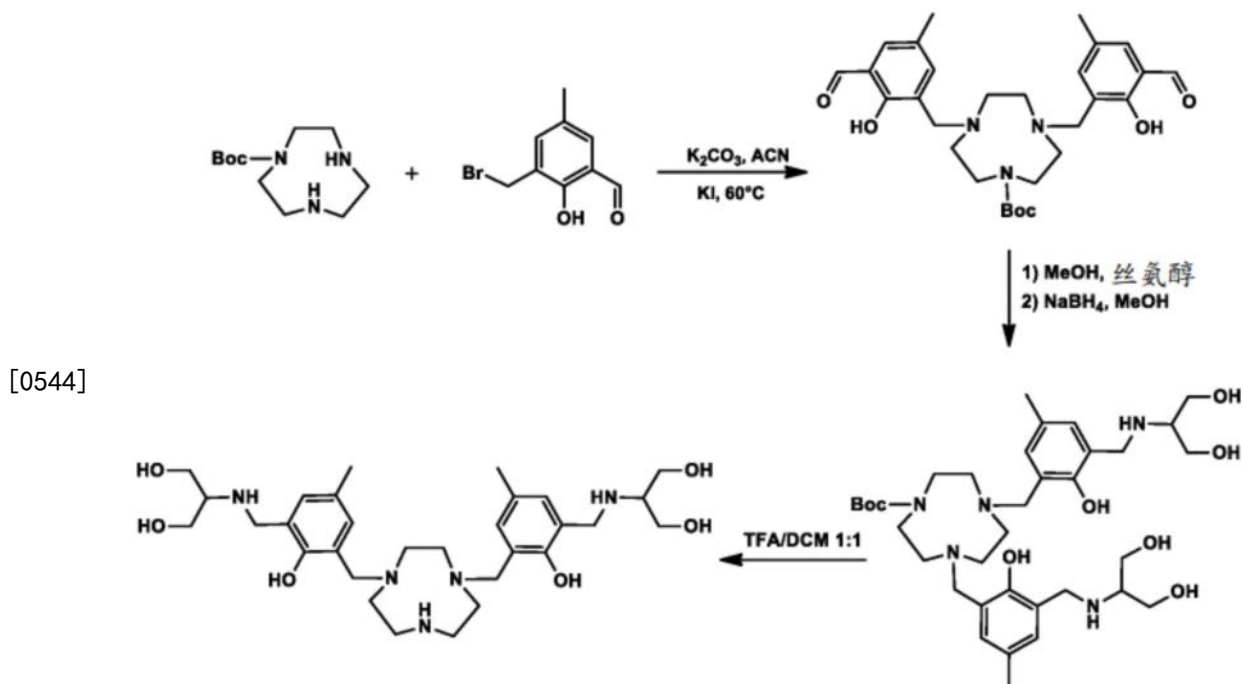
[0540] 步骤a)涉及提供苯酚,其有利地在其邻位之一被离去基团-C₁-C₅-烷基基团、优选卤代甲基基团诸如氯甲基或MsO-甲基基团取代。该基团允许在步骤c)中将苯酚偶联至所述大环的一个或多个、可能两个或三个氮原子。所述苯酚进一步在其邻位包含可以有利地在后续步骤中转化成L¹-Z¹、L²-Z²和最后的L³-Z³(如果存在的话)基团的基团,诸如选自C₁-C₄-烷基-醛、C₁-C₄-烷基-酯和C₁-C₄-烷基-羧基的基团。可替换地,除了离去基团-C₁-C₅-烷基基团诸如卤代-C₁-C₅-烷基基团以外,所述苯酚可以进一步在其邻位包含L-Z基团,例如L¹-Z¹基团,由此当所述苯酚偶联至在步骤b)中提供的大环时直接得到本发明的化合物。有利地,可以如下得到步骤a)的苯酚,例如式(VI)的化合物:在浓氢卤酸中,优选地在盐酸或氢溴酸中,在被包含在30至70℃、优选40至60℃的范围内的温度,更优选地在50℃,使对应的非亚甲基-卤化的化合物与低聚甲醛反应。

[0541] 步骤b)涉及提供选自三氮杂环壬烷、三氮杂环癸烷、三氮杂环十一烷和三氮杂环十二烷的大环,其任选地适当地在其氮原子中的一个或多个上用一个或多个保护基团保护,和/或任选地在其氮原子之一上携带任选地被芳基(诸如被取代的或未被取代的芳基)取代的C₁-C₄烷基基团。这样的大环将在步骤c)中与步骤a)的苯酚偶联以便提供本发明的化合物的中间体(在以后将转成本发明的化合物),或直接提供本发明的化合物。

[0542] 根据步骤b)的一个实施方案,所述大环可以是未保护的。具体地,当要得到的本发明的化合物的大环的所有三个氮原子都键合至携带L-Z基团的苯酚时(也就是说,当R是式(IA)的基团时),则所述大环的氮原子可以是未保护的。实际上,以此方式,步骤c)的偶联反应可以涉及所述大环的所有三个未保护的氮原子,由此将得到本发明的化合物或中间体,诸如式(VII)中的一个,其中R'是式(VIIA)的部分;该中间体可以在以后在后续步骤中转成本发明的化合物,其中R是式(IA)的基团。此外,当要得到的化合物中只有大环的两个氮原子被携带L-Z基团的苯酚烷基化时,即当要得到的化合物中的R或R'是氢或任选地被芳基(诸如被取代的或未被取代的芳基)取代的C₁-C₄-烷基时(或上面公开的其优选实施方案),所述大环的氮原子也可以是未保护的。实际上,基于步骤c)的反应条件,这样的反应条件可根据本领域的常规和标准知识进行选择,苯酚与大环之间的反应(步骤c))可以仅涉及大环的两个未保护的氮原子,而不是所有三个未保护的氮原子,从而这样的反应的产物是仅键合两个(而不是三个)携带L-Z基团的苯酚的大环,例如如在实施例6中所示。例如,在步骤c)中,特别是对于大环三氮杂环癸烷和三氮杂环十一烷,可以通过适当地调节步骤c)的反应混合物的碱度来使所述大环的所有三个氮原子或三个氮原子中的两个去质子化,从而在步骤c)中使所有三个氮原子或三个氮原子中的仅两个被烷基化;例如当将碱诸如DIPEA加入步骤c)的反应混合物中时,大环三氮杂环十一烷或三氮杂环十二烷的所有三个氮原子都去质子化,并从而在步骤c)中得到三烷基化的大环;而如果在反应混合物中仅使用碳酸酯,大环三氮杂环十一烷或三氮杂环十二烷的一个氮原子保持质子化并且不会参与烷基化步骤c),从而提供二烷基化的大环(参见例如实施例6)。

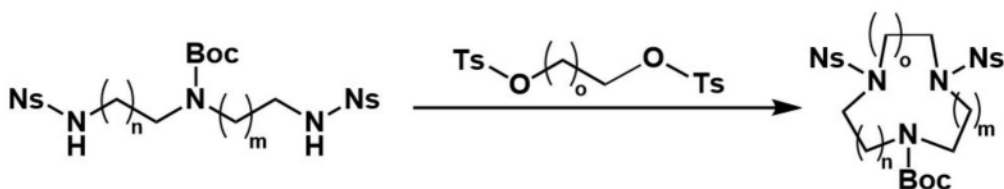
[0543] 根据步骤b),所述大环还可以可能在其氮原子中的一个或多个上适当地用一个或多个保护基团保护。具体地,当要得到的本发明的化合物中的R或R'是氢或任选地被芳基

(诸如被取代的或未被取代的芳基)取代的 C_1-C_4 -烷基时(或上面公开的其优选实施方案),则所述大环的氮原子中的一个或多个可以适当地用一个或多个保护基团保护。例如,可以如下合成化合物4(具有 $R=H$):首先制备单-Boc(叔丁基氧基羰基)保护的大环(例如如在S.J.Butler,B.K.McMahon,R.Pal,D.Parker,J.W.Walton,Chem.Eur J.,2013,19,9511-9517中所公开),然后使它与羟基苯甲醛侧链偶联,然后与丝氨酸(2-氨基-1,3-丙二醇)进行还原胺化,并最后用TFA去保护,如下面方案1所示。

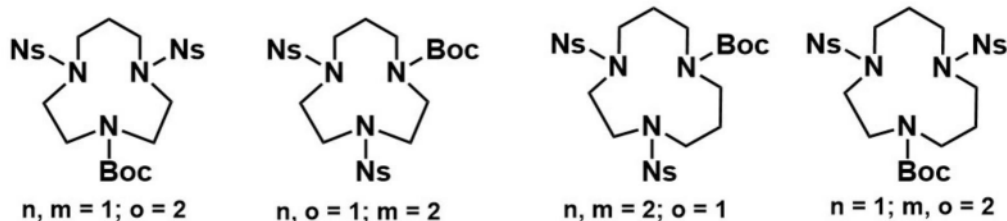


方案 1

[0545] 此外,由于(可能选择性的)去保护反应,在步骤b)中提供大环(其适当地在其氮原子中的一个或多个上用一个或多个保护基团保护)的该实施方案允许选择大环的哪些氮原子以及多少个氮原子将在步骤c)的偶联反应中与邻位取代的苯酚反应。具体而言:例如从可以被适当地保护的合适的二亚烷基三胺(例如二亚乙基三胺、二亚丙基三胺、(2-氨基乙基)-1,3-丙烷二胺等)开始,可以合成适当地在其氮原子中的一个或多个上用一个或多个保护基团保护的本文描述的任何大环(例如如在M.Devreux,C.Henoumont,F.Dioury,D.Stanicki,S.Boutry,L.Larbanoix,C.Ferroud,R.N.Muller,S.Laurent,Eur.J.Inorg.Chem.2019,3354-3365中所公开),具体地,通过用对硝基苯磺酰基基团(nosyl,Ns)保护二亚烷基三胺的伯胺并用Boc保护二亚烷基三胺的仲胺;然后可以通过使用适当的二甲苯磺酸化的二元醇和适当的反应条件对受保护的二亚烷基三胺进行Richman和Atkins环化来得到适当地保护的大环,例如如方案2所示:



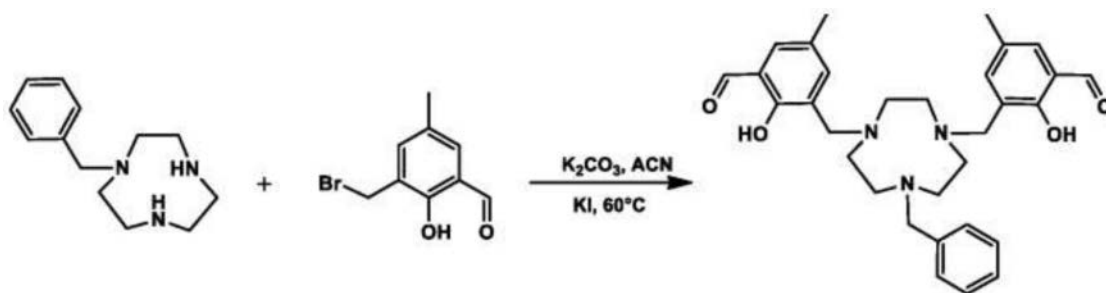
[0546]



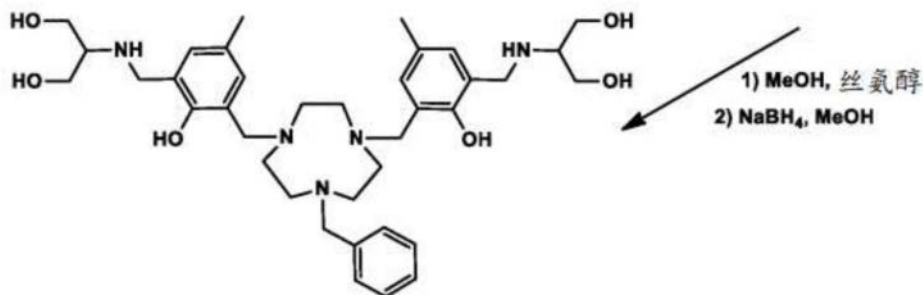
方案 2

[0547] 一旦例如根据方案2已经得到适当地保护的大环,就可以在碳酸盐存在下使用硫代苯酚除去两个对硝基苯磺酰基基团(Ns),从而可以用合适的侧臂将大环的两个去保护的胺烷基化,例如如在步骤c)中所公开,最终通过转化侧臂上的基团,例如如在步骤d)中所公开;最后可以除去Boc,例如如在上面方案1中所公开,从而得到其中R或R' 是氢的本发明的化合物,或者通过最终进一步烷基化曾经与Boc键合的去保护的氮。

[0548] 例如通过如上面方案2中所述的操作,可以得到其中R或R' 是任选地被芳基(诸如被取代的或未被取代的芳基)取代的 C_1-C_4 烷基的本发明的化合物,但是,替代用Boc保护二亚烷基三胺的仲胺,这样的仲胺可以与例如苄基溴(以插入苄基基团)或例如与 C_1-C_4 -烷基-醛(诸如甲醛)和 $NaBH_4$ (还原胺化)(以插入 C_1-C_4 -烷基基团,诸如甲基基团)反应;这允许得到携带两个对硝基苯磺酰基基团(Ns)和一个任选地被芳基(诸如被取代的或未被取代的芳基)取代的 C_1-C_4 烷基的大环。然后可以如上面所详述进行得到本发明的化合物的剩余步骤(即,除去Ns基团并根据步骤c)进行烷基化)。从商购可得的单烷基化的大环开始,也可以得到其中R或R' 是任选地被芳基(诸如被取代的或未被取代的芳基)取代的 C_1-C_4 烷基的本发明的化合物,例如如以下关于制备化合物112的方案3所示:



[0549]



方案 3

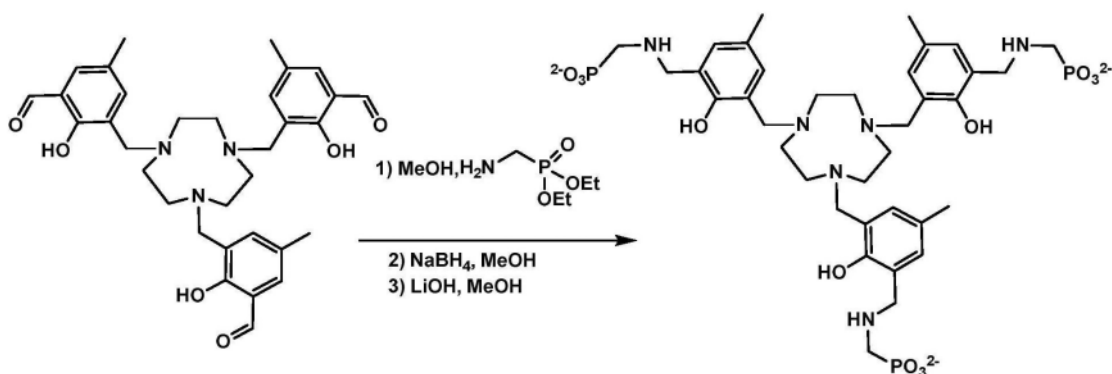
[0550] 步骤c) 提供了使步骤a) 的苯酚与步骤b) 的大环反应, 以直接得到本发明的化合物, 或以得到本发明的化合物的中间体, 所述中间体实际上在接下来的步骤d) 中反应以得到终产物。

[0551] 步骤c) 可以在有机溶剂诸如甲苯或乙腈中进行。在这样的有机溶剂内可以包含盐, 诸如钾盐, 例如KI、KOH和 K_2CO_3 , 其量优选为在步骤b) 中提供的大环的四倍摩尔当量。与在步骤b) 中提供的大环相比, 也可能使用0.05至0.4摩尔当量、例如0.1至0.2摩尔当量的量的KI。

[0552] 步骤c) 可以有利地在不加热反应混合物的情况下进行。具体而言, 为了降低不希望的聚烷基化反应的风险, 步骤c) 可以在等于或低于室温 (也就是说, 低于 $25^{\circ}C$) 的温度进行, 例如被包含在 $0^{\circ}C$ 至 $25^{\circ}C$ 的范围内的温度。

[0553] 步骤d) 是任选的, 并且当步骤c) 提供本发明的化合物的中间体时, 它可以任选地进行。步骤d) 涉及将中间体的基团 (例如基团 L^4) 转化成 L^1-Z^1 、 L^2-Z^2 和最后的 L^3-Z^3 (如果存在的话) 基团。这可以例如通过使 L^4 基团与一种或多种合适的底物反应来完成。例如, 如果 L^1 是 C_1-C_4 -烷基氨基且 Z^1 是被一个或多个羟基基团取代的 C_1-C_6 烷基, 则式(VII)和(VIIA)的 L^4 将是 C_1-C_4 -烷基-醛, 并且所述合适的底物将是被两个或更多个羟基基团取代的 C_1-C_6 -烷基-胺, 诸如丝氨酸或还原葡萄糖胺, 由此两者的偶联提供酰亚胺, 随后将其还原以得到预期的 L^1-Z^1 部分 (诸如在下面实施例2中公开的)。可替换地, 当 L^1 是 C_1-C_4 -烷基氨基且 Z^1 是被磷酸酯基团取代的 C_1-C_6 烷基时, 式(VII)和(VIIA)的 L^4 将是 C_1-C_4 烷基-醛, 并且所述合适的底物将是例如二乙基-2-氨基甲基磷酸酯, 例如在下面用于得到化合物11的方案4中所示。

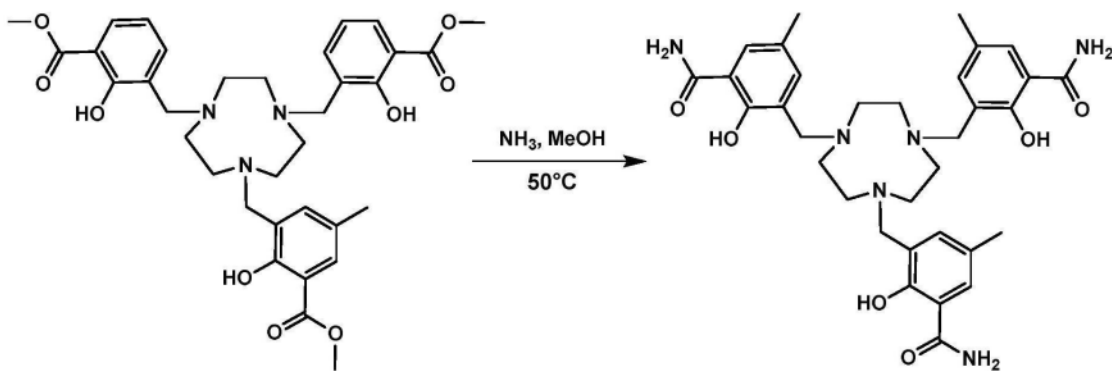
[0554]



方案 4

[0555] 作为进一步的示例性实施例,当L¹是C₁-C₄-烷基酰胺基且Z¹是氢时,式(VII)和(VIIA)的L⁴将是C₁-C₄-烷基-酯,并且所述合适的底物将是例如氨,例如如在下面用于得到化合物5的方案5中所示。

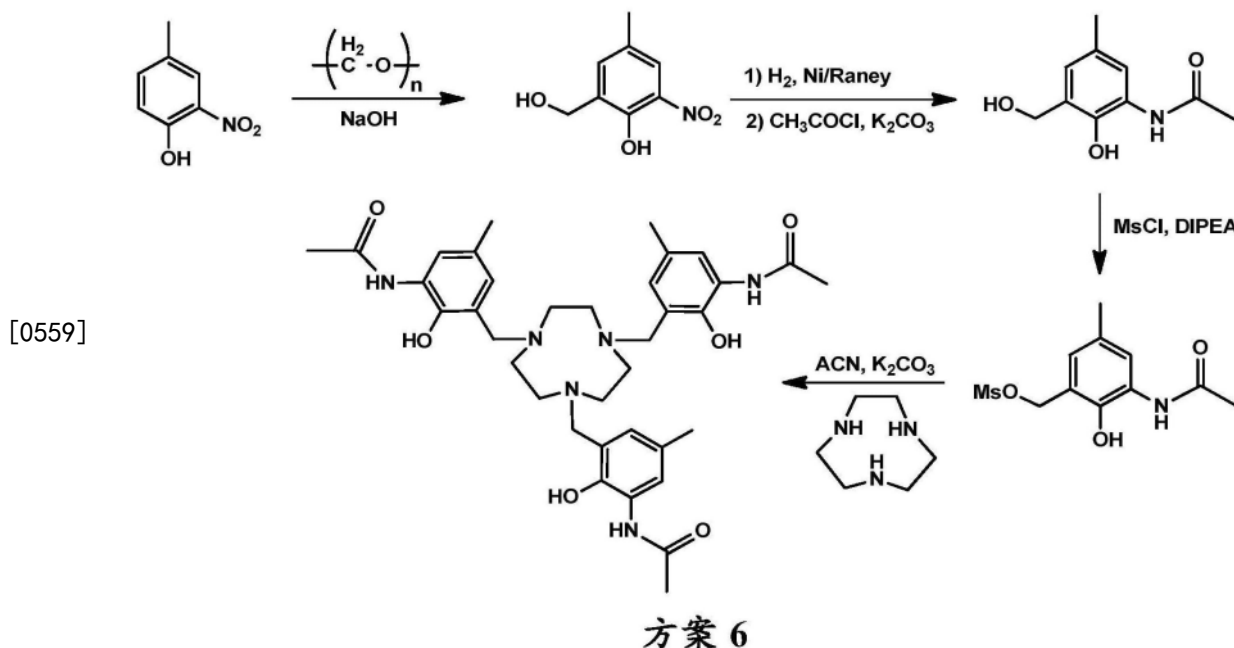
[0556]



方案 5

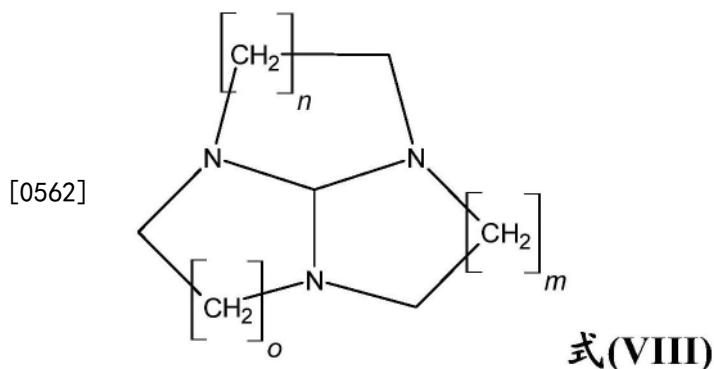
[0557] 作为另一个示例性实施例,当L¹是C₁-C₄-烷基醚且Z¹是被一个或多个羟基基团取代的C₁-C₆-烷基时,式(VII)和(VIIA)的L⁴将是C₁-C₄-烷基-醛,其可以被还原以得到羟基基团,该羟基基团可以进而转化成烷醇盐;这样的烷醇盐可以参与众所周知的Williamson醚合成,由此它与合适的底物反应,所述底物是例如其中其羟基基团被适当地保护的烷基-羟基-卤化物,例如其羟基基团被适当地保护的2-氯-1,3-丙二醇或2-溴-1,3-丙二醇。

[0558] 本发明的化合物还可能通过在步骤a)中提供如上面所定义的并且具体地在其邻位携带L-Z基团的苯酚来制备。在该情况下,本发明的化合物可以通过在步骤c)中使这样的邻位取代的苯酚与在步骤b)中提供的大环反应直接得到。该实施方案可以例如根据以下方案6来说明,其用于得到具有以下基团*-NHC(O)-•作为L¹(其中星号(*)代表酚部分且中间点(•)代表Z¹基团)并且具有氢作为Z¹的本发明的化合物(即,化合物177):



[0560] 根据一个实施方案,本发明的化合物也可以如下得到:根据在其任一实施方案中的步骤a),提供苯酚,和:

[0561] b') 提供选自三氮杂环壬烷、三氮杂环癸烷、三氮杂环十一烷和三氮杂环十二烷的大环的邻氨基化物(orthoamide)衍生物,即三环三氨基甲烷衍生物,例如式(VIII)的邻氨基化物衍生物:



[0563] 其中m、n和o具有关于式(I)或其任何实施方案提供的相同含义;

[0564] c') 使在步骤a)中提供的一种或两种苯酚(例如式(VI)的化合物,诸如2-羟基-3-溴甲基-5-甲基苯甲醛)与邻氨基化物衍生物(例如式(VIII)的邻氨基化物衍生物)反应,以得到与在步骤a)中提供的一种或两种苯酚(例如式(VI)的化合物,诸如2-羟基-3-溴甲基-5-甲基苯甲醛)偶联的邻氨基化物衍生物;

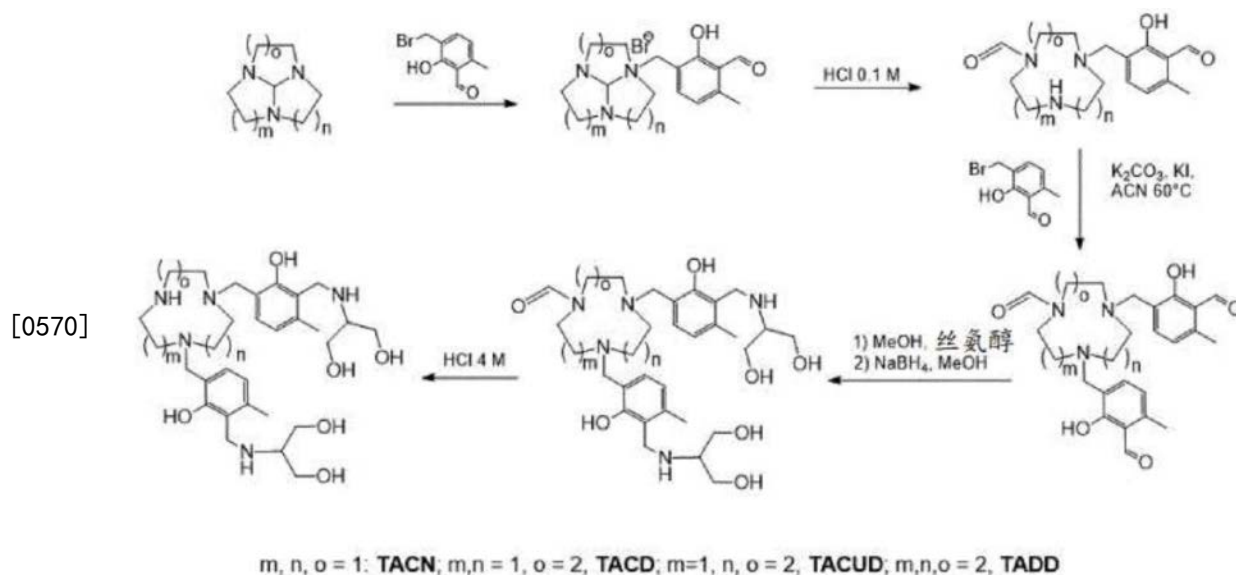
[0565] d') 水解在步骤c')中得到的邻氨基化物衍生物,例如通过酸水解,以得到与在步骤a)中提供的一种或两种苯酚(例如式(VI)的化合物,诸如2-羟基-3-溴甲基-5-甲基苯甲醛)和与甲酰基(-C(O)H)基团偶联的选自三氮杂环壬烷、三氮杂环癸烷、三氮杂环十一烷和三氮杂环十二烷的大环;

[0566] e') 任选地使在步骤a)中提供的另一种苯酚(例如式(VI)的化合物,诸如2-羟基-3-溴甲基-5-甲基苯甲醛)与在步骤d')中得到的大环反应,以得到与在步骤a)中提供的两种苯酚(例如式(VI)的化合物,诸如2-羟基-3-溴甲基-5-甲基苯甲醛)和与甲酰基(-C(O)H)

基团偶联的选自三氮杂环壬烷、三氮杂环癸烷、三氮杂环十一烷和三氮杂环十二烷的大环；
[0567] f') 水解在步骤d') 或e') 中得到的大环, 和任选地转化可能的 C_1 - C_4 -烷基-醛、 C_1 - C_4 -烷基-酯或 C_1 - C_4 -烷基-羧基, 其中该步骤f') 的水解和任选的转化以任何顺序进行, 以得到本发明的化合物(其中大环的2个氮原子键合至携带L-Z基团的苯酚, 并且一个键合至氢); 和

[0568] g') 任选地使在步骤a) 中提供的另一种苯酚(例如式(VI)的化合物, 诸如2-羟基-3-溴甲基-5-甲基苯甲醛) 与在步骤f') 中得到的大环反应, 并任选地转化可能的 C_1 - C_4 -烷基-醛、 C_1 - C_4 -烷基-酯或 C_1 - C_4 -烷基-羧基, 以得到本发明的化合物(其中大环的所有三个氮原子键合至携带L-Z基团的苯酚)。

[0569] 以下方案7说明了实施上述实施方案的一种可能方式, 具体地: 步骤c') 提供了使一种苯酚与邻氨基化物衍生物反应, 进行步骤e') (并且从而提供使另一种苯酚与在步骤d') 中得到的大环反应), 步骤f') 提供了首先进行转化可能的 C_1 - C_4 -烷基-醛的步骤, 并然后进行水解步骤以得到本发明的化合物, 并且不进行步骤g'):



方案 7

[0571] 根据方案7, 可以合成本发明的化合物, 其中大环的2个氮原子键合至携带L-Z基团的苯酚, 并且一个键合至氢。如果进行进一步的步骤g'), 也可以合成本发明的化合物, 其中大环的三个氮原子键合至携带L-Z基团的苯酚。

[0572] 在步骤b') 中提供的邻氨基化物衍生物可以根据本领域的标准方式得到, 例如通过使选自三氮杂环壬烷、三氮杂环癸烷、三氮杂环十一烷和三氮杂环十二烷的大环与甲醛二甲基缩醛反应, 或如在T. Atkins, J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 6364-6365; R. W. Alder等人. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1992, 507-508中所报道, 例如从1,4,6-三氮杂双环[3.3.0]辛-4-烯1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯开始。

[0573] 步骤d') 的水解允许将邻氨基化物衍生物转化成与甲酰基基团键合(以及与先前在步骤c') 中反应的苯酚键合)的大环。所述甲酰基基团似乎主要键合空间位阻较小的大环的氮原子, 例如大环三氮杂环十一烷的亚乙基和亚丙基部分之间的两个氮原子之一(而不是两个亚丙基部分之间的一个氮原子)。

[0574] 根据一个实施方案,步骤d')可以在步骤c')之前进行;在该情况下,步骤c')通过使在步骤a)中提供的一种或两种苯酚与通过水解步骤d')得到的大环(即与甲酰基(-C(O)H)基团偶联的选自三氮杂环壬烷、三氮杂环癸烷、三氮杂环十一烷和三氮杂环十二烷的大环)反应来进行。

[0575] 为了得到本发明的化合物的Fe(III)络合物(其也是本发明的一个方面),提供使本发明的化合物与Fe(III)络合的步骤可以例如在步骤c)或步骤d)之后或在步骤f')或g')之后进行;所述络合步骤可以例如根据以下步骤进行:

[0576] e)使本发明的化合物(例如在步骤c)、步骤d)、步骤f')或步骤g')中得到的化合物与Fe(III)盐(诸如FeCl₃、Fe(NO₃)₃、Fe(OH)₃和FeO(OH))反应以得到本发明的化合物的Fe(III)络合物。

[0577] 步骤e)可以在非水性的极性溶剂中进行,诸如低级醇,例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、及其混合物。

[0578] 在以下部分中报道了本发明的优选化合物及由于制备其的中间体的制备的非限制性实施例,旨在更详细地说明本发明而不限其范围。

[0579] 实验部分

[0580] 材料和方法

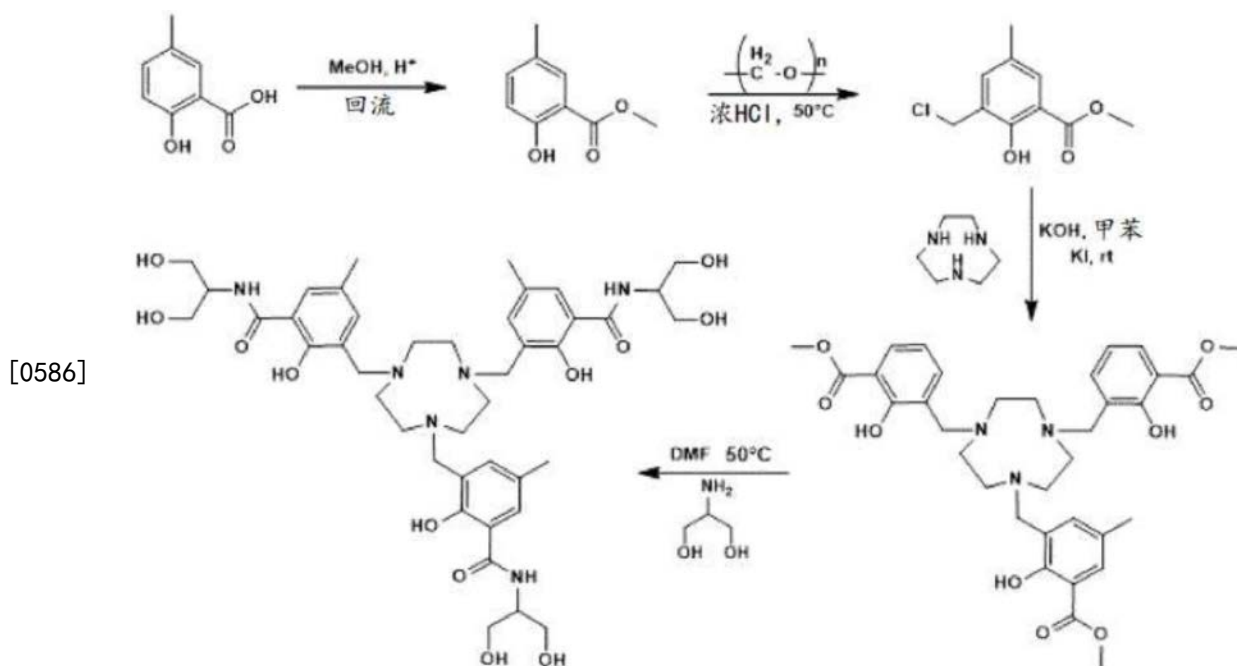
[0581] 没有以下实施例中具体合成的在以下实施例中采用的反应物和/或溶剂是已知的并且易于得到。如果它们本身不是商购可得的,则可以根据文献中已知的方法制备它们。

[0582] 在Bruker Avance III光谱仪(Bruker,米兰,意大利)上记录¹H和¹³C NMR谱,其运行在11.74T和298K,对应于499.8MHz的质子共振频率。相对于TMS来报告¹H和¹³C NMR化学位移,并使用残余质子溶剂共振进行参考。通过将化合物溶解在适当的氘代溶剂中,在5mm NMR管中制备样品。

[0583] 在配备Waters 1525二元泵、Waters 2487UV/Vis和Waters SQD 3100(ESCI电离模式)检测器(Waters Corporation,Milford,MA,美国)的Waters模块系统上进行分析型和半制备型HPLC-MS运行。使用与QDa和TUV检测器(Waters Corporation,Milford,MA,美国)偶联的UPLC Acquity H-Class进行UPLC-MS分析。在Waters SQD 3100(Waters Corporation,Milford,MA,美国)上记录ESI-MS。

[0584] 实施例1-化合物1的合成

[0585] 根据以下方案8进行化合物1的合成:



方案 8

[0587] 在以下段落中提供了本实施例的合成细节。

[0588] A) 苯甲酸(2-羟基-5-甲基)甲酯的合成

[0589] 将2-羟基-5-甲基苯甲酸(0.5g, 3.28mmol)溶解在5mL的MeOH中并加入几滴HCl。将溶液在回流温度搅拌过夜。将终产物不经进一步纯化地使用。定量收率。

[0590] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ (ppm) = 2.27 (s, -C-CH₃, 3H), 3.92 (s, -O-CH₃, 3H), 6.87 (d, -CH-CH-COH, 1H, $J_3=8.5\text{Hz}$), 7.24 (dd, -CCH₃-CH-CH-, 1H, $J_3=8.5\text{Hz}$, $J_4=2.1\text{Hz}$), 7.62 (d, -C-CH-CCH₃, 1H, $J_4=2.1\text{MHz}$), 10.51 (bs, -OH)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz): δ (ppm) = 20.4 (-CH₃), 52.2 (-O-CH₃), 111.9 (-CH-CH-), 117.3 (-COH-CH-), 129.4 (-CH-C-COH-), 129.6 (-CH-CH-CCH₃), 136.6 (-C-CH-C-), 160.2 (-C-OH), 170.6 (-C=O)。ESI-MS (m/z): 167.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$ 的计算值: 166.2)。

[0591] B) (2-羟基-5-甲基-3-甲基氯)甲酸的合成

[0592] 将在前一步中得到的苯甲酸(2-羟基-5-甲基)甲酯(0.5g, 3.01mmol)溶解在4mL的浓HCl中并使温度升高至50°C。然后,逐份加入低聚甲醛(0.181g, 6.02mmol)并将反应混合物在室温搅拌72h。然后,将溶液用DCM(3x 15ml)洗涤并将有机层用盐水(2x 15ml)洗涤。将有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发溶剂。收率:72%。

[0593] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ (ppm) = 2.29 (s, -CH₃, 3H), 3.94 (s, -O-CH₃, 3H), 4.67 (s, -CH₂-Cl, 2H), 7.37 (s, -C-CH-C-CH₂Cl, 1H), 7.63 (s, -C-CH-C-CH₃, 1H), 11.01 (bs, -OH)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz): δ (ppm) = 20.4 (-CH₃), 40.8 (-O-CH₃), 52.4 (-CH₂-Cl), 112.5 (-CH-C-CH₃), 125.5 (-C-CH₂Cl), 128.2 (-CH-C-COH), 130.4 (-CCH₃-CH-C-), 137.4 (-CCH₃-CH-CC=O-), 157.5 (-COH), 170.6 (-C=O)。ESI-MS (m/z): nd。

[0594] C) 1,4,7-三-(3-羧甲基-2-羟基-5-甲基苄基)-1,4,7-三氮杂环壬烷的合成

[0595] 将三氮杂环壬烷·3HCl(0.095g, 0.4mmol, TACN)溶解在小量甲苯中。加入KI(0.007g, 0.04mmol)和KOH(0.067g, 1.2mmol)并将溶液冷却至0°C。将在前一步中得到的苯

甲酸(2-羟基-5-甲基-3-氯甲基)甲酯(0.258g, 1.2mmol)溶解在2ml甲苯中并在约15min中逐滴加入以尽可能多地避免聚烷基化反应。然后,将反应混合物在室温搅拌2h。进行HPLC-MS分析(XBridge Phenyl 3.5 μ m(4.6x 150mm); A=H₂O/0.1% TFA; B=MeOH; 流速=1mL/min; 0-1min=30% B; 1-15min=从30%至100% B; 15-19min=100% B; 19-20min=从100%至30% B)以表征产物。保留时间:13.79分钟。收率:80%。

[0596] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ (ppm) = 2.26 (s, -CH₃-, 3H), 2.86 (bs, 大环), 3.70 (bs, -CH₂-N-, 6H), 3.92 (-O-CH₃, 9H), 7.16 (s, -C-CH-CCH₃-, 1H), 7.23 (s, -CCH₃-CH-C-, 1H)。 ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ (ppm) = 20.5 (-CH₃), 52.2 (-O-CH₃), 35.5 (-N-CH₂-), 122.7 (-CH₂-C-CH-) 125.3 (-CCH₃-CH-C-), 128.3 (-CH-C-CH₃), 129.1 (-C-CH-CCH₃), 137.9 (-COH-C-CH-) 158.0 (-C-OH), 170.2 (C=O)。ESI-MS (m/z): 636.7 (M+H⁺) (C₃₄H₄₁N₃O₉的计算值:635.7)。

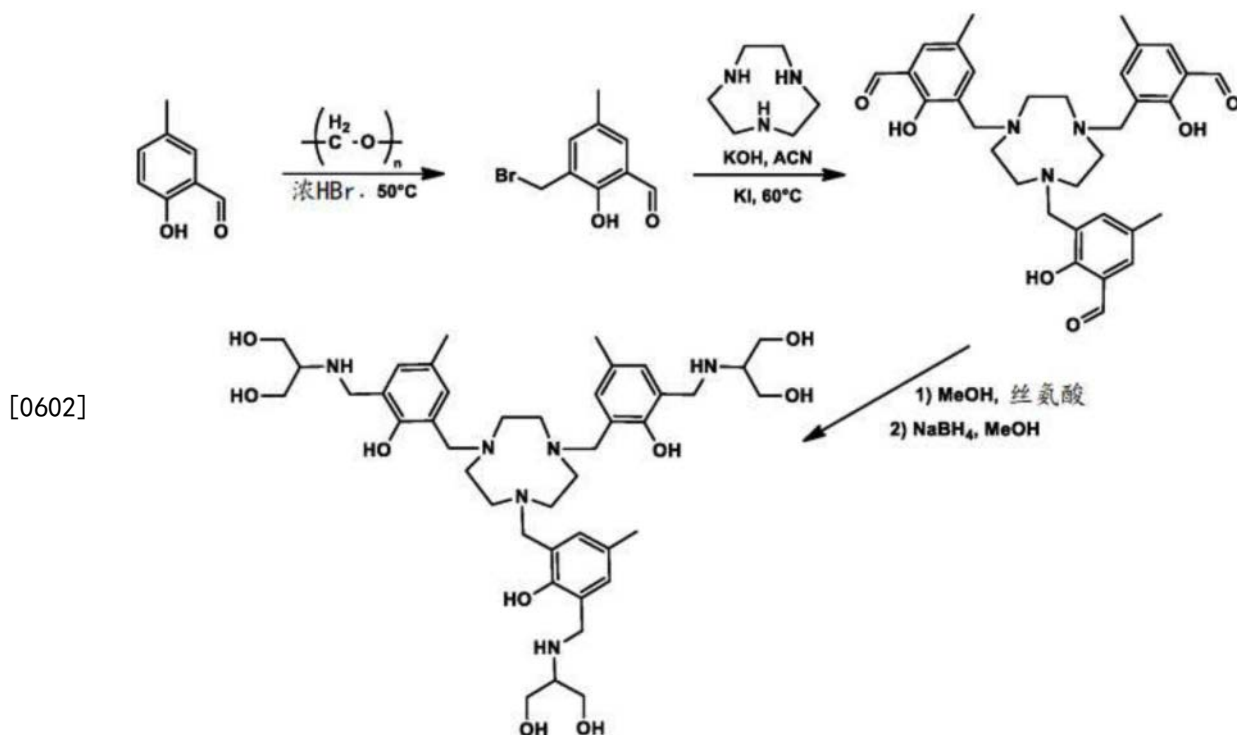
[0597] D) 3,3',3''-[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三(亚甲基)]三[N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺](化合物1)的合成

[0598] 将丝氨酸(2-氨基-1,3-丙二醇, 0.045g, 0.5mmol)溶解在DMF(1mL)中并加入到1,4,7-三-(3-羧甲基-2-羟基-5-甲基苄基)-1,4,7-三氮杂环壬烷(0.066g, 0.1mmol, 在前一步中得到)在DMF(2mL)中的溶液中。将反应混合物加热至50℃并搅拌过夜。进行HPLC-MS分析以检查反应(XBridge Phenyl 3.5 μ m(4.6x 150mm); A=H₂O/0.1% TFA; B=MeOH; 流速=1mL/min; 0-1min=30% B; 1-15min=从30%至100% B; 15-19min=100% B; 19-20min=从100%至30% B)。保留时间:10.25分钟。然后除去溶剂并将粗产物通过半制备型HPLC-MS(XBridge Prep Phenyl OBD 5 μ m(19x100mm); A=H₂O/0.1% TFA; B=MeOH; 流速=20mL/min; 0-4min=30% B; 4-12min=从30%至57% B; 12-13min=100% B; 13-14min=100% B; 14-15min=从100%至30% B; 15-17min=30% B)纯化。收率:67%。

[0599] ¹H NMR (D₂O, 500MHz): δ (ppm) = 2.19 (s, -CH₃-, 9H), 3.26 (bs, 大环, 12H), 3.66-3.75 (m, -CH-CH₂-OH, 12H), 4.10 (s, -N-CH₂-Ph-, 6H), 4.18-4.28 (m, -NH-CH-CH₂-OH, 3H), 7.22 (s, -CH, 1H), 7.60 (s, -CH, 1H)。 ¹³C NMR (D₂O, 125MHz): δ (ppm) = 19.4 (-CH₃-), 49.9 (-CH-CH₂-OH-), 53.1 (-N-CH₂-Ph-), 56.6 (-NH-CH-CH₂-OH), 60.6 (大环), 115.2 (-CH₂-C-C-OH), 117.5 (-CH-C-CH₃), 128.8 (-CH₂-C-CH-), 129.6 (-C-CH-), 137.5 (-CH-C-CO), 156.1 (-C-OH), 170.6 (-C=O)。ESI-MS (m/z): 841.4 (M+H⁺) (C₄₂H₆₀N₆O₁₂的计算值:840.4)。

[0600] 实施例2-化合物2的合成

[0601] 根据以下方案9进行化合物2的合成:



方案 9

[0603] 在以下段落中提供了本实施例的合成细节。

[0604] A) 2-羟基-3-溴甲基-5-甲基-苯甲醛的合成

[0605] 将2-羟基-5-甲基苯甲醛 (0.51g, 3.7mmol) 溶解在4mL的48% HBr中并加热至50°C。然后, 加入低聚甲醛 (0.166g, 5.55mmol) 并将反应混合物在室温搅拌72h。然后, 将溶液用DCM (3x 15ml) 萃取并将有机层用盐水 (2x 15ml) 洗涤。将有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发溶剂。在除去DCM以后, 产物立即结晶。收率: 69%。

[0606] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ (ppm) = 2.34 (s, -CH₃, 3H), 4.55 (s, -CH₂-Br, 2H), 7.32 (s, -C-CH-CHO, 1H), 7.43 (s, -CCH₃-CH-CH₂Br, 1H), 9.85 (s, -CHO, 1H), 11.29 (s, -OH, 1H)。 ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ (ppm) = 20.2 (-CH₃), 26.6 (-CH₂-Br), 126.3 (-C-CH₃), 129.3 (-CH-C-CH₂Br), 134.2 (-CCH₃-CH-C-, -CH-C-CHO), 138.9 (-CHO-CH-C-), 157.3 (-COH), 196.4 (-CHO)。

[0607] B) 1,4,7-三-(3-甲酰基-2-羟基-5-甲基苄基)-1,4,7-三氮杂环壬烷的合成

[0608] 将三氮杂环壬烷 (0.042g, 0.18mmol, TACN) 溶解在3ml乙腈中并加入KI (0.003g, 0.018mmol) 和KOH (0.030g, 0.54mmol)。将溶解在1ml乙腈中的在前一步中得到的2-羟基-3-氯甲基-5-甲基苯甲醛 (0.21g, 0.9mmol) 逐滴加入溶液中。将反应混合物加热至60°C并搅拌过夜。然后, 将溶液过滤, 并将粗产物在乙醚中沉淀。收率: 81%。进行HPLC-MS分析以检查反应 (XBridge Phenyl 3.5μm (4.6x 150mm); A=H₂O/0.1% TFA; B=MeOH; 流速=1mL/min; 0-2min=60% B; 2-12min=从60%至100% B; 12-16min=100% B; 16-17min=从100%至60% B)。保留时间: 5.60分钟。

[0609] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ (ppm) = 2.39 (s, -CH₃-, 3H), 2.46, 2.98 (bs, 大环), 3.93 (bs, -CH₂-N-, 6H), 7.40 (s, -C-CH-CCH₃-, 3H), 7.50 (s, -CCH₃-CH-C-, 3H), 9.89 (s, CHO, 3H)。 ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ (ppm) = 20.4 (-CH₃), 50.1-49.3 (-N-CH₂-大环), 53.3 (-N-CH₂), 115.2 (-CH₂-C-CH-) 120.0 (-CCH₃-CH-C-), 131.0 (-CH-C-CH₃), 136.0 (-C-CH-CCH₃), 143.5 (-

COH-C-CH-), 158.7 (-C-OH), 196.6 (C=O)。ESI-MS (m/z): 574.7 (M+H⁺) (C₃₃H₃₉N₃O₆的计算值: 573.7)。

[0610] C) 2,2',2''-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(丙烷-1,3-二醇)(化合物2)的合成

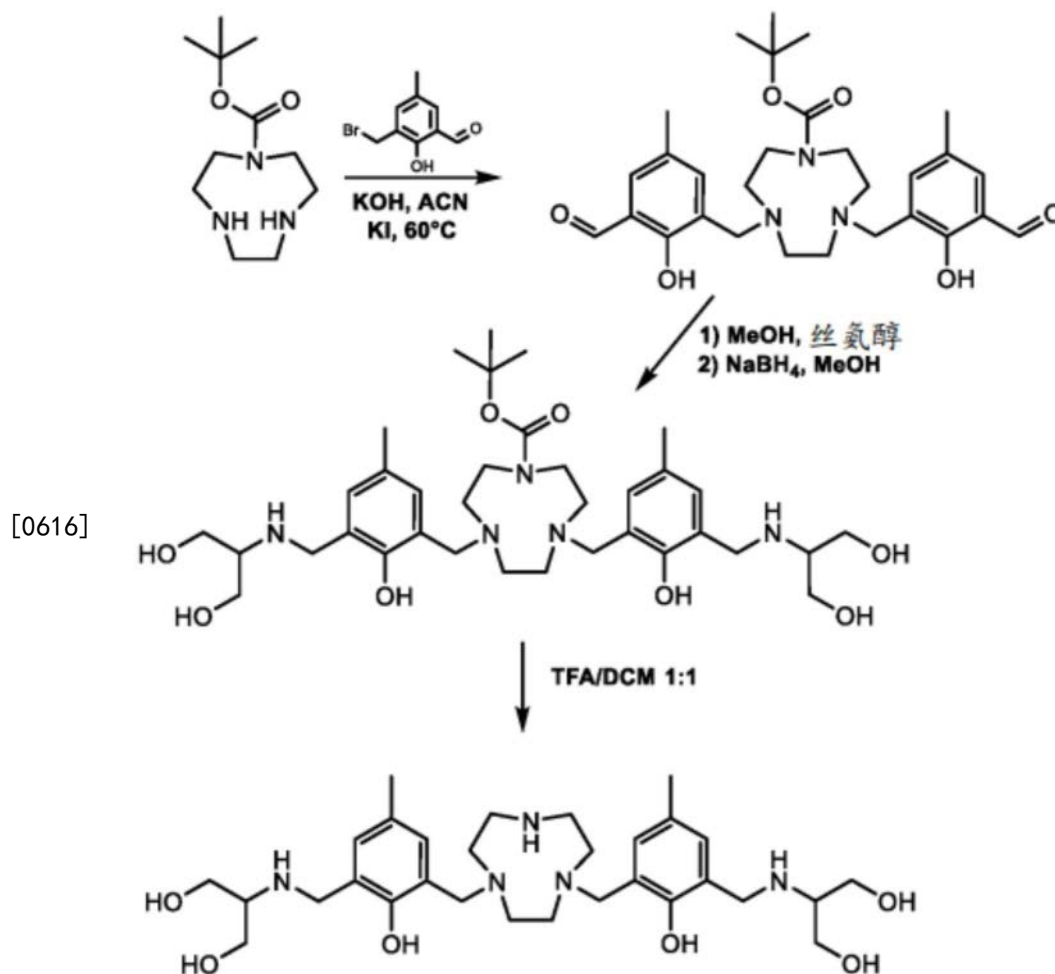
[0611] 将在前一步中得到的1,4,7-三-(3-甲酰基-2-羟基-5-甲基苄基)-1,4,7-三氮杂环壬烷(0.07g, 0.12mmol)溶解在1ml的MeOH中并加入过量的2-氨基-1,3-丙二醇(0.055g, 0.61mmol)。将溶液在室温搅拌1h。通过MS光谱测定法检查亚胺中间体: ESI-MS (m/z): 794.0 (M+H⁺) (C₄₂H₆₀N₆O₉的计算值: 793.0) 并将混合物不经纯化地使用。将溶液冷却至0℃并缓慢地逐份加入硼氢化钠(0.045g, 1.8mmol)。然后将反应混合物搅拌3小时。通过逐滴加入2ml的MeOH来淬灭还原剂硼氢化钠, 等待15分钟, 并最后, 通过过滤除去沉淀物。通过HPLC-MS (XBridge Phenyl 3.5μm (4.6x 150mm); A=H₂O/0.1% TFA; B=MeOH; 流速=1mL/min; 0-1min=30% B; 1-15min=从30%至100% B; 15-19min=100% B; 19-20min=从100%至30% B) 表征终产物。保留时间: 6.93分钟。

[0612] 在减压下除去溶剂并将粗产物通过半制备型HPLC-MS (XBridge Prep Phenyl OBD 5μm (19x100mm); A=H₂O/0.1% TFA; B=MeOH; 流速=20mL/min; 0-4min=20% B; 4-10min=从20%至43% B; 10-11min=100% B; 11-12min=100% B; 12-13min=从100%至20% B; 13-15min=20% B) 纯化。收率: 80%。

[0613] ¹H NMR (D₂O, 500MHz): δ (ppm) = 2.17 (s, -CH₃, 9H), 3.27-3.29 (m, -NH-CH-CH₂-OH, 3H), 3.68-3.71 (m, -CH-CH₂-OH, 6H), 3.72-3.82 (m, -CH-CH₂-OH, 6H), 4.11 (bs, 大环, 12H), 4.27 (s, -N-CH₂-Ph-, 6H), 7.11 (s, -CH, 3H), 7.21 (s, -CH, 3H)。¹³C NMR (D₂O, 125MHz): δ (ppm) = 19.5 (-CH₃-), 44.8 (-CH₂-NH-C), 49.5 (-N-CH₂-Ph), 55.5 (-CH-CH₂-OH), 57.5 (大环), 59.8 (-NH-CH-CH₂-OH), 115.2 (-CH₂-C-C-OH), 117.5 (-CH-C-CH₃), 128.8 (-CH₂-C-CH-), 129.6 (-C-CH-), 137.5 (-CH-C-CO), 156.1 (-C-OH)。ESI-MS (m/z): 800.0 (M+H⁺) (C₄₂H₆₀N₆O₁₂的计算值: 799.0)。

[0614] 实施例3-化合物4的合成

[0615] 根据以下方案10进行化合物4的合成:



方案 10

[0617] 在以下段落中提供了本实施例的合成细节。

[0618] A) 1,4-二-(3-甲酰基-2-羟基-5-甲基苄基)-7-叔丁基氧基羰基-1,4,7-三氮杂环壬烷的合成

[0619] 将1-叔丁基氧基羰基-1,4,7-三氮杂环壬烷(0.122g, 0.53mmol)溶解在3ml乙腈中并加入KI(0.009g, 0.053mmol)和K₂CO₃(0.207g, 1.59mmol)。将溶解在1ml乙腈中的2-羟基-3-氯甲基-5-甲基苯甲醛(0.293g, 1.59mmol)逐滴加入溶液中。将反应混合物加热至60℃并搅拌过夜。然后,将溶液过滤,并将粗产物用硅胶柱(97:3CH₂Cl₂/MeOH;在95:5CH₂Cl₂/MeOH条件中进行的TLC, R_f=0.2)纯化以得到0.264g产物(95%收率)。通过HPLC-MS (XBridge Phenyl13.5μm(4.6x 150mm); A=H₂O/0.1% TFA; B=ACN; 流速=1mL/min; 0-1min=50% B; 1-15min=从50%到100% B; 15-19min=100% B; 19-20min=从100%至50% B)表征终产物。保留时间:5.60分钟。

[0620] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ=1.44(s, 9H, C-(CH₃)₃), 2.29/2.31(s, 3H, CH₃-Ph), 2.75-2.88(m, 8H, CH₂-N), 3.25-3.30(m, 4H, CH₂-N), 3.80/3.83(s, 4H, N-CH₂-Ph), 7.37/7.39(s, 2H, ArH), 7.31/7.42(s, 2H, ArH), 10.13/10.22(s, 2H, CHO)。 ¹³C NMR(125MHz, CDCl₃): δ=20.4(Ph-CH₃), 28.6(C-(CH₃)₃), 52.1/52.6(CH₂-N), 53.4(CH₂-N), 55.1/55.5(CH₂-N), 57.0/57.9(N-CH₂-Ph), 79.8(O-C-(CH₃)₃), 121.6/121.9(N-CH₂-C-CH), 125.4/125.8(CH₃-C-CH-C), 128.5(C-CHO), 129.4/130.2(CH-C-CH), 137.6/138.1(CH₂-C-CH-C-CH₃), 155.3(N-C=

0), 158.8/159.2 (C-OH), 193.2/194.0 (C-CHO)。ESI-MS (m/z): 526.3 (M+H⁺) (C₂₉H₃₉N₃O₆的计算值: 525.6)。

[0621] B) 1,4-二- {[3-(N-1,3-二羟基丙烷-2-基)氨基甲基]-2-羟基-5-甲基苄基}-7-叔丁基氧基羰基-1,4,7-三氮杂环壬烷的合成

[0622] 将1,4-二-(3-甲酰基-2-羟基-5-甲基苄基)-7-叔丁基氧基羰基-1,4,7-三氮杂环壬烷(0.104g, 0.20mmol)溶解在1ml的MeOH中并加入过量的2-氨基-1,3-丙二醇(0.054g, 0.60mmol)。将溶液在室温搅拌1h。通过MS光谱测定法检查亚胺中间体: ESI-MS (m/z): 672.4 (M+H⁺) (C₃₅H₅₃N₅O₈的计算值: 671.8) 并将混合物不经纯化地使用。将溶液冷却至0℃并缓慢地逐份加入硼氢化钠(0.030g, 0.79mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌3小时。通过逐滴加入2ml的MeOH来淬灭还原剂, 等待15分钟, 并最后, 通过过滤除去沉淀物。通过HPLC-MS (XBridge Phenyl 3.5μm (4.6x 150mm); A=H₂O/0.1% TFA; B=ACN; 流速=1mL/min; 0-1min=10% B; 1-15min=从10%至100% B; 15-19min=100% B; 19-20min=从100%至10% B) 表征终产物。保留时间: 8.50分钟。

[0623] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ=1.45 (s, 9H, C-(CH₃)₃), 2.21 (s, 6H, CH₃-Ph), 2.56-2.93 (bs, 12H, CH₂-N), 2.93 (m, 2H, N-CH-CH₂-), 3.58 (m, 8H, N-CH-CH₂-), 3.65 (m, 4H, N-CH₂-Ph), 3.72 (m, 4H, Ph-CH₂-N), 6.88-6.89 (bs, 4H, ArH)。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ=20.9 (Ph-CH₃), 27.6 (C-(CH₃)₃), 48.3 (CH₂-N), 54.1 (Ph-CH₂-N), 56.9 (CH₂-N), 61.0 (N-CH₂-Ph), 63.3 (N-CH-CH₂-OH), 66.6 (N-CH-CH₂-OH), 79.8 (O-C-(CH₃)₃), 123.6 (N-CH₂-C-), 125.3 (C-CH₂-N), 127.1 (C-CH₃), 128.7 (-CH), 129.4 (-CH), 154.6 (-C=O), 155.6 (-C-OH)。ESI-MS (m/z): 676.4 (M+H⁺) (C₃₃H₅₇N₅O₈的计算值: 675.8)。

[0624] C) 化合物4(2,2'-{1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基二[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}二(丙烷-1,3-二醇)的合成

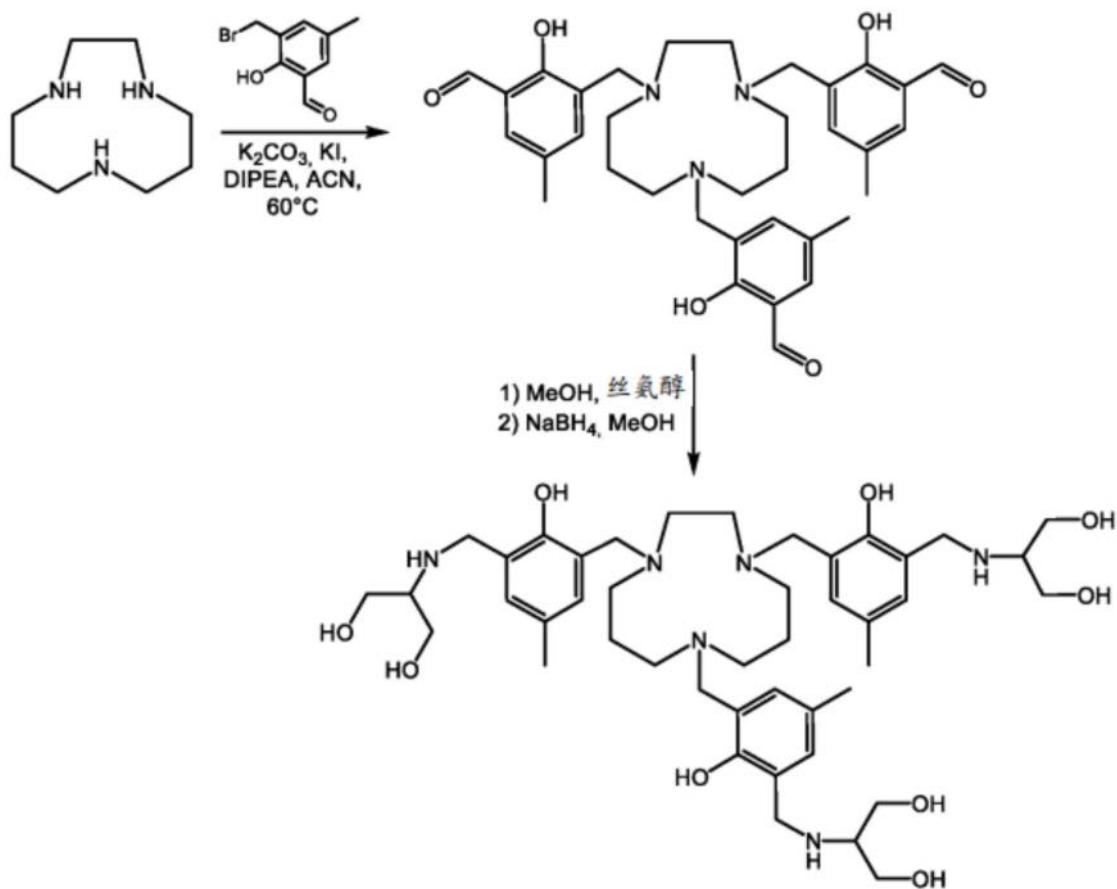
[0625] 将1,4-二- {[3-(N-1,3-二羟基丙烷-2-基)氨基甲基]-2-羟基-5-甲基苄基}-7-叔丁基氧基羰基-1,4,7-三氮杂环壬烷(0.92g, 0.16mmol)溶解在TFA和CH₂Cl₂的1:1混合物(4mL)中并将混合物在室温搅拌3h。在减压下蒸发溶剂并将残余物溶解在水中, 并将溶液用0.2μm过滤器过滤以除去固体残余物。将产物使用半制备型HPLC-MS纯化并在低压冻干以后得到作为白色单三氟乙酸盐(0.16g, 53%)。XBridge Prep Phenyl OBD 5μm (19x100mm); A=H₂O/0.1% TFA; B=ACN; 流速=20mL/min; 0-1min=1% B; 1-6min=从1%至100% B; 6-7min=100% B; 7-9min=100% B; 9-10min=从100%至1% B; 10-12min=1% B)。通过HPLC-MS (XBridge Phenyl 3.5μm (4.6x 150mm); A=H₂O/0.1% TFA; B=ACN; 流速=1mL/min; 0-1min=1% B; 1-15min=从1%至100% B; 15-19min=100% B; 19-20min=从100%至1% B) 表征终产物。保留时间: 9.08分钟。

[0626] ¹H NMR (500MHz, D₂O): δ=2.17 (s, 6H, C-CH₃), 2.93 (bs, 4H, CH₂-N), 3.26 (五重峰, 2H, J=, N-CH-CH₂), 3.33 (m, 4H, CH₂-N), 3.37 (m, 4H, CH₂-N), 3.67-3.80 (m, 8H, N-CH-CH₂), 3.99 (s, 4H, N-CH₂-Ph), 4.26 (s, 4H, Ph-CH₂-N-CH), 7.07 (s, 2H, ArH), 7.19 (s, 2H, ArH)。¹³C NMR (125MHz, D₂O): δ=19.4 (Ph-CH₃), 42.6 (CH₂-N), 44.9 (Ph-CH₂-N), 49.1 (CH₂-N), 54.8 (N-CH₂-Ph), 57.5 (N-CH-CH₂-OH), 59.7 (N-CH-CH₂-OH), 120.6 (N-CH₂-C-), 121.8 (C-CH₂-N), 132.5 (C-CH₃), 133.5 (-CH), 134.4 (-CH), 151.2 (-C-OH)。ESI-MS (m/z): 576.4 (M+H⁺) (C₃₀H₄₉N₅O₆的计算值: 575.7)。

[0627] 实施例4-化合物57的合成

[0628] 根据以下方案11进行化合物57的合成:

[0629]



方案 11

[0630] 2,2',2''-{1,4,8-三氮杂环壬烷-1,4,8-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)亚甲基氮烷二基]}三(丙烷-1,3-二醇)(化合物57)的合成

[0631] 将1,4,8-三氮杂环十一烷(0.05g,0.32mmol,TACUD)溶解在1.5ml乙腈中并加入KI(0.005g,0.032mmol)和 K_2CO_3 (0.176g,1.27mmol)。将溶解在3ml的乙腈/二氯甲烷1:1溶液中的2-羟基-3-溴甲基-5-甲基苯甲醛(0.291g,1.27mmol)逐滴加入溶液中。将反应混合物加热至60℃并搅拌4h。然后,加入二异丙基乙胺(DIPEA 57μL,0.32mmol)并将反应混合物在60℃搅拌27h。在减压下除去溶剂。然后,将产物溶解在20ml二氯甲烷中,并用水(10ml x 2)和盐水(10ml x 1)洗涤;将有机相用硫酸钠脱水(anhydri-fied),过滤并蒸发溶剂。通过UPLC-MS.(Acquity UPLC BEH C18 1.7μm(2.1x 50mm);A=H₂O/0.1% TFA;B=ACN/0.1% TFA;流速=0.4mL/min;0-14min=从30%至100% B;14-15min=100% B)表征产物;保留时间:4.50分钟。ESI-MS(m/z):602.5(M+H⁺)(C₃₅H₄₃N₃O₆的计算值:601.7)。

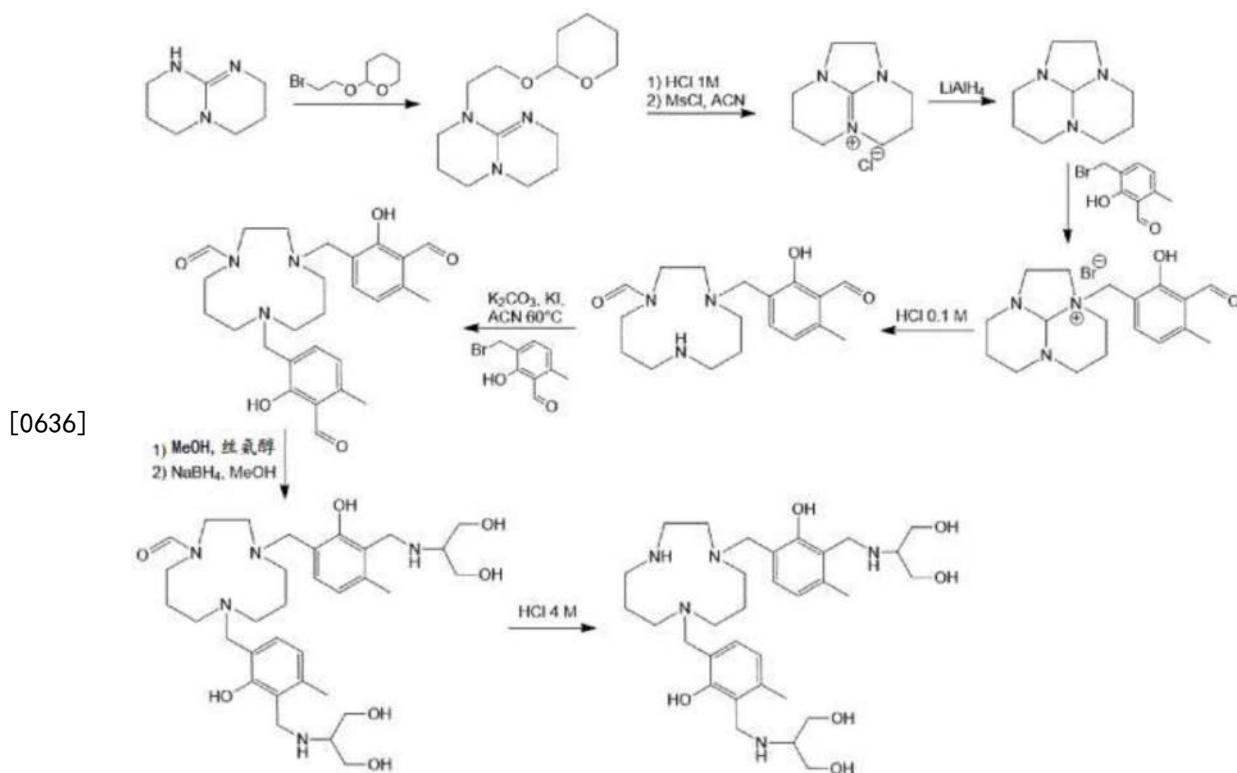
[0632] 将产物不经进一步纯化用于下一步。因而,将固体溶解在20ml的MeOH中并加入溶解在5ml无水甲醇中的过量的2-氨基-1,3-丙二醇(0.118g,1.29mmol)。将溶液在室温搅拌过夜。通过MS光谱测定法检查亚胺中间体:ESI-MS(m/z):822.0(M+H⁺)(C₄₄H₆₄N₆O₉的计算值:822.3)。将溶液冷却至0℃并缓慢地逐份加入硼氢化钠(0.147g,3.87mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌48h。然后通过逐滴加入1ml的H₂O来淬灭过量的还原剂并在减压下除去溶剂。将产物重新溶解在20ml乙醇中,通过过滤除去沉淀物。在减压下除去溶剂并将粗产物通

过半制备型HPLC-MS (XBridge Prep Phenyl OBD 5 μ m (19x100mm); A=H₂O/0.1% TFA; B=MeOH; 流速=8mL/min; 0-4min=20% B; 4-10min=从20%至40% B; 10-11min=100% B; 11-14min=100% B; 14-15min=从100%至20% B) 纯化。通过UPLC-MS (Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m (2.1x 50mm); A=H₂O/0.1% TFA; B=ACN/0.1% TFA; 流速=0.4mL/min; 0-14min=从2%至100% B; 14-15min=100% B) 表征终产物 (58mg, 0.07mmol, 22% 收率); 保留时间: 3.47分钟。ESI-MS (m/z): 828.3. (M+H⁺) (C₄₄H₇₀N₆O₉的计算值: 827.1)。

[0633] ¹H NMR (D₂O, 500MHz, pD=2): δ (ppm) = 2.05 (br, CH₂CH₂CH₂, 4H), 2.20 (s, -CH₃, 9H), 3.01 (br, NCH₂CH₂N大环, 4H), 3.32 (m, -NH-CH-CH₂-OH, 3H), 3.65-3.70 (m, -CH-CH₂-OH, 6H), 3.72-3.82 (m, -CH-CH₂-OH, 6H), 3.9 (br, NCH₂CH₂CH₂大环, 8H), 4.25, 4.30 (s, -N-CH₂-Ph-, 12H), 7.21 (s, -CH, 3H), 7.28 (s, -CH, 3H)。 ¹³C NMR (D₂O, 125MHz): δ (ppm) = 19.5 (-CH₃-), 20 (br, CH₂CH₂CH₂), 45.1 (-CH₂-NH-Ph), 54 (br, N-CH₂大环), 57.2 (-CH-CH₂-OH-), 59.8 (N-CH-CH₂-OH-), 118.2 (C_{Ar}), 120.5 (C_{Ar}), 132.8 (ArH), 135.6 (ArH), 137.5 (C_{Ar}), 154.1 (-C_{Ar}-OH)。

[0634] 实施例5-化合物60的合成

[0635] 根据以下方案12进行化合物60的合成:



方案 12

[0637] A) 将1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯 (340mg, 2.17mmol) 溶解在无水THF (5.0mL) 中。将溶液放入冰浴中并加入NaH (221mg, 1.7当量); 将混合物在氮气气氛下搅拌20min。加入溶解在5.0mL无水THF中的2-(2-溴乙氧基)-四氢吡喃 (680mg, 1.5当量), 然后将混合物在氮气气氛下在室温搅拌48h。将反应物用EtOH (2.0mL) 淬灭, 并搅拌另外1h; 最后, 将混合物过滤, 并蒸发溶剂。将产物不经进一步纯化地使用。粗产物: 921mg ESI⁺MS: m/z = 268.4 [MH⁺], (C₁₄H₂₅N₃O₂的计算值: 267.4)。

[0638] B) 将7-(2-(2-四氢吡喃 (piran) 氧基) 乙基)-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯

(921mg) 溶解在HCl 1M(15.0mL)中,然后将混合物在室温搅拌6h。加入NaOH颗粒以达到pH值>11。蒸发溶剂,并将产物重新溶解在DCM中,过滤并干燥。将该中间体不经进一步纯化地使用(663mg,粗制物)。将固体溶解在无水DCM(15.0mL)中并放入冰浴中。将Et₃N(0.626mL,2.5当量)和甲磺酰氯(0.541mL,1.2当量)加入混合物中,然后将其在氮气气氛下在室温搅拌1h。将反应物用去离子水淬灭,并搅拌另外10min。在减压下除去溶剂并将产物不经进一步纯化地使用。ESI⁺MS:m/z=166.8[M⁺](C₉H₁₆N₃⁺的计算值:166.2)。

[0639] C) 将在前一步中得到的产物溶解在无水THF(20.0mL)中;将溶液在冰浴中冷却,并加入LiAlH₄(3.25mL的在THF中的1M溶液,1当量)。将混合物在氮气气氛下搅拌1.5h,然后将反应物用MeOH(2.0mL)淬灭,并维持搅拌约15min(直到冒泡结束)。在减压下除去溶剂。将产物溶解在DCM(35mL)中,并用1M Na₂CO₃(3x10 mL)洗涤;将有机相用Na₂SO₄脱水,过滤并蒸发溶剂。粗产物:350mg。ESI⁺MS:m/z=168.2[MH⁺](C₉H₁₇N₃的计算值:167.2)。

[0640] D) 将三环邻氨基化物(350mg,2.09mmol)溶解在ACN(30mL)中,然后加入3-溴甲基-5-甲基-2-羟基苯甲醛(527mg,1.1当量)。将混合物在室温搅拌过夜。然后在减压下除去溶剂。通过HPLC-MS分析(Waters XBridge Phenyl 3.5μm 4.6x150 mm),A=H₂O;B=MeOH;流速=1mL/min;0-2min=15% B;2-16min=从15%至100% B;16-19min=100% B;19-20min=从100%至15% B)确认产物。保留时间:14.8分钟。ESI⁺MS:m/z=316.4[M⁺](C₁₈H₂₆N₃O₂⁺的计算值:316.2)。将产物通过快速色谱法(Sepachrom Purezza Phenyl 25μm 15g)纯化,A=H₂O;B=MeOH;流速=15mL/min;1柱体积(CV)40% B;10CV从40至100% B;2CV 100% B。保留时间:3.7分钟。得到11mg纯产物。

[0641] E) 将单烷基化的产物(11mg,0.028mmol)溶解在HCl 0.1M(3.0mL)中并将混合物在室温搅拌24h。将酸用NaOH 2M(0.150mL)中和并在减压下除去溶剂。将产物不经进一步纯化地使用。通过HPLC-MS分析(Waters XBridge Phenyl 3.5μm 4.6x150 mm),A=H₂O;B=MeOH;流速=1mL/min;0-2min=10% B;2-16min=从10%至100% B;16-19min=100% B;19-20min=从100%至10% B)确认产物。保留时间:10.3分钟。ESI⁺MS:m/z=334.5[MH⁺](C₁₈H₂₇N₃O₃的计算值:333.5)。

[0642] F) 将粗产物(11mg,0.028mmol)溶解在ACN(5.0mL)中;然后加入K₂CO₃(12mg,3当量)和3-溴甲基-5-甲基-2-羟基苯甲醛(9mg,1.5当量)。将混合物在室温搅拌6h,并然后在减压下蒸发溶剂。将产物(15mg)不经进一步纯化用于下一步。ESI⁺MS:m/z=482.6[MH⁺](C₂₇H₃₅N₃O₅的计算值:481.6)。

[0643] G) 将先前的中间体(15mg,0.031mmol)溶解在无水MeOH(5.0mL)中,然后加入丝氨酸(7mg,2.5当量)。将混合物在室温搅拌过夜。加入NaBH₄(6mg,5当量)(0℃,冰浴)并搅拌2h。将反应物用去离子水(几滴)淬灭,并搅拌另外30min。蒸发溶剂,将产物重新溶解在EtOH中,过滤并再次在减压下干燥。将产物(41mg)不经进一步纯化地使用。UPLC-MS(Acquity UPLC BEH C18 1.7μm(2.1x 50mm);A=H₂O/0.1% TFA;B=ACN/0.1% TFA;流速=0.4mL/min;0-14min=从2%至100% B;14-15min=100% B);保留时间:3.12分钟。ESI⁺MS:m/z=632.8[MH⁺](C₃₃H₅₃N₅O₇的计算值:631.8)。

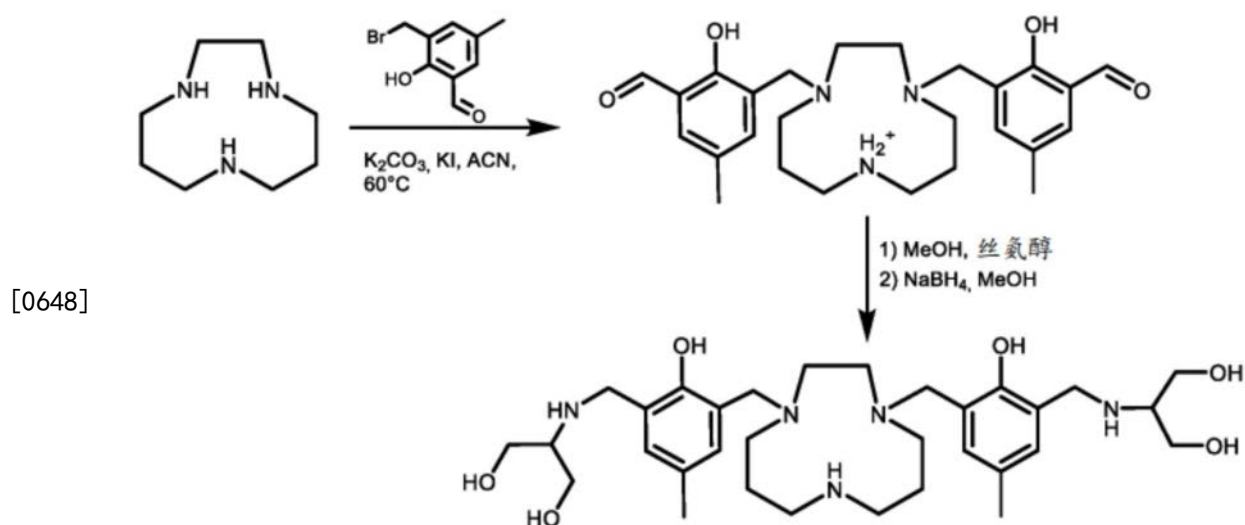
[0644] H) 将先前的中间体溶解在HCl 4M(1.0mL)中并在室温搅拌24h。然后在减压下除去溶剂以得到39mg粗制物。UPLC-MS(Acquity UPLC BEH C18 1.7μm(2.1x 50mm);A=H₂O/0.1% TFA;B=ACN/0.1% TFA;流速=0.4mL/min;0-14min=从2%至100% B;14-15min=

100% B); 保留时间: 3.34分钟。ESI⁺MS: m/z = 604.8 [MH⁺] (C₃₂H₅₃N₅O₆的计算值: 603.8)。

[0645] ¹H NMR (D₂O, 500MHz): δ (ppm) = 2.12, 2.19 (s, -CH₃, 6H), 2.0 (br, CH₂CH₂CH₂, 4H), 3.0-3.2 (br, NCH₂CH₂N大环, 8H), 3.29 (m, -NH-CH-CH₂-OH, 2H), 3.6 (br, NCH₂CH₂CH₂大环, 4H), 3.71-3.74 (m, -CH-CH₂-OH, 4H), 3.81-3.85 (m, -CH-CH₂-OH, 4H), 4.25, 4.29 (s, -N-CH₂-Ph-, 8H), 6.90 (s, -CH, 2H), 7.04 (s, -CH, 2H)。¹³C NMR (D₂O, 125MHz): δ (ppm) = 19.4 (-CH₃-), 20 (br, CH₂CH₂CH₂), 45.6 (-CH-CH₂-OH-), 55, 56 (br, N-CH₂大环), 57, 4和57.6 (-NH-CH-CH₂-OH), 59.5 (-CH₂-NH-C), 70.7 (-N-CH₂-Ph-), 119.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 130.2 (ArH), 131.8 (ArH), 132.3 (C_{Ar}), 149.9 (-C_{Ar}-OH)。

[0646] 实施例6-化合物61的合成

[0647] 根据以下方案13进行化合物61的合成:



方案 13

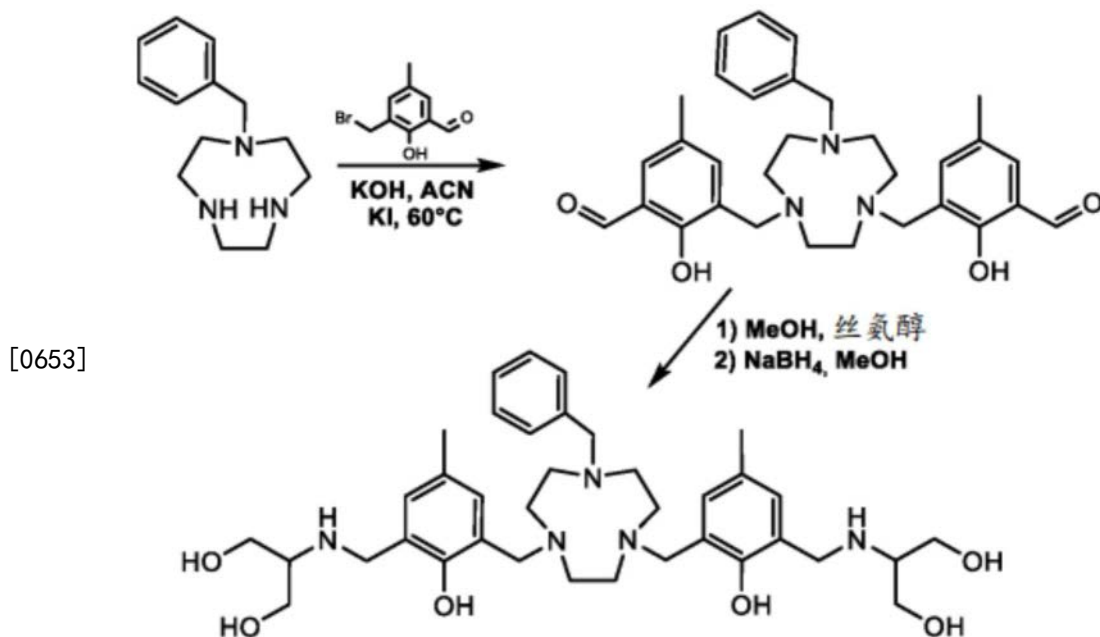
[0649] 将1,4,8-三氮杂环十一烷(0.030g, 0.192mmol, TACUD)溶解在1.5ml乙腈中并加入KI(0.003g, 0.019mmol)和K₂CO₃(0.066g, 0.48mmol)。将溶解在3ml乙腈/二氯甲烷1:1溶液中的2-羟基-3-溴甲基-5-甲基苯甲醛(0.11g, 0.48mmol)逐滴加入到溶液中。将反应混合物加热至60℃并搅拌24h。然后,在减压下除去溶剂以得到0.16g粗产物。通过UPLC-MS(Acquity UPLC BEH C18 1.7μm (2.1x 50mm); A=H₂O/0.1% TFA; B=ACN/0.1% TFA; 流速=0.4mL/min; 0-14min=从30%至100% B; 14-15min=100% B)表征产物; 保留时间: 1.44分钟。ESI-MS(m/z): 454.5 (M+H⁺) (C₂₆H₃₆N₃O₄的计算值: 454.6)。将产物不经进一步纯化用于下一步。因而,将固体溶解在15ml的MeOH中并加入溶解在5ml无水甲醇中的过量的2-氨基-1,3-丙二醇(0.096g, 1.05mmol)。将溶液在室温搅拌过夜。通过MS光谱测定法检查亚胺中间体: ESI-MS(m/z): 600.4 (M+H⁺) (C₃₂H₄₉N₅O₆的计算值: 599.8)。将溶液冷却至0℃并缓慢地逐份加入NaBH₄(0.12g, 3.2mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌48h。通过逐滴加入1ml的水来淬灭还原剂并然后在减压下除去溶剂。将产物重新溶解在20ml乙醇中,通过过滤除去沉淀物并最后在减压下除去溶剂。将粗产物通过半制备型HPLC-MS(XBridge Prep Phenyl OBD 5μm (19x100mm); A=H₂O/0.1% TFA; B=MeOH; 流速=8mL/min; 0-3min=30% B; 3-6min=从30%至60% B; 6-11min=100% B; 11-14min=100% B; 14-15min=从100%至30% B;)纯化。通过UPLC-MS(Acquity UPLC BEH C18 1.7μm (2.1x 50mm); A=H₂O/0.1% TFA; B=ACN/

0.1% TFA;流速=0.4mL/min;0-14min=从30%至100%B;14-15min=100% B) 表征终产物(72mg,0.12mmol,62%收率);保留时间:3.17分钟。ESI-MS(m/z):604.5(M+H⁺)(C₃₂H₅₃N₅O₆的计算值:603.8)。。

[0650] ¹H NMR(D₂O,500MHz):δ(ppm)=2.16(s,-CH₃,6H),2.20(br,CH₂CH₂CH₂,4H),3.20(br,NCH₂CH₂N大环,4H),3.25(m,-NH-CH-CH₂-OH,2H),3.69-3.74(m,-CH-CH₂-OH,4H),3.79-3.84(m,-CH-CH₂-OH,4H),4.25,4.30(s,8H,Ph-CH₂-N),4.3(br,NCH₂CH₂CH₂大环,8H),7.06(s,-CH,2H),7.09(s,-CH,2H)。¹³CNMR(D₂O,125MHz):δ(ppm)=19(br,CH₂CH₂CH₂),19.3(-CH₃-),45.3(-N-CH₂-Ph-),56(br,N-CH₂大环),57,4和57.6(-NH-CH-CH₂-OH),59.5(-CH-CH₂-OH),118.6(C_{Ar}),124.0(C_{Ar}),131.0(ArH),132.0(ArH),132.4(C_{Ar}),151.2(-C_{Ar}-OH)。

[0651] 实施例7-化合物112的合成

[0652] 根据以下方案14进行化合物112的合成:



方案 14

[0654] 下文提供了本实施例的合成细节。

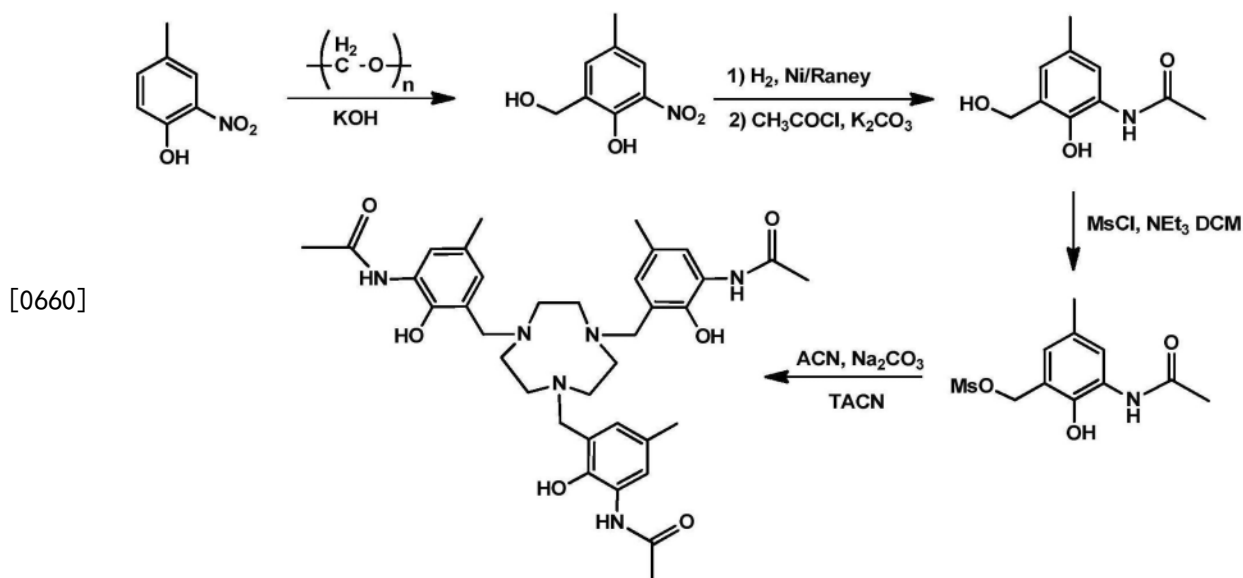
[0655] 将1-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷(0.08g,0.036mmol)溶解在3ml乙腈中并加入KI(0.006g,0.036mmol)和K₂CO₃(0.151g,1.09mmol)。将溶解在1ml乙腈中的2-羟基-3-氯甲基-5-甲基苯甲醛(0.251g,1.09mmol)逐滴加入溶液中。将反应混合物加热至60℃并搅拌过夜。然后,将溶液过滤,并将粗产物在乙醚中沉淀。然后将在前一步中得到的粗制的1,4-二-(3-甲酰基-2-羟基-5-甲基苄基)-7-苄基-1,4,7-三氮杂环壬烷(0.19g,0.37mmol)溶解在1ml的MeOH中并加入过量的2-氨基-1,3-丙二醇(0.10g,1.12mmol)。将溶液在室温搅拌1h。通过MS光谱测定法检查亚胺中间体:ESI-MS(m/z):662.4(M+H⁺)(C₃₇H₅₁N₅O₆的计算值:661.8)并将混合物不经纯化地使用。将溶液冷却至0℃并缓慢地逐份加入NaBH₄(0.06g,1.5mmol)。然后将反应混合物搅拌3小时。通过逐滴加入2ml的MeOH来淬灭还原剂,等待15分钟,并最后,通过过滤除去沉淀物。通过HPLC-MS(XBridge Phenyl 3.5μm(4.6x 150mm);A=H₂O/0.1% TFA;B=ACN;流速=1mL/min;0-2min=10% B;2-16min=从10%至100% B;16-19min=100% B;19-20min=从100%至10% B)表征终产物。保留时间:8.80分钟。

[0656] 在减压下除去溶剂并将粗产物通过半制备型HPLC-MS (XBridge Prep Phenyl OBD 5 μ m (19x100mm); A=H₂O/0.1% TFA; B=ACN; 流速=20mL/min; 0-1min=90% A; 1-9min=从10%至54% B; 9-11min=从54%至100% B; 11-13min=100% B; 13-14min=从100%至10% B; 14-16min=10% B) 纯化。收率:82%。

[0657] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ =2.34 (s, 6H, C-CH₃), 2.87 (bs, 8H, CH₂-N), 3.03 (m, 4H, CH₂-N), 3.81 (m, 2H, N-CH-CH₂), 3.87-3.88 (m, 8H, N-CH-CH₂), 4.05 (s, 2H, N-CH₂-Bz), 4.43 (s, 4H, N-CH₂-Ph), 4.97 (s, 4H, Ph-CH₂-N-CH), 7.23 (s, 2H, ArH), 7.32 (s, 2H, ArH), 7.38 (s, 5H, ArH)。 ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ =19.1 (Ph-CH₃), 44.9 (Bz-CH₂-N), 49.3 (Ph-CH₂-N), 49.6 (CH₂-N), 49.9 (CH₂-N), 54.9 (N-CH₂-Ph), 57.7 (N-CH-CH₂-OH), 60.2 (N-CH-CH₂-OH), 115.1 (Bz-C-CH₂-N), 117.4 (Bz-CH), 120.3 (Bz-CH), 122.9 (Bz-CH), 128.3 (C-CH₃), 128.7 (-CH), 129.8 (-CH), 131.1 (-CH₂-C-COH), 131.1 (-C-CH₂-N-), 152.4 (-C-OH)。ESI-MS (m/z): 666.4 (M+H⁺) (C₃₇H₅₅N₅O₆的计算值:665.9)。

[0658] 实施例8-化合物177的合成

[0659] 如以下方案15所述并根据如下细节进行化合物177的合成:



方案 15

[0661]

[0662] A) 2-羟甲基-4-甲基-6-硝基苯酚的合成

[0663] 将4-甲基-2-硝基苯酚 (0.1g, 0.65mmol) 溶解在2ml的KOH 4M中并将温度设定在80℃。当达到该温度时,加入对甲醛 (0.029g, 0.98mmol) 并将反应混合物搅拌48h。将溶液用HCl中和,并用H₂O/DCM萃取。然后,将有机相用MgSO₄干燥,过滤并在减压下除去溶剂以得到浅黄色油 (0.106g, 90%收率)。

[0664] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ =2.36 (s, 3H, -CH₃), 4.69 (s, 2H, -CH₂-), 7.54 (s, 1H, -CH), 7.90 (s, 1H, -CH), 10.86 (s, 1H, -COH)。 ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ =20.4 (Ph-CH₃), 60.4 (-CH₂), 124.9 (-CH), 128.6 (-CCH₂), 129.7 (-CNO₂), 134.2 (-CCH₃), 139.3 (-CH), 151.3 (-COH)。C₈H₉NO₄的MS计算值:183.05。

[0665] B) 3-羟甲基-2-羟基-5-甲基苯基乙酰胺的合成

[0666] 将2-羟甲基-4-甲基-6-硝基苯酚 (0.106g, 0.58mmol) 溶解在3ml乙腈中并加入

20w/w%Pd/C (0.014g), 并将悬浮液在H₂-气氛下在室温搅拌2h。将混合物用PTFE过滤器过滤, 以最大程度减少化合物的空气接触。然后, 在N₂气氛下将乙酰氯(41μl, 0.58mmol)加入溶液中并将反应混合物搅拌过夜。最后, 在减压下除去溶剂以得到淡黄色油(34mg, 30%收率)。

[0667] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ = 2.13 (s, 3H, -CH₃), 2.14 (s, 3H, -CH₃), 4.65 (s, 2H, -CH₂-), 6.23 (s, 1H, -CH), 6.44 (s, 1H, -CH)。C₁₀H₁₃NO₃的MS计算值: 195.2。

[0668] C,N,N',N'' - {1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基三[亚甲基(2-羟基-5-甲基-3,1-亚苯基)]} 三乙酰胺(化合物177)的合成

[0669] 将3-羟甲基-2-羟基-5-甲基苯基乙酰胺(0.017g, 0.087mmol)溶解在CH₂Cl₂ (2mL)中并加入三乙胺(159μl, 0.013g, 0.128mmol)。在0°C(冰浴)加入甲磺酰氯(89μl, 0.015g, 0.131mmol)并将反应混合物在室温搅拌1h。萃取产物, 将有机层用3x H₂O洗涤, 并将有机相用MgSO₄干燥, 过滤并在减压下除去溶剂。该产物不经进一步纯化地使用。因而, 将甲磺酸酯在1mL的ACN中的溶液逐滴加入1,4,7-三氮杂环壬烷(1mg, 0.01mmol)和碳酸钠(3mg, 0.03mmol)在ACN(1mL)中的溶液中。然后, 将反应混合物在室温搅拌过夜。通过ESI-MS(m/z)观察最终的化合物: 661.4 (M+H⁺) (C₂₉H₃₉N₃O₆的计算值: 660.8)。

[0670] 实施例9-Fe(III)络合

[0671] 如下通过络合反应制备Fe(III)螯合物: 将实施例1、2、7、8所得的配体溶解于乙醇中, 并将实施例3至6所得的配体溶解于水中, 并然后加入含有等摩尔Fe³⁺的FeCl₃或Fe(NO₃)₃。在298K进行反应18小时。对于从实施例1、2、7和8开始得到的络合物, 然后除去溶剂, 将产物溶解在水中, 并且(对于所有络合物)用稀NaOH将溶液的pH校正至8.5, 以促进任何过量的游离Fe³⁺的沉淀。

[0672] 实施例10-弛豫测定分析

[0673] 如下通过在临床实践相关的磁场(即在1.5和3.0T)在298K测量它们来评价本发明的某些络合物的弛豫率值。在水溶液中使用配备HTS-110 3T计量无低温超导磁体(Mede, 意大利)的可变场弛豫仪测量¹H NMRD, 该弛豫仪运行在20-120MHz (0.47-3.00T)的质子Larmor频率的总体范围。使用标准反转恢复序列(20次实验, 2次扫描)进行测量, 典型90°脉冲宽度为3.5μs, 并且数据的再现性是在±0.5%以内。温度由Stelar VTC-91加热器气流控制。在快速场循环(Fast-Field Cycling, FFC) Stelar SmarTracer弛豫仪上收集在0.01-10MHz频率范围内的另外点。使用在11.7T运行的Bruker NMR谱仪收集在500MHz的T₁值。还在298和310K测量在纯水中和在重构人血清(Seronorm基质)中在1.5和3.0T的纵向和横向弛豫率值(R₁和R₂)。所有实验重复三次, 数据的再现性是在±0.5%以内。通过在11.7T进行的体积磁化率(BMS)偏移测量来确定不同溶液中Fe³⁺的浓度(D.F.Evans, J.Chem.Soc., 1959, 2003), 并在408K用65% HNO₃对样品进行矿化后通过ICP-MS分析进行证实。

[0674] 化合物1(浓度0.40mM)、化合物2(浓度0.60mM)、化合物4(浓度0.65mM)、化合物57(浓度0.50mM)、化合物60(浓度0.47mM)、化合物61(浓度0.60mM)和化合物112(浓度0.78mM)在1.5和3.0T场强度、pH=7.4和310K在0.15M NaCl中、在0.15M NaCl和25mM NaHCO₃中和在SeronomTM(低压冻干的人血清)中的Fe(III)-络合物的弛豫率r₁值按上述方法测定并显示于表1中。

[0675]

		r_1 [mM ⁻¹ s ⁻¹]		
		在 NaCl 0.15 M 中	在 NaCl 0.15 M (HCO ₃ ⁻ 25 mM) 中	在 Seronorm™ (+ HCO ₃ ⁻ 25 mM) 中
Fe(III)-化合物 1	1.5 T	1.50	1.52	1.50
	3.0 T	1.56	1.65	1.55
Fe(III)-化合物 2	1.5 T	1.57	1.77	2.42
	3.0 T	1.85	2.11	2.85
Fe(III)-化合物 4	1.5 T	2.92	2.94	3.17
	3.0 T	3.43	3.46	3.82
Fe(III)-化合物 57	1.5 T	1.52	1.74	2.30
	3.0 T	1.70	1.98	2.56
Fe(III)-化合物 60	1.5 T	1.46	1.49	1.87
	3.0 T	1.55	1.58	1.98
Fe(III)-化合物 61	1.5 T	1.53	1.50	2.15
	3.0 T	1.60	1.58	2.28
Fe(III)-化合物 112	1.5 T	2.45	2.63	2.90
	3.0 T	3.04	3.20	3.47

[0676] 表1

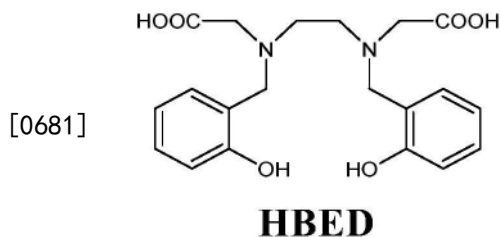
[0677] 考虑到表1的数据,可以看出,本发明的络合物对于MRI成像表现出高的且合适的弛豫率 r_1 值,特别是在生理条件。

[0678] 此外,从表1可以看出,本发明的络合物基本上不与人血清的蛋白(例如人血清白蛋白)相互作用,因为在Seronorm™(低压冻干的人血清)中的弛豫率值与在其它两种条件(即NaCl 0.15M和NaCl 0.15M(HCO₃⁻25mM))下得到的值相似。由于该原因,在体内,相对于与人血清的蛋白相互作用的络合物,本发明的络合物可以更快地清除并均匀分布到器官和纺织品(textiles)中,并从而具有更广泛的MRI应用范围。

[0679] 实施例11-热力学稳定性分析

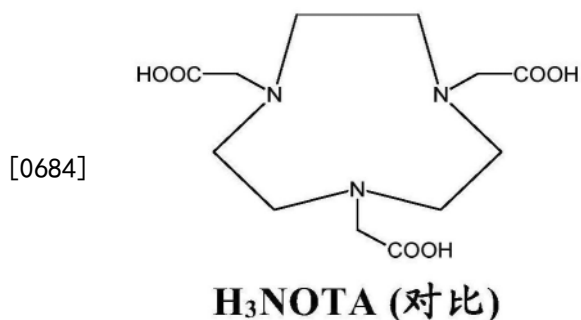
[0680] 为了评估本发明的Fe(III)络合物以及对比例的Fe(III)络合物的热力学稳定性,通过pH-电位测定法和/或通过紫外分光光度法首先测定相应配体的质子化常数,并然后测定Fe(III)络合物的质子化常数。最后,基于质子化常数,通过观察Fe(III)络合物和N,N'-双(2-羟基苄基)乙二胺-N,N'-二乙酸(HBED)配体之间的竞争反应,其中使用毛细管区带电泳(CZE)(对于化合物2)和可见光分光光度法(对于化合物4),确定本发明的Fe(III)络合物

的热力学稳定常数。在WO 2020/099398中进行了一种类似的方法来评估不同金属络合物的热力学稳定性。HBED是具有以下公式的配体,它与Fe(III)形成具有非常低的弛豫率的络合物(在60MHz、40℃在PBS缓冲液中, r_1 为 $0.49\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$,如在Bales等人,Contrast Media& Molecular Imaging,2019卷,Article ID 8356931中所述)



[0682] A) 配体的质子化常数的确定

[0683] 将固体 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 溶解在0.1M HNO_3 溶液中。使用过量的标准化的 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ 测定 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 溶液的浓度。用标准化的 ZnCl_2 溶液和二甲酚橙作为指示剂来测量 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ 的过量。在过量的 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ 存在下,通过pH电位测定滴定法确定 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 溶液的 H^+ 浓度。在存在和不存在40倍过量的 Ca^{2+} 的情况下,通过pH-电位测定滴定法来确定配体化合物2、化合物4、 H_3NOTA (对比-参见下式)和 H_4HBED (对比)的浓度。采用标准化的0.2M NaOH(配体的浓度通常为0.002M)进行pH-电位测定滴定法。对于pH测量和滴定,使用Metrohm 888Titrandro滴定工作站Metrohm-6.0234.110组合电极。



[0685] 通过上述pH电位测定方法得到的化合物2、NOTA(对比)和HBED(对比)的质子化常数($K_i^{\text{H}} = [\text{H}_i\text{配体}] / ([\text{H}_{i-1}\text{配体}] \times [\text{H}^+])$)随后用于确定相应Fe(III)络合物的质子化常数和热力学稳定性。

[0686] 通过紫外分光光度法分析(使用仪器PerkinElmer Lambda 365紫外-可见分光光度计)在210-390nm的波长范围内确认化合物2的质子化常数($[\text{化合物2}] = 87\mu\text{M}$, 0.15M NaClO_4 , 25℃)。通过分光光度法对配体的芳族基团的吸收带进行研究,根据在243和303nm的吸光度值,研究了化合物2的苯酚-OH和异丝氨酸醇- NH_2^+ 基团的去质子化。配体的吸光度是每种质子化物质的吸收的组合,并用下列方程式表示(Beck, M.T.等人,Chemistry of Complex Equilibria, Akadémia Kiadó Budapest and Nostrand Reinhold Company Ltd. London, 1990):

[0687]
$$A = \sum c_i \epsilon_i l$$

[0688] 其中A是在给定波长的吸光度, c_i 、 ϵ_i 和l分别是物质的浓度、摩尔吸光系数和比色皿的路径长度。吸光度值(A)已经拟合至上述方程式(不同的质子化配体的浓度已经用质子化常数 K_i^{H} 表示)。

[0689] 化合物4的质子化常数已经通过 $^1\text{H-NMR}$ 光谱法用Bruker Avance III (9.4T) 光谱

仪确定,该光谱仪配有Bruker可变温度装置(BVT)、Bruker冷却装置(BCU)和BB反z梯度探头(5mm),其中记录在25℃在0.15M NaNO₃溶液中非不稳定质子的化学位移变化作为pH的函数。由于质子化/去质子化在NMR时间尺度上快速发生,因此观察到的信号的化学位移代表具有不同质子化状态的不同物质的位移的加权平均值,并由以下方程式表示(Pagado, J.M.;Goldberg,D.E.;Fernelius,W.C.;J.Phys.Chem.,1961,65,1062.):

$$[0690] \quad \delta_{H(\text{obs})} = \sum c_i \delta_H^{\text{HiL}}$$

[0691] 其中 $\delta_{H(\text{obs})}$ 是给定信号的观察化学位移, c_i 和 δ_H^{HiL} 分别是所涉及的物质的浓度和化学位移。观察到的化学位移值($\delta_{H(\text{obs})}$)已经拟合至上述方程式(不同质子化配体的浓度已经用质子化常数 K_i^H 表示)。

[0692] B)Fe(III)络合物的质子化常数的确定

[0693] 通过pH-电位测定法和/或通过分光光度测量研究确定了化合物2、化合物4、NOTA(对比)和HBED(对比)的Fe(III)络合物的质子化常数($K_{\text{MH读体}} = [\text{MH}_i \text{配体}] / ([\text{MH}_{i-1} \text{配体}] \times [\text{H}^+])$)。

[0694] 具体地,使用pH-电位测定法通过用0.2M NaOH($[\text{FeL}] = 0.002\text{M}$)将预先制备的络合物从pH=1.7滴定至pH=12.0,确定Fe(NOTA)和Fe(HBED)络合物的质子化常数。对于pH测量和滴定,使用了Metrohm 888Titrandro滴定工作站Metrohm-6.0234.110组合电极。在25℃在恒定离子强度(0.15M NaNO₃或NaClO₄)在6ml样品中进行平衡测量。搅拌溶液,并用N₂在其中鼓泡。在1.7-12.0的pH范围内进行滴定。使用KH-邻苯二甲酸酯(pH=4.005)和硼砂(pH=9.177)缓冲液来校准pH计。为了从测量的pH值计算 $[\text{H}^+]$,如下使用在Irving等人.Anal.Chim.Acta,1967,38,475-488中公开的方法:用在0.15MNaNO₃离子强度的标准化NaOH溶液滴定0.01M HNO₃或HClO₄溶液。使用测量的pH($\text{pH}_{\text{读出}}$)和计算的pH($-\log[\text{H}^+]$)值之间的差异(A),从在滴定实验中测得的pH值得到平衡 H^+ 浓度(对于0.15M NaNO₃,A=0.02;对于0.15M NaClO₄,A=0.01)。对于平衡计算,还需要化学计量的水离子产物(pK_w)来计算在碱性条件下的 $[\text{OH}^-]$ 值。在pH范围10.5-12.0内得到的HNO₃-NaOH滴定的 $V_{\text{NaOH}} - \text{pH}_{\text{读出}}$ 数据对被用于计算 pK_w 值($\text{pK}_w = 13.76$)。

[0695] 根据上述实施例11A中公开的方法,通过紫外分光光度法分析,在210-700nm的波长范围确定Fe(化合物2)和Fe(化合物4)络合物的质子化常数($[\text{Fe(化合物2)}] = 43\mu\text{M}$, $[\text{Fe(化合物4)}] = 100\mu\text{M}$, 0.15MNaClO₄, 25℃)。

[0696] 化合物2、化合物4、NOTA(对比)和HBED(对比)的Fe(III)络合物的质子化常数随后用于确定相同Fe(III)络合物的热力学稳定性。

[0697] C)Fe(III)络合物的热力学稳定性的确定

[0698] 如下确定Fe(III)络合物的热力学稳定常数($K_{\text{M配体}} = ([\text{M配体}] / ([\text{M}] \times [\text{配体}]))$)。

[0699] 通过Fe³⁺-NOTA系统的分光光度法研究在 $[\text{H}^+] = 0.01 - 3.0\text{M}$ 处的Fe^{III}络合物的吸收带在350-800nm的波长范围中确定了Fe(NOTA)络合物的稳定常数。Fe³⁺和NOTA的浓度为0.002M。通过添加计算量的6M HNO₃溶液来调整样品中的 H^+ 浓度($I = [\text{Na}^+] + [\text{H}^+] = 0.15$, $[\text{H}^+] \leq 0.15\text{M}$)。将样品在25℃保存两周。在11个波长(370、380、390、395、400、405、410、415、420、425和430nm)测定样品的吸光度值。为了计算Fe(NOTA)的热力学稳定常数,通过记录Fe³⁺和Fe(NOTA)溶液的 1.0×10^{-3} 、 1.5×10^{-3} 、 2.0×10^{-3} 和 2.5×10^{-3} M溶液的光谱来确定Fe³⁺和Fe(NOTA)的摩尔吸光系数。在1.7-7.5的pH范围内记录了Fe(NOTA)溶液的吸收光谱。在25℃在

0.15M NaNO₃溶液中进行所有分光光度测量。通过逐步添加浓NaOH或HNO₃溶液来调节pH。

[0700] 用分光光度法在400-700nm的波长范围内在Fe (HBED) 络合物的吸收带,通过跟踪HBED和NOTA配体之间对Fe³⁺-离子的竞争反应,测定了Fe (HBED) 络合物的稳定常数。对于Fe³⁺-HBED-NOTA系统,在0.15M NaNO₃溶液中制备了六个样品,其中[Fe³⁺]=0.1mM, [HBED]=0.2mM并且[NOTA]=0.0、2.0、4.0、6.0、8.0和10.0mM。通过逐步添加浓NaOH和HNO₃溶液将样品的pH值调至5.0。将样品在25℃保存四周以达到平衡。达到平衡所需的时间通过分光光度法确定。在Fe (HBED) 络合物的吸收带处测定样品的吸光度值([Fe (HBED)]⁻物质在pH=5.0占优势)。为了计算Fe (HBED) 络合物的热力学稳定常数,通过记录在0.15M NaNO₃存在下在pH=5的0.5、0.1和0.2mM[Fe (HBED)]⁻溶液的光谱来确定[Fe (HBED)]⁻物质的摩尔吸光系数。使用PerkinElmer Lambda 365紫外-可见分光光度计使用1.0cm比色皿进行分光光度测量。利用PSEQUAD程序计算热力学稳定常数。(L.Zékány等人,Computational Method for Determination of Formation Constants,Ed.Legett D J,Plenum,New York,1985,第291页.)

[0701] 用毛细管区带电泳(CZE)以Fe (化合物2) 络合物的信号为对象,通过跟踪化合物2和HBED配体之间对Fe³⁺-离子的竞争反应,确定了Fe (化合物2) 络合物的热力学稳定常数。使用64cm x 50μm内径(Agilent)的裸熔融二氧化硅毛细管,使用Agilent 7100毛细管电泳系统进行CZE分离。在第一次使用毛细管之前,将毛细管用1.0M NaOH(15min)、用0.1M NaOH(30min)和用缓冲液电解质(30min)洗涤。在CZE分析之前,将所有缓冲液通过0.45μm注射器式过滤器过滤,并在+4℃储存在冰箱中。在CZE中,将样品溶液以正常模式(50毫巴,20s)引入毛细管的阳极端。毛细管的有效长度为56cm。将毛细管用缓冲液电解质(150mM碳酸氢钠,pH=8.2)预处理3分钟。在37℃施加30kV电压进行分离。在分析后,应用后处理(0.1M NaOH(3min)和缓冲液(3min))以从毛细管除去所有可能吸附的物质。在所有测量中,应用5mM DMSO作为内部标准品以校正电泳图谱上组分的迁移时间。通过在柱上DAD测量在500nm处进行检测。由B.04.02版本的ChemStation计算机程序(Agilent)记录和处理电泳图谱。对于平衡计算,使用Fe (化合物2) 的摩尔积分值。通过在0.15M NaNO₃离子强度存在下记录在pH=6.0和25℃的22、44和87μM Fe (化合物2) 溶液的电泳图谱来确定Fe (化合物2) 的摩尔积分值。根据三种浓度确定了Fe (化合物2) 的各个线性回归方程式(应答-浓度)。发现峰面积在22-87μM浓度范围内是线性的(R²>0.998),精确度优于4%。发现LOD和摩尔积分值分别为2.7μM和133294mAU⁻¹M⁻¹(LOD=3σ/摩尔积分)。

[0702] 对于Fe³⁺-化合物2-HBED系统,在0.15M NaNO₃溶液中制备了五个样品,其中[Fe (化合物2)]=87μM, [HBED]=0.0、4.0、16.0、30.0和50.0mM。通过逐步添加浓NaOH和HNO₃溶液,将样品的pH值调至11.0。将样品在25℃保存四周以达到平衡。达到平衡所需的时间通过CZE研究确定。Fe (化合物2) 络合物的量根据化合物2和HBED之间对Fe³⁺-离子的竞争反应而减少(方程式1)。在电泳图谱中没有出现带负电荷的Fe (HBED) 和化合物2配体的信号。

$$[0703] \quad K_{FeNB} = \frac{[Fe(HBED)][H_y Cpd2]}{[Fe(H_2 Cpd2)][H_y Cpd2]} = \frac{K_{Fe(HBED)}(1 + \alpha_H^{Cpd2})}{K_{Fe(Cpd2)}(1 + \alpha_{Fe(Cpd2)})(1 + \alpha_H^{HBED})}$$

方程式 1

[0704] 其中 $\alpha_H = K_1^H[H^+] + K_1^H K_2^H[H^+]^2 + \dots + K_1^H K_2^H \dots K_n^H[H^+]^n$ 并且 $K_1^H, K_2^H, \dots, K_n^H$ 是在实施例11A

中确定的游离配体的质子化常数,而 $\alpha_{\text{Fe}(\text{Cpd}2)} = K_{\text{FeHL}}[\text{H}^+] + K_{\text{FeHL}}K_{\text{FeH2L}}[\text{H}^+]^2 + K_{\text{FeHL}}K_{\text{FeH2L}}K_{\text{FeH3L}}[\text{H}^+]^3$ 是在实施例11B中在25℃在0.15M NaNO₃溶液中确定的Fe(化合物2)络合物的质子化常数(在pH=11和25℃在0.15M NaNO₃中,Fe(HBED)物质占优势)。

[0705] 通过考虑从记录22、44和87 μM Fe(化合物2)溶液的电泳图谱得到的Fe(化合物2)络合物的摩尔积分值、以及HBED的总浓度($[\text{HBED}]_{\text{tot}} = [\text{H}_x\text{HBED}] + [\text{Fe}(\text{HBED})]$)、Fe³⁺离子的总浓度($[\text{Fe}^{3+}]_{\text{tot}} = [\text{Fe}(\text{H}_z\text{化合物2})] + [\text{Fe}(\text{HBED})]$)和化合物2的总浓度($[\text{化合物2}]_{\text{tot}} = [\text{Fe}(\text{H}_z\text{化合物2})] + [\text{H}_y\text{化合物2}]$),发现 K_{FeNB} 值为 $(3.5 \pm 0.2) \times 10^{-4}$ 。通过考虑Fe(HBED)的稳定常数($\log K_{\text{Fe}(\text{HBED})} = 40.2$ 、0.15M NaNO₃、25℃)、化合物2和HBED配体的质子化常数(表1、25℃、0.15MNaNO₃)以及Fe(化合物2)络合物的质子化常数(表2、25℃、0.15MNaNO₃),发现Fe(化合物2)络合物在25℃在0.15M NaNO₃溶液中的热力学稳定常数为 $\log K_{\text{Fe}(\text{化合物2})} = 44.0(3)$ 。

[0706] 在400-700nm的波长范围内在Fe(化合物4)和Fe(HBED)络合物的吸收带,通过用分光光度法跟踪化合物4和HBED配体之间对Fe³⁺离子的竞争反应,测定了Fe(化合物4)络合物的稳定常数。对于Fe³⁺-化合物4-HBED系统,在0.15M NaNO₃溶液中制备了六个样品,其中 $[\text{Fe}^{3+}] = 0.1\text{mM}$, $[\text{化合物4}] = 0.1\text{mM}$ 和 $[\text{HBED}] = 0.0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.5, 1.0$ 和 2.0mM 。通过逐步添加浓NaOH和HNO₃溶液将样品的pH值调至12.0。将样品在25℃保存四周以达到平衡。达到平衡所需的时间通过分光光度法确定。在Fe(化合物4)和Fe(HBED)络合物的吸收带处测定样品的吸光度值($[\text{Fe}(\text{化合物4})\text{H}_{-1}]$ 、 $[\text{Fe}(\text{HBED})]^-$ 和 $[\text{Fe}(\text{HBED})\text{H}_{-1}]^{2-}$ 物质在pH=12.0占优势)。为了计算Fe(化合物4)络合物的热力学稳定常数,通过记录在0.15M NaNO₃存在下在pH范围7.0-12.5的0.5、0.1和0.2mM $[\text{Fe}(\text{化合物4})]$ 和 $[\text{Fe}(\text{HBED})]^-$ 溶液的光谱来确定 $[\text{Fe}(\text{化合物4})\text{H}_{-1}]$ 、 $[\text{Fe}(\text{HBED})]^-$ 和 $[\text{Fe}(\text{HBED})\text{H}_{-1}]^{2-}$ 物质的摩尔吸光系数。使用PerkinElmer Lambda 365紫外-可见分光光度计使用1.0cm比色皿进行分光光度测量。利用PSEQUAD程序计算热力学稳定常数。(L.Zékány等人,Computational Method for Determination of Formation Constants,Ed.Legett D J,Plenum,New York,1985,第291页。)

[0707] D)Fe(III)络合物的质子化常数和热力学稳定性

[0708] 化合物2和化合物4的Fe(III)-络合物以及对比络合物NOTA和HBED的热力学稳定性和质子化常数(根据上述实验确定)总结在下表2中。

Fe(III)-络合物:	H ₃ NOTA (对比)	H ₃ 化合物 2 ^a	H ₂ 化合物 4 ^c	H ₄ HBED ^c (参考) ^d
离子强度	0.15 M NaNO ₃	0.15 M NaNO ₃	0.15 M NaNO ₃	0.15 M NaNO ₃
FeL	27.53 (5)	44.0 (3)	37.1 (1)	40.2 (1)
[0709] FeHL	-	10.53 (4) ^b	8.82 (1) ^b	1.87 (4)
FeH ₂ L	-	9.47 (1) ^b	6.02 (1) ^b	-
FeH ₃ L	-	7.82 (5) ^b	-	-
FeLH ₋₁	9.12 (4)	-	10.12 (1) ^b	12.3 (1)
pFe	23.7	32.4	26.5	31.0

[0710] 表2

[0711] ^a毛细管区带电泳 (0.15M NaNO₃, 25℃), ^b分光光度法 (0.15MNaClO₄, 25℃), ^c分光光

度法 (0.15M NaNO₃, 25℃),^d参考化合物,用于确定化合物2和化合物4的Fe(III)-络合物的热力学稳定性

[0712] 为了对比Fe(化合物2)、Fe(化合物4)、Fe(HBED)和Fe(NOTA)络合物的热力学稳定性,已经在1μM Fe³⁺和10μM配体存在下在pH=7.4计算了pFe值($pFe = -\log[Fe^{3+}]_{free}$, $[Fe^{3+}]_{tot} = 1\mu M$, $[L]_{tot} = 10\mu M$, pH=7.4.; S.Hajela等人, J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 11228-11229),其表征Fe(III)-络合物的条件稳定性。基于pFe值,由表2的数据可知,Fe(化合物2)具有最高的热力学稳定性,从而证实本发明的Fe(III)络合物的体内安全性;这样的高热力学稳定性甚至高于对比性Fe(NOTA)络合物的热力学稳定性。此外,基于pFe值,Fe(化合物4)也显示出非常高的热力学稳定性,甚至高于对比性Fe(NOTA)络合物的热力学稳定性。

[0713] 实施例12-动力学惰性分析

[0714] 为了得到与Fe(化合物2)、Fe(化合物4)和Fe(NOTA)(对比)的动力学惰性有关的数据,在存在大量过量HBED作为交换配体的情况下,通过可见分光光度法(对于Fe(化合物4)和Fe(NOTA),对比)和通过毛细管区带电泳(CZE)(对于Fe(化合物2))研究了转螯合反应(如下所示) (Fe(化合物2): $[Fe(化合物2)] = 87\mu M$, $[HBED] = 0.1$ 和 $0.2M$, $1.0M NaClO_4$, 25℃; Fe(化合物4): $[Fe(化合物4)] = 100\mu M$, $[HBED] = 0.002$ 和 $0.02M$, $0.15M NaNO_3$, 25℃; Fe(NOTA): $[Fe(NOTA)] = 0.2mM$, $[HBED] = 2.0$ 和 $4.0mM$, $0.15M NaNO_3$, 25℃),以便保证准一级动力学条件。

[0715] **FeL + HBED=Fe(HBED) + L**

[0716] 其中L=化合物2、化合物4或NOTA。

[0717] A) Fe(III)络合物的动力学惰性的确定

[0718] 通过分光光度法研究了Fe(化合物4)和Fe(NOTA)(对比)的转螯合反应,其中用PerkinElmer Lambda 365紫外-可见分光光度计在472和470nm跟踪得到的Fe(HBED)络合物的形成。Fe(化合物4)和Fe(NOTA)络合物的浓度分别为0.1和0.2mM,而HBED的浓度则为10-200倍高,以便保证准一级条件。将温度维持在25℃,并且溶液的离子强度保持恒定,NaNO₃为0.15M。研究了在约9.5-14.0的pH范围内的交换率。由于过量的HBED能够将pH值维持在pH<12的恒定水平,因此未使用缓冲液。在pH>12,通过添加计算量的19M NaOH来调整样品中的OH⁻浓度($I = [NaNO_3] + [NaOH] = 0.15$, $[NaOH] \leq 0.15M$)。通过将吸光度-时间数据对拟合至方程式2来计算准一级速率常数(k_d)。

$$[0719] \quad A_t = (A_0 - A_p)e^{-k_d t} + A_p$$

方程式 2

[0720] 其中 A_t 、 A_0 和 A_p 分别是在时间t、反应开始时和在平衡时的吸光度值。

[0721] 已经通过毛细管区带电泳(CZE)在pH范围9.5-11.5研究了在Fe(化合物2)-HBED反应系统中的配体交换反应。通过用Agilent 7100毛细管电泳系统(使用与实施例11的CZE实验相同的条件)跟踪Fe(化合物2)络合物的解离来研究了Fe(化合物2)的转螯合反应。Fe(化合物2)络合物的浓度为87μM,而HBED的浓度为0.1和0.2M以便保证准一级条件。将温度维持在25℃,并且溶液的离子强度保持恒定,NaClO₄为1.0M。通过将面积-时间数据对拟合到上面的方程式2来计算准一级速率常数(k_d),其中 A_t 、 A_0 和 A_p 分别是在时间t、反应开始时和在平衡时的面积值。

[0722] 使用Micromath Scientist计算机程序(版本2.0,Salt Lake City,UT,美国)进行计算。

[0723] B)Fe(III)络合物的动力学惰性

[0724] 化合物2的Fe(III)-络合物以及对比络合物NOTA(根据上述实验确定)、EDTA和CDTA(如Baranyai Z.等人,Chem.Sci.,2021,12,11138-11145中所公开)的动力学惰性结果(以解离速率常数 k_d 和半衰期 $t_{1/2}$ 表示)总结于下表3中。

	Fe(III)- 络合物:	化合物 2	化合物 4	NOTA (对比)	EDTA (对比)	CDTA (对比)
[0725]	离子强度	1.0 M NaClO ₄	0.15 M NaNO ₃	0.15 M NaNO ₃	0.15 M NaNO ₃	0.15 M NaNO ₃
	在 pH=7.4 的 k_d (s ⁻¹)	1.9x10 ⁻⁹	3.4x10 ⁻⁸	4.0 x10 ⁻⁹	2.9 x 10 ⁻⁶	2.1 x 10 ⁻⁹
[0726]	在 pH=7.4 的 $t_{1/2}$ (h)	9.9x10 ⁴	5.7x10 ³	4.8 x10 ⁴	66	8.9 x 10 ⁴

[0727] 表3

[0728] 在pH=7.4、25℃下Fe(III)-化合物2的解离速率常数(k_d) (通过外推在pH>9.0得到的动力学数据计算出)为Fe(NOTA)的解离速率常数的大约两倍低,即本发明的络合物对比性Fe(NOTA)更加惰性。Fe(III)-化合物2和Fe(III)-化合物4络合物在接近生理条件(pH=7.4,25℃)下的解离半衰期($t_{1/2}=\ln(2)/k_d$)分别为约11.3和0.65年,这可以作为其在体内安全应用的指标。

[0729] 实施例13-转铁蛋白激发反应

[0730] 转铁蛋白是在体液中存在的Fe³⁺-结合运输蛋白。已知人血清转铁蛋白(sTf)以高亲和力结合Fe³⁺($\log K_{FeTf}=21.44$, $\log K_{Fe_2Tf}=20.34$)(W.R.Harris,Y.Chen,K.Wein,Inorg.Chem.,1994,33,4991)。由于血清转铁蛋白在正常情况下仅30%被Fe³⁺饱和,因此它仍保留相对高的结合其它Fe(III)-络合物释放的Fe³⁺的能力,并且甚至促进Fe³⁺从Fe(III)-络合物中释放,从而促进这样的Fe(III)-络合物的解离。为了研究转铁蛋白在本发明的Fe(III)-络合物的解离中的可能作用,通过跟踪Fe³⁺饱和的人血清转铁蛋白的可能形成和Fe(III)-化合物2、Fe(III)-化合物4、Fe(III)-化合物57、Fe(III)-化合物60和Fe(III)-化合物61络合物的可能解离来研究了22.6% Fe³⁺饱和的人血清转铁蛋白(Sigma)与Fe(III)-化合物2、Fe(III)-化合物4、Fe(III)-化合物57、Fe(III)-化合物60和Fe(III)-化合物61络合物的反应。如在Z.Baranyai,F.Uggeri,A.Maiocchi,G.B.Giovenzana,C.Cavallotti,A.Takács,I.Tóth,I.Bányai,E.Brücher,S.Aime,Eur.J.Inorg.Chem.2013,147-162.)中所公开的,确定人血清转铁蛋白的Fe³⁺饱和;因为sTf的Fe³⁺结合需要协同阴离子的伴随结合,所述协同阴离子在体内是碳酸氢根(G.W.Bates,M.R.Schlabach,J.Biol.Chem.,1975,250,2177-2181),所以在25mM NaHCO₃存在下在pH=7.4和25℃进行所有测量。由于Fe(III)-络合物和Fe³⁺-人血清转铁蛋白物质的摩尔吸光系数不同,在等摩尔

人转铁蛋白存在下在波长范围400-700nm用PerkinElmer Lambda 365紫外-可见分光光度计通过分光光度法跟踪Fe(III)-化合物2、Fe(III)-化合物4、Fe(III)-化合物57、Fe(III)-化合物60和Fe(III)-化合物61络合物的最终解离以及 Fe^{3+} -饱和的人血清转铁蛋白的形成,确定了Fe(III)-化合物2、Fe(III)-化合物4、Fe(III)-化合物57、Fe(III)-化合物60和Fe(III)-化合物61络合物与22.6% Fe^{3+} -饱和的人血清转铁蛋白可能发生的金属交换反应。Fe(III)-化合物2、Fe(III)-化合物4、Fe(III)-化合物57、Fe(III)-化合物60和Fe(III)-化合物61络合物以及22.6% Fe^{3+} -饱和的人血清转铁蛋白的浓度是0.1mM。将温度维持在25℃,并且溶液的离子强度保持恒定(0.15M的NaCl)。通过逐步添加浓NaOH和HCl溶液,调整样品的pH。观察到,Fe(III)-化合物2-人血清转铁蛋白、Fe(III)-化合物4-人血清转铁蛋白、Fe(III)-化合物57-人血清转铁蛋白、Fe(III)-化合物60-人血清转铁蛋白和Fe(III)-化合物61-人血清转铁蛋白反应系统的吸收光谱在1100min反应时间内保持不变,这意味着,与sTf的Fe(III)-络合物相比,与化合物2、化合物4、化合物57、化合物60和化合物61形成的Fe(III)-络合物具有非常高的动力学惰性和/或更高的条件稳定性。实际上,即使在22.6% Fe^{3+} -饱和的sTf存在下(即,接近生理条件,后者为pH=7.4、25℃、25mM NaHCO_3 、0.15M NaCl),本发明的络合物也不会解离。这进一步证明了当与Fe(III)络合时本发明的化合物的高动力学惰性和/或热力学稳定性,诸如Fe(III)-化合物2、Fe(III)-化合物4、Fe(III)-化合物57、Fe(III)-化合物60和Fe(III)-化合物61的高动力学惰性和/或热力学稳定性。

[0731] 实施例14-氧化还原稳定性分析

[0732] 为了表征Fe(III)络合物的氧化还原稳定性,如下在大量抗坏血酸过量存在下通过分光光度法跟踪Fe(III)-络合物的还原,研究了抗坏血酸与Fe(III)-化合物2、Fe(III)-化合物4、Fe(III)-化合物57、Fe(III)-化合物60和Fe(III)-化合物61和Fe(III)(NOTA)(对比)的反应($[\text{Fe(III)(NOTA)}] = 2.0\text{mM}$, $[\text{Fe(III)-化合物2}] = 25\mu\text{M}$, $[\text{Fe(III)-化合物4}] = 100\mu\text{M}$, $[\text{Fe(III)-化合物57}] = 25\mu\text{M}$, $[\text{Fe(III)-化合物60}] = 100\mu\text{M}$, $[\text{Fe(III)-化合物61}] = 100\mu\text{M}$, $[\text{抗坏血酸}] = 20\text{mM}$, pH=7.4, $[\text{HEPES}] = 0.01\text{M}$, 0.15M NaNO_3 , 25℃)。

[0733] A) Fe(III)络合物的氧化还原稳定性的确定

[0734] 如下表征Fe(III)(NOTA)、Fe(III)-化合物2、Fe(III)-化合物4、Fe(III)-化合物57、Fe(III)-化合物60和Fe(III)-化合物61的氧化还原稳定性:评估它们用抗坏血酸还原的速率,用分光光度法观察还原反应,用PerkinElmer Lambda 365紫外-可见分光光度计跟踪Fe(II)-配体络合物的形成,其中对于Fe(III)(NOTA)在375nm,对于Fe(III)-化合物2和Fe(III)-化合物57在480nm,对于Fe(III)-化合物4在471nm和对于Fe(III)-化合物60和Fe(III)-化合物61在500nm。Fe(III)(NOTA)、Fe(III)-化合物2、Fe(III)-化合物4、Fe(III)-化合物57、Fe(III)-化合物60和Fe(III)-化合物61络合物的浓度分别是2.0mM、25、100、25、100和100 μM ,而抗坏血酸以高度过量使用($[\text{抗坏血酸}] = 20\text{mM}$),以便保证准一级条件。对于Fe(III)(NOTA)实验,添加了四倍过量的游离NOTA配体作为清除剂以络合可能的 Fe^{2+} 离子,所述 Fe^{2+} 离子可以由Fe(II)NOTA在其可能从Fe(III)(NOTA)还原后释放(Fe(II)NOTA的稳定性低,因此这样的络合物可以释放 Fe^{2+} 离子)。将温度维持在25℃并且溶液的离子强度保持恒定, NaNO_3 为0.15M。在pH=7.4研究了还原速率。为了保持pH值恒定,使用HEPES缓冲液($[\text{HEPES}] = 0.01\text{M}$)。在样品制备过程中,用空气在所有溶液中鼓泡以维持无氧

条件。通过用Micromath Scientist计算机程序(版本2.0, Salt Lake City, UT, 美国)将吸光度-时间数据对拟合至方程式2来计算准一级速率常数($k_{\text{obs}} = k_d$)。

[0735] B) Fe(III) 络合物的氧化还原稳定性数据

[0736] 上述实验的吸收光谱表明, 对于Fe(III) (NOTA), 由于抗坏血酸对Fe(III) (NOTA) 的还原, 吸光度值随时间而下降, 并且实际上发现表征抗坏血酸介导的Fe(III) (NOTA) 还原的还原半衰期($t_{1/2} = \ln 2 / k_{\text{obs}}$) 为 $t_{1/2} = 2.7 \text{ min}$ (上文A) 部分提及的抗坏血酸过量)。通过考虑抗坏血酸的体内浓度 ($[\text{抗坏血酸}] = 43 \mu\text{M}$, P.M. May, D.R. Williams, P.W. Linder, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1977, 588-595) 并考虑Fe(III) - 络合物的还原速率与抗坏血酸的浓度成正比 (Baranyai, Z.; Carniato, F.; Nucera, A.; Horváth, D.; Tei, L.; Platas-Iglesias, C.; Botta, M. Chem. Sci. 2021, 12, 11138-11145), 发现抗坏血酸介导的Fe(III) (NOTA) 还原在生理条件下为 $t_{1/2} = 19.5 \text{ h}$ ($[\text{抗坏血酸}] = 43 \mu\text{M}$, $\text{pH} = 7.4$, 0.01 M HEPES , 0.15 M NaNO_3 , 25°C)。

[0737] 进一步观察到, Fe(III) - 化合物4-抗坏血酸、Fe(III) - 化合物60-抗坏血酸和Fe(III) - 化合物61-抗坏血酸反应系统的吸光度值随时间缓慢下降, 即, 即使在200倍过量的抗坏血酸存在下, 在1天内吸光度值分别下降12%、35%和40%。根据这样的光谱变化, 在Fe(III) - 化合物4-抗坏血酸、Fe(III) - 化合物60-抗坏血酸和Fe(III) - 化合物61-抗坏血酸反应系统中, Fe(III) - 化合物4、Fe(III) - 化合物60和Fe(III) - 化合物61向Fe(II) - 化合物4、Fe(II) - 化合物60和Fe(II) - 化合物61的还原似乎非常缓慢地发生。通过考虑抗坏血酸的体内浓度 ($[\text{抗坏血酸}] = 43 \mu\text{M}$) 并考虑到Fe(III) - 络合物的还原速率与抗坏血酸的浓度成正比, 发现抗坏血酸介导的Fe(III) - 化合物4、Fe(III) - 化合物60和Fe(III) - 化合物61的还原在生理条件下分别为 $t_{1/2} = 3.5 \times 10^3$ 、 1.6×10^3 和 $3.0 \times 10^3 \text{ h}$ ($[\text{抗坏血酸}] = 43 \mu\text{M}$, $\text{pH} = 7.4$, 0.01 M HEPES , 0.15 M NaNO_3 , 25°C)。这些 $t_{1/2}$ 值可以表明它们的安全且有效的体内应用。

[0738] 此外, 观察到, Fe(III) - 化合物2-抗坏血酸和Fe(III) - 化合物57-抗坏血酸反应系统的吸收光谱在1天的反应时间内保持不变, 这可以通过化合物2和化合物57对Fe(III) - 离子比对Fe(II) - 离子更高的选择性 ($\Delta pFe > 16$) 来解释; 换言之, 即使在与化合物2和化合物57络合时存在大量抗坏血酸 (还原剂) 过量的情况下, 铁也优先保持在+3氧化态, 而不会被还原为+2。再次, 这可以表明本发明的Fe(III) - 络合物的安全且有效的体内应用。