



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I465251 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：098100454

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 01 月 08 日

(51)Int. Cl. : A61K49/10 (2006.01)

C07D259/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/01/08 美國

61/019,627

(71)申請人：嵐瑟醫療影像公司(美國) LANTHEUS MEDICAL IMAGING, INC. (US)
美國

(72)發明人：西沙提三世 瑞查 R CESATI III, RICHARD R. (US)；哈洛斯 湯姆士 D HARRIS, THOMAS D. (US)；羅賓森 賽門 P ROBINSON, SIMON P. (US)；洛彼 瑞查 J LOOBY, RICHARD J. (US)；雀斯曼 愛德華 H CHEESMAN, EDWARD H. (US)；葉拉曼雀莉 帕麻賈 YALAMANCHILI, PADMAJA (US)；卡斯拜洱 大衛 S CASEBIER, DAVID S. (US)

(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰

(56)參考文獻：

US 2006/0155120A1

審查人員：黃文延

申請專利範圍項數：45 項 圖式數：1 共 194 頁

(54)名稱

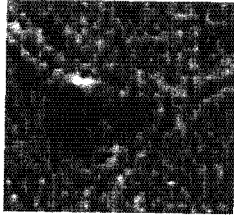
作為顯影劑的N-烷氧基醯胺共軛物

N-ALKOXYAMIDE CONJUGATES AS IMAGING AGENTS

(57)摘要

本揭示針對化合物及診斷劑，及相關方法。在一些狀況下，提供用於治療患者之方法。更具體而言，本揭示提供用於偵測及/或顯影及/或監測富含彈性蛋白之組織之化合物、診斷劑及套組。另外，本揭示提供如由總血管壁面積、內腔尺寸及外部動脈周長之變化所指示來偵測及/或顯影及/或監測冠狀動脈斑、頸動脈斑、主動脈斑、任何動脈血管之斑塊、動脈瘤、血管炎及/或動脈壁之其他疾病的存在之方法。

The present disclosure is directed to compounds, diagnostic agents, and related methods. In some cases, methods for treating patients are provided. More specifically, the disclosure provides compounds, diagnostic agents, and kits for detecting and/or imaging and/or monitoring elastin rich tissues. In addition, the disclosure provides methods of detecting and/or imaging and/or monitoring the presence of coronary plaque, carotid plaque, aortic plaque, plaque of any arterial vessel, aneurism, vasculitis, and/or other diseases of the arterial wall as indicated by changes in total vessel wall area, internal lumen size, and exterior arterial perimeter.



注射前

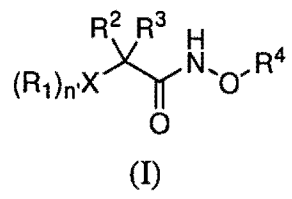


注射後10-25分鐘



注射後30-50分鐘

圖 1



公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98100454

※申請日：98.1.08

※IPC 分類：

A61K 49/10 (2006.01)

C07D 259/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

作為顯影劑的 N-烷氧基醯胺共軛物

N-ALKOXYAMIDE CONJUGATES AS IMAGING AGENTS

二、中文發明摘要：

本揭示針對化合物及診斷劑，及相關方法。在一些狀況下，提供用於治療患者之方法。更具體而言，本揭示提供用於偵測及/或顯影及/或監測富含彈性蛋白之組織之化合物、診斷劑及套組。另外，本揭示提供如由總血管壁面積、內腔尺寸及外部動脈周長之變化所指示來偵測及/或顯影及/或監測冠狀動脈斑、頸動脈斑、主動脈斑、任何動脈血管之斑塊、動脈瘤、血管炎及/或動脈壁之其他疾病的存在之方法。

三、英文發明摘要：

The present disclosure is directed to compounds, diagnostic agents, and related methods. In some cases, methods for treating patients are provided. More specifically, the disclosure provides compounds, diagnostic agents, and kits for detecting and/or imaging and/or

monitoring elastin rich tissues. In addition, the disclosure provides methods of detecting and/or imaging and/or monitoring the presence of coronary plaque, carotid plaque, aortic plaque, plaque of any arterial vessel, aneurism, vasculitis, and/or other diseases of the arterial wall as indicated by changes in total vessel wall area, internal lumen size, and exterior arterial perimeter.

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

5

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於化合物及診斷劑，及相關方法。

【先前技術】

心血管疾病在美國為死亡之主要原因，每年造成超過一百萬例死亡。動脈粥樣硬化為冠心病之主要促成者及西方國家之非意外死亡之主要原因。已在定義動脈粥樣硬化及其後果（包括心肌梗塞、絞痛症、器官衰竭及中風）之病源學及可能的治療中進行可觀努力。儘管作出該努力，但存在許多無法回答之問題，包括動脈粥樣硬化病變如何及何時變得脆弱且危急生命，介入之最佳點及如何偵測及監測病變進程。

在過去 20 年中，已基於動脈粥樣硬化中所涉及之若干分子及細胞類型開發了許多放射性示蹤劑。一般而言，放射性標記蛋白質及血小板已展示作為動脈粥樣硬化之顯影劑之一些臨床潛力，但由於不良的目標/背景及目標/血液比率，該等藥劑對顯影冠狀動脈或甚至頸動脈病變而言並不理想。放射性標記肽、抗體片段及如 FDG 之代謝示蹤劑似乎對粥狀動脈栓塞症（atherothrombosis）之非侵襲性顯影中之核閃爍攝影技術提供新的良機。然而，需要診斷及監測各種心血管疾病之非侵襲性方法。

【發明內容】

本發明係關於式 (I) 化合物，

X 為雜原子；

R¹ 為氫、烷基、烯基、芳基烷基、烷基芳基烷基、烷氧基烷基、雜烷基或雜環基烷基；

R^2 及 R^3 可相同或不同且為氫、烷基、烯基、環烷基、
 烷基芳基、烷基羰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基烷基、
 烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、雜烷基、雜環基、雜
 環基烷基或羰基；且

R⁴ 為烷基、烯基、環烷基、烷基芳基、烷基羰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、雜烷基、雜環基或雜環基烷基，

其中各 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 未經取代或經一或多個下列基團取代：烷基、烯基、環烷基、烷基芳基、烷基羰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、雜烷基、雜環基或雜環基烷基、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-SH$ 、 $-S(Pg)$ 、 $-OH$ 、 $-PR^{19}R^{20}$ 、 $-P(O)R^{21}R^{22}$ 、 $-CO_2H$ 、 $=O$ 、鹵基、三氟甲基、氰基、 $-CO_2R^{24}$ 、 $-C(=O)R^{24}$ 、 $-C(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CH_2OR^{24}$ 、 $-OC(=O)R^{24}$ 、 $-OC(=O)OR^{24}$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-OC(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{24}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{24}$ 、 $-NR^{24}C(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}SO_2N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}SO_2R^{24}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(=O)R^{24}$ 、 $-SO_2N(R^{24})_2$ 、 $-N(R^{24})_2$ 、

-NHC(=S)NHR²⁴、=NOR²⁴、NO₂、-C(=O)NHOR²⁴、
-C(=O)NHNRR²⁴、-OCH₂CO₂H、2-(1-嗎啉基)乙氧基或整
合基部分；

R¹⁹及R²⁰各獨立地選自氫、經0-3個R²³取代之C₁₋₁₀
烷基、經0-3個R²³取代之芳基、經0-3個R²³取代之C₃₋₁₀
環烷基、經0-3個R²³取代之雜環基-C₁₋₁₀烷基、經0-3個
R²³取代之C₆₋₁₀芳基-C₁₋₁₀烷基及經0-3個R²³取代之雜環
基。

R²¹及R²²各自獨立地選自-OH、經0-3個R²³取代之
C₁₋₁₀烷基、經0-3個R²³取代之芳基、經0-3個R²³取代之
C₃₋₁₀環烷基、經0-3個R²³取代之雜環基-C₁₋₁₀烷基、經0-3
個R²³取代之C₆₋₁₀芳基-C₁₋₁₀烷基及經0-3個R²³取代之雜
環基；

各R²³獨立地選自=O、鹵基、三氟甲基、氰基、-CO₂R²⁴、
-C(=O)R²⁴、-C(=O)N(R²⁴)₂、-CHO、-CH₂OR²⁴、-OC(=O)R²⁴、
-OC(=O)OR²⁴、-OR²⁴、-OC(=O)N(R²⁴)₂、-NR²⁴C(=O)R²⁴、
-NR²⁴C(=O)OR²⁴、-NR²⁴C(=O)N(R²⁴)₂、-NR²⁴SO₂N(R²⁴)₂、
-NR²⁴SO₂R²⁴、-SO₃H、-SO₂R²⁴、-SR²⁴、-S(=O)R²⁴、
-SO₂N(R²⁴)₂、-N(R²⁴)₂、-NHC(=S)NHR²⁴、=NOR²⁴、NO₂、
-C(=O)NHOR²⁴、-C(=O)NHNRR²⁴、-OCH₂CO₂H、2-(1-嗎
啉基)乙氧基、C₁₋₅烷基、C₂₋₄烯基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷
基甲基、C₂₋₆烷氧基烷基、經0-2個R²⁴取代之芳基及雜環
基；

各R²⁴獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、苯基、苄基及C₁₋₆烷

氧基；

Pg 為硫醇保護基；且

n' 為 0-4 之整數，

其中化合物包含至少一個螯合基部分。

在一些具體實例中，X 為氮。在一些具體實例中，X 為氧。在一些具體實例中，X 為硫。在一些具體實例中，X 為磷。

在一組具體實例中，

X 為氮；

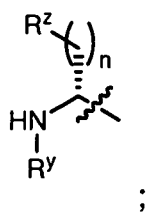
R^1 為氫、烷基、芳基烷基或烷基芳基烷基；

R^2 及 R^3 可相同或不同且為氫、烷基、烷基芳基、芳基、芳基烷基、烷基芳基烷基或雜環基烷基；

R^4 為烷基、烷基芳基、芳基、芳基烷基或烷基芳基烷基，

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 中之至少一者經螯合基部分取代；

在任何上述具體實例中， R^2 或 R^3 可包含下列結構，



其中

n 為 0-6；

R^y 係選自氫、烯基及烷基；且

R^z 係選自烷基、芳基、環烯基、環烷基、雜芳基及雜

環基。

在一組具體實例中，

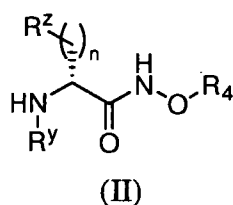
n 為 1 或 2；

R^y 為氫；且

R^z 係選自烷基、芳基、環烷基及雜芳基。

在一些具體實例中， R^1 包含至少一個螯合基部分。在一些具體實例中， R^2 或 R^3 包含至少一個螯合基部分。在一些具體實例中， R^4 包含至少一個螯合基部分。

在一組具體實例中，化合物具有如式 (II) 之結構，



或其醫藥學上可接受之鹽；其中

R^4 為烷基、烯基、環烷基、烷基芳基、烷基羰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、雜烷基、雜環基或雜環基烷基，其經至少一個螯合基部分取代；

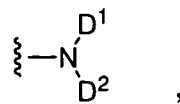
n 為 0-6；

R^y 係選自氫、烯基及烷基；且

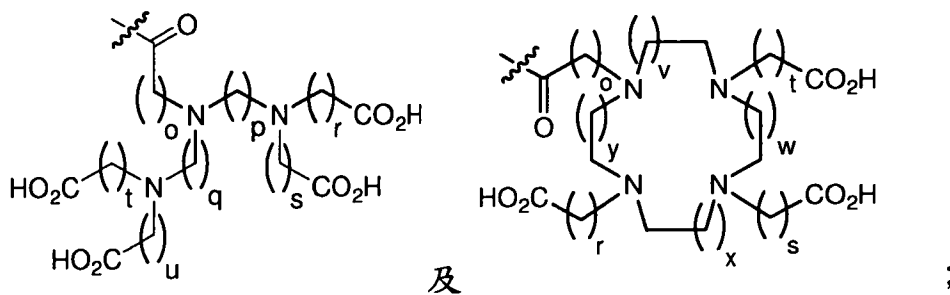
R^z 係選自烷基、芳基、環烯基、環烷基、雜芳基及雜環基。

在另一組具體實例中，化合物具有如式 (III) 之結構，

構

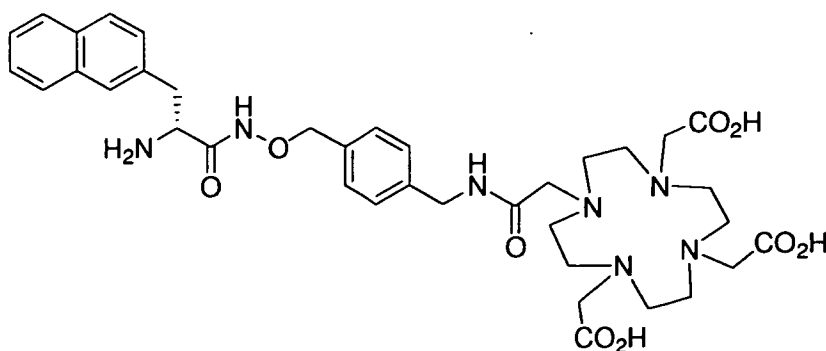


其中 D^1 及 D^2 可相同或不同且為氫或螯合基部分。在一些具體實例中， D^1 及 D^2 中之一者為氫且另一者為螯合基部分。螯合基部分可選自

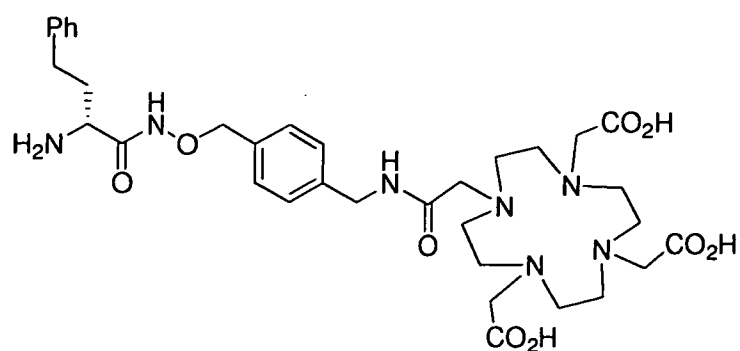


其中 o 、 p 、 q 、 r 、 s 、 t 及 u 各自獨立地為 1-6；且 v 、 w 、 x 及 y 各自獨立地為 1-3。在一些具體實例中， o 、 r 、 s 、 t 及 u 各自為 1；且 p 及 q 各自為 2。在一些具體實例中， o 、 r 、 s 、 t 、 v 、 w 、 x 及 y 各自為 1。

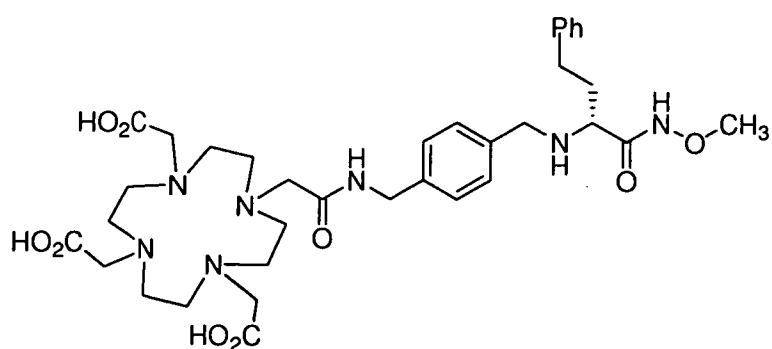
在一具體實例中，化合物具有結構



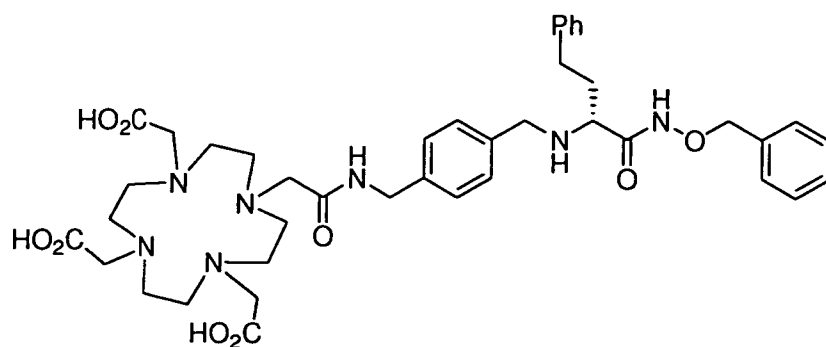
在另一具體實例中，化合物具有結構



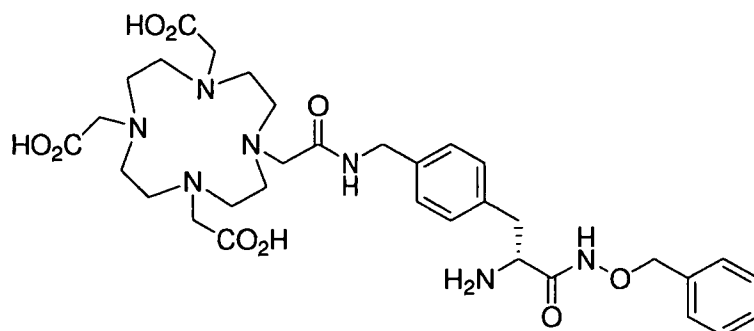
在另一具體實例中，化合物具有結構



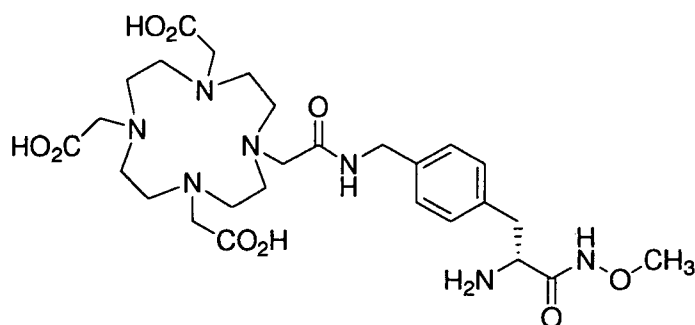
在另一具體實例中，化合物具有結構



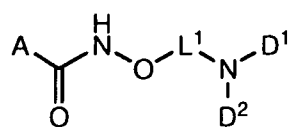
在另一具體實例中，化合物具有結構



在另一具體實例中，化合物具有結構



在本揭示之一態樣中，提供式 (I-A) 化合物



(I-A)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中

A 為 D-胺基酸殘基或由 D-胺基酸殘基及第二 D-胺基酸

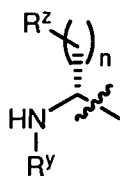
組成之肽；

D^1 及 D^2 係獨立地選自氫、螯合基部分及顯影部分；且 L^1 為鍵聯基；或

L^1 及 D^2 連同其所連接之氮原子一起形成 5 至 7 員環。

在第一態樣之第一具體實例中， L^1 為選自伸烯基、伸烷基芳基烷基、伸烷基、伸芳基烷基、伸雜烷基及伸雜環基之鍵聯基。在第一態樣之第二具體實例中， L^1 為伸烷基。在第一態樣之第三具體實例中， L^1 為伸芳基烷基。在第一態樣之第四具體實例中， L^1 為伸烷基芳基烷基。

在第一態樣之第五具體實例中，A 為 D-胺基酸殘基。在第一態樣之第六具體實例中，A 為



其中

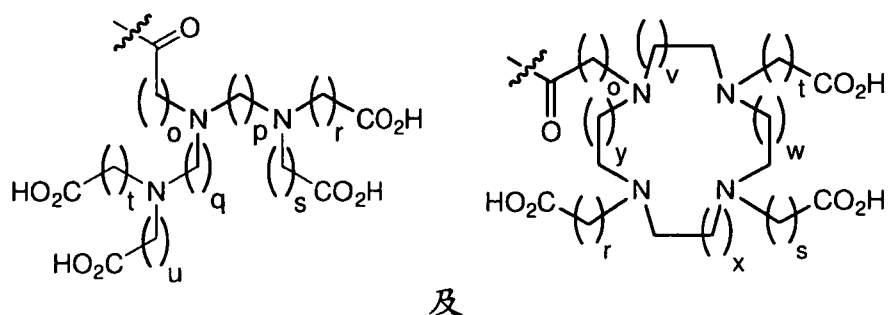
n 為 0-6；

R^y 係選自氫、烯基及烷基；且

R^z 係選自烷基、芳基、環烯基、環烷基、雜芳基及雜環基。在第一態樣之第七具體實例中， n 為 1 或 2； R^y 為氫；且 R^z 係選自烷基、芳基、環烷基及雜芳基。

在第一態樣之第八具體實例中，本揭示提供如下定義之化合物，其中 D^1 及 D^2 中之一者為氫且另一者為螯合基部分。在第一態樣之第九具體實例中， D^1 及 D^2 中之一者為氫

且另一者為選自下列部分之螯合基部分：



其中

o 、 p 、 q 、 r 、 s 、 t 及 u 各自獨立地為 1-6；且

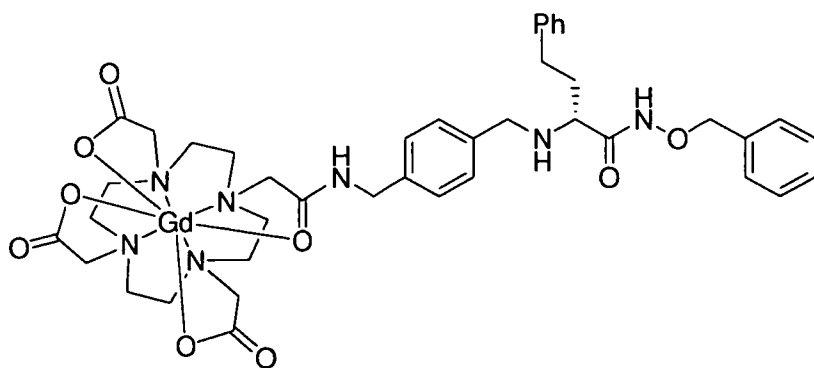
v 、 w 、 x 及 y 各自獨立地為 1-3。

在第十具體實例中， o 、 r 、 s 、 t 及 u 各自為 1；且 p 及 q 各自為 2。

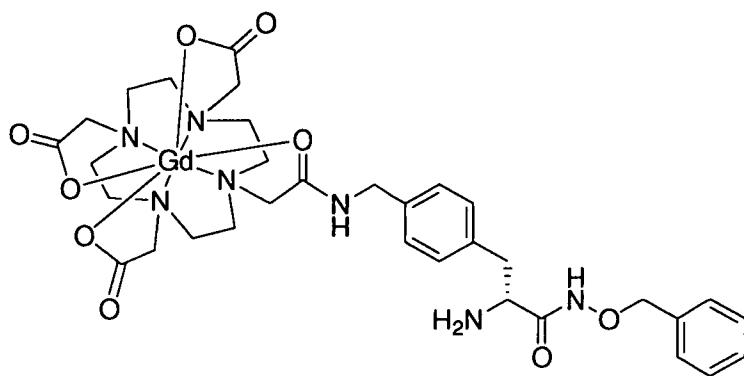
在第十一具體實例中， o 、 r 、 s 、 t 、 v 、 w 、 x 及 y 各自為 1。

本發明亦提供診斷劑，其包含任何上述態樣及具體實例中所述之化合物；及與至少一個螯合基部分結合之顯影劑。在一些具體實例中，顯影劑為反射聲波(echogenic)物質、光學報導劑、硼中子吸收劑、順磁性金屬離子、鐵磁性金屬、發射 γ 射線之放射性同位素、發射正電子之放射性同位素或 X 射線吸收劑。在一組具體實例中，顯影劑為順磁性金屬離子。在一特定具體實例中，順磁性金屬離子為 $Gd(III)$ 。在另一組具體實例中，顯影劑為發射 γ 射線之放射性同位素或發射正電子之放射性同位素，其選自 ^{111}In 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 及 ^{153}Gd 。

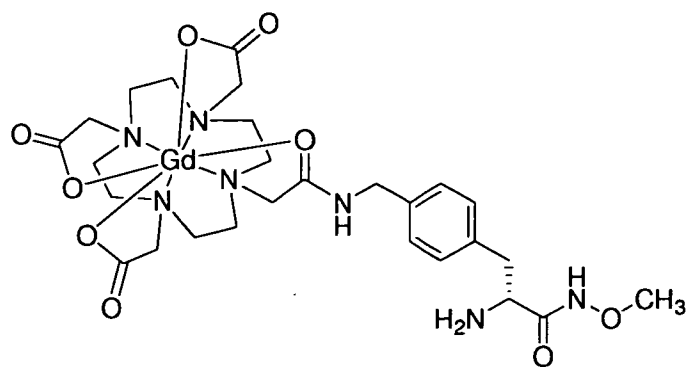
在一具體實例中，診斷劑具有結構



在另一具體實例中，診斷劑具有結構

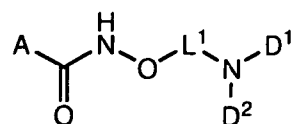


在另一具體實例中，診斷劑具有結構



在第二態樣中，本揭示提供診斷劑，其包含：

a. 式 (I-B) 化合物



(I-B)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中

A 為 D-胺基酸殘基或由 D-胺基酸殘基及第二 D-胺基酸組成之肽；

D^1 及 D^2 係獨立地選自氫及螯合基部分；

L^1 為鍵聯基；或

L^1 及 D^2 連同其所連接之氮原子一起形成 5 至 7 員環；
及

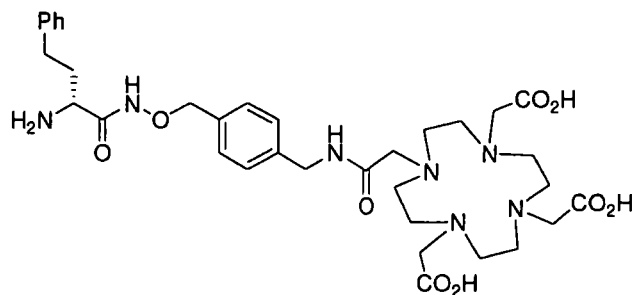
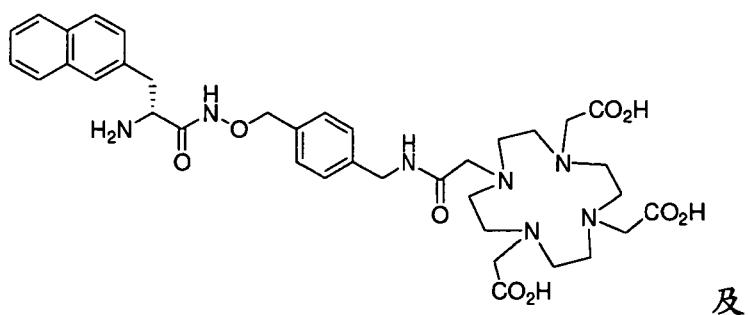
b. 與診斷劑結合之顯影劑。

在一些具體實例中，顯影劑經由螯合基部分與診斷劑結合。

在第二態樣之第一具體實例中，顯影劑為反射聲波物質、光學報導劑、硼中子吸收劑、順磁性金屬離子、鐵磁性金屬、發射 γ 射線之放射性同位素、發射正電子之放射性同位素或 X 射線吸收劑。在第二態樣之第二具體實例中，顯影劑為順磁性金屬離子。在第二態樣之第三具體實例中，順磁性金屬離子為 $\text{Gd}(\text{III})$ 。

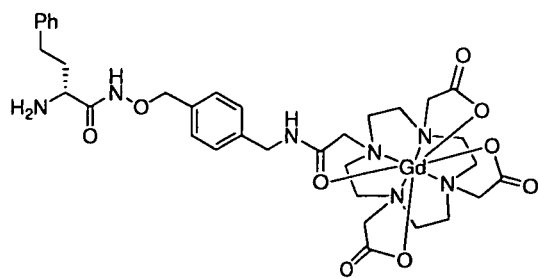
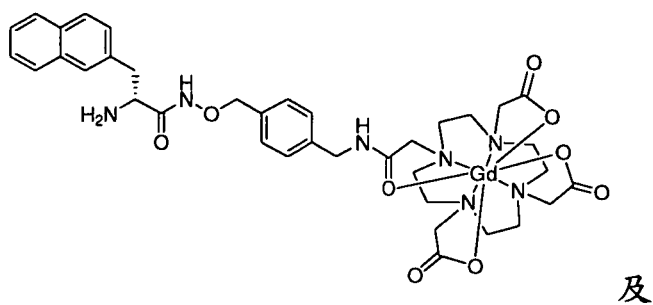
在第二態樣之第四具體實例中，顯影劑為發射 γ 射線之放射性同位素或發射正電子之放射性同位素，其選自 ^{111}In 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 及 ^{153}Gd 。

在第三態樣中，本揭示提供選自下列之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

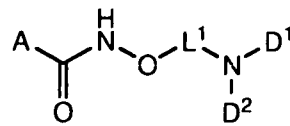
在第四態樣中，本揭示提供選自下列之化合物：



在第五態樣中，本揭示提供偵測、顯影及/或監測患者之富含彈性蛋白組織之方法，其包含下列步驟：

a. 向該患者投予診斷劑，該診斷劑包含：

1. 式 (I-B) 化合物



(I-B)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中

A 為 D-胺基酸殘基或由 D-胺基酸殘基及第二 D-胺基酸組成之肽；

D¹ 及 D² 係獨立地選自氫及螯合基部分；

L¹ 為鍵聯基；或

L¹ 及 D² 連同其所連接之氮原子一起形成 5 至 7 員環；

及

2.顯影劑；及

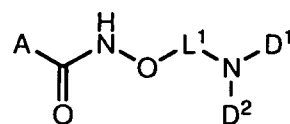
b.藉由診斷顯影技術獲取患者中化合物集中部位之影像。

在第五態樣之第一具體實例中，富含彈性蛋白組織為動脈壁、子宮、肺及/或韌帶。

在第六態樣中，本揭示提供偵測、顯影及/或監測患者之冠狀動脈斑、頸動脈斑、主動脈斑、任何動脈血管之斑塊、動脈瘤、血管炎及/或動脈壁之其他疾病的存在之方法，其包含下列步驟：

a.向該患者投予診斷劑，該診斷劑包含：

1.式 (I-B) 化合物



(I-B)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中

A 為 D-胺基酸殘基或由 D-胺基酸殘基及第二 D-胺基酸組成之肽；

D^1 及 D^2 係獨立地選自氫及螯合基部分；

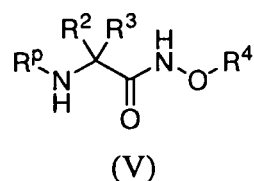
L^1 為鍵聯基；或

L^1 及 D^2 連同其所連接之氮原子一起形成 5 至 7 員環；
及

2. 顯影劑；及

b. 藉由診斷顯影技術獲取患者中化合物集中部位之影像。

本發明亦提供式 (V) 之化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽；其中

R^P 為氫或 α -胺基保護基；

R^2 及 R^3 可相同或不同且為氫、烷基、烯基、環烷基、烷基芳基、烷基羰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、雜烷基、雜環基、雜環基烷基或羰基；且

R^4 為氫、烷基、烷基芳基或烷基芳基烷基，

其中各 R^2 、 R^3 及 R^4 未經取代或經一或多個下列基團取代：烷基、烯基、環烷基、烷基芳基、烷基羰基、芳基、

芳基烷基、烷基芳基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、雜烷基、雜環基或雜環基烷基、 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{Pg})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{PR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $=\text{O}$ 、鹵基、三氟甲基、氰基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{24}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{SO}_2\text{R}^{24}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{24}$ 、 $-\text{SR}^{24}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{S})\text{NHR}^{24}$ 、 $=\text{NOR}^{24}$ 、 NO_2 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOR}^{24}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNHR}^{24}\text{R}^{24}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、2-(1-嗎啉基)乙氧基或螯合基部分；

R^{19} 及 R^{20} 各自獨立地選自氫、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之芳基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{3-10} 環烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基- C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 烷基及經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基。

R^{21} 及 R^{22} 各自獨立地選自 $-\text{OH}$ 、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之芳基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{3-10} 環烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基- C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 烷基及經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基；

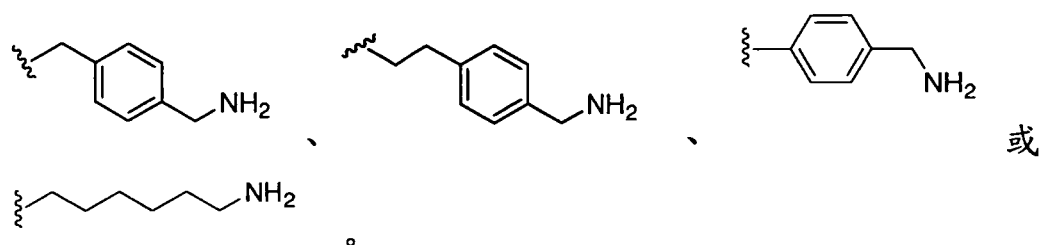
各 R^{23} 獨立地選自 $=\text{O}$ 、鹵基、三氟甲基、氰基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{24}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{24}$ 、

-NR²⁴C(=O)OR²⁴、-NR²⁴C(=O)N(R²⁴)₂、-NR²⁴SO₂N(R²⁴)₂、
 -NR²⁴SO₂R²⁴、-SO₃H、-SO₂R²⁴、-SR²⁴、-S(=O)R²⁴、
 -SO₂N(R²⁴)₂、-N(R²⁴)₂、-NHC(=S)NHR²⁴、=NOR²⁴、NO₂、
 -C(=O)NHOR²⁴、-C(=O)NHN(R²⁴)₂、-OCH₂CO₂H、2-(1-嗎
 啉基)乙氧基、C₁₋₅烷基、C₂₋₄烯基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷
 基甲基、C₂₋₆烷氧基烷基、經 0-2 個 R²⁴ 取代之芳基及雜環
 基；

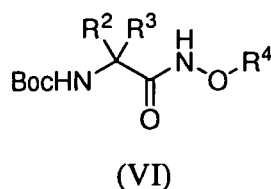
各 R²⁴ 係獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、苯基、苄基及 C₁₋₆
 烷氧基；且

Pg 為硫醇保護基。

在一些具體實例中，R^p 為氫、Boc 或 Fmoc；且 R⁴ 為氫、
 烷基或烷基芳基烷基，其經胺基取代。舉例而言，R⁴ 可為

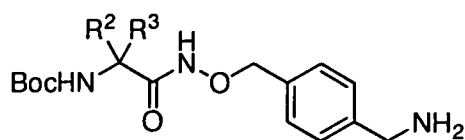


在一組具體實例中，化合物具有如式 (VI) 之結構，



或其醫藥學上可接受之鹽；其中 R²、R³ 及 R⁴ 係如本文中所
 定義。

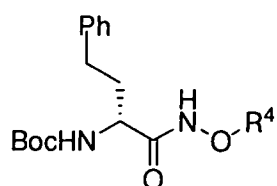
在另一組具體實例中，化合物具有如式 (VII) 之結構，



(VII)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中 R^2 及 R^3 係如本文中所定義。

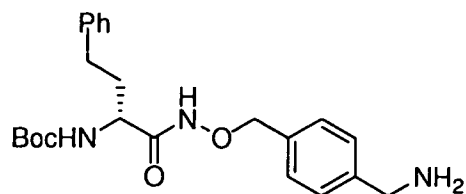
在另一組具體實例中，化合物具有如式 (VIII) 之結構，



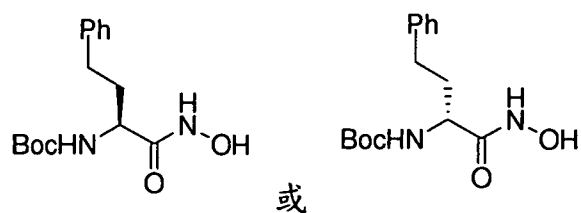
(VIII)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中 R^4 係如本文中所定義。

在一具體實例中，化合物具有結構



在另一具體實例中，化合物具有結構



或

在任何前述態樣及具體實例中，烷基可為 C_{1-20} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-5} 烷基；環烷基可為 C_{1-16} 環烷基、 C_{3-14} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基；烷基芳基可為 C_{1-10}

烷基-C₆₋₁₀芳基；烯基可為 C₂₋₄烯基；芳基可為 C₆₋₁₀芳基；芳基烷基可為 C₆₋₁₀芳基-C₁₋₁₀烷基；烷氧基可為 C₁₋₆烷氧基；烷氧基烷基可為 C₂₋₆烷氧基烷基；雜環基可為 5、6 或 7 員環；且雜環基烷基可為雜環基-C₁₋₁₀烷基。

在任何前述態樣及具體實例中，醫藥學上可接受之鹽可為揭示內容之第 41-42 頁上所列之任何鹽，或揭示於本文中之其他鹽。

本發明亦提供根據本文中所述之方法合成任何上述化合物之方法。在一些具體實例中，方法可包含使化合物與顯影劑反應以形成診斷劑。在另一具體實例中，方法可包含使中間分子反應以產生本發明之化合物。在一些具體實例中，方法可進一步包含分離及/或純化化合物及/或診斷劑。方法亦可包含化合物及/或診斷劑之特性化。

本發明亦提供治療患者之方法。方法可包含下列步驟：向患者投予如任何前述診斷劑具體實例中之診斷劑；及藉由診斷顯影技術獲取患者中診斷劑集中部位之影像。在一些具體實例中，治療可包含偵測、顯影及/或監測患者中之富含彈性蛋白組織。富含彈性蛋白組織可位於動脈壁、子宮、肺及/或韌帶內。在一些具體實例中，治療可包含偵測、顯影及/或監測患者之冠狀動脈斑、頸動脈斑、主動脈斑、任何動脈血管之斑塊、動脈瘤、血管炎及/或動脈壁之其他疾病的存在及/或量。

本發明之其他態樣可包括本文中所揭示之具體實例及態樣之適當組合。

【實施方式】

當結合隨附圖式考慮時，本發明之其他態樣、具體實例及特徵將因下列實施方式而變得明顯。隨附圖示為示意圖且不欲按比例繪製。出於明晰之目的，當不需要舉例說明時，並非每一組分都在每一圖中標記，亦非本發明之各具體實例之每一組分都有顯示，以使一般技術者能理解本發明。以引用之方式併入本文中之所有專利申請案及專利係以引用之方式全部併入。在衝突之狀況下，將以本說明書（包括定義）為主。

本揭示針對化合物及診斷劑，及相關方法。在一些具體實例中，提供合成化合物及/或診斷劑之方法。在一些具體實例中，提供治療患者之方法。舉例而言，提供用於偵測及/或顯影及/或監測與冠狀動脈斑、頸動脈斑、主動脈斑、任何動脈血管之斑塊、動脈瘤、血管炎及動脈壁之其他疾病相關之病理學病症的化合物、診斷劑、組合物及套組。另外，本揭示提供偵測及/或顯影及/或監測動脈壁之改變之方法，包括擴張性及收縮性重塑、總血管壁面積、內腔尺寸及外部動脈周長之改變。其他態樣及具體實例可見於本文中提供之描述中。

除非本文中另外特定註明，否則下文所陳述之術語將具有下列定義。

在一些情況下，任何特定基團中之碳原子數表示在該基團之敘述前。舉例而言，術語「C₆₋₁₀芳基」表示含有 6 至 10 個碳原子之芳基，且術語「C₆₋₁₀芳基-C₁₋₁₀烷基」係

指經由具有 1 至 10 個碳原子之烷基與母體分子部分連接的具有 6 至 10 個碳原子之芳基。在該等名稱存在時，其替代本文中所含之所有其他定義。

如本文中所使用，除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一」及「該」包括複數個參考物。

如本文中所使用之術語「烯基」係指含有至少一個碳-碳雙鍵之具有 2 至 14 個碳原子的直鏈或支鏈烴。

如本文中所使用之術語「伸烯基」係指自含有至少一個碳-碳雙鍵之具有 2 至 14 個碳原子的直鏈或支鏈烴衍生之二價基團。

如本文中所使用之術語「烷氧基」係指經由氧原子與母體分子部分連接之烷基。

如本文中所使用之術語「烷氧基烷基」係指經由烷基與母體分子部分連接之烷氧基。

如本文中所使用之術語「烷氧基羰基」係指經由羰基與母體分子部分連接之烷氧基。

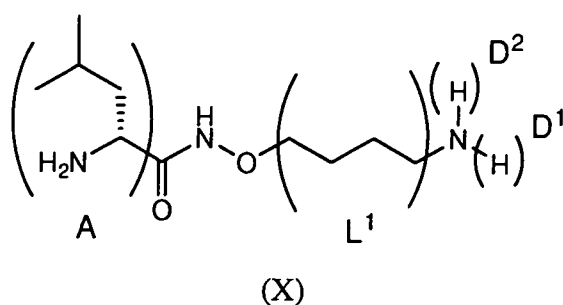
如本文中所使用之術語「烷基」係指自直鏈或支鏈飽和烴衍生之基團。

如本文中所使用之術語「烷基芳基」係指經由芳基與母體分子部分連接之烷基。如本文中所使用之術語「烷基羰基」係指經由羰基與母體分子部分連接之烷基。

如本文中所使用之術語「伸烷基」係指自具有 1 至 14 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴衍生之二價基團。

如本文中所使用，短語「胺基酸殘基」意謂自含有胺

基 ($-\text{NH}_2$)、羧酸基 ($-\text{COOH}$) 及任何各種側基之天然存在或合成有機化合物，尤其 20 種具有基本式 $\text{NH}_2\text{CHR}\text{COOH}$ 且藉由肽鍵連接在一起以形成蛋白質或充當化學訊息且作為代謝中間物之化合物的任何化合物，衍生之部分。舉例而言，在化合物 X 中



表示為「A」之分子部分為胺基酸 D-白胺酸之殘基。

如本文中所使用之術語「芳基」係指苯基或雙環稠合環系統，其中環中之一或多者為苯基。雙環稠合環系統由與單環環烯基、單環環烷基或另一苯基稠合之苯基組成。本發明之芳基可經由該基團中之任何可取代碳原子與母體分子部分連接。芳基之代表性實例包括（但不限於）萸基、萸基、萸基、二氫萸基、萸基、萸基、苯基及四氫萸基。

如本文中所使用之術語「芳基烷基」係指經由烷基與母體分子部分連接之芳基。

如本文中所使用之術語「伸芳基烷基」係指二價芳基烷基，其中與母體分子部分之一個連接點在芳基部分上且另一點在烷基部分上。

如本文中所使用之術語「烷基芳基烷基」係指經由烷基與母體分子部分連接之烷基芳基。

如本文中所使用之術語「伸芳基」係指二價芳基。

如本文中所使用之術語「環烷基」係指具有 3 至 14 個碳原子及 0 個雜原子之飽和單環、雙環或三環烴環系統。環烷基之代表性實例包括（但不限於）環丙基、環戊基、雙環[3.1.1]庚基及金剛烷基。

如本文中所使用之術語「伸環烷基」係指二價環烷基。

如本文中所使用之術語「環烷基甲基」係指經由 $-\text{CH}_2-$ 與母體分子部分連接之環烷基。

如本文中所使用之術語「雜烷基」係指 1 至 7 個碳原子經選自 O、NH 及 S 之雜原子置換之烷基。

如本文中所使用之術語「伸雜烷基」係指 1 至 7 個碳原子經選自 O、NH 及 S 之雜原子置換之伸烷基。

如本文中所使用之術語「雜環基」係指含有 1、2 或 3 個獨立地選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的 5、6 或 7 員環。五員環具有 0 至 2 個雙鍵且 6 及 7 員環具有 0 至 3 個雙鍵。術語「雜環基」亦包括雜環基環與苯基、單環環烯基、單環環烷基或另一單環雜環基稠合之雙環基團。本發明之雜環基可經由該基團中之碳原子或氮原子與母體分子部分連接。雜環基之實例包括（但不限於）苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、異噻唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、哌啶基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、吡咯啶基、吡咯并吡啶基、吡咯基、噻唑基、噻吩基及硫代嗎啉基。

如本文中所使用之術語「雜環基烷基」係指經由烷基

與母體分子部分連接之雜環基。

如本文中所使用之術語「伸雜環基烷基」係指二價雜環基烷基，其中與母體分子部分之一個連接點在雜環基部分上且另一點在烷基部分上。

如本文中所使用之術語「伸雜環基」係指二價雜環基。

如本文中所使用之術語「鹵基」係指 Br、Cl、F 或 I。

如本文中所使用之術語「羰基」係指 -C(O)- 。

如本文中所使用之術語「氰基」係指 -CN 。

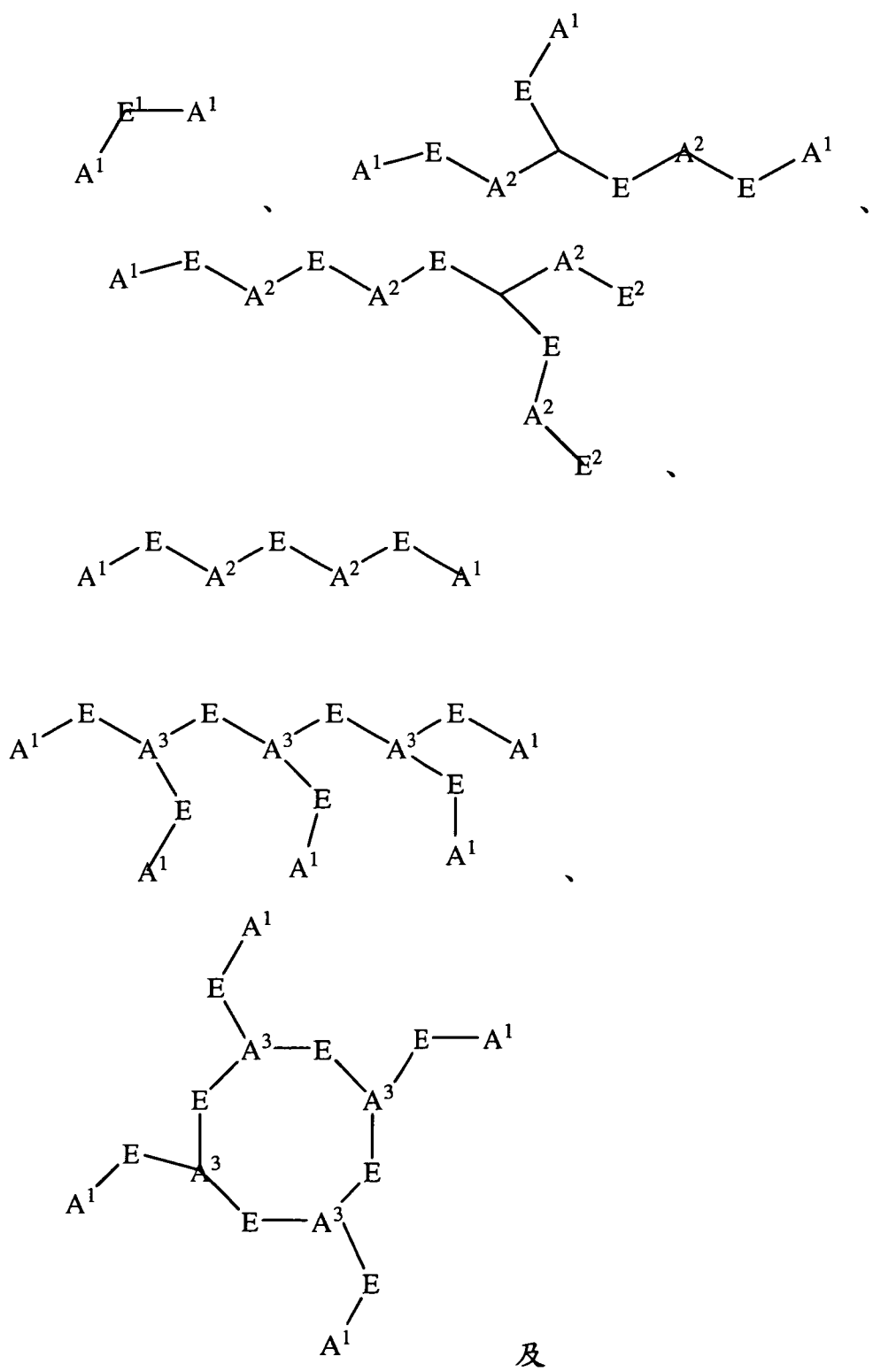
如本文中所使用之術語「胺基」係指 $\text{-NR}^{19}\text{R}^{20}$ ，其中 R^{19} 及 R^{20} 係如本文中所定義。

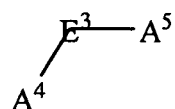
如本文中所使用，短語「予體原子」係指經化學鍵與金屬直接連接之原子。

如本文中所使用之術語「鍵聯基」係指用作分子之兩個其他部分之間的間隔基之分子的部分。鍵聯基亦可如本文所述起其他作用。

如本文中所使用之術語「螯合基」及「螯合基部分」係指分子上經由一或多個予體原子與金屬離子結合之部分或基團。螯合基視需要經由鍵聯基 L^2 與母體分子部分連接。適合 L^2 之實例包括（但不限於） $\text{-C(O)CH}_2\text{-Ar-CH}_2\text{NHC(O)-}$ ，其中 Ar 為伸芳基； -C(O)- ； $\text{-C(O)-Het-NHNHC(O)-}$ ，其中 Het 為伸雜芳基；及 -C(O)-Het- 。在本揭示之化合物及/或診斷劑之某些具體實例中，螯合基為能夠形成經反射聲波物質填充之脂質球體或微泡之界面活性劑。

在某些其他具體實例中，螯合基部分具有選自下列式之式





;

其中各 A^1 獨立地選自 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{26})_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{Pg})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{PR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、至母體分子部分之鍵及至 L^2 之鍵；

各 A^2 獨立地選自 $\text{N}(\text{R}^{26})$ 、 $\text{N}(\text{R}^{19})$ 、 S 、 O 、 $\text{P}(\text{R}^{19})$ 及 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{21})\text{O}-$ ；

A^3 為 N ；

A^4 係選自 OH 及 $\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-20}$ 烷基；

A^5 為 $\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-20}$ 烷基；

各 E 獨立地選自經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{1-16} 伸烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{6-10} 伸芳基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{3-10} 伸環烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基- C_{1-10} 伸烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 伸烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{1-10} 烷基- C_{6-10} 伸芳基及經 0-3 個 R^{23} 取代之伸雜環基；

E^1 選自一鍵及 E ；

各 E^2 獨立地選自經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{1-16} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{6-10} 芳基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{3-10} 環烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基- C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{1-10} 烷基- C_{6-10} 芳基及經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基；

E^3 為經 1-3 個 R^{32} 取代之 C_{1-10} 伸烷基；

Pg 為硫醇保護基；

R^{19} 及 R^{20} 各自獨立地選自至 L^2 之鍵、至母體分子部分

之鍵、氫、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之芳基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{3-10} 環烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基- C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 烷基及經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基。

R^{21} 及 R^{22} 各自獨立地選自一鍵 L^2 、至母體分子部分之鍵、-OH、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之芳基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{3-10} 環烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基- C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 烷基及經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基；

各 R^{23} 獨立地選自至 L^2 之鍵、至母體分子部分之鍵、=O、鹵基、三氟甲基、氰基、 $-\text{CO}_2R^{24}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})R^{24}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^{24})_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})R^{24}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(R^{24})_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})R^{24}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^{24})_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{SO}_2\text{N}(R^{24})_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{SO}_2R^{24}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2R^{24}$ 、 $-\text{SR}^{24}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})R^{24}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(R^{24})_2$ 、 $-\text{N}(R^{24})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{S})\text{NHR}^{24}$ 、 $=\text{NOR}^{24}$ 、 NO_2 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOR}^{24}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHN}R^{24}R^{24}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、2-(1-嗎啉基)乙氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基甲基、 C_{2-6} 烷氧基烷基、經 0-2 個 R^{24} 取代之芳基及雜環基；

各 R^{24} 獨立地選自至 L^2 之鍵、至母體分子部分之鍵、氫、 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基及 C_{1-6} 烷氧基；

各 R^{26} 獨立地為至金屬之配位鍵或肼保護基；

各 R^{32} 係選自 R^{34} 、=O、 $-\text{CO}_2R^{33}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})R^{33}$ 、

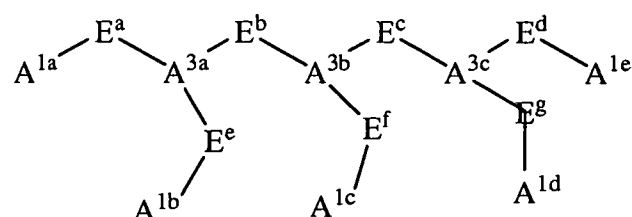
$-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{33})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{33}$ 、 $-\text{OR}^{33}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{33})_2$ 及 C_2 - C_4 烯基；

各 R^{33} 獨立地選自 R^{34} 、氫、 C_1 - C_6 烷基、苯基、苄基及三氟甲基；且

R^{34} 為至 L^2 之鍵；

其中 A^1 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{34} 中之至少一者為至 L^2 或母體分子部分之鍵。

在本揭示之一具體實例中，螯合劑具有下式：



其中

A^{1c} 為至 L^2 之鍵；

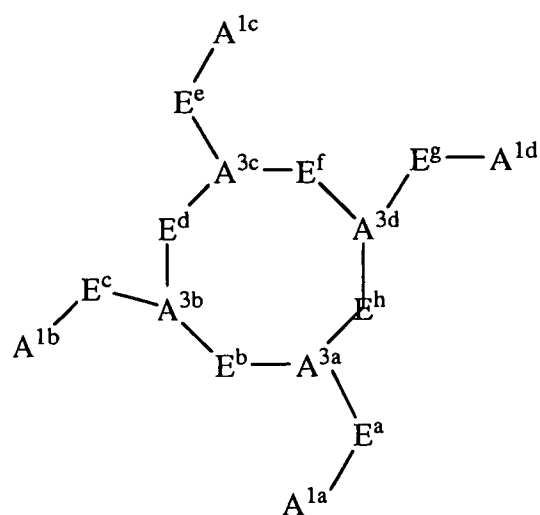
A^{1a} 、 A^{1b} 、 A^{1d} 及 A^{1e} 各自為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ；

A^{3a} 、 A^{3b} 及 A^{3c} 各自為 N ；

E^b 及 E^c 均為 C_2 伸烷基；且

E^a 、 E^d 、 E^e 、 E^f 及 E^g 為 CH_2 。

在本揭示之另一具體實例中，螯合劑具有下式：



其中：

A^{3a} 、 A^{3b} 、 A^{3c} 及 A^{3d} 各自為 N；

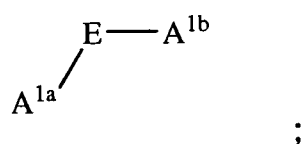
A^{1a} 為至 L^2 之鍵；

A^{1b} 、 A^{1c} 及 A^{1d} 各自為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ；

E^a 、 E^c 、 E^g 及 E^e 各自為 CH_2 ；且

E^b 、 E^d 、 E^f 及 E^h 各自為 C_2 伸烷基。

在本揭示之另一具體實例中，螯合劑具有下式：



其中

A^{1a} 為 $-\text{N}(\text{R}^{26})_2$ ；

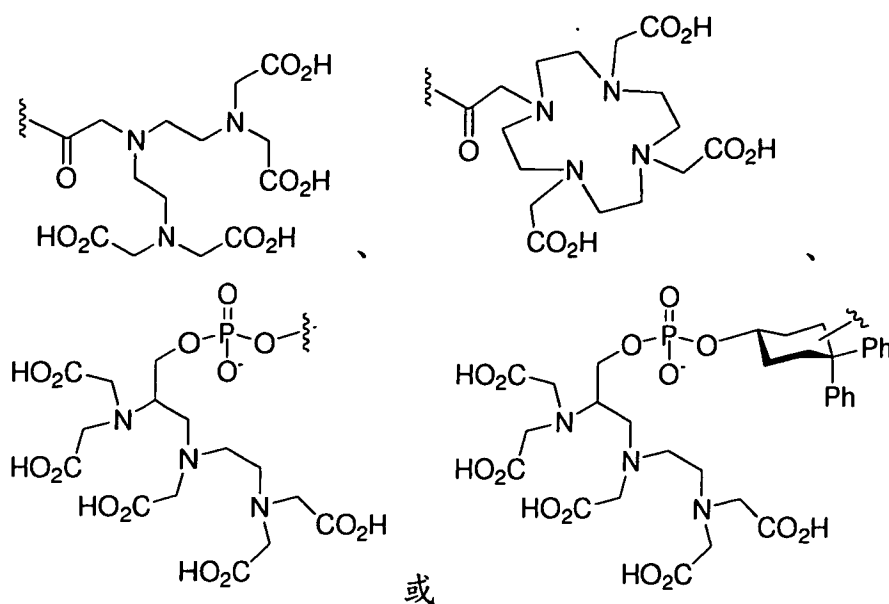
A^{1b} 為 NHR^{19} ；

E 為一鍵；

R^{19} 為至 L^2 之鍵；且

各 R^{26} 為至金屬之配位鍵。

在一些具體實例中，螯合基部分包含下列結構中之一者，



如本文中所使用，術語「輔助」及「輔配位基」係指用於完成放射性核連同試劑之螯合基之配位圈的配位基。對包含二元配位基系統之放射性藥物而言，放射性核配位圈包含一或多個來自一或多種試劑之螯合基及一或多個輔助或輔配位基，其限制條件為存在總共兩種類型之配位基或螯合基。舉例而言，包含 1 個來自一種試劑之螯合基及 2 個相同輔助或輔配位基之放射性藥物，及包含 2 個來自一或兩種試劑之螯合基及 1 個輔助或輔配位基之放射性藥物均視為包含二元配位基系統。對包含三元配位基系統之放射性藥物而言，放射性核配位圈包含一或多個來自一或多種試劑之螯合基及兩種不同類型輔助或輔配位基之一或多者，其限制條件為存在總共三種類型之配位基或螯合基。舉例而言，包含 1 個來自一種試劑之螯合基及 2 個不同輔助或輔配位基之放射性藥物視為包含三元配位基系統。

適用於製備放射性藥物且適用於適用於製備該等放射性藥物之診斷套組之輔助或輔配位基包含一或多個氧、氮、

碳、硫、磷、砷、硒及碲予體原子。配位基在放射性藥物之合成中可為轉移配位基且亦充當另一放射性藥物中之輔助或輔配位基。將配位基稱為轉移或輔助還是輔配位基視配位基是否保留在放射性藥物中之放射性核配位圈中而定，其係藉由試劑之放射性核及螯合基之配位化學來確定。

如本文中所使用，「診斷劑」係指可用於偵測、顯影及/或監測病狀、病理學病症及/或疾病之存在及/或進程之化合物。應瞭解，含有顯影劑之本發明之所有化合物為診斷劑。舉例而言， D^1 及 D^2 中之一者為顯影劑之式 (I) 化合物為診斷劑。

如本文中所使用之術語「診斷顯影技術」係指用於偵測診斷劑之程序。

如本文中所使用之術語「診斷套組」及「套組」係指組分於一或多個小瓶中之集合，該等小瓶係藉由實施終端用戶用於合成診斷劑之臨床或藥劑學環境中。套組提供合成及使用診斷劑之所有必需組分（除諸如注射用水或鹽水之對於實施終端用戶而言一般可得之彼等組分外），諸如顯影劑或其前驅物之溶液、在合成診斷劑期間用於加熱之設備、將診斷劑投予至患者所必需之設備（諸如注射器），及屏蔽設備（若需要）及顯影設備。

如本文中所使用之術語「顯影部分」係指分子中含有顯影劑之部分。如本文中所使用之術語「顯影劑」係指診斷劑中允許偵測、顯影及/或監測病狀、病理學病症及/或疾病之存在及/或進程之元素或官能基。顯影劑可經由諸如共

價鍵、離子鍵、氫鍵、配位鍵（例如金屬離子與單牙或多牙配位基之間的錯合或螯合）或其類似鍵之鍵與診斷劑結合。舉例而言，顯影劑可為藉由金屬離子與診斷劑之單牙或多牙配位基（例如螯合部分）的螯合與診斷劑結合之順磁性金屬離子。顯影部分可含有鍵聯基 L^3 ，其將顯影劑與母體分子部分連接。適合 L^3 基團之實例包括直鏈或支鏈伸烷基、 $-C(O)-$ 及其類似基團。

顯影劑可為反射聲波物質（液體或氣體）、非金屬同位素、光學報導劑、硼中子吸收劑、順磁性金屬離子、鐵磁性金屬、發射 γ 射線之放射性同位素、發射正電子之放射性同位素或 X 射線吸收劑。

適合反射聲波氣體包括六氟化硫或諸如全氟甲烷、全氟乙烷、全氟丙烷、全氟丁烷、全氟環丁烷、全氟戊烷或全氟己烷之全氟碳氣體。

適合非金屬同位素包括 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{124}I 及 ^{125}I 。

適合光學報導劑包括螢光報導劑及化學發光基團。

適合放射性同位素包括 ^{99m}Tc 、 ^{95}Tc 、 ^{111}In 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 及 ^{153}Gd 。在本揭示之一特定具體實例中，適合放射性同位素包括 ^{111}In 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 及 ^{153}Gd 。

適合順磁性金屬離子包括： $Gd(III)$ 、 $Dy(III)$ 、 $Fe(III)$ 及 $Mn(II)$ 。

適合 X 射線吸收劑包括： Re 、 Sm 、 Ho 、 Lu 、 Pm 、 Y 、 Bi 、 Pd 、 Gd 、 La 、 Au 、 Au 、 Yb 、 Dy 、 Cu 、 Rh 、 Ag 、 Ir 及

I。

如本文中所使用，術語「金屬藥物」意謂包含金屬之藥物。金屬為診斷應用中可顯影信號之來源及放射治療應用中細胞毒性輻射之來源。

如本文中所使用之術語「放射性藥物」係指金屬為放射性同位素之金屬藥物。

如本文中所使用，短語「醫藥學上可接受」係指在正確醫學判斷之範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，並與合理利益/風險比率相稱之彼等化合物、診斷劑、材料、組合物及/或劑型。

本揭示之化合物及/或診斷劑可以醫藥學上可接受之鹽形式存在。如本文中所使用之術語「醫藥學上可接受之鹽」表示本揭示之化合物及/或診斷劑的鹽或兩性離子形式，其在水或油中可溶或可分散，在正確醫學判斷之範疇內，適用於與患者之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理利益/風險比率相稱，且有效用於其預定用途。鹽可在化合物及/或診斷劑之最終分離及純化期間製備，或藉由使適合氮原子與適合酸反應來單獨製備。代表性酸加成鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽；二葡糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、

順丁烯二酸鹽、均三甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽、煙鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、三甲基乙酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、三氯乙酸鹽、三氟乙酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。可用以形成醫藥學上可接受之加成鹽之酸的實例包括諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸之無機酸，及諸如草酸、順丁烯二酸、丁二酸及檸檬酸之有機酸。

鹼加成鹽可在化合物及/或診斷劑之最終分離及純化期間，藉由使羧基與諸如金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽之適合鹼或與氨或一級、二級或三級有機胺反應來製備。醫藥學上可接受之鹽之陽離子包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁，以及無毒四級胺陽離子，諸如銨、四甲銨、四乙銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、*N,N*-二甲基苯胺、*N*-甲基哌啶、*N*-甲基嗎啉、二環己胺、普魯卡因 (procaine)、二苄基胺、*N,N*-二苄基苯乙胺及 *N,N'*-二苄基乙二胺。適用於形成鹼加成鹽之其他代表性有機胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、葡甲胺 (Meglumine)、哌啶及哌吡。

如本文中所使用，術語「試劑」意謂能夠直接轉變成本揭示之診斷劑之本揭示化合物。試劑可直接用於製備本揭示之診斷劑或可為本揭示之套組中之組分。

如本文中所使用，術語「凍乾助劑」意謂具有諸如玻璃轉移溫度之有利於凍乾之物理性質，且添加至調配物中

以改良調配物之所有組分之組合的物理性質以便凍乾之組分。

如本文中所使用，短語「溶解助劑」為改良一或多種其他組分於調配所需之介質中之溶解度的組分。

如本文中所使用，短語「穩定助劑」意謂添加至金屬藥物或診斷套組中以便在必須使用其之前使金屬藥物穩定或延長套組之存放期的組分。穩定助劑可為抗氧化劑、還原劑或自由基捕獲劑，且可藉由與降解其他組分或金屬藥物之物質反應來提供改良之穩定性。

如本文中所使用之術語「穩定」係指具有允許製造之能力且維持其完整性歷時足以適用於本文中詳述之目的之化合物及/或診斷劑。一般而言，本揭示之化合物及/或診斷劑在 40°C 或 40°C 以下之溫度下，在水分或其他化學反應性條件不存在之情況下穩定歷時至少一週。

如本文中所使用之術語「緩衝劑」係指用於使反應混合物之 pH 值維持為從約 3 至約 10 之物質。

如本文中所使用之術語「無菌」意謂不含病理學微生物或使用保持不含病理學微生物之方法。

如本文中所使用，術語「抑菌劑」意謂在調配物使用之前其儲存期間或在將診斷套組用以合成診斷劑後，抑制細菌在調配物中生長之組分。

如本文中所使用之術語「載劑」係指可連同本揭示之化合物及/或診斷劑一起投予至患者之佐劑或媒劑，其在以足以傳遞有效量之診斷劑及/或化合物之劑量投予時不破壞

本揭示之化合物及/或診斷劑之活性且無毒。

在本發明之化合物及/或診斷劑中存在不對稱中心。視圍繞手性碳原子之取代基之構型而定，將該等中心以符號「R」或「S」命名。應瞭解，除非另外特定陳述，否則本發明涵蓋本發明化合物及/或診斷劑之所有立體化學異構形式或其混合物。化合物及/或診斷劑之個別立體異構體可由含有手性中心之市售起始物質以合成方式製備，或藉由製備對映異構產物之混合物，接著分離（諸如轉化成非對映異構體之混合物接著分離或再結晶、層析技術或以手性層析管柱直接分離對映異構體）來製備。具有特定立體化學之起始化合物可購得或可藉由此項技術中已知之技術來製備及拆分。

本揭示之某些化合物及/或診斷劑亦可以可分離之不同穩定構型形式存在。由於關於不對稱單鍵之受限旋轉（例如由於位阻或環應力）導致之扭轉不對稱性可允許分離不同構像異構體。本揭示包括該等化合物及/或診斷劑之各種構型異構體及其混合物。

當任何變數在任何取代基或任何式中出現一次以上時，其在每次出現時之定義與其在所有其他次出現時之定義無關。因此舉例而言，若基團經展示經 0-2 個 R^{23} 取代，則該基團可視需要經至多 2 個 R^{23} 取代，且 R^{23} 在每次出現時獨立地選自可能的 R^{23} 之所定義清單。又舉例而言，對基團 $-N(R^{24})_2$ 而言，氮上兩個 R^{24} 取代基中之每一者係獨立地選自可能的 R^{24} 之所定義清單。取代基及/或變數之組合僅

當該等組合產生穩定化合物及/或診斷劑時才允許。若至取代基之鍵經展示穿過連接環中之兩個原子之鍵，則該取代基可與該環上之任何原子鍵結。

當顯影劑為放射性同位素時，化合物可進一步包含能夠使該放射性同位素穩定之第一輔助配位基及第二輔助配位基。大量配位基可用作輔助或輔配位基，其選擇由多種考慮因素決定，該等考慮因素諸如合成放射性藥物之容易性、輔助配位基之化學及物理性質、所得放射性藥物之形成速率、產率及異構形式數量、將該輔助或輔配位基投予至患者而無對該患者之不利生理學後果之能力，及配位基於凍乾套組調配物中之相容性。輔助配位基之電荷及親脂性將影響放射性藥物之電荷及親脂性。舉例而言，使用 4,5-二羥基-1,3-苯二磺酸酯產生具有兩個額外陰離子基團之放射性藥物，因為磺酸酯基團在生理條件下將具陰離子性。使用經 N-烷基取代之 3,4-羥基吡啶酮視烷基取代基之尺寸而產生具有不同程度親脂性之放射性藥物。

亦應瞭解，本揭示之化合物及/或診斷劑可在溶液、醫藥組合物及活體內採用多種構型及離子形式。儘管本文中對本揭示之特定化合物及/或診斷劑之描述具有特定構型及離子形式，但彼等化合物及/或診斷劑之其他構型及離子形式由彼等描述預想且涵蓋。

可用於本揭示之醫藥組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑包括（但不限於）離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白，諸如人類血清白蛋白；緩

衝物質，諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、TRIS（參(羥基甲基)胺基-甲烷）、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水；鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠狀二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、以纖維素為主之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物、聚乙二醇及羊毛脂。

根據本揭示，醫藥組合物可呈無菌可注射製劑形式，例如無菌可注射水溶液或油性懸浮液。可根據此項技術中已知之技術，使用適合分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配該懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於 1,3-丁二醇中之溶液形式。可使用之可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏溶液（Ringer's solution）及等張氯化鈉溶液。另外，無菌、不揮發性油習用作溶劑或懸浮介質。出於該目的，可使用包括合成單甘油酯或二甘油酯之任何溫和不揮發性油。諸如油酸及其甘油酯衍生物之脂肪酸適用於製備可注射液，天然醫藥學上可接受之油（諸如橄欖油或蓖麻油，尤其呈其聚氧乙烯化型式）同樣如此。該等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑。

在一些狀況下，視注射劑量及速率而定，血漿蛋白上之結合位點可用前藥及活化劑使其變得飽和。此使得結合蛋白質之藥劑之分數降低，且可使其半衰期或可耐受性以及藥劑之有效性受損。在該等情況下，需要將前藥藥劑連

同無菌白蛋白或血漿置換溶液一起注射。或者，可使用含有造影劑且使其與抽起至注射器中之血液混合之設備/注射器；隨後將其再注射至患者中。

本揭示之化合物、診斷劑及醫藥組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入儲集器，以含有習知醫藥學上可接受之無毒載劑、佐劑及媒劑之劑量調配物來投予。如本文中所使用之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑液內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸液技術。

當經口投予時，本揭示之醫藥組合物可以包括（但不限於）膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液之任何經口可接受之劑型投予。在用於經口使用之錠劑狀況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦通常添加諸如硬脂酸鎂之潤滑劑。對以膠囊形式經口投藥而言，適用稀釋劑包括乳糖及無水玉米澱粉。當經口使用需要水性懸浮液時，將活性成份與乳化劑及懸浮劑組合。必要時亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

或者，當以用於直腸投藥之栓劑形式投予時，本揭示之醫藥組合物可藉由將藥劑與在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融以釋放藥物之適合無刺激性賦形劑混合來製備。該等物質包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

如先前所註明，本揭示之醫藥組合物亦可局部投予，

尤其在治療目標包括易藉由局部應用達到之區域或器官（包括眼睛、皮膚或下腸道）時。易製備適用於該等區域或器官中每一者之局部調配物。

對下腸道之局部應用可以直腸栓劑調配物（參見上文）或以適合灌腸劑調配物來實現。亦可使用局部經皮貼片。

對局部應用而言，可將醫藥組合物調配於含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分之適合軟膏中。用於局部投予本揭示之化合物及/或診斷劑之載劑包括（但不限於）礦物油、液體石蠟脂、白色石蠟脂、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，可將醫藥組合物調配於含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中之活性組分的適合洗劑或乳膏中。適合載劑包括（但不限於）礦物油、脫水山梨醇單硬脂酸酯、聚山梨酸酯 60、鯨蠟酯蠟、鯨臘硬脂醇、2-辛基十二醇、苜醇及水。

對眼科用途而言，醫藥組合物可調配為於等張、pH 值經調整之無菌鹽水中之微米尺寸化懸浮液，或通常調配為於等張、pH 值經調整之無菌鹽水中之溶液，使用或不使用諸如氯苄烷銨之防腐劑。或者，對眼科用途而言，可將醫藥組合物調配於諸如石蠟脂之軟膏中。

對藉由鼻氣溶膠或吸入之投藥而言，本揭示之醫藥組合物係根據醫藥調配技術中熟知之技術來製備，且可使用苜醇或其他適合防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、氟碳化合物及/或其他習知增溶劑或分散劑製備為於鹽水中之溶液。

可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成份之量應視所治療之宿主及特定投藥模式而變化。典型製劑將含有從約 5%至約 95%之活性化合物 (w/w)。一般而言，該等製劑含有從約 20%至約 80%之活性化合物。

對靜脈內及其他類型之投藥而言，可接受之劑量範圍在從約 0.001 至約 1.0 毫莫耳/公斤體重之範圍內，活性成份化合物之典型劑量在從約 0.001 至約 0.5 毫莫耳/公斤體重之範圍內。甚至更通常為從約 0.01 至約 0.1 mmol/kg，且活性成份化合物之最典型劑量為從約 0.0001 及至約 0.05 mmol/kg。

熟習此項技術者應瞭解，可能需要比上文所述之彼等劑量低或高之劑量。用於任何特定患者之特定給藥方案將視多種因素而定，該等因素包括所用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、排泄率、藥物組合及治療醫師之判斷。

適用於製備診斷劑及其套組之緩衝劑包括（但不限於）磷酸鹽、檸檬酸鹽、磺酸基水楊酸鹽及乙酸鹽。更完全清單可見於美國藥典（*United States Pharmacopeia*）中。

適用於製備診斷劑及其套組之凍乾助劑包括（但不限於）甘露醇、乳糖、山梨糖醇、聚葡萄糖、Ficoll 及聚乙烯吡咯啉（PVP）。

適用於製備診斷劑及其套組之穩定助劑包括（但不限於）抗壞血酸、半胱胺酸、單硫代甘油、亞硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、2,5-二羥苯甲酸及肌醇。

適用於製備診斷劑及其套組之溶解助劑包括（但不限於）乙醇、甘油、聚乙二醇、丙二醇、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、聚山梨醇酯、聚（環氧乙烷）聚（環氧丙烷）聚（環氧乙烷）嵌段共聚物（Pluronics）及卵磷脂。典型增溶助劑為聚乙二醇及 Pluronics 共聚物。

適用於製備診斷劑及其套組之抑菌劑包括（但不限於）苺醇、氯化苺二甲烴銨、氯丁醇及對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯或對羥基苯甲酸丁酯。

診斷套組中之組分亦可起一種以上的作用。還原劑亦可充當穩定助劑，緩衝劑亦可充當轉移配位基，凍乾助劑亦可充當轉移、輔助或輔配位基等等。

調配物中各組分之預定量由多種考慮因素決定，該等預定量在一些狀況下對彼組分而言具特異性且在其他狀況下取決於另一組分之量或可選組分之存在及量。一般而言，使用將給予調配物之所要效應之各組分的最小量。調配物之所要效應在於實施終端用戶可合成診斷劑，且具有診斷劑可安全注射至患者中之高確信度，且將提供關於彼患者之疾病病況之診斷資訊。

本揭示之診斷套組亦可含有用於實施終端用戶遵循以合成診斷劑之書面說明書。該等說明書可附著於小瓶中的一或多者或附著於包裝該或該等小瓶以供運輸之容器，且可為稱為包裝插頁之獨立插頁。

用作磁共振顯影造影劑之 X 射線造影劑、超音造影劑

及金屬藥物係以通常含於一小瓶中呈凍乾固體或水溶液形式之調配物中之最終形式向終端用戶提供。終端用戶用水或鹽水將凍乾固體復水且抽出患者劑量或簡單地自如所提供之水溶液調配物抽出劑量。

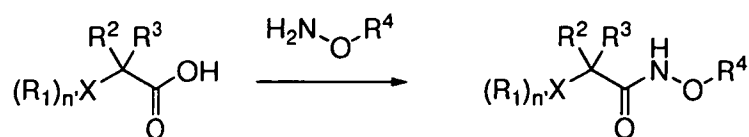
無論用於 γ 閃爍攝影術、正電子發射斷層攝影法、MRI、超音波還是 X 射線影像，該等診斷劑尤其適用於偵測及監測心血管疾病隨時間之改變。

亦提供合成本文中所述之化合物及診斷劑之方法。在一些狀況下，該方法可包含使本文中所述之化合物及/或中間物反應以產生本發明之化合物及/或診斷劑。舉例而言，如本文中所述，該方法可包含使化合物與顯影劑反應以形成診斷劑。在另一實例中，該方法可包含使中間分子反應以產生本發明之化合物。在一些狀況下，中間分子可為包含羥胺衍生物、羥胺酸、氫草醯胺酸酯及胺或其類似物之化合物。本文包括實施例中描述其他中間分子。該方法可進一步包含（例如）藉由層析（例如管柱層析法，HPLC）、結晶、過濾、溶劑萃取及其類似方法分離及/或純化化合物及/或診斷劑。該方法亦可包含藉由質譜分析、NMR 及其類似方法化合物及/或診斷劑特性化。

本揭示之化合物及/或診斷劑可按照本文中所述之程序製備。在一些狀況下，化合物及/或診斷劑可藉由使羥胺衍生物與諸如羧酸、醯基鹵、酯或其類似物之羰基偶合以形成氫草醯胺酸酯來合成。舉例而言，流程圖 1 展示使羧酸部分與羥胺衍生物（例如 H_2NOR^4 ）縮合以形成氫草醯胺酸

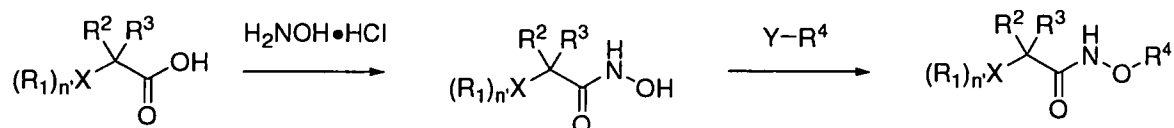
酯。在一些狀況下，羧胺衍生物可經螯合基部分取代。

流程圖 1



在一些具體實例中，化合物及/或診斷劑可藉由使羧胺與羰基偶合以形成羧胺酸（其可進一步經（例如）螯合基部分取代）來合成。如流程圖 2 中所示，羧酸部分與羧胺之反應形成羧胺酸，該羧胺酸隨後在氧處經包含脫離基之物質（亦即，Y-R⁴，其中 Y 為脫離基且 R⁴ 包含螯合基部分）取代。

流程圖 2



本文中所述之化合物及診斷劑亦可使用此項技術中已知形成碳-碳鍵、碳-雜原子鍵及其類似鍵之各種方法合成。舉例而言，化合物及診斷劑之部分可經由胺基、醚、硫醚、酯、硫酯、醯胺、硫脲或其他鍵聯彼此鍵結。在一些狀況下，螯合基部分可經由醯胺鍵聯與化合物或診斷劑鍵結。

發明所屬技術領域中一般技術者將能選擇合成具有特定鍵聯之化合物或診斷劑之適合方法。舉例而言，用於偶合胺基酸或肽之方法（如下文更充分描述）在本發明之情

況下可用以形成化合物或診斷劑之部分之間的醯胺鍵聯。在一些狀況下，醇或硫醇之烷基化可分別用於形成醚或硫醚。舉例而言，硫醇與包含脫離基（例如鹵基、甲苯磺醯基、甲磺醯基或其類似基團）之烷基物質之反應可使得在硫醚與烷基之間形成鍵，亦即，硫醚。在一些具體實例中，化合物或診斷劑可包括硫脲鍵聯，其可使用此項技術中已知之各種方法形成，該等方法包括胺部分與異硫氰酸酯部分之間的醯基化反應。

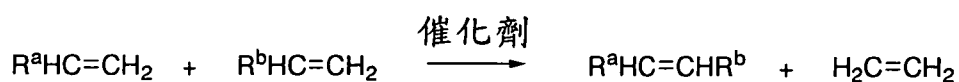
在一些狀況下，可使用 Mitsunobu 反應藉由使親核試劑（例如酸性親核試劑）與一級或二級醇在偶氮二羧酸二乙酯（DEAD）存在下反應來形成廣泛範圍之鍵聯，包括酯、苯基醚、硫醚及其他。一般技術者將能選擇適用於特定應用之適當親核試劑。舉例而言，醇與酚之間在 Mitsunobu 條件下之反應可產生芳基醚，而醇與羧酸或硫醇在 Mitsunobu 條件下之反應可分別產生酯或硫酯。

本文中所述之化合物及診斷劑亦可包含膦酸酯鍵聯。在一些具體實例中，膦酸酯可藉由（例如）在 DEAD 或二環碳化二亞胺（DCC）存在下偶合膦酸及醇來合成。合成膦酸酯之其他方法描述於（例如）Savignac, P.等人，Modern Phosphonate Chemistry, CRC Press: New York, 2003 中，其內容以引用之方式併入本文中。

用於形成碳-碳鍵之其他方法（諸如烯烴複分解）可用於合成本文中所述之化合物或診斷劑。如本文中所使用，「複分解」或「烯烴複分解」以其在此項技術中之普通含

義給出，且指根據流程圖 3 中所示之式，兩種反應物質在過渡金屬催化劑存在下交換搭配物，從而在兩種反應物質之間形成碳-碳雙鍵且形成乙烯作為副產物之化學反應。不同種類之複分解反應之實例包括交叉複分解、閉環複分解、開環複分解、非環二烯複分解、炔複分解、烯炔複分解及其類似反應。一般而言，複分解反應係在複分解催化劑存在下執行，該複分解催化劑可包含鈦、鉬或鎢（例如，Grubbs 第一代催化劑、Grubbs 第二代催化劑、Schrock 催化劑）。

流程圖 3



亦可使用金屬催化交叉偶合反應來合成化合物及診斷劑。舉例而言，可使芳基鹵在金屬催化劑存在下與各種物質反應以形成包括二芳基醚、乙炔、烯基芳基（例如，苯乙烯及苯乙烯衍生物）、芳烴及其類似物之鍵聯。適用於本發明情況之交叉偶合反應的實例包括 Ullmann、Sonogashira/Castro-Stevens、Heck、Stille、Suzuki 及其他相關反應。一般技術者將能選擇用於合成特定所要化合物或診斷劑之適當反應物、催化劑及反應條件。

亦可使用環加成化學來合成本文中所述之化合物及診斷劑。舉例而言，可利用「點擊」化學，其中含疊氮化合物之物質與含炔物質之間的[3+2]環加成可在兩種物質之間形成三唑鍵聯。該等反應可在溫和條件下執行且對多種官

能基具有高耐受性。

在一些狀況下，化合物或診斷劑可包括肽、多肽及/或肽模擬物，其可使用各種已知方法來合成。通常，肽、多肽及肽模擬物藉由將 C 末端殘基之 α -胺去保護且使用所述方法，經由肽鍵偶合下一經合適保護之胺基酸來伸長。重複該去保護及偶合程序直至獲得所要序列。該偶合可以逐步方式用組分胺基酸，或使片段（兩個至若干個胺基酸）縮合或兩種方法之組合來執行，或根據最初描述於 *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2149-2154 中之方法，藉由固相肽合成來執行。

肽、多肽及肽模擬物亦可使用自動合成設備來合成。除上述文獻外，用於肽、多肽及肽模擬物合成之程序亦描述於 Stewart 及 Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, 第 2 版, Pierce Chemical Co., Rockford, IL (1984); Gross, Meienhofer, Udenfriend 編, *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, 第 1、2、3、5 及 9 卷, Academic Press, New York, (1980-1987); Bodanszky, *Peptide Chemistry: A Practical Textbook*, Springer-Verlag, New York (1988); 及 Bodanszky 等人, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, New York (1984) 中。

兩種胺基酸衍生物，胺基酸與肽、多肽或肽模擬物，兩種肽，多肽或肽模擬物片段之間的偶合，或肽、多肽或肽模擬物之環化可使用標準偶合程序進行，該等標準偶合程序諸如疊氮化合物方法、混合碳酸酐（氯甲酸異丁酯）

方法、碳化二亞胺（二環己基碳化二亞胺、二異丙基碳化二亞胺或水溶性碳化二亞胺）方法、活性酯（對硝基苯酯、N-羥基丁二酸鹽亞胺酯）方法、Woodward 試劑 K 方法、羧基二咪唑方法、諸如 BOP-Cl 之磷試劑或氧化還原法。一些該等方法（尤其碳化二亞胺）可藉由添加 1-羥基苯并三唑或 1-羥基-7-氮雜苯并三唑來強化。該等偶合反應可在溶液（液相）中或於固相（諸如聚苯乙烯或適合樹脂（見下文））上執行。

組分胺基酸或胺基酸模擬劑之官能基通常在偶合反應期間經保護以避免形成非所要之鍵。可使用之保護基列於 Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New Jersey (2007) 及 *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, 第 3 卷, Academic Press, New York (1981) 中。

C 末端殘基之 α -羧基可藉由可裂解以得到羧酸之酯加以保護。該等保護基包括：

- (1) 烷基酯，諸如甲酯及第三丁酯；
- (2) 芳基酯，諸如苄酯及經取代苄酯，或
- (3) 可藉由弱鹼處理或溫和還原方式裂解之酯，諸如三氯乙酯及苯甲鹽甲酯。

在固相狀況下，使 C 末端胺基酸連接於不溶性載體（通常為聚苯乙烯）。該等不溶性載體含有將與羧基反應以形成對伸長條件穩定但在稍後易於裂解之鍵之基團。實例包括：脞樹脂（DeGrado 及 Kaiser (1980) *J. Org. Chem.* 45,

1295-1300)、氯基或溴甲基樹脂、羥甲基樹脂及胺基甲基樹脂。許多該等樹脂可購得，其中所要 C 末端胺基酸已併入。

各胺基酸之 α -胺基通常(例如)藉由 α -胺基保護基加以保護。可使用此項技術中已知之任何保護基。該等保護基之實例為：

(1) 鹽基類型，諸如甲鹽基、三氟乙鹽基、苯二甲鹽基及對甲苯磺鹽基；

(2) 芳族胺甲酸酯類型，諸如苄氧基羰基(Cbz)酯及經取代之苄氧基羰基酯、1-(對聯苯)-1-甲基乙氧基羰基及 9-芴基-甲氧基羰基(Fmoc)；

(3) 脂族胺甲酸酯類型，諸如第三丁氧基羰基(Boc)酯、乙氧基羰基酯、二異丙基甲氧基羰基酯及烯丙基氧基羰基酯；

(4) 環狀烷基胺甲酸酯類型，諸如環戊基氧基羰基酯及金剛烷基氧基羰基酯；

(5) 烷基類型，諸如三苯甲基及苄基；

(6) 三烷基矽烷，諸如三甲基矽烷；及

(7) 含硫醇之類型，諸如苯基硫羰基及二硫琥珀鹽基。

典型 α -胺基保護基為 Boc 或 Fmoc。經適當保護以用於肽合成之許多胺基酸或胺基酸模擬衍生物可購得。

在偶合下一胺基酸之前使 α -胺基保護基裂解。當使用 Boc 基團時，所選方法為純三氟乙酸或於二氯甲烷中之三氟乙酸，或於二噁烷中之 HCl。隨後在偶合之前或就地用諸如

緩衝劑水溶液或於二氯甲烷或二甲基甲醯胺中之三級胺之鹼性溶液中中和所得銨鹽。當使用 Fmoc 基團時，所選試劑為於二甲基甲醯胺中之哌啶或經取代哌啶，但可使用任何二級胺或鹼性水溶液。去保護係在 0°C 與室溫之間的溫度下進行。

帶有側鏈官能基之胺基酸或胺基酸模擬劑通常在製備肽期間，使用任何上文所鑑別之基團來保護。熟習此項技術者應瞭解，用於該等側鏈官能基之適當保護基之選擇及使用將視胺基酸或胺基酸模擬劑及肽、多肽或肽模擬物中其他保護基之存在而定。該保護基之選擇為重要的，因為其須在去保護及偶合 α -胺基期間不被移除。

舉例而言，當選擇 Boc 用於 α -胺保護時，下列保護基為可接受的：對於精胺酸使用對甲苯磺醯基 (toluenesulfonyl, tosyl) 部分及硝基；對於離胺酸使用苄氧基羰基、經取代之苄氧基羰基、甲苯磺醯基或三氟乙醯基；對於麩胺酸及天冬胺酸使用苄基或烷基酯，諸如環戊酯；對於絲胺酸及蘇胺酸使用苄基醚；對於酪胺酸使用苄基醚、經取代之苄基醚或 2-溴苄基氧基羰基；對於半胱胺酸使用對甲基苄基、對甲氧基苄基、乙醯胺基甲基、苄基或第三丁基磺醯基；且色胺酸之吲哚可以未經保護或經甲醯基保護形式保留。

當選擇 Fmoc 用於 α -胺保護時，基於第三丁基之保護基通常為可接受的。舉例而言，Boc 可用於離胺酸，第三丁基醚用於絲胺酸、蘇胺酸及酪胺酸，且第三丁酯用於麩胺

酸及天冬胺酸。

一旦肽、多肽或肽模擬物之伸長或環肽或肽模擬物之伸長及環化完成，即可移除所有保護基。對液相合成而言，以如藉由保護基之選擇所指定之任何方式移除保護基。該等程序為熟習此項技術者所熟知。

當使用固相合成來合成環肽或肽模擬物時，應將肽或肽模擬物自樹脂移除而不會同時自官能基移除保護基，此可能會干擾環化過程。因此，若肽或肽模擬物欲在溶液中環化時，則需要選擇裂解條件以使得產生自由 α -羧酸酯及自由 α -胺基而不同時移除其他保護基。或者，肽或肽模擬物可藉由肼解自樹脂移除，且隨後藉由疊氮化合物方法偶合。另一極便利之方法涉及在肼樹脂上合成肽或肽模擬物，接著為自樹脂之分子內親核置換，此產生環肽或肽模擬物 (*Tetrahedron Letters*, 1990, 43, 6121-6124)。當使用肼樹脂時，通常選擇 Boc 保護流程。因此，用於移除側鏈保護基之典型方法通常涉及在 0°C 下用含有諸如二甲硫、苯甲醚、硫代苯甲醚或對甲酚之添加劑的無水 HF 處理。肽或肽模擬物之裂解亦可藉由諸如三氟甲烷磺酸/三氟乙酸混合物之其他酸試劑完成。

本揭示中所用之不常見胺基酸可藉由熟習此項技術者熟知之標準方法合成 (*The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, 第 5 卷, 第 342-449 頁, Academic Press, New York (1981))。N-烷基胺基酸可使用先前所描述之程序製備 (Cheung 等人, *Can. J. Chem.*, 1977, 55, 906; Freidinger 等

人, *J. Org. Chem.*, **1982**, 48, 77)。

螯合基經選擇以與選用於特定應用之金屬離子形成穩定錯合物。用於診斷放射性藥物之螯合基經選擇以與具有可顯影 γ 射線或正電子發射之放射性同位素(諸如 ^{111}In 、 ^{62}Cu 、 ^{60}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{86}Y 、 ^{153}Gd)形成穩定錯合物。

用於銅及鎂同位素之螯合基選自二胺二硫醇、單胺-單醯胺二硫醇、三醯胺-單硫醇、單胺-二醯胺-單硫醇、二胺二肟及肟。螯合基通常為具有選自氮、氧及硫之予體原子之四牙配位基。硫醇硫原子及肟可帶有保護基，該保護基可在使用該試劑合成放射性藥物之前或更通常就地在合成放射性藥物期間置換。

例示性硫醇保護基包括列於 Greene 及 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New Jersey (2007)中之彼等保護基。可使用此項技術中已知之任何硫醇保護基。硫醇保護基之實例包括(但不限於)下列保護基: 乙醯胺基甲基、苯甲醯胺基甲基、1-乙氧基乙基、苯甲醯基及三苯基甲基。

用於諸如銦(例如 ^{111}In)、釔(例如 ^{86}Y 及 ^{90}Y)及鐳系元素(例如 Eu(III) 、 Gd(III) 及 Dy(III))之金屬之螯合基及螯合基部分係選自環狀及非環狀聚胺基羧酸鹽，諸如 DTPA、DOTA、DO3A、2-苄基-DOTA、 α -(2-苄基)1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-乙酸-4,7,10-參(甲基乙)酸、2-苄基-環己基二伸乙基三胺五乙酸、2-苄基-6-甲基-DTPA 及 6,6"-雙

[N,N,N",N"-四(羧基甲基)胺基乙基)-4'-(3-胺基-4-甲氧基苯基)-2,2':6',2"-三聯吡啶。適用於本發明之其他螯合基描述於美國專利第 5,362,475 號；美國專利第 6,676,929 號；及美國專利第 7,060,250 號中，各專利在此以引用之方式全部併入本文中。用於合成未市售之該等螯合基之程序可見於 *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1992, 1, 1175；*Bioconjugate Chem.*, 1991, 2, 187；*J. Nucl. Med.*, 1990, 31, 473；美國專利第 5,064,956 號；及美國專利第 4,859,777 號中，各文獻在此以引用之方式全部併入本文中。

金屬離子之配位圈包括與金屬結合之配位基或基團。對穩定之過渡金屬錯合物而言，其通常具有包含大於或等於 4 且小於或等於 8 之整數之配位數（予體原子數）；亦即，存在 4 至 8 個與金屬結合之原子且稱為具有完全配位圈。對鐳系或鈾系金屬錯合物而言，金屬通常具有包含大於或等於 4 且小於或等於 10 之整數之配位數（予體原子數）；亦即，存在 4 至 10 個與金屬結合之原子且稱為具有完全配位圈。穩定金屬藥物錯合物之必需配位數由元素之性質、其氧化態及予體原子類型來確定。若螯合基不提供藉由完成其配位圈以穩定金屬錯合物所必需之所有原子，則配位圈由來自其他配位基（稱為輔助或輔配位基，其亦可在末端或處於螯合態）之予體原子來完成。

輔助配位基 A_{L1} 包含一或多個諸如氧及胺氮之硬予體原子（ sp^3 混成）。予體原子佔據放射性核金屬配位圈中之至少一個位點；輔助配位基 A_{L1} 充當配位基系統中之一個配

位基。輔助配位基 A_{L1} 之實例包括（但不限於）水、二氧配位基及官能化胺基羧酸鹽。大量此類配位基可自商業來源獲得。

輔助二氧配位基包括經由至少兩個氧予體原子與金屬離子配位之配位基。實例包括（但不限於）：葡萄糖庚酸鹽、葡糖酸鹽、2-羥基異丁酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、甘露醇、葡萄糖二酸鹽、麥芽糖醇、曲酸（Kojic acid）、2,2-雙(羥基甲基)丙酸、4,5-二羥基-1,3-苯二磺酸鹽或經取代或未經取代之1,2-或3,4-羥基吡啶酮。（該等實例中配位基之名稱係指配位基之質子化或非質子化形式。）

官能化胺基羧酸鹽包括具有胺氮及氧予體原子之組合之配位基。實例包括（但不限於）：亞胺基二乙酸、2,3-二胺基丙酸、氮基三乙酸、N,N'-乙二胺二乙酸、N,N,N'-乙二胺三乙酸、羥乙基乙二胺三乙酸及N,N'-乙二胺雙羥基苯基甘胺酸。（該等實例中配位基之名稱係指配位基之質子化或非質子化形式。）

用於磁共振顯影造影劑之螯合基經選擇以與諸如 Gd (III)、Dy (III)、Fe (III) 及 Mn (II) 之順磁性金屬離子形成穩定錯合物，該等螯合基選自環狀及非環狀聚胺基羧酸鹽，諸如 DTPA、DOTA、DO3A、2-苄基-DOTA、 α -(2-苯乙基)1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-乙酸-4,7,10-參(甲基乙酸)、2-苄基-環己基二仲乙基三胺五乙酸、2-苄基-6-甲基-DTPA 及 6,6''-雙[N,N,N'',N''-四(羧基甲基)胺基甲基]-4'-(3-胺基-4-甲氧基苯基)-2,2':6',2''-三聯吡啶。

如上所述，提供治療患者之方法。該方法包可含向患者投予本文所述之化合物或診斷劑，且藉由診斷顯影技術獲取患者中診斷劑集中部位之影像。治療可包括偵測、顯影及/或監測患者中之富含彈性蛋白組織，包括位於動脈壁、子宮、肺及/或韌帶內之富含彈性蛋白組織。在一些狀況下，治療包括偵測、顯影及/或監測患者之冠狀動脈斑、頸動脈斑、主動脈斑、任何動脈血管之斑塊、動脈瘤、血管炎及/或動脈壁之其他疾病的存在及/或量。

自血液清除之速率對心臟顯影程序而言尤其重要，因為與所欲顯影之疾病變異區相比，心臟血液池較大。對有效動脈壁顯影劑而言，目標與背景比率（疾病變異區與血液及疾病變異區與肌肉）通常大於或等於約 1.5，通常大於或等於約 2.0 且甚至更通常更高。本揭示之某些藥物在小鼠模型中量測時，具有在注射後 1 小時產生小於約 5% i.d./g 之血液清除速率。在一具體實例中，本揭示之診斷劑在小鼠中量測時，具有在注射後 1 小時產生小於約 2% i.d./g 之血液清除速率。

本揭示之銥、銅、鎳及釷診斷劑可容易地藉由將放射性核之鹽及本揭示之試劑在約 0°C 至約 100°C 之溫度下在水溶液中混合來製備。該等放射性核通常以於諸如鹽酸、硝酸或硫酸之無機酸中之稀水溶液形式來獲得。使放射性核與從 1 至約 1000 當量之溶於水溶液中之本揭示的試劑組合。通常使用緩衝劑以將反應混合物之 pH 值維持為從約 3 至約 10。

本揭示之釷、鎢、鐵及錳診斷劑可容易地藉由將順磁性金屬離子之鹽與本揭示之試劑在從約 0°C 至約 100°C 之溫度下在水溶液中混合來製備。該等順磁性金屬離子通常以其氧化物、氯化物或硝酸鹽形式自商業來源獲得。使順磁性金屬離子與從 1 至約 1000 當量之溶於水溶液中之本揭示的試劑組合。通常使用緩衝劑以將反應混合物之 pH 值維持為從約 3 至約 10。

製備之總時間將視金屬離子之性質、反應物之性質及量及製備所用之程序而變化。製備可在約 1 分鐘內完成，產生大於約 80% 產率之放射性藥物，或可需要更多時間。若需要或希望較高純度之金屬藥物，則可藉由熟習此項技術者熟知之多種技術中之任一種（諸如液相層析、固相萃取、溶劑萃取、透析或超濾）來純化產物。

藉由靜脈內注射，通常於鹽水溶液中，以每 70 kg 體重約 1 至約 100 mCi 之劑量或通常以約 5 至約 50 mCi 之劑量投予診斷放射性藥物。使用已知程序執行顯影。

含有磁共振顯影造影組分之本揭示之診斷劑可以與如 US-A-5,155,215; US-A-5,087,440; *Magn. Reson. Med.*, 1986, 3, 808; *Radiology*, 1988, 166, 835; 及 *Radiology*, 1988, 166, 693 中所述之其他 MRI 藥劑類似之方式來使用。通常，以在每公斤體重約 0.01 至約 1.0 毫莫耳範圍內之劑量，向患者靜脈內投予造影劑之無菌水溶液。

對用作 X 射線造影劑而言，本揭示之診斷劑應通常具有約 1 mM 至約 5 M，通常約 0.1 M 至約 2 M 之重原子濃度。

藉由靜脈內注射投予之劑量將通常在從約 0.5 mmol/kg 至 1.5 mmol/kg，通常約 0.8 mmol/kg 至 1.2 mmol/kg 之範圍內。使用已知技術（通常為 X 射線電腦斷層攝影法）執行顯影。

含有超音波造影組分之本揭示之診斷劑係藉由靜脈內注射，以每公斤體重約 10 至約 30 μL 反射聲波氣體之量或藉由輸液，以約 3 $\mu\text{L/kg/min}$ 之速率來投予。可使用已知超音波掃描技術執行顯影。

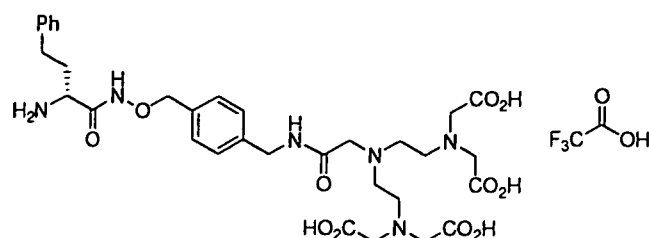
本揭示之其他特徵將在下列例示性具體實例之描述過程中變得明顯，該等具體實例給出本揭示之說明且不欲對其加以限制。現將參考下列特定、非限制性實施例對本揭示加以說明。熟習有機合成技術者可能知曉本揭示化合物及/或診斷劑之其他合成路線。除非另外描述，否則本文中所使用之試劑及中間物可購得或根據標準文獻程序來製備。

當藉由合成方法或藉由代謝方法（包括在人類或動物體（活體內）進行之彼等方法或試管內進行之方法）製備時，本揭示意欲涵蓋具有式 (I) 之化合物。舉例而言，A 為由 D-胺基酸殘基及第二 D-胺基酸組成之肽之本揭示的化合物可藉由以合成方式或活體內裂解較大序列（例如，由 3 個胺基酸及 D-胺基酸殘基組成之肽）來產生。

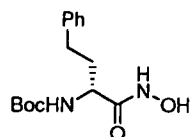
實施例 1

2-{{2-([N-({4-(((2R)-2-胺基-4-苯基丁醯基胺基氧基)甲基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基)}{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙

基}胺基)乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽



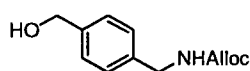
A 部分 - 製備 *N*-(1-(*N*-羥基胺甲鹽基)(1*R*)-3-苯基丙基)(第三丁氧基)-甲鹽胺



在 22°C 下，歷經 0.25 h，用(三甲基矽烷基)重氮甲烷 (6.00 mmol; 3.00 mL 於 Et₂O 中之 2.0 M 溶液) 逐滴處理 Boc-DHfe-OH (1.40 g, 5.00 mmol) 於 4:1 CH₂Cl₂/MeOH (25.0 mL) 中之溶液。注意：強烈氣體析出。將所得黃色溶液再攪拌 0.25 h 以確保完成甲基化；*R_f* = 0.7，於 1:1 EtOAc/己烷中。藉由逐滴添加冰 AcOH 消耗過量(三甲基矽烷基)重氮甲烷，隨後在真空中移除所有揮發性物質。將粗酯再溶解於 MeOH (25.0 mL) 中，冷卻至 0°C 且用先前製備的 H₂NOH·HCl (1.04 g, 15.0 mmol) 及 KOH (1.68 g, 30.0 mmol) 於 MeOH (25.0 mL) 中之懸浮液處理；需要大孔套管針用於轉移。隨後，將所得懸浮液緩慢溫至 22°C 歷經 3.5 h，此時冰浴熔融；在 22°C 下將懸浮液攪拌約 0.75 h 之時間段。用濃 HCl 將懸浮液酸化至 pH 4-5，隨後在真空中移除所有揮發性物質。將固體用若干份熱 EtOAc (5×10 mL) 濕磨且經

由具有中等孔度之燒結玻璃漏斗藉由過濾移除。收集所合併之濾液且在真空中濃縮成灰白色粉末 ($R_f = 0.7$, 於 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 中)。經由自熱 EtOAc (約 150 mL) 中再結晶加以純化得到白色微晶固體 (0.893 g, 3.03 mmol; 60.6%)。Mp 165.5-166.0°C。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 10.5 (1H, brs), 8.79 (1H, brs), 7.30-7.25 (2H, m), 7.19-7.14 (3H, m), 6.96 (1H, brd, $J = 8.1$ Hz), 3.82 (1H, dt, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 2.66-2.45 (2H, m), 1.87-1.74 (2H, m), 1.39 (9H, s)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz): δ 168.8, 155.2, 141.3, 128.2, 125.7, 77.9, 51.8, 33.8, 31.6, 28.2。 $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$)之 HRMS 計算值: 317.1472。實驗值: 317.1466。藉由手性 GLC 分析確定產物之光學純度 (99.9% D-高苯丙胺酸)。

B 部分-製備 *N*-{[4-(羥基甲基)苯基]甲基}丙-2-烯基氧基甲醯胺

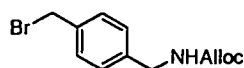


用 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (2.09 mL, 12.0 mmol) 處理 4-(胺基甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽 (1.01 g, 5.00 mmol) 於 THF (50.0 mL) 中之懸浮液, 隨後冷卻至 0°C。隨後經 10 min 添加氯甲酸烯丙酯 (638 μL , 6.00 mmol) 且在 0°C 下將所得懸浮液攪拌 50 min。用 H_2O (50 mL) 稀釋反應混合物, 分離各層且用 Et_2O (3 $\times$ 50 mL) 洗滌水層。將經合併之 THF 及 Et_2O 溶液經 MgSO_4 脫水, 過濾且在真空中濃縮成白色固體 ($R_f = 0.5$, 於 1:1 己烷/ EtOAc 中), 其在未經進一步純化之情況

下用於後續還原步驟中。

將粗酯(理論值 5.00 mmol)溶解於無水 THF(20.0 mL)中，冷卻至 0°C 且經 0.25 h，使用注射器泵，用 LiAlH_4 (5.00 mmol; 5.00 mL 於 THF 中之 1 M 溶液) 逐滴處理。在 0°C 下將所得溶液攪拌 0.25 h 以確保完全還原。藉由小心添加 H_2O (200 μL) 消耗過量 LiAlH_4 。依次用 15% NaOH 水溶液 (200 μL) 及 H_2O (600 μL) 處理所得白色懸浮液，且隨後攪拌 0.25 h 成精細白色漿液。將所得混合物經由矽藻土墊過濾且在真空中濃縮。藉由矽石層析 (40×185 mm)，使用 1:1 己烷/ EtOAc 純化粗油 ($R_f = 0.3$)。收集 430-680 mL 之間的所洗提之主要產物且濃縮以得到白色結晶固體 (0.923 g, 4.17 mmol; 歷經 2 個步驟 83.4%)。Mp 80.0-81.0°C。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.32 (2H, AB, $J_{AB} = 8.2$ Hz), 7.26 (2H, AB, $J_{AB} = 8.2$ Hz), 5.91 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.6$ Hz), 5.30 (1H, dq, $J = 17.2, 1.4$ Hz), 5.20 (1H, dq, $J = 10.5, 1.3$ Hz), 4.65 (2H, s), 4.58 (2H, brdt, $J = 5.6, 1.3$ Hz), 4.34 (2H, brd, $J = 5.7$ Hz), 1.85 (1H, s)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 156.3, 140.3, 137.8, 132.8, 127.7, 127.3, 117.7, 65.7, 64.9, 44.8。 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)之 HRMS 計算值: 222.1125。實驗值: 222.1124。

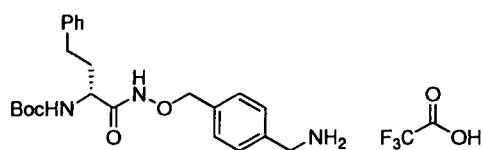
C 部分-製備 *N*-{[4-(溴甲基)苯基]甲基}丙-2-烯基氧基甲醯胺



將 1B 部分之產物 (0.664 g, 3.00 mmol) 及 CBr_4 (1.19

g, 3.60 mmol) 於無水 CH_2Cl_2 (30.0 mL) 中之溶液冷卻至 0°C 且經 5 min 用 PPh_3 (0.905 g, 3.45 mmol) 逐份處理。在 0°C 下 10 分鐘後，將溶液溫至 22°C ，攪拌 20 分鐘，隨後在真空中濃縮。藉由矽石層析 (25×170 mm)，使用 3:2 己烷/EtOAc 純化粗殘餘物 ($R_f = 0.6$ ，於 1:1 己烷/EtOAc 中)。收集 95-185 mL 之間的所洗提之主要產物且濃縮以得到白色結晶固體 (0.738 g, 2.60 mmol; 86.6%)。Mp 80.0 - 82.0°C 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.36 (2H, AA' BB', $J_{AB} = 8.2$ Hz, $J_{AA'} = 1.9$ Hz), 7.26 (2H, AB, $J_{AB} = 8.1$ Hz), 5.92 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.6$ Hz), 5.30 (1H, brd, $J = 17.0$ Hz), 5.21 (1H, dq, $J = 10.4, 1.3$ Hz), 4.59 (2H, brdt, $J = 5.6, 1.2$ Hz), 4.47 (2H, s), 4.36 (2H, d, $J = 6.1$ Hz)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 156.2, 138.9, 137.1, 132.8, 129.4, 127.9, 117.8, 65.8, 44.7, 33.1。 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ (M+H) 之 HRMS 計算值：284.0281。實驗值：284.0280。

D 部分 - 製備 (2R)-N-{[4-(胺基甲基)苯基]甲氧基}-2-[(第三丁氧基)羰基-胺基]-4-苯基丁醯胺，三氟乙酸鹽



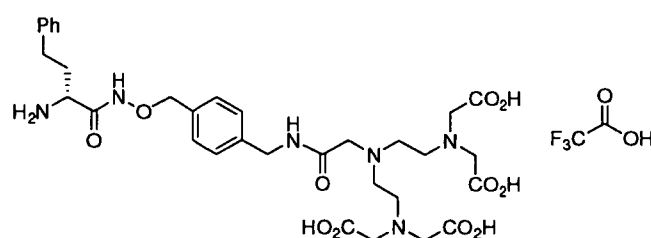
用 K_2CO_3 (0.373 g, 2.70 mmol) 處理 1A 部分之產物 (0.662 g, 2.25 mmol) 於無水 DMF (9.00 mL) 中之溶液且冷卻至 0°C 。隨後添加一份 1C 部分 (0.256 g, 0.900 mmol) 且將所得懸浮液緩慢溫至 22°C 隔夜，此時冰浴熔融。總計

13 h 後，將反應混合物分配於 EtOAc (150 mL) 與 H₂O (50 mL) 之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用飽和 NaCl 水溶液 (3×50 mL) 洗滌 EtOAc 層，隨後經 MgSO₄ 脫水，過濾且在真空中濃縮成白色粉末，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中； $R_f = 0.4$ ，於 1:1 己烷/EtOAc 中。

將粗氫草醯胺酸酯 (理論值 0.900 mmol) 溶解於 2:1 MeCN/H₂O (9.00 mL) 中，且在 22°C 下，依次用 51.2 mg TPPTS (90.0 μ mol; 10 mol%)、Et₂NH (233 μ L, 2.25 mmol) 及 10.1 mg Pd(OAc)₂ (45.0 μ mol; 5 mol%) 處理。在 0.5 h 內觀察到完全去保護。將琥珀色溶液經由 0.45 μ m Acrodisk 過濾，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2 × 250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 0-40% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 32 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (158 mg, 0.300 mmol; 33.3%)。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 11.25 (1H, brs), 8.20 (3H, brs), 7.44 (4H, brs), 7.27 (2H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.17 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.08 (1H, brd, $J = 7.6$ Hz), 4.78 (2H, brs), 4.02 (2H, brs), 3.76 (1H, dt, $J = 7.3, 7.1$ Hz), 2.60-2.55 (1H, m), 2.50-2.45 (1H, m), 1.81-1.77 (2H, m), 1.39 (9H, s)。 ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ 169.0, 157.8 (q, $J = 31.1$ Hz), 155.2, 141.2, 136.3, 133.8, 128.8, 128.7, 128.2, 125.8, 117.2, (q, $J = 300$ Hz), 78.1, 76.3, 51.9, 42.0, 33.5, 31.5,

28.2。C₂₃H₃₁N₃O₄ (M+H)之 HRMS 計算值：414.2387。實驗值：414.2392。

E 部分-製備 2-{[2-({[N-({4-(((2*R*)-2-胺基-4-苯基丁醯基胺基氧基)甲基]-苯基}甲基)胺甲醯基]甲基}{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)乙基]-(羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽



在 22°C 下，連續用 HOBt (6.0 mg, 39 μmol)、*i*-Pr₂NEt (14 μL, 78 μmol) 及 HBTU (14.9 mg, 39.2 μmol) 處理 2-{雙[2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙酸 (24.2 mg, 39.2 μmol；關於 DTPA 及相關類似物之合成及特性化之主要參考文獻參見：a) Williams, M. A.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1151, b) Anelli, P. L.; Fedeli, F.; Gazzotti, O.; Lattuada, L.; Lux, G.; Rebasti, F. *Bioconjugate Chem.* **1999**, 10, 137) 於無水 DMF (3.27 mL) 中之溶液。0.25 h 後，使用套管將溶液轉移至 1D 部分之產物 (15.0 mg, 32.7 μmol) 中且將所得溶液攪拌 0.25 h。為完成轉化，用 HBTU (7.43 mg, 19.6 μmol) 及 *i*-Pr₂NEt (28.0 μL, 161 μmol) 進一步處理溶液，攪拌 0.25 h，隨後分配於 EtOAc 與 0.1M 檸檬酸 (各 30 mL) 之間，同時轉移至分液漏斗。分離各層且用 EtOAc (2×30 mL) 洗滌水層。將經合併之 EtOAc 層依次用 0.1 M 檸檬酸及 NaHCO₃

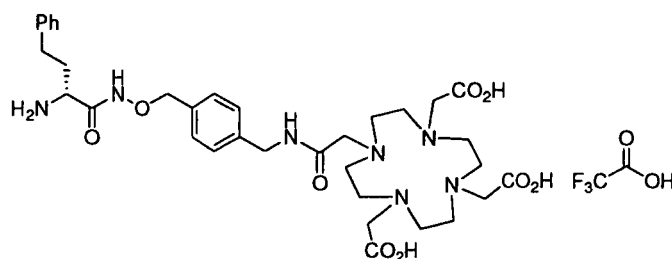
及 NaCl 之飽和水溶液（各 3×30 mL）洗滌，隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中； $R_f = 0.4$ ，於 9:1 CH₂Cl₂/MeOH 中。

將經保護共軛物（理論值 32.7 μ mol）溶解於二噁烷（650 μ L）中，隨後在 22°C 下依次用 H₂O（3 μ L）及 HCl（2.60 mmol；0.650 mL 於二噁烷中之 4M 溶液）處理。攪拌所得淺黃色溶液且監測歷經 4 h，在該時間期間，形成重白色沈澱物。完全去保護之後，在 N₂ 流下移除揮發性物質且將白色固體殘餘物再溶解於含 0.1% TFA 之 H₂O（8.50 mL）中，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱（21.2 × 250 mm），使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 0-40% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 25 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末（22.8 mg，22.1 μ mol；67.6%）。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11.77 (1H, brs), 8.95 (1H, brt, $J = 4.9$ Hz), 8.35 (3H, brs), 7.40 (2H, AB, $J_{AB} = 8.0$ Hz), 7.32-7.27 (4H, m), 7.20 (1H, dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 7.13 (2H, AB, $J_{AB} = 7.2$ Hz), 4.84 (2H, AB, $J = 11.6$ Hz), 4.34 (2H, brd, $J = 5.6$ Hz), 4.25 (2H, s), 3.64 (1H, brs), 3.50 (8H, s), 3.38 (4H, brt, $J = 5.6$ Hz), 3.05 (4H, brt, $J = 5.7$ Hz), 2.55-2.50 (2H, m), 1.97-1.90 (2H, m)。¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ 172.7, 165.3, 164.8, 158.0 (q, $J = 32.4$ Hz), 140.2, 138.7, 134.3, 129.0, 128.5, 128.1, 127.3, 126.2, 116.8 (q, $J = 298$ Hz), 76.9, 54.3, 53.9, 52.2,

50.3, 48.6, 42.1, 32.8, 30.3。C₃₂H₄₄N₆O₁₁ (M+Na)之 HRMS 計算值：711.2960。實驗值：711.2964。藉由手性 GLC 分析確定產物之光學純度 (99.8% D-高苯基丙胺酸)。

實施例 2

2-(7-{[N-({4-[(*(2R)*-2-胺基-4-苯基丁醯基胺基氧基)甲基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基}-1,4,7,10-四氮雜-4,10-雙(羧基甲基)環十二烷基)乙酸，三氟乙酸鹽



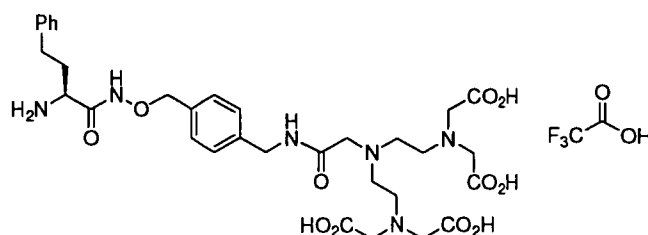
在 22℃ 下，依次用 HOBt (29.0 mg, 0.190 mmol)、HBTU (71.9 mg, 0.190 mmol) 及 *i*-Pr₂NEt (40.8 μL, 0.234 mmol) 處理 2-(1,4,7,10-四氮雜-4,7,10-參{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}-環十二烷基)乙酸 (109 mg, 0.190 mmol) 於無水 DMF (10.0 mL) 中之溶液。0.25 h 後，用 1D 部分之產物 (0.158 mmol; 5.80 mL 於 DMF 中之 0.027 M 溶液) 處理該溶液，且將所得溶液攪拌 3 h。為完成轉化，用 30 mol% 之活性酯進一步處理該溶液，攪拌 0.25 h，隨後用 EtOAc (75 mL) 稀釋，同時轉移至分液漏斗中。將 EtOAc 溶液用 0.1 M 檸檬酸 (3×75 mL)，接著 NaHCO₃ 及 NaCl 之飽和水溶液 (各 3×75 mL) 洗滌，隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將經保護共軛物（理論值 0.158 mmol）溶解於二噁烷（3.16 mL）中，隨後在 22°C 下依次用 H₂O（15 μ L）及 HCl（12.6 mmol；3.16 mL 於二噁烷中之 4M 溶液）處理。攪拌所得淺黃色溶液 16 h，在該時間期間，形成重白色沈澱物。完全去保護之後，在 N₂ 流下移除揮發性物質且將白色固體殘餘物再溶解於 H₂O（8.00 mL）中，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱（21.2×250 mm），使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 0-40% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 25 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末（43.0 mg，41.3 μ mol；26.1%）。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 9.04 (1H, brt, J = 6.0 Hz), 7.46 (2H, AB, J_{AB} = 8.0 Hz), 7.38 (2H, AB, J_{AB} = 8.0 Hz), 7.28-7.25 (3H, m), 7.20-7.16 (3H, m), 5.01 (2H, AB, J_{AB} = 11.6 Hz), 4.47 (2H, brd, J = 5.7 Hz), 4.13 (1H, t, J = 6.6 Hz), 3.86 (4H, s), 3.85 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.16 (10H, brs), 3.08 (2H, brs), 2.81-2.76 (2H, m), 2.30-2.21 (2H, m)。¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ 171.5, 165.3, 157.8 (q, J = 31.4 Hz), 140.2, 138.8, 134.3, 128.9, 128.5, 128.0, 127.4, 126.2, 117.1 (q, J = 299 Hz), 76.9, 54.8, 54.0, 53.1, 50.6, 50.4, 50.2, 48.8, 42.0, 32.8, 30.3。C₃₄H₄₉N₇O₉ (M+H)⁺之 HRMS 計算值：700.3665。實驗值：700.3659。

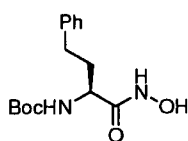
實施例 3

2-{[2-({[*N*-({4-[(*(2S)*-2-胺基-4-苯基丁醯基胺基氧基)甲基]-苯基}甲基)胺甲醯基]甲基){2-[雙(羧基甲基)胺基]乙

基}胺基)乙基]-(羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽



A 部分 - 製備 *N*-(1-(*N*-羥基胺甲醯基)(1*S*)-3-苯基丙基)(第三丁氧基)-甲醯胺

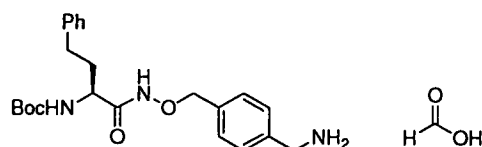


在 22°C 下，相繼用 Na_2CO_3 (2.54 g, 24.0 mmol) 及一份 Boc_2O (2.62 g, 12.0 mmol) 處理 H-Hfe-OH (1.79 g, 10.0 mmol) 於 2:1 THF/ H_2O (50.0 mL) 中之懸浮液。1 h 後，使用 0.1 M HCl 將重懸浮液酸化至 pH 3-4，且將所得均質溶液轉移至分液漏斗中且用 EtOAc (4×50 mL) 洗滌。將經合併之 EtOAc 洗滌物經 MgSO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續反應中。

在 22°C 下，歷經 0.25 h，用(三甲基矽烷基)重氮甲烷 (12.0 mmol; 6.00 mL 於 Et_2O 中之 2.0 M 溶液) 逐滴處理粗 Boc-Hfe-OH (理論值 10.0 mmol) 於 4:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (50.0 mL) 中之溶液。注意：強烈氣體析出。將所得黃色溶液再攪拌 0.25 h 以確保完成甲基化。藉由逐滴添加冰 AcOH 消耗過量(三甲基矽烷基)重氮甲烷，隨後在真空中移

除所有揮發性物質。將粗酯再溶解於 MeOH (50.0 mL) 中，冷卻至 0°C 且用先前製備的 $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ (2.08 g, 30.0 mmol) 及 KOH (3.37 g, 60.0 mmol) 於 MeOH (50.0 mL) 中之懸浮液處理；需要大孔套管針用於轉移。隨後將所得懸浮液緩慢溫至 22°C 隔夜，此時冰浴熔融。14 h 後，用濃 HCl 將懸浮液酸化至 pH 4-5，隨後在真空中移除所有揮發性物質。將固體用若干份熱 EtOAc (5×10 mL) 濕磨且藉由過濾，經由具有中等孔度之燒結玻璃漏斗移除。收集經合併之濾液且在真空中濃縮成灰白色粉末。經由自熱 EtOAc (200 mL) 中再結晶加以純化得到白色微晶固體 (1.47 g, 4.99 mmol, 49.9%)。對該物質獲得之光譜資料與對 1A 部分之產物所述之彼資料一致。

B 部分 - 製備 (2*S*)-*N*-{[4-(胺基甲基)苯基]甲氧基}-2-[(第三丁氧基)羰基-胺基]-4-苯基丁醯胺，甲酸鹽

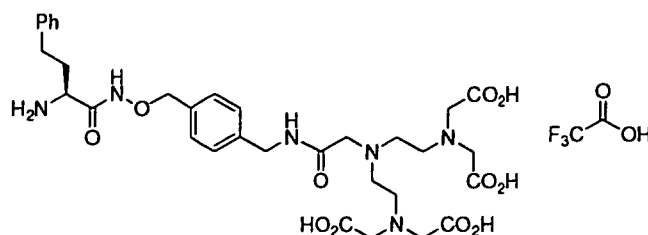


用無水 EtOH (7.00 mL) 稀釋 K_2CO_3 (0.207 g, 1.50 mmol) 於 H_2O (3.00 mL) 中之溶液，隨後在 22°C 下，用一份 3A 部分之產物 (0.442 g, 1.50 mmol) 處理。完全溶解 (10-15 分鐘) 之後，添加一份 1C 部分之產物 (0.284 g, 1.00 mmol)，且有力攪拌所得懸浮液，需要快速攪拌速率以確保溴化物之完全溶解。25 分鐘內，溶液變渾濁且形成重白色沈澱物；反應在 1 h 時完成。隨後用 H_2O (40 mL)

稀釋所得懸浮液且以具有中等孔度之燒結玻璃漏斗收集固體。用 H_2O 及 Et_2O (各 $5 \times 20 \text{ mL}$) 洗滌固體，隨後在真空中乾燥成白色粉末，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將氫草醯胺酸酯 (0.337 g , 0.677 mmol) 溶解於 $2:1 \text{ MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (6.77 mL) 中且在 22°C 下，依次用 15.4 mg TPPTS ($27.1 \text{ }\mu\text{mol}$; $4 \text{ mol}\%$)、 Et_2NH ($175 \text{ }\mu\text{L}$, 1.69 mmol) 及 3.0 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ($13.5 \text{ }\mu\text{mol}$; $2 \text{ mol}\%$) 處理。在 1 h 內觀察到完全去保護。用含有 0.1% HCO_2H 之 H_2O 將琥珀色溶液稀釋至 14 mL ，隨後經由 $0.45 \text{ }\mu\text{m}$ Acrodisk 過濾，且藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 ($21.2 \times 250 \text{ mm}$)，使用含 0.1% HCO_2H 及 10% H_2O 之 $10\text{-}50\%$ MeCN 的 $1\%/ \text{min}$ 梯度以 $20 \text{ mL}/\text{min}$ 純化。收集在 17 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (0.229 g , 0.498 mmol ; 49.8%)。對該物質獲得之光譜資料與對 1B 部分之產物所述之彼資料一致。

C 部分 - 製備 2- $\{[2-(\{[N-(\{4-[(\{2S\})\text{-}2\text{-}氨基\text{-}4\text{-}苯基丁醯基氨基氧基)\text{-}甲基]\text{-}苯基\}\text{-}甲基)\text{-}胺甲醯基]\text{-}甲基\}\{2\text{-}[\text{雙}(\text{羧基甲基})\text{-}氨基]\text{-}乙基\}\text{-}胺基\}\text{-}乙基\}\text{-}(\text{羧基甲基})\text{-}胺基\}\text{-}乙酸，三氟乙酸鹽$



在 22°C 下，依次用 HOBt (68.9 mg , 0.450 mmol)、

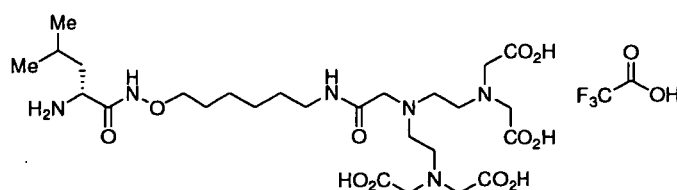
i-Pr₂NEt (131 μ L, 0.750 mmol) 及 HBTU (0.171 g, 0.450 mmol) 處理 2-{雙[2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙酸 (0.278 g, 0.450 mmol) 於無水 DMF (3.00 mL) 中之溶液。0.25 h 後，使用套管將溶液轉移至 3B 部分之產物 (0.138 g, 0.300 mmol) 中。將所得溶液攪拌 0.5 h，隨後分配於 EtOAc 與 0.1 M 檸檬酸 (各 50 mL) 之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (2 $\times$ 50 mL) 洗滌水層。將經合併之 EtOAc 層依次用 0.1 M 檸檬酸及 NaHCO₃ 及 NaCl 之飽和水溶液 (各 3 $\times$ 50 mL) 洗滌，隨後經 NaHCO₃ 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將經保護共軛物 (理論值 0.300 mmol) 溶解於二噁烷 (3.00 mL) 中，隨後在 22 $^{\circ}$ C 下依次用 H₂O (27 μ L) 及 HCl (12.0 mmol; 3.00 mL 於二噁烷中之 4M 溶液) 處理。攪拌所得淺黃色溶液 15 h，在該時間期間，形成重白色沈澱物。完全去保護之後，在真空中移除揮發性物質且將白色固體殘餘物再溶解於含有 0.1% TFA 之 H₂O (8.00 mL) 中，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2 $\times$ 250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 0-40% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 25 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (0.181 g, 0.176 mmol; 58.5%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 11.79 (1H, brs), 8.96 (1H, brt, *J* = 5.9 Hz), 8.37 (3H, brs), 7.39 (2H, AB, *J*_{AB} = 8.1 Hz), 7.32-7.29 (4H, m), 7.20 (1H, brdd,

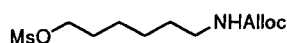
$J = 7.3, 7.3 \text{ Hz}$), $7.13 \text{ (2H, AB, } J_{AB} = 7.1 \text{ Hz)}$, $4.84 \text{ (2H, AB, } J_{AB} = 11.8 \text{ Hz)}$, $4.34 \text{ (2H, brd, } J = 5.8 \text{ Hz)}$, 4.25 (2H, brs) , 3.65 (1H, brs) , 3.50 (8H, s) , $3.38 \text{ (4H, brt, } J = 5.8 \text{ Hz)}$, $3.05 \text{ (4H, brt, } J = 5.9 \text{ Hz)}$, $2.54\text{--}2.50 \text{ (2H, m)}$, $1.96\text{--}1.91 \text{ (2H, m)}$ 。 $^{13}\text{C NMR (DMSO-}d_6, 151 \text{ MHz)}$: δ $172.7, 165.3, 164.8, 158.1 \text{ (q, } J = 32.2 \text{ Hz)}$, $140.2, 138.7, 134.3, 128.9, 128.5, 128.1, 127.3, 126.2, 116.9 \text{ (q, } J = 299 \text{ Hz)}$, $76.9, 54.3, 53.9, 52.2, 50.2, 48.7, 42.1, 32.8, 30.3$ 。 $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_{11} \text{ (M+H)}$ 之 HRMS 計算值: 689.3141 。實驗值: 689.3147 。藉由手性 GLC 分析確定產物之光學純度 (99.0% L-高苯基丙胺酸)。

實施例 4

2-({2-[(N-[6-((2R)-2-胺基-4-甲基戊醯基胺基氧基)己基]胺甲醯基}甲基){2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基]乙基}(羧基甲基)胺基)乙酸，三氟乙酸鹽



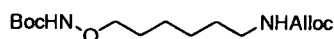
A 部分-製備甲基磺酸 6-(丙-2-烯基氧基羧基胺基)己酯



用 Et_3N (4.06 mL, 29.1 mmol) 處理 N -(6-羥基己基)丙-2-烯基氧基甲醯胺 (2.55 g, 12.7 mmol; Charreyre, M. T.; Boullanger, P.; Pichot, C; Delair, T.; Mandrand, B.; Llauro,

M. F. Mak. Chem. 1993, 194(1), 117-35) 於無水 CH_2Cl_2 (30.0 mL) 中之溶液，隨後將其冷卻至 0°C 。使用套管向該溶液中轉移 MsCl (15.2 mmol; 20.0 mL 於 CH_2Cl_2 中之 0.76 M 溶液)；完全轉化與完成添加同時。將所得溶液溫至 22°C ，隨後用 2 M NH_4Cl (50 mL) 處理且轉移至分液漏斗中。分離各層且用 CH_2Cl_2 (3×50 mL) 洗滌水層。將合併之洗滌物用 20% NaCl 水溶液洗滌，隨後經 MgSO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮成淺黃色油 (3.2 g)，其在未經進一步純化之情況下用於後續烷基化步驟中。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.90 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.6$ Hz), 5.29 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz), 5.19 (1H, dq, $J = 10.4, 1.3$ Hz), 4.71 (1H, brs), 4.54 (2H, brd, $J = 5.5$ Hz), 4.20 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.17 (2H, brs), 2.98 (3H, s), 1.79-1.69 (2H, m), 1.55-1.29 (6H, m)。

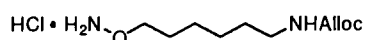
B 部分-製備 N -{6-[(第三丁氧基)羰基胺基氧基]己基} 丙-2-烯基氧基甲醯胺



用 DBU (2.85 mL, 19.1 mmol) 處理 N -Boc 羥胺 (2.37 g, 17.8 mmol) 於無水 Et_2O (5.00 mL) 中之溶液，隨後冷卻至 0°C 。借助於套管向該混合物中轉移 4A 部分之產物 (12.7 mmol; 5.00 mL 於 Et_2O 中之 2.53 M 溶液)。隨後將所得溶液緩慢溫至 22°C 隔夜，此時冰浴熔融。17 h 後，在 N_2 流下移除 Et_2O ，且將所得稠油攪拌 16 h 以確保完全轉

化。該時間後，用 Et_2O (20 mL) 稀釋溶液，轉移至分液漏斗中，隨後依次用 2 M NH_4Cl (30 mL) 及 20% NaCl 水溶液 (2×30 mL) 洗滌。將所得 Et_2O 溶液經 MgSO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮成淺黃色油，藉由矽石層析 (3:1 己烷/ EtOAc ; $R_f = 0.5$ ，於 2:1 己烷/ EtOAc 中) 將其純化以得到無色油 (2.61 g, 8.25 mmol; 65.1%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.14 (1H, brs), 5.91 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.7$ Hz), 5.29 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz), 5.19 (1H, dq, $J = 10.5, 1.4$ Hz), 4.77 (1H, brs), 4.55 (2H, brd, $J = 5.0$ Hz), 3.83 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.17 (2H, dt, $J = 6.7, 6.4$ Hz), 1.63-1.59 (2H, m), 1.52-1.47 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.42-1.31 (4H, m)。

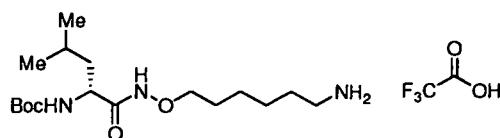
C 部分-製備 *N*-[6-(胺基氧基)己基]丙-2-烯基氧基甲醯胺，鹽酸鹽



用 HCl (16.0 mmol; 8.00 mL 於 Et_2O 中之 2 M 溶液) 處理 4B 部分之產物 (2.61 g, 8.25 mmol)，且在 22°C 下將所得溶液攪拌 5 h。經燒結玻璃漏斗收集所形成之重白色沈澱物，隨後用 Et_2O (3×8 mL) 洗滌且在真空中乾燥至恆重 (1.02 g, 4.04 mmol; 48.9%)。所得物質不需要額外純化。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 10.95 (3H, brs), 7.15 (1H, brt, $J = 5.5$ Hz), 5.89 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.2$ Hz), 5.25 (1H, dq, $J = 17.2, 1.8$ Hz), 5.15 (1H, dq, $J = 10.5, 1.6$ Hz), 4.43 (2H, brd, $J = 5.5$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 6.5$ Hz),

2.97-2.93 (2H, m), 1.57-1.53 (2H, m), 1.38 (2H, tt, $J = 7.1$, 7.1 Hz), 1.31-1.22 (4H, m). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz): δ 155.8, 133.8, 116.7, 73.9, 64.0, 40.0, 29.2, 27.0, 25.7, 24.7. $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (M+Na)之 HRMS 計算值: 239.1366。實驗值: 239.1363。

D 部分-製備 (2*R*)-*N*-(6-胺基己基氧基)-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-4-甲基戊醯胺，三氟乙酸鹽

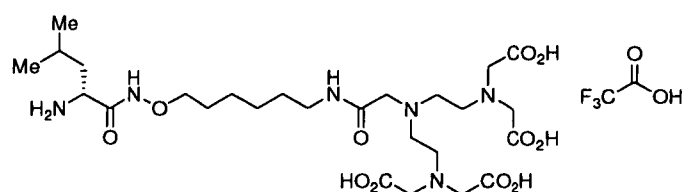


在 22°C 下，依次用 HOBt (0.153 g, 1.00 mmol)、*i*-Pr₂NEt (174 μL , 1.00 mmol) 及 HBTU (0.379 g, 1.00 mmol) 處理 Boc-DLeu-OH (0.231 g, 1.00 mmol) 於 MeCN (4.00 mL) 中之溶液。0.25 h 後，將該溶液用一份 4C 部分之產物 (0.210 g, 0.831 mmol) 處理。將所得溶液攪拌 1 h，隨後分配於 CH₂Cl₂ 與 0.1 M 檸檬酸 (各 50 mL) 之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且依次用 0.1 M 檸檬酸 (2×50 mL) 及 NaHCO₃ 及 NaCl 之飽和水溶液 (3×50 mL) 洗滌 CH₂Cl₂ 溶液，隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將粗氫草醯胺酸酯 (理論值 0.831 mmol) 溶解於 2:1 MeCN/H₂O (3.00 mL) 中，且在 22°C 下，依次用 18.9 mg TPPTS (33.2 μmol ; 4 mol%)、Et₂NH (233 μL , 2.09 mmol) 及 3.7 mg Pd(OAc)₂ (16.5 μmol ; 2 mol%) 處理。在 0.5 h

內觀察到完全去保護。經由 0.45 μm Acrodisk 過濾琥珀色溶液，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2 $\times$ 250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H_2O 之 0-40% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 34 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (0.190 g, 0.413 mmol; 49.8%)。

E 部分-製備 2-({2-[(*N*-[6-((2*R*)-2-氨基-4-甲基戊醯基氨基氧基)-己基]胺甲醯基}甲基){2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基]乙基}(羧基甲基)-胺基)乙酸，三氟乙酸鹽



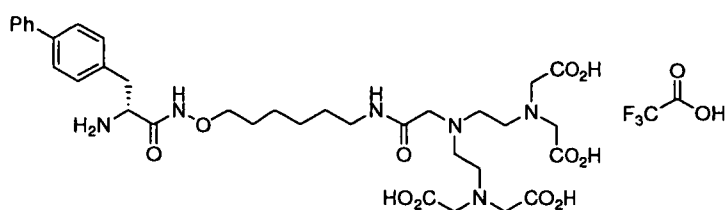
在 22 $^{\circ}\text{C}$ 下，依次用 HOBt (18.4 mg, 0.120 mmol)、*i*-Pr₂NEt (35 μL , 0.20 mmol) 及 HBTU (45.5 mg, 0.120 mmol) 處理 2-{{雙[2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙酸 (74.0 mg, 0.120 mmol) 於無水 DMF (1.00 mL) 中之溶液。0.25 h 後，將該溶液用一份 4D 部分之產物 (46.0 mg, 0.100 mmol) 處理。將所得溶液攪拌 0.5 h，隨後用 EtOAc (50 mL) 稀釋，用 0.1 M 檸檬酸 (3 $\times$ 30 mL)，0.1 M NaOH (3 $\times$ 30 mL) 及飽和 NaCl 水溶液 (30 mL) 洗滌，隨後經 MgSO_4 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將經保護共軛物 (理論值 0.100 mmol) 溶解於二噁烷 (0.500 mL) 中，隨後在 22 $^{\circ}\text{C}$ 下依次用 H_2O (2 μL) 及 HCl

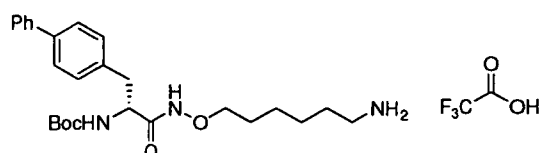
(2.00 mmol; 0.500 mL 於二噁烷中之 4M 溶液) 處理。攪拌所得淺黃色溶液 15 h, 在該時間期間, 形成重白色沈澱物。完全去保護之後, 在 N_2 流下移除揮發性物質且將白色固體殘餘物藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2 × 250 mm), 使用含 0.1% TFA 及 10% H_2O 之 0-40% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 20 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (52.0 mg, 0.054 mmol; 54.0%)。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 600 MHz): δ 11.68 (1H, brs), 8.43 (1H, brt, $J = 5.5$ Hz), 8.26 (2H, brs), 4.13 (2H, s), 3.79 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.53 (1H, brs), 3.49 (8H, s), 3.34 (4H, brt, $J = 5.5$ Hz), 3.11 (2H, td, $J = 6.9, 5.7$ Hz), 3.03 (4H, brt, $J = 5.9$ Hz), 1.60-1.50 (5H, m), 1.43 (2H, tt, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 1.36-1.26 (4H, m), 0.89 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 0.87 (3H, d, $J = 6.0$ Hz)。 ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 151 MHz): δ 172.7, 165.4, 164.4, 157.9 (q, $J = 31.8$ Hz), 117.1 (q, $J = 300$ Hz), 75.3, 54.3, 53.9, 52.1, 48.9, 48.6, 40.0, 38.7, 28.7, 27.4, 26.1, 24.9, 23.7, 22.2, 22.0。 $C_{26}H_{48}N_6O_{11}$ (M+H) 之 HRMS 計算值: 621.3454。實驗值: 621.3462。

實施例 5

2-[(2-[(N-{6-[(2R)-2-胺基-3-(4-苯基苯基)丙醯基胺基氧基]己基}胺甲醯基)甲基]{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基}乙基)(羧基甲基)胺基]乙酸, 三氟乙酸鹽



A 部分 - 製備 (2*R*)-*N*-(6-胺基己基氧基)-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-3-(4-苯基苯基)丙醯胺，三氟乙酸鹽

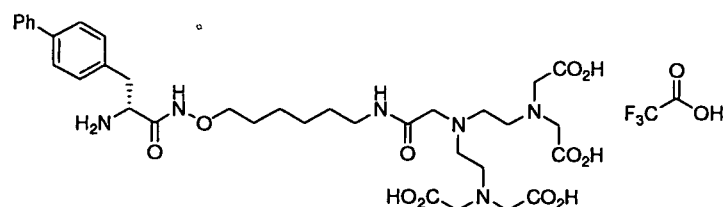


在 22℃ 下，依次用 HOBt (0.153 g, 1.00 mmol)、*i*-Pr₂NEt (174 μL, 1.00 mmol) 及 HBTU (0.379 g, 1.00 mmol) 處理 Boc-D-Bip-OH (0.231 g, 1.00 mmol) 於 MeCN (4.00 mL) 中之溶液。0.25 h 後，將該溶液用一份 4C 部分之產物 (0.210 g, 0.831 mmol) 處理。將所得溶液攪拌 1 h，隨後分配於 EtOAc 與 0.1 M 檸檬酸 (各 50 mL) 之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且將 EtOAc 溶液依次用 0.1 M 檸檬酸 (2 × 50 mL) 及 NaHCO₃ (3 × 50 mL) 及 NaCl (50 mL) 之飽和水溶液洗滌，隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成白色固體，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將粗氫草醯胺酸酯 (理論值 0.831 mmol) 溶解於 2:1 MeCN/H₂O (3.00 mL) 中，且在 22℃ 下，依次用 18.9 mg TPPTS (33.2 μmol; 4 mol%)、Et₂NH (216 μL, 2.09 mmol) 及 3.7 mg Pd(OAc)₂ (16.5 μmol; 2 mol%) 處理。在 0.5 h 內觀察到完全去保護。經由 0.45 μm Acrodisk 過濾琥珀色溶

液，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 10-50% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 35 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (0.140 g, 0.246 mmol; 29.6%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 11.06 (1H, brs), 7.70-7.60 (4H, m), 7.56 (2H, AB, J_{AB} = 8.0 Hz), 7.44 (2H, dd, J = 8.0, 7.4 Hz), 7.33 (1H, brt, J = 7.4 Hz), 7.31 (2H, AB, J_{AB} = 8.0 Hz), 7.06 (1H, brd, J = 8.2 Hz), 4.02-3.99 (1H, m), 3.68-3.59 (2H, m), 2.88 (2H, ABX, J_{AB} = 13.5 Hz, J_{AX} = 6.1 Hz, J_{BX} = 9.3 Hz), 2.73 (2H, brs), 1.52-1.42 (4H, m), 1.31 (9H, s), 1.30-1.25 (4H, m)。

B 部分-製備 2-[(2-{[(*N*-{6-[(2*R*)-2-胺基-3-(4-苯基苯基)丙醯基胺基氧基]-己基}胺甲醯基)甲基]{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基}乙基)(羧基甲基)-胺基]乙酸，三氟乙酸鹽



在 22℃ 下，依次用 HOBt (18.4 mg, 0.120 mmol)、*i*-Pr₂NEt (35 μ L, 0.20 mmol) 及 HBTU (45.5 mg, 0.120 mmol) 處理 2-{雙[2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙酸 (74.0 mg, 0.120 mmol) 於無水 DMF (1.00 mL) 中之溶液。0.25 h 後，將該溶液用一份 5A 部分之產物 (57.0 mg, 0.100 mmol) 處理。將所得溶液攪拌 0.5 h，隨後用 EtOAc

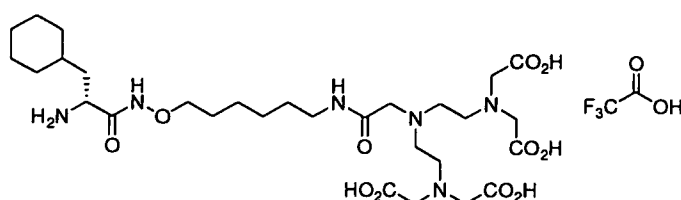
(50 mL) 稀釋，用 0.1 M 檸檬酸 (3×30 mL)，0.1 M NaOH (3×30 mL) 及飽和 NaCl 水溶液 (30 mL) 洗滌，隨後經 MgSO_4 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將經保護共軛物 (理論值 0.100 mmol) 溶解於二噁烷 (0.500 mL) 中，隨後在 22°C 下依次用 H_2O (2 μL) 及 HCl (2.00 mmol; 0.500 mL 於二噁烷中之 4M 溶液) 處理。攪拌所得淺黃色溶液 15 h，在該時間期間，形成重白色沈澱物。完全去保護之後，在 N_2 流下移除揮發性物質且將白色固體殘餘物藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H_2O 之 10-40% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 10 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (35.0 mg, 32.6 μmol ; 32.6%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 11.47 (1H, brs), 8.43 (2H, brs), 8.40 (1H, brd, $J = 5.5$ Hz), 7.64-7.63 (4H, m), 7.47-7.44 (2H, m), 7.37-7.34 (1H, m), 7.30 (2H, AB, $J_{AB} = 7.8$ Hz), 4.13 (2H, s), 3.79 (1H, brs), 3.63 (1H, ABX, $J_{AB} = 9.7$ Hz, $J_{AX} = 6.8$ Hz), 3.53 (1H, ABX, $J_{AB} = 9.7$ Hz, $J_{BX} = 6.6$ Hz), 3.49 (8H, s), 3.45 (4H, brt, $J = 5.8$ Hz), 3.09-2.99 (4H, m), 3.03 (4H, brt, $J = 6.0$ Hz), 1.37-1.32 (4H, m), 1.23-1.16 (4H, m)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 151 MHz): δ 172.7, 164.3, 164.2, 157.9 (q, $J = 31.8$ Hz), 139.6, 139.0, 133.9, 130.0, 128.9, 127.4, 126.7, 126.4, 116.9 (q, $J = 299$ Hz), 75.3, 54.3, 53.8, 52.1, 51.5, 48.6, 38.7, 36.5, 28.6,

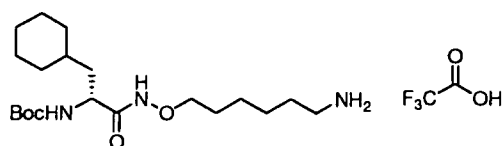
27.3, 26.0, 24.8。C₃₅H₅₀N₆O₁₁ (M+H)⁺之 HRMS 計算值：
731.3610。實驗值：731.3612。

實施例 6

2-({2-[(*N*-[6-((2*R*)-2-氨基-3-環己基丙醯基氨基氧基)己基]胺甲醯基}甲基){2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基]乙基}(羧基甲基)胺基)乙酸，三氟乙酸鹽



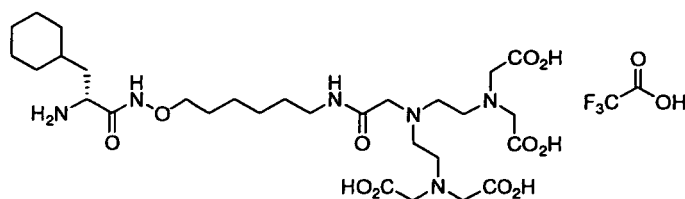
A 部分-製備(2*R*)-*N*-(6-氨基己基氧基)-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-3-環己基丙醯胺，三氟乙酸鹽



在 22℃ 下，依次用 HOBt (55.1 mg, 0.360 mmol)、*i*-Pr₂NEt (125 μL, 0.720 mmol) 及 HBTU (0.137 g, 0.360 mmol) 處理 Boc-DCha-OH (0.163 g, 0.360 mmol) 於 CH₂Cl₂ (3.00 mL) 中之溶液。0.25 h 後，將該溶液用一份 4C 部分之產物 (75.8 mg, 0.300 mmol) 處理。將所得溶液攪拌 1 h，隨後在真空中移除所有揮發性物質。將粗氫草醯胺酸酯再溶解於 2:1 MeCN/H₂O (3.00 mL) 中，且在 22℃ 下，依次用 17.1 mg TPPTS (30.0 μmol; 10 mol%)、Et₂NH (78 μL, 0.75 mmol) 及 3.4 mg Pd(OAc)₂ (15 μmol; 5 mol%) 處理。

在 1 h 內觀察到完全去保護。用含有 0.1% TFA 之 H_2O (5.00 mL) 稀釋所得黃色溶液，隨後經由 0.45 μm Acrodisk 過濾，且藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H_2O 之 10-50% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 38 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (77.7 mg, 0.156 mmol; 51.8%)。可在 1H NMR 光譜中偵測到少量 TPPTS。
 1H NMR ($DMSO-d_6$, 600 MHz): δ 11.04 (1H, brs), 7.71 (3H, brs), 6.84 (1H, brd, $J = 8.1$ Hz), 3.83-3.80 (1H, m), 3.73-3.67 (2H, m), 2.79-2.73 (2H, m), 1.87-1.45 (9H, m), 1.42-1.27 (5H, m), 1.36 (9H, s), 1.25-1.07 (4H, m), 0.87-0.78 (2H, m)。
 ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 151 MHz): δ 169.1, 158.0 (q, $J = 31.8$ Hz), 155.1, 117.0 (q, $J = 300$ Hz), 77.9, 74.7, 49.7, 38.7, 33.5, 32.8, 32.0, 28.1, 27.4, 26.8, 26.0, 25.8, 25.6, 25.5, 24.8。
 $C_{20}H_{39}N_3O_4$ (M+H) 之 HRMS 計算值：386.3013。實驗值：386.3016。

B 部分-製備 2-((2-[(N-[6-((2R)-2-胺基-3-環己基丙醯基胺基氧基)己基]-胺甲醯基}甲基){2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基]乙基)(羧基甲基)-胺基)乙酸，三氟乙酸鹽



在 22°C 下，依次用 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (10 μL , 6 μmol) 及 HBTU

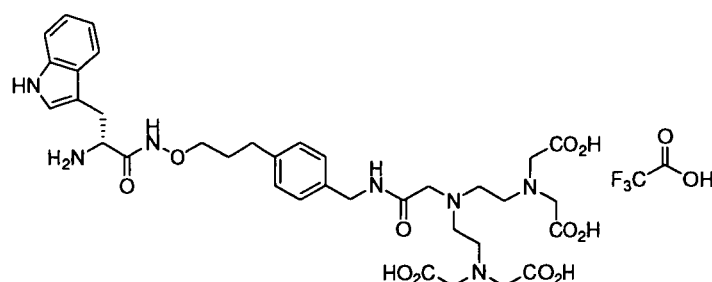
(11.4 mg, 30.0 μmol) 處理 2-{雙[2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙酸 (18.5 mg, 30.0 μmol)、HOBt (4.64.6 mg, 30.0 μmol) 及 6A 部分之產物 (12.5 mg, 25.0 μmol) 於無水 DMF (1.00 mL) 中之溶液。將所得溶液攪拌 0.25 h, 隨後分配於 EtOAc 與 0.1 M 檸檬酸 (各 30 mL) 之間, 同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (2×30 mL) 洗滌水層。將經合併之 EtOAc 層依次用 0.1 M 檸檬酸及 NaHCO_3 及 NaCl 之飽和水溶液 (各 3×30 mL) 洗滌, 隨後經 MgSO_4 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油, 其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將經保護共軛物 (理論值 25.0 μmol) 溶解於二噁烷 (0.500 mL) 中, 隨後在 22°C 下依次用 H_2O (3 μL) 及 HCl (2.00 mmol; 0.500 mL 於二噁烷中之 4M 溶液) 處理。攪拌所得淺黃色溶液 18 h, 在該時間期間, 形成重白色沈澱物。完全去保護之後, 在真空中移除揮發性物質且將白色固體殘餘物再溶解於含有 0.1% TFA 之 H_2O (8.20 mL) 中, 隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm), 使用含 0.1% TFA 及 10% H_2O 之 0-40% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 28 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (7.3 mg, 7.3 μmol ; 29%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 11.60 (1H, brs), 8.40 (1H, brs), 8.19 (3H, brs), 4.11 (2H, brs), 3.81-3.76 (2H, m), 3.55 (1H, brs), 3.49 (8H, s), 3.33 (4H, brs), 3.11 (2H, td, $J = 7.0, 6.0$ Hz), 3.02 (4H, brt, $J = 5.8$

Hz), 1.72 (1H, brd, $J=13.1$ Hz), 1.67-1.49 (8H, m), 1.43 (2H, tt, $J=7.6, 7.1$ Hz), 1.37-1.24 (5H, m), 1.19-1.10 (3H, m)。 ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz): δ 172.7, 165.4, 157.7 (q, $J=30.7$ Hz), 117.2 (q, $J=300$ Hz), 75.3, 54.3, 53.8, 52.1, 48.7, 48.4, 40.0, 38.7, 38.4, 32.8, 32.3, 32.2, 28.7, 27.4, 26.1, 25.7, 25.5, 25.4, 24.9。 $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_{11}$ (M+H) $^+$ 之 HRMS 計算值：661.3767。實驗值：661.3766。

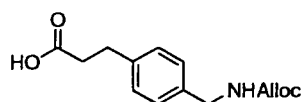
實施例 7

2- {[2- ({ [N- ({ 4- [3- ((2R)-2- 胺 基 -3- 吡 啶 -3- 基 丙 醯 基 胺
基 氧 基) 丙 基] 苯 基 } 甲 基) 胺 甲 醯 基] 甲 基 } { 2- [雙 (羧 基 甲 基)
胺 基] 乙 基 } 胺 基) 乙 基] (羧 基 甲 基) 胺 基 } 乙 酸 , 三 氟 乙 酸 鹽



A 部分-製備 3-{4-[(丙-2-烯基氧基羰基氨基)甲基]苯基}

丙酸



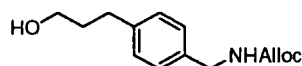
用 (2*E*)-3-(4-氰基苯基)丙-2-烯酸 (4.33 g, 25.0 mmol) 於 2:1 MeOH/28% NH₃ 水溶液 (300 mL) 中之溶液裝填 500 mL Parr 瓶，隨後在 22°C 下，用一份雷氏 Ni (5.00 g) 處理。用 H₂ 噴射所得懸浮液，隨後加壓至 50 psi 且維持 5 h；此

時消耗約 2 當量 H_2 。隨後用 N_2 淨化容器，且用額外雷氏鎳 (Ranry Ni) (2.5 g) 裝填。重建 H_2 氣氛，且維持直至氣體吸收停止；總共消耗約 135 psi。用 N_2 淨化容器且藉由經由矽藻土過濾移除催化劑。用 1:1 MeOH/ H_2O (4×50 mL) 徹底洗滌濾餅且將經合併之濾液在真空中濃縮成白色固體。

將粗胺基酸 (理論值 25.0 mmol) 懸浮於無水 THF (250 mL) 中，隨後用 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (5.23 mL, 30.0 mmol) 處理。隨後經 10 min 添加氯甲酸烯丙酯 (3.19 mL, 30.0 mmol) 且在 22°C 下將所得懸浮液攪拌 1.5 h。將現有均質溶液用 0.1 M HCl (250 mL) 處理，隨後用 EtOAc (100 mL) 稀釋，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (2×100 mL) 洗滌水層。將經合併之 EtOAc 層經 MgSO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮成無色油，藉由矽石層析 (40×280 mm)，使用 95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ($R_f = 0.4$) 將該無色油純化。收集 320-420 mL 之間的所洗提主要產物且濃縮以得到白色粉末 (2.93 g, 11.1 mmol; 44.5%)。Mp $109.5\text{-}110.5^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.20 (2H, AB, $J_{AB} = 7.7$ Hz), 7.16 (2H, AB, $J_{AB} = 8.0$ Hz), 5.91 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.7, 5.5$ Hz), 5.29 (1H, brd, $J = 17.0$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.11 (1H, brs), 4.58 (2H, brd, $J = 4.5$ Hz), 4.32 (2H, brd, $J = 5.7$ Hz), 2.93 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.64 (2H, t, $J = 7.7$ Hz)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ 178.2, 156.3, 139.5, 136.5, 132.8, 128.5, 127.7, 117.7, 65.7, 44.8, 35.5, 30.2。 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$

(M+Na)之 HRMS 計算值：286.1050。實驗值：286.1041。

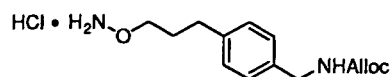
B 部分-製備 *N*-{[4-(3-羥基丙基)苯基]甲基}丙-2-烯基
氧基甲醯胺



將 7A 部分之產物(1.32 g, 5.00 mmol)於無水 THF(25.0 mL)中之溶液冷卻至 0°C，且使用注射器泵經 20 min 用 LiAlH_4 (10.0 mmol; 10.0 mL 於 THF 中之 1 M 溶液)逐滴處理。在 0°C 下將懸浮液攪拌 0.5 h，隨後溫至 22°C 且維持 2.5 h。冷卻至 0°C 後，藉由小心添加 H_2O (400 μL) 消耗過量 LiAlH_4 ，且依次用 15% NaOH 水溶液 (400 μL) 及 H_2O (1.20 mL) 處理所得白色懸浮液，隨後攪拌 0.5 h 成精細白色漿液。藉由經由矽藻土過濾移除固體，用 THF (5×20 mL) 洗滌且將經合併之濾液在真空中濃縮。藉由矽石層析 (40×260 mm)，使用 1:1 戊烷/ EtOAc ($R_f = 0.2$) 純化粗油。收集 600-800 mL 之間的所洗提主要產物且濃縮以得到白色結晶固體 (0.795 g, 3.19 mmol; 63.8%)。Mp 51.5-53.5 °C。 ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.18 (2H, AB, $J_{AB} = 7.9$ Hz), 7.14 (2H, AB, $J_{AB} = 8.2$ Hz), 5.90 (1H, ddt, $J = 17.2$, 10.4, 5.7 Hz), 5.28 (1H, brd, $J = 17.0$ Hz), 5.19 (1H, dq, $J = 10.5$, 1.2 Hz), 4.57 (2H, brd, $J = 4.9$ Hz), 4.31 (2H, brd, $J = 5.8$ Hz), 3.63 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.66 (2H, dd, $J = 7.7$, 7.7 Hz), 1.87-1.82 (3H, m)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ 156.3, 141.1, 135.9, 132.8, 128.6, 127.5, 117.6, 65.6, 62.0,

44.7, 34.1, 31.6。C₁₄H₁₉NO₃ (M+Na)之 HRMS 計算值：272.1257。實驗值：272.1263。

C 部分-製備 *N*-({4-[3-(胺基氧基)丙基]苯基}甲基)丙-2-烯基氧基甲醯胺，鹽酸鹽

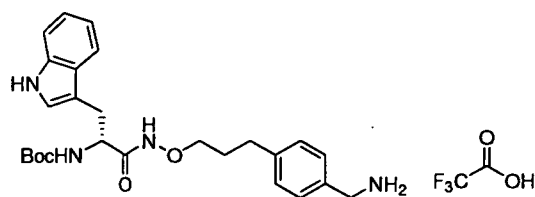


將 7B 部分之產物 (1.25 g, 5.00 mmol)、2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮 (0.979 g, 6.00 mmol) 及 PPh₃ (1.64 g, 6.25 mmol) 於無水 THF (50.0 mL) 中之溶液冷卻至 0°C 且用 DEAD (0.236 mL, 1.50 mmol) 逐滴處理以使得不存留橙色。隨後，將溶液溫至 22°C 且經 0.75 h 用剩餘 DEAD (0.709 mL, 4.50 mmol) 逐滴處理。在真空中濃縮因此獲得之淺黃色溶液且藉由矽石層析，使用 3:2→1:1 戊烷/EtOAc 之梯度洗提直接純化；*R_f* = 0.5，於 1:1 戊烷 EtOAc 中。將含有洗提份之產物合併且濃縮成白色結晶固體，進一步藉由自 EtOAc/戊烷中再結晶將其純化以得到精細無色針狀物 (1.37 g)。儘管如此儘力，但物質仍污染有乙氧基-*N*-(乙氧基羰基胺基)甲醯胺且因此直接用於後續去保護步驟中。

將粗鄰苯二甲醯亞胺 (1.18 g) 溶解於 9:1 CHCl₃/MeOH (30.0 mL) 中，隨後在 22°C 下，用一份肼 (0.530 mL, 9.00 mmol) 處理。5 分鐘內，形成白色沈澱物；0.25 h 後，反應完成。在真空中濃縮懸浮液且將所得固體物質用 Et₂O (5×20 mL) 濕磨，隨後藉由經由燒結玻璃漏斗過濾移除。隨後用 HCl (8.00 mmol; 2.00 mL 於二噁烷中之 4 M 溶液) 處

理濾液且收集所得沈澱物。進一步用 H_2O 及 Et_2O (各 3×30 mL) 洗滌結晶物質，隨後在真空中乾燥至恆重 (0.345 g, 1.15 mmol; 95.3%)。Mp 187°C (dec)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 11.03 (2H, brs), 7.72 (1H, brt, $J = 5.8$ Hz), 7.16 (4H, s), 5.90 (1H, dddd, $J = 17.0, 10.6, 5.4, 5.1$ Hz), 5.27 (1H, brdd, $J = 17.2, 1.3$ Hz), 5.16 (1H, brd, $J = 10.2$ Hz), 4.47 (2H, dt, $J = 5.1, 1.5$ Hz), 4.14 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.61-2.58 (2H, m), 1.89-1.84 (2H, m)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 151 MHz): δ 156.1, 139.4, 137.4, 133.7, 128.2, 127.0, 116.9, 73.4, 64.2, 43.4, 30.6, 28.9。 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)之 HRMS 計算值: 265.1547 。實驗值: 265.1550 。

D 部分 - 製備 (2*R*)-*N*-{3-[4-(胺基甲基)苯基]丙氧基}-2-[(第三丁氧基)-羰基胺基]-3-吡啶-3-基丙醯胺，三氟乙酸鹽

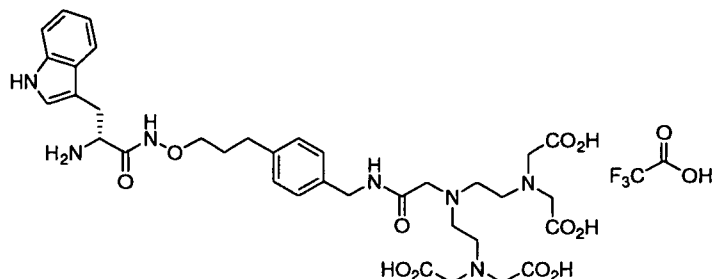


在 22°C 下，依次用 HOBt (55.1 mg, 0.360 mmol)、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (125 μL , 0.720 mmol) 及 HBTU (0.137 g, 0.360 mmol) 處理 Boc-DTrp-OH (0.110 g, 0.360 mmol) 於 CH_2Cl_2 (3.00 mL) 中之溶液。0.25 h 後，將該溶液用一份 7C 部分之產物 (90.2 mg, 0.300 mmol) 處理。將所得溶液攪拌 1 h，隨後在真空中移除所有揮發性物質。將粗氫草醯胺酸酯再

溶解於 2:1 MeCN/H₂O (3.00 mL) 中，且在 22℃ 下，依次用 17.1 mg TPPTS (30.0 μmol; 10 mol%)、Et₂NH (78 μL, 0.75 mmol) 及 3.4 mg Pd(OAc)₂ (15 μmol; 5 mol%) 處理。在 1 h 內觀察到完全去保護。用含有 0.1% TFA 之 H₂O (5.00 mL) 稀釋所得黃色溶液，隨後經由 0.45 μm Acrodisk 過濾，且藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 20-60% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 25 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (28.7 mg, 49.4 μmol; 16.5%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 11.10 (1H, brs), 10.81 (1H, brs), 8.13 (3H, brs), 7.57 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.36 (2H, AB, *J*_{AB} = 8.0 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.26 (2H, AB, *J*_{AB} = 8.0 Hz), 7.13 (1H, brs), 7.06 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.0, 0.8 Hz), 6.98 (1H, dd, *J* = 7.5, 7.2 Hz), 6.93 (1H, brd, *J* = 7.7 Hz), 4.02 (1H, td, *J* = 8.0, 6.5 Hz), 4.01-3.98 (2H, m), 3.70-3.59 (2H, m), 3.00 (1H, ABX, *J*_{AB} = 14.1 Hz, *J*_{AX} = 6.1 Hz), 2.90 (1H, ABX, *J*_{AB} = 14.5 Hz, *J*_{BX} = 8.5 Hz), 2.66-2.60 (2H, m), 1.73 (2H, brs), 1.33 (9H, s)。¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ 168.6, 155.0, 142.1, 136.0, 131.3, 128.8, 128.6, 127.2, 123.7, 120.8, 118.4, 118.1, 111.2, 109.8, 78.0, 74.0, 52.9, 42.1, 31.0, 29.3, 28.1, 27.6。C₂₆H₃₄N₄O₄ (M+H) 之 HRMS 計算值: 467.2653。實驗值: 467.2649。

E 部分-製備 2-{{2-({[N-({4-[3-((2*R*)-2-胺基-3-吲哚-3-

基丙醯基胺基氧基)-丙基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲
基}{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)-乙基](羧基甲基)胺
基}乙酸，三氟乙酸鹽



在 22℃ 下，依次用 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (10 μL , 6 μmol) 及 HBTU (11.4 mg, 30.0 μmol) 處理 2-{雙[2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙酸 (18.5 mg, 30.0 μmol)、HOBt (4.6 mg, 30.0 μmol) 及 7D 部分之產物 (14.5 mg, 25.0 μmol) 於無水 DMF (1.00 mL) 中之溶液。將所得溶液攪拌 0.25 h，隨後分配於 EtOAc 與 0.1 M 檸檬酸 (各 30 mL) 之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (2×30 mL) 洗滌水層。將經合併之 EtOAc 層依次用 0.1 M 檸檬酸及 NaHCO_3 及 NaCl 之飽和水溶液 (各 3×30 mL) 洗滌，隨後經 MgSO_4 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

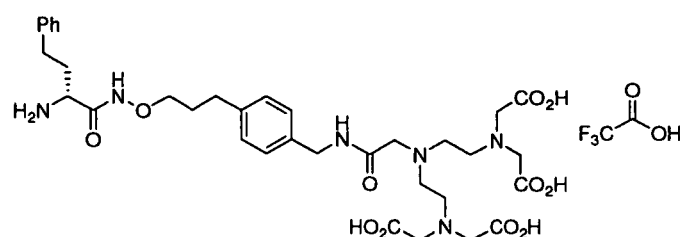
將經保護共軛物（理論值 25.0 μmol ）溶解於二噁烷（0.500 mL）中，隨後在 22 $^{\circ}\text{C}$ 下依次用 H_2O （3 μL ）及 HCl （2.00 mmol；0.500 mL 於二噁烷中之 4M 溶液）處理。攪拌所得淺黃色溶液 18 h，在該時間期間，形成重白色沈澱物。完全去保護之後，在真空中移除揮發性物質且將白色固體殘餘物再溶解於含有 0.1% TFA 之 H_2O （8.00 mL）中，

隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 10-50% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 19 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (3.4 mg, 3.1 μmol; 12.5%)。¹H NMR (*DMSO-d*₆, 600 MHz): δ 11.50 (1H, brs), 11.01 (1H, brs), 8.87 (1H, brs), 8.26 (3H, brs), 7.59 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.19 (2H, AB, *J*_{AB} = 8.1 Hz), 7.14 (2H, AB, *J*_{AB} = 8.0 Hz), 7.09 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.4 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 7.5, 7.3 Hz), 6.50 (1H, brs), 4.31 (2H, brd, *J* = 5.4 Hz), 4.19 (2H, brs), 3.73 (1H, brs), 3.64 (1H, ABXY, *J*_{AB} = 9.6 Hz, *J*_{AX} = 6.6 Hz, *J*_{AY} = 6.4 Hz), 3.57 (1H, ABXY, *J*_{AB} = 9.6 Hz, *J*_{BX} = 6.4 Hz, *J*_{BY} = 6.3 Hz), 3.49 (8H, s), 3.35 (4H, brs), 3.17 (1H, ABX, *J*_{AB} = 14.3 Hz, *J*_{AX} = 7.2 Hz), 3.09 (1H, ABX, *J*_{AB} = 14.3 Hz, *J*_{BX} = 6.8 Hz), 3.03 (4H, brt, *J* = 5.2 Hz), 2.55 (2H, dd, *J* = 7.7, 7.6 Hz), 1.70-1.63 (2H, m)。¹³C NMR (*DMSO-d*₆, 151 MHz): δ 172.7, 165.0, 157.7 (q, *J* = 30.7 Hz), 140.2, 136.2, 135.7, 128.3, 127.4, 126.8, 124.6, 121.2, 118.5, 118.2, 117.2 (q, *J* = 30.1 Hz), 111.5, 106.7, 74.6, 54.3, 53.9, 52.2, 51.0, 48.7, 42.1, 30.8, 29.1, 27.2。C₃₅H₄₇N₇O₁₁ (M+H)⁺之 HRMS 計算值: 742.3406。實驗值: 742.3401。

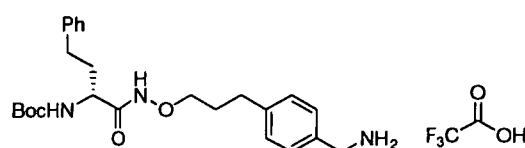
實施例 8

2-{[2-({[*N*-({4-[3-((2*R*)-2-胺基-4-苯基丁醯基胺基氧基)丙基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基)}{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙

基}胺基)乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽



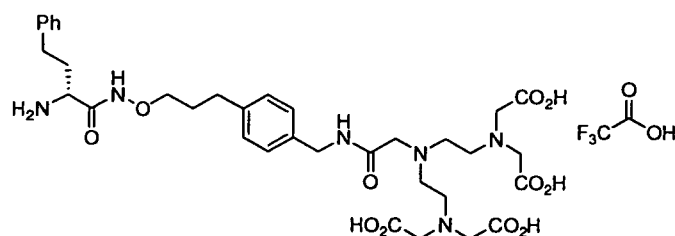
A 部分 - 製備 (2*R*)-*N*-{3-[4-(胺基甲基)苯基]丙氧基}-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-4-苯基丁醯胺，三氟乙酸鹽



在 22°C 下，依次用 HOBt (55.1 mg, 0.360 mmol)、*i*-Pr₂NEt (125 μL, 0.720 mmol) 及 HBTU (0.137 g, 0.360 mmol) 處理 Boc-DHfe-OH (0.101 g, 0.360 mmol) 於 CH₂Cl₂ (3.00 mL) 中之溶液。0.25 h 後，將溶液用一份 7C 部分之產物 (90.2 mg, 0.300 mmol) 處理。將所得溶液攪拌 1 h，隨後在真空中移除所有揮發性物質。將粗氫草醯胺酸酯再溶解於 2:1 MeCN/H₂O (3.00 mL) 中，且在 22°C 下，依次用 17.1 mg TPPTS (30.0 μmol; 10 mol%)、Et₂NH (78 μL, 0.75 mmol) 及 3.4 mg Pd(OAc)₂ (15 μmol; 5 mol%) 處理。在 1 h 內觀察到完全去保護。用含有 0.1% TFA 之 H₂O (5.00 mL) 稀釋所得黃色溶液，隨後經由 0.45 μm Acrodisk 過濾，且藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 30-70% MeCN 的

1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 25 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (48.2 mg, 86.8 μ mol; 28.9%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 11.11 (1H, brs), 8.12 (3H, brs), 7.34 (2H, AB, J_{AB} = 8.1 Hz), 7.28-7.25 (4H, m), 7.18-7.16 (3H, m), 7.06 (1H, brd, J = 7.8 Hz), 4.00-3.96 (2H, m), 3.77-3.70 (3H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.62-2.57 (1H, m), 2.52-2.47 (1H, m), 1.83-1.78 (4H, m), 1.38 (9H, s)。 ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 168.8, 155.3, 142.1, 141.2, 131.4, 128.8, 128.6, 128.3, 125.8, 76.1, 74.2, 51.9, 42.0, 33.5, 31.5, 31.0, 29.4, 28.1。 $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ (M+H)之 HRMS 計算值: 442.2700。實驗值: 442.2698。

B 部分-製備 2-{[2-({[*N*-({4-[3-((2*R*)-2-胺基-4-苯基丁醯基胺基氧基)-丙基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基}{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)-乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽



在 22°C 下，依次用 *i*-Pr₂NEt (10 μ L, 6 μ mol) 及 HBTU (11.4 mg, 30.0 μ mol) 處理 2-{雙[2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙酸 (18.5 mg, 30.0 μ mol)、HOBt (4.6mg, 30.0 μ mol) 及 8A 部分之產物 (13.9mg, 25.0 μ mol) 於無水 DMF (1.00 mL) 中之溶液。將所得溶液攪拌

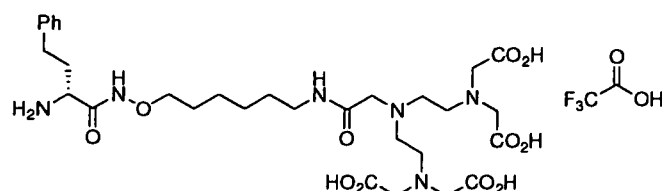
0.25 h，隨後分配於 EtOAc 與 0.1 M 檸檬酸（各 30 mL）之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (2×30 mL) 洗滌水層。將經合併之 EtOAc 層依次用 0.1 M 檸檬酸及 NaHCO₃ 及 NaCl 之飽和水溶液（各 3×30 mL）洗滌，隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將經保護共軛物（理論值 25.0 μmol）溶解於二噁烷（0.500 mL）中，隨後在 22°C 下依次用 H₂O（3 μL）及 HCl（2.00 mmol；0.500 mL 於二噁烷中之 4M 溶液）處理。攪拌所得淺黃色溶液 18 h，在該時間期間，形成重白色沈澱物。完全去保護之後，在真空中移除揮發性物質且將白色固體殘餘物再溶解於含有 0.1% TFA 之 H₂O（8.00 mL）中，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱（21.2×250 mm），使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 10-50% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 21 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末（10.5 mg，9.92 μmol；39.7%）。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 11.74 (1H, brs), 8.89 (1H, brt, *J* = 5.8 Hz), 8.35 (3H, brs), 7.30 (2H, dd, *J* = 7.6, 7.3 Hz), 7.22-7.16 (8H, m), 4.30 (2H, brd, *J* = 5.5 Hz), 4.22 (2H, s), 3.83 (2H, dd, *J* = 6.4, 6.1 Hz), 3.67 (1H, brs), 3.49 (8H, s), 3.37 (4H, brt, *J* = 5.5 Hz), 3.04 (4H, brt, *J* = 5.7 Hz), 2.66 (2H, dd, *J* = 7.9, 7.6 Hz), 2.58 (2H, dd, *J* = 8.4, 8.2 Hz), 2.01-1.92 (2H, m), 1.87-1.82 (2H, m)。¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ 172.7, 165.1, 164.6, 157.9

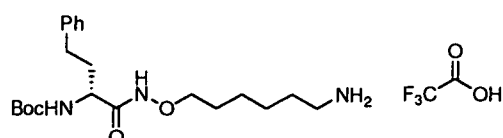
(q, $J = 31.7$ Hz), 140.3, 140.2, 135.8, 128.5, 128.3, 128.0, 127.4, 126.2, 117.0 (q, $J = 299$ Hz), 74.8, 54.3, 53.9, 52.2, 50.3, 48.6, 42.1, 32.8, 30.9, 30.4, 29.4. $C_{34}H_{48}N_6O_{11}$ (M+H) 之 HRMS 計算值：717.3454。實驗值：717.3446。

實施例 9

2-({2-[(*N*-[6-((2*R*)-2-胺基-4-苯基丁醯基胺基氧基)己基]胺甲醯基}甲基){2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基]乙基}(羧基甲基)胺基)乙酸，三氟乙酸鹽



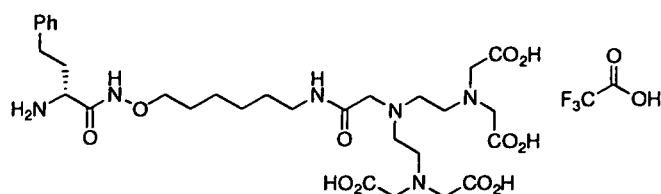
A 部分-製備(2*R*)-*N*-(6-胺基己基氧基)-2-[(第三丁氧基)羧基胺基]-4-苯基丁醯胺，三氟乙酸鹽



在 22°C 下，依次用 HOBt (55.1 mg, 0.360 mmol)、*i*-Pr₂NEt (125 μL, 0.720 mmol) 及 HBTU (0.137 g, 0.360 mmol) 處理 Boc-DHfe-OH (0.101 g, 0.360 mmol) 於 CH₂Cl₂ (3.00 mL) 中之溶液。0.25 h 後，將該溶液用一份 4C 部分之產物 (75.8 mg, 0.300 mmol) 處理。將所得溶液攪拌 1 h，隨後在真空中移除所有揮發性物質。將粗氫草醯胺酸酯再溶解於 2:1 MeCN/H₂O (3.00 mL) 中，且在 22°C 下，依次

用 17.1 mg TPPTS (30.0 μmol ; 10 mol%)、 Et_2NH (78 μL , 0.75 mmol) 及 3.4 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15 μmol ; 5 mol%) 處理。在 1 h 內觀察到完全去保護。用含有 0.1% TFA 之 H_2O (5.00 mL) 稀釋所得黃色溶液，隨後經由 0.45 μm Acrodisk 過濾，且藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2 $\times$ 250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H_2O 之 10-50% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 32 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (37.8 mg, 74.5 μmol ; 24.8%)。可在 ^1H NMR 光譜中偵測到少量 TPPTS。
 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 11.07 (1H, brs), 7.77 (3H, brs), 7.26 (2H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.18-7.15 (3H, m), 7.04 (1H, brd, $J = 7.6$ Hz), 3.77-3.70 (3H, m), 2.78-2.73 (2H, m), 2.62-2.57 (1H, m), 2.52-2.47 (1H, m), 1.82-1.75 (2H, m), 1.54-1.49 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.38-1.27 (4H, m)。
 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 151 MHz): δ 168.7, 158.2 (q, $J = 32.0$ Hz), 155.2, 141.23, 128.3, 128.2, 125.8, 116.9 (q, $J = 293$ Hz), 78.0, 74.8, 51.9, 38.7, 33.6, 31.5, 28.1, 27.2, 26.8, 25.5, 24.8。
 $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ (M+H) 之 HRMS 計算值：394.2700。實驗值：394.2698。

B 部分-製備 2-({2-[(N -[6-((2*R*)-2-胺基-4-苯基丁醯基胺基氧基)己基]-胺甲醯基}甲基){2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基]乙基}(羧基甲基)-胺基)乙酸，三氟乙酸鹽



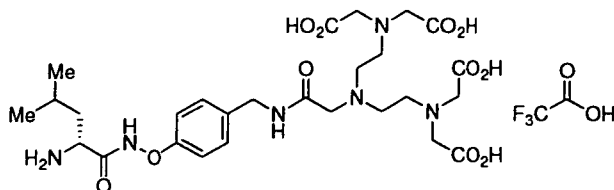
在 22℃ 下，依次用 *i*-Pr₂NEt (10 μL, 6 μmol) 及 HBTU (11.4 mg, 30.0 μmol) 處理 2-{雙[2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙酸 (18.5 mg, 30.0 μmol)、HOBT (4.6 mg, 30.0 μmol) 及 9A 部分之產物 (12.7 mg, 25.0 μmol) 於無水 DMF (1.00 mL) 中之溶液。將所得溶液攪拌 0.25 h，隨後分配於 EtOAc 與 0.1 M 檸檬酸 (各 30 mL) 之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (2×30 mL) 洗滌水層。將經合併之 EtOAc 層依次用 0.1 M 檸檬酸及 NaHCO₃ 及 NaCl 之飽和水溶液 (各 3×30 mL) 洗滌，隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將經保護共軛物 (理論值 25.0 μmol) 溶解於二噁烷 (0.500 mL) 中，隨後在 22℃ 下依次用 H₂O (3 μL) 及 HCl (2.00 mmol; 0.500 mL 於二噁烷中之 4M 溶液) 處理。攪拌所得淺黃色溶液 18 h，在該時間期間，形成重白色沈澱物。完全去保護之後，在真空中移除揮發性物質且將白色固體殘餘物再溶解於含有 0.1% TFA 之 H₂O (8.00 mL) 中，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 0-40% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 27 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (10.4 mg, 10.3

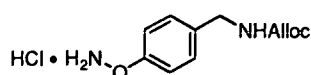
μmol ; 41.2%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 11.64 (1H, brs), 8.41 (1H, brt, $J = 5.3$ Hz), 8.31 (2H, brs), 7.30 (2H, dd, $J = 7.6, 7.5$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.13 (2H, brs), 3.84-3.76 (2H, m), 3.64 (1H, brs), 3.49 (8H, s), 3.34 (4H, brt, $J = 4.9$ Hz), 3.10 (2H, td, $J = 6.8, 6.0$ Hz), 3.03 (4H, brt, $J = 5.7$ Hz), 2.58 (2H, dd, $J = 8.4, 8.0$ Hz), 2.01-1.93 (2H, m), 1.59-1.54 (2H, m), 1.45-1.40 (2H, m), 1.38-1.25 (4H, m)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 151 MHz): δ 172.7, 165.0, 164.3, 157.7 (q, $J = 31.4$ Hz), 140.1, 128.5, 128.0, 126.2, 117.0 (q, $J = 300$ Hz), 75.4, 54.3, 53.9, 52.1, 50.2, 48.6, 38.7, 32.8, 30.3, 28.7, 27.4, 26.1, 24.9。 $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_{11}$ (M+H)之 HRMS 計算值：669.3454。實驗值：669.3446。

實施例 10

2-[(2-{[(N-{[4-((2R)-2-胺基-4-甲基戊醯基胺基氧基)苯基]甲基}胺甲醯基)甲基]{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基}乙基)(羧基甲基)胺基]乙酸，三氟乙酸鹽



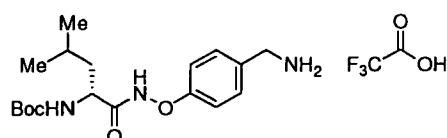
A 部分-製備 *N*-{[4-(胺基氧基)苯基]甲基}丙-2-烯基氧基甲鹽胺，鹽酸鹽



將 *N*-[(4-羥基苯基)甲基]丙-2-烯基氧基甲醯胺 (2.07 g, 10.0 mmol; Imamura, H.; Ohtake, N.; Shimizu, A.; Jona, H.; Sato, H.; Nagano, R.; Ushijima, R.; Yamada, K.; Hashizume, T.; Morishima, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10(2), 109-113) 於無水 MeOH (20.1 mL) 中之溶液冷卻至 0°C 且用一份 K*O*t-Bu (1.12 g, 10.0 mmol) 處理。將所得淺粉色溶液攪拌 0.25 h, 隨後溫至 22°C, 維持 0.25 h 且在真空中濃縮。將固體再溶解於 DMF (13.0 mL) 中, 冷卻至 0°C, 隨後經 5 min 用新製備之胺基 2,4,6-三甲基苯磺酸酯 (10.0 mmol; 6.00 mL 於 DMF 中之 1.67 M 溶液; (a) Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3133. (b) Krause, J. G. *Synthesis* **1972**, 3, 140. (c) Suits, J. Z.; Applequist, D. E.; Swart, D. J. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5120) 逐滴處理; 再使用 DMF (2×0.50 mL) 來量化轉移。0.5 h 後, 用 H₂O (100 mL) 稀釋所得溶液, 同時轉移至分液漏斗中, 隨後用 Et₂O (5×50 mL) 洗滌。將經合併之 Et₂O 洗滌物經 MgSO₄ 脫水, 過濾, 隨後在 22°C 下, 用 HCl (4.00 mmol; 1.00 mL 於二噁烷中之 4 M 溶液) 處理。經具有精細孔度之燒結玻璃漏斗收集所得板狀晶體, 用 Et₂O 及戊烷 (各 5×20 mL) 洗滌, 隨後在漏斗上乾燥至恆重 (0.597 g, 2.31 mmol; 23.1%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 7.74 (1H, brt, *J* = 6.0 Hz), 7.25 (2H, AA' BB', *J*_{AB} = 8.8 Hz, *J*_{AA'} = 2.5 Hz), 7.14 (2H, AA' BB', *J*_{AB} = 8.8 Hz, *J*_{BB'} = 2.5

Hz), 5.90 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.4$ Hz), 5.26 (1H, dq, $J = 17.3, 1.5$ Hz), 5.16 (1H, dq, $J = 10.4, 1.4$ Hz), 4.47 (2H, dt, $J = 5.3, 1.5$ Hz), 4.13 (2H, brd, $J = 6.1$ Hz)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 151 MHz): δ 156.0, 135.3, 133.7, 128.2, 116.9, 114.3, 64.3, 43.1。 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (M+H)之 HRMS 計算值：223.1077。實驗值：223.1079。

B 部分 - 製備 (2*R*)-*N*-[4-(胺基甲基)苯氧基]-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-4-甲基戊醯胺，三氟乙酸鹽

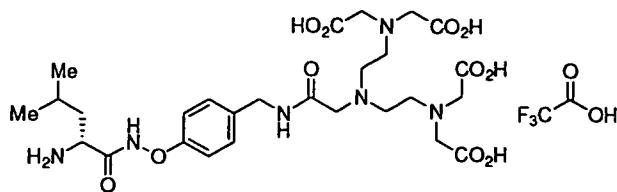


在 22°C 下，依次用 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (209 μL , 1.20 mmol) 及 HBTU (0.228 g, 0.600 mmol) 處理 Boc-DLeu-OH (0.139 g, 0.600 mmol) 及 HOBt (91.9 mg, 0.600 mmol) 於 DMF (5.00 mL) 中之溶液。10 min 後，將該溶液用一份 10A 部分之產物 (0.129 g, 0.500 mmol) 處理。將所得溶液攪拌 17 h，隨後再用 HBTU (56.9 mg, 0.150 mmol) 處理以完成轉化。1 h 後，將溶液分配於 EtOAc 與 0.1 M 檸檬酸 (各 30 mL) 之間，隨後轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (2×30 mL) 洗滌水溶液。將經合併之 EtOAc 層依次用 0.1 M 檸檬酸及 NaHCO_3 及 NaCl 之飽和水溶液 (各 3×30 mL) 洗滌，隨後經 MgSO_4 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將粗氫草醯胺酸酯 (理論值 0.500 mmol) 溶解於 2:1

MeCN/H₂O (5.00 mL) 中，且在 22°C 下，依次用 28.4 mg TPPTS (50.0 μmol; 10 mol%)、Et₂NH (129 μL, 1.25 mmol) 及 5.6 mg Pd(OAc)₂ (25.0 μmol; 5 mol%) 處理。在 0.5 h 內觀察到完全去保護。用含有 0.1% TFA 之 H₂O (3.00 mL) 稀釋所得琥珀色溶液，隨後經由 0.45 μm Acrodisk 過濾，且藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 10-40% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 23 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (71.3 mg, 0.153 mmol; 30.6%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 12.11 (1H, brs), 8.10 (3H, brs), 7.36 (2H, AB, *J*_{AB} = 8.5 Hz), 7.17 (1H, brd, *J* = 7.8 Hz), 7.05 (2H, AB, *J*_{AB} = 8.6 Hz), 4.00-3.90 (3H, m), 1.66-1.36 (3H, m), 1.41 (9H, s), 0.90 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.86 (3H, d, *J* = 6.5 Hz)。¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 169.8, 159.6, 155.5, 130.2, 127.6, 112.8, 78.2, 50.7, 41.7, 28.1, 24.2, 22.6, 21.7。C₁₈H₂₉N₃O₄ (M+H-NH₃) 之 HRMS 計算值：335.1965。實驗值：335.1969。

C 部分 - 製備 2-[(2-{[(*N*-{[4-((2*R*)-2-氨基-4-甲基戊醯基氨基氧基)-苯基]甲基}胺甲醯基)甲基]{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基}-乙基)(羧基甲基)胺基]乙酸，三氟乙酸鹽



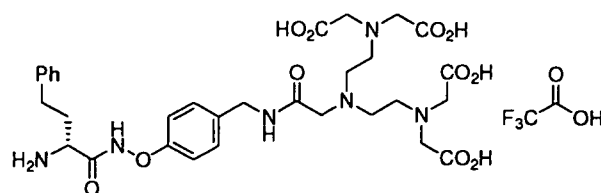
在 22°C 下，依次用 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (38 μL , 0.22 mmol) 及 HBTU (41.7 mg, 0.110 mmol) 處理 2-{雙[2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙酸 (67.9 mg, 0.110 mmol)、HOBt (16.8 mg, 0.110 mmol) 及 10B 部分之產物 (46.5 mg, 0.100 mmol) 於無水 DMF (2.00 mL) 中之溶液。將所得溶液攪拌 0.5 h，隨後分配於 EtOAc 與 0.1 M 檸檬酸 (各 30 mL) 之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (2×30 mL) 洗滌水層。將經合併之 EtOAc 層依次用 0.1 M 檸檬酸及 NaHCO_3 及 NaCl 之飽和水溶液 (各 3×30 mL) 洗滌，隨後經 MgSO_4 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將經保護共軛物 (理論值 0.110 mmol) 溶解於二噁烷 (1.00 mL) 中，隨後在 22°C 下依次用 H_2O (10 μL) 及 HCl (4.00 mmol; 1.00 mL 於二噁烷中之 4M 溶液) 處理。攪拌所得淺黃色溶液 15 h，在該時間期間，形成重白色沈澱物。完全去保護之後，在真空中移除揮發性物質且將白色固體殘餘物再溶解於含有 0.1% TFA 之 H_2O (6.00 mL) 中，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H_2O 之 0-22% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 18 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (30.8 mg, 31.8 μmol ; 31.8%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 12.70 (1H, brs), 8.90 (1H, brs), 8.41 (3H, brs), 7.26 (2H, AB, $J_{\text{AB}} = 8.4$ Hz), 7.03 (2H, AB, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Hz), 4.30 (2H, brd, $J = 5.2$ Hz),

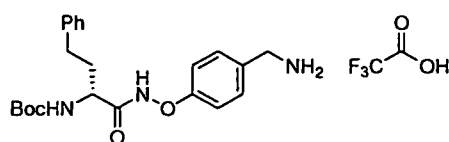
4.20 (2H, s), 3.81 (1H, brs), 3.50 (8H, s), 3.36 (4H, brt, $J = 5.4$ Hz), 3.04 (4H, brt, $J = 5.8$ Hz), 1.64 (3H, brs), 0.95 (3H, brd, $J = 5.5$ Hz), 0.92 (3H, brd, $J = 5.5$ Hz)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 151 MHz): δ 172.7, 166.4, 164.7, 158.2, 158.0 (q, $J = 30.7$ Hz), 132.8, 128.7, 117.1 (q, $J = 300$ Hz), 113.0, 54.3, 53.9, 52.2, 49.0, 48.7, 41.7, 40.0, 23.8, 22.2, 22.0。
 $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_{11}$ ($\text{M}+\text{H}$)之 HRMS 計算值：627.2986。實驗值：627.2989。

實施例 11

2-[(2-{[(*N*-{[4-((2*R*)-2-胺基-4-苯基丁醯基胺基氧基)苯基]甲基}胺甲醯基)甲基]{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基}乙基)(羧基甲基)胺基]乙酸，三氟乙酸鹽



A 部分-製備(2*R*)-*N*-[4-(胺基甲基)苯氧基]-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-4-苯基丁醯胺，三氟乙酸鹽



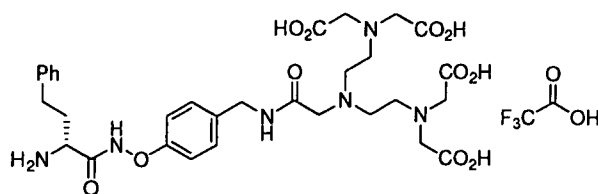
在 22°C 下，依次用 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (209 μL , 1.20 mmol) 及 HBTU (0.228 g, 0.600 mmol) 處理 Boc-DHfe-OH (0.168 g, 0.600 mmol) 及 HOBT (91.9 mg, 0.600 mmol) 於 DMF (5.00

mL) 中之溶液。10 min 後，將該溶液用一份 10A 部分之產物 (0.129 g, 0.500 mmol) 處理。將所得溶液攪拌 17 h，隨後分配於 EtOAc 與 0.1 M 檸檬酸 (各 30 mL) 之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (2×30 mL) 洗滌水溶液。將經合併之 EtOAc 層依次用 0.1 M 檸檬酸及 NaHCO₃ 及 NaCl 之飽和水溶液 (各 3×30 mL) 洗滌，隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將粗氫草醯胺酸酯 (理論值 0.500 mmol) 溶解於 2:1 MeCN/H₂O (5.00 mL) 中，且在 22°C 下，依次用 28.4 mg TPPTS (50.0 μmol; 10 mol%)、Et₂NH (129 μL, 1.25 mmol) 及 5.6 mg Pd(OAc)₂ (25.0 μmol; 5 mol%) 處理。在 0.5 h 內觀察到完全去保護。用含有 0.1% TFA 之 H₂O (3.00 mL) 稀釋所得琥珀色溶液，隨後凍乾。將固體再溶解於 10:1 H₂O/MeCN (8.00 mL) 中，經由 0.45 μm Acrodisk 過濾且藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 20-50% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 17 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (0.157 g, 0.305 mmol; 61.0%)。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 12.11 (1H, brs), 8.10 (3H, brs), 7.36 (2H, AB, *J*_{AB} = 8.5 Hz), 7.34 (1H, brd, *J* = 7.5 Hz), 7.28 (2H, dd, *J* = 7.7, 7.5 Hz), 7.20 (2H, AB, *J*_{AB} = 7.5 Hz), 7.18 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.06 (2H, AB, *J*_{AB} = 8.5 Hz), 3.96 (2H, brd, *J* = 5.1 Hz), 3.90-3.87 (1H, m),

2.70-2.65 (1H, m), 2.59-2.54 (1H, m), 1.93-1.87 (2H, m), 1.43 (9H, s). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 151 MHz): δ 169.6, 159.6, 155.5, 141.0, 130.2, 128.3, 127.7, 125.9, 112.8, 78.3, 52.2, 41.6, 32.8, 31.5, 28.2. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ (M+H)之 HRMS 計算值: 400.2231。實驗值: 400.2241。

B 部分-製備 2-[(2-[(N-{[4-((2R)-2-胺基-4-苯基丁醯基胺基氧基)-苯基]甲基}胺甲醯基)甲基]{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基}-乙基)(羧基甲基)胺基]乙酸，三氟乙酸鹽



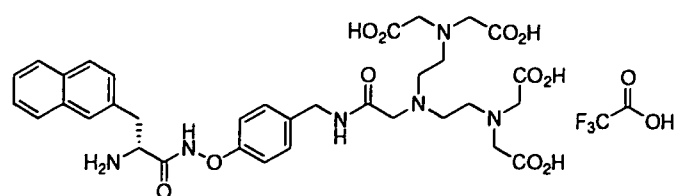
在 22°C 下，依次用 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (25 μL , 0.14 mmol) 及 EDC (13.6 mg, 71.1 μmol) 處理 2-{雙[2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙酸 (47.9 mg, 77.6 μmol)、HOBt (10.9 mg, 71.1 μmol) 及 11A 部分之產物 (33.2 mg, 64.7 μmol) 於無水 DMF (1.29 mL) 中之溶液。將所得溶液攪拌 20 h，隨後分配於 EtOAc 與 0.1 M 檸檬酸 (各 30 mL) 之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (2×30 mL) 洗滌水層。將經合併之 EtOAc 層依次用 0.1 M 檸檬酸、0.1 M NaOH 及飽和 NaCl 水溶液 (各 3×30 mL) 洗滌，隨後經 MgSO_4 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將經保護共軛物 (理論值 64.7 μmol) 溶解於二噁烷

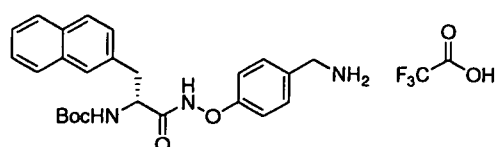
(0.650 mL) 中，隨後在 22°C 下依次用 H₂O (6 μL) 及 HCl (2.60 mmol; 0.650 mL 於二噁烷中之 4M 溶液) 處理。攪拌所得淺黃色溶液 18.5 h，在該時間期間，形成重白色沈澱物。完全去保護之後，在 N₂ 流下移除揮發性物質且將白色固體殘餘物再溶解於含有 0.1% TFA 之 H₂O (8.00 mL) 中，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 0-30% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 23 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (29.4 mg, 28.9 μmol; 44.7%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 12.79 (1H, brs), 8.92 (1H, brs), 8.56 (3H, brs), 7.32 (2H, dd, *J* = 7.8, 7.1 Hz), 8.27 (2H, AB, *J*_{AB} = 8.4 Hz), 7.23-7.21 (3H, m), 7.06 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.31 (2H, brd, *J* = 5.0 Hz), 4.23 (2H, s), 3.50 (8H, s), 3.38 (4H, brs), 3.05 (4H, brt, *J* = 5.4 Hz), 2.67 (2H, brs), 2.09 (2H, brs)。¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ 172.7, 166.1, 164.6, 158.3, 158.2 (q, *J* = 32.9 Hz), 140.2, 132.8, 128.7, 128.6, 128.1, 126.3, 116.9 (q, *J* = 29.9 Hz), 113.0, 54.3, 53.9, 52.2, 50.4, 48.7, 41.8, 32.9, 30.5。C₃₁H₄₂N₆O₁₁ (M+H)⁺之 HRMS 計算值：675.2984。實驗值：675.2997。

實施例 12

2-[(2-{[(*N*-{[4-((2*R*)-2-胺基-3-(2-萘基)丙醯基胺基氧基)苯基]甲基}胺甲醯基)甲基]{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基}乙基)(羧基甲基)胺基]乙酸，三氟乙酸鹽



A 部分-製備 (2*R*)-*N*-[4-(胺基甲基)苯氧基]-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-3-(2-萘基)丙醯胺，三氟乙酸鹽

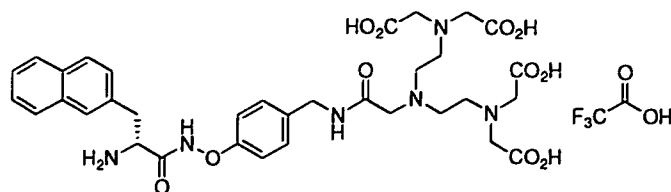


在 22°C 下，依次用 *i*-Pr₂NEt (209 μL, 1.20 mmol) 及 HBTU (0.228 g, 0.600 mmol) 處理 Boc-DNal-OH (0.189 g, 0.600 mmol) 及 HOBT (91.9 mg, 0.600 mmol) 於 DMF (5.00 mL) 中之溶液。10 min 後，將該溶液用一份 10A 部分之產物 (0.129 g, 0.500 mmol) 處理。將所得溶液攪拌 17 h，隨後再用 HBTU (56.9 mg, 0.150 mmol) 處理以完成轉化。1 h 後，將溶液分配於 EtOAc 與 0.1 M 檸檬酸 (各 30 mL) 之間，隨後轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (2×30 mL) 洗滌水溶液。將經合併之 EtOAc 層依次用 0.1 M 檸檬酸及 NaHCO₃ 及 NaCl 之飽和水溶液 (各 3×30 mL) 洗滌，隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將粗氫草醯胺酸酯 (理論值 0.500 mmol) 溶解於 2:1 MeCN/H₂O (5.00 mL) 中，且在 22°C 下，依次用 28.4 mg TPPTS (50.0 μmol; 10 mol%)、Et₂NH (129 μL, 1.25 mmol)

及 5.6 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (25.0 μmol ; 5mol%) 處理。在 0.5 h 內觀察到完全去保護。用含有 0.1% TFA 之 H_2O (3.00 mL) 稀釋所得琥珀色溶液，隨後凍乾。將固體再溶解於 1:1 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (8.00 mL) 中，經由 0.45 μm Acrodisk 過濾且藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2 $\times$ 250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H_2O 之 30-60% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 12 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (0.115 g, 0.209 mmol; 41.9%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 12.08 (1H, s), 8.10 (3H, brs), 7.89 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.51-7.47 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (1H, brd, $J = 7.7$ Hz), 7.21 (2H, AB, $J_{\text{AB}} = 8.3$ Hz), 6.86 (2H, AB, $J_{\text{AB}} = 8.5$ Hz), 4.28-4.24 (1H, m), 3.92 (2H, brs), 3.14 (1H, ABX, $J_{\text{AB}} = 13.6$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6.7$ Hz), 3.06 (1H, ABX, $J_{\text{AB}} = 13.3$ Hz, $J_{\text{BX}} = 8.8$ Hz), 1.35 (9H, s)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 151 MHz): δ 168.8, 159.4, 155.3, 135.1, 132.9, 131.9, 130.1, 127.6, 127.6, 127.6, 127.5, 127.4, 126.0, 125.5, 112.7, 78.3, 53.8, 41.6, 36.9, 28.1。 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3$) 之 HRMS 計算值：419.1965。實驗值：419.1967。

B 部分-製備 2-[(2-{[(N-{[4-((2R)-2-胺基-3-(2-萘基)丙醯基胺基氧基)-苯基]甲基}胺甲醯基)甲基]{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基}-乙基)(羧基甲基)胺基]乙酸，三氟乙酸鹽

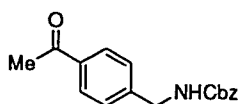


在 22°C 下，依次用 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (38 μL , 0.22 mmol) 及 HBTU (41.7 mg, 0.110 mmol) 處理 2-{雙[2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙酸 (67.9 mg, 0.110 mmol)、HOBt (16.8 mg, 0.110 mmol) 及 12A 部分之產物 (54.9 mg, 0.100 mmol) 於無水 DMF (2.00 mL) 中之溶液。將所得溶液攪拌 0.5 h，隨後分配於 EtOAc 與 0.1 M 檸檬酸 (各 30 mL) 之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (2×30 mL) 洗滌水層。將經合併之 EtOAc 層依次用 0.1 M 檸檬酸及 NaHCO_3 及 NaCl 之飽和水溶液 (各 3×30 mL) 洗滌，隨後經 MgSO_4 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將經保護共軛物 (理論值 0.100 mmol) 溶解於二噁烷 (1.00 mL) 中，隨後在 22°C 下依次用 H_2O (10 μL) 及 HCl (4.00 mmol; 1.00 mL 於二噁烷中之 4M 溶液) 處理。攪拌所得淺黃色溶液 15 h，在該時間期間，形成重白色沈澱物。完全去保護之後，在 N_2 流下移除揮發性物質且將白色固體殘餘物再溶解於含有 0.1% TFA 之 H_2O (8.00 mL) 中，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H_2O 之 5-30% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 20 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (40.5 mg, 38.5 μmol ; 38.5%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 12.49 (1H,

甲基}苯甲酸(3.99 g, 14.0 mmol; Groves, K.; Wilson, A. J.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*(40), 12833-12842.) 及 HOBt (2.57 g, 16.8 mmol) 於無水 DMF (70.0 mL) 中之溶液。0.25 h 後, 將該溶液用一份甲氧基甲基胺鹽酸鹽 (1.64 g, 16.8 mmol) 處理。將所得混合物攪拌 1 h, 隨後分配於 EtOAc 與 0.1 M 檸檬酸 (各 100 mL) 之間, 同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (2×50 mL) 洗滌水層。將經合併之 EtOAc 層依次用 0.1 M 檸檬酸、0.1 M NaOH 及飽和 NaCl 水溶液 (各 3×50 mL) 洗滌, 隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮。藉由矽石層析 (40 × 250 mm), 使用 1:1 → 3:7 戊烷/EtOAc 之梯度洗提 (R_f = 0.3, 於 1:1 己烷/EtOAc 中) 進行純化得到呈無色油狀之純物質 (3.94 g, 12.0 mmol; 85.9%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.63 (2H, AA' BB', J_{AB} = 8.3 Hz, $J_{AA'}$ = 1.9 Hz), 7.36-7.27 (7H, m), 5.20 (1H, brs), 5.13 (2H, s), 4.40 (2H, brd, J = 6.0 Hz), 3.52 (3H, s), 3.33 (3H, s)。¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 169.5, 156.4, 141.1, 136.4, 133.2, 128.6, 128.5, 128.1, 128.1, 126.9, 66.9, 61.0, 44.8, 33.7。C₁₈H₂₀N₂O₄ 之 HRMS 計算值: 329.1496。實驗值: 329.1497。

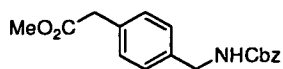
B 部分 - 製備 *N*-[(4-乙醯基苯基)甲基](苯基甲氧基)甲醯胺



將 13A 部分之產物 (3.28 g, 10.0 mmol) 於無水 THF

(100 mL) 中之溶液冷卻至 0°C，且經 0.25 h 用 MeLi (30.0 mmol; 10.2 mL 於 Et₂O 中之 2.94 M 溶液) 逐滴處理；在添加期間，形成重白色沈澱物。0.5 h 後，用濃 HCl 於無水 EtOH 中之溶液 (5:95 v/v; 100 mL) 處理所得懸浮液，隨後用 Et₂O 及飽和 NaCl 水溶液 (各 100 mL) 稀釋，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 Et₂O (2×50 mL) 洗滌水層。將經合併之 Et₂O 層進一步用飽和 NaCl 水溶液 (3×100 mL) 洗滌，隨後經 MgSO₄ 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由矽石層析 (40×300 mm)，使用 1:1 己烷/EtOAc 純化粗物質。收集 300-500 mL 之間的所洗提主要產物，且濃縮成非晶形白色粉末，將其自 Et₂O/戊烷中再結晶以得到精細無色針狀物 (1.57 g, 5.54 mmol; 55.6%)。Mp 101.0-103.0°C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.90 (2H, AB, *J*_{AB} = 8.3 Hz), 7.34 (7H, brs), 5.22 (1H, brs), 5.13 (2H, s), 4.40 (2H, brd, *J* = 6.2 Hz), 2.57 (3H, s)。¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ 197.6, 156.4, 143.9, 136.4, 136.3, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 127.4, 67.0, 44.7, 26.6。C₁₇H₁₇NO₃ (M+H)-之 HRMS 計算值：284.1281。實驗值：284.1280。

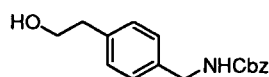
C 部分-製備 2-(4-{[(苯基甲氧基)羰基胺基]甲基}苯基)乙酸甲酯



在 22°C 下，依次用 AgNO₃ (1.56 g, 9.18 mmol) 及 I₂ (1.17 g, 4.61 mmol) 處理 13B 部分之產物 (1.24 g, 4.38 mmol) 於 3:1 MeOH/HC(OMe)₃ (28.0 mL) 中之溶液。將所

得溶液溫至 68°C 且在回流下維持 2 h。冷卻至 22°C 後，經由燒結玻璃漏斗過濾懸浮液且使濾液分配於 Et₂O 與 H₂O (各 50 mL) 之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 Et₂O (2×50 mL) 洗滌水層。將經合併之 Et₂O 層經 MgSO₄ 脫水，過濾且在真空中濃縮成白色固體，其在未經進一步純化之情況下用於後續還原步驟中。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.87-7.80 (5H, m), 7.23 (4H, s), 5.13 (2H, s), 5.04 (1H, brs), 4.36 (2H, brd, *J* = 5.9 Hz), 3.68 (3H, s), 3.60 (2H, s)。

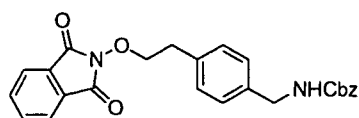
D 部分-製備 *N*-{[4-(2-羥基乙基)苯基]甲基}(苯基甲氧基)甲醯胺



將 13C 部分之產物 (1.20 g, 3.83 mmol) 於無水 THF (38.3 mL) 中之溶液冷卻至 0°C，且經 10 min 用 LiAlH₄ (3.83 mmol; 3.83 mL 於 THF 中之 1 M 溶液) 逐滴處理。在 0°C 下將所得溶液攪拌 0.25 h 以確保完全還原。藉由小心添加 H₂O (145 μl) 消耗過量 LiAlH₄。依次用 15% NaOH 水溶液 (145 μL) 及 H₂O (435 μL) 處理所得白色懸浮液，隨後攪拌 0.25 h 成精細白色漿液。將所得混合物經由矽藻土墊過濾且在真空中濃縮。藉由矽石層析，使用 1:1 己烷/EtOAc 純化粗油以得到白色固體 (0.670 g, 2.35 mmol; 61.3%)。¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.36-7.29 (5H, m), 7.23 (2H, AB, *J*_{AB} = 7.3 Hz), 7.19 (2H, AB, *J*_{AB} = 7.7 Hz), 5.13 (2H, s), 5.03 (1H, brs), 4.36 (2H, brd, *J* = 5.5 Hz),

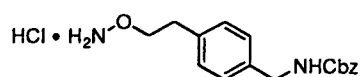
3.84 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.85 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.46 (1H, brs)。C₁₇H₁₉NO₃ (M+Na)之 HRMS 計算值：308.1257。實驗值：308.1257。

E 部分-製備 *N*-({4-[2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基氧基)乙基]苯基}甲基)-(苯基甲氧基)甲醯胺



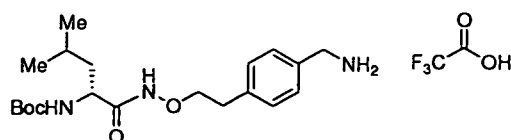
將 13D 部分之產物 (0.300 g, 1.05 mmol)、2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮 (0.206 g, 1.26 mmol) 及 PPh₃ (0.414 g, 1.58 mmol) 於無水 THF (10.5 mL) 中之溶液冷卻至 0°C 且用 DEAD (0.224 mL, 1.42 mmol) 逐滴處理以使得不存留橙色。將因此獲得之淺黃色溶液立即溫至 22°C，在真空中濃縮且藉由矽石層析，使用 2:1—> 1:1 己烷/EtOAc 之梯度洗提直接純化； $R_f = 0.5$ ，於 1:1 己烷/EtOAc 中。合併含有洗提份之產物且濃縮成白色結晶固體 (0.354 g, 0.822 mmol; 78.2%)。¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.83-7.80 (2H, m), 7.74-7.72 (2H, m), 7.36-7.29 (5H, m), 7.26 (2H, AB, $J_{AB} = 8.0$ Hz), 7.21 (2H, AB, $J_{AB} = 7.5$ Hz), 5.13 (2H, s), 4.98 (1H, brs), 4.42 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.33 (2H, brd, $J = 5.5$ Hz), 3.12 (2H, t, $J = 7.3$ Hz)。C₂₅H₂₂N₂O₅ (M+Na)之 HRMS 計算值：453.1421。實驗值：453.1425。

F 部分-製備 *N*-({4-[2-(胺基氧基)乙基]苯基}甲基)(苯基甲氧基)甲醯胺，鹽酸鹽



在 22°C 下，用一份水合肼（0.190 mL，3.92 mmol）處理 13E 部分之產物（0.341 g，0.792 mmol）於 9:1 CHCl₃/MeOH（8.00 mL）中之溶液。5 分鐘內，形成白色沈澱物；1 h 後，反應完成。將懸浮液經由矽石塞（25 g）過濾，隨後用 9:1 CH₂Cl₂/MeOH（750 mL）洗提且在真空中濃縮成白色固體。將固體用 Et₂O 濕磨，隨後藉由經由燒結玻璃漏斗過濾將其移除。進一步用 HCl（0.8 mmol；0.2 mL 於二噁烷中之 4 M 溶液）處理濾液且收集所得沈澱物，用 Et₂O（10×5 mL）洗滌且在真空中乾燥至恆重（0.220 g，0.653；82.5%）。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 10.94 (2H, brs), 7.78 (1H, brt, $J = 5.8$ Hz), 7.37-7.28 (5H, m), 7.20 (2H, AB, $J_{AB} = 8.4$ Hz), 7.18 (2H, AB, $J_{AB} = 8.4$ Hz), 5.03 (2H, s), 4.20 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.16 (2H, brd, $J = 6.0$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 6.5$ Hz)。C₁₇H₂₀N₂O₃ (M+H)-之 HRMS 計算值：301.1547。實驗值：301.1550。

G 部分 - 製備 (2*R*)-*N*-{2-[4-(胺基甲基)苯基]乙氧基}-2-[(第三丁氧基)羰基-胺基]-4-甲基戊醯胺，三氟乙酸鹽



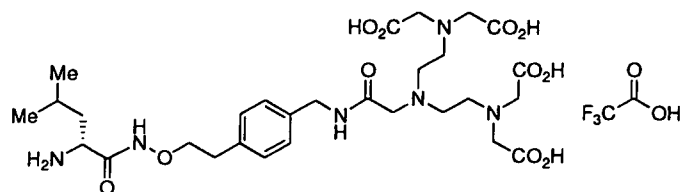
在 22°C 下，依次用 HOBt（30.0 mg，0.196 mmol）、*i*-Pr₂NEt（51 μ L，0.293 mmol）及 HBTU（75.0 mg，0.198

mmol) 處理 Boc-DLeu-OH (49.0 mg, 0.197 mmol) 於 DMF (1.00 mL) 中之溶液。0.25 h 後, 將該溶液用一份 13F 部分之產物 (55.0 mg, 0.163 mmol) 處理。將所得溶液攪拌 0.5 h, 隨後用 EtOAc (25 mL) 稀釋且轉移至分液漏斗中。將 EtOAc 溶液依次用 0.1 M 檸檬酸 (3×30 mL) 及 NaHCO₃ (3×30 mL) 及 NaCl (30 mL) 之飽和水溶液洗滌, 隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油, 其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將粗氫草醯胺酸酯 (理論值 0.198 mmol) 溶解於 MeOH (1.00 mL) 中, 且在 22°C 下, 用一份 10% 碳上鈀 (17.4 mg, 16.3 μmol; 10 mol%) 處理。用 1 atm H₂ 噴射所得懸浮液, 且維持 1 h。用 N₂ 淨化後, 將懸浮液經由 0.45 μm Acrodisk 過濾, 隨後在真空中濃縮。將殘餘物再溶解於 1:1 MeCN/H₂O (3.00 mL) 中, 隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm), 使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 15-45% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 20 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (61.2 mg, 0.124 mmol; 75.9%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 11.15 (1H, brs), 8.12 (2H, brs), 7.36 (2H, AB, *J*_{AB} = 8.1 Hz), 7.33 (2H, AB, *J*_{AB} = 8.1 Hz), 6.91 (1H, brd, *J* = 7.6 Hz), 3.99 (2H, brs), 3.98-3.89 (2H, m), 3.82-3.78 (1H, m), 2.87 (2H, brt, *J* = 6.2 Hz), 1.58-1.52 (1H, m), 1.46-1.40 (1H, m), 1.36 (9H, s), 1.36-1.31 (1H, m), 0.87 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.84 (3H, d, *J* = 6.5 Hz)。C₂₀H₃₃N₃O₄ (M+H)⁺之

HRMS 計算值：380.2544。實驗值：380.2548。

H 部分-製備-[2-([N-({4-[2-((2R)-2-胺基-4-甲基戊醯基胺基氧基)乙基]-苯基}甲基)胺甲醯基]甲基){2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)-乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽



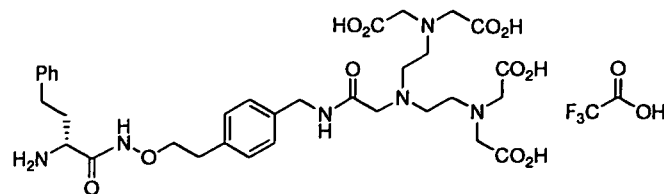
在 22℃ 下，依次用 *i*-Pr₂NEt (21 μL, 120 μmol) 及 HBTU (31.4 mg, 82.8 μmol) 處理 2-{雙[2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙酸 (51.1 mg, 82.7 μmol)、HOBt (12.7 mg, 82.9 μmol) 及 13G 部分之產物 (34.0 mg, 68.9 μmol) 於無水 DMF (2.00 mL) 中之溶液。將所得溶液攪拌 1 h，隨後用 EtOAc (15 mL) 稀釋，且依次用 0.1 M 檸檬酸 (3×10 mL) 及 NaHCO₃ (3×10 mL) 及 NaCl (10 mL) 之飽和水溶液洗滌，隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將經保護共軛物 (理論值 68.9 μmol) 溶解於二噁烷 (0.500 mL) 中，隨後在 22℃ 下依次用 H₂O (2 μL) 及 HCl (2.00 mmol; 0.500 mL 於二噁烷中之 4M 溶液) 處理。攪拌所得淺黃色溶液 18 h，在該時間期間，形成重白色沈澱物。完全去保護之後，在 N₂ 流下移除揮發性物質且將白色

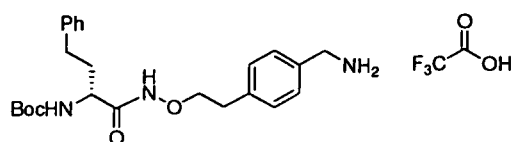
固體殘餘物再溶解於含有 0.1% TFA 及 10% MeCN 之 H_2O (8.00 mL) 中，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱(21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H_2O 之 2-24% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 19 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (54.4 mg, 54.5 μmol ; 79.2%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 11.80 (1H, brs), 8.92 (1H, brt, $J = 5.7$ Hz), 8.28 (2H, brs), 7.24 (2H, AB, $J_{\text{AB}} = 8.4$ Hz), 7.21 (2H, AB, $J_{\text{AB}} = 8.4$ Hz), 4.32 (2H, brd, $J = 5.6$ Hz), 4.23 (2H, s), 4.00 (2H, ABXY, $J_{\text{AB}} = 9.6$ Hz, $J_{\text{AX}} = J_{\text{AY}} = 7.0$ Hz, $J_{\text{BX}} = J_{\text{BY}} = 6.7$ Hz), 3.66 (1H, brs), 3.50 (8H, s), 3.38 (4H, brt, $J = 5.7$ Hz), 3.05 (4H, brt, $J = 5.7$ Hz), 2.87 (2H, ABXY, $J_{\text{AX}} = J_{\text{AY}} = 7.0$ Hz, $J_{\text{BX}} = J_{\text{BY}} = 6.7$ Hz), 1.60-1.50 (3H, m), 0.90 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 0.88 (3H, d, $J = 6.1$ Hz)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 151 MHz): δ 172.7, 165.5, 164.6, 158.0 (q, $J = 31.8$ Hz), 136.8, 136.2, 128.8, 127.4, 116.9 (q, $J = 299$ Hz), 75.9, 54.3, 53.8, 52.2, 48.9, 48.6, 42.1, 40.0, 33.4, 23.8, 22.2, 22.0。 $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_{11}$ (M+H) 之 HRMS 計算值: 655.3297。實驗值: 655.3291。

實施例 14

2- {[2-({[N-({4-[2-((2R)-2-胺基-4-苯基丁醯基胺基氧基)乙基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基}{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽



A 部分 - 製備 (2*R*)-*N*-{2-[4-(胺基甲基)苯基]乙氧基}-2-[(第三丁氧基)羰基-胺基]-4-苯基丁醯胺，三氟乙酸鹽

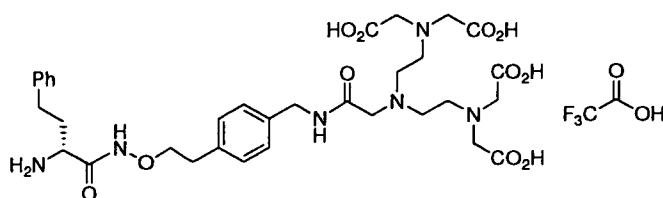


在 22℃ 下，依次用 HOBt (30.0 mg, 0.196 mmol)、*i*-Pr₂NEt (51 μL, 0.293 mmol) 及 HBTU (75.0 mg, 0.198 mmol) 處理 Boc-DHfe-OH (55.0 mg, 0.197 mmol) 於 DMF (1.00 mL) 中之溶液。0.25 h 後，將該溶液用一份 13F 部分之產物 (55.0 mg, 0.163 mmol) 處理。將所得溶液攪拌 0.5 h，隨後用 EtOAc (25 mL) 稀釋且轉移至分液漏斗中。將 EtOAc 溶液依次用 0.1 M 檸檬酸 (3×30 mL) 及 NaHCO₃ (3×30 mL) 及 NaCl (30 mL) 之飽和水溶液洗滌，隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將粗氫草醯胺酸酯 (理論值 0.198 mmol) 溶解於 MeOH (1.00 mL) 中，且在 22℃ 下，用一份 10% 碳上鈀 (17.4 mg, 16.3 μmol; 10 mol%) 處理。用 1 atm H₂ 噴射所得懸浮液，且維持 1 h。用 N₂ 淨化後，將懸浮液經由 0.45 μm Acrodisk 過濾，隨後在真空中濃縮。將殘餘物再溶解於 1:1 MeCN/H₂O (3.00 mL) 中，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18

管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 25-51% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 17 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (25.0 mg, 46.2 μmol; 28.3%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 11.14 (1H, brs), 8.11 (2H, brs), 7.36 (2H, AB, *J*_{AB} = 8.2 Hz), 7.33 (2H, AB, *J*_{AB} = 8.2 Hz), 7.26 (2H, dd, *J* = 7.7, 7.4 Hz), 7.18-7.16 (3H, m), 7.08 (1H, brd, *J* = 7.4 Hz), 3.98 (2H, s), 3.97-3.91 (2H, m), 3.75 (1H, brs), 2.88 (2H, brdd, *J* = 6.6, 6.1 Hz), 2.63-2.58 (1H, m), 2.53-2.47 (1H, m), 1.82-1.78 (2H, m), 1.38 (9H, s)。C₂₄H₃₃N₃O₄ (M+H) 之 HRMS 計算值: 428.2544。實驗值: 428.2542。

B 部分-製備 2-{[2-({[N-({4-[2-((2*R*)-2-胺基-4-苯基丁醯基胺基氧基)乙基]-苯基}甲基)胺甲醯基]甲基){2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)-乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽



在 22°C 下，依次用 *i*-Pr₂NEt (13 μL, 75 μmol) 及 HBTU (19.3 mg, 50.9 μmol) 處理 2-{雙[2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙酸 (31.5 mg, 51.0 μmol)、HOBt (7.8 mg, 51 μmol) 及 14A 部分之產物 (23.0 mg, 42.5 μmol) 於無水 DMF (2.00 mL) 中之溶液。將所得溶液

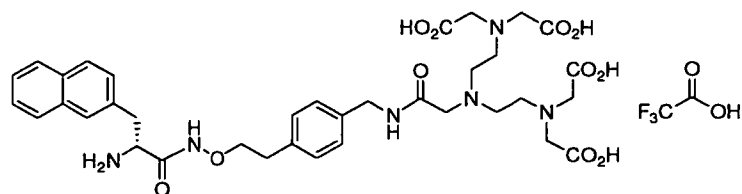
攪拌 1 h，隨後用 EtOAc (15 mL) 稀釋，且依次用 0.1 M 檸檬酸 (3×10 mL) 及 NaHCO₃ (3×10 mL) 及 NaCl (10 mL) 之飽和水溶液洗滌，隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將經保護共軛物 (理論值 42.5 μmol) 溶解於二噁烷 (0.500 mL) 中，隨後在 22°C 下依次用 H₂O (2 μL) 及 HCl (2.00 mmol; 0.500 mL 於二噁烷中之 4M 溶液) 處理。攪拌所得淺黃色溶液 18 h，在該時間期間，形成重白色沈澱物。完全去保護之後，在 N₂ 流下移除揮發性物質且將白色固體殘餘物再溶解於含有 0.1% TFA 及 10% MeCN 之 H₂O (8.00 mL) 中，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 7-29% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 16 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (13.3 mg, 12.7 μmol; 30.0%)。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 11.78 (1H, brs), 8.90 (1H, brt, *J* = 5.6 Hz), 8.35 (2H, brs), 7.30 (2H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.25 (2H, AB, *J*_{AB} = 7.9 Hz), 7.21 (2H, AB, *J*_{AB} = 7.9 Hz), 7.18 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.21-7.17 (1H, m), 4.31 (2H, brd, *J* = 5.2 Hz), 4.23 (2H, s), 4.03 (2H, ABXY, *J*_{AB} = 9.7 Hz, *J*_{AX} = *J*_{AY} = 7.0 Hz, *J*_{BX} = *J*_{BY} = 6.7 Hz), 3.68 (1H, brs), 3.49 (8H, s), 3.38 (4H, brt, *J* = 5.5 Hz), 3.04 (4H, brt, *J* = 5.8 Hz), 2.89 (2H, ABXY, *J*_{AX} = *J*_{BX} = *J*_{AY} = *J*_{BY} = 6.7 Hz), 2.59 (2H, dd, *J* = 8.5, 8.2 Hz),

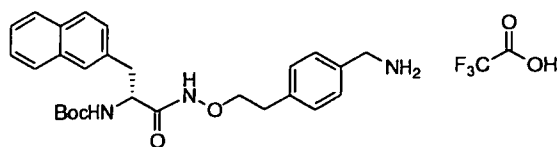
2.03-1.93 (2H, m)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 151 MHz): δ 172.7, 165.2, 164.6, 157.9 (q, $J = 31.8$ Hz), 140.2, 136.8, 136.2, 128.8, 128.5, 128.0, 127.4, 126.2, 116.9 (q, $J = 29.9$ Hz), 76.0, 54.3, 53.8, 52.2, 50.3, 48.6, 42.1, 33.4, 32.7, 30.4。 $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_{11}$ (M+H)之 HRMS 計算值：703.3297。實驗值：703.3289。

實施例 15

2- {[2-({[N-({4-[2-((2R)-2-胺基-3-(2-萘基)丙鹽基胺基氧基)乙基]苯基}甲基)胺甲鹽基]甲基}{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽



A 部分 - 製備 (2R)-N-{2-[4-(胺基甲基)苯基]乙氧基}-2-[(第三丁氧基)羰基-胺基]-3-(2-萘基)丙鹽胺，三氟乙酸鹽



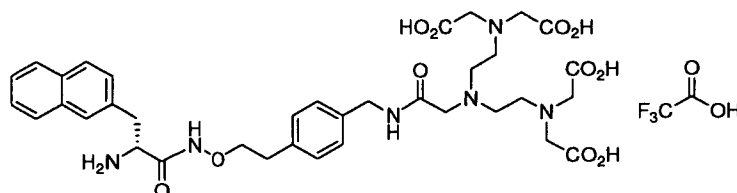
在 22°C 下，依次用 HOBt (30.0 mg, 0.196 mmol)、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (51 μL , 0.293 mmol) 及 HBTU (75.0 mg, 0.198 mmol) 處理 Boc-DNal-OH (62.0 mg, 0.197 mmol) 於 DMF (1.00 mL) 中之溶液。0.25 h 後，將該溶液用一份 13F 部

分之產物 (55.0 mg, 0.163 mmol) 處理。將所得溶液攪拌 0.5 h, 隨後用 EtOAc (25 mL) 稀釋且轉移至分液漏斗中。將 EtOAc 溶液依次用 0.1 M 檸檬酸 (3×30 mL) 及 NaHCO₃ (3×30 mL) 及 NaCl (30 mL) 之飽和水溶液洗滌, 隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油, 其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將粗氫草醯胺酸酯 (理論值 0.198 mmol) 溶解於 MeOH (1.00 mL) 中, 且在 22°C 下, 用一份 10% 碳上鈀 (17.4 mg, 16.3 μmol; 10 mol%) 處理。用 1 atm H₂ 噴射所得懸浮液, 且維持 2 h; 1 h 後再添加 0.2 當量 Pd 以確保完全轉化。用 N₂ 淨化後, 經由 0.45 μm Acrodisk 過濾懸浮液, 隨後在真空中濃縮。將殘餘物再溶解於 1:1 MeCN/H₂O (3.00 mL) 中, 隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm), 使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 25-51% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 18 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (60.8 mg, 0.105 mmol; 64.5%)。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 11.14 (1H, brs), 8.11 (2H, brs), 7.85 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.71 (1H, s), 7.48-7.44 (2H, m), 7.41 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.33 (2H, AB, *J*_{AB} = 7.8 Hz), 7.21 (2H, AB, *J*_{AB} = 7.3 Hz), 7.14 (1H, brd, *J* = 7.8 Hz), 4.13-4.09 (1H, m), 3.98 (2H, s), 3.86-3.82 (1H, m), 3.76-3.72 (1H, m), 3.40 (1H, ABXY, *J*_{AB} = 13.3 Hz, *J*_{AX} = *J*_{AY} = 6.5 Hz), 2.97 (1H, ABXY, *J*_{AB} = 13.5 Hz, *J*_{BX} = *J*_{BY}

= 8.7 Hz), 2.71 (2H, brs), 1.29 (9H, s)。C₂₇H₃₃N₃O₄ (M+H)
之 HRMS 計算值：464.2544。實驗值：464.2538。

B 部分-製備 2-{[2-({[N-({4-[2-((2*R*)-2-胺基-3-(2-萘基)丙醯基胺基氧基)-乙基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基}{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)-乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽



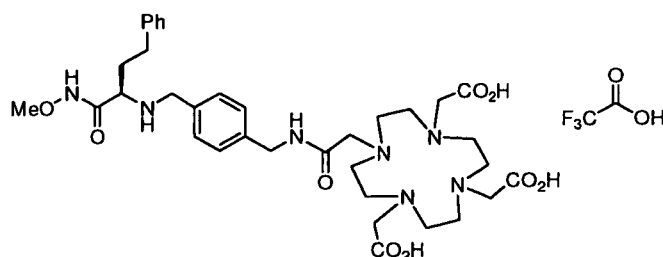
在 22°C 下，依次用 *i*-Pr₂NEt (19 μL, 110 μmol) 及 HBTU (28.4 mg, 74.9 μmol) 處理 2-{雙[2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙酸 (46.2 mg, 74.8 μmol)、HOBt (11.5 mg, 75.1 μmol) 及 15A 部分之產物 (36.0 mg, 62.3 μmol) 於無水 DMF (2.00 mL) 中之溶液。將所得溶液攪拌 1 h，隨後用 EtOAc (15 mL) 稀釋，且依次用 0.1 M 檸檬酸 (3×10 mL) 及 NaHCO₃ (3×10 mL) 及 NaCl (10 mL) 之飽和水溶液洗滌，隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將經保護共軛物 (理論值 62.3 μmol) 溶解於二噁烷 (0.500 mL) 中，隨後在 22°C 下依次用 H₂O (2 μL) 及 HCl (2.00 mmol; 0.500 mL 於二噁烷中之 4M 溶液) 處理。攪拌所得淺黃色溶液 18 h，在該時間期間，形成重白色沈澱

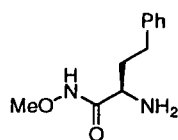
物。完全去保護之後，在 N_2 流下移除揮發性物質且將白色固體殘餘物再溶解於含有 0.1% TFA 及 10% MeCN 之 H_2O (3.00 mL) 中，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H_2O 之 12-32% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 20 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (36.5 mg, 33.8 μ mol; 54.2%)。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 600 MHz): δ 11.55 (1H, brs), 8.90 (1H, brt, $J = 5.7$ Hz), 8.47 (2H, brs), 7.90-7.87 (2H, m), 7.84-7.81 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.50-7.46 (2H, m), 7.38 (1H, brd, $J = 8.3$ Hz), 7.14 (2H, AB, $J_{AB} = 8.0$ Hz), 7.00 (2H, AB, $J_{AB} = 8.0$ Hz), 4.29 (2H, brd, $J = 5.5$ Hz), 4.23 (2H, s), 3.90 (1H, brs), 3.79 (1H, ABXY, $J_{AB} = 10.0$ Hz, $J_{AX} = J_{AY} = 7.0$ Hz), 3.64 (1H, ABXY, $J_{AB} = 10.0$ Hz, $J_{BX} = J_{BY} = 6.8$ Hz), 3.50 (8H, s), 3.38 (4H, brt, $J = 5.6$ Hz), 3.22 (1H, ABX, $J_{AB} = 13.2$ Hz, $J_{AX} = 5.6$ Hz), 3.16 (1H, ABX, $J_{AB} = 13.2$ Hz, $J_{BX} = 8.6$ Hz), 3.05 (4H, brt, $J = 5.7$ Hz), 2.56 (2H, ABXY, $J_{AX} = J_{BX} = J_{AY} = J_{BY} = 6.9$ Hz)。 ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 151 MHz): δ 172.7, 164.6, 164.4, 158.0 (q, $J = 32.9$ Hz), 136.6, 136.1, 132.9, 132.3, 132.2, 128.7, 128.1, 127.5, 127.4, 127.4, 127.3, 126.2, 125.9, 116.7 (q, $J = 297$ Hz), 75.7, 54.3, 53.8, 52.2, 51.5, 48.6, 42.1, 37.0, 33.1。 $C_{36}H_{46}N_6O_{11}$ (M+H) 之 HRMS 計算值：739.3297。實驗值：739.32。

實施例 16

2-{7-[(*N*-{4-({[(1*R*)-1-(*N*-甲氧基胺甲酯基)-3-苯基丙基]胺基}甲基)苯基]甲基}胺甲酯基)甲基]-1,4,7,10-四氮雜-4,10-雙(羧基甲基)環十二烷基}乙酸，三氟乙酸鹽



A 部分 - 製備 (2*R*)-2-胺基-*N*-甲氧基-4-苯基丁醯胺

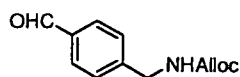


依次用 *i*-Pr₂NEt (2.09 mL, 12.0 mmol) 及 HBTU (2.28 g, 6.00 mmol) 處理 Boc-DHfe-OH (1.40 g, 5.00 mmol) 及 HOBt (0.919 g, 6.00 mmol) 於無水 DMF (25.0 mL) 中之溶液，隨後在 22°C 下攪拌 0.25 h。將所得溶液用一份 MeONH₂·HCl (0.501 g, 6.00 mmol) 處理，維持 0.5 h，隨後分配於 EtOAc 與 0.1 M HCl (各 50 mL) 之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (2×50 mL) 洗滌水層。將經合併之 EtOAc 洗滌物依次用 0.1 M HCl、0.1 M NaOH 及飽和 NaCl 水溶液(各 3×50 mL)洗滌，隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成白色固體；*R_f*=0.2，於 1:1 己烷/EtOAc 中。

將粗氫草醯胺酸甲酯再溶解於二噁烷 (75.0 mL) 中，

隨後在 22°C 下依次用 Et_3SiH (799 μL , 5.00 mmol) 及 HCl (0.100 mol; 25.0 mL 於二噁烷中之 4M 溶液) 處理。將所得溶液攪拌 12.5 h, 隨後用 1.0 M NaOH (100 mL) 中和, 用 EtOAc (100 mL) 稀釋且轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (6×50 mL) 徹底洗滌水層。將經合併之 EtOAc 層經 MgSO_4 脫水, 過濾且在真空中濃縮成無色油。藉由矽石層析 (40×210 mm), 使用含有 1.0% Et_3N 之 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ($R_f = 0.1$, 於 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 中) 進行純化得到呈非晶形白色粉末狀之純物質 (0.659 g, 3.16 mmol; 63.3%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 7.30-7.14 (5H, m), 3.58 (3H, s), 3.02 (1H, dd, $J = 7.5, 6.0$ Hz), 2.69-2.50 (2H, m), 1.80 (1H, dddd, $J = 13.2, 10.1, 6.2, 6.2$ Hz), 1.64 (1H, dddd, $J = 13.4, 10.0, 7.8, 5.8$ Hz)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz): δ 171.6, 141.8, 128.2, 128.2, 125.7, 63.0, 52.4, 36.8, 31.4。 $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) 之 HRMS 計算值: 209.1285。實驗值: 209.1288。

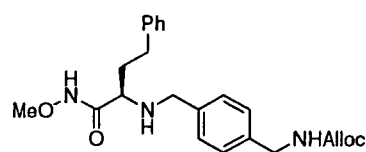
B 部分-製備 *N*-[(4-甲醯基苯基)甲基]丙-2-烯基氧基甲醯胺



在 22°C 下, 用一份 Dess-Martin 高碘烷 (5.09 g, 12.0 mmol) 處理 1B 部分之產物 (2.21 g, 10.0 mmol) 於無水 CH_2Cl_2 (50.0 mL) 中之溶液。1 分鐘內, 觀察到氧化劑之快速溶解; 從而使得反應混合物輕微回流。5 min 後, 觀察到完全氧化且用 Et_2O (50 mL) 稀釋所得懸浮液。藉由經由

矽藻土墊過濾移除固體，且用 Et₂O 徹底洗滌濾餅；最終濾液體積 500 mL。將經合併之濾液在真空中濃縮成淺黃色油，隨後藉由矽石層析 (40×265 mm)，使用 3:2—> 2:3 己烷/EtOAc 之步進梯度 ($R_f = 0.5$ ，於 1:1 己烷/EtOAc 中) 將其純化，以得到呈無色油狀之純產物 (2.15 g, 9.81 mmol; 98.1%)。¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 10.01 (1H, s), 7.86 (2H, AB, $J_{AB} = 8.1$ Hz), 7.47 (2H, AB, $J_{AB} = 7.9$ Hz), 5.59 (1H, ddt, $J = 16.9, 10.7, 5.6$ Hz) 5.33 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 5.22 (1H, brs), 4.62 (2H, dt, $J = 5.7, 1.5$ Hz), 4.47 (2H, d, $J = 6.1$ Hz)。¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 191.8, 156.3, 145.5, 135.7, 132.6, 130.1, 127.8, 117.9, 65.9, 44.7。C₁₂H₁₃NO₃ (M+H) 之 HRMS 計算值：220.0968。實驗值：220.0967。

C 部分-製備 (2*R*)-*N*-甲氧基-4-苯基-2-[(4-[(丙-2-烯基氧基羰基胺基)甲基]苯基)甲基)胺基]丁醯胺，鹽酸鹽

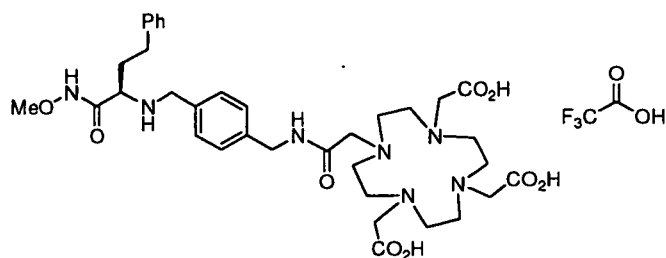


將 16A 部分之產物 (0.177 g, 0.850 mmol) 及 16B 之產物 (0.186 g, 0.850 mmol) 於無水 MeOH (8.50 mL) 中之溶液冷卻至 0°C，隨後用一份 NaCNBH₃ (0.160 g, 2.55 mmol) 處理。1 h 後，將冰 AcOH (0.048 mL, 0.850 mmol) 添加至反應混合物中；觀察到轉化顯著增加。隨後在接下來 2 h 期間將 AcOH 處理方法再重複 2 次，在各等效方法之

間維持 1 h 時間間隔。總共 4 h 反應時間後，將所得溶液分配於 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 水溶液（各 50 mL）之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc（2×50 mL）洗滌水層。隨後將經合併之 EtOAc 層經 MgSO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮成淺黃色油。藉由矽石層析（40×260 mm），使用 98:2 EtOAc/MeOH 進行純化得到呈無色油狀之純產物。隨後，將油再溶解於無水 Et_2O （100 mL）中，且在 22°C 下用 HCl（4.00 mmol；1.00 mL 於二噁烷中之 4.0 M 溶液）處理。經由具有中等孔度之燒結玻璃漏斗過濾所得懸浮液，且用 Et_2O 徹底洗滌所收集之固體，隨後在真空中乾燥成非晶形白色粉末（0.253 g，0.564 mmol；66.3%）。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 12.20 (1H, s), 10.16 (1H, brs), 9.53 (1H, brs), 7.83 (1H, brt, $J = 6.1$ Hz), 7.51 (2H, AB, $J_{AB} = 8.1$ Hz), 7.31-7.27 (4H, m), 7.22-7.18 (3H, m), 5.91 (1H, ddt, $J = 17.1, 10.6, 5.4$ Hz), 5.28 (1H, dq, $J = 17.2, 1.7$ Hz), 5.18 (1H, dq, $J = 10.5, 1.5$ Hz), 4.49 (2H, dt, $J = 5.4, 1.5$ Hz), 4.20 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 4.13-3.99 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.47 (1H, brs), 2.63 (2H, ABXY, $J_{AB} = 13.6$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = 10.9$ Hz, $J_{AY} = J_{BY} = 5.9$ Hz) 2.24-2.16 (1H, m), 2.10 (1H, dddd, $J = 13.5, 10.8, 8.6, 6.3$ Hz)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 151 MHz): δ 163.5, 156.2, 140.8, 140.2, 133.7, 130.3, 129.7, 128.4, 128.1, 127.0, 126.2, 116.9, 64.4, 63.6, 56.7, 48.6, 43.4, 31.3, 30.4。

D 部分 - 製備 2-{7-[(*N*-{[4-({[(1*R*)-1-(*N*-甲氧基胺甲

鹽基)-3-苯基丙基]胺基}甲基)苯基]甲基}胺甲鹽基)甲基]-1,4,7,10-四氮雜-4,10-雙(羧基甲基)環十二烷基}乙酸，三氟乙酸鹽



將 16C 部分之產物 (112 mg, 0.250 mmol) 溶解於 2:1 MeCN/H₂O (5.00 mL) 中，且在 22°C 下，依次用 14.2 mg TPPTS (25.0 μmol; 10 mol%)、Et₂NH (129 μL, 1.25 mmol) 及 2.8 mg Pd(OAc)₂ (12.5 μmol; 5 mol%) 處理。在 0.25 h 內觀察到完全去保護。隨後，將所得琥珀色溶液凍乾以移除所有揮發性組分。

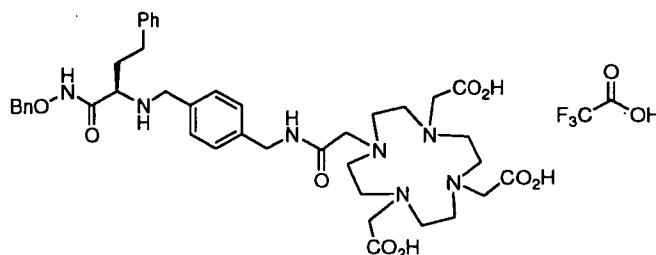
將因此獲得之固體再溶解於 DMF 中，且在 22°C 下，依次用 HOBt (45.9 mg, 0.300 mmol)、2-(1,4,7,10-四氮雜-4,7,10-參{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}-環十二烷基)乙酸 (172 mg, 0.300 mmol)、*i*-Pr₂NEt (105 μL, 0.600 mmol) 及 HBTU (114 mg, 0.300 mmol) 處理。0.25 h 後，觀察到完全鹽基化；僅形成微量之區位異構物及二聚產物。將所得溶液分配於 EtOAc 與 H₂O (各 50 mL) 之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (2×50 mL) 洗滌水層。將 EtOAc 溶液進一步用 0.1 M NaOH (3×50 mL) 及飽和 NaCl 水溶液 (各 3×50 mL) 洗滌，隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成淺黃色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將經保護共軛物（理論值 0.250 mmol）溶解於二噁烷（2.50 mL）中，隨後在 22°C 下依次用 H₂O（23 μL）及 HCl（10.0 mmol；2.50 mL 於二噁烷中之 4M 溶液）處理。攪拌所得淺黃色溶液 17 h，在該時間期間，形成重白色沈澱物。完全去保護之後，在 N₂ 流下移除揮發性物質且將白色固體殘餘物再溶解於含有 0.1% TFA 之 H₂O（8.00 mL）中，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱（21.2×250 mm），使用含 0.1 TFA 及 10% H₂O 之 0-60% MeCN 的 2%/min 梯度以 20 mL/min 部分純化。收集在 22 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末。使用相同管柱及方法執行最終純化。收集峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末（99.0 mg，93.8 μmol；37.5%）。¹H NMR（甲醇-*d*₄，600 MHz）：δ 7.44（2H，AB，*J*_{AB} = 8.3 Hz），7.41（2H，AB，*J*_{AB} = 8.3 Hz），7.31-7.27（2H，m），7.20（3H，m），4.40（2H，s），4.16（2H，ABq，*J*_{AB} = 13.0 Hz），3.84-3.74（9H，brm），3.78（3H，s），3.35（8H，brs），3.25（8H，brs），2.72-2.62（2H，m），2.24-2.13（2H，m）。¹³C NMR（甲醇-*d*₄，151 MHz）：δ 165.7，163.0（q，*J*_{CF} = 34.6 Hz），142.0，141.1，131.7，130.8，129.9，129.8，129.4，127.8，118.3（q，*J*_{CF} = 293 Hz），65.0，59.1，56.2，55.6（br），55.1（br），51.5（br），51.1，51.0（br），44.0，33.5，32.2。C₃₅H₅₁N₇O₉（M+H）之 HRMS 計算值：714.3821。實驗值：714.3819。

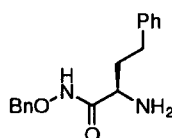
實施例 17

2-(7-{[N-({4-[(1*R*)-3-苯基-1-[N-(苯基甲氧基)胺甲酯

基]丙基}胺基)甲基]苯基}甲基)胺甲酯基]甲基}-1,4,7,10-四
氮雜-4,10-雙(羧基甲基)環十二烷基)乙酸，三氟乙酸鹽



A 部分 - 製備 (2*R*)-2-胺基-4-苯基-N-(苯基甲氧基)丁醯
胺

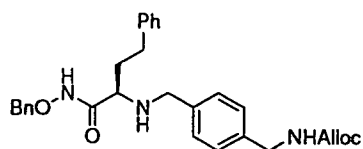


依次用 *i*-Pr₂NEt (2.09 mL, 12.0 mmol) 及 HBTU (2.28 g, 6.00 mmol) 處理 Boc-DHfe-OH (1.40 g, 5.00 mmol) 及 HOBt (0.919 g, 6.00 mmol) 於無水 DMF (25.0 mL) 中之溶液，隨後在 22°C 下攪拌 0.25 h。將所得溶液用一份 BnONH₂ · HCl (0.958 g, 6.00 mmol) 處理，維持 0.5 h，隨後分配於 EtOAc 與 0.1 M HCl (各 50 mL) 之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (2×50 mL) 洗滌水層。將經合併之 EtOAc 洗滌物依次用 0.1 M HCl、0.1 M NaOH 及飽和 NaCl 水溶液(各 3×50 mL)洗滌，隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成白色固體；*R_f* = 0.5，於 1:1 己烷/EtOAc 中。

將粗氫草醯胺酸甲酯再溶解於二噁烷 (75.0 mL) 中，隨後在 22°C 下依次用 Et₃SiH (799 μL, 5.00 mmol) 及 HCl

(0.100 mol; 25.0 mL 於二噁烷中之 4M 溶液) 處理。將所得溶液攪拌 12.5 h，隨後用 1.0 M NaOH (100 mL) 中和，用 EtOAc (100 mL) 稀釋且轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (3×50 mL) 徹底洗滌水層。將經合併之 EtOAc 層經 MgSO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮成無色油。藉由矽石層析 (50×170 mm)，使用含有 1.0% Et_3N 之 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ($R_f = 0.3$ ，於 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 中) 進行純化得到呈非晶形白色粉末狀之純物質 (1.19 g, 4.18 mmol; 83.7%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 7.41-7.32 (5H, m), 7.28-7.25 (2H, m), 7.17-7.15 (3H, m), 4.81 (2H, s), 3.02 (1H, dd, $J = 7.3, 6.1$ Hz), 2.55 (2H, ABXY, $J_{AB} = 13.7$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = 10.3$ Hz, $J_{AY} = 5.6$ Hz, $J_{BY} = 6.2$ Hz), 1.78 (1H, ddt, $J = 13.2, 10.2, 6.1$ Hz), 1.63 (1H, dddd, $J = 13.1, 10.2, 7.5, 5.6$ Hz)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 151 MHz): δ 171.9, 141.8, 136.1, 128.7, 128.2, 128.1, 125.6, 76.6, 52.4, 36.9, 31.4。 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (M+H) 之 HRMS 計算值: 285.1598。實驗值: 285.1596。

B 部分 - 製備 (2*R*)-4-苯基-*N*-(苯基甲氧基)-2-[(4-[(丙-2-烯基氧基羰基胺基)甲基]苯基}甲基)胺基]丁醯胺，鹽酸鹽

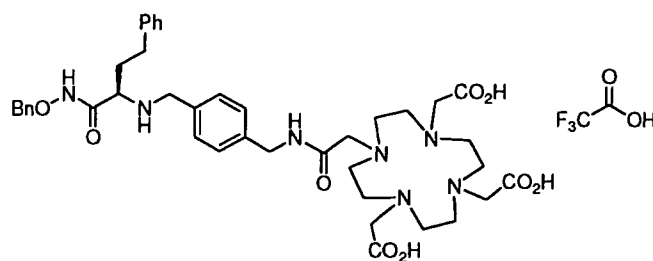


將 17A 部分之產物 (0.270 g, 0.950 mmol) 及 16B 之產物 (0.208 g, 0.950 mmol) 於無水 MeOH (8.50 mL) 中

之溶液冷卻至 0°C ，隨後用一份 NaCNBH_3 (0.179 g , 2.85 mmol) 處理。1 h 後，將冰 AcOH (0.054 mL , 0.950 mmol) 添加至反應混合物中；觀察到轉化顯著增加。隨後在接下來 2 h 期間將 AcOH 處理方法再重複 2 次，在各等效方法之間維持 1 h 時間間隔。總共 4 h 反應時間後，將所得溶液分配於 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 水溶液 (各 50 mL) 之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc ($2\times 50\text{ mL}$) 洗滌水層。隨後將經合併之 EtOAc 層經 MgSO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮成淺黃色油。藉由矽石層析 ($40\times 250\text{ mm}$)，使用 98:2 EtOAc/MeOH 進行純化得到呈無色油狀之純產物。隨後，將油再溶解於無水 Et_2O (100 mL) 中，且在 22°C 下用 HCl (4.00 mmol ; 1.00 mL 於二噁烷中之 4.0 M 溶液) 處理。經由具有中等孔度之燒結玻璃漏斗過濾所得懸浮液，且用 Et_2O 徹底洗滌所收集之固體，隨後在真空中乾燥成非晶形白色粉末 (0.330 g , 0.629 mmol ; 66.2%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 12.11 (1H, s), 10.14 (1H, brs), 9.52 (1H, brs), 7.83 (1H, brt, $J = 6.1\text{ Hz}$), 7.49-7.44 (4H, m), 7.40-7.37 (2H, m), 7.36-7.33 (1H, m), 7.30-7.27 (4H, m), 7.21-7.18 (1H, m), 7.14-7.12 (2H, m), 5.92 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.6, 5.4\text{ Hz}$), 5.29 (1H, dq, $J = 17.2, 1.7\text{ Hz}$), 5.18 (1H, dq, $J = 10.5, 1.5\text{ Hz}$), 4.94 (2H, s), 4.49 (2H, dt, $J = 5.4, 1.5\text{ Hz}$), 4.20 (2H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$), 4.02-3.90 (2H, m), 3.42 (1H, brs), 2.50 (2H, ABXY, $J_{\text{AB}} = 13.8\text{ Hz}$, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 10.9\text{ Hz}$, $J_{\text{AY}} = J_{\text{BY}} = 5.8\text{ Hz}$), 2.17-2.11 (1H, m), 2.05 (1H,

dddd, $J = 13.4, 11.1, 8.7, 6.0$ Hz)。 ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz): δ 163.7, 156.2, 140.8, 140.2, 135.6, 133.7, 130.3, 129.6, 128.8, 128.4(2), 128.3, 128.1, 127.0, 126.1, 116.9, 77.1, 64.4, 56.7, 48.5, 43.4, 31.3, 30.3。

C 部分-製備 2-(7-{[*N*-({4-[({(1 *R*)-3-苯基-1-[*N*-(苯基甲氧基)胺甲酯基]丙基}胺基)甲基]苯基}甲基)胺甲酯基]甲基}-1,4,7,10-四氮雜-4,10-雙(羧基甲基)環十二烷基)乙酸，三氟乙酸鹽



將 17B 部分之產物 (131 mg, 0.250 mmol) 溶解於 2:1 MeCN/ H_2O (5.00 mL) 中，且在 22°C 下，依次用 14.2 mg TPPTS (25.0 μmol ; 10 mol%)、 Et_2NH (129 μL , 1.25 mmol) 及 2.8 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12.5 μmol ; 5 mol%) 處理。在 0.25 h 內觀察到完全去保護。隨後，將所得琥珀色溶液凍乾以移除所有揮發性組分。

將因此獲得之固體再溶解於 DMF 中，且在 22°C 下，依次用 HOBt (45.9 mg, 0.300 mmol)、2-(1,4,7,10-四氮雜-4,7,10-參{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}-環十二烷基)乙酸 (172 mg, 0.300 mmol)、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (105 μL , 0.600 mmol) 及 HBTU (114 mg, 0.300 mmol) 處理。0.25 h 後，觀察到完全酯基化；僅形成微量之區位異構物及二聚產物。將所

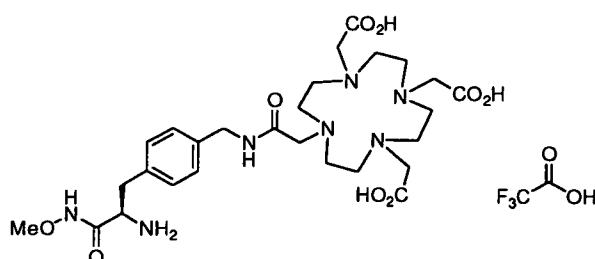
得溶液分配於 EtOAc 與 H₂O (各 50 mL) 之間，同時轉移至分液漏斗中。分離各層且用 EtOAc (2×50 mL) 洗滌水層。將 EtOAc 溶液進一步用 0.1 M NaOH (3×50 mL) 及飽和 NaCl 水溶液 (各 3×50 mL) 洗滌，隨後經 MgSO₄ 脫水、過濾且在真空中濃縮成淺黃色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將經保護共軛物 (理論值 0.250 mmol) 溶解於二噁烷 (2.50 mL) 中，隨後在 22°C 下依次用 H₂O (23 µL) 及 HCl (10.0 mmol; 2.50 mL 於二噁烷中之 4M 溶液) 處理。攪拌所得淺黃色溶液 17 h，在該時間期間，形成重白色沈澱物。完全去保護之後，在 N₂ 流下移除揮發性物質且將白色固體殘餘物再溶解於含有 0.1% TFA 之 H₂O (8.00 mL) 中，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1 TFA 及 10% H₂O 之 0-60% MeCN 的 2%/min 梯度以 20 mL/min 部分純化。收集在 21 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末。使用相同管柱及方法執行最終純化。收集峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (0.110 g, 97.3 µmol; 38.9%)。¹H NMR (甲醇-*d*₄, 600 MHz): δ 7.50-7.48 (2H, m), 7.42-7.35 (6H, m), 7.34-7.30 (1H, m), 7.28-7.24 (2H, m), 7.21-7.17 (1H, m), 7.12-7.09 (2H, m), 4.98 (2H, ABq, *J*_{AB} = 11.6 Hz), 4.20 (2H, ABq, *J*_{AB} = 15.4 Hz), 3.99 (2H, ABq, *J*_{AB} = 12.9 Hz), 3.84 (7H, brs), 3.68 (1H, dd, *J* = 8.5, 5.1 Hz), 3.33 (8H, brs), 3.28 (8H, brs), 2.63 (2H, ABXY, *J*_{AB} = 13.8 Hz, *J*_{AX} = *J*_{BX} = 10.0 Hz, *J*_{AY} =

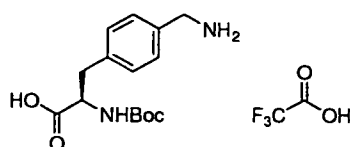
$J_{BY} = 7.1 \text{ Hz}$) 2.17-2.03 (2H, m). ^{13}C NMR (甲醇- d_4 , 151 MHz): δ 165.6, 162.93 (q, $J_{\text{CF}} = 34.7 \text{ Hz}$), 141.9, 141.1, 136.9, 131.7, 130.8, 130.5, 130.1, 129.8, 129.8, 129.7, 129.4, 127.7, 118.3 (q, $J_{\text{CF}} = 293 \text{ Hz}$), 79.3, 59.3, 56.1, 55.3(br), 55.0(br), 51.4(br), 51.1, 44.0, 33.5, 32.1. $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{N}_7\text{O}_9$ (M+H)之 HRMS 計算值: 790.4134. 實驗值: 790.4129.

實施例 18

2-(4-{[N-({4-[(2R)-2-胺基-2-(N-甲氧基胺甲酯基)乙基]苯基}甲基)胺甲酯基]甲基}-1,4,7,10-四氮雜-7,10-雙(羧基甲基)環十二烷基)乙酸, 三氟乙酸鹽



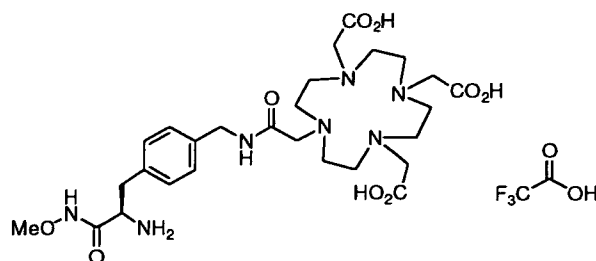
A 部分 - 製備 (2R)-3-[4-(胺基甲基)苯基]-2-[(第三丁氧基)羰基-胺基]丙酸, 三氟乙酸鹽



將 (2R)-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-3-(4-氨基苯基)丙酸 (0.581 g, 2.00 mmol) 溶解於濃 NH_3 於 EtOH (1:2 v/v; 24 mL) 中之溶液中, 隨後在 N_2 氣氛下用 0.6 g 雷氏鎳 2800

小心處理。使用 Parr 設備，用 H₂ 重複噴射 250 mL 反應容器之頂部空間，隨後加壓至 50 psi 且在 22°C 下震盪 4 h。完全轉化後，抽空頂部空間，隨後用 N₂ 重複噴射。經由矽藻土墊過濾所得懸浮液且用小份 1:1 MeCN/H₂O 徹底洗滌濾餅（加反應容器）；最終洗滌體積為 100 mL。用冰 AcOH 中和濾液，隨後用 H₂O（100 mL）稀釋且在真空中部分濃縮；最終體積為 175 mL。凍乾該溶液提供適用於後續偶合步驟之呈白色固體狀之粗產物。必要時可藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱（21.2×250 mm），使用含 0.1% TFA 及 10% H₂O 之 0-40% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 純化粗物質。收集在 24 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色微晶固體。該物質之所有光譜資料與公開報導一致。

B 部分 - 製備 2-(4-{[N-({4-[(2R)-2-胺基-2-(N-甲氧基胺甲醯基)乙基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基}-1,4,7,10-四氮雜-7,10-雙(羧基甲基)環十二烷基)乙酸，三氟乙酸鹽



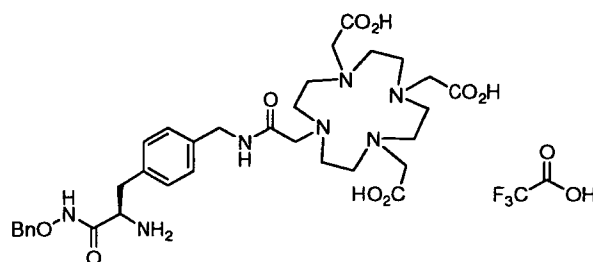
在 22°C 下，依次用 HOBt（18.4 mg，0.120 mmol）及 EDC（22.9 mg，0.120 mmol）處理 2-(1,4,7,10-四氮雜-4,7,10-參{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}-環十二烷基)乙酸（68.7 mg，0.120 mmol）於無水 DMF（1.00 mL）中之溶液。0.5 h

後，將該溶液用 18A 部分之產物 (40.8 mg, 0.100 mmol) 處理且將所得混合物攪拌 0.5 h。再一次用 EDC (22.9 mg, 0.120 mmol) 活化因此獲得之中間共軛物，隨後攪拌 0.5 小時，之後用 $\text{MeONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (10.0 mg, 0.120 mmol) 最終處理。1 h 後，用 EtOAc (100 mL) 稀釋所得混合物，隨後轉移至分液漏斗中且依次用 0.1 M NaOH 及飽和 NaCl 水溶液 (各 3×25 mL) 洗滌。將 EtOAc 溶液經 MgSO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將經保護共軛物 (理論值 0.120 mmol) 溶解於二噁烷 (1.00 mL) 中，隨後在 22°C 下依次用 H_2O (9 μL) 及 HCl (4.00 mmol; 1.00 mL 於二噁烷中之 4 M 溶液) 處理。攪拌所得淺黃色溶液 14 h，在該時間期間，形成重白色沈澱物。完全去保護之後，在 N_2 流下移除揮發性物質且將白色固體殘餘物再溶解於含有 0.1% TFA 之 H_2O (8.00 mL) 中，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H_2O 之 0-30% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 直接純化。收集在 11.5 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (12.8 mg, 13.4 μmol ; 13.4%)。 ^1H NMR (甲醇- d_4 , 600 MHz): δ 7.33 (2H, AB, $J_{AB} = 8.0$ Hz), 7.22 (2H, AB, $J_{AB} = 8.1$ Hz), 4.36 (2H, brs), 3.84 (5H, brs), 3.75-3.66 (4H, brm), 3.57 (3H, s), 3.37 (8H, brs), 3.31 (8H, brs), 3.14-3.06 (2H, m)。 $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_9$ (M+H) 之 HRMS 計算值: 610.3195。實驗值: 610.3199。

實 施 例 19

2-[7-({*N*-[(4-{(2*R*)-2-胺基-2-[*N*-(苯基甲氧基)胺甲酯基]乙基}苯基)甲基]胺甲酯基}甲基)-1,4,7,10-四氮雜-4,10-雙(羧基甲基)環十二烷基]乙酸，三氟乙酸鹽



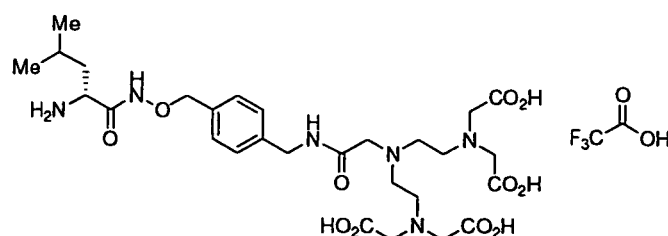
在 22°C 下，依次用 HOBt (18.4 mg, 0.120 mmol) 及 EDC (22.9 mg, 0.120 mmol) 處理 2-(1,4,7,10-四氮雜-4,7,10-參{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}-環十二烷基)乙酸 (68.7 mg, 0.120 mmol) 於無水 DMF (1.00 mL) 中之溶液。0.5 h 後，將該溶液用 18A 部分之產物 (40.8 mg, 0.100 mmol) 處理且將所得混合物攪拌 0.5 h。再一次用 EDC (22.9 mg, 0.120 mmol) 活化因此獲得之中間共軛物，隨後攪拌 0.5 小時，之後用 BnONH₂ · HCl (19.2 mg, 0.120 mmol) 最終處理。1 h 後，用 EtOAc (100 mL) 稀釋所得混合物，隨後轉移至分液漏斗中且依次用 0.1 M NaOH 及飽和 NaCl 水溶液 (各 3×25 mL) 洗滌。將 EtOAc 溶液經 MgSO₄ 脫水，過濾且在真空中濃縮成無色油，其在未經進一步純化之情況下用於後續去保護步驟中。

將經保護共軛物 (理論值 0.120 mmol) 溶解於二噁烷 (1.00 mL) 中，隨後在 22°C 下依次用 H₂O (9 μL) 及 HCl (4.00 mmol; 1.00 mL 於二噁烷中之 4M 溶液) 處理。攪拌

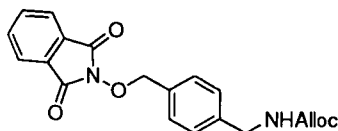
所得淺黃色溶液 14 h，在該時間期間，形成重白色沈澱物。完全去保護之後，在 N_2 流下移除揮發性物質且將白色固體殘餘物再溶解於含有 0.1% TFA 之 H_2O (8.00 mL) 中，隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2×250 mm)，使用含 0.1% TFA 及 10% H_2O 之 0-40% MeCN 的 1%/min 梯度以 20 mL/min 部分純化。收集在 21 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末。使用與 20 mL/min 之含有 0.1% HCO_2H 及 10% H_2O 之 0-50% MeCN 之 1%/min 梯度組合的相同管柱執行最終純化。收集在 14 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾成白色粉末 (8.2 mg, 10.0 μ mol; 10.0%)。 1H NMR (甲醇- d_4 , 600 MHz): δ 7.39 (2H, AB, $J_{AB} = 7.7$ Hz), 7.37-7.28 (5H, m), 7.19 (2H, AB, $J_{AB} = 8.0$ Hz), 4.70 (2H, ABq, $J_{AB} = 11.0$ Hz), 4.41 (2H, ABq, $J_{AB} = 14.8$ Hz), 3.84 (1H, brt, $J = 6.8$ Hz), 3.66-3.36 (16H, m), 3.11-2.91 (11 H, m)。 $C_{33}H_{47}N_7O_9$ (M+H)-之 HRMS 計算值：686.3508。實驗值：686.3518。

實施例 20

2-{[2-({[N-({4-[(*2R*)-2-氨基-4-甲基戊醯基氨基氧基)甲基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基}{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽

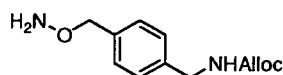


A 部分 - 製備 *N*-({4-[(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基氧基)甲基]苯基}甲基)丙-2-烯基氧基甲醯胺



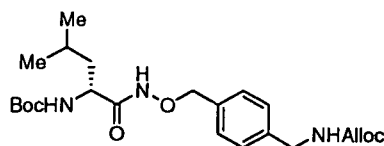
將 *N*-羥基鄰苯二甲醯亞胺 (3.3 g, 20.3 mmol)、1B 部分之產物 (3 g, 13.6 mmol) 及 PPh_3 (5.3 g, 20.3 mmol) 於無水 THF (100 mL) 中之溶液冷卻至 0°C ，同時在氮下攪拌。添加一份 ADDP (5.1 g, 20.3 mmol) 且使所得黃色溶液溫至環境溫度。在該溫度下將溶液攪拌 23 h，且隨後加熱至 50°C 歷時 5 h。將反應冷卻，在真空下移除 THF，且使殘餘物分配於 Et_2O (500 mL) 與飽和 NaHCO_3 溶液 (500 mL) 之間。再用兩份碳酸氫鹽溶液洗滌 Et_2O 層，過濾，脫水 (MgSO_4) 且在真空下濃縮以得到呈黃色固體狀之 7.3 g 產物，該產物可以 53% 產率自己烷中再結晶。LRMS (m/z): 389.2 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 367.2 (100%), 323.2 (25%)。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 4.38 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.59 (2H, dt, $J = 5.6, 1.3$ Hz), 5.02, (1H, brs), 5.19 (2H, s), 5.18 - 5.23 (1H, m), 5.30 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 5.92, (1H, ddt, $J = 17.3, 10.6, 5.7$ Hz), 7.39 (4H, ABq, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Hz), 7.68-7.76 (2H, m), 7.77-7.86 (2H, m)。

B 部分 - 製備 *N*-({4-[(胺基氧基)甲基]苯基}甲基)丙-2-烯基氧基甲醯胺



將 20A 部分之產物 (1 g, 2.7 mmol) 溶解於甲醇 (40 mL) 中且在攪拌下添加水合肼 (105 mg, 3.3 mmol)。將混合物回流 30 min, 此時 HPLC 展示反應完成。在 2-8°C 下將溶液冷卻 2 h, 沈澱呈白色固體狀之鄰苯二甲醯肼, 將其過濾。濃縮濾液以得到呈淡黃色固體狀之產物 (794 mg), 其在未經進一步純化之情況下直接使用。¹HRMS [M+H]⁺: C₁₂H₁₆N₂O₃ 之計算值: 237.1234。實驗值: 237.1238。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 4.18 (2H, d, 6.2 Hz), 4.49 (2H, dt, *J* = 5.3, 1.5 Hz), 4.53 (2H, s), 5.17 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 5.28 (1H, d, *J* = 17.4 Hz), 5.91 (1H, ddt, *J* = 17.4, 10.2, 5.4 Hz), 6.00 (2H, brs), 7.24 (4H, ABq, *J*_{AB} = 8.0 Hz), 8.1 (1H, brs)。

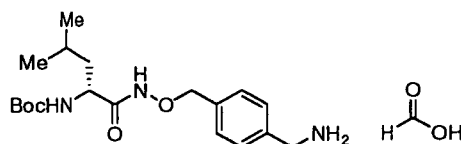
C 部分 - 製備 (2*R*)-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-4-甲基-N-({4-[(丙-2-烯基氧基羰基胺基)甲基]苯基}甲氧基)戊醯胺



將 20B 部分之產物 (200 mg, 0.85 mmol) 添加至 Boc-DLeu-OH (254 mg, 1.1 mmol)、HOBt (168.4 mg, 1.1 mmol)、HBTU (417 mg, 1.1 mmol) 及 *i*-Pr₂NEt (680 μL, 3.9 mmol) 之攪拌混合物中。將反應攪拌隔夜且在真空下濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc 中, 用 0.1 N HCl、5% NaHCO₃ 及鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 脫水且在真空下濃縮。藉由製備型 HPLC (Phenomenex Luna C18 管柱, 21.2×250 mm; A = 0.1%

HCO₂H, B = 具有 0.1% HCO₂H 之 90% MeCN; 梯度 40-80%B, 歷經 20 分鐘) 純化所得固體。將產物洗提份凍乾以產生 224 mg (59%) 所要產物。HRMS [M+Na]⁺: C₂₃H₃₅N₃O₆ 之計算值: 472.2418。實驗值: 472.2415。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 0.81 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.84 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.37 (9H, s), 1.25-1.60 (3H, m), 3.81 (1H, AB, *J*_{AB} = 7.9 Hz), 4.19 (2H, d, *J* = 6.2), 4.49 (2H, dt, *J* = 5.4, 1.4 Hz), 4.73 (2H, s), 5.17 (1H, d, *J* = 10.7 Hz), 5.28 (1H, d, *J* = 16.3 Hz), 5.91 (1H, ddt, *J* = 17.4, 10.6, 5.4 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.29 (4H, ABq, *J*_{AB} = 8.0 Hz), 8.04 (1H, t, *J* = 6.9)。

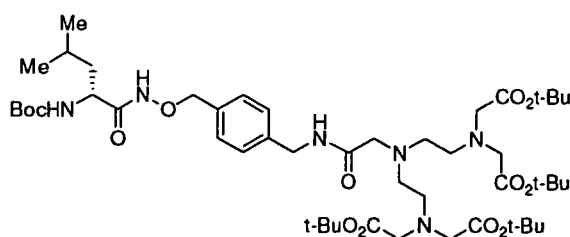
D 部分 - 製備 (2*R*)-*N*-{[4-(胺基甲基)苯基]甲氧基}-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-4-甲基戊醯胺, 甲酸鹽



將 20C 部分之產物 (200 mg, 0.45 mmol) 添加至具有 TPPTS (25 mg, 0.045 mmol)、Et₂NH (116 μL, 1.11 mmol) 及 Pd(OAc)₂ (5 mg, 0.0223 mmol) 之 MeCN/H₂O (2:1, 8 mL) 中。在 25°C 下將黃色溶液攪拌 0.5 h, 過濾 (0.45 μm 針筒過濾器), 且藉由製備型 HPLC (Phenomenex Luna C-18, 21.2×250 mm; A = 於 H₂O 中之 0.1% HCO₂H, B = 含有 0.1% HCO₂H 之 90% MeCN; 梯度 12-37%B, 以 20 mL/min 歷經 25 分鐘) 純化。將含有產物之洗提份凍乾以得到呈甲酸鹽

形式之產物 (113 mg, 65%)。LRMS (m/z): 366.2 (100%, [M+H]⁺), 731.5 (25%)。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 0.82 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 0.85 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.26-1.36 (1H, m) 1.36-1.46 (1H, m), 1.38 (9H, s), 1.46-1.56 (1H, m), 3.82 (1H, AB, *J*_{AB} = 8.4 Hz), 3.85 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.90 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.37 (4H, ABq, *J*_{AB} = 8.4 Hz), 8.32 (1H, s)。

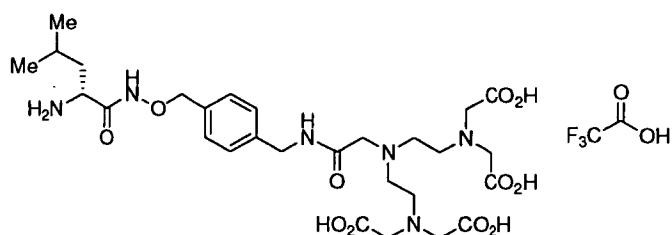
E 部分-製備(第三丁基 2-[(2-{[(N-{[4-({(2R)-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-4-甲基戊醯基胺基氧基}甲基)苯基]甲基}胺甲醯基)甲基][2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙基)][[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基]乙酸酯



將 20D 部分之產物 (55 mg, 0.14 mmol) 溶解於具有 2-{\雙[2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙酸 (103 mg, 0.17 mmol)、HOBt (23 mg, 0.17 mmol)、HBTU (65 mg, 0.17 mmol) 及 *i*-Pr₂NEt (115 μL, 0.66 mmol) 之 DMF (2 mL) 中。攪拌 18 h 後，在 50°C 下將反應加熱 30 min 且隨後在真空下濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc 中，用 0.1 N HCl、飽和 NaHCO₃ 及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，且在減壓下濃縮濾液以得到 200 mg 呈油狀之粗產物，將其直接用於後續步驟中。LRMS (*m/z*): 966.0 (100%, [M+H]⁺).

433.6 (60%)。

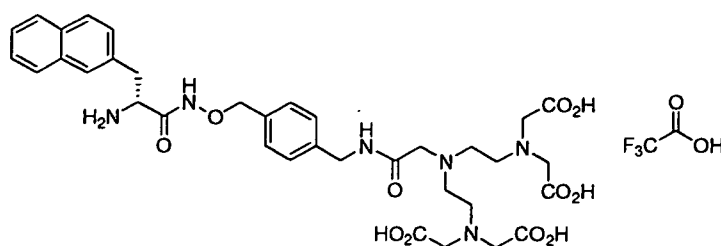
F 部分-製備 2-{[2-({[N-({4-(((2*R*)-2-胺基-4-甲基戊醯基胺基氧基)甲基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基}{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽



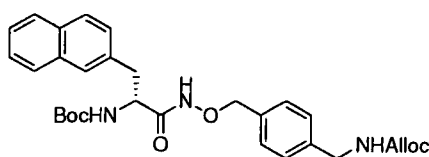
將 20E 部分之產物溶解於 3 mL 於 CH_2Cl_2 中之 60% TFA 中且在氮下攪拌隔夜。在真空下濃縮溶液且藉由製備型 HPLC (Phenomenex Luna C-18, 2.12×25 cm; A = 於 H_2O 中之 0.1% TFA, B = 含有 0.1% TFA 之 90% MeCN; 梯度 0-30%B, 歷經 15 min) 純化殘餘物。將產物洗提份凍乾以得到呈參-TFA 鹽形式之產物 (85 mg)。HRMS $[\text{M}+\text{H}]$: $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_{11}$ 之計算值: 641.3141。實驗值 = 641.345。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz) δ 0.85 (6H, d, J = 5.5 Hz), 1.47-1.54 (3H, m), 3.06 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.38 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.27 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.82 (2H, s), 7.35 (4H, ABq, J_{AB} = 8.1 Hz), 8.25 (3H, brs), 8.97 (1H, t, J = 5.7 Hz), 11.76 (1H, s)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 151 MHz): δ 172.47, 165.40, 164.55, 138.49, 134.03, 128.78, 126.96, 76.66, 54.06, 53.63, 51.99, 48.70, 48.42, 41.82, 23.41, 22.00, 21.77。

實施例 21

2- {[2-([N-({4-[(*(2R)*-2-胺基-3-(2-萘基)丙醯基胺基氧基)甲基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基}{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽



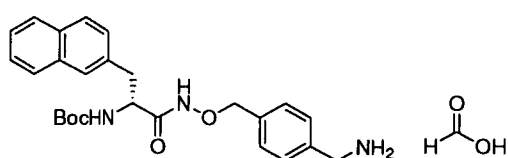
A 部分-製備 4-(9,9-二甲基-5-(萘-2-基甲基)-4,7-二側氧基-2,8-二氧雜-3,6-二氮雜癸基)苄基胺甲酸(*R*)-烯丙酯



如 20C 部分中所述，使用 Boc-DNal-OH 加以製備，得到 125 mg 所要產物。HRMS $[M+H]^+$: $C_{30}H_{35}N_3O_6$ 之計算值：556.2418。實驗值：556.2410。 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 1.29 (9H, s), 2.99 (2H, AB, $J_{AB} = 7.8$ Hz), 4.11 (1H, ABq, $J_{AB} = 8.4$ Hz), 4.18 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 4.49 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.62 (2H, ABq, $J_{AB} = 11.1$ Hz), 5.17 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 5.91 (1H, ddd, $J = 17.4, 10.7, 5.5$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.22 (4H, ABq, $J_{AB} = 8.1$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.44-7.50 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.75 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 7.81 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 11.20 (1H, s)。 ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ,

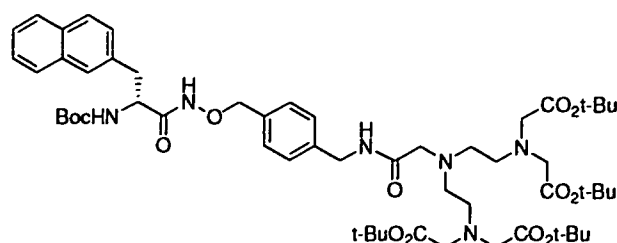
151 MHz): δ 168.29, 156.14, 155.06, 139.87, 135.39, 133.71, 132.90, 131.81, 128.81, 127.73, 127.45, 127.41, 127.28, 126.81, 125.92, 125.37, 116.90, 78.04, 76.52, 64.33, 53.50, 43.51, 37.69, 28.07。

B 部分 - 製備 (2R)-N-{[4-(胺基甲基)苯基]甲氧基}-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-3-(2-萘基)丙醯胺，甲酸鹽



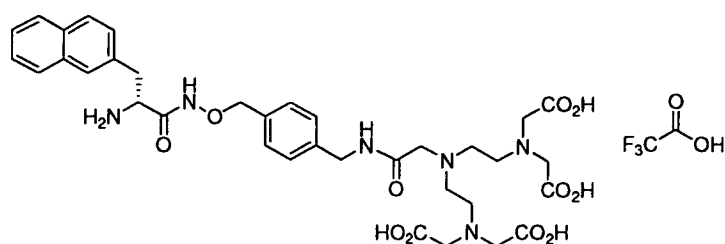
如 20D 部分中所述加以製備，得到 69 mg (63%) 呈甲酸鹽形式之產物。LRMS (m/z): 450.6 (100%, $[M+H]^+$)。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 600 MHz): δ 1.29 (9H, s), 2.91-3.06 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.12 (1H, m), 4.62 (2H, ABq, $J_{AB} = 10.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.31 (4H, ABq, $J_{AB} = 7.9$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.44-7.50 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.82 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.33 (1H, s)。

C 部分 - 製備 2-[(2-{[(N-{[4-({(2R)-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-3-(2-萘基)丙醯基胺基氧基}甲基)苯基]甲基}胺甲醯基)甲基][2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙基){[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基]乙酸第三丁酯



如 20E 部分中所述加以製備，得到 90 mg 粗產物；在未經純化之情況下用於下一步驟中。LRMS (m/z): 1050.0 (100%, $[M+H]^+$), 618.8 (80%), 475.6 (45%)。

D 部分 - 製備 2-{{2-({[N-({4-(((2R)-2-胺基-3-(2-萘基)丙醯基胺基氧基)甲基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基}{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽

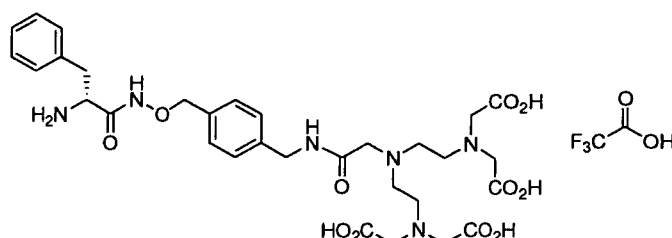


如 20F 部分中所述加以製備，得到 35 mg (55%) 呈三氟乙酸鹽形式之產物。HRMS $[M+H]^+$: $C_{35}H_{44}N_6O_{11}$ 之計算值：725.3141。實驗值：725.3141。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.06 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.18 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.39 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.51 (8H, s), 3.83-3.94 (1H, m), 4.26 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.55 (2H, AB, $J_{AB} = 11.0$ Hz), 7.17 (4H, ABq $J_{AB} = 8.1$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47-7.56 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.82-7.95 (3H, m), 8.44 (3H, brs), 8.95 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 11.62 (1H, s)。 ^{13}C

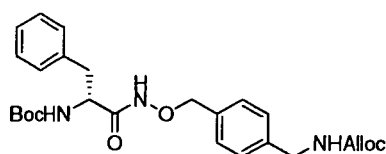
NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz): δ 172.70, 164.75, 164.66, 138.65, 134.05, 132.93, 132.29, 132.22, 128.86, 128.16, 128.14, 127.64, 127.52, 127.44, 127.17, 126.26, 125.94, 113.82, 76.99, 54.29, 53.85, 52.20, 51.58, 48.64。

實施例 22

2- {[2-({[N-({4-[(*(2R)*-2-胺基-3-苯基丙醯基胺基氧基)甲基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基}{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽



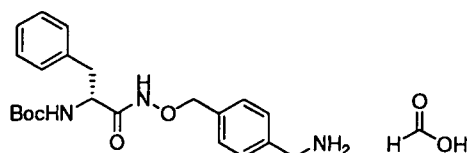
A 部分 - 製備 (*(2R)*)-2-[(第三丁氧基)羧基胺基]-3-苯基-*N*-({4-[(丙-2-烯基氧基羧基胺基)甲基]苯基}甲氧基)丙醯胺



如 20C 部分中所述，使用 Boc-DPhe-OH 加以製備，得到 88 mg (16%) 所要產物。HRMS $[M+H]^+$: $C_{26}H_{33}N_3O_6$ 之計算值: 506.2262。實驗值 506.2254。 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 1.32 (9H, s), 2.74 – 2.87 (2H, m), 4.00 (1H, ABq, $J_{AB} = 8.7$ Hz), 4.19 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 4.49 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.65 (2H, ABq, $J_{AB} = 10.7$ Hz), 5.17 (2H, d, $J = 11.5$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 5.91 (1H, ddd, $J = 17.5$,

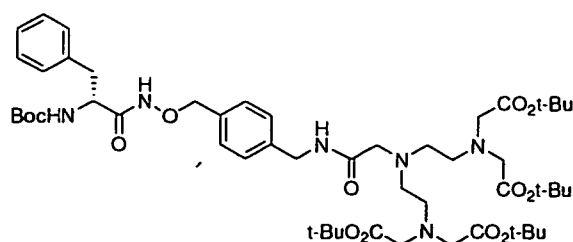
10.5, 5.4 Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.16-7.32 (4H, m), 7.76 (1H, t, $J = 4.2$ Hz), 11.19 (1H, s)。

B 部分 - 製備 (2*R*)-*N*-{[4-(胺基甲基)苯基]甲氧基}-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-3-苯基丙醯胺，甲酸鹽



如 20D 部分中所述加以製備，得到呈甲酸鹽形式之產物 (45 mg, 60%)。LCMS (m/z): 400.5 (100%, $[M+H]^+$)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 1.32 (9H, s), 2.78 (1H, dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J = 13.7, 5.8$ Hz), 3.83 (2H, s), 3.98-4.04 (1H, m), 4.66 (2H, ABq, $J_{AB} = 10.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.17-7.30 (5H, m), 7.35 (4H, ABq, $J_{AB} = 8.3$ Hz), 8.33 (1H, s)。

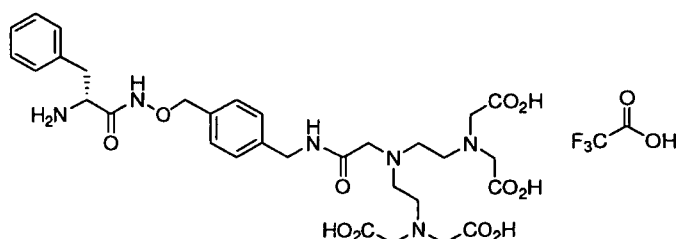
C 部分 - 製備 2-[(2-{[(*N*-{[4-((2*R*)-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-3-苯基丙醯基胺基氧基}甲基)苯基]甲基}胺甲醯基)甲基][2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基)乙基){[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基]乙酸第三丁酯



如 20E 部分中所述加以製備且在未經純化之情況下用

於後續步驟中。LRMS (m/z): 1000.0 (100%, $[M+H]^+$)。

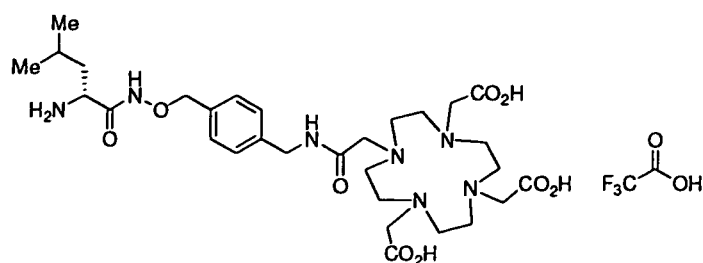
D 部分-製備 2-([2-([N -({4-[($(2R)$ -2-胺基-3-苯基丙醯基胺基氧基)甲基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基){2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽



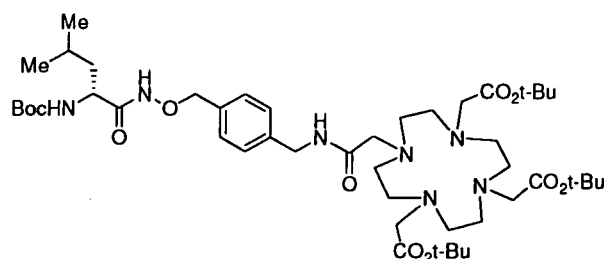
如 20F 部分中所述加以製備且分離為三氟乙酸鹽 (60 mg)。HRMS $[M+Na]^+$: $C_{31}H_{42}N_6O_{11}$ 之計算值: 697.2804。實驗值: 697.2824。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.01 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.06 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.39 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.51 (8H, s), 3.84 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.36 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.60 (2H, ABq, $J_{AB} = 10.9$ Hz), 7.19-7.38 (9H, m), 8.43 (3H, brs), 8.98 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 11.62 (1H, s)。 ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz): δ 172.70, 164.77, 164.57, 138.73, 134.67, 134.11, 129.40, 128.97, 128.56, 127.22, 77.03, 54.29, 53.85, 52.21, 51.54, 48.65。

實施例 23

2-(7-([N -({4-[($(2R)$ -2-胺基-4-甲基戊醯基胺基氧基)甲基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基)-1,4,7,10-四氮雜-4,10-雙(羧基甲基)環十二烷基)乙酸，三氟乙酸鹽



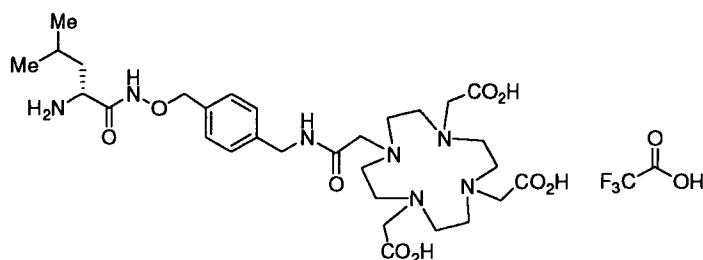
A 部分-製備 2-{7-[(N-{[4-((2R)-2-[(第三丁氧基)羰基
胺基]-4-甲基戊鹽基胺基氧基}甲基)苯基]甲基}胺甲鹽基)
甲基]-1,4,7,10-四氮雜-4,10-雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}
環十二烷基}乙酸第三丁酯



將 2-(1,4,7,10-四氮雜-4,7,10-參{[(第三丁基)氧基羰基]
甲基}-環十二烷基)乙酸 (128 mg, 0.22 mmol) 藉由與
i-Pr₂NEt (123 μL, 0.84 mmol)、HBTU (85 mg, 0.22 mmol)
及 HOBt (30.3 mg, 0.22 mmol) 於 5 mL DMF 中一起攪拌
15 分鐘而轉化成其活性酯。將 20D 部分之產物 (55 mg, 0.14
mmol) 連同 *i*-Pr₂NEt (123 μL, 0.84 mmol) 一起添加且將
反應攪拌隔夜。隨後在 50°C 下，將反應加熱 5 h，在真空下
濃縮且將殘餘物溶解於 EtOAc 中。將其用 0.1 N HCl、飽和
NaHCO₃ 及鹽水洗滌，在真空下濃縮且粗產物在未經純化之
情況下直接用於下一步驟中。LRMS (*m/z*): 921.0 (100%,
[*M*+*H*]⁺), 411.2 (65%)。

B 部分-製備 2-(7-{[N-({4-[(2R)-2-胺基-4-甲基戊鹽基

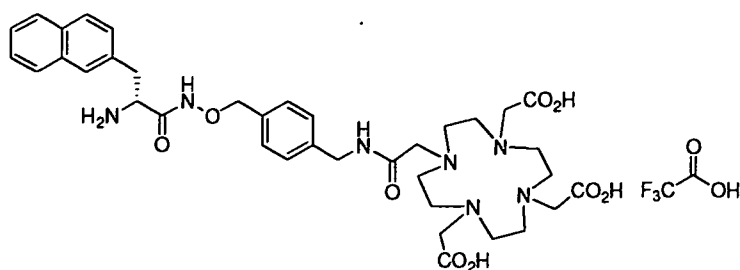
胺基氧基)甲基]苯基}甲基)胺甲鹽基]甲基}-1,4,7,10-四氮雜-4,10-雙(羧基甲基)環十二烷基)乙酸，三氟乙酸鹽



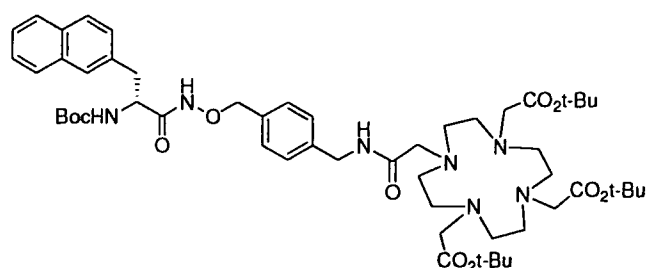
將 23A 部分之產物溶解於二噁烷 (3 mL)、於二噁烷中之 4 M HCl (3 mL) 及水 (14 μ L) 之混合物中且攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑，且藉由製備型 HPLC (Phenomenex Luna C-18, 21.2 $\times$ 250 mm, A = 於 H₂O 中之 0.1% TFA, B = 含有 0.1% TFA 之 90% MeCN; 梯度 0-30%B, 以 20 mL/min 歷經 40 min) 純化殘餘物。將產物洗提份凍乾以得到呈三氟乙酸鹽形式之所要產物 (63 mg, 經兩步 69%)。HRMS [M+H]⁺: C₃₀H₄₉N₇O₉ 之計算值: 652.3665。實驗值: 652.3669。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): 0.85 (3H, d, *J* = 6.1 Hz), 0.87 (3H, d, *J* = 6.1 Hz), 1.66-1.80 (3H, m), 2.99 (4H, s), 3.15 (12H, s), 3.63 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.81 (4H, s), 3.95 (1H, t, *J* = 6.7 Hz), 4.49 (2H, d, *J* = 5.1 Hz), 4.98 (2H, s), 7.42 (4H, ABq, *J*_{AB} = 8.0 Hz), 9.01 (1H, t, *J* = 5.4 Hz)。

實施例 24

2-(7-{[N-({4-[(*2R*)-2-胺基-3-(2-萘基)丙鹽基胺基氧基)甲基]苯基}甲基)胺甲鹽基]甲基}-1,4,7,10-四氮雜-4,10-雙(羧基甲基)環十二烷基)乙酸，三氟乙酸鹽

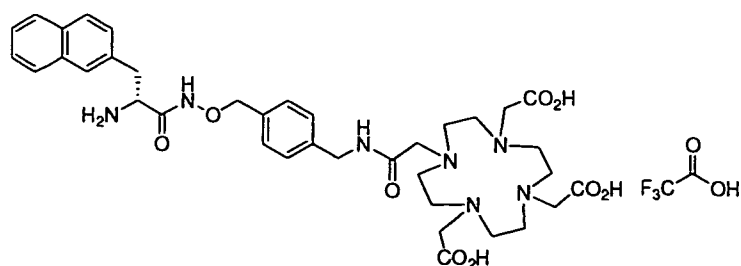


A 部分 - 製備 2-{7-[(*N*-{[4-((2*R*)-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-3-(2-萘基)丙醯基胺基氧基}甲基)苯基]甲基}胺甲醯基)甲基]-1,4,7,10-四氮雜-4,10-雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}環十二烷基}乙酸第三丁酯



如 23A 部分中所述加以製備且直接用於下一步驟中。
LRMS (*m/z*): 1005.0 (60%, [*M*+*H*]⁺), 453.2 (100%)。

B 部分 - 製備 2-(7-{[*N*-{[4-(((2*R*)-2-胺基-3-(2-萘基)丙醯基胺基氧基)甲基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基}-1,4,7,10-四氮雜-4,10-雙(羧基甲基)環十二烷基)乙酸，三氟乙酸鹽

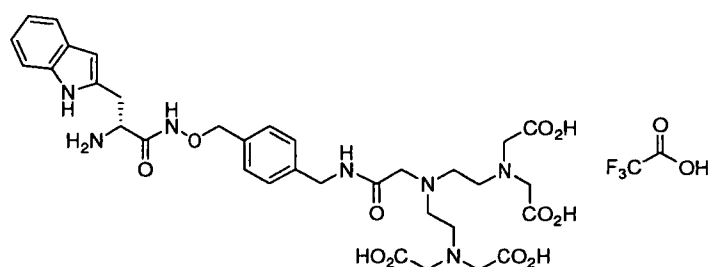


如 23B 部分中所述加以製備，得到 28.6 mg (經兩步

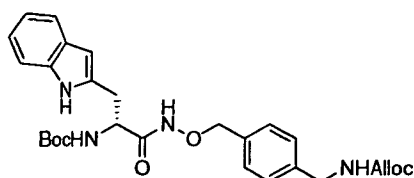
56%) 呈三氟乙酸鹽形式之產物。HRMS $[M+H]^+$: $C_{37}H_{49}N_7O_9$ 之計算值: 736.3665。實驗值: 736.3663。 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 2.96 (4H, s), 3.09-3.20 (12H, m), 3.44 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.59 (2H, s), 3.78-3.80 (2H, m), 4.21 (1H, s), 4.38 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.79 (2H, ABq, $J_{AB} = 11.6$ Hz), 4.98 (2H, s), 7.20-7.33 (4H, m), 7.49-7.53 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.79-7.89 (3H, m), 8.63 (1H, s), 8.98 (1H, t, $J = 5.8$ Hz)。

實施例 25

2- {[2-({[N-({4-[(*(2R)*-2-胺基-3-吲哚-2-基丙醯基胺基氧基)甲基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基}{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽



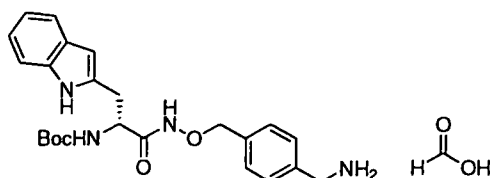
A 部分 - 製備 (*(2R)*-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-3-吲哚-2-yl-*N*-({4-[(丙-2-烯基氧基羰基胺基)甲基]苯基}甲氧基)丙醯胺



如 20C 部分中所述，使用 Boc-DTrp-OH 加以製備，得到呈琥珀色油狀之粗產物，其直接用於下一步驟中。LRMS

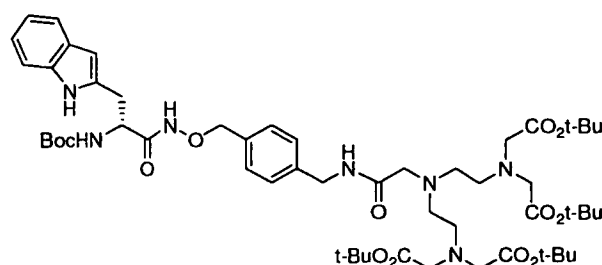
(m/z): 423.5 (100%, [(M-Boc) + H⁺], 545.5 (15%, [M+Na]⁺)。

B 部分 - 製備 (2*R*)-*N*-{[4-(胺基甲基)苯基]甲氧基}-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-3-吲哚-2-基丙醯胺，甲酸鹽



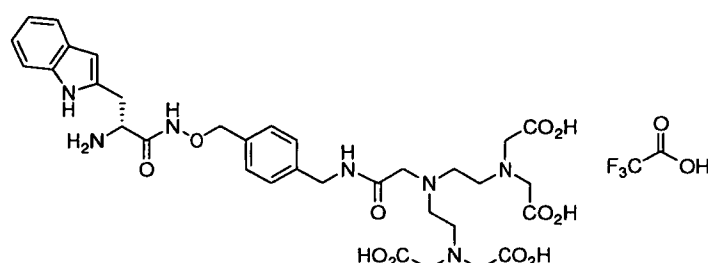
如 20D 部分中所述加以製備，得到呈甲酸鹽形式之產物 (154 mg，經兩步 32%)。LRMS (m/z): 439.6 (100%, [M+H]⁺). HRMS [M+Na]⁺: C₂₄H₃₀N₄O₄ 之計算值：461.259。實驗值：461.259。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 1.33 (9H, s), 2.90 (1H, dd, J = 14.4, 8.8 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 14.3, 5.9 Hz), 3.84 (2H, s), 4.04 (1H, AB, J_{AB} = 7.9 Hz), 4.64 (2H, ABq, J_{AB} = 11.0 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.97 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.05 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.12 (1H, s), 7.31 (4H, ABq, J_{AB} = 8.3 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.26 (1H, s)。

C 部分 - 製備 2-[(2-{[(*N*-{[4-((2*R*)-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-3-吲哚-2-基丙醯基胺基氧基}甲基)苯基]甲基}胺甲醯基)甲基][2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙基){[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基]乙酸第三丁酯



如 20E 部分中所述加以製備以得到粗產物，其在未經純化之情況下用於下一步驟中。LRMS (m/z): 1039.0 (100%, $[M+H]^+$)。

D 部分 - 製備 2-([2-([N-([4-(((2R)-2-胺基-3-吲哚-2-基丙基)胺基氧基)甲基]苯基)甲基)胺甲酯基]甲基){2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽

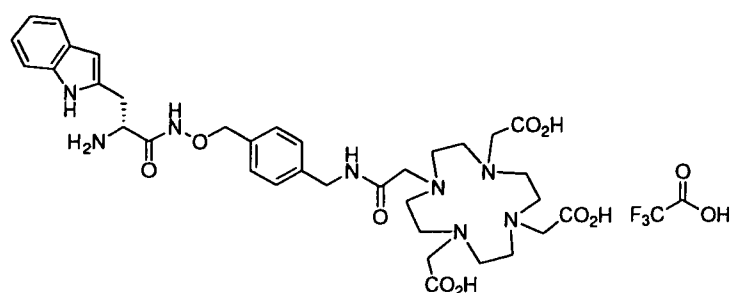


如 20F 部分中所述加以製備且分離為三氟乙酸鹽 (46 mg, 經兩步 32%)。HRMS $[M+H]^+$: $C_{33}H_{43}N_7O_{11}$ 之計算值: 714.3093。實驗值: 714.3089。 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 3.01 (4H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.10 (1H, dd, $J = 14.4, 7.4$ Hz), 3.18 (1H, dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz), 3.38 (4H, t, $J = 5.3$ Hz), 3.51 (8H, s), 3.72-3.78 (1H, m), 4.26 (2H, s), 4.36 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 4.60 (2H, ABq, $J_{AB} = 10.9$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.12 (1H, s), 7.25 (4H, ABq, $J_{AB} = 8.1$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.28 (2H, brs), 8.95 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 11.02

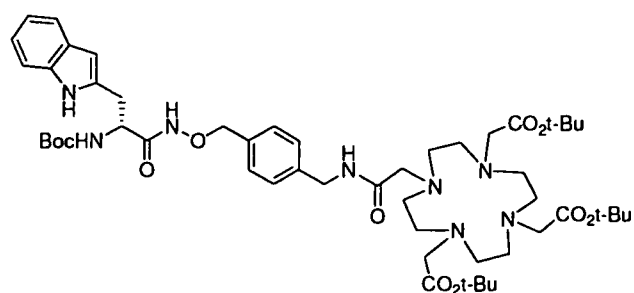
(1H, s), 11.63 (1H, s)。

實施例 26

2-(4-{[N-({4-[(*(2R)*-2-胺基-3-吲哚-2-基丙醯基胺基氧基)甲基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基}-1,4,7,10-四氮雜-7,10-雙(羧基甲基)環十二烷基)乙酸，三氟乙酸鹽



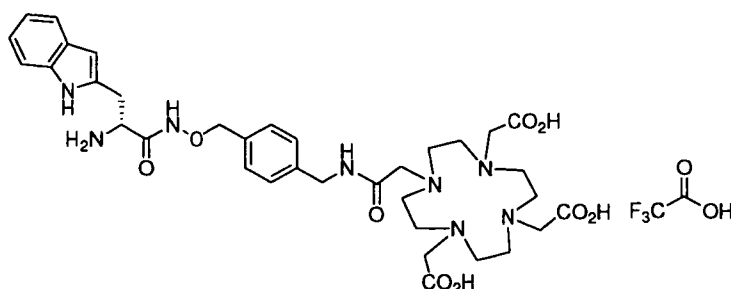
A 部分-製備 2-{10-[N-{[4-((*(2R)*-2-[(第三丁氧基)羧基胺基]-3-吲哚-2-基丙醯基胺基氧基)甲基)苯基]甲基}胺甲醯基)甲基]-1,4,7,10-四氮雜-4,7-雙{[(第三丁基)氧基羧基]甲基}環十二烷基}乙酸第三丁酯



如 23A 部分中所述加以製備且直接用於下一步驟中。
LRMS (m/z): 994.0 (100%, [M+H]⁺), 589.7 (50%), 447.6 (100)。

B 部分-製備 (2-(4-{[N-({4-[(*(2R)*-2-胺基-3-吲哚-2-基丙醯基胺基氧基)甲基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基}-1,4,7,10-

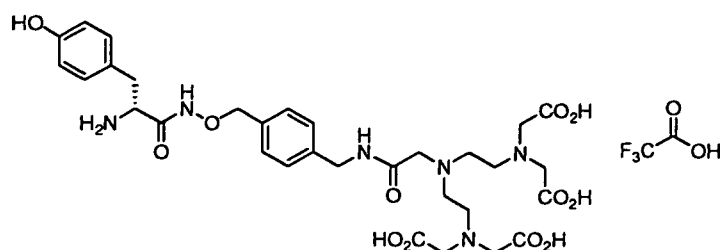
四氮雜-7,10-雙(羧基甲基)環十二烷基)乙酸，三氟乙酸鹽



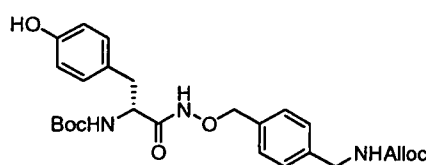
如 23B 部分中所述加以製備，得到 28.6 mg (經兩步 56%) 呈三氟乙酸鹽形式之產物。HRMS $[M+H]^+$: $C_{35}H_{48}N_8O_9$ 之計算值：725.3617。實驗值：725.3627。 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 3.04 (8H, brs), 3.10 (1H, dd, $J = 14.5, 7.5$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz), 3.35 (12H, brs), 3.63 (4H, s), 3.75 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.36 (2H, d, $J = 4.5$ Hz), 4.60 (2H, ABq, $J_{AB} = 10.9$ Hz), 7.02 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.25 (4H, ABq, $J_{AB} = 7.9$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.31 (2H, brs), 8.95 (1H, brs), 11.03 (1H, s), 11.63 (1H, s)。

實施例 27

2-((2-((N-((4-((2R)-2-氨基-3-(4-羥基苯基)丙基)氨基)氧基)甲基)苯基)甲基)胺基)乙基)胺基)乙基)-7,10-雙(羧基甲基)環十二烷基)乙酸，三氟乙酸鹽



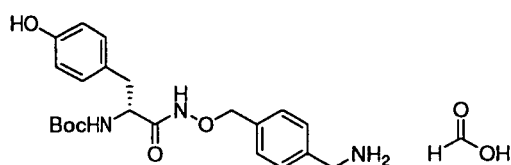
A 部分 - 製備 (2*R*)-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-3-(4-羥基苯基)-*N*-({4-[(丙-2-烯基氧基羰基胺基)甲基]苯基}甲氧基)丙醯胺



如 20C 部分中所述，使用 Boc-DTyr-OH 加以製備，得到呈琥珀色油狀之粗產物，藉由製備型 HPLC (Phenomenex Luna C-18, 21.1×250 mm; A = 於 H₂O 中之 0.1% HCO₂H, B = 含有 0.1% HCO₂H 之於 H₂O 中之 90% MeCN; 梯度 40-80%B, 歷經 20 分鐘) 將其純化。將產物洗提份凍乾以產生所要產物。HRMS [M+H]⁺: C₂₆H₃₃N₃O₇ 之計算值: 522.2211。實驗值: 522.2203。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 1.33 (9H, s), 2.62-2.76 (2H, m), 3.91 (1H, AB, *J*_{AB} = 8.4 Hz), 4.19 (2H, d, *J* = 6.2), 4.49 (2H, dt, *J* = 5.5, 1.3 Hz), 4.64 (2H, ABq, *J*_{AB} = 10.9 Hz), 5.17 (1H, dd, *J* = 10.7, 1.0 Hz), 5.28 (1H, dd, *J* = 17.2, 1.3 Hz), 5.91 (1H, ddd, *J* = 17.5, 10.4, 5.1 Hz), 6.64 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.93 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.00 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.27 (4H, ABq, *J*_{AB} = 7.9 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 9.14 (1H, s), 11.14 (1H, s)。

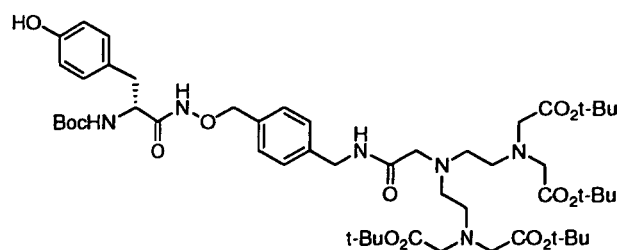
B 部分 - 製備 (2*R*)-*N*-{[4-(胺基甲基)苯基]甲氧基}

基}-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-3-(4-羥基苯基)丙醯胺，甲酸鹽



如 20D 部分中所述加以製備，得到呈甲酸鹽形式之產物 (17 mg, 61%)。HRMS $[M+H]^+$: $C_{22}H_{29}N_3O_5$ 之計算值：416.2180。實驗值：416.2183。 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 1.33 (9H, s), 2.66 (1H, dd, $J = 13.3, 9.2$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 13.7, 5.9$ Hz), 3.91 (1H, AB, $J_{AB} = 8.0$ Hz), 3.97 (2H, s), 4.68 (2H, ABq, $J_{AB} = 10.9$ Hz), 6.64 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (4H, ABq, $J_{AB} = 7.7$ Hz), 7.52 (1H, dt, $J = 7.6, 2.8$ Hz), 8.36 (1H, brs)。

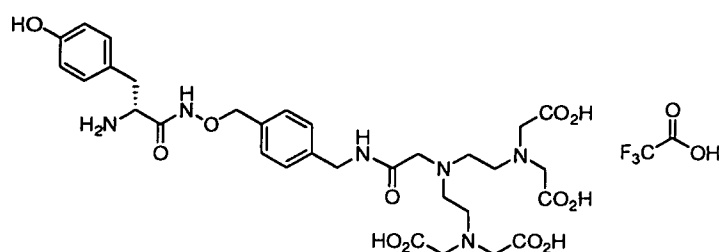
C 部分-製備 2-[(2-{[(N-{[4-({(2R)-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-3-(4-羥基苯基)丙醯基胺基氧基}甲基)苯基]甲基}胺甲醯基)甲基][2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]胺基}乙基){[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基]乙酸第三丁酯



如 20E 部分中所述加以製備以得到粗產物，其在未經純化之情況下直接用於下一步驟中。LRMS (m/z): 1016.0

(45%, $[M+H]^+$), 458.6 (30%, $[(M-Boc)+2H]^{+2}$)。

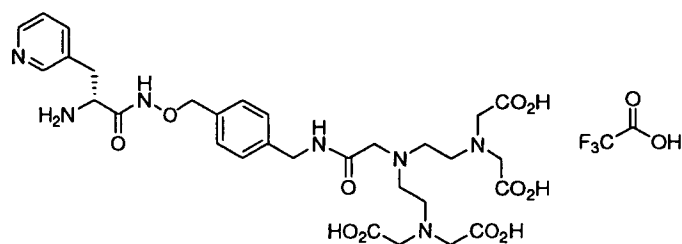
D 部分-製備 2-({2-[(*N*-[(4-{[(2*R*)-2-胺基-3-(4-羥基苯基)丙醯基胺基氧基]甲基}苯基)甲基]胺甲醯基}甲基){2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基]乙基}(羧基甲基)胺基)乙酸，三氟乙酸鹽



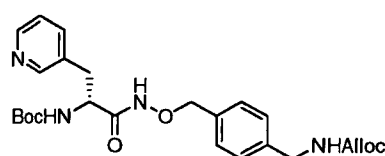
如 20F 部分中所述加以製備且分離為三氟乙酸鹽 (10 mg, 經兩步 8%)。HRMS $[M+H]^+$: $C_{31}H_{42}N_6O_{12}$ 之計算值: 691.2936。實驗值: 691.2944。 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 2.88 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.06 (4H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.36-3.41 (6H, m), 3.39-3.66 (9H, m) 3.66 (2H, brs), 4.26 (2H, s), 4.36 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.64 (2H, ABq, $J_{AB} = 10.9$ Hz), 6.72 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.30 (4H, ABq, $J_{AB} = 8.2$ Hz), 8.28 (1H, brs), 8.32, (1H, brs), 8.95 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 9.37 (1H, brs), 11.54 (1H, s)。

實施例 28

2-({2-[(*N*-[(4-{[(2*R*)-2-胺基-3-(3-吡啶基)丙醯基胺基氧基]甲基}苯基)甲基]胺甲醯基]甲基){2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽

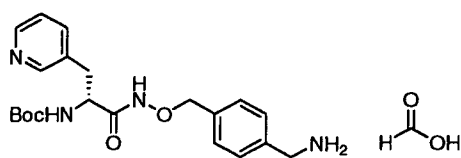


A 部分 - 製備 (2*R*)-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-*N*-({4-[(丙-2-烯基氧基羰基胺基)甲基]苯基}甲氧基)-3-(3-吡啶基)丙醯胺



如 20C 部分中所述，使用 Boc-DPya-OH 加以製備，得到呈棕色固體狀之粗產物，其在未經進一步純化之情況下直接用於下一步驟中。LRMS (*m/z*): 485.6 (100%, [*M*+*H*]⁺)。

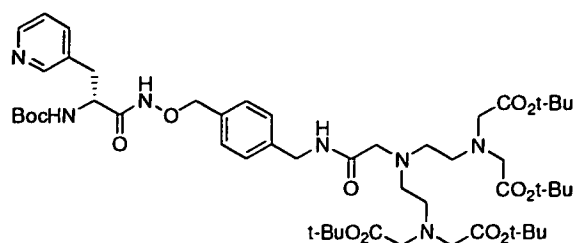
B 部分 - 製備 (2*R*)-*N*-{[4-(胺基甲基)苯基]甲氧基}-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-3-(3-吡啶基)丙醯胺，甲酸鹽



如 20D 部分中所述加以製備，得到呈甲酸鹽形式之產物 (152 mg，經兩步 73%)。LRMS (*m/z*): 401.6 (100%, [*M*+*H*]⁺)。

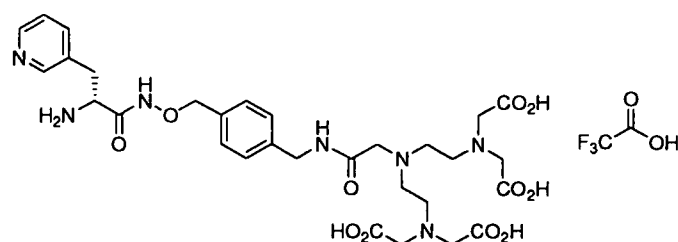
C 部分 - 製備 2-[(2-{[(*N*-{[4-((2*R*)-2-[(第三丁氧基)羰基胺基]-3-(3-吡啶基)丙醯基胺基氧基}甲基)苯基]甲基}胺甲醯基)甲基][2-(雙{[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基)乙基]

胺基}乙基){[(第三丁基)氧基羰基]甲基}胺基]乙酸第三丁酯



如 20E 部分中所述加以製備以得到粗產物，其在未經純化之情況下直接用於下一步驟中。LRMS (m/z): 1001.0 (75%, $[M+H]^+$), 501.2 (100%, $[M+2H]^{+2}$)。

D 部分 - 製備 2-{[2-({[*N*-({4-[(*(2R)*-2-胺基-3-(3-吡啶基)丙醯基胺基氧基)甲基]苯基}甲基)胺甲醯基]甲基}{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}胺基)乙基](羧基甲基)胺基}乙酸，三氟乙酸鹽



如 20F 部分中所述加以製備且分離為三氟乙酸鹽 (3.3 mg, 經兩步 4%)。HRMS $[M+H]^+$: $C_{30}H_{41}N_7O_{11}$ 之計算值: 676.2937。實驗值: 676.2940。 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 3.06 (4H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.19 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.39 (4H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.64 (8H, brs), 4.07 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.27 (2H, s), 4.37 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 4.69 (2H, ABq, $J_{AB} = 11.6$ Hz), 7.26-7.38 (7H, m), 7.76-7.81 (1H, m), 8.38 (2H,

brs), 8.52 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.95 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 11.64 (1H, s)。

實施例 29-36

合成釓錯合物

下列程序代表製備上述實施例之釓錯合物之方式。產率及特徵資料提供於表 1 中。

在 22°C 下，用一份 GdCl_3 (7.4 mg, 28 μmol) 處理實施例 2 之產物 (24.3 mg, 23.3 μmol) 於 Milli-Q H_2O (466 μL) 中之溶液。用 NaOH 水溶液 (933 μL 之 0.1 M 溶液) 將溶液之 pH 值調整至 5-6；使用 pH 7 移動相指示之錯合完成反應混合物之直接 HPLC 分析。用 15 mM NH_4OAc (5 mL) 稀釋溶液且藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (21.2 $\times$ 250 mm)，使用 0-30% MeCN 之 1.0%/min 梯度，以 20 mL/min 之流動速率直接純化；5 mM NH_4OAc 用作水性組分。收集在 19 min 時洗提之峰值主要產物且將其凍乾以得到呈微晶固體狀之標題化合物 (15.5 mg, 18.2 μmol ；77.8%)。

表 1. 實施例 29-36 之特徵資料

實施例	配位基 (如實施例 #中所示)	產率 (%)	LRMS (ESI)	HRMS (計算值；實驗值)
29	1	51	1687.1 (21, 2M+H), 1265.3 (20, 3M+2H), 843.8 (100, M+H)	$\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{GdN}_6\text{O}_{11}$ (M+H) 844.2147 ; 844.2140
30	2	78	855.6 (100, M+H), 428.5 (24, M+2H)	$\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{GdN}_7\text{O}_9$ (M+H) 855.2671 ; 855.2681
31	23	64	1614.1 (12, 2M+H), 807.6 (100, M+H), 403.5 (45, M+2H)	$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{GdN}_7\text{O}_9$ (M+H) 807.2671 ; 807.2678
32	21	43	1320 (27, 3M+2H), 880.3 (100, M+H), 441.7 (72, M+2H)	$\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{GdN}_6\text{O}_{11}$ (M+H) 880.2147 ; 880.2155

33	24	16	891.6 (79, M+H), 736.8 (100), C ₃₇ H ₄₆ GdN ₇ O ₉ (M+H) 369.0 (54) 891.2671 ; 891.2677
34	20	69	1591.9 (15, 2M+H), 796.5 (100, C ₂₈ H ₄₁ GdN ₆ O ₁₁ (M+H) M+H), 398.9 (55, M+2H) 796.2147 ; 796.2148
35	25	55	880.7(21, M+Na), 869.1 (100, C ₃₃ H ₄₀ GdN ₇ O ₁₁ (M+H) M+H), 435.8 (25, M+2H) 869.2100 ; 869.2099
36	26	15	1759.2 (10, 2M+H), 880.7 (100, C ₃₅ H ₄₅ GdN ₈ O ₉ (M+H)

實施例 37-64

合成 [¹⁵³Gd] 釷錯合物

下列程序代表製備上述實施例之釷錯合物之方式。各錯合物之放射化學純度值提供於表 2 中。

使用鉛屏蔽小瓶，在 22℃ 下，用一份 [¹⁵³Gd]GdCl₃ (75 μL 於 0.5 N HCl 中之 12.5 mCi/μL 溶液) 處理實施例 2 之產物 (0.350 mg, 0.336 imol) 於 0.5 M NH₄OAc (0.850 mL) 中之溶液。使用橡皮塞將小瓶封蓋，用鋁捲曲環固定，隨後加熱至 95℃ (H₂O 浴) 且維持 20 min。冷卻至 22℃ 後，移除 25 μL 等分試樣且藉由 HPLC 分析以確認完全轉化。隨後藉由 HPLC 經 Phenomenex Luna C18 管柱 (4.6×250 mm)，使用 0-100% MeCN 之 6.7%/min 梯度，以 1 mL/min 純化粗反應混合物，同時使用串聯 INUS β-Ram 及 PDA (220 nm) 模組進行偵測；25 mM NH₄OAc 用作水性組分。收集含有產物之洗提份，在減壓下濃縮且使用上述方法分析以測定放射化學純度。

表 2. 實施例 37-64 之特徵資料

配位基前驅物 (如實施例#中所示)	實施例#	% RCP
1	37	100
2	38	100
3	39	100

4	40	100
5	41	95.0
6	42	98.7
7	43	99.1
8	44	96.6
9	45	99.3
10	46	74.5
11	47	96.3
12	48	68.2
13	49	100
14	50	100
15	51	100
16	52	95.4
17	53	80.0
18	54	100
19	55	100
20	56	100
21	57	96.9
22	58	98.8
23	59	94.5
24	60	100
25	61	100
26	62	100
27	63	100
28	64	100

實施例 65

活體外血管結合檢定

自紐西蘭白兔獲得帶有動脈粥樣硬化斑之主動脈，沿腹主動脈將該等兔氣囊剝落 (balloon stripped) 且施予高脂肪飲食 (0.5%膽固醇) 歷時 16-22 週。用 4-F Fogarty 導管沿腹主動脈及右髂股動脈產生血管損傷。該程序產生加速複雜病變發展，其中富含脂質之核心由兔子體內之纖維蓋覆蓋。在 37°C 下，用稀釋於磷酸鹽緩衝鹽水 (450 μ L) 中之 0.135 μ Ci 經 ^{153}Gd 標記之化合物將所收穫之主動脈切片 (0.5 cm) 培養 2 h。移除上清液且藉由 HPLC 加以分析以檢定化合物穩定性。隨後用磷酸鹽緩衝鹽水 (3 $\times$ 10 mL) 洗

滌組織切片，隨後再懸浮（10 mL）且在 37°C 下再培養 1 h。隨後移除上清液，重複洗滌過程且最終在 γ 計數器上對組織進行計數。根據下式以初始活性百分比之形式確定與組織結合之化合物之量：

$$\% \text{組織吸收} = \frac{\text{與組織結合之計數}}{\text{測試管中之總計數}} \times 100$$

與帶有斑塊之主動脈結合之化合物的百分比之資料彙集於表 3 中。

表 3：活體外血管結合資料

實施例#	結合百分比
37	12.8
38	19.1
39	15.8
40	7.2
41	28.7
42	17.9
43	27.1
44	27.3
45	14.4
46	0.9
47	6.6
49	9.1
50	24.2
52	6.9
57	30.6
58	7.3
59	5.2
60	30.9
61	19.9
62	17.1
63	11.7

實施例 66

活體內 ApoE 小鼠主動脈吸收研究

敲除脂蛋白元 E (ApoE) 之小鼠為高膽固醇血症之模型，其在頭肱動脈、主動脈弓及腹主動脈中發展動脈粥樣硬化病變。使小鼠進食高脂肪飲食以加速斑塊形成且在飲食之 35-42 週之間，在小鼠中測試化合物。在經由尾靜脈之單一、快速注射中，以 0.3-0.4 mCi/kg 投予測試化合物以麻醉小鼠。在注射後 0-30 min 之間，經由尾收集血液樣本用於藥物代謝動力學分析，且在 60 min，藉由 CO₂ 使小鼠安樂死以便組織收集。首先用鹽水沖洗主動脈穿過左心室，經由股靜脈排出，隨後自心臟移除至腎分叉；亦收集其他生物樣本（血液、肌肉、肝、腎、膽汁、尿、心臟、股骨、生殖器官、肺、脾及無名動脈）。將所有樣本稱重且分析放射性；吸收表示為每公克組織之注射劑量百分比 (%ID/g)。主動脈吸收、主動脈與血液比率及主動脈與心臟比率概述於表 4 中。

表 4. ApoE 小鼠主動脈吸收、主動脈:心臟及主動脈:血液比率

實施例#	主動脈吸收 (%ID/g)	主動脈：心臟	主動脈：血液
37	10.4±1.4	16.2	4.2
38	11.6±0.8	20.5	5.5
39	6.1±0.4	13.6	11.4
40	3.6±0.3	8.4	3.4
41	2.0±0.1	20.4	7.2
42	8.1±1.1	18.0	8.0
43	6.0±1.7	9.0	2.7
44	8.4±0.2	12.5	3.2
45	9.0±0.2	12.1	2.1
46	0.9±0.2	4.9	1.1

47	4.7±0.4	4.8	0.7
49	4.9±0.2	22.9	5.5
50	10.4±2.4	13.5	3.7
52	6.1±1.2	9.2	2.0
53	1.5±0.1	4.2	0.8
54	2.5±0.5	5.3	1.2
55	3.0±2.3	8.8	1.0
56	8.5±1.8	21.2	5.5
57	11.1±0.3	17.8	5.0
58	6.1±0.2	17.9	6.5
59	8.2±1.3	15.4	3.7
60	18.4±2.4	25.2	9.8
61	19.3±0.2	20.4	10.9
62	11.8±1.4	22.2	5.7
63	8.7±0.4	13.0	6.0

實施例 67

活體內兔主動脈吸收研究

在紐西蘭雄性白兔（3 kg）中，以主動脈氣囊內皮損傷（參見上文）接著進食 0.5% 膽固醇飲食歷時 22 週來誘導動脈粥樣硬化。在經由邊緣耳靜脈之單一、快速注射中，以 0.01-0.05 mCi/kg 投予測試化合物以麻醉兔子。在注射後 0、2、5、7、10、15、30 及 60 min，自中央耳動脈收集血液樣本。在注射後 60 min 使兔子安樂死以便組織收集（血液、肌肉、膽汁、尿、腎、肝、脾、心室、肺、結腸、小腸、胃、睪丸且在一些狀況下胸骨、韌帶及右耳）。收集腹主動脈（上、中及下）及左股骨動脈及右股骨動脈。將所有樣本稱重且分析放射性；吸收表示為每公克組織之注射劑量百分比（%ID/g）。主動脈吸收、主動脈與血液比率及主動脈與心臟比率概述於表 5 中；亦提供帶有斑塊之兔子與不帶斑塊之兔子之間的比較分析。

表 5. 兔主動脈吸收、主動脈:心臟及主動脈:血液比率

實施例 #	斑塊兔			對照兔		
	主動脈 (%ID/g±SD)	主動脈 : 心臟	主動脈 : 血液	主動脈 (%ID/g±SD)	主動脈 : 心臟	主動脈 : 血液
37	0.087+0.010	4.6	2.1	--	--	--
38	0.103+0.002	5.1	2.4	0.196+0.023	11.0	5.1
60	0.108+0.012	4.0	2.4	0.187+0.022	6.4	3.8
62	--	--	--	0.159	6.4	3.2

實施例 68

活體內兔主動脈 MR 顯影

在紐西蘭雄性白兔 (3 kg) 中，以主動脈氣囊內皮損傷 (參見上文) 接著進食 0.5% 膽固醇飲食歷時 22 週來誘導動脈粥樣硬化。獲得一系列注射前影像。隨後經由邊緣耳靜脈，對兔注射 0.1 mmol/kg 測試化合物 (亦即實施例 31) 且以指定時間間隔獲取影像。在 4.7 T 下，使用 8.5 cm 視場、256×256 矩陣，使用黑色血液、抑止流動自旋回波方法獲取所有影像。在注射後不久，觀察到主動脈 (環狀結構) 之相對影像強度之顯著增加；樣本影像提供於圖 1 中。

對熟習此項技術者而言明顯的為，本揭示不限於上述說明性實施例，且其可在不悖離其必要屬性之情況下，以其他特定形式來實施。因此希望實施例在所有態樣中視為說明性的而不具限制性，對隨附申請專利範圍進行參考，而非對上述實施例進行參考，且因此希望在申請專利範圍

等效案之含義及範圍內的所有改變包涵於其中。

【圖式簡單說明】

圖 1 展示使用本文中所述之顯影劑之兔腹主動脈的軸面 MR 影像。

【主要元件符號說明】

無

基、芳基烷基、烷基芳基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、雜烷基、雜環基、雜環基烷基、 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{Pg})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{PR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $=\text{O}$ 、鹵基、三氟甲基、氰基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{24}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{SO}_2\text{R}^{24}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{24}$ 、 $-\text{SR}^{24}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{S})\text{NHR}^{24}$ 、 $=\text{NOR}^{24}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOR}^{24}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHN}(\text{R}^{24})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、2-(1-嗎啉基)乙氧基或螯合基部分；

R^{19} 及 R^{20} 各自獨立地選自由氫、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之芳基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{3-10} 環烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基- C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 烷基及經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基組成之群；

R^{21} 及 R^{22} 各自獨立地選自由 $-\text{OH}$ 、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之芳基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{3-10} 環烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基- C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 烷基及經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基組成之群；

各 R^{23} 係獨立地選自由 $=\text{O}$ 、鹵基、三氟甲基、氰基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{24}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、

$-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、
 $-\text{NR}^{24}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{SO}_2\text{R}^{24}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{24}$ 、 $-\text{SR}^{24}$ 、
 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{S})\text{NHR}^{24}$ 、
 $=\text{NOR}^{24}$ 、 NO_2 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOR}^{24}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHN}\text{R}^{24}\text{R}^{24}$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、2-(1-嗎啉基)乙氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-4} 烯基、
 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基甲基、 C_{2-6} 烷氧基烷基、及經 0-2
 個 R^{24} 取代之芳基及雜環基組成之群；

各 R^{24} 係獨立地選自由氫、烷基、烯基、環烷基、烷基
 芳基、烷基羰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基烷基、烷氧
 基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、雜烷基、雜環基、雜環基
 烷基和羰基組成之群；

Pg 為硫醇保護基；且

n' 為 0-3 之整數，

其中該化合物包含至少一個螯合基部分，其中該螯合
 基部分為能夠透過一或多個予體原子與金屬離子結合的部
 分；

前提是當 X 為 N ，至少一個 R^1 為氫。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中當 X 為 O 時，
 R^1 不為螯合基。

3.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為 N 。

4.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為 P 。

5.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為 S 。

6.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為 N 或 S 。

7.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

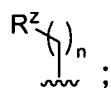
R^1 為氫、烷基、芳基烷基或烷基芳基烷基；

R^2 及 R^3 可相同或不同且為氫、烷基、烷基芳基、芳基、芳基烷基、烷基芳基烷基或雜環基烷基；

R^4 為烷基、烷基芳基、芳基、芳基烷基或烷基芳基烷基，

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 中之至少一者經螯合基部分取代。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 或 R^3 包含下列結構，

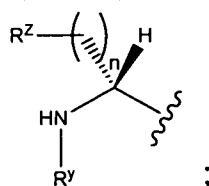
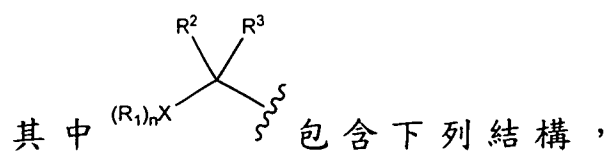


其中

n 為 0-6；且

R^Z 係選自烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基及雜環基組成之群。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，



其中

n 為 0-6；

R^Y 係選自由氫、烯基及烷基組成之群；且

R^Z 係選自由烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基及雜環基組成之群。

10.如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中

n 為 1 或 2；

R^y 為氫；且

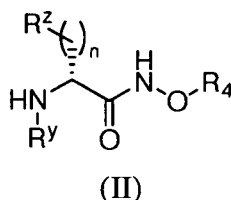
R^z 係選自由烷基、芳基、環烷基及雜芳基組成之群。

11.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 經至少一個螯合基部分取代。

12.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 或 R^3 經至少一個螯合基部分取代。

13.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^4 經至少一個螯合基部分取代。

14.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有如式 (II) 之結構，



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^4 為烷基、烯基、環烷基、烷基芳基、烷基羰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、雜烷基、雜環基或雜環基烷基，其經至少一個螯合基部分取代；

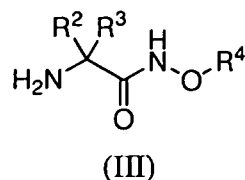
n 為 0-6；

R^y 係選自由氫、烯基及烷基組成之群；且

R^z 係選自由烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基及

雜環基組成之群。

15.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有如式 (III) 之結構，



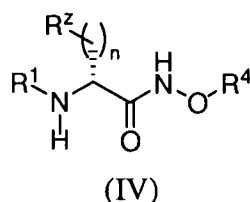
或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

R^2 及 R^3 可相同或不同且為氫、烷基、烯基、環烷基、
 烷基芳基、烷基羰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基烷基、
 烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、雜烷基、雜環基、雜
 環基烷基或羰基，且 R^2 及 R^3 中之至少一者經至少一個螯合
 基部分取代；且

R^4 為烷基、烷基芳基或芳基烷基。

16.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有如式 (IV) 之結構，



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R¹ 為烷基、烯基、環烷基、芳基烷基、烷氧基烷基、雜烷基或雜環基烷基，其經至少一個螯合基部分取代；

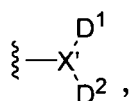
n 為 0-6；

R^z 係選自烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基及雜

環基；且

R^4 為烷基或芳基烷基。

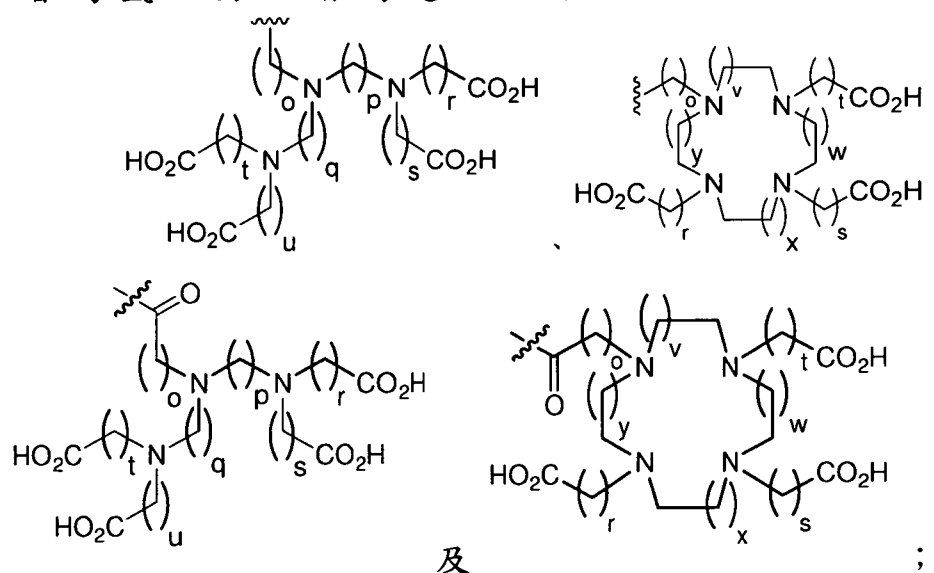
17.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中至少一個整合基部分具有下列結構，



其中 X' 是雜原子， D^1 及 D^2 中之一者為氫且另一者為整合基部分。

18.如申請專利範圍第 17 項之化合物，其中 X' 是 N。

19.如申請專利範圍第 17 項之化合物，其中 D^1 及 D^2 中之一者為氫且另一者為選自以下



其中

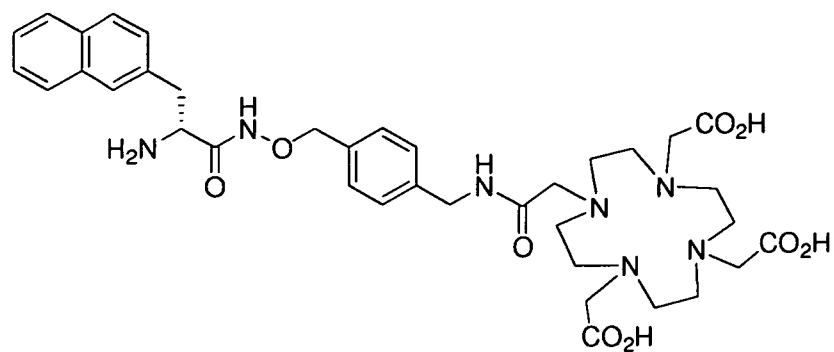
o 、 p 、 q 、 r 、 s 、 t 及 u 各自獨立地為 1-6；且 v 、 w 、 x 及 y 各自獨立地為 1-3。

20.如申請專利範圍第 19 項之化合物，其中 o 、 r 、 s 、 t 及 u 各自為 1；且 p 及 q 各自為 2。

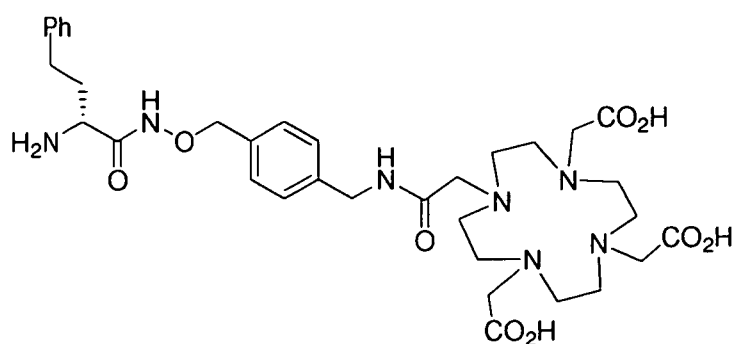
21.如申請專利範圍第 19 項之化合物，其中 o 、 r 、 s 、 t 、

v、w、x 及 y 各自為 1。

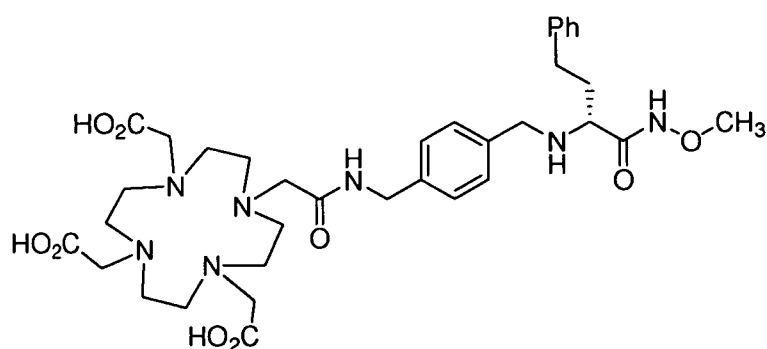
22. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有下列結構，



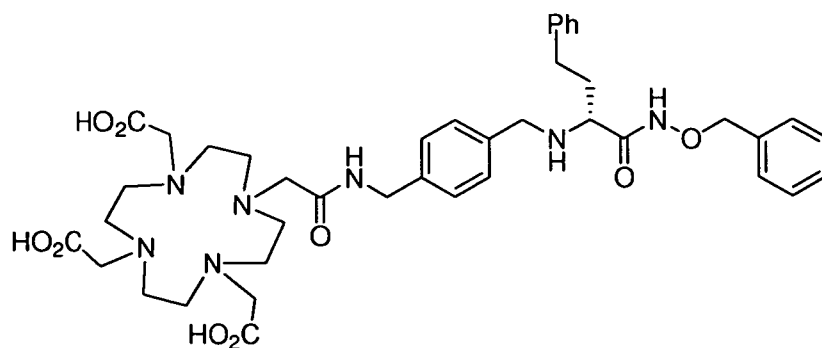
， 或



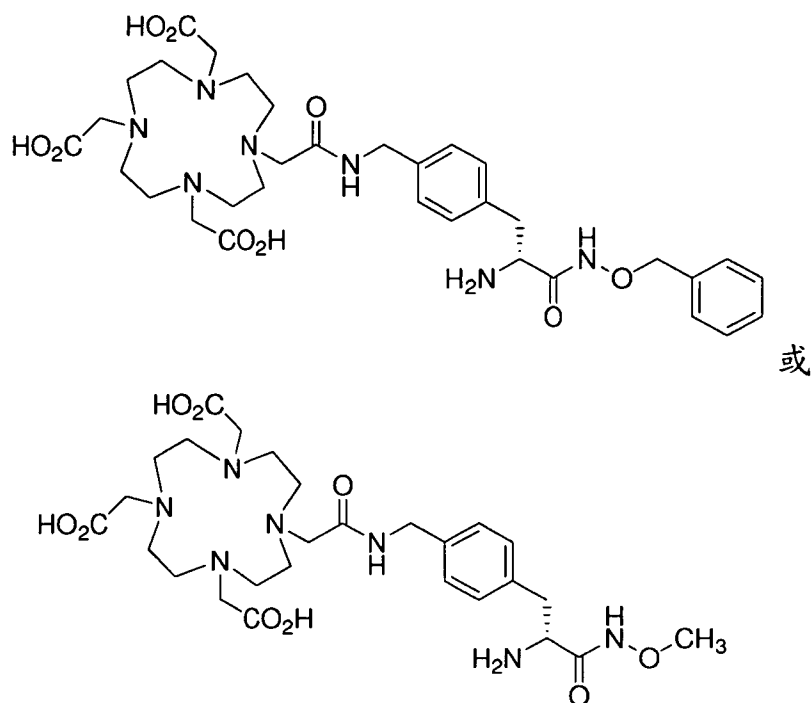
， 或



， 或



， 或



23. 一種診斷劑，其包含：

如申請專利範圍第 1 至 22 項中任一項之化合物；及
與至少一個螯合基部分結合之顯影劑。

24. 如申請專利範圍第 23 項之診斷劑，其中該顯影劑為
反射聲波 (echogenic) 物質、非金屬同位素、光學報導劑
(optical reporter)、硼中子吸收劑、順磁性金屬離子、鐵
磁性金屬、發射 γ 射線之放射性同位素、發射正電子之放
射性同位素或 X 射線吸收劑。

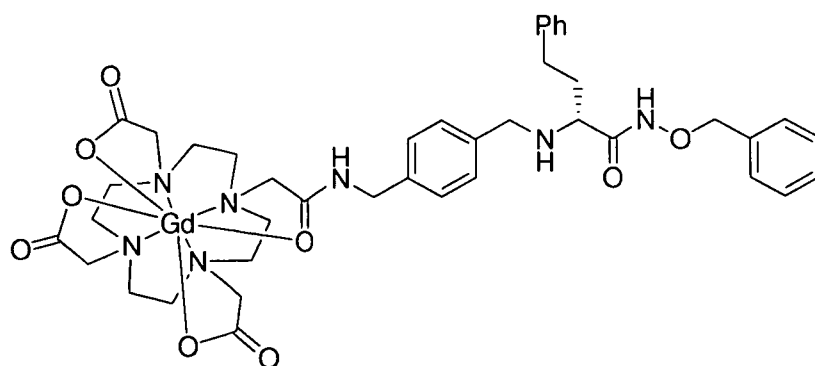
25. 如申請專利範圍第 23 項之診斷劑，其中該顯影劑為
順磁性金屬離子。

26. 如申請專利範圍第 25 項之診斷劑，其中該順磁性金
屬離子為 Gd (III)。

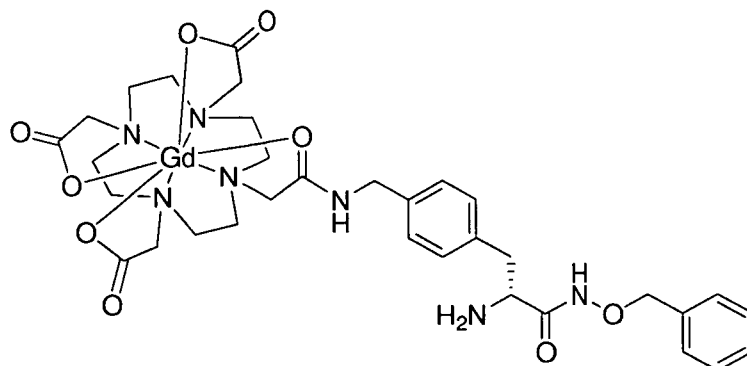
27. 如申請專利範圍第 23 項之診斷劑，其中該顯影劑為
選自 ^{111}In 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 及 ^{153}Gd 之發射 γ 射線
之放射性同位素或發射正電子之放射性同位素。

29.如申請專利範圍第 23 項之診斷劑，其中該診斷劑具有下列結構，

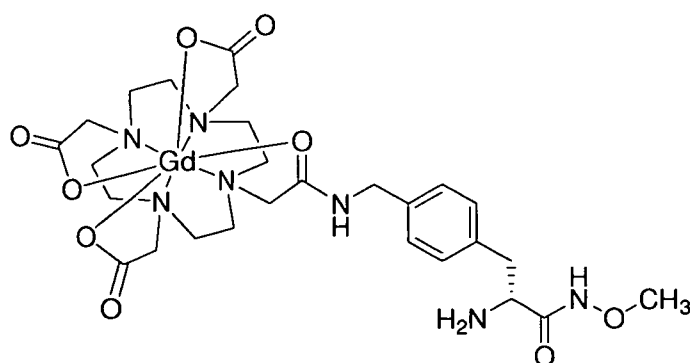




， 或



， 或



。

30.一種用於治療患者之如申請專利範圍第 23 項之診斷劑，其中該診斷劑是以包含下列步驟的方法使用：

向該患者投予該診斷劑；及

藉由診斷顯影技術獲取該患者中診斷劑集中部位之影像。

31.如申請專利範圍第 30 項之診斷劑，其中該治療包含偵測、顯影及/或監測患者中富含彈性蛋白之組織。

32.如申請專利範圍第 31 項之診斷劑，其中該富含彈性

33.如申請專利範圍第 30 項之診斷劑，其中該治療包含偵測、顯影及/或監測患者中冠狀動脈斑、頸動脈斑、髂/股部 (iliac/femoral) 斑塊、主動脈斑、腎動脈斑、任何動脈血管之斑塊、動脈瘤、血管炎、動脈壁之其他疾病及/或韌帶、子宮、肺或皮膚的傷害或結構變化的存在。

$$\begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{R}^3 \\ | \quad | \\ \text{R}^p\text{--NH--C--C(=O)NH--O--R}^4 \\ | \\ \text{H} \end{array}$$

(V)

R^2 及 R^3 可相同或不同且為氫、烷基、烯基、環烷基、
 烷基芳基、烷基羰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基烷基、
 烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、雜烷基、雜環基、雜
 環基烷基或羰基；或

$$R^Z - \left(\begin{array}{c} \diagup \\ | \\ \text{wavy line} \end{array} \right)_n ;$$

R⁴ 為氫、烷基、烷基芳基或烷基芳基烷基，

其中各 R^2 、 R^3 及 R^4 未經取代或經一或多個下列基團取代：烷基、烯基、環烷基、烷基芳基、烷基羰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、雜烷基、雜環基或雜環基烷基、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-SH$ 、 $-S(Pg)$ 、 $-OH$ 、 $-PR^{19}R^{20}$ 、 $-P(O)R^{21}R^{22}$ 、 $-CO_2H$ 、 $=O$ 、鹵基、三氟甲基、氰基、 $-CO_2R^{24}$ 、 $-C(=O)R^{24}$ 、 $-C(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CH_2OR^{24}$ 、 $-OC(=O)R^{24}$ 、 $-OC(=O)OR^{24}$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-OC(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{24}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{24}$ 、 $-NR^{24}C(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}SO_2N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}SO_2R^{24}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(=O)R^{24}$ 、 $-SO_2N(R^{24})_2$ 、 $-N(R^{24})_2$ 、 $-NHC(=S)NHR^{24}$ 、 $=NOR^{24}$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)NHOR^{24}$ 、 $-C(=O)NHN(R^{24})R^{24}$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、2-(1-嗎啉基)乙氧基或螯合基部分；

R^{19} 及 R^{20} 各自獨立地選自由氫、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之芳基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{3-10} 環烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基- C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 烷基及經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基組成之群；

R^{21} 及 R^{22} 各自獨立地選自由 $-OH$ 、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之芳基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{3-10} 環烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基- C_{1-10} 烷基、經 0-3 個 R^{23} 取代之 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 烷基及經 0-3 個 R^{23} 取代之雜環基組成之群；

各 R^{23} 獨立地選自由 $=O$ 、鹵基、三氟甲基、氰基、

-CO₂R²⁴、-C(=O)R²⁴、-C(=O)N(R²⁴)₂、-CHO、-CH₂OR²⁴、
 -OC(=O)R²⁴、-OC(=O)OR²⁴、-OR²⁴、-OC(=O)N(R²⁴)₂、
 -NR²⁴C(=O)R²⁴、-NR²⁴C(=O)OR²⁴、-NR²⁴C(=O)N(R²⁴)₂、
 -NR²⁴SO₂N(R²⁴)₂、-NR²⁴SO₂R²⁴、-SO₃H、-SO₂R²⁴、-SR²⁴、
 -S(=O)R²⁴、-SO₂N(R²⁴)₂、-N(R²⁴)₂、-NHC(=S)NHR²⁴、
 =NOR²⁴、NO₂、-C(=O)NHOR²⁴、-C(=O)NHN(R²⁴)₂、
 -OCH₂CO₂H、2-(1-嗎啉基)乙氧基、C₁₋₅ 烷基、C₂₋₄ 烯基、
 C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷基甲基、C₂₋₆ 烷氧基烷基、經 0-2 個
 R²⁴ 取代之芳基及雜環基組成之群；

各 R²⁴ 獨立地選自由氫、烷基、烯基、環烷基、烷基芳基、烷基羰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、雜烷基、雜環基、雜環基烷基和羰基組成之群；且

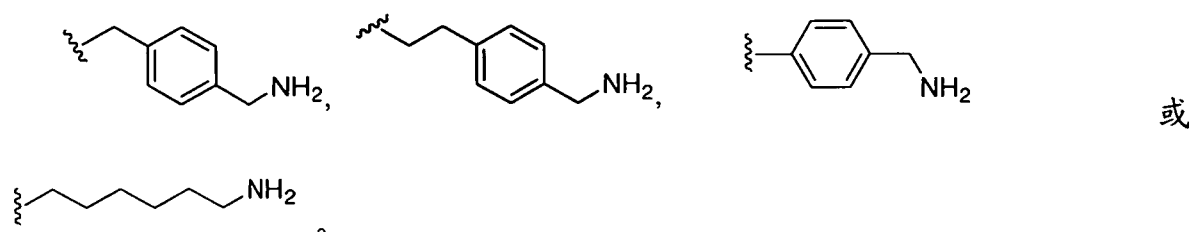
Pg 為硫醇保護基。

35. 如申請專利範圍第 34 項之化合物，其中：

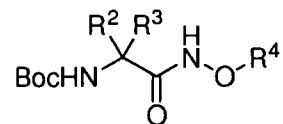
R^p 為氫、Boc 或 Fmoc；且

R⁴ 為氫、經胺基取代之烷基或經胺基取代之烷基芳基烷基。

36. 如申請專利範圍第 35 項之化合物，其中 R⁴ 為



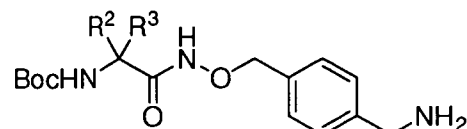
37. 如申請專利範圍第 34 項之化合物，其中該化合物具有如式 (VI) 之結構，



(VI) ,

或其醫藥學上可接受之鹽。

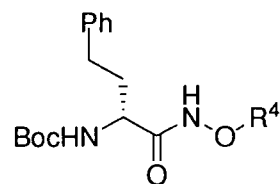
38.如申請專利範圍第 34 項之化合物，其中該化合物具有如式 (VII) 之結構，



(VII) ,

或其醫藥學上可接受之鹽。

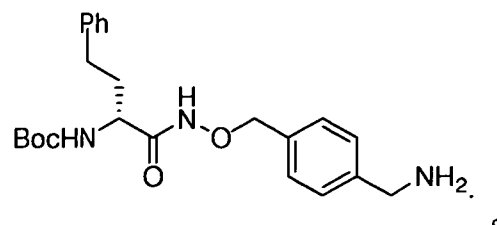
39.如申請專利範圍第 34 項之化合物，其中該化合物具有如式 (VIII) 之結構，



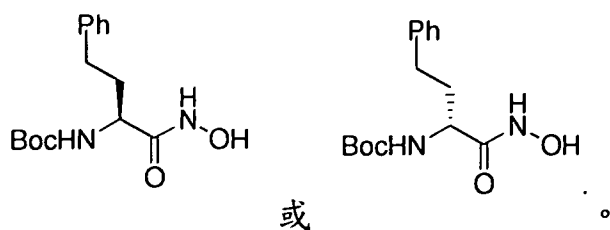
(VIII) ,

或其醫藥學上可接受之鹽。

40.如申請專利範圍第 34 項之化合物，其中該化合物具有下列結構：



41.如申請專利範圍第 34 項之化合物，其中該化合物具有下列結構：



42.一種如申請專利範圍第 23 至 29 項中任一項之診斷劑的用途，其係用於製備用於治療患者之醫藥品，其中該醫藥品係以包含下列步驟之方法使用：

向該患者投予該診斷劑；及

藉由診斷顯影技術獲取該患者中診斷劑集中部位之影像。

43.如申請專利範圍第 42 項之用途，其中該治療包含偵測、顯影及/或監測患者中富含彈性蛋白之組織。

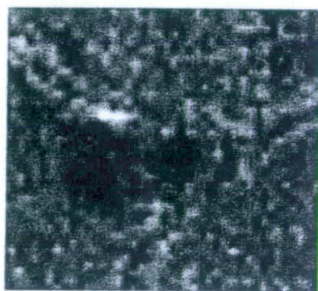
44.如申請專利範圍第 43 項之用途，其中該富含彈性蛋白之組織係在動脈壁、子宮、肺、皮膚及/或韌帶內。

45.如申請專利範圍第 42 項之用途，其中該治療包含偵測、顯影及/或監測患者中冠狀動脈斑、頸動脈斑、髂/股部斑塊、主動脈斑、腎動脈斑、任何動脈血管之斑塊、動脈瘤、血管炎、動脈壁之其他疾病及/或韌帶、子宮、肺或皮膚的傷害或結構變化的存在。

八、圖式：

(如次頁)

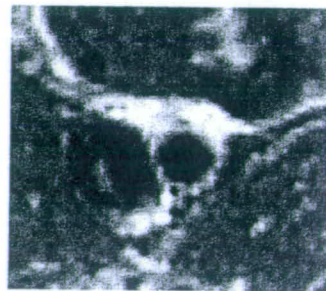
公告本



注射前



注射後10-25分鐘



注射後30-50分鐘

圖 1