



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0073575  
(43) 공개일자 2025년05월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 255/02 (2006.01) A61K 49/08 (2006.01)  
A61K 49/10 (2006.01) A61K 49/12 (2006.01)  
A61K 49/14 (2006.01) C07D 273/00 (2006.01)  
C07D 273/02 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 255/02 (2013.01)  
A61K 49/085 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7016425(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년05월21일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2019-7037503  
원출원일자(국제) 2018년05월21일  
심사청구일자 2021년03월12일
- (85) 번역문제출일자 2025년05월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/033759
- (87) 국제공개번호 WO 2018/213853  
국제공개일자 2018년11월22일
- (30) 우선권주장  
62/508,548 2017년05월19일 미국(US)

- (71) 출원인  
더 리서치 파운데이션 포 더 스테이트 유니버시티 오브 뉴욕  
미국 뉴욕 14228-2567 버팔로 스위트 109 리 앤트랜스 520 유비 커먼스 유니버시티 앳 버팔로 테크놀로지 트랜스퍼
- (72) 발명자  
모로우, 자넷, 알.  
미국 뉴욕 14221 윌리엄스빌 노엘 드라이브 159 스나이더, 에릭, 엠.  
미국 뉴욕 14221 윌리엄스빌 팜데일 드라이브 283 아식, 디다르  
미국 뉴욕 14261 버팔로 17층 크릭사이드 빌리지
- (74) 대리인  
특허법인 무한

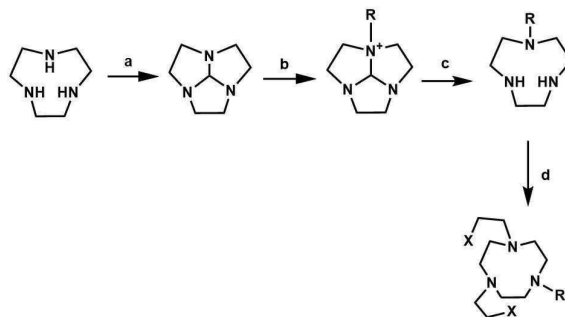
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 철 (III) MRI 조영제로서 사용을 위한 화합물

(57) 요약

매크로사이클릭 화합물 및 2개 이상의 매크로사이클릭 기를 갖는 화합물, 철 배위결합된 매크로사이클릭 화합물 및 2개 이상의 매크로사이클릭 기를 갖는 철 배위결합된 화합물이 제공된다. 철은 고-스핀 철 (III)이다. 철 배위결합된 화합물은 (예를 들면 생물학적으로 관련된(biologically relevant) pH에서, 예를 들면 6.5-7.5의 pH에서 표준 수소 전극에 대해서) 음의 산화환원 전위를 나타낼 수 있다. 화합물은 MRI 조영제로 사용될 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 49/106* (2013.01)  
*A61K 49/124* (2013.01)  
*A61K 49/128* (2013.01)  
*A61K 49/143* (2013.01)  
*C07D 273/00* (2013.01)  
*C07D 273/02* (2013.01)  
*C07D 403/06* (2013.01)  
*C07D 403/14* (2013.01)

---

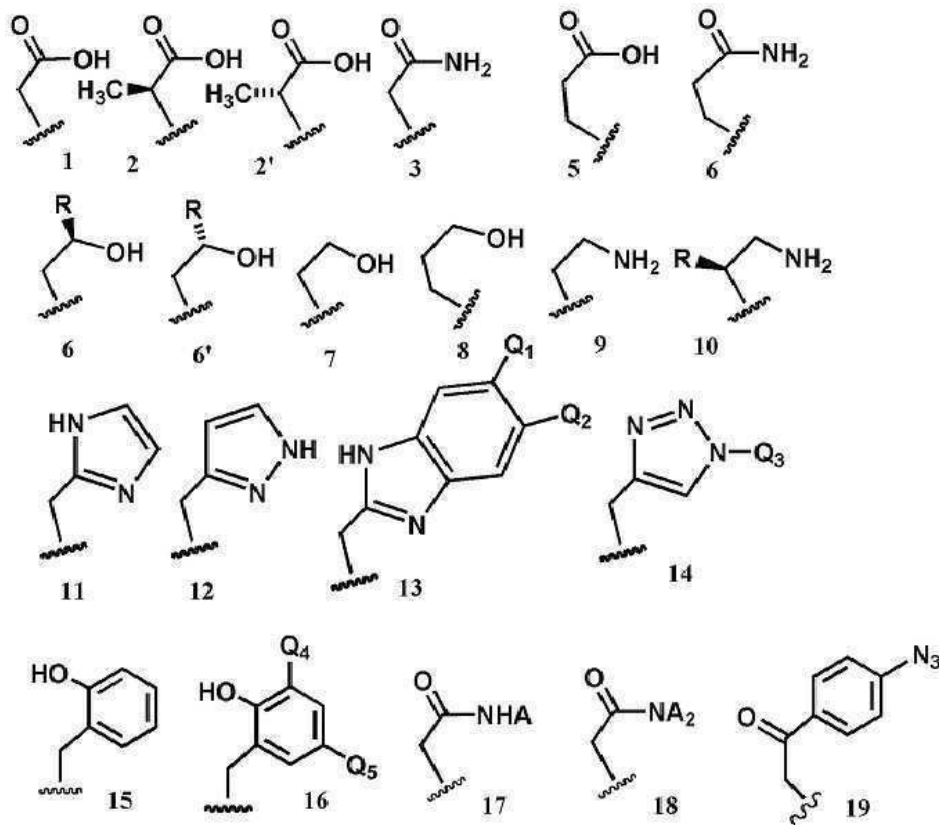
명세서

청구범위

청구항 1

매크로사이클릭(macrocyclic) 착체(complex)로서, 상기 착체는,

9 내지 15개의 원자를 포함하는 매크로사이클릭 코어로서, 상기 매크로사이클릭 코어 내 원자들 중 적어도 하나가 N 원자이고, 적어도 2개의 탄소 원자들은, N 원자, O 원자 및 S 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로 원자를 분리시키고, 하나 이상의 하기 펜던트 기(pendant group)가 상기 매크로사이클릭 코어 상 치환체인 것인, 매크로사이클릭 코어:



또는 이의 탈양성자화된(deprotonated) 유사체(analog) 또는 이의 기하이성체(stereoisomer)

(이때 상기 식에서 Q<sub>1</sub> 및 Q<sub>2</sub>는 서로 독립적으로 H, OCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, 또는 CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>4</sub>이고, G<sub>4</sub>는 H, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 치환된 또는 비치환된 알킬기의 직선 또는 분지된 구조 또는 PEG 기 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)<sub>n</sub> (이때 n은 1-2임)이고, Q<sub>3</sub>는 H, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 치환된 또는 비치환된 알킬기의 직선 또는 분지된 구조 또는 PEG 기 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)<sub>n</sub> (이때 n은 1-12임)이고, Q<sub>4</sub> 및 Q<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 H, OCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬기의 직선 또는 분지된 구조이고, A는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub>를 갖는 치환된 또는 비치환된 알킬기의 직선 또는 분지된 구조이거나, 치환된 또는 비치환된 아릴기 또는 아미노산임), 및

상기 매크로사이클릭 코어에, 및/또는 매크로사이클릭 화합물의 적어도 하나의 펜던트 기 치환체에 착체화된 (complexed) 고-스핀 Fe(III) 양이온, 또는 이의 염, 부분 염(partial salt), 수화물(hydrate), 다형체 (polymorph), 또는 기하이성체

를 포함하고,

매크로사이클릭 화합물은, 6.5 내지 7.5의 pH에서 수성 매질 중에서 표준 수소 전극 (NHE)에 대해 0 미만의 산

화환원 전위를 나타내는 것인, 매크로사이클릭 착체.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 펜던트 기의 적어도 하나 또는 전부는 상기 매크로사이클릭 코어 상의 N에 공유결합되는 것인, 매크로사이클릭 착체.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 매크로사이클릭 착체는 적어도 하나의 열린 배위결합 자리(open coordination site)를 갖는 것인, 매크로사이클릭 착체.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 매크로사이클릭 착체는 상기 고-스핀 Fe(III) 양이온에 착체화된 적어도 하나의 하이드록사이드(hydroxide) 또는 적어도 하나의 물을 갖는 것인, 매크로사이클릭 착체.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 펜던트 기의 적어도 하나는 상기 펜던트 기의 헤테로원자로 연결되는 알킬기의 임의의 탄소 또는 벤질 위치에서 치환되는 것인, 매크로사이클릭 착체.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 매크로사이클릭 코어는 사이클렌(cyclen) 모이어티(moiety), 사이클람(cyclam) 모이어티, 또는 TACN 모이어티인 것인, 매크로사이클릭 착체.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 매크로사이클릭 착체는 TACN 모이어티 및 적어도 하나의 (예를 들면 하나 또는 둘의) 음이온성 펜던트 기를 포함하는 것인, 매크로사이클릭 착체.

#### 청구항 8

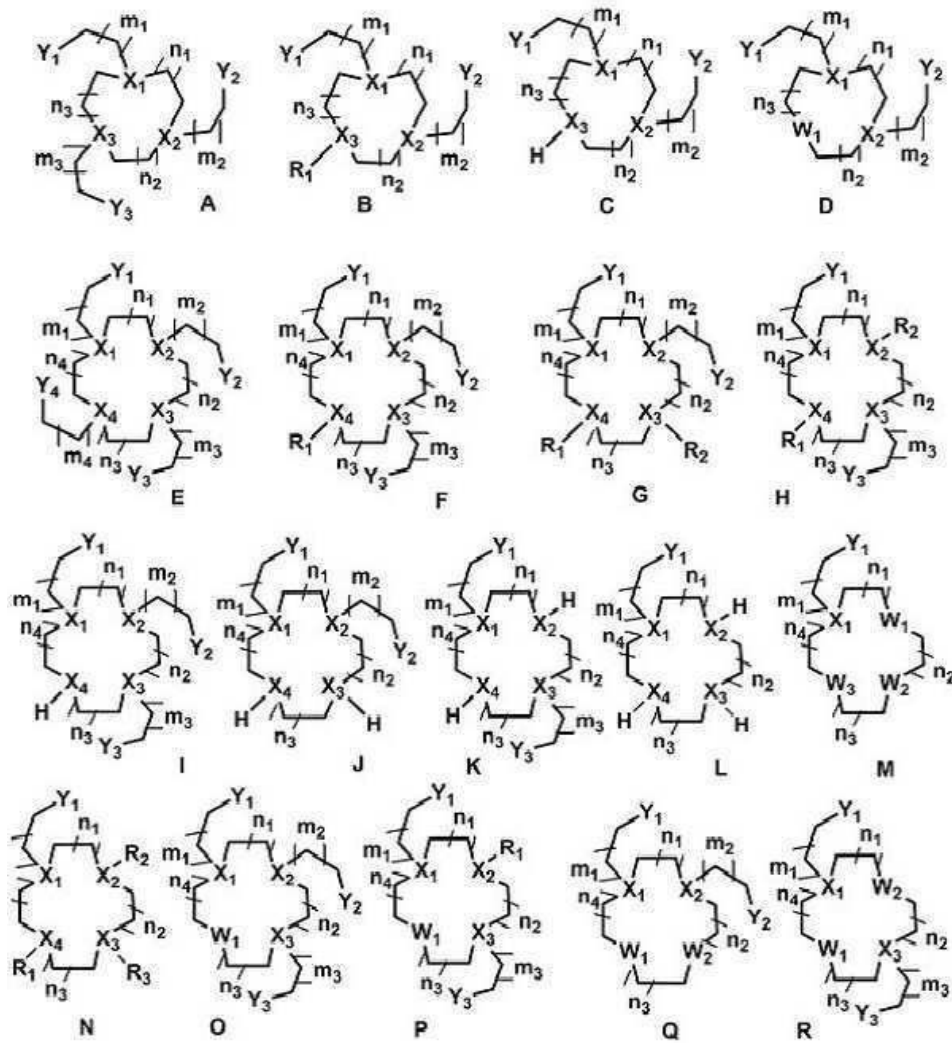
제7항에 있어서, 상기 음이온성 펜던트 기는 카복실레이트(carboxylate) 펜던트, 이미다졸레이트(imidazolate) 펜던트, 피라졸레이트(pyrazolate) 펜던트, 알콕사이드(alkoxide) 펜던트, 및 페녹사이드(phenoxide) 펜던트로부터 개별적으로 선택된 것인, 매크로사이클릭 착체.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 매크로사이클릭 착체는 배위결합화(coordinating) 펜던트 기 또는 비-배위결합화 펜던트 기를 추가로 포함하는, 매크로사이클릭 착체.

#### 청구항 10

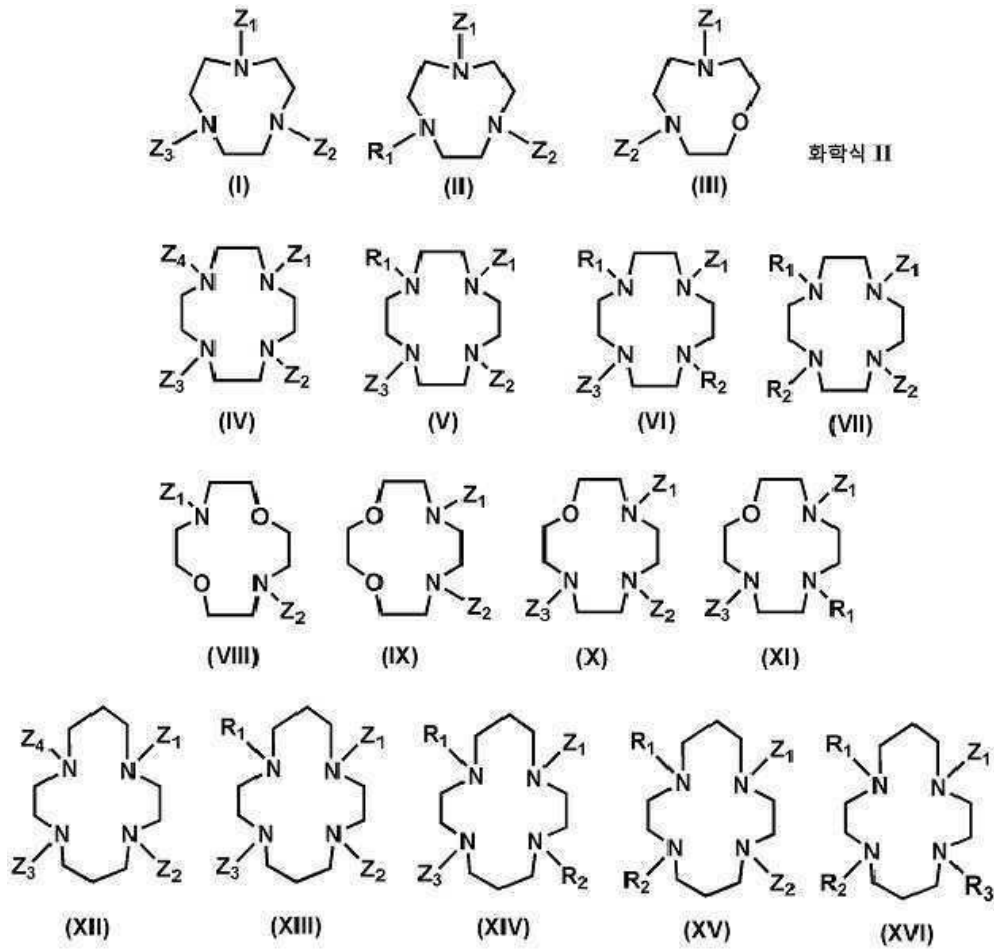
제1항에 있어서, 상기 매크로사이클릭 코어는 하기의 구조 중 하나를 갖는 것인, 매크로사이클릭 착체:



상기 식에서  $X_1, X_2, X_3$ , 및  $X_4$ 은 N이고;  $W_1, W_2$ , 및  $W_3$ 은 각각 독립적으로 0 또는 S이고;  $Y_1, Y_2, Y_3$ , 및  $Y_4$ 은 각각 독립적으로 N를 포함하는 펜던트 주개(donor) (이때 N은 고립 전자쌍(lone pair of electrons)을 가짐), 또는 0를 포함하는 펜던트 주개 (이때 0는 적어도 하나의 고립 전자쌍을 갖지만, 바람직하게는 2개 또는 3개의 고립 전자쌍을 가짐)이고;  $m_1, m_2, m_3$ , 및  $m_4$ 은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;  $n_1, n_2, n_3$ , 및  $n_4$ 은 각각 독립적으로 1 또는 2이고;  $R_1, R_2$ , 및  $R_3$ 은 각각 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬기이고; 이때  $R_1, R_2$ , 및  $R_3$ 은 펜던트 주개에 의해 치환되지 않고, 알킬- $Y_1$ , 알킬- $Y_2$ , 알킬- $Y_3$  및/또는 알킬- $Y_4$  중 알킬 세그먼트(segment)는 선택적으로 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된다.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 상기 매크로사이클릭 코어는 하기의 구조식을 갖는 것인, 매크로사이클릭 착체:



상기 식에서  $R_1$ ,  $R_2$ , 및  $R_3$ 은 각각 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬기이고, 이때  $R_1$ ,  $R_2$ , 및  $R_3$ 은 펜던트 주개에 의해 치환되지 않고;

상기 매크로사이클릭 코어가 구조 (I)를 갖는 경우,  $Z_1$ 은 H이고  $Z_2$  및  $Z_3$ 은 각각 독립적으로 펜던트 기이고;

상기 매크로사이클릭 코어가 구조 (II), (III), (VII), (VIII), (IX) 또는 (XV)을 갖는 경우,  $Z_1$  및  $Z_2$ 는 각각 독립적으로 펜던트 기이고;

상기 매크로사이클릭 코어가 구조 (VI), (XI) 또는 (XIV)를 갖는 경우,  $Z_1$  및  $Z_3$ 는 각각 독립적으로 펜던트 기이고;

상기 매크로사이클릭 코어가 구조 (XVI)를 갖는 경우,  $Z_1$ 은 펜던트 기이고;

상기 매크로사이클릭 코어가 구조 (IV)를 갖는 경우,  $Z_4$ 는 펜던트 기이고  $Z_1$ ,  $Z_2$  및  $Z_3$ 는 각각 독립적으로 H 또는 펜던트 기이고 이때  $Z_1$ ,  $Z_2$  및  $Z_3$  중 2개 이하는 H이고;

상기 매크로사이클릭 코어가 구조 (V)를 갖는 경우,  $Z_1$  및  $Z_2$ 는 각각 독립적으로 H 또는 펜던트 기이고,  $Z_3$ 는 펜던트 기이고;

상기 매크로사이클릭 코어가 구조 (X)를 갖는 경우,  $Z_1$  및  $Z_3$ 는 각각 독립적으로 펜던트 기이고  $Z_2$ 는 H 또는 펜던트 기이고;

상기 매크로사이클릭 코어가 구조 (XII)를 갖는 경우,  $Z_4$ 는 펜던트 기이고  $Z_1$ ,  $Z_2$  및  $Z_3$ 는 각각 독립적으로 H 또는 펜던트 기이고, 이때  $Z_1$ ,  $Z_2$  및  $Z_3$  중 2개 이하는 H이고;

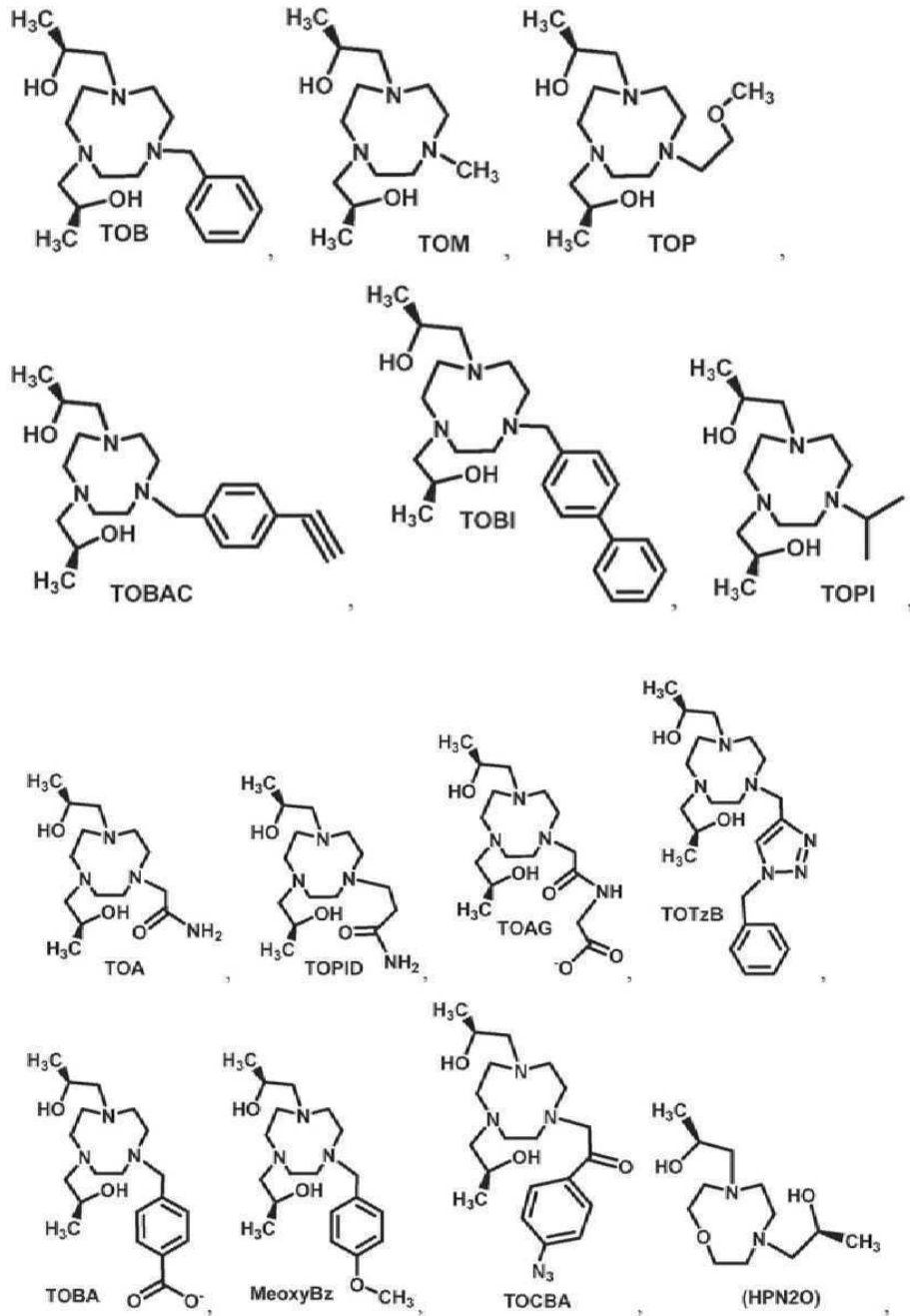
상기 매크로사이클릭 코어가 구조 (XIII)를 갖는 경우,  $Z_1$  및  $Z_3$ 는 각각 독립적으로 펜던트 기이고  $Z_2$ 는 H 또는

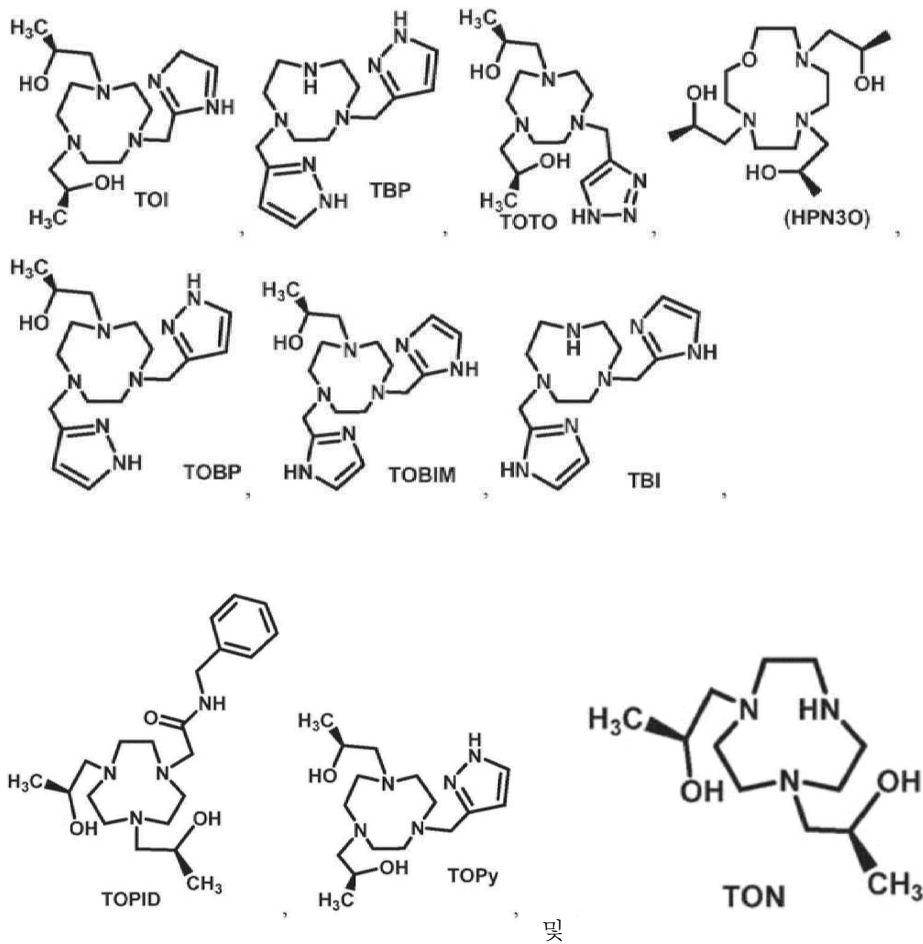
펜던트 기이고;

구조 (I) 내지 (XVI) 모두에서, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> 및 Z<sub>4</sub>는, 적용가능한 대로(as applicable), 각각이 독립적으로 선택되는 것이다.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 매크로사이클릭 코어는 하기의 구조를 갖는 것인, 매크로사이클릭 착체:

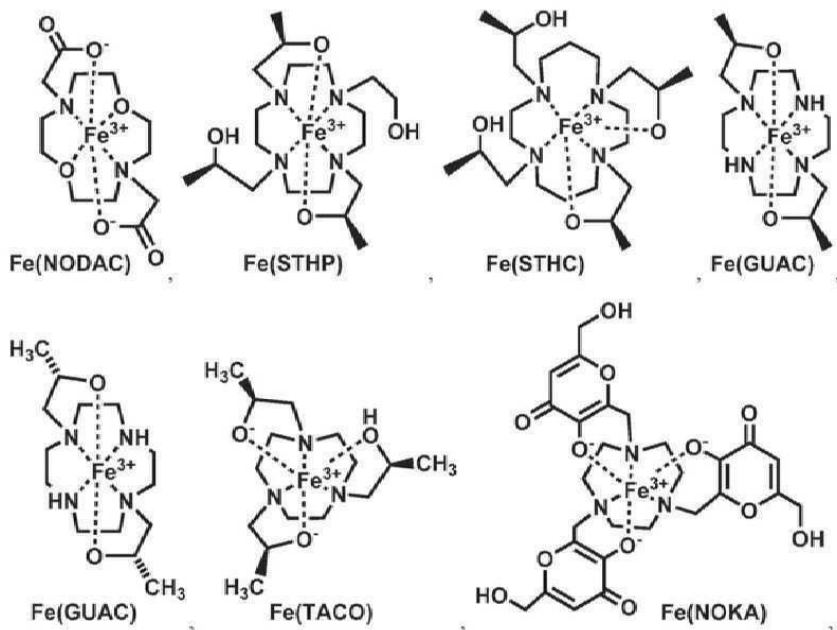


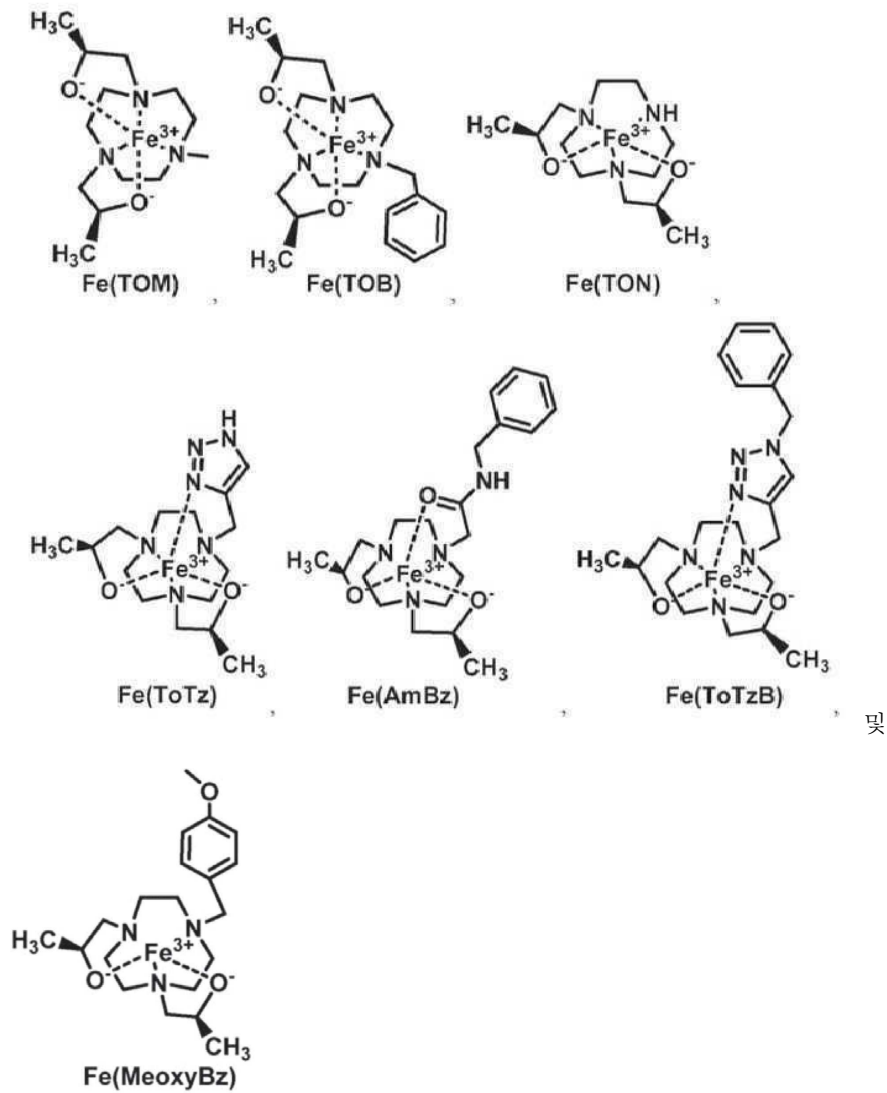


및

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 매크로사이클릭 착체는 하기의 구조 중 하나를 갖는, 매크로사이클릭 착체:





**청구항 14**

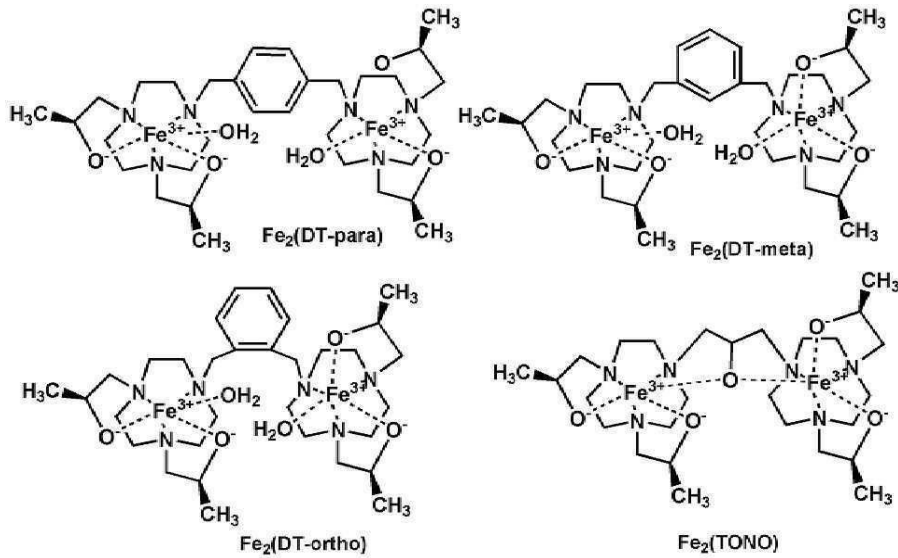
화합물로서, 상기 화합물은,

연결기(linker group)에 공유결합된 하나 이상의 매크로사이클릭 착체 기, 또는 고분자, 덴드리머(dendrimer), 단백질 또는 펩타이드에 공유결합된 하나 이상의 펜던트 매크로사이클릭 착체 기를 포함하는 고분자, 덴드리머, 단백질 또는 펩타이드를 포함하고,

개별적인 매크로사이클릭 착체 기의 각각은 청구항 제1항에 기재된 매크로사이클릭 착체로부터 유도되는 것인, 화합물.

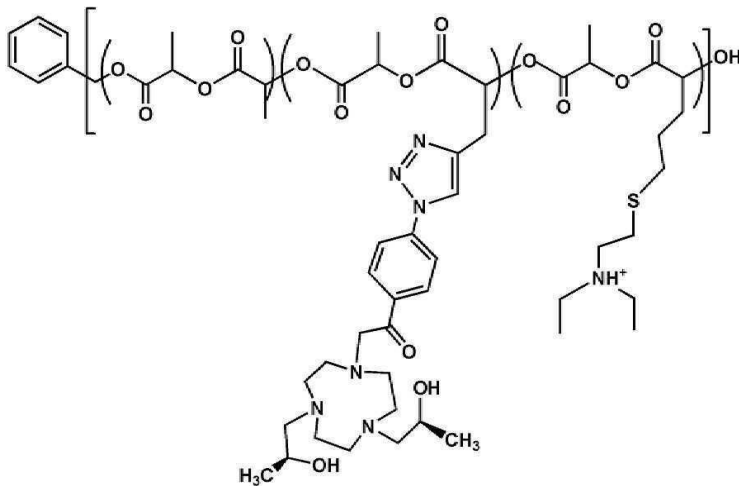
**청구항 15**

제14항에 있어서, 상기 화합물은 하기의 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 고분자:



청구항 16

제15항에 있어서, 상기 고분자는 하기의 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 고분자:



청구항 17

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 기재된 매크로사이클릭 화합물의 하나 이상 및/또는 제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 하나 이상, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 조성물은 인간 혈청 알부민 및/또는 메글루민(meglumine)을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 19

세포, 기관(organ), 맥관 구조(vasculature) 또는 조직의 적어도 일부의 이미지를 획득하는 방법으로서, 상기 방법은,

세포, 기관, 맥관 구조 또는 조직을, 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 기재된 매크로사이클릭 화합물의 하나

이상 및/또는 제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 하나 이상과 접촉시키는 단계, 및  
 상기 세포, 기관, 맥관 구조 또는 조직의 적어도 일부를 이미지화하여 상기 세포, 기관, 맥관 구조 또는 조직의  
 일부의 이미지를 수득하는 단계를 포함하고,  
 상기 이미지는 자기 공명 영상을 이용하여 수득하는 것인, 방법.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 상기 세포, 기관, 맥관 구조, 또는 조직은 개체의 일부인 것인, 방법.

**청구항 21**

제19항에 있어서, 상기 이미지는 자기공명영상 (MRI)를 이용하여 수득하는 것인, 방법.

**청구항 22**

제19항에 있어서, 상기 매크로사이클릭 화합물(들) 및/또는 화합물(들)은 T<sub>1</sub> 제제 또는 T<sub>1</sub> 제제들인 것인, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] **관련 출원의 교차 참조**

[0002] 본 출원은 2017년 5월 19일에 출원된 미국 임시출원 제62/508,548호에 대한 우선권을 주장하며, 이의 개시가 본 명세서에서 참조로 포함된다.

[0003] **연방으로 자금 지원된 연구와 관련된 주**

[0004] 본 발명은 미국 국립보건원(National Institutes of Health)으로부터 수여된 EB025369 및 미국국립과학재단(National Science Foundation)으로부터 수여된 보조금 제CHE1310374호 하의 정부 지원으로 만들어졌다. 미국 정부는 본 발명에 대한 일부 권리를 갖는다.

[0005] **본 개시의 분야**

[0006] 본 개시는 주로 철 (III) 매크로사이클릭(macrocyclic) 화합물에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 개시는 MRI 조영제로 사용될 수 있는 철(III) 매크로사이클릭 화합물에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0007] 거의 모든 임상적으로-사용되는 조영제는 가돌리늄 (3가(trivalent) Gd(III)인 Gd)를 함유하지만, 미국 인구 중 상당한 비율의 환자(약 10%)는, 장기간 노출로 발생하는 독성으로 인해 주어진 Gd(III) 조영제에 대해 위험이 있는 것으로 고려된다. 또한, Gd(III)계 MRI 조영제가 모든 환자의 뇌, 뼈 및 피부 내로의 Gd(III)의 퇴적(deposition)으로 이어진다는 새로운 우려가 있다. Gd(III) 조영제에 대한 대안은 생물학적으로 적절한(biologically relevant) 전이 금속, 예를 들면 고-스핀 Fe(III) 착체를 포함한다.

[0008] 자기 공명 영상 (MRI)에 대한 대안적인 접근법은 내인성(endogenous) 금속 이온인 철을 활용하는 조영제의 개발이다. 3가 철인 Fe(III)을 함유하는 조영제는 Gd(III)를 견딜(tolerate) 수 없는 환자에게 문제가 되는 Gd(III) 조영제에 대한 대안을 제공한다. 최근까지 보고되어 온 대부분의 Fe(III) MRI 조영제는 단순한 직선 킬레이트(linear chelate)를 함유한다. 3가지의 흔히 사용되는 유형의 착체가 있다. 가장 비중 있게 연구되는 것은, 페놀 및 카복실레이트 펜던트(pendent)의 조합을 갖는 에틸렌 디아민 백본(backbone)을 함유하는 부류, 예를 들면 EHBG (NN'-에틸렌비스[(2-하이드록시벤질)글라이신; NN'-ethylenebis[(2-hydroxybenzyl)glycine)이다. 두번째 유형은 폴리아미노카복실레이트(polyaminocarboxylate) 리간드, 예를 들면 EDTA의 Fe(III) 착체를 함유한다. 세번째 유형은 세균성(bacterial) 사이드로포어(siderophore), 데스페리옥사민(desferrioxamine;

DFO)을 함유한다. 모든 이러한 착체들은 교환 가능한(exchangeable) 물 리간드의 부재, ROS 생성에 순응하는(amenable) 환원 전위, 및/또는 합성 변형의 어려움을 포함하는 단점을 갖는다. 또한, Fe(III) 착체의 수용액 화학은, 하이드록사이드(hydroxide) 및 브리징(bridging) 산소 리간드와의 불용성 착체의 형성에 의해 지배된다. 산화환원 전위를 조절하여 Fe(III)를 안정화시킴으로써 ROS의 생성에 효과적인 촉매가 아니고, 수용성이며, 바람직한  $T_1$  이완제(relaxivity agent)인 Fe(III) 착체를 얻기 위해서는 개선이 필요하다.

[0009] 적어도 전술한 것에 기초하여, 당해 기술 분야에서는 개선된 특성을 갖는 Fe(III) MRI 조영제에 대한 계속되는 충족되지 않은 필요성이 있다.

### 발명의 내용

[0010] 고-스핀 Fe(III) 착체는  $T_1$  MRI 조영제로 개발되었다. 고-스핀 Fe(III)는, MRI 조영 동안 물의 양성자의  $T_1$  이완 시간을 단축시킬 수 있는 바람직한 상자성 특성을 갖는다.

[0011]  $T_1$  MRI 조영제로 사용하기 위한 고-스핀 Fe(III) 배위결합 착체가 개시된다. 개시된 Fe(III)  $T_1$  MRI 조영제는 스핀 및 산화 상태뿐 아니라 물 및 생물체의 매질(biological media) 중의 용해도 및 안정성의 조절을 위한 매크로사이클릭 리간드를 포함한다. Fe(III) 착체는  $T_2$  MRI 조영제로도 사용될 수 있다.

[0012] 매크로사이클릭 화합물, Fe(III) 매크로사이클릭 착체, 화합물, 및 이를 이용한 및 만드는 방법 및 조성물을 제공하는 것이 본 개시의 목적이다. 다양한 실시예에서, 본 개시의 매크로사이클릭 착체 및 조성물은 MRI 조영제로 사용된다.

[0013] 본 개시는 다음을 갖는 매크로사이클릭 화합물을 제공한다: i) 리간드 주개(donor)로 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 매크로사이클릭 코어 및 ii) 상기 매크로사이클릭 코어의 치환체로 적어도 하나의 펜던트 주개. 매크로사이클릭 화합물은 상기 매크로사이클릭 화합물이 철(III) 이온에 대해 배위결합될 때 리간드를 가리킬 수 있다. 매크로사이클릭 코어는 탄소 원자 및 적어도 하나의 헤테로원자 (예를 들면, N 원자, O 원자, 또는 S 원자)를 포함하는 고리 구조를 갖는다.

[0014] 매크로사이클릭 화합물은 하나 이상의 보조(ancillary) 펜던트 기를 포함할 수 있다. 상기 보조 펜던트 기(들)은 하나 이상의 배위결합화(coordinating) 보조 펜던트 기 및/또는 하나 이상의 비-배위결합화 보조 펜던트 기일 수 있다.

[0015] 특정 펜던트는 하나 초과 N 또는 O 주개 원자 (예를 들면 피라졸(pyrazole) 또는 이미다졸(imidazole), 카복실레이트(carboxylate) 또는 카복시산)를 가질 수 있으며, 주로 오직 하나만 금속 이온에 배위결합된다고 하더라도 상기 하나 초과 N 또는 O 주개 원자를 가질 수 있다.

[0016] 매크로사이클릭 화합물은 다양한 펜던트 기 및 펜던트 기들의 조합을 가질 수 있다. 하나 초과 N 또는 O 주개 원자가 존재할 때, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0017] 일 구현예에서, 본 개시의 화합물은, 연결기(예를 들면 방향족 기)를 통해 함께 구속되는(tethered) (즉, 공유결합) 하나 초과 N 또는 O 주개 원자, 본 개시의 하나 이상의 매크로사이클릭 화합물, 고분자, 덴드리머(dendrimer), 또는 펩타이드를 가질 수 있다.

[0018] 일 측면에서, 본 개시는 본 명세서에서 설명되는 매크로사이클릭 착체 및 화합물을 이용하는 이미징(imaging) 방법을 제공한다. 이미징 방법은 자기 공명 이미징 방법을 사용한다. 이러한 방법의 비-제한적인 예시는 자기 공명 영상(MRI)을 포함한다. 구체적으로, Fe(III)에 착체화되는(complexed) 본 개시의 매크로사이클릭 화합물은  $T_1$  MRI 조영제로 사용될 수 있다. 본 개시의 이미징 방법은 세포, 조직, 기관, 맥관 구조(vasculature), 또는 이의 일부를 이미징하기 위해 사용될 수 있다. 세포, 조직, 기관, 맥관 구조는 개체의 일부일 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 TACN (1,4,7-트리아자사이클로노난; 1,4,7-triazacyclononane) 유도체의 일반적인 합성을 나타낸다.  
 a) N,N-디메틸포름아마이드 디메틸아세탈 (N,N-Dimethylformamide Dimethylacetal), 톨루엔/클로로포름 4:1.  
 b) R-X; R = 벤질, 메틸, 프로파길(propargyl), 메틸페닐, 메틸-벤조에이트, 2-(2-메톡시-에톡시)에탄, 4-(메틸)-1,1'-바이페닐, 벤질 메틸 에테르; 건조 THF 및 X = 클로로, 브로모 또는 아이오도 c) 환류; 12M HCl/MeOH

1:1 또는 KOH 용액, 이어서 클로로포름을 이용한 추출. d) 배위결합화 펜던트 예를 들면 브로모메틸-피라졸, 또는 브로모아세트아마이드의 클로로 또는 브로모메틸 유도체의 첨가에 의한 배위결합화 펜던트의 첨가. 환원제로 알데하이드의 첨가, 예를 들면 이미다졸-2-카복시알데하이드의 첨가에 의한 환원성 아미노화(amination)에 의한 펜던트의 첨가. (S)-(-)프로필렌 옥사이드 또는 (R)-(+)-프로필렌 옥사이드 및 H<sub>2</sub>O/에탄올 혼합물의 첨가에 의한 펜던트의 첨가.

도 2는 두 개의 카이랄 프로필 알코올 펜던트를 갖는 TACN 리간드의 일반적인 합성을 나타낸다. R 또는 S 프로필렌 옥사이드는 반대 카이랄성을 갖는 펜던트를 제공하기 위해 사용될 수 있다. 비-배위결합 기인, R은 주로 벤질, 메틸 또는 바이페닐이다.

도 3은 TOB 리간드로부터의 합성 전구체인 TON 리간드의 합성을 나타낸다. 벤질기는 촉매성 환원에 의해 제거되어 TON을 생성한다.

도 4는 2개의 Fe(III) 이온을 결합하는 리간드의 실시예 합성을 나타낸다. 이 도면은 DT-메타에 대한 합성 반응식을 나타낸다.

도 5는 Fe(II) 염을 이용한 Fe(III) 착체의 합성을 나타낸다. 에탄올 중 FeCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 또는 Fe(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>을 1,1'-(7-벤질-1,4,7-트리아조난-1,4-디일)비스(프로판-2-올) (1,1'-(7-benzyl-1,4,7-triazonane-1,4-diy)bis(propan-2-ol; TOB)에 첨가하고 1 시간 동안 가열했다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 생성물이 침전될 때까지 디에틸 에테르를 첨가했고 이어서 디에틸 에테르로 세척했다. 이것은 Fe(III) 착체를 생성시키며 이는 Fe(II) 착체의 산화로부터 발생한 것이다. 물 중에 용해될 때 Fe(TOB)Cl은 Cl 리간드를 잃고 물 또는 하이드록사이드와 결합한다.

도 6은 Fe(III) 염으로부터의 Fe(TOB) 유도체의 합성을 나타낸다. TOB의 유리 염기가 2 당량의 트리메틸아민 염기와 함께 아세트나이트릴 중의 Fe(III) 클로라이드와 혼합된다.

도 7은 1,4,8,11-테트라키스(2-하이드록시프로필)-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸 (1,4,8,11-tetrakis(2-hydroxypropyl)-1,4,8,11-tetrazacyclotetradecane; STHC)의 Fe(III) 착체의 합성을 나타낸다.

도 8은 Fe(TOB)의 결합된 물이 탈양성자화되어 하이드록사이드 리간드를 제공한다는 것을 보여주며, 이는 또한 좋은 T<sub>1</sub> 이완성 체제이다.

도 9는 2,2'-(1,7-디옥사-4,10-디아자사이클로도데칸-4,10-디일) (2,2'-(1,7-dioxa-4,10-diazacyclododecane-4,10-diy)l; NODAC)의 Fe(III) 착체의 합성은 Fe(III) 염으로 진행된다는 것을 나타낸다.

도 10은 가변 온도 <sup>17</sup>O 핵자기 공명 (NMR) 연구로부터의 데이터의 플롯(plot)을 나타낸다. 온도의 함수로 <sup>17</sup>O NMR 공명의 횡방향(transverse) 이완성의 역수의 자연 로그는 4의 pH에서의 45 mM Fe(TOB) 함유 실험에서 나타난다. 스위프트-코닉 식(Swift-Connick equation)에 피팅(fitting)함으로써 이 플롯으로부터의 k<sub>ex</sub>를 6.1 x 10<sup>6</sup> s<sup>-1</sup>로 결정했다.

도 11은 Fe(III) 조영제가, EDTA의 Fe(III) 착체와 달리, 과산화물 및 아스코베이트(ascorbate)의 존재 하에 벤조에이트를 산화시키지 않는다는 것을 나타낸다. pH 7.2에서 50 μM 착체, 50 μM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 및 50 μM 아스코베이트를 갖는 벤조에이트 산화물. [Fe(EDTA)]<sup>-</sup> 산화는 100% 일어난다.

도 12는 Fe(TACO) 및 Fe(TOB)의 pH-전위차 적정 및 평형 이온화가 데이터의 피팅으로부터 일정하는 것을 나타낸다. 이러한 데이터는 Fe(TOB)가 3.8 및 7.2에서 두 개의 pK<sub>a</sub> 값들을 갖는 것을 보여주며, 이는 알코올 펜던트와 같은 두 주개 기들의 탈양성자화를 뒷받침한다.

도 13은 37 °C에서 4.7 T MRI 스캐너 상 철 착체 농도의 함수로서 T<sub>1</sub> 이완 상수의 Hz의 플롯을 나타낸다. 선의 기울기는 T<sub>1</sub> 이완성이다.

도 14은 37 °C에서 4.7 T MRI 스캐너 상 철 착체 농도의 함수로서 T<sub>2</sub> 이완 상수의 Hz의 플롯을 나타낸다. 선의 기울기는 T<sub>2</sub> 이완성이다.

도 15는 마우스의 MRI 스캔을 나타낸다: Balb/cAnNCr (n = 2); 6.2 mM Fe-TOB-HSA 의 0.2 mL의 투여량으로 주

사됨(10.5 mg의 HSA). 스캔은 조영제 전 및 조영 후 30분을 나타낸다.

도 16은 간, 근육, 신장의 혈관 및 피질을 포함하는 다양한 조직에서 Fe-TOB-HAS의 주사 후 시간에 따른 마우스 내 T<sub>1</sub> 이완성의 변화의 플롯을 나타낸다.

도 17은 간, 근육, 신장의 혈관을 포함하는 다양한 조직에서 Fe-TOB-HSA의 주사 후 시간에 따른 마우스 내 T<sub>1</sub> 이완성의 변화의 플롯을 나타내지만, 신장 피질 데이터는 제거됐다.

도 18은 각각 50 μmol/kg에서 Gd-DTPA vs. Fe(TOB)에서의 신장, 간 및 혈액에서 T<sub>1</sub> 속도 상수에서의 변화를 나타낸다 (a-c). 신장 및 간에서의 Fe(TOB)의 더 많은 흡수 (a, b)는 혈액 (c)으로부터의 더 빠른 제거를 초래한다. 담도계에 의한 Fe(TOB)의 제거는 주사 후 30' 및 4 시간에서의 쓸개의 강한 증대에 의해 확인된다 (d).

도 19은 각각 50 μmol/kg에서 Gd-DTPA vs. Fe(TOB) vs. Fe(NOKA)에서의 신장, 간 및 혈액에서 T<sub>1</sub> 속도 상수에서의 변화를 나타낸다 (a-c). 데이터는 Fe(NOKA)가 간 (a), 신장 (b)에서의 Fe(TOB) 또는 Gd(DTPA)의 것만큼 큰 T<sub>1</sub> 조영을 생성하지 않지만, Gd(DTPA)가 혈액 (c)에서 더 큰 조영을 생성한다는 것을 보여준다. (d)에서 비교가 나타난다.

도 20은 약 75 주 된 뇌종양을 갖는 마우스 (C57BL/6Ncr 마우스)의 MRI 스캔을 나타낸다. 마우스는 0.05 mmol/kg Fe(TOB) 착체 또는 0.1 mmol/kg Fe(TOB) 착체에서 Fe(TOB)로 투여되었다.

도 21은 25 °C에서 3 Tesla Toshiba 임상의 스캐너 상 Fe(III) 착체에서의 T<sub>1</sub> 이완성 데이터를 나타낸다. 착체는 pH 7.2에서 표준 인산 완충된 식염수 (PBS)에서 제조되었다.

도 22는 약 -400 mV의 E<sub>0</sub>로 pH 7.2 (왼쪽)에서 약 200 mV의 E<sub>0</sub>로 pH 3.1 (오른쪽)에서를 포함하는 2개의 상이한 pH 값에서 NHE에 대한 물 중의 Fe(TOTzB)의 순환전압전류 스캔을 나타낸다. 더 염기성인 pH에서 산화환원 전위의 변화는 알코올 펜던트의 탈양성자화에 의한 것이다.

도 23은 77 K에서 메탄올 내 Fe(TOB)의 X-밴드 EPR 스펙트럼을 나타낸다.

도 24는 10 K에서의 메탄올 중의 Fe(TOB), 및 10 K에서의 트리에틸아민의 1.5 당량을 갖는 메탄올 중의 Fe(TOB)의 X-밴드 EPR 스펙트럼을 나타낸다. 대략 3400 G에서의 시그널은 Mn(II) 불순물로 인한 것이다.

도 25는 10 K에서의 메탄올 중의 Fe<sub>2</sub>(TONO)의 X-밴드 EPR 스펙트럼을 나타낸다.

도 26은 10 K에서의 메탄올 중의 Fe(TACO)의 X-밴드 EPR 스펙트럼을 나타낸다.

도 27은 2개의 하이드록시프로필 펜던트 및 세번째 가변 펜던트를 갖는 TACN 유도체의 일반 합성을 나타낸다.

질량 분광분석 데이터는 새 리간드 각각에 대해 주어진다: L(a): ESI-MS: m/z = 260.3 [M+H]<sup>+</sup>; L(b): ESI-MS: m/z = 612.3 [M+H]<sup>+</sup>; L(c): ESI-MS: m/z = 366.3 [M+H]<sup>+</sup>; L(d): ESI-MS: m/z = 303.2 [M+H]<sup>+</sup>; L(e): ESI-MS: m/z = 393.3 [M+H]<sup>+</sup>; L(f): ESI-MS: m/z = 327.2 [M+H]<sup>+</sup>; L(g): ESI-MS: m/z = 417.3 [M+H]<sup>+</sup>; L(h): ESI-MS: m/z = 392.3 [M+H]<sup>+</sup>; 및 L(i): ESI-MS: m/z = 566.4 [M+H]<sup>+</sup>.

도 28은 TOTO를 합성하기 위해 사용되는 트리아졸 펜던트의 합성을 위한 반응식을 나타낸다.

도 29. TOTBz를 합성하기 위해 사용되는 트리아졸 펜던트의 합성을 위한 반응식.

도 30은 TOTO의 합성을 위한 반응식을 나타낸다.

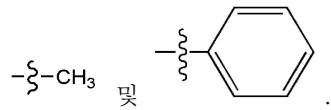
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 청구된 대상이, 특정 구현예/실시예의 측면에서 설명될 것이지만, 본 명세서에서 제시되는 이점 및 특성의 모두를 제공하지 않는 구현예/실시예를 포함하는, 다른 구현예/실시예 또한 본 개시의 범위 내에 있다. 다양한 구조적, 논리적 및 공정 단계가 본 개시의 범위를 벗어나지 않고 만들어질 수 있다.

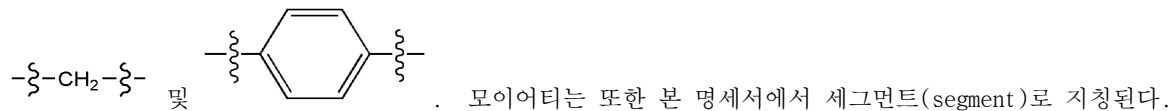
[0021] 본 명세서에서는 값들의 범위가 개시된다. 범위는 하한 값 및 상한 값을 제시한다. 달리 언급이 없으면, 범위는, 언급된 범위의 값들 간의 범위 및 가장 작은 값 (하한 값 및 상한 값 중 어느 하나)의 규모(magnitude)에 대한 모든 값을 포함한다. 모든 예시적인 실시예에서와 같이, 본 명세서에서 제시된 임의의 범위는, 달리 지시

가 없다면, 열번째 소수점 자리까지의 범위 내에 속하는 모든 값을 포함한다.

[0022] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 달리 언급이 없다면, 용어 "기(group)"은, 다른 화학종에 공유결합될 수 있는 하나의 말단(terminus)을 갖는 화학적인 존재(chemical entity)를 가리킨다. 설명적인 실시예의 기는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다:



[0024] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 달리 언급이 없다면, 용어 "모이어티(moiety)"는, 다른 화학종에 공유결합될 수 있는 2개 이상의 말단을 갖는 화학적인 존재를 가리킨다. 설명적인 실시예의 모이어티는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다:



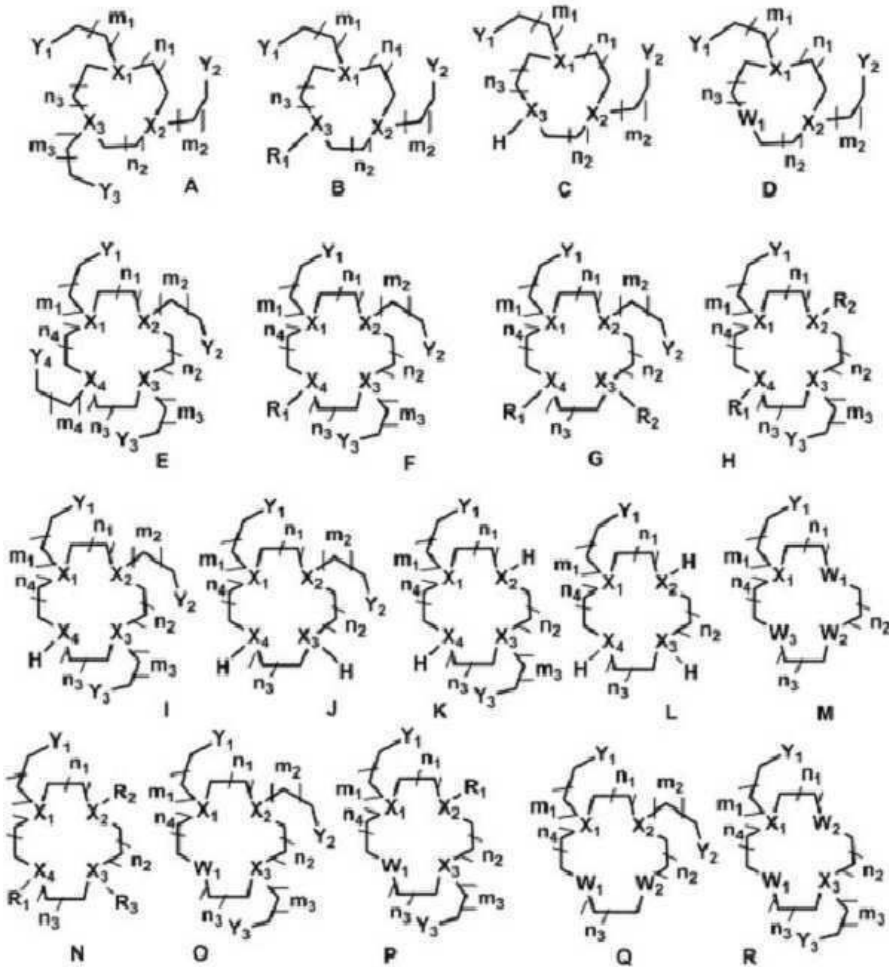
[0026] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 달리 언급이 없다면, 용어 "알킬(alkyl)"은 분지된(branched) 또는 비분지된(unbranched) 포화 탄화수소 기/모이어티를 가리킨다. 알킬 기/모이어티의 예시는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 메틸 기/모이어티, 에틸 기/모이어티, 프로필 기/모이어티, 부틸 기/모이어티, 이소프로필 기/모이어티, 터트-부틸 기/모이어티, 등. 예를 들면, 알킬 기/모이어티는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 알킬 기/모이어티로서, 이들 사이의 모든 정수 개의 탄소 개수 및 이들 사이의 모든 범위의 탄소 개수를 포함한다(예를 들면, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, 또는 C<sub>12</sub>). 알킬 기/모이어티는 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환체의 예시는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 예를 들면, 할로젠 (-F, -Cl, -Br, 및 -I), 지방족(aliphatic) 기 (예를 들면, 알킬 기, 알케닐 기, 알키닐 기), 아릴 기, 알콕사이드 기, 아민 기, 카복실레이트 기, 카복시산, 에테르 기, 알코올 기, 알킨 기 (예를 들면, 아세틸레닐(acetylenyl) 기), 등 및 이들의 조합과 같은 치환체.

[0027] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 달리 언급이 없다면, 용어 "아릴(aryl)"은 C<sub>5</sub> 내지 C<sub>14</sub> (이때 이들 사이의 모든 정수 개의 탄소 개수 및 이들 사이의 모든 범위의 탄소 개수를 포함) 방향족 또는 부분적으로 방향족인 탄소고리(carbocyclic) 기/모이어티를 가리킨다. 아릴 기/모이어티는 폴리아릴(polyaryl) 모이어티, 예를 들면 융합된(fused) 고리 또는 바이아릴(biaryl) 모이어티를 포함할 수 있다. 아릴 기/모이어티는 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환체의 예시는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 예를 들면, 할로젠 (-F, -Cl, -Br, 및 -I), 지방족 기 (예를 들면, 알켄, 알킨), 아릴 기, 알콕사이드 기, 카복실레이트, 카복시산, 에테르 기, 등 및 이들의 조합과 같은 치환체. 아릴 기/모이어티의 예시는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 페닐 기/모이어티, 바이아릴 기/모이어티 (예를 들면, 바이페닐 기/모이어티), 및 융합된 고리 기/모이어티 (예를 들면, 나프틸(naphthyl) 기/모이어티).

[0028] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 달리 언급이 없다면, 용어 "헤테로아릴(heteroaryl)"은 C<sub>5</sub> 내지 C<sub>14</sub> (이때 이들 사이의 모든 정수 개의 탄소 개수 및 이들 사이의 모든 범위의 탄소 개수를 포함) 모노사이클릭, 폴리사이클릭, 또는 바이사이클릭 고리 기/모이어티 (예를 들면 아릴 기)를 가리키며, 이는 방향족 고리(들) 중에 적어도 하나의 헤테로원자 (예를 들면 질소, 산소, 및 황 원자)를 함유하는 하나 또는 두 개의 방향족 고리를 포함한다. 헤테로아릴 기/모이어티는 치환되거나 비치환될 수 있다. 헤테로방향족 기/모이어티의 예시는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 벤조퓨라닐(benzofuranyl) 기/모이어티, 티에닐(thienyl) 기/모이어티, 퓨라닐(furyl) 기/모이어티, 피리딜(pyridyl) 기/모이어티, 피리미딜(pyrimidyl) 기/모이어티, 옥사졸릴(oxazolyl) 기/모이어티, 퀴놀릴(quinolyl) 기/모이어티, 티오펜릴(thiophenyl) 기/모이어티, 이소퀴놀릴(isoquinolyl) 기/모이어티, 인돌릴(indolyl) 기/모이어티, 트리아지닐(triazinyl) 기/모이어티, 트리아졸릴(triazolyl) 기/모이어티, 이소티아졸릴(isothiazolyl) 기/모이어티, 이속사졸릴(isoxazolyl) 기/모이어티, 이미다졸릴(imidazolyl) 기/모이어티, 벤조티아졸릴(benzothiazolyl) 기/모이어티, 피라지닐(pyrazinyl) 기/모이어티, 피리미디닐(pyrimidinyl) 기/모이어티, 티아졸릴(thiazolyl) 기/모이어티, 및 티아디아졸릴(thiadiazolyl) 기/모이어티.

- [0029] 매크로사이클릭 화합물, Fe(III) 매크로사이클릭 착체, 화합물, 및 이를 사용하는 및 제조하는 방법 및 조성물을 제공하는 것이 본 개시의 목적이다. 다양한 실시예에서, 본 개시의 매크로사이클릭 착체 및 조성물은 MRI 조영제로 사용된다.
- [0030] 리간드로서 본 개시의 매크로사이클릭 화합물은, Fe(III) 착체의 산화 상태 및 스핀에 대한 조절 및 내권 (innersphere) 및 외권(outersphere) 물과 착체의 상호작용을 달성하는 것에 대한 이점을 갖는다. 이러한 매크로사이클릭 리간드의 공동(cavity)는 고-스핀 형태인 Fe(III)의 안정화에 적합할 수 있다. 또한, Fe(III) 착체의 수용액 화학의 조절은 이러한 매크로사이클릭 화합물로 달성될 수 있다. 본 명세서에서 설명되는 매크로사이클릭 착체는 Fe(III)를 거의 캡슐화하지만(encapsulate), 일부 경우에는, T<sub>1</sub> MRI 조영제로서의 이들의 효능을 강화시키는 물 리간드에 대한 배위 결합 자리를 갖는다. 임의의 특정한 이론에 제한되기를 의도하지 않으면서, 본 명세서에서 설명되는 철-계 MRI 조영제 (고-스핀, 3가의 Fe(III)와 같이)는 Gd(III) 조영제와 동일한 상자성 메커니즘에 의한 조영을 만들어내고 배위결합 착체와 같은 소분자 형태인, 즉 이들은 나노입자가 아닌 것으로 고려된다.
- [0031] 본 개시에서, 매크로사이클릭 화합물은 다양한 매크로사이클릭 코어 구조 및 매크로사이클릭 코어 상 다양한 치환체 (또한 "펜던트 주개 기(pendant donor groups)", "펜던트 기(pendant groups)", "펜던트 주개(pendant donors)", 또는 "주개 기(donor groups)"로도 언급됨)을 갖는다. 가장 전형적으로, 주개 기는 아마이드, 알코올 또는 페놀을 함유하고, 적어도 2개의 알코올 기 또는 탈양성자화되어 음이온 성기를 형성할 수 있는 다른 기를 갖는다. 매크로사이클릭 화합물은 Fe(III)와 착체화되어 안정화된 3가 상태를 제공한다 (예를 들면, NHE 기준으로 E<sub>0</sub> < 0 mV).
- [0032] 본 개시는 다음을 갖는 매크로사이클릭 화합물을 제공한다: i) 리간드 주개로서 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 매크로사이클릭 코어 및 ii) 매크로사이클릭 코어의 치환체로서 적어도 하나의 펜던트 주개. 매크로사이클릭 화합물은 매크로사이클릭 화합물이 철(III) 이온에 배위결합될 때 리간드로도 언급될 수 있다. 매크로사이클릭 코어는 탄소 원자 및 적어도 하나의 헤테로원자 (예를 들면, N 원자, O 원자, 또는 S 원자)를 포함하는 고리 구조를 갖는다. 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "매크로사이클릭 주개(macrocycle donor)"는, 매크로사이클릭 화합물의 매크로사이클릭 코어 내에 존재할 때 Fe(III) 중심에 제공되는 이용가능한 고립 전자쌍을 갖는 헤테로원자를 가리킨다. 예를 들면, 매크로사이클릭 주개는 질소 원자 (예를 들면 4차 아민, 2차 아민), 또는 산소 원자 (예를 들면 에테르)일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "펜던트 주개(pendant donor)"는 매크로사이클릭 화합물의 매크로사이클릭 코어 상의 치환체 내에 존재할 때 Fe(III) 중심에 제공되는 이용가능한 고립 전자쌍을 갖는 헤테로원자를 가리킨다. 예를 들면, 펜던트 주개는 질소-함유 기(예를 들면, 아미노, 벤즈이미다졸(benzimidazole), 이미다졸(imidazole), 아닐린(aniline), 피라조일(pyrazoyl), 트리아졸(triazole), 벤조트리아졸(benzotriazole), 등), 산소-함유 기 (예를 들면, 케톤(ketone), 알코올, 알콕사이드(alkoxide), 카복시산(carboxylic acid), 등)일 수 있다. 일부 펜던트 주개, 예를 들면 카복시산, 알코올, 이미다졸 또는 피라졸은 Fe(III)와 착체화될 때 또는 특정 pH에서 탈양성자화할 수 있다. 이러한 양성자화된 및 탈양성자화된 형태는 본 개시의 범위 내에 있다. 예를 들면, 펜던트 주개는 카복실레이트 이온, 이미다졸레이트 이온, 피라졸레이트 이온, 또는 옥사이드 (예를 들면 알콕사이드 또는 페녹사이드)일 수 있다.

[0033] 특정 구현예에서, 매크로사이클릭 화합물은 다음의 구조를 갖는다:

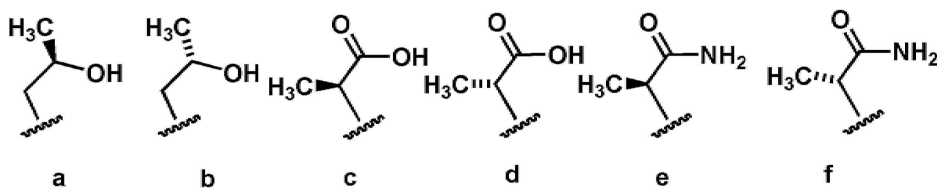


[0034]

[0035] 상기 식에서  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , 및  $X_4$ 은 N이고;  $W_1$ ,  $W_2$ , 및  $W_3$ 은 각각 독립적으로 O 또는 S이고;  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , 및  $Y_4$ 은 각각 독립적으로 N를 포함하는 펜던트 주개 (이때 N은 고립 전자쌍을 가짐(예를 들면 아미노, 벤즈이미다졸, 이미다졸, 아닐린, 피라조일, 트리아졸, 벤조트리아졸, 등)), 또는 O를 포함하는 펜던트 주개 (이때 O는 적어도 하나의 고립 전자쌍을 갖지만, 바람직하게는 2개 또는 3개의 고립 전자쌍을 가짐)이고(예를 들면, 케톤, 알코올, 알콕사이드, 카복시산, 아마이드, 페놀, 또는 페녹사이드, 또는 전술한 것들의 탈양성자화된 형태, 예를 들면, 카복실레이트 이온, 이미다졸레이트 이온, 피라졸레이트 이온, 또는 알콕사이드 또는 페녹사이드를 포함하는 옥사이드);  $m_1$ ,  $m_2$ ,  $m_3$ , 및  $m_4$ 은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $n_3$ , 및  $n_4$ 은 각각 독립적으로 1 또는 2이고;  $R_1$ ,  $R_2$ , 및  $R_3$ 은 각각 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬기이고; 이때  $R_1$ ,  $R_2$ , 및  $R_3$ 은 펜던트 주개에 의해 치환되지 않고, 알킬-Y 사슬 (알킬- $Y_1$ , 알킬- $Y_2$ , 알킬- $Y_3$  및/또는 알킬- $Y_4$ ) 중 알킬 세그먼트(segment)는 각각 독립적으로 치환되거나(예를 들면, 구조 a 또는 구조 b) 비치환된다(구조 c 또는 구조 d). 구조 a-f에서, 펜던트는 카이랄 탄소(chiral carbon)에서 R 또는 S 배열 형태를 가질 수 있다:

[0034]

[0035]



[0036]

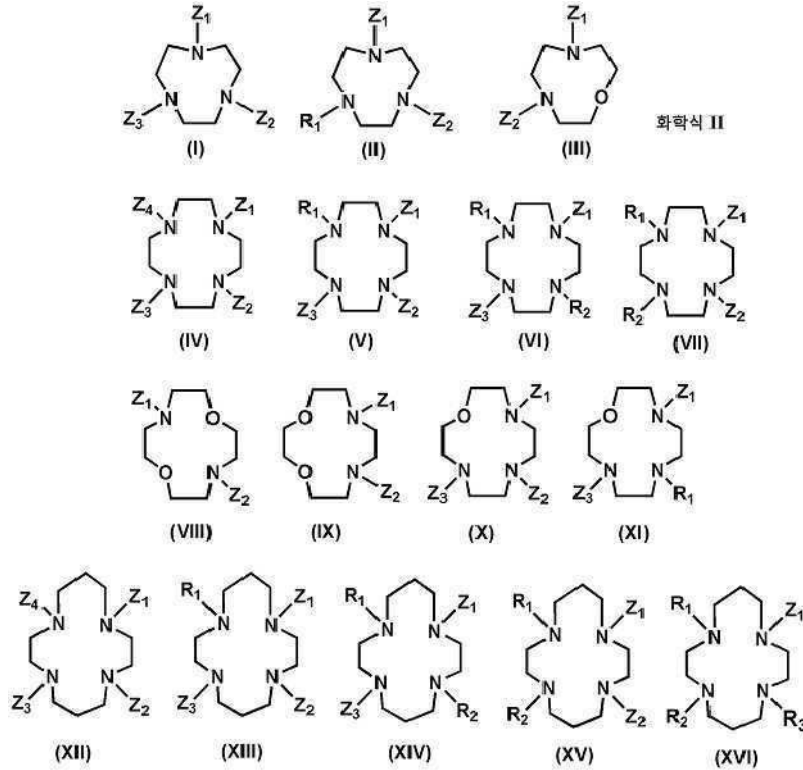
[0037] 이 단락은 이후 "화학식 I"로 언급된다.

[0038] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I에서 제시된 구조 및 정의를 갖는 매크로사이클릭 화합물을 제공하며, 단 상

기 매크로사이클릭 화합물이 화학식 II에서 I-XVI로 표시된 구조를 가질 때, 구조 I-XVI에 대한 단서들의 하나의 조합 또는 임의의 조합이 적용된다.

[0039] 또다른 구현예에서, 임의의 또는 모든 알킬-Y<sub>1</sub>, 알킬-Y<sub>2</sub>, 알킬-Y<sub>3</sub>, 및 알킬-Y<sub>4</sub>는 각각 독립적으로 화학식 III에서 정의된 것과 같은 구조 1-19 중 임의의 것일 수 있다.

[0040] 적절한 매크로사이클릭 화합물의 예시는 다음을 포함한다:



[0041] 상기 식에서 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, 및 R<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬기이고, 이때 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, 및 R<sub>3</sub>은 펜던트 주개에 의해 치환되지 않고; 상기 매크로사이클릭 코어가 구조 I를 가질 때, Z<sub>1</sub>은 H 또는 화학식 III 내 펜던트 기 중 하나이고 Z<sub>2</sub> 및 Z<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 펜던트 기(예를 들면 화학식 III 내 펜던트 기 중 하나)이고;

[0043] 상기 매크로사이클릭 화합물이 구조 II, III, VII, VIII, IX 또는 XV를 가질 때, Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 펜던트 기(예를 들면 화학식 III 내 펜던트 기 중 하나)이고;

[0044] 상기 매크로사이클릭이 구조 VI, XI 또는 XIV를 가질 때, Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 펜던트 기(예를 들면 화학식 III 내 펜던트 기 중 하나)이고;

[0045] 상기 매크로사이클릭이 구조 XVI를 가질 때, Z<sub>1</sub>은 펜던트 기(예를 들면 화학식 III 내 펜던트 기 중 하나)이고;

[0046] 상기 매크로사이클릭이 구조 IV를 가질 때, Z<sub>4</sub>는 펜던트 기(예를 들면 화학식 III 내 펜던트 기 중 하나)이고 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> 및 Z<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 H 또는 펜던트 기(예를 들면 화학식 III 내 펜던트 기 중 하나)이고 이때 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> 및 Z<sub>3</sub> 중 2개 이하는 H이고;

[0047] 상기 매크로사이클릭이 구조 V를 가질 때, Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 H 또는 펜던트 기(예를 들면 화학식 III 내 펜던트 기 중 하나)이고, Z<sub>3</sub>는 펜던트 기(예를 들면 화학식 III 내 펜던트 기 중 하나)이고;

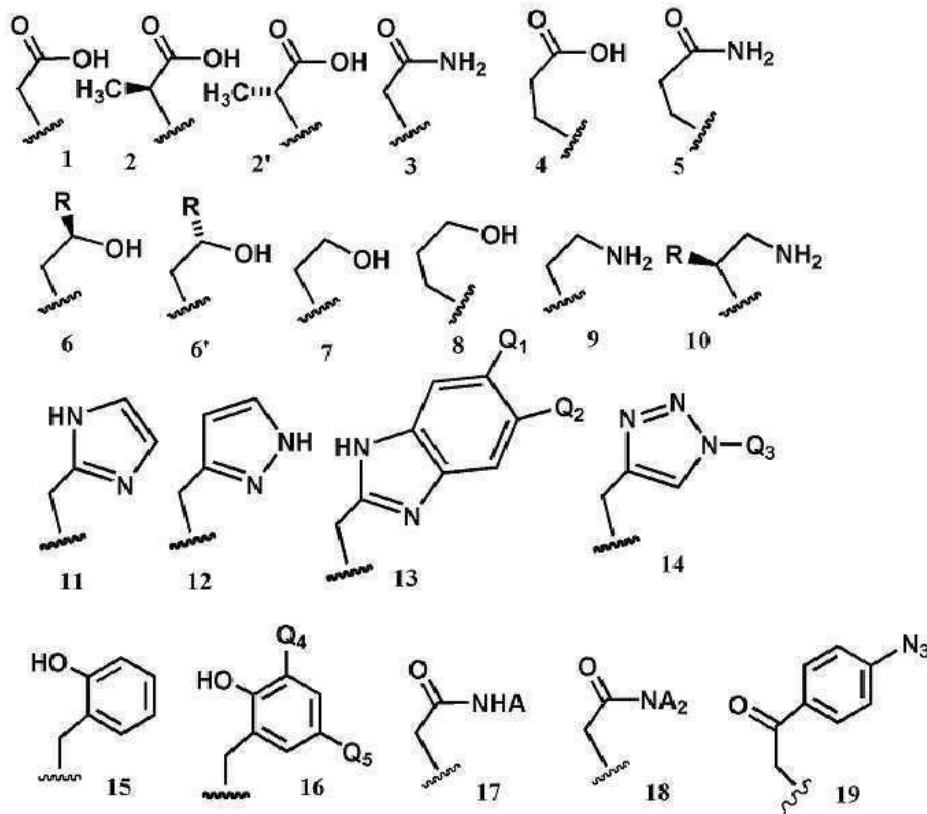
[0048] 상기 매크로사이클릭이 구조 X를 가질 때, Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 펜던트 기(예를 들면 화학식 III 내 펜던트 기 중 하나)이고 Z<sub>2</sub>는 H 또는 펜던트 기(예를 들면 화학식 III 내 펜던트 기 중 하나)이고;

[0049] 상기 매크로사이클릭이 구조 XII를 가질 때, Z<sub>4</sub>는 펜던트 기(예를 들면 화학식 III 내 펜던트 기 중 하나)이고 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> 및 Z<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 H 또는 펜던트 기(예를 들면 화학식 III 내 펜던트 기 중 하나)이고, 이때 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> 및 Z<sub>3</sub> 중 2개 이하는 H이고;

[0050] 상기 매크로사이클릭이 구조 XIII를 가질 때, Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 펜던트 기(예를 들면 화학식 III 내 펜던트 기 중 하나)이고 Z<sub>2</sub>는 H 또는 펜던트 기(예를 들면 화학식 III 내 펜던트 기 중 하나)이고;

[0051] 구조 I 내지 XVI 모두에서, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> 및 Z<sub>4</sub>의 각각은, 적용가능한 대로(as applicable), 각각에 대해 독립적으로 선택되는 것이다. 이 단락은 이후 "화학식 II"로 언급된다.

[0052] 매크로사이클릭 화합물은 매크로사이클릭 코어 상에 적어도 하나의 펜던트 주개를 갖는다. 예를 들면, 펜던트 주개는 하기의 구조를 가질 수 있다:



[0053]

[0054] 상기 식에서 Q<sub>1</sub> 및 Q<sub>2</sub>은 각각 독립적으로 -H, -OCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, 또는 -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>4</sub>이고, 이때 G<sub>4</sub>는 H, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 치환된 또는 비치환된 알킬기의 직선 또는 분지된 구조 또는 PEG 기 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)<sub>n</sub> (n = 1-12, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 및 12)이고, Q<sub>3</sub>는 H, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 치환된 또는 비치환된 알킬 기의 직선 또는 분지된 구조 또는 PEG 기 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)<sub>n</sub> (n = 1-12, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 및 12)이고, Q<sub>4</sub> 및 Q<sub>5</sub>은 각각 독립적으로 -H, -OCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬 기의 직선 또는 분지된 구조이고, A는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub>을 갖는 치환된 또는 비치환된 알킬 기의 직선 또는 분지된 구조이거나, 치환된 또는 비치환된 아릴 기 또는 자연적으로 발생하는(예를 들면 글라이신) 또는 합성된 아미노산 또는 이의 유사체(analog)이다. 일부 펜던트 주개, 예를 들면, 카복시산, 알코올, 이미다졸 또는 피라졸은 Fe(III)와 착체화될 때 또는 특정 pH 값에서 탈양성자화될 수 있다. 이러한 양성자화된 또는 탈양성자화된 형태는 본 개시의 범위 내에 있다. 예를 들면, 펜던트 주개는 카복실레이트 이온, 이미다졸레이트 이온, 피라졸레이트 이온, 또는 옥사이드(예를 들면 알콕사이드 또는 페녹사이드)이다. 이 단락은 이후 "화학식 III"으로 언급된다.

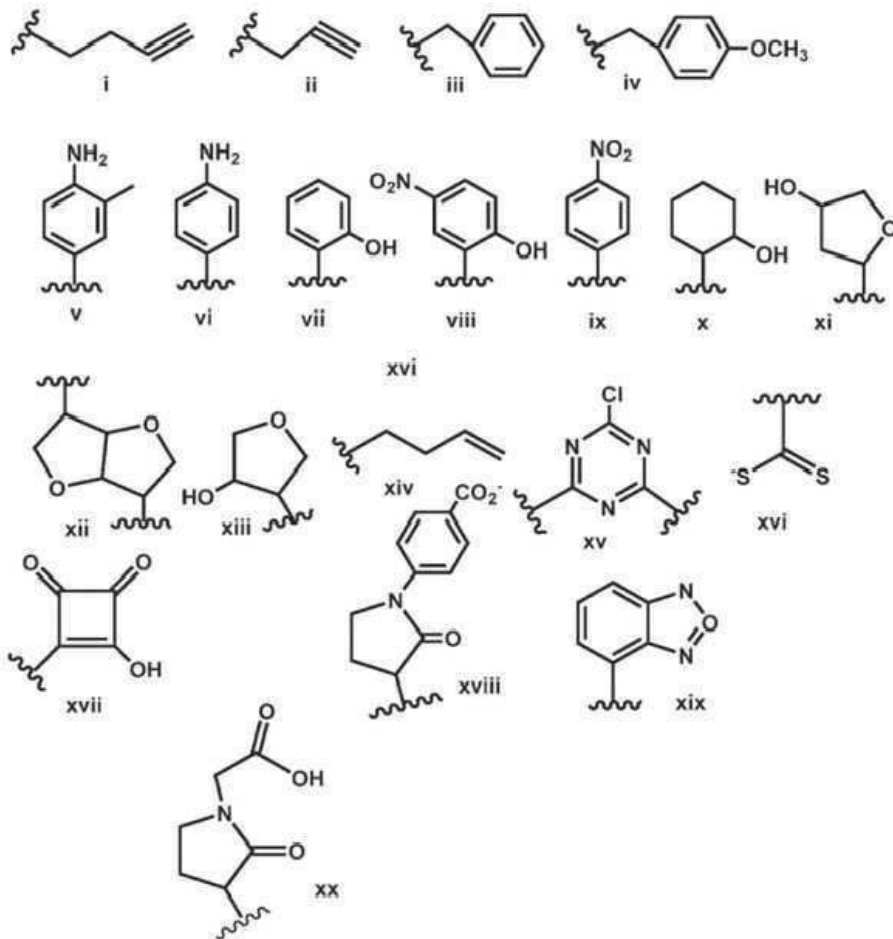
[0055] 매크로사이클릭 화합물은 하나 이상의 보조 펜던트 기를 포함할 수 있다. 보조 펜던트 기(들)은 하나 이상의 배위결합화 보조 펜던트 기 및/또는 하나 이상의 비-배위결합화 보조 펜던트 기일 수 있다.

[0056] 비-배위결합화 보조 펜던트 기는, Fe(III)에 결합하여 5-원자로 구성된(membered) 또는 6-원자로 구성된 킬레이트를 형성할 수 있는 헤테로원자를 갖지 않는다. 비-배위결합화 보조 펜던트 기의 비-제한적인 예시는 벤질 기, 페닐 기, 및 방향족 기에 부착된 하나 이상의 메틸렌 기를 갖거나 메틸렌 기를 갖지 않는 다른 방향족 (예를 들면 아릴) 기, 알킬 기 (분지된 및 직선의 기) 등을 포함한다. 비-배위결합화 보조 펜던트 기의 다른 비-제한적인 예시는 바이페닐, 나프틸, 안트라세닐(anthracenyl), 피리딜, 퀴놀릴(quinolyl), 메틸, 에틸, 이소프로필, n-프로필, 에틸 메톡시에테르, PEG 유도체 (폴리에틸렌 글리콜) 등을 포함한다.

[0057] 배위결합화 보조 펜던트 기(예를 들면 2개가 이미 하이드록실 프로필인 경우 세번째 펜던트 기)의 비-제한적인 예시는 5 또는 6-원자로 구성된 킬레이트를 형성하는 산소 또는 질소 주개, 예를 들면 아마이드, 카복실레이트, 알코올 또는 페놀, 또는 트리아졸, 이미다졸, 피라졸, 피콜릴(picoly), 피리딘, 알킬아민, 아미노피리딘, 아미노페놀, 아닐린 등의 유도체를 포함한다. 이러한 기들의 일부는 Fe(III)에 결합될 때 탈양성화할 수 있다.

[0058] 하나 이상의 비-배위결합화 보조 펜던트 기를 포함하는 매크로사이클릭 착체는 열린 배위결합 자리를 가질 수 있다 (열린 배위결합을 가질 수 있다). 하나 이상의 배위결합화 보조 펜던트 기를 포함하는 매크로사이클릭 착체는 열린 배위결합 자리를 갖지 않을 수 있다 (닫힌(closed) 배위결합을 가질 수 있다).

[0059] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 II-IV에서 제시된 구조 및 정의를 갖는 매크로사이클릭 화합물을 제공한다,



[0060]

[0061] 화학식 IV

[0062] 상기 식에서 매크로사이클릭이 구조 II를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 = Z_2 =$  구조 1 일 때,  $R_1 \neq$  메틸, 에틸, 이소프로필, n-헥실 또는 구조 i, ii, iii, 또는 iv;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 7일 때,  $R_1 \neq$  구조 v 또는 vi;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 9 일 때,  $R_1 \neq$  에틸;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 12 일 때,  $R_1 \neq$  에틸;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 16일 때  $Q_4 = t$ -부틸 및  $Q_5 = OCH_3$ 일 때 또는  $Q_4 = Q_5 = t$ -부틸일 때,  $R_1 \neq$  에틸 또는 이소프로필;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 15 일 때,  $R_1 \neq$  메틸;

- [0063] 상기 식에서 매크로사이클릭이 구조 III를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 =$  구조 16일 때  $Q_4 = t$ -부틸 및  $Q_5 = OCH_3$ 일 때 또는  $Q_4 = Q_5 = t$ -부틸일 때,  $Z_2 \neq$  구조 16 (이때  $Q_4 = t$ -부틸 및  $Q_5 = OCH_3$ 일 때 또는  $Q_4 = Q_5 = t$ -부틸일 때);
- [0064] 상기 식에서 매크로사이클릭이 구조 V를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 17일 때,  $R_1 \neq$  메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-도데실(dodecyl), 또는 구조 ii, xiii, xv, ix, xvi 또는 xix;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 2일 때,  $R_1 \neq$  구조 xvii 또는 xx;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 1일 때,  $R_1 \neq$  메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-옥틸, n-데실, n-옥타데실 ( $C_{18}$ ) 또는 구조 ii, x, xi, xii, xiii, xiv 또는 xvii;
- [0065] 상기 식에서 매크로사이클릭이 구조 VI를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 = Z_3 =$  구조 1일 때,  $R_1 = R_2 \neq$  메틸, 구조 ii, x, 또는 xi;  $Z_1 = Z_3 =$  구조 9일 때,  $R_1 = R_2 \neq$  메틸;  $Z_1 = Z_3 =$  구조 18일 때,  $R_1 = R_2 \neq$  메틸;  $Z_1 = Z_3 =$  구조 16일 때  $Q_4 = Q_5 =$  메틸 또는 t-부틸일 때,  $R_1 = R_2 \neq$  메틸;  $Q_4 = H$  및  $Q_5 = Br$ 일 때,  $R_1 = R_2 \neq$  메틸;  $Z_1 = Z_3 =$  구조 15일 때,  $R_1 = R_2 \neq$  메틸;  $Z_1 = Z_3 =$  구조 17일 때,  $R_1 = R_2 \neq$  메틸;
- [0066] 상기 식에서 매크로사이클릭이 구조 XI를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 = Z_2 =$  구조 1일 때,  $R_1 = R_2 \neq$  메틸;
- [0067] 상기 식에서 매크로사이클릭이 구조 XIII를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 7일 때,  $R_1 \neq$  메틸;
- [0068] 상기 식에서 매크로사이클릭이 구조 XV를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 = Z_2 =$  구조 1일 때,  $R_1 \neq$  메틸;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 3일 때,  $R_1 \neq$  메틸;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 4일 때,  $R_1 = R_2 \neq$  메틸;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 1일 때,  $R_1 = R_2 \neq$  메틸;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 5일 때,  $R_1 = R_2 \neq$  메틸;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 7일 때,  $R_1 = R_2 \neq$  메틸;  $Z_1 =$  구조 3 및  $Z_2 =$  구조 9일 때,  $R_1 = R_2 \neq$  메틸;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 9일 때,  $R_1 = R_2 \neq$  메틸;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 17일 때,  $R_1 = R_2 \neq$  메틸;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 18일 때,  $R_1 = R_2 \neq$  메틸;
- [0069] 상기 식에서 매크로사이클릭이 구조 XVI를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 =$  구조 1일 때,  $R_1 = R_2 = R_3 \neq$  메틸;  $Z_1 =$  구조 3일 때,  $R_1 = R_2 = R_3 \neq$  메틸;  $Z_1 =$  구조 4일 때,  $R_1 = R_2 = R_3 \neq$  메틸;  $Z_1 =$  구조 5일 때,  $R_1 = R_2 = R_3 \neq$  메틸;  $Z_1 =$  구조 7일 때,  $R_1 = R_2 = R_3 \neq$  메틸;  $Z_1 =$  구조 15일 때,  $R_1 = R_2 = R_3 \neq$  메틸.
- [0070] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 II-IV에서 제시된 구조 및 정의를 갖는 매크로사이클릭 화합물을 제공하며, 이때 상기 식에서 매크로사이클릭이 구조 I를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 = Z_2 =$  구조 1일 때,  $Z_3 \neq$  구조 1;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 2일 때,  $Z_3 \neq$  구조 2;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 3일 때,  $Z_3 \neq$  구조 3;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 6일 때,  $Z_3 \neq$  구조 6;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 7일 때,  $Z_3 \neq$  구조 7;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 9일 때,  $Z_3 \neq$  구조 9;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 11일 때,  $Z_3 \neq$  구조 11;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 12일 때,  $Z_3 \neq$  구조 12;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 13일 때  $Q_1 = Q_2 = H$ 일 때,  $Z_3 \neq$  구조 13 (이때  $Q_1 = Q_2 = H$ );  $Z_1 = Z_2 =$  구조 15일 때,  $Z_3 \neq$  구조 15;  $Z_1, Z_2$  또는  $Z_3$  중 2개 이하 = 구조 16 (이때 i)  $Q_4 = Q_5 = t$ -부틸, ii)  $Q_4 = Q_5 = OCH_3$ , iii)  $Q_4 = t$ -부틸 및  $Q_5 = OCH_3$  또는 iv)  $Q_4 = OCH_3$  및  $Q_5 = t$ -부틸);  $Z_1 = H$ 일 때,  $Z_2 \neq$  구조 1;  $Z_1 = H$ 일 때,  $Z_2 \neq$  구조 7;  $Z_1 = H$ 일 때,  $Z_2 \neq$  구조 9;  $Z_1 = H$ 일 때,  $Z_2 \neq$  구조 13;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 1일 때,  $Z_3 \neq$  구조 15;  $Z_1 =$  구조 1 및  $Z_2 = H$ 일 때,  $Z_3 \neq$  구조 16 (이때  $Q = t$ -부틸일 때);
- [0071] 상기 식에서 매크로사이클릭이 구조 III를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 =$  구조 1일 때,  $Z_2 \neq$  구조 1;  $Z_1 =$  구조 17일 때,  $Z_2 \neq$  구조 17;
- [0072] 상기 식에서 매크로사이클릭이 구조 IV를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구

조 1일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 1;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 2일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 2;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 3일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 3;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 6일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 6;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 7일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 7;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 9일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 9;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 11일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 11;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 12일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 12;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 15일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 15;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 16일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 16;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 17일 때,  $Z_4 \neq Z_1$ ,  $Z_4 \neq$ 구조 17;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 1일 때,  $Z_4 \neq H$ ;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 2일 때,  $Z_4 \neq H$ ;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 3일 때,  $Z_4 \neq H$ ;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 6일 때,  $Z_4 \neq H$ ;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 7일 때,  $Z_4 \neq H$ ;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 17일 때,  $Z_4 \neq H$ ;  $Z_1 = Z_2 = H$  및  $Z_3 =$  구조 1일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 1;  $Z_1 = Z_2 = H$  및  $Z_3 =$  구조 2일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 2;  $Z_1 = Z_2 = H$  및  $Z_3 =$  구조 3일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 3;  $Z_1 = Z_2 = H$  및  $Z_3 =$  구조 6일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 6;  $Z_1 = Z_2 = H$  및  $Z_3 =$  구조 7일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 7;  $Z_1 = Z_2 = H$  및  $Z_3 =$  구조 17일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 17;  $Z_1 = Z_3 = H$  및  $Z_2 =$  구조 1일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 1;  $Z_1 = Z_3 = H$  및  $Z_2 =$  구조 2일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 2;  $Z_1 = Z_3 = H$  및  $Z_2 =$  구조 3일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 3;  $Z_1 = Z_3 = H$  및  $Z_2 =$  구조 6일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 6;  $Z_1 = Z_3 = H$  및  $Z_2 =$  구조 7일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 7;  $Z_1 = Z_3 = H$  및  $Z_2 =$  구조 17일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 17;  $Z_1 = Z_3 = H$  및  $Z_2 =$  구조 3일 때,  $Z_4 \neq Z_2$ ;  $Z_1 = Z_3 =$  구조 7 및  $Z_2 =$  구조 3일 때,  $Z_4 \neq Z_2$ ;  $Z_1 = Z_3 =$  구조 1 및  $Z_2 =$  구조 3일 때,  $Z_4 \neq Z_2$ ;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 1일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 3;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 1일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 17;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 1일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 6;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 1일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 7;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 1일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 9; 상기 식에서 매크로사이클릭이 구조 V를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 = Z_2 =$  구조 1일 때,  $Z_3 \neq$ 구조 1;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 3일 때,  $Z_3 \neq$ 구조 3;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 6일 때,  $Z_3 \neq$ 구조 6;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 9일 때,  $Z_3 \neq$ 구조 9;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 17일 때,  $Z_3 \neq$ 구조 17;  $Z_1 =$  구조 1 및  $Z_2 = H$ 일 때,  $Z_3 \neq$ 구조 1;  $Z_1 =$  구조 3 및  $Z_2 = H$ 일 때,  $Z_3 \neq$ 구조 3;  $Z_1 =$  구조 6 및  $Z_2 = H$ 일 때,  $Z_3 \neq$ 구조 6;

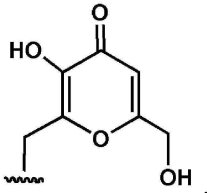
[0073] 상기 식에서 매크로사이클릭이 구조 VII를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 =$  구조 1일 때,  $Z_2 \neq$ 구조 1;  $Z_1 =$  구조 2일 때,  $Z_2 \neq$ 구조 2;  $Z_1 =$  구조 6일 때,  $Z_2 \neq$ 구조 6;

[0074] 상기 식에서 매크로사이클릭이 구조 IX를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 =$  구조 1일 때,  $Z_2 \neq$ 구조 1;  $Z_1 =$  구조 6일 때,  $Z_2 \neq$ 구조 6;  $Z_1 =$  구조 7일 때,  $Z_2 \neq$ 구조 7;

[0075] 상기 식에서 매크로사이클릭이 구조 X를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 = Z_3 =$  구조 1일 때,  $Z_2 \neq$ 구조 1;  $Z_1 = Z_3 =$  구조 3일 때,  $Z_2 \neq$ 구조 3;  $Z_1 = Z_3 =$  구조 7일 때,  $Z_2 \neq$ 구조 7;  $Z_1 = Z_3 =$  구조 1일 때,  $Z_2 \neq H$ ;

[0076] 상기 식에서 매크로사이클릭이 구조 XII를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 1일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 1;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 3일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 3;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 6일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 6;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 7일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 7;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 9일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 9;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 12일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 12;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 15일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 15;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 17일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 17;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 7일 때,  $Z_4 \neq H$ ;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 3일 때,  $Z_4 \neq H$ ;  $Z_1 = Z_3 = H$  및  $Z_2 =$  구조 1일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 1;  $Z_1 = Z_3 = H$  및  $Z_2 =$  구조 7일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 7;  $Z_1 = Z_3 = H$  및  $Z_2 =$  구조 14일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 14;  $Z_1 = Z_2 = H$  및  $Z_2 =$  구조 1일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 1;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 = H$ 일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 7;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 = H$ 일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 9;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 = H$ 일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 14;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 = H$ 일 때,  $Z_4 \neq$ 구조 17.

[0077] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I에서 제시된 구조 및 정의를 갖는 매크로사이클릭 화합물을 제공하며, 단 거대분자가 구조 A를 가질 때,  $Y_1, Y_2$  및  $Y_3$  중 2개 이하는 다음과 같다:



[0078]

[0079]

[0080]

[0081]

[0082]

[0083]

[0084]

[0085]

[0086]

특정 구현예에서, Fe(III) 양이온은 매크로사이클릭 화합물에 착체화된다. 특정 다른 구현예에서, Fe(III) 양이온은 매크로사이클릭 화합물에 착체화되지 않는다. Fe(III)는 본 명세서에서 보여지는 것과 같은 매크로사이클릭에 착체화될 수 있다.

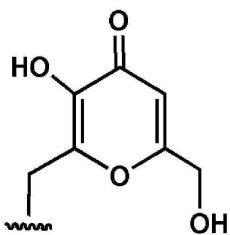
앞서 주목한 것과 같이, 일부 펜던트 주개, 예를 들면 카복시산, 알코올, 이미다졸 또는 피라졸은 Fe(III)에 착체화될 때 탈양성화할 수 있다. 이들의 대응하는 카복실레이트 이온, 이미다졸레이트 이온, 피라졸레이트 이온, 트리아졸레이트 이온 또는 옥사이드 (예를 들면 알콕사이드 또는 페녹사이드)는 본 개시의 범위 내에 있다.

일 구현예에서, 본 개시는, 화학식 II-IV에서 정의된 것과 같은 화학식 II-IV에서 제시되는 구조를 갖는 거대분자에 착체화된 Fe(III)를 포함하는 Fe(III) 착체를 제공한다.

또다른 구현예에서, 본 개시는, 화학식 II-IV에서 정의된 것과 같은 화학식 II-IV에서 제시되는 구조를 갖는 거대분자와 착체화된 Fe(III)를 포함하는 Fe(III) 착체를 제공하며, 이때 상기 식에서 거대분자가 구조 I를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 = Z_2 =$  구조 1일 때,  $Z_3 \neq$  구조 1;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 2일 때,  $Z_3 \neq$  구조 2;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 3일 때,  $Z_3 \neq$  구조 3;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 4일 때,  $Z_3 \neq$  구조 4;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 6일 때,  $Z_3 \neq$  구조 6;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 7일 때,  $Z_3 \neq$  구조 7;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 11일 때,  $Z_3 \neq$  구조 11;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 12일 때,  $Z_3 \neq$  구조 12;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 15일 때,  $Z_3 \neq$  구조 15;  $Z_1, Z_2,$  중  $Z_3$  2개 이하= 구조 16임( $Q_4 = Q_5 =$  t-부틸일 때, ii)  $Q_4 = Q_5 =$  OCH<sub>3</sub>일 때, iii)  $Q_4 =$  t-부틸 및  $Q_5 =$  OCH<sub>3</sub> 일 때 및 iv)  $Q_4=$ OCH<sub>3</sub> 및  $Q_5=$ t-부틸일 때);  $Z_3 \neq$  구조 16임 ( $Q_4 = Q_5 =$  t-부틸일 때, ii)  $Q_4 = Q_5 =$  OCH<sub>3</sub>일 때, iii)  $Q_4 =$  t-부틸 및  $Q_5 =$  OCH<sub>3</sub> 및 iv)  $Q_4=$ OCH<sub>3</sub> 및  $Q_5=$ t-부틸일 때);  $Z_1 = Z_2 =$  구조 17일 때,  $Z_3 \neq$  구조 17;  $Z_1 = Z_2 =$  구조 1일 때,  $Z_3 \neq$  구조 15;  $Z_1 =$  구조 1 및  $Z_2 =$  H일 때,  $Z_3 \neq$  구조 16 (이때  $Q =$  t-부틸일 때);  $Z_1 = Z_2 =$  구조 15일 때, R  $\neq$  메틸; 상기 식에서 거대분자가 구조 IV를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 1일 때,  $Z_4 \neq$  구조 1;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 7일 때,  $Z_4 \neq$  구조 7;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 1일 때,  $Z_4 \neq$  구조 3;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 1일 때,  $Z_4 \neq$  구조 7;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 1일 때,  $Z_4 \neq$  구조 17;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 1일 때,  $Z_4 \neq$  H;  $Z_1 =$  구조 7일 때,  $Z_2 \neq$  구조 7;

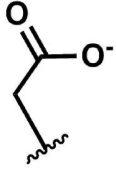
상기 식에서 거대분자가 구조 XII를 가질 때 임의의 또는 모든 다음의 단서가 적용된다:  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  구조 1일 때,  $Z_4 \neq$  구조 1;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  H일 때,  $Z_4 \neq$  구조 1;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  H일 때,  $Z_4 \neq$  구조 3;  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  H일 때,  $Z_4 \neq$  구조 7; 거대분자가 구조 XVI를 갖고  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  메틸일 때,  $Z_4 \neq$  구조 1.

일 구현예에서, 화학식 I에서 제시된 구조를 갖는 거대분자와 착체화된 Fe(III)를 포함하는 Fe(III) 착체가 있고, 단 거대분자가 구조 A를 가질 때, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> 및 Y<sub>3</sub> 중 2개 이하는 다음과 같다:



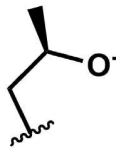
Fe(III) 착체는 결합된 물, 하이드록사이드를 갖거나, 결합된 물 또는 하이드록사이드 리간드를 갖지 않을 수 있다. 그러나, 임의의 이론에 제한되지 않으면서, 바람직한 체제는 물 또는 음이온과 결합하기 위한 열린 배위 결합 자리를 갖는 것으로 믿어진다.

[0087] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 II-IV에서 정의된 것과 같은 화학식 II-IV에서 제시되는 구조를 갖는 거대분자를 제공하며, 단 거대분자가 구조 IV를 갖고  $Z_1$ ,  $Z_2$  및  $Z_4 =$  구조 1일 때,  $Z_3 \neq$  구조 6이다. 또다른 구현예에서, 본 개시는 화학식 II-IV에서 정의된 것과 같은 화학식 II-IV에서 제시되는 구조를 갖는 거대분자와 착체화된 Fe(III)를 포함하는 Fe(III) 착체를 제공하며, 단 거대분자가 구조 IV를 갖고  $Z_1$ ,  $Z_2$  및  $Z_4 =$  탈양성자화된 구조 1일 때, 즉 다음과 같은 구조일 때:



[0088]

[0089]  $Z_3 \neq$  구조 6이다. 또다른 구현예에서, 본 개시는 화학식 II-IV에서 정의된 것과 같은 화학식 II-IV에서 제시되는 구조를 갖는 거대분자와 착체화된 Fe(III)를 포함하는 Fe(III) 착체를 제공하며, 단 거대분자가 구조 IV를 갖고  $Z_1$ ,  $Z_2$  및  $Z_4 =$  탈양성자화된 구조 1일 때,  $Z_3 \neq$  탈양성자화된 구조 6, 즉



[0090] 이다.

[0091] 또다른 구현예에서, 본 개시는 화학식 II-IV에서 정의된 것과 같은 화학식 II-IV에서 제시되는 구조를 갖는 거대분자를 제공하며, 단 거대분자가 구조 IV를 갖고  $Z_1 = Z_2 = Z_3 =$  탈양성자화된 구조 1일 때,  $Z_4 \neq Z_1$ .

[0092] 특정 펜던트는 하나 초과인 N 또는 0 주개 원자 (예를 들면 피라졸 또는 이미다졸, 카복실레이트 또는 카복시산)을 가질 수 있으며, 주로 오직 하나만이 금속 이온에 배위결합되더라도 하나 초과인 N 또는 0 주개 원자를 가질 수 있다.

[0093] 매크로사이클릭 화합물은 다양한 펜던트 기 및 펜던트 기들의 조합을 가질 수 있다. 하나 초과인 펜던트 주개가 존재할 때, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0094] 다양한 실시예에서, 매크로사이클릭 코어는 1, 2, 3, 또는 4 개의 질소 원자, 1 또는 2개의 산소 원자 및/또는 1 또는 2 개의 황 원자를 갖는다. 예를 들면, 매크로사이클릭 코어는 6, 7, 8, 9, 또는 10 개의 탄소를 갖는다. 예를 들면, 매크로사이클릭 코어는 9 내지 16 개의 원자를 갖고, 여기서 이들 사이의 모든 범위 및 정수 개의 원자를 갖는 경우를 포함하고, 이때 상기 매크로사이클릭 코어의 적어도 하나의 원자는 헤테로원자, 예를 들면 N이다. 또다른 구현예에서, 매크로사이클릭 코어의 적어도 2개의 원자들은 헤테로원자, 예를 들면 N이다. 다양한 실시예에서, 매크로사이클릭 코어 내에 헤테로원자들을 분리하는 2, 3, 4, 또는 5 탄소 원자들이 있다. 매크로사이클릭 코어 내 하나 이상의 탄소들은 비치환되거나 (예를 들면,  $-\text{CH}_2-$ ) 치환되며 (예를 들면,  $-\text{CHR}-$ , 또는  $-\text{CR}_2-$ , 이때 R 기는, 예를 들면, 본 명세서에서 설명되는 것과 같은 알킬 기 또는 아릴 기 (예를 들면 벤질 기)임), 이때 매크로사이클릭 코어 내 적어도 하나의 탄소는 펜던트 주개로 치환된다. 예를 들면, 이들은 본 명세서에서 개시된 치환체로 치환될 수 있다. 또다른 구현예에서, 매크로사이클릭 코어는 적어도 2개의 헤테로원자를 포함하며, 이들 각각은 독립적으로 N 또는 O이고, 이들은 적어도 2개의 탄소 원자에 의해서 서로와 분리된다.

[0095] 펜던트 주개는 매크로사이클릭 코어에(예를 들면 질소에) 공유결합적으로 부착될 수 있다: 특히 사이클렌(III), 사이크람(VII), TACN (I)에 대해.

[0096] 매크로사이클릭 화합물은 매크로사이클릭 리간드일 수 있다. 본 명세서에서 설명되는 매크로사이클릭 리간드는 3가 철 (Fe(III)) 상태를 안정화시킨다. 배위결합 기하구조(geometry)는, 예를 들면 생물학적으로 관련된 환경 하에서, Fe(III) 산화 상태를 유지하기 위해, Fe(II)보다 Fe(III)의 바람직한 결합을 위해 고안된다. Fe(III) 상태 (예를 들면 NHE에 대해  $E_o < 0$  mV)의 안정화는 또한 Fe(II) 상태의 착체로의 환원을 통해 발생하는 반응성 산소 종의 생성을 저해하는 데에 기여한다.

[0097] Fe(III) 중심이 Fe(II)보다 안정하기 때문에, 반응성 산소 종(ROS)을 생산하는 생물학적인 환원제와의 반응이

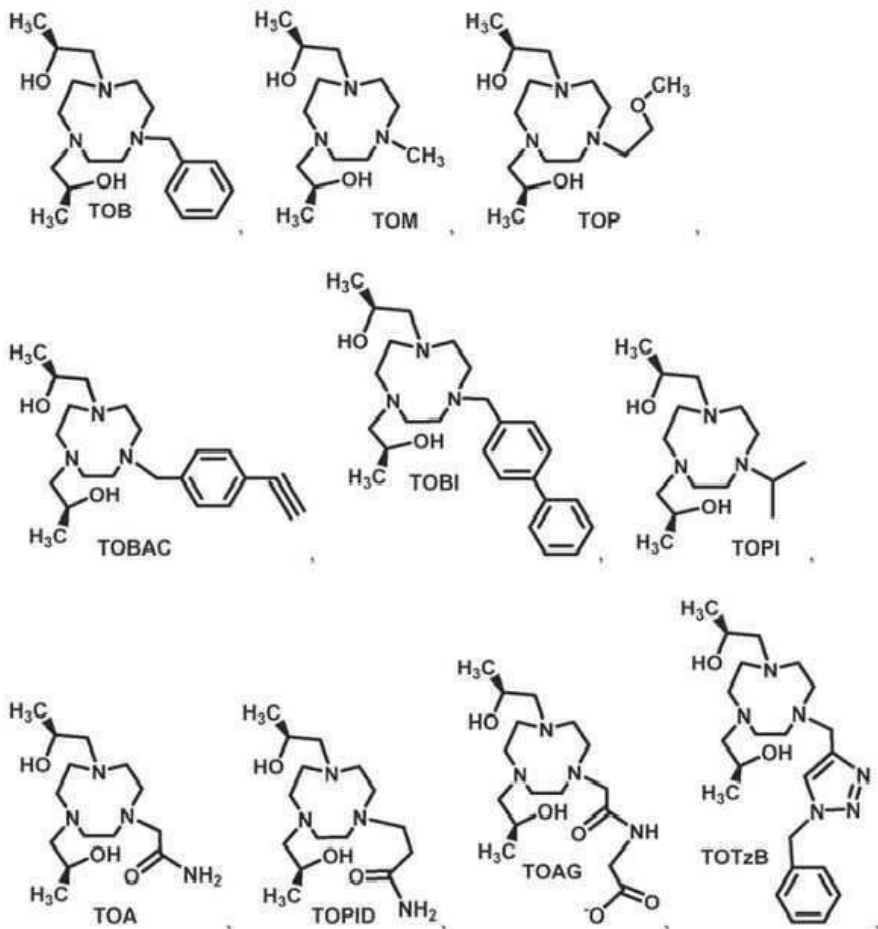
없는 것이 바람직하다 (예를 들면 도 1 참고). 이러한 산화환원-비활성인 (생물학적인 환경 하에서) Fe(III) 중심은 NHE에 대해 음성의 산화환원 전위를 갖는다. 안정화된 Fe(III)를 생산하는 펜던트 기 및 본 매크로사이클릭 코어의 매크로사이클릭 착체의 예시는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 1,4,9-트리아자사이클로노넨 매크로사이클릭 코어 및 알코올 펜던트 기로서, Fe(III)의 결합시 탈양성자화된다 (예를 들면 도 6 참고).

[0098] 다양한 실시예에서, 매크로사이클릭 화합물 또는 본 개시의 화합물은 생물학적으로 관련된 pH (예를 들면, 6.5-7.5 또는 7.2-7.4의 pH로서, 이는 이들 사이의 모든 0.1 pH 값 및 범위를 포함함)에서 수용액 중에서 표준 수소 전극 (NHE)에 대해 0 mV 미만의 환원 전위 ( $E_0$ )를 나타낸다. 다양한 다른 실시예에서, 매크로사이클릭 화합물 또는 본 개시의 화합물은 생물학적으로 관련된 pH (예를 들면, 6.5-7.5 또는 7.2-7.4의 pH로서, 이는 이들 사이의 모든 0.1 pH 값 및 범위를 포함함)에서 수용액 중에서 표준 수소 전극 (NHE)에 대해 적어도 -100, 적어도 -150, 적어도 -200, 적어도 -300, 적어도 -400, 적어도 -500, 또는 적어도 -600 mV의 환원 전위 ( $E_0$ )를 나타낸다. 다양한 다른 실시예에서, 매크로사이클릭 화합물 또는 본 개시의 화합물은 생물학적으로 관련된 pH (예를 들면, 6.5-7.5 또는 7.2-7.4의 pH로서, 이는 이들 사이의 모든 0.1 pH 값 및 범위를 포함함)에서 수용액 중에서 표준 수소 전극 (NHE)에 대해 0 미만 내지 -600 mV의 환원 전위 ( $E_0$ )를 나타낸다.

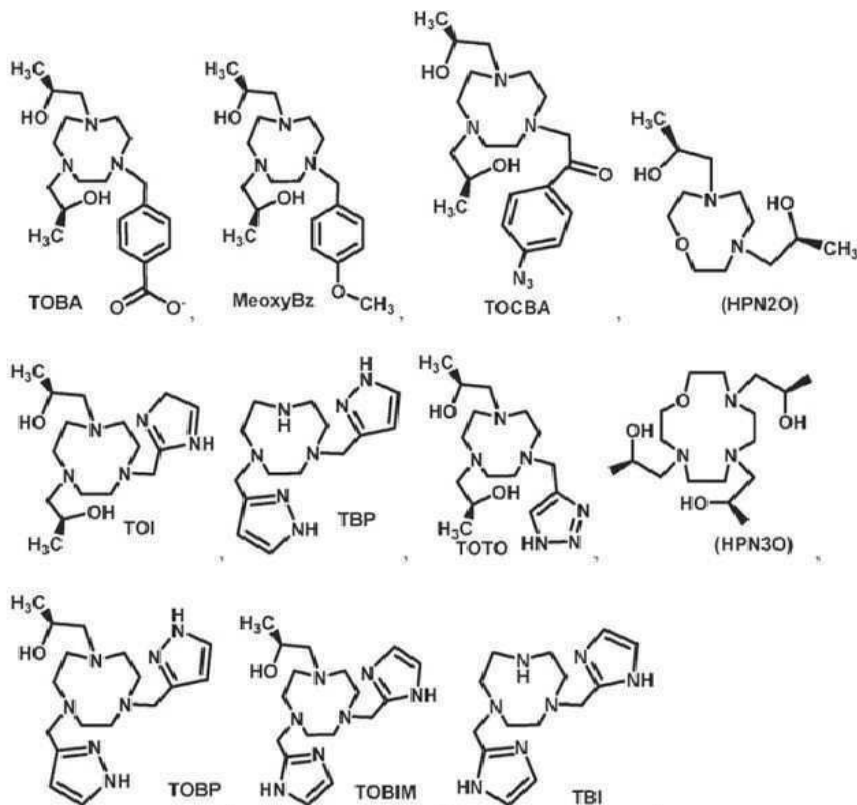
[0099] Fe(III) 착체에 의한 물의 양성자의  $T_1$  이완 시간의 단축인,  $T_1$  이완성(relaxivity)은, 내권 물 및 외권 물 모두의 상호작용에 의해 촉진된다. 따라서, 다양한 실시예에서, 본 개시의 매크로사이클릭 착체 및 화합물은, 헤테로원자 예를 들면 산소 또는 질소를 통해 물에 수소결합할 수 있는 하나 이상의 펜던트 주개를 포함한다 (예를 들면 도 1 참고). 이러한 펜던트 주개 기의 비-제한적인 예시는 알콕사이드 기로 탈양성자화되는 펜던트 알코올 기이다 (예를 들면 도 2, 3, 4 및 7 참고). 또한, 다양한 실시예에서, 매크로사이클릭 화합물 및 본 개시의 화합물은 물과 결합할 수 있는 열린 배위 결합 자리를 포함한다 (예를 들면 도 5 및 6 참고). 이러한 리간드는 중성 pH에서 (예를 들면 도 8 및 9 참고), 예를 들면 pH-전위차 적정(potentiometric titration)에 의해 보여지는 것과 같이(예를 들면 도 12 참고), 이온화되어 하이드록사이드 리간드를 형성할 수 있다. 물 리간드가 빠르게 교환하는 중인 것이 바람직할 수 있다. 내권 물 교환에 대한 속도 상수는 스캐너의 자기장 세기, 및 크기와 관련된 조영제의 회전 상관 시간(rotational correlation time) 모두에 의존한다. 3 테슬라의 자기장 세기를 갖는 임상적인 MRI 스캐너에서, 다음이 바람직하다. 다양한 실시예에서, 약 1-4 나노초(nanoseconds)의 회전 상관 시간을 갖는 분자에서, 조영제에 대한 교환 속도 상수는  $10^5 \text{ s}^{-1}$  내지  $10^9 \text{ s}^{-1}$  이거나  $2 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$  초과이다. 다양한 실시예에서, 약 0.1 내지 0.2 나노초의 회전 상관 시간을 갖는 분자에서, 조영제에 대한 교환 속도 상수는  $10^6 \text{ s}^{-1}$  내지  $10^9 \text{ s}^{-1}$ 이다. 물 리간드의 빠른 교환에 대한 증거는 다양한 온도  $^{17}\text{O}$  NMR 분광분석 연구에 의해 보여진다 (예를 들면 도 10 참고). 감소된 횡축 이완 시간(transverse relaxation time) ( $T_{2r}$ )은  $^{17}\text{O}$  광명의 선폭(linewidth)의 측정에 의해 근사치가 얻어진다.

[0100] Fe(III)의 배위결합 화학은 배위결합 수에 의존한다. 본 개시의 매크로사이클릭 화합물은 주개 기를 가지며, 이는 매크로사이클릭 코어의 일부일 수 있고 매크로사이클릭 주개라고도 언급되며, 주개 기는 매크로사이클릭 코어 상의 치환체(예를 들면 펜던트 기)의 일부일 수 있으며, 이는 펜던트 주개라고도 언급된다. Fe(III)는 본 개시의 매크로사이클릭 화합물에 착체화될 때, 4 내지 7 개의 주개가 금속 이온 중심에 착체화된다. 일 구현예에서, 매크로사이클릭 코어는 2 내지 4 개의 주개 및 2 내지 4 개의 펜던트 주개를 가질 수 있다. 다양한 구현예에서, 2 개의 매크로사이클릭 주개 및 3 개의 펜던트 주개, 2 개의 매크로사이클릭 주개 및 4 개의 펜던트 주개, 3 개의 매크로사이클릭 주개 및 2 개의 펜던트 주개, 3 개의 매크로사이클릭 주개 및 3 개의 펜던트 주개, 3 개의 매크로사이클릭 주개 및 4 개의 펜던트 주개, 4 개의 매크로사이클릭 주개 및 2 개의 펜던트 주개, 4 개의 매크로사이클릭 주개 및 3 개의 펜던트 주개가 있다.

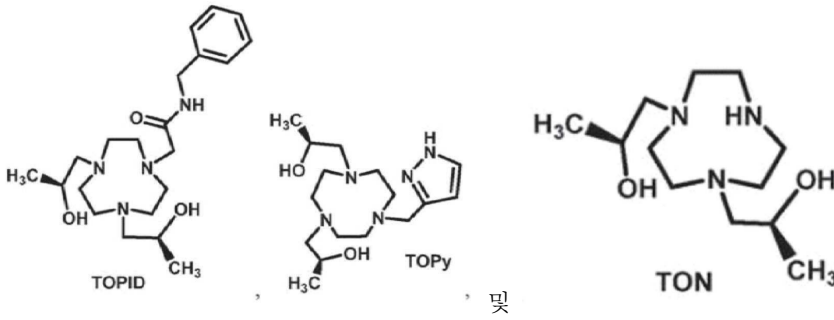
[0101] 적절한 매크로사이클릭 화합물의 예시는 다음을 포함한다:



[0102]



[0103]



[0104]

[0105]

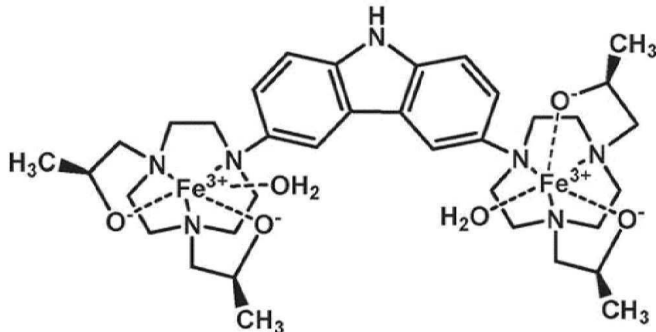
[0106]

[0107]

일 구현예에서, 본 개시의 화합물은 연결 기 (예를 들면 방향족 기)를 통해 함께 구속된(tethered) (예를 들면 공유 결합) 하나 초과 의 매크로사이클릭 코어, 본 개시의 하나 이상의 매크로사이클릭 화합물, 고분자, 덴드리머 또는 펩타이드를 가질 수 있다.

3 테슬라 내지 7 테슬라의 자기장 세기에서 효과적인 조영제에서 대략 1 내지 4 개의 나노초의 회전 상관을 갖는 올리고머 분자를 생산하는 것이 바람직하다. 예를 들면, 3개의 매크로사이클릭 Fe(III) 착체를 함께 연결하는 것, 예를 들면 클릭 화학(click chemistry)를 이용하여 작용화된 벤젠 (아래에서 보여지는 것과 같음)을 통해 연결하는 것은, 매크로사이클릭 착체, 예를 들면 Fe(TACO) 및 거대한 단백질에 연결되거나 결합된 분자 사이의 중간인 값을 갖는 회전 상관 시간을 가질 것인 화합물을 생산할(그리고 아래에서 보여지는 화합물을 위한 화합물을 생산할) 것으로 예상된다.

연결기는 예를 들면 안트라센(anthracene), 또는 카바졸(carbazole)과 같은, 또는 트리아자사이클로노난(triazacyclononane) 또는 테트라아자사이클로도데칸(tetraazacyclododecane)의 질소를 통해 연결된, 다중 융합된 방향족 기를 가질 수 있다. 조영제의 매크로사이클릭 질소 주개에 직접 부착될 수 있거나(예를 들면 아래에서 보여지는 것과 같음), 사이에 긴 (intervening) 메틸렌 기가 있을 수 있다 (예를 들면 Fe<sub>2</sub>(DT-메타)에서 보여지는 것과 같음).



[0108]

[0109]

[0110]

[0111]

[0112]

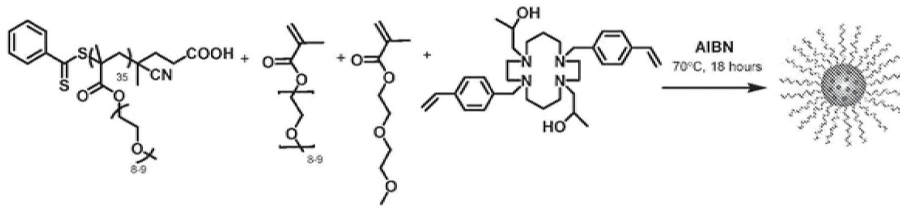
연결기는 하나 이상의 배위결합 기를 가지거나 비-배위결합성일 수 있다.

하나 이상의 매크로사이클릭 화합물은 단백질, 예를 들면 혈액 중의 지배적인 단백질인 인간 혈청 알부민에 공유결합적으로 결합될 수 있다. 이러한 접근은 회전 상관 시간을 느리게 하고 구속된 매크로사이클릭 화합물(들)의 이완성을 증가시키는(예를 들면 3 테슬라의 자기장 세기에서) 것으로 고려되고, 혈액 중의 조영제의 체류 시간을 증가시키는 것으로 고려된다.

펩타이드는 2 이상의 철 착체를 함께 연결 (구속)하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 접근에서, 착체는, 예를 들면 펩타이드의 카복시 또는 아미노 말단을 통해 연결된다. 펩타이드는 다른 생체고분자(biopolymer)에 타겟팅하는 것을 가능하게 하는 하나 이상의 서열을 가질 수 있고, 예를 들면 피브린 타겟팅 펩타이드(fibrin targeting peptide)을 가질 수 있다.

화합물은 다수의 펜던트 매크로사이클릭 착체를 갖는 덴드리머일 수 있다. 예를 들면, 에틸렌디아민 코어를 갖는 PAMAM 덴드리머계 덴드리머가 제조될 수 있으며, 이때 PAMAM는 4 개 내지 36개의 킬레이트와의 폴리아미도아민(polyamidoamine)이다. 철 착체는 PAMAM의 말단 아민에, 카복시산 기의 커플링을 통해 또는 클릭 화학을 통해, 부착될 것이다.

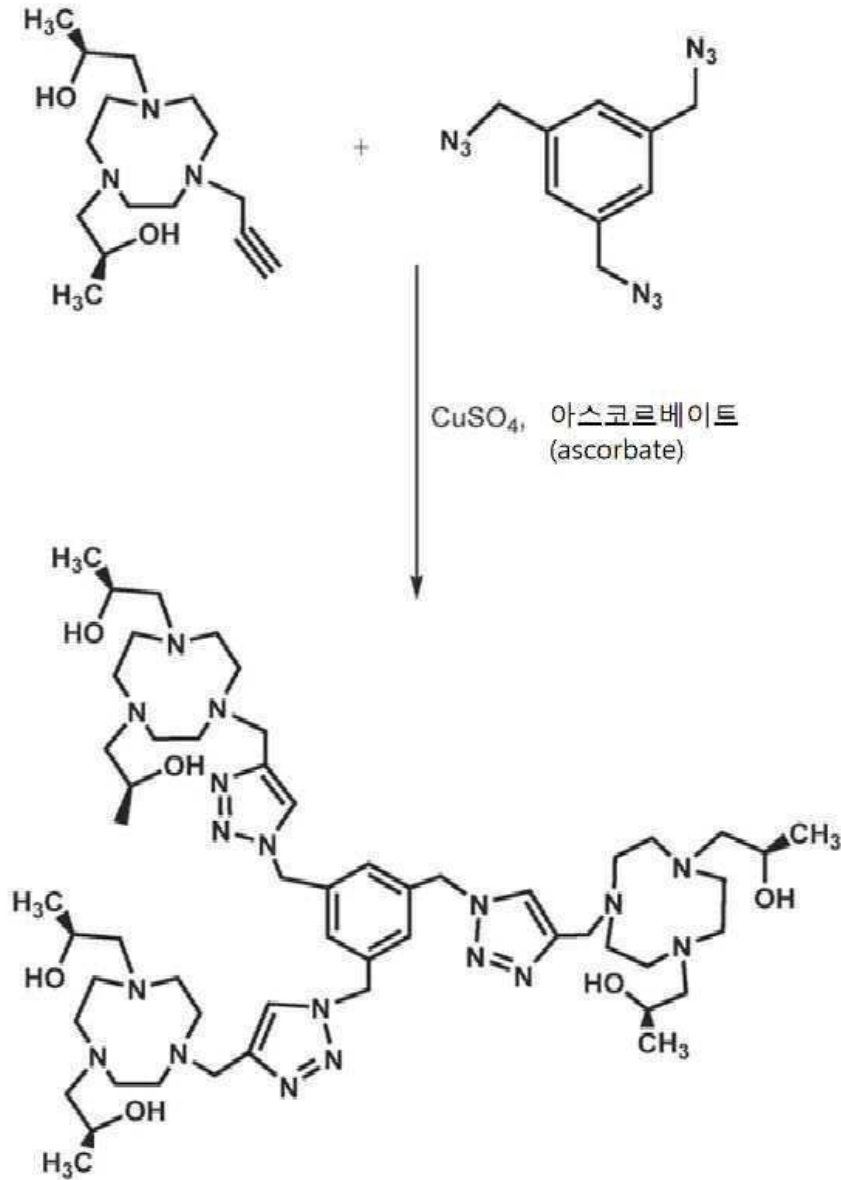
[0113] 중합성 조영제는, 예를 들면, 트리아졸 연결기를 함유하는 착체에 대해 설명된 클릭 화학을 이용함으로써, 또는 대안적으로 라디칼 중합화에 의해(아래에서 보여지는 것과 같이), 만들어질 수 있다. 이러한 접근에서, 스티렌 작용성(functionality)은 벤질기를 대신하게 되고 매크로사이클릭 리간드는 고분자에 혼입된다. 이러한 접근은 매크로사이클릭 화합물 예를 들면 TOB 형 TACN 매크로사이클릭 화합물에 잘 따른다(amenable).



[0114]

[0115] 상기 반응에서, 생성된 고분자는 Fe(III)의 공급원, 예를 들면 FeCl<sub>3</sub>와 반응하여, MRI 조영제로 사용될 수 있는 본 개시의 화합물을 제공할 수 있다.

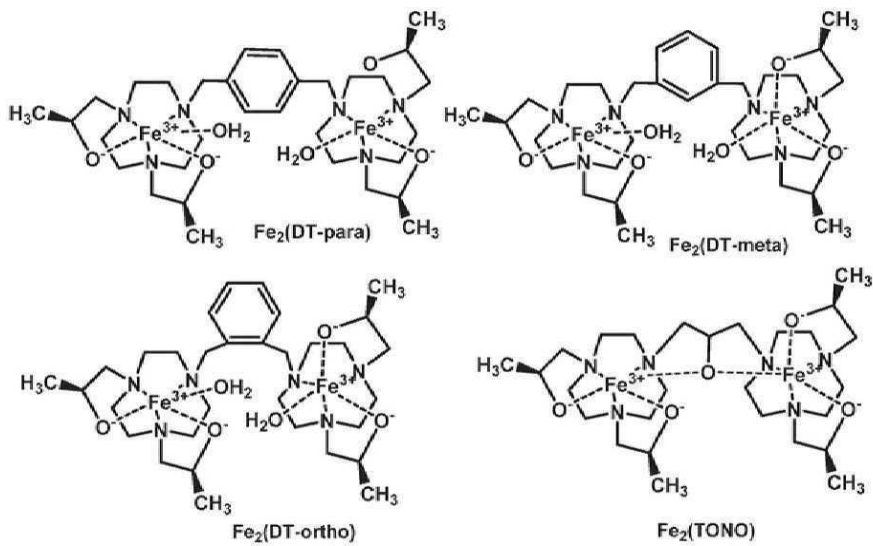
[0116] 종양 흡수 및 유지를 위해서, 조영제를 함유하는 분자의 크기가 중요하다. 또한, T<sub>1</sub> 이완성의 정도가 철 착체의 수에 비례하여 증가하고 또한 분자의 크기, 더 정확하게는 회전 상관 시간 ( $\tau_c$ )과 같이 증가한다는 것을 고려할 때, 다중 구속된 매크로사이클릭 착체의 사용이 조영을 증가시켜야 한다. 이것은 아래에서 보여지는 3개의 매크로사이클릭 화합물과 덴드리머 또는 올리고머 Fe(III) 착체의 형성에 의해 달성될 수 있다. 예를 들면, 화합물은 다음의 구조를 가질 수 있다:



[0117]

[0118]

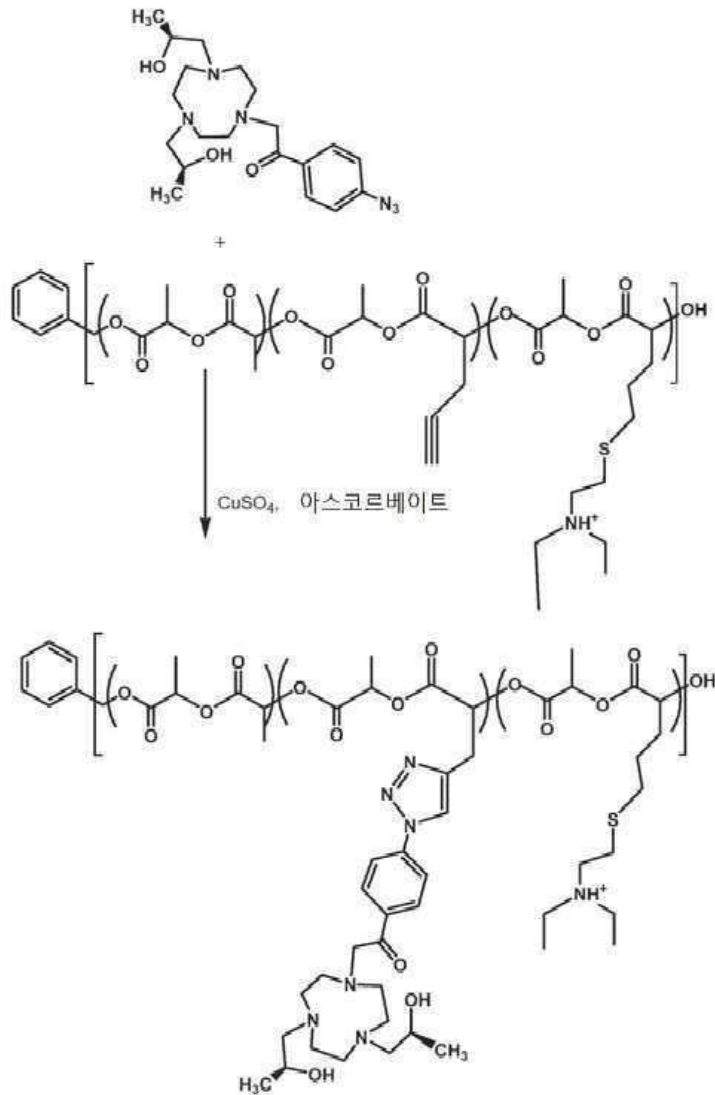
대안적으로, 매크로사이클릭 화합물은 아래 화학식의 이중핵 착체(dinuclear complex)를 형성하는 다음의 방식으로 연결될 수 있다.



[0119]

[0120]

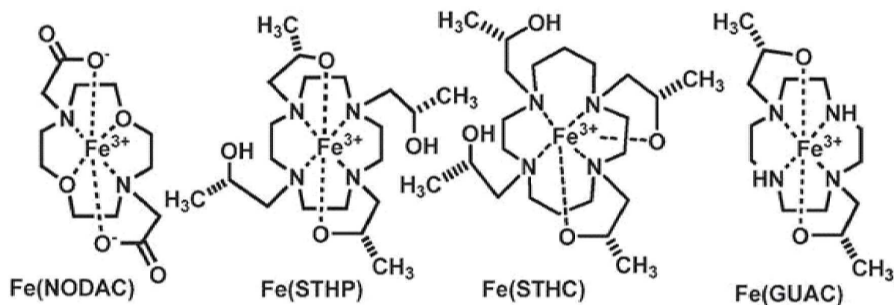
대안적으로, 착체는, 중합성 구조 (예를 들면, 수용성 고분자, 예를 들면 폴리에스테르, 폴리락타이드, 폴리락타이드-폴리스티렌 공중합체, 등), 예를 들면 클릭 화학을 이용함으로써 아래와 같이 나타나는 중합성 구조에 부착될 수 있다.



[0121]

[0122]

다음은 Fe(III) 착체의 예시이고, 본 개시의 범위 내에 있다.



[0123]

[0124]

다양한 실시예에서, 매크로사이클릭 화합물, 매크로사이클릭 착체, 또는 본 개시의 화합물은 염, 부분 염 (partial salt), 수화물, 다형체 (polymorph), 또는 기하이성체, 또는 이들의 혼합물이다. 예를 들면, 매크로사이클릭 화합물, 매크로사이클릭 착체, 또는 화합물은 라세미 혼합물, 단일 거울상이성체, 단일 부분입체이성체, 또는 부분입체이성체들의 혼합물로 존재한다. 특정 구현예에서, 금속 이온의 착체화 후, 매크로사이클릭 착체 또는 혼합물은 NMR에 의해 측정될 수 있는 부분입체이성체들 및/또는 형태이성체 (conformer)들의 혼합물로 존재한다. 부분입체이성체는 매크로사이클릭 코어의 입체 배좌 (conformation) 및 매크로사이클릭 코어 상의 치환체

들의 방향성(directionality)으로부터 기인할 수 있다.

[0125] 본 개시의 화합물은 내권 물 또는 대안적으로 하이드록사이드 리간드를 가질 수 있다. 일 구현예에서 화합물은 식 1에서와 같이 이완성에 기여하는 하나의 내권 리간드 (q)를 갖는다.

[0126] [식 1]

[0127] 
$$R_1 = R_1^{SS} + R_1^{IS}$$

[0128] [식 2]

[0129] 
$$R_1^{IS} = \frac{q/[H_2O]}{T_{1m} + \tau_m}$$

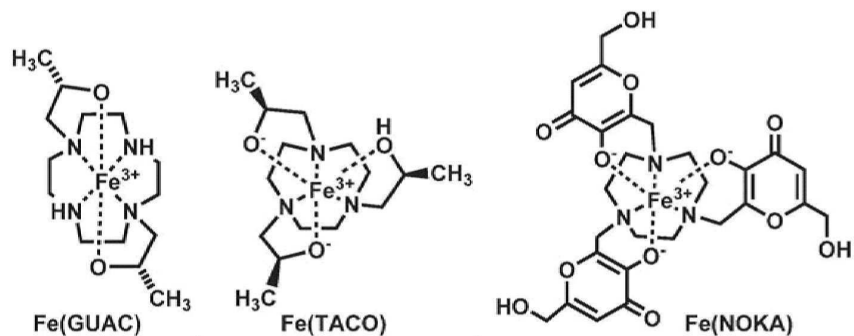
[0130] 식 1은 이완성이 결합된 물(내권, innersphere, IS) 및 제2-구(second-sphere; SS) (외권) 물로부터의 기여를 갖는다는 것을 보여준다. 식 2는 더 많은 숫자의 결합된 물 분자 및 빠른 리간드 교환 속도 상수 (결합된 물에 대한 짧은 수명 ( $\tau_m$ ))이 유리하다는 것을 예측한다. 특히, 이완성을 특징짓기 위해 사용되는 변수인  $r_1$ 은  $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$ 의 단위를 갖고, 조영제 농도에 대해  $T_{1\text{obs}}$  ( $\text{s}^{-1}$ )의 도표(plot)으로부터 얻어진다. 숫자 및 체류 시간이 잘 정의되지 않지만, 제2-구 물에 대한 유사한 관계가 있다. (37 °C에서 4.7 T에서의  $T_1$  및  $T_2$  이완으로부터 얻어진)  $R_1$  및  $R_2$  이완성은 도 13 및 도 14에서 몇몇 착체에 대해서 보여진다. 3 테슬라 MRI 스캐너에 대한 데이터가 도 21에서 나타난다. 표 1은 몇몇 Fe(III) 착체에 대한  $R_1$  및  $R_2$  이완성 데이터를 요약한다.

[0131] 표 1. 4.7 테슬라 MRI 스캐너에서의 중성 pH, 헤페스(Hepes) 완충액, 37 °C에서의 Fe(III) 착체의  $T_1$  이완성. HSA는 인간 혈청 알부민이다.

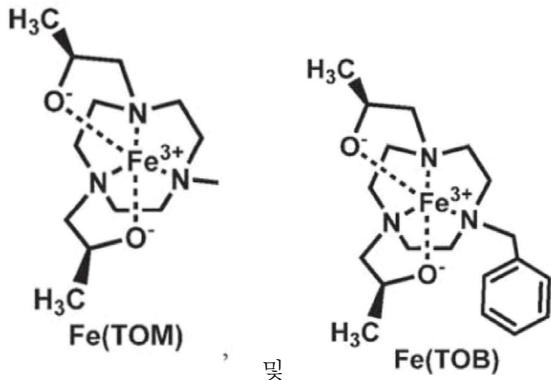
표 1

[0132]

착체	$R_1(\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1})$	HSA를 갖는 $R_1(\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1})$	$R_2(\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1})$	HSA를 갖는 $R_2$
Fe(GUAC)	0.015	0.41	1.05	6.5
Fe(NOKA)	2.0	2.5	4.8	1.3
Fe(TACO)	1.3	1.4	1.7	2.0
Fe(TOB)	2.5	3.4	4.3	4.9
Fe(STHP)	0.074	0.53	1.2	3.9
Fe(TOM)	0.45	1.3	2.7	2.5



[0133] 표 1 내의 특정 착체의 구조.



[0134]

[0136]

본 개시의 매크로사이클릭 착체 또는 화합물의  $T_2$  이완성에 대한  $T_1$ 의 비율 ( $R_1/R_2$ )이 하나에 가까운 것(통일)이 바람직하다. 횡축 이완인  $R_2$ 는, 정의에 의해, 세로축 이완인  $R_1$ 보다 항상 크다. 다양한 실시예에서, 본 개시의 Fe(III) 조영제는, 예를 들면 표 1에 나타난 것과 같이, 바람직하게는 낮은  $R_2$ 를 가져서 하나에 가까운  $R_1/R_2$  비율을 제공한다. 다양한 실시예에서, 본 개시의 거대호나 착체 또는 화합물은 0.5 내지 0.2 또는 0.8 내지 0.6의  $R_1/R_2$  비율을 갖는다. 이러한 데이터는, 단일핵 착체(mononuclear complex), 예를 들면 Fe(AmBz), 또는 Fe(TOTO)에서 열린 배위결합 자리가 없는 특정 착체와 비교할 때, TACN 리간드, 알코올 펜던트 및 열린 배위 결합 자리, 예를 들면 Fe(TOB) 또는 Fe(MeOxyBz) 내의 TACN 리간드, 알코올 펜던트 및 열린 배위 결합 자리의 바람직함 (desirability)을 증명한다 (예를 들면 표 2 참고).

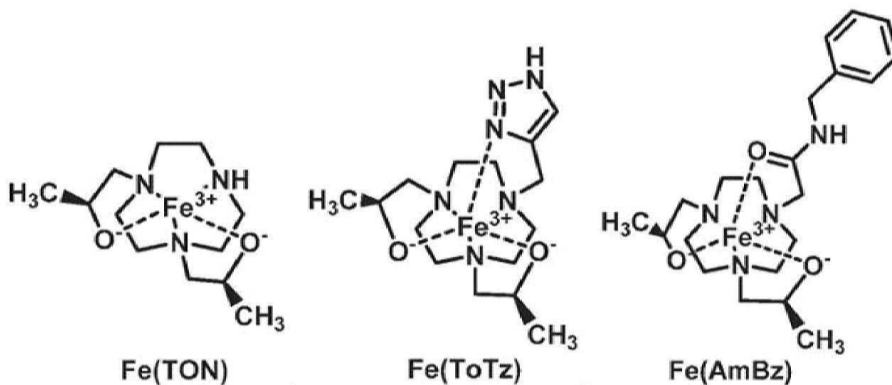
표 2

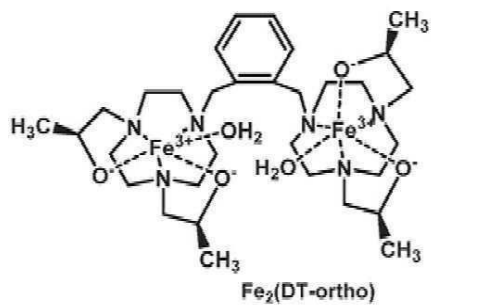
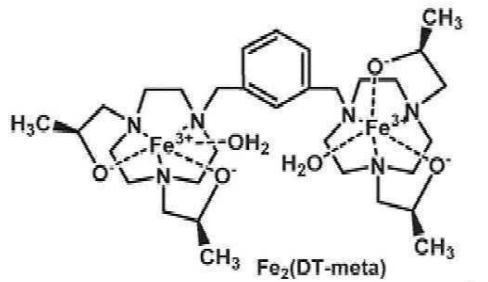
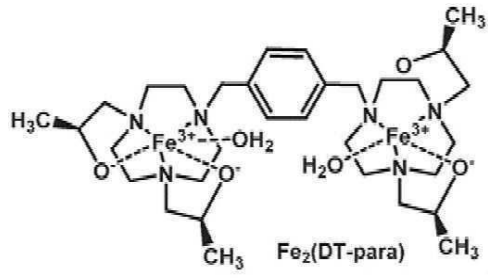
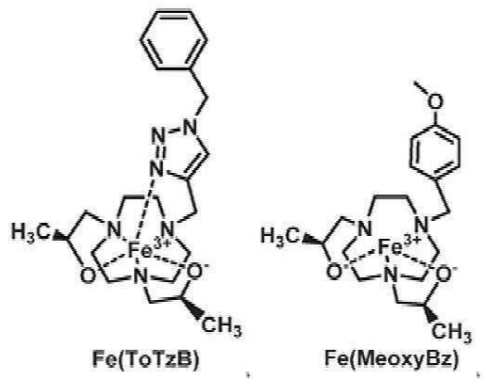
[0137]

표 2. 4.7 T, 37 °C에서, 6 mM 인간 혈청 알부민 (HAS)를 갖고 pH 7.4, 100 mM NaCl, 37 °C에서의 $T_1$ 이완성.	착체 단독	착체+HSA
Fe(MeOxyBz)	2.3	3.13
Fe(AmBz)	0.80	1.23
Fe(TOTO)	0.56	1.13
Fe(ToTzB)	0.87	1.09
Fe(TON)	-	0.93
Fe <sub>2</sub> (DT-meta)	-	2.91
Fe <sub>2</sub> (DT-ortho)	-	3.60
Fe <sub>2</sub> (TONO)	-	1.10

[0138]

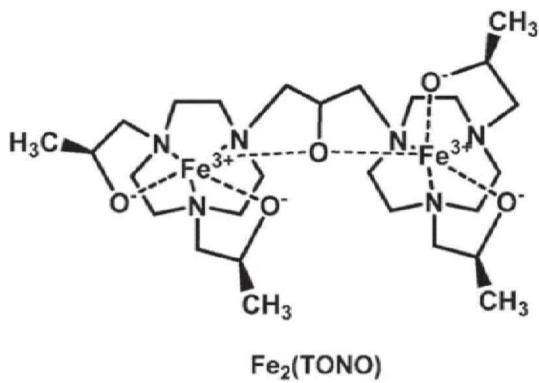
표 2의 특정 착체들의 구조.





[0139]

및



[0140]

[0141]

표 1 및 2는 물 분자와의 Fe(III) 착체의 바람직한 상호작용이 물의 양성자의 완화를 강화시킨다는 것을 보여준다. 임의의 특정 이론에 의해 제한되지 않으면서, 내린 물의 벌크(bulk) 물과의 교환이 양성자 이완의 중요한 메커니즘으로 고려된다.

[0142] 이것은 물의 양성자의 이완을 강화시키기 위한 Fe(III) 착체의 물 분자와의 상호작용의 최적화가 중요하다는 것을 보여준다. 임의의 이론에 제한되지를 바라지 않으면서, 내권 물의 벌크 물과의 교환이 Gd(III) 착체 내 양성자 이완에 대한 지배적인 메커니즘이라고 생각된다. 그러나, Fe(III)는 Gd(III)보다 훨씬 더 작은 금속 이온이다 (각각, 0.78 Å vs. 1.25 Å). Gd(III)와 비교할 때 Fe(III)의 결합된 물 내 더 짧은 M-H 거리는, 내권 기여에 대한 외권의 상대적인 효율이 두 금속 이온 착체에서 상이할 수 있다는 것을 제시한다.

[0143] 결합된 물(1/T<sub>1m</sub>)의 영구적인 이완에 기여하는 3가지 메커니즘이 있다: 스칼라(scalar) (접촉) 기여, 쌍극자-쌍극자 기여 및 퀴리 스핀 이완(Curie spin relaxation). 여기서 고려되는 세로축 이완에 대한 이것들 중 가장 중요한 것은 쌍극자-쌍극자 기여 (1/T<sub>1DD</sub>)이다. 1.5 T 이상의 자기장 세기에서, 1/T<sub>1DD</sub>는 식 3에서 보여지는 것과 같이 정의되며, 이때 S는 스핀 양자수이고, ω<sub>H</sub>는 양성자의 Larmor 진동수이고, r<sub>MH</sub>는 금속 이온-양성자 거리이고 γ<sub>H</sub>는 양성자 자기회전 비율(gyromagnetic ratio)이고, g<sub>e</sub>는 전자적인 g 요인(factor)이고, μ<sub>B</sub>는 보어 자자(Bohr magneton)이고, μ<sub>0</sub>는 진공의 유전율(permittivity)이다. 특히, 1/T<sub>1DD</sub> 용어는 Fe(III)보다 Gd(III)를 선호하는 더 큰 전체 스핀 (S)과 같이 증가시킨다 (더 높은 이완성). 그러나, 물 양성자 (r<sub>MH</sub>)에 대한 영구적인 Fe(III) 중심의 더 짧은 거리는 Fe(III) 양성자 이완을 선호하며, 특히 주어진 1/r<sup>6</sup> 독립성을 선호한다.

[0144] [식 3]

$$\frac{1}{T_1^{DD}} = \frac{2}{15} \left( \frac{\mu_0}{4\pi} \right) \frac{\gamma_H^2 g_e^2 \mu_B^2 S(S+1)}{r_{MH}^6} \left[ \frac{3\tau_c}{1+\omega_H^2 \tau_c^2} \right]$$

[0145]

[0146] [식 4]

$$\frac{1}{\tau_c} = \frac{1}{\tau_R} + \frac{1}{T_{1e}} + \frac{1}{\tau_m}$$

[0147]

[0148] 쌍극자 이완 메커니즘에 대한 상관 시간 (τ<sub>c</sub>)은 결합된 물의 수명 (1/τ<sub>m</sub>), 조영제의 회전 운동 (1/τ<sub>R</sub>) 및 짝지어지지 않은(unpaired) 전자의 세로축 이완 (1/T<sub>1e</sub>)을 포함하여 상이한 과정에 영향을 받는다. 이러한 3가지 과정 중 임의의 과정이 기여할 수 있다고 하더라도, 이들의 중요성은 자기장의 세기에 의존한다. 많은 문헌이 낮은 장 세기(<1 T)에서 이러한 과정들의 중요성에 초점을 맞춘다. 이러한 조건 하에서, 회전 과정 또는 전자의 이완 시간은 제한적일 수 있고, τ<sub>m</sub>은 10 ns에 가까운 좁은 범위 내에 있어야 한다 (k<sub>ex</sub> = 10<sup>8</sup> s<sup>-1</sup>). 그러나 높은 장 세기 (≥1.5 T)에서, 시뮬레이션은 최적의 τ<sub>m</sub>이 더 넓은 범위 (1-100 ns)을 갖고 회전 운동이 소분자 및 단백질 사이의 중간 값을 가져야 한다는 것을 보여준다. 중요한 변수는 전자의 이완 시간인 T<sub>1e</sub>이다. Fe(III)에 대한 긴 T<sub>1e</sub>는 높은 정도의 대칭성을 갖는 착체로부터 기인할 수 있고, 거의 0의 자기장 스플릿팅 (splitting) 및 전자 상태의 느린 이완으로 이어진다. 또한, 배위결합 구는 낮은 스핀 S = ½ Fe(III)이 아닌 높은 스핀 (S = 5/2)를 선호할 필요가 있다.

[0149] 금속 착체가 결합한 물을 갖는지를 결정하기 위한 연구는, 가변 온도 <sup>17</sup>O NMR 데이터의 수집을 수반할 수 있다. 넓은 밴드 프로브(broad band probe)를 갖는 Varian 400 MHz NMR 분광기를 이용하여 데이터를 수집하였다 (도 10). <sup>17</sup>O 동위원소가 낮은 자연적 풍부함을 갖기 때문에, 각각의 착체를 H<sub>2</sub><sup>17</sup>O으로 채워진(enriched) 물의 용액에 용해시켜서, NMR에 의해 측정된 피크가 더 커질 것이고 그러므로 시작적으로 검출하기 더 용이해질 것이다. NMR 연구는 연구된 각각의 착체에서 다양한 온도에서 수행되었다. 시험된 각 화합물에서 온도 범위는 10 °C 및 80 °C 사이, 또는 283K 및 353K 사이였다. 이러한 측정에서 45 mM의 바람직한 착체 용해도를 얻기 위해서, 연구된 pH 범위는 3-5였다. Windows 버전 3.0에서 Scientist를 이용해서 최소 자승 피트 분석(least squares fit analysis)을 통해 온도 의존적인 횡축 이완 데이터를 다양한 식에 맞췄다(fit). 먼저,

[0150] 열린 배위결합 자리를 갖는 착체가, 식 5a에서 나타난 것과 같이, Swift-Connick 식을 따른다는 것이 알려져 있다:

[0151] [식 5a]

$$\frac{1}{T_{2r}} = \frac{\pi}{P_m} * (\Delta v_{observed} - \Delta v_{solvent}) = \frac{1}{\tau_m} * \frac{(T_{2m}^{-1} + T_{2m}^{-1} * \tau_m^{-1} + \Delta\omega_m^2)}{(T_{2m}^{-1} + \tau_m^{-1})^2 + \Delta\omega_m^2} + \frac{1}{T_{2os}}$$

[0152]

$$\frac{1}{T_{2r}}$$

[0153] 여기서  $\frac{1}{T_{2r}}$  은 감소된 가로축 이완 속도이고,  $P_m$ 은 결합된 물의 몰 비율(molar fraction)이고,  $(\Delta v_{observed} - \Delta v_{solvent})$ 은 존재하는 착체가 있는 경우와 없는 경우의  $H_2^{17}O$  사이의 선평의 차이이다. 관찰된 선평이 NMR 분광분석을 이용하여 측정될 수 있고,  $P_m$ 이 사전에 계산될 수 있기 때문에, 이들은 식에서 측정가능한 양(quantity)이

$$\frac{1}{\tau_m}$$

다. 또한,  $\tau_m$  은 결합된 물 분자의 체류 시간이고,  $T_{2m}^{-1}$  은 결합된 물의 가로축 이완 속도이고,  $\Delta\omega_m$ 은 결합된 물 및 벌크 물 사이의 화학 이동도 차이이다.  $T_{2os}$ 은 리간드 원자의 벌크 물에 대한 수소 결합을 고려한 용어이다.

[0154] 데이터가 기록되고 분석되는 온도 범위에서 연구된 착체에서,  $T_{2m}^{-1}$  및  $\frac{1}{T_{2os}}$ 은 무시될 수 있고, 스위프트-코닉(Swift-Connick equation) 식이 식 5b로 줄어든다. 또한, 감소된 횡축 이완 속도가 종종 꽤 크기 때문에, 식의 양쪽에 자연 로그를 취하는 것은, 식 5c에서 나타난 것과 같이, 데이터의 더 간편한 표현 및 더 좋은 스케일링(scaling)을 가능하게 한다:

[0155] [식 5b]

$$\frac{1}{T_{2r}} = \frac{\pi}{P_m} * (\Delta v_{observed} - \Delta v_{solvent}) = \frac{1}{\tau_m} * \frac{\Delta\omega_m^2}{\tau_m^{-2} + \Delta\omega_m^2}$$

[0156]

[0157] [식 5c]

$$\ln\left(\frac{1}{T_{2r}}\right) = \ln\left(\frac{1}{\tau_m} * \frac{\Delta\omega_m^2}{\tau_m^{-2} + \Delta\omega_m^2}\right)$$

[0158]

[0159] 역 결합 물 체류 시간(inverse bound water residence time), 및 결합된 물 및 벌크 물 간의 화학 이동도의 차이는 각각 식 6a 및 6b 각각에 의해 표현된다:

[0160] [식 6a]

$$\frac{1}{\tau_m} = k_{ex} = \frac{k_b * T}{h} * \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{RT}\right)$$

[0161]

[0162] [식 6b]

$$\Delta\omega_m = \frac{g_L \mu_b S(S+1)B}{T} \left(\frac{A}{\hbar}\right)$$

[0163]

[0164] 식 6a에서,  $k_{ex}$ 는 배위결합 자리에서 물 교환 속도 상수이고, 결합된 물 체류 시간의 역수이다.  $k_b$ 는 볼츠만 상수이고,  $h$ 는 플랑크 상수이고,  $T$ 는 절대 온도를 나타내고,  $\Delta S^\ddagger$  및  $\Delta H^\ddagger$  은 각각 활성화 엔트로피 및 엔탈피를 나타낸다. 식 6b에서,  $g_L$ 는 등엔트로피 란데 인자(isentropic Lande factor)이고,  $\mu_b$ 는 자기 모멘트이고,

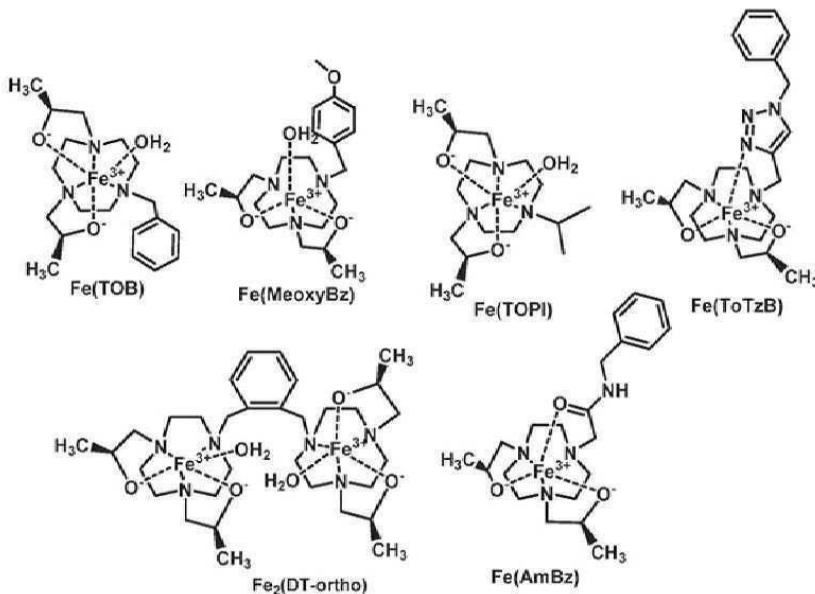
$S$ 는 총 스핀 상태를 나타내고,  $B$ 는 가해진 자기장을 나타내고,  $\left(\frac{A}{\hbar}\right)$ 은 초미세 커플링 상수(hyperfine coupling constant)를 나타낸다. 식 6b에서, 등엔트로피 란데 인자, 자기 모멘트, 스핀 상태, 자기장, 초미세 커플링 상

수 용어는, 데이터의 처리를 위해서 풀어지는 단일 변수로 통합된다. 이러한 통합은 식 6a를 단순한 역 온도 의존성(inverse temperature dependence)으로 줄여들게 하고, 단순화된 상수는 상수 C로 표현된다. 이러한 접근은,  $2 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ 의, 도 10에서 보여지는 것과 같은 Fe(TOB)의 결합된 물에서의 교환 속도 상수를 결정하기 위해 사용되었다.

[0165] 본 개시의 매크로사이클릭 화합물은, 해리에 대해서, 열역학적으로 안정하고/하거나 속도론적으로 비활성이다. 일 구현예에서, 매크로사이클릭 화합물은, 해리에 대해서, 열역학적으로 안정하고 속도론적으로 비활성이다. 일 구현예에서, 본 개시의 매크로사이클릭 화합물은 해리를 위한 속도 상수를 이용하여 설명될 수 있다. 일 구현예에서, 매크로사이클릭 주개 및 펜던트 주개는 다음의 존재 하에서 중성의 pH에서 24 시간 이하의 시간 동안 금속 중심으로부터 인지할 수 있게(appreciably) 해리되지 않는다 (예를 들면 1% 이하, 0.1% 이하, 또는 0.01% 이하의 해리가 관찰됨): 1) 25 mM 카보네이트, 0.40 mM 포스페이트, 100 mM NaCl, pH 7.2; 2) pH 4, 100 mM NaCl; 또는 3) 5-배 초과된  $\text{ZnCl}_2$ 를 갖고, 100 mM NaCl, pH 7.2.

[0166] 일 구현예에서, Fe(III)는 고스핀  $S = 5/2$ 이다. 유효  $T_1$  (세로축) 이완을 위해서, 영구적인 스핀 상태가 필요하다. Fe(III)를 고-스핀 상태로 유지하기 위해서, 리간드 (또는 결정) 장 스플리팅(splitting)이 너무 크지 않아야만 한다. 결정장 스플리팅이 짝지음 에너지(pairing energy)보다 크면, 저 스핀 ( $S = 1/2$ ) 상태가 초래될 것이다. Fe(III)는 소정 범위의 리간드 주개 기, 특히 음이온성 산소 주개를 함유하는 리간드 주개 기를 갖는 고-스핀 영구적인 상태에서 쉽게 유지된다.

[0167] 바람직한 매크로사이클릭 착체 및 화합물의 예시가 아래에서 나타난다. 이러한 Fe(III) 착체는 물 리간드, 두 개의 알코올 펜던트 및 입체적으로 부피가 큰(bulky) 제3 펜던트를 위한 열린 배위결합 자리를 가질 수 있다. 보조 펜던트 기, 예를 들면 아릴 기 (예를 들면, 벤질 기 및 치환된 벤질 기, 예를 들면 메톡시-벤질 기, 및 융합된 고리 아릴 기) 또는 알킬 기 (예를 들면, 분지된 알킬 기)가 특히 효과적이다. 일부는 2개 이상의 Fe(III) 중심 예를 들면  $\text{Fe}_2(\text{DT-para})$ 를 가질 수 있다. 배위결합적으로 포화된 착체인, Fe(ToTzB) 및 Fe(AmBz)가 상대적으로 높은 이완성을 가지며 이는 더 큰 보조 펜던트의 부착에 의해 강화되어 회전 상관 시간을 느리게 할 수 있다.



[0168]

[0169] 고-스핀 Fe(III) 중심의 전자의 이완 시간은 충분히 길어서 (예를 들면  $3 \times 10^{-11}$  s 초과), 1.5 테슬라 이상의 자기장 세기에서 식 4에서 표현된 것과 같은 상관 시간 상수 내의 제한적인 인자가 아닌 것이 바람직하다. 이것은, 예를 들면, Fe(III) 중심 예를 들면 Fe(TACO), Fe(NOKA), 및 Fe(TOB)에서의 높은 대칭성을 생성하는 매크로사이클릭 리간드를 이용하여, 달성될 수 있다.  $(T_{1e})^{-1}$ 이 축방향으로 뒤틀어진(axially distorted) 착체 내에서 고-스핀 Fe(III) 착체에 대한  $D^2$ 에 대해 정비례한다는 것을 고려하면, 영의 장 스플리팅 인자(zero field splitting factor) (D)가 작은 것이 바람직하다.

- [0170] Fe(III) 착체가, 3가 산화 상태로 그리고 환원되지 않은 상태로, 예를 들면 과산화물( Peroxide), 초산화물(superoxide), 아스코베이트(ascorbate)에 의해, 또는 세포 예를 들면 포유류 세포 (예를 들면 인간 세포)의 세포외 매질(extracellular medium) 내에 존재하는 농도에서의 글루타치온(glutathione)에 의해 환원되지 않은 상태로 유지되는 것이 바람직하다. 보통, NHE 기준으로 0 mV보다 더 음성인 산화환원 전위 (<0 mV)는 충분하다. 착체가 Fe(II)로 환원되어야 했고 Fe(II) 착체가 NHE 기준으로 양성인 산화환원 전위를 갖는다면, 예를 들면 표 8에서 보여지는 것과 같은, 반응성 산소 종이 생성된다. 예를 들면, [Fe(EDTA)]-는 대략 300 mV의 산화환원 전위를 갖고 표 11에서의 분석에 의해 보여지는 것과 같은 ROS를 생성한다.
- [0171] 본 개시의 방법에서의 용도를 위해, 본 명세서에서 설명되는 화합물은 약제학적인 조제용 물질(pharmaceutical preparations)로 투여될 수 있다. 따라서, 이들은 다양한 조성물로 제공될 수 있고, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체와 병용될(combine) 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 담체의 일부 예시는 다음에서 발견될 수 있다: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2005) 21판, Philadelphia, PA. Lippincott Williams & Wilkins. 조성물은 액체, 용액, 또는 고체로 제공될 수 있고, 임의의 적절한 전달 형태 또는 비히클과 함께 제공될 수 있으며, 이의 예시는 캡렛(caplet), 캡슐(capsule), 정제(tablet), 흡입제(inhalant) 또는 에어로졸 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0172] 당업자에게 알려진 다양한 방법이 개체에 본 개시의 조성물을 도입하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 방법은 정맥 내의(intravenous), 근육 내의(intramuscular), 두개 내의(intracranial), 척추강내의(intrathecal), 진피내의(intradermal), 피하의(subcutaneous), 및 경구 경로를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 조성물은 정맥 내로 투여된다.
- [0173] 착체의 필수 용해도는 조영을 생산하는 데에 있어서의 이들의 효율성에 의존한다. 좋은 이완성을 갖는 Fe(III) T<sub>1</sub> 조영제에서, 착체는 100 μM-2 mM 용해도를 필요로 한다. 그러나, 인간 혈청 알부민 (HSA) 또는 메글루민(meglumine)과 같은 다른 첨가제는 용해도를 증가시키고/증가시키거나 이완성을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 철(III) 착체에 대한 HSA (예를 들면, 35 mg/mL)의 첨가는 표 1 및 2에서 보여지는 것과 같이 더 높은 T<sub>1</sub> 이완성을 초래한다. 용해도는, 25 mM 카보네이트 및 0.4 mM 포스페이트를 갖는 100 mM NaCl 중에서 거의 중성인 pH (예를 들면, 6.5 내지 7.5로서, 이의 사이의 모든 0.1 pH 값 및 범위를 포함함)에서 수용액 중에서 주로 측정된다. 사용되는 조성물의 투여량(dose)은 본 개시의 조성물이 투여될 개체의 필요에 반드시 의존할 것이다. 이러한 요인은 중량, 나이, 성별, 및 개체의 병력(medical history)을 포함하나 이에 필수적으로 제한되지 않는다. 도 15, 16, 17, 18, 19, 20에서 마우스 내에서 수행된 생체 내 MRI 연구로부터의 데이터가 나타난다. 조영제인 Fe(TOB)가 0.20 mL의 6.3 mM Fe-TOB-HAS (10.5 mg의 HAS 또는 2당량(two equivalents)의 메글루아민(meglumine))에서 주사되었다. 30 분 기간 동안 조직 내 T<sub>1</sub> 이완성 차이는, 가장 높은 시그널이 신장 피질(kidney cortex)에서 관찰되었음을 보여준다. Fe(NOKA)로 수행된 두번째 생체 내 연구는 물 리간드 없는 조영제가 생체 내에서 잘 수행하지 못함을 보여준다. Fe(TOB)는 마우스 내 뇌종양의 조영을 또한 생성한다 (도 20).
- [0174] 일 측면에서, 본 개시는 본 명세서에서 설명되는 매크로사이클릭 착체 및 화합물을 이용한 이미지화 방법을 제공한다. 이미지화 방법은 자기 공명 이미지화 방법을 이용한다. 이러한 방법의 비-제한적인 예시는 자기 공명 영상 (MRI)을 포함한다.
- [0175] 구체적으로, Fe(III)에 착체화되는 본 개시의 매크로사이클릭 화합물은 T<sub>1</sub> MRI 조영제로 사용될 수 있다. 이러한 착체는 pH에서 변경으로 변화하는 특성을 가질 수 있다. 이러한 특성은 이러한 착체들이 pH를 맵핑하는 데에 유용하게 만들어서, 질병, 예를 들면 암, 뇌졸중, 및 심장 질병의 더 나은 치료를 가능하게 한다.
- [0176] 본 개시의 이미지화 방법은 세포, 조직, 기관(organ), 맥관 구조(vasculature) 또는 이의 일부를 이미지화 하기 위해 사용될 수 있다. 세포, 조직, 기관, 맥관 구조는 개체의 일부일 수 있다. "개체(individual)"는, 인간 또는 비-인간 동물 (예를 들면, 소, 돼지, 마우스(mouse), 래트(rat), 고양이, 개, 또는 다른 농업용(agricultural), 애완동물(pet), 또는 서비스 동물(service animal) 등)을 의미하는 것이다. 일 구현예에서, 본 개시는 세포, 조직, 기관, 또는 맥관 구조의 적어도 일부의 이미지를 획득하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음의 단계들을 포함한다: 세포, 조직, 기관, 또는 맥관 구조를, 본 개시의 화합물과 접촉시키는 단계, 및 상기 세포, 조직, 기관, 또는 맥관 구조의 적어도 일부를 이미지화하여 상기 세포, 조직, 기관, 또는 맥관 구조의 일부의 이미지를 획득하는 단계. 세포, 조직, 또는 기관의 적어도 일부는 살아있거나 죽었을 수 있다. 마찬가지로, 개체 또한 살아있거나 사망했을 수 있다.

[0177] 일 구현예에서, 매크로사이클릭 착체 화합물은 Fe(III) T<sub>1</sub> MRI 조영제로 사용된다. 이러한 조영은, 철 착체가 축적된 영역 내 양의 조영을 주는 T<sub>1</sub> 편중된(weighted) 이미징화에 의해 생성된다. 착체는, 내권 및/또는 외권 물 상호작용을 갖는 생물학적으로 환원성인 환경 하에서 고-스핀 Fe(III)이며, 이는 벌크 물 양성자의 T<sub>1</sub> 이완 시간에서의 감소를 제공한다.

[0178] 이 출원에서, 단수 형태의 사용은 복수를 포함하며, 이의 반대로도 그렇다.

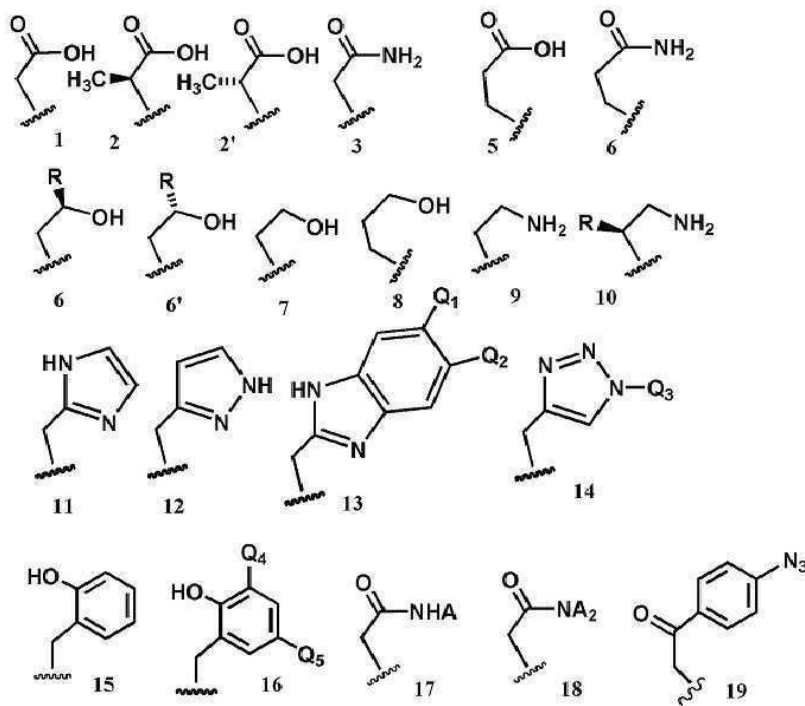
[0179] 본 개시의 매크로사이클릭 화합물은, 예를 들면 실험적인 자세한 사항(Experimental Details)에서 설명되는 것과 같이, 제조될 수 있다. 다음의 예시는 본 개시를 설명하기 위해 제시된다. 이들은 어떠한 방식으로 제한하기 위한 것이 아니다. 당업자는, 이러한 구현예에 대한 과도하지 않은(routine) 변형이 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 의도되도록 될 수 있음을 인식할 것이다.

[0180] 다음의 서술(Statement)은 본 개시의 매크로사이클릭 화합물, 매크로사이클릭 착체, 화합물 및 조성물 및 이의 용도를 설명한다:

[0181] 서술 1.

[0182] 본 개시의 매크로사이클릭(macrocyclic) 화합물(complex)로서, 상기 화합물은,

[0183] 본 개시의 매크로사이클릭 코어 (예를 들면, 9 내지 15개의 원자를 포함하는 매크로사이클릭 코어로서, 상기 매크로사이클릭 코어 내 원자들 중 적어도 하나가 N 원자이고, 적어도 2개의 탄소 원자들은, N 원자, O 원자 및 S 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자를 분리시키는 것인, 매크로사이클릭 코어) 및, 하나 이상의 하기의 펜던트 기(pendant group)로서, 상기 하나 이상의 펜던트 기는 상기 매크로사이클릭 코어 상 (예를 들면 배위 결합된) 치환체이고 (예를 들면, 하나 이상의 펜던트 기는 다음의 구조를 갖고:

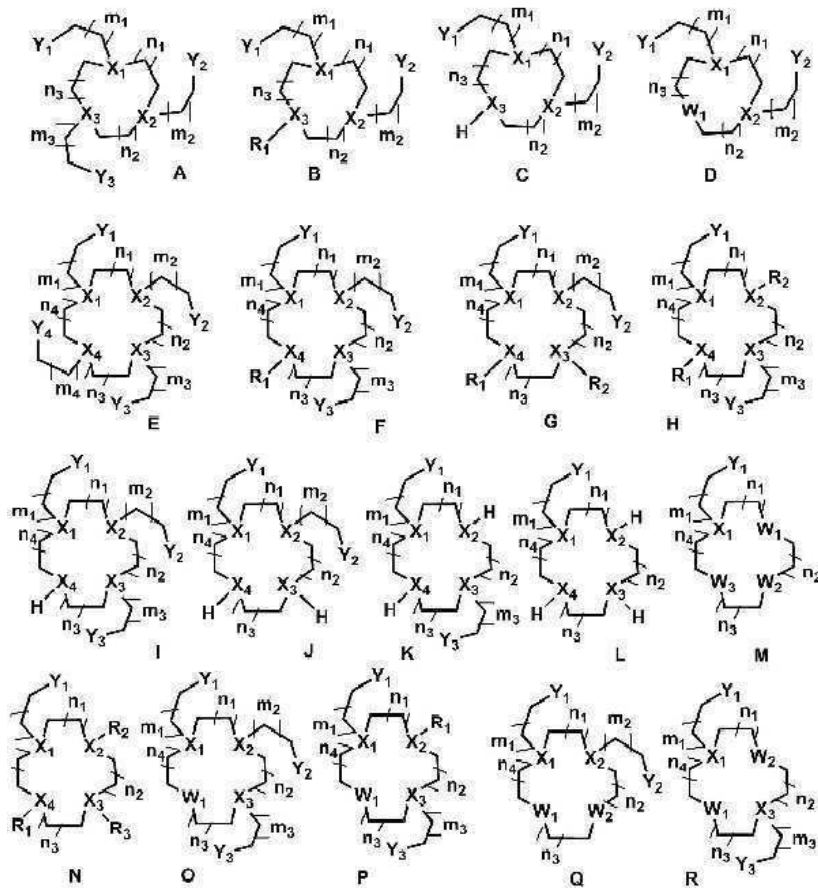


[0184]

[0185] 또는 이의 음이온상(예를 들면, 탈양성자화된(deprotonated)) 유사체(analog) 또는 이의 기하이성체(stereoisomer),

[0186] (이때 상기 식에서 Q<sub>1</sub> 및 Q<sub>2</sub>은 서로 독립적으로 H, OCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, 또는 CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>4</sub>이고, G<sub>4</sub>는 H, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 치환된 또는 비치환된 알킬기의 직선 또는 분지된 구조 또는 PEG 기 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)<sub>n</sub> (이때 n은 1-2임)이고, Q<sub>3</sub>는 H, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 치환된 또는 비치환된 알킬기의 직선 또는 분지된 구조 또는 PEG 기 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)<sub>n</sub> (이때 n은 1-12임)이고, Q<sub>4</sub> 및 Q<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 H, OCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬기의 직선 또는 분지된 구조이고,

- [0187] A는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub>를 갖는 치환된 또는 비치환된 알킬기의 직선 또는 분지된 구조이거나, 치환된 또는 비치환된 아릴기 또는 아미노산이고), 이의 염, 부분 염(partial salt), 수화물(hydrate), 다형체(polymorph), 또는 기하이성체를 포함하는 것인, 매크로사이클릭 화합물.
- [0188] 서술 2. 매크로사이클릭 착체로서, 상기 매크로사이클릭 착체는 본 개시의 매크로사이클릭 화합물 (예를 들면 서술 1에 따른 매크로사이클릭 화합물)인 매크로사이클릭 코어, 및 /또는 매크로사이클릭 화합물의 적어도 하나의 펜던트 기 치환체, 또는 이의 염, 부분 염, 수화물, 다형체, 또는 기하이성체에 착체화된 고-스핀 Fe(III) 양이온을 포함하는 것이고, 상기 매크로사이클릭 화합물은 음의 산화환원 전위 (예를 들면, 생물학적으로 관련된 pH (예를 들면, 6.5-7.5 또는 7.2-7.4의 pH)에서 수성(예를 들면 물) 용액 중에서 표준 수소 전극 (NHE)에 대해 0 미만의 산화환원 전위)를 나타내는 것인, 매크로사이클릭 착체.
- [0189] 서술 3. 서술 1 또는 2에 있어서, 상기 하나 이상의 펜던트 기의 적어도 하나 또는 전부는 상기 매크로사이클릭 코어 상의 N에 공유결합되는 것인, 매크로사이클릭 화합물 또는 매크로사이클릭 착체.
- [0190] 서술 4. 서술 2 또는 3에 있어서, 상기 매크로사이클릭 착체는 적어도 하나의 열린 배위결합 자리(open coordination site)를 갖는 것인, 매크로사이클릭 착체.
- [0191] 서술 5. 서술 2 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 제1항에 있어서, 상기 매크로사이클릭 착체는 상기 고-스핀 Fe(III) 양이온에 착체화된 적어도 하나의 하이드록사이드(hydroxide) 또는 적어도 하나의 물을 갖는 것인, 매크로사이클릭 착체.
- [0192] 서술 6. 서술 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 상기 펜던트 기의 적어도 하나는 상기 펜던트 기의 헤테로원자로 연결되는 알킬기의 임의의 탄소 또는 벤질 위치에서 치환되는 것인, 매크로사이클릭 화합물 또는 매크로사이클릭 착체.
- [0193] 서술 7. 서술 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 상기 매크로사이클릭 코어는 사이클렌(cyclen) 모이어티(moiety), 사이클람(cyclam) 모이어티, 또는 TACN 모이어티인 것인, 매크로사이클릭 화합물 또는 매크로사이클릭 착체.
- [0194] 서술 8. 서술 2 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 매크로사이클릭 착체는 TACN 모이어티 및 적어도 하나의 (예를 들면 하나 또는 둘의) 음이온성 펜던트 기를 포함하는 것인, 매크로사이클릭 착체.
- [0195] 서술 9. 서술 8에 있어서, 상기 음이온성 펜던트 기는 카복실레이트(carboxylate) 펜던트, 이미다졸레이트(imidazolate) 펜던트, 피라졸레이트(pyrazolate) 펜던트, 알콕사이드(alkoxide) 펜던트, 및 페녹사이드(phenoxide) 펜던트로부터 개별적으로 선택된 것인, 매크로사이클릭 착체.
- [0196] 서술 10.
- [0197] 서술 8 또는 9에 있어서, 상기 매크로사이클릭 착체는 배위결합화(coordinating) 펜던트 기 또는 비-배위결합화 펜던트 기를 추가로 포함하는, 매크로사이클릭 착체.
- [0198] 서술 11. 서술 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 매크로사이클릭 코어는 하기의 구조 중 하나 이상을 갖는 것인, 매크로사이클릭 화합물 또는 매크로사이클릭 착체:

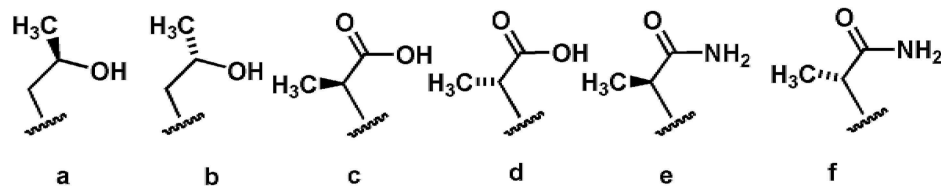


[0199]

[0200]

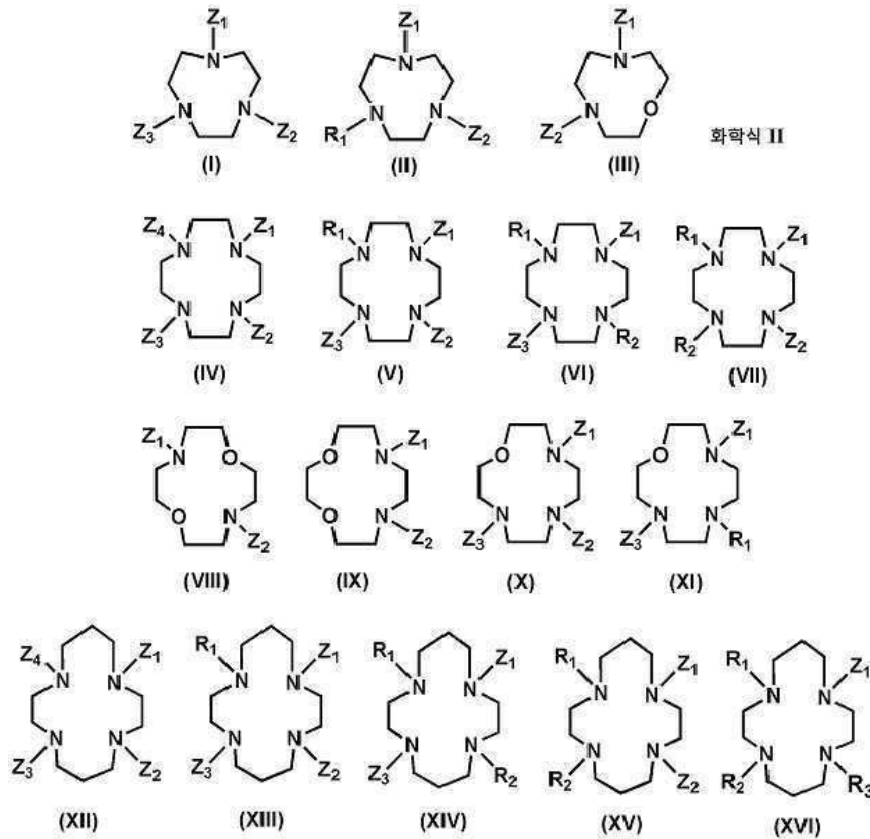
상기 식에서  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  및  $X_4$ 은 N이고;  $W_1$ ,  $W_2$ , 및  $W_3$ 은 각각 독립적으로 O 또는 S이고;  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , 및  $Y_4$ 은 각각 독립적으로 N를 포함하는 펜던트 주개(donor) (이때 N은 고립 전자쌍(lone pair of electrons)을 가짐)(예를 들면 아미노, 벤즈이미다졸, 이미다졸, 아닐린, 피라조일, 트리아졸, 벤조트리아졸), 또는 O를 포함하는 펜던트 주개 (이때 O는 적어도 하나의 고립 전자쌍을 갖지만, 바람직하게는 2개 또는 3개의 고립 전자쌍을 가짐)이고 (예를 들면, 케톤, 알코올, 알콕사이드, 카복시산, 아마이드, 페놀 또는 페녹사이드, 또는 전술한 것들의 탈양성자화된 형태, 예를 들면 카복실레이트 이온, 이미다졸레이트 이온, 피라졸레이트 이온 또는 옥사이드 예를 들면 알콕사이드 또는 페녹사이드를 포함하는 옥사이드);  $m_1$ ,  $m_2$ ,  $m_3$ , 및  $m_4$ 은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $n_3$ , 및  $n_4$ 은 각각 독립적으로 1 또는 2이고;  $R_1$ ,  $R_2$ , 및  $R_3$ 은 각각 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬기이고; 이때  $R_1$ ,  $R_2$ , 및  $R_3$ 은 펜던트 주개에 의해 치환되지 않고, 알킬-Y 사슬 (알킬- $Y_1$ , 알킬- $Y_2$ , 알킬- $Y_3$  및/또는 알킬- $Y_4$ ) 중 알킬 세그먼트(segment)는 선택적으로 각각 독립적으로 치환되거나(예를 들면 구조 a 또는 구조 b) 비치환된다(구조 c 또는 구조 d). 구조 a-f에서, 펜던트는 카이랄 탄소에서 R 또는 S 입체 배향을 가질 수 있다:

[0201]



[0202]

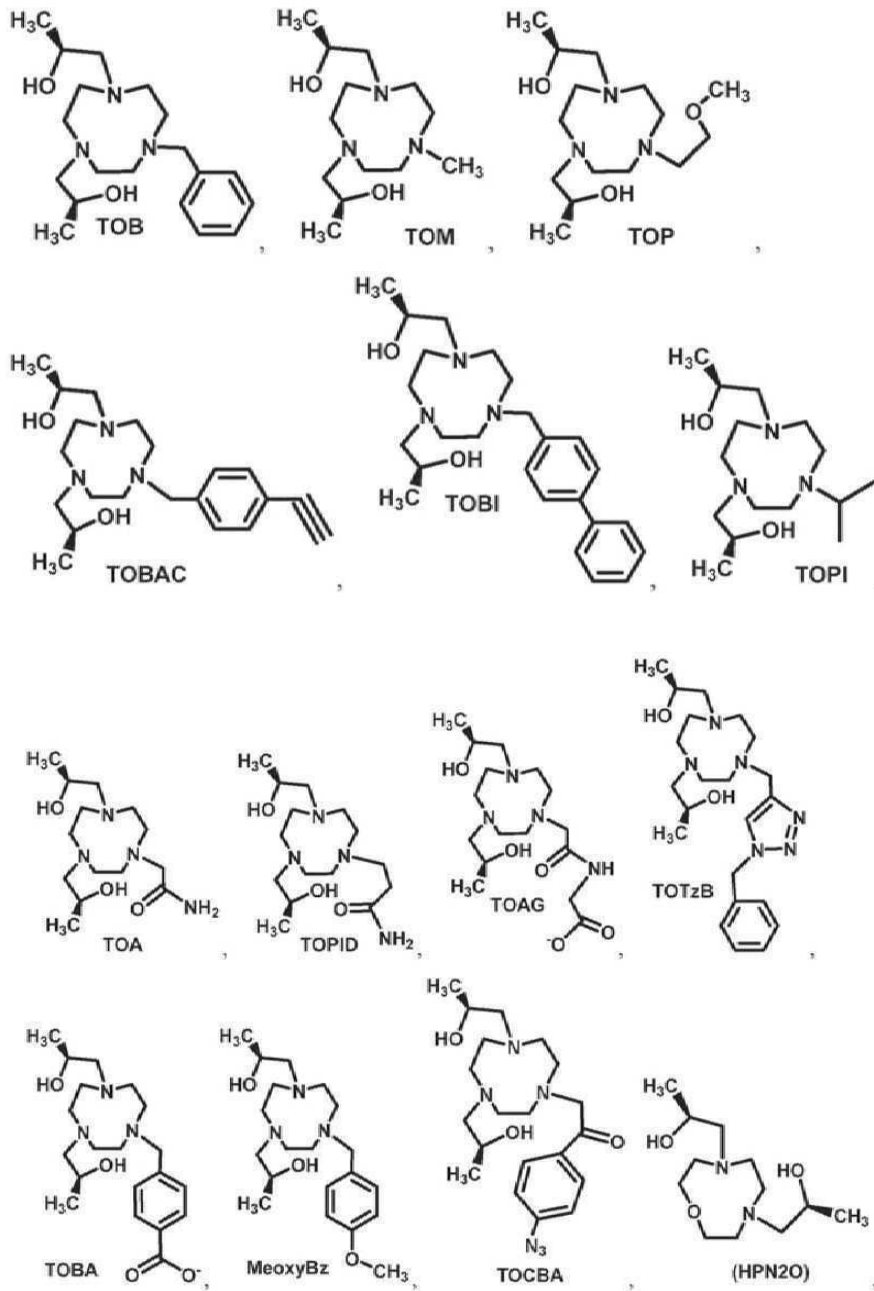
서술 12. 서술 2 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 매크로사이클릭 코어는 하기의 구조식을 갖는 것인, 매크로사이클릭 코어 또는 매크로사이클릭 착체:



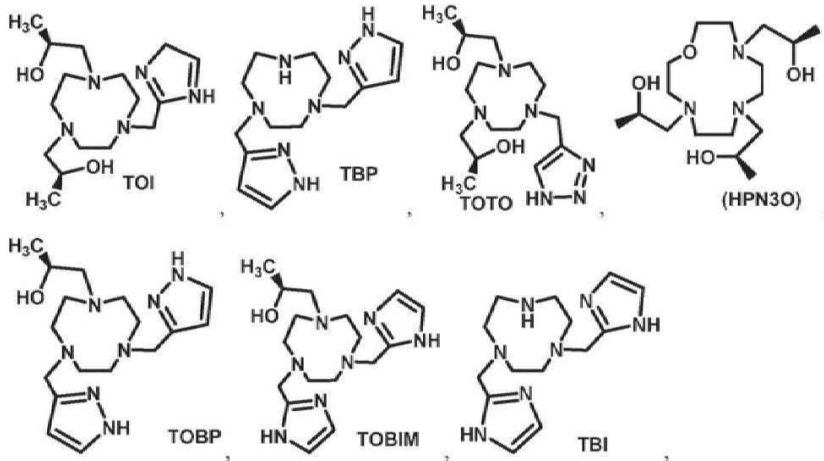
- [0203]
- [0204] 상기 식에서  $R_1$ ,  $R_2$ , 및  $R_3$ 은 각각 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬기이고, 이때  $R_1$ ,  $R_2$ , 및  $R_3$ 은 펜던트 주개에 의해 치환되지 않고; 상기 매크로 사이클릭은 구조 I를 가질 때,  $Z_1$ 은 H 또는 화학식 III의 펜던트 기들 중 하나이고  $Z_2$  및  $Z_3$ 은 각각 독립적으로 화학식 III의 펜던트 기들 중 하나이고;
- [0205] 상기 매크로사이클릭이 구조 (II), (III), (VII), (VIII), (IX) 또는 (XV)을 가질 때,  $Z_1$  및  $Z_2$ 는 각각 독립적으로 화학식 III의 펜던트 기들 중 하나이고;
- [0206] 상기 매크로사이클릭이 구조 (VI), (XI) 또는 (XIV)를 가질 때,  $Z_1$  및  $Z_3$ 는 각각 독립적으로 화학식 III의 펜던트 기들 중 하나이고;
- [0207] 상기 매크로사이클릭이 구조 (XVI)를 가질 때,  $Z_1$ 은 화학식 III의 펜던트 기들 중 하나이고;
- [0208] 상기 매크로사이클릭이 구조 (IV)를 가질 때,  $Z_4$ 는 화학식 III의 펜던트 기들 중 하나이고  $Z_1$ ,  $Z_2$  및  $Z_3$ 는 각각 독립적으로 H 또는 화학식 III의 펜던트 기들 중 하나이고 이때  $Z_1$ ,  $Z_2$  및  $Z_3$  중 2개 이하는 H이고;
- [0209] 상기 매크로사이클릭이 구조 (V)를 가질 때,  $Z_1$  및  $Z_2$ 는 각각 독립적으로 H 또는 화학식 III의 펜던트 기들 중 하나이고,  $Z_3$ 는 화학식 III의 펜던트 기들 중 하나이고;
- [0210] 상기 매크로사이클릭이 구조 (X)를 가질 때,  $Z_1$  및  $Z_3$ 는 각각 독립적으로 화학식 III의 펜던트 기들 중 하나이고  $Z_2$ 는 H 또는 화학식 III의 펜던트 기들 중 하나이고;
- [0211] 상기 매크로사이클릭이 구조 (XII)를 가질 때,  $Z_4$ 는 화학식 III의 펜던트 기들 중 하나이고  $Z_1$ ,  $Z_2$  및  $Z_3$ 는 각각 독립적으로 H 또는 화학식 III의 펜던트 기들 중 하나이고, 이때  $Z_1$ ,  $Z_2$  및  $Z_3$  중 2개 이하는 H이고;
- [0212] 상기 매크로사이클릭이 구조 (XIII)를 가질 때,  $Z_1$  및  $Z_3$ 는 각각 독립적으로 화학식 III의 펜던트 기들 중 하나이고  $Z_2$ 는 H 또는 화학식 III의 펜던트 기들 중 하나이고;

[0213] 모든 구조 (I)-(XVI)에서, 각각의  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  및  $Z_4$ 는 적용가능한 대로, 각각이 서로 독립적으로 선택된다.

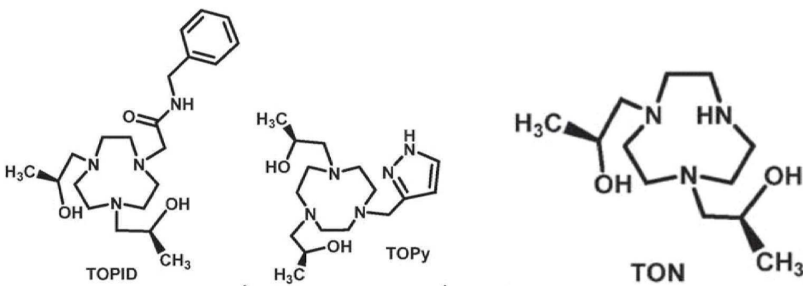
[0214] 서술 13. 서술 2 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 매크로사이클릭 코어는 하기의 구조식을 갖는 것인, 매크로사이클릭 코어 또는 매크로사이클릭 착체:



[0216]



[0217]

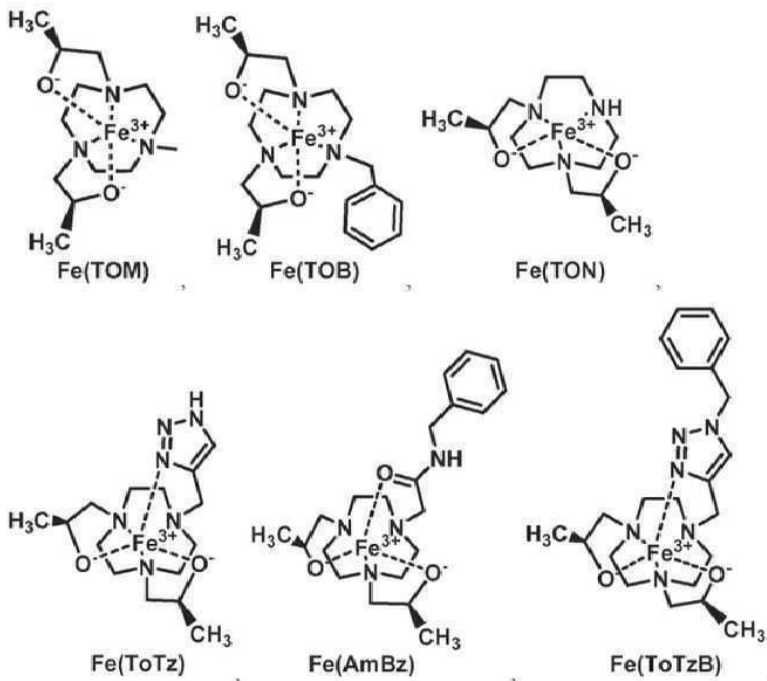


[0218]

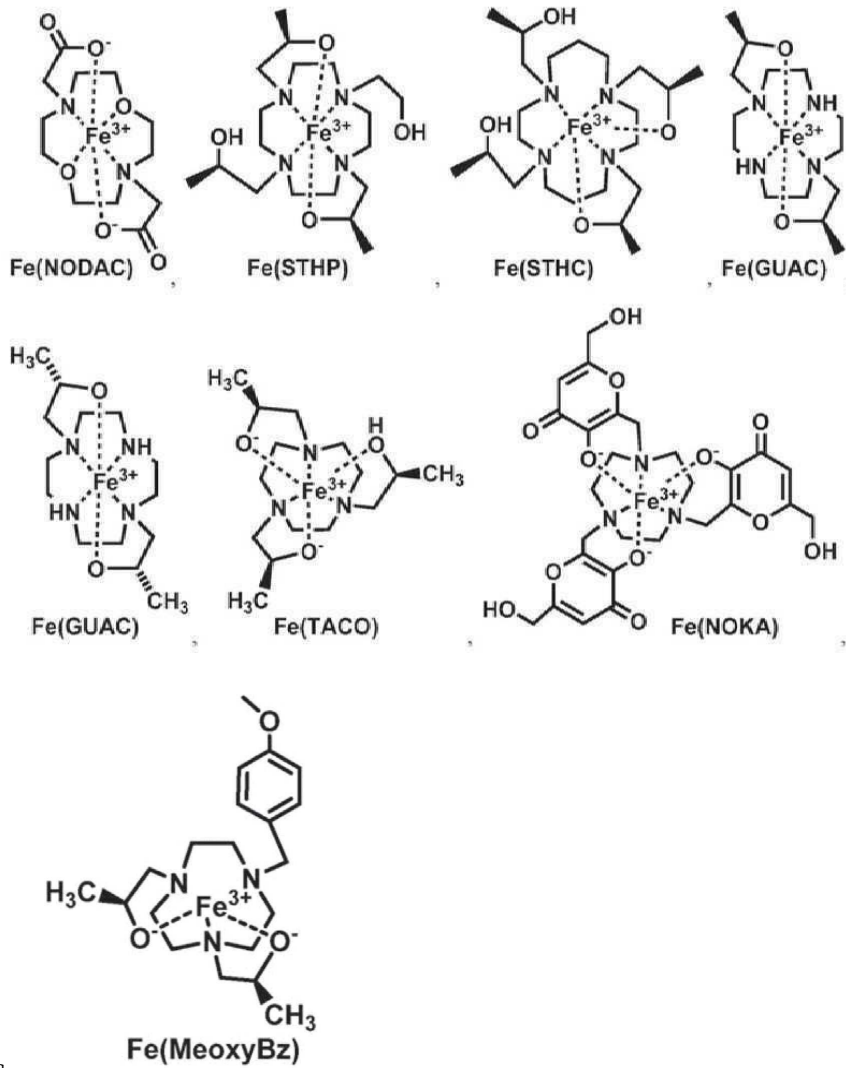
및

[0219]

서술 14. 서술 2 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 상기 매크로사이클릭 코어는 하기의 구조식을 갖는 것인, 매크로사이클릭 코어 또는 매크로사이클릭 착체:



[0220]



[0221]

및

[0222]

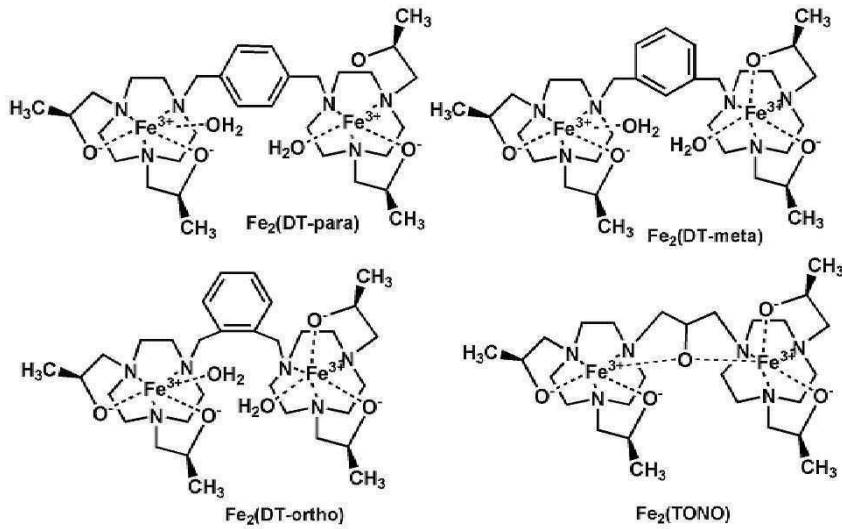
서술 15. 화합물로서, 상기 화합물은,

[0223]

연결기(linker group)에 의해 함께 구속된 (예를 들면 공유결합으로 연결된) 하나 이상의 매크로사이클릭 기(예를 들면 매크로사이클릭 착체 기), 또는 고분자, 덴드리머(dendrimer), 단백질 또는 펩타이드에 공유결합으로 연결된(예를 들면 결합된) 하나 이상의 펜던트 매크로사이클릭 기(예를 들면 매크로사이클릭 착체 기)를 포함하는 고분자, 덴드리머, 단백질 또는 펩타이드를 포함하고, 개별적인 매크로사이클릭 기(예를 들면 매크로사이클릭 착체 기)의 각각은 본 개시의 매크로사이클릭 화합물(서술 1 내지 14 중 어느 하나에 기재된 매크로사이클릭 화합물)로부터 유도되는 것인, 화합물.

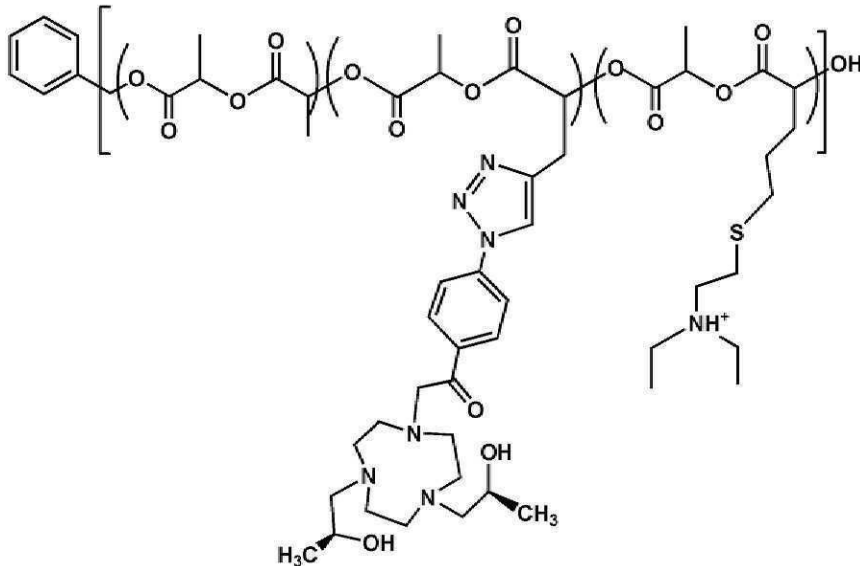
[0224]

서술 16. 서술 15에 있어서, 상기 화합물은 하기의 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 고분자:



[0225]

[0226] 서술 17. 서술 15에 있어서, 상기 고분자는 하기의 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 고분자:



[0227]

[0228] 서술 18. 본 개시의 하나 이상의 매크로사이클릭 화합물 및/또는 하나 이상의 매크로사이클릭 착체 (예를 들면 서술 1에 기재된 하나 이상의 매크로사이클릭 화합물 및/또는 서술 2 내지 14 중 어느 하나에 기재된 하나 이상의 매크로사이클릭 착체) 및/또는 본 개시의 하나 이상의 화합물 (서술 15 내지 17 중 어느 하나에 기재된 화합물) 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물.

[0229] 서술 19. 서술 18에 있어서, 상기 조성물은 인간 혈청 알부민 및/또는 메글루민(meglumine)을 추가로 포함하는, 조성물.

[0230] 서술 20.

[0231] 세포, 기관(organ), 맥관 구조(vasculature) 또는 조직의 적어도 일부의 이미지를 획득하는 방법으로서, 상기 방법은, 세포, 기관, 맥관 구조 또는 조직을, 본 개시의 하나 이상의 매크로사이클릭 화합물 및/또는 하나 이상의 매크로사이클릭 착체 (예를 들면 서술 1에 기재된 하나 이상의 매크로사이클릭 화합물 및/또는 서술 2 내지 14 중 어느 하나에 기재된 하나 이상의 매크로사이클릭 착체) 및/또는 본 개시의 하나 이상의 화합물 (서술 15 내지 17 중 어느 하나에 기재된 화합물)과 접촉시키는 단계, 및 상기 세포, 기관, 맥관 구조 또는 조직의 적어도 일부를 이미지화하여 상기 세포, 기관, 맥관 구조 또는 조직의 일부의 이미지를 획득하는 단계를 포함하고, 상기 이미지는 자기 공명 영상을 이용하여 획득하는 것인, 방법.

[0232] 서술 21. 서술 20에 있어서, 상기 세포, 기관, 맥관 구조, 또는 조직은 개체의 일부인 것인, 방법.

[0233] 서술 22. 서술 20 또는 21에 있어서, 상기 이미지는 자기공명영상 (MRI)를 이용하여 획득하는 것인, 방법.

- [0234] 서술 23. 서술 20 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 매크로사이클릭 화합물(들) 및/또는 화합물(들)은 T<sub>1</sub> 제제 또는 T<sub>1</sub> 제제들인 것인, 방법.
- [0235] **실험의 상세내용 (EXPERIMENTAL DETAILS)**
- [0236] 이치환된(disubstituted) TACN (1,4,7-트리아자사이클로노난; 1,4,7-triazacyclononane) 리간드의 합성에 대한 일반적인 과정. 다른 합성 절차도 도 27, 28, 29, 30에서 나타난다.
- [0237] TACN-보호(Protection): N,N-디메틸포름아마이드 디메틸아세탈 (N,N-Dimethylformamide dimethylacetal) (304 mg, 2.55 mmol, 1.1 당량)을, 클로로포름 (2 mL) 및 톨루엔 (8 mL) 중 TACN (300 mg, 2.32 mmol)의 용액에 첨가했다. 용액을 12 시간 동안 실온에서 교반했다. 용매를 감압 하에서 증발시켜 기름같은(oily) 생성물을 얻었다. 이러한 조생성물(crude product)을 추가적인 정제 없이 다음 합성에서 사용했다. 1,4,7-트리아자트리사이클로[5.2.1.0<sub>4,10</sub>]데칸 (1,4,7-triazatricyclo[5.2.1.0<sub>4,10</sub>]decane) (tacn 오르소아마이드 (tacn orthoamide))의 ESI-MS (m/z), 산출됨: 140.1 [M + H<sup>+</sup>] (100%).
- [0238] 보호된 TACN 알킬화(alkylations). 앞서 분리된 조 TACN-오르소아마이드 생성물을 건조된 THF (5 mL) 중에 용해시켰고 Ar(g)을 5분 동안 이러한 용액을 통하게 버블링(bubble)하여 배활성 분위기를 생성했다. 할로겐화된 시약을 이러한 용액에 직접 첨가하거나, 1 mL 건조된 THF 중에 사전-용해시켜 상기 용액에 첨가했다. 이러한 시약은 다음 중 하나를 포함할 수 있다: 벤질 브로마이드(benzyl bromide), 아이오도메탄(iodomethane), 프로파길 브로마이드(propargyl bromide), 1-브로모-2-(2-메톡시-에톡시)에탄 (1-Bromo-2-(2-methoxy-ethoxy)ethane), 4-(브로모메틸)-1,1'-바이페닐 (4-(bromomethyl)-1,1'-biphenyl), 에틸 4-(브로모메틸)-벤조에이트 (ethyl 4-(bromomethyl)-benzoate) 또는 벤질 클로로메틸 에테르 (benzyl chloromethyl ether). 용액을 선택된 시약에 따라 1-7일 동안 교반시켰다. 용액으로부터 침전된 생성물을 이어서 여과시키고 디에틸 에테르로 세척했다 (3 x 15mL). 생성물이 침전되지 않았다면, 예를 들면 1-브로모-2-(2-메톡시-에톡시)에탄과 같은 경우, 용매를 감압 하에서 제거하여 조 생성물을 수득하였고, 이는 추가적인 정제 없이 다음 합성에서 사용될 수 있다.
- [0239] 알킬화된 보호된 TACN 유도체의 탈보호. 앞선 합성의 생성물을 12 M HCl/MeOH 1:1 용액 또는 KOH 용액 중에 용해시켰다. 용액을 하룻밤 동안 환류(reflux)시켰다. 용액을 실온으로 냉각되도록 둔 다음, 생성물의 정제를 두 방법 중 하나로 수행했다. 생성물의 유리-염기(free-base) 형태를 분리하기 위해, 용액의 pH를 12로 조절했고 (KOH 탈보호의 경우, 조절이 필요하지 않음), 생성물을 클로로포름을 이용하여 추출했다 (3 x 10 mL). 클로로포름 층을 합했고 감압 하에서 용매를 제거했다. HCl 염으로 생성물을 분리하기 위해, 용매를 압력 하에서 증발시켰고, 조 HCl 염을 에탄올 (5 mL) 중에 용해시켰다. 12 M HCl을 용액 (1-2 mL)에 첨가했고 용매를 압력 하에서 증발시켜 생성물을 얻었다.
- [0240] 프로필 알코올 주개 기 첨가. 앞선 단락에서 설명된 모노알킬화된(monoalkylated) 생성물(유리 염기 형태)의 하나를 에탄올, 물, 또는 에탄올/물 혼합물 중에 용해시켰다. (S)-(-) 프로필렌 옥사이드를 용액에 첨가하고 12 시간 동안 교반했다. 용매를 압력 하에서 제거하여 조 생성물을 수득했다. 최종 리간드의 정제를, 클로로포름/메탄올 100/0 내지 50/50인 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 수행했다. 대안적으로, (R)-(+ 프로필렌 옥사이드를 (S)-(-) 프로필렌 옥사이드 대신에 사용하여 반대되는 키랄성(chirality)의 펜던트 기를 갖는 매크로사이클릭을 제공할 수 있다.
- [0241] Fe(III) TACN 유도체를 형성하기 위한 일반적인 과정. 바로 앞서 설명된 리간드를 에탄올 중에 용해시켰고 FeCl<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O를 용액에 첨가했다. 용액을 40 °C로 가열했고 1 시간 동안 교반되도록 두었다. 용액을 실온으로 냉각되게 둔 다음, 디에틸 에테르를 생성물이 침전될 때까지 첨가했다. 생성물을 여과시키고 디에틸 에테르로 세척했다(3 x 20 mL). 대안적으로, 2 당량의 트리메틸아민과 함께 아세트나이트릴 중의 리간드의 교반된 용액에, 1 당량의 FeCl<sub>3</sub>를 첨가했다. 디에틸 에테르를 생성물이 침전될 때까지 첨가했다.
- [0242] 구체적인 실시예.
- [0243] TOB 리간드의 합성. 1,1'-(7-벤질-1,4,7-트리아조난-1,4-디일)비스(프로판-2-올) (1,1'-(7-benzyl-1,4,7-triazonane-1,4-diyl)bis(propan-2-ol))의 합성. 10 mL 둥근 바닥 플라스크에서, 1-벤질-[1,4,7]-트리아자사이클로노난 (1-Benzyl-[1,4,7]-triazacyclononane) (0.127 g, 0.5795 mmol)을 5.0 mL 무수 에탄올(absolute ethanol) 중에 용해시켰다. (S)-(-)-프로필렌 옥사이드 (2.9 mmol, 5.0 eq)를 이 용액에 첨가했다. 용액을 2 일 동안 실온에서 교반시킨 후, 용매를 압력 하에서 제거하여 기름 같은 조 생성물을 수득했다. 조 생성물을

이어서 디에틸 에테르 중에 용해시켰고 여과를 통해 침전물을 제거했다. 여과물을 압력 하에서 건조시켜 투명한 오일(0.1657g, 0.4942mmol, 85%)인 1,1'-(7-벤질-1,4,7-트리아조난-1,4-디일)비스(프로판-2-올) (1,1'-(7-benzyl-1,4,7-triazonane-1,4-diyl)bis(propan-2-ol))을 수득했다. ESI-MS:  $m/z = 336.3 [M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400MHz, CD3OD);  $\delta$  1.09 (d, 6H, J=6), 2.25-2.94 (m, 16H), 3.55-3.83 (m, 4H), 7.15-7.44 (m, 5H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, CDCl3):  $\delta$  19.9, 54.4, 55.2, 62.7, 63.8, 66.4, 127.1, 128.2, 129.6, 139. 1 당량의 FeCl<sub>3</sub>, 2 당량의 트리에틸아민을 아세트나이트릴 중의 TOB 리간드에 첨가했고 반응을 하룻밤 동안 교반시켰다. 디에틸 에테르를 생성물이 침전될 때까지 첨가했다. 침전물을 분리하고 디에틸 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조시켰다. 수득율 35%. ESI-MS:  $m/z = 389.2 [M]^+$ , 425.0 [M+H+Cl]<sup>+</sup>. 디에틸 에테르로의 세척. 진공 하에서 건조. 수득율 35%. ESI-MS:  $m/z = 389.2 [M]^+$ , 425.0 [M+H+Cl]<sup>+</sup>.

[0244] TON 리간드의 합성. 벤질 탈보호가 Pd/C (10%) 촉매에 의해 수행되었다. 5 mL 메탄올 중 30 mg Pd/C (10%) 1 mL 물을 리간드 용액에 첨가했다. 공기를 아르곤 기체 하에서 30분 동안 용액으로부터 제거했다. 촉매를 이용한 수소화(Catalytic hydrogenation)를, 수소 분위기 하에서 실온에서 Parr 하이드로제네레이터 (hydrogenator) 상에서 격렬하게 흔들(shaking)면서 3일 동안 수행했다. 혼합물을 셀라이트(celite)를 통해 여과시켜 반응 용액으로부터 촉매를 제거하고 (1,4,7-트리아조난-1,4-디일)비스(프로판-2-올) ((1,4,7-triazonane-1,4-diyl)bis(propan-2-ol) (TON ligand)) (TON 리간드)를 수득했다. ESI-MS ( $m/z$ ), 산출됨: 246.3 [M + H]<sup>+</sup> (100 %). 로토증발기(rotovaporator) 상에 플라스크를 위치시킴으로써 용액을 건조시켰다.

[0245] NODAC (2,2'-(1,7-디옥사-4,10-디아자사이클로도데칸-4,10-디일) 디아세트산; 2,2'-(1,7-dioxa-4,10-diazacyclododecane-4,10-diyl) diacetic acid)의 합성. 0.122 그램 (0.701 mmol)의 질량의 4,1-디아자-12-크라운 4-에테르 (4,10-Diaza-12-crown 4-ether) 및 0.0987 그램 (0.714 mmol)의 포타슘 카보네이트를 5 mL의 아세트나이트릴에 첨가하고 실온에서 둥근 바닥 플라스크에서 교반시켰다. 혼합물의 교반에서, 0.2848 그램 (1.46 mmol)의 터트-부틸 브로모아세테이트를 피펫으로 천천히 가했다. 용액을 4 시간 동안 교반을 지속시켰다. 그 다음 용액을 여과시키고, 임의의 용해되지 않은 포타슘 카보네이트를 제거하고 여과물을 진공 하에 두어 용매를 제거하고, 노란색 오일을 남겼다. 오일을 3 mL의 디클로로메탄 및 1 mL의 트리플루오로아세트산 중에 용해시켰고 실온에서 하룻밤 동안 교반되도록 두었다. 그 다음, 용매를 진공에 의해 제거했고, 남아 있는 백색 고체를 50:50 에테르-메탄올 중에서 세척했고, 수집을 위해 여과시켰다. 생성물의 수율은 0.1822 그램 (0.628 mmol, 89.5%)이었다.  $^1H$  NMR (300MHz) ppm: 4.004(s, 펜던트 CH<sub>2</sub>, 4H), 3.760(t, O-CH<sub>2</sub>, 8H), 3.535(s, 고리 N-CH<sub>2</sub>, 8H). ESI-MS: $m/z= 347.2 [M+2Na-H]^+$ , 375.0 [M+2Na+K-2H+]<sup>+</sup>.

[0246] Fe(III)NODAC 착체의 합성. 0.1108 그램 (0.381 mmol)의 질량의 2,2'-(1,7-디옥사-4,10-디아자사이클로도데칸-4,10-디일) 디아세트산 (2,2'-(1,7-dioxa-4,10-diazacyclododecane-4,10-diyl) diacetic acid)을 3 mL의 물 중에 용해시켰고 용액 내로 교반시켰고, 6의 pH에 도달할 때까지 1 M NaOH의 작은 앨리퀏(aliquot)을 첨가했다. 그 다음, 0.1028 그램 (0.380 mmol)의 염화철(III) 옥수화물을 용액에 첨가하고 하룻밤동안 교반시켰다. 아세트나이트릴을 용액에 첨가하고 원심분리하여 침전물을 형성했다. 침전물을 반복적으로 세척하고 에테르로 원심분리하여 물을 제거하였고, 이어서 진공 하에서 건조되도록 두었다. 적색 고체를 수득했다. 수득율, 0.0601 그램의 [Fe(III){NODAC}OH]를 얻었다 (0.139 mmol, 36.6%). ESI-MS:  $m/z = 384.1 ([M+NaOH-2H]^+)$ .

[0247] NODOH (2,2'-(1,7-디옥사-4,10-디아자사이클로도데칸-4,10-디일) 비스(프로판-2-올; 2,2'-(1,7-dioxa-4,10-diazacyclododecane-4,10-diyl) bis(propan-2-ol)의 합성. 102.6 mg (0.589 mmol)의 질량의 4,10-디아자-12-크라운 4-에테르를 4 mL 에탄올 중에 용해시키고 둥근 바닥 플라스크 내에서 교반시켰다. 많은 과량의 S-프로필렌 옥사이드 (0.400 mL, 0.332 g, 5.716 mmol)을 용액에 첨가했고 실온에서 3일 동안 교반시켰다. 용매를 진공 하에서 제거하여 노란색 오일 생성물을 수득했다 (0.0603g, 0.207mmol, 35.1%).  $^1H$  NMR (300 MHz) ppm: 3.75(m, CH, 2H), 3.48 및 3.33(t, O-CH<sub>2</sub>, 8H), 2.69 및 2.49(t, N-CH<sub>2</sub> (ring), 8H), 2.34 및 3.24 (t, N-CH<sub>2</sub> 펜던트, 4H), 1.00 (d, CH<sub>3</sub>, 6H). ESI-MS: $m/z= 291.3 [M+H]^+$ , 313.3 [M+Na]<sup>+</sup>.

[0248] Fe(NODOH)의 합성. 0.0796 그램의 질량의 NODOH를 에탄올 중에 용해시키고 둥근 바닥 플라스크에 가했다. 그 다음 0.0548 그램의 FeCl<sub>2</sub> 사수화물을 플라스크에 첨가하고 용액 내에서 하룻밤동안 교반시켰다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 이어서 착체를 공기에 노출시킴으로써 산화되도록 두었다.

- [0249] TOBA 리간드의 합성. TON 리간드를, 25 mL 둥근 바닥 플라스크 내 12 mL 아세트나이트릴 중에 용해시켰다. 그 다음, 0.189 g 에틸-4-(브로모메틸) 벤조에이트 (ethyl-4-(bromomethyl) benzoate) (0.776 mmol) 및 0.100 g N, N-디이소프로필에틸아민 (N, N-Diisopropylethylamine; DIEA) (0.774 mmol)를 플라스크에 첨가했다. 용액을 실온에서 3 일 동안 교반시켰다. ESI-MS (m/z), 산출됨: 408.3 [M + H<sup>+</sup>] (100 %). 에스테르 탈보호를 0.150 M NaOH 에탄올 용액 중에서 완수했다. HCl을 7로 pH 조절을 위해 첨가했다. 생성된 NaCl 염을 여과시켜 제거했다. 클로로포름 용매를 사용하여 리간드 (TOBA)를 세척했다. ESI-MS (m/z), 산출됨: 380. 3 [M + H<sup>+</sup>] (100 %).
- [0250] Fe(TOBA) 착체의 합성. 교반 바(stir bar)를 갖는 25 mL 둥근 바닥 플라스크에서, TOBA 리간드(0.1 g, 0.263 mmol) 및 10 mL 에탄올을 첨가했다. FeCl<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (0.0523 g, 0.263 mmol)을 5 mL 에탄올 중에 용해시키고 플라스크 내에 첨가했다. 용액을 실온에서 2일 동안 교반시켰다. 노란색 침전물을 디에틸에테르의 첨가 후에 수득했다. 용액을 여과시키고 디에틸 에테르로 세척했다. 노란색 분말을 회전 증발기를 통해 용매를 제거함으로써 수득했다. ESI-MS (m/z), 산출됨: 433.2 [M+ H<sup>+</sup>] (100 %).
- [0251] TOPID 리간드의 합성. TOPID 리간드를, 25 mL 둥근 바닥 플라스크 내 12 mL 아세트나이트릴 중에 용해시켰다. 0.118 g 3-브로모프로피온아마이드 (3-bromopropionamide) (0.776 mmol) 및 0.100 g N,N-디이소프로필에틸아민 (N,N-Diisopropylethylamine; DIEA) (0.776 mmol)을 플라스크에 첨가했다. 용액을 실온에서 3일 동안 교반시켰다. ESI-MS (m/z), 산출됨: 317.3 [M + H<sup>+</sup>] (40 %), 339.2 [M + Na<sup>+</sup>] (100 %). 염기성 알루미늄 칼럼 및 디클로로메탄 및 메탄올 용매를 이용하여 정제시켰다.
- [0252] DT-Meta. 4 mL 톨루엔 1 mL 클로로포름 용액 중 0.100 g TACN (0.774 mmol)를, 기체 주입구(gas inlet) 및 교반 바를 갖는 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가했다. 0.0920 g N,N-디메틸포름아마이드 디메틸아세탈 (N,N-dimethylformamide dimethylacetal) (0.774 mmol)을 플라스크에 첨가했다. 용액을 실온에서 24 시간 동안 교반시켰다. 1,4,7-트리아자트리사이클로[5.2.1.0<sup>4,10</sup>]도데칸 (1,4,7-triazatricyclo[5.2.1.0<sup>4,10</sup>]decane) (tacn 오르소아마이드)의 ESI-MS (m/z), 산출됨: 140.1 [M + H<sup>+</sup>] (100%). 플라스크를 회전 증발기 상에 위치시킴으로써 용액을 건조시켰다. 건조된 tacn 오르소아마이드 및 15 mL 건조 아세트나이트릴을, 자석 교반 바, 환류 냉각서(reflux condenser), 기체 유입 튜브 및 추가 깔때기를 갖는 50 mL 3개 목을 가진(3-necked) 둥근 바닥 플라스크에 첨가했다. 10 ml 건조 아세트나이트릴 용액 중 0.100 g α, α'-디브로모-m-자일렌 (α, α'-Dibromo-m-xylene) (0.384 mol)을, 30분 동안 추가 깔때기를 이용하여 플라스크에 첨가했다. 용액을 2 시간 동안 가열하여 환류시키고 실온에서 하룻밤동안 교반시켰다. 백색-베이지 색의 침전물을 흡입 여과법(suction filtration method)에 의해 수집했고 건조 아세트나이트릴(5 mL) 및 디에틸 에테르 (5mL)로 세척했다. 6 mL 메탄올 및 6 mL 12 M HCl을 탈보호 과정을 위해 플라스크 내 침전물에 첨가했다. 용액을 가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 용액을 실온으로 냉각시킨 후, NaOH 펠릿(pellet)을 첨가하여 용액의 pH를 8로 만들었다. 이어서 용액을 여과시켜 NaCl 염 침전물을 제거하고 클로로포름으로 추출했다 (3 x 60 mL). ESI-MS (m/z), 산출됨: 361.4 [M + H<sup>+</sup>] (100 %). 용액을 회전 증발을 수행하게 하고, 0.202 g S-프로필렌 옥사이드 (3.483 mmol)를 갖는 25 mL 둥근 바닥 플라스크 내 15 mL 에탄올 중에 용해시켰고 실온에서 24 시간 동안 교반시켰다. 용매를 최종 용액으로부터 제거하고 샘플을 진공 하의 슈링크 라인(Schlenk line) 상에서 건조시켰다. 수득율은 58%로 계산되었다. ESI-MS (m/z), 산출됨: 593.6 [M + H<sup>+</sup>] (45 %), 615.6 [M + Na<sup>+</sup>] (100 %) and 297.5 [(M + Na<sup>+</sup>)/2] (45 %). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, 500 MHz): δ 1.20 (12H, CH<sub>3</sub>), 2.30/2.82 (8H, NCH<sub>2</sub>CH), 2.60 (24H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.60 (4H, CHOH), 3.75 (4H, NCH<sub>2</sub>C) 및 7.28 (4H, 벤젠 고리 내 CH).
- [0253] DT-오르소, DT-메타, DT-파라의 Fe(III) 착체. 교반 바를 갖는 25 mL 둥근 바닥 플라스크에서 리간드 (DT) (0.1 g, 0.168 mmol) 및 10 mL 에탄올을 첨가했다. FeCl<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (0.0334 g, 0.168 mmol)을 2 ml 에탄올 중에 용해시켰고 플라스크에 첨가했다. 용액을 60 °C로 1시간 동안 가열시키고 실온으로 냉각시켰다. 디에틸에테르의 첨가 후 노란색 침전물을 수득했다. 용액을 여과시키고 디에틸 에테르로 세척했다. 회전 증발을 통해 용매를 제거하여 노란색 분말을 수득했다. ESI-MS (m/z), 산출됨: 350.4 [M/2] (100 %). 에반 법(Evans method)를 이용함으로써 수용액 중에서 측정된 유효 자기 모멘트는 Fe<sub>2</sub>(DT-메타) 착체에서 6.4 BM 및 Fe<sub>2</sub>(DT-오르소) 착체에서 8.2 BM의 μ<sub>eff</sub>를 준다.

- [0254] TON 매크로사이클릭 화합물. 4 mL 톨루엔 1 mL 클로로포름 용액 중 0.100 g TACN (0.774 mmol)을, 기체 주입구 및 교반 바를 갖는 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가했다. 0.0920 g N,N-디메틸포름아마이드 디메틸아세탈 (N,N-dimethylformamide dimethylacetal) (0.774 mmol)을 플라스크에 첨가했다. 용액을 실온에서 24 시간 동안 교반시켰다. 1,4,7-트리아자트리사이클로[5.2.1.04,10]도데칸 (1,4,7-triazatricyclo[5.2.1.04,10]decane) (tacn 오르소아마이드)의 ESI-MS (m/z), 산출됨: 140.1 [M + H<sup>+</sup>] (100%). 플라스크를 회전 증발기 상에 위치시킴으로써 용액을 건조시켰다. 건조된 tacn 오르소아마이드 및 15 mL 건조 테트라하이드로퓨란 (THF)을, 자석 교반 바, 환류 냉각기, 기체 유입 튜브 및 추가 깔때기가 갖춰진 50 mL 3개 목을 갖는 둥근 바닥 플라스크 내에 첨가했다. 92.2 μL 벤질 브로마이드 (0.774 mmol)를 플라스크에 첨가했다. 용액을 실온에서 하룻밤동안 교반시켰다. 백식-베이지 색의 침전물을 흡입 여과법에 의해 수집했고 건조 THF (10 mL) 및 디에틸 에테르 (10 mL)로 세척했다. 탈보호 과정을 위해 플라스크 내 침전물에 7 mL 메탄올 및 7 mL 12 M HCl을 첨가했다. 용액을 가열하여 4시간 동안 환류했다. 용액을 실온으로 냉각시킨 후, NaOH 펠릿을 첨가하여 용액의 pH를 8로 만들었다. 이어서 용액을 여과시켜 NaCl 염 침전물을 제거하였고 클로로포름으로 추출했다 (3 x 60 mL). ESI-MS (m/z), 산출됨: 220.3 [M + H<sup>+</sup>] (100 %). 용액을 회전증발시켰고, 0.225 g S-프로필렌 옥사이드 (3.870 mmol)를 갖는 25 mL 둥근 바닥 플라스크 내 15 mL 에탄올 중에 용해시켰고 실온에서 24 시간 동안 교반시켰다. 용액을 회전 증발시켰고 진공 하의 슈링크 라인 상에서 건조시키고 10 mL 메탄올 중에 용해시켰다. ESI-MS (m/z), 산출됨: 336.3 [M + H<sup>+</sup>] (100 %). Pd/C (10%) 촉매에 의해 벤질 탈보호를 수행했다. 5 mL 메탄올 1 mL 물 중의 30 mg Pd/C (10%)을 리간드 용액 내에 첨가했다. 30분 동안 아르곤 기체 하에서 용액으로부터 공기를 제거했다. 수소 분위기 하에서 실온에서 격렬한 교반으로 3일 동안 촉매성 수소화를 수행했다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켜 반응 용액으로부터 촉매를 제거했고 (1,4,7-트리아조난-1,4-디일)비스(프로판-2-올) ((1,4,7-triazonane-1,4-diyl)bis(propan-2-ol)) (TON 리간드)를 수득했다. ESI-MS (m/z), 산출됨: 246.3 [M + H<sup>+</sup>] (100 %). 플라스크를 회전증발기 상에 위치시킴으로써 용액을 건조시켰다.
- [0255] TONO. 25 mL 둥근 바닥 플라스크 내 12 mL 아세트나이트릴 중에 TON 리간드를 용해시켰다. 0.0499 g 1,3-디클로로-2-프로판올 (1,3-Dichloro-2-propanol) (0.387 mmol) 및 0.100 g N,N-디이소프로필에틸아민 (N,N-Diisopropylethylamine; DIEA) (0.774 mmol)을 플라스크에 첨가했다. 용액을 50 °C에서 2일 동안 교반시켰다. 디클로로메탄 및 메탄올 용매를 갖는 염기성 알루미늄 칼럼을 이용하여 TONO 리간드를 정제했다. ESI-MS (m/z), 산출됨: 547.5 [M + H<sup>+</sup>] (18 %), 569.5 [M + Na<sup>+</sup>] (100 %), 274.5 [(M + H<sup>+</sup>)/2] (10%).
- [0256] ICP-MS. Thermo X-Series 2 ICP-MS를 이용하여 철 농도를 측정했다. 10 mL 총 물 용액 중 2 % 질산으로 모든 샘플을 희석했고 (1 μM), 모든 샘플은 24 시간 동안 가열하여(90°C) 분해되었다. 0.1 ppb 내지 250 ppb 범위의 철 금속에 대한 선형 보정 곡선(linear calibration curve)을 정량화를 위해 매일 생성시켰다. 샘플을 4일의 기간 동안 질산 중에서 분해시켰고(digest) 철 농도를 측정했다.
- [0257] 자기 모멘트. 에반법을 이용하는 자기 모멘트의 연구를 위한 샘플을, D<sub>2</sub>O 중의 5 % t-부탄올의 반자기성 표준(diamagnetic standard)를 포함하는 이중축의 NMR 인서트(coaxial NMR insert)를 이용하여 제조했다. 고정된 농도를 갖는 5 mM 상자성 착체를 함유한 외부 5 mm NMR 튜브; 5 % t-부탄올의 존재 하에서 4 mM, 8 mM, 40 mM, 및 70 mM. 298 K (T)에서 소분자에 대한 변형된 에반법을 이용하여 유효 자기 모멘트 (μ<sub>eff</sub>, BM)를 계산했다.
- [0258] pH 전위차 측정. 100 mM NaCl 중 1-1.5 mM Fe(III) 착체를 함유하는 용액을 25 °C에서 Ar 하에서 NaOH로 적정했다. HYPERQUAD 2013 Version 6.0.1 프로그램을 사용하여 pH 데이터로부터 착체의 pK<sub>a</sub> 값 및 양성자화 상태를 측정했다. HySS Version 4.0.31 프로그램을 이용하여 중분화 다이어그램(speciation diagram)을 얻었다.
- [0259] 팬텀 MR 이미지화 (Phantom MR Imaging)을 위한 샘플이 제조: 팬텀 이미지화 실험을 위한 샘플은 50-500 μM 착체, 20 mM HEPES 및 100 mM NaCl를 함유했다. 인간 혈청 알부민 (HSA)을 함유한 샘플을 위해, 35 mg의 HAS를 이러한 용액에 첨가했다. 모든 용액의 pH를 7.0으로 조절했다.
- [0260] 4.7 T에서 팬텀 (실험관 내) 이미지화. AVANCE 디지털 일렉트로닉스(digital electronics) (Bruker BioSpec platform with ParaVision v 3.0.2 acquisition software, Bruker Medical, Billerica, MA)을 포함하는 General Electric 4.7T/33 cm 수평의 보어 자석(horizontal bore magnet) (GE NMR instruments, Fremont, CA)을 이용하여 MRI 수집을 수행했다. 각 착체를, 100 mM NaCl (pH 7.4) 중 HEPES를 이용하여, 0.0.5 mM 내지 400 mM 범위의 농도가 되게 희석하고, 25 °C에서 이미지화되었다. 포화 회복(saturation recovery), 10 ms 고

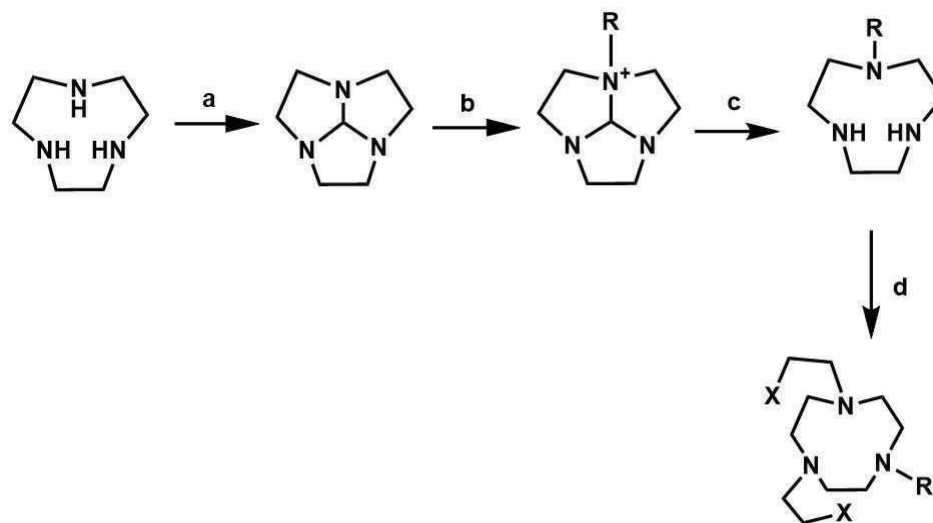
정된 에코 시간(echo time; TE)을 갖는 스핀-에코 (spin-echo; SE) 시퀀스, 및 75 내지 8000 ms 범위의 반복 시간 (repetition time; TR)을 활용하여  $T_1$  이완 속도 ( $R_1$ )를 수집했다. 상업적으로 이용가능한 이미지 가공 소프트웨어 (Analyze 7.0, AnalyzeDirect, Overland, KS)를 이용하여 관심 있는 영역 (regions of interest; ROI's) 내에서 평균을 취함으로써 각 반복 시간에서의 시그널 세기를 샘플링했고, Matlab's Curve Fitting Toolbox (Matlab 7.0, MathWorks Inc., Natick, MA)을 이용하여 식의 비선형 피팅(nonlinear fitting)을 하여  $R_1$  및 SMAX을 계산했다. 이어서 데이터의 선형 회귀(linear regression) 피팅을 통해  $R_1$ 에 대한 화합물의 몰 농도의 기울기를 취득함으로써 각 착체에 대한  $T_1$  이완성을 측정했다. 유사하게, 다중 에코(multiecho)인 2500 ms의 고정된 TR 및 15 내지 300 ms 범위의 TE 시간을 갖는 Carr-Purcell-Meiboom Gill (CPMG) SE 시퀀스를 이용하여  $T_2$  이완 속도 ( $R_2$ )를 수집했다. 식을 이용하여 앞서 설명된 것과 같이  $R_2$  및 SMAX를 계산했다. 앞서와 같이, 데이터의 선형 회귀 피팅을 통해  $R_2$ 에 대한 농도의 기울기를 취득함으로써  $T_2$  이완성을 측정했다.

[0261]

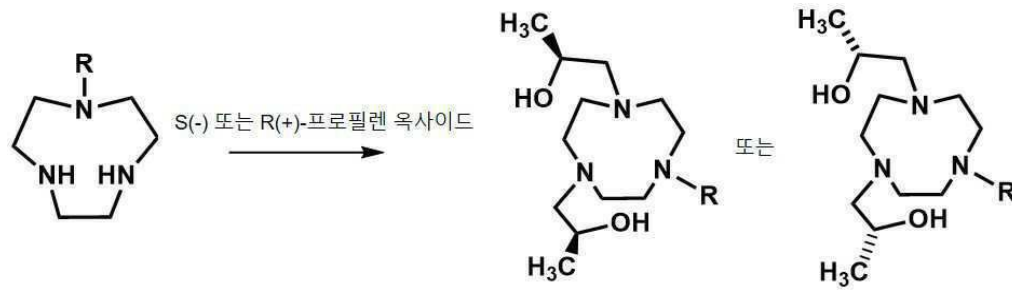
마우스 내 생체 내 이미지화. 마우스 모델 (BABC/cJ, Jackson Laboratory) 내에서 4.7 T Bruker 전임상 (preclinical) MRI에서 생체 내 조영 강화를 위한 Fe(III) 착체의 효능을 연구했다. 시그널 정규화 (normalization)을 위한 이미지화 세션(session)에 밀봉된 팬텀을 포함하였다. 조영제의 투여 전에, 강화의 값의 기초로 사용하기 위해 스캔을 얻었다. 두 가지 스캔 프로토콜을 사용했다: (1) 시그널 강화를 측정하기 위한 흉곽부터 꼬리로의 마우스를 커버하는  $T_1$ -편중된, 3D, 스포일된-구배(spoiled-gradient) 에코 스캔 및 (2) 혈액 (하대정맥), 신장, 간, 쓸개 및 배근 내  $T_1$  속도를 측정하기 위한, 역-회복 (inversion-recovery), 정상 상태 자유 프로세션 스캔 (steady state free precession scans) (IR-SSFP). 50  $\mu\text{mol}$  [Fe]/kg의 투여량에서 꼬리 정맥을 통해 화합물을 정맥주사하였고, MR 데이터를 주사 후 1시간 이하 동안 연속적으로 수집하여 분포 및 클리어런스(clearance) 속도론을 연구하였다. 따라서, 0.2 mL의 6 mM 저장 용액(stock solution)을 또는 0.05 mmol/Kg을 마우스 내로 주사했다. 주사 후 3 및 6 시간에서 추가적인 스캔을 수집하여 담즙에 의한 더 느린 클리어런스 속도를 특성화하였다. FDA-승인된 MRI 조영제인 가도펜테테이트 디메글루민 (gadopentetate dimeglumine; Gd-DTPA, Magnevist®)을 비교를 위해 50  $\mu\text{mol}$  [Gd]/kg에서 별개의 집단의 마우스 내에 주사했다. 데이터는 도 15, 16, 17, 18, 및 19에서 나타난다. SPGR 데이터셋에서, 시그널 세기는 팬텀에 대해 정규화되었고 각 기관에서의 시그널 증가가 측정되었을 뿐 아니라, 배근과 비교시 조영-대비-노이즈(contrast-to-noise)에서의 증가도 관찰되었다.  $T_1$  속도에서의 증가를 계산하고 생체 내에서 측정된 화합물의 이완성 값으로 나눠서, Fe(III) 농도를 추산했다. 데이터는, 30분 동안 신장 및 간에서 Fe(TOB)가 Gd(DTPA)보다 더 큰 조영을 가졌음을 보여줬다. Fe(NOKA)는 신장에서 Gd(DTPA) 또는 Fe(TOB)보다 적은 조영을 보였고 간에서 Gd(DTPA)와 거의 같은 조영을 보였다 (도 18).

도면

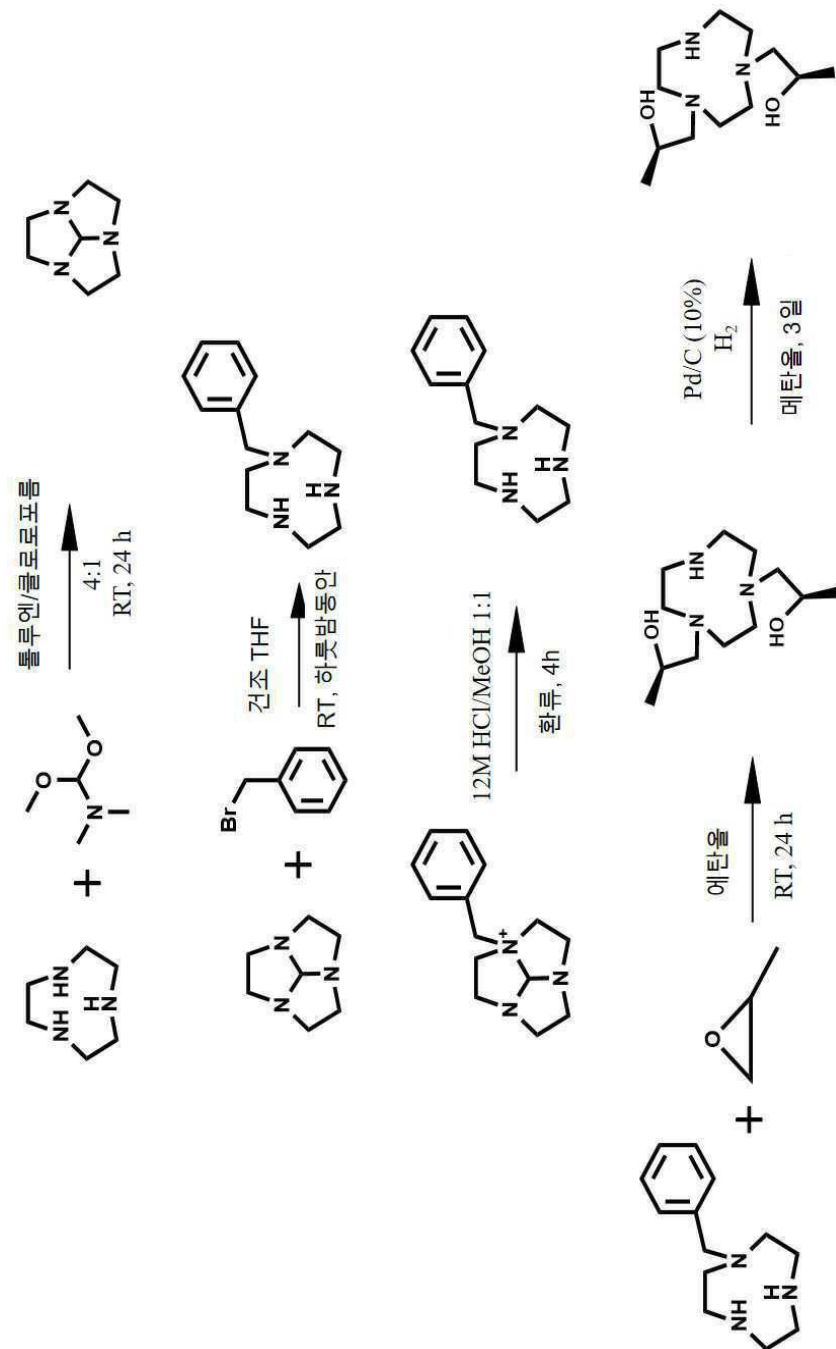
도면1



도면2

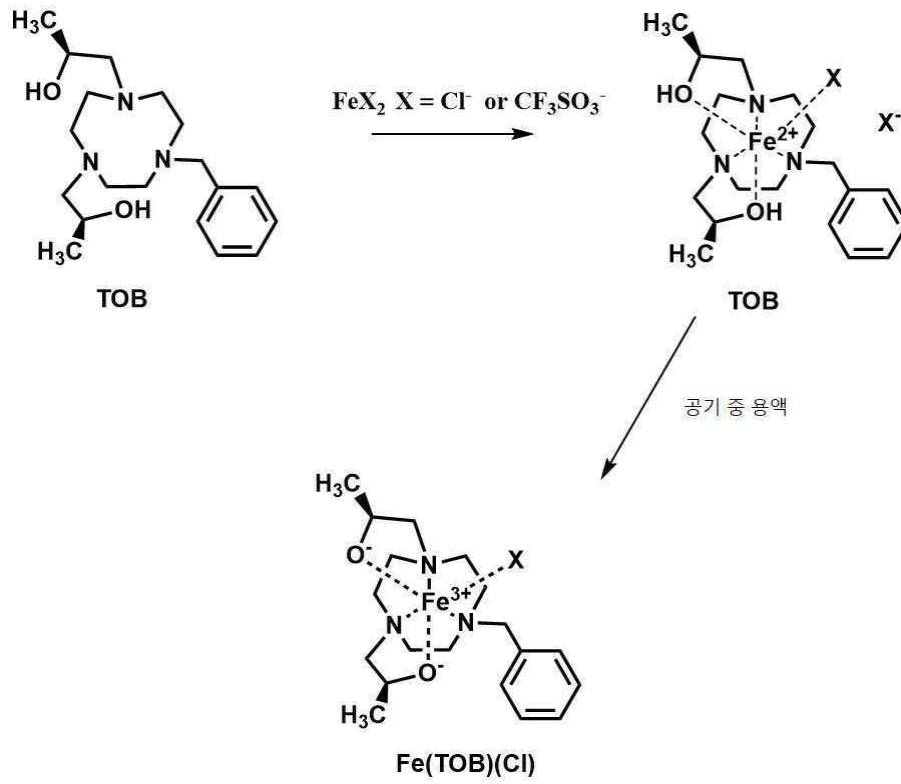


도면3

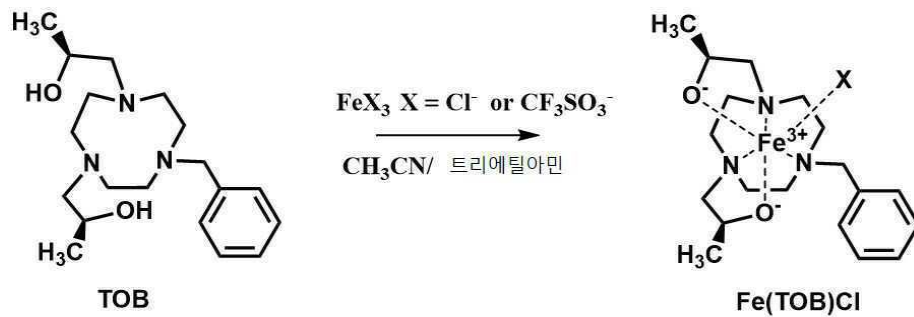




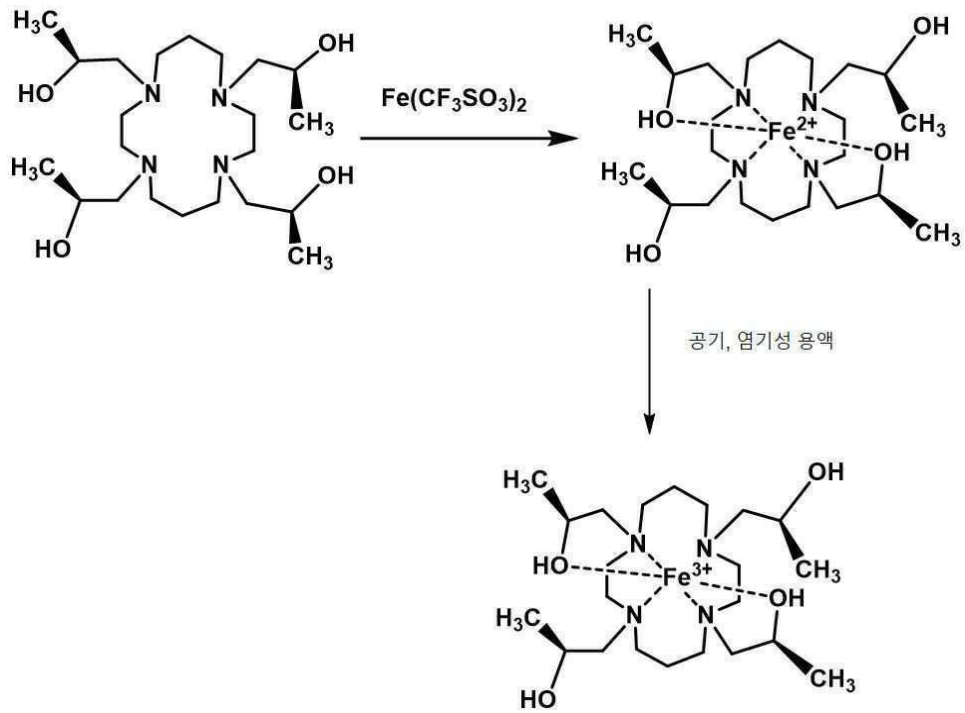
도면5



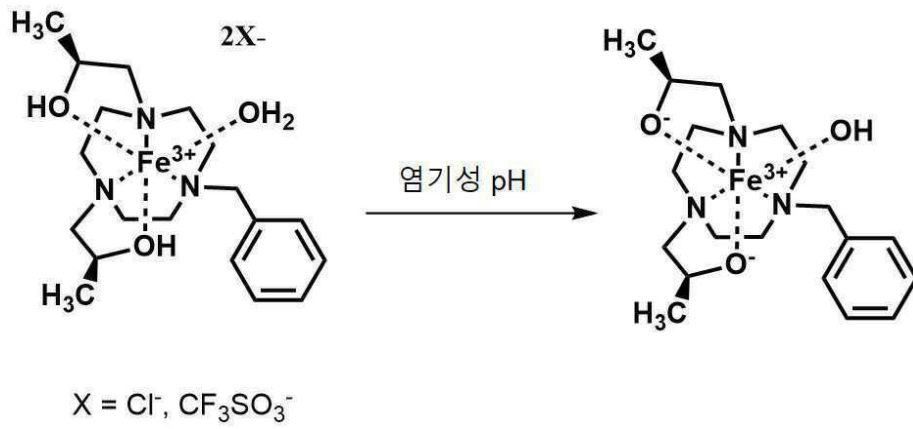
도면6



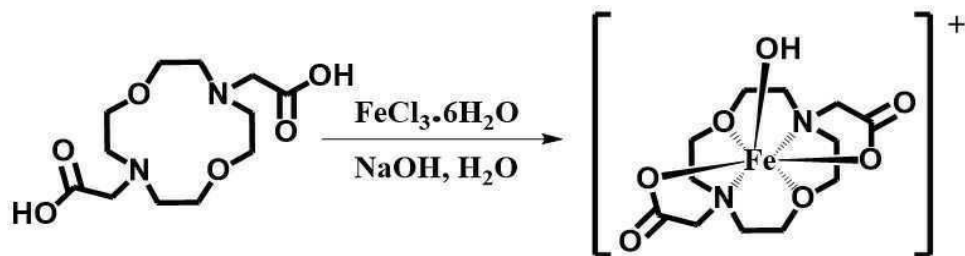
도면7



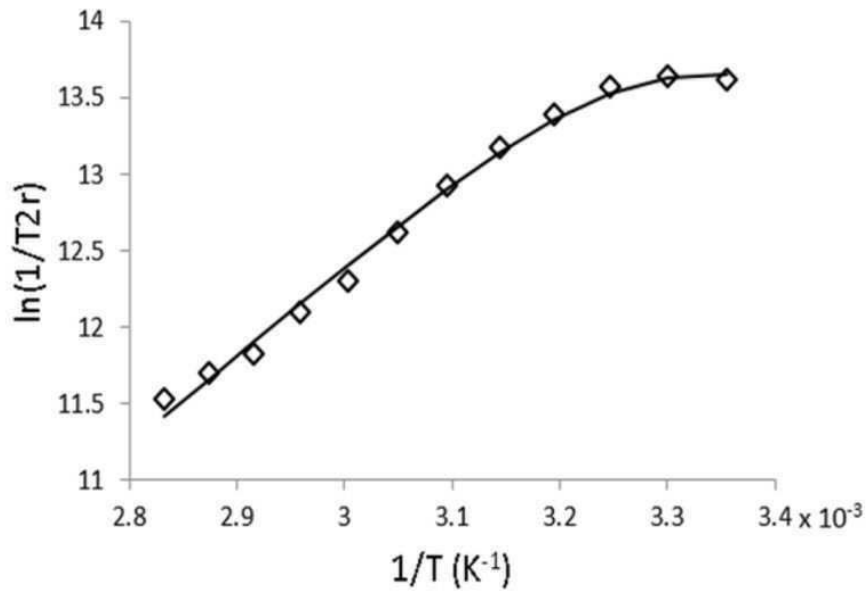
도면8



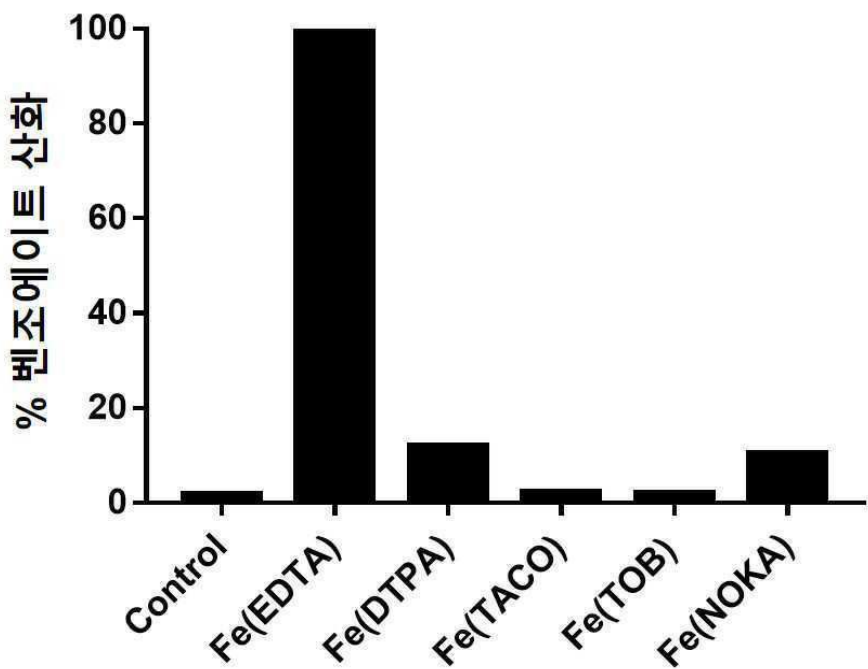
도면9



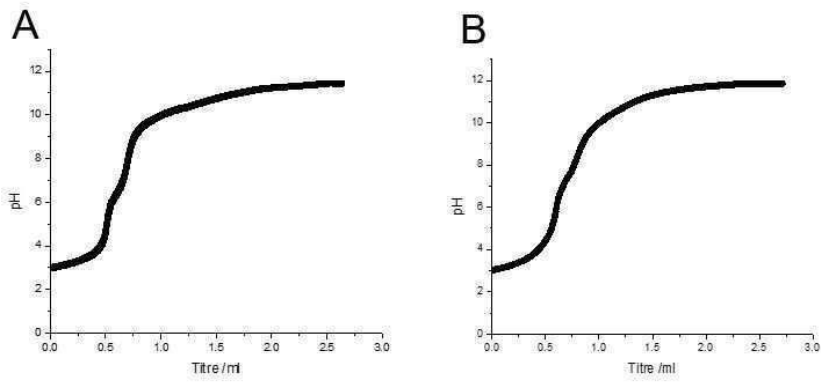
도면10



도면11

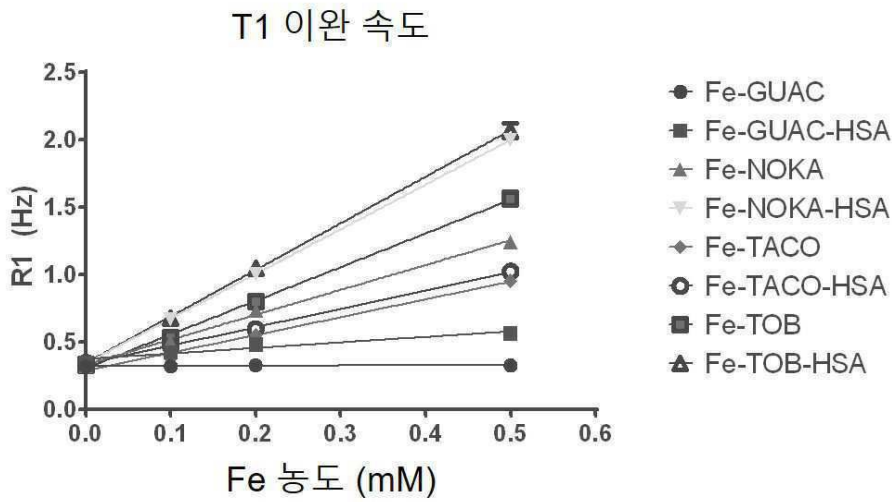


도면12

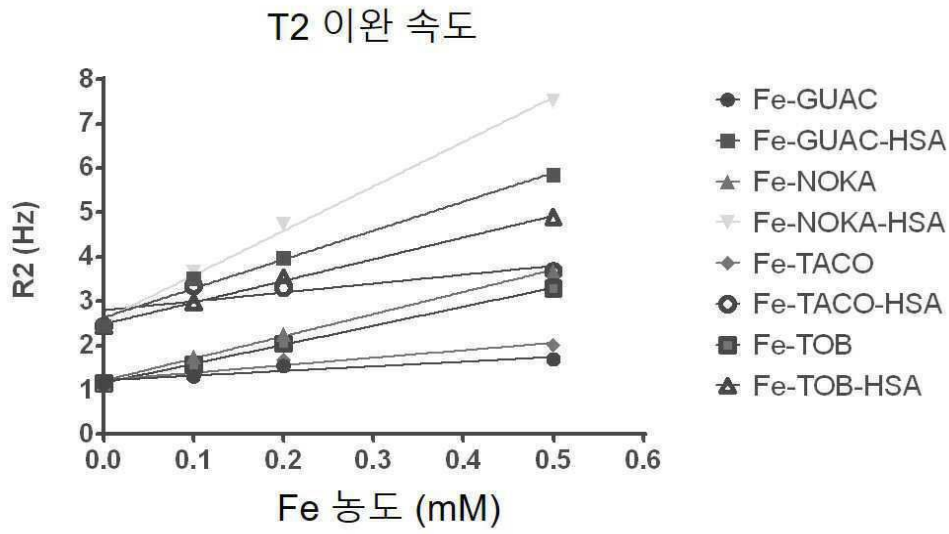


Fe(TACO)	로그 β	pK <sub>a</sub>
AH	11.7828 ± 0.08	9.97 ± 0.08
AH <sub>2</sub>	18.3565 ± 0.09	6.57 ± 0.04
메글루민(Meglumine)		
MH	9.9685 ± 0.0134	9.9685 ± 0.0134
MH <sub>2</sub>	12.894 ± 0.0203	2.9255 ± 0.0153
Fe(TOB)		
AH	7.1788 ± 0.0902	7.17 ± 0.01
AH <sub>2</sub>	10.6795 ± 0.1076	3.8 ± 0.4

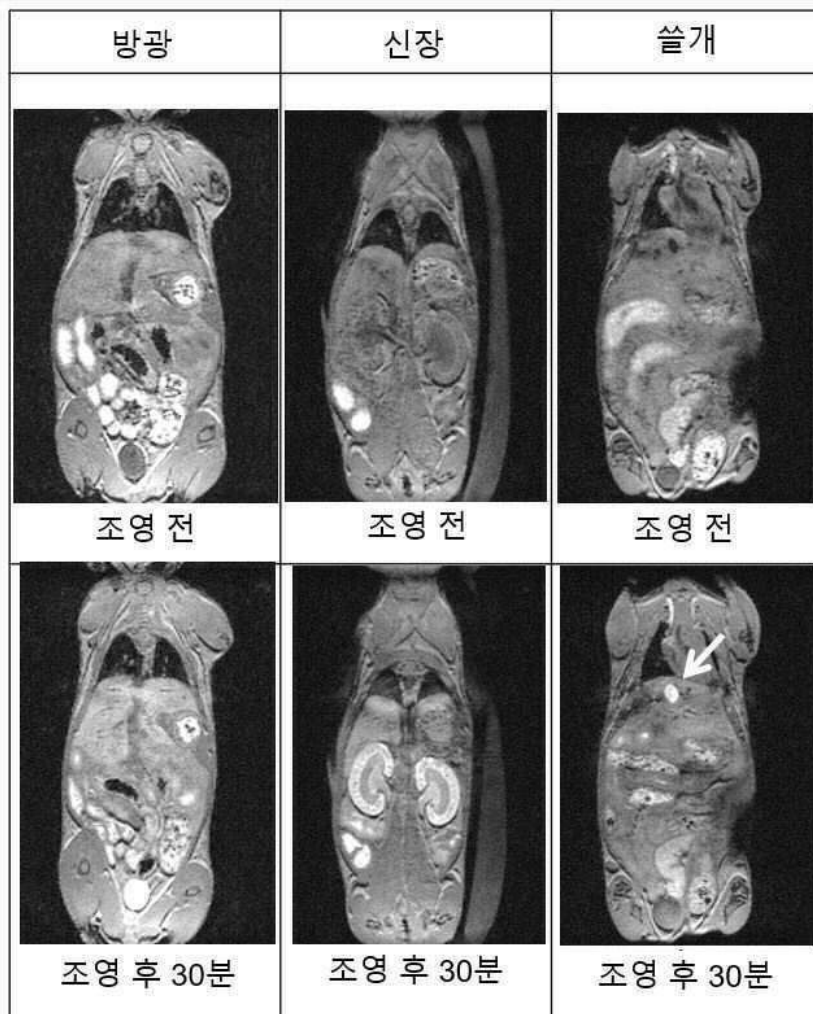
도면13



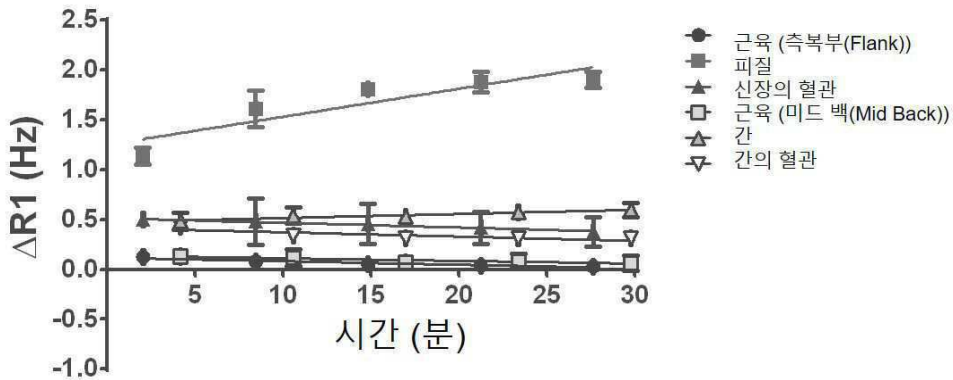
도면14



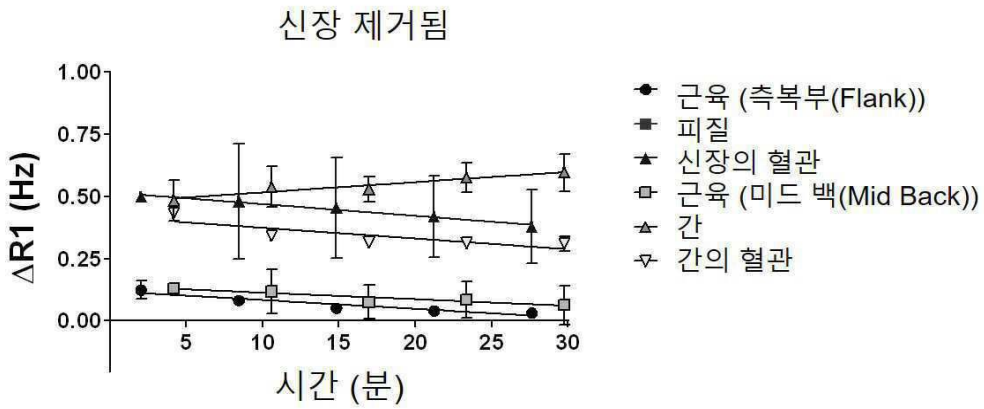
도면15



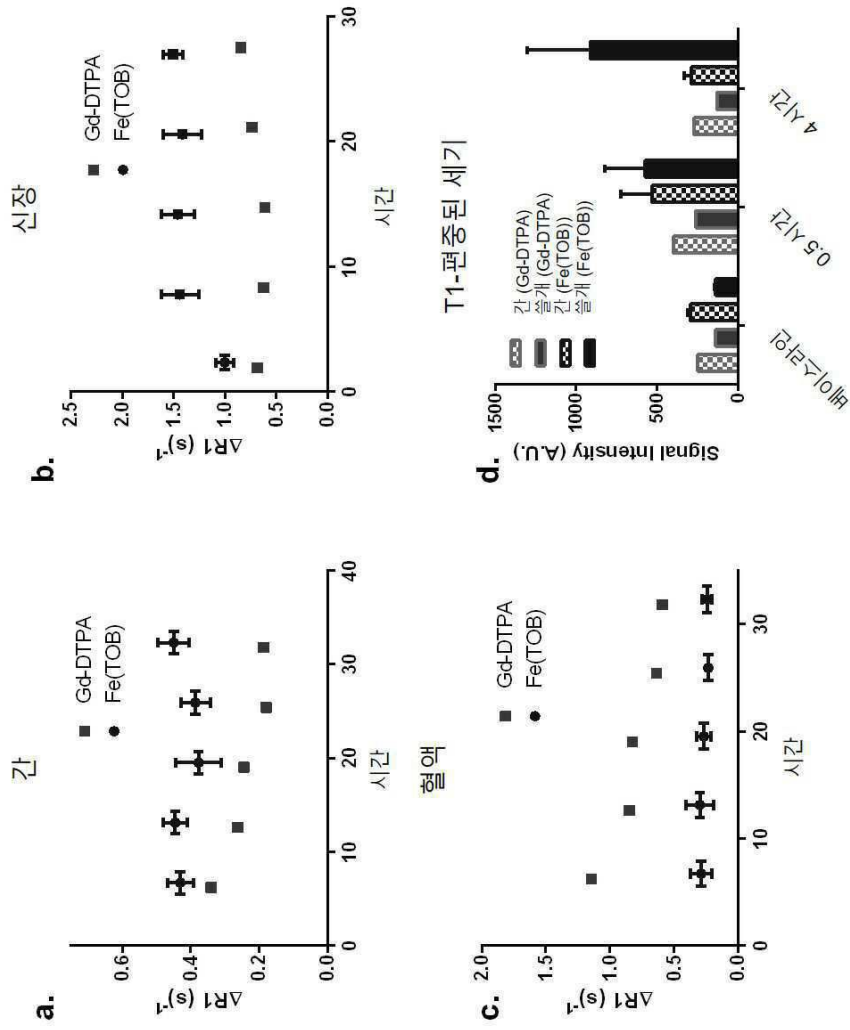
도면16



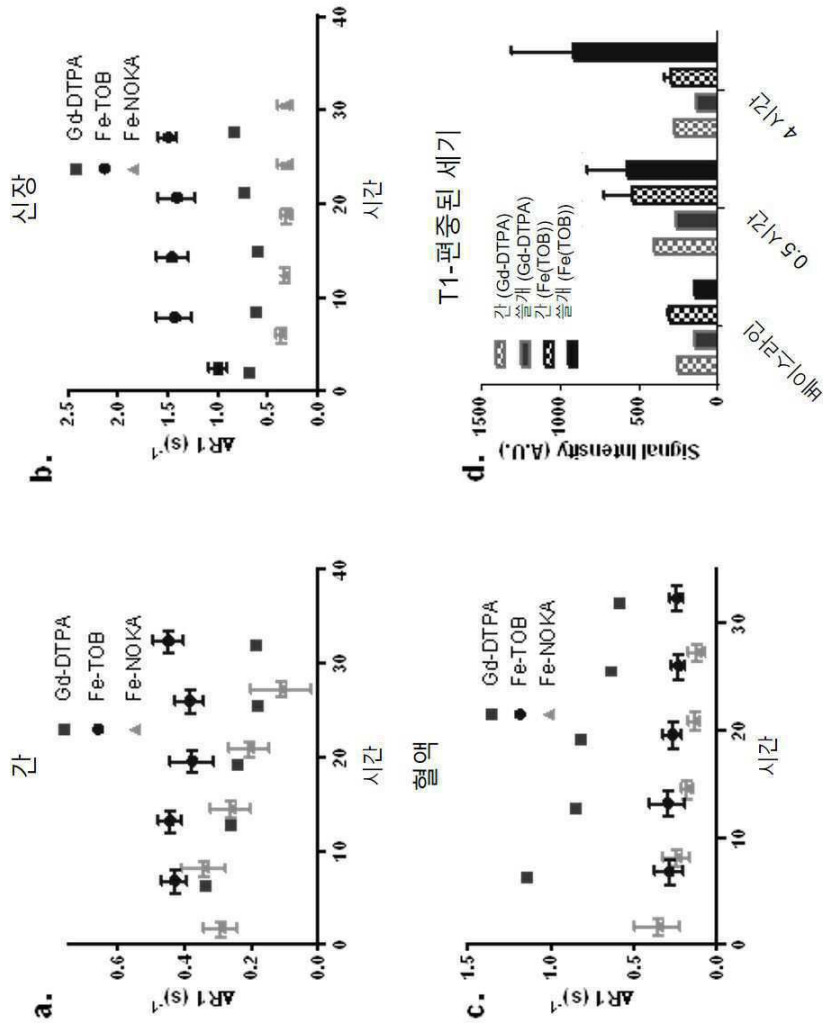
도면17



도면18

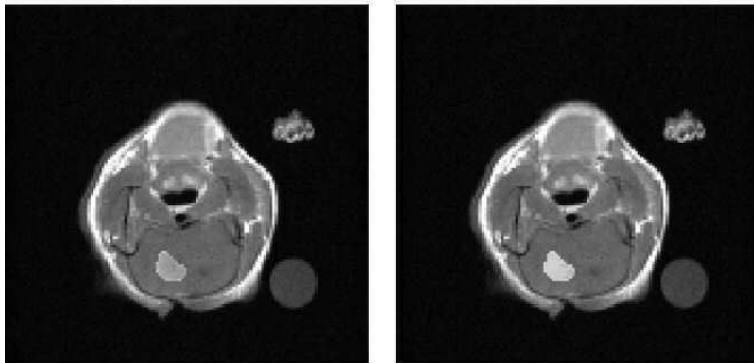


도면19



도면20

M3 50 $\mu$ mol/kg Fe-TOB

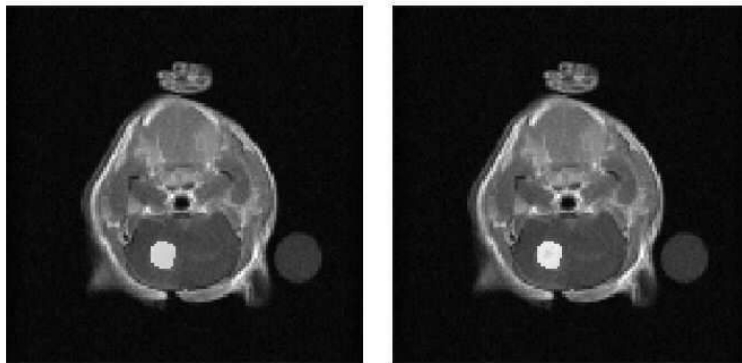


베이스라인 = 0.48

주사 후 = 0.59



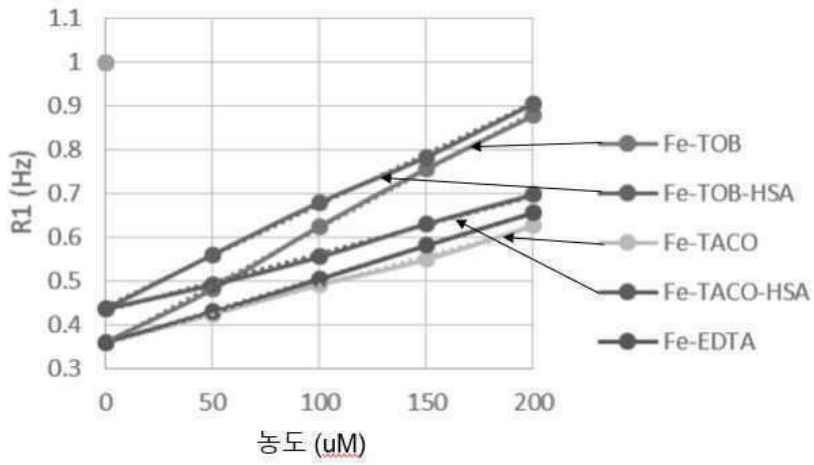
M3 100 $\mu$ mol/kg Fe-TOB



베이스라인 = 0.56

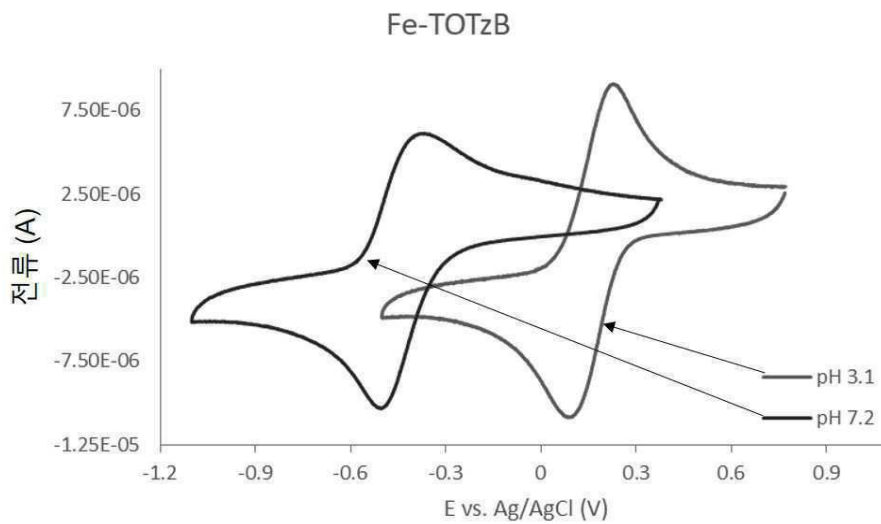
주사 후 = 0.90

도면21

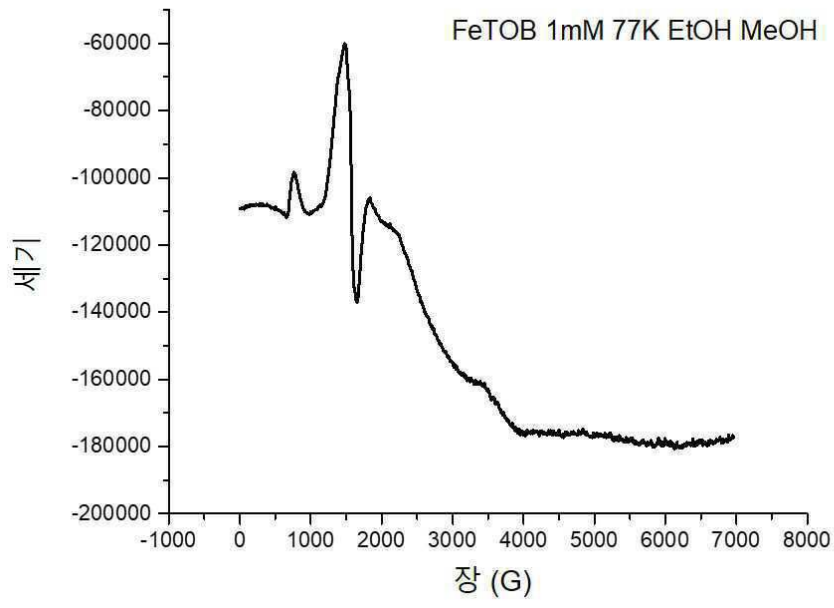


25 °C 및 3.0 테슬라에서 T <sub>1</sub> 이완성.	
착체	T <sub>1</sub> (mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
Fe-TOB	2.6
Fe-TOB-HSA	2.3
Fe-TACO	1.3
Fe-TACO-HSA	1.3
Fe-EDTA	1.5

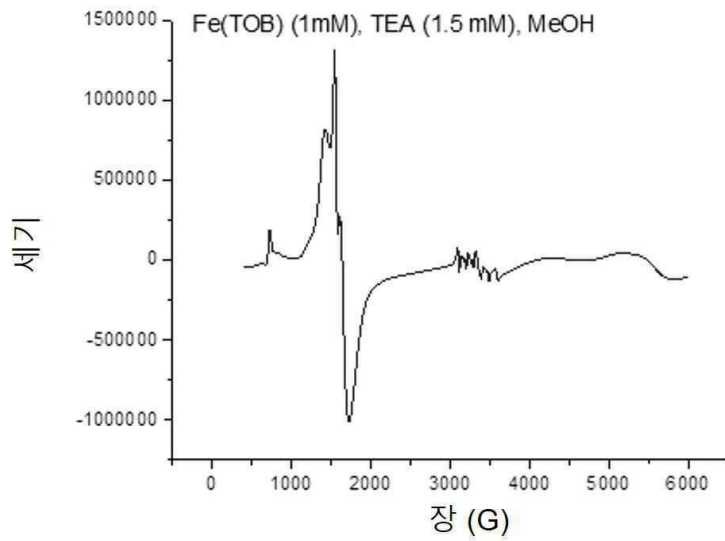
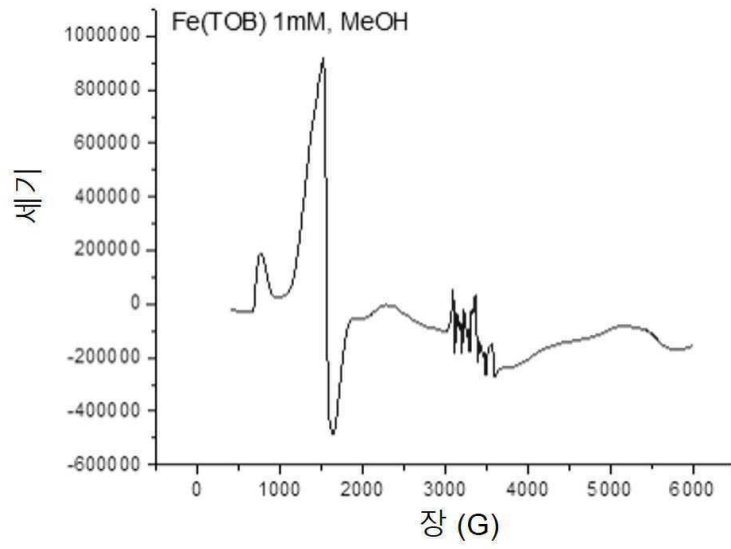
도면22



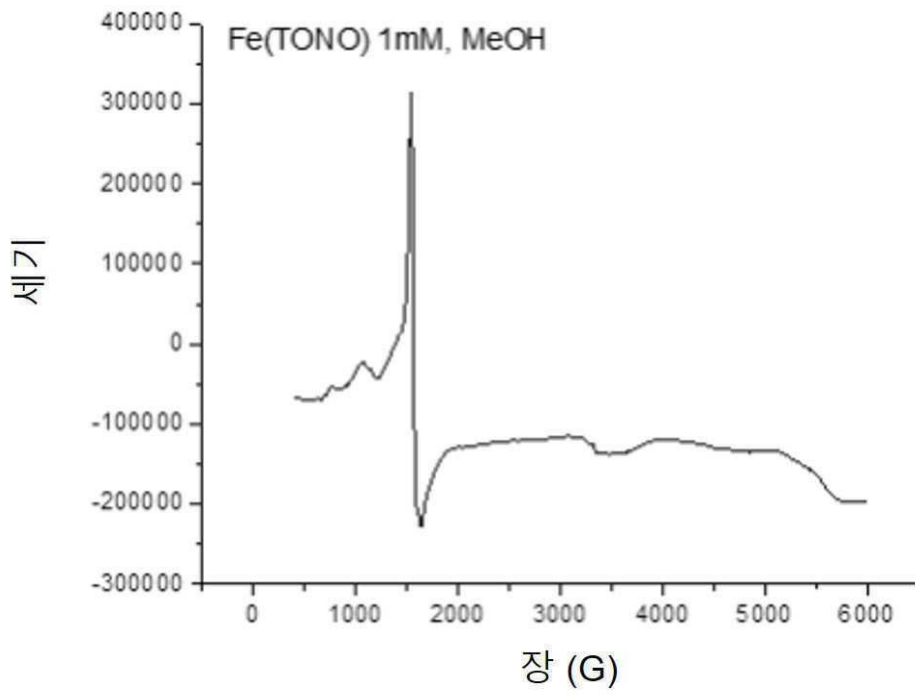
도면23



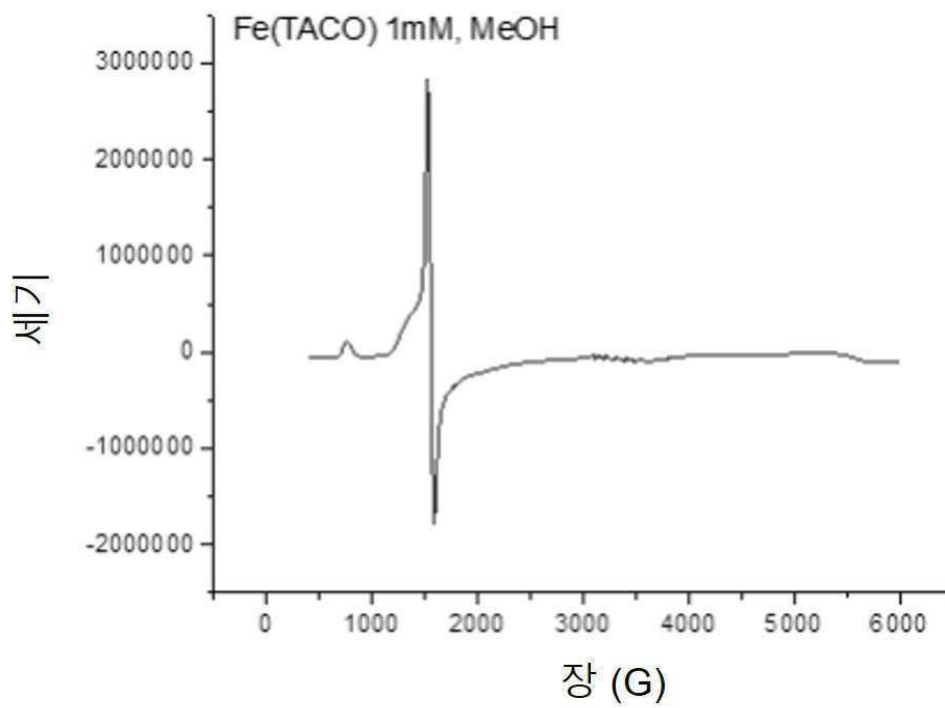
도면24



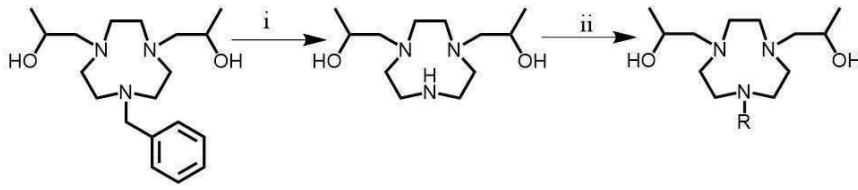
도면25



도면26

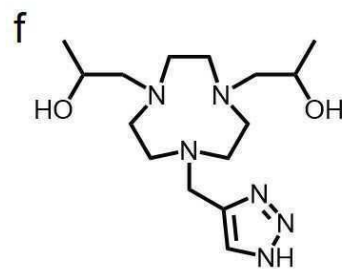
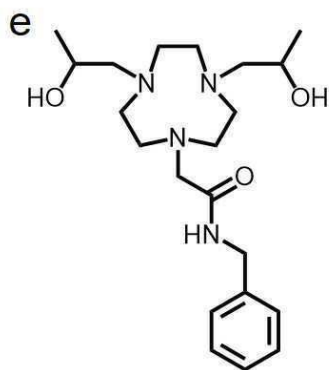
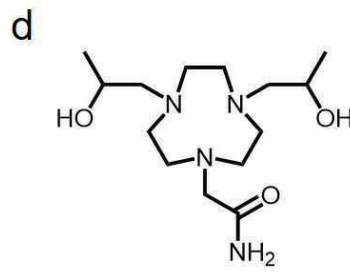
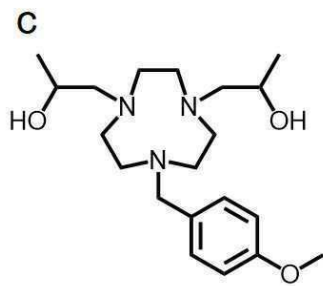
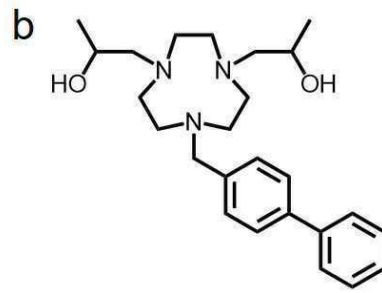
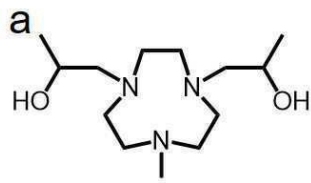


도면27a

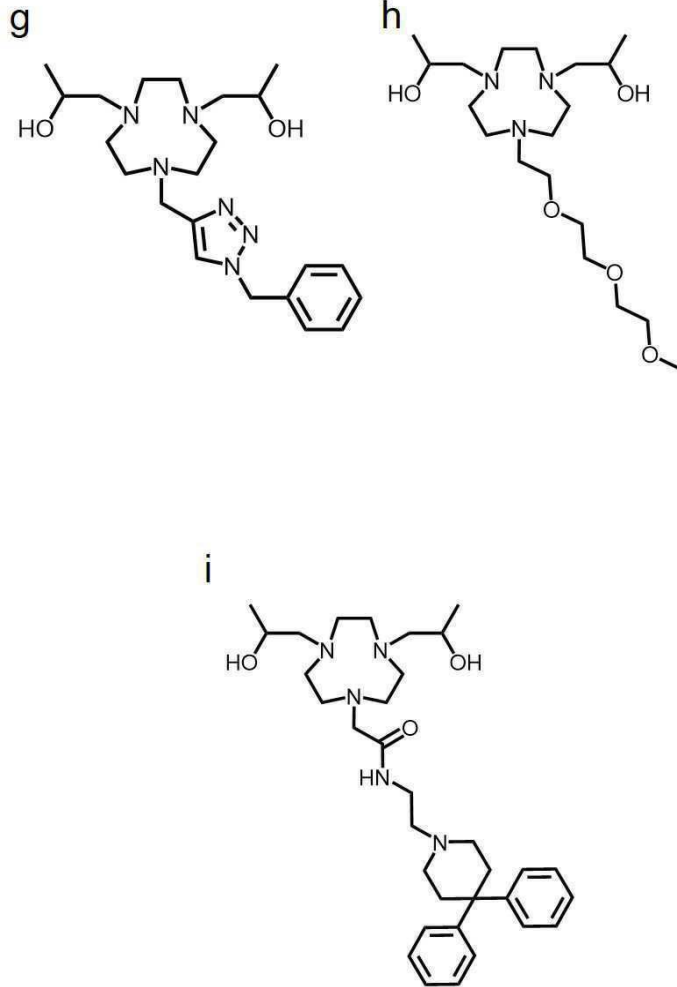


(i) Pd/C, H<sub>2</sub>(g), MeOH, 3일. (ii) ACN, DIPEA, 12 시간, 및 다음 중 하나  
 (a) 메틸 아이오다이드(Methyl Iodide) (b) 4-(브로모메틸)1,1'-  
 바이페닐 (4-(bromomethyl)-1,1'-biphenyl) (c) 1-(브로모메틸)-4-  
 메톡시벤젠 (1-(bromomethyl)-4-methoxybenzene) (d) 2-  
 브로모아세트아마이드 (2-bromoacetamide) (e) N-벤질-2-  
 브로모아세트아마이드 (N-benzyl-2-bromoacetamide) (f) tert-부틸 2-(4-  
 (브로모메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세테이트 (tert-butyl 2-(4-  
 (bromomethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetate) (g) 1-벤질-4-  
 (브로모메틸)-1H-1,2,3-트리아졸 (1-benzyl-4-(bromomethyl)-1H-1,2,3-  
 triazole) (h) 1-브로모-2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에탄 (1-bromo-2-  
 (2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethane) (i) 2-클로로-N-(2-(4,4-  
 디페닐피페리딘-1-일)에틸)아세트아마이드 (2-chloro-N-(2-(4,4-  
 diphenylpiperidin-1-yl)ethyl)acetamide).

도면27b



도면27c



도면28



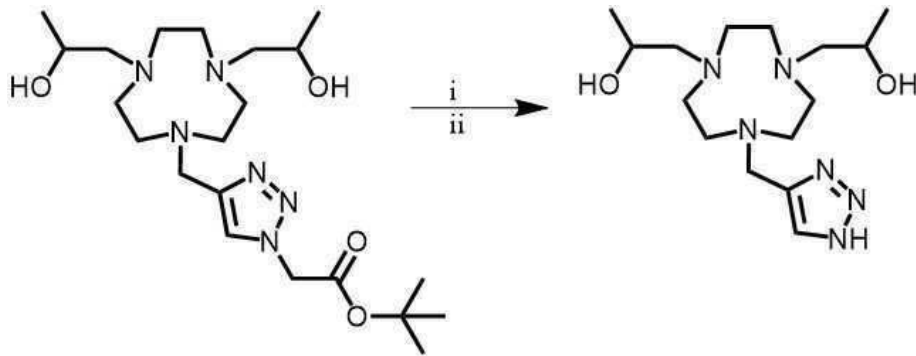
(i) 프로파길 알코올(Propargyl Alcohol), 아지도메틸 피발레이트 (Azidomethyl pivalate) 1:1, t-BuOH/H<sub>2</sub>O 2:1. 0.1 당량 CuSO<sub>4</sub>, 0.6 당량 소듐 아스코르베이트(sodium ascorbate). RT에서 12 시간. (ii) CHCl<sub>3</sub>, 1.5 당량 PBr<sub>3</sub>, Ar(g) 하에서. 실온에서 12 시간. ESI-MS: m/z = 275.9/277.9 [M+H]<sup>+</sup>.

도면29



(i) 프로피라길 알코올, 벤질 아자이드 1:1, THF/H<sub>2</sub>O 2:1, 0.1 당량 CuSO<sub>4</sub>, 0.2 당량 소듐 아스코르베이트, 실온에서 12 시간. (ii) CHCl<sub>3</sub>, 2.0 당량 PBr<sub>3</sub>, Ar(g) 하에서, 실온에서 12 시간. ESI-MS: m/z = 252.0/254.0 [M+H]<sup>+</sup>.

도면30



(i) EtOH, 1.2 당량 NaOH. 실온에서 6 시간. (ii) 1.2 당량 HCl. ESI-MS:  $m/z = 327.2 [M+H]^+$