



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0040575
(43) 공개일자 2025년03월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 255/02 (2006.01) A61K 49/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 255/02 (2013.01)
A61K 49/106 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7038908
(22) 출원일자(국제) 2023년07월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년11월22일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/071027
(87) 국제공개번호 WO 2024/023314
국제공개일자 2024년02월01일
(30) 우선권주장
22187403.5 2022년07월28일
유럽특허청(EPO)(EP)

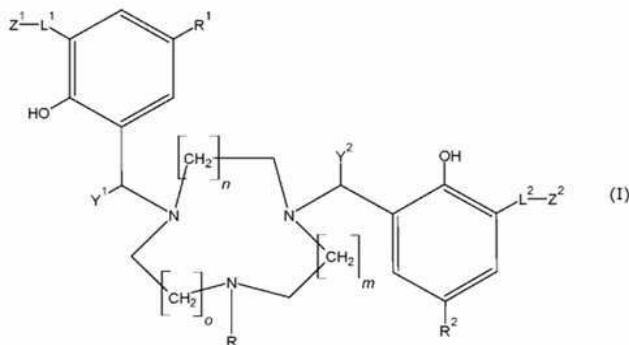
(71) 출원인
브라코 이미징 에스.피.에이.
이탈리아 20134 밀라노 비아 이. 폴리 50
(72) 발명자
보타 마우로
이탈리아 15121 알레산드리아 비알레 테레사 미셸
11 디파르티멘토 디 사이엔제 에 이노바지오네 테
크놀로지카 유니버시타 데글리 스튜디 피에몬테
오리엔탈레
테이 로렌조
이탈리아 15121 알레산드리아 비알레 테레사 미셸
11 디파르티멘토 디 사이엔제 에 이노바지오네 테
크놀로지카 유니버시타 데글리 스튜디 피에몬테
오리엔탈레
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 MRI 조영제로서 사용하기 위한 철(III) 착화합물의 리간드로서의 1,4-비스-(2-하이드록시-벤질)-1,4,7-트라이아자사이클로노난 유도체 및 유사 화합물

(57) 요약

발명은 식 (I)의 신규한 화합물:



뿐만 아니라 그것의 이온, 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 제약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이것들의 혼합물에 관한 것이다.

식 (I)의 화합물은 Fe(III) 이온을 킬레이트화할 수 있음으로써, 예를 들어 높은 이완성, 열역학적 안정성, 동역학적 불활성 및 산화환원 안정성으로 인해 자기 공명 영상(MRI)을 위한 조영제로서 진단 이미징에 특히 적합한 Fe(III) 착화합물을 생성하는 리간드이다.

(72) 발명자

카르니아토 파비오

이탈리아 15121 알레산드리아 비알레 테레사 미셸
11 디파르티멘토 디 사이엔제 에 이노바지오네 테
크놀로지카 유니버시타 데글리 스튜디 피에몬테 오
리엔탈레

바라냐이 졸트

이탈리아 34149 바소비차 에이알이에이 사이언스
파크. 이디. 큐 - 에스.에스. 14 케이엠 163.5 브
라코 이미징 에스피에이 - 시알비 트리에스테

보칼론 마리안젤라

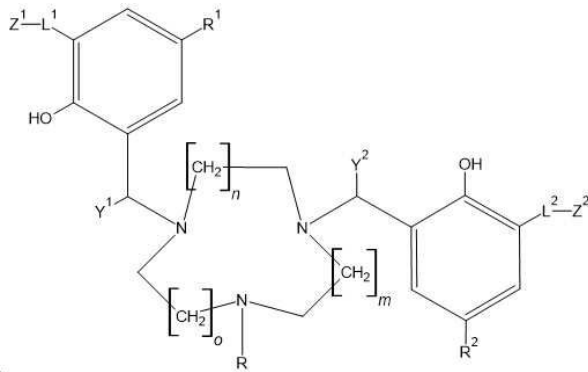
이탈리아 34149 바소비차 에이알이에이 사이언스
파크. 이디. 큐.에스.에스. 14 케이엠 163, 5 브라
코 이미징 에스피에이 - 시알비 트리에스테

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물, 또는 그것의 이온, 또는 입체이성질체, 또는 호변이성질체, 또는 수화물, 또는 용매화물, 또는 제약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이것들의 혼합물:



식 (I)

식에서: n , m , 및 o 는 1과 2 사이에서 독립적으로 선택된 정수이고;

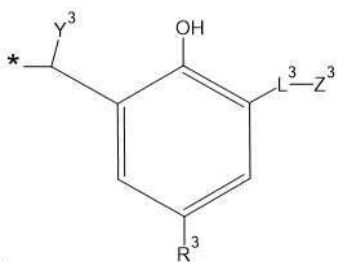
Y^1 및 Y^2 는 수소 및 C_1 - C_4 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R^1 및 R^2 는 수소 및 C_1 - C_4 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^1 및 L^2 는 C_1 - C_4 -알킬아미닐, C_1 - C_4 -알킬아미딜, 및 C_1 - C_4 -알킬에테르로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

Z^1 및 Z^2 는 수소 및 C_1 - C_6 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_1 - C_6 -알킬은 하이드록실(-OH), 카르복실(-COOH), 및 포스포네이트(- PO_3H_2)로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되며;

R 은 수소, 아릴에 의해 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 및 식 (IA)의 모이어티로 이루어지는 군으로부터 선택되고:



식 (IA)

식에서: 별표(*)는 R 기를 포함하는 질소에 대한 식 (IA)의 부착점을 나타내며;

Y^3 은 Y^1 및 Y^2 에 대해 위에서 제공된 것과 동일한 의미를 갖고;

R^3 은 R^1 및 R^2 에 대해 위에서 제공된 것과 동일한 의미를 가지며;

L^3 은 L^1 및 L^2 에 대해 위에서 제공된 것과 동일한 의미를 갖고; 그리고

Z^3 은 Z^1 및 Z^2 에 대해 위에서 제공된 것과 동일한 의미를 가진다.

청구항 2

제1항에 있어서, Y^1 및 Y^2 , 및 존재하는 경우 Y^3 은 수소 및 C_1 - C_3 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, Y^1 및 Y^2 , 및 존재하는 경우 Y^3 은 수소 및 C_1 - C_2 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, Y^1 및 Y^2 , 및 존재하는 경우 Y^3 은 수소 및 C_1 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, Y^1 및 Y^2 , 및 존재하는 경우 Y^3 은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 , R^2 , 및 존재하는 경우 R^3 은 수소 및 C_1 - C_3 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R^1 , R^2 , 및 존재하는 경우 R^3 은 수소 및 C_1 - C_2 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, R^1 , R^2 , 및 존재하는 경우 R^3 은 수소 및 C_1 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R^1 , R^2 , 및 존재하는 경우 R^3 은 메틸($-CH_3$)인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 , L^2 , 및 존재하는 경우 L^3 은 C_1 - C_3 -알킬아미닐, C_1 - C_3 -알킬아미딜, 및 C_1 - C_3 -알킬에테르; 바람직하게는 C_1 - C_3 -알킬아미닐, 및 C_1 - C_3 -알킬아미딜로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, L^1 , L^2 , 및 존재하는 경우 L^3 은 C_1 - C_2 -알킬아미닐, C_1 - C_2 -알킬아미딜, 및 C_1 - C_2 -알킬에테르; 바람직하게는 C_1 - C_2 -알킬아미닐, 및 C_1 - C_2 -알킬아미딜로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, L^1 , L^2 , 및 존재하는 경우 L^3 은 C_1 -알킬아미닐, C_1 -알킬아미딜, 및 C_1 -알킬에테르; 바람직하게는 C_1 -알킬아미닐, 및 C_1 -알킬아미딜로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, L^1 , L^2 , 및 존재하는 경우 L^3 은 $^*\text{-CH}_2\text{-NH-}\cdot$, $^*\text{-C(O)-NH-}\cdot$, $^*\text{-NHC(O)-}\cdot$ 및 $^*\text{-CH}_2\text{-O-}\cdot$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 별표(*)는 페놀 모이어티를 나타내고 가운데 점($\cdot$)은 Z^1 , Z^2 , 또는 존재하는 경우 Z^3 기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, L^1 , L^2 , 및 존재하는 경우 L^3 은 $^*\text{-CH}_2\text{-NH-}\cdot$, $^*\text{-C(O)-NH-}\cdot$ 및 $^*\text{-CH}_2\text{-O-}\cdot$; 바람직하게는 $^*\text{-CH}_2\text{-NH-}\cdot$ 및 $^*\text{-C(O)-NH-}\cdot$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 별표(*)는 페놀 모이어티를 나타내고 가운데 점($\cdot$)은 Z^1 , Z^2 , 또는 존재하는 경우 Z^3 기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1 , Z^2 , 및 존재하는 경우 Z^3 은 수소, 2개 이상의 하이드록실(-OH)기에 의해 치환된 C_4 - C_6 -알킬, 및 하이드록실(-OH), 카르복실(-COOH), 및 포스포네이트(- PO_3H_2)로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 기에 의해 치환된 C_1 - C_3 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, Z^1 , Z^2 , 및 존재하는 경우 Z^3 은 수소, 2 내지 5개의 하이드록실(-OH)기에 의해 치환된 C_6 -알킬, 적어도 하나의 하이드록실(-OH)기에 의해 치환된 C_1 - C_3 -알킬, 및 카르복실(-COOH) 또는 포스포네이트(- PO_3H_2)에 의해 치환된 C_1 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1 및 Z^2 , 및 존재하는 경우 Z^3 은 수소 및 C_1 - C_4 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_1 - C_4 -알킬은 하이드록실(-OH), 카르복실(-COOH), 및 포스포네이트(- PO_3H_2)로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R은 C_1 - C_3 -알킬 또는 아릴에 의해 치환된 C_1 - C_3 -알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, R은 C_1 - C_2 -알킬 또는 아릴에 의해 치환된 C_1 - C_2 -알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

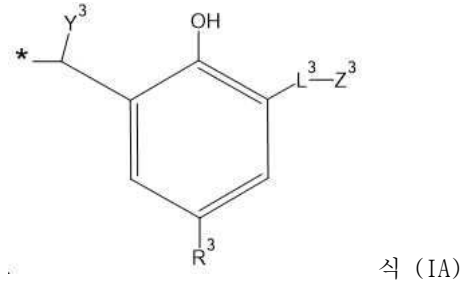
청구항 20

제19항에 있어서, R은 C_1 -알킬 또는 아릴에 의해 치환된 C_1 -알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R은 수소, C_1 -알킬, 아릴에 의해 치환된 C_1 -알킬, 및 식 (IA)의 모

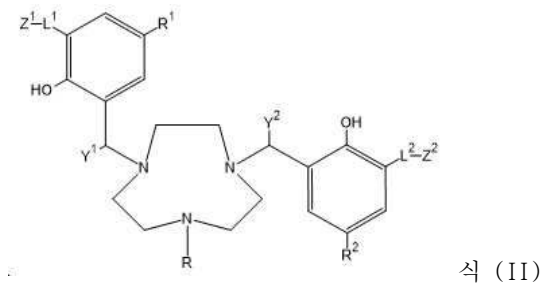
이어서 이루어지는 군으로부터 선택되며,



식에서 Y^3 , R^3 , L^3 , 및 Z^3 은 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에서 정의된 Y^1 , R^1 , L^1 , 및 Z^1 각각에 대해 위에서 제공된 것과 동일한 의미를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22

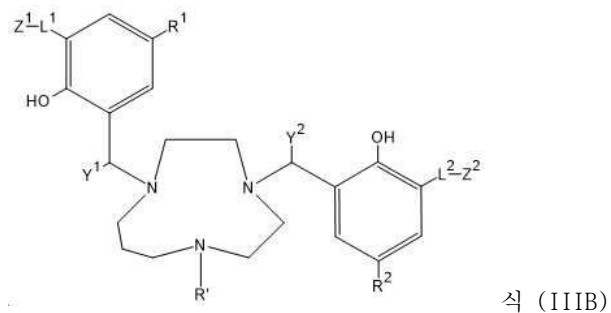
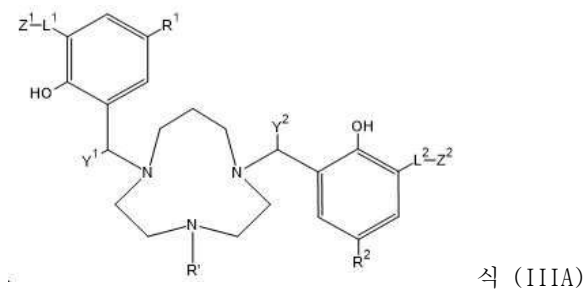
제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, n , m , 및 o 는 1이고, 그로써 화합물은 다음 식 (II)를 가지며:

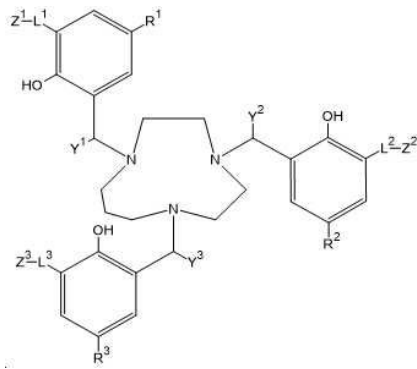


식에서 R , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 , L^1 , L^2 , Z^1 , 및 Z^2 은 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 대해 위에서 정의된 것과 같은 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, n , m , 및 o 중 하나만이 2이고, 다른 2개는 1임으로써, 화합물은 식 (IIIA), (IIIB) 또는 (IIIC) 중 하나를 가지며:





식 (IIIC)

식에서, 식 (IIIA), (IIIB), 및 (IIIC)에 대해, R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , L^1 , L^2 , L^3 , Z^1 , Z^2 , 및 Z^3 은 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 대해 위에서 정의된 것과 같고, R' 는 수소 또는 아릴에 의해 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 -알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, R' 는 수소 또는 아릴에 의해 선택적으로 치환된 C_1 - C_3 -알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25

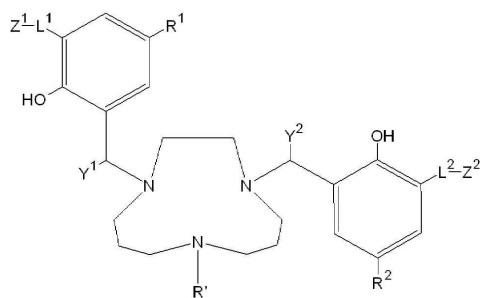
제24항에 있어서, R' 는 수소 또는 아릴에 의해 선택적으로 치환된 C_1 - C_2 -알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 26

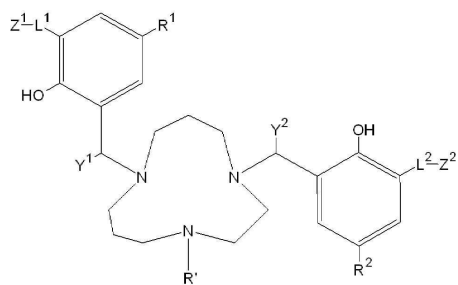
제25항에 있어서, R' 는 수소 또는 아릴에 의해 선택적으로 치환된 C_1 -알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27

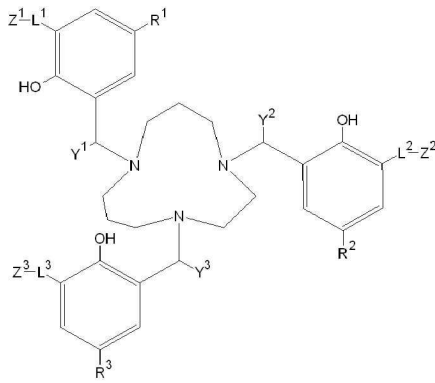
제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, n , m , 및 o 중 하나만이 1이고, 다른 2개는 2임으로써, 화합물은 식 (IVA), (IVB), 또는 (IVC) 중 하나를 가지며:



식 (IVA)



식 (IVB)



식 (IVC)

식에서, 식 (IVA), (IVB), 및 (IVC)에 대해, R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , L^1 , L^2 , L^3 , Z^1 , Z^2 , 및 Z^3 은 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 대해 위에서 정의된 것과 같고, R' 는 수소 또는 아릴에 의해 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 -알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 28

제27항에 있어서, R' 는 수소 또는 아릴에 의해 선택적으로 치환된 C_1 - C_3 -알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 29

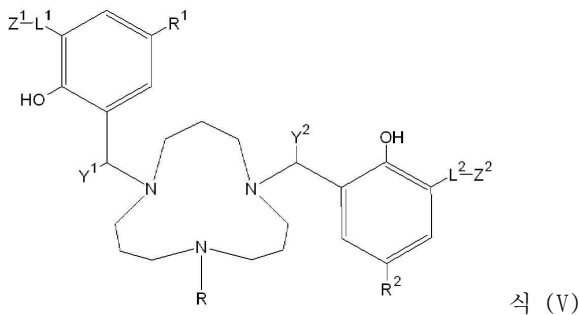
제28항에 있어서, R' 는 수소 또는 아릴에 의해 선택적으로 치환된 C_1 - C_2 -알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서, R' 는 수소 또는 아릴에 의해 선택적으로 치환된 C_1 -알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, n , m , 및 o 는 2임으로써, 화합물은 다음 식 (V)를 가지며:



식 (V)

식에서 R , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 , L^1 , L^2 , Z^1 , 및 Z^2 은 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 대해 위에서 정의된 것과 같은 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물: 3,3',3''-[1,4,7-트리아조난-1,4,7-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]; 2,2',2''-[1,4,7-트리아조난-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]]트라이(프로판-1,3-다이올); 3,3',3''-[1,4,7-트리아조난-1,4-다이일비스(메틸렌)]비스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]; 2,2',2''-[1,4,7-트리아조난-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]]다이(프로판-1,3-다이올); 3,3',3''-[1,4,7-트리아조난-1,4,7-트라이일트리스(메틸렌)]트리스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드); 3,3',3''-[1,4,7-트리아조난-1,4-다이일비스(메틸렌)]비스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드); 2,2',2''-[1,4,7-트리아조난-1,4,7-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]; 2,2'-[1,4,7-트리아조난-1,4-다이일비

(록시메틸)프로판아미드}; {1,4,7-트라이아제칸-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드로ksi-5-메틸-3,1-페닐렌)]
아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)}}트리스(포스포산); {1,4,7-트라이아제칸-1,7-다이일비스[메틸렌(2-하이드
록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)}}비스(포스포산); {1,4,7-트라이아제칸-1,4-다이일
비스[메틸렌(2-하이드로ksi-5-메틸-3,1-페닐렌)]아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)}}비스(포스포산); 3,3',3"-
[1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4,8-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-
2-하이드록시-5-메틸벤자מיד]; 2,2',2''-{1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4,8-트라이일트리스[메틸렌(2-하이
드로ksi-5-메틸-3,1-페닐렌)]메틸렌아잔다이일}}트라이(프로판-1,3-다이올); 3,3'-[1,4,8-트라이아자사이클로데칸-
1,8-다이일비스(메틸렌)]비스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자מיד]; 3,3'-
[1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4-다이일비스(메틸렌)]비스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드
록시-5-메틸벤자מיד]; 2,2'-'{1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,8-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-
3,1-페닐렌)]메틸렌아잔다이일}}다이(프로판-1,3-다이올); 2,2'-'{1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4-다이일비
스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]메틸렌아잔다이일}}다이(프로판-1,3-다이올); 3,3',3"-[1,4,8-트라
이아자사이클로데칸-1,4,8-트라이일트리스(메틸렌)]트리스(2-하이드록시-5-메틸벤자מיד); 3,3'-[1,4,8-트라
이아자사이클로데칸-1,8-다이일비스(메틸렌)]비스(2-하이드록시-5-메틸벤자מיד); 3,3'-[1,4,8-트라이아자사
이클로데칸-1,4-다이일비스(메틸렌)]비스(2-하이드록시-5-메틸벤자מיד); 2,2',2''-[1,4,8-트라이아자사이클로
데칸-1,4,8-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]; 2,2'-'[1,4,8-트라이아자사이클로데칸-
1,8-다이일비스(메틸렌)]비스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]; 2,2'-'[1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4-다
이일비스(메틸렌)]비스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]; {1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4,8-트라이일트리스
[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]카르보닐아잔다이일메틸렌}}트리스(포스포산); {1,4,8-트라이아자사
이클로데칸-1,8-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]카르보닐아잔다이일메틸렌}}비스(포스포
산); {1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]카르보닐아잔다
이일메틸렌}}비스(포스포산); {1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4,8-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-
5-메틸-3,1-페닐렌)]메틸렌아잔다이일메틸렌}}트리스(포스포산); {1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,8-다이일비
스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]메틸렌아잔다이일메틸렌}}비스(포스포산); {1,4,8-트라이아자사
이클로데칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]메틸렌아잔다이일메틸렌}}비스(포스포산);
(3,3',3''-[1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4,8-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-
2-하이드록시-5-메틸벤자מיד]; 1,1',1''-{1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4,8-트라이일트리스[메틸렌(2-하이
드로ksi-5-메틸-3,1-페닐렌)]메틸렌아잔다이일}}트라이(에탄-1,2-다이올); (3,3'-[1,4,8-트라이아자사이클로데칸-
1,8-다이일비스(메틸렌)]비스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자מיד]; 3,3'-[1,4,8-트라
이아자사이클로데칸-1,4-다이일비스(메틸렌)]비스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자미
드]; 1,1'-'{1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,8-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]메틸렌아
잔다이일}}다이(에탄-1,2-다이올); 1,1'-'{1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-
5-메틸-3,1-페닐렌)]메틸렌아잔다이일}}다이(에탄-1,2-다이올); N,N',N''-{1,4,8-트라이아자사이클로데칸-
1,4,8-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}트리스(2,3-다이하이드록시프로판아미드);
N,N'-'{1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,8-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스(2,3-다
이하이드록시프로판아미드); N,N'-'{1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메
틸-3,1-페닐렌)]}비스(2,3-다이하이드록시프로판아미드); N,N',N''-{1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4,8-트라
이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}트리스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드];
N,N'-'{1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,8-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스[3-하이
드로ksi-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]; N,N'-'{1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하
이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]; {1,4,8-트라이아자사
이클로데칸-1,4,8-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일))}
트리스(포스포산); {1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,8-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)
아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일))}비스(포스포산); {1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4-다이일비스[메틸렌
(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)}비스(포스포산); 3,3',3"-[1,5,9-트라
이아자사이클로데칸-1,5,9-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-
5-메틸벤자מיד]; 2,2',2''-{1,5,9-트라이아자사이클로데칸-1,5,9-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-
3,1-페닐렌)]메틸렌아잔다이일}}트라이(프로판-1,3-다이올); 3,3'-[1,5,9-트라이아자사이클로데칸-1,5-다이일
비스(메틸렌)]비스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자מיד]; 2,2'-'{1,5,9-트라이아
사이클로데칸-1,5-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]메틸렌아잔다이일}}다이(프로판-1,3-
다이올); 3,3',3''-[1,5,9-트라이아자사이클로데칸-1,5,9-트라이일트리스(메틸렌)]트리스(2-하이드록시-5-메틸

[illegible]

[illegible]

(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌))비스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]; {(9-벤질-1,5,9-트라이아자사이클로도데칸-1,5-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일))}비스(포스포산); N,N',N'' -{1,4,7-트라이아조난-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌))트라이아세타미드]; 3-{[4,7-비스({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,7-트라이아조난-1-일]메틸}-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드; 6,6',6''-{1,4,7-트라이아조난-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}트라이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨); 2-하이드록시-3-{[4-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,7-트라이아조난-1-일]메틸}-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드; 6,6'-{1,4,7-트라이아조난-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨); 3-{[4,7-비스({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,7-트라이아제칸-1-일]메틸}-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드; 6,6',6''-{1,4,7-트라이아제칸-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}트라이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨); 2-하이드록시-3-{[7-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,7-트라이아제칸-1-일]메틸}-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드; 2-하이드록시-3-{[4-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,7-트라이아제칸-1-일]메틸}-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드; 3-{[1,4-비스({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,8-트라이아자사이클로운데칸-8-일]메틸}-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드; 6,6',6''-{1,4,8-트라이아자사이클로운데칸-1,4,8-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}트라이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨); 2-하이드록시-3-{[1-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,8-트라이아자사이클로운데칸-8-일]메틸}-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드; 2-하이드록시-3-{[4-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,8-트라이아자사이클로운데칸-1-일]메틸}-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드; 6,6'-{1,4,8-트라이아자사이클로운데칸-1,8-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨); 6,6'-{1,4,8-트라이아자사이클로운데칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨); 3-{[5,9-비스({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,5,9-트라이아자사이클로도데칸-1-일]메틸}-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드; 6,6',6''-{1,5,9-트라이아자사이클로도데칸-1,5,9-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}트라이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨); 2-하이드록시-3-{[5-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,5,9-트라이아자사이클로도데칸-1-일]메틸}-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드; 6,6'-{1,5,9-트라이아자사이클로도데칸-1,5-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨); 3-{[4-벤질-7-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,7-트라이아조난-1-일]메틸}-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드; 6,6'-{7-벤질-1,4,7-트라이아조난-1,4-다이일}비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨); 3-{[4-벤질-7-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,7-트라이아제칸-1-일]메틸}-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드; 3-{[7-벤질-4-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,7-트라이아제칸-1-일]메틸}-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드; 6,6'-{4-벤질-1,4,7-트라이아제칸-1,7-다이일}비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨); 6,6'-{7-벤질-1,4,7-트라이아제칸-1,4-다이일}비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨); 3-{[1-벤질-4-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,8-트라이아자사이클로운데칸-8-일]메틸}-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드; 3-{[8-벤질-4-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,8-트라이아자사이클로운데칸-1-일]메틸}-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드; 6,6'-{4-벤질-1,4,8-트라이아자사이클로운데칸-1,8-다이일}비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨); 6,6'-{8-벤질-1,4,8-트라이아자사이클로운데칸-1,4-다이일}비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨); 3-{[5-벤질-9-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,5,9-트라이아자사이클로도데칸-1-일]메틸}-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드; 6,6'-{9-벤질-1,5,9-트라이아자사이클로도데칸-1,5-다이일}비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸

-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일}}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨); 6,6'-{1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일}}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨); 6,6'-{1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일}}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨); 2,2',2''-{1,4,7-트리아조난-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시}}트라이(프로판-1,3-다이올); 2,2'-{1,4,7-트리아조난-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시}}다이(프로판-1,3-다이올); 2,2',2''-{1,4,7-트리아제칸-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시}}트라이(프로판-1,3-다이올); 2,2'-{1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시}}다이(프로판-1,3-다이올); 2,2'-{1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시}}다이(프로판-1,3-다이올); 2,2',2''-{1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4,8-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시}}트라이(프로판-1,3-다이올); 2,2'-{1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,8-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시}}다이(프로판-1,3-다이올); 2,2'-{1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시}}다이(프로판-1,3-다이올); 2,2',2''-{1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5,9-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시}}트라이(프로판-1,3-다이올); 2,2'-{1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시}}다이(프로판-1,3-다이올); 2,2'-{(7-벤질-1,4,7-트리아조난-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시}}다이(프로판-1,3-다이올); 2,2'-{(4-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시}}다이(프로판-1,3-다이올); 2,2'-{(7-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시}}다이(프로판-1,3-다이올); 2,2'-{(4-벤질-1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,8-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시}}다이(프로판-1,3-다이올); 2,2'-{(8-벤질-1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시}}다이(프로판-1,3-다이올); 및 2,2'-{(9-벤질-1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시}}다이(프로판-1,3-다이올).

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따르는 화합물과 Fe^{3+} 와의 착화합물, 또는 상기 착화합물의 생리적으로 허용 가능한 염.

청구항 34

제33항에 따르는 착화합물의 조영제, 바람직하게는 MRI용 조영제로서의 용도.

청구항 35

제33항에 있어서, 자기 공명 영상(MRI)에 의한 병리의 생체내 진단 방법에 사용하기 위한 것을 특징으로 하는 착화합물.

청구항 36

환자의 신체 조직의 영상화 방법으로서, 제약학적으로 허용 가능한 담체 중의 제33항에 따르는 착화합물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계, 및 환자에게 자기 공명 영상(MRI)을 촬영하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 37

제33항에서 정의된 착화합물 및 적어도 하나의 제약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 38

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물의 제조 방법으로서, 다음 단계:

- 적어도 오르토 위치에서 (i) 이탈기에 결합된 C_1 - C_5 -알킬; 및 (ii) L-Z 기, 또는 C_1 - C_4 -알킬-알데하이드, C_1 - C_4 -알킬-에스테르, 및 C_1 - C_4 -알킬-카르복실로 이루어지는 군으로부터 선택된 치환기 그룹으로 치환된 페놀을 제공하는 단계;
- 트리아자사이클로노난, 트리아자사이클로데칸, 트리아자사이클로데칸, 및 트리아자사이클로도데칸

으로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 그것의 질소 원자 중 하나 이상에서 하나 이상의 보호기로 선택적으로 적합하게 보호되고/거나, 그것의 질소 원자 중 하나에서 아릴에 의해 선택적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬 기를 포함하는 거대고리를 제공하는 단계;

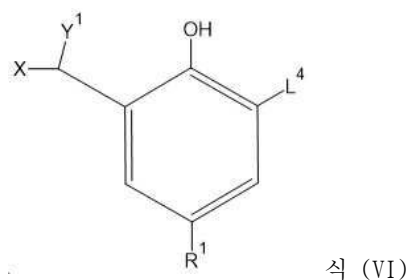
c) 단계 a)에서 제공된 페놀을 단계 b)에서 제공된 거대고리와 반응시켜서 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물, 또는 그것의 중간체를 얻는 단계; 및

d) 단계 c)의 중간체를 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물로 전환시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서,

- 단계 a)에서 제공된 페놀은 다음 식 (VI)을 가지며:

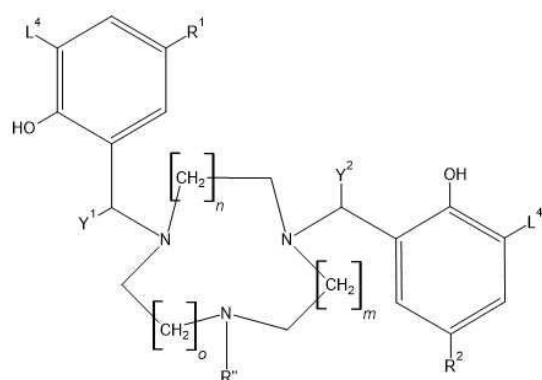


식에서 Y¹ 및 R¹은 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에서 정의된 식 (I)에 대해 제공된 것과 동일한 의미를 가지고;

X는 이탈기이며, 그리고

L⁴는 C₁-C₄-알킬-알데하이드, C₁-C₄-알킬-에스테르, 및 C₁-C₄-알킬-카르복실로 이루어지는 군으로부터 선택된 기이며;

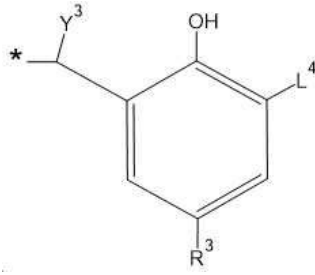
- 단계 c)에서 얻어진 중간체는 다음 식 (VII)을 가지고:



식에서 R¹, R², Y¹, Y², m, n 및 o는 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에서 정의된 식 (I)에 대해 제공된 것과 동일한 의미를 가지며,

L⁴는 C₁-C₄-알킬-알데하이드, C₁-C₄-알킬-에스테르, 및 C₁-C₄-알킬-카르복실로 이루어지는 군으로부터 선택된 기이고; 그리고

R''는 수소, 아릴에 의해 선택적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬, 및 식 (VIIA)의 모이어티로 이루어지는 군으로부터 선택되며:



식 (VIIA)

식에서: 별표(*)는 R' 기를 포함하는 질소에 대한 상기 식 (VIIA)의 모이어티의 부착 지점을 나타내고;

Y^3 은 Y^1 및 Y^2 에 대해 위에서 제공된 것과 동일한 의미를 가지며;

R^3 은 R^1 및 R^2 에 대해 위에서 제공된 것과 동일한 의미를 가지고; 그리고

L^4 는 C_1 - C_4 -알킬-알데하이드, C_1 - C_4 -알킬-에스테르, 및 C_1 - C_4 -알킬-카르복실로 이루어지는 군으로부터 선택된 기이며; 그리고

· 단계 d)는 L^4 모이어티를 L^1-Z^1 , L^2-Z^2 , 및 L^3-Z^3 (존재하는 경우) 기로 전환시키는 것을 제공하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 40

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물의 제조 방법으로서, 다음 단계:

a) 적어도 오르토 위치에서 (i) 이탈기에 결합된 C_1 - C_5 -알킬; 및 (ii) L-Z 기, 또는 C_1 - C_4 -알킬-알데하이드, C_1 - C_4 -알킬-에스테르, 및 C_1 - C_4 -알킬-카르복실로 이루어지는 군으로부터 선택된 치환기 그룹으로 치환된 페놀을 제공하는 단계;

b') 트라이아자사이클로노난, 트라이아자사이클로데칸, 트라이아자사이클로운데칸, 및 트라이아자사이클로도데칸으로 이루어지는 군으로부터 선택된 거대고리의 오르토아미드 유도체를 제공하는 단계;

c') 단계 a)에서 제공된 1개 또는 2개의 페놀을 오르토아미드 유도체와 반응시켜서, 단계 a)에서 제공된 1개 또는 2개의 페놀과 결합된 오르토아미드 유도체를 얻는 단계;

d') 단계 c')에서 얻어진 오르토아미드 유도체를 가수분해하여 단계 a)에서 제공된 1개 또는 2개의 페놀 및 포르밀(-C(O)H) 기와 결합된 트라이아자사이클로노난, 트라이아자사이클로데칸, 트라이아자사이클로운데칸, 및 트라이아자사이클로도데칸으로 이루어지는 군으로부터 선택된 거대고리를 얻는 단계;

e') 단계 a)에서 제공된 추가 페놀을 단계 d')에서 얻어진 거대고리와 선택적으로 반응시켜서, 단계 a)에서 제공된 2개의 페놀 및 포르밀(-C(O)H) 기와 결합된 트라이아자사이클로노난, 트라이아자사이클로데칸, 트라이아자사이클로운데칸, 및 트라이아자사이클로도데칸으로 이루어지는 군으로부터 선택된 거대고리를 얻는 단계;

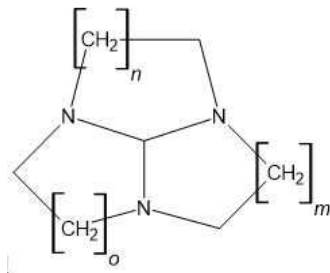
f') 단계 d') 또는 e')에서 얻어진 거대고리를 가수분해하고 가능한 C_1 - C_4 -알킬-알데하이드, C_1 - C_4 -알킬-에스테르, 또는 C_1 - C_4 -알킬-카르복실을 선택적으로 전환시켜서 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따르는 화합물을 얻는 단계로, 이 단계 f')의 가수분해 및 선택적 전환은 임의의 순서로 수행되는 것인 단계; 및

g') 단계 a)에서 제공된 추가 페놀을 단계 f')에서 얻어진 거대고리와 선택적으로 반응시키고 가능한 C_1 - C_4 -알킬-알데하이드, C_1 - C_4 -알킬-에스테르, 또는 C_1 - C_4 -알킬-카르복실을 선택적으로 전환시켜서 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따르는 화합물을 얻는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 단계 b')에서 제공된 오르토아미드 유도체는 다음 식 (VIII)을 가지며:



식 (VIII)

식에서 m , n , 및 o 는 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은 식 (I)에 대해 제공된 것과 동일한 의미를 가지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 42

제33항에서 정의된 착화합물의 제조 방법으로서, 다음 단계:

e) 제38항 또는 제39항에서 정의된 단계 c) 또는 단계 d), 또는 제40항 또는 제41항에서 정의된 단계 f') 또는 단계 g')에서 얻어진 화합물을, Fe(III) 염과 반응시켜서 Fe(III) 착화합물을 얻는 단계

를 수행하는 것을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 Fe(III)와 착화합물을 형성할 수 있는 신규한 화합물, 및 그것과 Fe(III)의 착화합물에 관한 것이다. 이들 착화합물은 특히 자기 공명 영상(MRI)에 대한 조영제로서 적합하다.

배경 기술

[0002] 현재 임상 실제에서 사용되고 있는 자기 공명 영상(MRI) 조영제는 작용제 추적 영역에서 근접 조직 물 양성자의 이완 속도(R_1 및 R_2)를 가속화하는 작고 친수성인 상자성 Gd(III) 착화합물, 또는 킬레이트이다. 이들 임상적으로 사용된 Gd(III) 착화합물은 일반적으로 매우 안전하고 환자가 매우 잘 견딘다는 사실에도 불구하고, 최근 신장 기능이 심각하게 손상된(신성 전신성 섬유증(nephrogenic systemic fibrosis)) 환자에서 금기되고, 다수의 MRI 스캔에 노출된 환자의 조직에서 소량의 Gd(III)의 체류(이것이 임상적 유해와 관련된다는 어떠한 증거도 없긴 하지만), 및 가능하게는 환경(폐수 처리 시설에서 가돌리늄 기반 조영제, 또는 GBCA의 제거의 어려움에 기인함)과 관련된 일부 우려가 있었다. 그러므로, Gd(III)과 상이한 화학적 종을 기반으로 한 대체 조영제가 모색되었다.

[0003] 이들 대체물 중에서, 내인성 상자성 금속, 예컨대 철을 킬레이트화하는 착화합물이 가능한 후보이다. 실제로, 철 착화합물, 특히 Fe(III) 착화합물은 MRI에 사용하기 위해 연구되어왔다. Fe(II) 착화합물은 Fe(III) 착화합물과 비교하여 더 낮은 이완성이 특징이기 때문에 일반적으로 MRI 대비를 제공하기에는 덜 적합하다.

[0004] MRI에서의 임상적 사용을 위해, 이상적인 Fe(III) 착화합물은 생체내에서 높은 대비를 얻기 위한 높은 이완성, 가수분해를 최소화하고 가능하게는 피하기 위한 높은 열역학적 안정성 및 동역학적 불활성, 어려운 내인성 금속 이온 및 리간드와의 금속교환반응 및 트랜스킬레이션, 및 펜톤 반응을 촉발시키지 않기 위한 환원, 즉 생체내에서 예컨대 아스코르브산과 같은 항산화제에 의해 촉발된 Fe(III)의 Fe(II)로의 환원(Baranyai *et al.* (Chem. Sci. 2021, 12, 11138))에 대한 안정성을 가진다. 이런 환원은 실제로 투여된 철 착화합물의 이완도를 낮추며(Fe(II) 착화합물의 생성으로 인하여) 생체내에서 독성인 OH· 라디칼을 생성시킬 것이다.

[0005] Schellenberger 등은 문헌(Radiology, 2018, 286, 537)에서 펜테틴산의 Fe(III) 킬레이트(Fe(DTPA)) 및 트랜스-사이클로헥산 다이아민 테트라아세트산의 Fe(III) 킬레이트(Fe(CDTA))와 같은 저분자량 Fe(III) 착화합물을 개시하는데, 이들은 생체내에서 영상 대비를 제공하며 임상적으로 사용되는 GBCA인 Gd(DTPA)²⁻(Magnevist®)의 것과 매우 유사한 증강 동역학(enhancement kinetics)을 나타낸다. 그러나 이들 착화합물은 산화환원 안정성 및 이완성을 충족하지 못하는 것이 특징이다(Baranyai *et al.*, Chem. Sci. 2021, 12, 11138)에서 보고된 것과 같음).

[0006] Gale 등은 문헌(*J. Am. Chem. Soc.*, 2019, 141, 5916)에서 산화환원-활성 철 착화합물 Fe-PyC3A를 개시하는데, 이것은 영상 필드에서 상대적으로 높은 이완성 및 $\text{Fe}^{3+/2+}$ 교환(생화학적 과정에 의해 매개됨; 예컨대 Fe^{3+} 는 L-시스테인에 의해 빠르게 Fe^{2+} 로 환원됨)을 특징으로 한다. 따라서, 이 착화합물은 $\text{Fe}^{3+/2+}$ 교환을 허용하기 위해 의도적으로 매우 낮은 산화환원 안정성을 특징으로 하며, 이는 급성 염증의 이미징에 매우 특징적으로 적용되며 광범위한 MRI 적용에는 이상적이지 않다.

[0007] Morrow 등은 문헌(*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, 59, 2414 및 WO 2018/213853)에서 Fe(III) 착화에 사용된 일련의 치환된 거대고리형 리간드 및 그것의 MRI 조영제로서의 사용을 개시한다.

[0008] 위의 설명의 관점에서, 높은 이완성, 동역학적 불활성, 열역학적 안정성 및 환원에 대한 안정성을 나타내는 자기 공명 영상에 사용하기 위한 Fe(III)-착화합물은 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 이제 본 발명의 리간드는 Fe(III) 이온에 착화됨으로써 발명의 착화합물을 형성할 때 놀랍고도 유리한 특성을 가지는 것으로 밝혀졌다. 특히, 상기 리간드는 높은 이완성, 동역학적 불활성, 열역학적 안정성 및 환원에 대한 안정성의 균형 잡힌 프로파일을 가지는 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명의 착화합물은 MRI용 조영제로서 유리하게 사용될 수 있다.

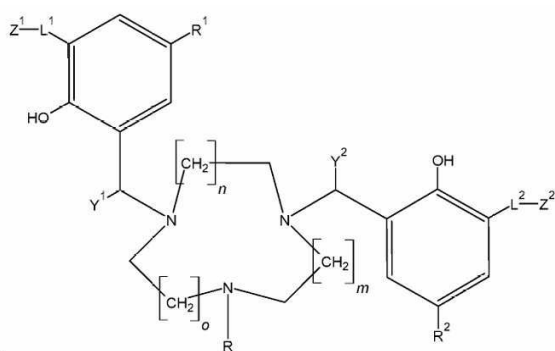
과제의 해결 수단

[0010] 본 발명은 청구범위에 제시된 것과 같이 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 이온, 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이것들의 혼합물에 관한 것이다. 식 (I)의 화합물은 Fe(III) 이온에 착화될 때, 높은 이완성, 동역학적 불활성, 열역학적 안정성 및 환원에 대한 안정성의 균형 잡힌 프로파일을 가지는 Fe(III) 착화합물(또한 청구범위에 제시된 본 발명의 대상물)을 형성하는 리간드이다.

[0011] 본 발명은 추가로 청구범위에서 제시된 것과 같이 발명의 화합물 및 착화합물의 제조 방법, 뿐만 아니라 MRI 조영제로서 및 진단용(MRI) 이미징에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 제1 측면에 따르면, 본 발명은 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 이온, 또는 입체이성질체, 또는 호변이성질체, 또는 수화물, 또는 용매화물, 또는 제약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이것들의 혼합물에 관한 것이다:



식 (I)

[0014] 식에서: n , m , 및 o 는 1과 2 사이에서 독립적으로 선택된 정수이고;

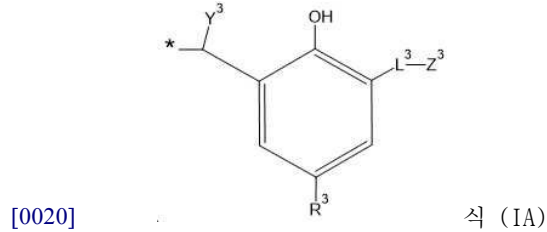
[0015] Y^1 및 Y^2 는 수소 및 C_1 - C_4 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0016] R^1 및 R^2 는 수소 및 C_1 - C_4 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0017] L^1 및 L^2 는 C_1 - C_4 -알킬아미닐, C_1 - C_4 -알킬아미딜, 및 C_1 - C_4 -알킬에테르; 바람직하게는 C_1 - C_4 -알킬아미닐, 및 C_1 - C_4 -알킬아미딜로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0018] Z^1 및 Z^2 는 수소 및 C_1 - C_6 -알킬, 바람직하게는 C_1 - C_4 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_1 - C_6 -알킬(바람직하게는 C_1 - C_4 -알킬)은 하이드록실(-OH), 카르복실(-COOH), 및 포스포네이트(-PO₃H₂)로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되며;

[0019] R은 수소, 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴)에 의해 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 및 식 (IA)의 모이머티로 이루어지는 군으로부터 선택되고:



[0021] 식에서: 별표(*)는 R 기를 포함하는 질소에 대한 식 (IA)의 부착점을 나타내며;

[0022] Y^3 은 Y^1 및 Y^2 에 대해 위에서 제공된 것과 동일한 의미를 갖고;

[0023] R^3 은 R^1 및 R^2 에 대해 위에서 제공된 것과 동일한 의미를 가지며;

[0024] L^3 은 L^1 및 L^2 에 대해 위에서 제공된 것과 동일한 의미를 갖고; 그리고

[0025] Z^3 은 Z^1 및 Z^2 에 대해 위에서 제공된 것과 동일한 의미를 가진다.

[0026] 본 발명에 따르면, 용어 "알킬"은 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬을 지칭한다. 특히 " C_1 - C_4 -알킬"은 의미 안에: 메틸, 에틸, 프로필, 아이소-프로필, 부틸, 아이소-부틸, *tert*-부틸, 등과 같이 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 사슬을 포함한다. 유사하게, 용어 " C_1 - C_3 -알킬"은 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 및 아이소-프로필과 같이 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 사슬을 지칭하고; 용어 " C_1 - C_2 -알킬"은 메틸 및 에틸과 같이 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 사슬을 지칭하며; 용어 " C_1 -알킬"은 메틸(-CH₃) 기를 지칭하고; 용어 " C_1 - C_6 -알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소-프로필, 부틸, 아이소-부틸, *tert*-부틸, 등과, 뿐만 아니라 *n*-펜틸 및 그것의 이성질체(예컨대 아이소펜탄, 네오펜탄, 등), 및 *n*-헥실 및 그것의 이성질체(예컨대 2-메틸펜탄, 3-메틸펜탄, 2,3-다이메틸부탄, 등)를 지칭한다.

[0027] 본 발명에 따르면, 용어 "알킬아미닐"은 수소 원자 중 하나가 아민 기에 의해 치환되는 위에서 정의된 알킬을 지칭하며, 상기 알킬아미닐은 (i) 발명의 화합물의 페놀 모이머티 및 (ii) Z^1 , Z^2 , 또는 Z^3 기(경우에 따름) 둘 다에 부착된다. 용어 " C_x - C_y -알킬아미닐"은, x와 y가 2개의 정수를 나타내는 경우, x와 y 사이에 포함된 수의 탄소를 갖는 위에서 정의된 알킬아미닐을 지칭한다.

[0028] 본 발명에 따르면, 용어 "알킬아미딜"은 1개의 탄소 원자가 질소 원자에 직접 결합된 카르보닐 기(C=O)인 위에서 정의된 알킬을 지칭하며, 상기 알킬아미딜은 (i) 발명의 화합물의 페놀 모이머티 및 (ii) Z^1 , Z^2 , 또는 Z^3 기(경우에 따름) 둘 다에 부착된다. 용어 " C_x - C_y -알킬아미딜"은, x와 y가 2개의 정수를 나타내는 경우, x와 y 사이에 포함된 수의 탄소를 갖는 위에서 정의된 알킬아미딜을 지칭한다.

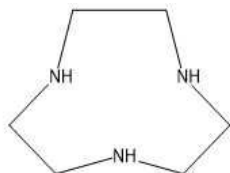
[0029] 본 발명에 따르면, 용어 "알킬에테르"는 수소 원자 중 하나가 에테르 기(-O-)에 의해 치환된 위에서 정의된 알킬을 지칭하며, 상기 알킬에테르는 (i) 발명의 화합물의 페놀 모이머티 및 (ii) Z^1 , Z^2 , 또는 Z^3 기(경우에 따름) 둘 다에 부착된다. 용어 " C_x - C_y -알킬에테르"는, x와 y가 2개의 정수를 나타내는 경우, x와 y 사이에 포함된 수의 탄소를 갖는 위에서 정의된 알킬에테르를 지칭한다.

[0030] 본 발명에 따르면, 용어 "아릴"은 방향족 탄화수소, 바람직하게는, 페닐 고리를 지칭한다. 달리 구체적으로 제공되지 않는 한, 발명에 따르는 아릴은 치환되지 않거나 또는 동시에 또는 서로 독립적으로 하이드록실(-OH), 할로젠, 및 하나 이상의 하이드록실(-OH)로 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 -알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기 그

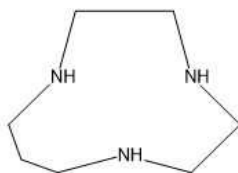
룹으로 치환될 수 있고; 바람직하게는, 용어 "아릴"은 비치환 방향족 탄화수소, 예컨대 비치환 페닐을 지칭한다.

[0031] 본 발명에 따르면, 용어 "L-Z"는 치환기 그룹을 지칭할 때 일반적으로 L^1-Z^1 , L^2-Z^2 , 및 L^3-Z^3 (존재하는 경우) 치환기 그룹 중 임의의 기 또는 전부를 지칭한다.

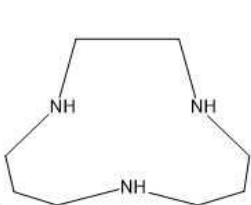
[0032] 본 발명의 설명에서, 용어 거대고리 또는 거대고리 케이지는, 트라이아자사이클로노난(또는 [9]-원 고리), 트라이아자사이클로데칸(또는 [10]-원 고리), 트라이아자사이클로운데칸(또는 [11]-원 고리), 또는 트라이아자사이클로도데칸(또는 [12]-원 고리)을 지칭할 때, 다음 구조를 갖는 거대고리를 지칭한다:



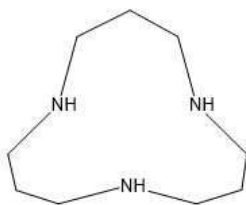
[0033]



[0034] 트라이아자사이클로노난(TACN) 트라이아자사이클로데칸(TACD)



[0035]



[0036] 트라이아자사이클로운데칸(TACUD) 트라이아자사이클로도데칸(TADD)

[0037] 본 발명의 설명에서, 용어 "보호기"는 그것이 결합되는 기 및/또는 원자의 기능을 보존하기 위해 적용된 보호성기를 나타낸다. 구체적으로, 보호기는 아미노, 하이드록실 또는 카르복실 기능을 보존하기 위해 사용될 수 있다. 그러므로 적절한 카르복실 보호기에는, 예를 들어, 벤질, 알킬, 예컨대 *tert*-부틸 또는 벤질 에스테르, 또는 그러한 기능의 보호를 위해 일반적으로 사용되는 다른 치환기가 포함될 수 있고, 이들은 모두 기술분야에 숙련된 사람들에게 잘 알려져 있다(예컨대 문헌[T. W. Greene and P. G. M. Wuts; "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, N.Y. 1999, third edition]).

[0038] 위의 식 (I)의 화합물은 달리 키랄 탄소 원자로 언급되는 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있고, 그로써 부분입체 이성질체, 광학 이성질체 및 거울상 이성질체가 발생할 수 있다. 본 발명은 추가로 모든 그러한 가능한 부분입체 이성질체, 광학 이성질체 및 거울상 이성질체, 뿐만 아니라 이들의 라세미 혼합물, 이들의 실질적으로 순수한 분해된 거울상 이성질체를 포함한다. 모든 가능한 기하학적 이성질체가 또한 포함된다. 식 (I)의 화합물의 개별 입체이성질체, 예컨대 특정 부분입체 이성질체는 임의의 편리한 수단, 예컨대 예를 들어 크로마토그래피, 가능하게는 키랄 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다.

[0039] 용어 "제약학적으로 허용 가능한 염"은, 본원에서 사용되는 바, 예를 들어 문헌[S. M. Berge, *et al.*, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19]에서 개시된 것과 같이, 유리 산 또는 염기성 기 중 어느 것이 존재하는 경우, 이것을 종래부터 제약학적으로 허용 가능한 것으로 의도된 임의의 염기 또는 산을 사용하여 상응하는 부가염으로 전환시킴으로써 부모(parent) 화합물이 적합하게 변형되는 발명의 화합물의 유도체를 지칭한다.

[0040] 구체예에 따르면, Y^1 및 Y^2 , 및 존재하는 경우 Y^3 은 수소 및 C_1 - C_3 -알킬, 바람직하게는 수소 및 C_1 - C_2 -알킬, 보다 바람직하게는 수소 및 C_1 -알킬(즉, 메틸)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 바람직하게는, Y^1 및 Y^2 , 및 존재하는 경우 Y^3 은 동시에 동일한 기이고, 가장 바람직하게는 수소이다.

[0041] 구체예에 따르면, R^1 , R^2 , 및 존재하는 경우 R^3 은 수소 및 C_1 - C_3 -알킬, 바람직하게는 수소 및 C_1 - C_2 -알킬, 보다 바람직하게는 수소 및 C_1 -알킬, 보다 더 바람직하게는 C_1 -알킬(즉, 메틸(-CH₃))로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 바람직한 구체예에 따르면, R^1 , R^2 , 및 존재하는 경우 R^3 은 동시에 동일한 기이다.

[0042] 구체예에 따르면, L^1 , L^2 , 및 존재하는 경우 L^3 은 C_1 - C_3 -알킬아미닐, C_1 - C_3 -알킬아미딜, 및 C_1 - C_3 -알킬에테르; 바람직하게는 C_1 - C_2 -알킬아미닐, C_1 - C_2 -알킬아미딜, 및 C_1 - C_2 -알킬에테르; 보다 바람직하게는 C_1 -알킬아미닐, C_1 -알킬아미딜, 및 C_1 -알킬에테르로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 후자의 보다 바람직한 구체예에 따르면, L^1 , L^2 , 및 존재하는 경우 L^3 은 $^*\text{-CH}_2\text{-NH-}\cdot$, $^*\text{-C(O)-NH-}\cdot$, $^*\text{-NHC(O)-}\cdot$ 및 $^*\text{-CH}_2\text{-O-}\cdot$, 바람직하게는 $^*\text{-CH}_2\text{-NH-}\cdot$, $^*\text{-C(O)-NH-}\cdot$, 및 $^*\text{-CH}_2\text{-O-}\cdot$, 보다 바람직하게는 $^*\text{-CH}_2\text{-NH-}\cdot$, 및 $^*\text{-C(O)-NH-}\cdot$ 로부터 독립적으로 선택되며, 별표(*)는 페놀 모이어티를 나타내고 가운데 점($\cdot$)은 Z^1 , Z^2 , 또는 Z^3 기(존재하는 경우)(경우에 따름)를 나타낸다. 바람직한 구체예에 따르면, L^1 , L^2 , 및 존재하는 경우 L^3 은 동시에 동일한 기이다.

[0043] 알킬아미닐 및 알킬아미딜 기 L^1 , L^2 , 및 존재하는 경우 L^3 의 질소 원자는 바람직하게는 적어도 하나의 수소를 포함한다; 달리 말하면, 알킬아미닐 기 L^1 , L^2 , 및 L^3 의 아민 및/또는 알킬아미딜 기 L^1 , L^2 , 및 존재하는 경우 L^3 의 아미드 기는 바람직하게는 일차 또는 이차이며; 보다 바람직하게는 이차이다.

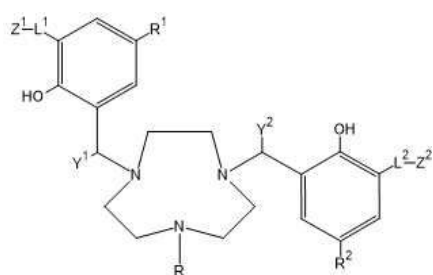
[0044] 바람직한 구체예에 따르면, Z^1 , Z^2 , 및 존재하는 경우 Z^3 은 L^1 , L^2 , 및 L^3 의 (각각의) 알킬아미닐 기 또는 알킬아미딜 기의 질소, 알킬아미딜 기의 카르보닐(C=O) 부분, 또는 알킬에테르 기의 산소에 직접 결합된다.

[0045] 바람직한 구체예에 따르면, Z^1 , Z^2 , 및 존재하는 경우 Z^3 은 수소, 2개 이상의 하이드록실($-\text{OH}$) 기에 의해 치환된 C_4 - C_6 -알킬, 및 하이드록실($-\text{OH}$), 카르복실($-\text{COOH}$), 및 포스포네이트($-\text{PO}_3\text{H}_2$)로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 기에 의해 치환된 C_1 - C_3 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직한 구체예에 따르면, Z^1 , Z^2 , 및 존재하는 경우 Z^3 은 수소, 2개 이상, 예컨대 2 내지 5개(바람직하게는 5개)의 하이드록실($-\text{OH}$) 기에 의해 치환된 C_6 -알킬, 적어도 하나, 예컨대 2개의 하이드록실($-\text{OH}$) 기에 의해 치환된 C_1 - C_3 -알킬, 및 카르복실($-\text{COOH}$) 또는 포스포네이트($-\text{PO}_3\text{H}_2$)에 의해 치환된 C_1 -알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0046] 구체예에 따르면, R이 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴)에 의해 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬일 때, R은 바람직하게는 C_1 - C_3 -알킬 또는 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴), 바람직하게는 페닐에 의해 치환된 C_1 - C_3 -알킬, 보다 바람직하게는 C_1 - C_2 -알킬 또는 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴), 바람직하게는 페닐에 의해 치환된 C_1 - C_2 -알킬, 보다 더 바람직하게는 C_1 -알킬 또는 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴), 바람직하게는 페닐에 의해 치환된 C_1 -알킬이다.

[0047] 바람직한 구체예에 따르면, R은 수소, C_1 -알킬, 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴), 바람직하게는 페닐에 의해 치환된(그로써 벤질 기 $-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ 를 제공함) C_1 -알킬, 및 식 (IA)에서 Y^3 , R^3 , L^3 , 및 Z^3 이 식 (I)의 Y^1 , R^1 , L^1 , 및 Z^1 및 이것들의 임의의 구체예에 대해 각각 위에서 정의된 것과 동일한 의미를 가지는 식 (IA)의 모이어티로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0048] 구체예에 따르면, 식 (I)의 n , m , 및 o 는 1이고, 이로써 발명의 화합물은 트리아자사이클로노난 거대고리 케이지를 가지며 다음 식 (II)를 가진다:

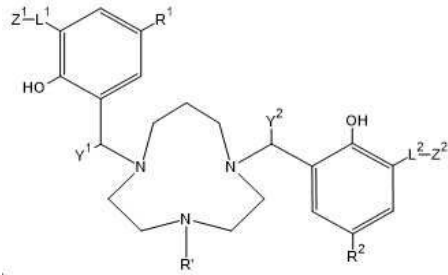


[0049] 식 (II)

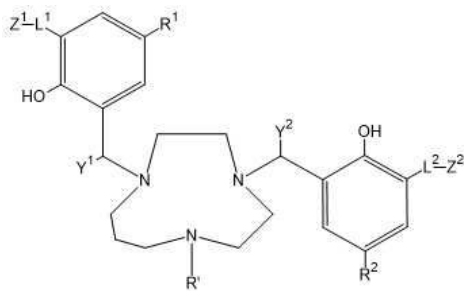
[0050] 식에서 R, R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 , L^1 , L^2 , Z^1 , 및 Z^2 는 식 (I) 또는 그것의 임의의 구체예에 대해 위에서 정의된 것과

같다.

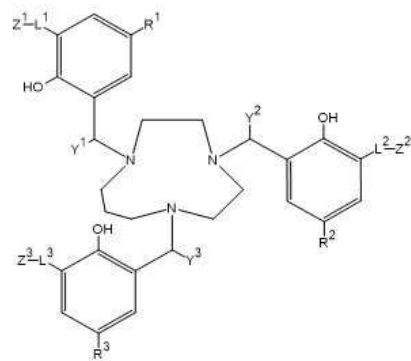
[0051] 또 다른 구체예에 따르면, 식 (I)의 n , m , 및 o 중 하나만이 2이고, 다른 2개는 1임으로써, 발명의 화합물은 트라이아자사이클로테칸 거대고리 케이지를 가지며 식 (IIIA), (IIIB) 또는 (IIIC) 중 하나를 가진다:



[0052] 식 (IIIA)



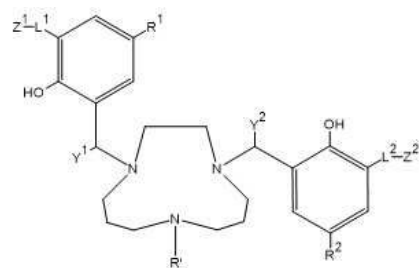
[0053] 식 (IIIB)



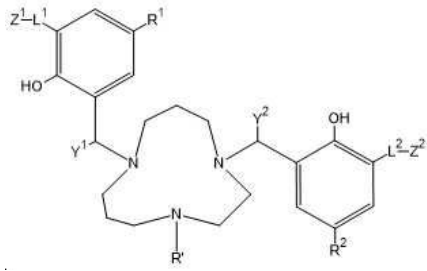
[0054] 식 (IIIC)

[0055] 식에서, 식 (IIIA), (IIIB), 및 (IIIC)에 대해, R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , L^1 , L^2 , L^3 , Z^1 , Z^2 , 및 Z^3 은 식 (I) 또는 그것의 임의의 구체예에 대해 위에서 정의된 것과 같고, R' 는 수소 또는 아틸(예컨대 치환된 또는 비치환 아틸)에 의해 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 -알킬이며, 바람직하게는 수소 또는 아틸(예컨대 치환된 또는 비치환 아틸)에 의해 선택적으로 치환된 C_1 - C_3 -알킬이고, 보다 바람직하게는 수소 또는 아틸(예컨대 치환된 또는 비치환 아틸)에 의해 선택적으로 치환된 C_1 - C_2 -알킬이며, 보다 더 바람직하게는 수소 또는 아틸(예컨대 치환된 또는 비치환 아틸)에 의해 선택적으로 치환된 C_1 -알킬이다.

[0056] 추가 측면에 따르면, 식 (I)의 n , m , 및 o 중 하나만이 1이고, 다른 2개는 2임으로써, 발명의 화합물은 트라이아자사이클로운데칸 거대고리 케이지를 가지며 식 (IVA), (IVB), 또는 (IVC) 중 하나를 가진다:

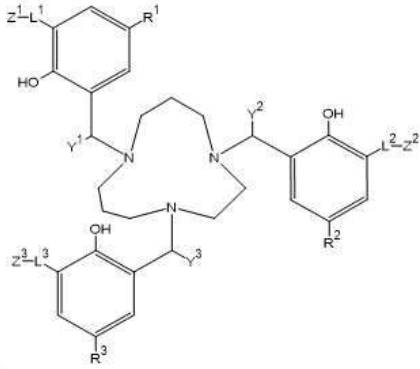


[0057] 식 (IVA)



[0058]

식 (IVB)



[0059]

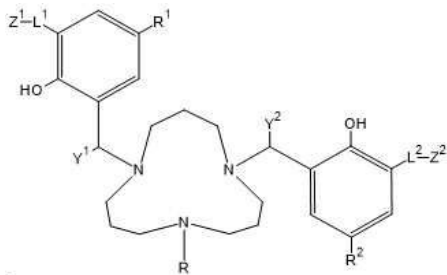
식 (IVC)

[0060]

식에서, 식 (IVA), (IVB), 및 (IVC)에 대해, R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , L^1 , L^2 , L^3 , Z^1 , Z^2 , 및 Z^3 은 식 (I) 또는 그것의 임의의 구체예에 대해 위에서 정의된 것과 같고, R' 는 수소 또는 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴)에 의해 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 -알킬이며, 바람직하게는 수소 또는 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴)에 의해 선택적으로 치환된 C_1 - C_3 -알킬이고, 보다 바람직하게는 수소 또는 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴)에 의해 선택적으로 치환된 C_1 - C_2 -알킬이며, 보다 더 바람직하게는 수소 또는 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴)에 의해 선택적으로 치환된 C_1 -알킬이다.

[0061]

제4 측면에 따르면, 식 (I)의 n , m , 및 o 는 2임으로써, 발명의 화합물은 트라이아자사이클로도데칸 거대고리 케이지를 가지며 다음 식 (V)을 가진다:



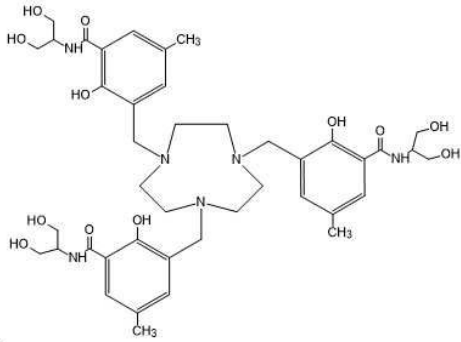
[0062]

식 (V)

[0063]

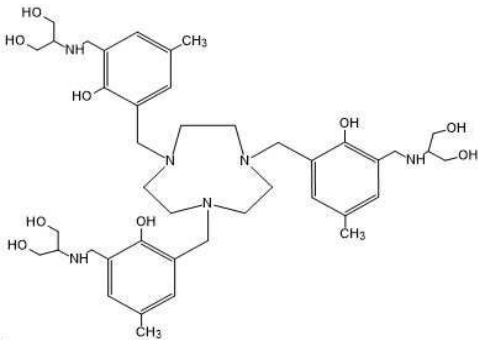
식에서 R , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 , L^1 , L^2 , Z^1 , 및 Z^2 는 식 (I) 또는 그것의 임의의 구체예에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

[0064] 바람직한 구체예에 따르면, 발명의 화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다:



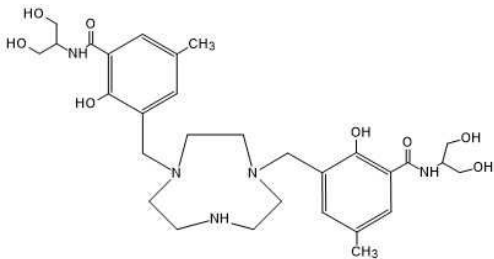
[0065]

[0066] 화합물 1 (3,3',3''-[1,4,7-트리아조난-1,4,7-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



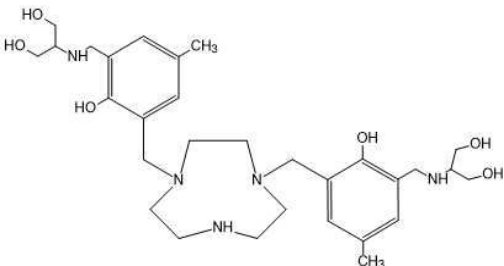
[0067]

[0068] 화합물 2 (2,2',2''-{1,4,7-트리아조난-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}트라이(프로판-1,3-다이올)),



[0069]

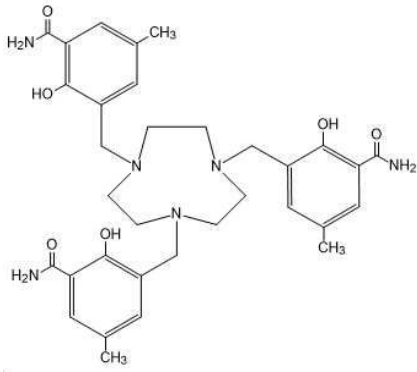
[0070] 화합물 3 (3,3'-[1,4,7-트리아조난-1,4-다이일비스(메틸렌)]비스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



[0071]

[0072] 화합물 (2,2'-{1,4,7-트리아조난-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(프로판-1,3-다이올)),

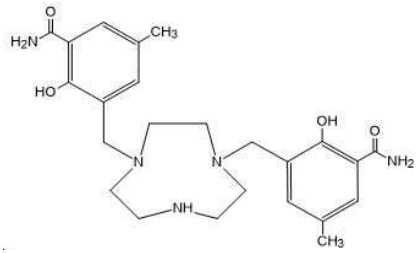
4



[0073]

[0074]

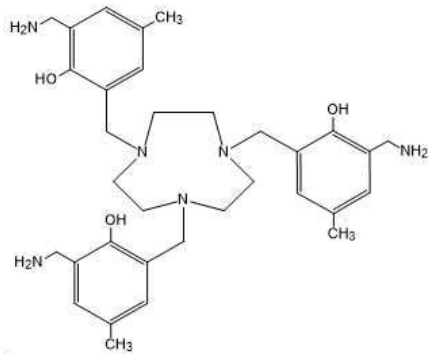
화합물 5 (3,3',3''-[1,4,7-트리아조난-1,4,7-트라이일트리스(메틸렌)]트리스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드)),



[0075]

[0076]

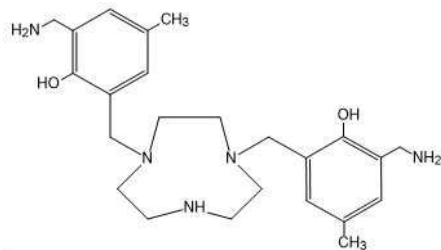
화합물 6 (3,3'-[1,4,7-트리아조난-1,4-다이일비스(메틸렌)]비스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드)),



[0077]

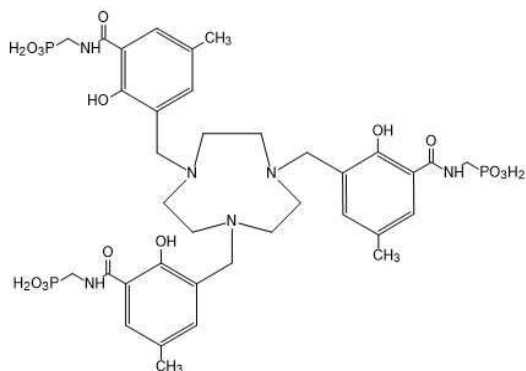
[0078]

화합물 7 (2,2',2''-[1,4,7-트리아조난-1,4,7-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]),



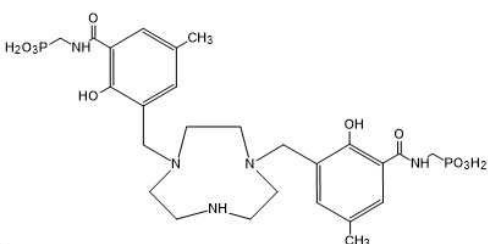
[0079]

[0080] 화합물 8 (2,2'-[1,4,7-트라이아조난-1,4-다이일비스(메틸렌)]비스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]),



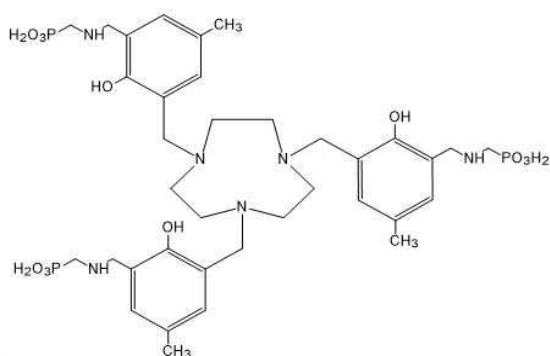
[0081]

[0082] 화합물 9 ({1,4,7-트라이아조난-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)카르보닐아잔다이일메틸렌]})트리스(포스폰산)),



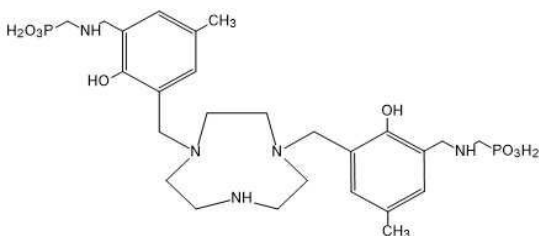
[0083]

[0084] 화합물 10 ({1,4,7-트라이아조난-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)카르보닐아잔다이일메틸렌]})비스(포스폰산)),



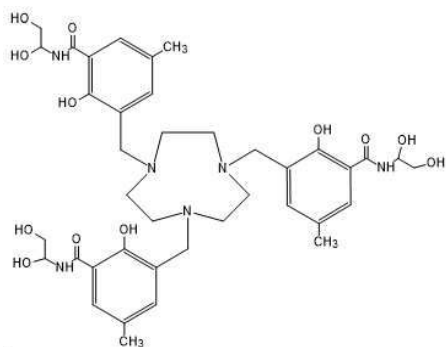
[0085]

[0086] 화합물 11 ({1,4,7-트라이아조난-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일메틸렌]})트리스(포스폰산)),



[0087]

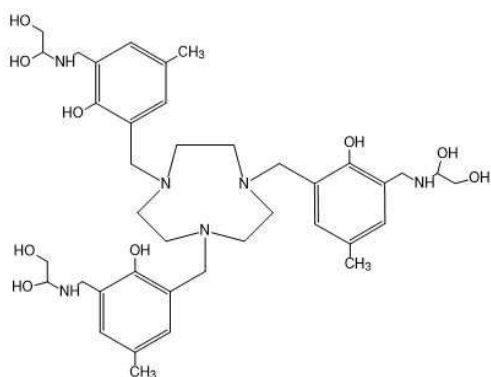
[0088] 화합물 12 ({1,4,7-트라이아조난-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일메틸렌]})비스(포스폰산)),



[0089]

[0090]

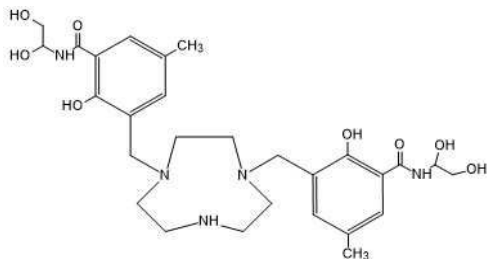
화합물 13 (3,3',3"-[1,4,7-트리아조난-1,4,7-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



[0091]

[0092]

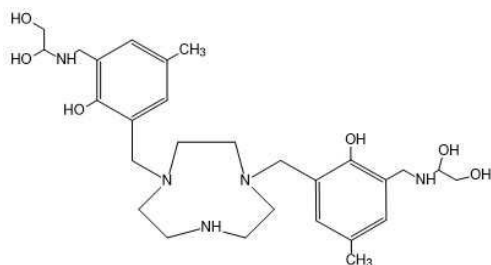
화합물 14 (1,1',1"-{1,4,7-트리아조난-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}트라이(에탄-1,2-다이올)),



[0093]

[0094]

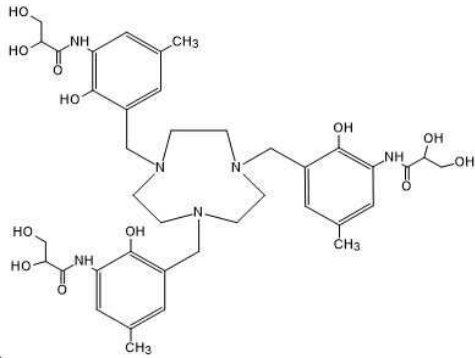
화합물 15 (3,3'-[1,4,7-트리아조난-1,4-다이일비스(메틸렌)]비스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



[0095]

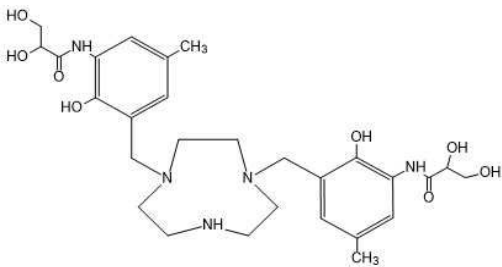
[0096]

화합물 16 (1,1'-{1,4,7-트리아조난-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(에탄-1,2-다이올)),



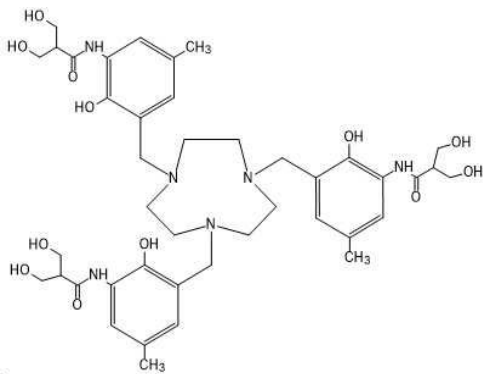
[0097]

[0098] 화합물 17 (N,N',N'' -{1,4,7-트리아자난-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}트리스(2,3-다이하이드록시프로판아미드)),



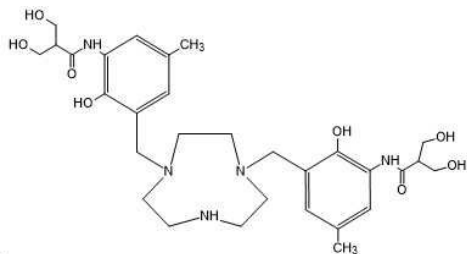
[0099]

[0100] 화합물 18 (N,N' -{1,4,7-트리아자난-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스(2,3-다이하이드록시프로판아미드)),



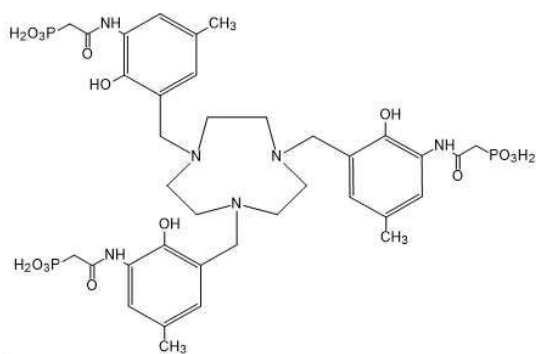
[0101]

[0102] 화합물 19 (N,N',N'' -{1,4,7-트리아자난-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}트리스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]),



[0103]

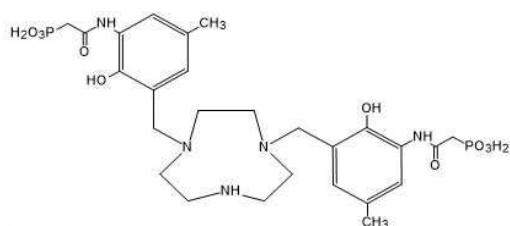
[0104] 화합물 20 (N,N' -{1,4,7-트리아자난-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]),



[0105]

[0106]

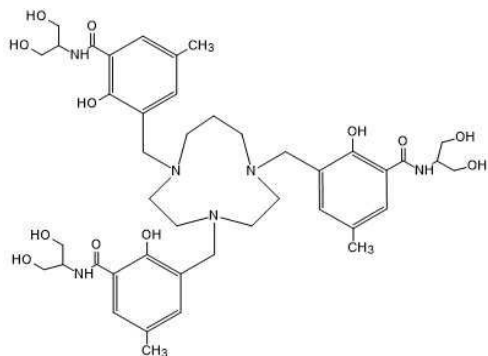
화합물 21 ({1,4,7-트리아조난-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)]}트리스(포스폰산)),



[0107]

[0108]

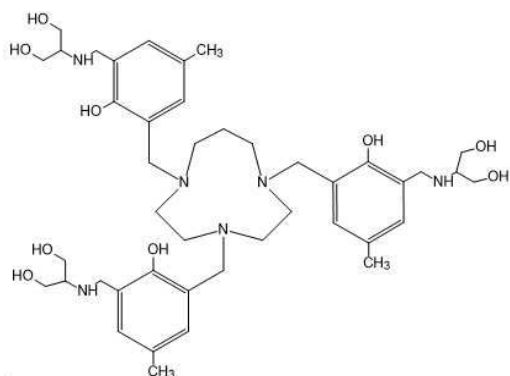
화합물 22 ({1,4,7-트리아조난-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)]}비스(포스폰산)),



[0109]

[0110]

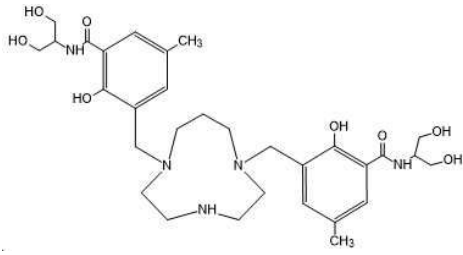
화합물 23 (3,3',3''-[1,4,7-트리아제칸-1,4,7-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



[0111]

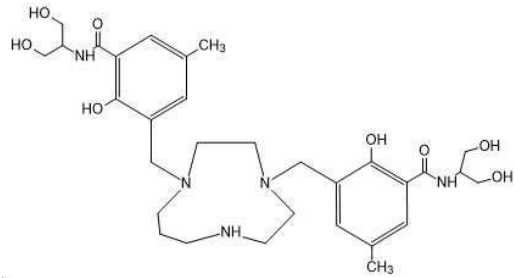
[0112]

화합물 24 (2,2',2''-{1,4,7-트리아제칸-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}트라이(프로판-1,3-다이올)),



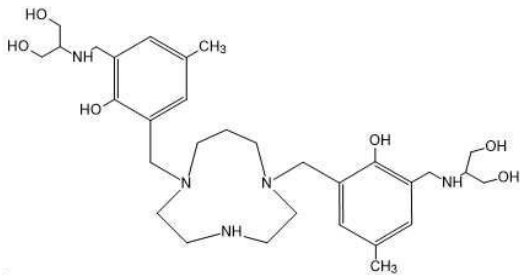
[0113]

[0114] 화합물 25 (3,3'-[1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일비스(메틸렌)]비스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



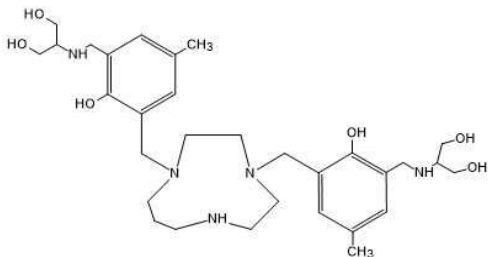
[0115]

[0116] 화합물 26 (3,3'-[1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일비스(메틸렌)]비스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



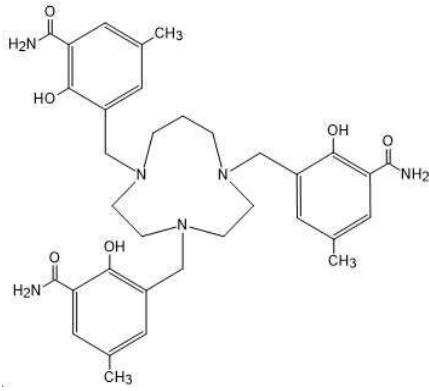
[0117]

[0118] 화합물 27 (2,2'-{1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(프로판-1,3-다이올)),



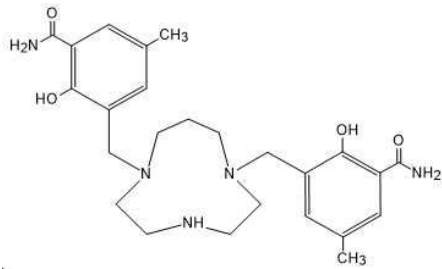
[0119]

[0120] 화합물 28 (2,2'-{1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(프로판-1,3-다이올)),



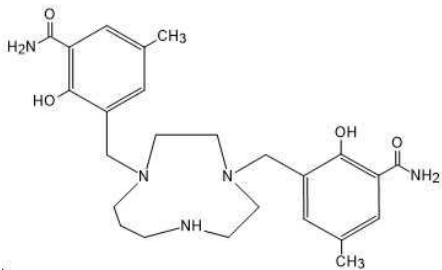
[0121]

[0122] 화합물 29 (3,3',3''-[1,4,7-트리아제칸-1,4,7-트라이일트리스(메틸렌)]트리스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드)),



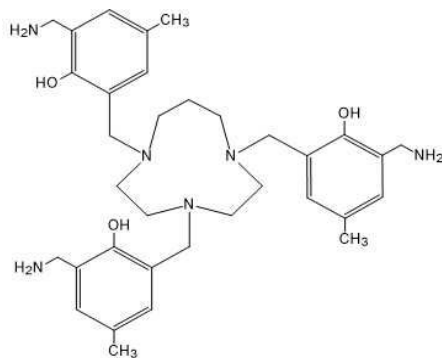
[0123]

[0124] 화합물 30 (3,3'-[1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일비스(메틸렌)]비스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드)),



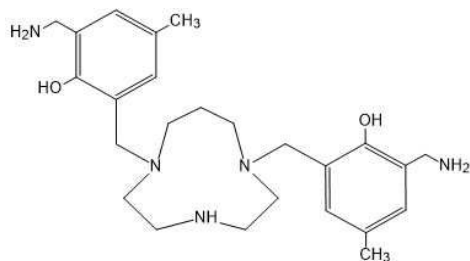
[0125]

[0126] 화합물 31 (3,3'-[1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일비스(메틸렌)]비스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드)),



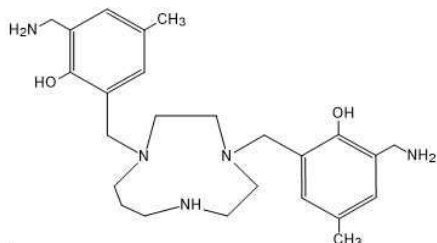
[0127]

[0128] 화합물 32 (2,2',2''-[1,4,7-트라이아제칸-1,4,7-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]),



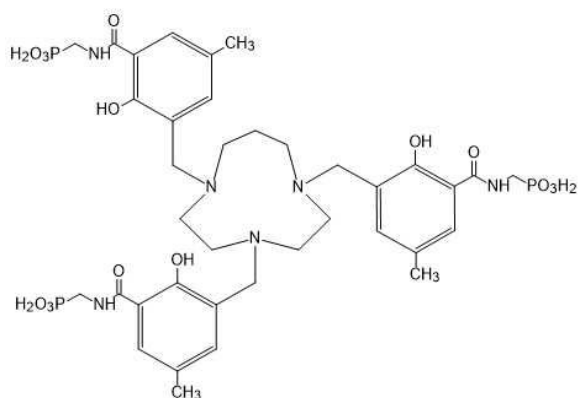
[0129]

[0130] 화합물 33 (2,2'-[1,4,7-트라이아제칸-1,7-다이일비스(메틸렌)]비스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]),



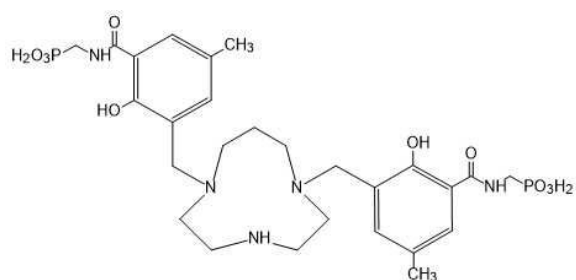
[0131]

[0132] 화합물 34 (2,2'-[1,4,7-트라이아제칸-1,4-다이일비스(메틸렌)]비스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]),



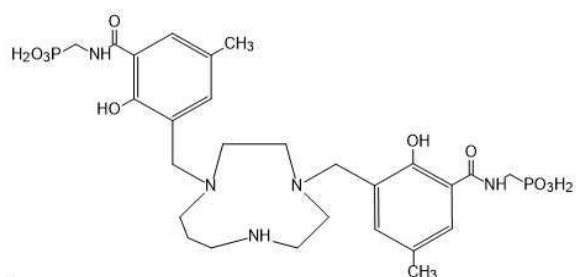
[0133]

[0134] 화합물 35 ({1,4,7-트라이아제칸-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)카르보닐아잔다이일메틸렌]})트리스(포스폰산),



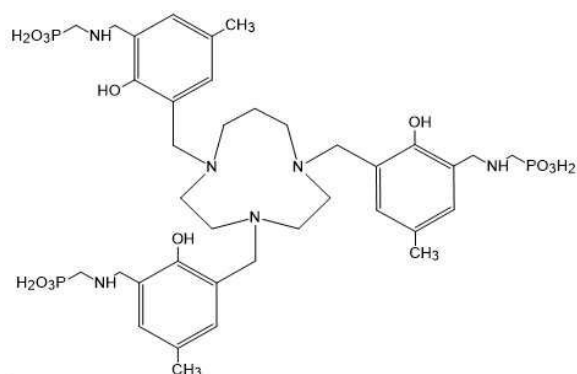
[0135]

[0136] 화합물 36 ({1,4,7-트라이아제칸-1,7-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)카르보닐아잔다이일메틸렌]})비스(포스폰산),



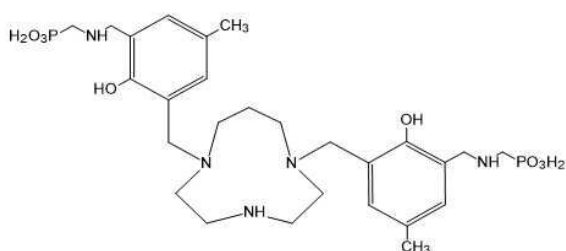
[0137]

[0138] 화합물 37 ({1,4,7-트라이아제칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)카르보닐아잔다이일메틸렌]}비스(포스폰산)),



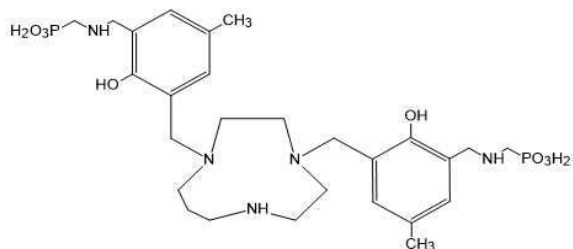
[0139]

[0140] 화합물 38 ({1,4,7-트라이아제칸-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일메틸렌]}트리스(포스폰산)),



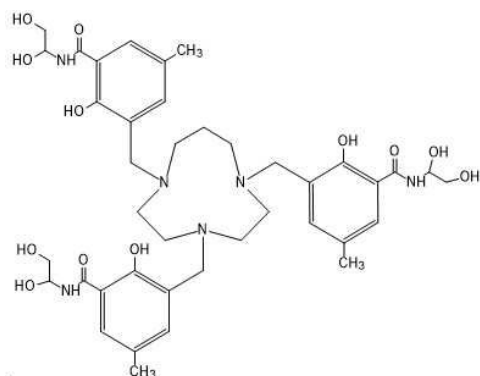
[0141]

[0142] 화합물 39 ({1,4,7-트라이아제칸-1,7-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일메틸렌]}비스(포스폰산)),



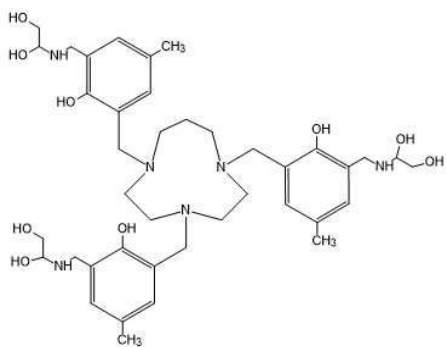
[0143]

[0144] 화합물 40 ({1,4,7-트라이아제칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일메틸렌]}비스(포스폰산)),



[0145]

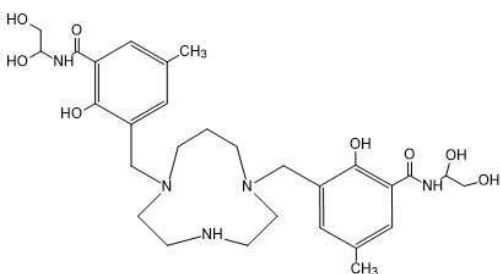
[0146] 화합물 41 (3,3',3''-[1,4,7-트라이아제칸-1,4,7-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



[0147]

[0148]

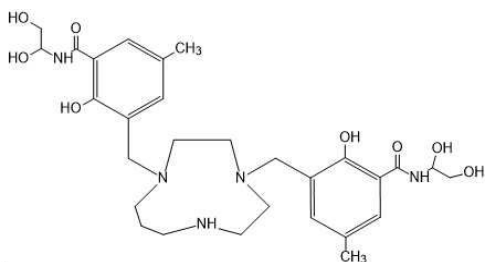
화합물 42 (1,1',1''-{1,4,7-트리아제칸-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}트라이(에탄-1,2-다이올)),



[0149]

[0150]

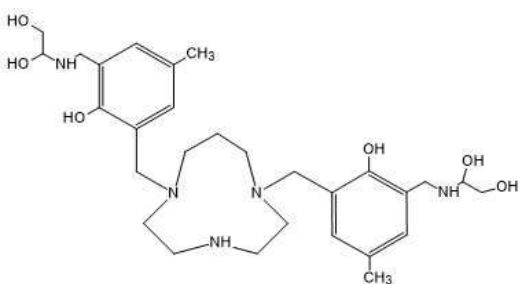
화합물 43 (3,3'-[1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일비스(메틸렌)]비스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



[0151]

[0152]

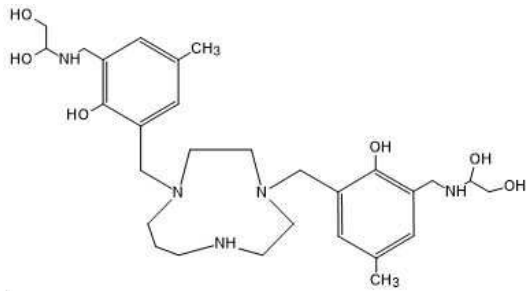
화합물 44 (3,3'-[1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일비스(메틸렌)]비스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



[0153]

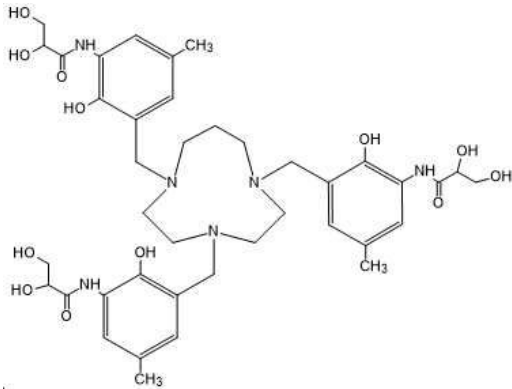
[0154]

화합물 45 (1,1'-{1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(에탄-1,2-다이올)),



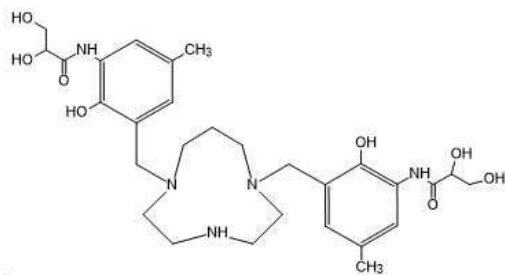
[0155]

[0156] 화합물 46 (1,1'-{1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]메틸렌아잔다이일}}다이(에탄-1,2-다이올)),



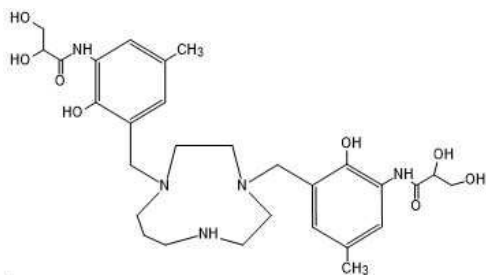
[0157]

[0158] 화합물 47 (*N,N',N''*-{1,4,7-트리아제칸-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}트리스(2,3-다이하이드록시프로판아미드)),



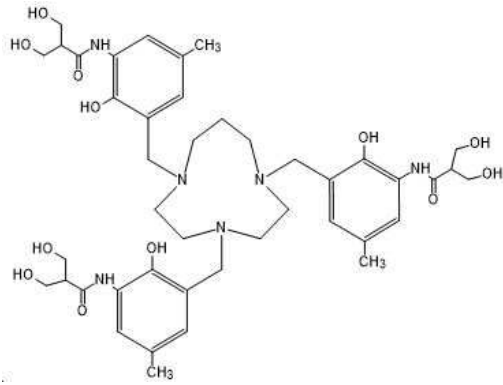
[0159]

[0160] 화합물 48 (*N,N'*-{1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스(2,3-다이하이드록시프로판아미드)),



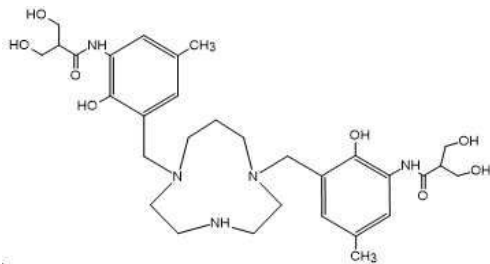
[0161]

[0162] 화합물 49 (*N,N'*-{1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스(2,3-다이하이드록시프로판아미드)),



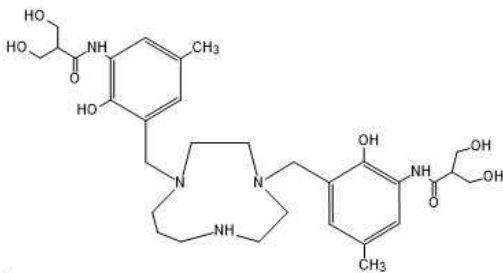
[0163]

[0164] 화합물 50 (N,N',N'' -{1,4,7-트리아자제칸-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}트리스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]),



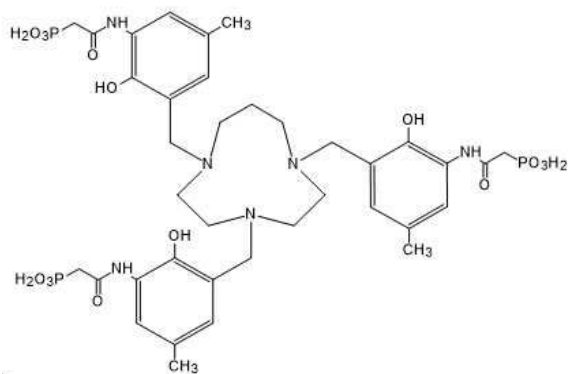
[0165]

[0166] 화합물 51 (N,N' -{1,4,7-트리아자제칸-1,7-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]),



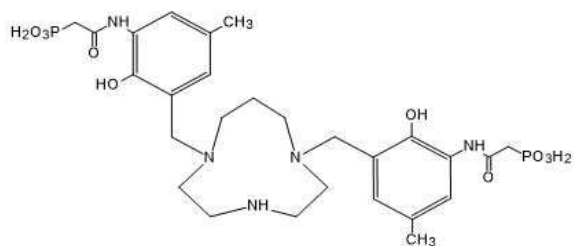
[0167]

[0168] 화합물 52 (N,N' -{1,4,7-트리아자제칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]),



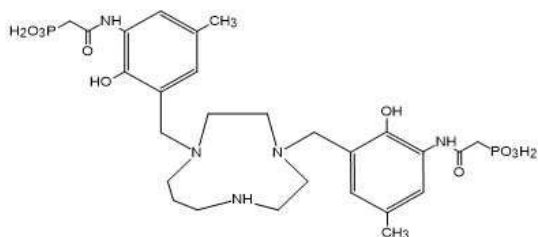
[0169]

[0170] 화합물 53 ({1,4,7-트리아자제칸-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)})트리스(포스폰산)),



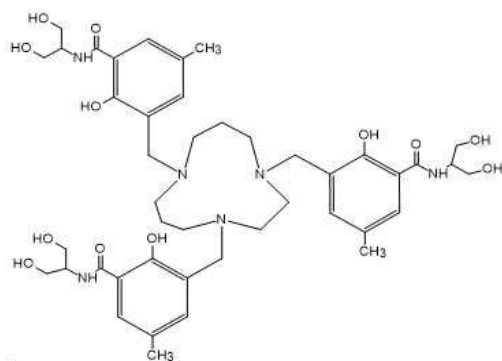
[0171]

[0172] 화합물 54 ({1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)]}비스(포스폰산)),



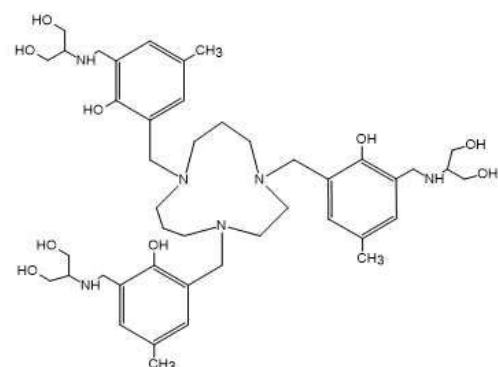
[0173]

[0174] 화합물 55 ({1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)]}비스(포스폰산)),



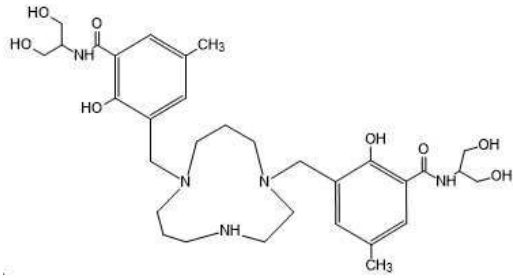
[0175]

[0176] 화합물 56 (3,3',3"-[1,4,8-트리아자사이클로운데칸-1,4,8-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



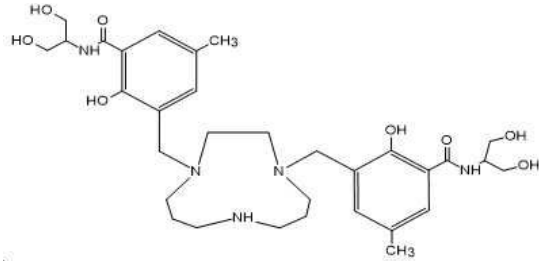
[0177]

[0178] 화합물 57 (2,2',2"-{1,4,8-트리아자사이클로운데칸-1,4,8-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}트라이(프로판-1,3-다이올)),



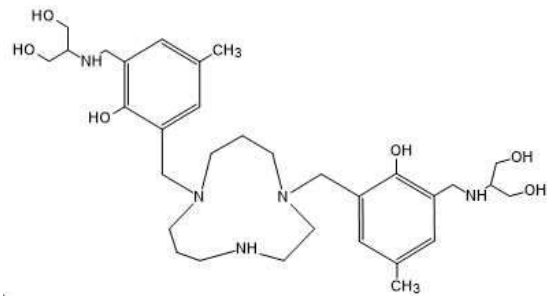
[0179]

[0180] 화합물 58 (3,3'-[1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,8-다이일비스(메틸렌)]비스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



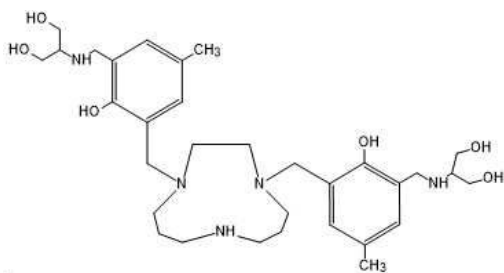
[0181]

[0182] 화합물 59 (3,3'-[1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4-다이일비스(메틸렌)]비스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



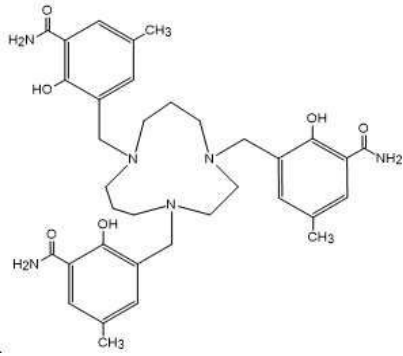
[0183]

[0184] 화합물 60 (2,2'-{1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,8-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(프로판-1,3-다이올)),



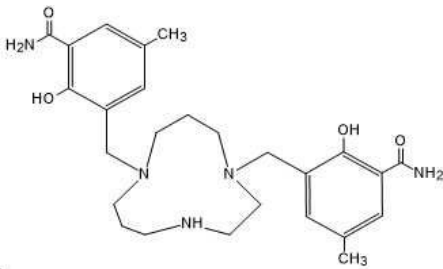
[0185]

[0186] 화합물 61 (2,2'-{1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(프로판-1,3-다이올)),



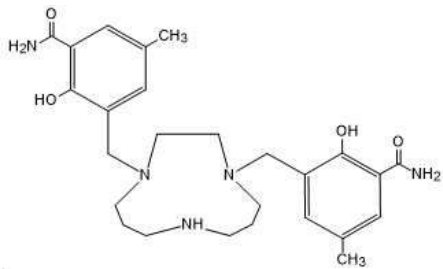
[0187]

[0188] 화합물 62 (3,3',3''-[1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4,8-트라이일트리스(메틸렌)]트리스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드)),



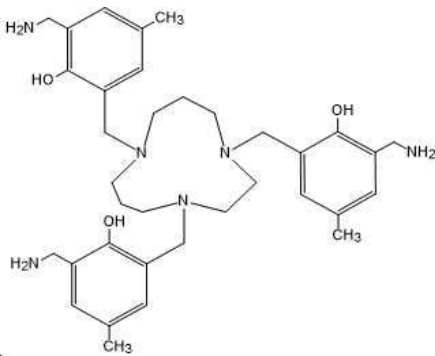
[0189]

[0190] 화합물 63 (3,3'-[1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,8-다이일비스(메틸렌)]비스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드)),



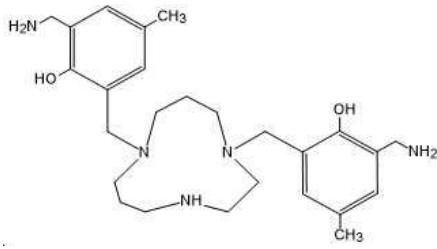
[0191]

[0192] 화합물 64 (3,3'-[1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4-다이일비스(메틸렌)]비스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드)),



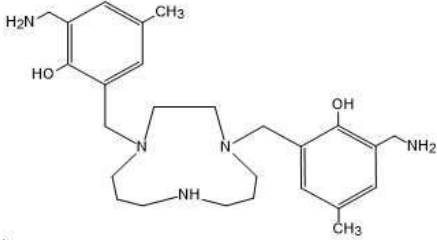
[0193]

[0194] 화합물 65 (2,2',2''-[1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4,8-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]),



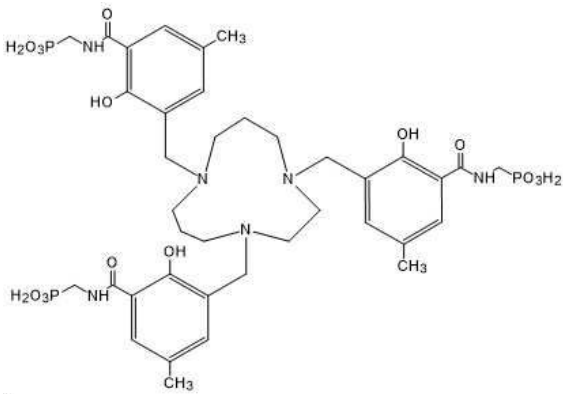
[0195]

[0196] 화합물 66 (2,2'-[1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,8-다이일비스(메틸렌)]비스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]),



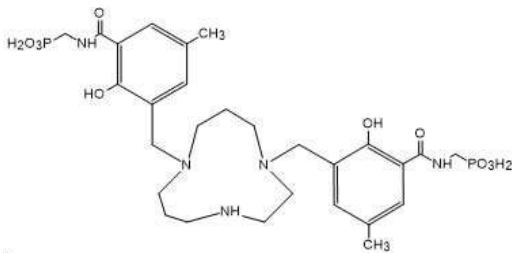
[0197]

[0198] 화합물 67 (2,2'-[1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4-다이일비스(메틸렌)]비스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]),



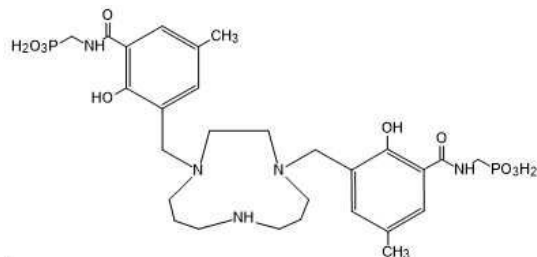
[0199]

[0200] 화합물 68 ({1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4,8-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)카르보닐아잔다이일메틸렌]})트리스(포스폰산)),



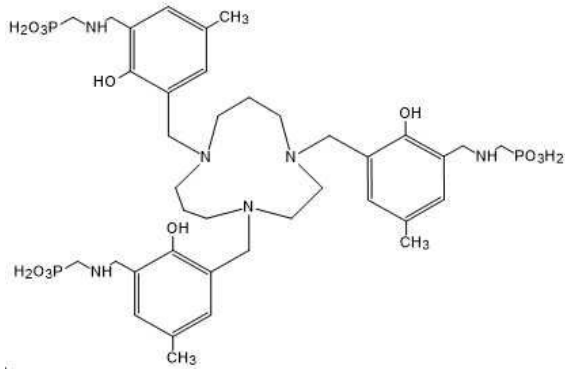
[0201]

[0202] 화합물 69 ({1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,8-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)카르보닐아잔다이일메틸렌]})비스(포스폰산)),



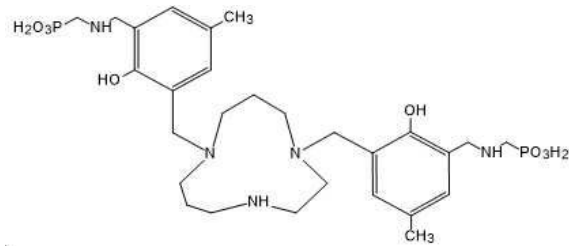
[0203]

[0204] 화합물 70 ({1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)카르보닐아잔다이일메틸렌]})비스(포스폰산)),



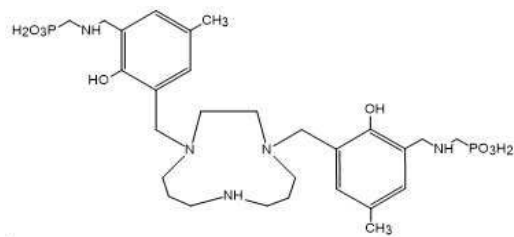
[0205]

[0206] 화합물 71 ({1,4,8-트리아자사이클로운데칸-1,4,8-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일메틸렌]}트리스(포스폰산)),



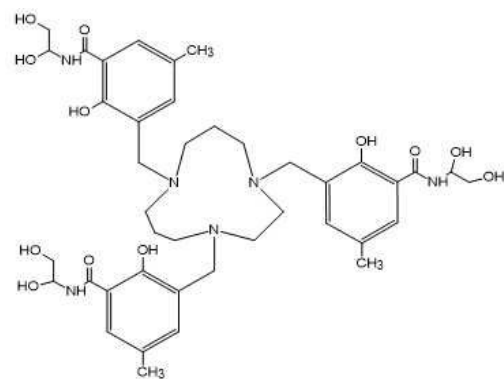
[0207]

[0208] 화합물 72 ({1,4,8-트리아자사이클로운데칸-1,8-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일메틸렌]}비스(포스폰산)),



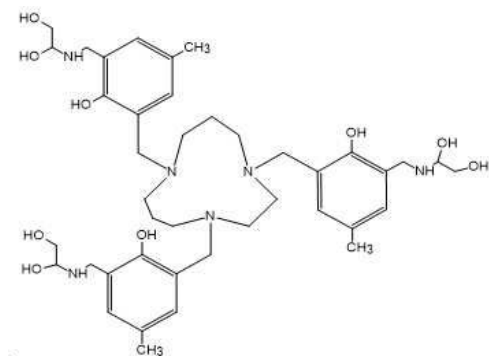
[0209]

[0210] 화합물 73 ({1,4,8-트리아자사이클로운데칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일메틸렌]}비스(포스폰산)),



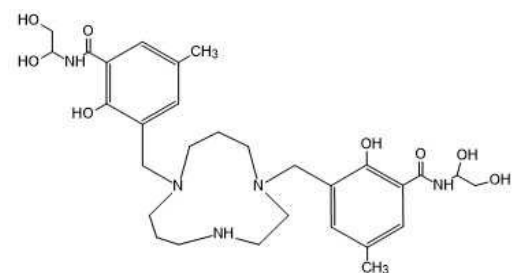
[0211]

[0212] 화합물 74 (3,3',3''-[1,4,8-트리아자사이클로운데칸-1,4,8-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



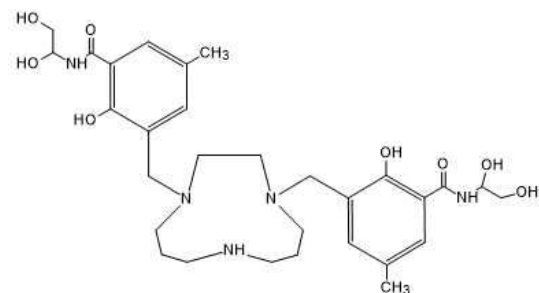
[0213]

[0214] 화합물 75 (1,1',1''-{1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4,8-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}트라이(에탄-1,2-다이올)),



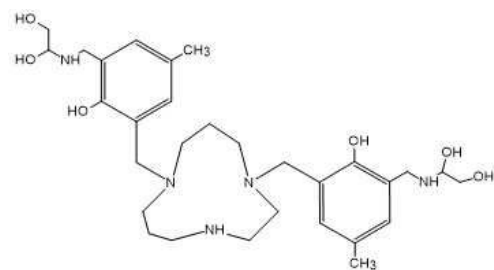
[0215]

[0216] 화합물 76 (3,3'-[1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,8-다이일비스(메틸렌)]비스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



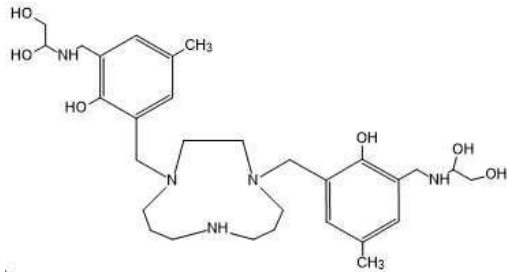
[0217]

[0218] 화합물 77 (3,3'-[1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4-다이일비스(메틸렌)]비스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



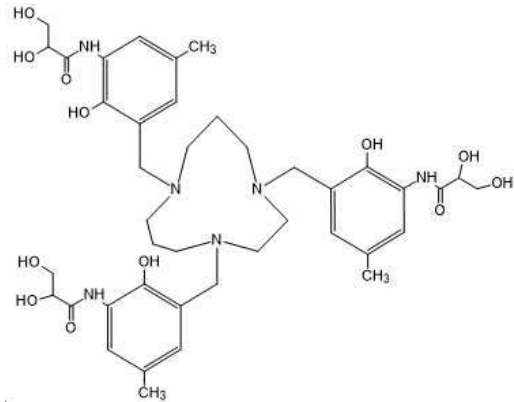
[0219]

[0220] 화합물 78 (1,1'-{1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,8-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(에탄-1,2-다이올)),



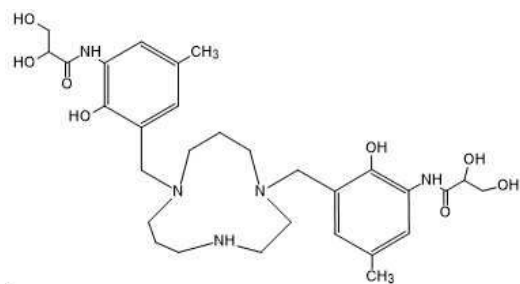
[0221]

[0222] 화합물 79 (1,1'-{1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(에탄-1,2-다이올)),



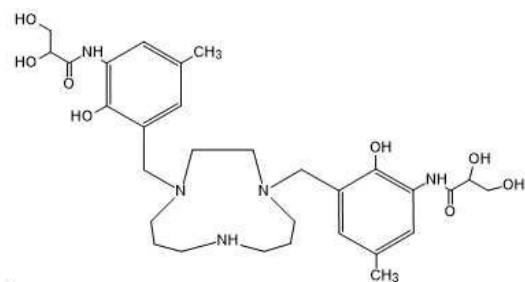
[0223]

[0224] 화합물 80 (*N,N',N''*-{1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4,8-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}트리스(2,3-다이하이드록시프로판아미드)),



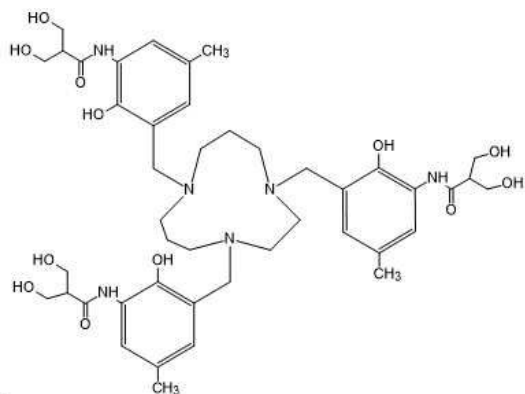
[0225]

[0226] 화합물 81 (*N,N'*-{1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,8-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스(2,3-다이하이드록시프로판아미드)),



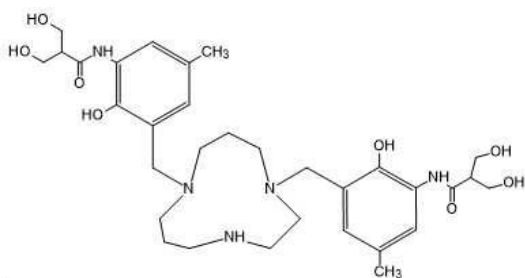
[0227]

[0228] 화합물 82 (*N,N'*-{1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스(2,3-다이하이드록시프로판아미드)),



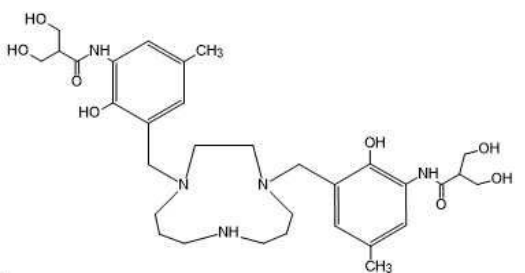
[0229]

[0230] 화합물 83 (N,N',N'' -{1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4,8-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}트리스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]),



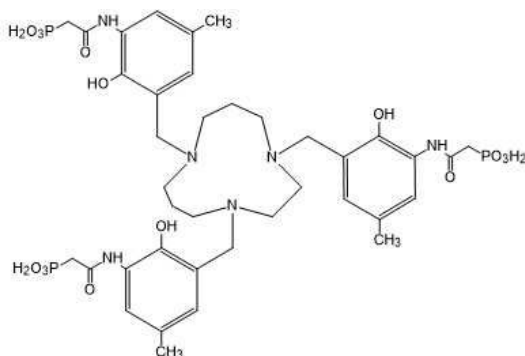
[0231]

[0232] 화합물 84 (N,N' -{1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,8-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]),



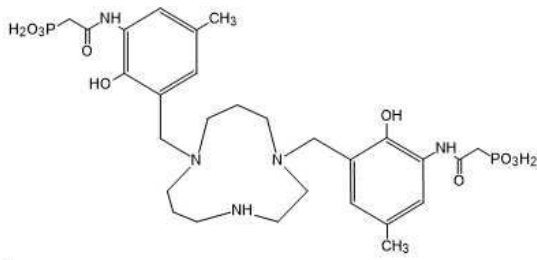
[0233]

[0234] 화합물 85 (N,N' -{1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]),



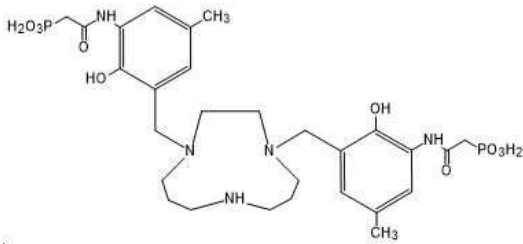
[0235]

[0236] 화합물 86 ({1,4,8-트라이아자사이클로데칸-1,4,8-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)})트리스(포스폰산)),



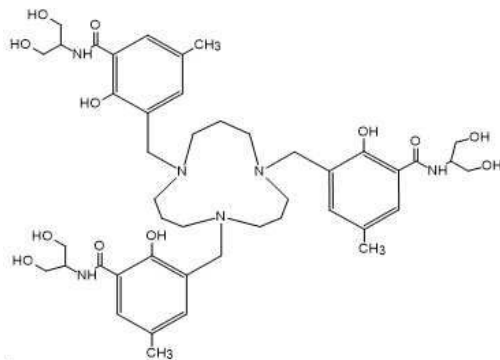
[0237]

[0238] 화합물 87 ({1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,8-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)]}비스(포스폰산)),



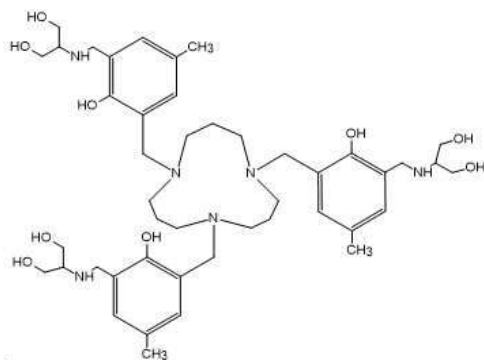
[0239]

[0240] 화합물 88 ({1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)]}비스(포스폰산)),



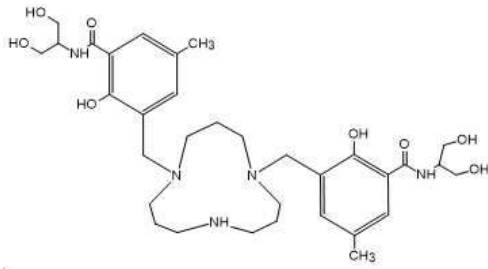
[0241]

[0242] 화합물 89 (3,3',3''-[1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5,9-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



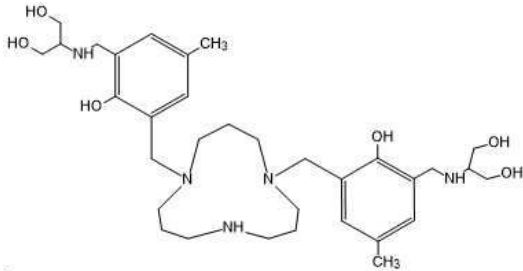
[0243]

[0244] 화합물 90 (2,2',2''-{1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5,9-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}트라이(프로판-1,3-다이올)),



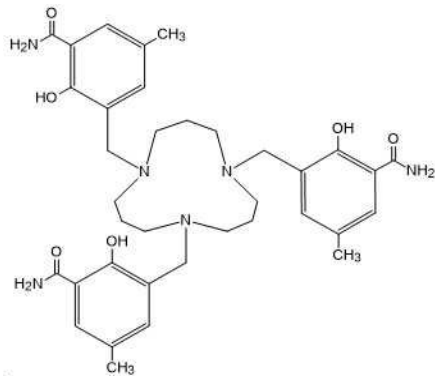
[0245]

[0246] 화합물 91 (3,3'-[1,5,9-트라이아자사이클로도데칸-1,5-다이일비스(메틸렌)]비스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



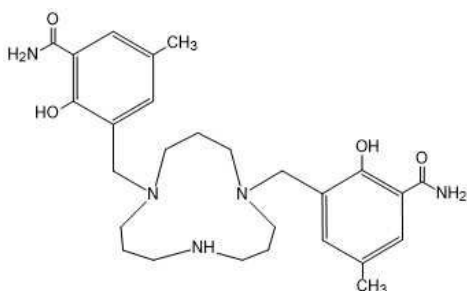
[0247]

[0248] 화합물 92 (2,2'-{1,5,9-트라이아자사이클로도데칸-1,5-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(프로판-1,3-다이올)),



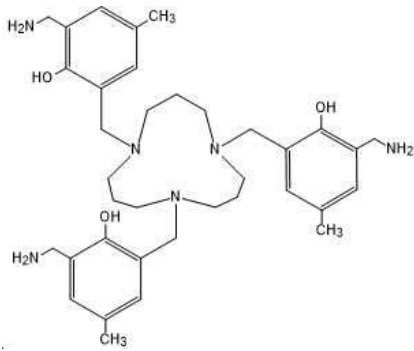
[0249]

[0250] 화합물 93 (3,3',3''-[1,5,9-트라이아자사이클로도데칸-1,5,9-트라이일트리스(메틸렌)]트리스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드)),



[0251]

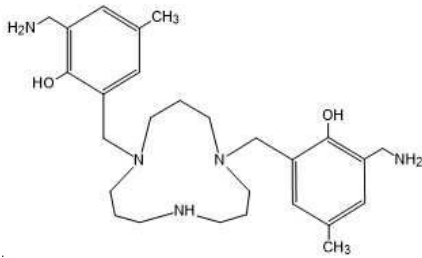
[0252] 화합물 94 (3,3'-[1,5,9-트라이아자사이클로도데칸-1,5-다이일비스(메틸렌)]비스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드)),



[0253]

[0254]

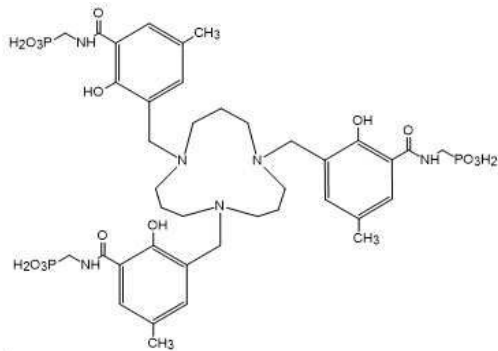
화합물 95 (2,2',2''-[1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5,9-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]),



[0255]

[0256]

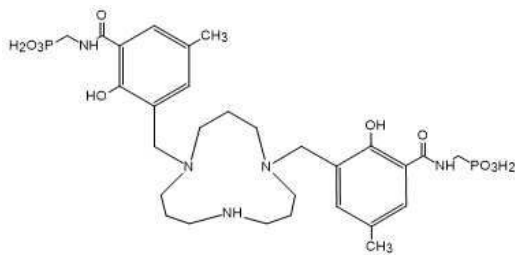
화합물 96 (2,2'-[1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5-다이일비스(메틸렌)]비스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]),



[0257]

[0258]

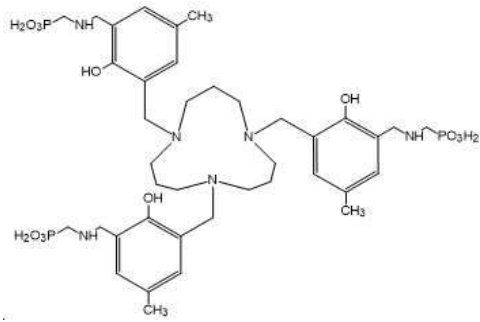
화합물 97 ({1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5,9-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]카르보닐아잔다이일메틸렌})트리스(포스포산)),



[0259]

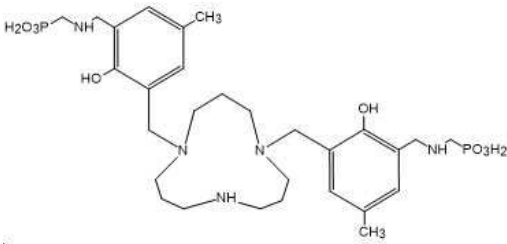
[0260]

화합물 98 ({1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]카르보닐아잔다이일메틸렌})비스(포스포산)),



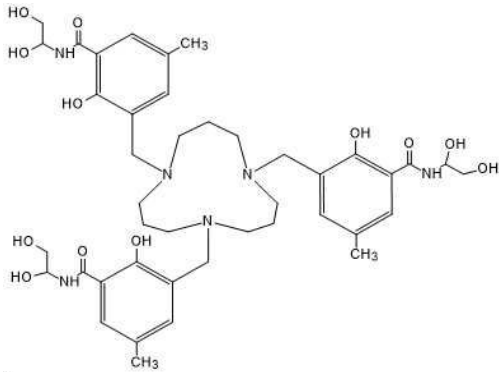
[0261]

[0262] 화합물 99 ({1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5,9-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일메틸렌]}트리스(포스폰산)),



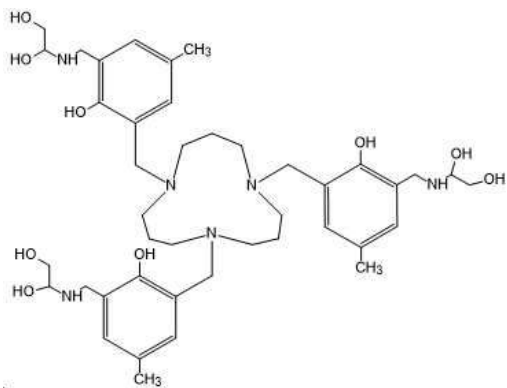
[0263]

[0264] 화합물 100 ({1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일메틸렌]}비스(포스폰산)),



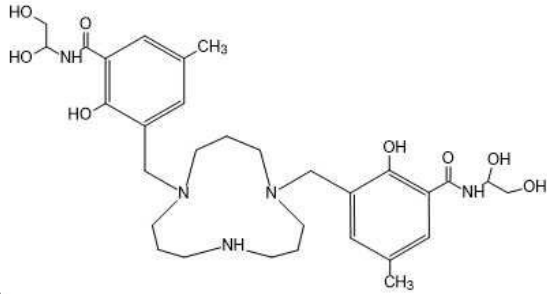
[0265]

[0266] 화합물 101 (3,3',3''-[1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5,9-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



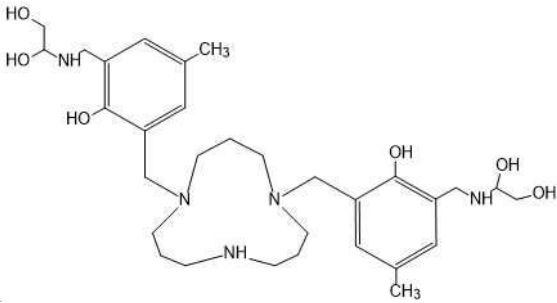
[0267]

[0268] 화합물 102 (1,1',1''-{1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5,9-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}트라이(에탄-1,2-다이올)),



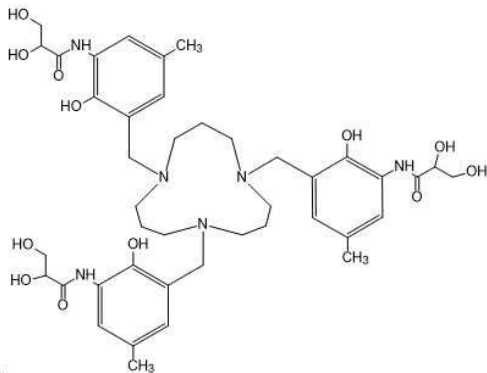
[0269]

[0270] 화합물 103 (3,3'-[1,5,9-트라이아자사이클로데칸-1,5-다이일비스(메틸렌)]비스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



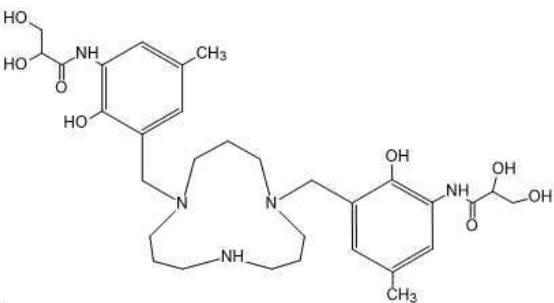
[0271]

[0272] 화합물 104 (1,1'-{1,5,9-트라이아자사이클로데칸-1,5-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(에탄-1,2-다이올)),



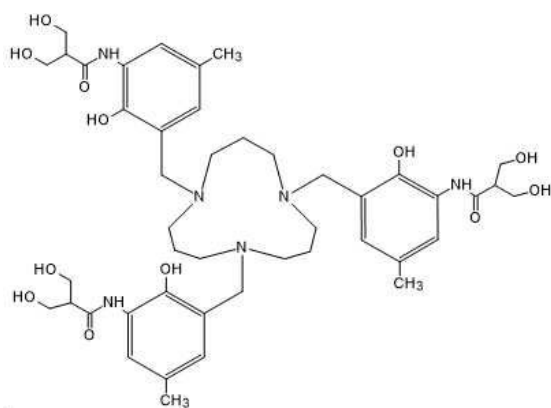
[0273]

[0274] 화합물 105 (N,N',N''-{1,5,9-트라이아자사이클로데칸-1,5,9-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}트리스(2,3-다이하이드록시프로판아미드)),



[0275]

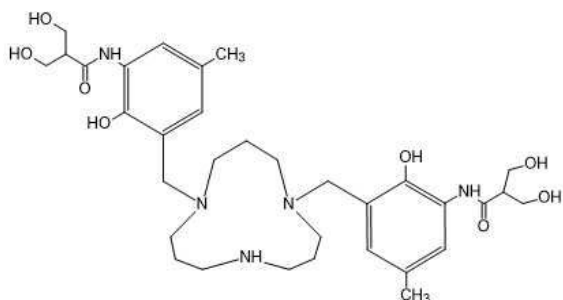
[0276] 화합물 106 (N,N'-{1,5,9-트라이아자사이클로데칸-1,5-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스(2,3-다이하이드록시프로판아미드)),



[0277]

[0278]

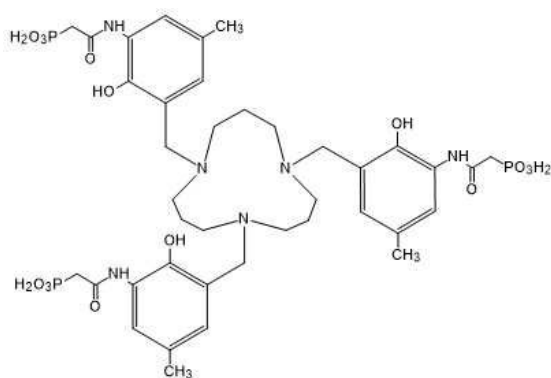
화합물 107 (*N,N',N''*-{1,5,9-트라이아자사이클로도데칸-1,5,9-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}트리스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]),



[0279]

[0280]

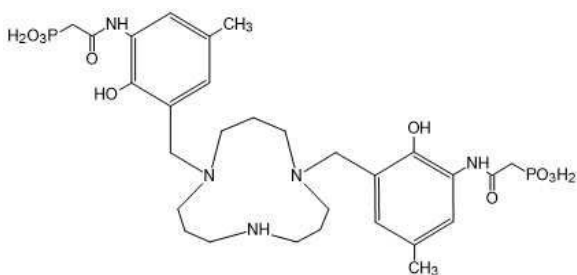
화합물 108 (*N,N'*-{1,5,9-트라이아자사이클로도데칸-1,5-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]),



[0281]

[0282]

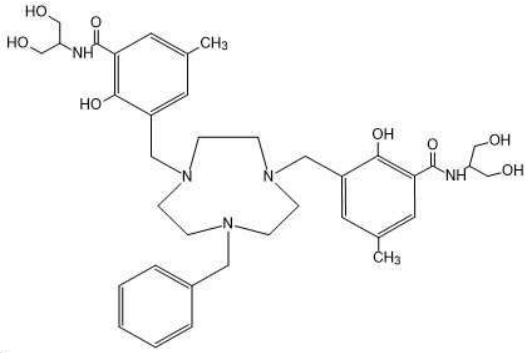
화합물 109 ({1,5,9-트라이아자사이클로도데칸-1,5,9-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)]}트리스(포스폰산)),



[0283]

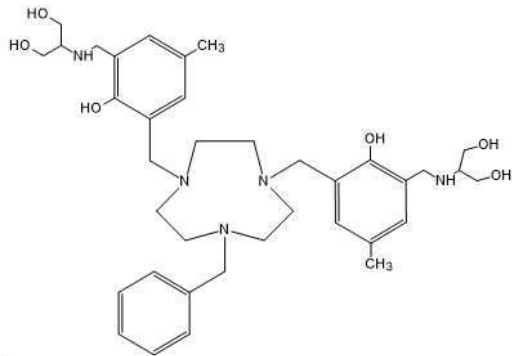
[0284]

화합물 110 ({1,5,9-트라이아자사이클로도데칸-1,5-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)]}비스(포스폰산)),



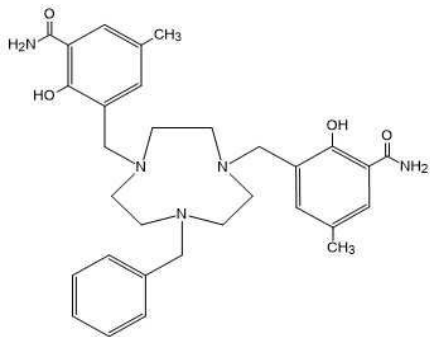
[0285]

[0286] 화합물 111 (3,3'-[(7-벤질-1,4,7-트라이아조난-1,4-다이일)비스(메틸렌)]비스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



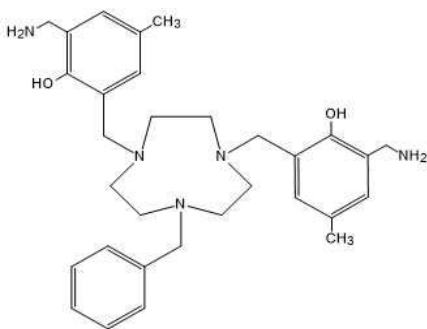
[0287]

[0288] 화합물 112 (2,2'-[(7-벤질-1,4,7-트라이아조난-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]]다이(프로판-1,3-다이올)),



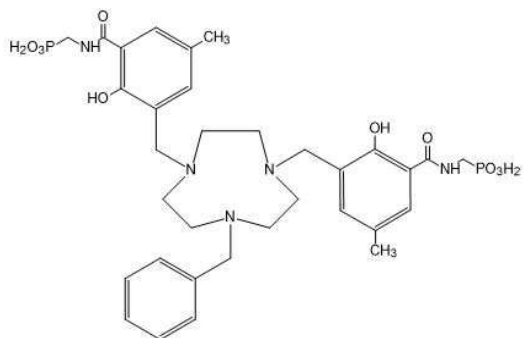
[0289]

[0290] 화합물 113 (3,3'-[(7-벤질-1,4,7-트라이아조난-1,4-다이일)비스(메틸렌)]비스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드)),



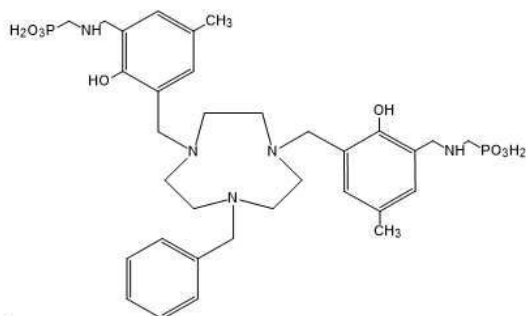
[0291]

[0292] 화합물 114 (2,2'-[(7-벤질-1,4,7-트라이아조난-1,4-다이일)비스(메틸렌)]비스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]),



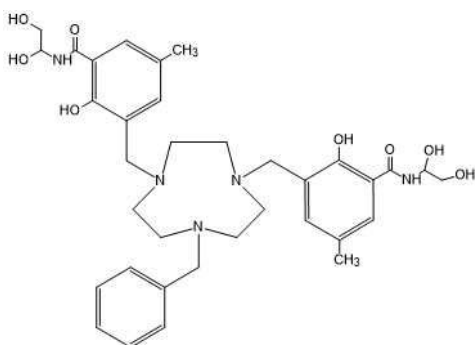
[0293]

[0294] 화합물 115 ({(7-벤질-1,4,7-트라이아조난-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)카르보닐아잔다이일메틸렌]}비스(포스폰산)),



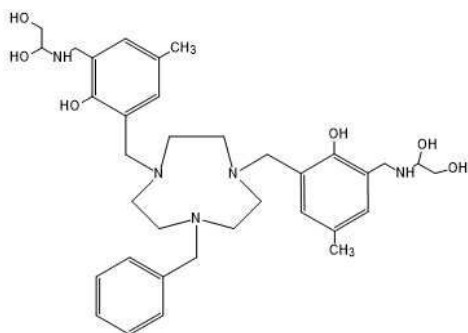
[0295]

[0296] 화합물 116 ({(7-벤질-1,4,7-트라이아조난-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일메틸렌]}비스(포스폰산)),



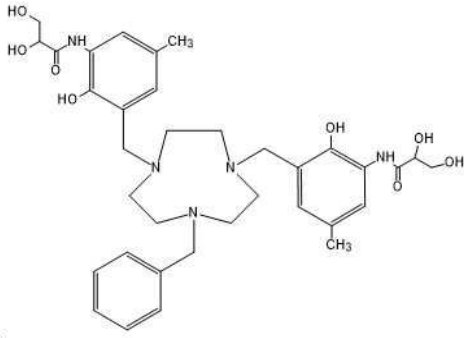
[0297]

[0298] 화합물 117 (3,3'-[(7-벤질-1,4,7-트라이아조난-1,4-다이일)비스(메틸렌)]비스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



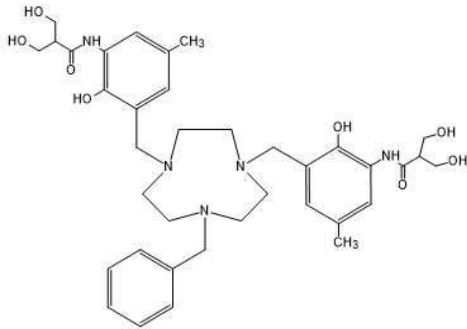
[0299]

[0300] 화합물 118 (1,1'-{(7-벤질-1,4,7-트라이아조난-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(에탄-1,2-다이올)),



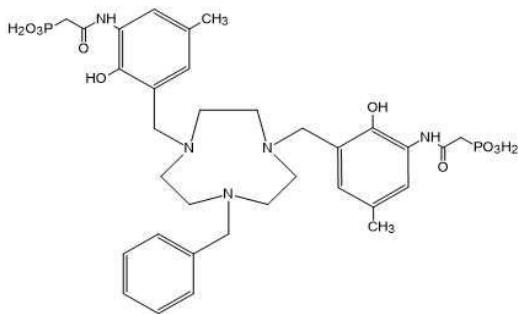
[0301]

[0302] 화합물 119 (*N,N'*-{(7-벤질-1,4,7-트리아조난-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스(2,3-다이하이드록시프로판아미드)),



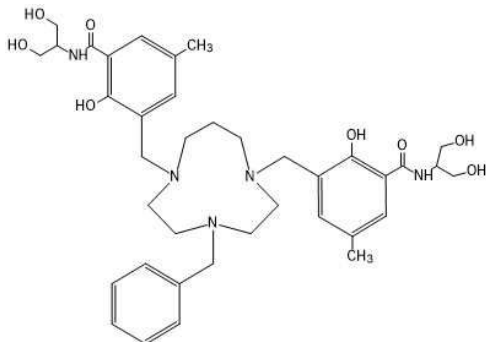
[0303]

[0304] 화합물 120 (*N,N'*-{(7-벤질-1,4,7-트리아조난-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]),



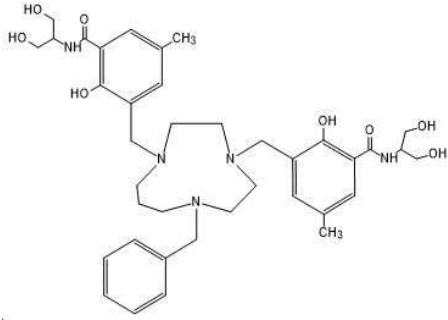
[0305]

[0306] 화합물 121 ({(7-벤질-1,4,7-트리아조난-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)]}비스(포스폰산)),



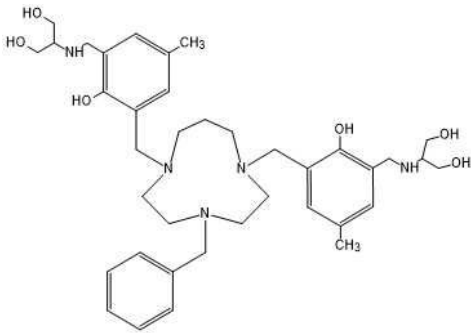
[0307]

[0308] 화합물 122 (3,3'-[(4-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일)비스(메틸렌)]비스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



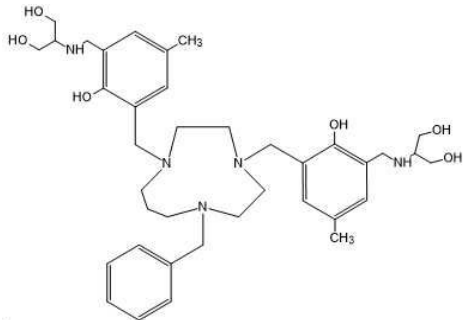
[0309]

[0310] 화합물 123 (3,3'-[(7-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일)비스(메틸렌)]비스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



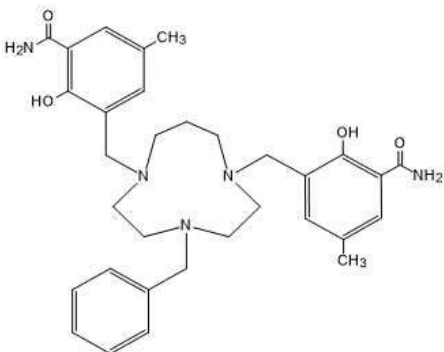
[0311]

[0312] 화합물 124 (2,2'-{(4-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(프로판-1,3-다이올)),



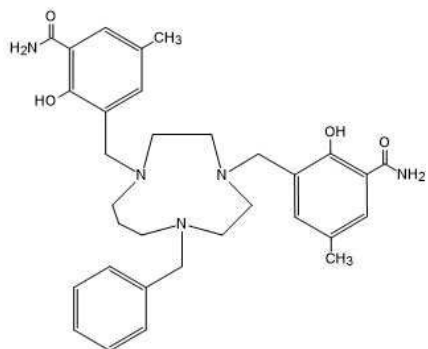
[0313]

[0314] 화합물 125 (2,2'-{(7-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(프로판-1,3-다이올)),



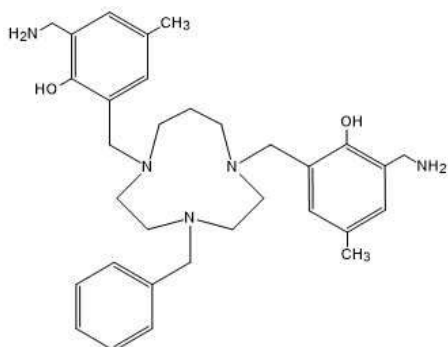
[0315]

[0316] 화합물 126 (3,3'-[(4-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일)비스(메틸렌)]비스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드)),



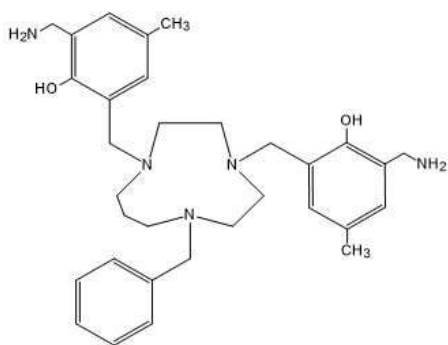
[0317]

[0318] 화합물 127 (3,3'-[(7-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일)비스(메틸렌)]비스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드)),



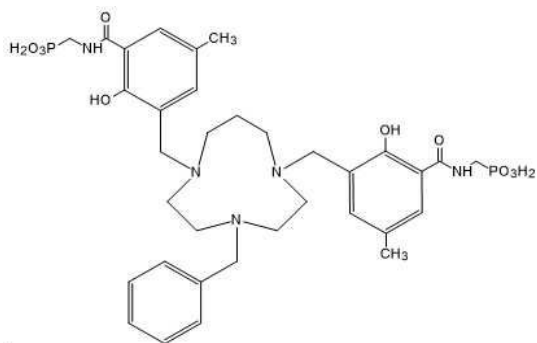
[0319]

[0320] 화합물 128 (2,2'-[(4-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일)비스(메틸렌)]비스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]),



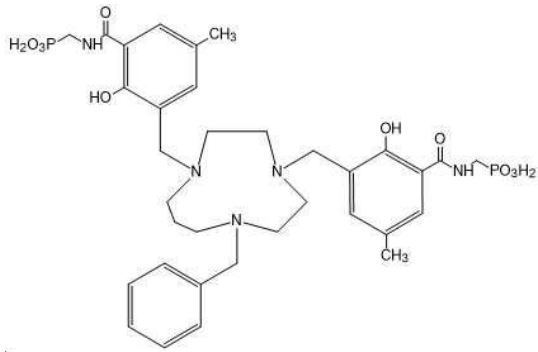
[0321]

[0322] 화합물 129 (2,2'-[(7-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일)비스(메틸렌)]비스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]),



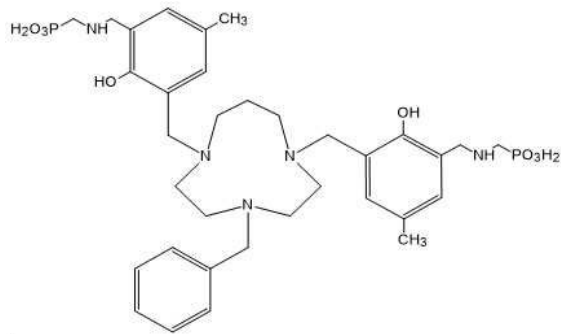
[0323]

[0324] 화합물 130 ((4-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)카르보닐아잔다이일메틸렌])비스(포스폰산)),



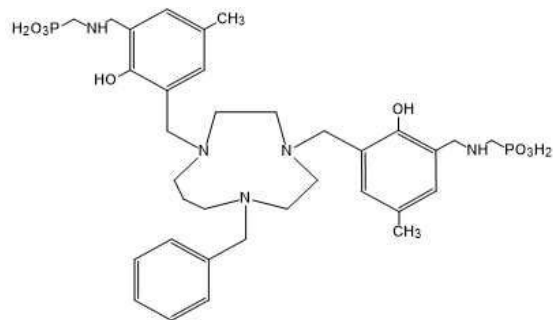
[0325]

[0326] 화합물 131 ({(7-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)카르보닐아잔다이일메틸렌]}비스(포스폰산)),



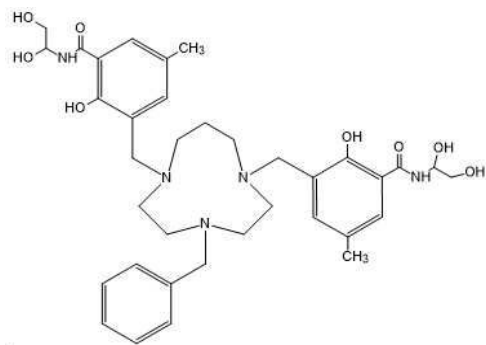
[0327]

[0328] 화합물 132 ({(4-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일메틸렌]}비스(포스폰산)),



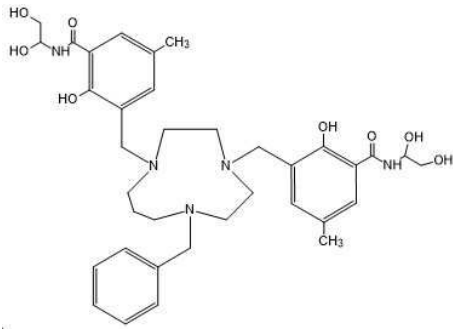
[0329]

[0330] 화합물 133 ({(7-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일메틸렌]}비스(포스폰산)),



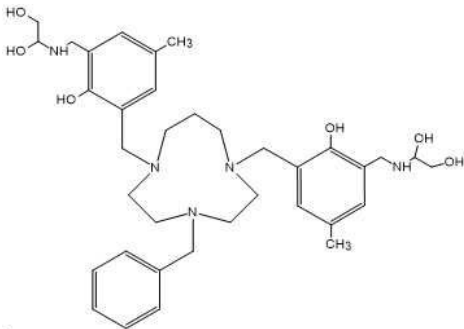
[0331]

[0332] 화합물 134 (3,3'-[(4-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일)비스(메틸렌)]비스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



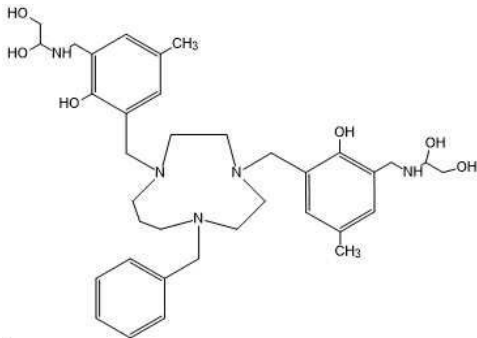
[0333]

[0334] 화합물 135 (3,3'-[(7-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일)비스(메틸렌)]비스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



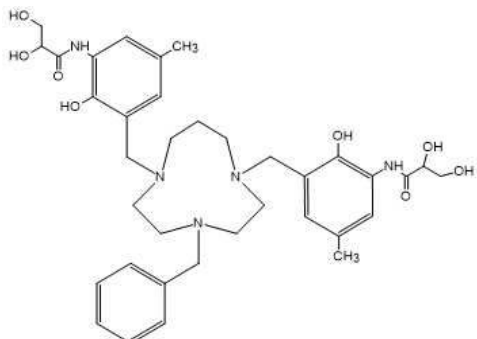
[0335]

[0336] 화합물 136 (1,1'-{(4-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(에탄-1,2-다이올)),



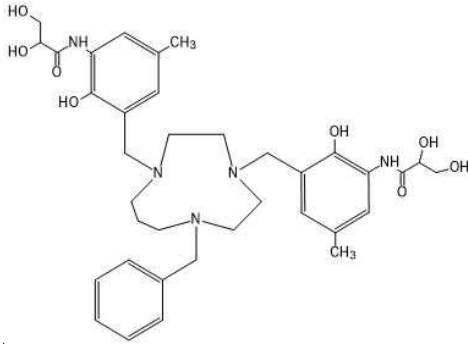
[0337]

[0338] 화합물 137 (1,1'-{(7-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(에탄-1,2-다이올)),



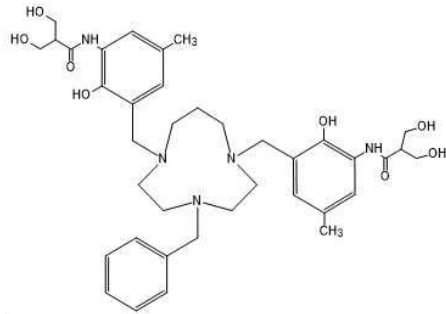
[0339]

[0340] 화합물 138 (N,N'-{(4-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스(2,3-다이하이드록시프로판아미드)),



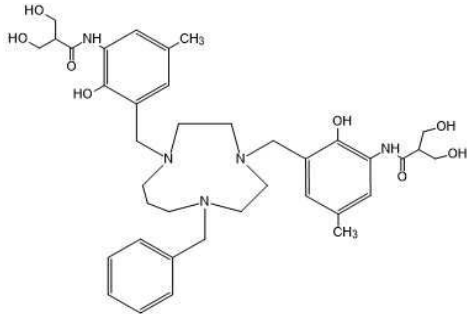
[0341]

[0342] 화합물 139 (*N,N'*-{(7-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스(2,3-다이하이드록시프로판아미드)),



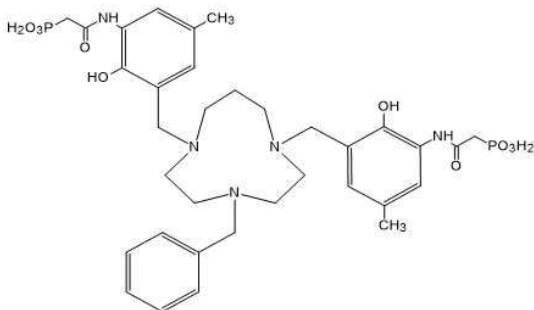
[0343]

[0344] 화합물 140 (*N,N'*-{(4-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]),



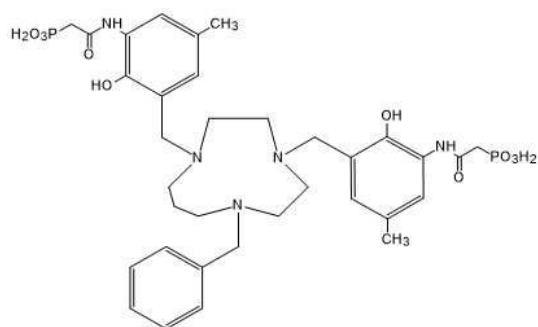
[0345]

[0346] 화합물 141 (*N,N'*-{(7-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]),



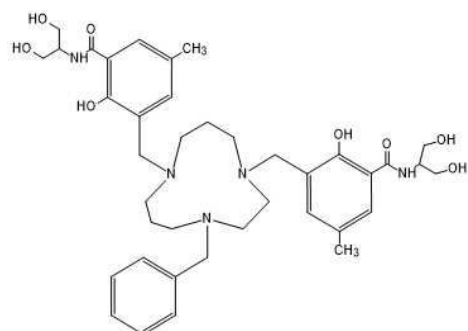
[0347]

[0348] 화합물 142 ({(4-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)})비스(포스포산)),



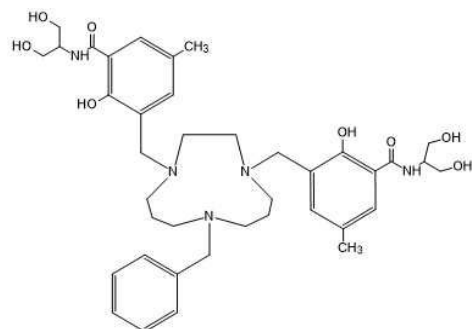
[0349]

[0350] 화합물 143 ({(7-벤질-1,4,7-트라이아제칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)아잔다이일 (2-옥소에탄-2,1-다이일)]}비스(포스폰산)),



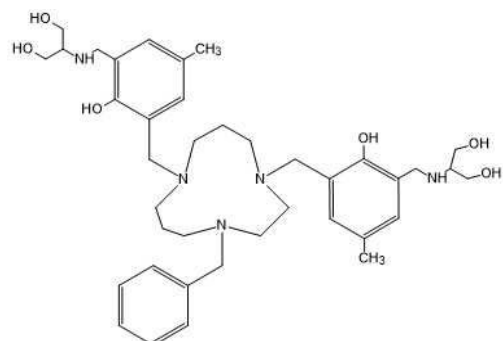
[0351]

[0352] 화합물 144 (3,3'-[(4-벤질-1,4,8-트라이아자사이클로운데칸-1,8-다이일)비스(메틸렌)]비스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



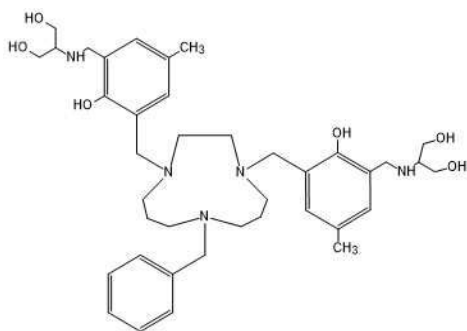
[0353]

[0354] 화합물 145 (3,3'-[(8-벤질-1,4,8-트라이아자사이클로운데칸-1,4-다이일)비스(메틸렌)]비스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



[0355]

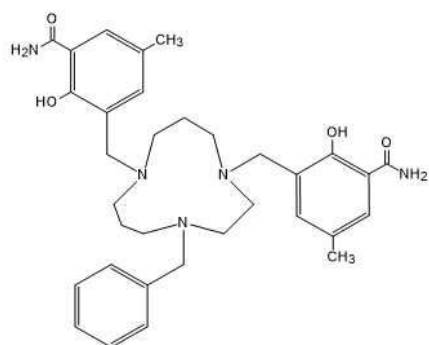
[0356] 화합물 146 (2,2'-{(4-벤질-1,4,8-트라이아자사이클로운데칸-1,8-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(프로판-1,3-다이올)),



[0357]

[0358]

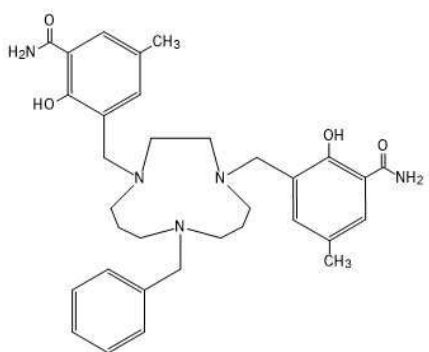
화합물 147 (2,2'-((8-벤질-1,4,8-트리아자사이클로운데칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(프로판-1,3-다이올)),



[0359]

[0360]

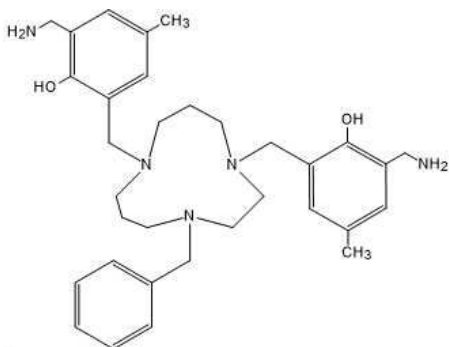
화합물 148 (3,3'-[(4-벤질-1,4,8-트리아자사이클로운데칸-1,8-다이일)비스(메틸렌)]비스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드)),



[0361]

[0362]

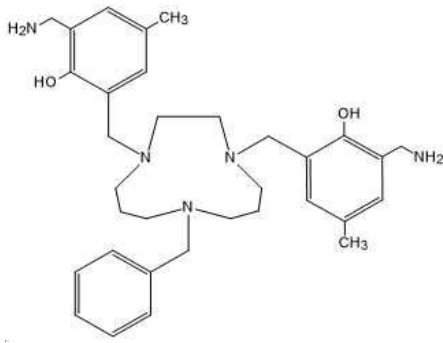
화합물 149 (3,3'-[(8-벤질-1,4,8-트리아자사이클로운데칸-1,4-다이일)비스(메틸렌)]비스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드)),



[0363]

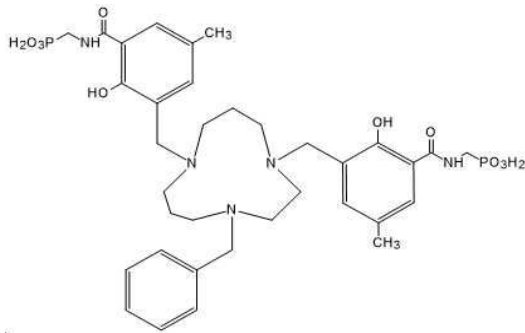
[0364]

화합물 150 (2,2'-[(4-벤질-1,4,8-트리아자사이클로운데칸-1,8-다이일)비스(메틸렌)]비스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]),



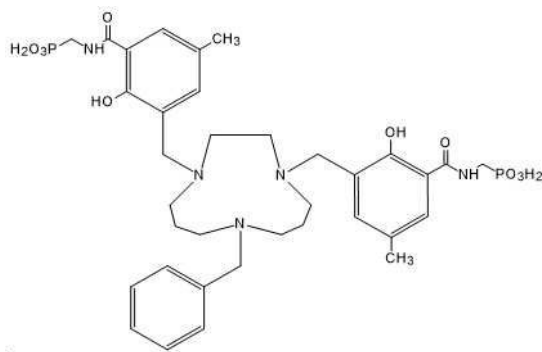
[0365]

[0366] 화합물 151 (2,2'-[(8-벤질-1,4,8-트리아자사이클로운데칸-1,4-다이일)비스(메틸렌)]비스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]),



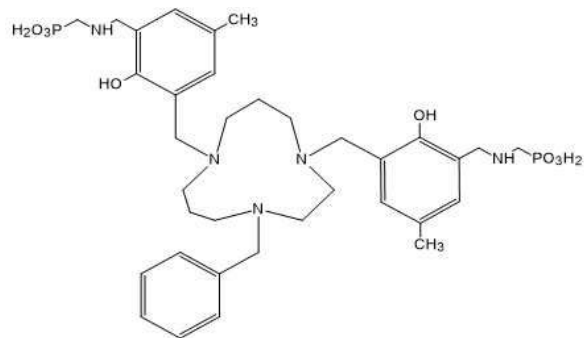
[0367]

[0368] 화합물 152 ({(4-벤질-1,4,8-트리아자사이클로운데칸-1,8-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)카르보닐아잔다이일메틸렌]}비스(포스폰산)),



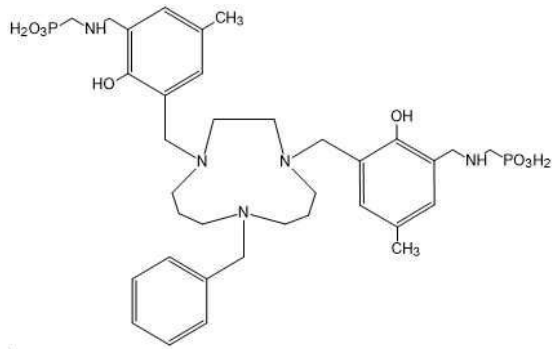
[0369]

[0370] 화합물 153 ({(8-벤질-1,4,8-트리아자사이클로운데칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)카르보닐아잔다이일메틸렌]}비스(포스폰산)),



[0371]

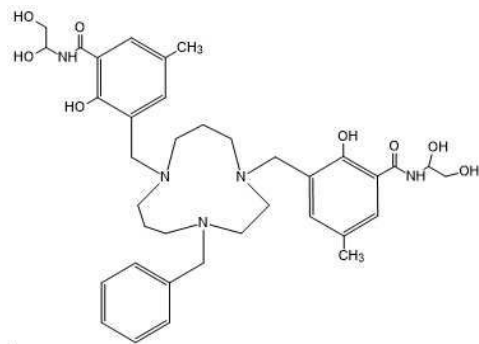
[0372] 화합물 154 ({(4-벤질-1,4,8-트리아자사이클로운데칸-1,8-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일메틸렌]}비스(포스폰산)),



[0373]

[0374]

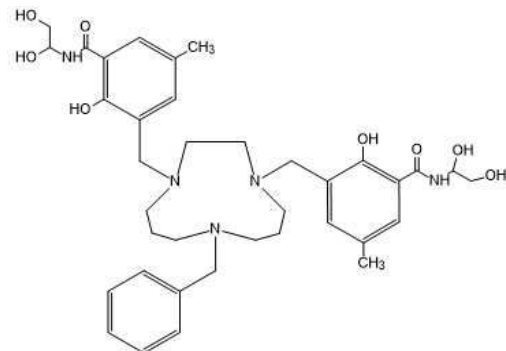
화합물 155 ((8-벤질-1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일메틸렌])비스(포스폰산)),



[0375]

[0376]

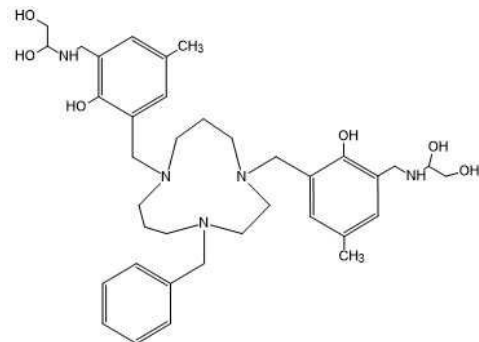
화합물 156 (3,3'-[(4-벤질-1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,8-다이일)비스(메틸렌)]비스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



[0377]

[0378]

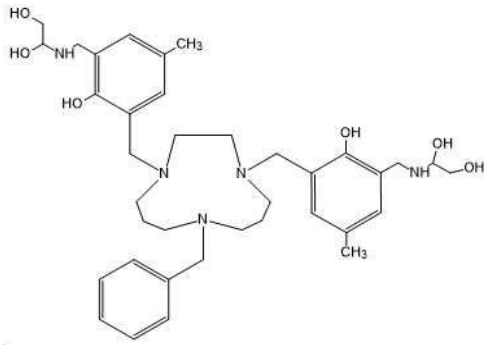
화합물 157 (3,3'-[(8-벤질-1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4-다이일)비스(메틸렌)]비스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



[0379]

[0380]

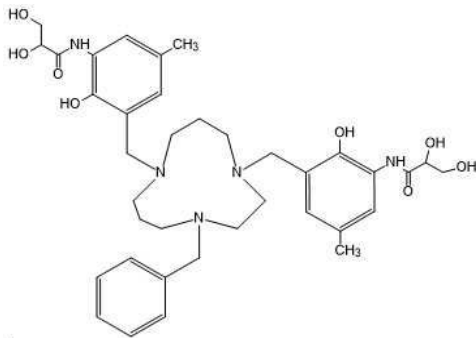
화합물 158 (1,1'-{(4-벤질-1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,8-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(에탄-1,2-다이올)),



[0381]

[0382]

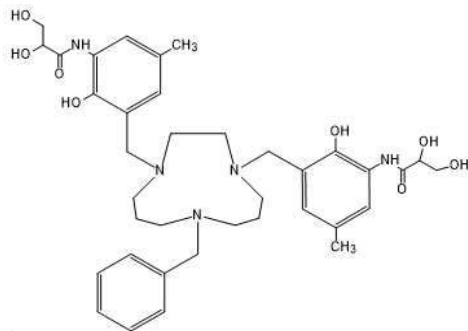
화합물 159 (1,1'-{(8-벤질-1,4,8-트라이아자사이클로운데칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(에탄-1,2-다이올)),



[0383]

[0384]

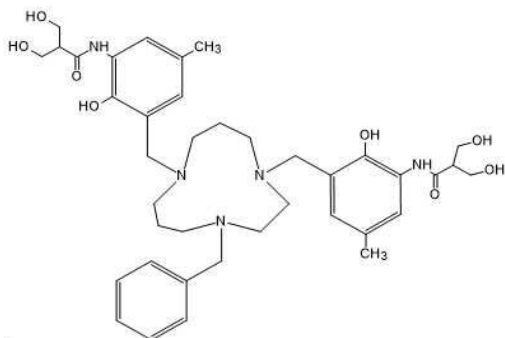
화합물 160 (*N,N'*-(4-벤질-1,4,8-트라이아자사이클로운데칸-1,8-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)])비스(2,3-다이하이드록시프로판아미드),



[0385]

[0386]

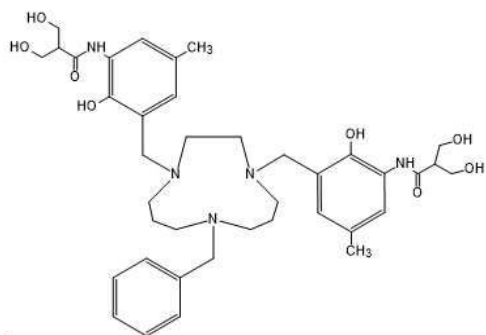
화합물 161 (*N,N'*-(4-벤질-1,4,8-트라이아자사이클로운데칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)])비스(2,3-다이하이드록시프로판아미드),



[0387]

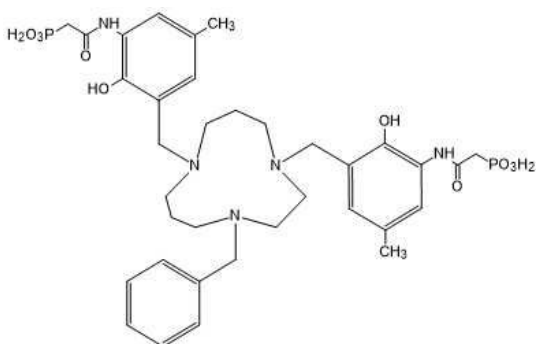
[0388]

화합물 162 (*N,N'*-(4-벤질-1,4,8-트라이아자사이클로운데칸-1,8-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)])비스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드],



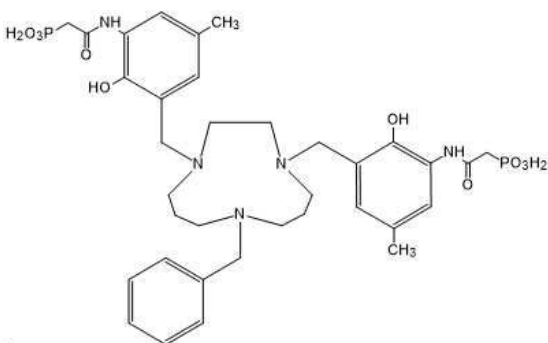
[0389]

[0390] 화합물 163 (*N,N'*-{(8-벤질-1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]),



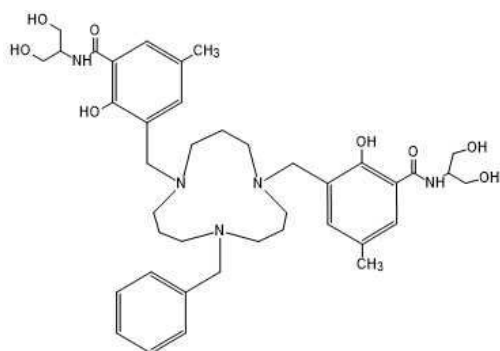
[0391]

[0392] 화합물 164 ({(4-벤질-1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,8-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)})비스(포스폰산)),



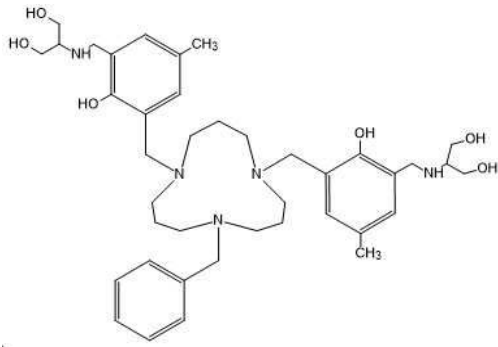
[0393]

[0394] 화합물 165 ({(8-벤질-1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)})비스(포스폰산)),



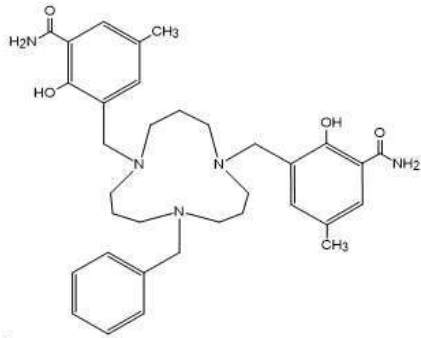
[0395]

[0396] 화합물 166 (3,3'-[(9-벤질-1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5-다이일)비스(메틸렌)]비스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



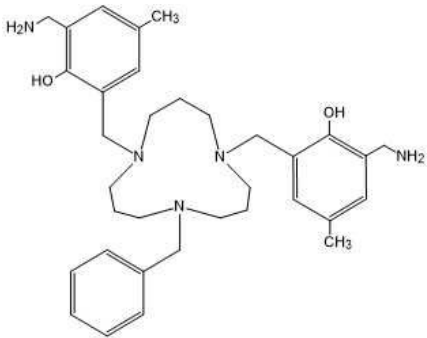
[0397]

[0398] 화합물 167 (2,2'-((9-벤질-1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]]다이(프로판-1,3-다이올)),



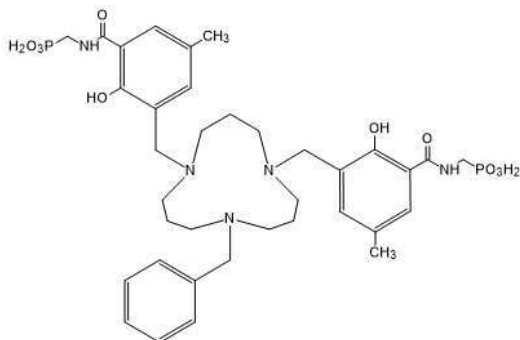
[0399]

[0400] 화합물 168 (3,3'-[(9-벤질-1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5-다이일)비스(메틸렌)]비스(2-하이드록시-5-메틸벤자미드)),



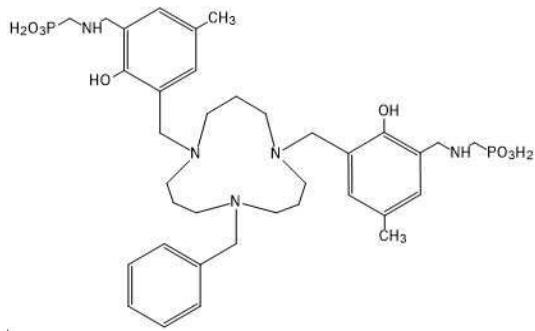
[0401]

[0402] 화합물 169 (2,2'-[(9-벤질-1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5-다이일)비스(메틸렌)]비스[6-(아미노메틸)-4-메틸페놀]),



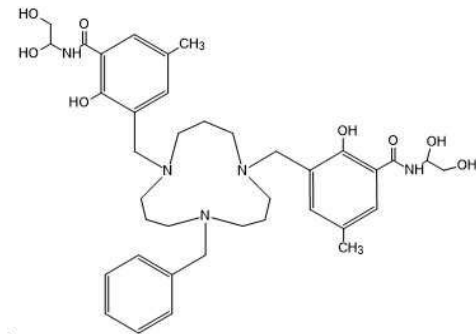
[0403]

[0404] 화합물 170 ((9-벤질-1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)카르보닐아잔다이일메틸렌]]비스(포스폰산)),



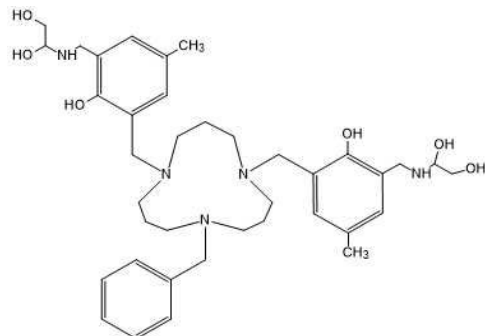
[0405]

[0406] 화합물 171 ((9-벤질-1,5,9-트라이아자사이클로데칸-1,5-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일메틸렌]}비스(포스폰산)),



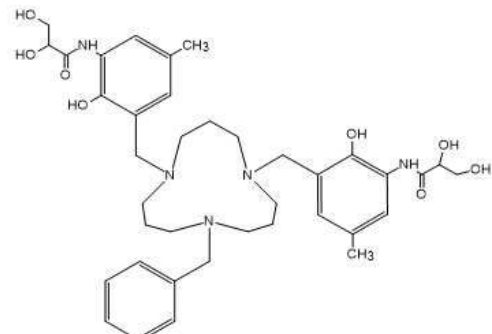
[0407]

[0408] 화합물 172 (3,3'-[(9-벤질-1,5,9-트라이아자사이클로데칸-1,5-다이일)비스(메틸렌)]비스[N-(1,2-다이하이드록시에틸)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드]),



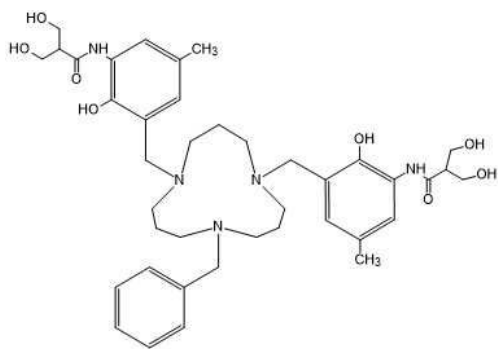
[0409]

[0410] 화합물 173 (1,1'-{(9-벤질-1,5,9-트라이아자사이클로데칸-1,5-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(에탄-1,2-다이올)),



[0411]

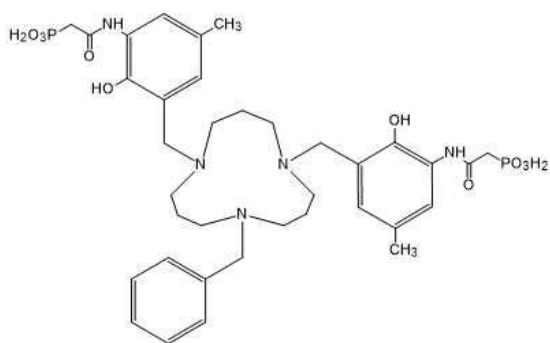
[0412] 화합물 174 (N,N'-{(9-벤질-1,5,9-트라이아자사이클로데칸-1,5-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스(2,3-다이하이드록시프로판아미드)),



[0413]

[0414]

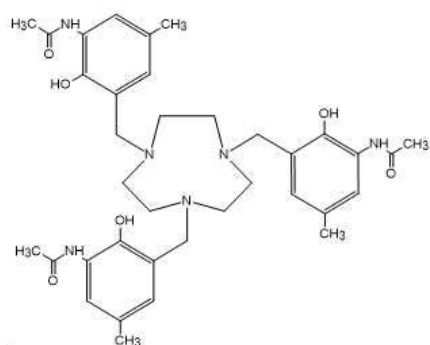
화합물 175 (*N,N'*-{(9-벤질-1,5,9-트리아자사이클로데칸-1,5-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}비스[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로판아미드]),



[0415]

[0416]

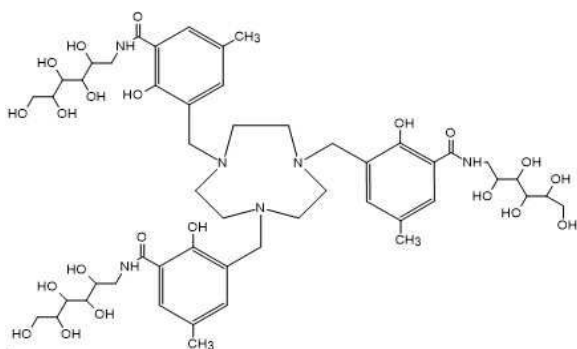
화합물 176 ((9-벤질-1,5,9-트리아자사이클로데칸-1,5-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)아잔다이일(2-옥소에탄-2,1-다이일)]}비스(포스폰산)), 및



[0417]

[0418]

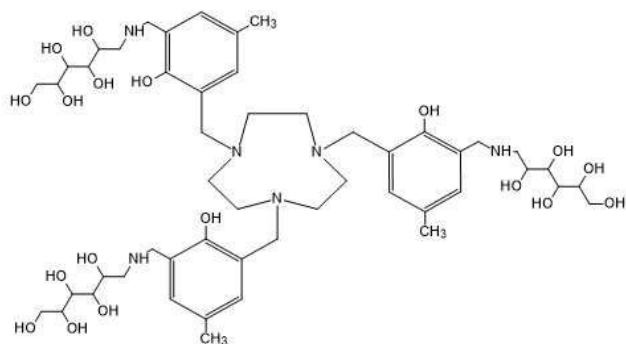
화합물 177 (*N,N',N''*-{1,4,7-트리아자조난-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}트라이아세타미드),



[0419]

[0420]

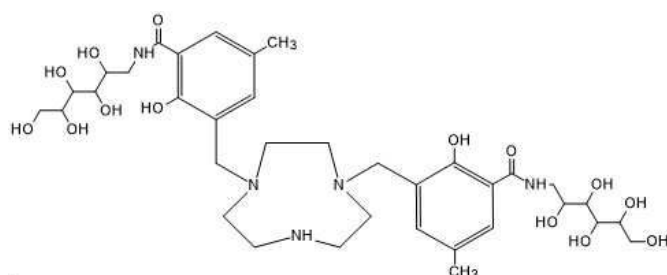
화합물 178 (3-{[4,7-비스{(2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,7-트리아자조난-1-일]메틸}-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드),



[0421]

[0422]

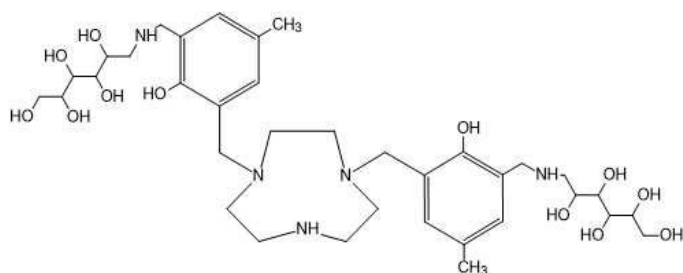
화합물 179 (6,6',6''-{1,4,7-트리아조난-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다일]}트라이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨)),



[0423]

[0424]

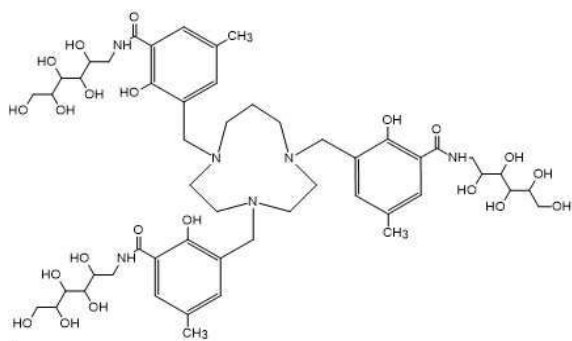
화합물 180 (2-하이드록시-3-{[4-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,7-트리아조난-1-일]메틸}-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드),



[0425]

[0426]

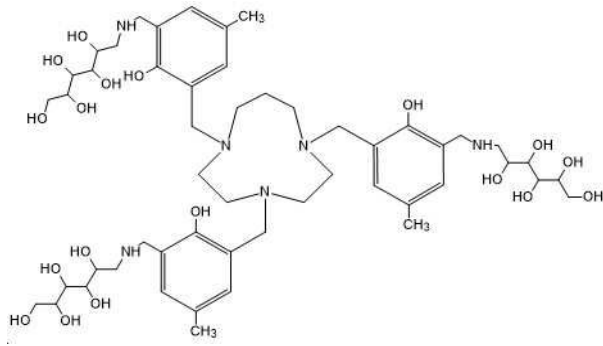
화합물 181 (6,6'-{1,4,7-트리아조난-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨)),



[0427]

[0428]

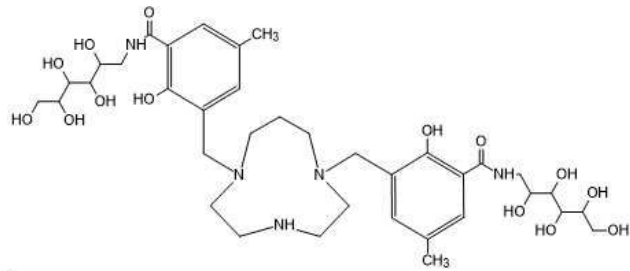
화합물 182 (3-([4,7-비스({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,7-트리아제칸-1-일]메틸)-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드),



[0429]

[0430]

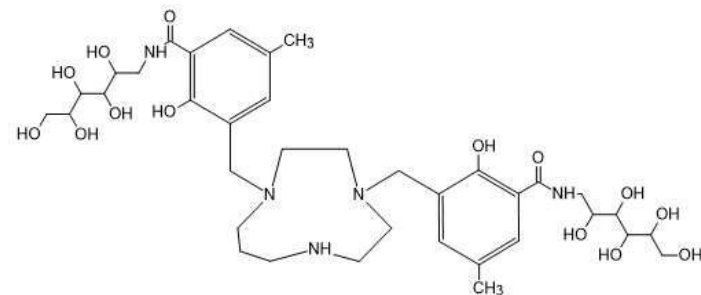
화합물 183 (6,6',6''-{1,4,7-트리아제칸-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}트라이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨)),



[0431]

[0432]

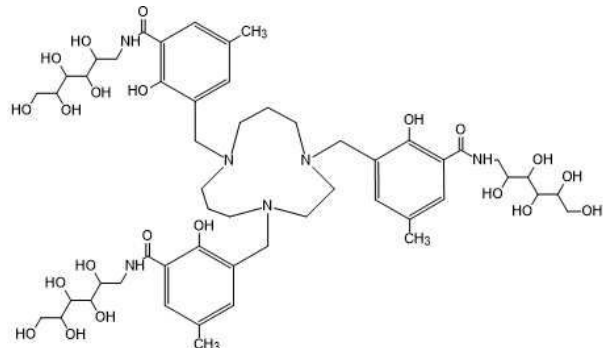
화합물 184 (2-하이드록시-3-{[7-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,7-트리아제칸-1-일]메틸}-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드),



[0433]

[0434]

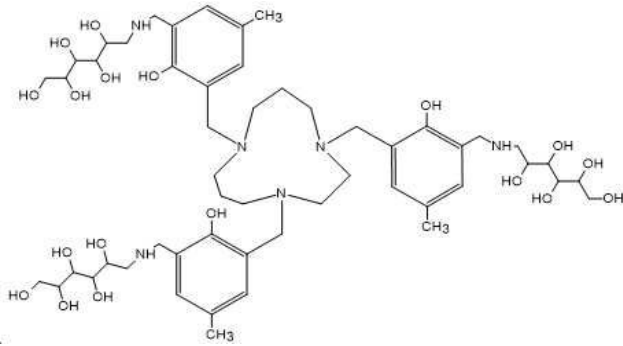
화합물 185 (2-하이드록시-3-{[4-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,7-트리아제칸-1-일]메틸}-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드),



[0435]

[0436]

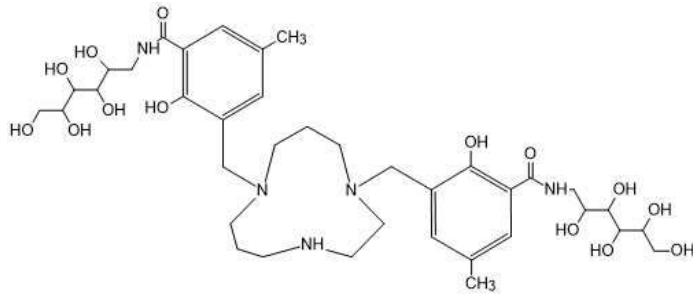
화합물 186 (3-{[1,4-비스({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,8-트리아자사이클로운데칸-8-일]메틸}-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드),



[0437]

[0438]

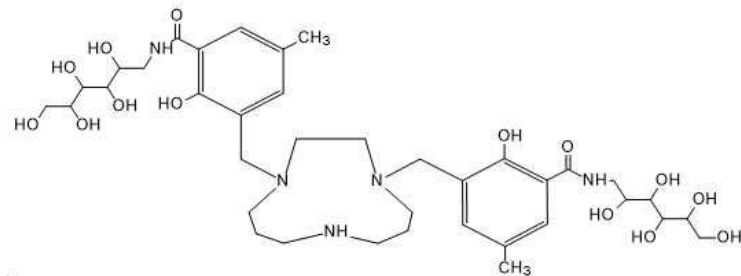
화합물 187 (6,6',6''-{1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4,8-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}트라이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨)),



[0439]

[0440]

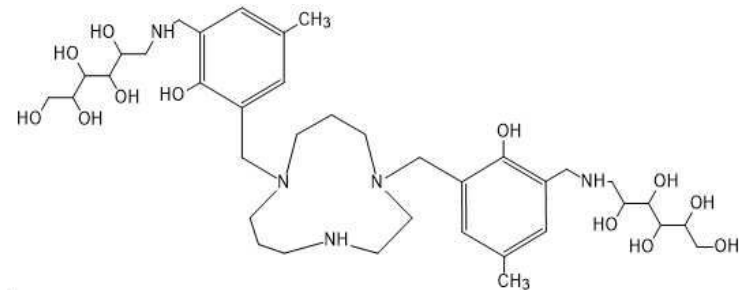
화합물 188 (2-하이드록시-3-{[1-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,8-트리아자사이클로데칸-8-일]메틸}-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드),



[0441]

[0442]

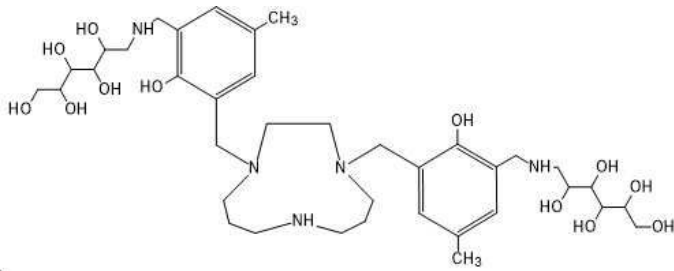
화합물 189 (2-하이드록시-3-{[4-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,8-트리아자사이클로데칸-1-일]메틸}-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드),



[0443]

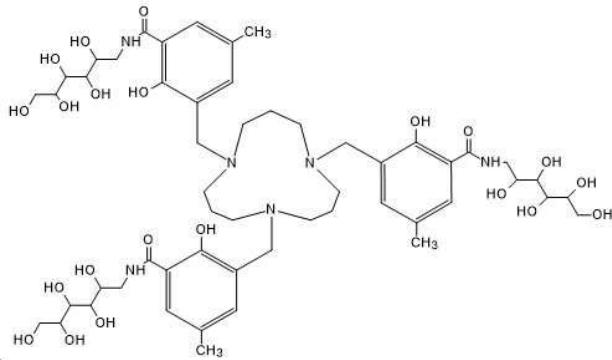
[0444]

화합물 190 (6,6'-{1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,8-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨)),



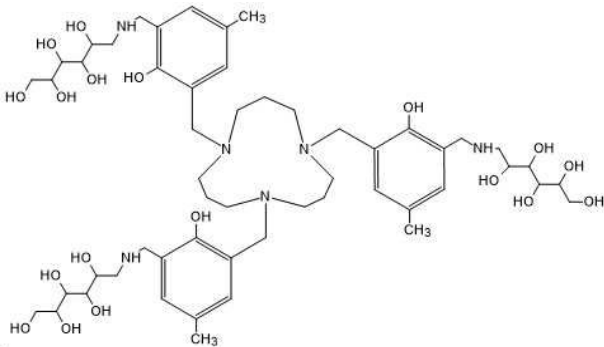
[0445]

[0446] 화합물 191 (6,6'-{1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨)),



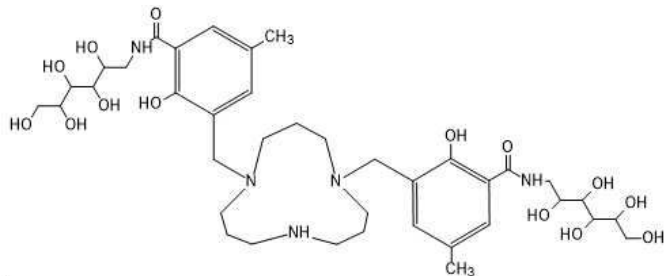
[0447]

[0448] 화합물 192 (3-{[5,9-비스({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,5,9-트리아자사이클로데칸-1-일]메틸}-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드),



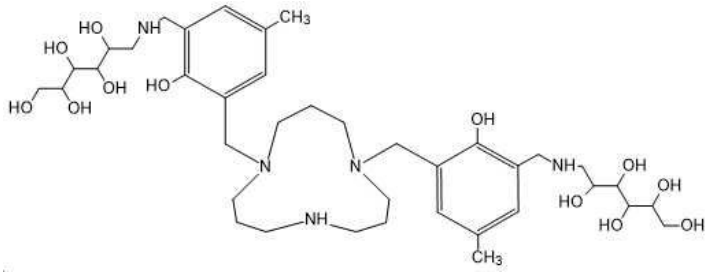
[0449]

[0450] 화합물 193 (6,6',6''-{1,5,9-트리아자사이클로데칸-1,5,9-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}트라이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨)),



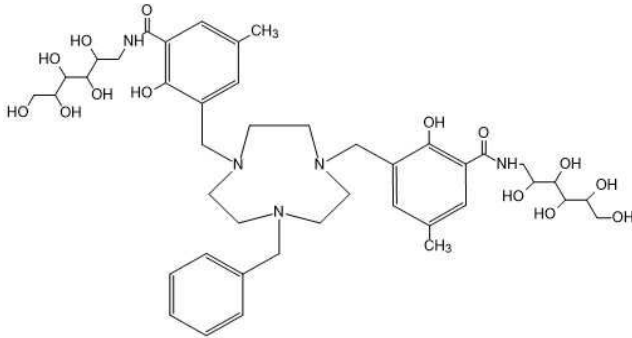
[0451]

[0452] 화합물 194 (2-하이드록시-3-{[5-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,5,9-트리아자사이클로데칸-1-일]메틸}-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드),



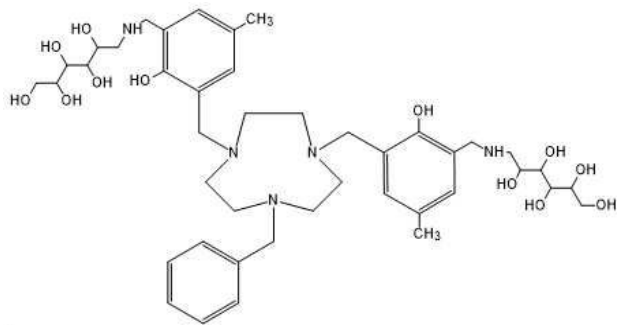
[0453]

[0454] 화합물 195 (6,6'-{1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨)),



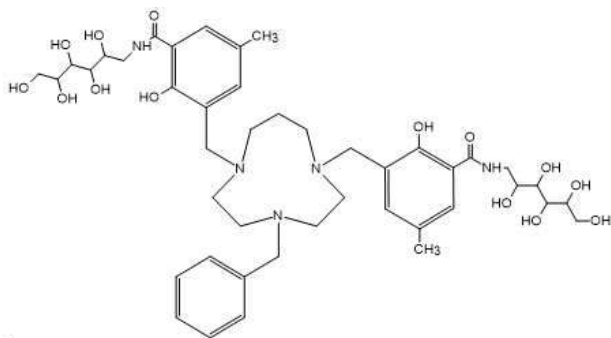
[0455]

[0456] 화합물 196 (3-{[4-벤질-7-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,7-트리아조난-1-일]메틸}-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드),



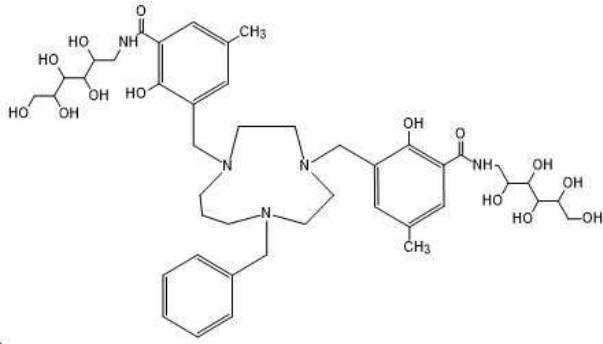
[0457]

[0458] 화합물 197 (6,6'-{[(7-벤질-1,4,7-트리아조난-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨)),



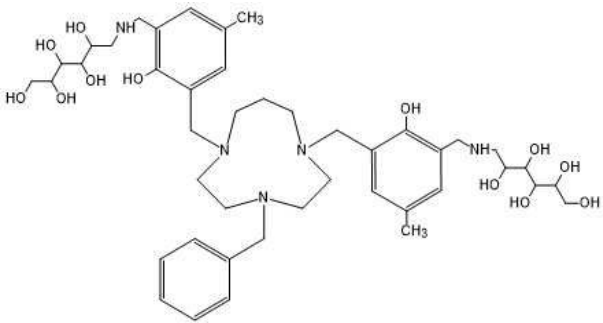
[0459]

[0460] 화합물 198 (3-{[4-벤질-7-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,7-트리아제칸-1-일]메틸}-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드),



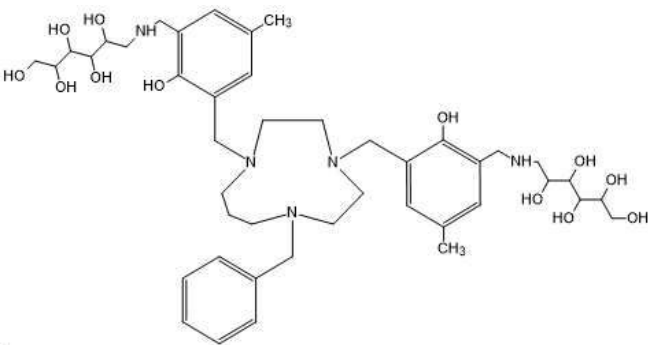
[0461]

[0462] 화합물 199 (3-([7-벤질-4-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,7-트리아제칸-1-일]메틸)-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드),



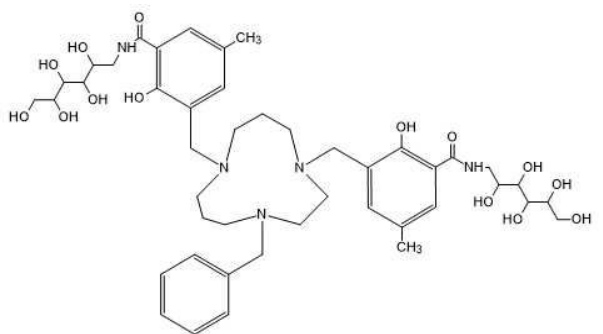
[0463]

[0464] 화합물 200 (6,6'-((4-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일])다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨)),



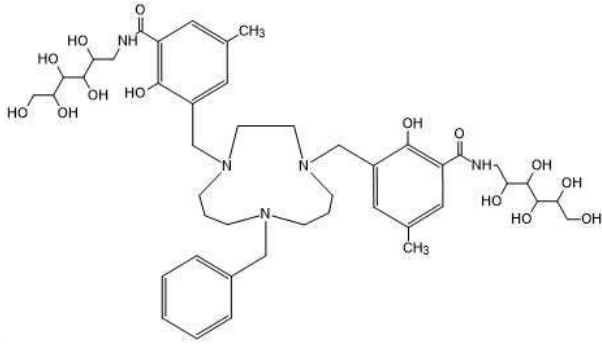
[0465]

[0466] 화합물 201 (6,6'-((7-벤질-1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일])다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨)),



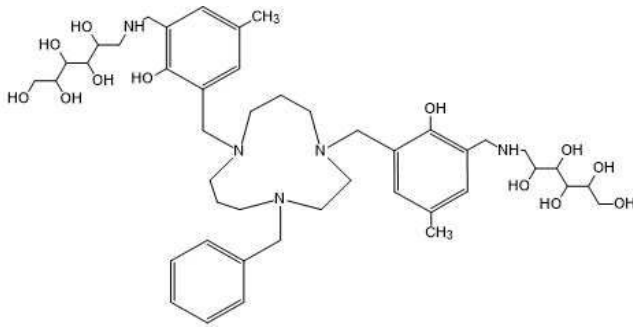
[0467]

[0468] 화합물 202 (3-([1-벤질-4-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,8-트리아자사이클로운데칸-8-일]메틸)-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드),



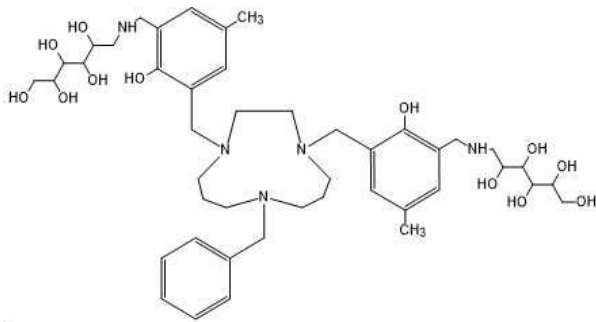
[0469]

[0470] 화합물 203 (3-{[8-벤질-4-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,4,8-트리아자사이클로데칸-1-일]메틸}-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드),



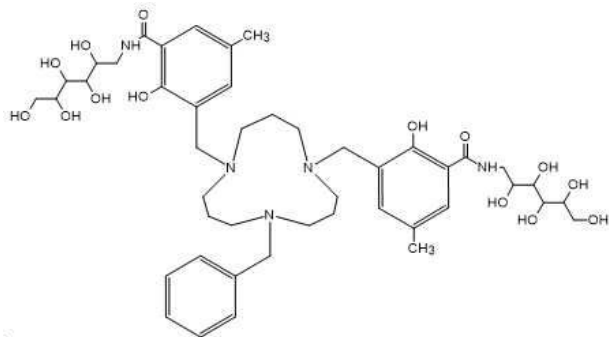
[0471]

[0472] 화합물 204 (6,6'-{[4-벤질-1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,8-다이일]비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨)),



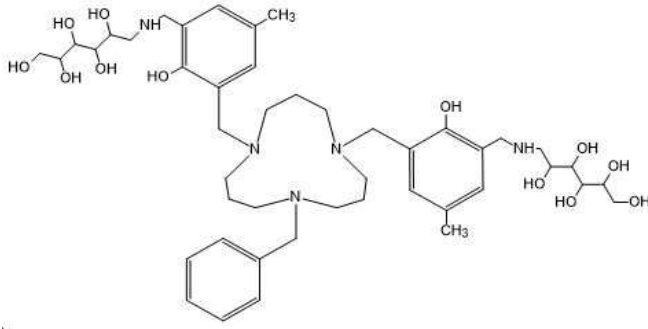
[0473]

[0474] 화합물 205 (6,6'-{[8-벤질-1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4-다이일]비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨)),



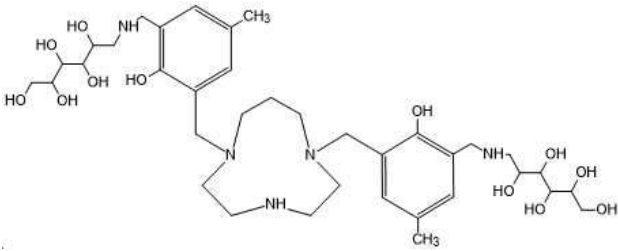
[0475]

[0476] 화합물 206 (3-{[5-벤질-9-({2-하이드록시-5-메틸-3-[(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)카바모일]페닐}메틸)-1,5,9-트리아자사이클로데칸-1-일]메틸}-2-하이드록시-5-메틸-N-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)벤자미드),



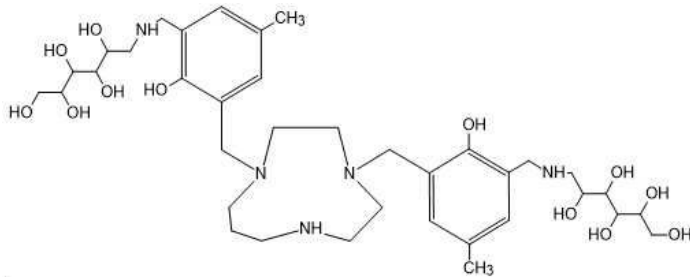
[0477]

[0478] 화합물 207 (6,6'-{(9-벤질-1,5,9-트리아자사이클로데칸-1,5-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨)),



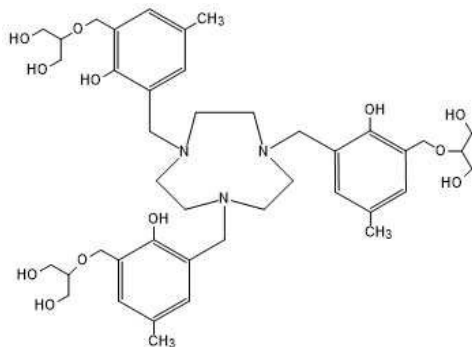
[0479]

[0480] 화합물 208 (6,6'-{1,4,7-트리아자제칸-1,7-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨)),



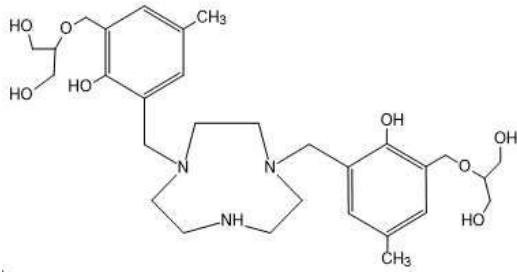
[0481]

[0482] 화합물 209 (6,6'-{1,4,7-트리아자제칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(헥산-1,2,3,4,5-펜톨)),



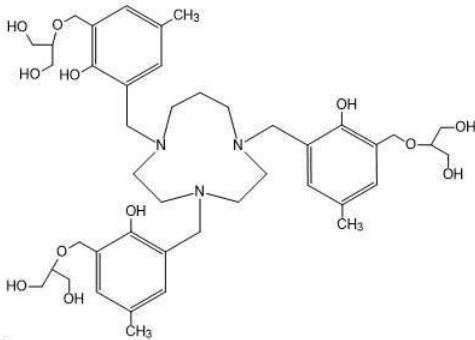
[0483]

[0484] 화합물 210 (2,2',2''-{1,4,7-트리아자조난-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시]}트라이(프로판-1,3-다이올)),



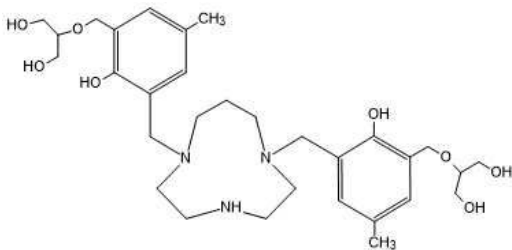
[0485]

[0486] 화합물 211 (2,2'-{1,4,7-트리아자난-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시]}다이(프로판-1,3-다이올)),



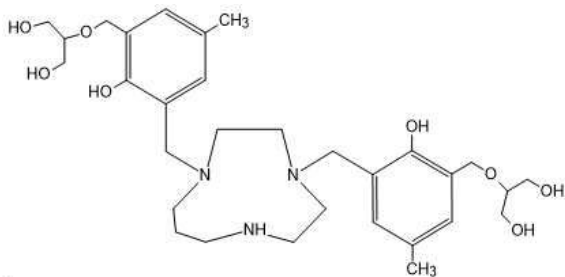
[0487]

[0488] 화합물 212 (2,2',2''-{1,4,7-트리아제칸-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시]}트라이(프로판-1,3-다이올)),



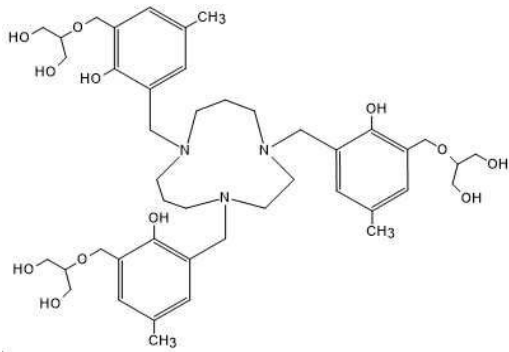
[0489]

[0490] 화합물 213 (2,2'-{1,4,7-트리아제칸-1,7-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시]}다이(프로판-1,3-다이올)),



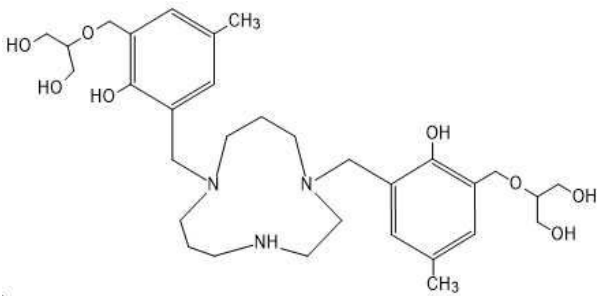
[0491]

[0492] 화합물 214 (2,2'-{1,4,7-트리아제칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시]}다이(프로판-1,3-다이올)),



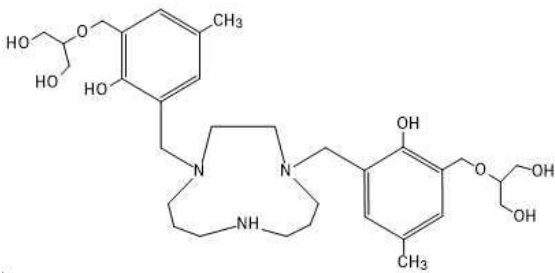
[0493]

[0494] 화합물 215 (2,2',2''-{1,4,8-트리아자사이클로운데칸-1,4,8-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시]}트라이(프로판-1,3-다이올)),



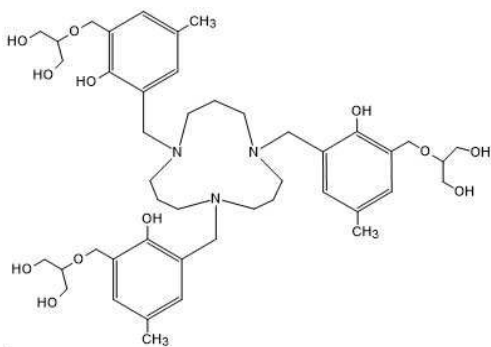
[0495]

[0496] 화합물 216 (2,2'-(1,4,8-트리아자사이클로운데칸-1,8-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시]}다이(프로판-1,3-다이올)),



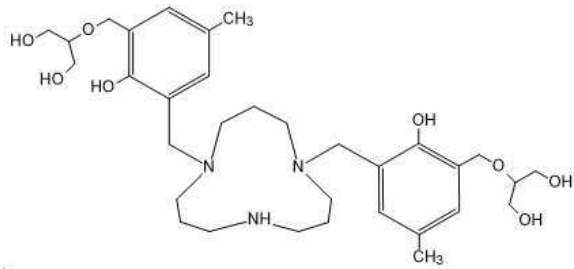
[0497]

[0498] 화합물 217 (2,2'-(1,4,8-트리아자사이클로운데칸-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시]}다이(프로판-1,3-다이올)),



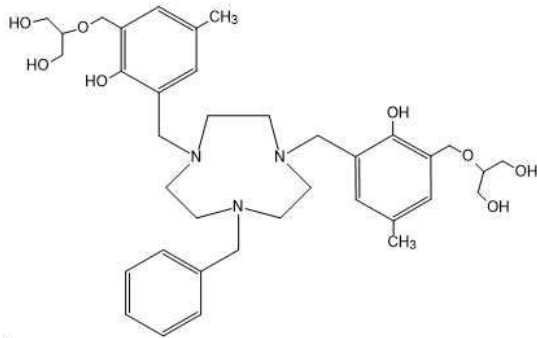
[0499]

[0500] 화합물 218 (2,2',2''-{1,5,9-트리아자사이클로도데칸-1,5,9-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시]}트라이(프로판-1,3-다이올)),



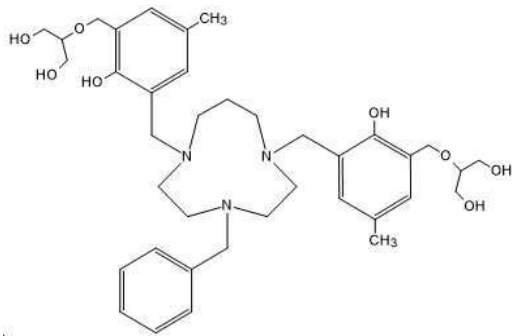
[0501]

[0502] 화합물 219 (2,2'-{1,5,9-트라이아자사이클로데칸-1,5-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시]}다이(프로판-1,3-다이올)),



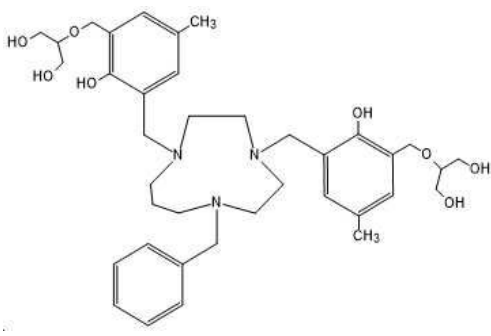
[0503]

[0504] 화합물 220 (2,2'-{(7-벤질-1,4,7-트라이아조난-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시]}다이(프로판-1,3-다이올)),



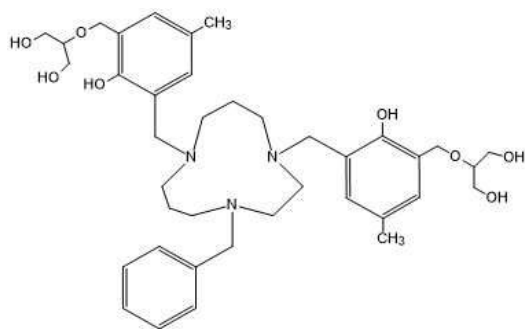
[0505]

[0506] 화합물 221 (2,2'-{(4-벤질-1,4,7-트라이아제칸-1,7-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시]}다이(프로판-1,3-다이올)),



[0507]

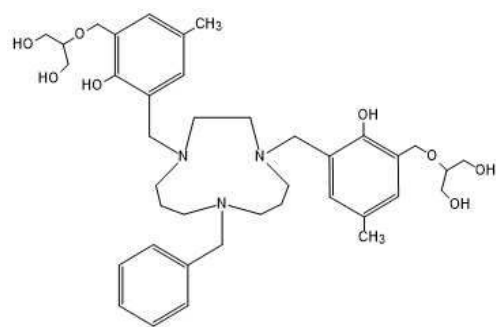
[0508] 화합물 222 (2,2'-{(7-벤질-1,4,7-트라이아제칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시]}다이(프로판-1,3-다이올)),



[0509]

[0510]

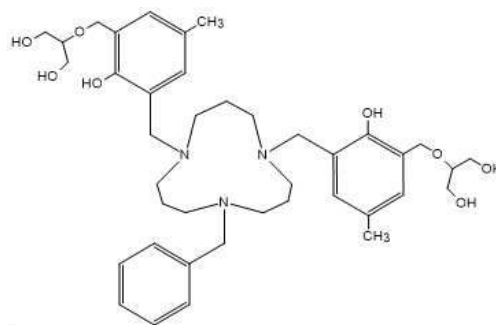
화합물 223 (2,2'-{(4-벤질-1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,8-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시]})다이(프로판-1,3-다이올),



[0511]

[0512]

화합물 224 (2,2'-{(8-벤질-1,4,8-트리아자사이클로데칸-1,4-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시]})다이(프로판-1,3-다이올), 및



[0513]

[0514]

화합물 225 (2,2'-{(9-벤질-1,5,9-트리아자사이클로데칸-1,5-다이일)비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌옥시]})다이(프로판-1,3-다이올).

[0515]

위에서 열거된 발명의 화합물에 대해 제공된 화학명은 소프트웨어 ACD/ChemSketch 2021.2.2 (ACD/Labs 2021.2.2(파일 버전 C35H41, Build 126536, 02 Mar 2022))으로부터 생성되었다. 이들 화학명은 표준 IUPAC 명명법과 약간 다를 수 있다. 명료하게 하기 위하여, 화학 구조와 상응하는 화학명 사이에 불일치가 있는 경우에, 발명의 화합물은 화학 구조에 의해 명료하게 확인된다.

[0516]

추가 측면에 따르면, 발명은 임의의 구체예에서 위에서 정의된 식 (I)의 화합물의 착화합물을 나타내므로, 위에서 정의된 식 (II) 내지 (V)의 화합물과 Fe^{3+} , 또는 그것의 생리적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 실험 섹션에서 입증되는 것과 같이, 발명의 착화합물은 높은 이완성, 동역학적 불활성, 열역학적 안정성 및 환원에 대한 안정성의 균형 잡힌 프로파일을 가져서, 진단 분야에서의 용도에, 특히 자기 공명 영상(MRI)을 위한 조영제로서 매우 적합하게 된다.

[0517]

또 다른 측면에 따르면, 발명은 바람직하게는 생체내에서 진단 방법에 사용하기 위한 위에서 정의된 착화합물 또는 그것의 생리적으로 허용 가능한 염을 나타내며; 보다 바람직하게는, 착화합물 또는 그것의 생리적으로 허용 가능한 염은 예컨대 자기 공명 영상(MRI)에 의한 병리의 생체내 진단 방법에 사용하기 위한 것이다. 위에서 정의된 착화합물 또는 그것의 생리적으로 허용 가능한 염의 예컨대 생체내 진단 방법, 바람직하게는 예컨대 자기 공명 영상(MRI)에 의한 병리의 생체내 진단 방법을 위한 사용은 또한 발명의 한 측면이다. 발명의 추가 측면

은 위에서 정의된 발명의 착화합물, 또는 그것의 염의, 바람직하게는 MRI를 위한 조영제로서의 사용이다.

[0518] 추가 측면에 따르면, 발명은 진단제, 예컨대 조영제, 바람직하게는 예컨대 생체내 적용을 위한 자기 공명 영상(MRI)을 위한 조영제의 제조를 위한 위에서 정의된 착화합물 또는 그것의 생리적으로 허용 가능한 염의 용도를 나타낸다.

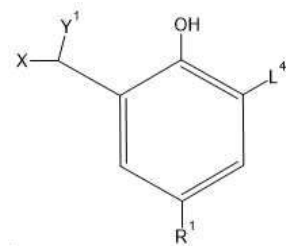
[0519] 추가 측면에 따르면, 발명은 제약학적으로 허용 가능한 담체 중의 위에서 정의된 착화합물 또는 그것의 생리적으로 허용 가능한 염의 유효량을 환자에게 투여하는 단계, 및 환자에게 자기 공명 영상(MRI)을 촬영하는 단계를 포함하는, 환자의 신체 조직의 영상화 방법을 나타낸다.

[0520] 또 다른 측면에 따르면, 발명은 위에서 정의된 착화합물 또는 그것의 생리적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 제약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 제약학적 조성물을 나타낸다.

[0521] 그러므로 임의의 구체예에서 위에서 정의된 발명의 화합물의 제조 방법은 위에서 정의된 식 (I) 내지 (V)의 화합물을 포함하며 발명의 추가 측면을 나타낸다. 이 방법은 일반적으로 트라이아자사이클로노난, 트라이아자사이클로데칸, 트라이아자사이클로운데칸, 및 트라이아자사이클로도데칸으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 가능하게는 하나 이상의 질소 원자 상에서 하나 이상의 보호기로 적합하게 보호된 거대고리를 하나 이상의 적합한 모이어티와 결합시킴으로써 발명의 화합물을 얻거나, 또는 나중에 (예컨대 추가의 결합반응 및/또는 환원 반응에 의해) 발명의 화합물로 전환될 수 있는 중간체가 얻어짐으로써 수행될 수 있다.

[0522] 구체예에서, 발명의 화합물은 다음의 일반적인 합성 단계에 따라 제조될 수 있다:

[0523] a) 적어도 오르토 위치에서 (i) 적합한 이탈기, 예컨대 메실레이트(MsO) 또는 할로에 결합된 C₁-C₅-알킬, 예컨대 그로써 할로-C₁-C₅-알킬, 예컨대 클로로-C₁-C₅-알킬 또는 브로모-C₁-C₅-알킬을 제공하는 이탈기에 결합된 C₁-C₅-알킬; 및 (ii) L-Z 기 또는 나중에 L-Z 기로 전환될 수 있는 적합한 치환기 그룹, 예컨대 C₁-C₄-알킬-알데하이드, C₁-C₄-알킬-에스테르, 및 C₁-C₄-알킬-카르복실로 이루어지는 군으로부터 선택된 치환기 그룹으로 치환된 페놀을 제공하는 단계로; 예를 들어, 페놀은 식 (VI)의 화합물일 수 있고:



[0524] 식 (VI)

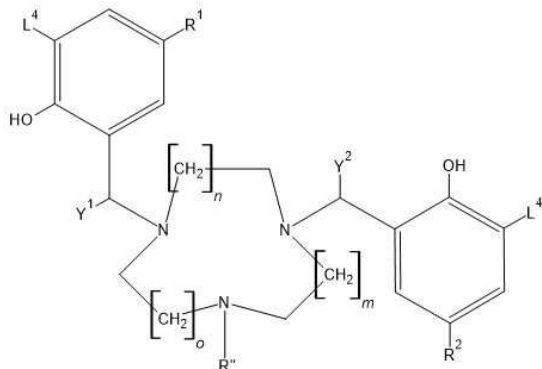
[0525] 식에서 Y¹ 및 R¹은 식 (I) 또는 그것의 임의의 구체예에 대해 제공된 것과 동일한 의미를 가지며;

[0526] X는 이탈기, 예컨대 메실레이트(MsO) 또는 할로젠, 바람직하게는 Cl 또는 Br이고,

[0527] L⁴는 C₁-C₄-알킬-알데하이드, C₁-C₄-알킬-에스테르, 및 C₁-C₄-알킬-카르복실로 이루어지는 군으로부터 선택된 기인 것인 단계;

[0528] b) 트라이아자사이클로노난, 트라이아자사이클로데칸, 트라이아자사이클로운데칸, 및 트라이아자사이클로도데칸으로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 그것의 질소 원자 중 하나 이상에서 하나 이상의 보호기로 선택적으로 적합하게 보호되고/거나, 그것의 질소 원자 중 하나에서 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴)에 의해 선택적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬 기를 포함하는 거대고리를 제공하는 단계;

[0529] c) 단계 a)에서 제공된 페놀, 예컨대 식 (VI)의 화합물을 단계 b)에서 제공된 거대고리와 반응시켜서 발명의 화합물, 또는 발명의 화합물의 중간체, 예컨대 나중 단계에서 L-Z 기로 전환될 수 있는 적어도 2개의 적합한 치환기 그룹을 포함하는 중간체가 얻어지는 단계. 그러한 적합한 치환기 그룹은 예컨대 적어도 2개의 L⁴ 모이어티로, 후속 단계(들)에서 기 L¹-Z¹, L²-Z², 궁극적으로는 L³-Z³(존재하는 경우)으로 유리하게 전환될 수 있다. 그러한 중간체는 예를 들어 식 (VII)의 화합물이며:

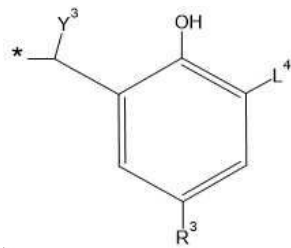


식 (VII)

식에서 R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 , m , n 및 o 는 식 (I) 또는 그것의 임의의 구체예에 대해 제공된 것과 동일한 의미를 가지며,

L^4 는 C_1 - C_4 -알킬-알데하이드, C_1 - C_4 -알킬-에스테르, 및 C_1 - C_4 -알킬-카르복실로 이루어지는 군으로부터 선택된 것이고; 그리고

R'' 는 수소, 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴)에 의해 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 및 식 (VIIA)의 모이어티로 이루어지는 군으로부터 선택되며:



식 (VIIA)

식에서: 별표(*)는 R' 기를 포함하는 질소에 대한 상기 식 (VIIA)의 모이어티의 부착점을 나타내고;

Y^3 은 Y^1 및 Y^2 에 대해 위에서 제공된 것과 동일한 의미를 가지며;

R^3 은 R^1 및 R^2 에 대해 위에서 제공된 것과 동일한 의미를 가지고; 그리고

L^4 는 C_1 - C_4 -알킬-알데하이드, C_1 - C_4 -알킬-에스테르, 및 C_1 - C_4 -알킬-카르복실로 이루어지는 군으로부터 선택된 기인 것인 단계; 및

d) 단계 c)의 중간체를 발명의 화합물로 전환시키는 단계, 예컨대 L^4 모이어티를 기 L^1 - Z^1 , L^2 - Z^2 , 및 L^3 - Z^3 (존재하는 경우)으로 전환시키는 단계로, 단계 c)에서 얻어진 중간체, 예컨대 식 (VII)의 화합물을 하나 이상의 적합한 기질과 반응시키고, 선택적으로 그렇게 얻어진 화합물을 환원시킴으로써 발명의 화합물이 얻어지는 단계.

본 발명에 따르면, 용어 " C_1 - C_4 -알킬-알데하이드"는 1 내지 4개의 탄소를 포함하며, 그 중 하나는 알데하이드 기인 위에서 정의된 알킬 기를 지칭한다. 따라서, C_1 - C_4 -알킬-알데하이드 기는 최대 4개의 탄소를 포함한다.

본 발명에 따르면, 용어 " C_1 - C_4 -알킬-에스테르"는 1 내지 4개의 탄소를 포함하며, 그 중 하나는 알킬 기에 결합된 카르복실레이트인(즉 그 중 하나는 $-C(O)O-R^0$ 이고, 여기서 R^0 는 알킬 기, 바람직하게는 C_1 - C_2 -알킬 기임) 위에서 정의된 알킬 기를 지칭한다. 따라서, C_1 - C_4 -알킬-알데하이드 기는 최대 4개의 탄소를 포함한다. 따라서, C_1 - C_4 -알킬-에스테르 기는 최대 4개의 탄소를 포함한다(산소에 결합된 알킬 기 R^0 는 계수되지 않음).

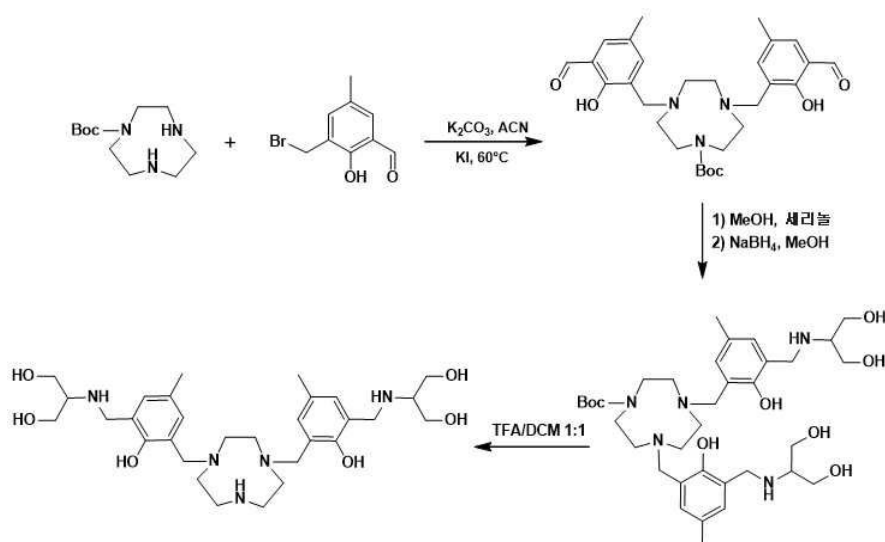
본 발명에 따르면, 용어 " C_1 - C_4 -알킬-카르복실"은 1 내지 4개의 탄소를 포함하며, 그 중 하나는 카르복실($-COOH$) 기인 위에서 정의된 알킬 기를 지칭한다. 따라서, C_1 - C_4 -알킬-카르복실 기는 최대 4개의 탄소를 포함한다.

[0543] 단계 a)는 오르토 위치 중 하나에서 이탈 기-C₁-C₅-알킬 기, 바람직하게는 할로메틸 기 예컨대 클로로메틸, 또는 MsO-메틸 기로 유리하게 치환된 페놀을 제공하는 것을 포함한다. 이 기는 페놀이 단계 c)에서 거대고리의 하나 이상, 가능하게는 2개 또는 3개의 질소 원자에 결합되는 것을 허용한다. 페놀은, 오르토 위치에서, 후속 단계에서 L¹-Z¹, L²-Z², 궁극적으로는 L³-Z³(존재하는 경우) 기에서 유리하게 전환될 수 있는 기, 예컨대 C₁-C₄-알킬-알데하이드, C₁-C₄-알킬-에스테르, 및 C₁-C₄-알킬-카르복실로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 추가로 포함한다. 대안적으로, 이탈기-C₁-C₅-알킬 기, 예컨대 할로-C₁-C₅-알킬 기 외에, 페놀은 오르토 위치에서 L-Z 기, 예컨대 L¹-Z¹ 기를 추가로 포함할 수 있고, 그로써 페놀이 단계 b)에서 제공된 거대고리에 결합될 때 발명의 화합물이 직접적으로 얻어진다. 유리하게도, 단계 a)의 페놀, 예컨대 식 (VI)의 화합물은 상응하는 비-메틸렌-할로겐화된 화합물을 농축 하이드로할로겐산, 바람직하게는 염산 또는 브롬화수소산에서, 30 내지 70°C, 바람직하게는 40 내지 60°C 범위의 온도에서, 보다 바람직하게는 50°C에서 파라포름알데하이드와 반응시킴으로써 얻어질 수 있다.

[0544] 단계 b)는 트라이아자사이클로노난, 트라이아자사이클로데칸, 트라이아자사이클로운데칸, 및 트라이아자사이클로도데칸으로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 하나 이상의 질소 원자 상에서 하나 이상의 보호기로 선택적으로 적합하게 보호되고/거나, 질소 원자 중 하나에서 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴)에 의해 선택적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬 기를 포함하고 있는 거대고리를 제공하는 것을 포함한다. 그러한 거대고리는 발명의 화합물의 중간체(나중에 발명의 화합물로 전환될 것임)를 제공하기 위해, 또는 직접 발명의 화합물을 제공하기 위해 단계 c)에서 단계 a)의 페놀과 결합될 것이다.

[0545] 단계 b)의 구체예에 따르면, 거대고리는 보호되지 않을 수 있다. 특히, 얻어질 발명의 화합물이 L-Z 기를 포함하고 있는 페놀에 결합된 거대고리의 전부 3개의 질소 원자를 가진다면(즉, R이 식 (IA)의 기일 때), 거대고리의 질소 원자는 보호되지 않을 수 있다. 실제로, 이런 방식으로, 단계 c)의 결합 반응은 거대고리의 보호되지 않은 전부 3개의 질소 원자를 포함하고, 그로써 발명의 화합물, 또는 R"가 식 (VIIA)의 모이어티인 식 (VII)의 하나와 같은 중간체가 얻어질 수 있으며; 이 중간체는 나중에 후속 단계(들)에서 R이 식 (IA)의 기인 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 더욱이, 거대고리의 질소 원자는 또한 얻어질 화합물이 L-Z 기를 포함하고 있는 페놀에 의해 알킬화된 거대고리의 2개의 질소 원자만을 가지는 경우에, 즉 얻어질 화합물이 수소 또는 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴)에 의해 선택적으로 치환된 C₁-C₄-알킬인 R 또는 R'를 가질 때(또는 위에서 개시된 바람직한 구체예일 때) 보호되지 않을 수 있다. 실제로, 단계 c)의 반응 조건을 토대로, 그러한 반응 조건은 기술 분야의 종래의 표준 지식에 따라 선택되며, 페놀과 거대고리 사이의 반응(단계 c))은 전부 3개의 보호되지 않은 질소 원자 대신 거대고리의 보호되지 않은 2개의 질소 원자만을 포함할 수 있고, 그로써 그러한 반응의 생성물은 예를 들어 실시예 6에서 제시된 것과 같이 L-Z 기를 포함하는 단지 2개의(3개가 아님) 페놀과 결합하는 거대고리이다. 예를 들어, 단계 c) 동안, 특히 거대고리 트라이아자사이클로데칸 및 트라이아자사이클로운데칸의 경우, 거대고리의 3개의 질소 원자 중 전부 3개 또는 2개가 단계 c)의 반응 혼합물의 염기도를 적합하게 조절함으로써 탈양성자화될 수 있고, 그로써 3개의 질소 원자 중 전부 3개 또는 단지 2개가 단계 c) 동안 알킬화된다; 예컨대 DIPEA와 같은 염기가 단계 c)의 반응 혼합물에 첨가될 때, 거대고리 트라이아자사이클로운데칸 또는 트라이아자사이클로도데칸의 전부 3개의 질소 원자는 탈양성자화되고, 그로써 단계 c)에서 3-알킬화된 거대고리가 얻어지는 반면; 단지 하나의 탄산염이 반응 혼합물에 사용된다면, 거대고리 트라이아자사이클로운데칸 또는 트라이아자사이클로도데칸의 하나의 질소 원자가 양성자화된 채로 유지되어 알킬화 단계 c)에 참여하지 않을 것이고, 그로써 2-알킬화된 거대고리가 얻어진다(예컨대 실시예 6 참고).

[0546] 단계 b)에 따르면, 거대고리는 또한 가능하게는 하나 이상의 질소 원자 상에서 하나 이상의 보호기로 적합하게 보호될 수 있다. 특히, 얻어질 발명의 화합물이 수소 또는 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴)에 의해 선택적으로 치환된 C₁-C₄-알킬인 R 또는 R'를 가질 때(또는 위에서 개시된 바람직한 구체예일 때), 거대고리의 하나 이상의 질소 원자는 하나 이상의 보호기로 적합하게 보호될 수 있다. 예를 들어, 화합물 4(R = 수소임)는 아래의 도식 1에서 예시된 것과 같이 먼저 모노-Boc(tert-부틸옥시카르보닐) 보호된 거대고리(예컨대 S. J. Butler, B. K. McMahon, R. Pal, D. Parker, J. W. Walton, *Chem. Eur J.*, 2013, 19, 9511-9517에서 개시됨)를 제조한 후, 그것을 하이드록시벤즈알데하이드 펜던트와 결합시킨 후, 세리놀(2-아미노-1,3-프로판다이올)로 환원성 아민화를 수행하고, 마지막으로 TFA로 탈보호시킴으로써 합성될 수 있다.

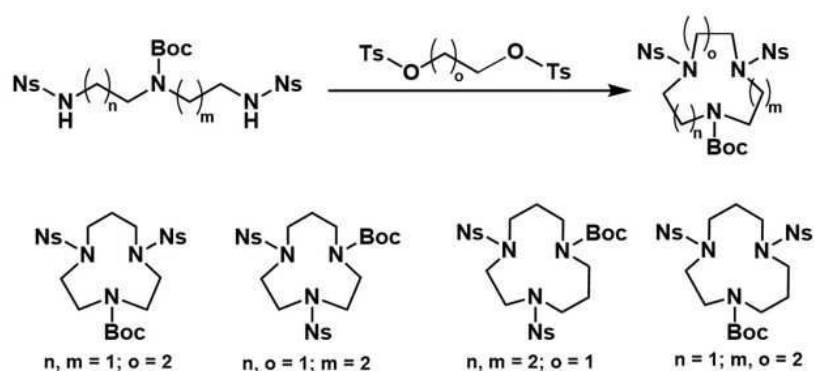


[0547]

[0548] 도식 1

[0549]

더욱이, (가능하게는 선택적인) 탈보호 반응(들) 덕분에, 단계 b)에서 질소 원자들 중 하나 이상의 원자상에서 하나 이상의 보호기로 적합하게 보호된 거대고리를 제공하는 이 구체예는 거대고리의 어떤 질소 원자가 얼마나 많이 단계 c)의 결합 반응에서 오르토-치환 페놀과 반응할 것인지 선택하는 것을 허용한다. 특히: 질소 원자들 중 하나 이상의 원자상에서 하나 이상의 보호기로 적합하게 보호된 본원에 기술된 임의의 거대고리는 예를 들어 적합하게 보호될 수 있는 적합한 다이알킬렌 트리아민(예컨대 다이에틸렌 트리아민, 다이프로필렌 트리아민, (2-아미노에틸)-1,3-프로판다이아민, 등)으로부터, 특히 다이알킬렌 트리아민의 일차 아민을 노실 기(Ns)로 보호하고 다이알킬렌 트리아민의 이차 아민을 Boc로 보호함으로써 합성될 수 있다(예컨대 문헌[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])에서 개시된 것과 같음); 그런 후 적합하게 보호된 거대고리는, 예를 들어 도식 2에 예시된 것과 같이 적절한 디토실화된 다이올 및 적절한 반응 조건을 사용하여, 보호된 다이알킬렌 트리아민에 대해 리치만과 앳킨스 고리화(Richman and Atkins cyclization)를 수행함으로써 얻어질 수 있다:



[0550]

[0551] 도식 2

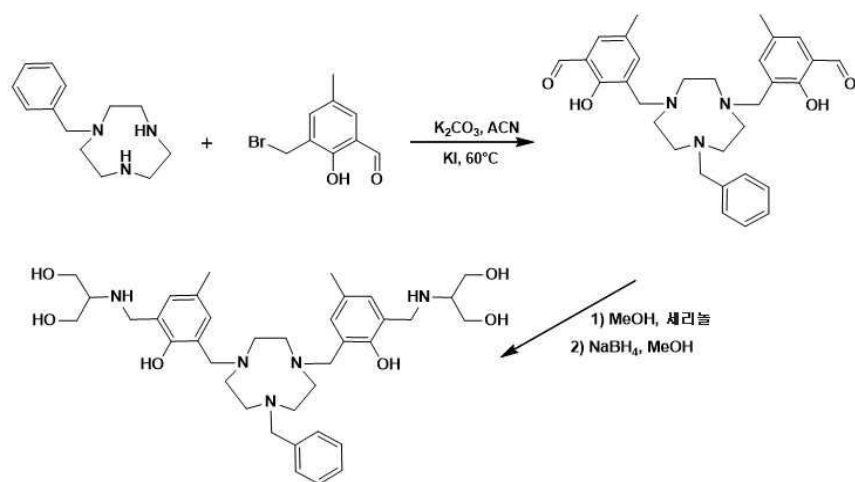
[0552]

적합하게 보호된 거대고리가 예컨대 도식 2에 따라 얻어진 후에, 2개의 노실 기(Ns)는 탄산염의 존재 하에 티오펜올을 사용함으로써 제거될 수 있고, 그로 인해 거대고리의 2개의 탈보호된 아민은 예컨대 단계 c)에서 개시된 것과 같이 적합한 펜던트 아민으로 알킬화될 수 있고, 궁극적으로 예컨대 단계 d)에서 개시된 것과 같이 펜던트 아민 상의 기가 전환될 수 있다; Boc는 마지막으로 예컨대 위의 도식 1에 개시된 것과 같이 제거될 수 있고, 그로써 R 또는 R'가 수소인 발명의 화합물이 얻어지거나, 또는 궁극적으로 한때 Boc에 결합되었던 탈보호된 질소를 추가로 알킬화함으로써 얻어진다.

[0553]

R 또는 R'가 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴)에 의해 선택적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬인 발명의 화합물은 예를 들어 위의 도식 2에서와 같이 조작함으로써 얻어질 수 있지만, Boc로 보호된 다이알킬렌 트리아민의 이차

아민을 가지는 대신, 그러한 이차 아민은 예컨대 벤질 브로마이드와(벤질 기를 삽입하기 위함) 또는 예컨대 C₁-C₄-알킬-알데하이드, 예컨대 포름알데하이드, 및 NaBH₄(환원성 아민화)(C₁-C₄-알킬 기, 예컨대 메틸 기를 삽입하기 위함)와 반응될 수 있다; 이것은 2개의 노실 기(Ns) 및 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴)에 의해 선택적으로 치환된 하나의 C₁-C₄ 알킬을 포함하고 있는 거대고리를 얻는 것을 허용한다. 그런 후 발명의 화합물을 얻기 위한 나머지 단계(들)이 위에서 상세하게 설명된 것과 같이 수행될 수 있다(즉 단계 c)에 따른 Ns 기의 제거 및 알킬화). R 또는 R'가 아릴(예컨대 치환된 또는 비치환 아릴)에 의해 선택적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬인 발명의 화합물은 또한, 예를 들어 화합물 112를 제조하기 위해 아래의 도식 3에서 예시된 것과 같이, 상업적으로 이용 가능한 모노-알킬화된 거대고리로부터 출발하여 얻어질 수 있다:



[0554]

[0555]

도식 3

[0556]

단계 c)는 직접적으로 발명의 화합물을 얻기 위하여, 또는 발명의 화합물의 중간체를 얻기 위하여 단계 a)의 페놀을 단계 b)의 거대고리와 반응시키는 것을 제공하며, 상기 중간체는 실제로 다음 단계 d)에서 반응되어 최종 생성물이 얻어진다.

[0557]

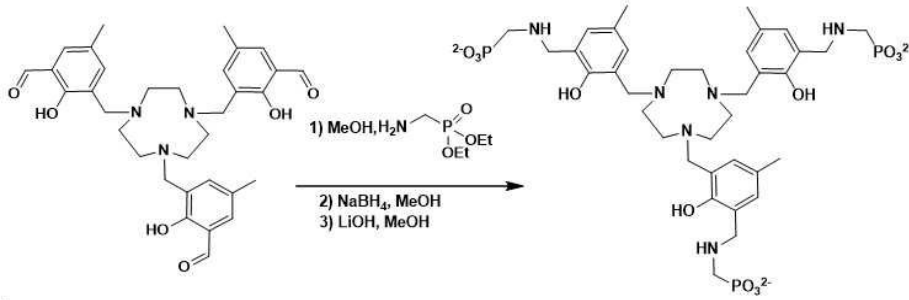
단계 c)는 유기 용매, 예컨대 톨루엔 또는 아세토니트릴 중에서 수행될 수 있다. 염, 예컨대 칼륨 염, 예를 들어 KI, KOH, 및 K₂CO₃은 그러한 유기 용매 내에, 바람직하게는 단계 b)에서 제공된 거대고리와 비교하여 4배 몰량의 양으로 포함될 수 있다. KI는 또한 단계 b)에서 제공된 거대고리와 비교하여 0.05 내지 0.4 몰 당량, 예컨대 0.1 내지 0.2 몰 당량의 양으로 사용될 것이다.

[0558]

단계 c)는 유리하게 반응 혼합물을 가열하지 않고 수행될 수 있다. 특히, 원하지 않는 폴리알킬화 반응의 위험을 줄이기 위하여, 단계 c)는 실온 이하의 온도에서, 즉, 25°C보다 낮은 온도에서, 예를 들어 0°C 내지 25°C 범위에 포함된 온도에서 수행될 수 있다.

[0559]

단계 d)는 선택적이며, 단계 c)가 발명의 화합물의 중간체를 제공할 때 선택적으로 수행될 수 있다. 단계 d)는 중간체의 기, 예컨대 기 L⁴를 L¹-Z¹, L²-Z²로, 궁극적으로는 L³-Z³(존재하는 경우) 기로 전환시키는 것을 포함한다. 이것은 예컨대 L⁴ 기를 하나 이상의 적합한 기질과 반응시킴으로써 실시될 수 있다. 예를 들어, 만약 L¹이 C₁-C₄-알킬아미닐이고 Z¹이 하나 이상의 하이드록실 기에 의해 치환된 C₁-C₆ 알킬이라면, 식 (VII) 및 (VIIA)의 L⁴는 C₁-C₄-알킬-알데하이드일 수 있고, 적합한 기질은 2개 이상의 하이드록실 기에 의해 치환된 C₁-C₆-알킬-아민, 예컨대 세리놀 또는 글루카민일 수 있고, 그로써 두 가지의 결합으로 이미드가 제공되고 이것은 나중에 환원되어 의도한 L¹-Z¹ 모이어티가 얻어진다(예컨대 아래의 실시예 2에서 개시됨). 대안적으로, L¹이 C₁-C₄-알킬아미닐이고 Z¹이 포스포네이트 기에 의해 치환된 C₁-C₆ 알킬일 때, 식 (VII) 및 (VIIA)의 L⁴는 C₁-C₄ 알킬-알데하이드일 수 있고, 적합한 기질은 예를 들어 화합물 11을 얻기 위해 아래의 도식 4에서 예시된 것과 같이 예컨대 다이에틸-2-아미노메틸포스포네이트일 수 있다.



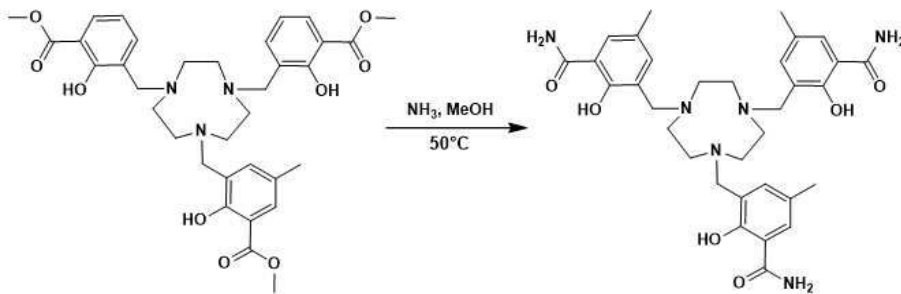
[0560]

[0561]

도식 4

[0562]

추가적 예시적인 예로서, L^1 이 C_1 - C_4 -알킬아미딜이고 Z^1 이 수소일 때, 식 (VII) 및 (VIIA)의 L^4 는 C_1 - C_4 알킬-에스테르일 수 있고, 적합한 기질은 예를 들어 화합물 11을 얻기 위해 아래의 도식 4에서 예시된 것과 같이 예컨대 암모니아일 수 있다.



[0563]

[0564]

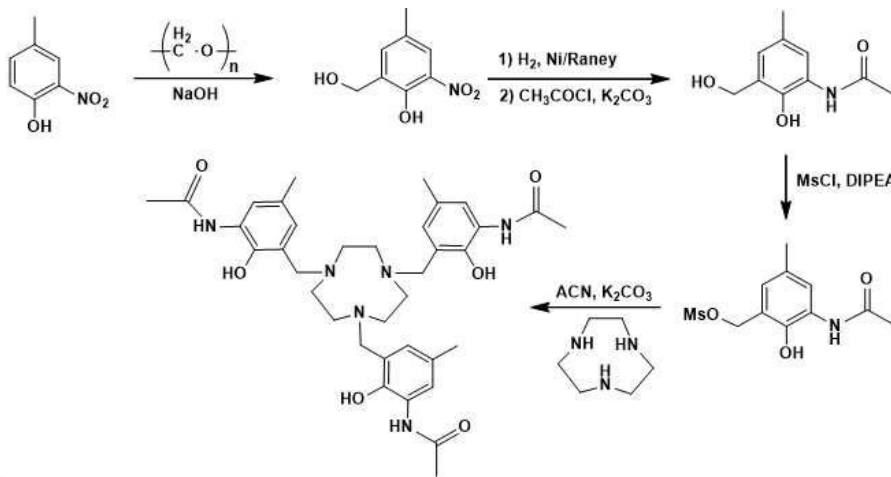
도식 5

[0565]

또 다른 예시적인 예로서, L^1 이 C_1 - C_4 -알킬에테르이고 Z^1 이 하나 이상의 하이드록실 기에 의해 치환된 C_1 - C_6 -알킬일 때, 식 (VII) 및 (VIIA)의 L^4 는 C_1 - C_4 -알킬-알데하이드일 수 있고, 이것은 환원되어 하이드록실 기가 얻어질 수 있고 계속해서 알콕사이드로 전환될 수 있으며; 그러한 알콕사이드는 잘 알려져 있는 에테르의 윌리엄슨 합성이 부분적으로 일어남으로써, 예컨대 하이드록실기가 적합하게 보호되어 있는 알킬-하이드록실-할라이드, 예를 들어 하이드록실 기가 적합하게 보호되어 있는 2-클로로-1,3-프로판다이올 또는 2-브로모-1,3-프로판다이올과 같은 적합한 기질과 반응된다.

[0566]

발명의 화합물은 또한 단계 a)에서 위에서 정의된 페놀을 제공하고 그것의 오르토 위치에 L-Z 기를 포함함으로써 제조될 것이다. 이런 경우에, 발명의 화합물은 단계 c)에서 그러한 오르토-치환된 페놀을 단계 b)에서 제공된 거대고리와 반응시킴으로써 직접적으로 얻어질 수 있다. 이 구체예는 예를 들어 아래의 도식 6에 따라 예시될 수 있는데, 도식은 L^1 로서 다음 기 $^*NHC(O)-\cdot$ 를 가지는 발명의 화합물을 얻는 것을 제공하며, 별표(*)는 페놀 모이어터를 나타내고 가운데 점($\cdot$)은 Z^1 기를 나타내며, Z^1 은 수소이다(즉, 화합물 177):



[0567]

[0568]

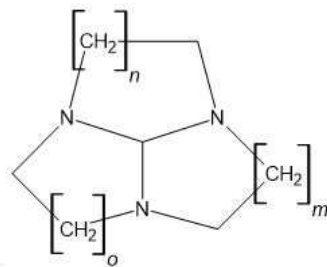
도식 6

[0569]

구체예에 따르면, 발명의 화합물은 임의의 구체예에서 단계 a)에 따라 페놀을 제공하는 단계, 및:

[0570]

b') 트라이아자사이클로노난, 트라이아자사이클로데칸, 트라이아자사이클로운데칸, 및 트라이아자사이클로도데칸으로 이루어지는 군으로부터 선택된 거대고리의 오르토아미드 유도체, 즉 삼환식 트리스아미노메탄 유도체, 예를 들어 식 (VIII)의 오르토아미드 유도체를 제공하는 단계:



[0571]

식 (VIII)

[0572]

식에서 m, n, 및 o는 식 (I) 또는 그것의 임의의 구체예에 대해 제공된 것과 동일한 의미를 가지는 것인 단계;

[0573]

c') 단계 a)에서 제공된 1개 또는 2개의 페놀, 예컨대 식 (VI)의 화합물, 예컨대 2-하이드록시-3-브로모메틸-5-메틸벤즈알데하이드를 오르토아미드 유도체, 예컨대 식 (VIII)의 오르토아미드 유도체와 반응시켜서, 단계 a)에서 제공된 1개 또는 2개의 페놀, 예컨대 식 (VI)의 화합물, 예컨대 2-하이드록시-3-브로모메틸-5-메틸벤즈알데하이드와 결합된 오르토아미드 유도체를 얻는 단계;

[0574]

d') 단계 c')에서 얻어진 오르토아미드 유도체를, 예컨대 산 가수분해를 통해 가수분해하여 단계 a)에서 제공된 1개 또는 2개의 페놀, 예컨대 식 (VI)의 화합물, 예컨대 2-하이드록시-3-브로모메틸-5-메틸벤즈알데하이드와 결합되고, 포르밀(-C(O)H) 기와 결합된 트라이아자사이클로노난, 트라이아자사이클로데칸, 트라이아자사이클로운데칸, 및 트라이아자사이클로도데칸으로 이루어지는 군으로부터 선택된 거대고리를 얻는 단계;

[0575]

e') 단계 a)에서 제공된 추가 페놀, 예컨대 식 (VI)의 화합물, 예컨대 2-하이드록시-3-브로모메틸-5-메틸벤즈알데하이드를 단계 d')에서 얻어진 거대고리와 선택적으로 반응시켜서, 단계 a)에서 제공된 2개의 페놀, 예컨대 식 (VI)의 화합물, 예컨대 2-하이드록시-3-브로모메틸-5-메틸벤즈알데하이드와 결합되고, 포르밀(-C(O)H) 기와 결합된 트라이아자사이클로노난, 트라이아자사이클로데칸, 트라이아자사이클로운데칸, 및 트라이아자사이클로도데칸으로 이루어지는 군으로부터 선택된 거대고리를 얻는 단계;

[0576]

f') 단계 d') 또는 e')에서 얻어진 거대고리를 가수분해하고, 가능한 C₁-C₄-알킬-알데하이드, C₁-C₄-알킬-에스테르, 또는 C₁-C₄-알킬-카르복실을 선택적으로 전환시켜서 발명의 화합물(거대고리의 2개의 질소 원자는 L-Z 기를 포함하고 있는 페놀에 결합되고, 하나는 수소에 결합됨)을 얻는 단계로, 이 단계 f')의 가수분해 및 선택적 전환은 임의의 순서로 수행되는 것인 단계; 및

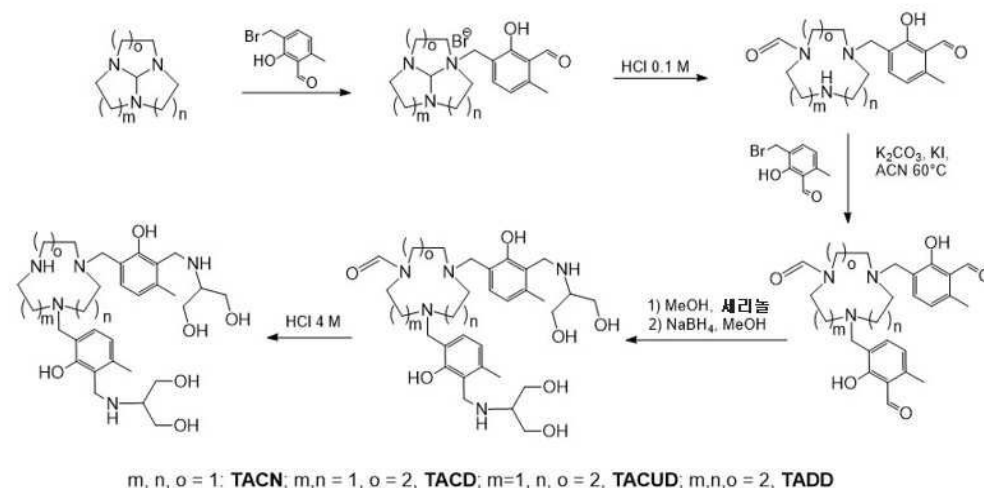
[0577]

g') 단계 a)에서 제공된 추가 페놀, 예컨대 식 (VI)의 화합물, 예컨대 2-하이드록시-3-브로모메틸-5-메틸벤즈알데하이드를 단계 f')에서 얻어진 거대고리와 선택적으로 반응시키고, 가능한 C₁-C₄-알킬-알데하이드, C₁-C₄-알킬

-에스테르, 또는 C₁-C₄-알킬-카르복실을 선택적으로 전환시켜서 발명의 화합물(거대고리의 전부 3개의 질소 원자는 L-Z 기를 포함하고 있는 페놀에 결합됨)을 얻는 단계

[0578] 에 의해 얻어질 수 있다.

[0579] 다음의 도식 7은, 특히: 단계 c')가 1개의 페놀과 오르토아미드 유도체와의 반응을 제공할 때, 단계 e')가 수행되고(그로써 추가 페놀과 단계 d')에서 얻어진 거대고리와의 반응을 제공함), 단계 f')는 먼저 가능한 C₁-C₄-알킬-알데하이드의 전환 단계를 수행한 후 가수분해 단계를 수행하여 발명의 화합물이 얻어지고, 단계 g')는 수행되지 않는, 위의 구체예를 수행하는 가능한 방법을 예시한다:



[0580]

[0581] 도식 7

[0582] 도식 7에 따르면, 거대고리의 2개의 질소 원자가 L-Z 기를 포함하고 있는 페놀에 결합되고, 하나는 수소에 결합되는 발명의 화합물이 합성될 수 있다. 만약 추가 단계 g')가 수행되면, 거대고리의 3개의 질소 원자가 L-Z 기를 포함하고 있는 페놀에 결합되는 발명의 화합물이 또한 합성될 수 있다.

[0583] 단계 b')에서 제공된 오르토아미드 유도체는 기술분야의 표준 수단에 따라, 예컨대 트라이아자사이클로노난, 트라이아자사이클로데칸, 트라이아자사이클로운데칸, 및 트라이아자사이클로도데칸으로 이루어지는 군으로부터 선택된 거대고리를 포르말데하이드 다이메틸아세탈과 반응시킴으로써, 또는 문헌[T. Atkins, J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 6364-6365; R. W. Alder et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1992, 507-508]에서 보고된 것과 같이, 예컨대 1,4,6-트라이아자바이사이클로[3.3.0]옥트-4-엔 1,5,7-트라이아자바이사이클로[4.4.0]테스-5-엔으로부터 출발하여 얻어질 수 있다.

[0584] 단계 d')의 가수분해는 오르토아미드 유도체가 포르밀 기에 결합하는(또한 이전에 단계 c')에서 반응된 페놀(들)에 결합하는) 거대고리로 전환되는 것을 허용한다. 포르밀 기는 예컨대 거대고리 트라이아자사이클로운데칸의 에틸렌과 프로필렌 모이어티 사이에 있는 2개의 질소 원자 중 하나와 같이(2개의 프로필렌 모이어티 사이의 것은 아님) 입체적으로 덜 방해받는 거대고리의 질소 원자에 우선적으로 결합하는 것으로 보인다.

[0585] 구체예에 따르면, 단계 d')는 단계 c') 전에 수행될 수 있다; 이 경우, 단계 c')는 단계 a)에서 제공된 1개 또는 2개의 페놀을 가수분해 단계 d')에 의해 얻어진 거대고리와, 즉 포르밀(-C(O)H) 기와 결합된 트라이아자사이클로노난, 트라이아자사이클로데칸, 트라이아자사이클로운데칸, 및 트라이아자사이클로도데칸으로 이루어지는 군으로부터 선택된 거대고리와 반응시킴으로써 수행된다.

[0586] 본 발명의 한 측면이기도 한 발명의 화합물의 Fe(III) 착화합물을 얻기 위하여, 발명의 화합물을 Fe(III)와 복합체를 형성하는 것을 제공하는 단계가, 예컨대 단계 c) 또는 단계 d) 후에, 또는 단계 f') 또는 g') 후에 수행될 수 있다; 상기 착화 단계는 예를 들어 다음 단계에 따라 수행될 수 있다:

[0587] e) 예를 들어 단계 c), 단계 d), 단계 f') 또는 단계 g')에서 얻어진 발명의 화합물을, Fe(III) 염, 예컨대 FeCl₃, Fe(NO₃)₃, Fe(OH)₃, 및 FeO(OH)와 반응시켜서 발명의 화합물의 Fe(III) 착화합물을 얻는 단계.

[0588] 단계 e)는 비수성 극성 용매, 예컨대 저급 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올, n-프로판올, i-프로판올, 및 이것들

의 혼합물에서 수행될 수 있다.

[0589] 발명의 바람직한 화합물의 제조 및 그것의 제조를 위한 중간체의 비제한적인 예가 범주를 제한하지 않으면서 더 상세하게 발명을 예시할 목적으로 다음 섹션에서 보고된다.

[0590] 실험 섹션

[0591] 물질 및 방법

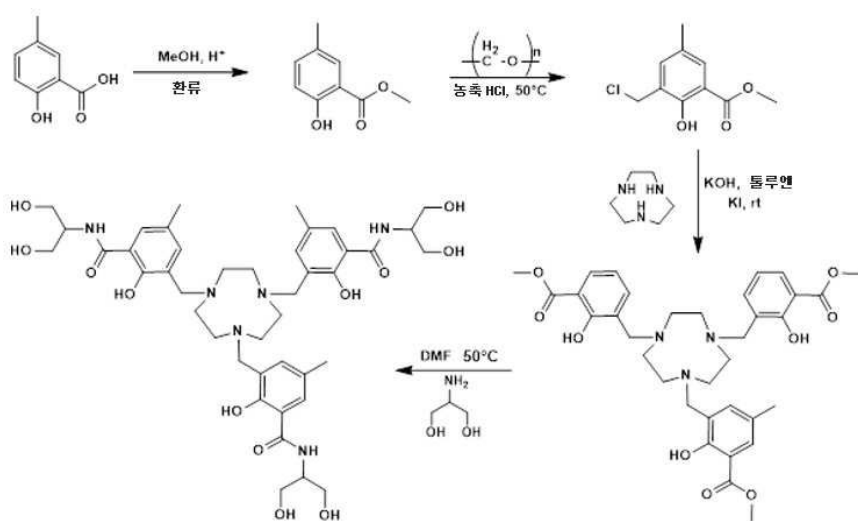
[0592] 다음 실시예에서 구체적으로 합성되지 않는 다음 실시예에서 사용된 반응물 및/또는 용매는 알려진 것이고 쉽게 이용 가능하다. 만약 그것들이 자체로 상업적으로 이용할 수 없다면, 문헌에 알려져 있는 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0593] ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼을 499.8 MHz의 양성자 공명 주파수에 상응하는 11.74 T 및 298 K에서 작동하는 Bruker Avance III 분광계(Bruker, Milano, Italy) 상에서 기록하였다. ^1H 및 ^{13}C NMR 화학적 이동은 TMS에 대해 기록하며 잔류 양성자 용매 공명을 사용하여 참조한다. 샘플을 5 mm NMR 튜브에서 화합물을 적절한 중수소화 용매에서 용해시킴으로써 제조하였다.

[0594] 분석용 및 반분취용 HPLC-MS 실행을 Waters 1525 바이너리 펌프, Waters 2487 UV/Vis 및 Waters SQD 3100(ESI 이온화 모드) 검출기(Waters Corporation, Milford, MA, USA)가 장착된 Waters 모듈 시스템에서 수행하였다. UPLC-MS 분석을 QDa 및 TUV 검출기(Waters Corporation, Milford, MA, USA)와 결합된 UPLC Acquity H-Class를 사용하여 수행하였다. ESI-MS를 Waters SQD 3100(Waters Corporation, Milford, MA, USA) 상에 기록하였다.

[0595] 실시예 1 - 화합물 1의 합성

[0596] 화합물 1의 합성을 다음 도식 8에 따라 수행하였다:



[0597]

[0598] 도식 8.

[0599] 본 실시예의 합성의 상세한 설명을 다음 단락에서 제공한다.

[0600] A) (2-하이드록시-5-메틸)메틸 벤조에이트의 합성

[0601] 2-하이드록시-5-메틸벤조산(0.5 g, 3.28 mmol)을 5 mL의 MeOH에 용해시키고 몇 방울의 HCl을 첨가하였다. 용액을 밤새 환류 온도에서 교반하였다. 최종 생성물을 추가 정제 없이 사용한다. 정량적 수율.

[0602] ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) = 2.27 (s, $-\text{C}-\text{CH}_3$, 3H), 3.92 (s, $-\text{O}-\text{CH}_3$, 3H), 6.87 (d, $-\text{CH}-\text{CH}-\text{COH}$, 1H, $J_3 = 8.5$ Hz), 7.24 (dd, $-\text{CCH}_3-\text{CH}-\text{CH}-$, 1H, $J_3 = 8.5$ Hz, $J_4 = 2.1$ Hz), 7.62 (d, $-\text{C}-\text{CH}-\text{CCH}_3$, 1H, $J_4 = 2.1$ MHz), 10.51 (bs, $-\text{OH}$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) = 20.4 ($-\text{CH}_3$), 52.2 ($-\text{O}-\text{CH}_3$), 111.9 ($-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-$), 117.3 ($-\text{COH}-\text{CH}-$), 129.4 ($-\text{CH}-\text{CH}-\text{COH}-$), 129.6 ($-\text{CH}-\text{CH}-\text{CCH}_3$), 136.6 ($-\text{C}-\text{CH}-\text{C}-$), 160.2 ($-\text{C}-\text{OH}$),

170.6 (C=O-). ESI-MS (m/z): 167.2 (M+H⁺) (C₉H₁₀O₃에 대한 계산값: 166.2).

[0603] B) (2-하이드록시-5-메틸-3-메틸클로로)카르복실산의 합성

[0604] 이전 단계에서 얻어진 (2-하이드록시-5-메틸)메틸 벤조에이트(0.5 g, 3.01 mmol)를 4 mL의 농축 HCl에 용해시키고 온도를 50℃로 상승시켰다. 그런 후, 파라포름알데하이드(0.181 g, 6.02 mmol)를 일부씩 첨가하고 반응 혼합물을 72시간 동안 실온에서 교반하였다. 그런 후, 용액을 DCM으로 세척하고(3x 15 ml) 유기층을 식염수로 세척하였다(2x 15 ml). 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 용매를 감압 하에 증발시켰다. 수율: 72%.

[0605] ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) = 2.29 (s, -CH₃, 3H), 3.94 (s, -O-CH₃, 3H), 4.67 (s, -CH₂-Cl, 2H), 7.37 (s, -C-CH₂-CH₂Cl, 1H), 7.63 (s, -C-CH₂-CH₃, 1H), 11.01 (bs, -OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 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.

[0606] C) 1,4,7-트리스-(3-카르복시메틸-2-하이드록시-5-메틸벤질)-1,4,7-트라이아자사이클로노난의 합성

[0607] 트라이아자사이클로노난.3HCl(0.095 g, 0.4 mmol, TACN)을 소량의 톨루엔에 용해시켰다. KI(0.007 g, 0.04 mmol) 및 KOH(0.067 g, 1.2 mmol)를 첨가하고 용액을 0℃로 냉각시켰다. 이전 단계에서 얻은 (2-하이드록시-5-메틸-3-클로로메틸)메틸 벤조에이트(0.258 g, 1.2 mmol)를 2 mL의 톨루엔에 용해시키고 최대한 가능한 폴리알킬 화 반응을 피하기 위해 약 15분에 걸쳐 적하 방식으로 첨가하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. HPLC-MS 분석을 수행하여 생성물을 특성화하였다(XBridge 페닐 3.5 μm(4.6 x 150 mm); A= H₂O/0.1% TFA; B = MeOH; 유량= 1 mL/분; 0-1분 =30% B; 1-15분 = 30% 내지 100% B; 15-19분 = 100% B; 19-20분 = 100% 내지 30% B). 체류 시간: 13.79분. 수율: 80%.

[0608] ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) = 2.26 (s, -CH₃-, 3H), 2.86 (bs, 거대고리), 3.70 (bs, -CH₂-N-, 6H), 3.92 (-O-CH₃, 9H), 7.16(s, -C-CH₂-CCH₃-, 1H), 7.23 (s, -CCH₃-CH-C-, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 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-CH₂-CCH₃), 137.9 (-COH-C-CH-)158.0 (-C-OH), 170.2 (C=O). ESI-MS (m/z): 636.7 (M+H⁺)(C₃₄H₄₁N₃O₉에 대한 계산값: 635.7).

[0609] D) 3,3',3"-[1,4,7-트라이아조난-1,4,7-트라이일트리스(메틸렌)]트리스[N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-하이드록시-5-메틸벤자미드](화합물 1)의 합성

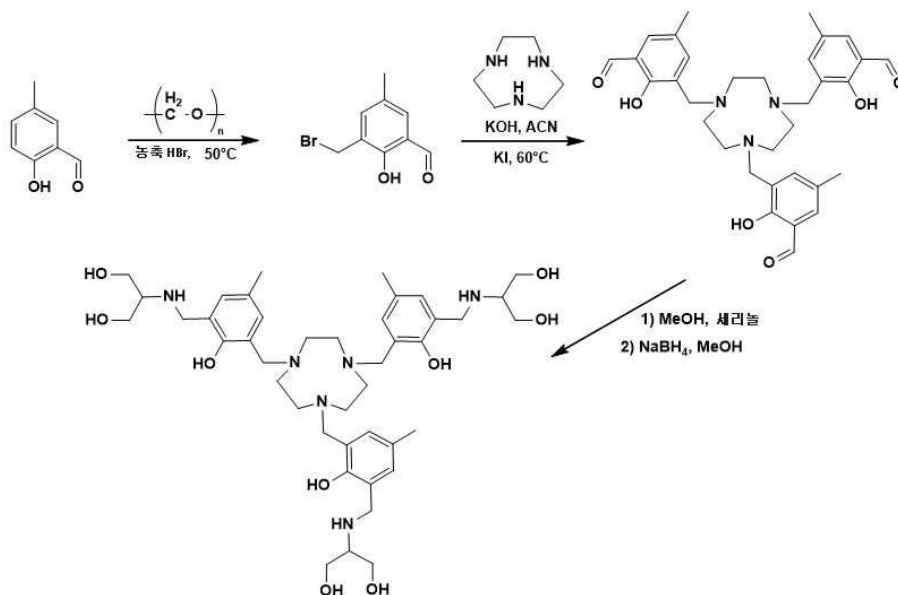
[0610] 세리놀(2-아미노-1,3-프로판다이올, 0.045 g, 0.5 mmol)을 DMF(1 mL)에 용해시키고 DMF(2 mL) 중의 1,4,7-트리스-(3-카르복시메틸-2-하이드록시-5-메틸벤질)-1,4,7-트라이아자사이클로노난(0.066 g, 0.1 mmol, 이전 단계에서 얻어짐)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 가열하고 밤새 교반하였다. HPLC-MS 분석을 수행하여 반응을 확인하였다(XBridge 페닐 3.5 μm(4.6 x 150 mm); A= H₂O/0.1% TFA; B = MeOH; 유량= 1 mL/분; 0-1분 =30% B; 1-15분 = 30% 내지 100% B; 15-19분 = 100% B; 19-20분 = 100% 내지 30% B). 체류 시간: 10.25분. 그런 후 용매를 제거하고 미정제 생성물을 반분취용 HPLC-MS에 의해 정제하였다(XBridge Prep 페닐 OBD 5 μm(19x100 mm); A= H₂O/0.1% TFA; B = MeOH; 유량= 20 mL/분; 0-4분 = 30% B; 4-12분 = 30% 내지 57% B; 12-13분 = 100% B; 13-14분 = 100% B; 14-15분 = 100% 내지 30% B; 15-17분 = 30% B). 수율: 67%.

[0611] ¹H NMR (D₂O, 500 MHz): δ (ppm) = 2.19 (s, -CH₃-, 9H), 3.26 (bs, 거대고리, 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, 125 MHz): δ (ppm) = 19.4 (-CH₃-), 49.9 (-CH-CH₂-OH-), 53.1 (-N-CH₂-Ph-), 56.6 (-NH-CH-CH₂-OH), 60.6 (거대고리), 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⁺)(C₄₂H₆₀N₆O₁₂에 대한 계산값:

840.4).

실시예 2 - 화합물 2의 합성

화합물 2의 합성을 다음 도식 9에 따라 수행하였다:



도식 9.

본 실시예의 합성의 상세한 설명을 다음 단락에서 제공한다.

A) 2-하이드록시-3-브로모메틸-5-메틸-벤즈알데하이드의 합성

2-하이드록시-5-메틸벤즈알데하이드(0.51 g, 3.7 mmol)를 4 mL의 48% HBr에 용해시키고 50°C로 가열하였다. 그런 후, 파라포름알데하이드(0.166 g, 5.55 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 그런 후, 용액을 DCM으로 추출하고(3x 15 ml) 유기층을 식염수로 세척하였다(2x 15 ml). 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 용매를 감압 하에 증발시켰다. DCM을 제거한 직후에 생성물은 결정화된다. 수율: 69%.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 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, 125 MHz): 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).

B) 1,4,7-트리스-(3-포르밀-2-하이드록시-5-메틸벤질)-1,4,7-트라이아자사이클로노난의 합성

트라이아자사이클로노난(0.042 g, 0.18 mmol, TACN)을 3 mL의 아세토니트릴에 용해시키고 KI(0.003 g, 0.018 mmol) 및 KOH(0.030 g, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 이전 단계에서 얻고 1 mL의 아세토니트릴에 용해시킨 2-하이드록시-3-클로로메틸-5-메틸벤즈알데하이드(0.21 g, 0.9 mmol)를 한방울씩 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C로 가열하고 밤새 교반하였다. 그런 후, 용액을 여과하고, 미정제 생성물을 다이에틸 에테르에서 침전시켰다. 수율: 81%. HPLC-MS 분석을 수행하여 반응을 확인하였다(XBridge 페닐 3.5 μm(4.6 x 150 mm); A= H₂O/0.1% TFA; B = MeOH; 유량= 1 mL/분; 0-2분 = 60% B; 2-12분 = 60% 내지 100% B; 12-16분 = 100% B; 16-17분 = 100% 내지 60% B). 체류 시간: 5.60분.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) = 2.39 (s, -CH₃-, 3H), 2.46, 2.98 (bs, 거대고리), 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, 125 MHz): δ (ppm) = 20.4 (-CH₃), 50.1-49.3 (-N-CH₂- 거대고리), 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⁺)(C₃₃H₃₉N₃O₆에 대한 계산값: 573.7).

[0623] C) 2,2',2''-{1,4,7-트리아자노-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}트라이(프로판-1,3-다이올)(화합물 2)의 합성

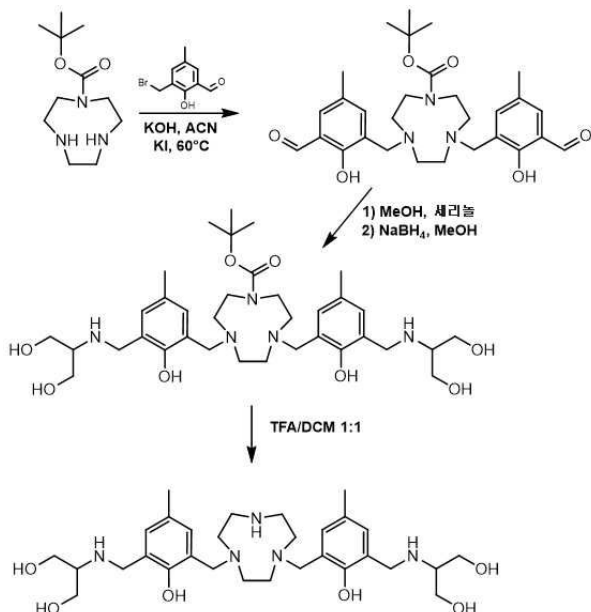
[0624] 이전 단계에서 얻은 1,4,7-트리스-(3-포르밀-2-하이드록시-5-메틸벤질)-1,4,7-트리아자사이클로노난(0.07 g, 0.12 mmol)을 1 ml의 MeOH에 용해시키고 과잉량의 2-아미노-1,3-프로판다이올(0.055 g, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이민 중간체를 MS 분광법에 의해 확인하였고: ESI-MS(m/z): 794.0 (M+H⁺)(C₄₂H₆₀N₆O₉에 대한 계산값: 793.0) 혼합물을 정제하지 않고 사용하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고 나트륨 보로하이드라이드(0.045 g, 1.8 mmol)를 일부씩 서서히 첨가하였다. 그런 후 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 환원제인 나트륨 보로하이드라이드를 2 ml의 MeOH를 한 방울씩 첨가함으로써 쿨링하고, 15분 동안 기다린 후, 마지막으로, 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 최종 생성물을 HPLC-MS에 의해 특성화하였다(XBridge 페닐 3.5 μm(4.6 x 150 mm); A= H₂O/0.1% TFA; B = MeOH; 유량= 1 mL/분; 0-1분 =30% B; 1-15분 = 30% 내지 100% B; 15-19분 = 100% B; 19-20분 = 100% 내지 30% B). 체류 시간: 6.93분.

[0625] 용매를 감압 하에 제거하고 미정제 생성물을 반분취용 HPLC-MS에 의해 정제하였다(XBridge Prep 페닐 OBD 5 μm(19x100 mm); A= H₂O/0.1% TFA; B = MeOH; 유량= 20 mL/분; 0-4분 = 20% B; 4-10분 = 20% 내지 43% B; 10-11분 = 100% B; 11-12분 = 100% B; 12-13분 = 100% 내지 20% B; 13-15분 = 20% B). 수율: 80%.

[0626] ¹H NMR (D₂O, 500 MHz): 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-CH'-OH, 6H), 4.11 (bs, 거대고리, 12H), 4.27 (s, -N-CH₂-Ph-, 6H), 7.11 (s, -CH, 3H), 7.21 (s, -CH, 3H). ¹³C NMR (D₂O, 125 MHz): δ (ppm) = 19.5 (-CH₃-), 44.8 (-CH₂-NH-C), 49.5 (-N-CH₂-Ph), 55.5 (-CH-CH₂-OH), 57.5 (거대고리), 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⁺)(C₄₂H₆₀N₆O₁₂에 대한 계산값: 799.0).

[0627] 실시예 3 - 화합물 4의 합성

[0628] 화합물 4의 합성을 다음 도식 10에 따라 수행하였다:



[0629]

[0630] 도식 10

[0631] 본 실시예의 합성의 상세한 설명을 다음 단락에서 제공한다.

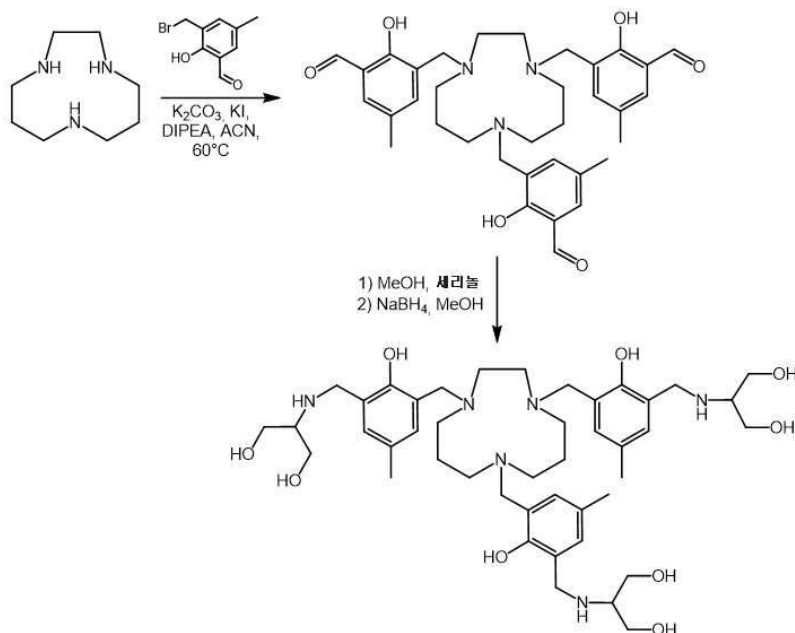
- [0632] A) 1,4-비스-(3-포르밀-2-하이드록시-5-메틸벤질)-7-*tert*-부틸옥시카르보닐-1,4,7-트라이아자사이클로노난의 합성
- [0633] 1-*tert*-부틸옥시카르보닐-1,4,7-트라이아자사이클로노난(0.122 g, 0.53 mmol)을 3 ml의 아세토니트릴에 용해시키고 KI(0.009 g, 0.053 mmol) 및 K₂CO₃(0.207 g, 1.59 mmol)을 첨가하였다. 1 ml의 아세토니트릴에 용해시킨 2-하이드록시-3-클로로메틸-5-메틸벤즈알데하이드(0.293 g, 1.59 mmol)를 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 가열하고 밤새 교반하였다. 그런 후, 용액을 여과하고, 미정제 생성물을 실리카 칼럼(97:3 CH₂Cl₂/MeOH; TLC는 95:5 CH₂Cl₂/MeOH 조건으로 제조됨, R_f = 0.2)으로 정제하여 0.264 g의 생성물을 얻었다(95% 수율). 최종 생성물을 HPLC-MS에 의해 특성화하였다(XBridge 페닐 3.5 μm(4.6 x 150 mm); A= H₂O/0.1% TFA; B = ACN; 유량= 1 mL/분; 0-1분 =50% B; 1-15분 = 50% 내지 100% B; 15-19분 = 100% B; 19-20분 = 100% 내지 50% B). 체류 시간: 5.60분.
- [0634] ¹H NMR (500 MHz, 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 (125 MHz, 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=O), 158.8/159.2 (C-OH), 193.2/194.0 (C-CHO). ESI-MS (m/z): 526.3 (M+H⁺)(C₂₉H₃₉N₃O₆에 대한 계산값: 525.6).
- [0635] B) 1,4-비스-{[3-(*N*-1,3-다이하이드록시프로판-2-일)아미노메틸]-2-하이드록시-5-메틸벤질}-7-*tert*-부틸옥시카르보닐-1,4,7-트라이아자사이클로노난의 합성
- [0636] 1,4-비스-(3-포르밀-2-하이드록시-5-메틸벤질)-7-*tert*-부틸옥시카르보닐-1,4,7-트라이아자사이클로노난(0.104 g, 0.20 mmol)을 1 ml의 MeOH에 용해시키고 과잉량의 2-아미노-1,3-프로판다이올(0.054 g, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이민 중간체를 MS 분광법에 의해 확인하였고: ESI-MS (m/z): 672.4 (M+H⁺)(C₃₅H₅₃N₅O₈에 대한 계산값: 671.8) 혼합물을 정제하지 않고 사용하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고 나트륨 보로하이드라이드(0.030 g, 0.79 mmol)를 일부씩 서서히 첨가하였다. 그런 후 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 환원제를 2 ml의 MeOH를 한 방울씩 첨가함으로써 쿨링하고, 15분 동안 기다린 후, 마지막으로 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 최종 생성물을 HPLC-MS에 의해 특성화하였다(XBridge 페닐 3.5 μm(4.6 x 150 mm); A= H₂O/0.1% TFA; B = ACN; 유량= 1 mL/분; 0-1분 =10% B; 1-15분 = 10% 내지 100% B; 15-19분 = 100% B; 19-20분 = 100% 내지 10% B). 체류 시간: 8.50분.
- [0637] ¹H NMR (500 MHz, 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 (125 MHz, 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⁺)(C₃₃H₅₇N₅O₈에 대한 계산값: 675.8).
- [0638] C) 화합물 4 (2,2'-{[1,4,7-트라이아조난-1,4-다이일비스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}다이(프로판-1,3-다이올)의 합성
- [0639] 1,4-비스-{[3-(*N*-1,3-다이하이드록시프로판-2-일)아미노메틸]-2-하이드록시-5-메틸벤질}-7-*tert*-부틸옥시카르보닐-1,4,7-트라이아자사이클로노난(0.92 g, 0.16 mmol)을 TFA와 CH₂Cl₂의 1:1 혼합물(4 mL)에 용해시키고 그 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고 잔류물을 물에 용해시키고 용액을 0.2 μm 필터로 여과하여 고체 잔류물을 제거하였다. 생성물을 반분취용 HPLC-MS를 사용하여 정제하고 동결건조 후

에 백색 모노트라이플루오로아세테이트 염으로서 얻었다(0.16 g, 53%). XBridge Prep 펠닐 OBD 5 μ m(19x100 mm); A= H₂O/0.1% TFA; B = ACN; 유량= 20 mL/분; 0-1분 = 1% B; 1-6분 = 1% 내지 100% B; 6-7분 = 100% B; 7-9분 = 100% B; 9-10분 = 100% 내지 1% B; 10-12분 = 1% B). 최종 생성물을 HPLC-MS에 의해 특성화하였다(XBridge 펠닐 3.5 μ m(4.6 x 150 mm); A= H₂O/0.1% TFA; B = ACN; 유량= 1 mL/분; 0-1분 =1% B; 1-15분 = 1% 내지 100% B; 15-19분 = 100% B; 19-20분 = 100% 내지 1% B). 체류 시간: 9.08분.

[0640] ¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 2.17 (s, 6H, C-CH₃), 2.93 (bs, 4H, CH₂-N), 3.26 (quint, 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 (125 MHz, 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⁺)(C₃₀H₄₉N₅O₆에 대한 계산값: 575.7).

[0641] 실시예 4 - 화합물 57의 합성

[0642] 화합물 57의 합성을 다음 도식 11에 따라 수행하였다:



[0643]

[0644] 도식 11

[0645] 2,2',2''-{1,4,8-트리아자난-1,4,8-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)메틸렌아잔다이일]}트라이(프로판-1,3-다이올)(화합물 57)의 합성

[0646] 1,4,8-트리아자사이클로데칸(0.05 g, 0.32 mmol, TACUD)을 1.5 ml의 아세토니트릴에 용해시키고 KI(0.005 g, 0.032 mmol) 및 K₂CO₃(0.176 g, 1.27 mmol)을 첨가하였다. 3 ml의 아세토니트릴/다이클로로메탄 1:1 용액에 용해시킨 2-하이드록시-3-브로모메틸-5-메틸벤즈알데하이드(0.291 g, 1.27 mmol)를 한 방울씩 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C로 가열하고 4시간 동안 교반하였다. 다이아이소프로필에틸아민(DIPEA 57 μ L, 0.32 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 60°C에서 27시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 그런 후, 생성물을 20 ml의 다이클로로메탄에 용해시키고 물로 세척하고(10 ml x 2) 식염수로 세척하였다(10 ml x 1); 유기상을 황산 나트륨으로 무수화하고, 여과하고 용매를 증발시켰다. 생성물을 UPLC-MS에 의해 특성화하였다(Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m(2.1 x 50 mm); A= H₂O/0.1% TFA; B = ACN/0.1% TFA; 유량= 0.4 mL/분; 0-14분 = 30% 내지 100% B; 14-15분 = 100% B); 체류 시간: 4.50분. ESI-MS (m/z): 602.5 (M+H⁺)(C₃₅H₄₃N₃O₆에 대한 계산값: 601.7).

[0647]

생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 그러므로, 고체를 20 ml의 MeOH에 용해시키고 5 ml의 무수 메탄올에 용해시킨 과잉량의 2-아미노-1,3-프로판다이올(0.118 g, 1.29 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이민 중간체를 MS 분광법에 의해 확인하였다: ESI-MS (m/z): 822.0 ($M+H^+$)($C_{44}H_{64}N_6O_9$ 에 대한 계산값: 822.3). 용액을 0°C로 냉각시키고 나트륨 보로하이드라이드(0.147 g, 3.87 mmol)를 일부씩 서서히 첨가하였다. 그런 후 반응 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 그런 후 과잉량의 환원제를 1 ml의 H_2O 를 한 방울씩 첨가함으로써 쿨링하고 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성물을 20 ml의 에탄올에 다시 용해시키고 침전 물을 여과에 의해 제거하였다. 용매를 감압 하에 제거하고 미정제 생성물을 반분취용 HPLC-MS에 의해 정제하였다(XBridge Prep 펄스 OBD 5 μm (19x100 mm); A= H_2O /0.1% TFA; B = MeOH; 유량= 8 mL/분; 0-4분 = 20% B; 4-10분 = 20% 내지 40% B; 10-11분 = 100% B; 11-14분 = 100% B; 14-15분 = 100% 내지 20% B). 최종 생성물(58 mg, 0.07 mmol, 22% 수율)을 UPLC-MS에 의해 특성화하였다(Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm (2.1 x 50 mm); A= H_2O /0.1% TFA; B = ACN/0.1% TFA; 유량= 0.4 mL/분; 0-14분 = 2% 내지 100% B; 14-15분 = 100% B); 체류 시간: 3.47분. ESI-MS (m/z): 828.3. ($M+H^+$)($C_{44}H_{70}N_6O_8$ 에 대한 계산값: 827.1).

[0648]

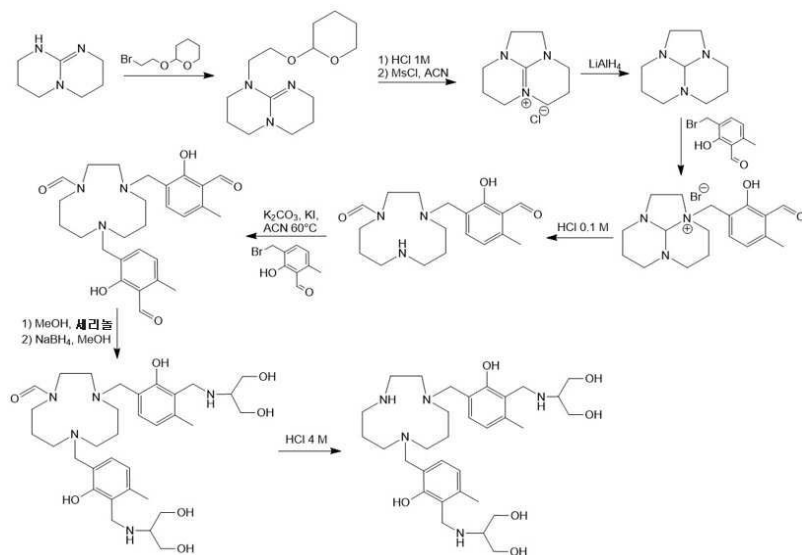
¹H NMR (D₂O, 500 MHz, pD = 2): δ (ppm) = 2.05 (br, CH₂CH₂CH₂, 4H), 2.20 (s, -CH₃, 9H), 3.01 (br, NCH₂CH₂N 거대고리, 4H), 3.32 (m, -NH-CH-CH₂-OH, 3H), 3.65-3.70 (m, -CH-CH₂-OH, 6H), 3.72-3.82 (m, -CH-CH'₂-OH, 6H), 3.9 (br, NCH₂CH₂CH₂ 거대고리, 8H), 4.25, 4.30 (s, -N-CH₂-Ph-, 12H), 7.21 (s, -CH, 3H), 7.28 (s, -CH, 3H). ¹³C NMR (D₂O, 125 MHz): δ (ppm) = 19.5 (-CH₃-), 20 (br, CH₂CH₂CH₂), 45.1 (-CH₂-NH-Ph), 54 (br, N-CH₂ 거대고리), 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).

[0649]

실시예 5 - 화합물 60의 합성

[0650]

화합물 60의 합성을 다음 도식 12에 따라 수행하였다:



[0651]

[0652]

도식 12

[0653]

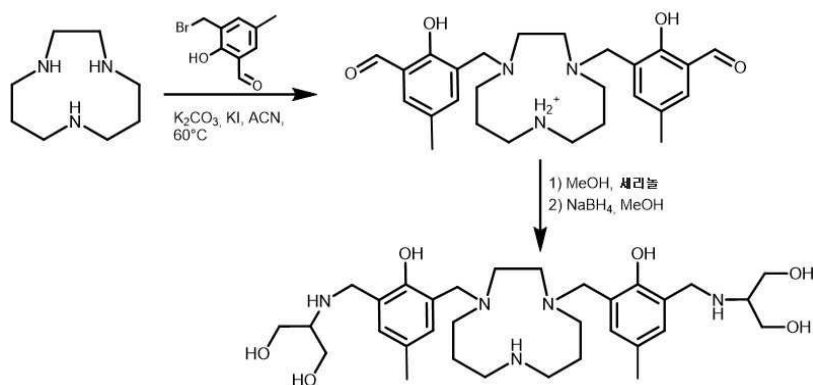
A) 1,5,7-트라이아자바이사이클로[4.4.0]데스-5-엔(340 mg, 2.17 mmol)을 무수 THF(5.0 mL)에 용해시켰다. 용액을 얼음 욕조에 넣고 NaH(221 mg, 1.7 eq)를 첨가하였다; 혼합물을 질소 분위기 하에서 20분 동안 교반하였다. 5.0 mL의 무수 THF에 용해시킨 2-(2-브로모에톡시)-테트라하이드로피란(680 mg, 1.5 eq)을 첨가한 후, 혼합물을 48시간 동안 실온에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 반응을 EtOH(2.0 mL)로 퀀칭하고, 다시 1 시간 동안 교반하였고; 마지막으로, 혼합물을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다. 미정제 생성물: 921 mg ESI⁺ MS: m/z = 268.4 [MH⁺], (C₁₄H₂₅N₃O에 대한 계산값: 267.4).

- [0654] B) 7-(2-(2-테트라하이드로피라독시)에틸)-1,5,7-트리아자바이사이클로[4.4.0]데스-5-엔(921 mg)을 HCl 1 M(15.0 mL)에 용해시킨 후, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. NaOH 펠릿을 pH 값이 >11이 될 때까지 첨가하였다. 용매를 증발시키고, 생성물을 다시 DCM에 용해시키고, 여과하고 건조시켰다. 이 중간체를 추가 정제 없이 사용하였다(663 mg, 미가공). 고체를 DCM 무수(15.0 mL)에 용해시키고 얼음 욕조에 넣었다. Et₃N(0.626 mL, 2.5 eq) 및 염화 메실(0.541 mL, 1.2 eq)을 혼합물에 첨가한 후, 그것을 실온에서 질소 분위기 하에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 탈이온수로 퀴칭하고, 다시 10분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다. ESI⁺ MS: m/z = 166.8 [M⁺](C₉H₁₆N₃⁺에 대한 계산값: 166.2).
- [0655] C) 이전 단계에서 얻은 생성물을 무수 THF(20.0 mL)에 용해시켰다; 용액을 얼음 욕소에서 냉각시키고, LiAlH₄를 첨가하였다(3.25 mL의 THF 중의 1 M 용액, 1 eq). 혼합물을 질소 분위기 하에서 1.5시간 동안 교반한 후, 반응을 MeOH(2.0 mL)로 퀴칭하고, 교반을 약 15분 동안(거품이 없어질 때까지) 유지하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성물을 DCM(35 mL)에 용해시키고 1 M Na₂CO₃로 세척하였다(3x10 mL); 유기 상을 Na₂SO₄로 무수화하고, 여과하고 용매를 증발시켰다. 미정제 생성물: 350 mg. ESI⁺ MS: m/z = 168.2 [MH⁺](C₉H₁₇N₃에 대한 계산값: 167.2).
- [0656] D) 삼환식 오르토아미드(350 mg, 2.09 mmol)를 ACN(30 mL)에 용해시킨 후, 3-브로모메틸-5-메틸-2-하이드록시벤즈알데하이드(527 mg, 1.1 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 그런 후 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성물을 HPLC-MS 분석에 의해 확인하였다(Waters XBridge 페닐 3.5 μm 4.6x150 mm), A= H₂O; B = MeOH; 유량= 1 mL/분; 0-2분 =15% B; 2-16분 = 15% 내지 100% B; 16-19분 = 100% B; 19-20분 = 100% 내지 15% B). 체류 시간: 14.8분. ESI⁺ MS: m/z = 316.4 [M⁺](C₁₈H₂₆N₃O₂⁺에 대한 계산값: 316.2). 생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다(Sepachrom Purezza 페닐 25 μ 15 g), A= H₂O; B = MeOH; 유량= 15 mL/분; 1 칼럼 부피(CV) 40% B; 10 CV 40 내지 100% B; 2 CV 100% B. 체류 시간: 3.7분. 11 mg의 생성물을 얻었다.
- [0657] E) 모노-알킬화된 생성물(11 mg, 0.028 mmol)을 HCl 0.1 M(3.0 mL)에 용해시키고 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 산을 NaOH 2 M(0.150 mL)로 중화시키고 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다. 생성물을 HPLC-MS 분석에 의해 확인하였다(Waters XBridge 페닐 3.5 μm 4.6x150 mm), A= H₂O; B = MeOH; 유량= 1 mL/분; 0-2분 =10% B; 2-16분 = 10% 내지 100% B; 16-19분 = 100% B; 19-20분 = 100% 내지 10% B). 체류 시간: 10.3분. ESI⁺ MS: m/z = 334.5 [MH⁺](C₁₈H₂₇N₃O₃에 대한 계산값: 333.5).
- [0658] F) 미정제 생성물(11 mg, 0.028 mmol)을 ACN(5.0 mL)에 용해시킨 후; K₂CO₃(12 mg, 3 eq) 및 3-브로모메틸-5-메틸-2-하이드록시벤즈알데하이드(9 mg, 1.5 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 후 용매를 감압 하에 증발시켰다. 생성물(15 mg)을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ESI⁺ MS: m/z = 482.6 [MH⁺](C₂₇H₃₅N₃O₅에 대한 계산값: 481.6).
- [0659] G) 이전 중간체(15 mg, 0.031 mmol)를 MeOH 무수(5.0 mL)에 용해시킨 후, 세리놀(7 mg, 2.5 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. NaBH₄(6 mg, 5 eq)를 첨가하고(0℃, 얼음 욕조) 2시간 동안 교반하였다. 반응을 탈이온수(몇 방울)로 퀴칭하고, 추가로 30분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 생성물을 EtOH에 재용해시키고, 여과하고 다시 감압 하에 건조하였다. 생성물(41 mg)을 추가 정제 없이 사용하였다. UPLC-MS(Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm(2.1 x 50 mm); A= H₂O/0.1% TFA; B = ACN/0.1% TFA; 유량= 0.4 mL/분; 0-14분 = 2% 내지 100% B; 14-15분 = 100% B); 체류 시간: 3.12분. ESI⁺ MS: m/z = 632.8 [MH⁺](C₃₃H₅₃N₅O₇에 대한 계산값: 631.8).
- [0660] H) 이전 중간체를 HCl 4 M(1.0 mL)에 용해시키고 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 그런 후 용매를 감압 하에 제거하여 39 mg의 미정제물을 얻었다. UPLC-MS(Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm(2.1 x 50 mm); A= H₂O/0.1% TFA; B = ACN/0.1% TFA; 유량= 0.4 mL/분; 0-14분 = 2% 내지 100% B; 14-15분 = 100% B); 체류 시간: 3.34분. ESI⁺ MS: m/z = 604.8 [MH⁺](C₃₂H₅₃N₅O₆에 대한 계산값: 603.8).

[0661] ^1H NMR (D_2O , 500 MHz): δ (ppm) = 2.12, 2.19 (s, $-\text{CH}_3$, 6H), 2.0 (br, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, 4H), 3.0-3.2 (br, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 거대고리, 8H), 3.29 (m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$, 2H), 3.6 (br, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 거대고리, 4H), 3.71-3.74 (m, $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$, 4H), 3.81-3.85 (m, $-\text{CH}-\text{CH}'_2-\text{OH}$, 4H), 4.25, 4.29 (s, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{Ph}-$, 8H), 6.90 (s, $-\text{CH}$, 2H), 7.04 (s, $-\text{CH}$, 2H). ^{13}C NMR (D_2O , 125 MHz): δ (ppm) = 19.4 ($-\text{CH}_3-$), 20 (br, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 45.6 ($-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}-$), 55, 56 (br, $\text{N}-\text{CH}_2$ 거대고리), 57.4 및 57.6 ($-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$), 59.5 ($-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}$), 70.7 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{Ph}-$), 119.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 130.2 (ArH), 131.8 (ArH), 132.3 (C_{Ar}), 149.9 ($-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OH}$).

[0662] 실시예 6 - 화합물 61의 합성

[0663] 화합물 61의 합성을 다음 도식 13에 따라 수행하였다:



[0664]

[0665] 도식 13

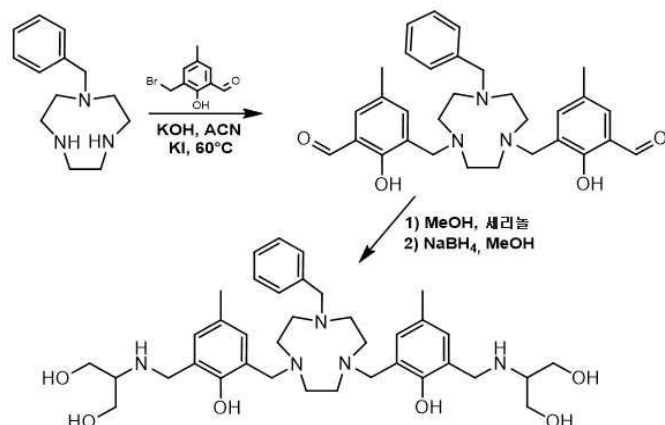
[0666] 1,4,8-트라이아자사이클로데칸(0.030g, 0.192 mmol, TACUD)을 1.5 ml의 아세토니트릴에 용해시키고 KI(0.003 g, 0.019 mmol) 및 K_2CO_3 (0.066 g, 0.48 mmol)을 첨가하였다. 3 ml의 아세토니트릴/다이클로로메탄 1:1 용액에 용해시킨 2-하이드록시-3-브로모메틸-5-메틸벤즈알데하이드(0.11 g, 0.48 mmol)를 한 방울씩 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C 로 가열하고 24시간 동안 교반하였다. 그런 후, 용매를 감압 하에 제거하여 0.16 g의 미정제 생성물을 얻었다. 생성물을 UPLC-MS에 의해 특성화하였다(Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm (2.1 x 50 mm); A = $\text{H}_2\text{O}/0.1\%$ TFA; B = ACN/ 0.1% TFA; 유량 = 0.4 mL/분; 0-14분 = 30% 내지 100% B; 14-15분 = 100% B; 체류 시간: 1.44분. ESI-MS (m/z): 454.5 ($\text{M}+\text{H}^+$)($\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 계산값: 454.6). 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 그러므로, 고체를 15 ml의 MeOH에 용해시키고 5 ml의 무수 메탄올에 용해시킨 과잉량의 2-아미노-1,3-프로판다이올(0.096 g, 1.05 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이민 중간체를 MS 분광법에 의해 확인하였다: ESI-MS (m/z): 600.4 ($\text{M}+\text{H}^+$)($\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_6$ 에 대한 계산값: 599.8). 용액을 0°C 로 냉각시키고 NaBH_4 (0.12 g, 3.2 mmol)를 일부씩 서서히 첨가하였다. 그런 후 반응 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 환원제를 1 ml의 물을 한 방울씩 첨가함으로써 쿼칭한 후 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성물을 20 ml의 에탄올에 다시 용해시키고, 침전물을 여과에 의해 제거하고 마지막으로 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 반분취용 HPLC-MS에 의해 정제하였다(XBridge Prep 페널 OBD 5 μm (19x100 mm); A = $\text{H}_2\text{O}/0.1\%$ TFA; B = MeOH; 유량 = 8 mL/분; 0-3분 = 30% B; 3-6분 = 30% 내지 60% B; 6-11분 = 100% B; 11-14분 = 100% B; 14-15분 = 100% 내지 30% B;). 최종 생성물(72 mg, 0.12 mmol, 62% 수율)을 UPLC-MS에 의해 특성화하였다(Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm (2.1 x 50 mm); A = $\text{H}_2\text{O}/0.1\%$ TFA; B = ACN/ 0.1% TFA; 유량 = 0.4 mL/분; 0-14분 = 30% 내지 100% B; 14-15분 = 100% B); 체류 시간: 3.17분. ESI-MS (m/z): 604.5 ($\text{M}+\text{H}^+$)($\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_6$ 에 대한 계산값: 603.8).

[0667] ^1H NMR (D_2O , 500 MHz): δ (ppm) = 2.16 (s, $-\text{CH}_3$, 6H), 2.20 (br, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, 4H), 3.20 (br, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 거대고리, 4H), 3.25 (m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$, 2H), 3.69-3.74 (m, $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$, 4H), 3.79-3.84 (m, $-\text{CH}-\text{CH}'_2-\text{OH}$, 4H),

4.25, 4.30 (s, 8H, Ph-CH₂-N), 4.3 (br, NCH₂CH₂CH₂ 거대고리, 8H), 7.06 (s, -CH, 2H), 7.09 (s, -CH, 2H).
¹³C NMR (D₂O, 125 MHz): δ (ppm) = 19 (br, CH₂CH₂CH₂), 19.3 (-CH₃-), 45.3 (-N-CH₂-Ph-), 56 (br, N-CH₂ 거대고리), 57.4 및 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).

[0668] 실시예 7 - 화합물 112의 합성

[0669] 화합물 112의 합성을 다음 도식 14에 따라 수행하였다:



[0670]

[0671] 도식 14

[0672] 본 실시예의 합성의 상세한 설명을 본원의 아래에서 제공한다.

[0673] 1-벤질-1,4,7-트리아자사이클로노난(0.08 g, 0.036 mmol)을 3 ml의 아세토니트릴에 용해시키고 KI(0.006 g, 0.036 mmol) 및 K₂CO₃(0.151 g, 1.09 mmol)을 첨가하였다. 1 ml의 아세토니트릴에 용해시킨 2-하이드록시-3-클로로메틸-5-메틸벤잘데하이드(0.251 g, 1.09 mmol)를 한 방울씩 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C로 가열하고 밤새 교반하였다. 그런 후, 용액을 여과하고, 미정제 생성물을 다이에틸 에테르에서 침전시켰다. 그런 후 이전 단계에서 얻은 미정제 1,4-비스-(3-포르밀-2-하이드록시-5-메틸벤질)-7-벤질-1,4,7-트리아자사이클로노난(0.19 g, 0.37 mmol)을 1 ml의 MeOH에 용해시키고 과잉량의 2-아미노-1,3-프로판다이올(0.10 g, 1.12 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이민 중간체를 MS 분광법에 의해 확인하고: ESI-MS (m/z): 662.4 (M+H⁺)(C₃₇H₅₁N₅O₆에 대한 계산값: 661.8) 혼합물을 정제하지 않고 사용하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고 NaBH₄(0.06 g, 1.5 mmol)를 일부씩 서서히 첨가하였다. 그런 후 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 환원제를 2 ml의 MeOH를 한 방울씩 첨가함으로써 쿼칭하고, 15분 동안 기다린 후, 마지막으로, 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 최종 생성물을 HPLC-MS에 의해 특성화하였다(XBridge 페닐 3.5 μm(4.6 x 150 mm); A= H₂O/0.1% TFA; B = ACN; 유량= 1 mL/분; 0-2분 =10% B; 2-16분 = 10% 내지 100% B; 16-19분 = 100% B; 19-20분 = 100% 내지 10% B). 체류 시간: 8.80분.

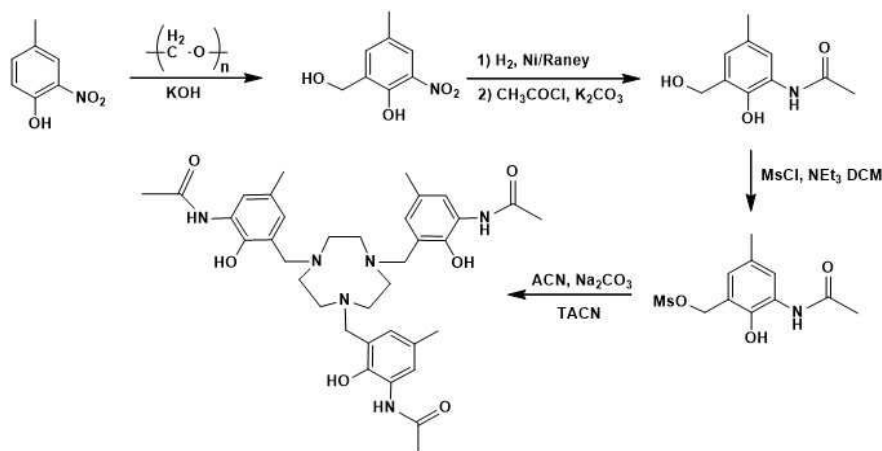
[0674] 용매를 감압 하에 제거하고 미정제 생성물을 반분취용 HPLC-MS에 의해 정제하였다(XBridge Prep 페닐 OBD 5 μm(19x100 mm); A= H₂O/0.1% TFA; B = ACN; 유량= 20 mL/분; 0-1분 = 90% A; 1-9분 = 10% 내지 54% B; 9-11분 = 54% 내지 100% B; 11-13분 = 100% B; 13-14분 = 100% 내지 10% B; 14-16분 = 10% B). 수율: 82%.

[0675] ¹H NMR(500 MHz, 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 (125 MHz, 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⁺)(C₃₇H₅₅N₅O₆에 대한 계산값: 665.9).

[0676] 실시예 8 - 화합물 177의 합성

[0677] 화합물 177의 합성을 아래의 도식 15에 기재된 대로, 다음과 같은 세부사항을 따라 수행하였다:



[0678]

[0679] 도식 15

[0680] A) 2-하이드록시메틸-4-메틸-6-니트로페놀의 합성

[0681] 4-메틸-2-니트로페놀(0.1 g, 0.65 mmol)을 2 ml의 KOH 4 M에 용해시키고 온도를 80℃로 설정하였다. 온도에 도달했을 때, p-포름알데하이드(0.029 g, 0.98 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 48시간 동안 교반하였다. 용액을 HCl로 중화하고 H₂O/DCM으로 추출하였다. 그런 후, 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 용매를 감압 하에 제거하여 담황색 오일을 얻었다(0.106 g, 90% 수율).

[0682] ¹H NMR (500 MHz, 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 (125 MHz, 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). MS C₈H₉NO₄에 대한 계산값: 183.05.

[0683] B) 3-하이드록시메틸-2-하이드록시-5-메틸페닐아세타미드의 합성

[0684] 2-하이드록시메틸-4-메틸-6-니트로페놀(0.106 g, 0.58 mmol)을 3 ml의 아세토니트릴에 용해시키고 20 중량/중량 % Pd/C(0.014 g)를 첨가하고 현탁액을 H₂-분위기 하에서 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 PTFE 필터로 여과하여 화합물의 공기 접촉을 최소화하였다. 그런 후, 염화 아세틸(41 μl, 0.58 mmol)을 N₂ 분위기 하에서 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 마지막으로, 용매를 감압 하에 제거하여 담황색 오일을 얻었다(34 mg, 30% 수율).

[0685] ¹H NMR (500 MHz, 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). MS C₁₀H₁₃NO₃에 대한 계산값: 195.2.

[0686] C) N,N',N''-{1,4,7-트라이아조난-1,4,7-트라이일트리스[메틸렌(2-하이드록시-5-메틸-3,1-페닐렌)]}트라이아세타미드(화합물 177)의 합성

[0687] 3-하이드록시메틸-2-하이드록시-5-메틸페닐아세타미드(0.017 g, 0.087 mmol)를 CH₂Cl₂(2 mL)에 용해시키고 트라이에틸아민(159 μl, 0.013 g, 0.128 mmol)을 첨가하였다. 메탄설포닐 클로라이드(89 μl, 0.015 g, 0.131 mmol)를 0℃(얼음 욕조)에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성물을 추출하고 유기 층을 3x H₂O로 세척하고, 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 용매를 감압 하에 제거하였다. 이 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다. 그러므로, 1 ml의 ACN 중의 메실레이트의 용액을 ACN(1 mL) 중의 1,4,7-트라이아자 사이클로노난(1 mg, 0.01 mmol)과 탄산 나트륨(3 mg, 0.03 mmol)의 용액에 한방울씩 첨가하였다. 그런 후, 반응

혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 최종 화합물을 ESI-MS에 의해 관찰하였다. (m/z): 661.4 ($M+H^+$)($C_{29}H_{39}N_3O_6$ 에 대한 계산값: 660.8).

[0688] 실시예 9 - Fe(III) 착화

[0689] Fe(III) 킬레이트를, 실시예 1, 2, 7 및 8에서 얻은 리간드를 에탄올에 용해시키고, 실시예 3 내지 6에서 얻은 리간드를 물에 용해시킨 후, 등물의 Fe^{3+} 를 가진 $FeCl_3$ 또는 $Fe(NO_3)_3$ 을 첨가함으로써 착화 반응을 통해 제조하였다. 반응을 298 K에서 18시간 동안 수행하였다. 실시예 1, 2, 7 및 8로부터 출발하여 얻은 착화합물의 경우, 용매를 다음으로 제거하고, 생성물을 물에 용해시키고, (모든 착화합물에 대해) 용액의 pH를 희석된 NaOH를 사용하여 8.5로 조정하여 임의의 과잉량의 유리 Fe^{3+} 의 침전을 촉진시켰다.

[0690] 실시예 10 - 이완계 분석

[0691] 발명의 일부 착화합물의 이완도 값을, 그것들을 임상 실제와 관련된 자기장에서, 즉 1.5 및 3.0 T에서 298 K에서 다음과 같이 측정함으로써 평가하였다. ^1H NMRD 프로파일을 20-120 MHz(0.47-3.00 T)의 양성자 Larmor 주파수의 전체 범위에서 작동하는 HTS-110 3T 계측학 극저온-유리 초전도 자석(Mede, Italy)이 장착된 가변 필드 이완계를 사용함으로써 수성 용액에서 측정하였다. 측정을 표준 역전 회복 시퀀스(20회 실험, 2회 스캔)를 사용하여 수행하였는데, 전형적인 90° 펄스 폭은 $3.5 \mu s$ 였고 데이터 재현율은 $\pm 0.5\%$ 이내였다. 온도를 Stellar VTC-91 히터 공기흐름으로 제어하였다. 0.01 - 10 MHz 주파수 범위에서의 추가 지점을 고속 필드 사이클링(FFC) Stellar SmarTracer 이완계 상에서 수집하였다. 500 MHz에서의 T_1 값을 11.7 T에서 작동하는 Bruker NMR 분광계로 수집하였다. 순수한 물에서 및 재구성된 인간 혈청(Seronorm 매트릭스)에서 1.5 및 3.0 T에서 종방향 및 횡방향 이완 속도 값(R_1 및 R_2)을 또한 298 및 310 K에서 측정하였다. 모든 실험을 3회 반복하고 데이터 재현율은 $\pm 0.5\%$ 이내이다. 상이한 용액에서의 Fe^{3+} 의 농도를 11.7 T에서 수행된 벌크 자성 민감도(BMS) 이동 측정을 사용하여 결정하였고(D. F. Evans, J. Chem. Soc., 1959, 2003) 샘플을 408 K에서 HNO_3 65%로 광물화한 후 ICP-MS 분석에 의해 확인하였다.

[0692] 0.15 M NaCl에서, 0.15 M NaCl 및 25 mM $NaHCO_3$ 에서, 그리고 SeronormTM(동결건조된 인간 혈청)에서 1.5 및 3.0 T 필드 강도, pH=7.4 및 310 K에서 화합물 1(농도 0.40 mM), 화합물 2(농도 0.60 mM), 화합물 4(농도 0.65 mM), 화합물 57(농도 0.50 mM), 화합물 60(농도 0.47 mM), 화합물 61(농도 0.60 mM), 및 화합물 112(농도 0.78 mM)의 Fe(III)-착화합물의 이완도 r_1 값을 위에서 기술한 것과 같이 결정하고 표 1에 나타낸다.

표 1

		r_1 [$\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$]		
		NaCl 0.15 M에서	NaCl 0.15 M(HCO_3^- 25 mM)에서	Seronorm™(+ HCO_3^- 25 mM)에서
Fe(III)-화합물 1	1.5 T	1.50	1.52	1.50
	3.0 T	1.56	1.65	1.55
Fe(III)-화합물 2	1.5 T	1.57	1.77	2.42
	3.0 T	1.85	2.11	2.85
Fe(III)-화합물 4	1.5 T	2.92	2.94	3.17
	3.0 T	3.43	3.46	3.82
Fe(III)-화합물 57	1.5 T	1.52	1.74	2.30
	3.0 T	1.70	1.98	2.56
Fe(III)-화합물 60	1.5 T	1.46	1.49	1.87
	3.0 T	1.55	1.58	1.98
Fe(III)-화합물 61	1.5 T	1.53	1.50	2.15
	3.0 T	1.60	1.58	2.28
Fe(III)-화합물 112	1.5 T	2.45	2.63	2.90
	3.0 T	3.04	3.20	3.47

[0693]

[0694]

표 1의 데이터의 관점에서, 발명의 착화합물은 MRI 이미징에 대해, 특히 생리적 조건에서 높고 적합한 이완도 r_1 값을 보이는 것을 알 수 있다.

[0695]

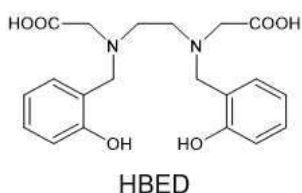
더욱이, 표 1로부터 Seronorm™ (동결건조된 인간 혈청)에서의 이완도 값이 2가지 다른 조건, 즉 NaCl 0.15 M 및 NaCl 0.15 M(HCO_3^- 25 mM)에서 얻어진 값과 유사하기 때문에 발명의 착화합물이 인간 혈청의 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민과 실질적으로 상호작용하지 않는 것을 관찰할 수 있다. 이런 이유로, 생체내에서, 발명의 착화합물은 기관 및 텍스타일로의 더 빠른 제거율 및 균일한 분포를 가질 수 있고, 그로써 인간 혈청의 단백질과 상호작용하는 착화합물과 비교하여 MRI 적용의 더 넓은 스펙트럼을 가질 수 있다.

[0696]

실시예 11 - 열역학적 안정성 분석

[0697]

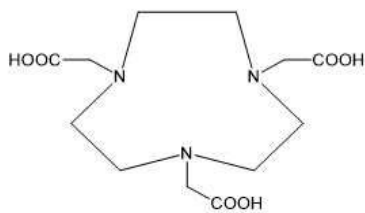
발명의 Fe(III) 착화합물, 뿐만 아니라 비교 착화합물의 열역학적 안정성을 평가하기 위하여, 먼저 반응성 리간드, 그리고 나중에 Fe(III) 착화합물의 양성자화 상수를 pH-전위법 및/또는 UV 분광광도법에 의해 결정하였다. 마지막으로, 양성자화 상수를 기반으로, 발명의 Fe(III) 착화합물의 열역학적 안정성 상수를, Fe(III) 착화합물과 N,N'-비스(2-하이드록시벤질) 에틸렌디아민-N,N'-다이아세트산(HBED) 리간드 사이의 결합 반응을 화합물 2에 대해 모세관 영역 전기영동(CZE)을 사용하고 화합물 4에 대해 Vis 분광광도법을 사용하여 관찰함으로써 결정하였다. 상이한 금속성 착화합물의 열역학적 안정성을 평가하기 위한 유사한 방법이 WO 2020/099398에서 수행되었다. HBED는 매우 낮은 이완도를 가지는 Fe(III)와 착화합물을 형성하는 다음 식을 가진 리간드이다(PBS 완충액에서 60 MHz, 40°C에서 r_1 은 $0.49 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 임, 문헌[Bales *et al.*, Contrast Media & Molecular Imaging, Volume 2019, Article ID 8356931]에서 언급된 바와 같다).



[0698]

[0699] A) 리간드의 양성자화 상수의 결정

[0700] 고체 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 을 0.1 M HNO_3 용액에 용해시켰다. $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 용액의 농도를 표준 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ 를 과잉량으로 사용함으로써 결정하였다. $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ 의 초과량을 표준 ZnCl_2 용액 및 표지자로서 자일레놀 오렌지를 사용하여 측정하였다. $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 용액의 H^+ 농도를 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ 과잉량의 존재 하에 pH 전위차 적정에 의해 결정하였다. 리간드 화합물 2, 화합물 4, H_3NOTA (비교용 - 아래 식 참고) 및 H_4HBED (착화합물)의 농도를 40배 과잉량의 Ca^{2+} 의 존재 및 부재 하에 pH-전위차 적정에 의해 결정하였다. pH-전위차 적정을 표준화된 0.2 M NaOH 로 이루었다(리간드 농도는 일반적으로 0.002 M이었음). pH 측정 및 적정을 위해, Metrohm 888 Titrandro 적정 워크스테이션 Metrohm-6.0234.110 조합 전극을 사용하였다.



H₃NOTA (착화합물)

[0701]

[0702] 위의 pH 전위차법에 의해 얻어진 화합물 2, NOTA(비교용) 및 HBED(비교용)의 양성자화 상수($K_i^H = [\text{H}_i\text{리간드}]/([\text{H}_{i-1}\text{리간드}] \times [\text{H}^+])$)를 상응하는 Fe(III) 착화합물의 양성자화 상수 및 열역학적 안정성을 결정하기 위해 나중에 사용하였다.

[0703]

화합물 2의 양성자화 상수를 210 - 390 nm의 파장 범위에서 UV 분광광도법 분석(기기 *PerkinElmer Lambda 365* UV-Vis 분광광도계 사용)에 의해 확인하였다([화합물 2] = 87 μM , 0.15 M NaClO_4 , 25°C). 화합물 2의 페놀-OH 및 아이소세리놀- NH_2^+ 기의 탈양성자화를 리간드의 방향족 기의 흡수 밴드에 대해, 243 및 303 nm에서의 흡광도 값에 따라, 분광광도법에 의해 조사하였다. 리간드의 흡광도는 각 양성자화된 종의 흡수의 조합이며 다음 식으로 표시된다(Beck, M. T. *et al.*, Chemistry of Complex Equilibria, Akademia Kiado Budapest and Nostrand Reinhold Company Ltd. London, 1990):

$$A = \sum c_i \varepsilon_i l$$

[0704]

[0705] 식에서 A는 주어진 파장에서의 흡광도이고, c_i , ε_i 및 l은 각각 농도, 종의 몰 흡수율 및 셀의 경로 길이이다. 흡광도 값(A)을 위의 식에 피팅하였다(상이한 양성자화된 리간드의 농도는 양성자화 상수 K_i^H 에 의해 표시하였다).

[0706]

화합물 4의 양성자화 상수를 Bruker 가변 온도 장치(BVT), Bruker 냉각 장치(BCU) 및 BB 역 z 구매 탐침(5 mm)이 장착된 Bruker Avance III(9.4 T) 분광계를 사용한 ^1H -NMR 분광법에 의해 불안정하지 않은 양성자의 화학적 이동 변동을 0.15 M NaNO_3 용액에서 25°C에서 pH의 함수로서 기록함으로써 결정하였다. 양성자화/탈양성자화가 NMR 시간 척도에서는 빠르기 때문에, 관찰된 신호의 화학적 이동은 상이한 양성자화 상태를 가진 상이한 종의 중량 평균을 나타내고 다음 방정식에 의해 표시된다(Pagado, J. M.; Goldberg, D. E.; Fernelius, W. C.; J. Phys. Chem., 1961, 65, 1062.):

$$\delta_{\text{H(obs)}} = \sum c_i \delta_{\text{H}}^{\text{HiL}}$$

[0707]

[0708] 식에서 $\delta_{\text{H(obs)}}$ 는 주어진 신호의 관찰된 화학적 이동이고, c_i 및 $\delta_{\text{H}}^{\text{HiL}}$ 은 각각 포함된 종의 농도 및 화학적 이동이다. 관찰된 화학적 이동 값($\delta_{\text{H(obs)}}$)을 위의 식에 피팅하였다(상이한 양성자화된 리간드의 농도를 양성자화 상

수 K_i^H 로 표시하였다).

[0709] B) Fe(III) 착화합물의 양성자화 상수의 결정

[0710] 화합물 2, 화합물 4, NOTA(비교용), 및 HBED(비교용)의 Fe(III) 착화합물의 양성자화 상수($K_{\text{MH리간드}} = [\text{MH리간드}]/([\text{MH}_{i-1}\text{리간드}] \times [\text{H}^+])$)를 pH-전위차법 및/또는 분광광도법 연구에 의해 결정하였다.

[0711] 특히, Fe(NOTA) 및 Fe(HBED) 착화합물의 양성자화 상수를 사전 제조된 착화합물을 pH=1.7에서 pH=12.0까지 0.2 M NaOH($[\text{FeL}]=0.002 \text{ M}$)을 사용하여 적정함으로써 pH-전위차법에 의해 결정하였다. pH 측정 및 적정을 위해, Metrohm 888 Titrando 적정 워크스테이션 Metrohm-6.0234.110 조합 전극을 사용하였다. 평형 측정을 25°C에서 6 ml 샘플에서 일정한 이온 강도(0.15 M NaNO_3 또는 NaClO_4)에서 수행하였다. 용액을 교반하고, 이것을 통해 N_2 를 기포화하였다. 적정은 1.7-12.0의 pH 범위에서 이루어졌다. KH-프탈레이트(pH=4.005) 및 붕사(pH=9.177) 완충액을 사용하여 pH 미터를 보정하였다. 측정된 pH 값으로부터 $[\text{H}^+]$ 를 계산하기 위하여, 문헌[*Irving et al. Anal. Chim. Acta*, 1967, 38, 475-488]에 개시된 방법을 다음과 같이 사용하였다: 0.01M HNO_3 또는 HClO_4 용액을 0.15 M NaNO_3 이온 강도에서 표준화된 NaOH 용액으로 적정하였다. 측정된 pH($\text{pH}_{\text{관독}}$)와 계산된 pH($-\log[\text{H}^+]$) 값 사이의 차이(A)를 사용하여 적정 실험에서 측정된 pH 값으로부터 평형 H^+ 농도를 얻었다(A= 0.15 M NaNO_3 의 경우 0.02, 0.15 M NaClO_4 의 경우 0.01). 평형 계산을 위해, 염기성 조건 하에서 $[\text{OH}^-]$ 값을 계산하기 위하여 화학양론적 물 이온 생성물($\text{p}K_w$)이 또한 필요하였다. pH 범위 10.5 - 12.0에서 얻어진 HNO_3 - NaOH 적정의 $V_{\text{NaOH}} - \text{pH}_{\text{관독}}$ 데이터 쌍을 사용하여 $\text{p}K_w$ 값을 계산하였다($\text{p}K_w=13.76$).

[0712] Fe(화합물 2) 및 Fe(화합물 4) 착화합물의 양성자화 상수를 위의 실시예 11A에서 개시된 방법을 따라 210 - 700 nm의 파장 범위에서 UV 분광광도법 분석에 의해 결정하였다($[\text{Fe(화합물 2)}]=43 \mu\text{M}$, $[\text{Fe(화합물 4)}]=100 \mu\text{M}$, 0.15 M NaClO_4 , 25°C).

[0713] 화합물 2, 화합물 4, NOTA(비교용) 및 HBED(비교용)의 Fe(III) 착화합물의 양성자화 상수를 나중에 동일한 Fe(III) 착화합물의 열역학적 안정성을 결정하는데 사용하였다.

[0714] C) Fe(III) 착화합물의 열역학적 안정성의 결정

[0715] Fe(III) 착화합물의 열역학적 안정성 상수($K_{\text{M리간드}} = ([\text{M리간드}])/([\text{M}] \times [\text{리간드}])$)를 다음과 같이 결정하였다.

[0716] Fe(NOTA) 착화합물의 안정성 상수를 350 - 800 nm의 파장 범위에서 $[\text{H}^+] = 0.01 - 3.0 \text{ M}$ 에서 Fe^{III} 착화합물의 흡수 밴드에서의 Fe^{3+} - NOTA 시스템의 분광광도법 연구에 의해 결정하였다. Fe^{3+} 및 NOTA의 농도는 0.002 M이었다. 샘플 중의 H^+ 농도를 계산된 양의 6 M HNO_3 용액($I=[\text{Na}^+]+[\text{H}^+]=0.15$, $[\text{H}^+] \leq 0.15 \text{ M}$)의 첨가로 조정하였다. 샘플을 2주 동안 25°C에서 유지하였다. 샘플의 흡광도 값을 11개 파장(370, 380, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425 및 430 nm)에서 결정하였다. Fe(NOTA)의 열역학적 안정성 상수의 계산을 위하여, Fe^{3+} 및 Fe(NOTA)의 몰 흡수율을 Fe^{3+} 및 Fe(NOTA) 용액의 1.0×10^{-3} , 1.5×10^{-3} , 2.0×10^{-3} 및 $2.5 \times 10^{-3} \text{ M}$ 용액의 스펙트럼을 기록함으로써 결정하였다. Fe(NOTA) 용액의 흡수 스펙트럼을 1.7 - 7.5의 pH 범위에서 기록하였다. 모든 분광광도 측정을 0.15 M NaNO_3 용액에서 25°C에서 수행하였다. pH를 농축된 NaOH 또는 HNO_3 용액의 단계별 첨가에 의해 조정하였다.

[0717] Fe(HBED) 착화합물의 안정성 상수를 400-700 nm의 파장 범위에서 Fe(HBED) 착화합물의 흡수 밴드에서 분광광도법으로 Fe^{3+} -이온에 대한 HBED와 NOTA 리간드 사이의 경합 반응을 추적함으로써 결정하였다. Fe^{3+} -HBED - NOTA 시스템에 대해, 6개의 샘플을 0.15 M NaNO_3 용액 중의 $[\text{Fe}^{3+}]=0.1 \text{ mM}$, $[\text{HBED}]=0.2 \text{ mM}$ 및 $[\text{NOTA}]=0.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0$ 및 10.0 mM 로 제조하였다. 샘플의 pH 값을 농축된 NaOH 및 HNO_3 용액의 단계별 첨가에 의해 5.0으로 조정하였다. 평형을 얻기 위해 샘플을 25°C에서 4주 동안 유지하였다. 평형에 도달하기 위해 필요한 시간을 분광광도법에 의해 결정하였다. 샘플의 흡광도 값을 Fe(HBED) 착화합물의 흡수 밴드에서 결정하였다($[\text{Fe(HBED)}]^-$

중은 pH=5.0에서 우세하다). Fe(HBED) 착화합물의 열역학적 안정성 상수의 계산을 위하여, $[\text{Fe}(\text{HBED})]^-$ 종의 몰 흡수율을 0.15 M NaNO_3 의 존재 하에 pH=5에서 $[\text{Fe}(\text{HBED})]^-$ 의 0.5, 0.1 및 0.2 mM 용액의 스펙트럼을 기록함으로써 결정하였다. 분광광도계 측정을 PerkinElmer 램다 365 UV-Vis 분광광도계를 사용하여 1.0 cm 셀을 사용하여 실시하였다. 열역학적 안정성 상수를 PSEQUAD 프로그램으로 계산하였다(L. Zekany *et al.*, Computational Method for Determination of Formation Constants, Ed. Legett D J, Plenum, New York, 1985, p. 291.)

[0718] Fe(화합물 2) 착화합물의 열역학적 안정성 상수를 Fe(화합물 2) 착화합물의 신호에서 모세관 영역 전기영동(CZE)으로 Fe^{3+} -이온에 대한 화합물 2와 HBED 리간드 사이의 경합 반응을 추적함으로써 결정하였다. CZE 분리를 64 cm x 50 μm 내경의 베어 융합-실리카 모세관(Agilent)을 사용하여 Agilent 7100 모세관 전기영동 시스템으로 수행하였다. 모세관을 처음 사용하기 전에, 모세관을 1.0 M NaOH로 세척하고(15분), 0.1 M NaOH로 세척하고(30분) 완충 전해질로 세척하였다(30분). CZE 분석 전에, 모든 완충제를 0.45 μm 주사기 필터를 통해 여과하고 냉장고에서 +4°C에서 보관하였다. CZE에서, 샘플 용액을 정상 모드(50 mbar, 20초)의 모세관의 양극 말단에서 도입하였다. 모세관의 유효 길이는 56 cm였다. 모세관을 완충 전해질(150 mM 중탄산 나트륨, pH=8.2)로 3분 동안 사전 조절하였다. 분리를 30 kV 전압을 인가하여 37°C에서 수행하였다. 분석 후에, 모세관으로부터 모든 가능하게 흡수된 물질을 제거하기 위하여 사후 조절(0.1 M NaOH(3분) 및 완충제(3분))를 적용하였다. 모든 측정에서, 내부 표준으로서 5 mM DMSO를 적용하여 전기영동도 상에서 성분의 이동 시간을 교정하였다. 검출을 500 nm에서 온-칼럼 DAD 측정에 의해 수행하였다. 전기영동도를 기록하고 B.04.02 버전(Agilent)의 ChemStation 컴퓨터 프로그램에 의해 처리하였다. 평형 계산을 위해, Fe(화합물 2)의 몰 적분 값을 사용하였다. Fe(화합물 2)의 몰 적분 값을 0.15 M NaNO_3 이온 강도의 존재 하에 pH=6.0 및 25°C에서 22, 44 및 87 μM Fe(화합물 2) 용액의 전기영동도를 기록함으로써 결정하였다. Fe(화합물 2)에 대한 개별 선형 회귀 방정식(반응-농도)을 3개의 농도에 따라 결정하였다. 피크 면적은 22 - 87 μM 농도 범위에서 선형($R^2 > 0.998$)이고 정확도는 4%보다 더 나은 것으로 나타났다. LOD, 및 몰 적분 값은 2.7 μM 및 133294 $\text{mAU} \cdot \text{M}^{-1}$ ($\text{LOD} = 3\sigma / \text{몰 적분}$)인 것으로 나타났다.

[0719] Fe^{3+} - 화합물 2 - HBED 시스템에 대해, 5개의 샘플을 0.15 M NaNO_3 용액에서 $[\text{Fe}(\text{화합물 2})] = 87 \mu\text{M}$, $[\text{HBED}] = 0.0, 4.0, 16.0, 30.0$ 및 50.0 mM 로 제조하였다. 샘플의 pH 값을 농축된 NaOH 및 HNO_3 용액의 단계별 첨가에 의해 11.0으로 조정하였다. 샘플을 평형을 얻기 위해 25°C에서 4주 동안 유지하였다. 평형에 도달하기 위해 필요한 시간을 CZE 연구에 의해 결정하였다. Fe(화합물 2) 착화합물의 양은 Fe^{3+} -이온에 대한 화합물 2와 HBED 사이의 경합 반응(방정식 1)에 따라 감소한다. 음전하의 Fe(HBED) 및 화합물 2 리간드의 신호는 전기영동도에서 나타나지 않았다.

$$K_{\text{FeNB}} = \frac{[\text{Fe}(\text{HBED})][\text{H}_y\text{Cpd2}]}{[\text{Fe}(\text{H}_2\text{Cpd2})][\text{H}_y\text{Cpd2}]} = \frac{K_{\text{Fe}(\text{HBED})}(1 + \alpha_{\text{H}}^{\text{Cpd2}})}{K_{\text{Fe}(\text{Cpd2})}(1 + \alpha_{\text{Fe}(\text{Cpd2})})(1 + \alpha_{\text{H}}^{\text{HBED}})}$$

방정식 1

[0720]

[0721] 식에서 $\alpha_{\text{H}} = K_1^{\text{H}}[\text{H}^+] + K_1^{\text{H}}K_2^{\text{H}}[\text{H}^+]^2 + \dots + K_1^{\text{H}}K_2^{\text{H}}\dots K_n^{\text{H}}[\text{H}^+]^n$ 및 $K_1^{\text{H}}, K_2^{\text{H}}, \dots, K_n^{\text{H}}$ 는 0.15 M NaNO_3 용액에서 실시예 11A에서 결정된 자유 리간드의 양성자화 상수인 한편, $\alpha_{\text{Fe}(\text{Cpd2})} = K_{\text{FeHL}}[\text{H}^+] + K_{\text{FeHL}}K_{\text{FeH2L}}[\text{H}^+]^2 + K_{\text{FeHL}}K_{\text{FeH2L}}K_{\text{FeH3L}}[\text{H}^+]^3$ 은 0.15 M NaNO_3 용액에서 실시예 11B에서 결정된 Fe(화합물 2) 착화합물의 양성자화 상수이다(Fe(HBED) 종은 0.15 M NaNO_3 에서 pH=11 및 25°C에서 우세함).

[0722]

22, 44 및 87 μM Fe(화합물 2) 용액의 전기영동도를 기록함으로써 얻어진 Fe(화합물 2) 착화합물의 몰 적분 값, 및 HBED ($[\text{HBED}]_{\text{총}} = [\text{H}_x\text{HBED}] + [\text{Fe}(\text{HBED})]$), Fe^{3+} 이온 ($[\text{Fe}^{3+}]_{\text{총}} = [\text{Fe}(\text{H}_2\text{화합물 2})] + [\text{Fe}(\text{HBED})]$) 및 화합물 2 ($[\text{화합물 2}]_{\text{총}} = [\text{Fe}(\text{H}_2\text{화합물 2})] + [\text{H}_y\text{화합물 2}]$)의 총 농도를 고려함으로써, K_{FeNB} 값은 $(3.5 \pm 0.2) \times 10^{-4}$ 인 것으로 나타났다. Fe(HBED)의 안정성 상수($\log K_{\text{Fe}(\text{HBED})} = 40.2$, 0.15 M NaNO_3 , 25°C), 화합물 2 및 HBED 리간드의 양성자화 상수(표 1, 25°C, 0.15 M NaNO_3) 및 Fe(화합물 2) 착화합물의 양성자화 상수(표 2, 25°C, 0.15 M NaNO_3)를 고려함으로써, Fe(화합물 2) 착화합물의 열역학적 안정성은 0.15 M NaNO_3 용액에서 25°C에서 $\log K_{\text{Fe}(\text{화합물 2})}$

$_{2})=44.0(3)$ 인 것으로 나타났다.

[0723]

Fe(화합물 4) 착화합물의 안정성 상수를 400-700 nm의 파장 범위에서 Fe(화합물 4) 및 Fe(HBED) 착화합물의 흡수 밴드에서 분광광도법으로 Fe^{3+} -이온에 대한 화합물 4와 HBED 리간드 사이의 경합 반응을 추적함으로써 결정하였다. Fe^{3+} - 화합물 4 - HBED 시스템에서, 6개의 샘플을 0.15 M NaNO_3 용액에서 $[\text{Fe}^{3+}]=0.1$ mM, [화합물 4]=0.1 mM 및 [HBED]=0.0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.5, 1.0 및 2.0 mM로 제조하였다. 샘플의 pH 값을 농축된 NaOH 및 HNO_3 용액의 단계별 첨가에 의해 12.0으로 조정하였다. 샘플을 평형을 얻기 위해 4주 동안 25°C에서 유지하였다. 평형에 도달하기까지 필요한 시간을 분광광도법에 의해 결정하였다. 샘플의 흡광도 값을 Fe(화합물 4) 및 Fe(HBED) 착화합물의 흡수 밴드에서 결정하였다($[\text{Fe}(\text{화합물 4})\text{H}_-]$, $[\text{Fe}(\text{HBED})]^-$ 및 $[\text{Fe}(\text{HBED})\text{H}_-]^{2-}$ 종이 pH=12.0에서 우세함). Fe(화합물 4) 착화합물의 열역학적 안정성 상수의 계산을 위해, $[\text{Fe}(\text{화합물 4})\text{H}_-]$, $[\text{Fe}(\text{HBED})]^-$ 및 $[\text{Fe}(\text{HBED})\text{H}_-]^{2-}$ 종의 몰 흡수율을 0.15 M NaNO_3 의 존재 하에 pH 범위 7.0 - 12.5에서 $[\text{Fe}(\text{화합물 4})]$ 및 $[\text{Fe}(\text{HBED})]^-$ 의 0.5, 0.1 및 0.2 mM 용액의 스펙트럼을 기록함으로써 결정하였다. 분광광도 측정은 1.0 cm 셀을 사용하여 PerkinElmer 램다 365 UV-Vis 분광광도계를 사용하여 이루어졌다. 열역학적 안정성 상수를 PSEQUAD 프로그램으로 계산하였다(L. Zekany *et al.*, Computational Method for Determination of Formation Constants, Ed. Legett D J, Plenum, New York, 1985, p. 291.).

[0724]

D) Fe(III) 착화합물의 양성자화 상수 및 열역학적 안정성

[0725]

화합물 2 및 화합물 4뿐만 아니라 비교용 착화합물 NOTA, 및 HBED의 Fe(III)-착화합물의 열역학적 안정성 및 양성자화 상수(위의 실험에 따라 결정됨)를 아래 표 2에서 요약한다.

표 2

Fe(III)- 착화합물:	H_3NOTA (착화합물)	$\text{H}_2\text{화합물 2}^a$	$\text{H}_2\text{화합물 4}^c$	H_2HBED^d (참고문 헌) ^d
이온 강도	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)
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

[0726]

[0727]

^a 모세관 영역 전기영동(0.15 M NaNO_3 , 25°C), ^b 분광광도법(0.15 M NaClO_4 , 25°C), ^c 분광광도법(0.15 M NaNO_3 , 25°C), ^d 화합물 2 및 화합물 4의 Fe(III)-착화합물의 열역학적 안정성을 측정하기 위해 사용된 참조 화합물.

[0728]

Fe(화합물 2), Fe(화합물 4), Fe(HBED) 및 Fe(NOTA) 착화합물의 열역학적 안정성을 비교하기 위하여, Fe(III)-착화합물의 조건부 안정성을 특성화하는 pFe 값($\text{pFe} = -\log[\text{Fe}^{3+}]_{\text{free}}$, $[\text{Fe}^{3+}]_{\text{tot}} = 1$ μM , $[\text{L}]_{\text{tot}} = 10$ μM , pH = 7.4.; S. Hajela *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 11228-11229)을 1 μM Fe^{3+} 및 10 μM 리간드의 존재 하에 pH=7.4에서 계산하였다. pFe 값을 토대로 하는 것은, 그것이 표 2의 데이터로부터 관찰될 수 있는 것과 같이, Fe(화합물 2)이 가장 높은 열역학적 안정성을 가지기 때문에, 발명의 Fe(III) 착화합물의 생체내 안전성을 확인시켜준다; 그러한 높은 열역학적 안정성은 심지어 비교용 Fe(NOTA) 착화합물의 그것보다도 더 높다. 더욱이, pFe 값을 토대로 하여, Fe(화합물 4)는 매우 높은 열역학적 안정성을 보이며, 이것은 비교용 Fe(NOTA) 착화합물의 그것보다도 더 높다.

[0729] 실시예 12 - 동역학적 불활성 분석

[0730] Fe(화합물 2), Fe(화합물 4) 및 Fe(NOTA)(비교용)의 동역학적 불활성과 관련된 데이터를 얻기 위하여, 트랜스킬레이션 반응(아래에 도식화됨)을 가상의 1차 운동 조건을 보장하기 위해 교환 리간드로서 다량의 HBED의 존재 하에(Fe(화합물 2): [Fe(화합물 2)]=87 μ M, [HBED]=0.1 및 0.2 M, 1.0 M NaClO₄, 25°C; Fe(화합물 4): [Fe(화합물 4)]=100 μ M, [HBED]=0.002 및 0.02 M, 0.15 M NaNO₃, 25°C Fe(NOTA): [Fe(NOTA)]=0.2 mM, [HBED]=2.0 및 4.0 mM, 0.15 M NaNO₃, 25°C) VIS-분광광도법에 의해(Fe(화합물 4) 및 Fe(NOTA)에 대해, 비교용) 그리고 모세관 영역 전기영동(CZE)에 의해(Fe(화합물 2)에 대해) 조사하였다.



[0731]

[0732] 여기서 L=화합물 2, 화합물 4 또는 NOTA이다.

[0733] A) Fe(III) 착화합물의 동역학적 불활성의 결정

[0734] Fe(화합물 4) 및 Fe(NOTA)(비교용)의 트랜스킬레이션 반응을 472 및 470 nm에서 결과적인 Fe(HBED) 착화합물의 형성 후에, PerkinElmer 램다 365 UV-Vis 분광광도계로 분광광도법에 의해 연구하였다. Fe(화합물 4) 및 Fe(NOTA) 착화합물의 농도는 0.1 및 0.2 mM인 한편, HBED의 농도는 가상의 1차 운동 조건을 보장하기 위해 10 - 200배 더 높았다. 온도를 25°C에서 유지하고 용액의 이온 강도를 일정하게, NaNO₃의 경우 0.15 M로 유지하였다. 약 9.5 - 14.0의 pH 범위에서 교환 속도를 연구하였다. 과량의 HBED가 pH₁₂에서 일정한 pH 값을 유지할 있었기 때문에 완충제를 사용하지 않았다. pH>12에서, 샘플 내 OH⁻ 농도를 계산된 양의 19 M NaOH(I=[NaNO₃]+[NaOH]=0.15, [NaOH] $\leq$ 0.15 M)를 첨가하여 조정하였다. 가상 1차 속도 상수(k_d)를 방정식 2에 흡광도 - 시간 데이터 쌍을 피팅함으로써 계산하였다.

[0735]

$$A_t = (A_0 - A_p)e^{-k_d t} + A_p \quad \text{방정식 2}$$

[0736] 식에서 A_t , A_0 및 A_p 는 각각 시간 t에, 반응이 시작할 때 및 평형일 때의 흡광도 값이다.

[0737] Fe(화합물 2) - HBED 반응 시스템에서 리간드 교환 반응을 pH 범위 9.5 - 11.5에서 모세관 영역 전기영동(CZE)에 의해 연구하였다. Fe(화합물 2)의 트랜스킬레이션 반응을 Agilent 7100 모세관 전기영동 시스템(실시예 11의 CZE 실험과 동일한 조건을 사용함)을 사용하여 Fe(화합물 2) 착화합물의 분리를 추적함으로써 연구하였다. Fe(화합물 2) 착화합물의 농도는 87 μ M인 한편, HBED의 농도는 가상 1차 조건을 보장하기 위해 0.1 및 0.2 M이었다. 온도를 25°C에서 유지하고 용액의 이온 강도를 일정하게, NaClO₄의 경우 1.0 M로 유지하였다. 가상 1차 속도 상수(k_d)를 위의 방정식 2에 면적-시간 데이터 쌍을 피팅함으로써 계산하였는데, 식에서 A_t , A_0 및 A_p 는 각각 시간 t에서, 반응이 시작할 때, 평형일 때의 면적 값이다.

[0738] 계산을 Micromath Scientist 컴퓨터 프로그램(버전 2.0, Salt Lake City, UT, USA)으로 수행하였다.

[0739] B) Fe(III) 착화합물의 동역학적 불활성

[0740] 화합물 2의 Fe(III)-착화합물, 뿐만 아니라 비교용 착화합물 NOTA(위의 실험에 따라 결정됨), EDTA, 및 CDTA(문헌[Baranyai Z. et al., Chem. Sci., 2021, 12, 11138-11145]에서 개시됨)의 동역학적 불활성 결과(해리 속도 상수, k_d 및 반감기, $t_{1/2}$ 의 측면에서)를 아래의 표 3에 요약한다.

표 3

Fe(III)-착화합물:	화합물 2	화합물 4	NOTA (착화합물)	EDTA (착화합물)	CDTA (착화합물)
이온 강도	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
pH=7.4에서 k_d (s ⁻¹)	1.9·10 ⁻⁹	3.4·10 ⁻⁸	4.0·10 ⁻⁹	2.9·10 ⁻⁸	2.1·10 ⁻⁹
pH=7.4에서 $t_{1/2}$ (h)	9.9·10 ⁴	5.7·10 ³	4.8·10 ⁴	66	8.9·10 ⁴

[0741]

[0742]

pH=7.4, 25℃에서 Fe(III)-화합물 2의 해리 속도 상수(k_d)(pH >9.0에서 얻어진 동역학 데이터를 외삽함으로써 계산됨)는 Fe(NOTA)의 그것보다 대략 2배 더 낮다, 즉 발명의 착화합물은 비교용 Fe(NOTA)보다 더 비활성이다. Fe(III)-화합물 2 및 Fe(III)-화합물 4 착화합물의 해리 반감기($t_{1/2}=\ln(2)/k_d$)는 생리 조건(pH=7.4, 25℃)에 가 까울 때 약 11.3 및 0.65년이고, 이것은 생체내 적용시 이들의 안전성을 나타내는 것일 수 있다.

[0743]

실시예 13 - 트랜스페린 도전 반응

[0744]

트랜스페린은 체액에 존재하는 Fe³⁺ 결합 수송 단백질이다. 인간 혈청 트랜스페린(sTf)은 Fe³⁺에 높은 친화도 ($\log K_{FeTf}=21.44$, $\log K_{Fe2Tf}=20.34$)로 결합하는 것으로 알려져 있다(W. R. Harris, Y. Chen, K. Wein, Inorg. Chem., 1994, 33, 4991). 혈청 트랜스페린은 정상적으로는 Fe³⁺로 30%만 포화되기 때문에, 다른 Fe(III)-착화합 물에 의해 방출된 Fe³⁺에 대해 상대적으로 높은 결합 용량을 유지하며, 심지어 Fe(III)-착화합물로부터 Fe³⁺의 방출을 촉진함으로써 그러한 Fe(III)-착화합물의 분리를 촉진한다. 발명의 Fe(III)-착화합물의 분리에서 트랜스 페린의 가능한 역할을 조사하기 위하여, 22.6% Fe³⁺ 포화된 인간 혈청 트랜스페린(Sigma)과 Fe(III)-화합물 2, Fe(III)-화합물 4, Fe(III)-화합물 57, Fe(III)-화합물 60 및 Fe(III)-화합물 61 착화합물의 반응을 Fe³⁺ 포화 된 인간 혈청 트랜스페린의 가능한 형성 및 Fe(III)-화합물 2, Fe(III)-화합물 4, Fe(III)-화합물 57, Fe(III)-화합물 60 및 Fe(III)-화합물 61 착화합물의 가능한 분리를 추적함으로써 연구하였다. 인간 혈청 트랜 스페린의 Fe³⁺ 포화를 문헌[Z. Baranyai, F. Uggeri, A. Maiocchi, G. B. Giovenzana, C. Cavallotti, A. Takacs, I. Toth, I. Banyai, E. Brucher, S. Aime, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2013, 147-162.]에서 개시된 것과 같이 결정하였다; sTf의 Fe³⁺ 결합은 생체내에서 이중탄산염인 상조적 음이온의 동시의 결합을 필요로 하기 때문 에(G. W. Bates, M. R. Schlabach, *J. Biol. Chem.*, 1975, 250, 2177 - 2181), 모든 측정을 pH=7.4 및 25℃에 서 25 mM NaHCO₃의 존재 하에 수행하였다. Fe(III)-착화합물 및 Fe³⁺-인간 혈청 트랜스페린 중의 물 흡수율이 상 이하기 때문에, Fe(III)-화합물 2, Fe(III)-화합물 4, Fe(III)-화합물 57, Fe(III)-화합물 60 및 Fe(III)-화합 물 61 착화합물의 22.6% Fe³⁺-포화된 인간 혈청 트랜스페린으로의 가능한 금속 교환 반응을 등몰량의 인간 트랜 스페린의 존재 하에 파장 범위 400 - 700 nm에서 UV-Vis 분광광도계로 분광광도법에 의해 Fe(III)-화합물 2, Fe(III)-화합물 4, Fe(III)-화합물 57, Fe(III)-화합물 60 및 Fe(III)-화합물 61 착화합물의 궁극적인 분리 및 Fe³⁺-포화된 인간 혈청 트랜스페린의 형성을 추적함으로써 결정하였다. Fe(III)-화합물 2, Fe(III)-화합물 4, Fe(III)-화합물 57, Fe(III)-화합물 60 및 Fe(III)-화합물 61 착화합물 및 22.6% Fe³⁺ 포화된 인간 혈청 트랜스 페린의 농도는 0.1 mM이었다. 온도를 25℃에서 유지하였고 용액의 이온 강도를 일정하게 유지하였다(0.15 M의 NaCl). 샘플의 pH를 농축 NaOH 및 HCl 용액의 단계별 첨가에 의해 조정하였다. 1100분 반응 시간 내에 Fe(III)- 화합물 2 - 인간 혈청 트랜스페린, Fe(III)-화합물 4 - 인간 혈청 트랜스페린, Fe(III)-화합물 57 - 인간 혈청 트랜스페린, Fe(III)-화합물 60 - 인간 혈청 트랜스페린 및 Fe(III)-화합물 61 - 인간 혈청 트랜스페린 반응 시 스템의 흡수 스펙트럼은 변하지 않은 채로 유지된 것으로 관찰되었고, 이것은 화합물 2, 화합물 4, 화합물 57, 화합물 60 및 화합물 61과 형성된 Fe(III)-착화합물이 sTf의 Fe(III)-착화합물과 비교하여 매우 높은 동역학적

불활성 및/또는 더 높은 조건부 안정성을 가지는 것을 의미한다. 실제로, 발명의 착화합물은 22.6% Fe^{3+} -포화된 sTf의 존재(즉, 생리적 조건에 가까움, 후자는 pH=7.4, 25°C, 25 mM NaHCO_3 , 0.15 M NaCl 임) 하에서도 분리되지 않았다. 이것은 Fe(III)과 착화될 때 발명의 화합물, 예컨대 Fe(III)-화합물 2, Fe(III)-화합물 4, Fe(III)-화합물 57, Fe(III)-화합물 60 및 Fe(III)-화합물 61의 높은 동역학적 불활성 및/또는 열역학적 안정성을 추가로 입증한다.

[0745] 실시예 14 - 산화환원 안정성 분석

[0746] Fe(III) 착화합물의 산화환원 안정성을 특성화하기 위하여, 아스코르브산과 Fe(III)-화합물 2, Fe(III)-화합물 4, Fe(III)-화합물 57, Fe(III)-화합물 60 및 Fe(III)-화합물 61 및 Fe(III)(NOTA)(비교용)과의 반응을 다음과 같이, 다량의 과량의 아스코르브산의 존재 하에 분광광도법에 의해 Fe(III)-착화합물의 환원을 추적함으로써 연구하였다([Fe(III)(NOTA)]=2.0 mM, [Fe(III)-화합물 2]=25 μM , [Fe(III)-화합물 4]=100 μM , [Fe(III)-화합물 57]=25 μM , [Fe(III)-화합물 60]=100 μM , [Fe(III)-화합물 61]=100 μM [아스코르브산]=20 mM, pH=7.4, [HEPES]=0.01 M, 0.15 M NaNO_3 , 25°C).

[0747] A) Fe(III) 착화합물의 산화환원 안정성의 결정

[0748] Fe(III)(NOTA), Fe(III)-화합물 2, Fe(III)-화합물 4, Fe(III)-화합물 57, Fe(III)-화합물 60 및 Fe(III)-화합물 61의 산화환원 안정성을 아스코르브산으로의 환원 속도를 평가하고, 분광광도법에 의해 환원 반응을 관찰하고, Fe(III)(NOTA)의 경우 375 nm에서, Fe(III)-화합물 2 및 Fe(III)-화합물 57의 경우 480 nm에서, Fe(III)-화합물 4의 경우 471 nm에서 및 Fe(III)-화합물 60 및 Fe(III)-화합물 61의 경우 500 nm에서 Fe(II)-리간드 착화합물의 형성을 PerkinElmer 램다 365 UV-Vis 분광광도계로 추적함으로써 특성화하였다. Fe(III)(NOTA), Fe(III)-화합물 2, Fe(III)-화합물 4, Fe(III)-화합물 57, Fe(III)-화합물 60 및 Fe(III)-화합물 61 착화합물의 농도는 각각 2.0 mM, 25, 100, 25, 100, 및 100 μM 인 한편, 가상의 1차 조건을 보장하기 위하여 아스코르브산을 다량의 과잉량으로 사용하였다([아스코르브산]=20 mM). Fe(III)(NOTA) 실험의 경우, Fe(III)(NOTA)로부터의 가능한 환원 후에 Fe(II)NOTA에 의해 방출될 수 있는 가능한 Fe^{2+} 이온을 착화하기 위한 스캐빈저로서 4배 과잉량의 자유 NOTA 리간드를 첨가하였다(Fe(II)NOTA의 안정성은 낮고 그로써, Fe^{2+} 이온은 그러한 착화합물에 의해 방출될 수 있음). 온도를 25°C로 유지하였고 용액의 이온 강도를 일정하게, NaNO_3 의 경우 0.15 M로 유지하였다. 환원 속도를 pH=7.4에서 연구하였다. pH 값을 일정하게 유지하기 위하여, HEPES 완충제를 사용하였다([HEPES]=0.01 M). 샘플 제조 시에, 산소가 없는 조건을 유지하기 위하여 공기를 모든 용액을 통해 기포화하였다. 가상의 1차 속도 상수($k_{\text{obs}}=k_d$)를 흡광도-시간 데이터 쌍을 Micromath Scientist 컴퓨터 프로그램(버전 2.0, Salt Lake City, UT, USA)을 사용하여 방정식 2에 피팅함으로써 계산하였다.

[0749] B) Fe(III) 착화합물의 산화환원 안정성 데이터

[0750] 위의 실험의 흡수 스펙트럼은, Fe(III)(NOTA)의 경우, 흡광도 값이 아스코르브산에 의한 Fe(III)(NOTA)의 환원으로 인해 시간의 함수로서 감소하는 것을 보여주며, 실제로 Fe(III)(NOTA)의 아스코르브산 매개 환원을 특성화하는 환원 반감기($t_{1/2}=\ln 2/k_{\text{obs}}$)는 $t_{1/2}=2.7$ 분인 것으로 나타났다(위의 섹션 A)에서는 과량의 아스코르브산이 언급됨). 아스코르브산의 생체내 농도([아스코르브산]=43 μM , P. M. May, D. R. Williams, P. W. Linder, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1977, 588 - 595)를 고려하고 Fe(III)-착화합물의 환원은 아스코르브산의 농도에 정비례한다(Baranyai, Z.; Carniato, F.; Nucera, A.; Horvath, D.; Tei, L.; Platas-Iglesias, C.; Botta, M. *Chem. Sci.* 2021, 12, 11138-11145)는 것을 고려하여, Fe(III)(NOTA)의 아스코르브산 매개 환원은 생리적 조건([아스코르브산]=43 μM , pH=7.4, 0.01 M HEPES, 0.15 M NaNO_3 25°C)에서 $t_{1/2}=19.5$ 시간인 것으로 나타났다.

[0751] Fe(III)-화합물 4 - 아스코르브산, Fe(III)-화합물 60 - 아스코르브산 및 Fe(III)-화합물 61 - 아스코르브산 반응 시스템의 흡광도 값은 시간의 함수로서 서서히 감소하고, 즉, 200배 과잉량의 아스코르브산의 존재 하에서도, 흡광도 값이 각각 1일 이내에, 12, 35 및 40% 감소하는 것으로 추가로 관찰되었다. 그러한 스펙트럼의 변화를 토대로, Fe(III)-화합물 4, Fe(III)-화합물 60 및 Fe(III)-화합물 61의 Fe(II)-화합물 4, Fe(II)-화합물 60 및 Fe(II)-화합물 61로의 환원은 Fe(III)-화합물 4 - 아스코르브산, Fe(III)-화합물 60 - 아스코르브산 및 Fe(III)-화합물 61 - 아스코르브산 반응 시스템에서 매우 느리게 일어나는 것으로 보인다. 아스코르브산의 생체내 농도([아스코르브산]=43 μM)를 고려하고 Fe(III)-착화합물의 환원 속도가 아스코르브산 농도에 정비례하는 것을 고려하면, Fe(III)-화합물 4, Fe(III)-화합물 60 및 Fe(III)-화합물 61의 아스코르브산 매개 환원은 생리

적 조건([아스코르브산]=43 μM , pH=7.4, 0.01 M HEPES, 0.15 M NaNO_3 25 $^\circ\text{C}$)에서, 각각 $t_{1/2}=3.5 \times 10^3$, 1.6×10^3 및 3.0×10^3 시간인 것으로 나타났다. 이들 $t_{1/2}$ 값은 그것의 안전하고 효과적인 생체내 적용을 나타내는 것일 수 있다.

[0752] 나아가, 1일 반응 시간 이내에 Fe(III)-화합물 2 - 아스코르브산 및 Fe(III)-화합물 57 - 아스코르브산 반응 시스템의 흡수 스펙트럼은 변하지 않은 채로 유지되고, 이것은 Fe(II)-이온보다는 Fe(III)-이온에 대한 화합물 2 및 화합물 57의 높은 선택성($\Delta\text{pFe}>16$)에 의해 설명될 수 있다; 달리 말하면, 철은 화합물 2 및 화합물 57에 착화될 때 다량의 과잉량의 아스코르브산(환원제)의 존재 하에서도 +2로 환원되지 않고, +3 산화 상태로 남아 있는 것을 선호한다. 다시 말하면, 이것은 발명의 Fe(III)-착화합물의 생체내 적용이 안전하고 효과적이라는 것을 나타내는 지표일 수 있다.