

一种大环化合物及其用途

技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种大环化合物及其用途。

5

背景技术

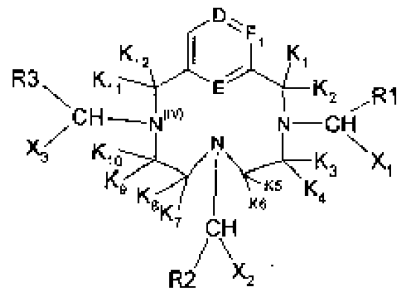
磁共振成像(MRI)是一种医学成像技术，是利用原子核(例如氢核)在磁场内所产生的信号经重建成像。MRI 信号取决于可视化的核周围的环境及其纵向和横向弛豫时间，分别称为 T1 和 T2。因此，在可视化的核为质子的情况下，MRI 信号强度将取决于诸如质子密度和质子的化学环境的因素。

10

顺磁性金属离子的造影剂可用于 MRI 中以改善成像对比度，包括钆配位化合物(gadolinium complex compound, 络合物), 这些化合物的特征在于高稳定性常数，它们可确保对抗游离金属离子(已知对活生物体有剧毒)在体内释放。

例如，WO2007042506 公开了下式的 PCTA 衍生物，其中 D 代表 CH 或 N，E 代表 CH 或 N，F1 代表 CH 或 N，其他如文本中定义，

15

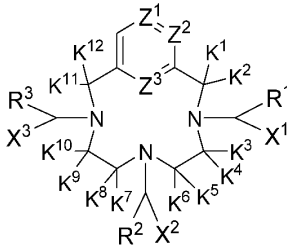


另外，其他类型顺磁性金属离子的造影剂也有续报道，诸如 WO1993011800、WO2000075141、WO2003074523、EP0438206、WO2006100305、WO2018115314、WO2019122255、US5403572、EP0661279、US20200353105 和 US5334371。

20

发明内容

本公开 (The disclosure) 提供了式 I 所示化合物或其可药用盐



其中，R¹、R² 和 R³ 各自独立地选自 -COOH、-P(O)(OH)₂ 或 -P(O)(R⁴)(OH)，R⁴ 选自氢或 C₁₋₄ 烷基；

25

X^1 、 X^2 、 X^3 各自独立地选自 L-Y，其中 L 选自取代或未被取代的 C_{1-6} 亚烷基，Y 选自 -COOH、-CONH₂、-CONR⁵R⁶ 或 -NR⁷COR⁸；

R^5 选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟基烷基， R^6 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟基烷基，且 R^5 和 R^6 至少一个为 C_{1-6} 羟基烷基；

5 R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟基烷基， R^8 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟基烷基，且 R^7 和 R^8 至少一个为 C_{1-6} 羟基烷基；

Z^1 选自 CR⁹；

Z^2 选自 CR¹⁰；

10 R^9 、 R^{10} 独立地选自氢、卤素、硝基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元环烷氧基、3 至 6 元杂环烷基、3 至 6 元杂环烷氧基、6 元芳基或 5-6 元杂芳基，所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、环烷氧基、杂环氧基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^{1A} 所取代， R^{1A} 各自独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，且 R^9 与 R^{10} 不同时为氢；

15 或者， R^9 、 R^{10} 与相邻碳原子一起形成 6 元芳基或 5-6 元杂芳基，所述芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^{1B} 所取代， R^{1B} 各自独立地选自卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基或取代或未被取代的 C_{1-6} 烷氧基；

Z^3 选自 CH 或 N；

K^1 至 K^{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟基烷基；

20 或者， K^1 与 K^2 、 K^3 或 K^4 与 K^5 或 K^6 、 K^7 或 K^8 与 K^9 或 K^{10} ，或 K^{11} 与 K^{12} 形成 3 至 6 元碳环。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 K^1 与 K^2 形成 3 至 6 元取代或未被取代的碳环，或者， K^3 或 K^4 与 K^5 或 K^6 形成 3 至 6 元取代或未被取代的碳环，或者， K^7 或 K^8 与 K^9 或 K^{10} 形成 3 至 6 元取代或未被取代的碳环，或者， K^{11} 与 K^{12} 形成 3 至 6 元取代或未被取代的碳环。

25 在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^1 、 R^2 和 R^3 选自 -COOH。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^1 、 R^2 和 R^3 选自 -P(O)(OH)₂。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^1 、 R^2 和 R^3 选自 -P(O)(R⁴)(OH)， R^4 选自氢或 C_{1-4} 烷基（例如，甲基或乙基）。

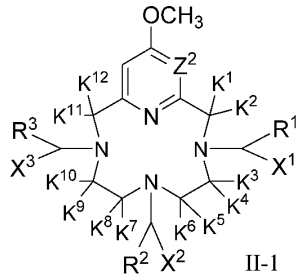
30 在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^3 选自 N。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^1 选自 CR⁹， R^9 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、6 元芳基或 5-6 元杂芳基，所述烷基、烷氧基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^{1A} 所取代， R^{1A} 如前述定义。

35 在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^9 选自氢、氯、氟、甲氧基、乙氧基或苯基。

一些实施方案提供式 I 所示化合物或其可药用盐为式 II-1 所示化合物或其可

药用盐，



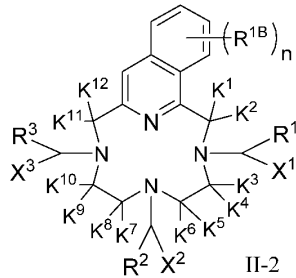
其中， $R^1 \sim R^3$ 、 Z^2 、 $K^1 \sim K^{12}$ 、和 $X^1 \sim X^3$ 如前述定义。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 Z^2 选自 CR^{10} ， R^{10} 选自
 5 氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、6 元芳基或 5-6 元杂芳基，所述烷基、烷氧基、
 芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^{1A} 所取代， R^{1A} 如前述定义。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^{10} 选自氢、氯、氟、甲
 氧基、乙氧基或苯基。

另在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^9 、 R^{10} 与相邻碳原子
 10 一起形成 6 元芳基，所述芳基任选被一个或多个 R^{1B} 所取代， R^{1B} 如前述定义。

在另一些实施方案中，式 I 所示化合物为



其中， $n = 0-4$ 之间整数； $R^1 \sim R^3$ 、 $K^1 \sim K^{12}$ 、 $X^1 \sim X^3$ 和 R^{1B} 如式 I 所示化合物中
 定义。

15 一些实施方案提供的式 I 或式 II 所示化合物或其可药用盐中 X^1 、 X^2 、 X^3 各自
 独立地选自 L-Y，其中 L 选自取代或未被取代的 C_{1-3} 亚烷基，Y 选自 $-COOH$ 、 $-$
 $CONH_2$ 。

另一些实施方案提供的式 I 或式 II 所示化合物或其可药用盐中 X^1 、 X^2 、 X^3 各
 各自独立地选自 L-Y，其中 L 选自取代或未被取代的 C_{1-3} 亚烷基，Y 选自 $-CONR^5R^6$
 20 或 $-NR^7COR^8$ ，其中 R^5 选自氢或甲基， R^6 选自 C_{1-6} 羟基烷基， R^7 选自氢或甲基，
 R^8 选自 C_{1-6} 羟基烷基。

另一些实施方案中，式 I 或式 II 所示化合物或其可药用盐中 R^6 选自 C_{2-6} 羟基
 烷基，包括但不限于 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-$
 $CH_2(CHOH)_pCH_2OH$ 或 $-C(CH_2OH)_3$ ，p 为 1 至 4 之间整数。

25 在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^8 选自 C_{2-6} 羟基烷基，

包括但不限于-CH₂CH₂OH、-CH(OH)CH₂OH、-CH(CH₂OH)₂、-CH₂(CHOH)_pCH₂OH或-C(CH₂OH)₃, p 为 1 至 4 之间整数。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其可药用盐中 X¹、X²、X³ 各自独立地选自 L-Y, 其中 L 选自取代或未被取代的 C₁₋₃ 亚烷基, Y 选自-CONR⁵R⁶, R⁵ 选自氢, R⁶ 选自-CH₂CH₂OH、-CH(OH)CH₂OH、-CH(CH₂OH)₂、-CH₂(CHOH)_pCH₂OH或-C(CH₂OH)₃, p 为 1 至 4 之间整数。

本公开还提供前述化合物或其可药用盐的同位素取代物。在一些实施方案中, 所述同位素取代物为氘代物。

本公开还提供前述化合物或其可药用盐的多聚体。在一些实施方案中, 所述多聚体为二聚体或三聚体。在一些实施方案中, 通过成键基团将式 I 或式 II 所示化合物偶联在一起。例如, 成键基团在芳环或杂芳环处键合到式 I 或式 II 所示化合物上。

本公开还提供一种载体化合物 (vectorized compound), 其包括通过任选的中介成键基团与生物载体偶联的前述化合物或同位素取代物。在一些实施方案中, 所述生物载体是针对特定病理区靶向的。

在另一些实施方案中, 所述成键基团可以在芳环或杂芳环处键合到式 I 所示化合物上。在另一些实施方案中, 在缺少成键基团的情况下, 所述生物载体可以在 X¹、X² 或 X³ 处键合到式 I 所示化合物上。

例如, WO2004112839 披露了多种可以使用的生物载体, 特别是第 135 页至 137 页示例说明的载体化合物。为了说明本公开载体化合物, 将 WO2004112839 引入本文以示说明。

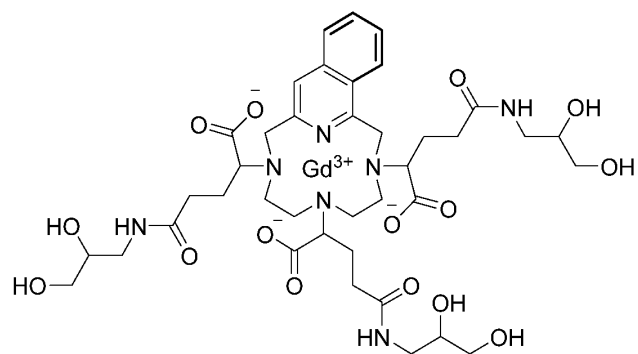
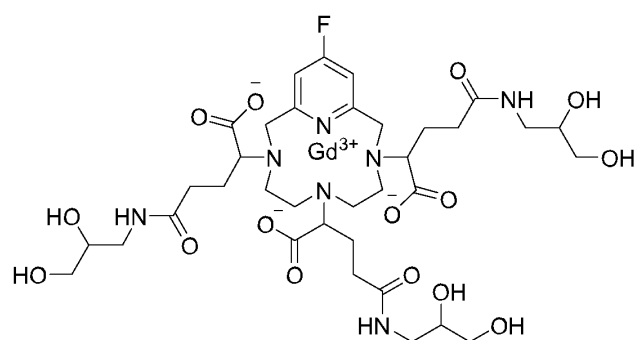
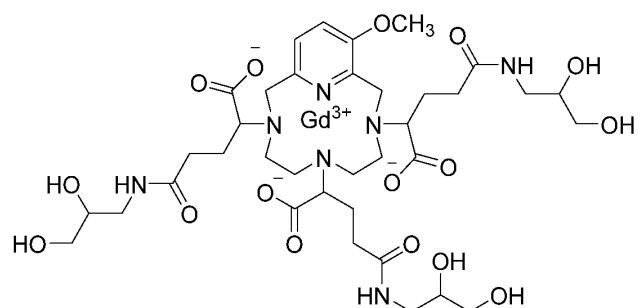
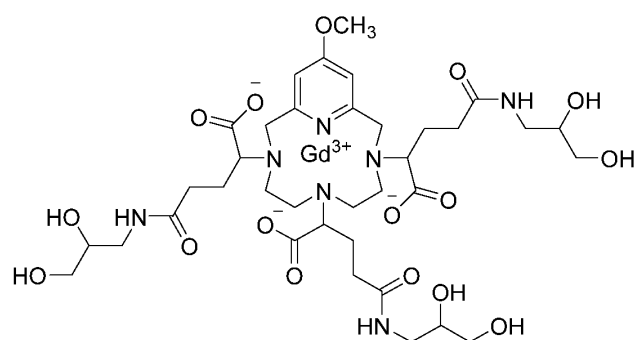
WO2005/049005、WO2005/049095、WO2005/042033 和 WO2001/9188 也公开了其他生物载体, 靶向 VEGF 和促血管生成素受体的生物载体、靶向纤维蛋白的多肽、靶向整合素的肽、靶向金属蛋白酶的肽, 等等。

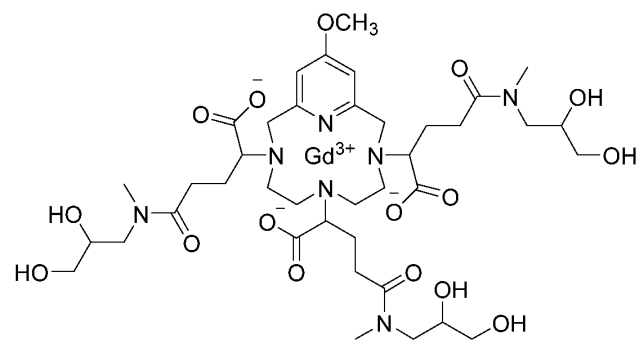
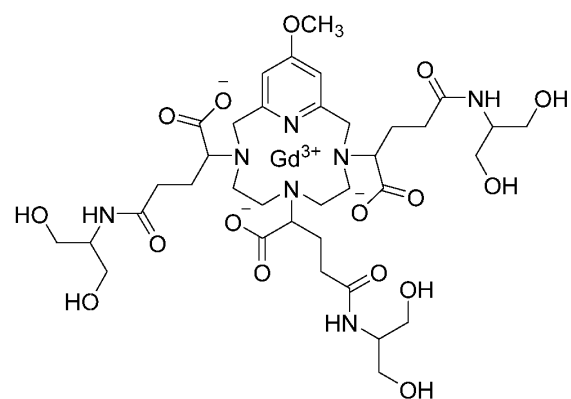
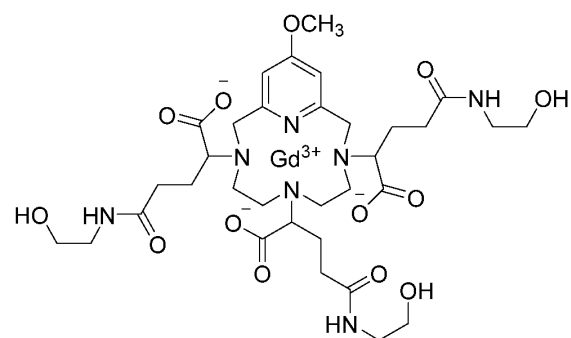
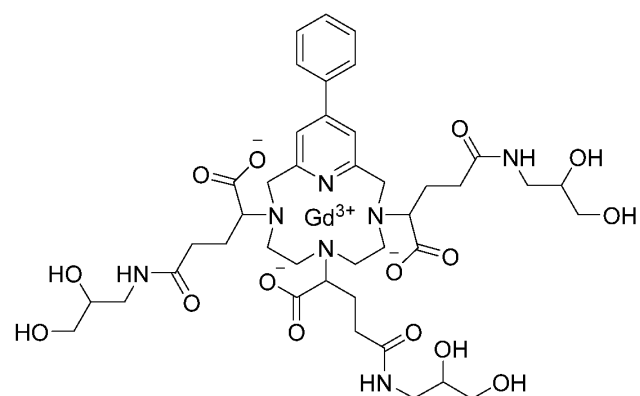
另一方面, 成键基团包括但不限于: A) -(CH₂)₂-苯基-NH、-(CH₂)₃-NH、-NH-(CH₂)₂-NH、不存在或单键;

B) P₁-L₁-P₂, P₁ 和 P₂ 各自独立选自 O、S、NH、-CO₂、-NCS、-NCO、-SO₃H、-NHCO、-CONH 或不存在, L₁ 为 C₁₋₆ 亚烷基。

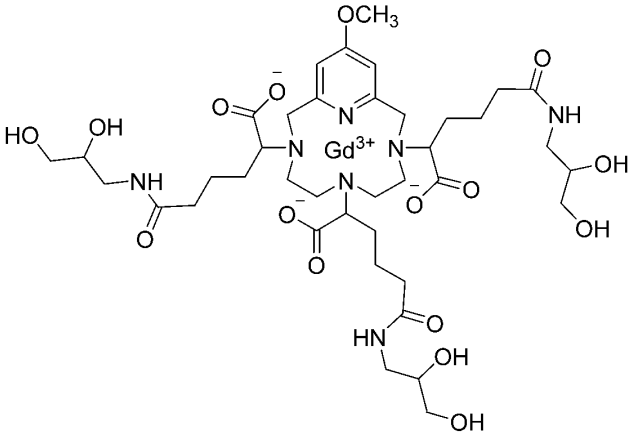
本公开还提供前述化合物或同位素取代物或多聚体或载体化合物与 M 形成的络合物, M 为 Gd³⁺、Mn²⁺或 Fe³⁺。

典型络合物包括但不限于:

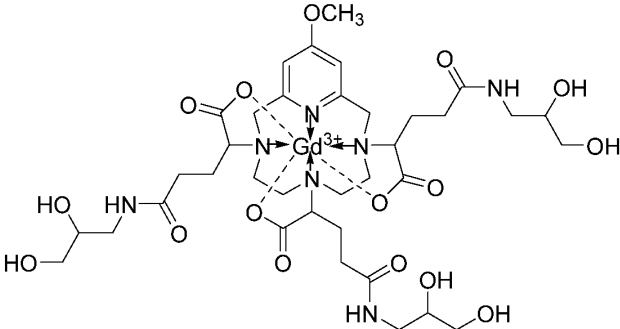




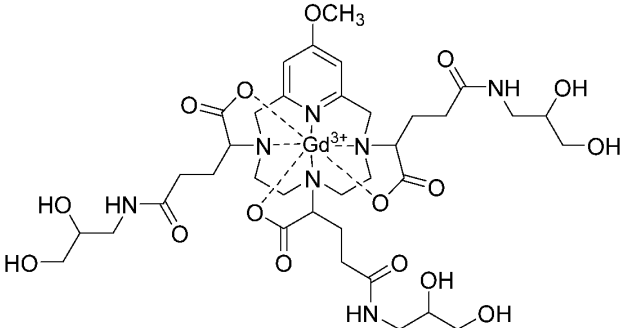
或



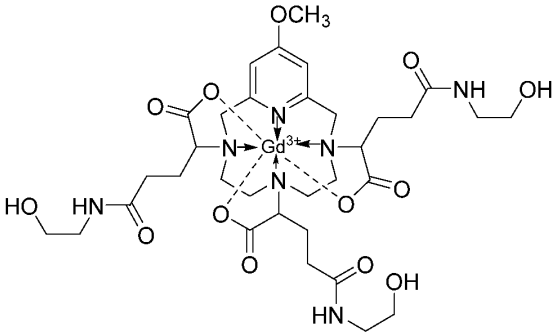
另一方面，钆的空轨道接受来自如大环中 N 原子提供的孤对电子，形成下式类似结构：

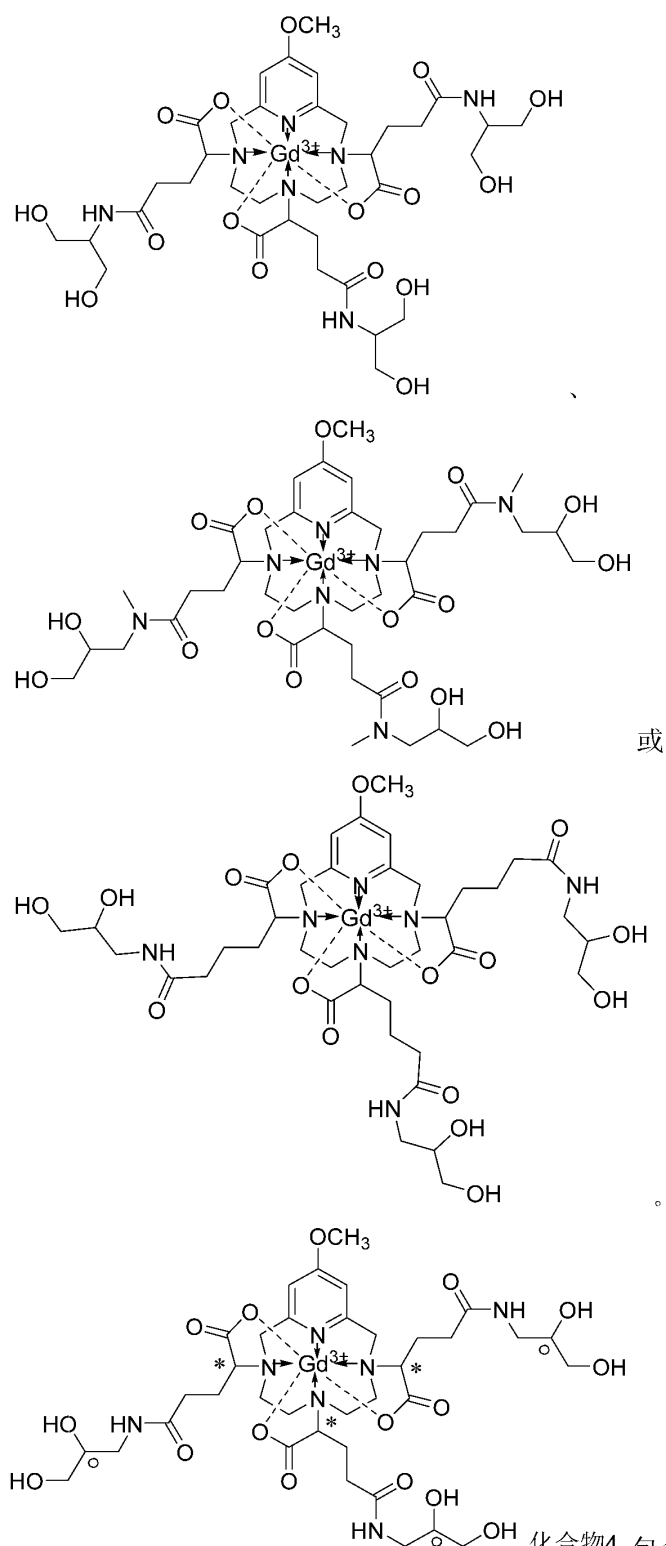


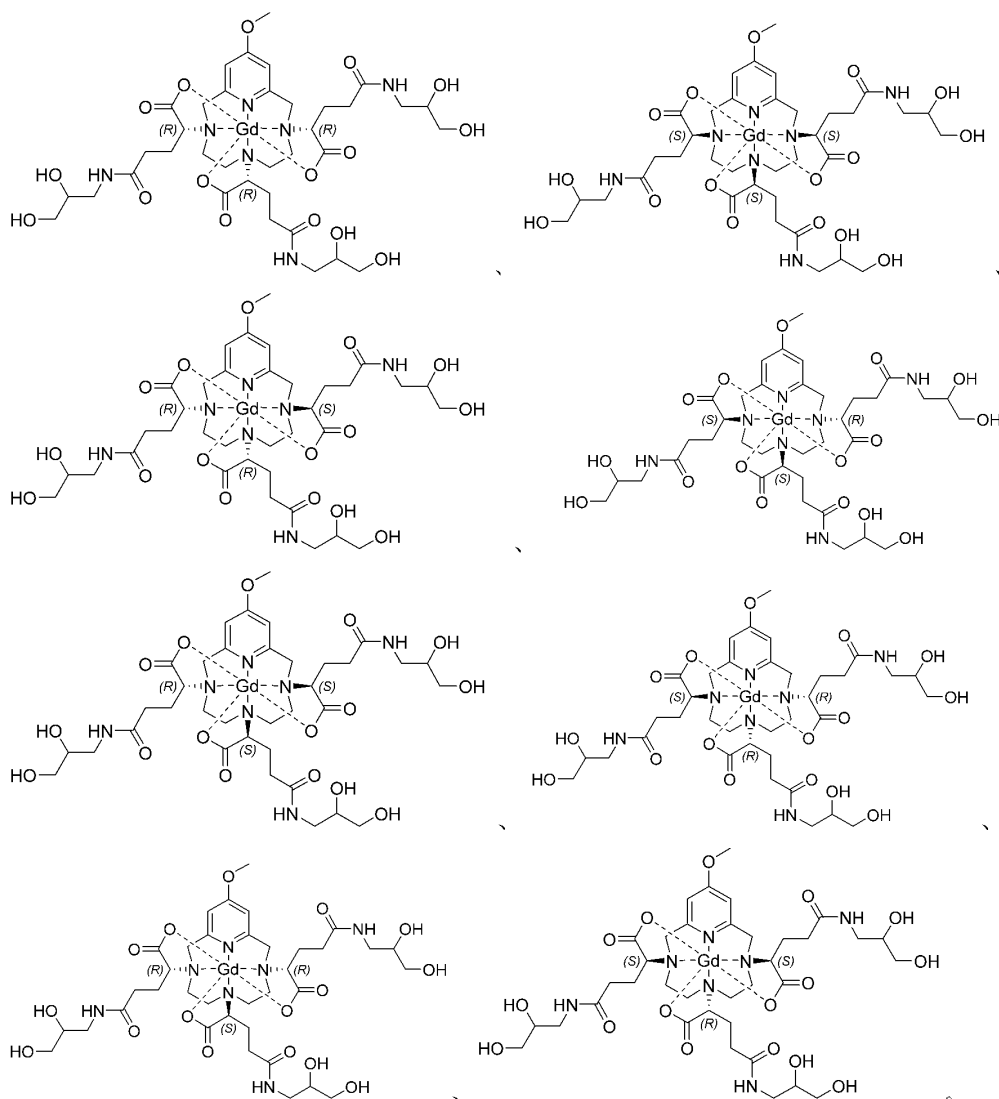
或



5 一些实施方案中提供络合物具有如下结构：

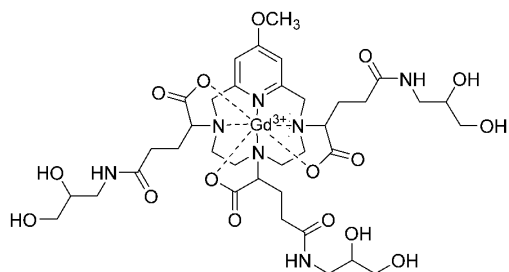






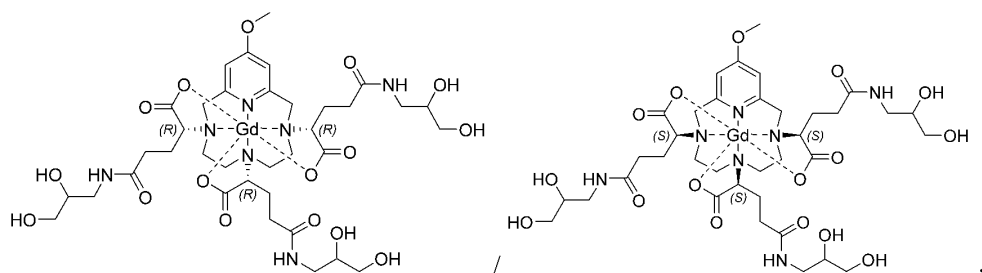
- 5 本公开中还提供了一种药物组合物, 包括至少一种治疗有效量的前述式 I 所示化合物或其可药用盐、或其同位素取代物、或其多聚体、或其载体化合物、或其络合物以及药学上可接受的赋形剂。

在一些实施方案中, 药物组合物, 其包含以下化合物或其可药用盐, 以及药学上可接受的赋形剂



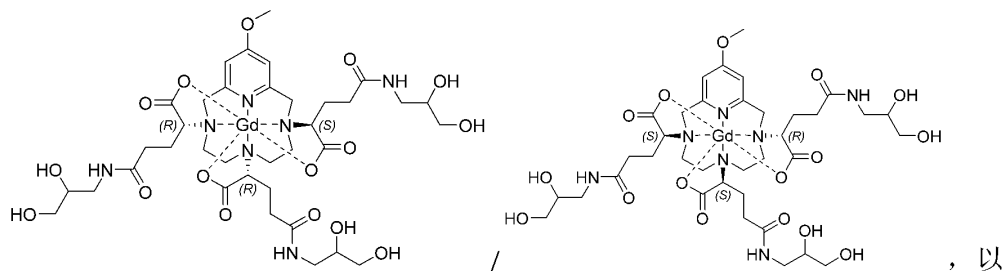
10

在一些实施方案中, 药物组合物, 其包含 RRR/SSS 异构体



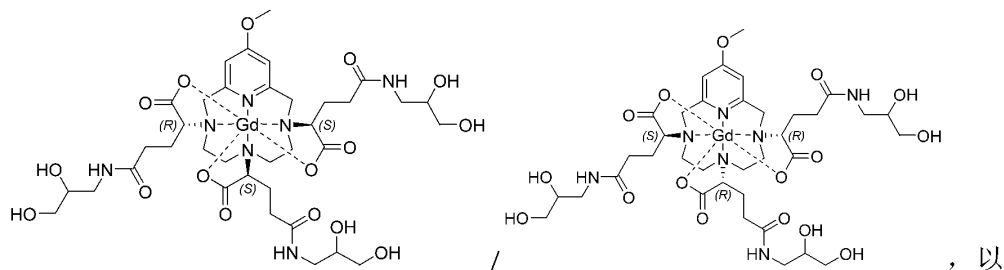
以及药学上可接受的赋形剂。

在一些实施方案中，药物组合物，其包含 RRS/SSR 异构体



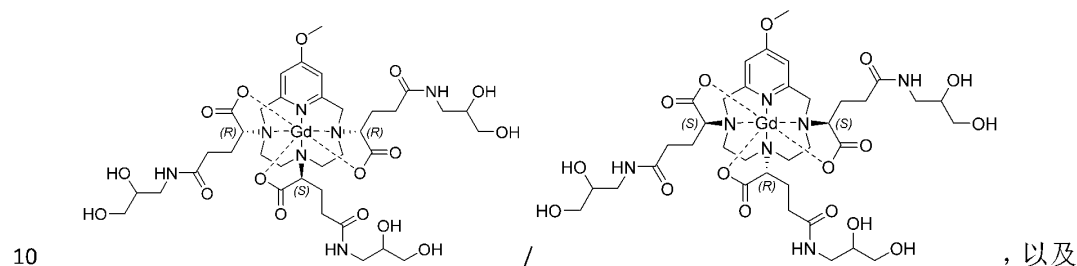
5 及药学上可接受的赋形剂。

在一些实施方案中，药物组合物，其包含 RSS/SRR 异构体



及药学上可接受的赋形剂。

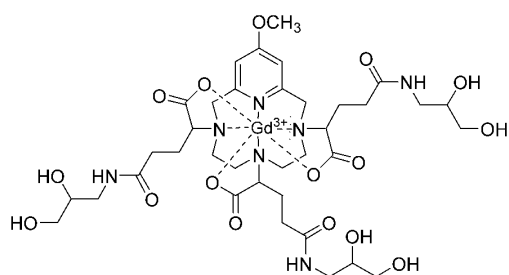
在一些实施方案中，药物组合物，其包含 RSR/SRS 异构体



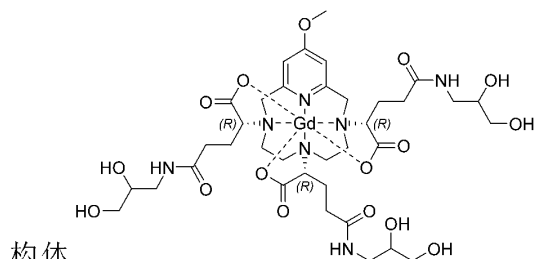
10

药学上可接受的赋形剂。

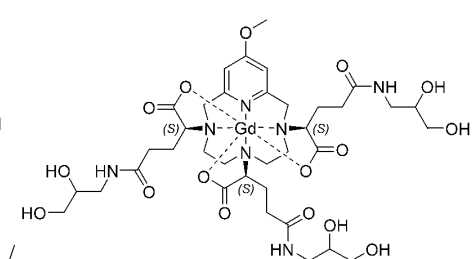
在一些实施方案中，药物组合物，其包含以下化合物或其可药用盐，以及药学上可接受的赋形剂



，其中至少 50%的化合物为 RRR/SSS 异

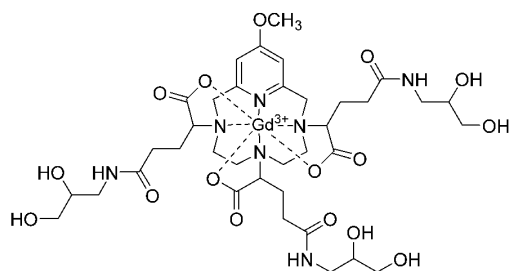


构体

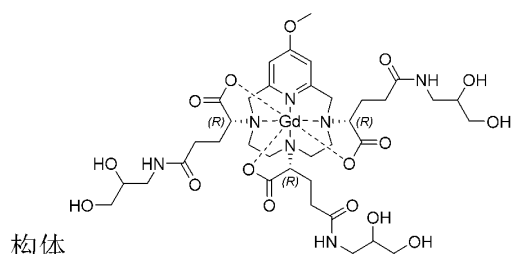


在一些实施方案中，药物组合物，其包含以下化合物或其可药用盐，以及药学上可接受的赋形剂

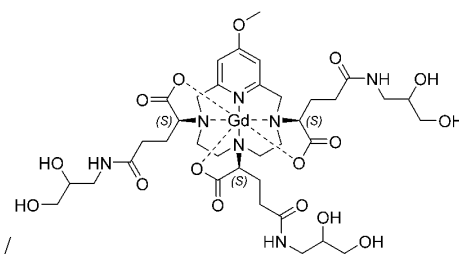
5



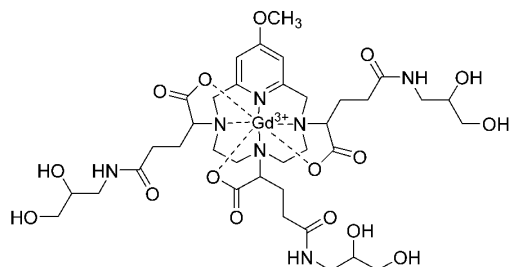
，其中至少 70%的化合物为 RRR/SSS 异



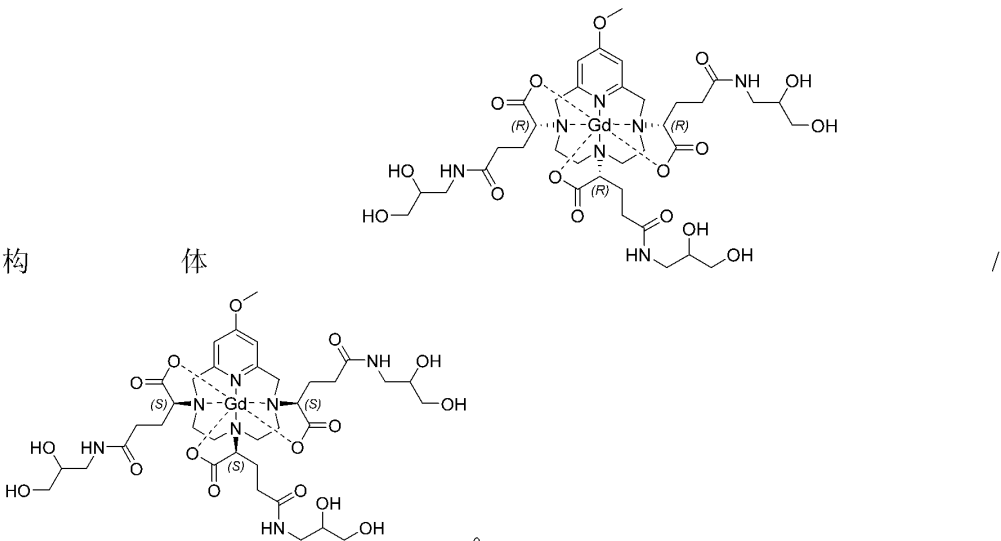
构体



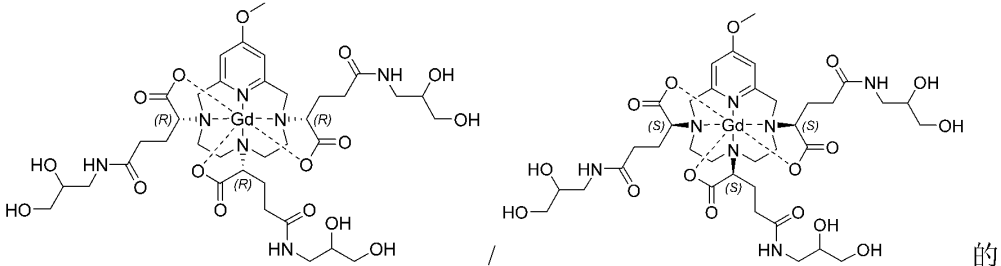
在一些实施方案中，药物组合物，其包含以下化合物或其可药用盐，以及药学上可接受的赋形剂



，其中至少 90%的化合物为 RRR/SSS 异

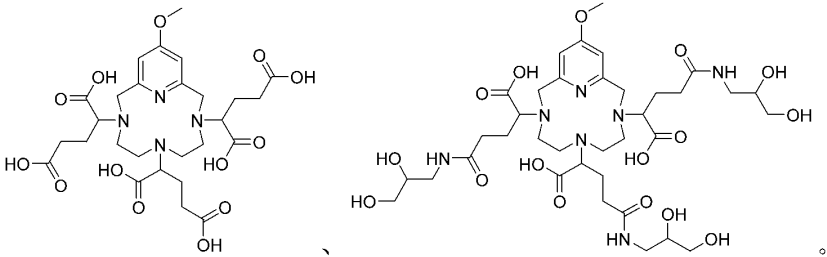


在一些实施方案中，药物组合物中 RRR/SSS 异构体



5 含量至少为 90%，例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高至（如 100%）。

本公开还提供以下化合物或其盐



在一些实施方案中，所述的药物组合物的单位剂量为 0.001mg-1000mg。

10 在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01-99.99% 的前述化合物或其可药用盐、或其同位素取代物、或其多聚体、或其载体化合物、或其络合物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1-99.9% 的前述化合物或其可药用盐、或其同位素取代物、或其多聚体、或其载体化合物、或其络合物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的前述化合物或其可药用盐、或其同位素取代物、或其多聚体、或其载体化合物、或其络合物。在 15 某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99% 的前述化合物或其可药用盐或其同位素取

代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98% 的前述化合物或其可药用盐、或其同位素取代物、或其多聚体、或其载体化合物、或其络合物。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01%-99.99% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1%-99.9% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98% 的药学上可接受的赋形剂。

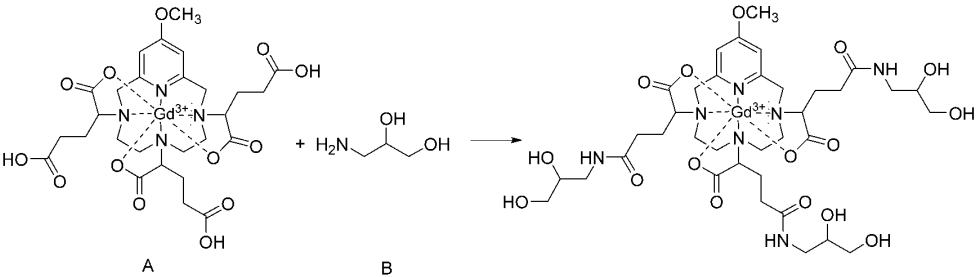
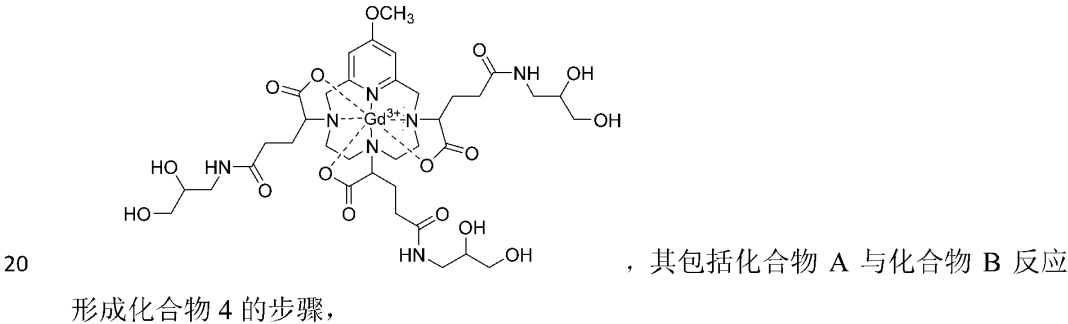
本公开还提供了前述式 I 所示化合物或其可药用盐、或其同位素取代物、或其多聚体、或其载体化合物、或其络合物、或其药物组合物在制备用于核磁共振成像的药物中的用途。

本公开还提供了用于核磁共振成像的前述式 I 所示化合物或其可药用盐、或其同位素取代物、或其多聚体、或其载体化合物、或其络合物、或其药物组合物。

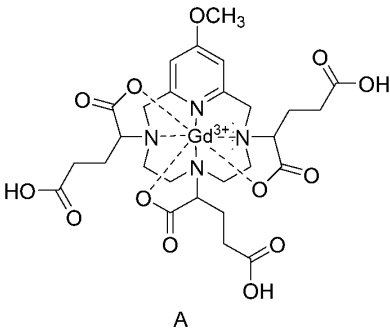
本公开还提供了一种核磁共振成像的方法，其中包括给予受试者一定有效量的前述式 I 所示化合物或其可药用盐、或其同位素取代物、或其多聚体、或其载体化合物、或其络合物、或其药物组合物。

本公开中所述化合物可药用盐可选自无机盐或有机盐。

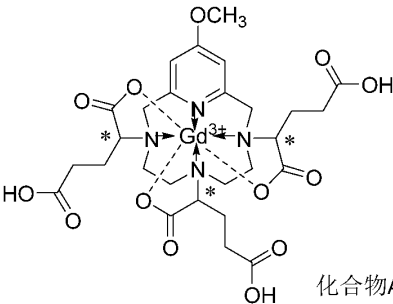
另一方面，本公开还提供制备化合物 4 或其盐的方法，



在一些实施方案中，化合物 A 与化合物 B 在缩合试剂存在下反应，所述缩合试剂选自但不限于 1-羟基苯并三唑 (HOBt)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺 (EDCI)。



本公开还提供化合物 A 或其盐



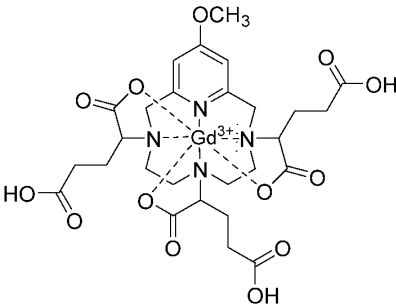
化合物A 包含 3 个立体中心(在结构中分别以星号), 总计有 8 个立体异构体, 如下表所示:

RRR	SSS
RSR	SRS
RRS	SSR
RSS	SRR

异构体 RRR 与异构体 SSS 互为镜像, 称为对映异构体。对应异构体显示相同的理化性质, 例如熔点、水溶性和弛豫率等。除了异构体 RRR 和 SSS 外, 与其他 6 种异构体称为非对映异构体。在实施方案中, 利用制备型 HPLC 方法, 该方法从非立体选择性合成得到化合物 A 中分离出 4 个信号峰, 分别对应前表中不同旋光异构体形成的 4 对对映异构体对。

本公开另一方面涉及富集上述对映异构体或其混合物。“富集”是指本公开的异构体或对映异构体或对映异构体对, 以现有技术如立体选择性合成得到更高含量的异构体或对映异构体或对映异构体。立体选择性合成方法参照 CN112533921A, 并将相关内容引入以示说明。

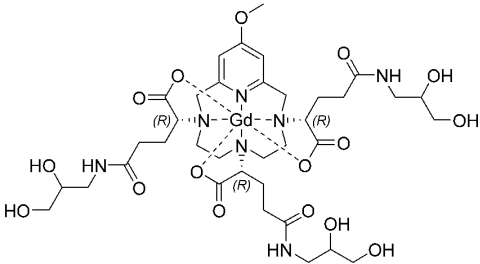
另一方面, 富集的方式包括通过制备型 HPLC 获得。



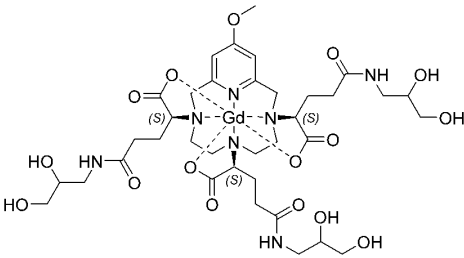
A

在一些实施方案中，
的 RRR/SSS 异构体的富集量至少为 50%，例如 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高值。

在一些实施方案中，利用富集的化合物 A 的 RRR/SSS 对映异构体对与异丝氨酸

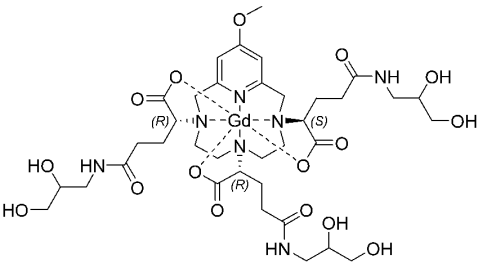


醇反应形成化合物 4 的 RRR/SSS 异构体

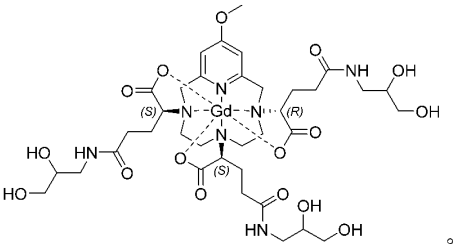


5

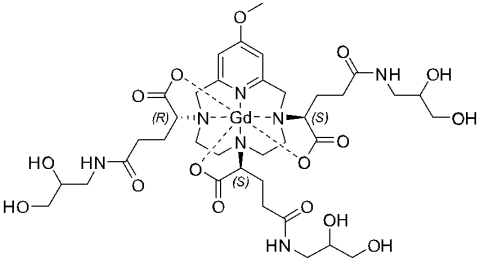
在一些实施方案中，利用富集的化合物 A 的 RRS/SSR 对映异构体对与异丝氨酸



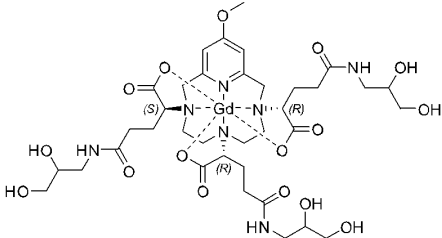
醇反应形成化合物 4 的 RRS/SSR 异构体



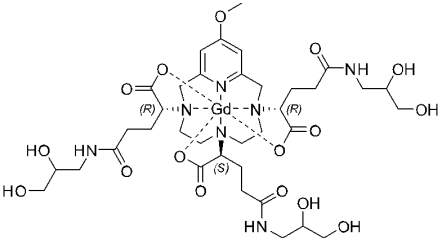
在一些实施方案中，利用富集的化合物 A 的 RSS/SRR 对映异构体对与异丝氨酸



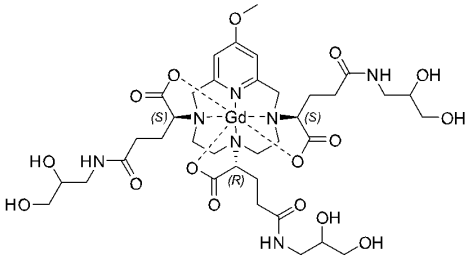
醇反应形成化合物 4 的 RSS/SRR 异构体



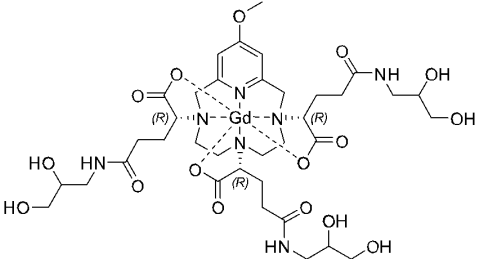
在一些实施方案中，利用富集的化合物 A 的 RSR/SRS 对映异构体对与异丝氨酸



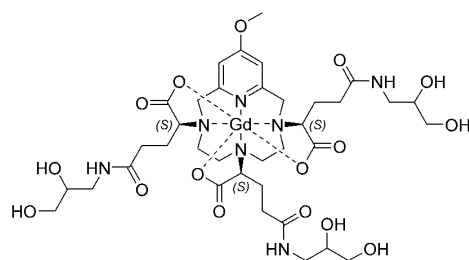
5 醇反应形成化合物 4 的 RSR/SRS 异构体



在另一些实施方案中，在人血浆中的纵向弛豫率 r_1 测试实验中（利用中尺寸核磁共振成像分析仪（MesoMR23-060-I）测试 0.5T 磁场下的纵向弛豫时间 T1，根据不同浓度样品的弛豫时间 T1，计算弛豫率 r_1 ，弛豫率计算公式 $r = \frac{1}{\Delta\tau}/C$ ），前



10 述 RRR/SSS 异构体



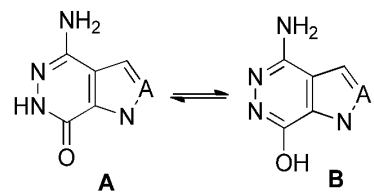
的弛豫率 $21.8 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 。

本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围之内。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本公开所述化合物的化学结构中，键“/”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“/”可以为“/”或“\”，或者同时包含“/”和“\”两种构型。

本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围之内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺异构化。内酰胺-内酰亚胺平衡实例是在如下所示的 A 和 B 之间。



本公开中的所有化合物可以被画成 A 型或 B 型。所有的互变异构形式在本公开的范围。化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开还包括一些与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

除另有说明，当一个位置被特别地指定为氘 (D) 时，该位置应理解为具有大于氘的天然丰度 (其为 0.015%) 至少 1000 倍的丰度的氘 (即，至少 10% 的氘掺入)。示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少 1000 倍的丰度的氘、至少 2000 倍的丰度的氘、至少 3000 倍的丰度的氘、至少 4000 倍的丰度的氘、至少 5000 倍的丰度的氘、至少 6000 倍的丰度的氘或更高丰度的氘。本公开还包括各种氘化形式的式(I)化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

“任选地”或“任选”是指意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选的被卤素或者氰基取代的 C_{1-6} 烷基”是指卤素或者氰基可以但不必须存在，该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

术语解释：

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上可药用盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本公开中所述“有效量”包含足以允许或促进诊断的量。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

“可药用赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品和药物管理局批准对于人类或家畜动物使用可接受的任何助剂、载体、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

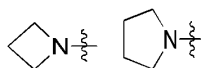
“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团，含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，

取代基可以在任何可使用的连接点上被取代, 优选一个或多个以下基团, 独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基。

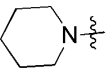
- 术语“环烷基”或“碳环”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基, 环烷基环包含3至20个碳原子, 优选包含3至7个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基等;

多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。环烷基可以是取代的或未取代的。

术语“杂环烷基 (Heterocycloalkyl)”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基, 其包含3至6个环原子, “杂环烷基”非限制性实例包括:



或

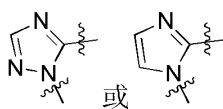


, 等等。

- 杂环烷基可以是任选取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基。

术语“杂芳基”指包含1至3个杂原子杂芳族体系, 其中杂原子选自氧、硫

和氮。杂芳基优选5元。例如。其非限制性实例包括:



, 等等。

- 杂芳基可以是任选取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基。

- 术语“烷氧基”指-O-(烷基), 其中烷基的定义如上所述。非限制性实例包括: 甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、

氰基、氨基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基。

术语“杂环烷氧基”指-O-(杂环烷基), 其中杂环烷基的定义如上所述。同理, “环烷氧基”指-O-(环烷基), 环烷基如前述定义。

- “一价基团”是指一个化合物从“形式上”消除一个单价的原子或基团。“亚基”则是指化合物从“形式上”消除两个单价或一个双价形成的原子或原子团。

术语“亚烷基”表示烷烃分子中去除2个氢原子后余下的部分, 包括1至20个碳原子的直链和支链亚基团。含有1至6个碳原子的亚烷基, 非限制性实施例包括亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(如-CH₂CH₂-或-CH(CH₃)-)。如无特殊说明, 亚烷基可以是取代的或未取代的。

- 本公开“取代的基团”包括卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3至6元环烷氧基、3至6元杂环烷氧基、6元芳基或5至6元杂芳基, 所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3至6元环烷氧基、3至6元杂环烷氧基、6元芳基或5

至 6 元杂芳基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基取代。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

5 术语“氰基”指-CN。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代”指=O 取代基。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3
10 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能
的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或
理论)可能或不可能的取代。

具体实施方式

15 以下结合实施例进一步描述本公开中，但这些实施例并非限制本公开中的范围。

本公开中实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照原料
或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)
20 以 10⁻⁶ (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶
剂为氘代二甲基亚砷(DMSO-*d*₆)，氘代氯仿(CDCl₃)，氘代甲醇(Methanol-*d*₄)，内标
为四甲基硅烷(TMS)。

HPLC 的测定使用 Agilent1100 高压液相色谱仪，GAS15B DAD 紫外检测器，
Water Vbridge C18 150*4.6mm 5um 色谱柱。

25 MS 的测定用 Agilent6120 三重四级杆质谱仪，G1315D DAD 检测器，Waters
Xbridge C18 4.6*50mm,5um 色谱柱，以正/负离子模式扫描，质量扫描范围为
80~1200。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用硅胶
板采用规格是 0.2mm±0.03mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4mm-0.5
30 mm。快速柱纯化系统使用 Combiflash Rf150 (TELEDYNE ISCO)或者 Isolara one
(Biotage)。

正向柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目或 300~400 目硅胶为载体，或
者使用常州三泰预填预填超纯正相硅胶柱 (40-63μm, 60g, 24g, 40g, 120g 或其
它规格)。

35 本公开中的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可
购买自上海泰坦科技，ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical

Company，韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)，毕得医药等公司。

实施例1中无特殊说明，反应能够均在氮气氛下进行。

氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

5 氢气是由上海全浦科学仪器公司 QPH-1L 型氢气发生仪制得。

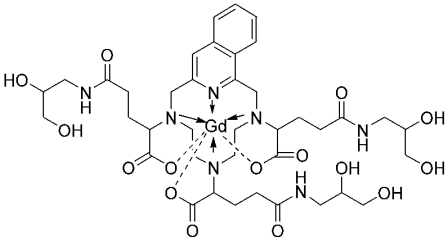
氮气氛或氢化氛通常抽真空，充入氮气或氢气，反复操作 3 次。

实施例1中无特殊说明，溶液是指水溶液。

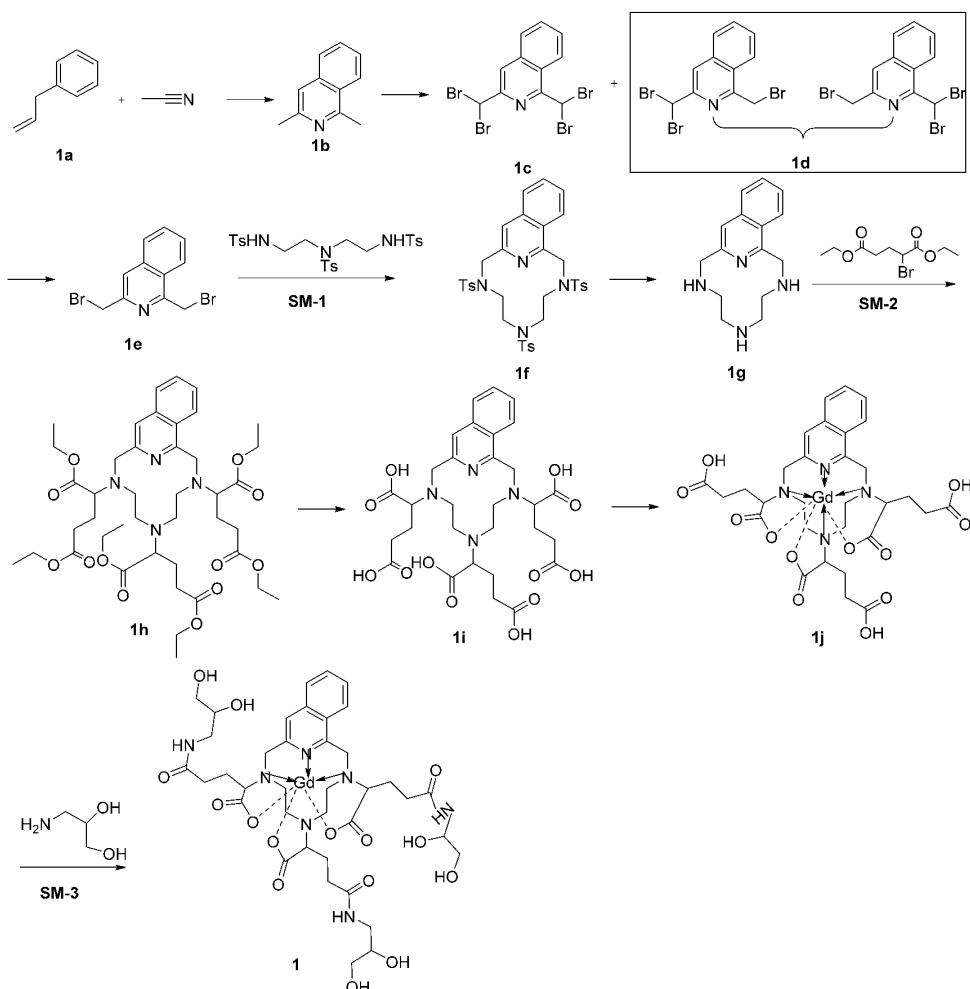
实施例1中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃~30℃。

10 实施例1中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1



15 2, 2', 2''-(3, 6, 9-三氮杂-1 (1, 3) -异喹啉环蕃-3, 6, 9-三 (5- ((2, 3-二羟基丙基) 氨基) -5-氧代戊酸) 钆 (III) 配合物 (化合物 1)



步骤 1) 1, 3-二甲基异喹啉 (化合物 1b) 的制备

在 500 mL 三口瓶中, 25℃室温下加入 TfOAg (三氟甲烷磺酸银, 8.26 g, 32 mmol, 1.0 eq) 和乙腈 (64 mL), 然后向此反应瓶中加入化合物 1a (3.8 g, 32 mmol, 1.0 eq); 然后降温到 0℃, 加入碘 (8.12 g, 32 mmol, 1 eq) 的乙腈溶液 (128 mL), 反应在室温下搅拌反应至基本完全。过滤反应液。将 KOH (11 g, 167 mmol, 5.2 eq) 的甲醇溶液 (100 mL) 加入到上述滤液中, 加完后保持 40℃搅拌; 反应液减压浓缩, 加入水, 用二氯甲烷萃取, 干燥, 浓缩, 过柱得到产品 3.16 g, 收率 62.9%。

MS (ESI): m/z 158.1 $[M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。

步骤2) 1-(溴甲基)-3-(二溴甲基)异喹啉和 3-(溴甲基)-1-(二溴甲基)异喹啉(化合物 1d)的混合物的制备

室温 25℃下，在 500 mL 单口瓶中加入化合物 1b 固体（5.2 g, 33.08 mmol, 1.0
15 eq），再加 CCl₄（220 mL）搅拌溶解。加入 NBS（30 g, 169.0 mmol, 5 eq）BPO

(480 mg, 1.32 mmol, 0.04 eq), 95°C回流反应至基本完全。降温到 30°C, 过滤, 用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩得到产品 14.4 g, 化合物 1d; 粗品直接投下一步。

MS (ESI): m/z 391.9 $[M+H]^+$ 。

步骤 3) 1, 3-双溴甲基异喹啉 (化合物 1e) 的混合物的制备

5 在反应瓶中加入化合物 1d 混合物 (粗品 14.4 g, 33.07 mmol, 1.0 eq) 溶解在干燥的四氢呋喃 (120 mL) 中。在氮气保护下, 冷却到 -5°C 左右; 加入 DIPEA (17.1 g, 132.28 mmol, 4.0 eq) 和亚磷酸二乙酯 (18.27 g, 17.1 mL), 保持 0°C 左右, 反应至基本完全。将反应液倒入冰水混合物中, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 干燥; 浓缩得产品 5.2 g, 收率 50%。

10 MS (ESI): m/z 313.9 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 4.71 (s, 2H)。

步骤 4) 3, 6, 9-三甲磺酰基-3, 6, 9-三氮杂-1 (1, 3)-异喹啉环蕃 (化合物 1f) 的制备

15 室温下, 在反应瓶中, 依次加入 SM-1 (9.83 g, 17.378 mmol, 1 eq), 碳酸钾 (10.09 g, 72.99 mmol, 4.2 eq), DMF (240 mL), 搅拌溶解; 氮气保护, 加热至 100°C, 将化合物 1e (6.35 g, 20.15 mmol, 1.16 eq) 溶于 DMF (120 mL), 加入到上述反应体系中。搅拌反应至基本完全。反应液降到 30 °C, 然后倾倒入水中, 减压过滤, 用少量水洗, 干燥得产品, 11.4 g, 收率: 91%。

20 MS (ESI): m/z 719.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 15.8, 6.2$ Hz, 4H), 7.75 (dd, $J = 14.7, 8.3$ Hz, 4H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J = 13.7, 8.0$ Hz, 4H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.28 – 4.57 (m, 4H), 4.45 (s, 2H), 3.75 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.39 (dd, $J = 24.6, 17.3$ Hz, 4H), 2.47 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 2.36 (s, 3H)。

25 步骤 5) 3, 6, 9-三氮-1 (1, 3)-异喹啉环蕃 (化合物 1g) 的制备

在 500 mL 反应管中, 将化合物 1f (13.25 g, 18.4 mmol, 1.0 eq) 分散于 116 mL 浓硫酸, 氮气置换 3 次, 然后加热至 105 °C, 反应至基本完全。反应液降至室温, 倒入冰水中, 用 40% NaOH 溶液调 pH 值到 12 左右, 然后用 DCM/MeOH=20/1 萃取。合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩得到目标化合物 1g (4.57 g, 收率: 97%)。

30 MS (ESI): m/z 257.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.81 – 7.54 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.88 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.65 – 2.57 (m, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H)。

35 步骤 6) 六乙基 2, 2', 2''-(3,6,9-三氮杂-1 (1,3)-异喹啉环蕃-3, 6, 9-三基) 三戊二酸酯 (化合物 1h) 的制备

在 250 mL 单口瓶中, 将化合物 1g (4.82 g, 18.81 mmol, 1.0 eq) 溶于 CH₃CN (193 mL), 加入 K₂CO₃ (11.7 g, 84.64 mmol, 4.5 eq), 室温下搅拌。将 SM-2 (20.6 g, 77.1 mmol, 4.1 eq) 溶于 CH₃CN (193 mL), 滴加进上述溶液中。加完后升温至 66℃ 搅拌反应至基本完全。过滤, 用乙腈洗涤, 减压浓缩得粗品。纯化得到化合物 1h (7.9 g, 收率 51.5%)。

MS (ESI): m/z 815.4 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 4.31 – 3.97 (m, 15H), 3.93 – 3.84 (m, 1H), 3.75 (td, J = 4.1, 2.0 Hz, 3H), 2.88 – 2.73 (m, 3H), 2.52 – 2.37 (m, 4H), 2.29-2.25 (m, 3H), 2.20 – 2.07 (m, 3H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 5H), 1.38-1.34 (m, 6H), 1.31 – 1.18 (m, 12H)。

步骤 7) 2, 2', 2'' - (3,6,9-三氮杂-1 (1,3) -异喹啉环蕃-3, 6, 9-三基) 三戊二酸 (化合物 1i) 的制备

在 250 mL 单口瓶中, 加入化合物 1h (3.83 g, 4.7 mmol, 1.0 eq), 溶于 THF (50 mL), 在室温 25 °C 下, 滴加 1 M 的 LiOH 溶液 (56.4 mL), 加完后在室温搅拌 16 h, 减压浓缩。冰浴下, 用浓盐酸调 pH 值到 2~3, 直接用大孔树脂 XAD 1600 柱纯化, 得到产品化合物 1i (2.85 g, 收率 93.8%)。

MS (ESI): m/z 647.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.14 – 8.00 (m, 1H), 7.99 – 7.78 (m, 3H), 7.77-7.72 (m, 1H), 5.43 – 4.79 (m, 2H), 4.69 (s, 7H), 4.12 – 3.77 (m, 2H), 3.78 – 3.37 (m, 4H), 3.25 (d, J = 31.7 Hz, 1H), 2.81 – 2.39 (m, 5H), 2.38 – 1.79 (m, 6H)。

步骤 8) 2, 2', 2'' - (3,6,9-三氮杂-1 (1,3) -异喹啉环蕃-3, 6, 9-三基) 三戊二酸 钆 (III) 配合物 (化合物 1j) 的制备

在 50 mL 单口瓶中, 加入化合物 1i (1.57 g, 2.43 mmol, 1.0 eq), 去离子 H₂O (35 mL)。用 2N NaOH 溶液调 pH 值至 10, 慢慢加入 GdCl₃ · 6H₂O (0.994 g, 2.67 mmol, 1.0 eq) 溶于 35 mL 的去离子水溶液。用 1 N HCl 调 pH 值到 6-7 左右。然后室温 (23 °C) 搅拌约 2 h。反应液冷冻干燥, 制备液相纯化得到化合物 1j (1.05 g, 收率 54%)。

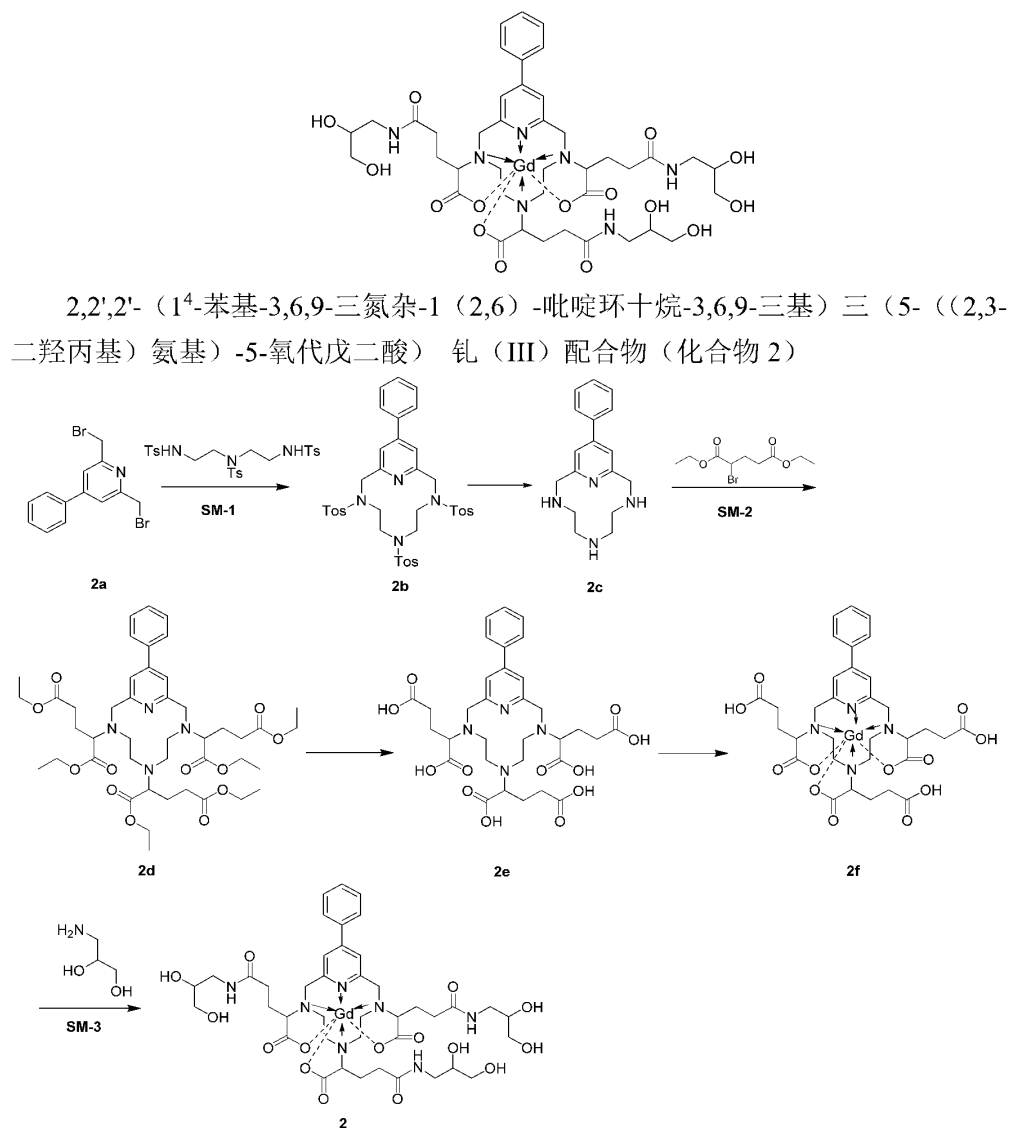
MS (ESI): m/z 802.2 [M+H]⁺。

步骤 9) 化合物 1 的制备

在 15 mL 单口瓶中, 加入原料 SM-3 (33 mg, 0.364 mmol, 4.0 eq), 溶于 H₂O (1 mL) 中, 用 1N HCl 调 pH 值到 6~7, 加入化合物 1j (73 mg, 0.091 mmol, 1.0 eq), HOBT (6 mg, 0.046 mmol, 0.5 eq), EDCI (88 mg, 0.455 mmol, 5.0 eq), 然后室温 (20 °C) 搅拌反应 16 h。制备液相纯化, 冻干得产品 (74 mg, 纯度 95.67%)。

MS (ESI): m/z 1021.3 [M+H]⁺。

实施例 2



5

步骤 1) 1⁴-苯基-3,6,9-三对甲苯磺酰基-3,6,9-三氮杂-1(2,6)-吡啶环十烷(化合物 2b)的制备

SM-1 (5.23 g, 9.2 mmol, 1.05 eq) 置于 500 mL 的单口瓶中, 加入 DMF (157 mL), 搅拌溶解, 加热至 100°C。化合物 2a (3.0 g, 8.8 mmol, 1.0 eq, 参考 Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2020, vol. 28, # 24, no. 115816 合成) 溶于 60 mL DMF 中, 缓慢滴加至上述 100°C 溶液中。滴加完后, 降温至 90°C, 搅拌反应至基本完全。将反应体系降至室温, 倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相。水洗, 饱和 NaCl 水溶液洗涤, 干燥。过滤, 浓缩得到粗品化合物 2b, 5.8g, 收率: 88.5%。

MS (ESI): m/z 745.2 $[M+1]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.68 – 7.59 (m, 6H), 7.53

15

– 7.44 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.28 (m, 2H), 4.35 (s, 4H), 3.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.90 – 2.71 (m, 4H), 2.45 (s, 6H), 2.39 (s, 3H)。

步骤 2) 1⁴-苯基-3,6,9-三氮杂-1 (2,6) -吡啶环十烷 (化合物 2c) 的制备

化合物 2b (2.0 g, 2.7 mmol, 1.0 eq) 置于 100 mL 烧瓶中, 加入 20 mL 浓硫酸, 置换氮气 3 次, 然后加热至 100°C。搅拌反应至基本完全。反应液降至室温, 倒入 100 mL 冰水中。保持 0°C 下, 40% NaOH 水溶液调 pH 值到 12。二氯甲烷萃取, 合并萃取液, 用无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 得到产品 390 mg。收率: 51.5%。

MS (ESI): m/z 283.2 $[M+1]^+$ 。

步骤 3) 2,2',2''- (1⁴-苯基-3,6,9-三氮杂-1 (2,6) -吡啶环癸烷-3,6,9-三基) 三谷氨酸六乙酯 (化合物 2d) 的制备

化合物 2c (390 mg, 1.4 mmol, 1.0 eq) 置于 100 mL 单口瓶中, 加入乙腈 (18 mL), 搅拌溶解。再加入 K_2CO_3 (858 mg, 6.2 mmol, 4.5 eq)。SM-2 (1.33g, 5.0 mmol, 3.6 eq) 滴加上述反应液中。加毕, 升温至 66 °C, 搅拌反应至基本完全。将反应液浓缩, 所得粗品用水稀释, 二氯甲烷萃取。合并有机相, 饱和 NaCl 洗涤。干燥, 过滤, 浓缩, 得粗品。正相柱纯化, 得到化合物 2d, 695 mg。收率: 59.9%。

MS (ESI): m/z 841.4 $[M+1]^+$ 。

步骤 4) 2,2',2''- (1⁴-苯基-3,6,9-三氮杂-1 (2,6) -吡啶环十烷-3,6,9-三基) 三谷氨酸 (化合物 2e) 的制备

在 50 mL 单口瓶中加入化合物 2d (620 mg, 0.74 mmol, 1.0 eq), EtOH (9 mL), 搅拌溶解, 冰浴冷却至 0°C。5M NaOH (2.4 mL, 11.8 mmol, 16.0 eq), 滴加到反应液中。加完后, 升温至 80 °C, 搅拌反应至基本完全。减压浓缩除去乙醇, 粗品冷却到 0°C, 调 pH 值到 3。树脂柱 XAD 1600 纯化, 得化合物 2e, 345 mg, 收率: 69.6%。

MS (ESI): m/z 673.3 $[M+1]^+$ 。

步骤 5) 2,2',2''- (1⁴-苯基-3,6,9-三氮杂-1 (2,6) -吡啶环十烷-3,6,9-三基) 三 (4-羧基丁酸) 钆 (III) 配合物 (化合物 2f) 的制备

化合物 2e (280 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq) 置于 50 mL 单口瓶中, 加入去离子水 (8 mL), 搅拌溶解。1N NaOH 溶液调节反应液 pH 值至 7。加入 $GdCl_3 \cdot 6H_2O$ (156 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq)。加毕, 1N NaOH 溶液再次调节反应液 pH 值至 7。室温搅拌 16 h。树脂 XAD 1600 纯化, 得到化合物 2f, 65 mg。收率: 18.9%。

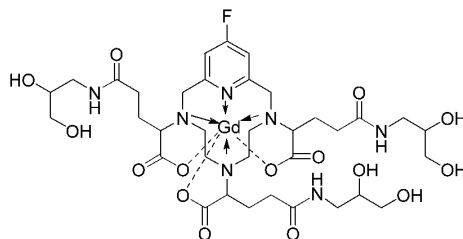
MS (ESI): m/z 828.2 $[M+1]^+$ 。

步骤 6) 化合物 2 的制备

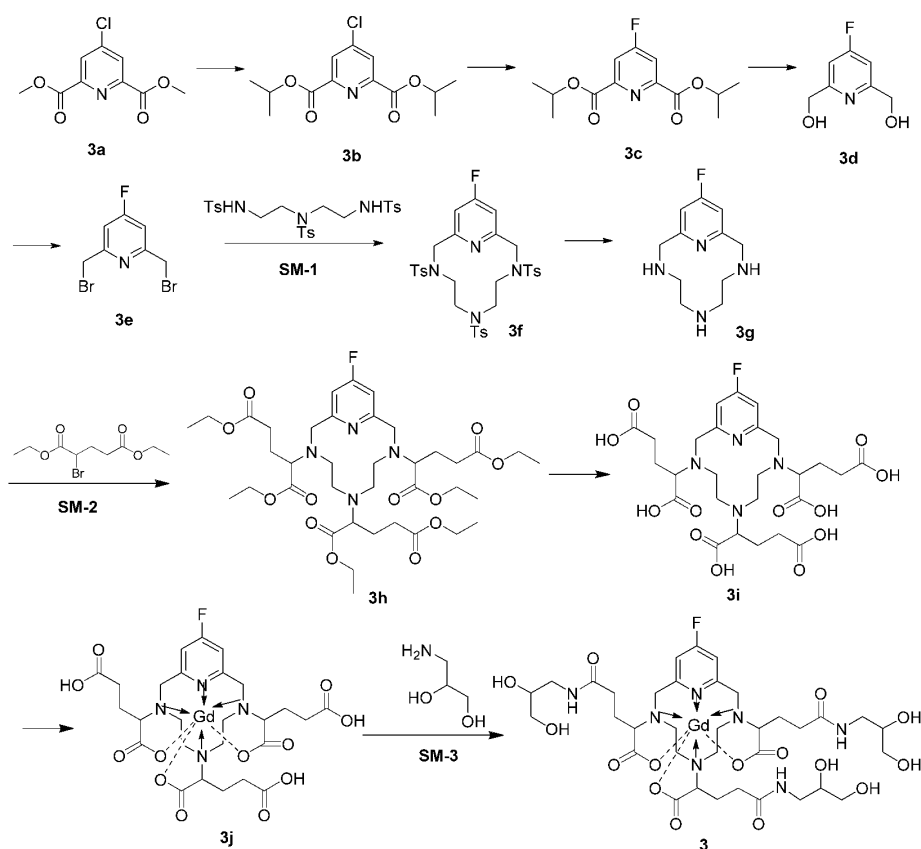
SM-3 (28.8 mg, 0.32 mmol, 4.0 eq) 置于 25 mL 单口瓶中, 加入去离子水 (0.5 mL), 搅拌溶解。1N HCl 调 pH 值到 7。化合物 2f (65 mg, 0.08 mmol, 1.0 eq), HOBT (5.4 mg, 0.04 mmol, 0.5 eq), EDCI (75.7 mg, 0.4 mmol, 5.0 eq) 加入反应体系中, 室温搅拌 3 天。制备液相纯化, 得到化合物 2, 64 mg。收率: 77.9%。

MS (ESI): m/z 1047.3 $[M+1]^+$ 。

实施例 3



- 5 2,2',2''-(1⁴-氟-3,6,9-三氮杂-1(2,6)-吡啶环十烷-3,6,9-三基)三(5-((2,3-二羟丙基)氨基)-5-氧代戊二酸) 钆(III)配合物(化合物 3)



步骤 1) 二异丙基 4-氯吡啶-2,6-二羧酸盐(化合物 3b)的制备

- 在 500 mL 单口瓶中, 室温 25°C 下加入化合物 3a (10 g, 43.5 mmol, 1.0 eq),
 10 异丙醇 (200 mL) 和浓硫酸 (5 mL), 氮气保护, 加热至 80°C, 搅拌反应至基本完全。
 减压浓缩, 得到淡黄色固体。加入水, 然后乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 饱和氯化钠洗涤。干燥, 抽滤, 浓缩, 过柱纯化, 得到化合物 3b, 7.87 g, 产率 63.3%。

MS: 286.1 $[M+H]^+$ 。

步骤2) 二异丙基 4-氟吡啶-2,6-二羧酸盐 (化合物 3c) 的制备

在 1 L 三口瓶中加入化合物 3b(23.6 g, 82.6 mmol, 1.0 eq), CsF(37.66 g, 247.8 mmol, 3 eq)和 4A 分子筛(8g), 氮气保护, 加热至 105°C, 搅拌 2.5 小时。反应液冷却到 25°C, 减压过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。收集滤液, 加入乙酸乙酯稀释, 水洗洗涤滤液, 饱和氯化钠洗涤。干燥, 抽滤, 减压浓缩, 得到化合物 3c, 21 g, 产率 94%。

MS: 270.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.32 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.2 Hz, 12H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -98.84 (s)。

步骤3) (4-氟吡啶-2,6-二基) 二甲醇 (化合物 3d) 的制备

在 1 L 单口瓶中, 加入化合物 3c (10 g, 37.8 mmol, 1.0 eq) 和异丙醇 (350 mL), 然后在室温 25°C, 分批慢慢加入硼氢化钠(6.6 g, 173.7 mmol, 4.6 eq)。加完后升温到 50°C, 氮气保护, 搅拌 5 小时。反应液冷却到 0°C, 加入丙酮淬灭反应。搅拌 10 分钟后, 在 0°C慢慢加入饱和碳酸氢钠进一步淬灭反应。加水稀释后, 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用饱和氯化钠洗涤, 干燥, 抽滤, 浓缩, 得到化合物 3d, 5 g, 产率 84.2%。

MS: 158.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.13 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 5.59 (brs, 2H), 4.53 (s, 4H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -103.53。

步骤4) 2,6-双(溴甲基)-4-氟吡啶 (化合物 3e) 的制备

500 mL 单口瓶中, 将化合物 3d (5 g, 31.8 mmol, 1 eq) 分散于 120 mL 氯仿中, 氮气保护, 冷却至 0°C,滴加入 PBr₃ (129 g, 44.9 mL, 477.3 mmol, 15 eq)。滴加完, 升温到 60°C, 搅拌反应至基本完全。反应液慢慢倒入到饱和碳酸氢钠溶液中, 用 NaHCO₃ 固体调 pH 值到 8。二氯甲烷萃取, 合并萃取液。用饱和 NaCl 洗, 干燥, 过滤, 浓缩, 过正相柱纯化, 得到化合物 3e, 2.52 g, 收率 28%。

MS: 281.9 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51 (s, 4H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -100.47。

步骤5) 1⁴-氟-3,6,9-三对甲苯磺酸基-3,6,9-三氮杂-1(2,6)-吡啶环蕃 (化合物 3f) 的制备

室温下, 在 500 mL 单口茄形瓶中, 依次加入 SM-1 (6.39 g, 11.29 mmol, 1 eq), 碳酸钾 (6.55 g, 47.42 mmol, 4.2 eq), DMF (160 mL), 搅拌溶清。室温搅拌下, 氮气气氛置换 3 次, 加热至 100°C。将化合物 3e (3.45 g, 12.2 mmol, 1 eq) 溶于 DMF (61 mL), 慢慢加入到上述反应体系中。加完后, 搅拌反应至基本完全。反应液降

到 30 °C, 在搅拌下倾倒入水中, 过滤, 滤饼用水洗, 滤饼干燥过夜, 得化合物 3f, 6.1 g, 收率: 79%。

Ms (ESI): m/z 687.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (dd, J = 12.4, 8.2 Hz, 6H), 7.32 (dd, J = 21.0, 8.1 Hz, 6H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.28 (s, 4H), 3.33 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.89 (s, 4H), 2.45 (s, 6H), 2.42 (s, 3H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -98.30。

步骤 6) 1⁴-氟-3,6,9-三对甲苯磺酸基-3,6,9-三氮杂-1 (2,6) -吡啶环蕃 (化合物 3g) 的制备

在 100 mL 反应管中, 将化合物 3f (3 g, 4.37 mmol, 1.0 eq) 分散于 30 mL 浓硫酸, 氮气置换 3 次, 然后加热至 105°C, 反应 3 h。反应液降至室温, 倒入冰水中, 用 40% NaOH 溶液慢慢调 pH 值到 12 左右。然后用 DCM/MeOH=20/1 萃取。合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 有机相干燥, 浓缩得到化合物 3g, 1.08 g, 收率 55.1%。

MS (ESI): m/z 225.2 [M+H]⁺。

步骤 7) 2,2',2''- (1⁴-氟-3,6,9-三氮杂-1 (2,6) -吡啶环癸烷-3,6,9-三基) 三谷氨酸六乙酯 (化合物 3h) 的制备

化合物 3g (138 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq) 置于 25 mL 单口瓶中, 加入乙腈 (6 mL), 搅拌溶解。再加入 K₂CO₃ (386 mg, 2.8 mmol, 4.5 eq)。SM-2 (596 mg, 2.2 mmol, 3.6 eq) 滴加上述反应液中。加毕, 升温至 66 °C, 搅拌反应至基本完全。将反应液浓缩, 用水稀释, 二氯甲烷萃取。合并有机相, 饱和 NaCl 洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得粗品。柱纯化, 得到化合物 3h, 160 mg, 收率: 33.2%。

MS (ESI): m/z 783.4 [M+1]⁺

步骤 8) 2,2',2''- (1⁴-氟-3,6,9-三氮杂-1 (2,6) -吡啶环十烷-3,6,9-三基) 三谷氨酸 (化合物 3i) 的制备

在 50 mL 单口瓶中加入化合物 3h (320 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq), THF (10 mL), 搅拌溶解, 冷却至 0 °C。1M LiOH 的水溶液 (4.9 mL, 4.9 mmol, 12.0 eq), 滴加到反应液中。室温搅拌反应至基本完全。1 M 盐酸调节 pH 到 6, 减压浓缩。树脂柱 XAD 1600 纯化, 得化合物 3i, 115 mg, 收率: 45.8%。

MS (ESI): m/z 615.2 [M+1]⁺。

步骤 9) 2,2',2''- (1⁴-氟-3,6,9-三氮杂-1 (2,6) -吡啶环十烷-3,6,9-三基) 三 (4-羧基丁酸) 钆 (III) 配合物 (化合物 3j) 的制备

化合物 3i (89 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) 置于 25 mL 单口瓶中, 加入去离子水 (2 mL), 搅拌溶解。1N NaOH 溶液调节反应液 pH 值至 7。加入 GdCl₃·6H₂O (54 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq), 加毕, 1N NaOH 溶液再次调节反应液 pH 值至 7。室温搅拌 16 h。树脂 XAD 1600 纯化, 得到产品化合物 3j, 75 mg。收率: 67.4%。

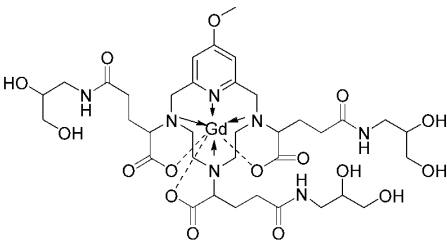
MS (ESI): m/z 770.1 [M+1]⁺。

步骤 10) 化合物 3 的制备

SM-3(36 mg, 0.39 mmol, 4.0 eq) 置于 25 mL 单口瓶中, 加入去离子水 (0.5 mL), 搅拌溶解。1N HCl 调 pH 值到 7。化合物 3j (75 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq),
5 HOBT(6.6 mg, 0.05 mmol, 0.5 eq), EDCI(94 mg, 0.5 mmol, 5.0 eq), 分别加入反应体系中, 室温搅拌 3 天。制备液相纯化, 得到产品化合物 3, 65 mg。收率: 66.7%。

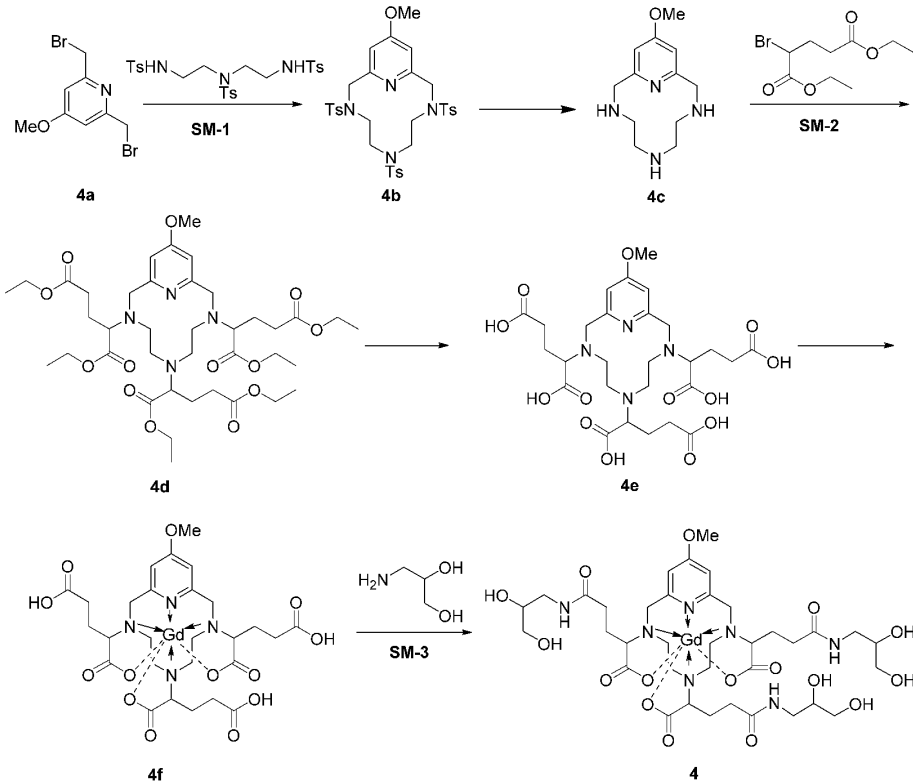
MS (ESI): m/z 989.3 [M+1]⁺。

实施例 4



10

2,2',2''-(1⁴-甲氧基-3,6,9-三氮杂-1(2,6)-吡啶环十烷-3,6,9-三基)三(5-((2,3-二羟丙基)氨基)-5-氧代戊二酸)钆(III)配合物(化合物 4)



步骤 1) 1⁴-甲氧基-3,6,9-三对甲苯磺酰基-3,6,9-三氮杂-1(2,6)-吡啶环十烷(化合物 4b) 的制备
15

SM-1 (16.86 g, 29.8 mmol, 1.1 eq) 置于 1 L 的单口瓶中, 加入 DMF 506 mL, 搅拌溶解。加热至 100°C。化合物 4a (8.0 g, 27.1 mmol, 1.0 eq, 参考 Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2020, vol. 28, # 24, no. 115816 合成) 溶于 160 mL DMF 中, 缓慢滴加至上述 100°C 溶液中。滴加完后, 搅拌反应至基本完全。将反应体系降至
5 室温, 倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相。水洗, 饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩得到化合物 4b, 16.8g, 收率: 88.7%。

MS (ESI): m/z 699.2 $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.91 (s, 2H), 4.22 (br., 4H), 3.85 (s,
10 3H), 3.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.79 (br., 4H), 2.45 (s, 6H), 2.42 (s, 3H)。

步骤 2) 1⁴-甲氧基-3,6,9-三氮杂-1 (2,6) -吡啶环十烷 (化合物 4c) 的制备

化合物 4b (8.0 g, 11.45 mmol, 1.0 eq) 置于 250 mL 烧瓶中, 加入 80 mL 浓硫酸, 置换氮气 3 次, 然后加热至 100 °C, 搅拌反应至基本完全。反应液降至室温, 倒入冰水中。保持 0°C 下, 40% NaOH 水溶液调 pH 值到 12。二氯甲烷萃取,
15 用无水硫酸钠干燥。浓缩, 得到化合物 4c, 2.5g, 收率: 92.6%。

MS (ESI): m/z 237.2 $[M+1]^+$ 。

步骤 3) 2,2',2''- (1⁴-甲氧基-3,6,9-三氮杂-1 (2,6) -吡啶环癸烷-3,6,9-三基) 三谷氨酸六乙酯 (化合物 4d) 的制备

化合物 4c (2.32 g, 9.82 mmol, 1.0 eq) 置于 250 mL 单口瓶中, 加入乙腈 (50
20 mL), 搅拌溶解, 再加入 K_2CO_3 (6.79 g, 49.1 mmol, 5.0 eq)。SM-2 (10.49 g, 39.28 mmol, 4.0 eq) 溶于乙腈 (10 mL), 滴加进上述反应液中。升温至 66°C 搅拌反应至基本完全。浓缩, 粗品用水稀释, 二氯甲烷萃取。合并有机相, 饱和 NaCl 洗涤。干燥, 浓缩, 正相柱纯化, 得到产品化合物 4d, 3.7g, 收率: 47.7%。

MS (ESI): m/z 795.4 $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.70 (s, 2H), 4.23 - 4.01 (m, 14H), 3.98-3.76 (m, 5H), 3.69 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.11 - 2.74 (m, 5H), 2.55 - 2.21 (m, 9H), 2.12 - 1.91 (m, 5H),
25 1.36 - 1.18 (m, 18H)。

步骤 4) 2,2',2''- (1⁴-甲氧基-3,6,9-三氮杂-1 (2,6) -吡啶环十烷-3,6,9-三基) 三谷氨酸 (化合物 4e) 的制备

在 50 mL 单口瓶中, 加入化合物 4d (3.55 g, 4.47 mmol, 1.0 eq), EtOH (12.5
30 mL), 搅拌溶解, 冰浴冷却至 0 °C。5M NaOH (14.3 mL, 71.52 mmol, 16.0 eq), 滴加到反应液中。加完后, 升温至 80 °C, 搅拌反应至基本完成。浓缩, 粗品冷却到 0°C, 调 pH 值到 3。树脂柱 XAD 1600 纯化, 得产品化合物 4e, 2.48 g, 收率: 88.6%。

35 MS (ESI): m/z 627.2 $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 7.19 - 6.91 (m, 2H), 4.57 - 4.16 (m, 4H), 3.97 - 3.86

(m, 3H), 3.84 – 3.82 (m, 3H), 3.53 – 2.94 (m, 8H), 2.69 – 2.34 (m, 6H), 2.26 – 1.82 (m, 6H)。

步骤 5) 2,2',2'- (1⁴-甲氧基-3,6,9-三氮杂-1 (2,6) -吡啶环十烷-3,6,9-三基) 三 (4-羧基丁酸) 钆 (III) 配合物 (化合物 4f) 的制备

5 化合物 4c (2.48 g, 3.98 mmol, 1.0 eq) 置于 50 mL 单口瓶中, 加入去离子水 (24 mL), 搅拌溶解。2N NaOH 溶液调节反应液 pH 值至 7。加入 GdCl₃·6H₂O (1.48 g, 3.98 mmol, 1.0 eq)。加毕, 2N NaOH 溶液再次调节反应液 pH 值至 7。室温搅拌 16 h。旋干, 残余物加入醋酸 (10 mL), 加热至 100℃ 反应 20 小时, 旋干, 树脂 XAD 1600 纯化, 得到产品化合物 4f, 2.25 g。收率: 72.8%。

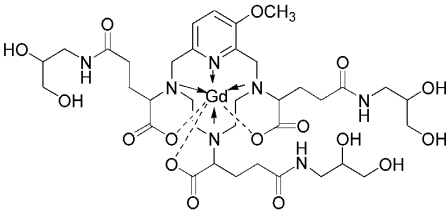
10 MS (ESI): m/z 782.1 [M+1]⁺。

步骤 6) 化合物 4 的制备

SM-3 (816 mg, 8.96 mmol, 4.0 eq) 置于 50 mL 单口瓶中, 加入去离子水 (5 mL), 搅拌溶解。4N HCl 调 pH 值到 7。化合物 4f (1.75 g, 2.24 mmol, 1.0 eq), HOBT (151 mg, 1.12 mmol, 0.5 eq), EDCI (2.15 g, 11.2 mmol, 5.0 eq), 分别加入
15 反应体系中, 室温搅拌 3 天。制备液相纯化, 得到化合物 4, 1.72 g。收率: 77.8%。

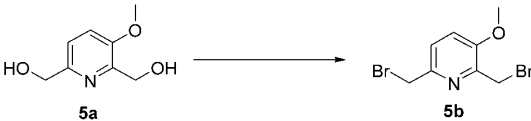
MS (ESI): m/z 1001.3 [M+1]⁺。

实施例 5



20 2,2',2'- (1³-甲氧基-3,6,9-三氮杂-1 (2,6) -吡啶环十烷-3,6,9-三基) 三 (5-((2,3-二羟丙基)氨基) -5-氧代戊二酸) 钆 (III) 配合物 (化合物 5)

步骤 1) 2,6-双(溴甲基)-3-甲氧基吡啶 (化合物 5b) 的制备:



在 250 mL 单口瓶中加入化合物 5a (3.07 g, 18.15 mmol) 完全溶解于 CHCl₃ (90 mL) 中, 然后在冰浴下慢慢滴加三溴化磷 (22.10 g, 81.66 mmol, 7.68 mL), 加完后在 60℃ 下回流过夜。在 0℃ 下, 慢慢加入饱和的碳酸钠 (1.6 M) 约 155 mL, 用饱和碳酸氢钠调节 pH=8, 搅拌约 30min, 分层, 水相用 50 mL×3 的二氯甲烷萃取, 合并的有机相用 25 mL×2 水洗, 无水硫酸钠干燥并搅拌 30 min, 减压旋干得 3.44 g 粉红色固体 (纯度 96%, 收率 64.27%)。

30 步骤 2) 化合物 5 的制备

参照实施例 4 中方法，以 2,6-双(溴甲基)-3-甲氧基吡啶（化合物 5b）为起始物合成化合物 5（纯度 97.84%）。

MS (ESI): m/z 1001.3 [M+1]⁺。

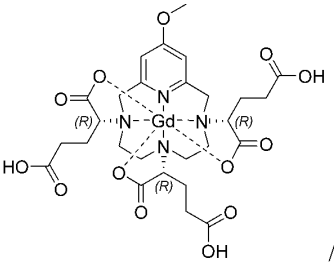
5

实施例 6

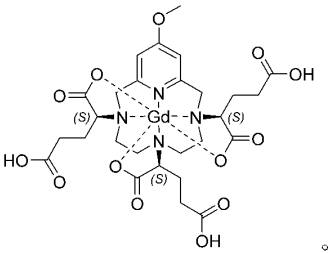
参照实施例 4 方法制备得到化合物 4f，利用制备型 HPLC（XP tC18，250mm × 50mm × 7μm，检测波长 214nm，流速 100ml/min，流动相：0.1%醋酸水溶液（流动相 A）/乙腈（流动相 B），洗脱 92:8→40:60→92:8）制备，获得 4 个信号峰，对应不同对映异构体对。

10

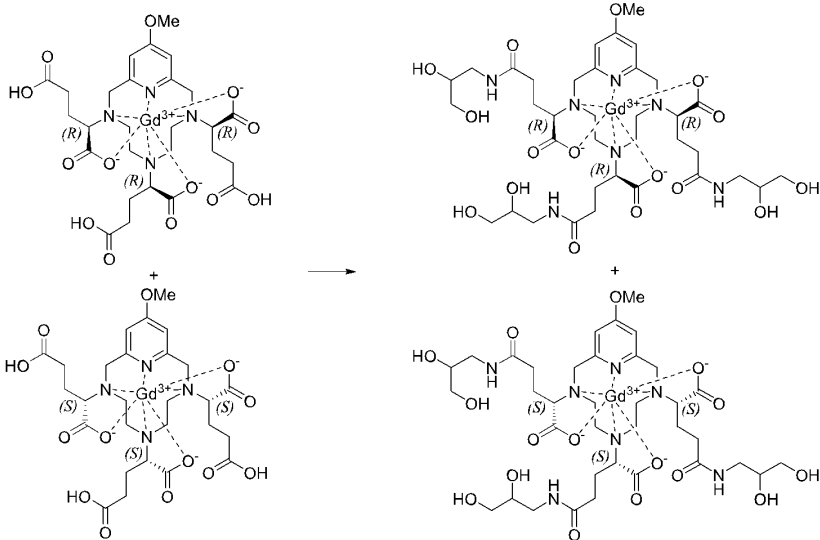
保留时间分别为 33.48min、33.98min、34.75min 和 39.55min，其中保留



39.55min 为 RRR/SSS 对映异构体对



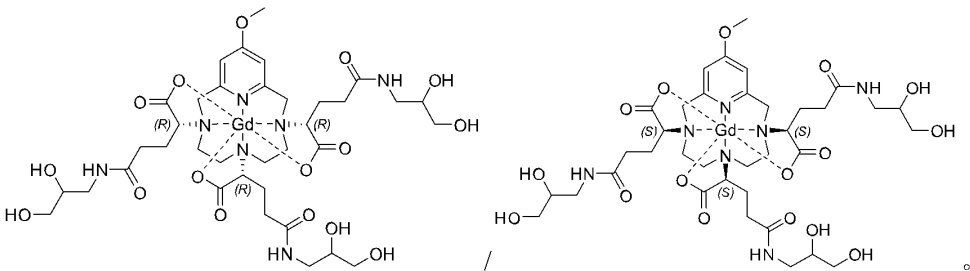
步骤 1)



15

参照实施例 4 步骤 4) 利用富集的 RRR/SSS 对异构体对替换化合物 4f，与异

丝氨酸（3-氨基-1,2-丙二醇）反应获得 RRR/SSS 异构体



MS (ESI): m/z 782.14 [M+H]⁺。

- 5
- 测试例 1：化合物在水中的弛豫率
- 1、供试样品
- 钆布醇、RC1（Gadopicolenol，根据 WO2020030618A1 实施例 2 方法制备获得）、化合物 4 和化合物 5。
- 2、实验仪器
- 10 苏州纽迈核磁共振造影剂弛豫率分析仪—0.5T 磁场
- 布鲁克（Bruker）小动物磁共振成像系统（BioSpec 70/20 USR）—7T 磁场
- 3、实验方法
- 精确称取钆布醇、RC1、化合物 4 和 5，使用去离子水配制成 0.5 mM、1 mM、2 mM 和 4 mM 溶液。取测试样品 1 mL 装于 1.5 mL EP（eppendorf）管中，在苏州纽迈核磁共振造影剂弛豫率分析仪—0.5T 磁场中，分别测试不同磁场下的纵向弛豫时间 T1 和横向弛豫时间 T2。取测试样品装满 0.2 mL 样品管，在布鲁克（Bruker）小动物磁共振成像系统（BioSpec 70/20 USR）—7T 磁场中，分别测试不同磁场下的纵向弛豫时间 T1 和横向弛豫时间 T2。
- 15
- 根据不同浓度样品的弛豫时间 T1 和 T2，分别计算弛豫率 r₁ 和 r₂，弛豫率计算公式如下：
- 20

$$r = \frac{1}{\Delta T} / C,$$

r：弛豫率；T：弛豫时间(s)；C：造影剂浓度(mM)。

4、实验结果

表 1

名称	弛豫率 (r ₁ /r ₂) mM ⁻¹ s ⁻¹ 0.5 T	弛豫率 (r ₁ /r ₂) mM ⁻¹ s ⁻¹ 7 T
钆布醇	4.4 / 5.8	3.5 / 5.6
RC1	11.7 / 16.3	6.3 / 17.3
化合物 4	15.5 / 20.8	10.7 / 22.0

化合物 5	9.3 / 11.5	5.2 / 11.5
-------	------------	------------

测试例 2：化合物在酸性介质下的动力学稳定性

1、供试样品

钆布醇、RC1(Gadopicolenol,根据 WO2020030618A1 实施例 2 方法制备获得)、

5 化合物 4 和化合物 5。

2、实验仪器

美谷 SpectraMax M2/M2e 酶标仪。

3、实验方法

10 (1) 以 pH 1.2 的盐酸为溶剂，分别配制浓度为 8×10^{-6} M 的 RC1、化合物 4、化合物 5 和钆布醇溶液，以备用。

(2) 标准曲线绘制：西林瓶精准称量适量 $\text{GdCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ，用去离子水配制浓度分别为 0、 $1\times 10^{-6}\text{M}$ 、 $2\times 10^{-6}\text{M}$ 、 $4\times 10^{-6}\text{M}$ 、 $6\times 10^{-6}\text{M}$ 、 $8\times 10^{-6}\text{M}$ 和 $10\times 10^{-6}\text{M}$ 含游离 Gd^{3+} 的溶液（ $\text{GdCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ，上海鼎贤生物科技有限公司）各 1mL，分别与 $40\mu\text{L}$ $5.3\times 10^{-4}\text{M}$ 的偶氮胂III溶液（显色剂，上海麦克林生化科技有限公司）充分涡旋混匀，室温避光孵育 15min 后取 $150\mu\text{L}/\text{孔}$ ，2 个复孔，置于 96 孔板中在 655nm 波长下测定吸光度，制作 Gd^{3+} 浓度与吸光度的标准曲线。

15 (3) 化合物测试：分别使用已配制浓度为 $8\times 10^{-6}\text{M}$ 的受试物各 500 ml，平均分装 3 瓶，每瓶 150 mL。37℃条件下放置，分别于 0h、24h、48h、96h 和 168h 后每瓶各取 25 mL，加入 NaOH 调整 pH 至中性（使用 pH 试纸显色判断），后加入 1 mL $5.3\times 10^{-4}\text{M}$ 的偶氮胂III溶液，充分涡旋混匀，室温避光孵育 15 min 后取 $150\mu\text{L}/\text{孔}$ ，2 个复孔，置于 96 孔板中在 655 nm 波长下测定样品吸光度。

(4) 根据标准曲线拟合出的公式计算每个测试物在不同时间点下游离的 Gd^{3+} 浓度和解离率。

4、实验结果

表 2

化合物		4 ^{a, b}	5	RC1	钆布醇
Gd ³⁺ 解离率 (%)	0 h	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	24 h	BLQ	24.1	24.7	73.5
	48h	BLQ	28.7	35.6	70.1
	96 h	0.59	32.3	37.8	64.6
	168 h	23.9	42.1	61.1	95.3

注：BLQ 低于量化限，a：相比 RC1， $P<0.0001$ ，b：相比钆布醇， $P<0.0001$ 。

测试例 3：化合物在人血浆中的弛豫率检测

1、供试样品

钆布醇（优力显）、*Elucirem*TM（Gadopiclenol，商业购买）、化合物 4。

2、实验仪器

5 中尺寸核磁共振成像分析仪（型号 MesoMR23-060-I）—0.5T 磁场

3、实验方法

用含肝素钠的人血浆作为基质，分别将化合物 4(0.5M)、钆布醇注射液(1M)、和 Gadopiclenol 注射液（0.5M），稀释配置成 4、2、1、0.5、0.25 mM 浓度的测试
10 液，取测试样品 1 mL 装于 1.5 mL 离心管中，利用中尺寸核磁共振成像分析仪（MesoMR23-060-I）测试 0.5T 磁场下的纵向弛豫时间 T1 和横向弛豫时间 T2。

根据不同浓度样品的弛豫时间 T1 和 T2，分别计算弛豫率 r₁ 和 r₂，弛豫率计算公式如下：

$$r = \frac{1}{\Delta T} / C,$$

15 r：弛豫率；T：弛豫时间(s)；C：造影剂浓度(mM)。

4、实验结果

表 3

名称	弛豫率 (r ₁ /r ₂) mM ⁻¹ s ⁻¹ 0.5 T
钆布醇	7.5/8.1
<i>Elucirem</i> TM	12.7/17.8
化合物 4	16.0/20.1

测试例 4：化合物在锌离子存在条件下的金属转移稳定性试验

20 1、实验方案

2、测试样品：化合物 4、钆双胺、钆布醇。

3、实验仪器：VTMR20-010V-I 核磁共振交联密度成像分析仪

4、实验方法

分别用磷酸盐缓冲液（0.026 mol/L KH₂PO₄ 和 0.041 mol/L Na₂HPO₄）配制 2.5
25 mM 的造影剂溶液和 2.5 mM 的氯化锌溶液。在 2.5 mM 钆造影剂溶液中加入等体积 2.5 mM 的 ZnCl₂ 溶液，震荡混匀，溶液混合后记为 0 点，即刻取 0.5 mL，在 37℃，0.5T 磁场，测试弛豫时间 T1₍₀₎。将混合溶液继续在 37℃孵育。分别在 5 min、180 min、1440 min、5760 min 时间点取 0.5 mL 溶液，测试不同时间点下的 T1_(t)，计算不同时间点下的弛豫率较初始 0 点弛豫率变化的比值，即 R_{1(t)}/R₁₍₀₎。

30 5、试验结果

表 4

时间 (min)	钆双胺	钆布醇	化合物 4
	$R_{1(t)}/R_{1(0)}$	$R_{1(t)}/R_{1(0)}$	$R_{1(t)}/R_{1(0)}$
0	1	1	1
5	1.07	0.93	0.77
180	0.59	0.82	0.91
1440	0.59	0.96	0.89
5760	0.38	0.90	1.05

测试例 5：化合物体外犬血浆蛋白结合率

- 1、测试样品：*Elucirem*TM（Gadopiclenol，商业购买，批号 P233A），化合物 4
- 2、试验方法：

以犬空白血浆分别稀释 *Elucirem*TM 和化合物 4，配制成浓度为 1 mM 的血浆样品。采用超高速离心法测定 Gadopiclenol 和化合物 4 与犬血浆蛋白的结合率。血浆样品配制完成后，移取 0.5 mL 血浆样品加入到超离管内，每个浓度 3 样本，在 CO₂ 培养箱中 37°C 孵育 0.5 h 后，在 37°C 条件下以 627,000 g 经超高速离心 3 小时。

离心后，从超离管中央层取出 100 μL 样品与 100 μL 空白血浆混匀。样品保存于-70°C 待测。采用 LC-MS/MS 定量分析样品中 Gadopiclenol 和化合物 4 的浓度。

用以下公式计算不同浓度水平分析物的血浆蛋白结合率。

游离率%=（超离管中央层浓度 C_u/未超离样品孵育 0.5h 浓度 C_{0.5h}）*100%，
结合率%= 100% - 游离率%。
- 3、试验结果：

Gadopiclenol 和化合物 4 与犬血浆蛋白的结合率见表 5，Gadopiclenol 不结合血浆蛋白，化合物 4 血浆蛋白结合率平均为 19.6%，提示对血浆弛豫率有潜在提升作用。

表 5

	结合率%	平均值%
Gadopiclenol	-1.27	0*
	-2.05	
	-0.41	
化合物 4	16.8	19.6
	18.7	
	23.4	

注：因检测误差，结合率低于 0，平均值记为 0%。

测试例 6：大鼠静脉注射给予化合物的一般观察试验

- 1、测试样品：*Elucirem*TM（Gadopiclenol，商业购买，批号 P233A），化合物 4

2、试验方法：

SD 大鼠单次静脉注射给予剂量为 6 mmol/kg 的 *Elucirem*TM 或化合物 4，每组 8 只动物，雌雄各半。试验期间所有动物进行详细的临床观察，观察内容包括给药部位、皮肤、被毛、面部、眼、耳、鼻、口腔、胸部、腹部、泌尿生殖部、四肢等部位，以及呼吸、运动、泌尿、排便和行为改变等。

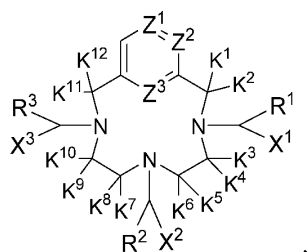
3、试验结果

*Elucirem*TM 给药后 8 只动物即刻均见四爪/双耳变红，其中 5 只动物还可见前爪/四爪肿胀。化合物 4 给药后 8 只动物中有 5 只动物即刻见四爪/双耳变红，其中 4 只还可见前爪/四爪肿胀；3 只动物未见异常。

10

权利要求书:

1. 式 I 所示化合物或其可药用盐



5 其中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^4)(\text{OH})$, R^4 选自氢或 C_{1-4} 烷基;

X^1 、 X^2 、 X^3 各自独立地选自 $\text{L}-\text{Y}$, 其中 L 选自取代或未被取代的 C_{1-6} 亚烷基, Y 选自 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 或 $-\text{NR}^7\text{COR}^8$;

10 R^5 选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟基烷基, R^6 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟基烷基, 且 R^5 和 R^6 至少一个为 C_{1-6} 羟基烷基;

R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟基烷基, R^8 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟基烷基, 且 R^7 和 R^8 至少一个为 C_{1-6} 羟基烷基;

Z^1 选自 CR^9 ;

Z^2 选自 CR^{10} ;

15 R^9 、 R^{10} 独立地选自氢、卤素、硝基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元环烷氧基、3 至 6 元杂环烷基、3 至 6 元杂环烷氧基、6 元芳基或 5-6 元杂芳基, 所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、环烷氧基、杂环氧基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^{1A} 所取代, R^{1A} 各自独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 且 R^9 与 R^{10} 不同时为氢,

20 或者, R^9 、 R^{10} 与相邻碳原子一起形成 6 元芳基或 5-6 元杂芳基, 所述芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^{1B} 所取代, R^{1B} 各自独立地选自卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基或取代或未被取代的 C_{1-6} 烷氧基;

Z^3 选自 CH 或 N ;

K^1 至 K^{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟基烷基;

25 或者, K^1 与 K^2 形成 3 至 6 元取代或未被取代的碳环, 或者, K^3 或 K^4 与 K^5 或 K^6 形成 3 至 6 元取代或未被取代的碳环, 或者, K^7 或 K^8 与 K^9 或 K^{10} 形成 3 至 6 元取代或未被取代的碳环, 或者, K^{11} 与 K^{12} 形成 3 至 6 元取代或未被取代的碳环。

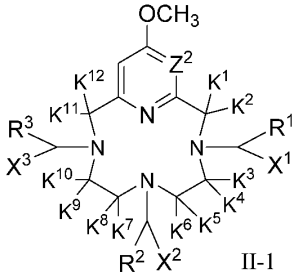
2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 选自 $-\text{COOH}$ 。

30

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其可药用盐, 其中 Z^3 选自 N 。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物或其可药用盐，其中 Z^1 选自 CR^9 ， R^9 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、6 元芳基或 5-6 元杂芳基，所述烷基、烷氧基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^{1A} 所取代， R^{1A} 如权利要求 1 中定义；进一步地， R^9 优选氯、氟、甲氧基、乙氧基或苯基。
- 5

5. 根据权利要求 1 或 4 所述的化合物或其可药用盐，其中式 I 所示化合物为



其中， $R^1 \sim R^3$ 、 Z^2 、 $K^1 \sim K^{12}$ 、和 $X^1 \sim X^3$ 如权利要求 1 中定义。

10

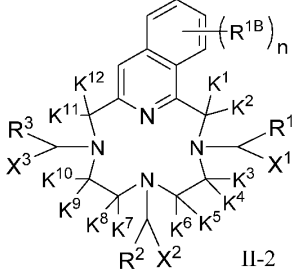
6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的化合物或其可药用盐，其中 Z^2 选自 CR^{10} ， R^{10} 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、6 元芳基或 5-6 元杂芳基，所述烷基、烷氧基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^{1A} 所取代， R^{1A} 如权利要求 1 中定义；进一步地， R^{10} 优选氢、氯、氟、甲氧基、乙氧基或苯基。

15

7. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物或其可药用盐，其中 R^9 、 R^{10} 与相邻碳原子一起形成 6 元芳基，所述芳基任选被一个或多个 R^{1B} 所取代， R^{1B} 如权利要求 1 中定义。

20

8. 根据权利要求 1 或 7 所述的化合物或其可药用盐，其中式 I 所示化合物为



其中， $n = 0-4$ 之间整数； $R^1 \sim R^3$ 、 $K^1 \sim K^{12}$ 、 $X^1 \sim X^3$ 和 R^{1B} 如权利要求 1 中定义。

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物或其可药用盐，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 各自独立地选自 L-Y，其中 L 选自取代或未被取代的 C_{1-3} 亚烷基，Y 选自 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 。
- 25

10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的化合物或其可药用盐, 其中 X^1 、 X^2 、 X^3 各自独立地选自 L-Y, 其中 L 选自取代或未被取代的 C_{1-3} 亚烷基, Y 选自 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 或 $-\text{NR}^7\text{COR}^8$, 其中 R^5 选自氢或甲基, R^6 选自 C_{1-6} 羟基烷基, R^7 选自氢或甲基, R^8 选自 C_{1-6} 羟基烷基。

11. 根据权利要求 1 或 10 所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^6 选自 C_{2-6} 羟基烷基, 优选 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_p\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, p 为 1 至 4 之间整数。

12. 根据权利要求 1 或 10 所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^8 选自 C_{2-6} 羟基烷基, 优选 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_p\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, p 为 1 至 4 之间整数。

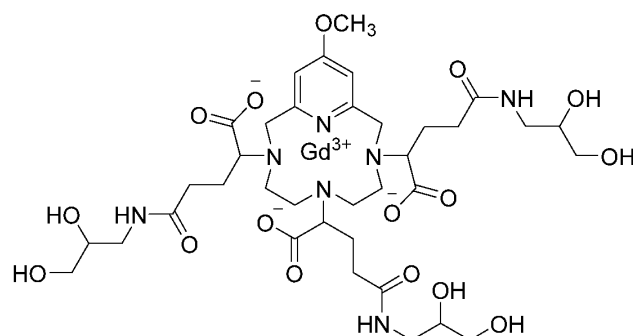
13. 根据权利要求 1 或 10 所述的化合物或其可药用盐, 其中 X^1 、 X^2 、 X^3 各自独立地选自 L-Y, 其中 L 选自取代或未被取代的 C_{1-3} 亚烷基, Y 选自 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, R^5 选自氢, R^6 选自 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_p\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, p 为 1 至 4 之间整数。

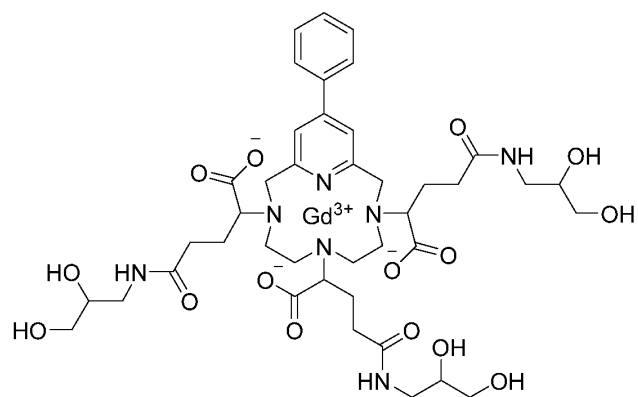
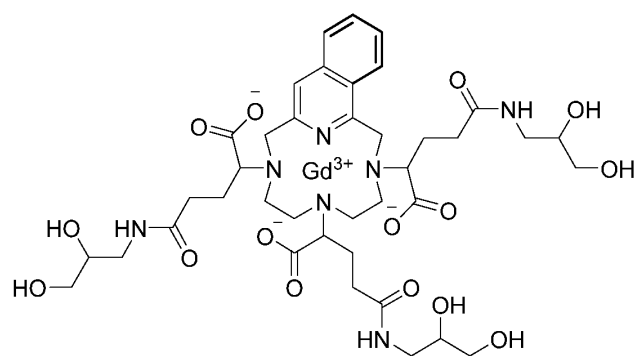
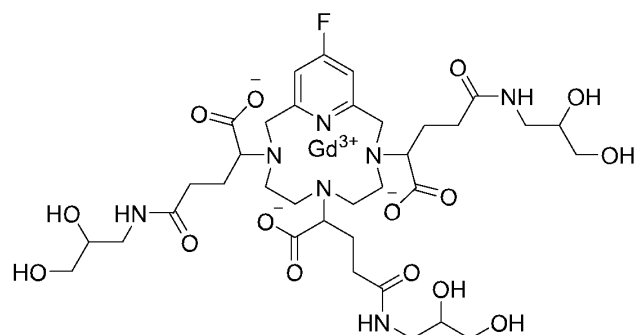
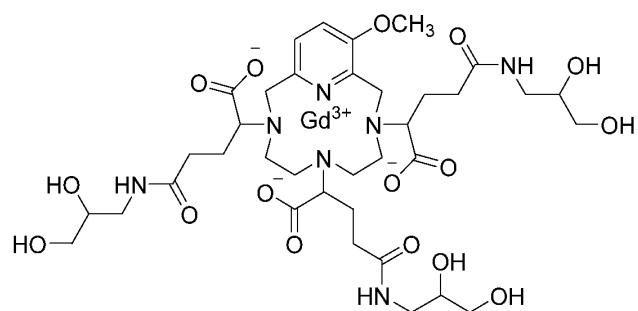
14. 根据权利要求 1-13 任一项所述的化合物的同位素取代物, 优选地, 所述同位素取代物为氘代物。

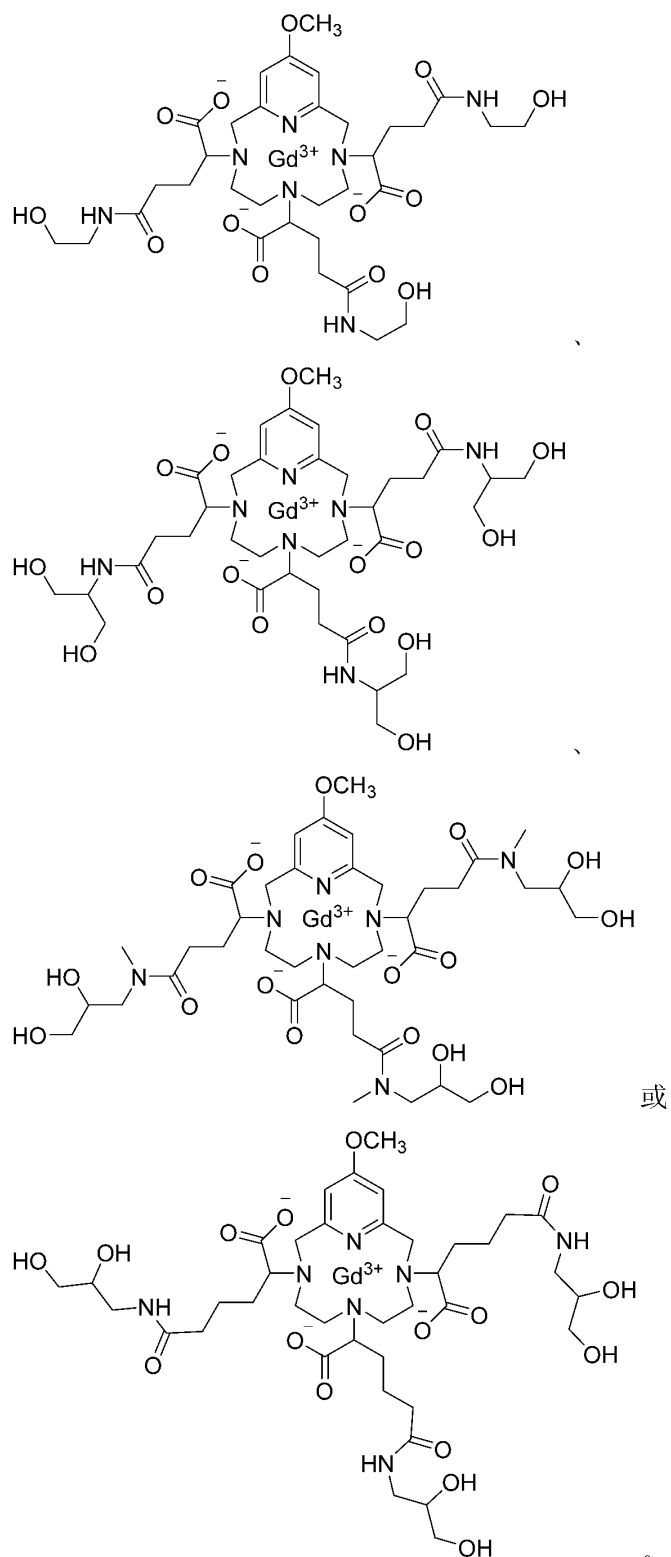
15. 根据权利要求 1-13 任一项所述的化合物的多聚体, 优选二聚体或三聚体。

16. 根据权利要求 1-13 任一项所述的化合物、或根据权利要求 14 所述的氘代物、或根据权利要求 15 所述的多聚体与 M 的络合物, M 为 Gd^{3+} 、 Mn^{2+} 或 Fe^{3+} 。

17. 根据权利要求 16 所述的络合物, 其选自:







18. 一种药物组合物，包括权利要求 1-13 任一项所述的化合物、或根据权利

要求 14 所述的氘代物、或根据权利要求 15 所述的多聚体或根据权利要求 16 或 17 所述的络合物。

19. 根据权利要求 1-13 任一项所述的化合物、或根据权利要求 14 所述的氘代
5 物、或根据权利要求 15 所述的多聚体根据权利要求 16 或 17 所述的络合物或权利要求 18 所述的组合物在制备用于核磁共振成像的药物中的用途。