

## 一类肝靶向含钆大环磁共振对比剂的设计、制备与性能表征

孙宏顺<sup>\*,a,b</sup> 周进<sup>a,b</sup> 刘成<sup>a,b</sup> 陈旭<sup>a,b</sup> 杜怡璟<sup>a,b</sup>  
 李玉龙<sup>a</sup> 蒋蕪<sup>a</sup> 王建强<sup>b</sup> 宋喆<sup>c</sup> 郭成<sup>\*,b</sup>

(<sup>a</sup>南京科技职业学院 江苏省磁共振靶向显像剂工程实验室 南京 210048)

(<sup>b</sup>南京工业大学 化学与分子工程学院 南京 211816)

(<sup>c</sup>中国药科大学 公用服务平台分析测试中心 南京 210009)

**摘要** 肝靶向磁共振对比剂有助于肝细胞癌的早期诊断, 目前临床使用的线性对比剂存在导致病人肾源性系统性纤维化和钆离子沉积的风险。本工作设计制备了一类含有乙氧芳基或甲氧苯基亲脂性基团、以 DOTA-酰肼(DOTA: 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraacetic acid)为 Gd<sup>3+</sup>离子螯合基团的大环类磁共振对比剂。0.5 T 磁场下测得其纵向弛豫率  $r_1$  值介于 3.7~5.4 L·mmol<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>, 优于临床使用对比剂 Gd-DOTA, 弛豫率最高的为对比剂 **7h** (Gd-DOTA-EOPEI) (EOPEI: 1-(4-ethoxyphenyl)ethanimine), 略高于临床使用肝靶向对比剂 Gd-EOB-DTPA (EOB: ethoxybenzyl; DTPA: diethylenetriaminepentaacetic acid), 比我们前期制得的肝靶向磁共振对比剂 **5d** 提高了约 15%。动物活体体内肝靶向磁共振成像研究显示, 所制备对比剂 **7b**、**7g** 和 **7h** 具有作为肝靶向磁共振对比剂的应用潜力。结合弛豫率和活体体内成像数据, 筛选出了先导化合物 **7h**。

**关键词** 磁共振成像; 对比剂; 制备; 肝靶向; 弛豫率; 钆; DOTA-酰肼

## Design, Preparation and Evaluation of a Class of Liver-specific Gadolinium-Based Macrocyclic Magnetic Resonance Contrast Agents

Sun, Hongshun<sup>\*,a,b</sup> Zhou, Jin<sup>a,b</sup> Liu, Cheng<sup>a,b</sup> Chen, Xu<sup>a,b</sup> Du Yijing<sup>a,b</sup>  
 Li, Yulong<sup>a</sup> Jiang, Hong<sup>a</sup> Wang, Jianqiang<sup>b</sup> Song, Zhe<sup>c</sup> Guo, Cheng<sup>\*,b</sup>

(<sup>a</sup> Targeted MRI Contrast Agents Laboratory of Jiangsu Province, Nanjing Polytechnic Institute, Nanjing 210048, China)

(<sup>b</sup> College of Chemistry and Molecular Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China)

(<sup>c</sup> Instrumental Analysis Center of CPU, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**Abstract** Liver-specific magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents (CAs) are helpful in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. Linear CAs clinically used are at risk of causing nephrogenic systemic fibrosis (NSF) and gadolinium ion deposition in patients. In this work, a class of MRI CAs, which contain lipophilic group such as ethoxy aryl or methoxyphenyl and chelating group of DOTA-hydrazide (DOTAH, DOTA: 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraacetic acid) for Gd<sup>3+</sup> ion, were designed and prepared. Two synthetic routes (A and B) were discussed and route A was deemed superior. Eight complexes were prepared by one step in the yield of 60%~76% using Gd-DOTA as main material. They belong to macrocyclic gadolinium-based CAs, and have a lower risk for the development of NSF and gadolinium ion deposition in brain. At the same time, the Gd<sup>3+</sup> binding neutralized the charges of the three acetic groups of DOTAH, leading to nonionic CAs, which is beneficial to low osmotic pressure. Their longitudinal relaxivities  $r_1$  were from 3.7 to 5.4 L·mmol<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup> at 0.5 T, higher than that of Gd-DOTA (3.6 L·mmol<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>). And the relaxivity of complex **7h** (Gd-DOTA-EOPEI) (EOPEI: 1-(4-ethoxyphenyl)ethanimine) was the highest of 5.4 L·mmol<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>, which was slightly better than clinically used liver-specific CAs of Gd-EOB-DTPA (5.3 L·mmol<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>) (EOB: ethoxybenzyl; DTPA: diethylenetriaminepentaacetic acid) and **5d** (4.7 L·mmol<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>) we have synthesized before. *In vivo* liver targeting MRI studies in animals showed that complexes of **7b**, **7g** and **7h** belong to liver-specific CAs. Among them, complex **7h** was optimized. According to structure-activity relationship analysis, the introduction of ethoxyphenyl could obviously improve the liver targeting property. However, increasing the number of ethoxyl and introducing naphthalene ring could not improve the liver targeting property additionally. The introduction of pyridine, indole ring and methoxyphenyl could make CAs lose their liver-specific performance. However, it is worth noting that the methyl on the imine bond (C=N) is beneficial to the liver-specific performance of CAs. Combined with relaxivities, *in vitro* and *in vivo* MR imaging data, the lead compound was screened for Gd-DOTA-EOPEI (**7h**).

\* E-mail: njutshs@126.com; guocheng@njtech.edu.cn

Received May 15, 2022; published July 19, 2022.

**Supporting information** for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20181486), the Natural Science Foundation of the Jiangsu Higher Education Institutions (No. 17KJB320001), the Key Program of Nanjing Polytechnic Institute (No. NJPI-2022-02) and the Qing Lan Project of Jiangsu Province.

项目受江苏省自然科学基金(No. BK20181486)、江苏省高校自然科学基金(No. 17KJB320001)、南京科技职业学院重点(No. NJPI-2022-02)和江苏省青蓝工程资助。

**Keywords** magnetic resonance imaging (MRI); contrast agents; preparation; liver-specific; relaxivity; gadolinium; DOTA-hydrazide (DOTAH)

## 1 引言

分子影像技术主要包括 X 射线计算机断层成像(CT)、超声波成像(US)、磁共振成像(MRI)、正电子发射型计算机断层成像(PET)、单光子发射型计算机断层成像(SPECT)以及光学成像(OI)等. 与 CT、PET 和 SPECT 成像相比, MRI 检查是一种非损伤性检查, 在一定磁场强度范围内不会对人体健康造成损害, 故因其无损性和高空间分辨率等特点在医学成像中得到广泛应用<sup>[1-2]</sup>. 磁共振对比剂(CAs)能增强磁共振成像对比度, 提高诊断准确率, 有利于疾病的早期诊断, 目前约 40% 的磁共振成像检查和 60% 的神经系统疾病磁共振检查需要用到磁共振对比剂<sup>[3]</sup>.

目前临床使用的磁共振对比剂全部为含钆磁共振对比剂, 且均为  $T_1$  类型对比剂(增强目标组织的信号, 增加图像亮度, 又称纵向弛豫对比剂或阳性对比剂). 根据与  $Gd^{3+}$  离子螯合基团的类型, 又可将这些对比剂分为两类: 线性对比剂和大环类对比剂, 分别以 DTPA(二亚乙基三胺五乙酸)和 DOTA (1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)为  $Gd^{3+}$  离子螯合基团. 从 1988 年开始, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于临床检查的磁共振对比剂共有 9 种(分别为  $Gd$ -DTPA、 $Gd$ -DOTA、 $Gd$ -HP- $DO_3A$ 、 $Gd$ -DTPA-BMA、 $Gd$ -DTPA-BMEA、 $Gd$ -BT- $DO_3A$ 、 $Gd$ -BOPTA、 $Gd$ -EOB-DTPA 和 MS-325), 大部分为线性对比剂<sup>[4-5]</sup>. 但研究显示, 线性对比剂的热力学稳定性和动力学惰性比大环类差, 更容易造成  $Gd^{3+}$  离子游离, 从而导致部分病人的肾源性系统性纤维化(NSF), 也在病人脑部发生钆离子沉积<sup>[6-10]</sup>. 鉴于此, 欧

洲药品管理局(EMA)已经暂停  $Gd$ -DTPA、 $Gd$ -DTPA-BMA 和  $Gd$ -DTPA-BMEA 三种线性对比剂在临床上的使用, 美国、加拿大、中国、日本等国家也发布了含钆磁共振对比剂的慎用警告.

另外, 目前临床使用的磁共振对比剂大部分为非特异性细胞外液间隙对比剂, 它们在脑部成像效果较好, 同时也可用于血管成像, 但无靶向性.  $Gd$ -EOB-DTPA(图 1A)和  $Gd$ -BOPTA(图 1B)因含有亲脂性的芳基基团, 是两种具有肝靶向性的磁共振对比剂, 它们均属于线性对比剂<sup>[11]</sup>. 研究显示, 这两种肝靶向对比剂结构中的乙氧苯基和苄氧基在对比剂的肝靶向性中起到了重要作用. 据此, 研究者们又开发了  $Gd$ - $DO_3A$ -EOB(图 1C)、 $Mn$ -BnO-TyrEDTA(图 1D)和  $Mn$ -PyC3A-3-OBn(图 1E)等含有乙氧苯基或苄氧基的新型肝靶向磁共振对比剂, 这些对比剂均具有肝靶向成像效果<sup>[12-14]</sup>. 且为了避开现有肝靶向磁共振对比剂均为线性对比剂的缺陷, 这三种肝靶向对比剂采用了大环螯合  $Gd^{3+}$  离子, 或采用更安全的  $Mn^{2+}$  离子来代替.

近年以来, 我们课题组在大环含钆类磁共振对比剂研究方面做了大量工作, 以 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸-10-乙酰肼(DOTAH)为  $Gd^{3+}$  离子大环螯合基团, 设计制备了系列磁共振对比剂. 已报道的如 ( $Gd$ -DOTAH)<sub>2</sub>-DYMB(图 2A)、( $Gd$ -DOTAH)<sub>2</sub>-DYMBP(图 2B)、( $Gd$ -DOTAH)<sub>2</sub>-SBDC(图 2C)等三种双核磁共振对比剂, 它们均具有高弛豫率特征, 分别达到 11.4  $L \cdot mmol^{-1} \cdot s^{-1}$ 、11.7  $L \cdot mmol^{-1} \cdot s^{-1}$  和 10.6  $L \cdot mmol^{-1} \cdot s^{-1}$ , 有利于减少对比剂使用剂量以增强安全性, 也适宜在高场

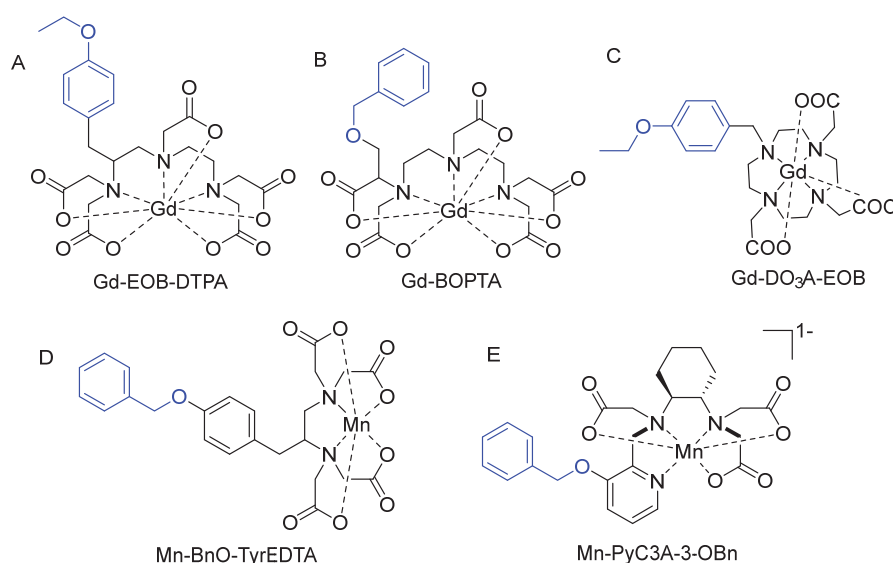


图 1 部分已报道的肝靶向磁共振对比剂

Figure 1 Some reported liver targeting MRI contrast agents

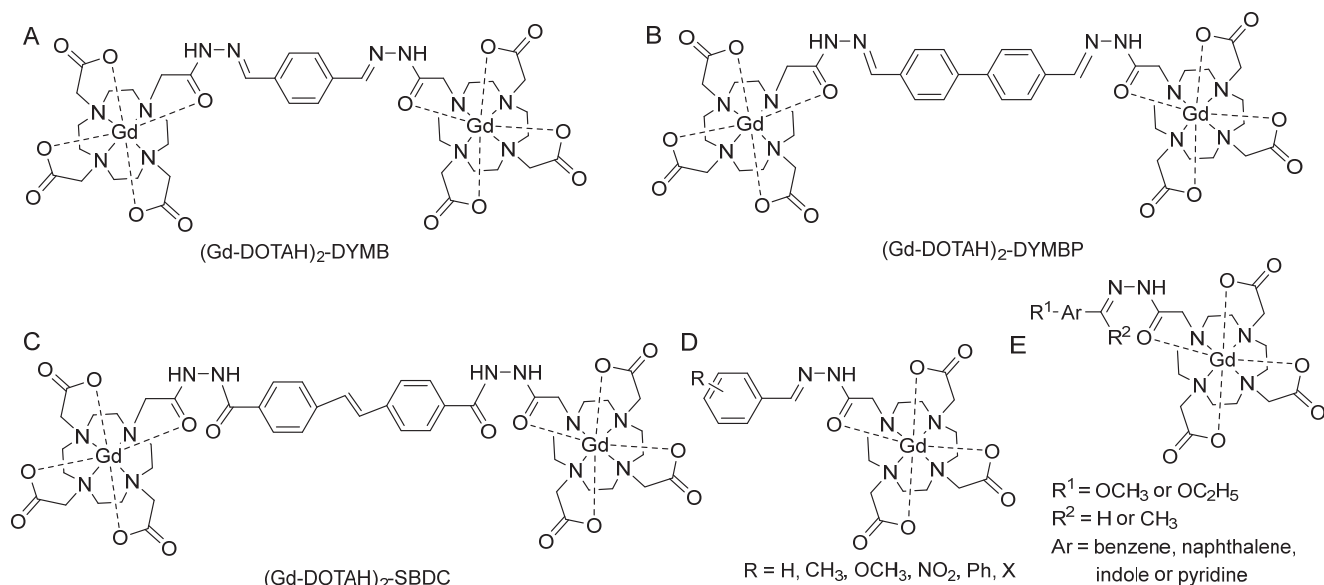


图2 课题组设计制备的大环含钆类磁共振对比剂

Figure 2 Macrocyclic Gd-based MRI CAs designed and prepared by our team

磁共振仪器下使用,其中,(Gd-DOTAH)<sub>2</sub>-SBDC 还具有髓鞘靶向成像应用潜力<sup>[15-16]</sup>.在肝靶向磁共振对比剂研究方面,我们制备了一类含有亲脂性苯环取代基的大环类磁共振对比剂(图 2D),其弛豫率最高达到 5.3 L·mmol<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>,并通过肝靶向测试,筛选出了一种具有肝靶向性的磁共振对比剂 **5d**,其弛豫率为 4.7 L·mmol<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>,在给药 6 h 后仍呈现出明显的肝脏增强成像信号<sup>[17]</sup>.本工作在前期研究基础上,设计制备了一类含有乙氧芳基或甲氧芳基亲脂基的新型大环类磁共振对比剂(图 2E),对其弛豫率进行了测试,并探讨了其肝靶向成像效果.

## 2 结果与讨论

### 2.1 分子设计与合成方案选择

根据肝靶向磁共振对比剂的构效关系研究,乙氧苯基对肝靶向对比剂 Gd-EOB-DTPA 的肝靶向性起着重要的作用<sup>[11-14]</sup>.因此,本工作设计了系列含乙氧芳基和甲氧苯基的磁共振对比剂,引入的芳基包括苯环、萘环、吡啶环和吡咯环(图 3, **7a~7h**),以便探索不同亲脂性取代基团对所制备磁共振对比剂肝靶向性的影响.在对比剂类型选择上,考虑到线性对比剂的缺陷,我们选择制备大环类对比剂;在 Gd<sup>3+</sup>离子螯合基团选择上,我们仍然以大环 DOTAH 为 Gd<sup>3+</sup>离子螯合基团,DOHA 已被证明是十分有效的能够稳定螯合 Gd<sup>3+</sup>离子的大环螯合基团<sup>[18-20]</sup>.与 DOTA 螯合基团相比,DOHA 螯合基团有一个显著优点,即其制备的对比剂为非离子型,可降低病人体内渗透压,使用更安全.

目标分子的合成路线主要有两种(图 3, Route A 和 Route B),其区别在于,路线 A 先制备中间体 **3**,然后再

连接上亲脂性基团,得到目标产物;路线 B 则是先连接上亲脂性基团,再经三氟乙酸脱叔丁基和螯合 Gd<sup>3+</sup>离子,得到目标产物.路线 B 有个显著不足,即在第 V 步用三氟乙酸脱叔丁基的过程中,部分亚胺键(C=N)会发生水解,从而降低了中间体 **6** 的收率,这与三氟乙酸中的水分含量及空气湿度有关,因此要获得高收率,对试剂质量和反应条件要求较高.而路线 A 将亚胺键制备放在了最后一步,可有效避免亚胺键水解问题,且由中间体 **3** 制备目标产物只有一步,有利于多目标分子的合成,而路线 B 中每制备一个目标分子都需要经历三步.综上,选择路线 A 作为目标产物合成方案更为科学合理.中间体 **3** 的合成方法参照已发表文献<sup>[16,20]</sup>.

### 2.2 弛豫率研究

表 1 为所制备化合物(**7a~7h**)及对照品 Gd-DOTA 在磁场强度 0.5 T 下水溶液的弛豫率测试结果.其中,  $r_1$  为纵向弛豫率,  $r_2$  为横向弛豫率,  $r_2/r_1$  比值越趋向于 1,表明越适合做 T<sub>1</sub> 类型磁共振对比剂,  $r_1$  值越大,则作为 T<sub>1</sub> 类型对比剂的成像效果会越好.从实验结果可以看出,所制备化合物均适合做 T<sub>1</sub> 类型对比剂,与目前临床使用的所有磁共振对比剂一样.所测得纵向弛豫率  $r_1$  值介于 3.7~5.4 L·mmol<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>,均高于临床使用对比剂 Gd-DOTA (3.6 L·mmol<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>)<sup>[21]</sup>,这主要是因为所制备化合物增加了亲脂性基团,分子量增加,从而延迟了分子旋转相关时间,使得弛豫率增加.其中,化合物 **7b**、**7g** 的  $r_1$  值达到 5.1 L·mmol<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>,化合物 **7h** 的  $r_1$  值达到 5.4 L·mmol<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>,与现有的肝靶向磁共振对比剂 Gd-EOB-DTPA (5.3 L·mmol<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>)相当,比我们前期制得的肝靶向磁共振对比剂 **5d** (4.7 L·mmol<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>)提高了约 15%<sup>[17,22]</sup>.综上,从弛豫率数据来看,我们制备的化

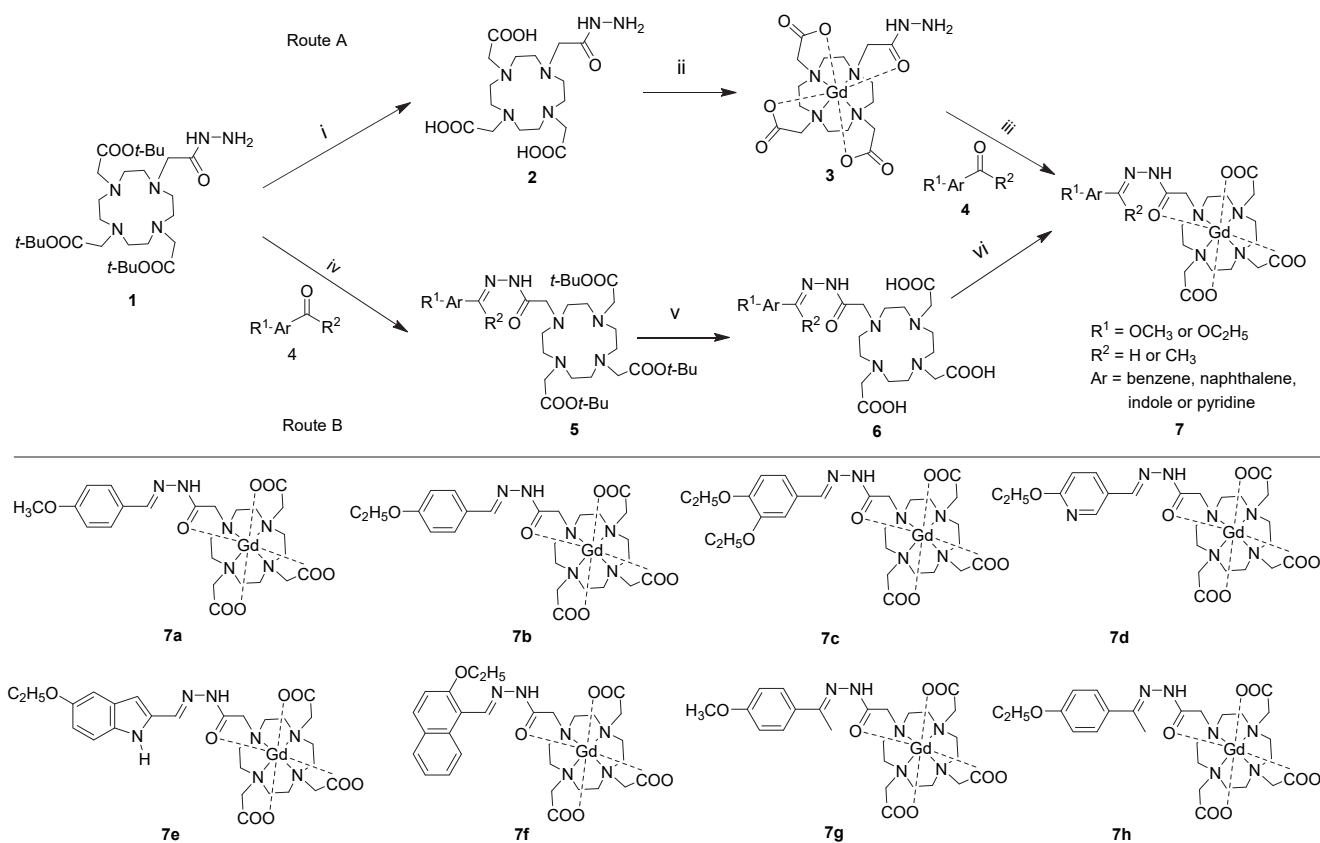


图3 合成路线及目标化合物

Figure 3 Synthetic routes and the target complexes

表1 合成化合物的弛豫率数据表(0.5 T, Gd-DOTA 为参照)

Table 1 The  $r_1$  and  $r_2$  values of the synthesized complexes at 0.5 T, Gd-DOTA is as control

| Entry | Complex                 | $r_2/$<br>(L·mmol <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> ) | $r_1/$<br>(L·mmol <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> ) | $r_2/r_1$ |
|-------|-------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------|
| 1     | Gd-DOTA <sup>[21]</sup> | 4.3                                                | 3.6                                                | 1.19      |
| 2     | 7a                      | 4.4                                                | 3.7                                                | 1.20      |
| 3     | 7b                      | 6.1                                                | 5.1                                                | 1.20      |
| 4     | 7c                      | 5.9                                                | 4.8                                                | 1.22      |
| 5     | 7d                      | 5.4                                                | 3.9                                                | 1.40      |
| 6     | 7e                      | 5.3                                                | 4.4                                                | 1.20      |
| 7     | 7f                      | 4.9                                                | 4.3                                                | 1.13      |
| 8     | 7g                      | 6.0                                                | 5.1                                                | 1.17      |
| 9     | 7h                      | 6.7                                                | 5.4                                                | 1.24      |

合物适宜用作 T<sub>1</sub> 类型对比剂, 且纵向弛豫率  $r_1$  值普遍高于临床对比剂 Gd-DOTA, 最高达 5.4 L·mmol<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>, 略高于现有肝靶向对比剂 Gd-EOB-DTPA, 比我们前期制得的肝靶向性磁共振对比剂 5d 提高了约 15%。

### 2.3 体外磁共振成像研究

图 4 为所制备化合物(7a~7h)及对照品 Gd-DOTA 在磁场强度 0.5 T 下水溶液的体外磁共振成像伪彩图, 纯水作为参照。图中的颜色越暖(越红)说明信号越强,

所呈现出的磁共振图像越亮, 反之信号越弱, 磁共振图像越暗。从图中可以看出, 新合成的 8 组对比剂体外磁共振成像图均随着溶液浓度的升高而变亮, 呈现出典型的 T<sub>1</sub> 对比剂成像特点, 可以作为阳性对比剂用于磁共振成像。同时, 与弛豫率  $r_1$  对应, 新制备的 8 组对比剂在相同浓度下的成像亮度均高于临床对比剂 Gd-DOTA, 其中, 对比剂 7b、7g 和 7h 的成像效果最为明显, 与其高弛豫率一致。综合弛豫率和体外成像图可知, 所制备对比剂成像效果要优于临床使用对比剂 Gd-DOTA, 因此具有在较低浓度下成像的应用潜力, 有利于降低对比剂临床使用风险和用药成本。

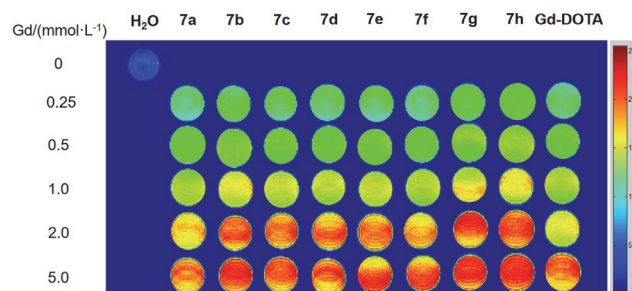


图4 体外磁共振成像伪彩图

Figure 4 Pseudocolor maps of *in vitro* MR imaging

## 2.4 肝靶向磁共振成像研究

我们对设计制备的对比剂 **7a**~**7h** (Gd-DOTA 为参照)进行了 SD 大鼠活体肝脏磁共振成像测试, 给药浓度及方式为钆离子浓度  $0.1 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$  尾静脉注射. 通过测量给药前后的肝脏成像信噪比(SNR)变化, 比较确定这 8 组磁共振对比剂的肝靶向性能. 表 2 为给药前后肝脏 SNR 对照表, 从表中可以看出, 与给药前相比, 化合物 **7a**~**7h** 在给药后 0 h, SNR 均得到明显增强, 给药后 3 h, 只有部分对比剂的 SNR 仍比给药前明显高, 其中, 化合物 **7b**、**7g** 和 **7h** 在给药后 3 h 的 SNR 增强效果保持尤为突出, 三者的  $\text{SNR}_{3 \text{ h}}/\text{SNR}_{\text{pre}}$  值分别为 1.26、1.27 和 1.36, 与其  $\text{SNR}_{0 \text{ h}}/\text{SNR}_{\text{pre}}$  值 1.25、1.25 和 1.41 相比, 化合物 **7b** 和 **7g** 的  $\text{SNR}_{3 \text{ h}}/\text{SNR}_{\text{pre}}$  值略有提高, 化合物 **7h** 的  $\text{SNR}_{3 \text{ h}}/\text{SNR}_{\text{pre}}$  值仍保持在较高位置, 说明这三个化合物在肝脏停留时间更长, 需要更长时间来完成代谢, 从而也为肝脏磁共振成像争取了更多成像时间窗口, 具有较好的肝靶向成像效果. 图 5 为化合物 **7a**~**7h** (Gd-DOTA 为参照)的肝脏磁共振成像图, 图像亮度越高, 表明肝脏对比成像效果越好, 肉眼即可明显观察到, 化合物 **7b**、**7g** 和 **7h** 在给药后 3 h 的肝脏成像亮度维持

在较高状态, 与 SNR 显示情况保持一致. 为了更科学地展示给药前后肝脏成像对比度的变化情况, 我们利用 ImageJ 软件对所有成像图片进行了灰度值测量, 图 6 即为给药前后肝脏磁共振图像灰度值变化图. 从此图可以明显看出, 给药 3 h 后, 对比剂 **7b**、**7g** 和 **7h** 的灰度值明显增加, 最高达 205, 而其他对比剂的灰度值没有增加或增加较少, 与对照品 Gd-DOTA 类似. 从而证明在制备的 8 个对比剂中, 对比剂 **7b**、**7g** 和 **7h** 能够在肝脏部位长时间停留, 具有肝靶向性. 同时, 综合弛豫率、SNR 数据、磁共振成像图和灰度值变化图, 对比剂 **7h** 的性能最优, 适合作为先导化合物进一步开展研究, 我们将其命名为 Gd-DOTA-EOPEI (EOPEI = 1-(4-ethoxyphenyl)ethanimine). 另外, 结合化合物的结构特征分析发现, 芳杂环吡啶(**7d**)和咪唑环(**7e**)的引入不能使对比剂具有肝靶向性; 而萘环(**7f**)对肝靶向的影响不如苯环(**7b**、**7h**); 将乙氧苯基换成甲氧苯基(**7a**)后, 则可能会使肝靶向性消失; 结构中乙氧基数目的增加(**7c**)并不能额外提高对比剂的肝靶向性; 但亚胺键( $\text{C}=\text{N}$ )上甲基的引入(**7g**、**7h**)有益于对比剂肝靶向性能的提高, 值得进一步研究.

表 2 给药前后肝脏信噪比对照表(Gd-DOTA 作参照)

Table 2 Comparison of liver SNR pre- and post-injection, Gd-DOTA is as control

| 序号 | 对比剂       | 给药前-SNR          | 增强 0 h-SNR       | 增强 3 h-SNR       | $\text{SNR}_{0 \text{ h}}/\text{SNR}_{\text{pre}}$ | $\text{SNR}_{3 \text{ h}}/\text{SNR}_{\text{pre}}$ |
|----|-----------|------------------|------------------|------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 1  | <b>7a</b> | $37.43 \pm 3.70$ | $45.78 \pm 2.32$ | $38.74 \pm 1.28$ | 1.22                                               | 1.03                                               |
| 2  | <b>7b</b> | $37.03 \pm 2.55$ | $46.40 \pm 2.44$ | $46.64 \pm 3.03$ | 1.25                                               | 1.26                                               |
| 3  | <b>7c</b> | $37.04 \pm 5.76$ | $44.98 \pm 3.75$ | $38.63 \pm 2.34$ | 1.21                                               | 1.04                                               |
| 4  | <b>7d</b> | $36.15 \pm 4.71$ | $40.22 \pm 2.60$ | $39.51 \pm 0.47$ | 1.11                                               | 1.09                                               |
| 5  | <b>7e</b> | $37.49 \pm 0.85$ | $51.67 \pm 1.49$ | $42.46 \pm 5.94$ | 1.38                                               | 1.13                                               |
| 6  | <b>7f</b> | $35.60 \pm 0.86$ | $49.15 \pm 3.95$ | $41.24 \pm 0.35$ | 1.38                                               | 1.16                                               |
| 7  | <b>7g</b> | $36.55 \pm 0.80$ | $45.55 \pm 1.85$ | $46.29 \pm 1.46$ | 1.25                                               | 1.27                                               |
| 8  | <b>7h</b> | $34.75 \pm 3.06$ | $48.88 \pm 1.86$ | $47.09 \pm 2.13$ | 1.41                                               | 1.36                                               |
| 9  | Gd-DOTA   | $35.63 \pm 3.34$ | $44.68 \pm 2.36$ | $34.09 \pm 1.31$ | 1.25                                               | 0.96                                               |

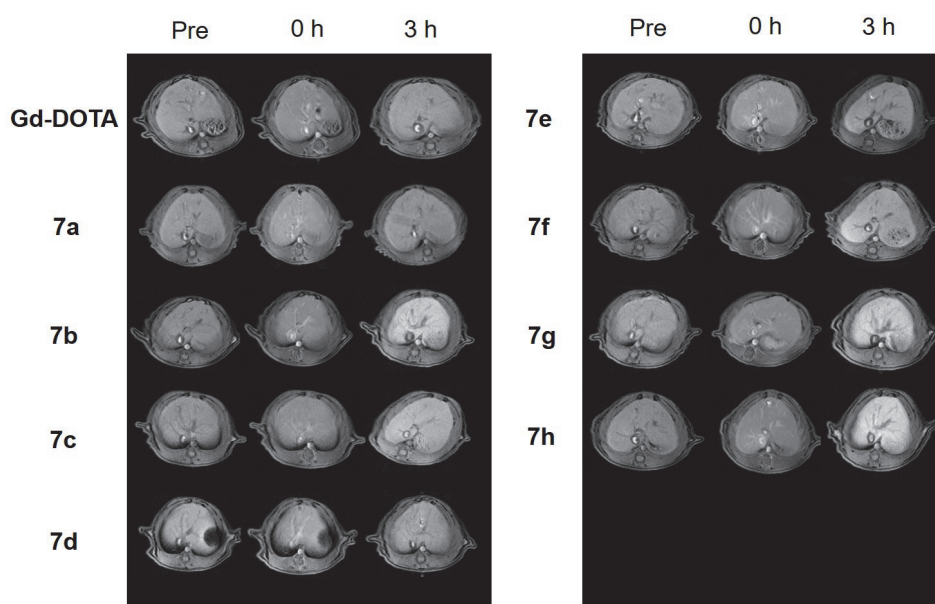


图 5 给药前后肝脏磁共振成像对比图

Figure 5 MR imaging comparison of liver at pre- and post-injection

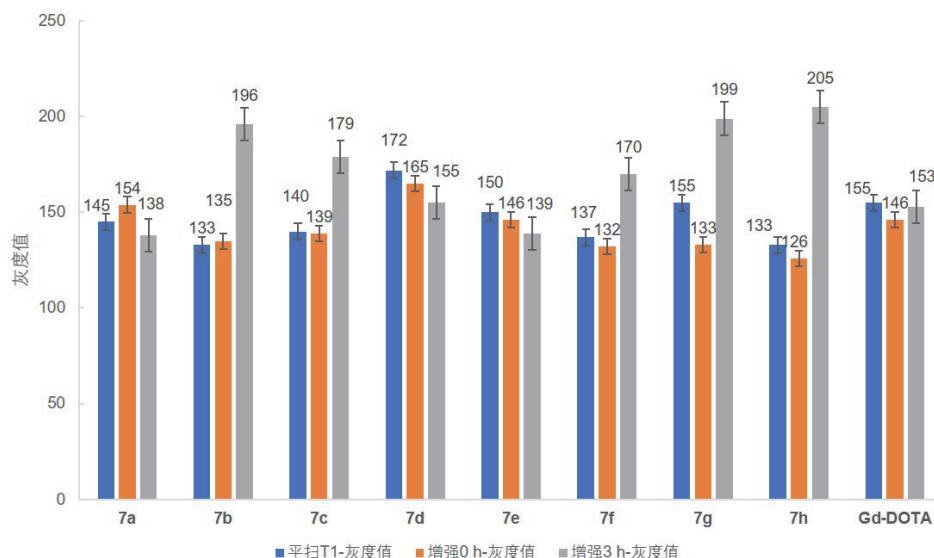


图6 给药前后肝脏磁共振图像灰度值变化图

Figure 6 Gray-scale value of MR imaging for liver at pre- and post-injection

### 3 结论

综上所述, 本工作针对线性临床磁共振对比剂的不足, 并根据现有临床肝靶向磁共振对比剂的结构特点, 设计了一类含有乙氧芳基或甲氧苯基, 以 DOTA 为  $\text{Gd}^{3+}$  离子螯合基团的大环类非离子型磁共振对比剂, 并对其两条可选合成路线进行了分析讨论, 确定了最优合成方案, 制备了 8 个新型结构的对比剂分子. 弛豫率测试和体外磁共振成像结果显示, 所制备化合物均属于  $T_1$  类型对比剂, 纵向弛豫率  $r_1$  值介于  $3.7 \sim 5.4 \text{ L} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ , 均高于临床使用对比剂 Gd-DOTA ( $3.6 \text{ L} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ), 化合物 **7h** 的  $r_1$  值达到  $5.4 \text{ L} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ , 略高于现有肝靶向磁共振对比剂 Gd-EOB-DTPA ( $5.3 \text{ L} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ), 比我们前期制得的肝靶向磁共振对比剂 **5d** ( $4.7 \text{ L} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ) 提高了约 15%. 肝靶向磁共振成像研究表明, 所制备化合物 **7b**、**7g** 和 **7h** 可以在肝脏长时间停留, 体现了其肝靶向性, 具有成为肝靶向磁共振对比剂应用潜力. 其中, 对比剂 **7h** 的  $\text{SNR}_3 \text{ h} / \text{SNR}_{\text{pre}}$  值、 $\text{SNR}_0 \text{ h} / \text{SNR}_{\text{pre}}$  值和给药后 3 h 的灰度值在所制备对比剂中均保持最大, 肝靶向成像性能最优, 且其纵向弛豫率  $r_1$  值也最高, 因此, 对比剂 **7h** (Gd-DOTA-EOPEI) 适宜作为先导化合物进行进一步研究. 同时, 本工作所设计制备对比剂属于大环类非离子型对比剂, 可有效降低现有线性对比剂导致部分病人肾源性系统性纤维化(NSF)和在脑部发生钆离子沉积的风险, 其非离子性, 可降低病人体内渗透压, 使用更安全. 本工作对新型大环含钆类肝靶向磁共振对比剂的研究具有重要借鉴意义.

### References

- [1] Weissleder, R.; Pittet, M. J. *Nature* **2008**, *452*, 580.
- [2] Vernuccio, F.; Porrello, G.; Cannella, R.; Vernuccio, L.; Brancatelli,

- G. Clin. Imag. **2021**, *70*, 33.
- [3] Wahsner, J.; Gale, E. M.; Rodríguez-Rodríguez, A.; Caravan, P. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 957.
- [4] Helm, L. *Future Med. Chem.* **2010**, *2*, 385.
- [5] Hermann, P.; Kotek, J.; Kubiček, V.; Lukeš, I. *Dalton Trans.* **2008**, *23*, 3027.
- [6] Huckle, J. E.; Altun, E.; Jay, M.; Semelka, R. C. *Invest. Radiol.* **2016**, *51*, 236.
- [7] Wei, H.; Bruns, O. T.; Kaul, M. G.; Hanse, E. C.; Barch, M.; Wisniewska, A.; Chen, O.; Chen, Y.; Li, N.; Okada, S.; Cordero, J. M.; Heine, M.; Farrar, C. T.; Montana, D. M.; Adam, G.; Itrich, H.; Jasanoff, A.; Nielsen, P.; Bawendi, M. G. *PNAS* **2017**, *114*, 2325.
- [8] Penfield, J.; Reilly, R. *Nat. Rev. Nephrol.* **2007**, *3*, 654.
- [9] Perez-Rodríguez, J.; Lai, S.; Ehst, B. D.; Fine, D. M.; Bluemke, D. A. *Radiology* **2009**, *250*, 371.
- [10] Kanal, E.; Tweedle, M. F. *Radiology* **2015**, *275*, 630.
- [11] Thian, Y. L.; Riddell, A. M.; Koh, D. M. *Cancer Imaging* **2013**, *13*, 567.
- [12] Baek, A. R.; Kim, H. K.; Park, S.; Lee, G. H.; Kang, H. J.; Jung, J. C.; Park, J. S.; Ryeom, H. K.; Kim, T. J.; Chang, Y. J. *Med. Chem.* **2017**, *60*, 4861.
- [13] Chen, K.; Li, P.; Zhu, C.; Xia, Z.; Xia, Q.; Zhong, L.; Xiao, B.; Cheng, T.; Wu, C.; Shen, C.; Zhang, X.; Zhu, J. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 9182.
- [14] Wang, J.; Wang, H.; Ramsay, I. A.; Erstad, D. J.; Fuchs, B. C.; Tanabe, K. K.; Caravan, P.; Gale, E. M. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 8811.
- [15] Sun, H.-S.; Li, Y.-L.; Jiang, H.; Guo, C.; Shen, L.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1779 (in Chinese). (孙宏顺, 李玉龙, 蒋蕻, 郭成, 沈临江, 有机化学, **2018**, *38*, 1779.)
- [16] Zhou, J.; Sun, H.-S.; Li, Y.-L.; Jiang, H.; Guo, C.; Shen, L.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2767 (in Chinese). (周进, 孙宏顺, 李玉龙, 蒋蕻, 郭成, 沈临江, 有机化学, **2021**, *41*, 2767.)
- [17] Sun, H.-S.; Zhou, J.; Li, Y.-L.; Jiang, H.; Zhang, Y.; Wang, J.-Q.; Guo, C.; Shen, L.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 778 (in Chinese). (孙宏顺, 周进, 李玉龙, 蒋蕻, 张艳, 王建强, 郭成, 沈临江, 有机化学, **2019**, *39*, 778.)
- [18] Cresens, E.; Ni, Y. C.; Adriaens, P.; Verbruggen, A.; Marchal, G. *WO 2002038546*, **2002** [Chem. Abstr. **2002**, *136*, 379071].
- [19] Zhang, J.-D.; Curry, K. *WO 2016090491*, **2016** [Chem. Abstr. **2016**, *165*, 112684].
- [20] Frullano, L.; Tejerina, B.; Meade, T. J. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 8489.
- [21] Aime, S.; Caravan, P. *J. Magn. Reson. Imaging* **2009**, *30*, 1259.
- [22] Elst, L. V.; Maton, F.; Laurent, S.; Seghi, F.; Chapelle, F.; Muller, R. N. *Magn. Reson. Med.* **1997**, *38*, 604.

(Cheng, B.)