



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102317257 B

(45) 授权公告日 2015.08.26

(21) 申请号 200980156755.8

(22) 申请日 2009.12.11

(30) 优先权数据

2008906411 2008.12.12 AU

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011.08.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/AU2009/001612 2009.12.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/066010 EN 2010.06.17

(73) 专利权人 墨尔本大学

地址 澳大利亚维多利亚州

(72) 发明人 保罗·斯蒂芬·唐纳利

布雷特·迈克尔·帕特森

(74) 专利代理机构 上海光华专利事务所 31219

代理人 余明伟

(51) Int. Cl.

C07C 337/08(2006.01)

A61K 38/08(2006.01)

C07D 295/135(2006.01)

A61K 31/28(2006.01)

A61K 51/04(2006.01)

C07F 1/08(2006.01)

A61K 31/402(2006.01)

A61K 51/06(2006.01)

C07F 3/06(2006.01)

A61K 31/47(2006.01)

(56) 对比文件

US 4338248 A, 1982.07.06,

JP 7072571 A, 1995.03.17,

WO 2007003944 A2, 2007.01.11,

WO 2008061306 A1, 2008.05.29,

US 3483207 A, 1969.11.09,

Lily J. Ackerman 等. Synthesis and Evaluation of Copper Radiopharmaceuticals. 《Nuclear Medicine & Biology》. 1999, 第 26 卷第 551-554 页.

E. R. Dilanyan 等. ANTITUMOR ACTIVITY OF SUBSTITUTED METHYLGLYOXAL. 《Pharmaceutical Chemistry Journal》. 2008, 第 42 卷 (第 9 期), 第 9-11 页.

Jason P. Holland 等. Functionalized Bis(thiosemicarbazone) Complexes of Zinc and. 《Inorganic Chemistry》. 2006, 第 46 卷第 465-485 页.

Jason P. Holland 等. Synthesis, Radiolabelling and Confocal Fluorescence Microscopy of Styrene-. 《Eur. J. Inorg. Chem.》. 2008, (第 12 期), 第 1985-1993 页.

John K. Lim 等. Mixed Bis(thiosemicarbazone) Ligands for the Preparation of Copper. 《J. Med. Chem.》. 1996, 第 40 卷第 132-136 页.

Eugene A. Coats 等. Comparative Analysis of the Cytotoxicity of Substituted. 《Journal of Medicinal Chemistry》. 1978, 第 21 卷 (第 8 期), 第 804-809 页.

E. Winkelmann 等. Anticoccidial Activity of Dithiosemicarbazones. 《Drug Res.》. 1977, 第 27 卷第 950-967 页.

D. W. McPherson 等. RADIOLABELING OF PROTEINS WITH RADIOISOTOPES OF COPPER USING. 《Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals》. 1990, 第 28 卷 (第 8 期), 第 876-899 页.

审查员 吴姗姗

权利要求书2页 说明书53页

(54) 发明名称

制备不对称双 (缩氨基硫脲) 的方法

(57) 摘要

本申请涉及制备不对称双 (缩氨基硫脲) 的

方法, 本方法中有用的合成中间体化合物, 通过本方法可以容易地得到的新的双 (缩氨基硫脲), 以及利用其中某些新的双 (缩氨基硫脲) 治疗或显像的方法。

[转续页]

[接上页]

(51) Int. Cl.

A61P 35/00(2006. 01)

C07F 5/02(2006. 01)

A61K 31/4706(2006. 01)

C07D 207/448(2006. 01)

C07F 9/40(2006. 01)

A61K 31/495(2006. 01)

C07D 215/12(2006. 01)

C07K 7/06(2006. 01)

A61K 31/5375(2006. 01)

A61K 103/00(2006. 01)

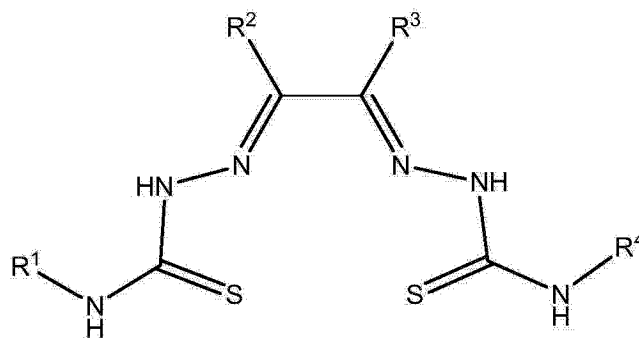
A61K 31/662(2006. 01)

C07D 215/38(2006. 01)

A61K 31/69(2006. 01)

C07D 215/40(2006. 01)

1. 一种制备式 (I) 化合物的方法：



式(I)

其中

R^1 选自包括 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基、 C_2 - C_{12} 杂烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_2 - C_{12} 杂环烷基、 C_6 - C_{18} 芳基和 C_1 - C_{18} 杂芳基的基团；

R^4 是下式的基团：

-X-Y

其中 X 选自包括以下的基团：

(a) 键

(b) - $(CH_2)_mCO_2$ -

(c) - $(CH_2)_mCO$ -

(d) - $(CH_2)_mSO_3$ -

(e) - $(CH_2)_mSO_2$ -

(f) - $(CH_2)_mR^8$ -

(g) - $(CH_2)_mCHR^9R^{10}$ ；

(h) - $(CH_2)_mNHC(=O)O$ -

(i) - $(CH_2)_mNH$ -

(j) - $(CH_2)_mNR^9$ -

(k) - $(CH_2)_mNHSO_2$ -

(l) - $(CH_2)_mSO_2$ -

(m) - $(CH_2)_mSO_3$ -

(n) - $(CH_2)_mR^8$ -

(o) - $(CH_2)_mCHR^9R^{10}$ ；

(p) - $((CH_2)_xO)_y$ -；

(q) - $((CH_2)_xNR^{11})_y$ -；

其中 m 是选自包括 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 的整数；

每个 x 独立地选自包括 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 的整数；

y 是选自包括 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 的整数；

R^8 选自包括 C_6 - C_{18} 芳基和 C_1 - C_{18} 杂芳基的基团，

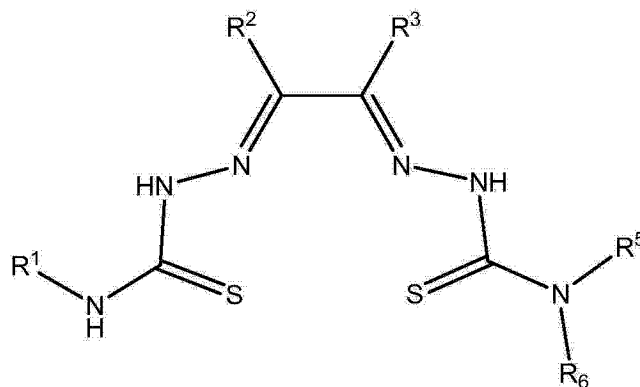
每个 R^9 和 R^{10} 独立选自包括 CO_2H 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 杂烷基的基团；

R^{11} 独立选自包括 H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 杂烷基和氮原子保护基的基团；

Y 选自包括 H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₂-C₁₂杂烷基、C₃-C₉环烷基、C₃-C₉环烯基、C₂-C₁₂杂环烷基、C₂-C₁₂杂环烯基、C₆-C₁₈芳基、C₁-C₁₈杂芳基、C₃-C₉环烷基 C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂杂环烷基 C₁-C₁₂烷基、C₆-C₁₈芳基 C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₈杂芳基 C₁-C₁₂烷基、C₆-C₁₈芳基 C₂-C₁₂杂烷基、C₃-C₉环烷基 C₂-C₁₂杂烷基、C₆-C₁₈芳基 C₂-C₁₂杂烷基、C₂-C₁₂杂环烷基 C₂-C₁₂杂烷基、C₁-C₁₈杂芳基 C₂-C₁₂杂烷基、和分子识别部分的基团,其中分子识别部分选自奥曲肽、[Tyr³]-octreotate、[Tyr¹]-octreotate、铃蟾肽、铃蟾肽 (7-14)、促胃泌素释放肽、单氨基酸、穿膜肽、膜联蛋白 V、破伤风抗毒素、环状 RGD、葡萄糖、葡糖胺、叶酸、神经加压素、神经肽 Y、肠促胰肽酶 (CCK)、血管活性肠内肽 (VIP)、P 物质、alpha- 黑素细胞促进激素 (MSH), R¹和 R⁴不相同;

R²和 R³各自独立地选自以下基团: H、以及 C₁-C₁₂烷基;

本方法包括式 (II) 化合物和式 (III) 所示的伯胺 NH₂R⁴的反应;



式(II)

其中 R¹、R²和 R³如上所定义, R⁵和 R⁶各自独立地选自 C₁-C₁₂烷基。

2. 根据权利要求 1 的方法, R¹是甲基。

3. 根据权利要求 1-2 中任一项的方法,其中 R²和 R³都是甲基。

4. 根据权利要求 1 的方法, Y 是 H 或分子识别部分的基团,其中分子识别部分选自奥曲肽、[Tyr³]-octreotate、[Tyr¹]-octreotate、铃蟾肽、铃蟾肽 (7-14)、促胃泌素释放肽、单氨基酸、穿膜肽、膜联蛋白 V、破伤风抗毒素、环状 RGD、葡萄糖、葡糖胺、叶酸、神经加压素、神经肽 Y、肠促胰肽酶 (CCK)、血管活性肠内肽 (VIP)、P 物质、alpha- 黑素细胞促进激素 (MSH)。

制备不对称双（缩氨基硫脲）的方法

技术领域

[0001] 本申请涉及一种制备不对称双（缩氨基硫脲）的方法、本方法中有用的合成中间体化合物、通过本方法可以容易地得到的新的双（缩氨基硫脲）以及利用其中某些新的双（缩氨基硫脲）治疗或显像的方法。

背景技术

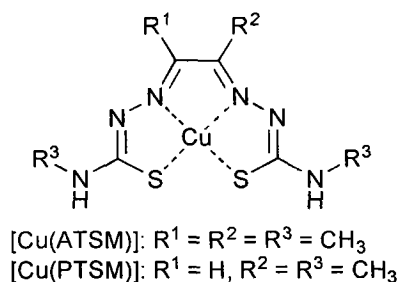
[0002] 众所周知，双（缩氨基硫脲）以及其过渡金属络合物具有广谱的药理活性。例如其多种衍生物已经被证实具有抗癌作用，可用作过氧化类歧化酶活性氧自由基清除剂；还具有抑菌作用，可用作神经变性疾病的治疗剂。此外，某些双（缩氨基硫脲）配体可作为放射性铜异构体的传输工具，其在铜放射性药物的研发领域中具有可观的潜在价值。

[0003] 在铜放射性药物领域，有多种铜放射性核素具有被应用于诊断显影剂或放射疗法的潜力。例如铜-60、铜-61、铜-62 和铜-64 作为正电子发射器，就具有在正电子发射断层扫描术 (PET) 中应用的潜力。在所有情况下，放射性核素都必须被选择性传递到目标区域，而使用放射性核素的剂型起着关键作用。所述选择性传递可以通过铜配位络合物的形成而实现，其生物分布由多种因素决定，例如电荷、类型、亲油性和氧化还原过程化学。

[0004] 特异性显像和治疗可以一起或者分别通过将生物活性分子（选择性结合于生物体内的某些受体）连接到络合物上而实现。例如羧酸盐这样的带臂式功能基团可以通过肽偶联方法连接到生物活性分子的末端氨基上，形成连接于生物分子的酰胺结构。在这些情形下，形式电荷、尺寸以及其他与金属络合物有关的因素可能会改变其生物分布，但其关键前提是双官能团螯合物在体内是足够稳定的。

[0005] 由 1,2-二酮衍生所得的双（缩氨基硫脲）配体能与铜 (II) 形成稳定的、中性、低分子量的平面络合物，其已经被成功作为放射性铜螯合剂。例如 [Cu(PTSM)] 已经被研究用于灌注显像剂，而 [Cu(PTSM)] 由于其在低氧组织中的选择性保持力，已经被成功用作低氧示踪剂。

[0006]



[0007] 双（缩氨基硫脲）配体为铜提供了一种 N_2S_2 螯合物体系。硬氮配位原子和软硫配位原子的混合物提供了一种混合体系，该体系可形成稳定的 Cu(II) 和 Cu(I) 络合物。这种状态及可形成形式上电中性络合物的事实意味着双（缩氨基硫脲）作为放射性铜螯合物具有超越基于 TETA (1,4,8,11-四氮杂环四癸烷-N,N',N'',N'''-四乙酸) 体系的四氮杂大环系统的潜在的优势。

[0008] 相应地,由于双(缩氨基硫脲)配体预期具有如上所述的相对稳定性,对于基于其核心骨架结构的配体的研究也引起了显著的兴趣。研究这一类配体的困难在于,为了能用于所针对的应用,要求配体含有或者能够连接到分子识别部分。通常为了实现这一点需要合成不对称双(缩氨基硫脲)配体。

[0009] 现有合成不对称双(缩氨基硫脲)配体的工艺中难点通常包括通过合适的二酮与合适的功能性氨基硫脲进行逐步反应以生成一元加成物,继之与另一种功能性的氨基硫脲反应可得所需原料。

[0010] 该方法中存在许多难点。首先,在该方法第一步中一元加成物几乎很少单独生成,因此必须从包括起始原料、一元加成物和双加成物的典型反应混合物中分离出想得到的产品。这减少了本方法的总产出率并且增加了不想要的杂质混入最终产物中的预期,在注定会成为药物用途的产品中,这些杂质是显然不能接受的。

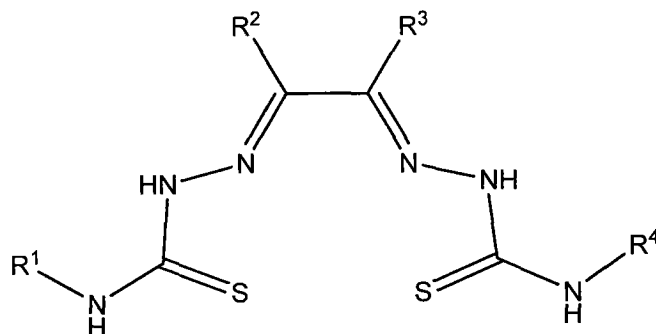
[0011] 因此该方法有些繁琐并且从商业制造角度来看,不太受欢迎。另外,在很多情况下,那些在最终产物中具备所需功能的氨基硫脲,并不容易得到,或者不容易从商业上可获得的原料进行合成得到。这因此限制了最终配体用现有已知技术容易得到的灵活度。因此提供一种改进的合成不对称双(缩氨基硫脲)配体的方法就显得尤为迫切。

[0012] 本申请确认了一种通用的且有效的合成各种不对称双(缩氨基硫脲)配体的方法,该方法利用如果双(缩氨基硫脲)配体在各自末端分别采用了二,三级氮原子时,三级氮可以参与选择性氨基转移这一发现,在配体这个位置上引入了多种取代基。

[0013] 概述

[0014] 本发明的一方面提供了一种制备式(I)化合物的方法:

[0015]



式(I)

[0016] 其中

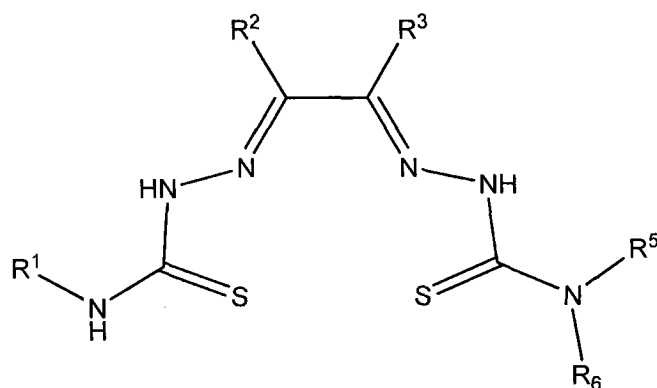
[0017] R^1 和 R^4 是各自独立的非氢取代基, R^1 和 R^4 不相同;

[0018] R^2 和 R^3 各自独立地选自以下基团:H、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基和任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基,

[0019] 或者 R^2 和 R^3 与它们相连接的碳原子一起形成任选取代 C_3-C_{12} 环烷基团;

[0020] 本方法包括式(II)化合物和式(III)所示的伯胺 NH_2R^4 的反应

[0021]



式(II)

[0022] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上所定义, 且 R^5 和 R^6 是非氢原子取代基;

[0023] R^4 如上定义。

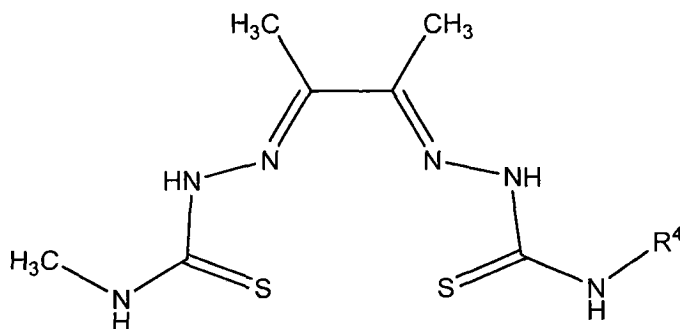
[0024] 本发明的方法中 R^1 可以是如后讨论中任意的宽范围中可能的非氢原子取代基。在本发明的方法的某些实施例中 R^1 选自包括任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基和任选取代的 C_1 - C_8 杂芳基的基团。在某些实施例中 R^1 是甲基。

[0025] 在本发明方法的某些实施例中, R^2 和 R^3 各自独立地选自以下基团: H、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基。在本发明方法的某些实施例中, R^2 和 R^3 是甲基。

[0026] 在本发明方法的某些实施例中, R^5 和 R^6 各自独立地选自任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基。在某些实施例中, R^5 和 R^6 各自独立地选择包括甲基、乙基、异丙基、丙基、2-甲基-丙基、1-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基和己基。在某些实施例中 R^5 和 R^6 是甲基。

[0027] 根据本发明方法中的某些实施例, 提供了一种合成式 (Ia) 的方法

[0028]



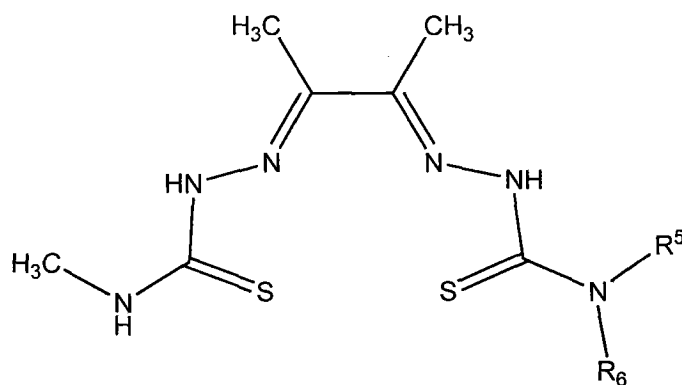
式(Ia)

[0029] 其中

[0030] R^4 是非氢取代基;

[0031] 本方法包括式 (IIa) 化合物和伯胺 NH_2R^4 的反应,

[0032]



式(IIa)

[0033] 其中 R^5 和 R^6 是非氢原子取代基团。

[0034] 由于原则上,任意的伯胺可以用于本发明的方法,所以本发明的方法可以用于引入宽范围的 R^4 基团。唯一的要求就是所述的伯胺适宜于反应中取代起始原料上的仲胺。

[0035] 某些实施例中 R^4 选自包括任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_9 环烷基、任选取代的 C_3-C_9 环烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_3-C_9 环烷基 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 杂环烷基 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_9 环烷基 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基 C_2-C_{12} 杂烷基和任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基 C_2-C_{12} 杂烷基的基团。

[0036] 某些实施例中 R^4 是下式的基团：

[0037] $-X-Y$

[0038] 其中 X 是键或连接部分；

[0039] Y 选自包括 H 、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_9 环烷基、任选取代的 C_3-C_9 环烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_3-C_9 环烷基 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 杂环烷基 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_9 环烷基 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基 C_2-C_{12} 杂烷基、肽、蛋白质和分子识别部分。

[0040] 本发明的方法中 X 部分起着连接部分的作用,最终作用是作为可连接到金属上的配体(可能是放射性核素)和附着于分子识别部分的点或分子识别部分本身之间的间隔。因此,最好两者之间有一定程度的分离,以确保这两个实体不干扰对方的活动。但是(同样重要的是),这两实体也不能被分离的太远,这样放射性核素不能有效地传递到它所运作的地方。

[0041] 某些实施例中 X 是具有 1 到 20 个原子的直链连接基团。某些实施例中 X 是具有 1 到 15 个原子的直链连接基团。某些实施例中 X 是具有 1 到 12 个原子的直链连接基团。某

些实施例中 X 是具有 1 到 10 个原子的直链连接基团。某些实施例中 X 是具有 1 到 8 个原子的直链连接基团。某些实施例中 X 是具有 8 个原子的直链连接基团。某些实施例中 X 是具有 7 个原子的直链连接基团。某些实施例中 X 是具有 6 个原子的直链连接基团。某些实施例中 X 是具有 5 个原子的直链连接基团。某些实施例中 X 是具有 4 个原子的直链连接基团。某些实施例中 X 是具有 3 个原子的直链连接基团。某些实施例中 X 是具有 2 个原子的直链连接基团。某些实施例中 X 是具有 1 个原子的直链连接基团。

[0042] 大范围的可能基团可用于制备该类型的连接基团。合适的可用于制备 X 的基团实例包括任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基和任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基。

[0043] 某些实施例中 X 选自以下基团：

[0044] (a) 键；

[0045] (b) $-(CH_2)_mCO_2-$ ；

[0046] (c) $-(CH_2)_mCO-$ ；

[0047] (d) $-(CH_2)_mSO_3-$ ；

[0048] (e) $-(CH_2)_mSO_2-$ ；

[0049] (f) $-(CH_2)_mR^8-$ ；

[0050] (g) $-(CH_2)_mCHR^9R^{10}$ ；

[0051] (h) $-(CH_2)_mNHC(=O)-$ ；

[0052] (i) $-(CH_2)_mNH-$ ；

[0053] (j) $-(CH_2)_mNR^9-$ ；

[0054] (k) $-(CH_2)_mNHSO_2-$ ；

[0055] (l) $-(CH_2)_mSO_2-$ ；

[0056] (m) $-(CH_2)_mSO_3-$ ；

[0057] (n) $-(CH_2)_mR^8-$ ；

[0058] (o) $-(CH_2)_mCHR^9R^{10}$ ；

[0059] (p) $-(CH_2)_xO_y-$ ；以及

[0060] (q) $-(CH_2)_xNR^{11}y-$ ；

[0061] 其中 m 是选自包括 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 的整数；

[0062] 每个 x 独立地选自包括 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 的整数；

[0063] y 是选自包括 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 的整数；

[0064] R^8 选自包括任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基和任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基的基团，

[0065] 每个 R^9 和 R^{10} 独立选自包括 CO_2H 、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂烷基的基团；

[0066] R^{11} 独立选自包括 H、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂烷基和氮原子保护基的基团。

[0067] 某些实施例中 X 选自以下基团：

[0068] (a) $-(CH_2)_mCO_2-$ ；

[0069] (b) $-(CH_2)_mCO-$ ；

[0070] (c) $-(CH_2)_mSO_3-$ ；

[0071] (d) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2-$;

[0072] (e) $-(\text{CH}_2)_m\text{R}^8-$; 以及

[0073] (f) $-(\text{CH}_2)_m\text{CHR}^9\text{R}^{10}$;

[0074] 其中 m 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 如上定义。

[0075] 在某些实施例中 m 是 0。在某些实施例中 m 是 1。在某些实施例中 m 是 2。在某些实施例中 m 是 3。在某些实施例中 m 是 4。在某些实施例中 m 是 5。在某些实施例中 m 是 6。在某些实施例中 m 是 7。在某些实施例中 m 是 8。在某些实施例中 m 是 9。在某些实施例中 m 是 10。

[0076] 在某些实施例中 x 是 0。在某些实施例中 x 是 1。在某些实施例中 x 是 2。在某些实施例中 x 是 3。在某些实施例中 x 是 4。在某些实施例中 x 是 5。在某些实施例中 x 是 6。在某些实施例中 x 是 7。在某些实施例中 x 是 8。在某些实施例中 x 是 9。在某些实施例中 x 是 10。

[0077] 在某些实施例中 y 是 0。在某些实施例中 y 是 1。在某些实施例中 y 是 2。在某些实施例中 y 是 3。在某些实施例中 y 是 4。在某些实施例中 y 是 5。在某些实施例中 y 是 6。在某些实施例中 y 是 7。在某些实施例中 y 是 8。在某些实施例中 y 是 9。在某些实施例中 y 是 10。

[0078] 在某些实施例中 R^8 是苯基。

[0079] 在某些实施例中 R^9 和 R^{10} 独立选自包括 CO_2H 、甲基的基团。

[0080] 在某些实施例中 R^{11} 独立选自包括 H 和氮原子保护基的基团。

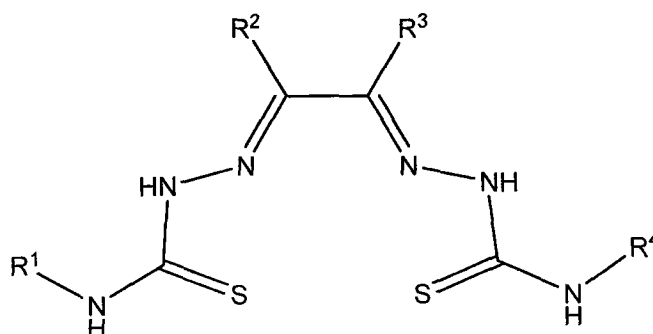
[0081] 在本方法的某些实施例中 Y 是分子识别部分。在本方法的某些实施例中 Y 是 H。

[0082] 在某些实施例中, 选择 X 和 Y 使得伯胺 NH_2R^4 是一个氨基酸基团, 其中 NH_2 基团是氨基酸基团的 N-末端部分, R^4 是氨基酸基团的残基 (或者其保护态)。本质上是在分子这边引入了氨基酸或者肽。

[0083] 本发明也提供一种不对称络合物, 该络合物可以用本发明上述的方法合成得到。

[0084] 相应地, 另一方面提供一种式 (III) 的化合物:

[0085]



[0086] 其中

[0087] R^1 选自包括任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基和任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基的基团。

[0088] R^2 和 R^3 各自独立地选自包括 H、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的

C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基和任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基的基团,或

[0089] R^2 和 R^3 与它们相连接的碳原子一起形成任选取代 C_3-C_{12} 环烷基团;

[0090] R^4 是下式的基团:

[0091] $-X-Y$

[0092] 其中 X 是键或连接部分;

[0093] Y 选自包括 H、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_9 环烷基、任选取代的 C_3-C_9 环烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_3-C_9 环烷基 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 杂环烷基 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_9 环烷基 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基 C_2-C_{12} 杂烷基、肽、蛋白质和分子识别部分;或其金属络合物。

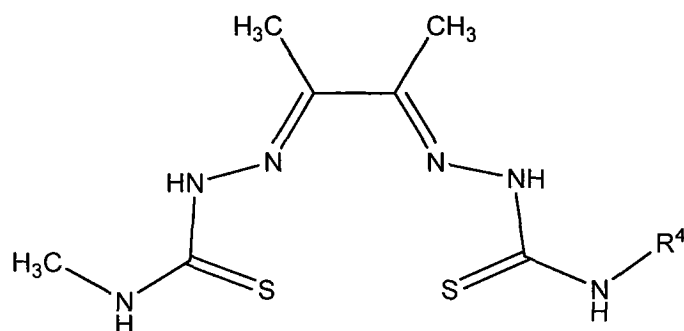
[0094] 在本发明化合物的某些实施例中 R^1 是甲基。

[0095] 在本发明化合物的某些实施例中, R^2 和 R^3 各自独立地选自以下基团: H、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基。在本发明化合物的某些实施例中, R^2 和 R^3 是甲基。

[0096] 在本发明化合物的某些实施例中, R^5 和 R^6 各自独立地选自 H 和任选取代的 C_1-C_{12} 烷基。在本发明化合物的某些实施例中 R^5 和 R^6 是甲基。

[0097] 在某些实施例中化合物是式 (IIIa) 的化合物:

[0098]



式(IIIa)

[0099] 其中 R^4 如上所述;

[0100] 或其金属络合物。

[0101] 如上所述大范围的 R^4 取代基可被引入用如上所述的合成方法的本发明的化合物中。

[0102] 某些本发明化合物的实施例中 X 选自以下基团:

[0103] (a) 键;

[0104] (b) $-(CH_2)_mCO_2-$;

[0105] (c) $-(CH_2)_mCO-$;

[0106] (d) $-(CH_2)_mSO_3-$;

[0107] (e) $-(CH_2)_mSO_2-$;

[0108] (f) $-(CH_2)_mR^8-$;

- [0109] $(g) - (CH_2)_m CHR^9 R^{10}$;
- [0110] $(h) - (CH_2)_m NHC O_2 -$;
- [0111] $(i) - (CH_2)_m NH -$;
- [0112] $(j) - (CH_2)_m NR^9 -$;
- [0113] $(k) - (CH_2)_m NHSO_2 -$;
- [0114] $(l) - (CH_2)_m SO_2 -$;
- [0115] $(m) - (CH_2)_m SO_3 -$;
- [0116] $(n) - (CH_2)_m R^8 -$;
- [0117] $(o) - (CH_2)_m CHR^9 R^{10}$;
- [0118] $(p) - ((CH_2)_x O)_y -$; 以及
- [0119] $(q) - ((CH_2)_x NR^{11})_y -$;
- [0120] 其中 m 是选自包括 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 的整数;
- [0121] 每个 x 独立地选自包括 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 的整数;
- [0122] Y 是选自包括 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 的整数;
- [0123] R^8 选自包括任选取代的 C_6-C_{18} 芳基和任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基的基团,
- [0124] 每个 R^9 和 R^{10} 独立选自包括 CO_2H 、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基和任选取代的 C_2-C_{12} 杂烷基的基团;
- [0125] R^{11} 独立选自包括 H、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂烷基和氮原子保护基的基团。
- [0126] 某些实施例中 X 选自以下基团:
- [0127] $(a) - (CH_2)_m CO_2 -$;
- [0128] $(b) - (CH_2)_m CO -$;
- [0129] $(c) - (CH_2)_m SO_3 -$;
- [0130] $(d) - (CH_2)_m SO_2 -$;
- [0131] $(e) - (CH_2)_m R^8 -$; 以及
- [0132] $(f) - (CH_2)_m CHR^9 R^{10}$;
- [0133] 其中 m 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 如上定义。
- [0134] 在某些实施例中 m 是 0。在某些实施例中 m 是 1。在某些实施例中 m 是 2。在某些实施例中 m 是 3。在某些实施例中 m 是 4。在某些实施例中 m 是 5。在某些实施例中 m 是 6。在某些实施例中 m 是 7。在某些实施例中 m 是 8。在某些实施例中 m 是 9。在某些实施例中 m 是 10。在某些实施例中 m 是选自 1、2、3、4、5、6 的整数。
- [0135] 在某些实施例中 x 是 0。在某些实施例中 x 是 1。在某些实施例中 x 是 2。在某些实施例中 x 是 3。在某些实施例中 x 是 4。在某些实施例中 x 是 5。在某些实施例中 x 是 6。在某些实施例中 x 是 7。在某些实施例中 x 是 8。在某些实施例中 x 是 9。在某些实施例中 x 是 10。在某些实施例中 x 是选自 0、1、2、3 的整数。
- [0136] 在某些实施例中 y 是 0。在某些实施例中 y 是 1。在某些实施例中 y 是 2。在某些实施例中 y 是 3。在某些实施例中 y 是 4。在某些实施例中 y 是 5。在某些实施例中 y 是 6。在某些实施例中 y 是 7。在某些实施例中 y 是 8。在某些实施例中 y 是 9。在某些实施例中 y 是 10。在某些实施例中 x 是选自 0、1、2、3 的整数。

[0137] 在某些实施例中 R^8 是苯基。

[0138] 在某些实施例中 R^9 和 R^{10} 独立选自包括 CO_2H 、甲基的基团。

[0139] 在某些实施例中 R^{11} 独立选自包括 H 和氮原子保护基的基团。

[0140] 在某些实施例中 X 选自包括以下的基团： $-(CH_2)_mCO_2-$ 和 $-(CH_2)_mSO_3-$ 。在某些实施例中 X 选自包括以下的基团： $-(CH_2)_mCO-$ 和 $-(CH_2)_mSO_2-$ 。

[0141] 在某些实施例中 Y 是 H。在某些实施例中 Y 是分子识别部分。

[0142] 在 Y 是分子识别部分的实施例中，Y 可以是任意能够在生理环境下具有识别目标基团能力的部分。在某些实施例中分子识别部分选自包括以下的基团：抗体、蛋白质、肽、碳水化合物、核酸、低聚核苷酸、低聚糖和脂质体或片段或其衍生物。

[0143] 在某些实施例中分子识别部分是抗体或其片段或衍生物。在某些实施例中分子识别部分是蛋白质或其片段或衍生物。在某些实施例中分子识别部分是肽或其片段或衍生物。在某些实施例中分子识别部分是碳水化合物或其片段或衍生物。在某些实施例中分子识别部分是核酸或其片段或衍生物。在某些实施例中分子识别部分是低聚核苷酸或其片段或衍生物。在某些实施例中分子识别部分是低聚糖或其片段或衍生物。在某些实施例中分子识别部分是维生素 B12 或其片段或衍生物。在某些实施例中分子识别部分是脂质体或其片段或衍生物。

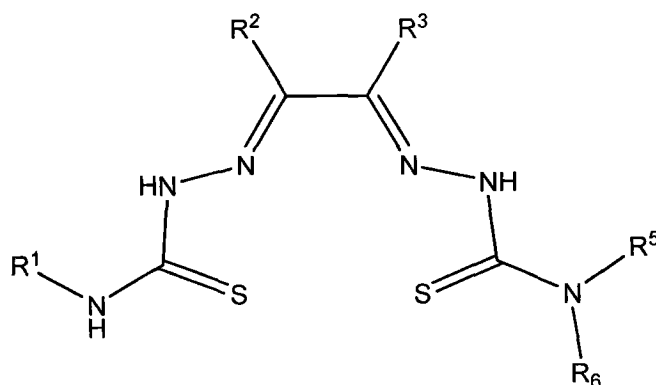
[0144] 在某些实施例中分子识别部分选自包括以下的基团： $[Tyr^3]-octreotate$ 和铃蟾肽。在某些实施例中分子识别部分是 $[Tyr^3]-octreotate$ 。在某些实施例中分子识别部分是铃蟾肽。

[0145] 在本发明化合物的某些实施例中化合物络合于金属离子。在某些实施例中，金属离子选自下述的放射性核素： ^{60}Cu ， ^{61}Cu ， ^{62}Cu ， ^{64}Cu ， ^{66}Cu 和 ^{67}Cu 。

[0146] 而且如上所述的本发明的方法包括氨基转移反应，其配体的末端三级氮原子基团被伯胺选择性的取代。反应的选择性是由于三级氮原子相比于配体其他末端的二级氮原子是更好的离去基团，因此优先被取代。尽管有选择性，由于离去基团的性质，本申请已经发现某些化合物尤其适于用作本合成方法中的起始原料。例如本申请已经发现用该置换反应得到的仲胺具有适当的挥发性，可以以气体的形式从反应介质中分离出，使得反应更易进行完全以及使反应的后处理更简单。考虑到在药物制备环境下的放大工艺流程，本方法从投产角度上来说是十分令人满意的，并且非常具有商业吸引力。已经发现，当被取代的是二甲胺（沸点 $7^\circ C$ ）、甲基乙基胺（沸点 $36^\circ C$ ）和二乙胺（沸点 $55^\circ C$ ）时特别合适，因为这些胺可以用简单的加热反应混合物的方法，以高于上述温度从反应混合物中容易地以气体形式分离出去。因此能够提供这些作为潜在的离去基团的化合物尤其适用于本发明的方法。

[0147] 进一步地提供一种式 (IV) 的化合物

[0148]



式(IV)

[0149] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上定义。 R^5 和 R^6 各自独立地选自甲基和乙基。

[0150] 在式 (IV) 化合物的某些实施例中 R^5 是甲基。在式 (IV) 化合物的某些实施例中 R^5 是乙基。在式 (IV) 化合物的某些实施例中 R^6 是甲基。在式 (IV) 化合物的某些实施例中 R^6 是乙基。在式 (IV) 化合物的某些实施例中 R^5 和 R^6 都是甲基。

[0151] 在式 (IV) 化合物的某些实施例中 R^1 选自以下基团：任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基和任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基。

[0152] 在式 (IV) 化合物的某些实施例中 R^1 是甲基。

[0153] 在式 (IV) 化合物的某些实施例中 R^2 和 R^3 各自独立地选自 H 和任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基。在式 (IV) 化合物的某些实施例中 R^2 和 R^3 是甲基。

[0154] 本发明进一步提供了一种对个体治疗或预防异常状况的方法。该方法包括给予个体治疗有效量的本发明化合物的金属络合物的步骤。在某些实施例中该异常状况是癌症。

[0155] 本发明进一步提供了一种对个体放射显像的方法。该方法包括给予个体治疗有效量的本发明化合物的金属络合物的步骤。

[0156] 本发明的这些方面和其他方面在此列出。

[0157] 详述

[0158] 本说明书中使用对本领域技术人员来说熟知的一些术语。但是为了清楚起见对一些术语进行限定。

[0159] 这里使用的术语“未取代”是指没有取代基或者唯一的取代基是氢。

[0160] 术语“非氢”是指任何取代基不是氢。非氢取代基团的实例包括卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、烷基、烯基、炔基、卤素烷基、卤素烯基、卤素炔基、杂烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、杂芳基烷基、芳烷基、环烷基烯基、杂环烷基烯基、芳基烯基、杂芳基烯基、环烷基杂烷基、杂环烷基杂烷基、芳杂烷基、杂芳基杂烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基芳基、烷氧基杂芳基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、链烯氧基、链炔氧基、环烷基氧基、环烯基氧基、杂环烷基氧基、杂环烯基氧基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、烷氨基、酰氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰氨基、亚磺酰氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、氨基亚磺酰基氨基烷基、-C(=O)OH、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、C(=O)NR^aR^b、C(=NOH)R^a、C(=NR^a)NR^bR^c、

NR^aR^b 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 和酰基，

[0161] 其中 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 各自独立地选自以下基团： H 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 卤素烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基、 C_2 - C_{10} 杂烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_3 - C_{12} 环烯基、 C_2 - C_{12} 杂环烷基、 C_2 - C_{12} 杂环烯基、 C_6 - C_{18} 芳基和 C_1 - C_{18} 杂芳基和酰基或任意两个或更多的 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 和它们连接的原子一起形成 3-12 环原子数的杂环体系。

[0162] 另一个合适的非氢取代基是具有下式的基团：

[0163] $-\text{X}-\text{Y}$

[0164] 其中 X 是键或连接部分；

[0165] Y 选自包括 H 、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_9 环烷基、任选取代的 C_3 - C_9 环烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基、任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_3 - C_9 环烷基 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 杂环烷基 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基 C_2 - C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_9 环烷基 C_2 - C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基 C_2 - C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基 C_2 - C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基 C_2 - C_{12} 杂烷基、肽、蛋白质和分子识别部分。

[0166] 说明书中自始至终所用的术语“任选取代的”是指基团可被或者不被上述定义的一个或多个非氢取代的基团进一步取代或稠合（以形成稠合多环体系）。

[0167] 在某些实施例中每一个任选取代基选自以下基团：卤素、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、烷基、烯基、炔基、卤素烷基、卤素烯基、卤素炔基、杂烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、芳基、杂芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基杂芳基、链烯氧基、链炔氧基、环烷基氧基、环烯基氧基、杂环烷基氧基、杂环环烯氧基、芳氧基、杂环芳氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基烷氧基、氨基、烷氨基、酰胺基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、氨基烷基、氨基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、氨基亚磺酰基氨基烷基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SH}$ 、和酰基。

[0168] 尤其适宜的任选取代的实例包括 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OH 、 OCH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 NH_2 、和 CN 。

[0169] “烯基”作为一个基团或者基团的一部分是指包含至少一个 $\text{C}-\text{C}$ 双键的脂肪烃基团，其可以是直链或支链，在正链中优选具有 2-12 个 C 原子，更优选具有 2-10 个 C 原子，最优选具有 2-6 个 C 原子。正链中该基团可以包含多个双键，每个定位为独立的 E 或 Z 。示例的烯基基团包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基和壬烯基。该基团可以是末端基团或桥连基团。

[0170] “烷基”作为一个基团或者基团的一部分是指一个直链或支链脂肪烃基团，优选 C_1 - C_{12} 烷基、更优选 C_1 - C_{10} 烷基、最优选 C_1 - C_6 烷基，除非另外声明。合适的 C_1 - C_6 直链或支链烷基取代基示例包括甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、己基和它们的类似物。该基团可以是末端基团或桥连基团。

[0171] “炔基”作为一个基团或者基团的一部分是指包含至少一个 $\text{C}-\text{C}$ 叁键的脂肪烃基团，其可以是直链或支链，在正链中优选具有 2-12 个 C 原子，更优选具有 2-10 个 C 原子，

最优选具有 2-6 个 C 原子。示例结构包括但不限于乙炔基和丙炔基。该基团可以是末端基团或桥连基团。

[0172] “芳基”作为一个基团或者基团的一部分是指 (i) 一个任选取代的单环、或稠合多环、芳香族碳环(环原子全是 C 的环状结构), 优选每个环具有 5 到 12 个原子。芳基基团实例包括苯基、萘基和它们的类似物; (ii) 一个任选取代的部分饱和的双环芳香碳环基团, 其中苯基和 C₅₋₇ 环烷基或 C₅₋₇ 环烯基稠合形成环状结构, 例如, 四氢化萘、茛基或茛满基。该基团可以是末端基团或桥连基团。通常芳基是 C₆-C₁₈ 芳基基团。

[0173] “芳基烷基”是指芳基-烷基-基团, 其中芳基和烷基部分如本文所定义。优选的芳基烷基基团包括一个 C₁₋₅ 烷基部分。芳基烷基基团的示例包括苄基、苯乙基、1-萘基甲基和 2-萘基甲基。该基团可以是末端基团或桥连基团。如果该基团是末端基团, 其通过烷基基团连接于分子的残基上。

[0174] “芳基杂烷基”是指芳基-杂烷基-基团, 其中芳基和杂烷基部分如本文所定义。该基团可以是末端基团或桥连基团。如果该基团是末端基团, 其通过杂烷基基团连接于分子的残基上。

[0175] “环烷基”是指饱和的单环或稠合或螺多环, 碳环优选每环包含 3 到 9 个 C, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和它们的类似物, 除非另有声明。该单环体系包括例如环丙基和环己基, 双环体系例如十氢化萘, 多环体系例如金刚烷。通常环烷基基团为 C₃-C₉ 环烷基基团。该基团可以是末端基团或桥连基团。

[0176] “环烷基烷基”是指环烷基-烷基-基团, 其中环烷基和烷基部分如本文定义。单环环烷基的示例包括环丙基甲基、环戊基甲基、环己基甲基和环庚基甲基。该基团可以是末端基团或桥连基团。如果该基团是末端基团, 则其通过烷基基团连接于分子的残基上。

[0177] “环烯基”是指非芳香单环或多环体系, 其包括至少一个 C-C 双键, 以及优选每环具有 5-10 个 C 原子。单环环烯基示例包括环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。环烯基基团可以被一个或多个取代基所取代。通常环烯基基团是 C₃-C₁₂ 烯基基团。该基团可以是末端基团或桥连基团。

[0178] “环烷基杂烷基”是指环烷基-杂烷基-基团, 其中环烷基和杂烷基部分如本文定义。该基团可以是末端基团或桥连基团。如果该基团是末端基团, 则其通过杂烷基基团连接于分子的残基上。

[0179] “杂烷基”是指直链或支链的烷基基团, 其优选链上具有 2-12 个 C 原子, 更优选链上具有 2-6 个 C, 其中一个或多个 C 原子(以及任意所缔合的氢原子)各自独立地被选自 S、O、P 和 NR' 的杂原子基团所取代, 其中 R' 选自包括以下基团: H、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基。杂烷基的示例包括烷基醚、二级和三级烷氨基、酰胺、烷基硫化物和它们的类似物。杂烷基的示例也包括羟基 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基、氨基 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基氨 C₁-C₆ 烷基、和二(C₁-C₆ 烷基)氨基 C₁-C₆ 烷基。该基团可以是末端基团或桥连基团。

[0180] “杂芳基”独自地或作为基团的一部分都是指具有一个芳香环(优选 5 元或 6 元芳环), 且芳香环为一个或多个杂原子作为环原子, 剩余的环原子是 C 原子的基团。合适的杂原子包括氮、氧和硫。杂芳基的示例包括噻吩、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并恶唑、苯并噻唑、苯并异噻唑, 萘并 [2,3-b] 噻吩、呋喃、异氮茛、xantholene、吩噻

(phenoxatine)、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、四氮唑、吡啶、异吡啶、1H- 引唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、酞嗪、萘啶、喹啉、噌啉、咪唑、菲啶、吡啶、吩嗪、噻唑、异噻唑、噻嗪、恶唑、异恶唑、呋喃、吩恶唑、2-, 3- 或 4- 吡啶基, 2-, 3-, 4-, 5-, 或 8- 喹啉基, 1-, 3-, 4-, 或 5- 异喹啉基, 1-, 2-, 或 3- 吡啶基, 和 2-, 或 3- 噻吩基。通常杂芳基基团是 C_1-C_{18} 杂芳基基团。该基团可以是末端基团或桥连基团。

[0181] “杂芳烷基”是指杂芳基-烷基的组合, 其中杂芳基和烷基部分的定义见本文所述。优选的杂芳烷基基团包括一个低级烷基部分。杂芳烷基基团的示例包括吡啶基甲基。该基团可以是末端基团或桥连基团。如果该基团是末端基团, 则其通过烷基基团连接于分子的残基上。

[0182] “杂芳杂烷基”是指杂芳基-杂烷基的基团, 其中杂芳基和杂烷基部分的定义见本文所述。该基团可以是末端基团或桥连基团。如果该基团是末端基团, 则其通过杂烷基基团连接于分子的残基上。

[0183] “杂环烷基”是指饱和的单环、双环或多环, 其包括至少一个选自氮、硫、氧的杂原子, 优选在至少一个环上有 1 到 3 个杂原子。每个环优选有 3 到 10 个环原子, 更优选有 4 到 7 个环原子。合适的杂环烷基取代基的示例包括吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啡啉基、1, 3- 二杂氮卓、1, 4- 二杂氮卓、1, 4- 高吗啉、1, 4- 氧硫杂环己烷。通常杂环烷基是 C_2-C_{12} 杂环烷基。该基团可以是末端基团或桥连基团。

[0184] “杂环烷基烷基”是指杂环烷基-烷基基团, 其中杂环烷基和烷基部分如本文所定义。杂环烷基烷基基团的示例包括 (2- 四氢呋喃基) 甲基、(2- 四氢噻吩基) 甲基。该基团可以是末端基团或桥连基团。如果该基团是末端基团, 则其通过烷基基团连接于分子的残基上。

[0185] “杂环烷基杂烷基”是指杂环烷基-杂烷基基团, 其中杂环烷基和杂烷基部分如本文所定义。该基团可以是末端基团或桥连基团。如果该基团是末端基团, 则其通过杂烷基基团连接于分子的残基上。

[0186] “杂环烯基”是指如本文所定义的杂环烷基基团, 但包含至少一个双键, 通常杂环烯基基团是 C_2-C_{12} 杂环烯基基团。该基团可以是末端基团或桥连基团。

[0187] 术语“治疗有效量”或“有效量”是指足够产生有益或想达到的临床效果的量。有效量可以是一次或多次给药。通常有效量足够对疾病状态的进展产生减轻、改进、稳定、逆转、减缓或推迟的作用。射线影像的有效量是指个体中通常足够使放射核素能被识别的量。

[0188] 术语“分子识别部分”是指能结合到特定分子实体的实体, 通常为在生理环境中的受体位置。该术语包括抗体、蛋白质、肽、碳水化合物、核酸、低聚核苷酸、低聚糖和脂质体。

[0189] 本发明合成的方法包括配体末端的一个三级氮原子被本文所述的伯胺有选择的取代的氨基转移反应。该反应可以在任何合适的溶剂中进行, 该溶剂对两种反应物不活泼, 可以通过对起始原料配体和伯胺的相对溶解度来确定使用的溶剂。可以使用的溶剂的示例包括脂肪族、芳香族、或卤代烃, 例如苯、甲苯、二甲苯、氯苯、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、乙醚和易挥发化合物, 例如二烷基乙醚、乙二醇单或二烷基醚、THF、二氧六环、腈类例如二甲基甲酰胺; 和二甲基乙酰胺、二甲亚砜、四甲基脲, 以及以上溶剂的任意混合物。

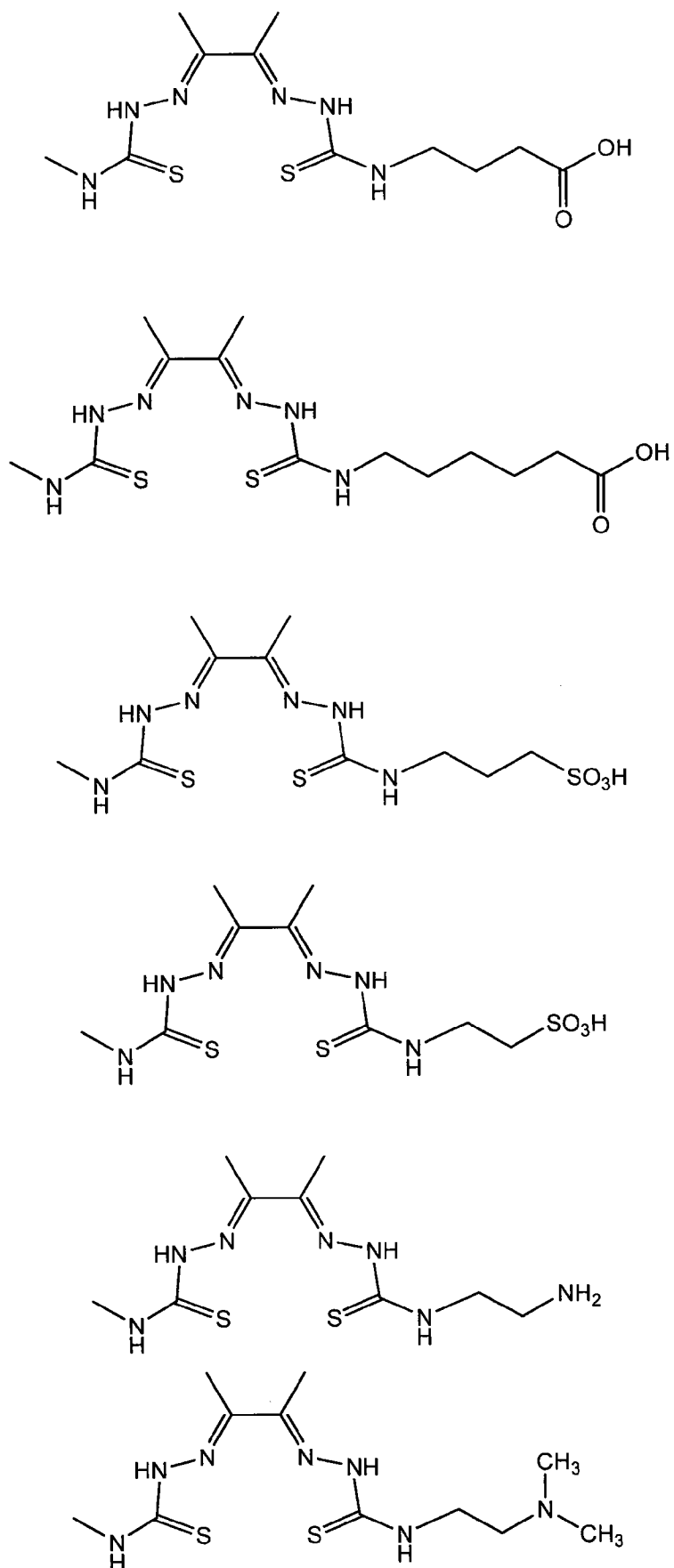
[0190] 反应可在任意多种的合适温度下进行,反应温度根据各自情况很容易确定,在某些情况下可根据离去基团的性质确定。特别地,当离去的胺具有较低的沸点时,比如二乙胺(55℃)、甲基乙基胺(36℃)、或二甲基胺(7℃),非常理想地是在超过其沸点的温度进行反应,使得胺从反应混合物中分离出,因此推进反应进行。然而反应温度通常在0到100℃,更典型在回流溶剂中反应温度为50 to 80℃。在某些实施例中反应在离去基团(NHR^5R^6)为气体的温度和压力下进行,以利于从反应混合物中除去离去基团。反应混合物可以用本领域已知的方法进行监测,反应时间的长度基于多种因素,例如反应的温度以及反应组分的确认。然而通常反应在1到24小时之间实施。

[0191] 当反应完成后,产物通常用本领域已知的技术进行分离。分离出的原料可能已经包括分子识别部分,或者可能是其可以容易地与合适的分子识别部分进行反应。可以容易地与分子识别部分反应的基团的示例包括羧基(CO_2H)或磺酸基(SO_3H)。这些基团可以利用标准的肽耦合技术附着上分子识别部分,从而容易地进行合成。

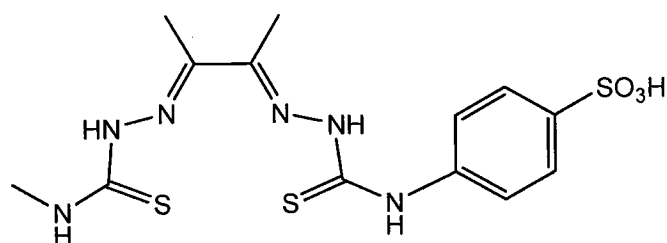
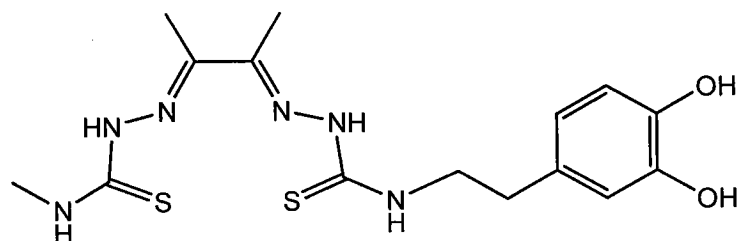
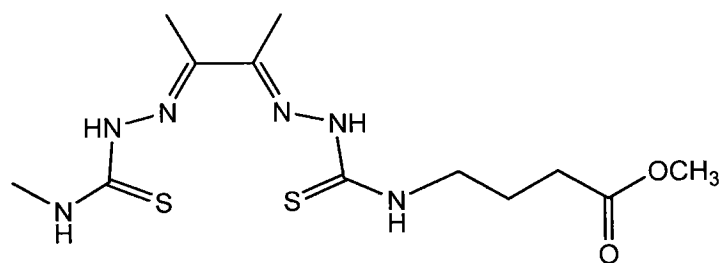
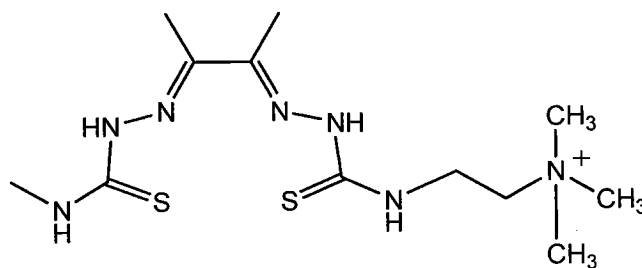
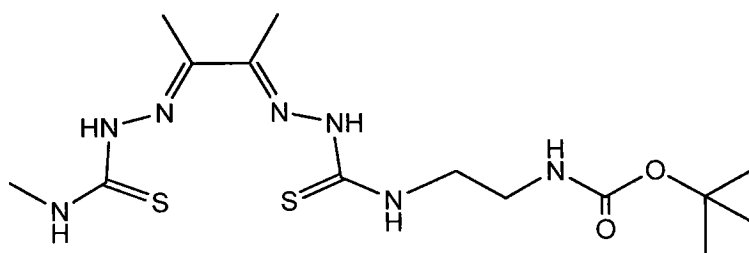
[0192] 原则上,大范围的生物活性分子识别单元的任意一个都可以用于本发明中,唯一的限制是分子识别部分必须包括合适的末端部分与上述本发明化合物末端残基进行耦合。例如当末端残基是羧基或磺酸基残基,最合适反应的分子识别部分是含有末端胺的。此类型的基团耦合反应可以通过本领域熟知的方法进行,通常,利用本领域熟知的肽合成技术,其可以包括利用固相或液相肽合成技术。

[0193] 利用上述方法可以制得的本发明化合物的示例包括:

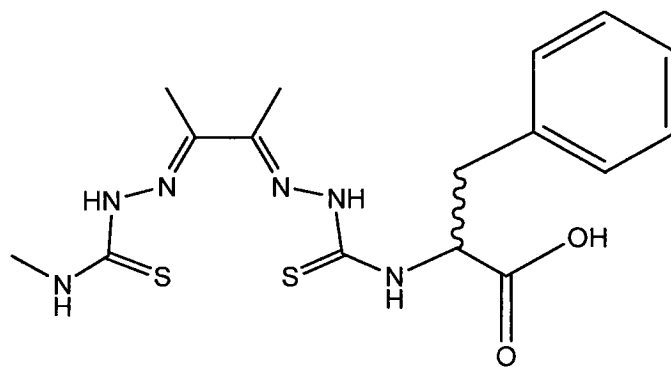
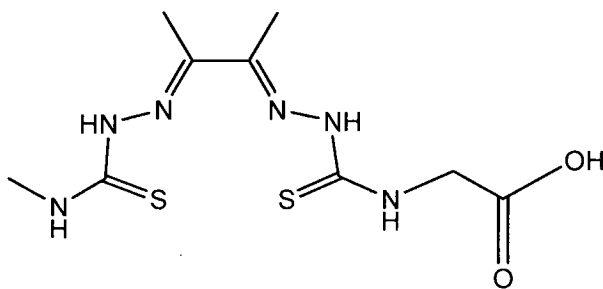
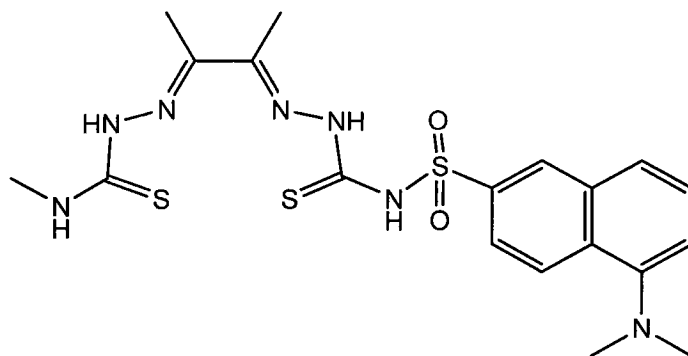
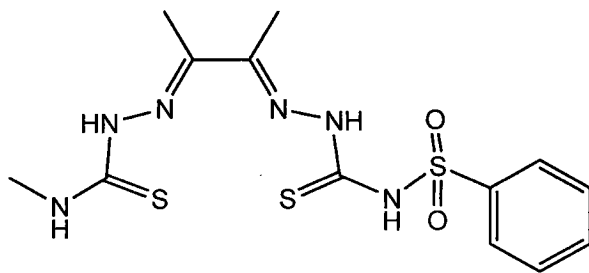
[0194]



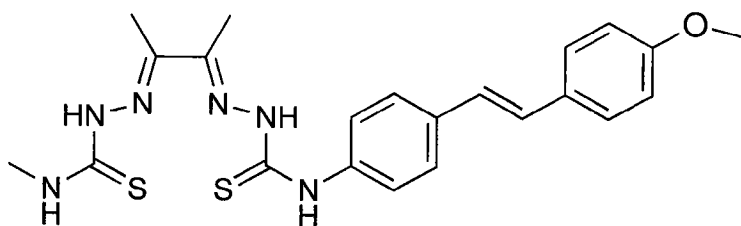
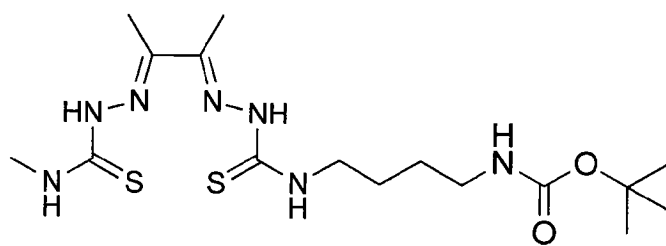
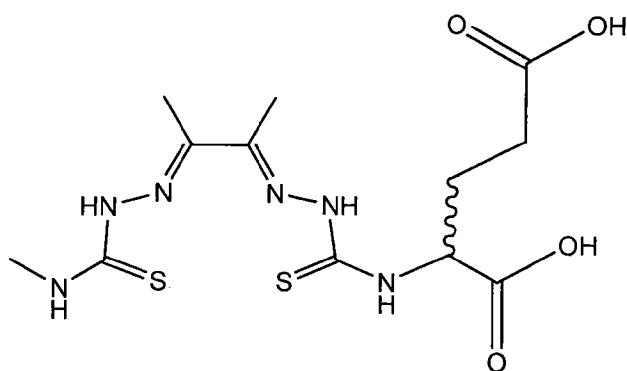
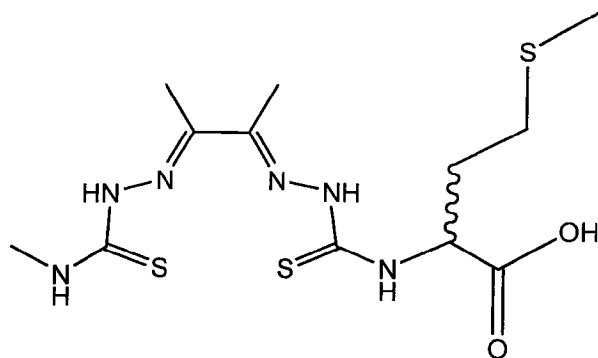
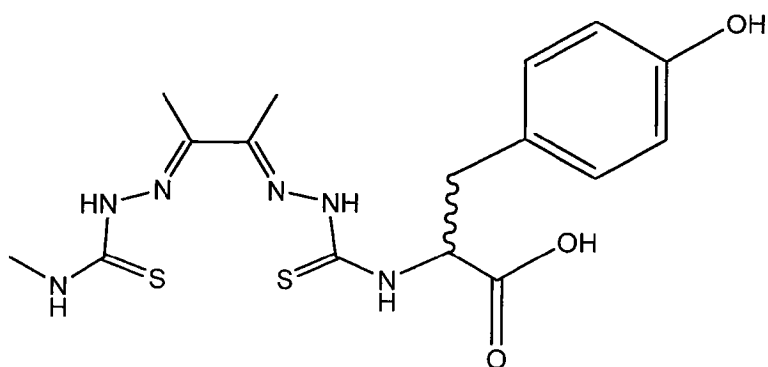
[0195]



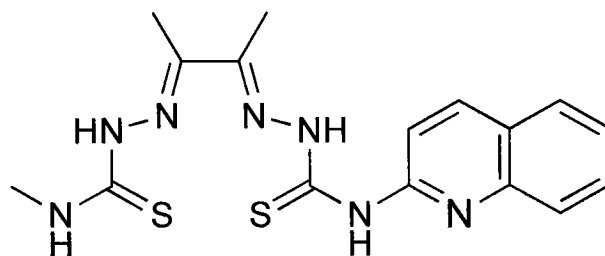
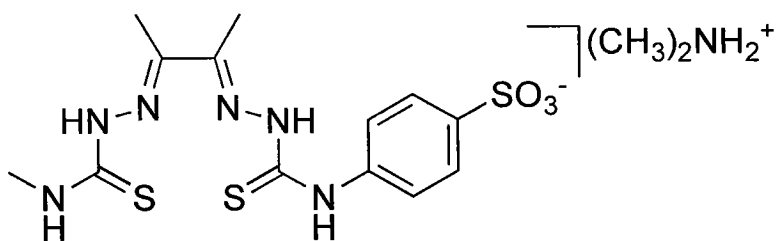
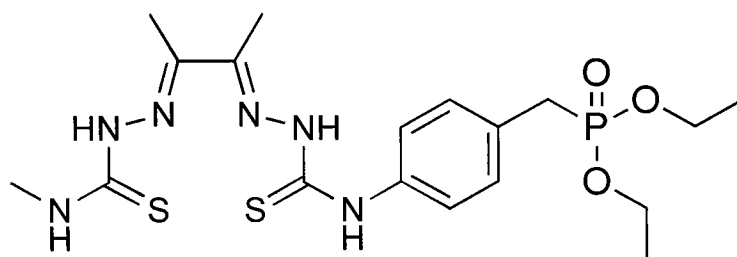
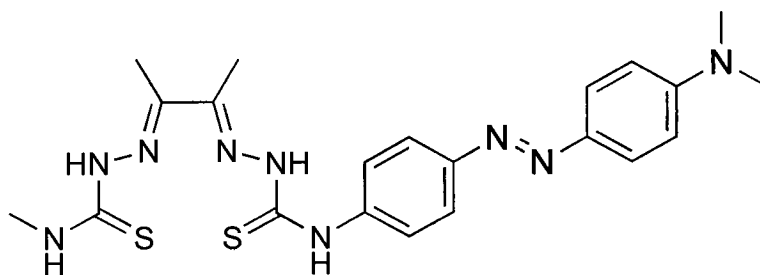
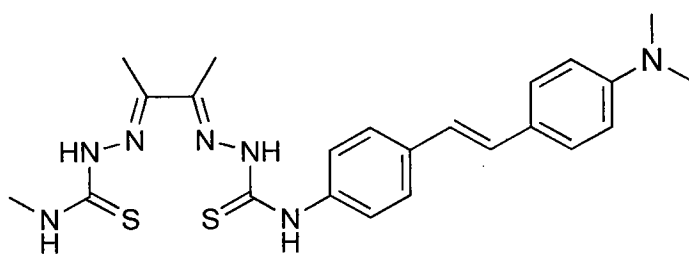
[0196]



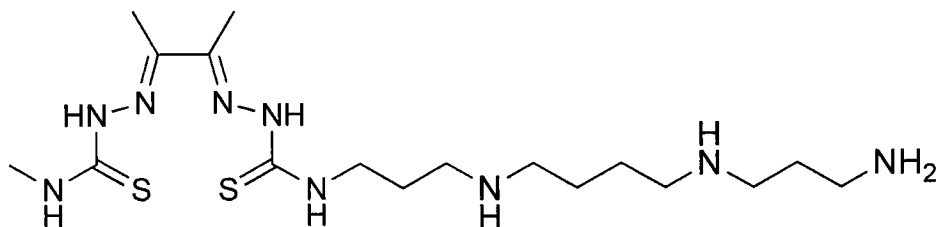
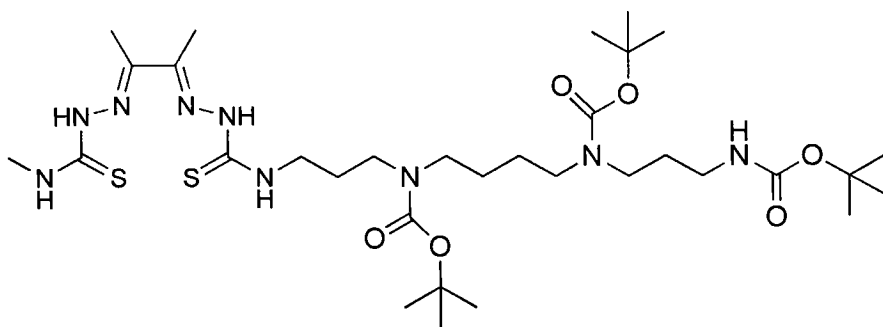
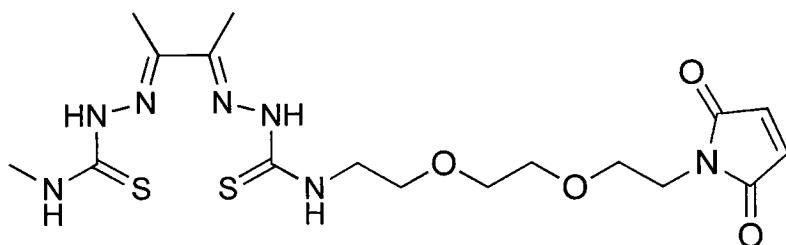
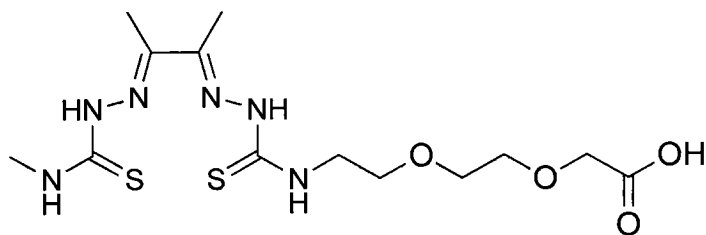
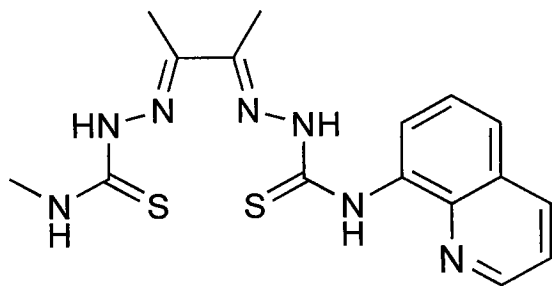
[0197]



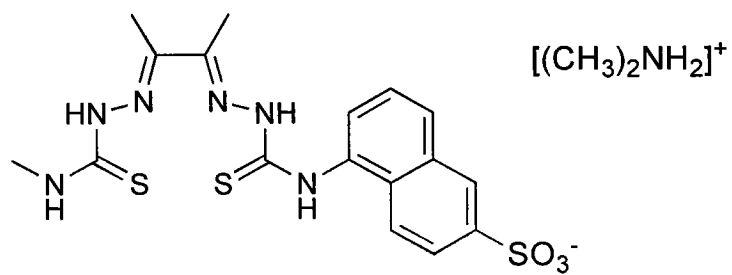
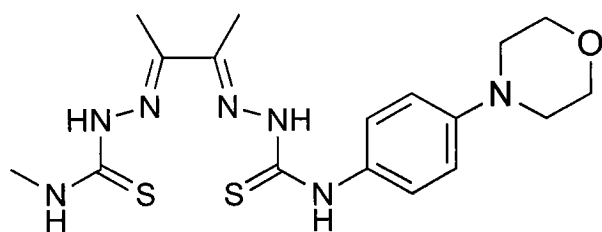
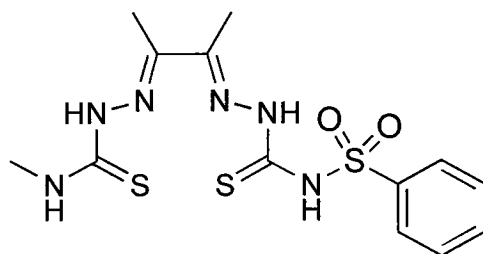
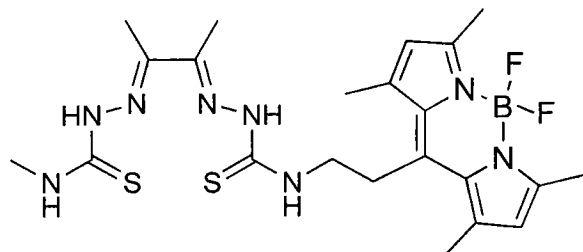
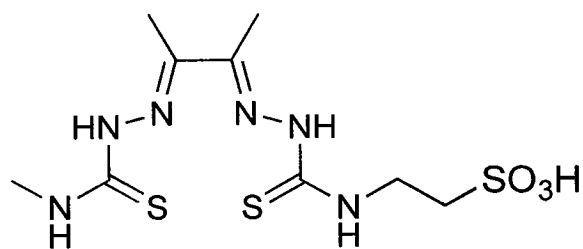
[0198]



[0199]

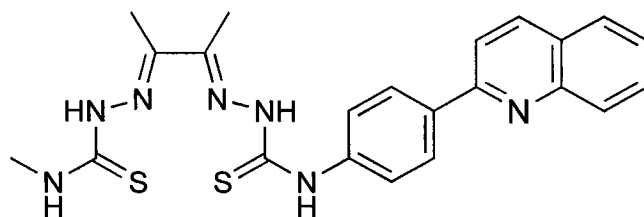
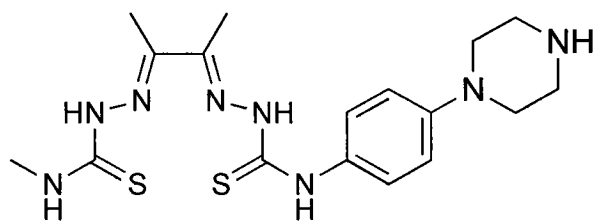
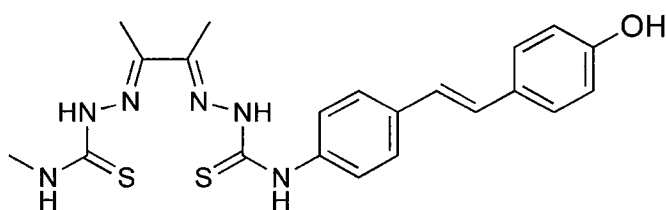
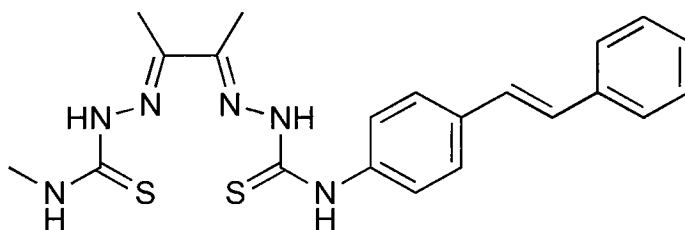
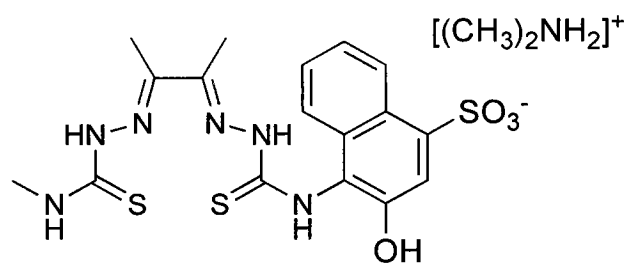


[0200]



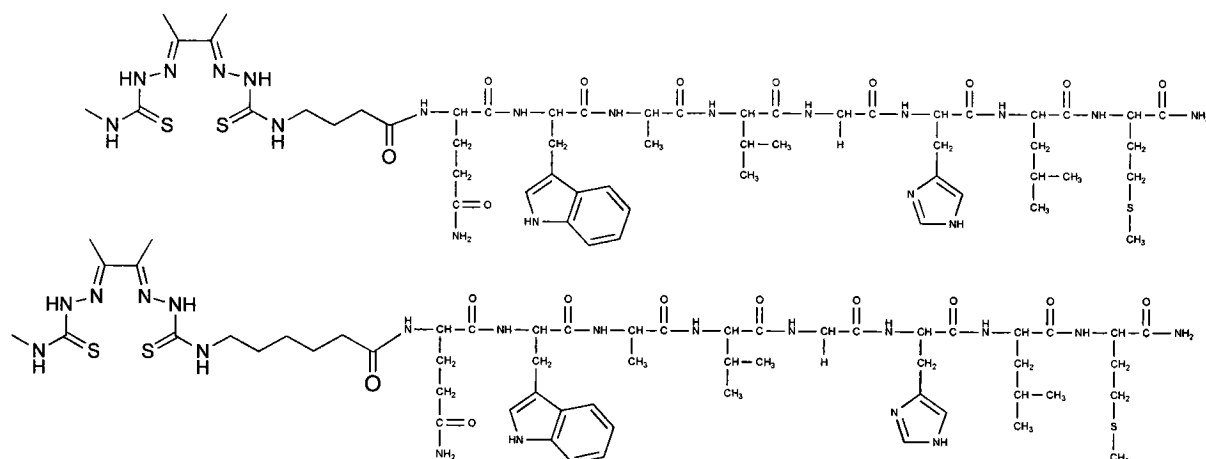
$[(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2]^+$

[0201]



[0202] 包含分子识别部分的化合物的示例包括：

[0203]



[0204] 当上述的化合物具有或可以修饰为具有分子识别部分时,是有用途的。

[0205] 本发明的化合物具有特别的用途,它们可以用于向个体传递金属,当化合物包含分子识别部分时,传递金属到体内想要的位置。在用于本发明该方面如上所述的某些实施例的络合物中,金属选自铁、钙、镁、钴、铜和锌。在某些实施例中,金属是铜或锌。在某些特别的实施例中金属是铜。在某些特别的实施例中,金属是锌。

[0206] 本发明的化合物以及特别的式 (III) 化合物包含可与配体络合的放射性核素,可以用于放射治疗或诊断影像的应用。在每个实例中,治疗和诊断影像均依赖于分子识别部分,涉及使包含放射性核素的络合物方便定位到被治疗或成像的个体的目标组织或器官中。

[0207] 另外,此类化合物可用于对令人感兴趣的个体的金属传递的治疗方法。这些金属治疗可以用于放射治疗的领域,该领域中金属是放射性核素;或者当非放射性的金属传递是有益时,它们可以用于其他的领域。

[0208] 根据本发明的络合物,其可以用于治疗或预防许多异常状况,这些异常状况通过金属传递可以预防、减轻或改善。

[0209] 有很多这种类型的异常状况。这一类型异常状况的示例是与氧化应激有关或由氧化应激导致的疾病。已知有许多保护性生物抗氧化机制涉及到金属催化酶,因此金属传输可以提供刺激或重启生物抗氧化机制的活性,从而导致实现整体的抗氧化的效果。在一个与氧化应激有关或由氧化应激导致的疾病的实施例中,疾病选自心血管疾病、癌症、白内障、例如阿尔茨海默氏病的神经系统疾病、包括克雅氏病的朊病毒疾病 (CJD)、和心脏疾病、淀粉状肌萎缩侧索硬化 (ALS)、可传播性海绵状脑病 (TSE)、白内障、线粒体疾病、门客病、帕金森氏病和亨廷顿氏病。

[0210] 在另一个实施例中,该疾病是一种神经肌肉障碍,包括肌萎缩侧索硬化 (ALS)、线粒体 / 代谢性疾病和 Friedreich 运动失调。

[0211] 在本发明的一个实施例中,疾病是神经系统疾病或神经退行性紊乱。

[0212] 本文所用术语“神经系统疾病”是按其广义来说,而且是指这样的异常状况,其中神经系统中各种类型细胞退化和 / 或因为神经退行性紊乱或损伤或暴露而已经受到损害。特别地,式 (I) 的络合物可被用于治疗外科手术、感染、接触有毒物质、肿瘤、营养不足或代谢紊乱引起的神经系统细胞伤害。另外,式 (I) 的络合物可用于治疗神经退行性紊乱的后遗症,例如阿尔茨海默氏症、帕金森氏症、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、癫痫、药物

滥用或药物成瘾（酒精、可卡因、海洛因、安非他明或类似情况）、脊髓疾病、营养不良或神经视网膜变性（视网膜病变）和周围神经病变，如糖尿病神经病变和 / 或毒素引起的周围神经病变。对于神经系统疾病，本发明化合物预计具有对神经元的作用，以及对其它神经系统细胞，例如星形胶质细胞、少突胶质细胞、雪旺氏细胞和类似情况也有作用。

[0213] 本文所述的术语“神经退行性紊乱”是指神经元的完整性受到威胁的异常。当神经元细胞显示出下降的存活率或神经元不能再传递信号时，神经元的完整性就会受到威胁。

[0214] 本发明的络合物预计可治疗的神经系统异常状况包括急性间歇性卟啉病、阿霉素诱导的心肌病、AIDS 老年痴呆症和 HIV-1 引起的神经毒性、阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease, AD)、肌萎缩性脊髓侧索硬化、动脉粥样硬化、白内障、脑缺血、脑麻痹、脑肿瘤、化疗引起的器官损伤、顺铂引起的肾毒性、冠状动脉旁路手术、克雅氏病及其与“疯牛”病有关的新变体、糖尿病神经病变、唐氏综合症、溺水、癫痫症和外伤后癫痫、弗里德里希氏共济失调、额颞叶痴呆症、青光眼、肾小球病、血色素沉着症、血液透析、溶血、溶血尿毒综合症（威尔氏病）、门客病、出血性中风、哈勒沃登 - 施帕茨病（蛋白球色素退变综合征）、心脏病发作和再灌注损伤、亨廷顿氏病、雷维小体病、间歇性跛行、缺血性中风、炎症性肠病、黄斑变性、疟疾、甲醇 - 引起的毒性、脑膜炎（无菌性和结核性）、运动神经元疾病、多发性硬化症、多系统萎缩、心肌缺血、瘤形成、帕金森氏病、围产期窒息、匹克氏病、进行性核上性麻痹、放疗引起的器官损伤、血管成形术后再狭窄、视网膜病变、老年性痴呆、精神分裂症、败血症、感染性休克、海绵状脑病、蛛网膜下出血 / 脑血管痉挛、硬脑膜下血肿、外科手术创伤，包括神经外科手术、地中海贫血、短暂性脑缺血发作（TIA）、移植、血管痴呆、病毒性脑膜炎和病毒性脑炎。

[0215] 此外，本发明的络合物也可以用来增强其他治疗的效果，例如，增强脑源性神经生长因子的神经保护作用。

[0216] 本发明的络合物也可以用来治疗贫血、白细胞减少、铜缺乏症脊髓型、铜缺乏综合征和高锌血症。

[0217] 本发明的络合物也可用于治疗引起中枢神经系统的氧化损伤的异常状况，包括急性和慢性神经系统疾病，如脑缺血、中风（缺血型和出血型）、蛛网膜下出血 / 脑血管痉挛、脑肿瘤、阿尔茨海默氏病、克雅氏病及其与“疯牛”病相关的新变体、亨廷顿氏病、帕金森氏病、弗里德里希氏共济失调、白内障、伴有雷维小体形成的痴呆、多系统萎缩、哈勒沃登 - 施帕茨病（蛋白球色素退变综合征）、弥漫性雷维小体病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、运动神经元疾病、多发性硬化症、致死性家族性失眠症、格 - 斯综合征和遗传性脑出血伴淀粉样性（荷兰型）。

[0218] 尤其是，本发明的络合物也可用于治疗神经变性的淀粉样变性。神经变性的淀粉样变性可以是多种疾病，其中神经损害由淀粉样蛋白的沉积引起。淀粉样蛋白可能由多种蛋白质和多肽前体形成，包括但不限于 β 淀粉样蛋白、突触核蛋白、亨廷顿蛋白或朊病毒蛋白。

[0219] 因此，一个实施例中的疾病选自下列疾病组合，组合包括单个或家族性阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、运动神经元疾病，白内障、帕金森氏病、克雅氏病及其与“疯牛”病相关的新变体、亨廷顿氏病、伴有雷维小体形成的痴呆、多系统萎缩、哈勒沃登 - 施

帕茨病（蛋白球色素退变综合征）、弥漫性雷维小体病。

[0220] 在一个具体的实施例中，神经淀粉样变性是 β 淀粉样蛋白 - 相关的疾病，如阿尔茨海默氏病或与唐氏综合征相关的痴呆或家族性阿尔茨海默氏病的常染色体显性形式的几种形式之一（见 St George-Hyslop, 2000 的综述）。最优选地， $A\beta$ - 相关的疾病是阿尔茨海默氏病。

[0221] 在本发明的一个具体方面，治疗之前，个体患有中度或重度损伤的认知功能，如通过 AD Assessment Scale (ADAS)-cog 测试确定的，例如 ADAS-cog 值为 25 或更大。除了减缓或抑制个体的认知衰退以外，本发明的络合物和方法也可以适用于治疗或预防神经变性异常状况，或可能适用于减轻神经变性疾病的异常状况的症状。如果给认定的，具有神经变性风险增加的倾向的个体施用，或给显示为认知衰退如慢性认知损伤或急性认知损伤的临床前表现的个体施用，这些方法和化合物可以预防或者延缓临床症状的发生，另外还能减缓或降低认知衰退的速度。

[0222] 现在，老年性痴呆以及其他痴呆症一般不会被诊断出来直至出现一种或多种警示症状。这些症状构成一种综合症，由美国神经病学学院最近定义的慢性认知损伤综合症 (MCI)，指那些临床表现为患有记忆损伤，但是其它的功能良好，而且不符合痴呆的临床标准 (Petersen 等, 2001) 的个体。MCI 的症状包括：

- [0223] (1) 影响工作技能的记忆丧失；
- [0224] (2) 执行熟悉任务困难；
- [0225] (3) 语言上有问题；
- [0226] (4) 时间和地点的定向障碍（迷路）；
- [0227] (5) 判断力较差或降低；
- [0228] (6) 抽象思维有问题；
- [0229] (7) 东西放错地方；
- [0230] (8) 情绪或行为方面的改变；
- [0231] (9) 个性改变；
- [0232] (10) 能动性丧失。

[0233] MCI 可以使用常规的认知能力筛查测验来检测，如微型精神状态测验和记忆损伤筛选和神经心理学筛选组。

[0234] 其他可通过金属传递治疗的疾病是癌症。术语“癌症”是指任何和累计多基因突变有关的疾病的组合，这导致肿瘤基因的活化和 / 或肿瘤抑制基因的失活和 / 或相关的不可控的细胞增生。这些突变的原因和源头由于人体器官的不同癌症而不同。

[0235] 本发明尤其涉及脑癌，其包括脑肿瘤。脑癌或脑肿瘤可能是神经胶质瘤或非神经胶质瘤脑肿瘤。本文术语“癌症”和“肿瘤”可交换地使用。“癌症”可能包括以下任何一种情形：神经胶质瘤、腺瘤、母细胞瘤、恶性上皮肿瘤、肉瘤并包括髓母细胞瘤、室管膜瘤、星形细胞瘤、视觉神经胶质瘤、脑干胶质瘤、少突神经胶质瘤、神经节神经胶质瘤、颅咽管瘤或松果体区肿瘤。提及的“神经胶质瘤”包括 GMB、变性星形细胞瘤和星形细胞瘤或相关脑癌。

[0236] 本发明的络合物也可以用来治疗 tau 相关的紊乱。Tau 蛋白是一种重要的蛋白，因为它是在中枢神经系统中表达的蛋白，而且能稳定细胞内微管网络，在神经结构中起着关

键的作用。因此,任何 tau 蛋白的生理作用的损伤,无论是由于截断、超磷酸化或是扰乱六个自然存在的 tau 异构体的平衡所造成的,对个体都是有损害的,而且导致神经元纤维缠结(NFT)、神经突萎缩和神经纤维网线的形成。这些结构的主要蛋白亚单位是微管相关的蛋白 tau。对 AD 病人的尸体解剖发现 NFT 的数量与包括智力下降的临床症状相关。因此 tau 蛋白在 AD 病理学中起着关键作用。最近发现的在与 17 号染色体(FTDP-17)相关的额颞叶痴呆帕金森疾病中关于 tau 基因特定突变的共分离现象证实,tau 蛋白的某些异常是造成患者神经退行性变和老年痴呆的主要原因。

[0237] 不希望受到理论限制,据认为本发明络合物降低 tau 蛋白磷酸化的水平的活性,是因为其具有向细胞传递金属的能力,从而表现其抗氧化活性。据认为,该络合物作为抗氧化剂的能力是指其提供针对 OS 的保护,其中 OS 可以导致 tau 蛋白超磷酸化以及细胞的紊乱。因此这些络合物向细胞传递生物学重要金属的能力使得它们具有抗氧化剂的功能(尤其是当氧化应激是由金属缺乏引起的),因此意味着金属络合物可能具有预防或治疗 tau 病变的能力。

[0238] 有许多被认为是 tau 紊乱或通常所说的 tau 病变的紊乱或异常状况。该类型的疾病包括理查森氏综合症、进行性核上性麻痹、嗜银颗粒痴呆、皮质基底核退化症、匹克氏症、17 号染色体(FTDP-17)额颞叶痴呆帕金森疾病、后脑炎帕金森(PEP)、拳击员痴呆、唐氏综合症、阿尔茨海默氏症、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、帕金森氏症、关岛的复合型帕金森氏病(PDC)、强直性肌营养不良、哈勒沃登-施帕茨症和 C 型尼曼-匹克病。

[0239] 该络合物也可以用于治疗与 Abeta 相关的紊乱。已知许多 Abeta 紊乱包括选自帕金森氏症、阿尔茨海默氏症、多发性硬化症、神经病变、亨廷顿氏病、朊病毒疾病、运动神经元疾病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、门客病和淀粉样变性的紊乱。

[0240] 由于本发明的络合物,业已显示出能够向细胞提供金属的能力,因此它们有影响基质金属蛋白酶(MMP's)的能力。基质金属蛋白酶(MMPs)是一种锌-和钙-相关的分泌或膜锚定型肽链内切酶,其发挥着重要的生物学功能。MMPs 不仅与许多生理过程有关,而且和多种疾病的病理生理机制有关。基质金属蛋白酶的病理表达和活性都与癌症、动脉硬化、中风、关节炎、牙周病、多发性硬化和肝纤维化有关。因此本发明的络合物可能会影响这些异常状况。

[0241] 在一般情况下,根据所要治疗疾病,给病人或个体服用有效量的金属络合物(包含选择所需的金属)。对金属的选择将取决于疾病和病人的状态。

[0242] 关于式(III)的放射性标记化合物的用途,预计可以被用来确定给个体施用放射性标记化合物的有效量,然后对其进行一段合适时间的监测以确定放射性标记化合物是否已经置入体内特定的位置,或者化合物是否广泛地在体内分布均匀。作为一般规则,放射性标记化合物在体内组织或器官中的位置,反映出该部分的组织或器官被所使用的特定的分子识别部分识别。

[0243] 明智地选择一个分子识别部分至关重要,因为其决定任意本发明的放射性标记化合物在诊断影像应用中的功效。在这一点上,现有技术中已知许多分子识别部分,它们具有好的特性,而且已知对体内某种受体具有目标选择性的。特别是当患者有某种特定医学异常状况时,多种分子识别部分已知将组织或器官作为目标。

[0244] 已知的且可以用于本发明的分子识别部分的示例包括 Octreotate(Octreotide)

Acid)、奥曲肽、[Tyr³]-octreotate, [Tyr¹]-octreotate、铃蟾肽、铃蟾肽 (7-14)、促胃泌素释放肽、单氨基酸、穿膜肽、膜联蛋白 V、破伤风抗毒素 (TAT)、环状 RGD (arginine-glycine-aspartate)、葡萄糖、葡糖胺 (及其衍生碳水化合物)、叶酸、神经加压素、神经肽 Y、肠促胰肽酶 (CCK) 类似物、血管活性肠内肽 (VIP)、P 物质、alpha- 黑素细胞促进激素 (MSH)。例如,某些癌症已知过度表达生长抑素受体,因此分子识别部分可以将这些受体作为靶标。这一类型的分子识别部分示例之一是 [Tyr³]-octreotate。另一个分子识别部分的示例是铃蟾肽,已知其可以将乳腺癌和胰腺癌作为靶标。

[0245] 对个体中放射性标记材料位置的监测通常将会提供给分析师关于放射性标记物质位置的信息,也就是任何被分子识别部分定位的物质 (例如癌组织) 的位置。本发明化合物的有效量将取决于多种因素,而且其必然包含一种平衡,即为了达到所需放射显像效果的必需放射活性量和大家都关心的使个体 (或其组织或器官) 避免暴露于可能有害的不必要的程度的放射之间的平衡。

[0246] 本发明治疗的方法与放射疗法有关,包含给予式 (III) 化合物与一种放射性核素进行络合。通常式 (III) 化合物包括分子识别部分,传递放射性核素到体内所预期的作用的位置,如上所述,已知许多分子识别部分的示例,而且本领域技术人员可以选择合适的分子识别部分来定位体内所需组织以进行治疗。

[0247] 主治医师可以很容易地通过用常规方法和在类似环境下获得的观察结果确定出治疗有效量。在确定治疗有效量时,需要考虑很多因素,包括但不限于,动物的种族、它的尺寸、年龄和一般健康、涉及的具体疾病、疾病的严重程度、患者对治疗的反应、特殊的施用的放射性标记化合物、服用的形式、服用制剂的生物利用度、剂量条件的选择、其他所用的疗法和其他相关的情形。

[0248] 此外,治疗方式将会涉及若干放射治疗的循环,该循环直到病情改善,否则将持续循环。再一次循环的最优剂量以及每次治疗循环之间的间隔将取决于很多因素,例如所治疗病情的严重程度、所治疗个体的健康度 (或不健康度) 和他们对放射疗法的反应。一般本领域技术人员运用已知的技术就可容易地确定出最佳剂量和最优的治疗方式。

[0249] 本发明的化合物可以做成任意剂型或模式,这使得化合物可以用于所需的应用 (显像或放射治疗)。本领域技术人员在制备这一类型时,可以容易地选择合适的剂型和服用的模式,这取决于所选择化合物的特有的性质、治疗的疾病、治疗疾病的阶段和其他相关的情形。读者可将 Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19th edition, Mack Publishing Co. (1995) 作为参考以提供进一步的信息。

[0250] 本发明的化合物可以单独服用或者以与药物学可接受的载体、稀释剂或赋型剂结合的药物组合物的形式使用。本发明有效的化合物,通常以其药物学可接受的盐的形式制成和服用。因为这些形态通常更稳定、更易结晶以及具有更大的溶解度。

[0251] 然而该化合物通常以药物组合物形式使用,其中配制取决于所预期服用的模式。该组合物以本领域已知的方式制备。

[0252] 本发明的其他实施例提供了一种药物包或试剂盒,包含一种或多种装有一种或多种本发明药物组合物成分的容器。在这样的一个包或盒中,可以找到包含至少一种该试剂的单位剂量的容器。方便地,在这样的盒中,以无菌瓶形式提供单次剂量,因此临床医师可以直接使用该滴瓶,这些滴瓶具有所需的用量和化合物的浓度,放射性核素在使用前预先

混合。与这些容器相关有许多书面材料,例如使用说明书或由管理生产使用销售药物、显影剂或生物制品的公立机构出具的注意事项,该注意事项表达了管理生产使用销售人类服用品的公立机构的审批。

[0253] 本发明化合物可以与一种或多种其他药物合并使用或服用。这些药物为治疗提及的紊乱或疾病的抗癌药物和/或步骤(例如外科、放射疗法)。这些成分可以以相同的剂型或分开的剂型服用。如果以分开的剂型服用,本发明化合物可以顺序地服用,或者与其他药物同时服用。

[0254] 另外,本发明化合物可以与一种或多种其他抗癌药物组合服用,可以用于组合疗法。当使用该疗法时,该化合物通常相互组合地服用。因此为达到所需的效果,本发明的一种或多种化合物可以同时服用(作为组合制备)或者顺序服用。这在每个化合物的治疗特点不同,两种药物的组合效果可提供一种改进的治疗效果时,尤为可取。

[0255] 本发明的药物组合物的注射液包含了药物上可接受的无菌水溶液或非水溶液、分散剂、悬浮液或乳状液,以及在使用之前将无菌粉末与无菌注射溶液或分散剂再组合。合适的水或非水载体、稀释剂、溶剂或载体的示例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇和它们的类似物),和它们的合适的混合物、植物油(例如橄榄油)和注射有机酯类例如油酸乙酯。可以通过例如使用卵磷脂的包裹材料、在分散液形式下保持所需的颗粒尺寸和使用表面活性剂的方法来保持合适的流度。

[0256] 这些组合物也可以包含例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂的佐剂,为了确保防止微生物的活动,加入各种抗菌和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯代丁醇、苯酚山梨酸及其类似物。组合物中加入例如糖、氯化钠及类似物的等渗压剂也是合乎需要的。可以通过掺入例如单硬脂酸铝和凝胶的延迟吸收剂来达到延长注射剂药物剂型吸收的目的。

[0257] 如果需要更有效的化合物分布,可以将其加入缓释或靶标传递系统中,例如聚合物基质、脂质体和微球。

[0258] 注射剂型可以进行杀菌,例如通过细菌保留过滤器的过滤,或者通过加入无菌试剂到无菌的固体组合物中,该固体组合物可以在使用前溶解或分散于无菌水中或其他无菌的注射的介质中。

[0259] 口服的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和粒剂。在该固体剂型中,将活性化合物混入至少一种惰性的、药学可接受的赋形剂或载体中,例如柠檬酸钠或磷酸氢钙和/或 a) 例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸的填料或扩充剂, b) 例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、凝胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶的粘合剂, c) 例如甘油的保湿剂, d) 例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某种硅酸盐和碳酸钠的分解剂, e) 例如石蜡的溶液阻滞剂, f) 例如季铵化合物的吸收促进剂, g) 例如十六烷醇和单硬脂酸甘油酯的润湿剂, h) 例如高岭土和膨润土的吸收剂, 和 i) 例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、固体月桂基硫酸钠的润滑剂, 及其混合物。当剂型为胶囊、片剂和丸剂时,也可以包括缓冲剂。

[0260] 相似类型的固体组合物也可以作成软和硬填料凝胶胶囊的形式,用例如乳糖或牛奶糖以及高分子量聚乙二醇及其类似物作为赋形剂。

[0261] 片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和粒剂的固体剂型可以被制成具有包膜和外壳,例如肠溶衣和其他药物制剂领域已知的包膜。其任选地包含乳浊剂,而且也可以是仅释放活性成

分的组合物,或优选地,在肠道部分地区可选地以延迟方式释放。可被使用的包埋组合物的示例包括聚合物物质和蜡状物。

[0262] 如果需要更有效的化合物分布,可以将其加入缓释或靶标传递系统中,例如聚合物基质、脂质体和微球。

[0263] 活性化合物也可以是微囊密封剂型,如果合适的话,可以包括一种或多种上述的赋形剂。

[0264] 口服的液体剂型包括药学上可接受的乳状液、溶液、悬浮液、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物,液体剂型可以包括本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油剂(特别地,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨聚糖的脂肪酸酯,及其混合物。

[0265] 除了惰性稀释剂,口服组合物也可以包括佐剂,例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0266] 除了活性化合物,悬浮液中可以包括悬浮剂,例如乙氧基异硬脂酸醇、聚氧代乙烯山梨醇和山梨聚糖酯、微晶纤维素、氢氧化铝氧化物、膨润土、琼脂和黄芪胶及其混合物。

[0267] 如上所述,实施例的化合物可用于治疗和/或检测增殖疾病。这种细胞增殖疾病或异常状况的示例包括癌症(包括任何转移瘤)、牛皮癣、和平滑肌细胞增殖症,如再狭窄。本发明的化合物特别地可用于治疗和/或检测肿瘤,如乳腺癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、头和/或颈部癌症、或肾、胃、胰脏癌和脑瘤以及淋巴瘤和白血病等血液系统恶性肿瘤。此外,本发明的化合物也可用于治疗 and / 或检测增殖性疾病,这些疾病用其他抗癌药物治疗和/或检测起来是难治的,本发明化合物也可用于治疗 and / 或检测,如白血病、牛皮癣和再狭窄的超增殖疾病。在其它实施例中,本发明的化合物可用于治疗和/或检测癌前期异常状况或增生,包括家族性息肉病、结肠腺瘤性息肉,骨髓发育不良、子宫内膜增生、子宫内膜非典型增生、宫颈细胞病变、阴道上皮内瘤变、良性前列腺增生、喉乳头状瘤、光化性和日光性角化病、脂溢性角化和角化棘皮瘤乳头状瘤。

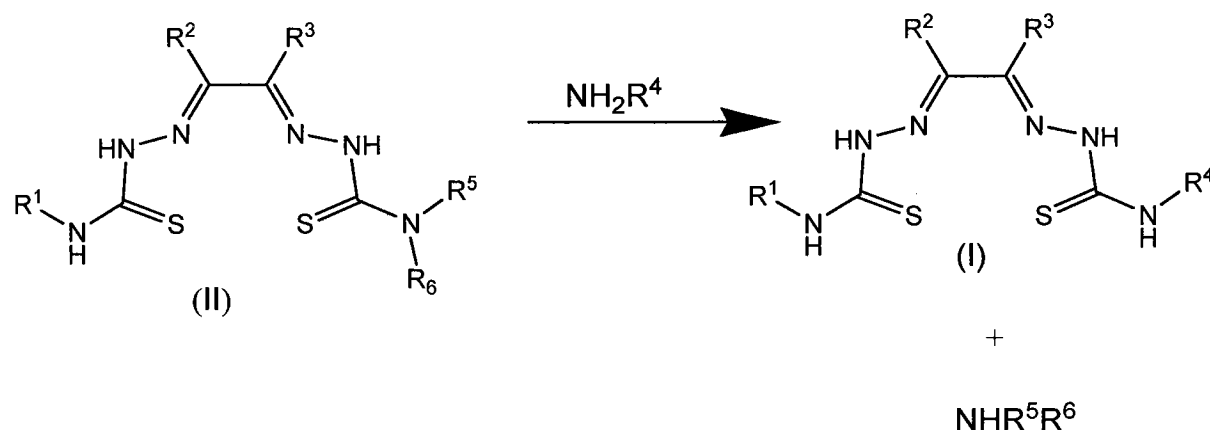
[0268] 本发明化合物的合成

[0269] 各实施例的试剂可使用如下所述的反应路线和合成方案进行制备,采用本领域现有的技术,起始材料,或是易获得的,或可从易获得的起始原料合成。对实施例中特定化合物的制备在下面的实例中详述,但技术人员会意识对所描述的化学反应可以进行很容易地改变而制备得到各实施方式中的其他许多试剂。例如,本领域技术人员可以进行显而易见的改动,如:通过适当的保护干扰基团,通过改变为其他本领域常用的合适试剂,或对反应条件进行常规改动,从而合成出非举例的化合物。有机合成中合适的保护基团的列表可见 T. W. Greene's *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, 1991。另外,本文所公开或本领域已知的其他反应被视为适用于制备的各种实施方式中其他化合物。

[0270] 根据本领域现有技术可以得到或制备出用于合成化合物的试剂。总反应方案示于图表 1 中

[0271] 图表 1

[0272]



[0273] 因此,式(II)的合适的取代双缩氨基硫脲与式 NH_2R^4 的胺进行置换反应生成式(I)的化合物。用该方法制备的化合物,该化合物可以很容易地通过在适当的溶剂中和醋酸铜反应生成其铜盐。

实施例

[0274] 在下述的实施例中,除非另有说明,所有下述的温度在都为摄氏度,所有组分和百分比是按重量计,除非特别注明。

[0275] 各种原料和其他试剂均购自商业供应商,如Aldrich 化学公司或Lancaster 合成有限公司,未经进一步纯化,除非另有说明。四氢呋喃(THF)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)购自Aldrich 公司,在全密封瓶中,并直接使用。所有溶剂通过使用本领域常用的方法进行纯化,除非另有说明。

[0276] 下述的反应下在氮气、氩气下的正气压中或用干燥管进行,在室温下(除非另有说明),在无水溶剂,反应烧瓶装入橡胶隔垫,以便通过注射器加入底物、试剂。玻璃器皿烘干和/或热干燥。

[0277] 通常,后处理时加入等同于反应液体积的反应溶剂或萃取剂,然后加入25%萃取体积的指明的水溶液进行洗涤(除非另有说明)。产物溶液过滤前用无水硫酸钠干燥,用旋转蒸发器减压蒸发溶剂,真空中蒸去溶剂。

[0278] 质谱用Agilent6510 Q-TOF LC/MS 质谱仪耦合到Agilent 1100 液相色谱系统(Agilent, Palo Alto, CA)的正离子模式。获得数据,通过双电喷雾电离源校正参考质谱,使用出厂定义的校准程序。总离子色谱图的每个扫描或数据点平均是9652 瞬变,每秒扫描1.02 次(1.02scans s^{-1})。通过平均每个峰的扫描得到光谱。质谱仪条件:碎裂电压:200-300V;干燥气流量:7L/min;喷雾器:30psi;干燥气体温度:325℃; V_{cap} :4000V;分离器:65V;OCT R_f V:750V;扫描获取范围:150-3000m/z。

[0279] HPLC-MS 的跟踪的记录使用Agilent Eclipse Plus C18 柱($5\mu\text{m}$, $2.1\times 150\text{mm}$)耦合到如上所述的Agilent 6510 Q-TOF LC/MS 质谱仪。 $1\mu\text{L}$ 的每个等份的样品注射到使用Agilent 1100LC 液相色谱系统的柱中,流速为0.5 毫升/分钟的流速。采集参数选取除了碎裂电压不同,其他与如上所述的质谱相同(碎裂电压:100V)。

[0280] 通过Varian FT-NMR 谱仪记录核磁共振光谱,操作条件为500MHz 的 ^1H NMR 和125.7MHz 的 ^{13}C -NMR。在 d_6 -DMSO 溶液中得到核磁共振光谱(以ppm 报道),用残余的溶剂作为参考标准(分别为2.50ppm)。其他核磁共振溶剂视需要选取。当报道多重性时,使用

以下缩写:s = 单峰,d = 双峰,t = 三重峰,m = 多重峰,br = 宽峰,dd = 双重的双峰,dt = 双重的三重峰。当给出耦合常数时,单位为赫兹。

[0281] 半制备 HPLC 纯化使用 Agilent1200 系列的液相色谱系统,流量为 5mL/min。实施例中描述了溶剂梯度和柱工艺条件。自动 Agilent 1200 馏分收集器收集 1-3mL 的馏分,馏分收集基于 214 或 220nm 的紫外可见的检测,较低的阈限在 100-400mAU。每个馏分使用质谱和分析 HPLC 进行分析。

[0282] 分析 HPLC 的跟踪使用 Agilent 1200 系列 HPLC 系统和 Agilent Zorbax EclipseXDB-C18 柱 (4.6x150mm,5 μ m) 获得,流量为 1mL/min,用 214nm、220nm 和 270nm 波长的 UV 光谱检测。

[0283] 用 Cary 300Bio UV-Vis 光谱仪获得紫外-可见光谱,扫描范围为 800-200nm,数据间隔为 0.500nm,扫描速率为 300.00nm/min。

[0284] 通过 Autolab (Eco Chemie, Utrecht, Netherlands) 计算机控制电化学工作站进行伏安实验。使用一个带有玻璃碳盘的标准的三电极排列 (d, 3mm) 作为工作电极, Pt 丝作为辅助电极, Ag/AgCl 作为参比电极 (银丝插入 H₂O 中 (KCl (0.1M) AgNO₃ (0.01M))。扫描速度:100mV/s, 采样间隔:1.06mV, 灵敏度:1x10⁻⁴A。

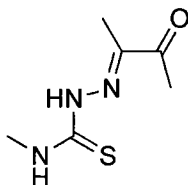
[0285] 放射性标记肽的 HPLC 跟踪测定使用 Waters Comosil C18 柱 (4.6x150mm) 与带有碘化钠闪烁体探测器和紫外可见检测器的 Shimadzu LC-20AT 耦合。每个 100 μ L 的等份放射性标记样品注入柱中,流速为 1mL/min。

[0286] 下面的实施例是为了说明公开的实施方案,并不能理解为对其的限制。除了下述的化合物之外,可以用上述的反应方案或对其适当的变动或修改制备出来其他的化合物。

[0287] 实施例 1

[0288] 单酮-缩氨基硫脲

[0289]

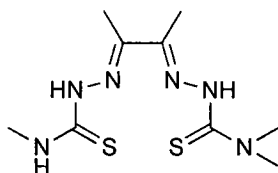


[0290] 2,3-丁二酮 (2.39g, 27.7mmol) 加入蒸馏水 (50mL) 中,用少许几滴的浓盐酸 (36%) 酸化并冷却至 5℃。4-甲基-3-氨基硫脲 (2.65g, 25.2mmol) 少量分次加入到搅拌的冷却溶液中超过 1.5h,得到白色沉淀,并进一步搅拌 40min。沉淀用氯仿萃取 (50+50+40mL),合并萃取液,用 MgSO₄·3H₂O 干燥,过滤并浓缩。加入正戊烷直至溶液出现轻微浑浊,然后冷却到 -20℃ 得到白色针状物。产物过滤收集,用正戊烷洗涤并干燥得到 1 (3.26g, 18.82mmol, 75%)。¹H NMR (d₆-DMSO, 500MHz): δ 1.96, 3H, s, CH₃; δ 2.42, 3H, s, CH₃; δ 3.05, 3H, d, ³J_{HH} = 4.5Hz, NH-CH₃; δ 8.61, 1H, m, NH; δ 10.61, 1H, s, NH。

[0291] 实施例 2

[0292] 二乙酰-双-(N'⁴-二甲基,N''⁴-甲基缩氨基硫脲) (L¹H₂)

[0293]

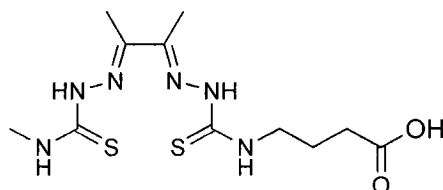


[0294] 在实施例 1 的化合物 (0.92g, 5.3mmol) 的 DMF (3mL) 溶液中, 加入 4,4-二甲基-3-氨基硫脲 (0.76g, 6.4mmol, 1.2eq.) 和乙酸 (5 滴冰乙酸)。得到的溶液在室温下搅拌 48h。加入水 (50mL) 得到从溶液析出的黄色固体沉淀。悬浮液用冰浴冷却, 然后过滤收集金黄色固体。用水 (x1)、乙醇 (x2) 和乙醚 (x3) 洗涤并干燥得到标题化合物 (1.30g, 4.7mmol, 89%)。¹H NMR (d₆-DMSO, 500MHz): δ 2.15, 3H, s, CH₃; δ 2.19, 3H, s, CH₃; δ 3.03, 3H, d, ³J_{HH} = 4.5Hz, NH-CH₃; δ 3.27, s, 6H, (CH₃)₂; δ 8.36, bq, 1H, ³J_{HH} = 4.5Hz, NH-CH₃; δ 9.49, bs, 1H, NH; δ 10.16, bs, 1H, NH。¹³C NMR (125MHz): δ 11.1, CH₃; δ 11.4, CH₃; δ 31.2, NH-CH₃; δ 42.3, (CH₃)₂; δ 148.0, C = N; δ 149.4, C = N; δ 178.5, C = S; δ 181.7, C = S。MS: (正离子)m/z [(L¹H₂)+H]⁺ 275.3 (实验值), 275.1 (计算值), (-负离子)m/z [(L¹H₂)-H]⁻ 273.3 (实验值), 273.1 (计算值)。在 DMSO 中从浓缩溶液中生长出适合单晶 X-衍射晶体学的晶体。

[0295] 实施例 3

[0296] 二乙酰-双-(N'⁴-丁酸, N''⁴-甲基缩氨基硫脲), (L²H₂)

[0297]

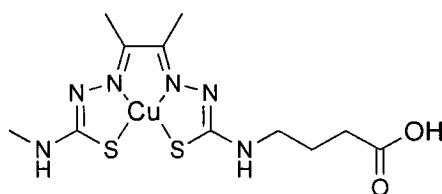


[0298] 在搅拌的实施例 2 化合物的悬浮液 (0.28g, 1.0mmol) 的乙腈溶液中 (30mL) 加入 γ-氨基丁酸 (0.21g, 2.0mmol, 2eq.)。得到的黄色悬浮液在 N₂ 氛围下加热至回流 34h。得到淡奶黄色悬浮液冷却至室温, 过滤收集固体, 用 HCl (3%, 3x3.5mL)、乙腈 (x1) 和乙醚 (x3) 洗涤并干燥得到所需化合物 (L²H₂) (0.28g, 0.8mmol, 81%)。¹H NMR (d₆-DMSO, 500MHz): δ 1.81, 2H, m, CH₂-CH₂-CH₂; δ 2.21, 6H, s, CH₃; δ 2.25, 2H, t, ³J_{HH} = 7.5Hz, CH₂-COOH; δ 3.02, 3H, d, ³J_{HH} = 4.5Hz, NH-CH₃; δ 3.58, 2H, m, NH-CH₂-CH₂; δ 8.38, 1H, q, ³J_{HH} = 4.5Hz, NH-CH₃; δ 8.44, 1H, t, ³J_{HH} = 6Hz, NH-CH₂; δ 10.18, 1H, s, NH; δ 10.23, 1H, s, NH。¹³C NMR (125MHz): δ 11.6, CH₃; δ 11.7, CH₃; δ 24.2, CH₂-CH₂-CH₂; δ 31.2, NH-CH₃, CH₂-COOH; δ 43.2, NH-CH₂; δ 147.9, C = N; δ 148.1, C = N; δ 174.2, C = O; δ 177.8, C = S; δ 178.5, C = S。MS: (正离子)m/z [(L²H₂)+H]⁺ 333.4 (实验值), 333.1 (计算值), (-负离子)m/z [(L²H₂)-H]⁻ 331.3 (实验值), 331.1 (计算值)。

[0299] 实施例 4

[0300] Cu-二乙酰-双-(N'⁴-丁酸, N''⁴-甲基缩氨基硫脲), Cu (L²)

[0301]

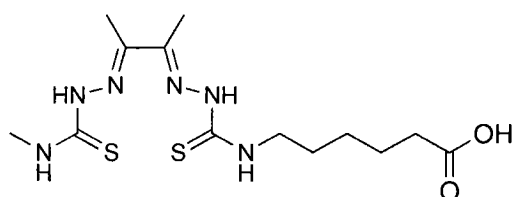


[0302] 室温下,在实施例3的化合物(0.11g,0.3mmol)的DMF(2mL)溶液中搅拌加入 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.07g,0.4mmol)。红/棕色溶液室温下搅拌17h。添加水(40mL)至溶液中析出棕色固体。过滤收集固体,水、乙醇和乙醚洗涤,干燥得到 $\text{Cu}(\text{L}^2)$ (0.09g,0.2mmol,70%)。MS:(正离子) $[\text{Cu}(\text{L}^2)+\text{H}]^+$ m/z 100% 394.02994(实验值),394.03069(计算值)。RPHPLC: $R_T=9.879\text{min}$ 。

[0303] 实施例5

[0304] 二乙酰-双-(N'^4 -己酸, N''^4 -甲基缩氨基硫脲), L^3H_2

[0305]

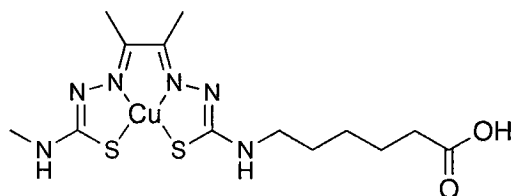


[0306] 按照实施例3相同的操作步骤,用实施例2的产物(0.31g,1.1mmol)和6-氨基己酸(0.30g,2.3mmol)制备得到标题化合物 L^3H_2 (0.33g,81%)。 ^1H NMR($d_6\text{DMSO}$,500MHz): δ 1.29,2H, m, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$; δ 1.55,4H, m, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$; δ 2.20,6H, s, CH_3 ; δ 2.21,2H, t, $^3J_{\text{HH}}=7.5\text{Hz}$, CH_2-COOH ; δ 3.02,3H, d, $^3J_{\text{HH}}=5\text{Hz}$, $\text{NH}-\text{CH}_3$; δ 3.55,2H, m, $\text{NH}-\text{CH}_2$; δ 8.37,2H, m, $\text{NH}-\text{CH}_2$, $\text{NH}-\text{CH}_3$; δ 10.14,1H, s, NH; δ 10.21,1H, s, NH; δ 11.97,1H, bs, OH. ^{13}C NMR(125MHz): δ 11.7, CH_3 ; δ 24.2, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$; δ 25.9, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$; δ 28.4, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$; δ 31.2, $\text{NH}-\text{CH}_3$; δ 33.6, CH_2-COOH ; δ 43.6, $\text{NH}-\text{CH}_2$; δ 147.9, $\text{C}=\text{N}$; δ 148.0, $\text{C}=\text{N}$; δ 174.4, $\text{C}=\text{O}$; δ 177.6, $\text{C}=\text{S}$; δ 178.5, $\text{C}=\text{S}$. MS:(正离子) m/z $[(\text{L}^3\text{H}_2)+\text{H}]^+$ 361.4(实验值),361.1(计算值), (负离子) m/z $[(\text{L}^3\text{H}_2)-\text{H}]^-$ 359.4(实验值),359.1(计算值)。

[0307] 实施例6

[0308] Cu -二乙酰-双-(N'^4 -己酸, N''^4 -甲基缩氨基硫脲), $\text{Cu}(\text{L}^3)$

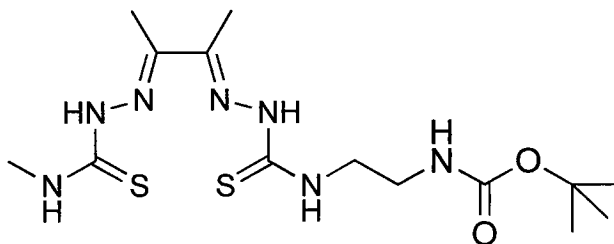
[0309]



[0310] 室温下,在实施例5的化合物(0.15g,0.4mmol)的DMF(2mL)溶液中搅拌加入 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.08g,0.4mmol)。红/棕色溶液室温下搅拌17h。添加水(40mL)至溶液中析出棕色固体。过滤收集固体,水、乙醇和乙醚洗涤,干燥得到 $\text{Cu}(\text{L}^3)$ (0.16g,0.4mmol,88%)。MS:(正离子) $[\text{Cu}(\text{L}^3)+\text{H}]^+$ m/z 100% 422.06471(实验值),422.06199(计算值)。RPHPLC: $R_T=11.023\text{min}$ 。

[0311] 实施例7 L^4H_2

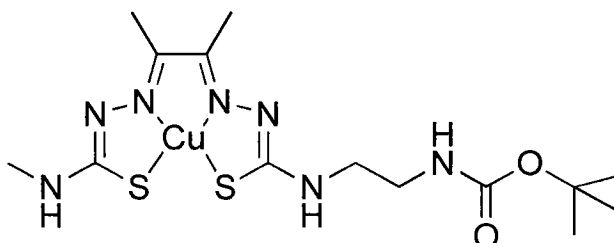
[0312]



[0313] 按照实施例 3 相同的操作步骤,用实施例 2 的产物 (0.51g,1.9mmol) 的乙腈溶液 (8mL) 和叔丁基 2-氨基甲酸酯 (0.48g,3.0mmol,1.6 当量) 制备得到标题化合物 L^3H_2 (0.33g,81%)。得到的黄色悬浮液在 N_2 氛围下加热回流 3h,然后用薄层色谱法 (TLC) 分析 (7.5% MeOH/ CH_2Cl_2 v/v)。当反应完成后,得到的白色悬浮液冷却到室温,过滤收集白色固体,用乙腈 (x1) 和乙醚 (x3) 洗涤并干燥得到 H_2L^4 (0.59g,1.5mmol,81%)。 R_f (7.5% MeOH/ CH_2Cl_2 v/v) 0.5。(实验结果:C,43.08;H,6.88;N,25.02;计算结果 $C_{14}H_{27}N_7O_2S_2$:C,43.17;H,6.99;N,25.17)。 1H NMR(d_6 -DMSO,500MHz): δ = 1.37,9H, s, $(CH_3)_3$;2.21,3H, s, CH_3 ;2.23,3H, s, CH_3 ;3.02,3H, d, $^3J_{HH}$ = 4.5Hz, CH_3-NH ;3.18,2H, q, $^3J_{HH}$ = 5.5Hz, $CH_2NHC=O$;3.60,2H, q, $^3J_{HH}$ = 5.5Hz, $NHCH_2$;6.99,1H, t, $^3J_{HH}$ = 5Hz, $NHC=O$;8.37,1H, q, $^3J_{HH}$ = 4.5Hz, $NH-CH_3$;8.44,1H, t, $^3J_{HH}$ = 5Hz, $NH-CH_2$;10.24,2H, br s, NH. $^{13}C\{^1H\}$ NMR(125.7MHz): δ = 11.7, CH_3 ;11.8, CH_3 ;28.2, $(CH_3)_3$;31.2, $NH-CH_3$;39.1, $CH_2NHC=O$; δ 44.5, $NHCH_2$;77.9, C(CH_3) $_3$;147.8, C = N;148.3, C = N;156.2, C = O;178.1, C = S;178.5, C = S. ESI-MS:(正离子) m/z 100% $[M+H^+]$ 390.17(实验值),390.17(计算值)。

[0314] 实施例 8 $Cu^{II}(L^4)$

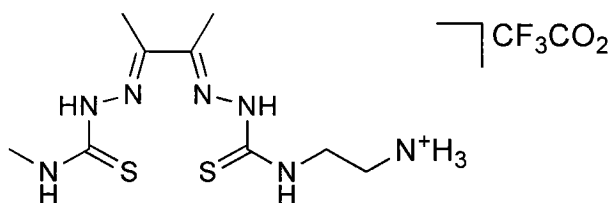
[0315]



[0316] 在实施例 7 的化合物 (0.08g,0.2mmol) 的乙醇 (5mL) 悬浮液中加入 $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (0.04g,0.2mmol)。红/棕色溶液回流搅拌 4h。真空下除去溶剂,用二氯甲烷 (3mL) 溶解棕色残余物,并用己烷 (30mL) 析出。过滤收集固体,用己烷洗涤,干燥得到 $Cu^{II}(L^4)$ (0.08g,0.18mmol,0.88%)。(实验结果:C,37.30;H,5.60;N,21.65;计算结果 $CuC_{14}H_{25}N_7O_2S_2$:C,37.28;H,5.59;N,21.74)。 ESI-MS:(正离子) $[M+H^+]$ m/z 100% 451.0g(实验值),451.08(计算值)。 RP HPLC(System E): R_t = 8.002min。在丙酮中从浓缩溶液中生长出适合单晶 X-衍射晶体学的晶体。

[0317] 实施例 9 $[H_3L^5][CF_3CO_2]$

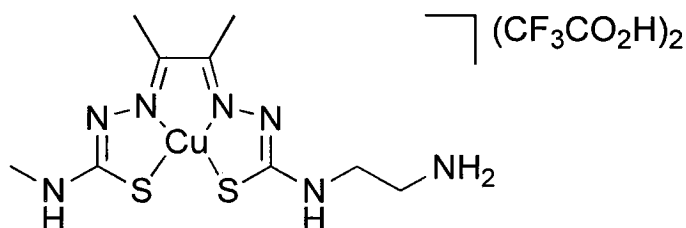
[0318]



[0319] 三氟乙酸溶液 (5mL, 0℃) 在冰浴中冷却, 氮气氛围下超过 0.5 小时分次加入 H_2L^4 (0.12g, 0.3mmol)。清液混合物加热到室温并搅拌 2h。除去溶剂得到黄色油状物。加入乙醚, 析出白色沉淀, 过滤收集, 用乙醚洗涤并干燥得到 $[H_3L^5][CF_3CO_2] \cdot H_2O$ (0.096g, 76%)。(实验结果: C, 31.65; H, 4.86; N, 22.80; 计算结果 $C_{11}H_{20}F_3N_7O_2S_2 \cdot H_2O$: C, 31.35; H, 5.26; N, 23.26). 1H NMR(d_6 -DMSO, 500MHz): δ = 2.22, 6H, s, CH_3 ; 3.02, 3H, d, $^3J_{HH}$ = 5.5Hz, CH_3-NH ; 3.05, 2H, t, $^3J_{HH}$ = 7.5Hz, CH_2 ; 3.83, 2H, q, $^3J_{HH}$ = 7.5Hz, CH_2 ; 7.83, 3H, brs, NH_3 ; 8.40, 1H, m, $NH-CH_3$; 8.48, 1H, t, $^3J_{HH}$ = 7.5Hz, $NH-CH_2$; 10.25, 1H, br s, NH ; 10.51, 1H, br s, NH . ^{13}C (1H) NMR (125.7MHz): δ = 11.8, CH_3 ; 11.9, CH_3 ; 31.2, $NH-CH_3$; 38.1, CH_2 ; δ 41.3, CH_2 ; 147.7, $C=N$; 148.9, $C=N$; 178.5, $C=S$. ESI-MS: (正离子) m/z 100% $[M^+]$ 290.12 (实验值), 290.12 (计算值). RP HPLC (System A): R_t = 7.497min。

[0320] 实施例 10 $[Cu^{II}(H_2L^5)][CF_3CO_2]_2$

[0321]



[0322] 按照合成 $[H_3L^5][CF_3CO_2]$, $Cu^{II}(L^4)$ (0.04g, 0.09mmol) 的相同方法制备 $[Cu^{II}(H_2L^5)][CF_3CO_2]_2$ (0.04g, 77%)。(实验结果: C, 26.80; H, 3.38; N, 16.65; 计算结果 $C_{13}H_{19}CuF_6N_7O_4S_2$: C, 26.97; H, 3.31; N, 16.93). ESI-MS: (正离子) $[M+H^+]$ m/z 100% 351.04 (实验值), 351.04 (计算值), $[M+2H^+]$ m/z 100% 176.02 (实验值), 176.02 (计算值). RP HPLC (System A): R_t = 7.227min。

[0323] 实施例 11

[0324] 固相肽合成

[0325] 一般步骤: 侧链保护的 BBN(7-14)- NH_2 (H-Gln(Trt)-Trp(Boc)-Ala-Val-Gly-His(Trt)-Leu-Met-NH-resin) 用标准的 Fmoc 固相肽合成步骤组装到 PAL-PEG resin (负载: 0.2mmol/g)。双(缩氨基硫脲)或双(缩氨硫脲)-铜(II)络合物(2到3当量)的溶液用 HATU(2到3当量)和 DIPEA(4到6当量)在 DMF(1mL)中预活化, 用烧结玻璃漏斗加入到树脂中。混合物反应 1h 并偶尔搅拌。反应溶液排出, 用 DMF(3x5mL)和 DCM(3x5mL)洗涤树脂。

[0326] 切割

[0327] 每 1g 的树脂用 10mL 的 TIPS/ H_2O /TFA(2.5/2.5/95%)溶液切割树脂和保护基团, 震荡 3h。然后过滤溶液, 用稳定的 N_2 气流喷射, 减少体积到 20%。然后加入冷乙醚(40mL)沉淀出肽, 然后以 4000rpm 转速离心 4min。倾析乙醚层, 肽用空气干燥并用 50%

acetonitrile/H₂O 溶解。粗产物肽过滤并用液态 N₂ 冷却并冻干。

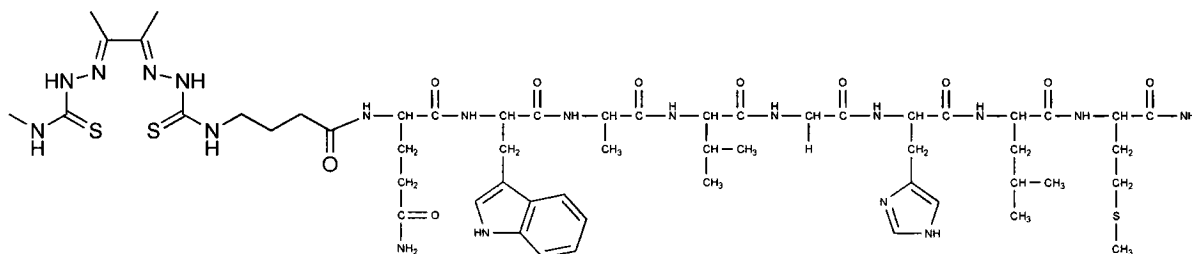
[0328] 肽-双(缩氨基硫脲)纯化

[0329] 粗原料肽用半制备反相 HPLC 纯化。

[0330] 实施例 12

[0331] 二乙酰-双-(N'⁴-丁酸,N''⁴-甲基缩氨基硫脲)-BBN(7-14), L²H₅-BBN(7-14)

[0332]

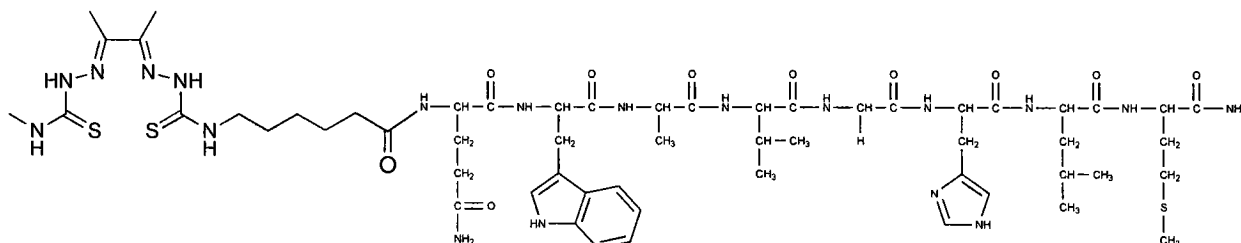


[0333] PAL-PEG resin(0.3g,0.06mmol) 上的铃蟾肽(7-14) 的Fmoc 保护的N 末端被切割掉。将实施例3 化合物的溶液(35mg,0.13mmol)、HATU(50.7mg,0.13mmol) 和DIPEA(66 μ L, 0.39mmol) 的DMF(1mL) 溶液加入树脂中。混合物搅拌并反应1h。分离得到的溶液,用DMF(3x5mL) 和CH₂Cl₂(3x5mL) 洗涤树脂。树脂和保护基团的切割按照上述方法进行。粗原料肽用半制备反相HPLC 纯化,条件为H₂O/CH₃CN(0-100% CH₃CN) 的线性梯度,流量为5mL/min。收集的组分包括纯的L²H₂-BBN(7-14),用液N₂冷冻并冻干。MS:(正离子)[L²H₂+H]⁺m/z 1254.58109(实验值),1254.58107(计算值),[L²H₂+2H]²⁺m/z627.79415(实验值),627.79445(计算值)。RP HPLC:R_T=12.518min。

[0334] 实施例 13

[0335] 二乙酰-双-(N'⁴-己酸,N''⁴-甲基缩氨基硫脲)-BBN(7-14), L³H₉-BBN(7-14)

[0336]

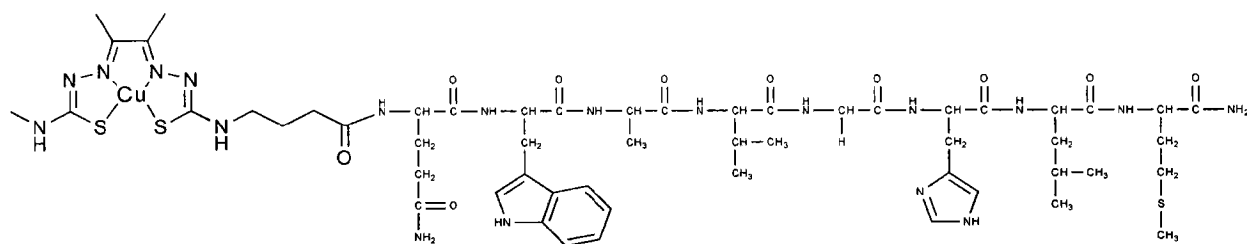


[0337] PAL-PEG resin(0.24g,0.05mmol) 上的铃蟾肽(7-14) 的Fmoc 保护的N 末端被切割掉。将实施例5 化合物的溶液(36mg,0.1mmol)、HATU(39mg,0.1mmol) 和DIPEA(34 μ L, 0.2mmol) 的DMF(1mL) 溶液加入树脂中。混合物搅拌并反应2h。分离得到的溶液,用DMF(3x5mL) 和CH₂Cl₂(3x5mL) 洗涤树脂。树脂和保护基团的切割按照上述方法进行。粗原料肽用半制备反相HPLC 纯化,条件为H₂O/CH₃CN(0-80% CH₃CN) 的线性梯度,流量为5mL/min。收集的组分包括纯的L³H₂-BBN(7-14),用液N₂冷冻并冻干(0.6mg,0.9%)。MS:(正离子)[L³H₂+H]⁺m/z 1282.61355(实验值),1282.61237(计算值),[L³H₂+2H]²⁺m/z641.81019(实验值)641.81001(计算值)。RP HPLC(H₂O/CH₃CN 0-80% CH₃CN):R_T=19.097min。

[0338] 实施例 14

[0339] Cu-二乙酰-双-(N'⁴-丁酸,N''⁴-甲基缩氨基硫脲)-BBN(7-14), CuL²-BBN(7-14)

[0340]

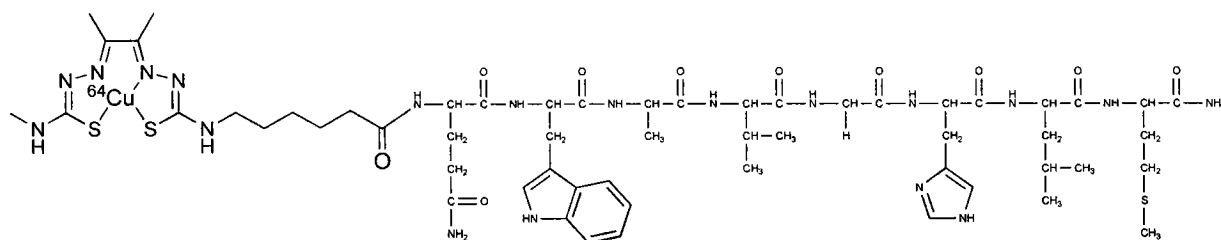


[0341] 向连有 BBN(7-14)-NH₂的 PAL-PEG resin(0.24g) 中加入 Cu^{II}(L²)(28mg, 0.07mmol)、HATU(28mg, 0.07mmol) 和 DIPEA(25 μL, 0.14mmol) 的 DMF(1mL) 溶液。ESI-MS:(正离子)[M+H]⁺m/z 1315.50(实验值), 1315.50(计算值), [M+2H]⁺m/z 658.25(实验值), 658.25(计算值)。RP HPLC(System D):R_T=9.359min。

[0342] 实施例 15

[0343] Cu-二乙酰-双-(N'⁴-己酸, N''⁴-甲基缩氨基硫脲)-BBN(7-14), CuL³-BBN(7-14)

[0344]

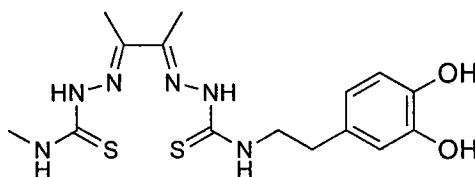


[0345] 向连有 BBN(7-14)-NH₂的 PAL-PEG resin(0.24g, 0.2mmol/g) 中加入 Cu^{II}(L³)(31.5mg, 0.08mmol)、HATU(30mg, 0.08mmol) 和 DIPEA(35 μL, 0.2mmol) 的 DMF(1mL) 溶液。ESI-MS:(正离子)[M+H]⁺m/z 1343.53(实验值), 1343.53(计算值), [M+2H]⁺m/z 672.27(实验值), 672.27(计算值)。RP HPLC(System C):R_T=13.858min。

[0346] 实施例 16

[0347] 二乙酰-双-(N'⁴-3-多巴胺, N''⁴-甲基缩氨基硫脲), L⁶H₂

[0348]

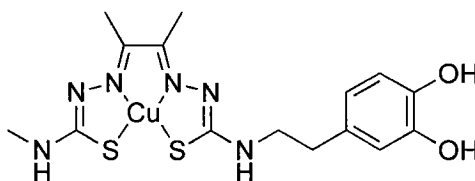


[0349] H₂L⁶。在搅拌的 H₂L¹(0.16g, 0.6mmol) 的乙腈溶液中 (30mL) 加入 3-多巴胺盐酸盐 (0.22g, 1.2mmol, 2eq.) 和 DIPEA(0.20mL, 1.2mmol)。得到的黄色悬浮液在 N₂ 氛围下加热回流 22h, 得到的白色悬浮液冷却到室温, 过滤收集白色固体, 用 HCl(3%, 3x3.5mL)、乙腈(x1) 和乙醚(x3) 洗涤并干燥得到 H₂L⁶(0.17g, 0.45mmol, 77%)。 ¹H NMR(d₆-DMSO, 500MHz): δ 2.15, 3H, s, CH₃; δ 2.20, 3H, s, CH₃; δ 2.70, 2H, t, ³J_{HH}=7.5Hz, NH-CH₂-CH₂; δ 3.02, 3H, d, ³J_{HH}=4Hz, NH-CH₃; δ 3.7, 2H, m, NH-CH₂; δ 6.49, 1H, br, ArH; δ 6.64, 2H, br, ArH; δ 8.32, 1H, br, NH-CH₂; δ 8.37, 1H, br, NH-CH₃; δ 8.66, 1H, br, OH; δ 8.77, 1H, br, OH; δ 10.21, 1H, br, NH; δ 10.24, 1H, br, NH. ¹³C NMR(125MHz): δ 11.6, CH₃; δ 11.7, CH₃; δ 31.2, NH-CH₃; δ 34.0, NH-CH₂-CH₂; δ 45.6, NH-CH₂; δ 115.6, C5; δ 115.9, C2; δ 119.2, C6; δ 129.8, C1; δ 143.6, C4; δ 145.2, C3; δ 147.8, C=N; δ 148.0, C=N; δ 177.6, C=S; δ 178.5, C=S。 MS:(正离子)m/z[M+H]⁺383.4(实验值), 383.1(计算值), (负离子)m/z[M-H]⁻381.4(实

验值), 381.1 (计算值)。

[0350] 实施例 17 Cu-二乙酰-双-(N'⁴-3-多巴胺, N''⁴-甲基缩氨基硫脲), Cu(L⁶)

[0351]

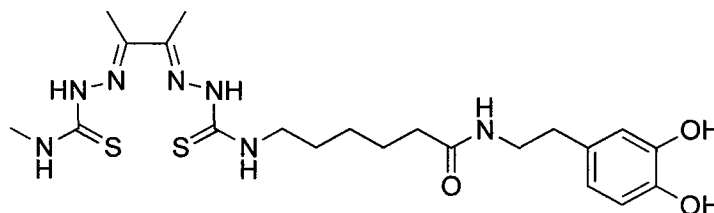


[0352] 向实施例 16 的化合物 (0.07g, 0.2mmol) 的 DMF 溶液 (2mL) 室温下搅拌加入 Cu(OAc)₂·H₂O (0.04g, 0.2mmol)。红/棕色溶液室温下搅拌 22h。添加水 (40mL) 至溶液中析出棕色固体。过滤收集固体, 水、乙醇和乙醚洗涤, 干燥得到 Cu(L⁶) (0.04g, 44%)。MS: (正离子) [Cu(L⁶)+H]⁺m/z 444.3 (实验值), 444.0 (计算值), (负离子) [Cu(L⁶)-H]⁻m/z 442.3 (实验值), 442.0 (计算值)。RP HPLC: R_T = 11.230min。

[0353] 实施例 18

[0354] 二乙酰-双-(N'⁴-己酰胺 3-多巴胺, N''⁴-甲基缩氨基硫脲), L⁷H₂

[0355]

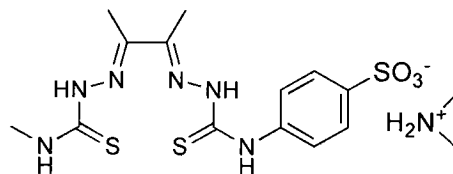


[0356] 在搅拌的实施例 5 的化合物 (0.07g, 0.2mmol) 和 3-多巴胺盐酸盐 (0.07g, 0.4mmol) 的 1mL DMF 溶液中加入 HATU (0.15g, 0.4mmol) 和 DIPEA (0.13mL, 0.8mmol)。反应混合物室温下搅拌 43h, 同时用反相 HPLC 进行监测。向反应混合物中加入水 (30mL) 沉淀出固体沉淀。过滤收集固体, 用水、乙腈 (x3) 和乙醚 (x3) 洗涤得到 L⁷H₂ (0.7g, 72%)。¹H NMR (d₆-DMSO, 500MHz): δ [(L⁷H₂)+H]⁺m/z 496.5 (计算值), 496.1 (实验值), (负离子) [(L⁷H₂)-H]⁻m/z 494.5 (实验值), 494.2 (计算值)。

[0357] 实施例 19

[0358] 二甲基铵基二乙酰-双-(N'⁴-磺胺酸盐, N''⁴-甲基缩氨基硫脲), H₂N(CH₃)₂L⁸H₂

[0359]



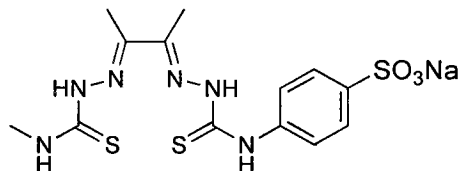
[0360] 向搅拌的 L¹H₂ (0.32g, 1.2mmol) 的乙腈 (40mL) 溶液中加入磺胺酸 (0.18g, 1.1mmol, 0.9eq.)。得到的黄色悬浮液在 N₂ 氛围下加热回流 4h, 得到的白色悬浮液冷却到室温, 过滤收集白色固体, 用乙腈 (x1) 和乙醚 (x3) 洗涤并干燥得到 L⁸H₂ (0.41g, 77%)。¹H NMR (d₆-DMSO, 500MHz): δ 2.25, 3H, s, CH₃; δ 2.29, 3H, s, CH₃; δ 2.55, 6H, t, ³J_{HH} = 5.5Hz, H₂N⁺(CH₃); δ 3.04, 3H, d, ³J_{HH} = 4.5Hz, NH-CH₃; δ 7.51-7.58, 4H, m, Ar-H; δ 8.17, 2H, br, H₂N⁺(CH₃)₂; δ 8.41, 1H, d, ³J_{HH} = 4.5Hz, NH-CH₃; δ 9.96, 1H, s, NH; δ 10.30, 1H, s, NH; δ 10.60, 1H, s, NH. ¹³C NMR (125MHz): δ 12.3, CH₃; δ 12.5, CH₃; δ 31.9, NH-CH₃; δ 34.8,

$\text{H}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$; δ 125.0, ArC; δ 125.9, ArC; δ 139.4, ArC; δ 145.9, ArC; δ 148.2, C = N; δ 149.8, C = N; δ 177.2, C = S; δ 178.9, C = S. MS: (负离子) m/z [$(\text{L}^8\text{H}_2) - \text{H}^+$] $^-$ 401 (实验值)。

[0361] 实施例 20

[0362] 钠二乙酰-双-(N'^4 -磺胺酸盐, N''^4 -甲基缩氨基硫脲), NaL^8H_2

[0363]



[0364] $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{L}^8\text{H}_2$ (0.41g) 的热水 (200mL) 溶液用 Na^+ 交联葡聚糖离子交换柱 (Na^+ Sephadex cation exchange column) 进行洗提, 流速为 1 滴 / 2 秒并收集。用更多的 50mL 的水对柱进行洗提。收集浅黄色的洗脱液并在减压下除去溶剂。得到的粉末用乙腈 (300mL) 和乙醚 (300mL) 洗涤得到金色粉末 (0.35g, 87%)。 ^1H NMR (d_6 -DMSO, 500MHz): δ 2.25, 3H, s, CH_3 ; δ 2.29, 3H, s, CH_3 ; δ 3.03, 3H, d, $^3J_{\text{H-H}} = 4.5\text{Hz}$, $\text{NH}-\text{CH}_3$; δ 7.52-7.58, 4H, m, Ar-H; δ 8.41, 1H, d, $^3J_{\text{H-H}} = 4.5\text{Hz}$, $\text{NH}-\text{CH}_3$; δ 9.96, 1H, s, NH; δ 10.30, 1H, s, NH; δ 10.60, 1H, s, NH. ^{13}C NMR (125MHz): δ 12.5, CH_3 ; δ 12.7, CH_3 ; δ 31.9, $\text{NH}-\text{CH}_3$; δ 125.2, ArC; δ 126.1, ArC; δ 139.6, ArC; δ 146.2, ArC; δ 148.5, C = N; δ 150.0, C = N; δ 177.5, C = S; δ 179.2, C = S. MS: (负离子) m/z [$\text{NaL}^8\text{H}_2 - \text{H}^+$] $^-$ 401 (实验值)。

[0365] 实施例 21

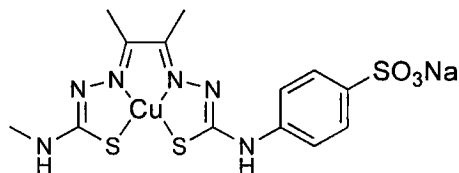
[0366] 二甲基铵基 Cu-二乙酰-双-(N'^4 -磺胺酸盐, N''^4 -甲基缩氨基硫脲), $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{Cu}(\text{L}^8)$

[0367] 向 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{L}^8\text{H}_2$ (0.06g, 0.1mmol) 的 DMF 溶液 (2mL) 室温下搅拌加入 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.03g, 0.1mmol)。红 / 棕色溶液室温下搅拌 22h。添加乙醚 (30mL) 至溶液中析出棕色固体。过滤收集固体, 用乙醚洗涤, 干燥得到 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{Cu}(\text{L}^8)$ (0.03g, 49%)。MS: (正离子) [$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{Cu}(\text{L}^8) + \text{H}^+$] $^+$ m/z 463 (实验值)。

[0368] 实施例 22

[0369] 钠 Cu-二乙酰-双-(N'^4 -磺胺酸盐, N''^4 -甲基缩氨基硫脲), $\text{NaCu}(\text{L}^8)$

[0370]

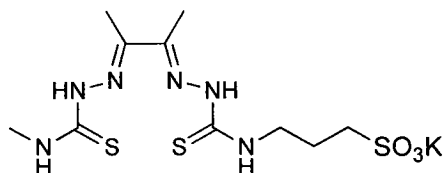


[0371] 向 NaL^8H_2 (0.07g, 0.2mmol) 的 DMF 溶液 (4mL) 室温下搅拌加入 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.03g, 0.2mmol)。红 / 棕色溶液室温下搅拌 22h。添加乙醚 (150mL) 至溶液中析出棕色固体。过滤收集固体, 用乙醚洗涤, 干燥得到 $\text{NaCu}(\text{L}^8)$ (0.06g, 80%)。MS: (负离子) [$\text{NaCu}(\text{L}^8) - \text{H}^+$] $^-$ m/z 462 (实验值)。

[0372] 实施例 23

[0373] 钾二乙酰-双-(N'^4 -3-氨基丙基-磺酸盐, N''^4 -甲基缩氨基硫脲), KL^9H_2

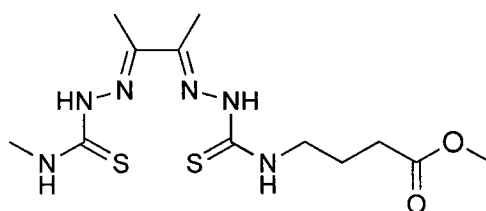
[0374]



[0375] 向 H_2L^1 (0.07g, 0.3mmol) 的乙腈悬浮液 (7mL) 搅拌加入 3-氨基丙基-磺酸 (0.04g, 0.3mmol) 和 K_2CO_3 (0.04g, 0.3mmol)。得到的黄色悬浮液在 N_2 氛围下加热回流 20h, 得到的白色悬浮液冷却到室温, 过滤收集白色固体, 用乙腈 (x1) 和乙醚 (x3) 洗涤并干燥得到不纯的白色粉末 (0.09g)。 ^1H NMR (d_6 -DMSO, 500MHz): δ 1.84, 2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$; δ 2.18, 6H, s, CH_3 ; δ 2.45, 2H, t, $\text{CH}_2\text{-SO}_3\text{K}$; δ 3.01, 3H, d, NH-CH_3 ; δ 3.64, 2H, m, NH-CH_2 ; δ 8.21, 1H, br, NH; δ 8.51, 1H, br, NH。

[0376] 实施例 24 (H_2L^{10})

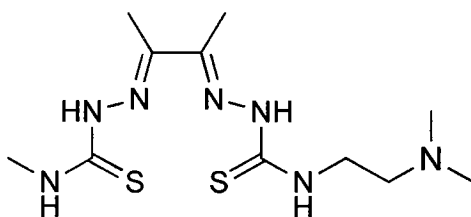
[0377]



[0378] 向 H_2L^1 (0.29g, 1.1mmol) 的乙腈悬浮液 (30mL) 搅拌加入 4-氨基丁酸甲酯盐酸盐 (0.18g, 1.2mmol) 和三乙胺 (0.12g, 1.2mmol)。得到的黄色悬浮液在 N_2 氛围下加热回流 3h, 得到的淡奶黄色悬浮液冷却到室温, 过滤收集白色固体, 用 HCl (3%, 3x3.5mL)、乙腈 (x1) 和乙醚 (x3) 洗涤并干燥得到 H_2L^{10} (0.25g, 0.7mmol, 67%)。 ^1H NMR (d_6 DMSO, 500MHz): δ = 1.89, 2H, m, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$; 2.21, 6H, s, CH_3 ; 2.34, 2H, t, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5\text{Hz}$; 3.02, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 4.5\text{Hz}$; 3.58, 5H, m, NH-CH_2 , OCH_3 ; 8.38, 1H, m, NHCH_3 ; 8.43, 1H, t, NH-CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 5.0\text{Hz}$; 10.20, 2H, s, NH. ESI-MS: (正离子) m/z 100% $[\text{M}+\text{H}^+]$ 347.4 (实验值), 347.1 (计算值), (负离子) m/z $[\text{M}-\text{H}^+]$ 345.4 (实验值), 345.1 (计算值)。

[0379] 实施例 25 (H_2L^{11})

[0380]

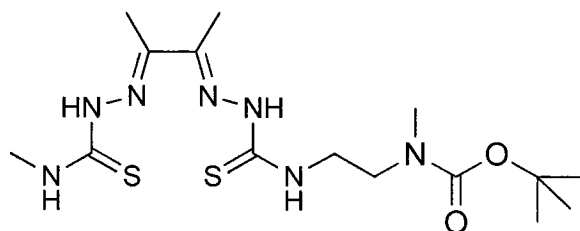


[0381] 向 H_2L^1 (0.21g, 0.85mmol) 的乙腈悬浮液 (30mL) 搅拌加入 N-二甲基乙二胺 (0.01g, 1.12mmol)。得到的黄色悬浮液在 N_2 氛围下加热回流 6.5h, 得到的橙色溶液冷却到室温得到沉淀的无色晶体, 过滤收集, 用乙腈 (x1) 和乙醚 (x3) 洗涤并干燥得到 H_2L^{11} (0.18g, 0.55mmol, 74%)。 (实验结果: C, 41.69; H, 7.36; N, 30.74; 计算结果 $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{S}_2$: C, 41.61; H, 7.30; N, 30.88)。 ^1H NMR (d_6 DMSO, 500MHz): δ = 2.15, 3H, s, CH_3 ; 2.18, 6H, s, CH_3 ; 2.20, 3H, s, CH_3 ; 2.44, 2H, t, $^3J_{\text{HH}} = 6.5\text{Hz}$, CH_2 ; 3.01, 3H, d, $^3J_{\text{HH}} = 5\text{Hz}$, NH-CH_3 ; 3.60, 2H, q, NH-CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 5.5\text{Hz}$; 8.38-8.33, 2H, br, NH-CH_2 , NH-CH_3 ; 10.25, 2H, br, NH. ESI-MS: (正离子) m/z 100% $[\text{M}+\text{H}^+]$ 318.4 (实验值), 318.2 (计算值), (负离子) m/z $[\text{M}-\text{H}^+]$ 316.4 (实

验值), 316.1 (计算值)。

[0382] 实施例 26 (H_2L^{12})

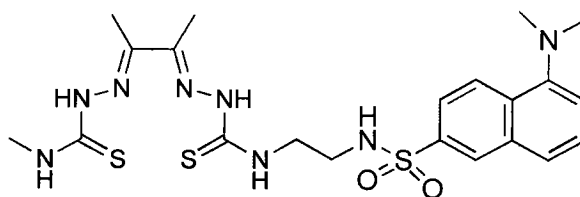
[0383]



[0384] 按照合成实施例 7 的相同步骤, 用 H_2L^1 (0.55g, 2.0mmol) 和 N-(2-氨基乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯 (0.42g, 2.4mmol) 制备 H_2L^{12} (0.70g, 86%)。(实验结果: C, 45.30; H, 7.17; N, 25.00; 计算结果 $C_{15}H_{29}N_7O_2S_2 \cdot 0.5CH_3CN$: C, 45.31; H, 7.25; N, 24.77). 1H NMR(d_6 DMSO, 500MHz): δ = 1.35, 9H, s, $(CH_3)_3$; 2.07, CH_3CN ; 2.20, 6H, s, CH_3 ; 2.80-2.86, 3H, br, CH_3 ; 3.02, 3H, d, $^3J_{HH}$ = 5Hz, NH- CH_3 ; 3.41, 2H, br, CH_2 ; 3.65-3.74, 2H, br, CH_2 ; 8.45-8.36, 2H, br, NH; 10.26, 2H, s, NH。ESI-MS: (正离子) m/z 100% $[M+H^+]$ 404.5 (实验值), 404.2 (计算值), (负离子) m/z $[M-H^+]$ 402.4 (实验值), 402.2 (计算值)。

[0385] 实施例 27 (H_2L^{13})

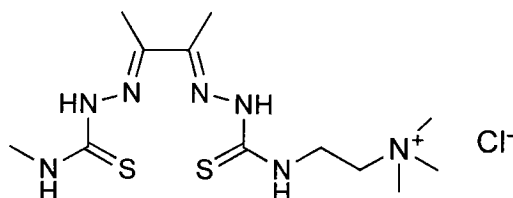
[0386]



[0387] 按照合成实施例 7 的相同步骤, 用 H_2L^1 (0.15g, 0.56mmol) 和 (2-氨基乙基) 丹酰氨 (0.16g, 0.56mmol) 制备 H_2L^{13} (0.27g, 92%)。 1H NMR(d_6 acetone, 500MHz): δ = 2.18, 3H, s, CH_3 ; 2.23, 3H, s, CH_3 ; 2.86, 6H, s, $(CH_3)_2$; 3.15, 3H, d, CH_3 , $^3J_{HH}$ = 5Hz, NH- CH_3 ; 3.21, 2H, t, $^3J_{HH}$ = 6Hz, CH_2 ; 3.77, 2H, q, $^3J_{HH}$ = 6Hz, CH_2 ; 7.22, 1H, dd, $^3J_{HH}$ = 7.5Hz, $^4J_{HH}$ = 0.5Hz ArH; 7.55, 1H, dd, J_{HH} = 8.7, 7.6Hz, ArH; 7.60, 1H, dd, J_{HH} = 8.5, 7.3Hz; 8.22, 1H, dd, $^3J_{HH}$ = 7.25Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3Hz, ArH; 8.27-8.31, 2H, br, NH; 8.36, 1H, dt, J_{HH} = 8.7, 0.9Hz, ArH; 8.54, 1H, dt, J_{HH} = 8.5, 1.0Hz。ESI-MS: (正离子) m/z 100% $[M+H^+]$ 523.4 (实验值), 523.2 (计算值), (负离子) m/z $[M-H^+]$ 521.4 (实验值), 521.2 (计算值)。

[0388] 实施例 28 (H_2L^{14})

[0389]

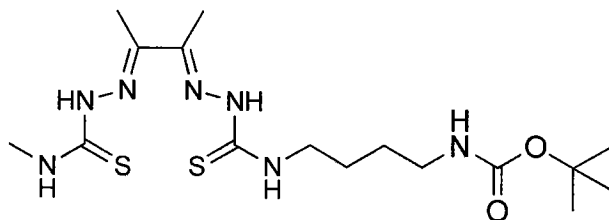


[0390] 按照合成实施例 24 的相同步骤, 用 H_2L^1 (0.20g, 0.75mmol) 和 N, N, N-三甲基乙基-1,2-二胺盐酸盐 (0.20g, 1.13mmol) 和三乙胺 (0.11g, 1.13mmol) 制备 H_2L^{14} (0.19g, 70%)。 1H NMR(d_6 DMSO, 500MHz): δ = 1.35, 9H, s, $(CH_3)_3$; 2.07, CH_3CN ; 2.20, 6H, s, CH_3 ; 2.80-2.86, 3H, br, CH_3 ; 3.02, 3H, d, $^3J_{HH}$ = 5Hz, NH- CH_3 ; 3.41, 2H, br, CH_2 ; 3.65-3.74, 2H, br,

CH₂; 8.45–8.36, 2H, br, NH; 10.26, 2H, s, NH。

[0391] 实施例 29 (H₂L¹⁵)

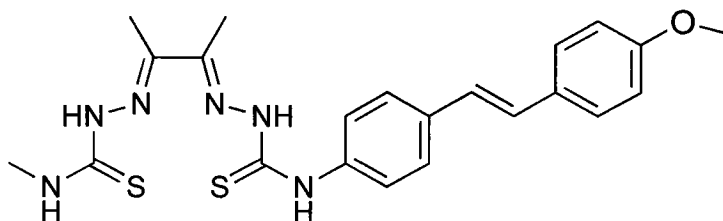
[0392]



[0393] 按照合成实施例 7 的相同步骤,用 H₂L¹ (0.20g, 0.74mmol) 和叔丁基 4-氨基丁基氨基甲酸酯 (0.21g, 1.1mmol) 制备 H₂L¹⁵ (0.27g, 87%)。¹H NMR (d₆-DMSO, 500MHz): δ = 1.35–1.42, 11H, m, (CH₃)₃, CH₂; 1.54, 2H, m, CH₂; 2.198, 3H, s, CH₃; 2.202, 3H, s, CH₃; 2.92, 2H, q, ³J_{HH} = 7Hz, CH₂; 3.02, 3H, d, ³J_{HH} = 6Hz, NH-CH₃; 3.55, 2H, q, ³J_{HH} = 8.5Hz, CH₂; 6.80, 1H, t, ³J_{HH} = 7Hz, NHC = O; 8.35–8.40, 2H, m, NH; 10.13, 2H, br, NH。

[0394] 实施例 30 (H₂L¹⁶)

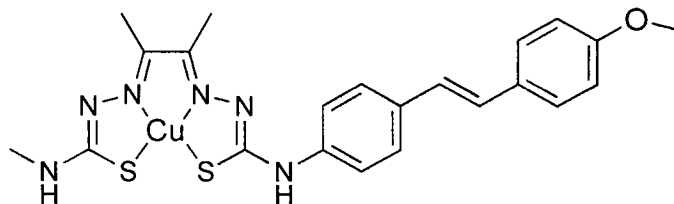
[0395]



[0396] 向 H₂L¹ (0.15g, 0.55mmol) 的乙腈悬浮液 (4mL) 加入 (E)-4-氨基-4'-甲氧基芪 (0.12g, 0.55mmol)。混合物在 N₂ 氛围下加热回流 4h, 混合物冷却到室温, 加入 Et₂O 得到沉淀产品。过滤收集黄色产品, 用 Et₂O (0.10g, 41%) 洗涤。¹H NMR (d₆-DMSO) (500MHz): δ 2.26, 3H, s, CH₃; δ 2.29, 3H, s, CH₃; δ 3.03, 3H, d, ³J_{HH} = 4.5Hz, NH-CH₃; δ 3.78, 3H, s, OCH₃; δ 6.94, 2H, d, ³J_{HH} = 9.0Hz, ArH; δ 7.08, 1H, d, ³J_{HH} = 16.5Hz, C = CH; δ 7.54, 4H, m, ArH; δ 7.60, 2H, d, ³J_{HH} = 9.0Hz, ArH; δ 8.41, 1H, d, ³J_{HH} = 4.5Hz, CH₃-NH; δ 9.96, 1H, br, NH; δ 10.30, 1H, br, NH; δ 10.60, 1H, br, NH. MS: (正离子) m/z 477.1 = [M+Na]⁺。

[0397] 实施例 31 (Cu^{II} (L¹⁶))

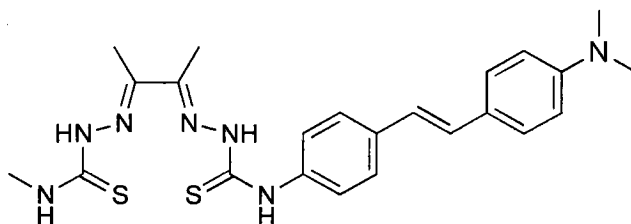
[0398]



[0399] 向 H₂L¹⁶ (0.05g, 0.10mmol) 的 DMF (1mL) 悬浮液中加入乙酸铜一水合物 (0.02g, 0.12mmol)。混合物室温下搅拌 1h。加入 H₂O (3mL) 沉淀出产品并溶解过量的乙酸铜。离心混合物, 移去上清液, 用水洗涤颗粒 3 次。棕色产品在真空中干燥 (0.04g, 81%)。MS: (正离子) m/z 516.3 = [M+H]⁺。HPLC: R_f = 18.4min。 (实验结果: C, 51.25; H, 4.71; N, 15.98; 计算结果 CuC₂₂H₂₄N₆S₂O: C, 51.19; H, 4.69; N, 16.28)。

[0400] 实施例 32 (H₂L¹⁷)

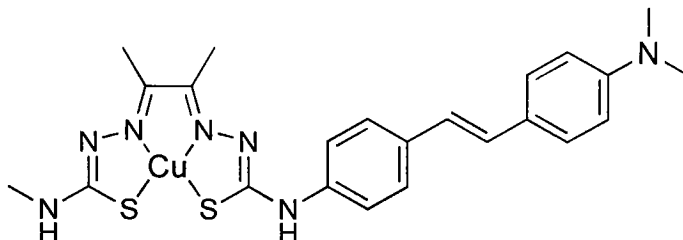
[0401]



[0402] 向 H_2L^1 (0.20g, 0.73mmol) 的乙腈 (15mL) 悬浮液加入 (E)-4-氨基-4'-二甲基氨基芪 (0.17g, 0.73mmol)。混合物在 N_2 氛围下加热回流 16h, 过滤收集黄橙色产品, 用乙腈和 Et_2O (0.21g, 62%) 洗涤。 1H NMR (d_6 -DMSO) (500MHz): δ 2.25, 3H, s, CH_3 ; δ 2.29, 3H, s, CH_3 ; δ 2.93, 6H, s, $N(CH_3)_2$; δ 3.04, 3H, s, $NH-CH_3$; δ 6.72, 2H, d, $^3J_{HH} = 8Hz$, ArH; δ 6.96, H, d, $^3J_{HH} = 16.5Hz$, $C=CH$; δ 7.09, H, d, $^3J_{HH} = 16.5Hz$, $C=CH$; δ 7.42-7.58, 6H, m, ArH; δ 8.41, H, br, NH; δ 9.95, H, br, NH; δ 10.30, H, br, NH; δ 10.57, H, br, NH. MS: (正离子) m/z 468.20 = $[M+H]^+$ 。

[0403] 实施例 33 Cu^{II} (L^{17})

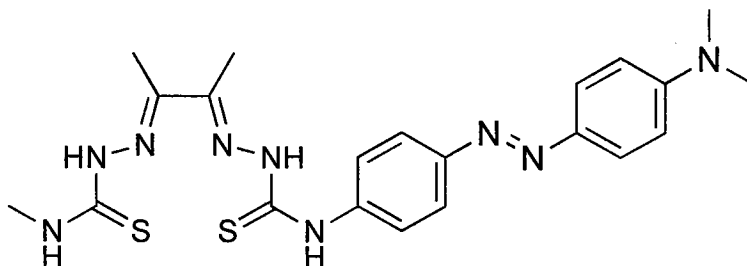
[0404]



[0405] 向 H_2L^{17} (0.10g, 0.21mmol) 的 DMF (2mL) 悬浮液中加入乙酸铜一水合物 (0.045g, 0.23mmol)。混合物室温下搅拌 1h。加入 H_2O 沉淀出产品并溶解过量的乙酸铜。离心混合物, 移去上清液, 用水洗涤颗粒 3 次。红-棕色产品在真空中干燥 (0.0g, 79%)。MS: (正离子) m/z 529.11 = $[M+H]^+$ 。HPLC: $R_T = 13.6min$ 。

[0406] 实施例 34 (H_2L^{18})

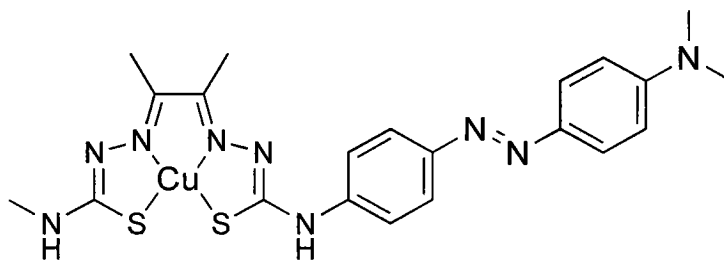
[0407]



[0408] 向 H_2L^1 (0.20g, 0.73mmol) 的乙腈 (10mL) 悬浮液加入 N,N-二甲基-4,4'-偶氮二苯胺 (0.09g, 0.36mmol)。混合物在 N_2 氛围下加热回流 16h, 过滤收集红-棕色产品, 用乙腈和 Et_2O (0.065g, 38%) 洗涤。 1H NMR (d_6 -DMSO) (500MHz): δ 2.23, 3H, s, CH_3 ; δ 2.27, 3H, s, CH_3 ; δ 3.04, 3H, d, $^3J_{HH} = 4.5Hz$, $NH-CH_3$; δ 3.06, 6H, s, $N(CH_3)_2$; δ 6.83, 2H, d, $^3J_{HH} = 9.5Hz$, ArH; δ 7.77-7.83, 6H, m, ArH; δ 8.41, H, br, NH; δ 10.08, H, br, NH. MS: (正离子) m/z 470.19 = $[M+H]^+$ 。HPLC: $R_T = 15.4min$ 。

[0409] 实施例 35 Cu^{II} (L^{18})

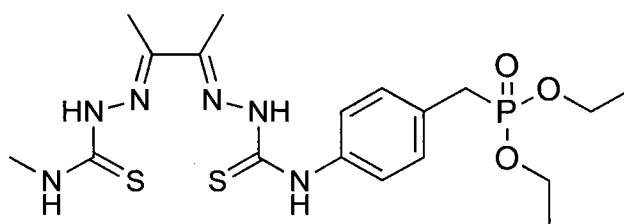
[0410]



[0411] 向 H_2L^{18} (0.04g, 0.085mmol) 的 DMF (1mL) 悬浮液中加入乙酸铜一水合物 (0.018g, 0.089mmol)。混合物室温下搅拌 1h。加入 H_2O 沉淀出产品并溶解过量的乙酸铜。离心混合物, 移去上清液, 用水洗涤颗粒 3 次。红-棕色产品在真空中干燥 (0.02g, 49%)。MS: (正离子) m/z 531.11 = $[M+H]^+$ 。HPLC: R_T = 13.6min。

[0412] 实施例 36 (H_2L^{19})

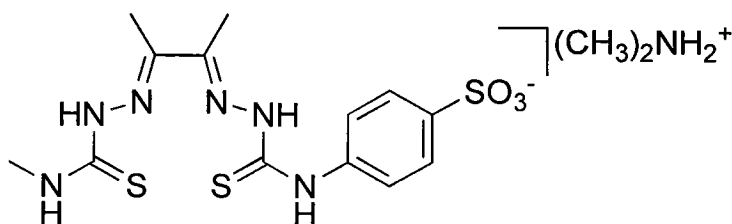
[0413]



[0414] 向 H_2L^1 (0.102g, 0.37mmol) 的乙腈 (10mL) 悬浮液加入二乙基-4-氨基苯基磷酸酯 (0.09g, 0.37mmol)。混合物在 N_2 氛围下加热回流 16h, 过滤收集黄色产品, 用乙腈和 Et_2O (0.066g, 37%) 洗涤。 1H NMR (d_6 -DMSO) (500MHz): δ 1.19, 6H, t, CH_2-CH_3 ; δ 2.24, 3H, s, CH_3 ; δ 2.28, 3H, s, CH_3 ; δ 3.03, 3H, d, $^3J_{HH}$ = 4.5Hz, $NH-CH_3$; δ 3.20, 2H, d, $^3J_{HH}$ = 25Hz, $P-CH_2$; δ 3.93-3.99, 4H, m, $O-CH_2$; δ 7.25, 2H, d, $^3J_{HH}$ = 5Hz, ArH; δ 7.49, 2H, d, $^3J_{HH}$ = 8.5Hz, ArH; δ 8.40, 1H, d, $^3J_{HH}$ = 4.5Hz, CH_3-NH ; δ 9.92, 1H, br, NH; δ 10.34, 2H, br, NH。MS: (正离子) m/z 473.15 = $[M+H]^+$ 。

[0415] 实施例 37 [Me_2NH_2] [H_2L^{20}]

[0416]

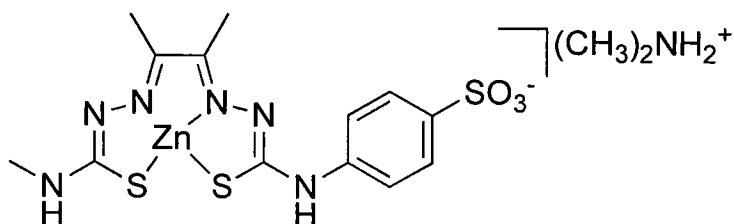


[0417] H_2L^1 (0.36g, 1.3mmol) 和磺胺酸 (0.20g, 1.2mmol) 悬浮于乙腈 (40mL), 在 N_2 氛围 98°C 下加热回流 4h。热的混合物过滤得到淡黄色固体, 用 MeCN 和 Et_2O 洗涤并在空气中干燥 (0.44g, 76%)。 1H NMR, (CD_3) $_2SO$ 。 δ = 2.25 (s, 3H); 2.29 (s, 3H); 2.53-2.57 (t, J = 5.5Hz, 6H); 3.02-3.06 (d, J = 4.5Hz, 3H); 7.50-7.54 (m, 2H); 7.56-7.60 (m, 2H); 7.97-8.36 (br, 1H); 8.39-8.43 (q, J = 4Hz, 1H); 9.96 (s, 1H); 10.30 (s, 1H); 10.59 (s, 1H)。 ^{13}C NMR, (CD_3) $_2SO$, δ = 11.80; 12.06; 31.23; 34.40; 124.52; 125.42; 138.95; 145.35; 147.77; 149.37; 176.75; 178.50。实验结果: C, 39.33; H, 5.69; N, 21.27; 计算结果 [$C_{15}H_{25}N_7O_3S_3$]: C, 40.25; H, 5.63; N, 21.91; 计算结果 ($[C_{15}H_{25}N_7O_3S_3] \cdot 0.5H_2O$)-C, 39.46; H, 5.74; N, 21.47。实验结果: C, 39.33; H, 5.69; N, 21.27; 计算结果 [$C_{15}H_{25}N_7O_3S_3$]:

C, 40.25 ;H, 5.63 ;N, 21.91 ; 计算结果 $[\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}_3] \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ -C, 39.46 ;H, 5.74 ;N, 21.47。

[0418] 实施例 38 $[\text{Me}_2\text{NH}_2][\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L}^{20})]$ 。

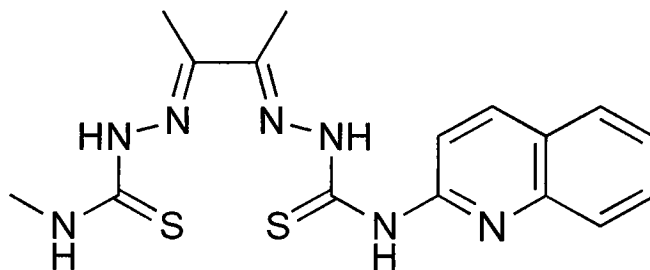
[0419]



[0420] 将 $\text{Zn}(\text{MeCO}_2)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.05g, 0.22mmol) 的 DMF (1mL) 溶液滴加到实施例 37 (0.10g, 0.22mmol) 的 DMF (2mL) 溶液中。溶液在室温氮气氛围下搅拌 3h。逐滴加入 Et_2O (60mL) 沉淀出黄色固体, 过滤收集固体, 用 Et_2O 洗涤并在高度真空中干燥 (0.1g, 89%)。 ^1H NMR, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: δ 2.25 (s, 3H); δ 2.31 (s, 3H); δ 2.55 (s, 6H); δ 2.80–2.90 (bs, 3H); δ 7.43–7.51 (m, 2H); δ 7.69–7.78; δ 8.05–8.40; δ 9.39 (s, 1H)。实验结果 C, 35.31 ;H, 4.59 ;N, 18.82 ;计算结果 $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ZnN}_7\text{O}_3\text{S}_3$ C, 35.26 ;H, 4.54 ;N, 19.19。

[0421] 实施例 39 (H_2L^{21})

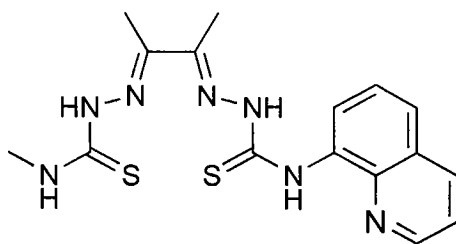
[0422]



[0423] 2-氨基喹啉 (200mg, 1.40mmol) 溶解于干燥脱气的乙腈溶液中 (20mL), 并加入 H_2L^1 (360mg, 1.2mmol) 的悬浮液。反应加热回流 12h。冷却至室温, 收集浅米色沉淀, 用乙醚 (3x10mL) 洗涤并空气干燥 (110mg, 25%)。 ^1H NMR (500MHz ;DMSO- d_6): δ /ppm 11.40 (s, 1H, N-NH-C = S), 10.33 (s, 1H, N-NH-C = S), 8.53–8.50 (m, 1H, CH_3 -NH-C = S), 8.40–8.36 (m, 1H, ArH), 8.31–8.28 (m, 1H, Q-NH-C = S), 7.93–7.91 (m, 1H, ArH), 7.80–7.73 (m, 2H, ArH), 7.54–7.51 (m, 1H, ArH), 7.45–7.42 (m, 1H, ArH), 3.09–3.04 (m, 3H, CH_3 -NH-C = S), 2.56 (s, 3H, CH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3)。MS (ES^+): m/z (calcd) 374.12 (374.12) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0424] 实施例 40 (H_2L^{22})

[0425]



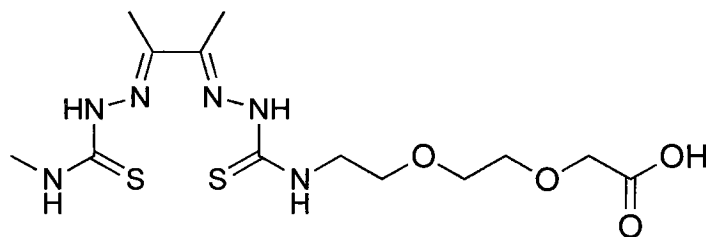
[0426] 8-氨基喹啉 (200mg, 1.40mmol) 溶解于干燥脱气的乙腈溶液中 (20mL), 并加入 H_2L^1 (360mg, 1.2mmol) 的悬浮液。反应加热回流 12h。冷却至室温, 收集白色的结晶完毕的沉淀, 用乙醚 (3x10mL) 洗涤并空气干燥 (365mg, 82%)。 ^1H NMR (500MHz ;DMSO- d_6): δ /ppm

12.38 (s, 1H, N-NH-C = S), 11.08 (s, 1H, Q-NH-C = S), 10.37 (s, 1H, N-NH-C = S), 9.55 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$, 1H, ArH), 8.84 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$, 1H, ArH), 8.48-45 (m, 2H, CH₃-NH-C = S&ArH), 7.74 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$, 1H, ArH), 7.70 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$, $^4J_{\text{HH}} = 4.2$, 1H, ArH), 7.64 (t, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, 1H, ArH), 3.05 (m, 3H, CH₃-NH-C = S), 2.48 (s, 3H, CH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃). MS (ES⁺) : m/z (calcd) 374.12 (374.12) [M+H⁺].

[0427] 按照上述步骤,以下化合物也可以制备出。

[0428] 实施例 41 (H_2L^{23})

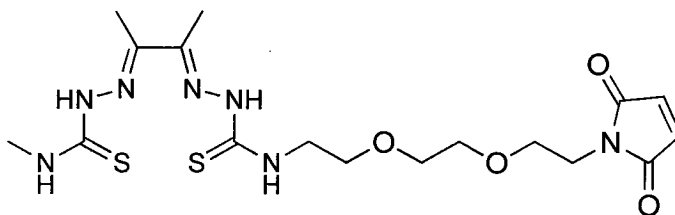
[0429]



[0430] 向搅拌的 H_2L^1 (0.28g, 1.0mmol) 的乙腈悬浮液中加入 (2-(2-氨基乙氧基) 乙氧基) 乙酸。得到的混合物在 N_2 氛围反应加热回流。冷却至室温, 并做后处理。

[0431] 实施例 42 (H₂L²⁴)

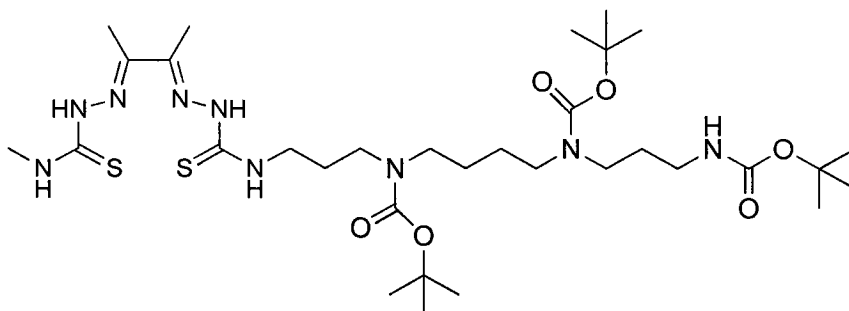
[0432]



[0433] 向搅拌的 H_2L^1 乙腈悬浮液中加入 N,N-马来酰亚胺-N'-硫辛酰基-2,2'-(乙烯基-1,2-二氧)双乙基酰胺。得到的混合物在 N_2 氛围反应加热回流。冷却至室温,并做后处理。

[0434] 实施例 43 (H₂L²⁵)

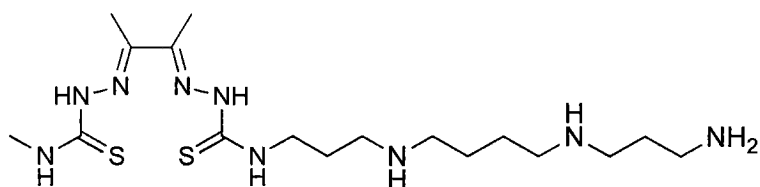
[0435]



[0436] 向搅拌的 H_2L^1 乙腈悬浮液中加入三-叔丁氧羰基精胺。得到的混合物在 N_2 氛围下反应加热回流。冷却至室温, 并做后处理。

[0437] 实施例 44 (H₂L²⁶)

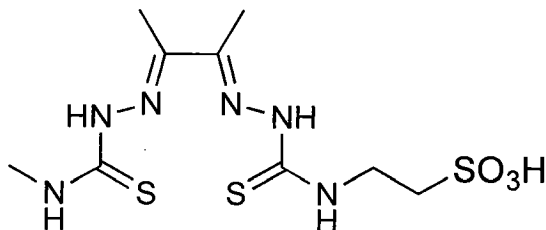
[0438]



[0439] 按照实施例 9 [H₃L⁵] [CF₃CO₂] 的合成相同的步骤,用 H₂L¹和 H₂L²⁵制备 H₂L²⁶。

[0440] 实施例 45 (H₂L²⁷)

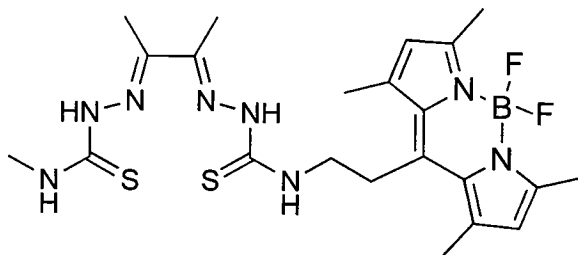
[0441]



[0442] 向搅拌的 H₂L¹乙腈悬浮液中加入 2-氨基乙磺酸。得到的混合物在 N₂氛围下反应加热回流。冷却至室温,并做后处理。

[0443] 实施例 46 (H₂L²⁸)

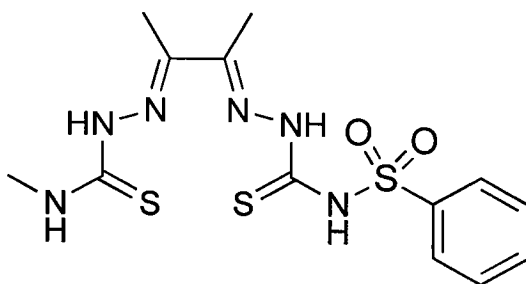
[0444]



[0445] 向搅拌的 H₂L¹乙腈悬浮液中加入 (2-氨基乙基) 氟硼酸。得到的混合物在 N₂氛围下反应加热回流。冷却至室温,并做后处理。

[0446] 实施例 47 (H₂L²⁹)

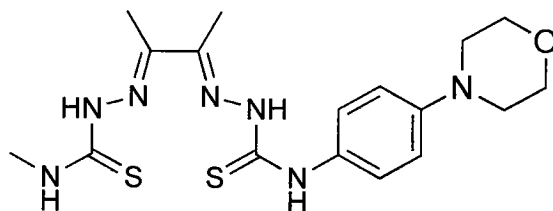
[0447]



[0448] 向搅拌的 H₂L¹乙腈悬浮液中加入苯磺酰胺。得到的混合物在 N₂氛围下反应加热回流。冷却至室温,并做后处理。

[0449] 实施例 48 (H₂L³⁰)

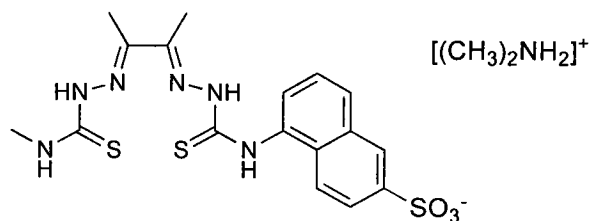
[0450]



[0451] 向搅拌的 H₂L¹乙腈悬浮液中加入 4-吗啉代苯胺。得到的混合物在 N₂氛围下反应加热回流。冷却至室温,并做后处理。

[0452] 实施例 49 (H₂L³¹)

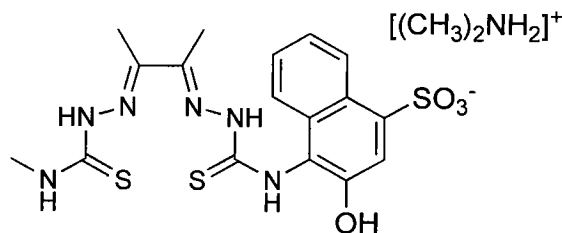
[0453]



[0454] 向搅拌的 H₂L¹乙腈悬浮液中加入 5-氨基萘-2-磺酸。得到的混合物在 N₂氛围下反应加热回流。冷却至室温,并做后处理。

[0455] 实施例 50 (H₂L³²)

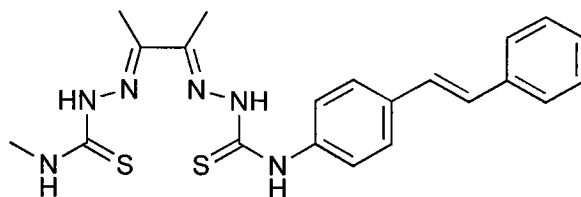
[0456]



[0457] 向搅拌的 H₂L¹乙腈悬浮液中加入 4-氨基-3-羟基萘-1-磺酸。得到的混合物在 N₂氛围下反应加热回流。冷却至室温,并做后处理。

[0458] 实施例 51 (H₂L³³)

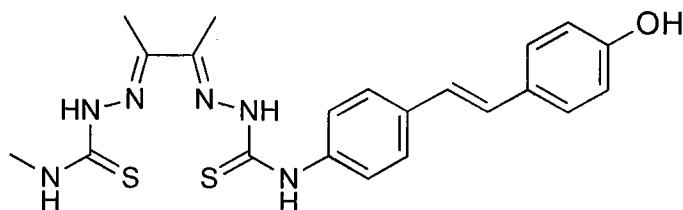
[0459]



[0460] 向搅拌的 H₂L¹乙腈悬浮液中加入 (E) 4-氨基芪。得到的混合物在 N₂氛围下反应加热回流。冷却至室温,并做后处理。

[0461] 实施例 52 (H₂L³⁴)

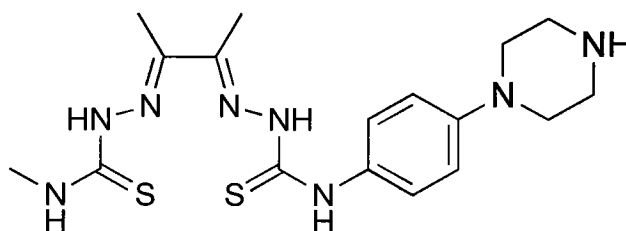
[0462]



[0463] 向搅拌的 H_2L^1 乙腈悬浮液中加入 (E)-4-氨基-4'-羟基芪。得到的混合物在 N_2 氛围下反应加热回流。冷却至室温, 并做后处理。

[0464] 实施例 53 (H_2L^{35})

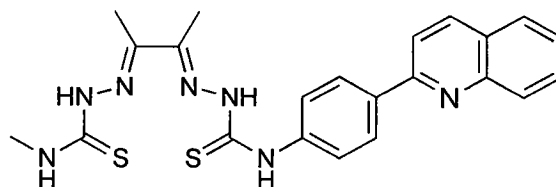
[0465]



[0466] 向搅拌的 H_2L^1 乙腈悬浮液中加入 4-(哌嗪-1-基)苯胺。得到的混合物在 N_2 氛围下反应加热回流。冷却至室温, 并做后处理。

[0467] 实施例 54 (H_2L^{36})

[0468]

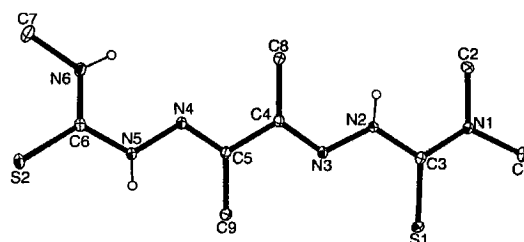


[0469] 向搅拌的 H_2L^1 乙腈悬浮液中加入 2-(4-氨基苯基)喹啉盐酸盐和三乙胺。得到的混合物在 N_2 氛围下反应加热回流。冷却至室温, 并做后处理。

[0470] 实施例 55X-射线晶体学研究

[0471] H_2L^1 (实施例 2) and $[Cu^{II}(L^4) \cdot (CH_3)_2CO]$ (实施例 8) 的晶体分别放置于较低温度的油中, 然后用 Oxford 低温仪快速冷却到 130K。在 130K 下通过带有蓝宝石 CCD 探测器的 Oxford XCalibur X-射线衍射仪的 (Cu-K α) 辐射收集强度数据 (石墨晶体单色仪 $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$)。由于吸收数据被简化及修正。结构通过直接方法和在 WINGX 软件²中执行 SHELX 程序套件²的差值傅立叶方法合成解出。热椭圆形点图用 WINGX 程序套件中内部集成的 ORTEP-3 生成。ORTEP-3 显示的 H_2L^1 的 X-射线晶体结果如下所示 (除了氢原子与氮相连时, 为了清楚起见省略氢原子)。该结构在固体状态下, 分子中亚胺双键采用 (E,E)-构型, C(5)-C(4) 键采用 s-反 (反叠) 构型, 与配体 H_2atm 很相似。缩氨基硫脲臂的键长之间略有不同。当该臂连接二甲基取代基时 C(3)-S(1) (**1.6802(19) \AA**) 和 C(3)-N(1) (**1.341(2) \AA**) 的键长, 与连接单甲基取代基相比 (分别为 1.693(2) 和 **1.323(3) \AA**), C(3)-S(1) 键长稍短, C(3)-N(1) 键长较长。键长显示了整个分子广泛的离域效应。但互变异构构型显示为优势构型。

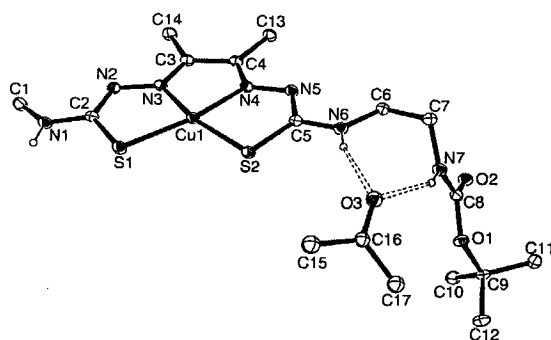
[0472]



[0473] 适合用 X-射线晶体结构测定的 $Cu^{II}(L^4)$ 晶体从络合物的丙酮浓缩液中生长出来。ORTEP-3 显示的 $Cu^{II}(L^4)$ 的 X-射线晶体结果如下所示 (除了氢原子与氮相连时, 为了清楚

起见省略氢原子)。Cu 原子为四方排列,位于 N_2S_2 四方平面配位体系的平面之外 **0.052 Å** 处。Cu-N 和 Cu-S 的间距与 $Cu^{II}(atm)$ 相似(表 1)。S(1)-Cu(1)-S(2) 的键角为 $109.23(4)^\circ$, 突显了相对于理想的四方平面几何学的失真。

[0474]



[0475] 配体为二价阴离子,相比于中性的前配体 H_2L^1 的 C-S 间距 (1.6802(19) 和 **1.693(2) Å**),间距有所增长 (1.763(4) 和 **1.759(3) Å**)。配体为 *s-cis* 构象(顺叠构象), C(3)-C(4) 键在络合物之上。侧链的灵活度如二面角所示,由 N(6)-C(6)-C(7)-N(7) 的二面角限定为 60.02° 。该角受堆积和与丙酮溶剂分子的氢键以及 $Cu^{II}(L^4)$ 二级分子氢键的影响。NH 基团之一与第二个铜络合物的氨基甲酸酯的 O 原子形成氢键 (N(1)⋯O(2)′ **2.876 Å**, N(1)-H(1)⋯O(2)′ 165.34° , 对称性算子 $x+1, y, z-1$)。另一个 NH 基团与丙酮溶剂分子的氧原子形成氢键。较强的氢键包括氨基甲酸酯的 NH 基团 (N(7)⋯O(3) **2.866 Å**, N(7)-H(7)⋯O(3) 150.28°), 较弱的氢键包括硫代酰胺 NH 基团 (N(6)⋯O(3) **3.166 Å**, N(6)-H(6)⋯O(3) 164.03°)。

[0476] 表 1 $Cu^{II}(L^4) \cdot (CH_3)_2CO$ 选择性的键长(Å)与键角($^\circ$)

Cu ^{II} (L ⁴). (CH ₃) ₂ CO				
[0477]	Cu1-N3	1.965(3)	S1-Cu1-S2	109.23(4)
	Cu1-N4	1.965(3)	N3-Cu1-N4	80.67(12)
[0478]	Cu1-S1	2.2396(10)-	N3-Cu1-S1	84.81(8)
	Cu1-S2	2.2517(10)	N4-Cu1-S2	85.16(9)

[0479] 表 2 晶体学数据

[0480]

晶体鉴定	H_2L^1	$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4) \cdot (\text{CH}_3)_2\text{CO}$
化学分子式	$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}_2$	$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{CuN}_7\text{O}_3\text{S}_2$
M	274.41	509.15
晶体体系	单斜	三斜
空间群	$\text{P } 2_1/\text{c}$	$\text{P}-1$
$a/\text{\AA}$	15.4720(2)	9.0904(6)
$b/\text{\AA}$	6.81020(10)	11.5022(9)
$c/\text{\AA}$	13.66470(10)	12.4161(9)
$\alpha/^\circ$	90.00	78.916(6)
$\beta/^\circ$	109.1160(10)	72.470(6)
$\gamma/^\circ$	90.00	85.134(6)
$V/\text{\AA}^3$	1360.42(3)	1214.34(15)
Z	4	4
独立衍射	2679	4699
R_{int}	0.0298	0.0402
$R(I > 2s(I))$	0.0400	0.0488
$wR(\text{全数据})$	0.1124	0.1502

[0481] 实施例 56 电化学

[0482] 最近的研究表明,铜双官能团整合剂在体内的稳定性不仅依赖于络合物的热力学稳定性和动力学惰性,而且与 Cu(II) 还原为 Cu(I) 的敏感度有关。硫醇类细胞内的还原剂,例如富半胱氨酸金属硫蛋白,可能作为有效的 Cu(II) 还原剂以及不稳定的 Cu(I) 离子的清除剂。还原电势已经被假设是预测络合物体内稳定性的更稳定以至于难于被还原的一种好方法。通过双(缩氨硫脲)-铜(II)络合物 $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{atsm})$ 显示出,还原得到的 Cu(I) 离子的稳定性对缺氧选择性有影响。有人提出该中性络合物可以通过细胞膜并且在缺氧细胞中保留选择性,但在正常氧环境下,却会被从细胞中“清洗”出。二亚胺骨架的烷基取代基似乎对于氧化还原电位是最重要的,而 N^4 -末端的取代基却对氧化还原电位影响不大。络合物 $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{atsm})$ 在无水 DMF 中,以玻碳电极作为工作电极,在电位为 $E_{1/2} = -0.63\text{V}(\text{vs. SCE})$, $E_{1/2} = [E_{\text{pc}} + E_{\text{pa}}]/2$ 以及 $\text{Fc}/\text{Fc}^+ = 0.54\text{V}$ 下发生准可逆还原。此新型 Cu(II) 络合物的循环伏安法测试结果显示 N^4 -末端结构的改变没有明显改变母体络合物 $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{atsm})$ 的电化学特性(表 3)。

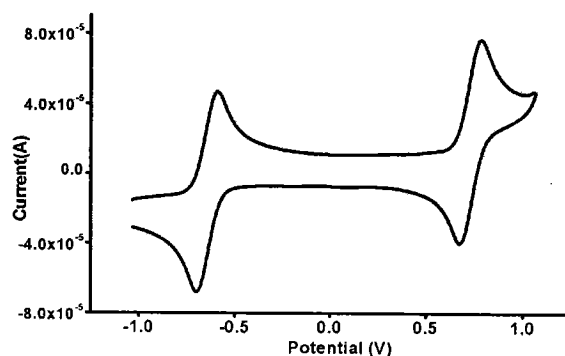
[0483] 表 3

[0484] 速率为 0.1V s^{-1} 的半波电位和脉冲间距的循环伏安图。电位相对于 SCE。

化合物	$\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$	$\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$	$\text{Cu}^{\text{III}}/\text{Cu}^{\text{II}}$	$\text{Cu}^{\text{III}}/\text{Cu}^{\text{II}}$
	$E_{1/2}$ (mV)	$E_{\text{pa}}-E_{\text{pc}}$ (mV)	$E_{1/2}$ (mV)	$E_{\text{pa}}-E_{\text{pc}}$ (mV)
[0485] $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{atm})$	-0.63	102	0.75	94
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)$	-0.63	99	0.75	104
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)$	-0.63	101	0.74	101
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4)$	-0.61	113	0.76	113
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^5)$	-0.58	101	0.78	91

[0486] 例如,在 DMF 中玻璃碳电极的 $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)$ 具有准-可逆还原电位为 $E_{1/2} = -0.63\text{V}$,其阴阳极脉冲间距为 101mV,其归因于 $\text{Cu}(\text{II})/\text{Cu}(\text{I})$ 的还原过程(如下所示)。在相同条件下,二茂铁/二茂铁盐络合物具有脉冲间距为 104mV。该准-可逆过程的 $E_{1/2} = -0.63\text{V}$ (vs. SCE),阴阳极脉冲间距为 101mV,其试验性地归因于 $\text{Cu}(\text{II})/\text{Cu}(\text{I})$ 的还原过程。

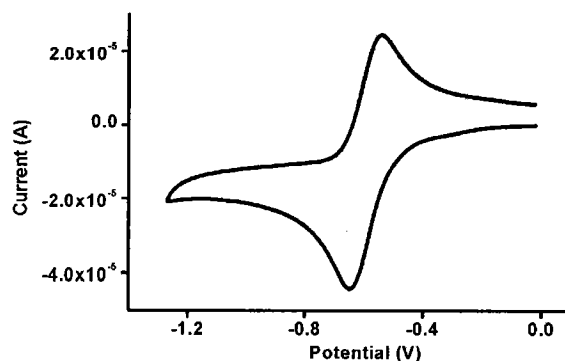
[0487]



[0488] $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)$ 的循环伏安图。速率为 0.1V s^{-1} 。电位为相对于 SCE 的电位。

[0489] 独立的二价正离子络合物 $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^5)]^{2+}$ 显示电化学不可逆的还原,然而,将三乙胺加入到分析溶液中中和得到络合物 $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^5)]$ 时,溶液恢复了所预期的电化学(如下所示)特性。质子化作用显著改变了 $\text{Cu}(\text{II})$ 络合物的还原电位,这也在正离子的缩氨基硫脲-吡啶联氨 $\text{Cu}(\text{II})$ 络合物中被观察到。在当前条件下,碱对络合物的去质子化恢复了 $\text{Cu}(\text{II})/\text{Cu}(\text{I})$ 的准-可逆还原过程。

[0490]



[0491] $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^5)$ 与三乙胺的循环伏安图。速率为 0.1V s^{-1} 。电位为相对于 SCE 的电位。

[0492] 实施例 57 ^{64}Cu 放射性标记研究

[0493] $^{64}\text{CuCl}_2$ (1.88GBq/mL , pH 1) 购自 ANSTO radiopharmaceuticals and industrials (ARI), Lucas Heights, NSW, 澳大利亚。放射性纯度校准 $\{(^{64}\text{Cu})/(^{67}\text{Cu})\}$ 为 100%。而且 Cu(II) 放射化学纯度为 100%。铜、锌和铁的化学纯度分别为 $1.1\mu\text{g/mL}$ 、 $0.9\mu\text{g/mL}$ 和 $10\mu\text{g/mL}$ 。

[0494] 一般步骤

[0495] 等份试样的 $^{64}\text{CuCl}_2$ ($20\mu\text{L}$, $\sim 35\text{MBq}$, pH 1.0) 加入到包含配体的溶液中 ($10\mu\text{L}$, 1mg/mL DMSO)、乙酸钠 ($90\mu\text{L}$, 0.1M) 和超纯水 ($390\mu\text{L}$) 的溶液中。反应在室温下持续 30min, 然后将 $100\mu\text{L}$ 的反应溶液注入反相 C18 分析 HPLC 柱中。同样条件下 ($\lambda = 275\text{nm}$) 将“冷的”铜络合物 (1mg/mL) 的 DMSO 溶液注入 ($8\mu\text{L}$), 以确认放射性络合物的同一性。

[0496] 保留时间如下: $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3\text{-BBN}(7\text{-}14)\text{-NH}_2)$ (实施例 15): RP-HPLC (System C) R_T : 13.625min 以及 $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3\text{-BBN}(7\text{-}14)\text{-NH}_2)$ (实施例 15), R_T : 13.858min . $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2\text{-BBN}(7\text{-}14)\text{-NH}_2)$ (实施例 14): RP-HPLC (System D) R_T : 9.377min 以及 $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2\text{-BBN}(7\text{-}14)\text{-NH}_2)$ (实施例 14), R_T : 9.359min . $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)$: RP-HPLC (System C) R_T : 13.278min 以及 $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)$, R_T : 13.197min . $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)$: RP-HPLC (System C) R_T : 11.446min 以及 $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)$, R_T : 11.882min . $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^5)$: RP-HPLC (System E) R_T : 7.251min 以及 $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^5)$, R_T : 6.601min . $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4)$: RP-HPLC (System E) R_T : 8.340min 以及 $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4)$, R_T : 8.002min 。

[0497] 最后, 应当理解, 本文所列出的各种修改以及发明中方法、组合物的变化, 在不脱离本发明的范围和精神的前提下对本领域内的技术人员来说是显而易见的。虽然已结合本发明的多种具体优选实施例对本发明进行了具体的描述, 但应当理解, 本发明不应不适当地限于这些具体实施例。事实上, 各种如上所述的对本领域内的技术人员来说显而易见的修改来获取发明都应包括在本发明的范围内。