



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201034689 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098141532

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 04 日

(51)Int. Cl.：

A61K51/04 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61K103/10 (2006.01)

A61K103/30 (2006.01)

A61K103/32 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/05

美國

61/120,226

2009/05/21

美國

61/180,341

(71)申請人：分子洞察製藥股份有限公司 (美國) MOLECULAR INSIGHT PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：巴比希 約翰 W BABICH, JOHN W. (US)；齊麥曼 克雷格 N ZIMMERMAN, CRAIG N. (US)；喬耶爾 約翰 JOYAL, JOHN (US)；馬瑞斯卡 凱文 P MARESCA, KEVIN P. (US)；盧剛亮 LU, GENLIANG (CN)；希里爾 蕭恩 HILLIER, SHAWN (US)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：37 項 圖式數：5 共 110 頁

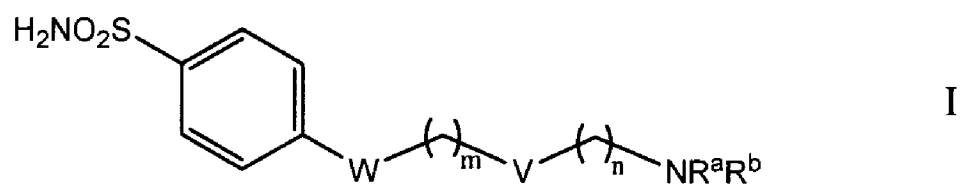
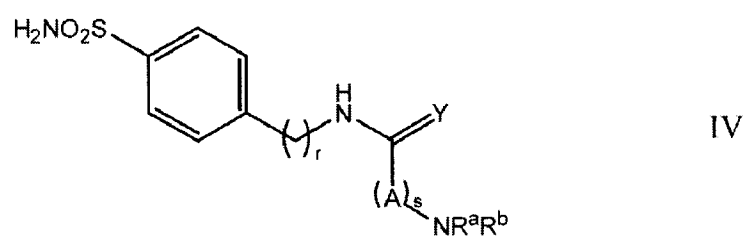
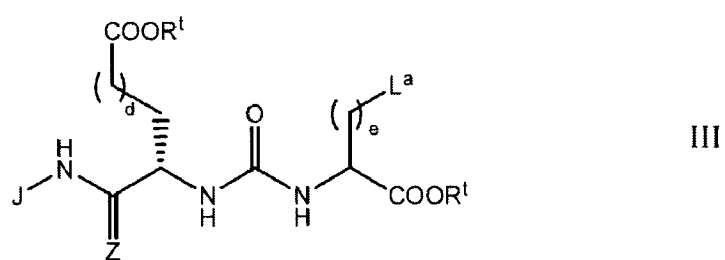
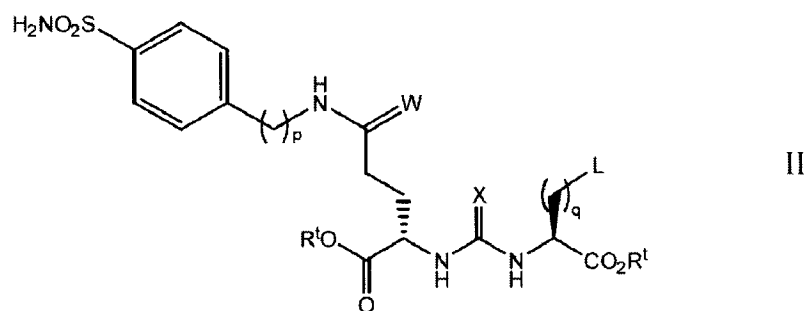
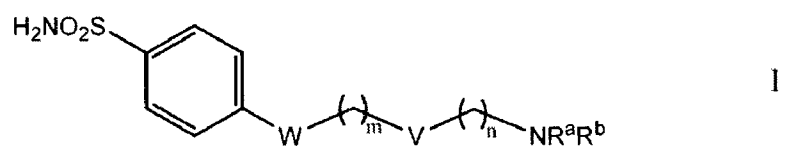
(54)名稱

用於癌症之治療及顯像的碳酸酐酶－I X (CA－IX) 專一性放射性藥品

CA-IX SPECIFIC RADIOPHARMACEUTICALS FOR THE TREATMENT AND IMAGING OF CANCER

(57)摘要

一種辨識與結合至 CA-IX 蛋白質之化合物具有式 I、II、III、或 IV。該等化合物可包括用於放射性顯像或治療應用之放射性元素。如此，可使用式 I、II、III、或 IV 化合物中之一者或多者製備藥學組成物。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201034689 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098141532

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 04 日

(51)Int. Cl.：

A61K51/04 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61K103/10 (2006.01)

A61K103/30 (2006.01)

A61K103/32 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/05

美國

61/120,226

2009/05/21

美國

61/180,341

(71)申請人：分子洞察製藥股份有限公司 (美國) MOLECULAR INSIGHT PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：巴比希 約翰 W BABICH, JOHN W. (US)；齊麥曼 克雷格 N ZIMMERMAN, CRAIG N. (US)；喬耶爾 約翰 JOYAL, JOHN (US)；馬瑞斯卡 凱文 P MARESCA, KEVIN P. (US)；盧剛亮 LU, GENLIANG (CN)；希里爾 蕭恩 HILLIER, SHAWN (US)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：37 項 圖式數：5 共 110 頁

(54)名稱

用於癌症之治療及顯像的碳酸酐酶－I X (CA－IX) 專一性放射性藥品

CA-IX SPECIFIC RADIOPHARMACEUTICALS FOR THE TREATMENT AND IMAGING OF CANCER

(57)摘要

一種辨識與結合至 CA-IX 蛋白質之化合物具有式 I、II、III、或 IV。該等化合物可包括用於放射性顯像或治療應用之放射性元素。如此，可使用式 I、II、III、或 IV 化合物中之一者或多者製備藥學組成物。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

參考相關申請案

本案請求美國臨時專利申請案第61/120,226號，申請日2008年12月5日及第61/180,341號，申請日2009年5月21日之權益，二案全文係以引用方式併入此處用於任何及全部目的。

本發明係為用於癌症之治療及顯像的碳酸酐酶-IX (CA-IX)專一性放射性藥品。

【先前技術】

發明背景

本技術大致上係有關放射性藥品領域及其用於核子醫學作為追蹤劑、顯像劑及用於多種病情之治療之用途。眾所周知腫瘤科表現與其惡性表現型相關聯之獨特蛋白質或可以比較正常細胞更大數目過度表現正常組成蛋白質。於腫瘤細胞表面上的獨特蛋白質之表現提供藉由探測腫瘤之表現型身分及生化組成及活性而診斷與特徵化疾病的機會。選擇性結合至特定腫瘤細胞表面蛋白質之放射性分子提供於非侵入性情況下顯像及治療腫瘤之具有吸引力的途徑。特別，本發明人發現對經常過度表現於許多腫瘤細胞表面上之CA-IX蛋白質之放射性標記配體提供癌細胞之非侵入性顯像及選擇性靶定之具有吸引力的途徑。

碳酸酐酶(CA)或碳酸脫氫酶屬於可於水存在下催化二氧化碳快速轉變成碳酸氫鹽及質子之一家族酶。因此碳酸

酐酶於維持血液及組織之酸鹼平衡(pH)扮演重要角色，同時於將二氧化碳由組織轉運出也扮演某種角色。CA為鋅金屬酶，活性部位鋅係配位至三個組胺酸支鏈之咪唑殘基。

碳酸酐酶家族至少有16種同功酶。專一性同功酶係出現於細胞液而錨定於粒線體內部之細胞膜或自細胞分泌出。經過徹底研究之組成性表現同功酶碳酸酐酶II(CA-II)係出現於大部分細胞類型之細胞液，且為負責胞內pH調節之主要同質異形體。

CA-IX為該酶之經錨定於膜之同質異形體，其催化功能部位係在胞外空間。CA-IX具有有限的組織分布且主要以低濃度出現於胃腸道。CA-IX之表現係於HIF-1 α 之控制之下，此種同功酶於試管內以及活體內於暴露於缺氧的腫瘤細胞高度表現。於子宮頸癌、卵巢癌、腎癌、食道癌、肺癌、乳癌、及腦癌中已經檢測得CA-IX表現增高。由於CA-IX活性造成胞外pH低結果導致腫瘤原性轉形、染色體重排、胞外基質分解、遷移及入侵、生長因子的誘導、蛋白酶活化及化學抗性。如此CA-IX細胞濃度與腫瘤的進行間有互相關性。如此針對CA-IX蛋白質之放射性藥品提供癌症之非侵入性治療之新穎康莊大道。

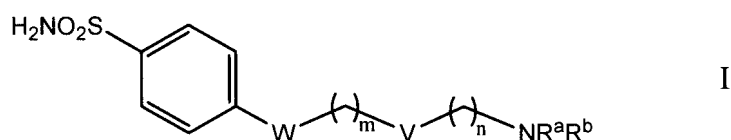
以放射性藥品選擇性靶定癌細胞無論用於顯像目的或治療目的係具有挑戰性。已知多種放射性核種可用於放射性顯像包括Ga-67、Tc-99m、In-111、I-123、及I-131。用於醫學顯像之較佳放射性同位素為Tc-99m，原因在於半衰期短(6小時)，可以相對低成本方便易得且發射140 keV之 γ 光

子。此外，Tc-99m錯合物諸如水及空氣安定性Tc(I)錯合物 $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$ 錯合物方便於一大氣壓的一氧化碳(CO)下於鹽水製備。如此，包含專一性受體糖磨生物活性分子共價繫結至 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 或 $^{186/188}\text{Re}$ 配位錯合物之雙官能分子提供癌細胞之選擇性顯像及靶定之新穎系統。

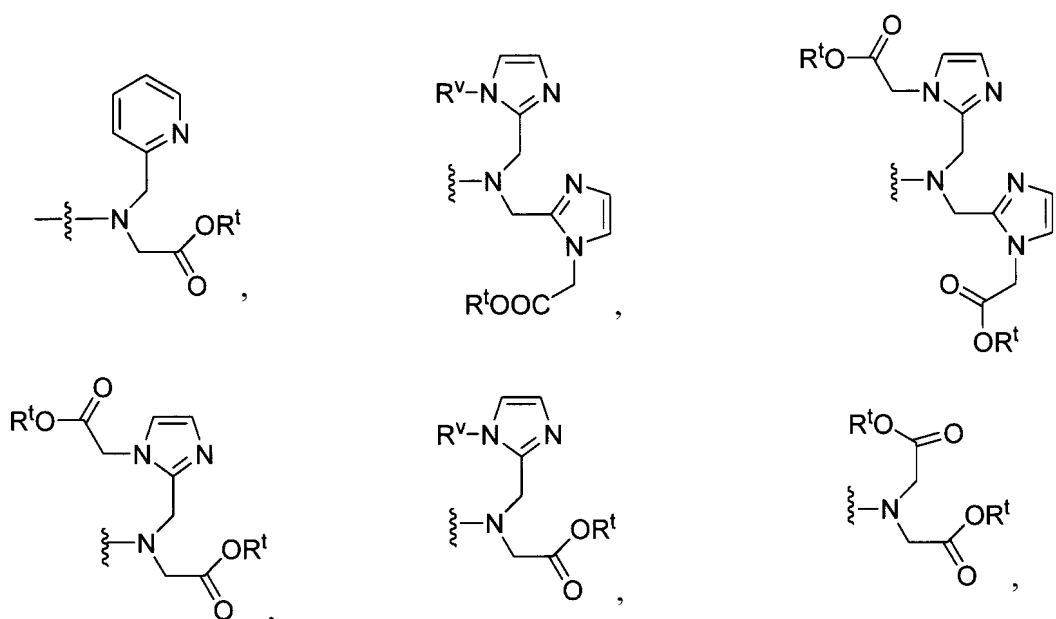
【發明內容】

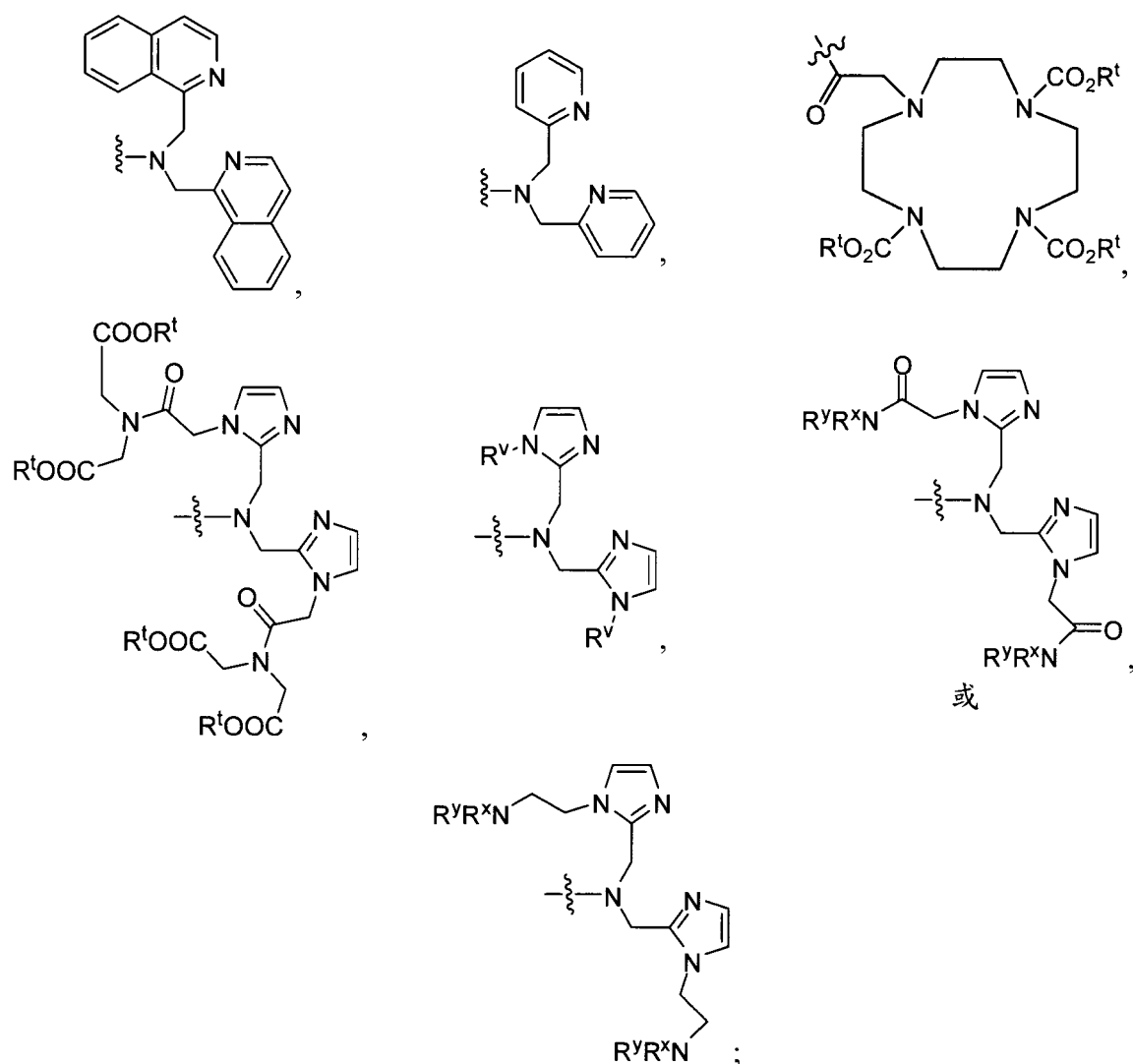
發明概要

於一個面相，提供一種式I化合物



此處：W為鍵結、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 烯基、芳基、雜芳基、 $-\text{NHC}(\text{O})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、或 $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ ；
V為鍵結、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 烯基、芳基、雜芳基、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、或 $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ ； NR^aR^b 為下式之螯合基：

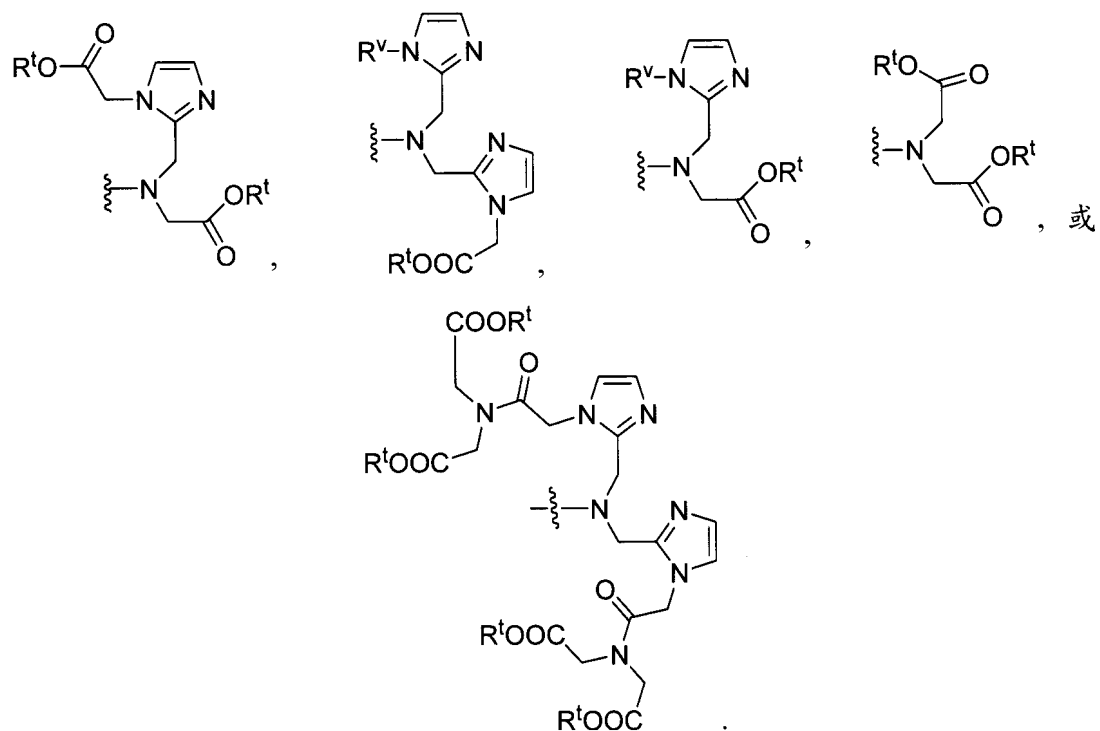




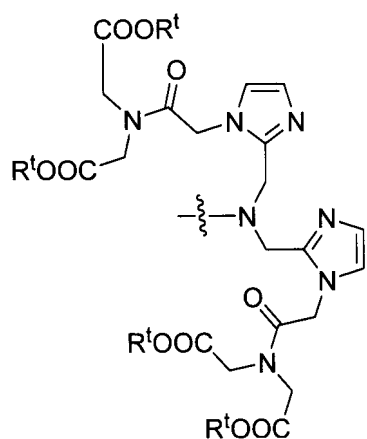
此處 R^t 為H、 C_1 - C_8 烷基、銨離子、或鹼金屬離子或鹼土金屬離子； R^v 為烷基； R^x 及 R^y 各自分別係選自於由氫、 C_1 - C_8 烷基、胺烷基、羥烷基或羧烷基所組成之組群； m 為0至15之整數；及 n 為0至15之整數；但限制條件為W及V不可皆為NH-C(O)-NH-或-NH-C(S)-NH-。於若干實施例中， R^v 為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、或第三丁基。於若干實施例中， R^v 為甲基。於若干實施例中， R^x 為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、或第三丁基。於若干實施例中， R^y 為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、或第三丁基。於若干實施例中，各

個 R^t 分別為H或第三丁基。於若干實施例中， R^t 為H。於若干實施例中， m 為0或1及 n 為0至8之整數。於若干實施例中， W 為 $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ 。

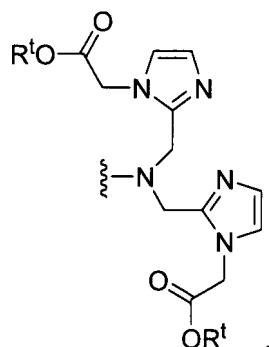
於若干實施例中， NR^aR^b 為下式之螯合基：



於若干實施例中， NR^aR^b 為下式之螯合基：

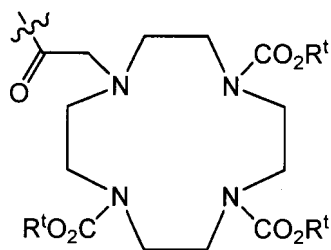


於若干實施例中， NR^aR^b 為下式之螯合基：

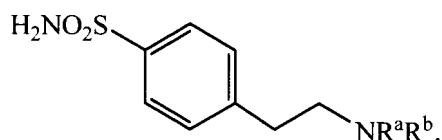


但當 NR^aR^b 為貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基)二乙酸(上式)時，式I不包括下列化合物：2,2'-(2,2'-(8-(3-(4-胺磺醯基苯基)硫脲)辛基吡嗪二基)-貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基)二乙酸；2,2'-(2,2'-(4-胺磺醯基苯基吡嗪二基)-貳(1H-咪唑-2,1-二基)二乙酸；或2,2'-(2,2'-(5-(4-胺磺醯基苯基)戊基吡嗪二基)-貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基)二乙酸。

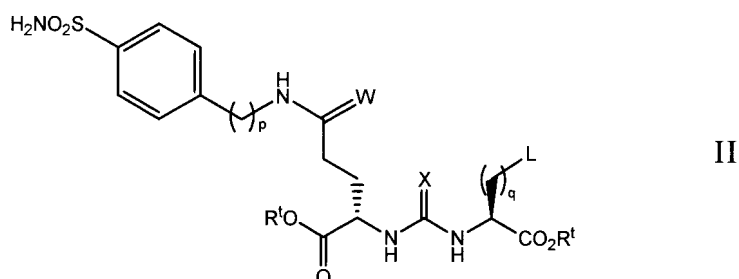
於若干實施例中， NR^aR^b 為下式之螯合基：



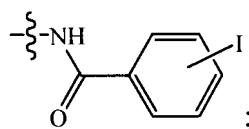
於若干實施例中，式I化合物具有結構式：



於另一面相，提供一種式II化合物：

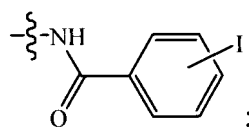


此處L為如對式I化合物所定義之 NR^aR^b 螯合基或下式基團：

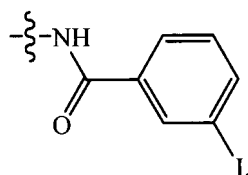


W及X分別為O或S；p為0至5之整數；q為0至8之整數；R^t為H、C₁-C₈烷基、銨離子或鹼金屬離子或鹼土金屬離子；及R^v為烷基。於若干實施例中，R^v為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、或第三丁基。於若干實施例中，R^v為甲基。於若干實施例中，各個R^t分別為H或第三丁基。於若干實施例中，R^t為H。

於式II化合物之若干實施例中，L為下式基團：

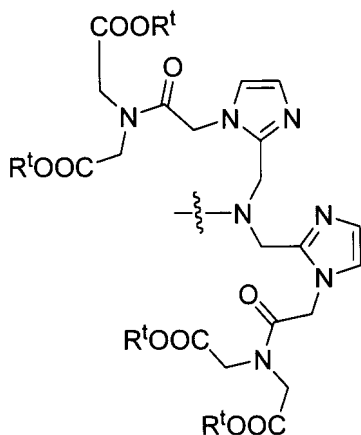


此處碘為I-123或I-133。於其它實施例中，L為下式基團：

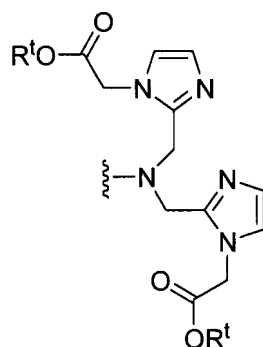


於若干此等實施例中，碘為I-123或I-133。

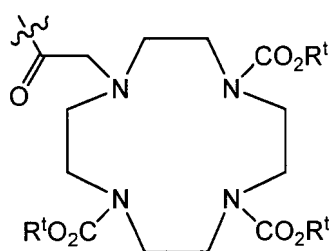
於若干實施例中，NR^aR^b為下式之螯合基：



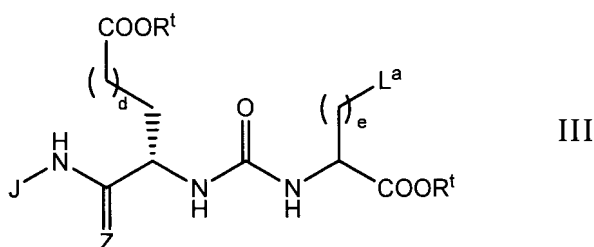
於若干實施例中，NR^aR^b為下式之螯合基：



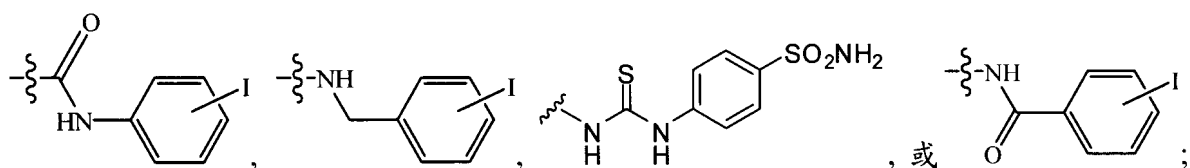
於若干實施例中， NR^aR^b 為下式之螯合基：



於另一面相，提供一種式III化合物：



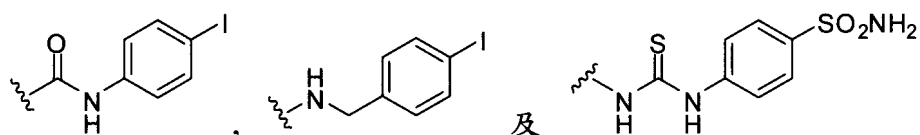
此處J為芳基；Z為O或S； L^a 為根據式I之 NR^aR^b 螯合基或下式基團：



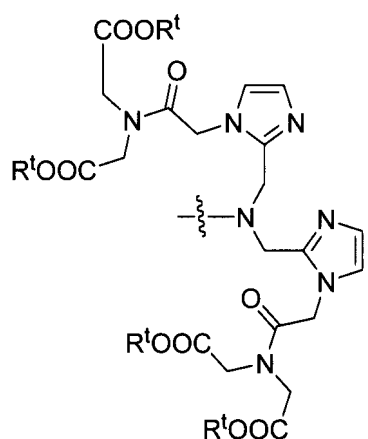
d為0至5之整數；e為0至8之整數； R^t 為H、 C_1 - C_8 烷基、銨離子、或鹼金屬離子或鹼土金屬離子；及 R^v 為烷基。於若干實施例中，J為苯基、萘基、或蒽基。於若干實施例中，J為經一取代之或二取代之苯基。於若干此等實施例中，苯基係經以I、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、-CN、- NO_2 、-OH、

-SH、-SO₂NH₂、-NR^cR^d一取代；其中R^c及R^d分別為H、(C₁-C₄)烷基、或芳基。於其它此等實施例中，J係經二取代且第一取代基為I、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、-CN、-NO₂、-OH、-SH、-SO₂NH₂、或-NR^cR^d；其中R^c及R^d分別為H、(C₁-C₄)烷基、或芳基；而第二取代基為(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、-OH、-SH、或鹵素。於若干實施例中，R^v為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、或第三丁基。於若干實施例中，R^v為甲基。於若干實施例中，各個R^t分別為H或第三丁基。於若干實施例中，R^t為H。

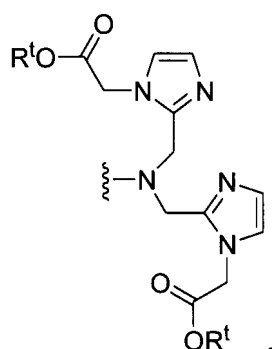
於式III化合物之若干實施例中，L^a為



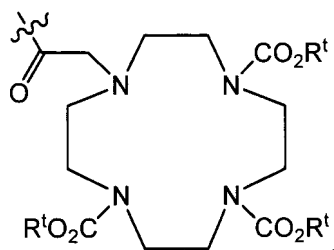
於若干實施例中，NR^aR^b為下式之螯合基：



於若干實施例中，NR^aR^b為下式之螯合基：

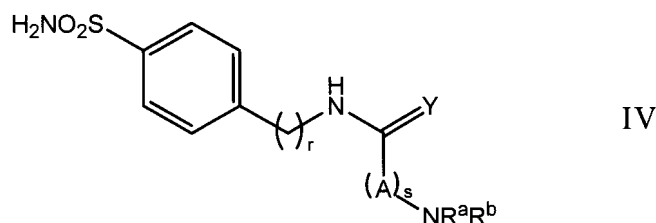


於若干實施例中， NR^aR^b 為下式之螯合基：



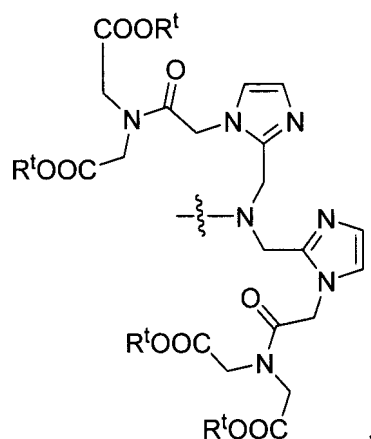
於若干實施例中，提供一種包括式III化合物之錯合物， L^a 為 NR^aR^b 螯合基及化合物係與金屬錯合。

於另一面相，提供一種式IV化合物：

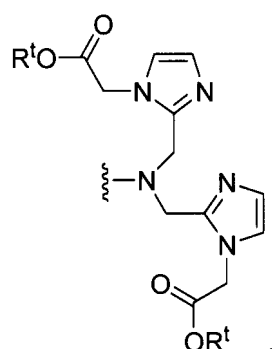


此處 NR^aR^b 為根據式I之螯合基；Y為O或S；A為 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_x\text{-(OCH}_2\text{CH}_2)_y\text{-}$ 或 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_y(\text{CH}_2)_x\text{-}$ ；x為0至3之整數；y為0至3之整數；r為0至5之整數；s為0至10之整數； R^t 為H、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、銨離子、或鹼金屬離子或鹼土金屬離子；及 R^v 為烷基。於若干實施例中，r為0、1或2。於若干實施例中，s為0、5、或10。於若干實施例中， R^v 為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、或第三丁基。於若干實施例中， R^v 為甲基。於若干實施例中，各個 R^t 分別為H或第三丁基。於若干實施例中， R^t 為H。

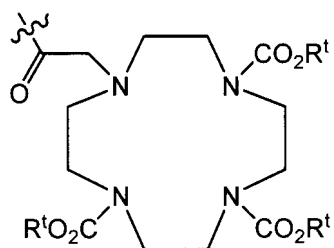
於若干實施例中， NR^aR^b 為下式之螯合基：



於若干實施例中， NR^aR^b 為下式之螯合基：

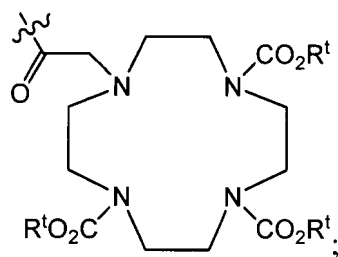


於若干實施例中， NR^aR^b 為下式之螯合基：



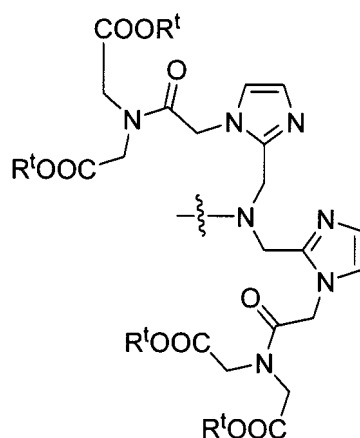
於另一面相，提供含 NR^aR^b 螯合基之式I、II、III、或IV化合物與金屬之錯合物。於若干實施例中，金屬為Re、Tc、Y、Lu、Ga、或In。於若干實施例中，金屬為放射性核種。於若干實施例中，金屬為鎝-99m或銻-186m及/或銻-188m。

於另一面相，一種錯合物包括式I、II、III、或IV化合物，此處該化合物包括下式 NR^aR^b 螯合基：

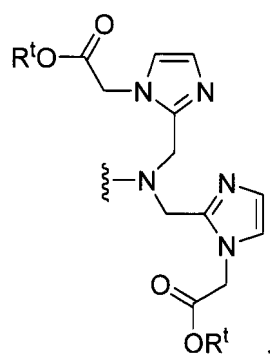


及選自於由Y、Ga、Lu、及In所組成之組群之金屬。

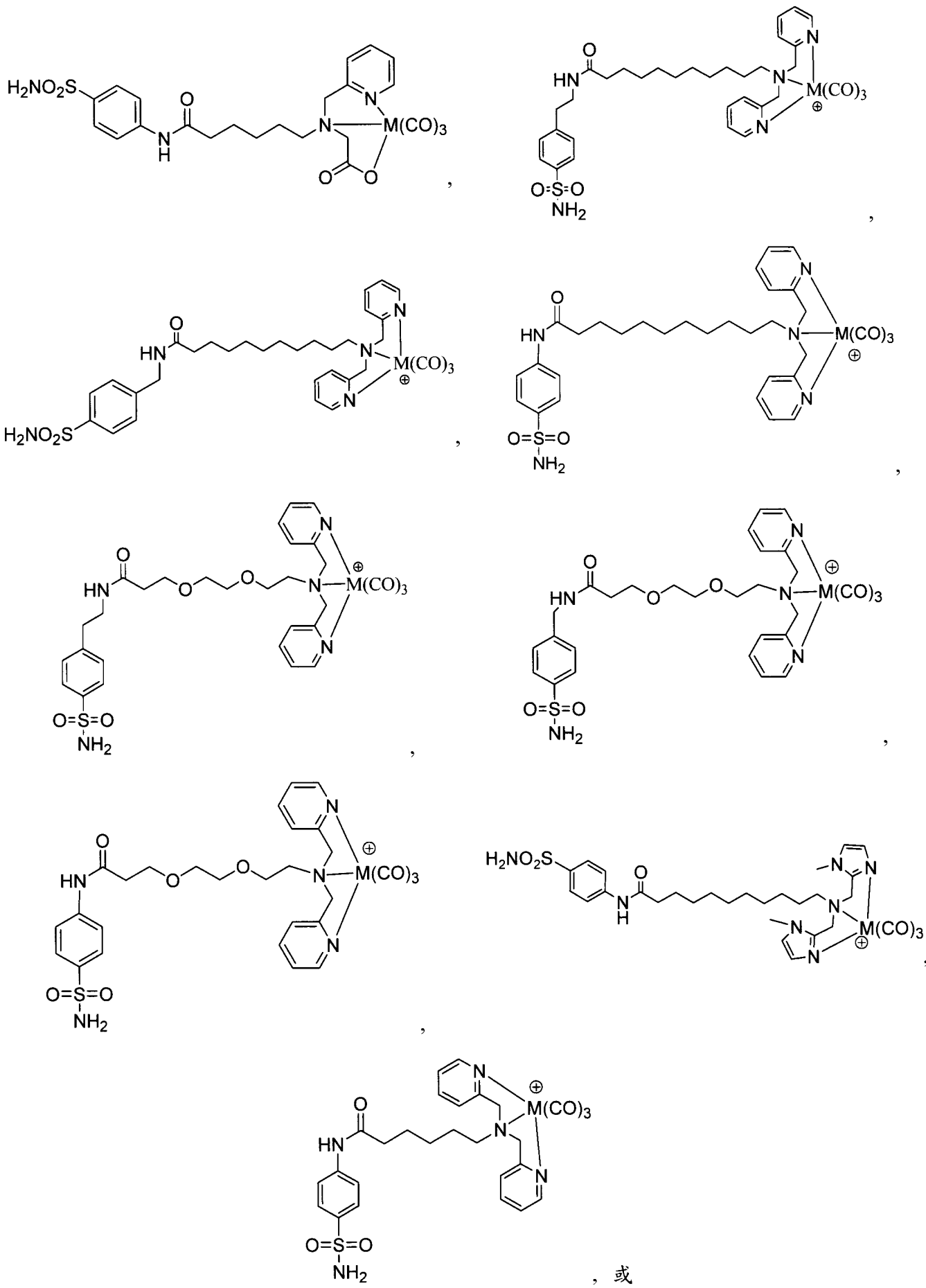
於另一面相，一種錯合物包括金屬及式I、II、III、或IV化合物，此處該化合物包括下式 NR^aR^b 螯合基：



於另一面相，一種錯合物包括金屬及式I、II、III、或IV化合物，此處該化合物包括下式 NR^aR^b 螯合基：



於另一面相，提供一種錯合物其為：



其藥學上可接受之鹽及溶劑合物；此處M為Tc或Re。

於另一面相，提供一種藥學調配物包括式I、II、III、IV、其藥學上可接受之鹽或溶劑合物中之任一種化合物及藥學上可接受之賦形劑，其中該化合物包括放射性核種。於若干實施例中，該放射性核種為碘。於其它實施例中，該放射性核種為金屬。於若干實施例中，該金屬為Re、Tc、Y、Lu、Ga、或In。

於另一面相，提供一種顯像病人體之一區之方法，包括下列步驟：將診斷上有效量之式I、II、III、IV、其藥學上可接受之鹽或溶劑合物中之任一種化合物投予病人及獲得病人該區之影像，其中該化合物包括放射性核種。於若干實施例中，該放射性核種為碘。於其它實施例中，該放射性核種為金屬。於若干實施例中，該金屬為Re、Tc、Y、Lu、Ga、或In。

圖式簡單說明

第1圖為實例8化合物之^{99m}Tc類似物於HeLa異種移植小鼠之組織生物分布之線圖，以%ID/克±(SEM)表示。

第2圖為實例1、3、7、及8之^{99m}Tc類似物於HeLa異種移植小鼠之組織生物分布之線圖，以%ID/克±(SEM)表示。

第3圖為實例7化合物之^{99m}Tc錯合物於HeLa異種移植小鼠之組織分布之線圖，以%ID/克±(SEM)表示。

第4圖為實例3化合物之^{99m}Tc錯合物於HeLa異種移植小鼠之組織分布之線圖，以%ID/克±(SEM)表示。

第5圖為實例1化合物之^{99m}Tc類似物於HeLa、SKRC

52、及SKRC 59異種移植小鼠及實例7及10化合物之 ^{99m}Tc 類似物於HeLa異種移植小鼠之組織分布之線圖，以%ID/克 $\pm$ (SEM)表示。

【實施方式】

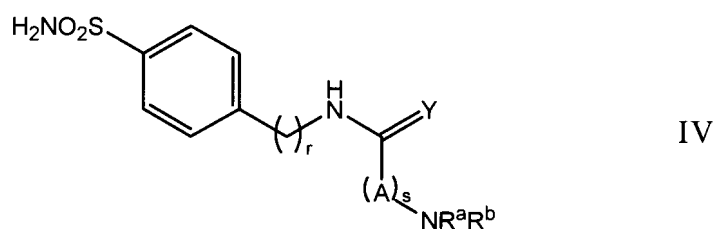
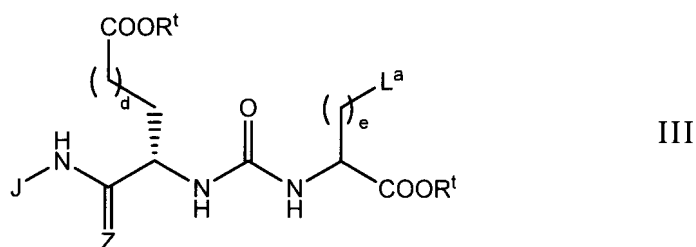
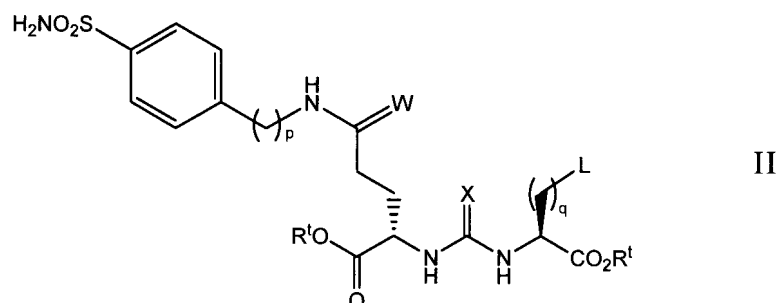
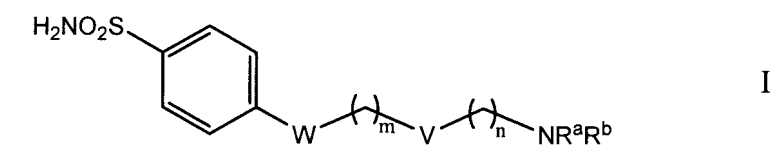
較佳實施例之詳細說明

有兩大類放射性藥品：(i)具有嚴格藉血流或灌流決定之生物分布且靶定於高容量系統諸如腎小球過濾、吞噬作用、肝細胞清除及骨質吸收之該等放射性藥品及(ii)具有由專一性酶交互作用或受體結合交互作用所決定之分布之該等放射性藥品，此等部位為低容量部位。本放射性藥品屬於第二類及係經由將放射性核種配位錯合物軛合至對感興趣之特定蛋白質或受體具有選擇性之生物活性分子合成。

雖然多種生物活性分子(BAM)可用作為載劑，但小分子及小胜肽具有優於抗體或蛋白質之優點。舉例言之，小分子及小胜肽具有較高擴散性、較快速血液清除率、及較低背景輻射。此等載劑允許以高產出量方式合成類似物。此外，小胜肽容易轉換成胜肽模擬物或小分子類似物其具有較高安定性及對標靶酶或受體有改良之親和力。

如此於一個面相，提供式I、II、III、或IV化合物之合成。於若干實施例中，化合物包括可探勘供該化合物用於放射性顯像之放射性元素。於若干實施例中，該放射性元素為Re、Tc、In、Ga、Y、Lu、或I之不穩定同位素中之一者。放射性化合物也可用作為用於癌細胞之治療及顯像之放射性藥品。特定言之，該等化合物可用於靶定子宮頸、

腦、腎、卵巢、乳房、肺及食道之癌瘤。



定義

為求方便，此處採用之及落入於隨附之申請專利範圍之若干術語集合於此處。

如此處使用，「約」為熟諳技藝人士所瞭解且依據其使用之上下文將改變至某種程度。若該術語之用途對熟諳技藝人士為未明，於使用該術語之給定上下文中，「約」將表示該特定術語之至多加或減10%。

此處示例說明之實施例適合於此處未特別揭示之任何元件或限制存在下進行。如此，例如「包含」、「包括」、「含有」等詞將以擴大方式解讀而非限制性。此外，此處採用

之術語及表示法係用作為描述性術語而非限制性，絕非意圖於此等術語及表示法之使用中排除其所示及所述特徵結構或部分之任何相當物，反而須瞭解於本案所請求專利之技術範圍內可做出多種修改。此外，「主要組成為」一詞須瞭解包括特別引用之該等元體及不會對本案所請求專利技術之基本特性及新穎特性造成實質影響之該等額外元體。

「包含」一詞排除未載明的任何元體。

「一」及「該」及於描述元體之上下文中(特別於如下申請專利範圍之上下文中之類似引述)須解譯為涵蓋單數及複數，除非於此處特別指示或藉上下文有清晰的矛盾陳述。

如此處使用「親脂基團」及「親脂部分」等詞係指對非極性及非水性環境相較於對極性或水性環境有較大親和力之基團、部分或取代基。例如Merriam Webster之線上詞曲定義「親脂性」為「對脂質(呈脂肪)具有親和力」。親脂部分之實例包括脂肪族烴基例如烷基、芳香烴基、及長鏈鹼基；隨著組成碳數的增加，全部皆具有較高親脂性。通常，添加親脂部分至特定化合物將增高於標準辛醇/水分溶係數測定方案中該化合物對辛醇之親和力；此種方案可用於計量化合物的相對斥水性(親脂性)及親水性。

「路易士鹼」及「路易士鹼性」等詞係指於某些反應條件下可給予一對電子之化學部分。可將路易士鹼特徵化為依據路易士鹼及金屬離子之身分而定，於某些錯合物中給予單一電子，但最瞭解作為二電子施體之路易士鹼。路

易士鹼性部分實例包括未帶電化合物諸如醇類、硫醇類及胺類及帶電部分諸如烷氧陰離子類、硫醇酸根類、碳陰離子及多種其它有機陰離子。於若干實例中，路易士鹼包含單一原子諸如氧陰離子(O_2^-)。於若干較不常見的情況下，路易士鹼或配體可帶正電。路易士鹼當配位至金屬離子時俗稱為配體。「配體」一詞係指以某種方式與另一個種類交互作用之種類。於一個實例中，配體可為路易士鹼，其可與路易士酸形成配位鍵。於其它實例中，配體為與金屬離子形成配位鍵之種類經常為有機。配體當配位至金屬離子時具有多種熟諳技藝人士已知之結合模式，例如包括末端(亦即結合至單一金屬離子)及橋接(亦即一個路易士鹼結合至多於一個金屬離子)。

「螯合劑」一詞係指有兩個或多個未共享電子可供給予金屬離子之分子，經常為有機分子且常為路易士鹼。金屬離子通常係藉兩個或多個電子對而配位至螯合劑。「二齒螯合劑」、「三齒螯合劑」、及「四齒螯合劑」為技藝界所瞭解且係指分別具有二、三及四電子對方便同時給予由該螯合劑配位的金屬離子之螯合劑。通常，螯合劑之電子對係與單一金屬離子形成配位鍵；但於某些實例中，螯合劑可與多於一個金屬離子形成配位鍵，多種結合模式皆屬可能。

「配位」一詞係指其中一個多電子對施體配位鍵結(也稱作為「配位」)至一個金屬離子之交互作用。

「錯合物」一詞係指經由可獨立存在之一個或多個富電子及乏電子分子或原子與各自也可獨立存在之一個或多

個電子缺乏分子聯合所形成之化合物。

如此處使用「治療上有效量」一詞表示化合物、材料或包含該化合物之組成物可有效用於動物體內至少一個細胞次族群以可應用於任何醫療處理上合理的效益/風險比用來產生某種期望的療效之數量。

如此處使用「治療」或「處理」等詞意圖也涵蓋診斷、預防、療法及治癒。接受此項處理之病人可為任何有需要之動物包括靈長類，特別為人類及其它哺乳動物諸如馬、牛、豬、及綿羊；及通稱家禽及寵物。

「藥學上可接受之」一詞用於此處係指該等化合物、材料組成物及/或劑型其於聲度醫學判定範圍內，適合用於接觸人類及動作組織而無過度毒性、刺激性、過敏反應或其它問題或併發症與合理的效益/風險比相稱。

如此處使用「藥學上可接受之載劑」一詞表示藥學上可接受之材料、組成物或載媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑或溶劑包囊材料涉及自一個器官或身體部分攜帶或轉運主題化合物至身體之另一個器官或另一部分。各個載劑必須為「可接受性」表示與該調配物中之其它成分可相容且不會對病人造成傷害。可用作為藥學上可接受之載劑之若干材料實例包括：(1)糖類諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；(4)粉狀西黃蓍膠；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑諸如可可脂及栓劑蠟；(9)油類諸如花生油、棉籽油、

紅花籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油、及大豆油；(10)二醇類諸如丙二醇；(11)多元醇類諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；(12)酯類諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)糖；(14)緩衝劑諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)藻蛋白酸；(16)不含熱原水；(17)等張鹽水；(18)林格氏溶液；(19)乙醇；(20)pH緩衝液；(21)聚酯類、聚碳酸酯類及/或聚酞類；及(22)用於藥學調配物中之其它無毒可相容物質。

如此處使用「腸道外投予」及「經腸道外投藥」等詞表示腸道投藥及局部投藥以外之投予模式，通常係藉注射及包括但非限於靜脈、肌肉、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹內、經氣管、皮下、角質層下、關節內、囊下、蜘蛛膜下、椎骨內及胸骨內注射/輸注。

「系統性投予」、「經系統地投予」、「周邊投予」及「經周邊投予」等詞用於此處表示化合物、藥物或其它材料直接投予中樞神經系統以外之投藥，諸如進入病人系統，如此接受代謝或其它類似的處理程序例如皮下投予。

「胺基酸」一詞涵蓋包括二官能基及酸官能基之全部化合物，無論為天然或合成，包括胺基酸類似物及衍生物。

「雜原子」一詞係指碳或氫以外之任何元素原子。雜原子之實例包括硼、氮、氧、磷、硫及硒。

概略言之，「經取代之」係指如後文定義之烷基或烯基(例如烷基)其中鍵結至其中所含氫原子之一個或多個鍵係由鍵結至非氫或非碳原子之鍵結所置換。經取代之基團也包括其中鍵結至碳或氫原子之一個或多個鍵係由鍵結至雜

原子之一個或多個鍵包括雙鍵或參鍵所置換。如此除非另行規定，否則經取代之基團將以一個或多個取代基取代。於若干實施例中，經取代之基團係以1、2、3、4、5、或6個取代基取代)。取代基之實例包括：鹵素(亦即F、Cl、Br、及I)；羥基；烷氧基；烯氧基；炔氧基；芳氧基；芳烷氧基；雜環基氧基；及雜環基烷氧基；羰基(酮基)；羧基；酯類；胺甲酸酯類；肟類；羥基胺類；烷氧胺類；芳烷氧胺類；硫醇類；硫化物類；亞砷類；砷類；磺醯基；磺醯胺類；胺類；N-氧化物類；肼類；醯肼類；脰類；疊氮化物類；醯胺類；脲類；脘類；胍類；烯胺類；醯亞胺類；異氰酸酯類；異硫氰酸酯類；氰酸酯類；硫氰酸酯類；亞胺類；硝基；腈類(亦即CN)等。

烷基包括有1至12個碳原子及典型1至10個碳原子或於若干實施例中，1至8、1至6、或1至4個碳原子之直鏈及分支鏈烷基。直鏈烷基之實例包括諸如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、及正辛基。分支烷基之實例包括但非限於異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、新戊基、異戊基、及2,2-二甲基丙基。烷基可經取代或未經取代。除非另行載明碳數，否則「低碳烷基」係指如前文定義但具有1至約10個碳，另外1至約6個碳原子於其主鏈結構之烷基。同理，「低碳烯基」及「低碳炔基」具有類似的鏈長度。

「羥烷基」一詞係指具有所指示之碳原子數之烷基其中烷基的氫原子中之一者或多者經以-OH基置換。羥烷基之

實例包括但非限於-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、
-CH₂CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH、
-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH、及其分支版本。

「胺烷基」係指具有有所指示之碳原子數之烷基其中烷基的氮原子中之一者或多者經以-NR¹R²基置換，其中R¹及R²各自分別係指氫、未經取代之(C₁-C₈)烷基、未經取代之芳基及經以選自於鹵基、未經取代之烷氧基、硫醇及CN中之一至三個取代基取代之芳基。當R¹及R²係附接至同一個氮原子時，其可組合氮原子而形成5-、6-或7-員環。胺烷基之非限制性實例包括但非限於-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂、及其分支版本。

「烷基羰基」一詞表示其中於C₁-C₈烷基中之一個或多個亞甲基經以C(O)基置換之-(C₁-C₈)烷基-C(O)基。代表例包括但非限於乙醯基、丙醯基、及CH₃(CH₂)₂C(O)-基。

「環狀烷基」或「環烷基」等詞係指含3至14個碳原子而不含環雜原子且具有單一個環或多個環包括稠合環系及橋接環系之飽和或部分飽和非芳香族環狀烷基。環烷基可經取代或未經取代。環烷基或環狀烷基包括環中有3至14個碳原子或於若干實施例中，3至12、3至10、3至8、或3至4、5、6或7個碳原子之一環、二環或三環烷基。一環環烷基之實例包括但非限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基。二環及三環環系包括橋接環烷基及稠合

環諸如但非限於二環[2.1.1]己烷、金剛烷基、十氫蒽基等。

烯基包括如前文定義之直鏈及分支鏈及環烷基，但兩個碳原子間至少存在有一個雙鍵。如此，烯基於若干實施例中具有2至約12個碳原子，於其它實施例中，2至10個碳原子及於其它實施例中2至8個碳原子。實例包括但非限於乙烯基、烯丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、環己烯基、環戊烯基、環己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、及己二烯基等。烯基可經取代或未經取代。代表性之經取代之烯基可經一取代或經多於一次取代，諸如但非限於經以諸如前文列舉之取代基一-、二-或三-取代。

炔基包括如前文定義之直鏈及分支鏈及環烷基，但兩個碳原子間至少存在有一個參鍵。 (C_2-C_8) 炔基之實例包括但非限於乙炔、丙炔、1-丁炔、2-丁炔、1-戊炔、2-戊炔、1-己炔、2-己炔、3-己炔、1-庚炔、2-庚炔、3-庚炔、1-辛炔、2-辛炔、3-辛炔及4-辛炔。炔基可未經取代或選擇性地經以如後文說明之一個或多個取代基取代。

芳基為不含雜原子之環狀芳香族烴。芳基包括一環、二環及多環環系。如此芳基包括但非限於苯基、萘基、聯伸七苯基、聯伸苯基、茛并苯基、芴基、菲基、聯伸三苯基、芘基、蒽并蒽基、苯并菲基、聯苯基、蔥基、茛基、四氫茛基、聯伸五苯基、及蒽基。於若干實施例中，芳基含有6至14個碳，於其它實施例中，該基之環部分含有6至12或甚至6至10個碳原子。芳基包括經取代之及未經取代之

芳基。經取代之芳基可經一取代或經多於一次取代。舉例言之，經一取代之芳基包括但非限於經2-、3-、4-、5-、或6-取代之苯基或萘基，其可經以諸如前文列舉之取代基取代。

芳烷基為如前文定義之烷基其中烷基之氫或碳鍵係經以鍵結至如前文定義之芳基之鍵置換。於若干實施例中，芳烷基含有7至20個碳原子、7至14個碳原子或7至10個碳原子。

雜環基包括含3個或多個環成員之非芳香環，其中一個或多個環成員為雜原子諸如但非限於N、O、及S。於若干實施例中，雜環基包括3至20個環成員，而其它此等基團具有3至6、3至10、3至12、或3至15個環成員。雜環基涵蓋不飽和、部分飽和及飽和環系諸如咪唑基、咪唑啉基、及咪唑啉基。雜環基可經取代或未經取代。雜環基包括但非限於吡啶基、吡嗪基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡啶基、噻唑啉基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、二噁呋喃基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡啶基、吡啶啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻唑啉基、異噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌啶基、咪啉基、噻咪啉基、四氫哌喃基、四氫噻哌喃基、噁噻吡、二噁吡基、二噻吡基、哌喃基、吡啶基、噻啶基、噻吡基、哌吡基、三吡基、二氫吡啶基、二氫二噻吡基、二氫二噻喃基、高哌吡基、吡啶基、吡啶啉基、異吡啶基、吡啶基(吡咯并吡啶基)、吡啶基、吡啶基、苯

雜芳基為含5個或更多個環成員之芳香環，其中一者或多者為雜原子諸如但非限於N、O、及S。雜芳基可經取代或未經取代。雜芳基包括但非限於下列基團諸如吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基、吡啶并吲哚基(吡咯并吡啶基)、吡唑基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基(吡嗪并咪唑基)、吡啶并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基、異噁唑并吡啶

基、噻蔡基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、
 苯并呋啉基、苯并呋啉基、喹啉基、異喹啉基、四氫
 喹啉基、喹啉基、及喹啉基。

烷氧基為其中鍵結至氫原子之鍵係經以經取代之或未
 經取代之烷基諸如前文定義之碳原子之鍵置換之羥基
 (-OH)。線性烷氧基之實例包括但非限於甲氧基、乙氧基、
 丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等。分支烷氧基之實例
 包括但非限於異丙氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、異戊
 氧基、異己氧基等。環烷氧基之實例包括但非限於環丙基
 氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、環己基氧基等。烷氧基
 可經取代或未經取代。代表性經取代之烷氧基可經以諸如
 前文列舉之取代基取代一次或多次。

「多環基」或「多環基團」等詞係指兩個或多個環(例
 如環烷基類、環烯基類、環炔基類、芳基類及/或雜環基類)
 其中兩個或多個碳為兩個鄰接環所共用，例如該等環為「稠
 合環」。透過非相鄰原子接合之環定名為「橋接」環。多環
 之各個環可經以前述該等取代基取代諸如鹵素、烷基、芳
 烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、胺基、一烷基胺基、
 二烷基胺基、硝基、巰基、亞胺基、鹽胺基、膦酸基、亞
 膦酸基、羰基、羧基、矽烷基、醚、烷硫基、磺基、酮、
 醛、酯、雜環基、芳香族或雜芳香族部分、-CF₃、-CN等。

「碳環」一詞係指其中該環之各個原子為碳之芳香環
 或非芳香環。

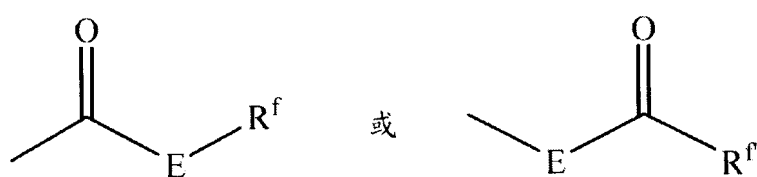
「硝基」一詞係指-NO₂；「鹵素」一詞為業界所已知且

係指-F、-Cl、-Br或-I；「巰基」一詞為業界所已知且係指-SH；「羥基」一詞表示-OH；及「磺醯基」一詞為為業界所已知且表示-SO₂⁻。「鹵陰離子」表示鹵素之相對應陰離子及「假鹵陰離子」具有Cotton及Wilkinson所著「進階無機化學」之560所陳述之定義。

「胺」或「胺基」等詞係指-NR^cR^d基其中R^c及R^d各自分別表示氫、(C₁-C₈)烷基、芳基、雜芳基、及雜環烷基。當R^c及R^d係附接至同一個氮原子時，其可與該氮原子組合而形成5-、6-或7-員環。例如-NR^cR^d表示包括1-吡咯啉基、吡啶基或4-咪啉基環。

「醯胺基」一詞為業界所瞭解之經胺基取代之羰基且包括可以通式-C(O)NR^cR^d基表示之部分，其中R^c及R^d係如前文定義。根據若干實施例，醯胺不包括可能不穩定之醯亞胺類。

「羰基」及「羧酸根」等詞包括可以如下通式表示之此等部分：



其中E為鍵結或表示O或S，及R^f及R^f分別為H、烷基、烯基、芳基、或藥學上可接受之鹽。當E為O及R^f係如前文定義時，該部分於此處稱作為羰基，且特別當R^f為氫時該式表示「羧酸」。一般而言，當明白顯示氧由硫所置換時，該式表示「硫羰基」。

「烷氧基」或「烷氧」等詞係指具有氧基團附接其上之如前文定義之烷基。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、第三丁氧基等。「醚」為兩個烴藉一個氧所共價鏈接。「醚」也涵蓋多醚，此處一個給定基中可存在有多於一個醚基或鍵聯。「醚」也涵蓋環醚類及冠醚類，此處醚鍵聯係於環狀基團內部。

「磺酸酯」一詞係指可由通式 $-S(O)_2OR^g$ 表示之部分，其中 R^g 為電子對、氫、烷基、環烷基、或芳基。「硫酸酯」一詞包括可以通式表示之部分，其中 R^g 係如前文定義。「磺醯胺」一詞包括可以通式： $-N(R^f)S(O)_2OR^{f'}$ 表示之部分，其中 R^f 及 $R^{f'}$ 係如前文定義。「硫醯胺」一詞係指可以通式 $-S(O)_2NR^eR^f$ 表示之部分，其中 R^e 及 R^f 為氫、 (C_1-C_8) 烷基或芳基。「磺醯基」一詞係指可以通式： $-S(O)_2R^h$ 表示之部分，其中 R^h 為下列中之一者：氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基。

各種表示法例如烷基、m、n等當其於任何結構式中出現多於一次時其定義意圖與同一個結構式中它處之其定義獨立無關。

三氟甲磺醯基、甲苯磺醯基、甲磺醯基、及九氟丁磺醯基分別係指三氟甲烷磺醯基、對甲苯磺醯基、甲烷磺醯基、及九氟丁烷磺醯基。三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、及九氟丁磺酸酯等詞為業界所已知且分別係指三氟甲烷磺酸酯、對甲苯磺酸酯、甲烷磺酸酯、及九氟丁烷磺酸酯官能基及含有該等官能基之分子。縮寫Me、Et、Ph、

Tf、Nf、Ts及Ms分別表示甲基、乙基、苯基、三氟甲磺酰基、九氟丁磺酰基、對甲苯磺酰基及甲磺酰基。熟諳技藝之有機化學師所利用的更綜合性縮寫表單出現於有機化學期刊各卷第一期；本表單典型係以標題標準縮寫表單之表格中呈現。

組成物所含之若干化合物可以特定幾何形式或立體異構形式存在。此外，化合物也可為旋光性。化合物也可包括順-及反-異構物、R-及S-對映異構物、非對映異構物、(D)-異構物、(L)-異構物、其外消旋混合物、及其其它混合物。額外非對稱碳原子可存在於取代基諸如烷基。例如若期望化合物之特定對映異構物，則可藉非對稱合成或藉使用對掌輔劑衍生製備，此處結果所得之非對映異構混合物經分離及輔基經裂解而提供純質期望的對映異構物。另外，當分子含有鹼性官能基諸如胺基或酸性官能基諸如羧基時，與適當旋光性酸或鹼形成非對映異構鹽，接著藉技藝界眾所周知之分段結晶或層析術手段光學分割如此所形成之非對映異構物，及隨後回收純質對映異構物。

如此處使用「保護基」一詞表示保護具有潛在反應性之官能基免於出現非期望之化學轉換之暫時性取代基。此等保護基之實例包括羧酸之酯、醇之矽烷基醚、及醛及酮分別之縮醛及縮酮。保護基化學領域已經綜論(Greene, T.W.; Wuts, P.G.M., 有機合成保護基, 第三版; 威利公司, 紐約, 1999年)。

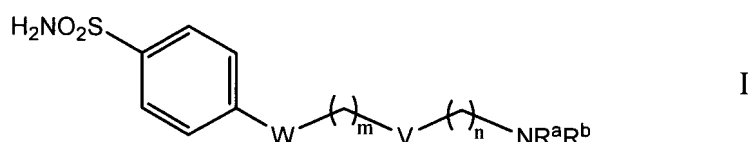
除非另行指示，否則「立體異構物」表示實質上不含

該化合物之其它立體異構物之一種化合物之立體異構物。如此具有一個對掌中心之立體異構純質化合物將實質上不含該化合物之相對對映異構物。具有兩個對掌中心之立體異構純質化合物將實質上不含該化合物之其它非對映異構物。典型立體異構純質化合物包含大於約80%重量比之該化合物之一種立體異構物及小於約20%重量比之該化合物之其它立體異構物，例如大於約90%重量比該化合物之一種立體異構物及小於約10%重量比之該化合物之其它立體異構物，或大於約95%重量比該化合物之一種立體異構物及小於約5%重量比之該化合物之其它立體異構物，或大於約97%重量比該化合物之一種立體異構物及小於約3%重量比之該化合物之其它立體異構物。

若所示結構式與給予該結構式之命名間有歧異，則以所示結構式為主。此外，若一個結構式或部分結構式之立體化學未以粗體或虛線指示，則該結構式或該結構式部分可解譯為涵蓋其全部立體異構物。

螯合化合物及其合成

於一個面相，提供式I化合物、其藥學上可接受之鹽、及溶劑合物：

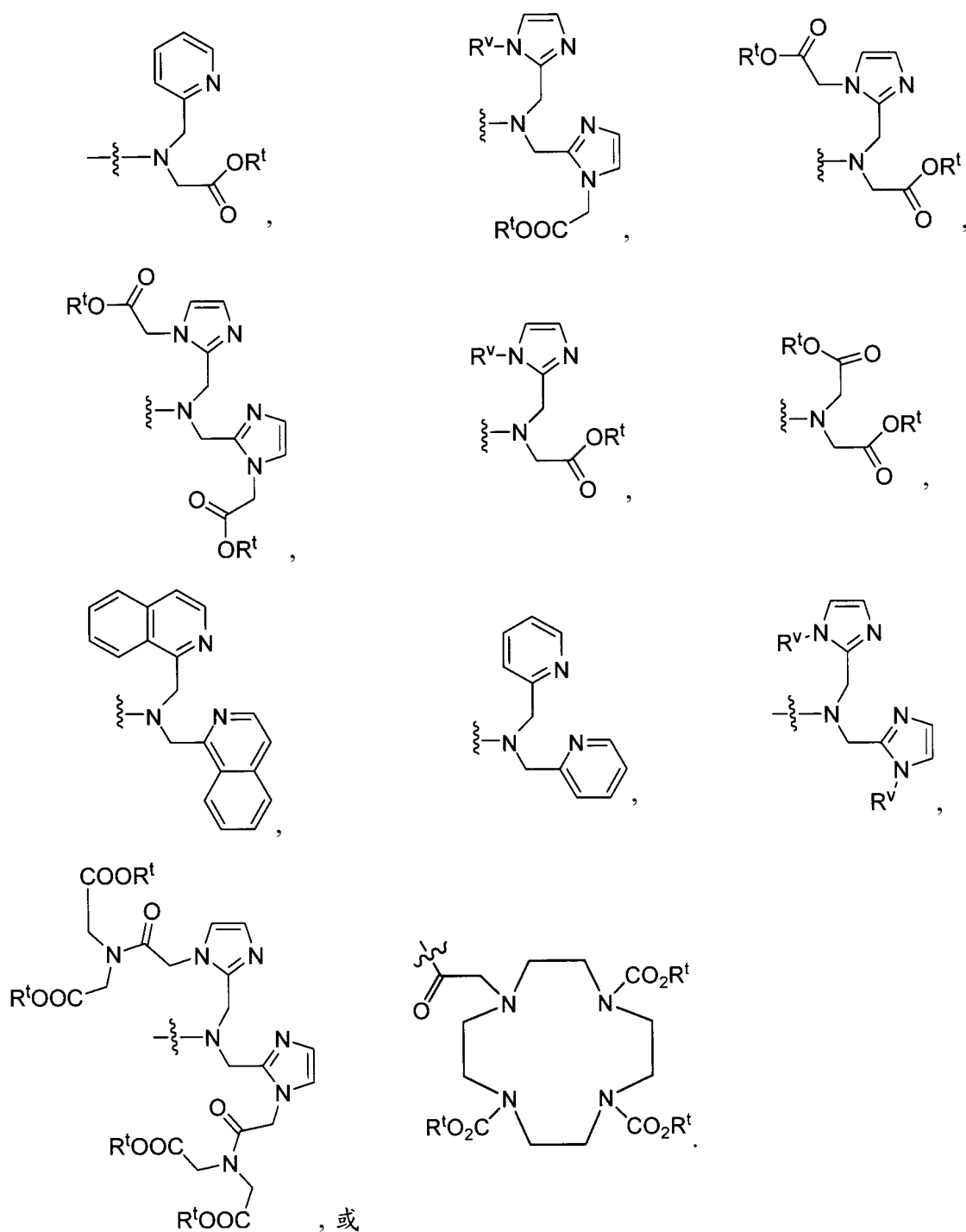


根據式I之若干實施例，W為鍵結、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、芳基、雜芳基、-NHC(O)、脲(-NH-C(O)-NH-)、或硫脲(-NH-C(S)-NH-)；V為鍵結、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、芳

基、雜芳基、 $-\text{NHC}(\text{O})$ 、脲 $(-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-)$ 、或硫脲 $(-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-)$ ； m 為0至15之整數，及 n 為0至15之整數。

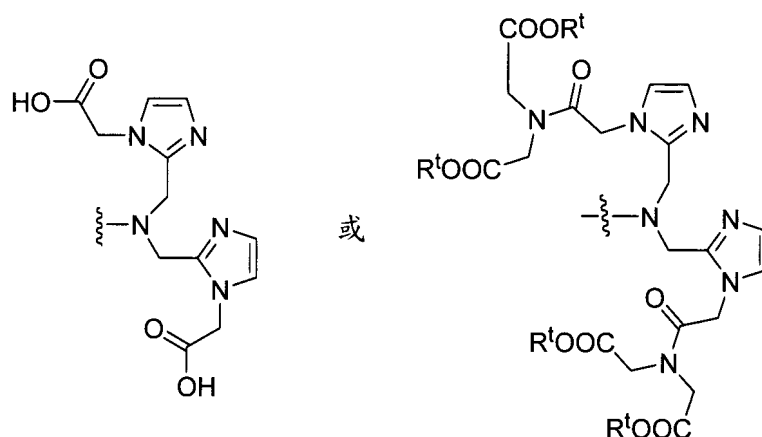
於若干實施例中， W 及 V 不可皆為脲或硫脲。

式I之 NR^aR^b 基為下列螯合基中之一者，此處 R^t 為 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、銨離子、或鹼金屬離子或鹼土金屬離子；及 R^v 為烷基：



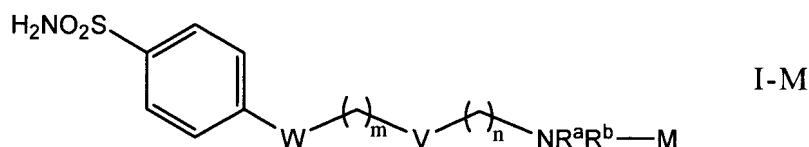
根據若干實施例， R^v 為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、或第三丁基。於其它實施例中， R^v 為甲基。於若干實施例中，各個 R^t 分別為H或第三丁基。於又有其它實施例中， R^t 為H。

根據若干實施例，式I化合物之 NR^aR^b 基為：

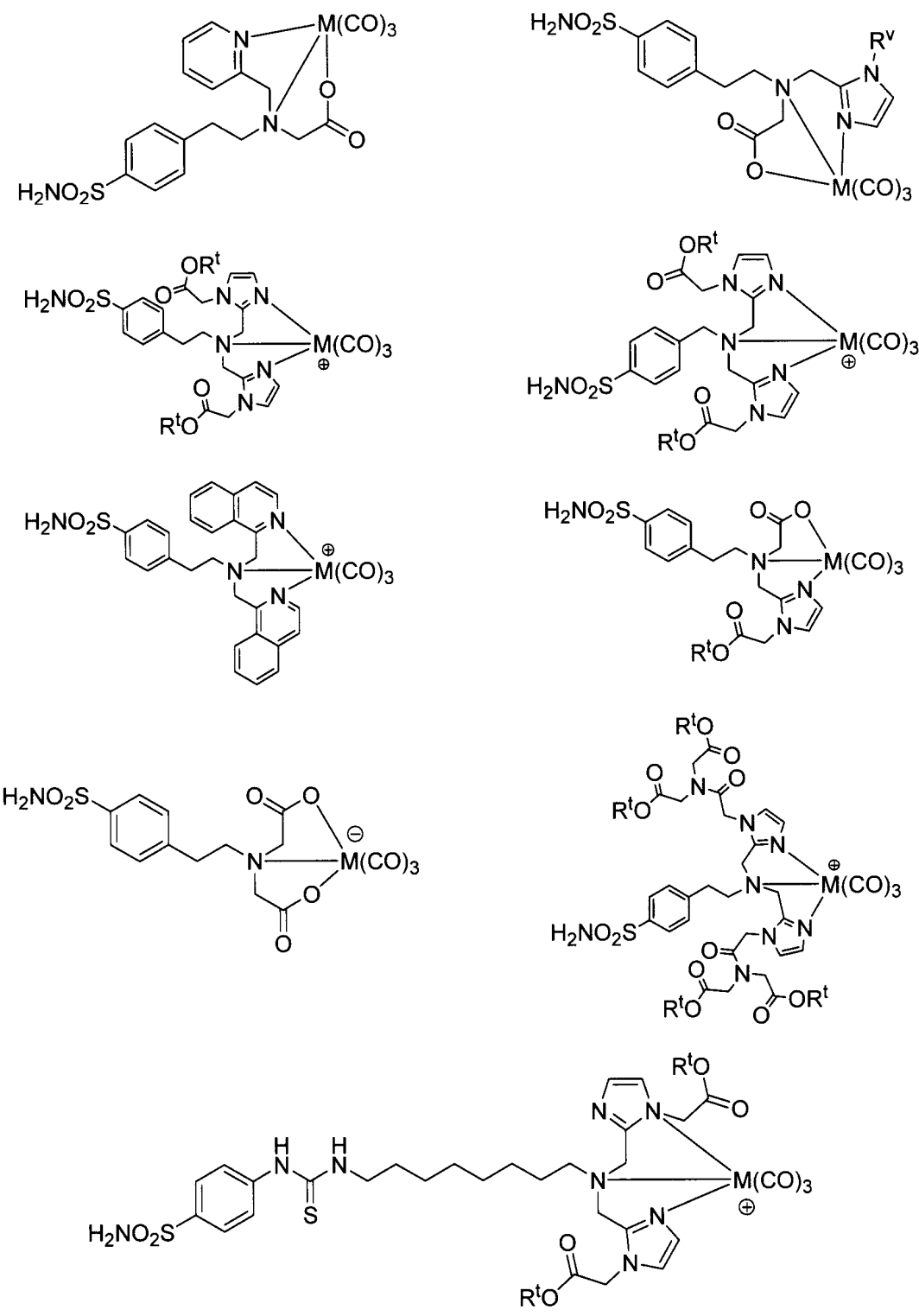


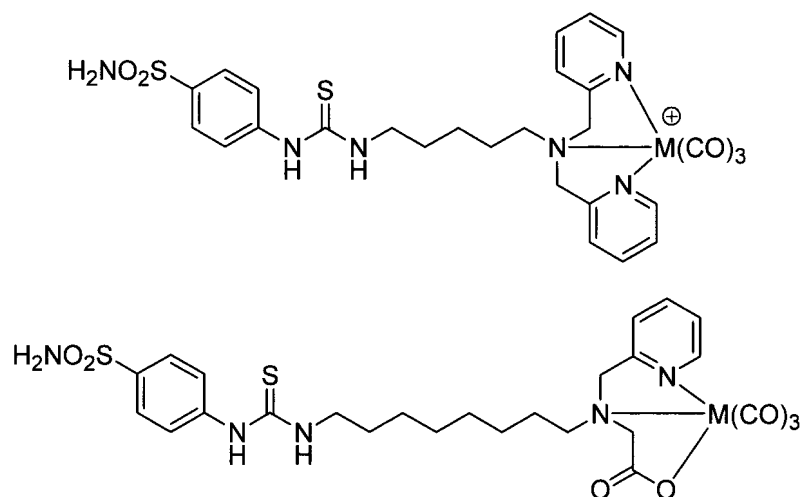
於其中 NR^aR^b 為貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基)二乙酸之實施例中，式I化合物非為2,2'-(2,2'-(8-(3-(4-胺磺醯基苯基)硫脲)辛基吡嗪二基)-貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基)二乙酸；2,2'-(2,2'-(4-胺磺醯基苯基吡嗪二基)-貳(1H-咪唑-2,1-二基)二乙酸；或2,2'-(2,2'-(5-(4-胺磺醯基苄醯胺)戊基吡嗪二基)-貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基)二乙酸。

根據多個實施例，該化合物之 NR^aR^b 基可進一步螯合至金屬。於若干實施例中，金屬為放射性核種。例如金屬可為鎳-99m或銻-186m/188m。錯合物諸如 $[NEt_4]_2[MBr_3(CO)_3]$ ；M為Tc或Re可與式I化合物於醇系溶劑反應而提供式I-M螯合化合物，容後詳述。

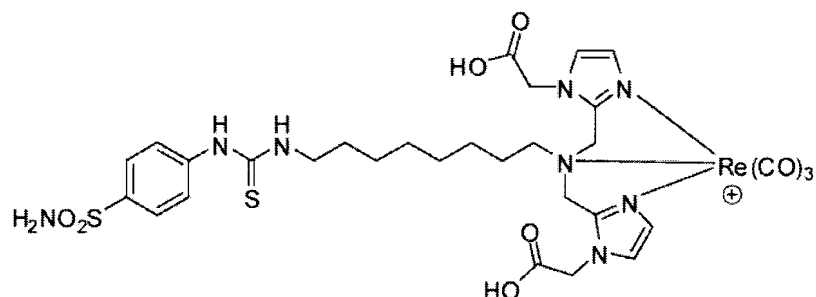


根據式I-M之示例說明化合物包括但非限於下列中之
任一者：

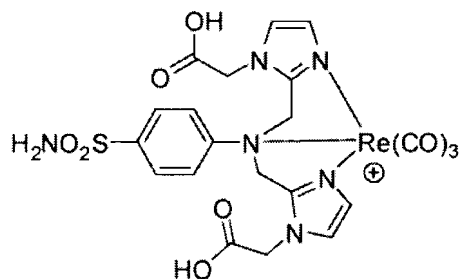




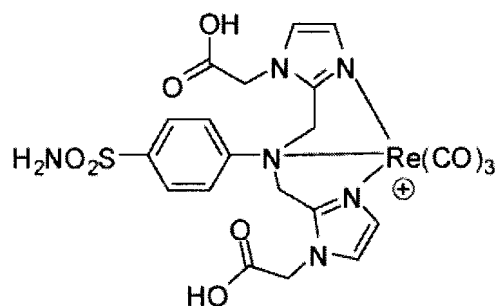
但限制條件為式I-M錯合物非為



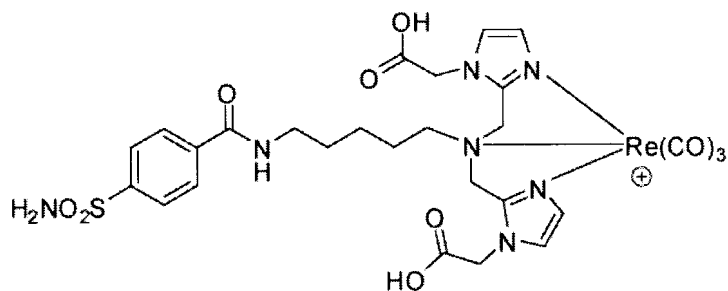
[Re(CO)₃] [2,2'-(2,2'-(8-(3-(4-胺磺醯基苯基)硫脲)辛基吡
咁二基)-貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基)二乙酸



[Re(CO)₃][2-(2-((((1H-咪唑-2-基)甲基)(4-胺磺醯基苯基)胺)
甲基)-1H-咪唑-1-基)乙酸]，



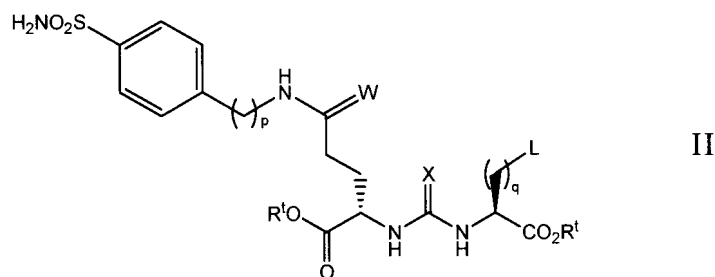
[Tc(CO)₃][2-(2-((((1H-咪唑-2-基)甲基)(4-胺磺醯基苯基)胺)
甲基)-1H-咪唑-1-基)乙酸]，或



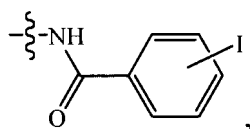
[Re(CO)₃] [2,2'-(2,2'-(8-(3-(4-胺磺醯基苯基)硫脲)辛基吡嗪二基)-貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基)二乙酸。

於若干實施例中，也提供此等化合物之藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物、互變異構物、及前藥。於另一個實施例中，藥學組成物包括式I-M化合物及藥學上可接受之賦形劑。

於另一面相提供式II化合物及其藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

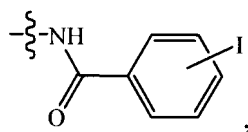


式II中，L為如上對式I定義之NR^aR^b基或下式基

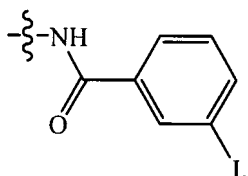


此處碘可於羧醯胺基之鄰位、間位、或對位；W及X分別為氧或硫；各個R^t分別為H、C₁-C₈烷基、銨離子、或鹼金屬離子或鹼土金屬離子；p為0至5之整數；及q為0至8之整數。於若干實施例中，各個R^t分別為H或第三丁基。於又其它實施例中，R^t為H。於若干實施例中，W及X皆為氧。於若干

實施例中，此處L為下式基

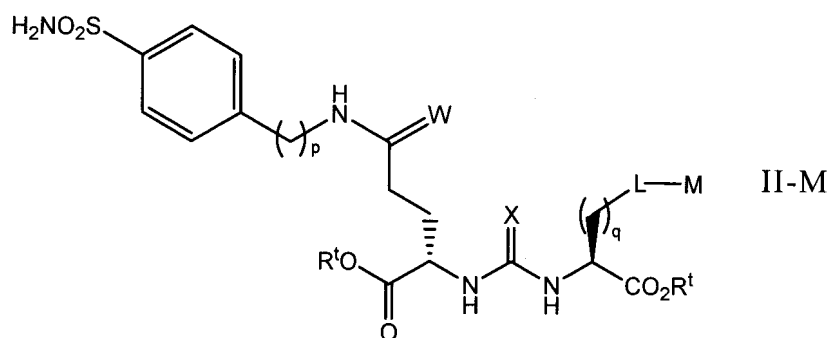


碘為碘之放射性同位素，例如I-123或I-131。於若干實施例中，L為下式基

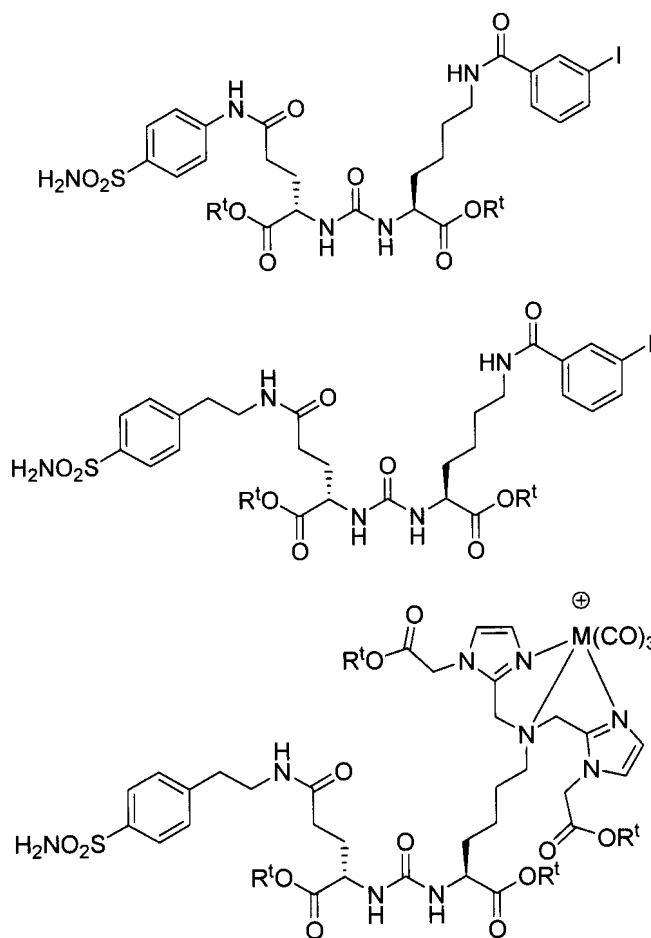


根據式II化合物之若干實施例，其中L為3-碘苄醯胺，碘為放射性同位素諸如I-123或I-131，且可用於癌症治療之治療性製劑。根據另一面相，也提供一種藥學組成物，其包括式II化合物之3-碘苄醯胺類似物，及用於癌症之治療之藥學上可接受之賦形劑。

根據多個實施例，該化合物進一步螯合至金屬而提供錯合物。於若干實施例中，金屬為放射性核種。例如金屬可為鎝-99m或銻-186/188。錯合物諸如 $[\text{NEt}_4]_2[\text{MBr}_3(\text{CO})_3]$ ；M為Tc或Re可與式II化合物於醇系溶劑反應而提供式II-M螯合化合物，容後詳述。

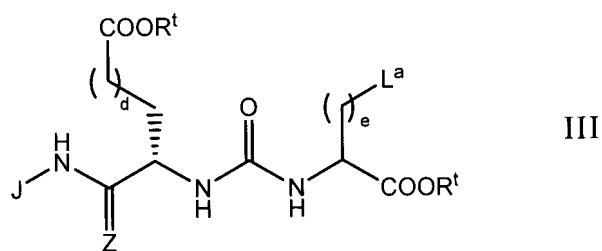


式II及II-M化合物之說明例包括但非限於下列中之任一者：



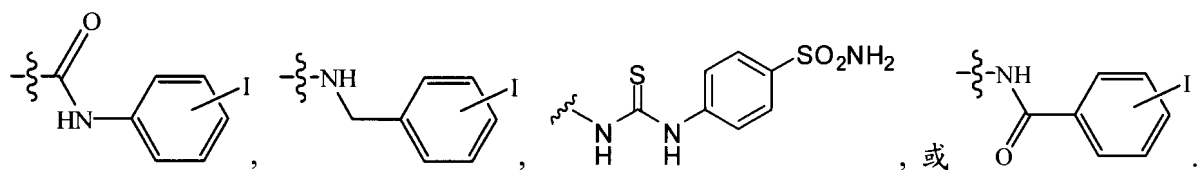
於若干實施例中，也提供式II-M化合物之藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物、互變異構物、及前藥。於另一個實施例中，藥學組成物包括式II-M化合物及藥學上可接受之賦形劑。

於另一面相，提供式III化合物、其藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



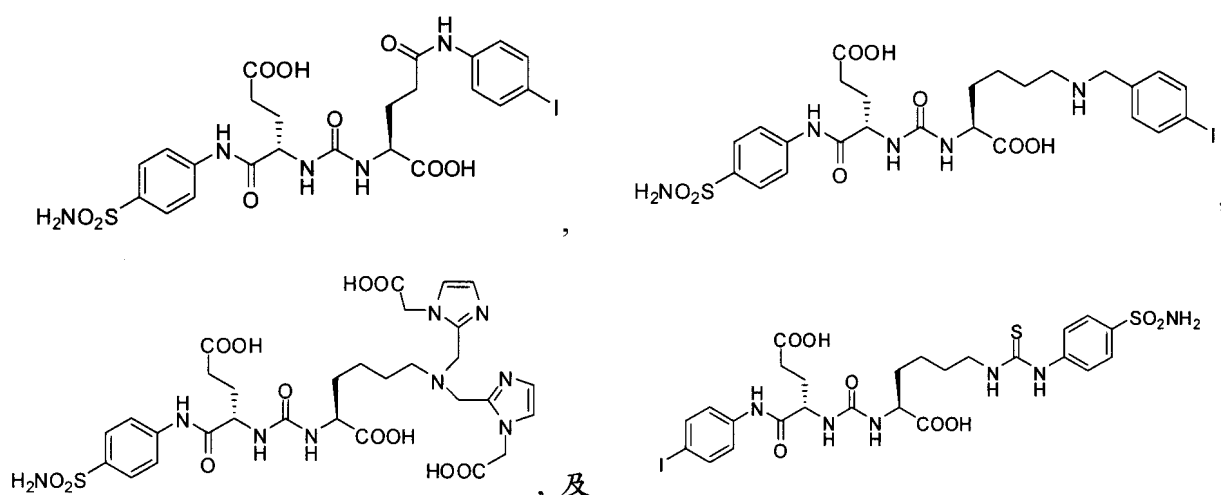
根據式III， R^t 係如前文定義； d 為0至5之整數； e 為0至8之整數； J 為選擇性地經取代之芳基；及 L^a 為如前文對式I

定義之 NR^aR^b 基或下式基



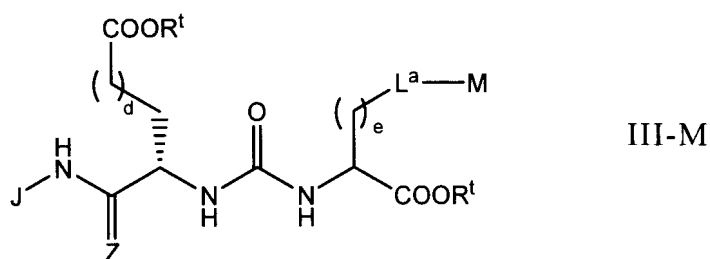
根據若干實施例，J為苯基、萘基、或蒽。於一個實施例中，J為經一取代之或經二取代之苯基。例如，苯基可經以I、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 烯基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、或 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 取代，此處 R^c 及 R^d 分別為H、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、或芳基。當J為經二取代時，額外取代基 R'' 為 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 烯基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、或鹵素。此外，額外取代基相對於該第一取代基可為鄰位、間位、或對位。此外，該等取代基中之一者或多者可藉添加一個或多個其它基團改性。

式III化合物之說明例包括但非限於：

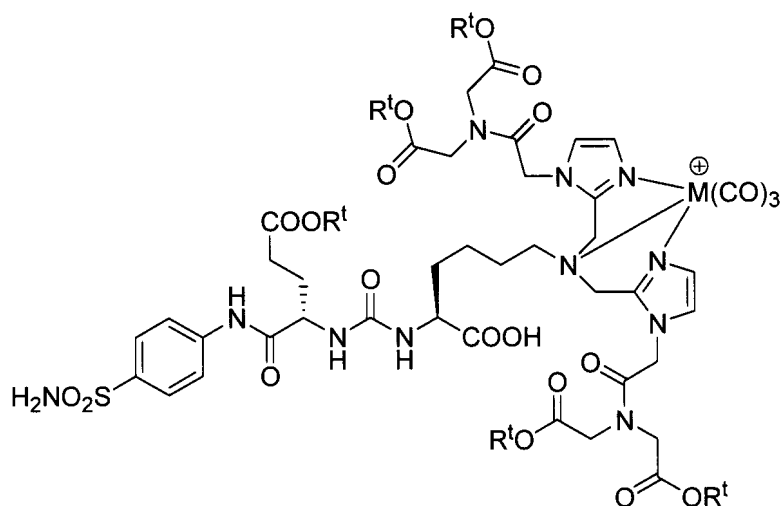
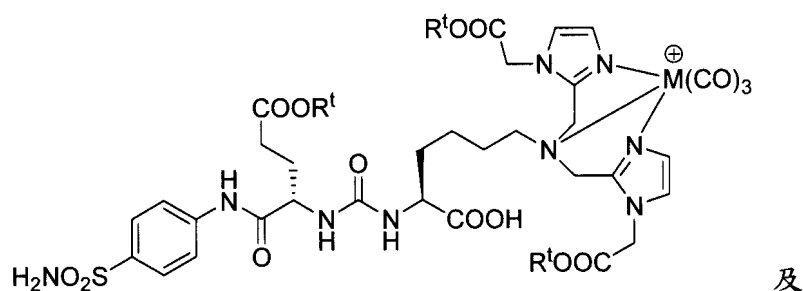


根據多個實施例，式III化合物可進一步螯合至金屬，此處 L^a 為如前文定義之 NR^aR^b 螯合基。於若干實施例中，金屬為放射性核種。例如金屬可為鎝-99m或銻-186/188。錯合物諸如 $[\text{NEt}_4]_2[\text{MBr}_3(\text{CO})_3]$ ；M為Tc或Re可與式III化合物於

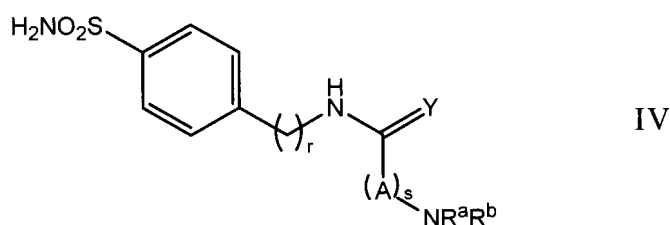
醇系溶劑反應而提供式III-M螯合化合物，容後詳述。



示例說明之式III-M已螯合化合物包括但非限於：



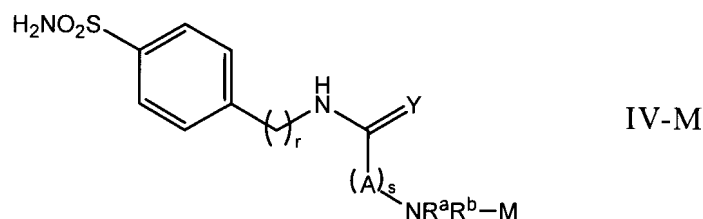
於另一面相，提供式IV化合物：



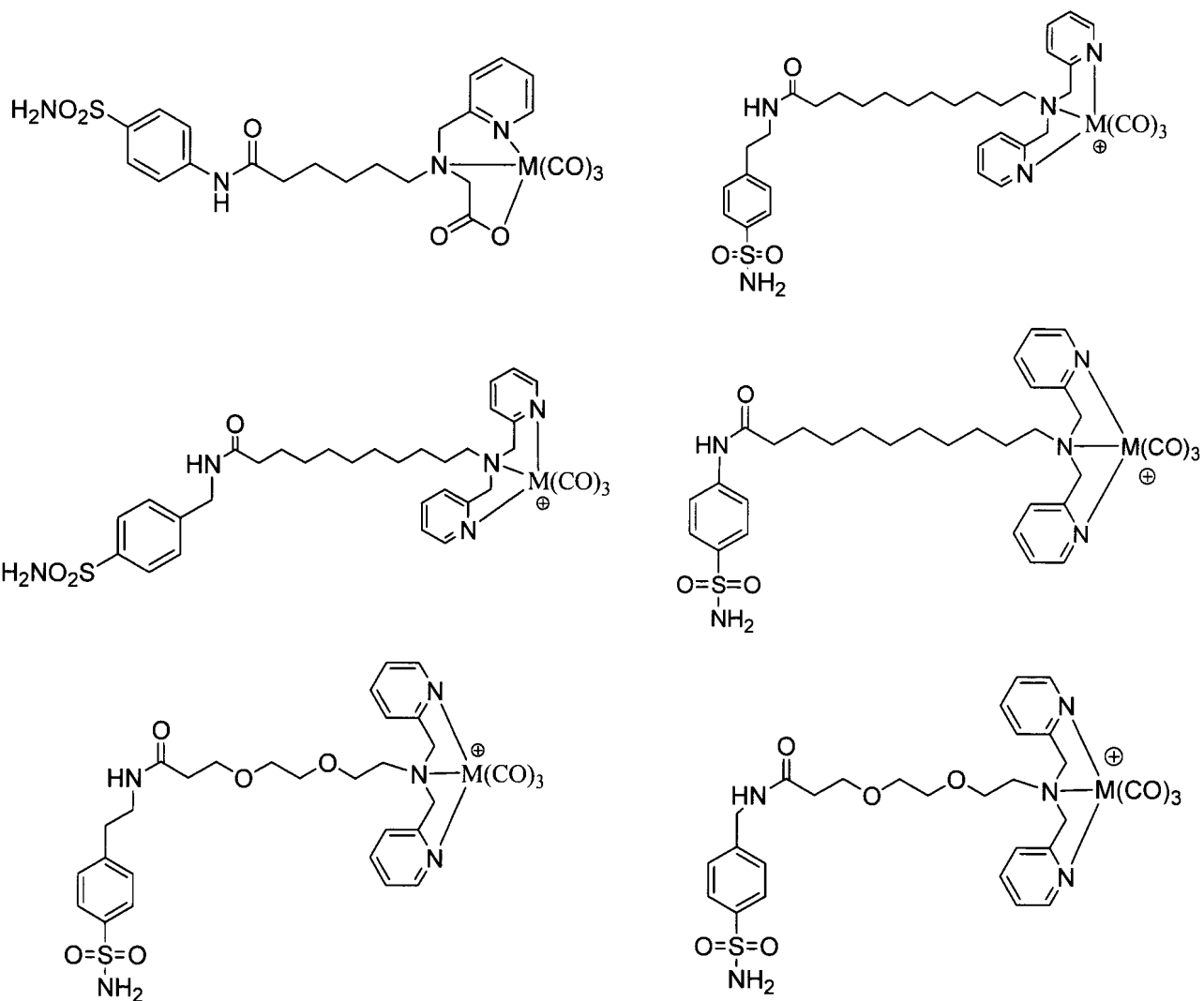
此處 NR^aR^b 係如前文對I化合物之定義；Y為O或S；A為 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_x\text{-(OCH}_2\text{CH}_2)_y\text{-}$ 或 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_y(\text{CH}_2)_x\text{-}$ ；x及y各自為0至3之整數；r為0至5之整數；及s為0至5之整數。

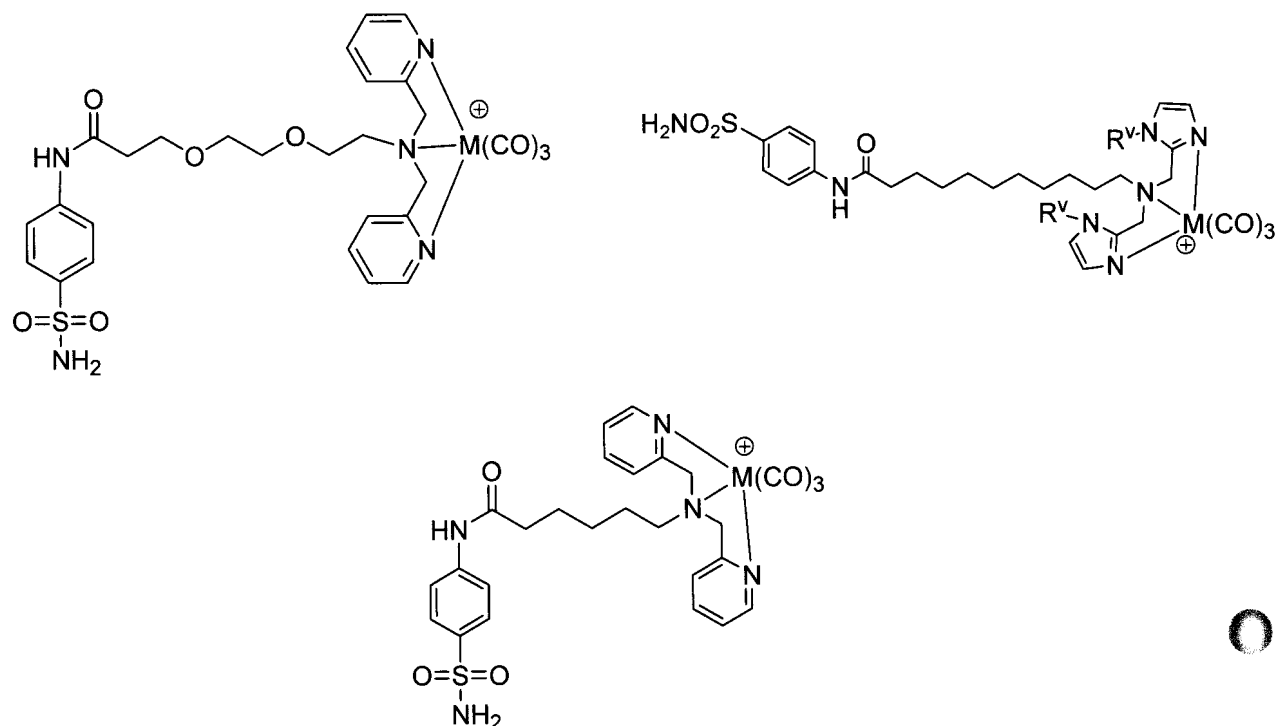
根據多個實施例，該化合物之 NR^aR^b 基可進一步

螯合至金屬。於若干實施例中，金屬為放射性核種。例如金屬可為鎝-99m或銨-186m/188m。錯合物諸如 $[\text{NEt}_4]_2[\text{MBr}_3(\text{CO})_3]$ ；M為Tc或Re可與式IV化合物於醇系溶劑反應而提供式IV-M螯合化合物，容後詳述。



根據式IV-M之示例化合物包括但非限於





藥學調配物

式I-M、II-M、III-M、及IV-M化合物可含有一個或多個放射性核種係適合用作為放射性顯像劑及用於快速增殖細胞治療之療法。如此，於一個實施例中，提供包括式I-M、II-M、III-M、或IV-M化合物、其鹽、溶劑合物、立體異構物、或互變異構物及藥學上可接受之載劑之藥學組成物。

大致上，式I-M、II-M、III-M、或IV-M化合物或其藥學組成物可經口投予或透過腸道外途徑通常係藉注射投予。腸道外途徑包括但非限於靜脈、肌肉、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹內、經氣管、皮下、角質層下、關節內、囊下、蜘蛛膜下、椎骨內及胸骨內注射及輸注。於若干實施例中，該化合物或其藥學組成物可經口投予。此等組成物可呈錠劑、丸劑、膠囊劑、半固體、散劑、溶液劑、懸浮液劑、酏劑、噴霧劑、或任何其它適當組成物劑型。

根據另一面相，提供適合用於活體內顯像之藥學組成物。此等適當顯像藥學組成物含有足夠用於顯像之數量之顯像劑，其具有呈元素亦即放射性碘或呈根據式I、II、III、或IV化合物之放射性金屬螯合物之放射性核種連同藥學上可接受之放射學載媒劑。放射學載媒劑須適合用於注射或吸入，諸如人血清白蛋白；水性緩衝液例如參(羥甲基)胺甲烷(及其鹽)、磷酸鹽、檸檬酸鹽、碳酸氫鹽等；無菌水；生理食鹽水；及含氯化物及/或二碳酸鹽及正常血漿陽離子諸如鈣、鉀、鈉、及鎂之已平衡的離子性溶液。

於放射學載媒劑中之顯像劑濃度須足夠提供滿意的顯像。例如當使用水溶液時，劑量約為1.0至50毫居禮。顯像劑須投予因而於病人體內維持約1小時至3小時，但更長及更短的時間週期也可接受。因此可製備含有1毫升至10毫升水溶液之方便的安瓿。

顯像可以標準方式進行，例如經由注射足量顯像組成物來提供適當顯像及然後以適當機器諸如 γ 攝影機掃描。於某些實施例中，一種顯像病人體之一區之方法包括下列步驟：將診斷上有效量之化合物錯合放射性核種投予一病人；將該病人之一區暴露於輻射；及獲得該病人該區影像。於若干實施例中，顯像區為頭或胸。

如此大致描述之本發明經由參考下列實例將更容易明瞭，該等實例僅供舉例說明之用而絕非意圖限制本發明。

實例

概括合成方法

用於咪唑-2-羧醛之烷化之概括程序。於咪唑-2-羧醛溶解於DMF(1毫升)之溶液內添加1莫耳當量烷基溴、過量碳酸鉀及催化量碘化鉀。反應於110°C加熱18小時接著蒸發至乾，及利用拜堤(Biotage) SP4以5至50%甲醇於DCM之梯度方法純化。

透過還原胺化用於均質螯合基形成之概略程序。於典型程序中，期望之胺溶解於DCE溶液(2毫升)添加至2.1當量醛。反應於50°C加熱1小時，接著添加三乙醯氧硼氫化鈉(36毫克，0.19毫莫耳)。於室溫攪拌12小時後，溶液經蒸發至乾及利用拜堤SP4梯度5%至50%甲醇於DCM純化。已純化之化合物(24毫克，0.034毫莫耳)經由於室溫以吡啶/DMF 1:1 (1毫升)處理脫保護，接著蒸發至乾。殘餘物溶解於DCM及以水萃取。水層以過量DCM回萃取。有機層經蒸發獲得期望化合物呈灰白色固體。

具醯胺鍵結之苯磺醯胺類似物之概括合成。於羧酸(1當量)於DMF之溶液內添加TEA(2當量)接著添加2-(1-H-7-吡啶并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗六氟磷酸甲胺鎗鹽(HATU，1.4當量)及經適當取代之磺醯胺(1當量)。反應於40°C攪拌隔夜。濃縮接著利用拜堤SP4以5%至50%甲醇於DCM之梯度方法純化獲得期望的自由態配體。

化合物與金屬錯合之概括程序。如此處舉例說明，銻用作為金屬係考量非放射性同位素的取得性及工作人員的安全性。但須瞭解使用鎔類似物可遵照相似的合成程序，原因在於鎔及銻具有類似的反應化學且由於鐳系元素收縮

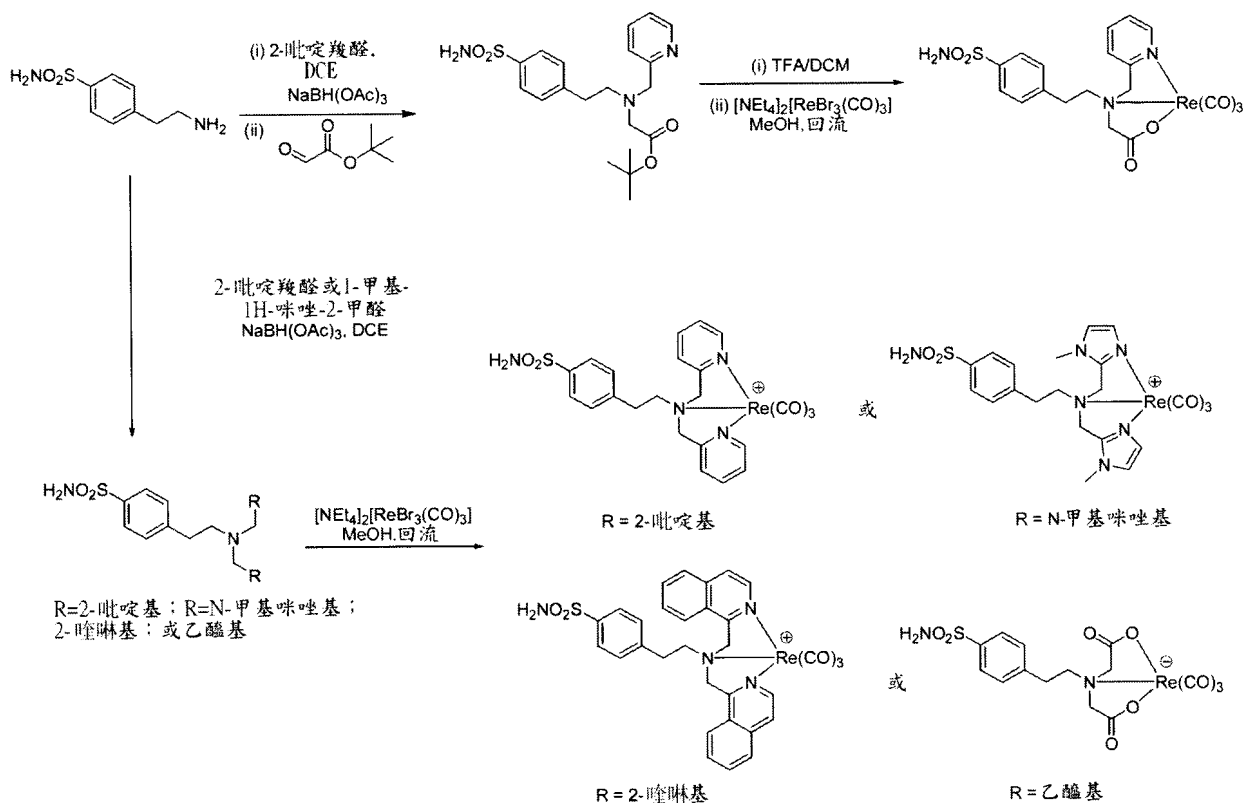
而具有類似的尺寸。因此於特別顯示Re之處，須瞭解也可包括Tc錯合物。

除非另行註明，否則Re(I)錯合物之合成係經由 $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ (或 $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$)與適當配體(10^{-6}M 至 10^{-4}M)以1:1.2之比例於10毫升甲醇反應完成。密封小瓶允許於 100°C 加熱4小時。當冷卻時，透過RP-HPLC(反相HPLC)分析反應純度，使用二氧化矽管柱使用甲醇作為洗提劑純化產物。於HPLC純化後獲得「不含載劑」產物之放射性化學純度(RCP)係透過HPLC測定且顯示一致地大於或等於95%。雖然初步結果證實放射性標記濃度低抵 10^{-6}M 時RCY係小於或等於80%。RCY為放射性化學產率。為了於 75°C 達成RCY大於95%，反應濃度須提高至 10^{-4}M 。於多種情況下，相對應之Tc錯合物係如同Re錯合物般製備及測試俾便製備用於測試及處置目的之非放射性類似物。

實例式I化合物之合成

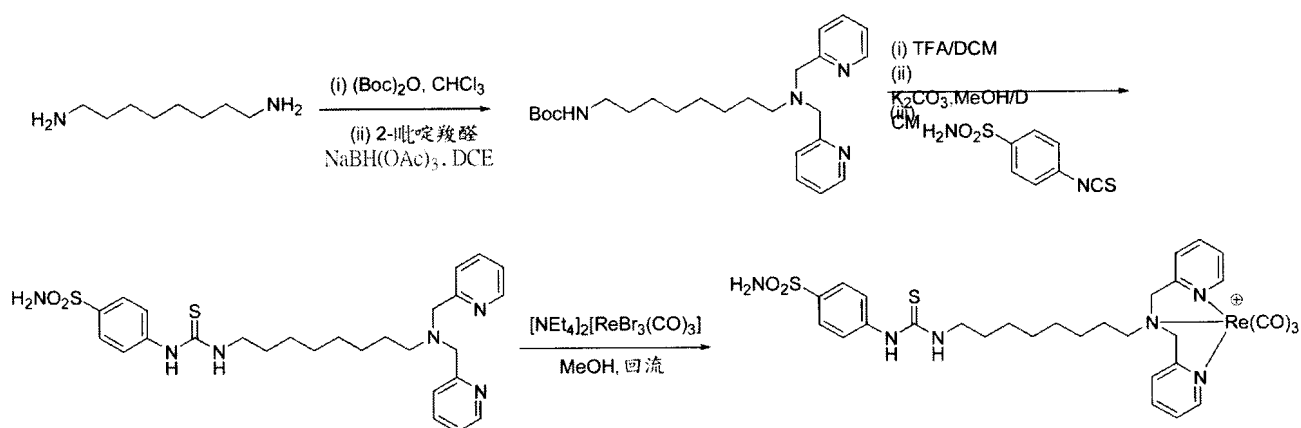
反應圖I為用於4-胺甲基苯磺醯胺類似物之概括合成途徑之示例說明。經由4-胺乙基苯磺醯胺與適當醛反應所形成之亞胺之還原胺化反應，接著為三齒配體與放射性核種反應提供符合式I化合物。

反應圖1

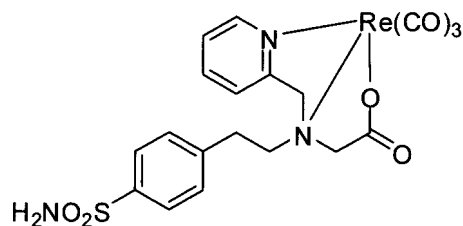


反應圖2示例顯示硫脲苯磺醯胺類似物之概括合成途徑。N,N-貳(吡啶-2-基甲基)烷基-1,6-二胺與4-異硫氰酸根苯磺醯胺反應接著與放射性核種反應，獲得也符合式I之相對應硫脲類似物。

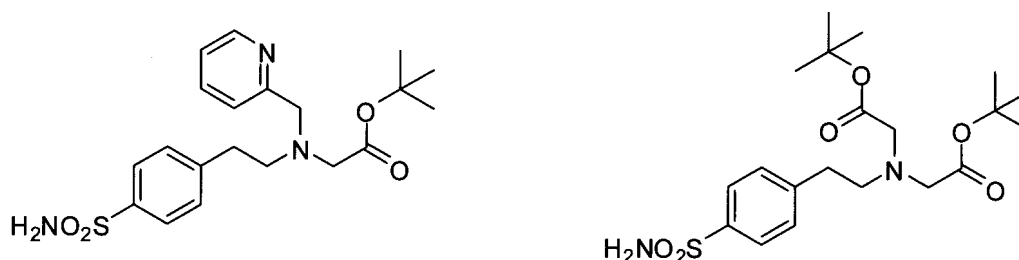
反應圖2



實例1. $[\text{Re}(\text{CO})_3]$ [2-((吡啶-2-基甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)乙酸]：



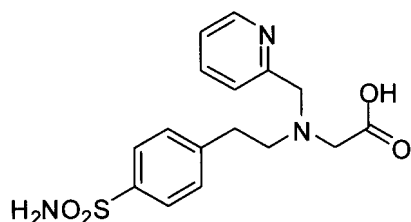
A. 2-((吡啶-2-基甲基)(4-胺磺基苯乙基)胺)乙酸第三丁酯及2,2'-(4-胺磺基苯乙基吡啶二基)二乙酸第三丁酯之合成：



4-(2-胺乙基)苯磺醯胺(1.60克，8.0毫莫耳)、AcOH(0.30毫升)及2-吡啶羧醛(0.76毫升，8.0毫莫耳)於DCE(50毫升)之溶液於氮下於75°C加熱30分鐘。反應混合物冷卻至0°C，及以NaBH(OAc)₃ (6.36克，30毫莫耳)及粗產物乙醛酸第三丁酯(Yao, Z.;Bhaumik, J.;Dhanalekshmi, S.; Ptaszek, M.; Rodriguez, P. A.; Lindsey, J. S. 四面體，2007, 63, 10657-10670) (2.08克)循序處理。反應混合物於室溫攪拌隔夜及以水淬熄。反應混合物以DCM萃取。有機層經於減壓下乾燥及濃縮。殘餘物以二氧化矽凝膠藉急速層析術純化獲得2-((吡啶-2-基甲基)(4-胺磺基苯乙基)胺)乙酸第三丁酯(1.04克，32%)及2,2'-(4-胺磺基苯乙基吡啶二基)二乙酸第三丁酯(0.624克，18%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 2-((吡啶-2-基甲基)(4-胺磺基苯乙基)胺)乙酸第三丁酯：δ 8.45 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.42H), 8.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.58H), 7.83

(t, $J = 6.4$ Hz, 0.42H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1.58H), 7.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 0.58H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.58H), 7.34-7.24 (m, 4H), 5.49 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.47 (s, 9H); ESMS m/z : 406 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl₃): 2,2'-(4-胺磺醯基苯乙基吡啶二基)二乙酸第三丁酯: δ 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.45 (s, 4H), 2.97 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.49 (s, 18H); ESMS m/z : 429 ($M+H$)⁺.

B. 2-((吡啶-2-基甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)乙酸之合成

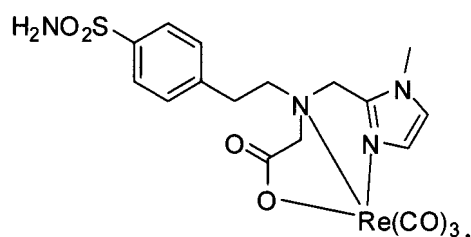


於2-((吡啶-2-基甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)乙酸第三丁酯 (150毫克, 0.37毫莫耳)於DCM(3.0毫升)及TFA(3.0毫升)之溶液於室溫攪拌隔夜。於減壓下去除溶劑獲得2-((吡啶-2-基甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)乙酸(129毫克, 100%)。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.73 (d, $J = 5.6$ Hz, 0.46 H), 8.58 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 0.46H), 8.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.54 H), 7.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 0.54H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H); ESMS m/z : 355 ($M+H$)⁺.

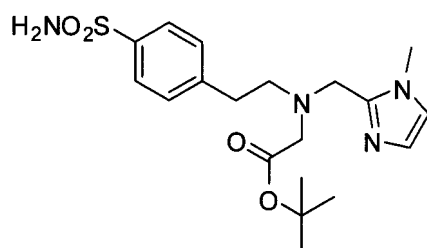
C. [Re(CO)₃] [2-((吡啶-2-基甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)

胺)乙酸]之合成。2-((吡啶-2-基甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)乙酸(61毫克, 0.173毫莫耳)、 $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ (192毫克, 0.25毫莫耳)及碳酸鉀(30毫克)於甲醇(6.0毫升)之溶液於密封加壓管內於 100°C 攪拌5小時。反應混合物使用安柏克隆(Amberchrom)(CG-161)樹脂以甲醇/水洗提純化獲得標題化合物(18.9毫克, 18%)呈白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 4.92 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.53 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.14-3.08 (m, 2H); ESMS m/z : 620 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例2： $[\text{Re}(\text{CO})_3]$ [2-(((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)乙酸]：



A. 2-(((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)乙酸第三丁酯之合成：

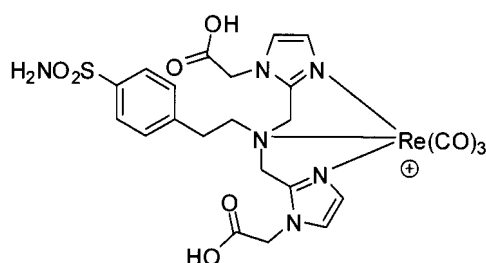


4-(2-胺乙基)苯磺醯胺(1.40克, 7.0毫莫耳), 乙酸(0.30毫升)及1-甲基-1H-咪唑-2-羧醛(0.77克, 7.0毫莫耳)於DCE(40毫升)之溶液於氮下於80°C加熱30分鐘。反應混合物冷卻至0°C及以NaBH(OAc)₃ (4.45克, 21毫莫耳)及乙醛酸第三丁酯(1.80克)循序處理。反應混合物於室溫攪拌隔夜及以水淬熄。然後反應混合物於DCM萃取及有機層經乾燥及於減壓下濃縮。所得殘餘物以二氧化矽凝膠藉急速層析術純化成2-(((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)乙酸第三丁酯(0.63克, 22%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.26 (s, 2 H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 6.99 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 6.73 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.28 (s, 2 H), 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.69 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 1.40 (s, 9 H); ESMS *m/z*: 409 (M+H)⁺。

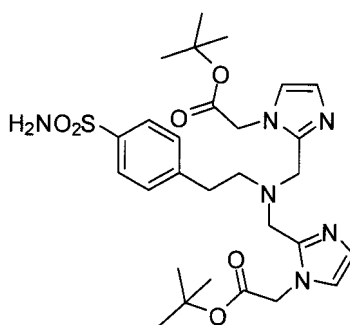
B. [Re(CO)₃] [2-(((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)乙酸]之合成。2-(((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)乙酸第三丁酯(110毫克, 0.27毫莫耳)於DCM(3.0毫升)及TFA(3.0毫升)之溶液於室溫攪拌隔夜。於減壓下去除溶劑獲得2-(((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)乙酸。2-(((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)乙酸, [NEt₄]₂[ReBr₃(CO)₃](270毫克, 0.35毫莫耳)及碳酸鉀(78毫克)於甲醇(6.0毫升)之溶液於加壓管內於90°C攪拌4小時。反應混合物使用安珀克隆(CG-161)樹脂以甲醇/水純化獲得標題化合物(105毫克,

63%)呈白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.15 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H), 3.65-3.49 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 2H); ESMS m/z : 623 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例3. $[\text{Re}(\text{CO})_3][2,2'-(2,2'-(4\text{-胺磺醯基苯吡二基})\text{貳}(\text{亞甲基})\text{貳}(1\text{H-咪唑}-2,1\text{-二基}))\text{二乙酸}]$ ：



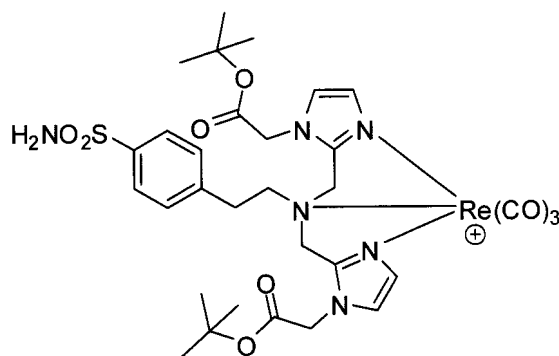
A. $2,2'-(2,2'-(4\text{-胺磺醯基苯乙基吡二基})\text{貳}(\text{亞甲基})\text{貳}(1\text{H-咪唑}-2,1\text{-二基}))\text{二乙酸第三丁酯}$ ：



4-(2-胺乙基)苯磺醯胺(110毫克, 0.55毫莫耳), 乙酸(0.10毫升)及2-(2-甲醯基-1H-咪唑-1-基)乙酸第三丁酯(250毫克, 1.19毫莫耳)於DCE(20毫升)之溶液於氮下於 80°C 攪拌30分鐘。反應混合物冷卻至 0°C 及以 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.423克, 2.0毫莫耳)處理。反應混合物於室溫攪拌隔夜及以水淬熄。反

應混合物以DCM萃取。有機層經於減壓下乾燥及濃縮。殘餘物以二氧化矽凝膠藉急速層析術純化獲得2,2'-(2,2'-(4-胺磺醯基苯乙基吡啶二基)貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基))二乙酸第三丁酯(132毫克, 41%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 4.58 (s, 4H), 3.68 (s, 4H), 2.84-2.74 (m, 4H), 1.44 (s, 18H); ESMS m/z : 589.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

B. $[\text{Re}(\text{CO})_3][2,2'-(2,2'-(4\text{-胺磺醯基苯乙基吡啶二基})$
 $\text{貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基))二乙酸}]$ 第三丁酯：

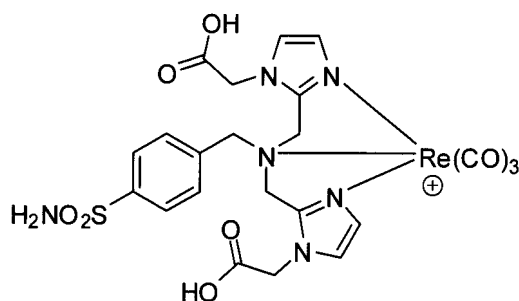


2,2'-(2,2'-(4-胺磺醯基苯乙基吡啶二基)貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基))二乙酸第三丁酯(65毫克, 0.11毫莫耳)及 $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ (92.4毫克, 0.12毫莫耳)於甲醇(3.0毫升)之溶液於加壓管內於 95°C 攪拌4小時。反應混合物藉安珀克隆(CG-161)樹脂純化以甲醇/水洗提獲得標題化合物(51毫克, 54%)呈白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.26 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 4.95 (s, 4H), 4.74 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.16-3.14 (m, 2H), 1.45 (s, 18H); ESMS

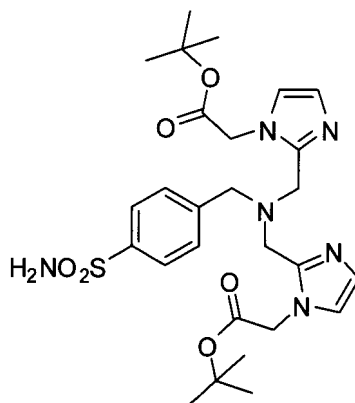
m/z : 859.3 M^+ 。

C. $[\text{Re}(\text{CO})_3][2,2'-(2,2'-(4\text{-胺磺醯基苄基吡嗪二基})$
 $\text{貳}(\text{亞甲基})\text{貳}(1\text{H-咪唑}-2,1\text{-二基}))\text{二乙酸}]$ 。 $[\text{Re}(\text{CO})_3]$
 $2,2'-(2,2'-(4\text{-胺磺醯基苄基吡嗪二基})\text{貳}(\text{亞甲基})\text{貳}(1\text{H-}$
 $\text{咪唑}-2,1\text{-二基}))\text{二乙酸}]$ 第三丁酯(20毫克)於TFA(1.0毫升)
 及DCM(1.0毫升)之溶液於室溫攪拌4小時。於減壓下去除溶
 劑獲得標題化合物(21.5毫克)。 ^1H NMR (400 MHz,
 DMSO- d_6) δ 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz,
 2H), 7.30 (s, 2H), 7.23 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 1.2$
 Hz, 2H), 4.91 (s, 4H), 4.72 (s, 4H), 3.89-3.85 (m, 2H),
 3.18-3.14 (m, 2H); ESMS m/z : 747.2。

實例4: $[\text{Re}(\text{CO})_3][2,2'-(2,2'-(4\text{-胺磺醯基苄基吡嗪二基})$
 $\text{貳}(\text{亞甲基})\text{貳}(1\text{H-咪唑}-2,1\text{-二基}))\text{二乙酸}]$ ：



A. $2,2'-(2,2'-(4\text{-胺磺醯基苄基吡嗪二基})\text{貳}(\text{亞甲基})\text{貳}$
 $(1\text{H-咪唑}-2,1\text{-二基}))\text{二乙酸}$ 第三丁酯之合成：

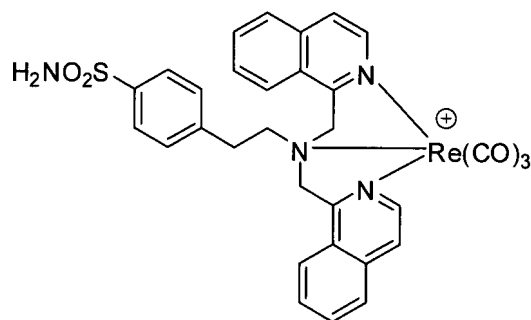


4-(2-胺甲基)苯磺醯胺鹽酸鹽(223毫克, 1.0毫莫耳)及2-(2-甲醯基-1H-咪唑-1-基)乙酸第三丁酯(441毫克, 2.1毫莫耳)於DCE(20毫升)之溶液於氮下於75°C攪拌30分鐘。反應混合物冷卻至0°C及以NaBH(OAc)₃ (0.633克, 3.0毫莫耳)處理。反應混合物於室溫攪拌隔夜及以水淬熄。此反應混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉拜堤以0%至10%甲醇於DCM之梯度純化成2,2'-(2,2'-(4-胺磺醯基苄基吡嗪二基)貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基))二乙酸第三丁酯(569毫克, 99%)呈黃色油。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl₃) δ 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.48 (s, 4H), 1.39 (s, 18H); MS (ESI), 575.3 (M+H)⁺。

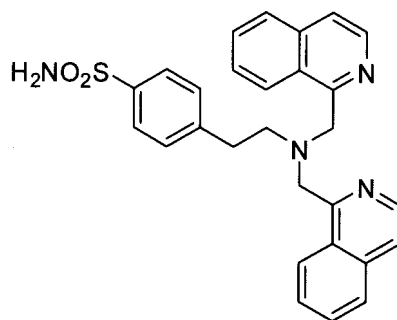
B. [Re(CO)₃][2,2'-(2,2'-(4-胺磺醯基苄基吡嗪二基)貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基))二乙酸]。2,2'-(2,2'-(4-胺磺醯基苄基吡嗪二基)貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基))二乙酸第三丁酯(40毫克, 0.070毫莫耳)及[NEt₄]₂[ReBr₃(CO)₃] 60毫克, 0.077毫莫耳)於甲醇(3.0毫升)之溶液於加壓管內於90°C攪拌5小時。於減壓下蒸發去除溶劑獲得殘餘物。前述殘餘物於TFA(3.0毫升)及DCM(3.0毫升)之溶液於室溫攪拌3小時。於減壓下去除溶劑成為殘餘物, 藉HPLC純化獲得標題化合物(23毫克, 45%經二步驟)呈白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.14 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.79 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 4.76 (s,

4H), 4.20 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H); ESMS m/z : 733.1。

實例5：[Re(CO)₃] [4-(2-(貳(異喹啉-1-基甲基)胺)乙基)苯磺醯胺]



A. 4-(2-(貳(異喹啉-1-基甲基)胺)乙基)苯磺醯胺：

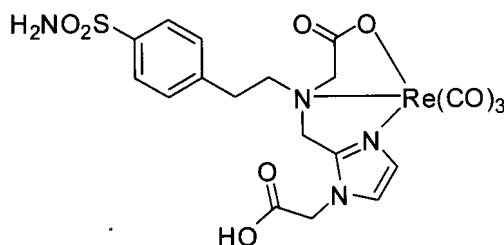


4-(2-胺乙基)苯磺醯胺(1.0克，5.0毫莫耳)，乙酸(1.0毫升)及異喹啉-1-甲醛(2.09克，13.3毫莫耳)於DCE(50毫升)之溶液於氮下於75℃攪拌30分鐘。反應混合物冷卻至0℃及以NaBH(OAc)₃ (3.165克，15毫莫耳)處理。反應混合物於室溫攪拌隔夜及以水淬熄。反應混合物以DCM萃取。有機層於減壓下乾燥及濃縮。殘餘物以二氧化矽凝膠藉急速層析術純化獲得4-(2-(貳(異喹啉-1-基甲基)胺)乙基)苯磺醯胺(1.86克，77%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.72 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J =$

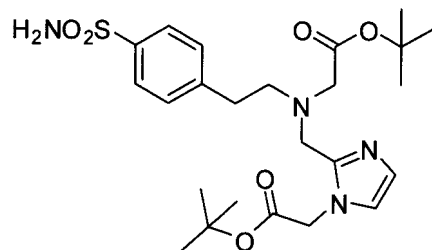
7.6 Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 4.01 (s, 4 H), 2.94 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H); ESMS m/z : 483.3 ($M+H$)⁺。

B. $[\text{Re}(\text{CO})_3]$ [4-(2-(貳(異喹啉-1-基甲基)胺)乙基)苯磺醯胺]。4-(2-(貳(異喹啉-1-基甲基)胺)乙基)苯磺醯胺(230毫克, 0.477毫莫耳)及 $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ (367毫克, 0.477毫莫耳)於甲醇(6.0毫升)之溶液於加壓管內於100°C攪拌3小時。反應混合物藉安珀克隆樹脂以甲醇/水洗提純化獲得產物(173毫克, 48%)呈黃色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (s, 2H), 5.46 (d, $J = 18.0$ Hz, 2H), 5.25 (d, $J = 18.0$ Hz, 2H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.32-2.99 (m, 2H); ESMS m/z : 753.2 M^+ 。

實例6： $[\text{Re}(\text{CO})_3]$ [2-(2-(((羧甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)甲基)-1H-咪唑-1-基)乙酸]：



A. 2-(2-(((2-第三丁氧-2-酮乙基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)甲基)-1H-咪唑-1-基)乙酸第三丁酯

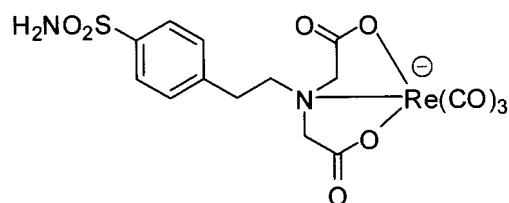


4-(2-胺乙基)苯磺醯胺(0.70克, 3.5毫莫耳), 乙酸(0.20毫升)及2-(2-甲醯基-1H-咪唑-1-基)乙酸第三丁酯(0.735克, 3.5毫莫耳)於DCE(20毫升)之溶液於氮下於80°C加熱30分鐘。反應混合物冷卻至0°C及以NaBH(OAc)₃ (2.25克, 10.5毫莫耳)及乙醛酸第三丁酯(1.80克)循序處理。反應混合物於室溫攪拌隔夜及以水淬熄。反應混合物以DCM萃取及有機層經乾燥及於減壓下濃縮。殘餘物以二氧化矽凝膠藉急速層析術純化獲得2-(((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)乙酸第三丁酯(0.63克, 35%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.69-2.66 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.40 (s, 9H); ESMS *m/z*: 509 (M+H)⁺。

B. Re(CO)₃][2-(2-(((羧甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)甲基)-1H-咪唑-1-基)乙酸]。2-(((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)乙酸第三丁酯(40毫克, 0.079毫莫耳)於DCM(2.0毫升)及TFA(2.0毫升)之溶液於室溫攪拌3小時。於減壓下去除溶劑獲得2-(2-(((羧甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)甲基)-1H-咪唑-1-基)乙酸。2-(2-(((羧甲基)(4-胺磺醯基苯乙基)胺)甲基)-1H-咪唑-1-基)乙酸及[NEt₄]₂[ReBr₃(CO)₃]

(70毫克, 0.09毫莫耳)於甲醇(2.0毫升)及水(2.0毫升)之溶液使用2N氫氧化鈉調整至pH為9。混合物於加壓管內於95℃攪拌隔夜。反應混合物藉HPLC純化獲得產物(20毫克, 38%)呈白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.60-3.51 (m, 3H), 3.10-3.05 (m, 2H); ESMS *m/z*: 667.2 (M+H)⁺。

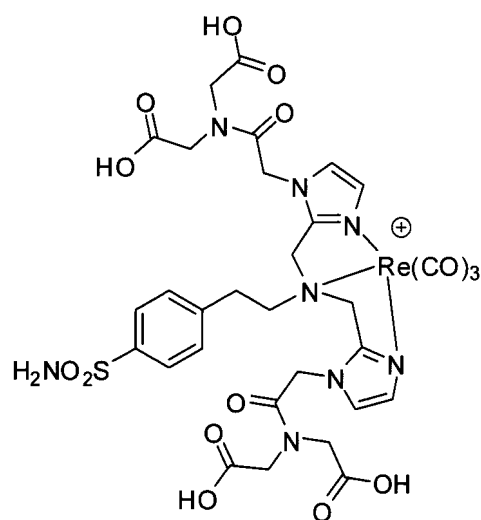
實例7: [Re(CO)₃] [2,2'-(4-胺磺醯基苯乙基吡啶二基)二乙酸]:



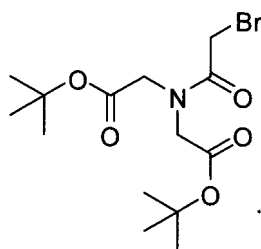
2,2'-(4-胺磺醯基苯乙基吡啶二基)二乙酸第三丁酯(40毫克, 0.094毫莫耳)於DCM(2.0毫升)及TFA(2.0毫升)之溶液於室溫攪拌隔夜。於減壓下去除溶劑獲得2,2'-(4-胺磺醯基苯乙基吡啶二基)二乙酸。2,2'-(4-胺磺醯基苯乙基吡啶二基)二乙酸及Re(CO)₃(H₂O)₃OTf(1.5毫升, 0.10毫莫耳/毫升於水0.15毫莫耳)於水(3.0毫升)之溶液使用2N氫氧化鈉調整至pH為9。混合物於室溫攪拌隔夜。反應混合物藉HPLC純化獲得產物(19.2毫克, 31%)呈白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz,

2H), 7.24 (s, 2H), 3.74 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H)。

實例8: $[\text{Re}(\text{CO})_3][2,2'-(2,2'-(4\text{-胺磺醯基苯乙基吡嗪二基})\text{貳}(\text{亞甲基})\text{貳}(1\text{H-咪唑}-2,1\text{-二基}-\text{乙醯吡嗪二基}))\text{二乙酸}]$:



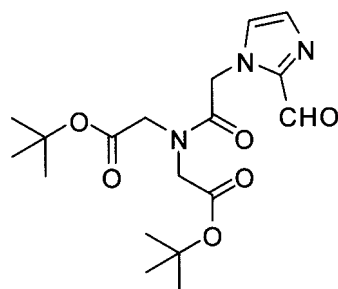
A. 2,2'-(2-溴乙醯基吡嗪二基)二乙酸第三丁酯之合成



於2,2'-吡嗪二基二乙酸第三丁酯(3.00克, 12.24毫莫耳)及2-溴乙醯溴(1.39毫升, 3.23克, 16.00毫莫耳)於DCM(100毫升)之溶液內於室溫添加三乙基胺(2.0毫升)。反應混合物於室溫攪拌2小時。反應混合物以DCM(300毫升)稀釋, 以水洗滌及以硫酸鈉脫水。於減壓下蒸發去除溶劑獲得殘餘物, 殘餘物於拜堤SP4以10%己烷類於乙酸乙酯至50%己烷類於

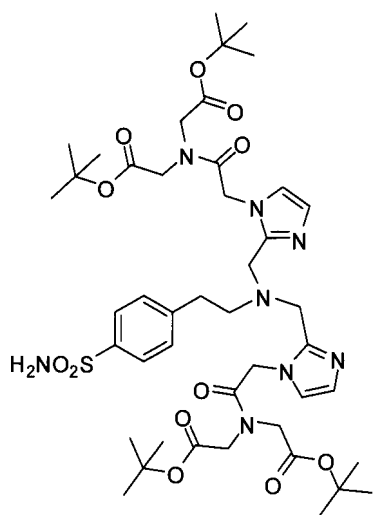
乙酸乙酯洗提純化獲得2,2'-(2-溴乙醯基吡嗪二基)二乙酸第三丁酯(4.68克, 100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.09 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 9H); ESMS *m/z*: 388, 390 (M+Na)⁺。

B. 2,2'-(2-(2-甲醯基-1H-咪唑-1-基)乙醯基吡嗪二基)二乙酸第三丁酯之合成



2,2'-(2-溴乙醯基吡嗪二基)二乙酸第三丁酯(4.55克, 12.43毫莫耳), 1H-咪唑-2-甲醛(1.54克, 16.0毫莫耳), DIPEA (5.0毫升)及碘化鉀(0.64克, 4.0毫莫耳)之溶液於80°C攪拌隔夜。於減壓下蒸發去除溶劑後, 反應混合物以DCM稀釋, 以水洗滌及乾燥。於減壓下蒸發去除溶劑獲得殘餘物, 利用拜堤SP4以DCM至3%甲醇於DCM洗提純化成2,2'-(2-(2-甲醯基-1H-咪唑-1-基)乙醯基吡嗪二基)二乙酸第三丁酯(3.96克, 84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.43 (s, 9H); ESMS *m/z*: 382 (M+H)⁺。

C. 2,2'-(2,2'-(4-胺磺醯基苯乙基吡嗪二基)貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基-乙醯吡嗪二基)))二乙酸第三丁酯之合成:

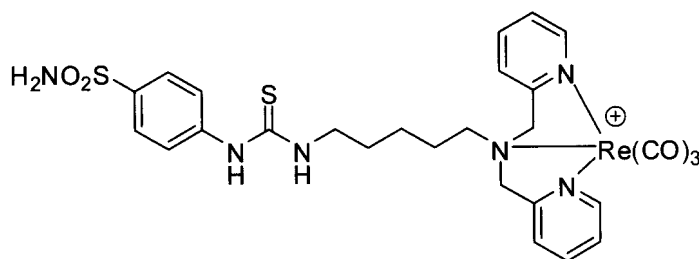


4-(2-胺乙基)苯磺醯胺(100毫克，0.50毫莫耳)，乙酸(0.10毫升)及2,2'-(2-(2-甲醯基-1H-咪唑-1-基)乙醯基吡啶二基)二乙酸第三丁酯(457毫克，1.2毫莫耳)於DCE(30毫升)之溶液於氮下於75℃攪拌30分鐘。反應混合物冷卻至0℃及以 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.423克，2.0毫莫耳)處理。反應混合物於室溫攪拌隔夜及以水淬熄。然後反應混合物以DCM萃取，有機層於減壓下乾燥及濃縮。殘餘物以二氧化矽凝膠藉拜堤SP4純化獲得化合物(465毫克，100%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23-7.21 (m, 4H), 6.96(s, 2H), 6.79 (s, 2H), 5.00 (s, 4H), 4.30 (s, 4H), 3.95 (s, 4H), 3.59 (s, 4H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H), 1.42 (s, 18H), 1.33 (s, 18H); ESMS m/z : 466.4 ($\text{M}/2+\text{H}$) $^+$ 。

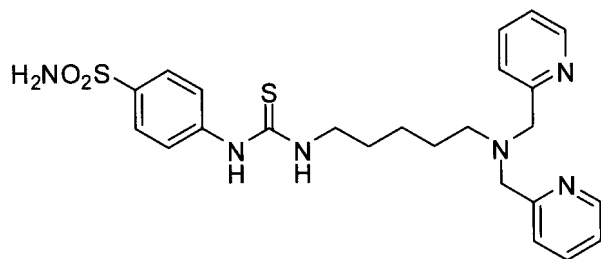
D. $[\text{Re}(\text{CO})_3][2,2'-(2,2'-(4\text{-胺磺醯基苯乙基吡啶二基})\text{貳}(\text{亞甲基})\text{貳}(1\text{H-咪唑-2,1-二基-乙醯吡啶二基})))\text{二乙酸}]$ 。2,2'-(2,2'-(4-胺磺醯基苯乙基吡啶二基)貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基-乙醯吡啶二基)))二乙酸第三丁酯(32毫克，0.34毫莫耳)及 $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ (30毫克，0.39毫莫耳)

於甲醇(3.0毫升)之溶液於密封壓力管內於95℃攪拌4小時。於減壓下蒸發去除溶劑獲得粗產物。粗產物於TFA(1.0毫升)及DCM(1.0毫升)之溶液於室溫攪拌3小時。於減壓下去除溶劑獲得殘餘物，藉HPLC純化獲得標題化合物呈白色固體(33毫克，27%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.06 (s, 2H), 5.06 (s, 4H), 4.65 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 4.29 (s, 4H), 4.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.11-3.08 (m, 2H); ESMS *m/z*: 978 M⁺。

實例9：[Re(CO)₃][4-(3-(5-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)戊基)硫脲)苯磺醯胺]：



A. 4-(3-(5-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)戊基)硫脲)苯磺醯胺：

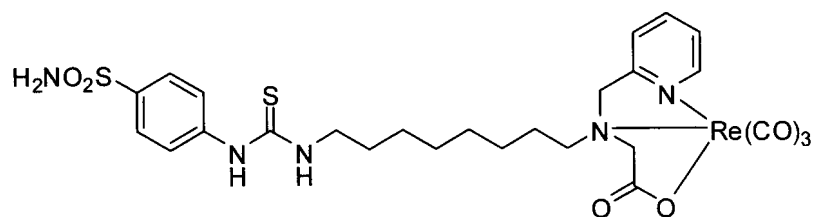


5-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)戊基胺甲酸第三丁酯(0.63克，1.64毫莫耳)於DCM(10毫升)及TFA(1.0毫升)之溶液於室溫攪拌

3小時。完成時蒸發去除溶劑及反應混合物以DCM稀釋，以飽和水性碳酸鉀洗滌及於減壓下濃縮獲得N,N-貳(吡啶-2-基甲基)戊烷-1,5-二胺。前述產物N,N-貳(吡啶-2-基甲基)戊烷-1,5-二胺，4-異硫氰酸苯磺醯胺(0.35克，1.64毫莫耳)於乙腈(10毫升)及DIPEA(0.40毫升)之溶液於氮下於50°C攪拌3小時。於減壓下蒸發去除溶劑獲得粗產物，藉急速層析術純化以5%甲醇於DCM接著以15%甲醇於DCM洗提獲得4-(3-(5-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)戊基)硫脲)苯磺醯胺(0.145克，19%)呈白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 8.48 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 4H), 7.63 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.29-7.21 (m, 4H), 3.55 (s, 4H), 3.46-3.44 (m, 2H), 2.49-2.47 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 2H); ESMS *m/z*: 499.5 (M+H)⁺。

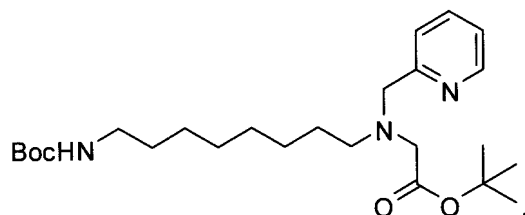
B. [Re(CO)₃][4-(3-(5-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)戊基)硫脲)苯磺醯胺]。4-(3-(5-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)戊基)硫脲)苯磺醯胺(30毫克，0.060毫莫耳)及[NEt₄]₂[ReBr₃(CO)₃](43毫克，0.06毫莫耳)於甲醇(6.0毫升)之溶液於密封加壓管內於100°C攪拌5小時。反應混合物藉安珀克隆樹脂以甲醇/水洗提純化獲得[Re(CO)₃][4-(3-(5-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)戊基)硫脲)苯磺醯胺](31毫克，67%)呈白色固體。ESMS *m/z*: 769.2 (M+H)⁺。

實例10：[Re(CO)₃][2-((吡啶-2-基甲基)(8-(3-(4-胺磺醯基苯基)硫脲)辛基)胺)乙酸]：



A. 2-((8-(第三丁氧羰基胺)辛基)(吡啶-2-基甲基)胺基)

乙酸第三丁酯：



8-胺辛基胺甲酸第三丁酯(1.61克，6.588毫莫耳)，2-吡啶羧醛(0.63毫升，6.588毫莫耳)及乙酸(0.10毫升)於DCE(30毫升)之溶液於氮下於75°C加熱30分鐘。反應混合物冷卻至0°C及以NaBH(OAc)₃ (3.708克，17.5毫莫耳)及乙醛酸第三丁酯(1.53克)循序處理。反應混合物於室溫攪拌隔夜及以水淬熄。然後反應混合物以DCM萃取，有機層於減壓下乾燥及濃縮。殘餘物以二氧化矽凝膠藉急速層析術純化獲得2-((8-(第三丁氧羰基胺)辛基)(吡啶-2-基甲基)胺基)乙酸第三丁酯(1.71克，58%)呈黃色油。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl₃) δ 8.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.07 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.50-1.24 (m, 30H); ESMS *m/z*: 450.4 (M+H)⁺。

B. 2-((吡啶-2-基甲基)(8-(3-(4-胺磺醯基苯基)硫脲)辛基)胺)乙酸。2-((8-(第三丁氧羰基胺)辛基)(吡啶-2-基甲基)胺基)乙酸第三丁酯(0.449克，1.0毫莫耳)於DCM(4毫升)及

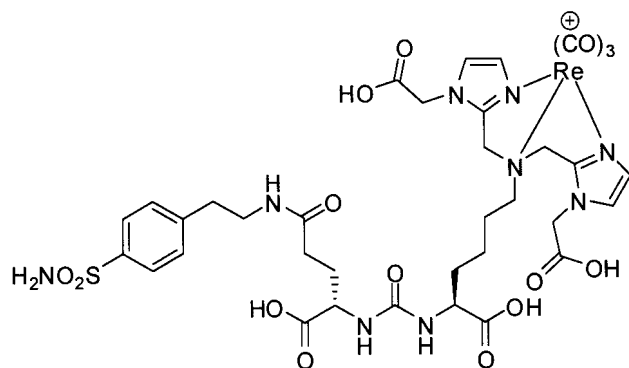
TFA(4毫升)之溶液於室溫攪拌隔夜。蒸發去除溶劑獲得2-((8-胺辛基)(吡啶-2-基甲基)胺)乙酸。前述產物2-((8-胺辛基)(吡啶-2-基甲基)胺)乙酸，4-異硫氰酸根苯磺醯胺(0.278克，1.3毫莫耳)於CH₃CN(40毫升)及DIPEA(3.0毫升)之溶液於氮下於50°C攪拌48小時。於減壓下蒸發去除溶劑獲得粗產物，藉安珀克隆以乙腈/水純化獲得2-((吡啶-2-基甲基)(8-(3-(4-胺磺醯基苯基)硫脲)辛基)胺)乙酸(0.500克)呈無色油。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.84 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 1.64-1.24 (m, 1 H); ESMS *m/z*: 508.3 (M+H)⁺。

C. [Re(CO)₃][2-((吡啶-2-基甲基)(8-(3-(4-胺磺醯基苯基)硫脲)辛基)胺)乙酸]。2-((吡啶-2-基甲基)(8-(3-(4-胺磺醯基苯基)硫脲)辛基)胺)乙酸(60毫克)及[NEt₄]₂[ReBr₃(CO)₃](77毫克，0.10毫莫耳)於甲醇(4.0毫升)及水(0.20毫升)之溶液於加壓管於90°C攪拌隔夜。反應混合物藉HPLC純化獲得標題化合物(7.2毫克)呈白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72-7.62 (m, 5H), 7.56 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 4.74 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.54-3.40 (m, 4H), 3.38 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.76-1.31 (m, 12H); ESMS

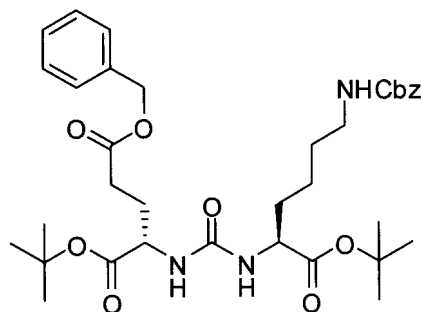
m/z : 778.1 (M+H)⁺。

式II實例化合物之合成

實例 11：[Re(CO)₃][(S)-6-(貳((1-(羧甲基)-1H-咪唑-2-基)甲基)胺)-2-(3-((S)-1-羧-4-酮基-4-(4-胺磺醯基苯乙基)胺)丁基)脲)己酸]：



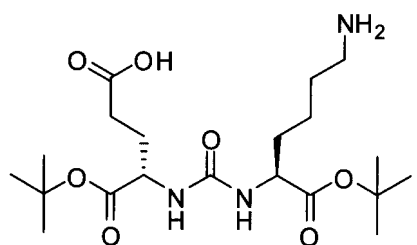
A. (9S,13S)-3,11-二酮基-1-苯基-2-噁-4,10,12-三吡十五烷-9,13,15-三羧酸-15-苄酯13,9-二第三丁酯之合成：



於L-Glu(OBn)-OtBu鹽酸鹽(3.13毫克, 9.49毫莫耳)及三光氣(923毫克, 3.13毫莫耳)於DCE(70毫升)冷卻至-78℃之溶液內於氮下添加三乙基胺(2.80毫升)。於-78℃攪拌2小時後, 添加L-Lys(Z)-OtBu(3.88克, 10.40毫莫耳)及TEA(1.5毫升)於DCE(10毫升)之溶液。允許混合物以1小時時間達到室溫及於室溫攪拌隔夜。反應以1N鹽酸淬熄及以DCM萃取。有機層於減壓下乾燥及濃縮及殘餘物利用拜堤SP4純化獲得

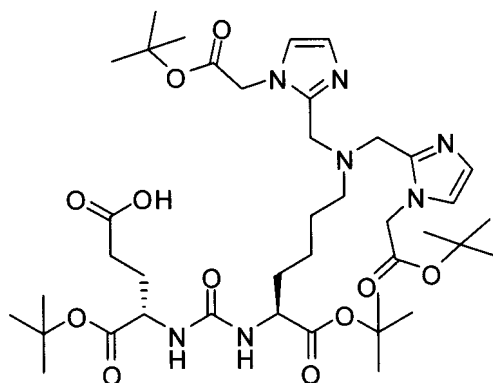
(9S,13S)-3,11-二酮基-1-苯基-2-噁-4,10,12-三吡十五烷-9,13,15-三羧酸-15-苄酯 13,9-二第三丁酯呈無色油(4.71克, 76%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.29 (m, 10H), 5.13-5.04 (m, 6H), 4.97 (brs, 1H), 4.38-4.28 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.58-1.33 (m, 21H)。

B. (S)-4-(3-((S)-6-胺-1-第三丁氧-1-酮基己-2-基)脲)-5-第三丁氧-5-酮基戊酸之合成：



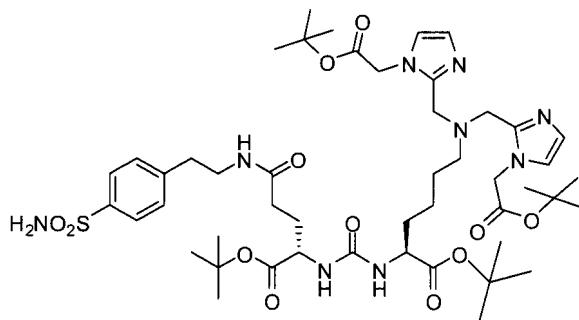
(9S,13S)-3,11-二酮基-1-苯基-2-噁-4,10,12-三吡十五烷-9,13,15-三羧酸-15-苄酯 13,9-二第三丁酯(4.30克, 6.64毫莫耳), 10% Pd/C(1.0克)及甲酸銨(4.0克)於乙醇(70毫升)之溶液於空氣球下方於室溫攪拌隔夜。反應混合物通過矽藻土(Celite)襯墊過濾及以乙酸乙酯洗滌。蒸發去除溶劑獲得(S)-4-(3-((S)-6-胺-1-第三丁氧-1-酮基己-2-基)脲)-5-第三丁氧-5-酮基戊酸(4.07克, 70%)其未經進一步純化即供使用。ESMS m/z : 432.3 ($M/2+H$) $^+$ 。

C. (S)-4-(3-((S)-6-(貳((1-(2-第三丁氧-2-酮基乙基)-1H-咪唑-2-基)甲基)胺)-1-第三丁氧-1-酮己-2-基)脲)-5-第三丁氧-5-酮基戊酸之合成：



(S)-4-(3-((S)-6-胺-1-第三丁氧-1-酮基己-2-基)脲)-5-第三丁氧-5-酮基戊酸(432毫克, 70%純質, 0.70毫莫耳), 乙酸(0.10毫升)及2-(2-甲醯基-1H-咪唑-1-基)乙酸第三丁酯(470毫克, 2.0毫莫耳)於DCE(20毫升)之溶液於氮下於75°C攪拌30分鐘。反應混合物冷卻至0°C及以NaBH(OAc)₃ (0.633克, 3.0毫莫耳)處理。允許反應於室溫下以攪拌進行。反應混合物以水淬熄及於減壓下濃縮獲得殘餘物, 殘餘物於拜堤SP4利用5%至50%甲醇於DCM梯度純化獲得(S)-4-(3-((S)-6-(貳((1-(2-第三丁氧-2-酮基乙基)-1H-咪唑-2-基)甲基)胺)-1-第三丁氧-1-酮己-2-基)脲)-5-第三丁氧-5-酮基戊酸(300毫克, 52%)呈無色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (s, 2H), 6.84 (s, 2H), 4.57 (s, 4H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 4H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.49-2.37 (m, 4H), 1.95-1.41 (m, 42H); ESMS *m/z*: 410.8 (M/2+H)⁺。

D. (S)-6-(貳((1-(2-第三丁氧-2-酮基乙基)-1H-咪唑-2-基)甲基)胺)-2-(3-((S)-1-第三丁氧-1,5-二酮-5-(4-胺磺醯基苯乙基)胺)戊-2-基)脲)己酸第三丁酯之合成：

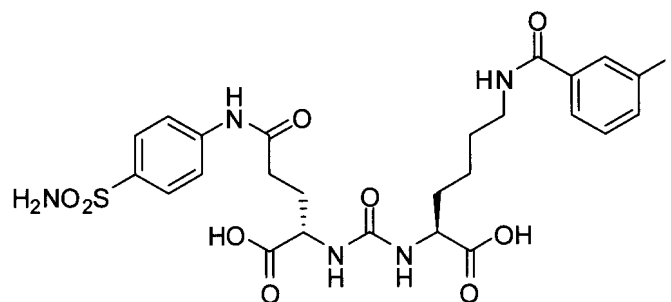


(S)-4-(3-((S)-6-(tert-butyl 2-((1-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-1H-imidazol-2-yl)methyl)amino)-2-(3-((S)-1-tert-butoxy-1,5-dioxo-5-(4-((4-aminobenzoyl)amino)ethyl)amino)pent-2-yl)urea)hexanoate)pentanoate)pentanoate (80毫克, 0.098毫莫耳), 4-(2-胺乙基)苯磺醯胺(30毫克, 0.15毫莫耳), HATU(50毫克, 0.17毫莫耳)及DIPEA(0.50毫升)於DMF(5毫升)之溶液於40°C攪拌隔夜。於減壓下蒸發去除溶劑獲得殘餘物, 藉拜堤SP4使用0%至20%甲醇於DCM之梯度洗提獲得(S)-6-(tert-butyl 2-((1-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-1H-imidazol-2-yl)methyl)amino)-2-(3-((S)-1-tert-butoxy-1,5-dioxo-5-(4-((4-aminobenzoyl)amino)ethyl)amino)pent-2-yl)urea)hexanoate)pentanoate (100毫克, 100%)。ESMS m/z : 501.9 ($M/2+H$)⁺。

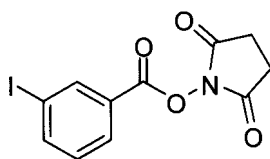
E. $[Re(CO)_3][[(S)-6-(tert-butyl 2-((1-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-1H-imidazol-2-yl)methyl)amino)-2-(3-((S)-1-tert-butoxy-1,5-dioxo-5-(4-((4-aminobenzoyl)amino)ethyl)amino)pent-2-yl)urea)hexanoate)pentanoate]$ 。(S)-6-(tert-butyl 2-((1-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-1H-imidazol-2-yl)methyl)amino)-2-(3-((S)-1-tert-butoxy-1,5-dioxo-5-(4-((4-aminobenzoyl)amino)ethyl)amino)pent-2-yl)urea)hexanoate)pentanoate (60毫克, 0.060毫莫耳)及 $[NEt_4]_2[ReBr_3(CO)_3]$ (60毫克, 0.077毫莫耳)於甲醇(4.0毫升)之溶液於密封加壓管內於80°C攪拌隔夜。於減壓下蒸發去除溶劑獲得殘餘物。前述經分離之殘餘物溶解於DCM(2.0毫升)之溶液及添加TFA(2.0毫升), 反應混合物於

室溫攪拌2小時。於減壓下蒸發去除溶劑獲得殘餘物，殘餘物藉HPLC純化獲得標題化合物(16毫克，25%經2步驟)呈白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (brs, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.37-6.33 (m, 2H), 4.83 (s, 4H), 4.55 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.05-1.30 (m, 10H); ESMS *m/z*: 524.8 (M/2+H)⁺。

實例12：(S)-2-(3-((S)-1-羧-4-酮-4-(4-胺甲鹽基苯基胺)丁基)脲)-6-(3-碘苄鹽胺)己酸：



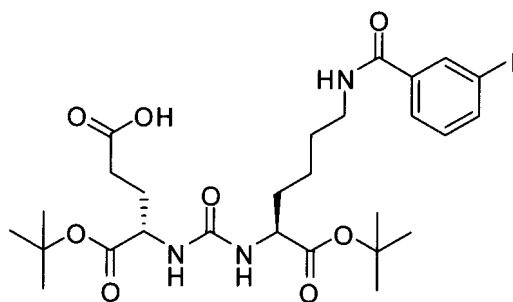
A. 3-碘苯甲酸2,5-二酮吡咯啉-1-基酯：



3-碘苯甲酸(744毫克，3.0毫莫耳)，N,N'-碳酸二丁二鹽亞胺(920毫克，3.6毫莫耳)及吡啶(0.30毫升)於乙腈(30毫升)之溶液於室溫攪拌隔夜。於減壓下去除溶劑獲得殘餘物，殘餘物利用拜堤SP4以10%至100%乙酸乙酯於己烷類洗提純化獲得3-碘苯甲酸2,5-二酮吡咯啉-1-基酯(946毫克，91%)呈白

色固體。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 7.6$, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.91 (s, 4 H); ESMS m/z : 368 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

B. (S)-5-第三丁氧-4-(3-((S)-1-第三丁氧-6-(3-碘苄醯胺)-1-酮己-2-基)脲)-5-酮戊酸：

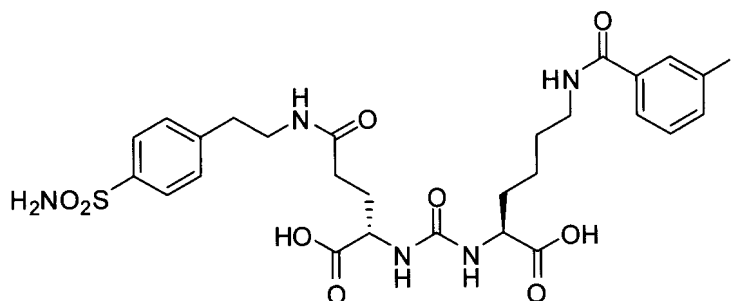


(S)-4-(3-((S)-6-胺-1-第三丁氧-1-酮基己-2-基)脲)-5-第三丁氧-5-酮基戊酸(260毫克, 0.60毫莫耳), 3-碘苯甲酸2,5-二酮吡咯啉-1-基酯(276毫克, 0.80毫莫耳)及DIPEA(1.0毫升)於DMF(5.0毫升)之溶液於室溫攪拌隔夜。於減壓下去除溶劑獲得殘餘物, 利用拜堤SP4以10%至100%乙酸乙酯於己烷類洗提純化獲得(S)-5-第三丁氧-4-(3-((S)-1-第三丁氧-6-(3-碘苄醯胺)-1-酮己-2-基)脲)-5-酮戊酸(343毫克, 86%)呈無色油。ESMS m/z : 332 ($\text{M}+\text{H}$)/2 $^+$ 。

C. (S)-2-(3-((S)-1-羧-4-酮-4-(4-胺甲醯基苯基胺)丁基)脲)-6-(3-碘苄醯胺)己酸。(S)-5-第三丁氧-4-(3-((S)-1-第三丁氧-6-(3-碘苄醯胺)-1-酮己-2-基)脲)-5-酮戊酸(98毫克, 0.148毫莫耳), 對胺苯磺醯胺(34.4毫克, 0.20毫莫耳), HATU (76毫克, 0.20毫莫耳)及DIPEA(0.50毫升)於DMF(5毫升)之溶液於50 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌隔夜。於減壓下蒸發去除溶劑獲得殘餘物, 殘餘物利用拜堤SP4以10%至100%乙酸乙酯於己烷之梯度

純化獲得(S)-2-(3-((S)-1-第三丁氧-1,5-二酮-5-(4-胺磺醯基苯基胺)戊-2-基)脲)-6-(3-碘苄醯胺)己酸第三丁酯。如上分離之物質之溶液溶解於TFA(2.0毫升)/DCM(2.0毫升)之混合物及於室溫攪拌3小時。於減壓下去除溶劑獲得殘餘物，藉HPLC純化獲得標題化合物(20毫克，19%經二步驟)呈白色固體。ESMS m/z : 704.2 (M+H)⁺。

實例13：(S)-2-(3-((S)-1-羧-4-酮-4-(4-胺甲醯基苯乙基胺)丁基)脲)-6-(3-碘苄醯胺)己酸：

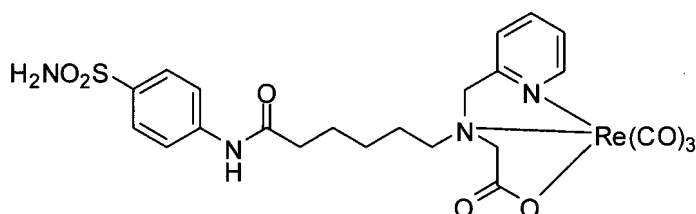


(S)-5-第三丁氧-4-(3-((S)-1-第三丁氧-6-(3-碘苄醯胺)-1-酮己-2-基)脲)-5-酮戊酸(212毫克，0.32毫莫耳)，4-(2-胺乙基)苯磺醯胺(80毫克，0.40毫莫耳)，HATU (152毫克，0.40毫莫耳)及DIPEA (0.50毫升)於DMF(5毫升)之溶液於50℃攪拌隔夜。於減壓下蒸發去除溶劑獲得殘餘物，殘餘物利用拜堤SP4以10%至100%乙酸乙酯於己烷之梯度純化獲得(S)-2-(3-((S)-1-第三丁氧-1,5-二酮-5-(4-胺磺醯基苯基胺)戊-2-基)脲)-6-(3-碘苄醯胺)己酸第三丁酯。前述產物之溶液溶解於TFA(2.0毫升)/DCM(2.0毫升)之混合物及於室溫攪拌3小時。於減壓下去除溶劑獲得殘餘物，殘餘物藉安珀克隆純化獲得(S)-2-(3-((S)-1-羧-4-酮-4-(4-胺甲醯基苯乙基胺)丁基)脲)-6-(3-碘苄醯胺)己酸(40毫克，17%經2步驟)呈白色

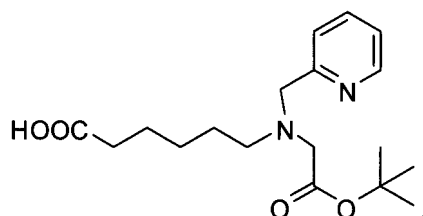
固體。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 6.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.07-3.99 (m, 2 H), 3.27-2.80 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.10-1.29 (m, 10H); ESMS m/z : 732.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例式IV化合物之合成

實例14: $[\text{Re}(\text{CO})_3][2-((6\text{-酮-6-(4-胺磺基苯基胺)己基})(吡啶-2-基甲基)胺)乙酸]$:



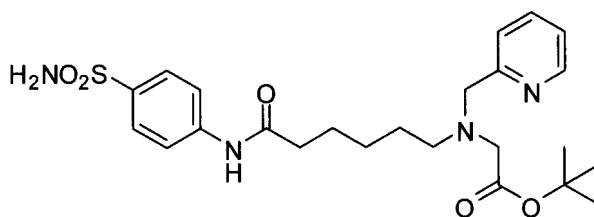
A. 6-((2-第三丁氧-2-酮乙基)(吡啶-2-基甲基)胺)己酸:



6-胺己酸(1.97克, 15毫莫耳)及2-吡啶羧醛(1.61克, 15毫莫耳)於DCE(30毫升)之溶液於氮下於 75°C 加熱30分鐘。反應混合物冷卻至 0°C 及以 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7.95克, 37.5毫莫耳)及乙醛酸第三丁酯(2.80克)循序處理。反應混合物於室溫攪拌隔夜及以水淬熄。反應混合物以DCM萃取及組合有機層於減壓下乾燥及濃縮。殘餘物以矽氧凝膠藉急速層析術純化獲得6-((2-第三丁氧-2-酮乙基)(吡啶-2-基甲基)胺)己酸(1.78克, 35%)呈黃色油。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl_3) δ 8.57

(ddd, $J = 4.8, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.70 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.67-1.32 (m, 15H); ESMS m/z : 337.2 ($M+H$)⁺。

B. 2-((6-酮-6-(4-胺磺醯基苯基胺)己基)(吡啶-2-基甲基)胺)乙酸第三丁酯

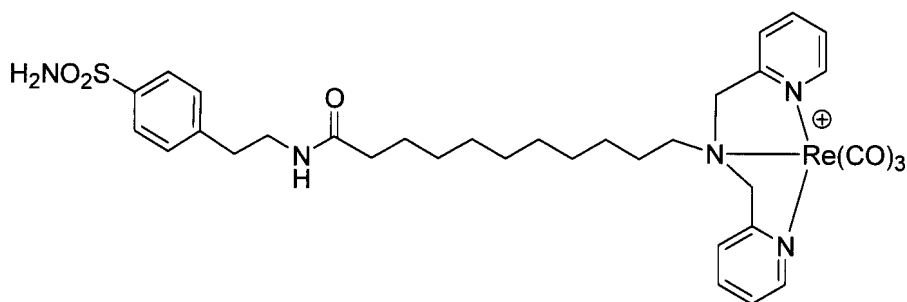


6-((2-第三丁氧-2-酮乙基)(吡啶-2-基甲基)胺)己酸(0.6545克, 1.95毫莫耳), 對胺苯磺醯胺(0.362克, 2.10毫莫耳)及 HATU(0.798克, 2.10毫莫耳)於DMF(10毫升)及乙腈(1.0毫升)之溶液於40°C攪拌隔夜。反應混合物以二氧化矽凝膠以甲醇/DCM洗提藉急速層析術純化獲得2-((6-酮-6-(4-胺磺醯基苯基胺)己基)(吡啶-2-基甲基)胺)乙酸第三丁酯(297毫克, 31%)。ESMS m/z : 491.3 ($M+H$)⁺。

C. $[\text{Re}(\text{CO})_3][2-((6-酮-6-(4-胺磺醯基苯基胺)己基)(吡啶-2-基甲基)胺)乙酸]$ 。2-((6-酮-6-(4-胺磺醯基苯基胺)己基)(吡啶-2-基甲基)胺)乙酸第三丁酯(70毫克, 0.14毫莫耳)於DCM(1.0毫升)及TFA(1.0毫升)之溶液於室溫攪拌隔夜。於減壓下去除溶劑獲得2-((6-酮-6-(4-胺磺醯基苯基胺)己基)(吡啶-2-基甲基)胺)乙酸。前述分離產物2-((6-酮-6-(4-胺磺醯基苯基胺)己基)(吡啶-2-基甲基)胺)乙酸, $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ (108毫克, 0.14毫莫耳)及碳酸鉀(30毫克)於甲醇(4.0毫升)

及水(1.0毫升)之溶液於密封加壓管內於100℃攪拌4小時。反應混合物藉安珀克隆以甲醇/水洗提純化獲得標題化合物(64毫克, 65%)呈白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.76-7.55 (m, 5H), 7.56 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 4.74 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.54-3.40 (m, 2H), 3.38 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.76-1.31 (m, 6H); ESMS *m/z*: 705.3 (M+H)⁺。

實例15：銥(三羰基)(11-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-N-(4-胺磺醯基苯乙基)十一烷醯胺)：

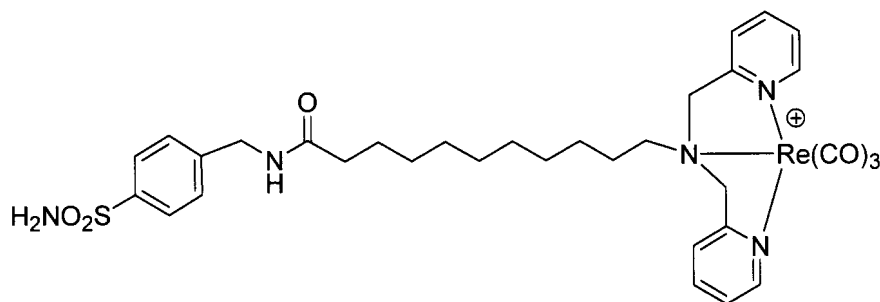


A. 11-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-N-(4-胺磺醯基苯乙基)十一烷醯胺係如前文於「概略合成方法」章節所述程序而製備(139毫克, 31%)。ESMS *m/z*: 568 (M+H)⁺。

B. 銥(三羰基)(11-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-N-(4-胺磺醯基苯乙基)十一烷醯胺)係根據如「銥錯合之概略程序」章節所述程序自步驟A化合物製備及回收(10毫克, 19%)呈灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (d, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.90 (t, H), 7.7 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.3 (m, 4H), 7.2 (m, 2H), 4.8 (m, 4H), 4.15 (d, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.3 (m,

2H), 2.83 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.35 (m, 14H). ESMS m/z : 460 (M+H)⁺。

實例 16：銻(三羰基)(11-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-N-(4-胺磺醯基苄基)十一烷醯胺)：

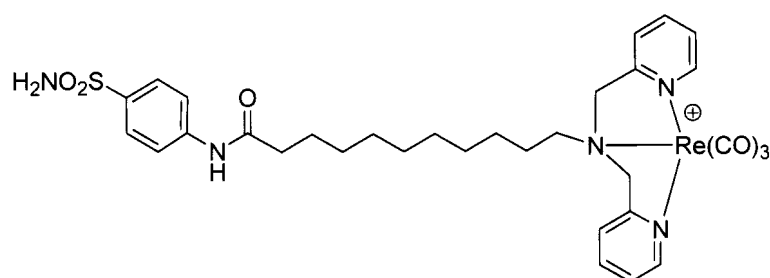


A. 11-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-N-(4-胺磺醯基苄基)十一烷醯胺係如前文於「概略合成方法」章節所述程序而製備(100毫克，23%)。ESMS m/z : 552 (M+H)⁺。

B. 銻(三羰基)(11-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-N-(4-胺磺醯基苄基)十一烷醯胺)係根據如「銻錯合之概略程序」章節所述程序自步驟A化合物製備(22毫克，36%)呈灰白色固體。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 (d, 2H), 8.45 (t, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.8 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.30 (s, 2H), 4.90 (d, 4H), 4.30 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 1.80 (bs, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.38 (m, 14H)。ESMS m/z : 823 (M+H)⁺。

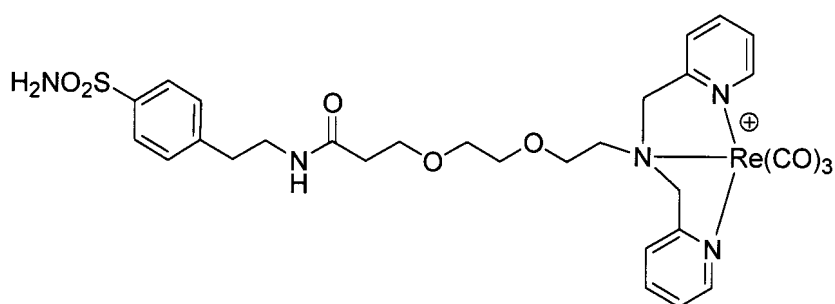
實例 17：銻(三羰基)(11-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-N-(4-胺磺醯基苄基)十一烷醯胺)：



A. 11-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-N-(4-胺磺醯基苯基)十一烷醯胺係如前文於「概略合成方法」章節所述程序而製備(41毫克, 15%)。ESMS m/z : 538 ($M+H$)⁺。

B. 銻(三羰基)(11-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-N-(4-胺磺醯基苯基)十一烷醯胺)係根據如「銻錯合之概略程序」章節所述程序自步驟A化合物製備(15毫克, 33%)呈灰白色固體。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.83 (d, 2H), 8.00 (m, 2H), 7.80 (s, 4H), 7.55 (d, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.20 (s, 2H), 4.90 (d, 4H), 4.30 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.80 (bs, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.38 (m, 10H)。ESMS m/z : 808 ($M+H$)⁺。

實例18：銻(三羰基)(3-(2-(2-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-乙氧)乙氧)-N-(4-胺磺醯基苯乙基)丙醯胺)：

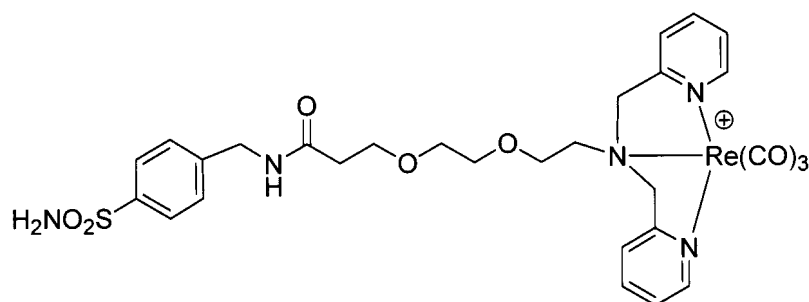


A. 3-(2-(2-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-乙氧)乙氧)-N-(4-胺磺醯基苯乙基)丙醯胺係如前文於「概略合成方法」章節所述製備獲得期望產物(70毫克, 16%)。ESMS m/z : 542 ($M+H$)⁺。

B. 銻(三羰基)(3-(2-(2-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-乙氧)乙氧)-N-(4-胺磺醯基苯乙基)丙醯胺)係根據如「銻錯合之概略程序」章節所述程序自步驟A化合物製備(36毫克, 44%)呈

灰白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75 (d, 2H), 7.95 (m, 3H), 7.7 (d, 4H), 7.55 (d, 2H), 7.30 (m, 6H), 4.90 (d, 4H), 4.30 (m, H), 3.80 (m, 2H), 3.55 (m, 4H) 3.40 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.25 (t, 2H). ESMS m/z : 812 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例19：銥(三羰基)(3-(2-(2-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-乙氧)乙氧)-N-(4-胺磺醯基苄基)丙醯胺)：

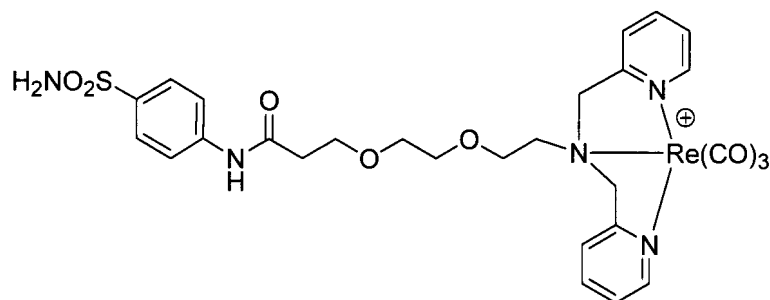


A. 3-(2-(2-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-乙氧)乙氧)-N-(4-胺磺醯基苄基)丙醯胺係如前文於「概略合成方法」章節所述製備獲得期望產物(126毫克，43%)。ESMS m/z : 542 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

B. 銥(三羰基)(3-(2-(2-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-乙氧)乙氧)-N-(4-胺磺醯基苄基)丙醯胺)係根據如「銥錯合之概略程序」章節所述程序自步驟A化合物製備(31毫克，41%)呈灰白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.60 (d, 2H), 8.55 (m, H), 7.75 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.15 (m, 4H), 4.8 (d, 4H), 4.15 (d, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.6 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.2 (m, H), 2.25 (t, 2H). ESMS m/z : 798 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例20：銥(三羰基)(3-(2-(2-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-乙

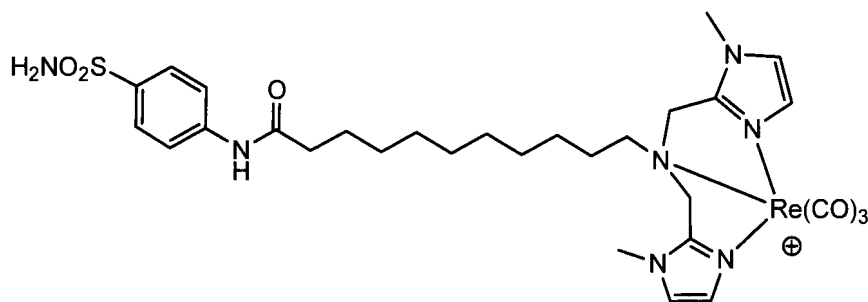
氧)乙氧)-N-(4-胺磺醯基苄基)丙醯胺):



A. 3-(2-(2-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-乙氧)乙氧)-N-(4-胺磺醯基苄基)丙醯胺係如前文於「概略合成方法」章節所述製備獲得期望產物(41毫克, 10%)。ESMS m/z : 512 (M+H)⁺。

B. 銥(三羰基)(3-(2-(2-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-乙氧)乙氧)-N-(4-胺磺醯基苄基)丙醯胺)係根據如「銥錯合之概略程序」章節所述程序自步驟A化合物製備(24毫克, 52%)呈灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.4 (m, 4H), 4.95 (m, 4H), 3.95 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.65 (m, 4H). ESMS m/z : 798 (M+H)⁺。

實例21: 銥(三羰基)11-(貳((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)胺)-N-(4-胺磺醯基苄基)十一烷醯胺:

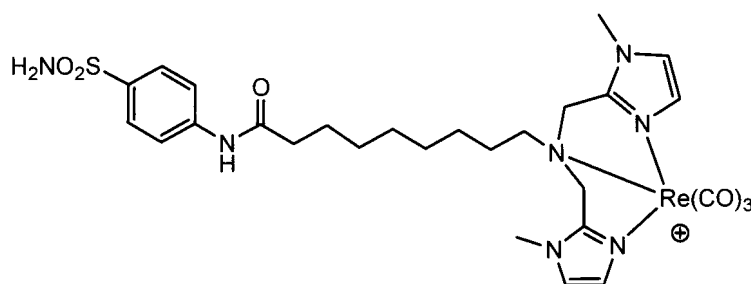


A. 11-(貳((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)胺)-N-(4-胺磺醯基苄基)十一烷醯胺係如前文於「概略合成方法」章節所述程序而製備(38毫克, 10%)。ESMS m/z : 544 (M+H)⁺。

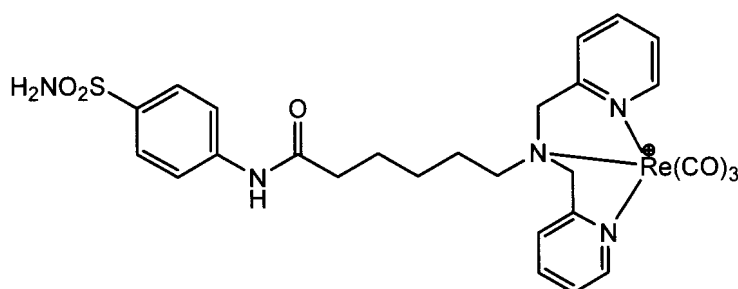
B. 銥(三羰基)11-(貳((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)胺)-

N-(4-胺磺醯基苯基)十一烷醯胺係根據如「銻錯合之概略程序」章節所述程序自步驟A化合物製備(18毫克, 36%)呈灰白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.30 (s, H), 7.30 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.43 (d, 2H), 5.65 (d, 2H), 4.65 (m, 2H), 3.60 (s, 6H), 2.30 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.35 (m, 14H). ESMS m/z : 817 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例21A：銻(三羰基)11-(貳((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)胺)-N-(4-胺磺醯基苯基)辛醯胺可以類似實例22之方法製備：



實例22：銻(三羰基)6-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-N-(4-胺磺醯基苯基)己醯胺：



A. 6-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-N-(4-胺磺醯基苯基)己醯胺係遵照於「概略合成方法」章節所述之相同程序製備(162毫克, 22%)。ESMS m/z : 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

B. 銻(三羰基)6-(貳(吡啶-2-基甲基)胺)-N-(4-胺磺醯基苯基)己醯胺係自如上步驟A化合物及遵照於「銻錯合之概略程序」

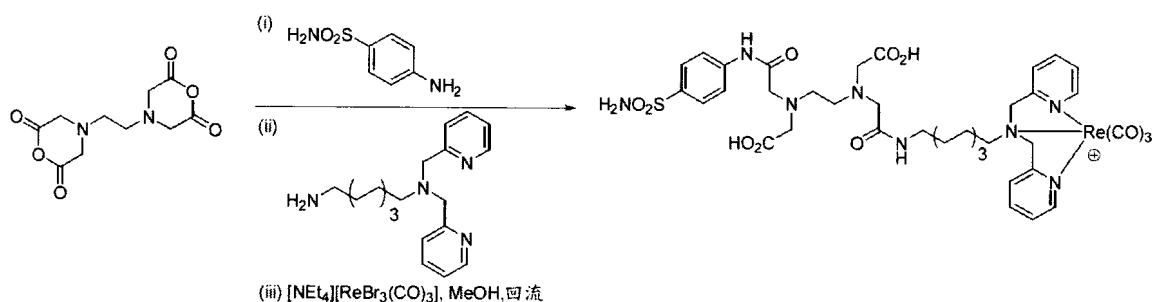
略程序」章節所述程序製備(13毫克, 11%)呈灰白色固體。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.30 (s, H), 8.82 (d, 2H), 7.98 (t, 2H), 7.75 (m, 4H), 7.55 (d, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.90 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.35 (m, 2H)。ESMS m/z : 742 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

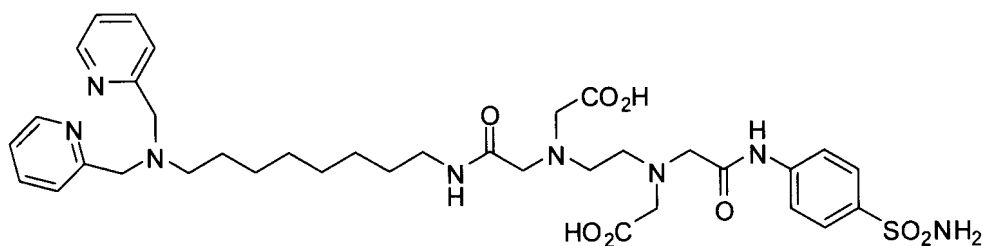
具有伸乙基二胺四乙酸鏈接基之苯磺醯胺類似物

實例化合物係使用如下反應圖3示例說明之作業程序合成。4,4'-(乙烷-1,2-二基)二咪啉-2,6-二酮與一當量4-胺苯磺醯胺反應, 接著與一當量N,N-貳(吡啶-2-基甲基)烷基-1,6-二胺反應, 獲得標題化合物, 該化合物進一步使用前文討論之概略程序配位至放射性核種。

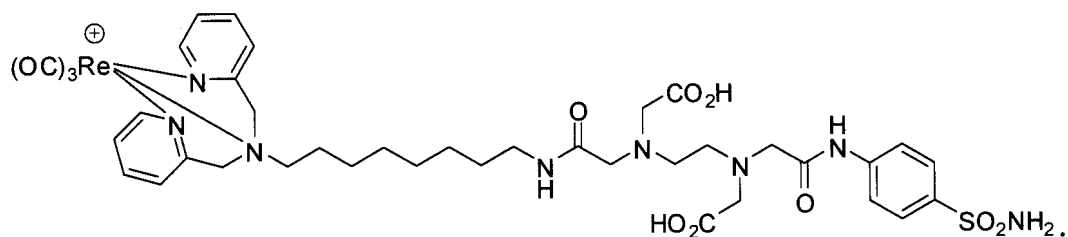
反應圖3



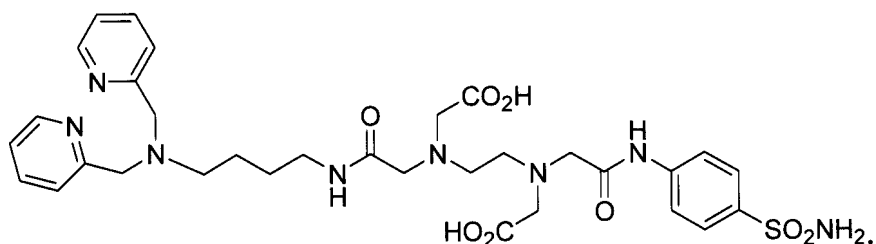
實例23: A. EDTA二酐(130毫克, 0.50毫莫耳)及對胺苯磺醯胺(86毫克, 0.50毫莫耳)於DMF(3.0毫升)之溶液於室溫攪拌4小時。 N^1, N^1 -貳(吡啶-2-基甲基)辛烷-1,8-二胺(162毫克, 0.50毫莫耳)添加至反應混合物, 及反應混合物於室溫攪拌隔夜。於減壓下蒸發去除溶劑及藉HPLC純化獲得期望產物(110毫克, 29%)呈白色固體。ESMS m/z : 378.2 ($\text{M}/2+\text{H}$) $^+$ 。



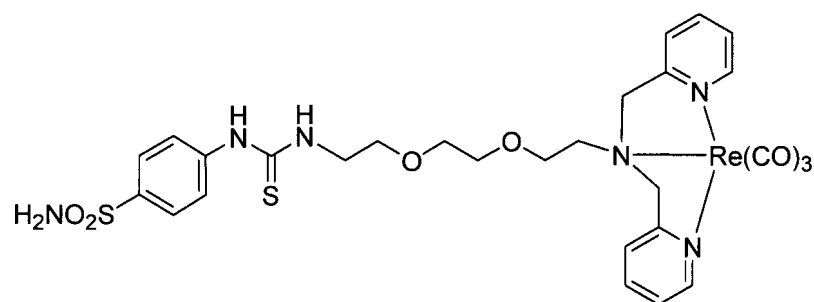
B. 得自步驟A之前述化合物(20毫克, 0.026毫莫耳),
 $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ (23毫克, 0.030毫莫耳)及碳酸鉀(5毫克)
 於甲醇(5.0毫升)之溶液於加壓管內於 100°C 攪拌隔夜。反應
 混合物藉HPLC濃縮及純化獲得期望化合物(5.3毫克)呈白
 色固體。ESMS m/z : 513.3 ($\text{M}/2+\text{H}$)⁺。



實例24：下式化合物係藉類似實例24之方法製備：



實例25：銻(三羰基)[4-[3-(2-{2-[2-(貳-吡啶-2-基甲基-
 胺)-乙氧]-乙氧}-乙基)-硫脲]-苯磺醯胺]可經由前述方法適
 當修改製備。



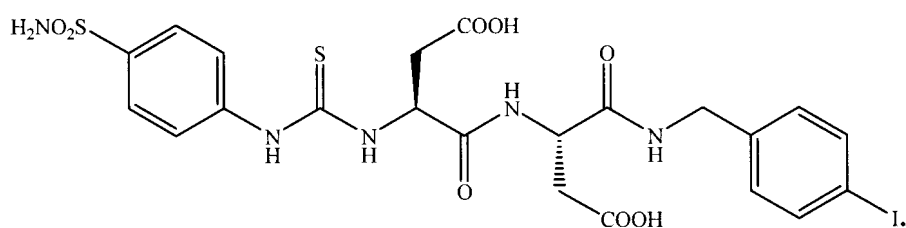
碳酸酐酶之選擇性抑制

試驗化合物於試管內抑制碳酸酐酶同功酶II及IX之能力。已純化之人類酶係得自R&D系統公司(R&D Systems)(明尼蘇達州,明那波里市)。對CA-II及CA-IX之抑制常數(K_i)係藉Pocker及Stone之方法[25]測定。藉不同碳酸酐酶同功酶催化乙酸4-硝苯酯水解之初始速率係於400奈米藉分光光度計量術測定。於無水乙腈製備酶基質溶液(1×10^{-2} M至 1×10^{-6} M)。 $18,000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ 莫耳消光係數用於實驗條件下(9 mM Tris-HCl, 81 mM NaCl, pH 7.4, 25°C)藉水解所形成之4-硝酚酸酯。酶濃度為CA-IX 100 nM及CA-II 30 nM。於未添加酶存在下測定之非催化水解速率自觀察得之速率中扣除。抑制劑備用溶液係於去離子水使用10-20% DMSO(不會抑制酶活性)組成[12]。抑制劑稀釋液添加至酶溶液及前培養10分鐘來允許於酶基質添加前形成E-I錯合物。乙醯偶氮胺(Acetazolamide)含括於全部檢定分析中作為陽性對照組。

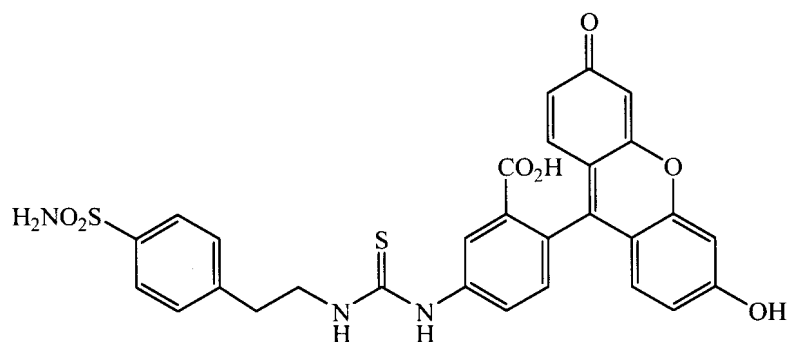
表1：若干實例及比較例之IC₅₀ (nM)結果。

實例	IC ₅₀ (nM)	
	CA-II	CA-IX
比較例 1 (參見下文)	377	77
比較例 2 (參見下文)	122	54
6	261	30
5	360	172
3	579	43
9	237	153
8	577	93
比較性乙醯偶氮胺 (參見下文)	46	32

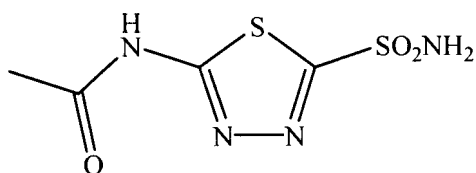
比較例1之結構式：



比較例2之結構式：



比較性乙醯偶氮胺之結構式：



於載有人異種移植物之小鼠之組織生物分部

於人腫瘤異種移植物研究模型中經放射性標記的CA-IX抑制劑之吸收係根據已公開之方法[20]執行。基於西方墨點法及特定目標3中所述的細胞培養資料，發明人決定研究本化合物靶定HeLa異種移植物及SK-RC-52異種移植物中之CA-IX的能力。簡言之，HeLa、SK-RC-52、及SK-RC-59細胞係根據供應商之既定作業程序生長。於接種前，細胞經胰蛋白酶消化，計算數目及懸浮於含1毫克/毫升D-葡萄糖，36微克/毫升丙酮酸鈉，50%馬萃凝膠(Matrigel) (BD生科公司(BD Biosciences)，紐澤西州，富蘭克林湖)之50% PBS。NCr^{nu/nu}小鼠藉腹內注射0.5毫升艾伏汀(Avertin) (20毫克/毫升)(西格馬-亞利敘公司(Sigma-Aldrich)，密蘇里州聖路易)麻醉，然後以 2×10^6 細胞於0.25毫升懸浮液體積皮下接種於後脅腹。當腫瘤到達100至200立方毫米尺寸時進行腫瘤吸收研究。透過尾靜脈以0.1毫升恆定體積投予約2 μ Ci/小鼠大劑量注射經放射性標記的CA-IX抑制劑。於注射後1、4及24小時多組五頭小鼠以二氧化碳窒息安樂死。經由以10毫克/千克劑量同時注射乙醯偶氮胺達成CA-IX專一性結合作用之測定。切除組織(腫瘤、血液、心、肝、肺、脾、大腸及小腸、胃、腎、骨骼肌、及腦)，切開，秤量濕重，移至塑膠管內及於自動化 γ -計數器(LKB型號1282，芬蘭，瓦拉歐)計數。組織時間-放射性程度係以每克組織注射劑量之百分比(%ID/克)及每個器官注射劑量之百分比(%DPO)表示。

^{99m}Tc 類似物實例注射入載有可表現CA-IX之SK-RC-52異種移植片或HeLa細胞之NCr裸小鼠尾靜脈。於注射後1小時及4小時多組小鼠($n=5$)犧牲及收穫下列組織：血液、心、肺、肝、脾、腎、胃、大腸及小腸)包括其內容物、睪丸、骨骼肌、骨、腦、脂肪組織、及腫瘤。於二時間點，另外一組小鼠($n=5$)同時注射10毫克/千克乙醯偶氮胺來阻斷與碳酸酐酶之結合。第1圖及第2圖顯示多種放射性藥品化合物之組織分布。

組織分布資料係於HeLa異種移植小鼠使用實例8化合物之 ^{99m}Tc 類似物產生，以%ID/克 $\pm$ (SEM)表示。資料示於第1圖。

用於參考，第2圖中試驗化合物為實例1、3、7、及8化合物之 ^{99m}Tc 類似物用於HeLa異種移植小鼠。

組織分布資料係於HeLa異種移植小鼠使用實例7化合物之 ^{99m}Tc 類似物產生。資料示於第3圖。

組織分布資料係於HeLa異種移植小鼠使用實例3化合物之 ^{99m}Tc 類似物產生，以%ID/克 $\pm$ (SEM)表示。資料示於第4圖。

組織分布資料係於HeLa、SK-RC-52、及SK-RC-59異種移植小鼠使用實例1化合物之 ^{99m}Tc 類似物產生，及於HeLa異種移植小鼠係使用實例7及10化合物之 ^{99m}Tc 類似物產生。資料顯示於第5圖。

相當物

雖然已經舉例說明若干實施例，但須瞭解未悖離如下

申請專利範圍界定之廣義面相中之技術，可根據技藝界尋常技巧於其中做出變化及修改。

本揭示並未限於本案所述特定實施例之術語。如熟諳技藝人士顯然易知，可未悖離其精髓及範圍做出多項修改及變化。除了此處列舉者之外，熟諳技藝人士由前文說明顯然易知落入於本揭示範圍之功能相當方法及組成物。此等修改及變化意圖落入於隨附之申請專利範圍之範圍內。本揭示僅受隨附之申請專利範圍各項連同此等申請專利範圍應有的相當物之完整範圍所限。須瞭解本揭示並未限於特定方法、試劑、化合物、組成物或生物系統，當然可有變化。也須瞭解此處使用之術語僅供敘述特定實施例而非意圖為限制性。

此外，當揭示內容之特徵及面相係就Markush組群描述時，熟諳技藝人士須瞭解該揭示也係就該Markush組群之任何個別成員或成員亞群描述。

熟諳技藝人士瞭解用於任何及全部目的特別係就提供書面說明，此處揭示之全部範圍也涵蓋任何及全部可能的其小範圍及其小範圍之組合。任何引述之範圍皆容易瞭解為充分描述該範圍及允許該範圍分解成至少相等的對半、三分之一、四分之一、五分之一、十分之一等。至於非限制性實例，此處討論之各個範圍方便分解成下三分之一、中三分之一、及上三分之一等。亦如熟諳技藝人士瞭解，全部用詞諸如「至多」、「至少」、「大於」、「小於」等包括所引用之數目且係指隨後可分解成如前文討論之小範圍之

該等範圍。最後如熟諳技藝人士瞭解一個範圍包括各個個別成員，包含於該範圍內列舉的第一數目及最末數目。

本說明書中述及之全部公告案、專利申請案、已核發之專利案、及其它文件係以引用方式併入此處彷彿各個個別公告案、專利申請案、已核發之專利案、或其它文件全文係特別地且個別地指示其全文係以引用方式併入此處。以引用方式併入此處之上下文中所含定義係排除至與本揭示之定義矛盾之程度。

其它實施例係陳述於下列申請專利範圍。

【圖式簡單說明】

第1圖為實例8化合物之 ^{99m}Tc 類似物於HeLa異種移植小鼠之組織生物分布之線圖，以%ID/克 $\pm$ (SEM)表示。

第2圖為實例1、3、7、及8之 ^{99m}Tc 類似物於HeLa異種移植小鼠之組織生物分布之線圖，以%ID/克 $\pm$ (SEM)表示。

第3圖為實例7化合物之 ^{99m}Tc 錯合物於HeLa異種移植小鼠之組織分布之線圖，以%ID/克 $\pm$ (SEM)表示。

第4圖為實例3化合物之 ^{99m}Tc 錯合物於HeLa異種移植小鼠之組織分布之線圖，以%ID/克 $\pm$ (SEM)表示。

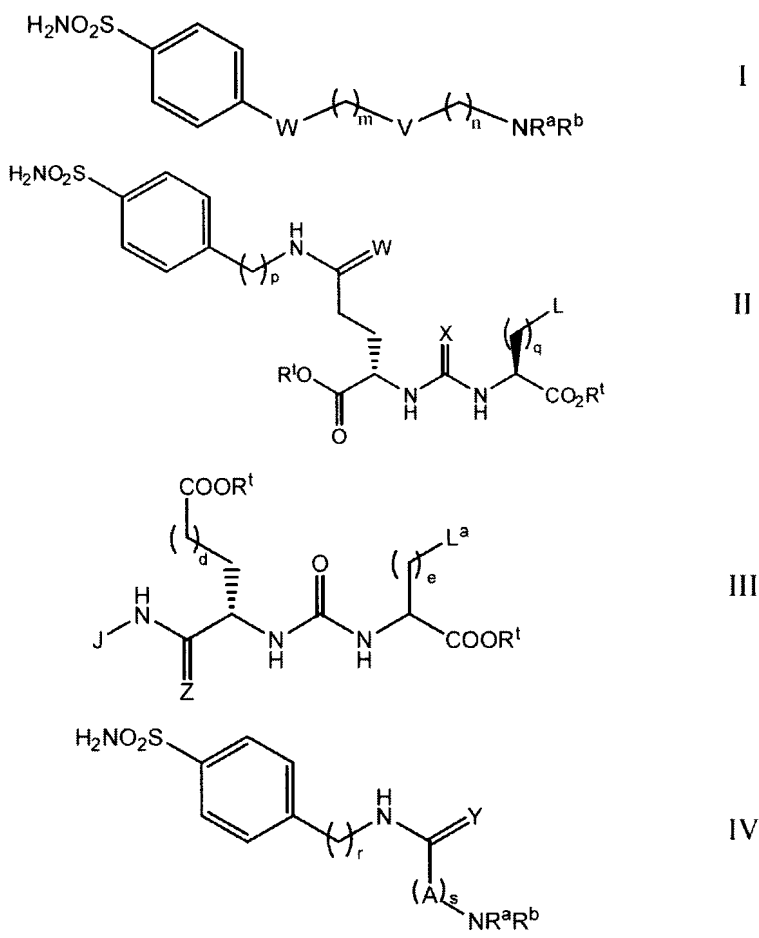
第5圖為實例1化合物之 ^{99m}Tc 類似物於HeLa、SKRC 52、及SKRC 59異種移植小鼠及實例7及10化合物之 ^{99m}Tc 類似物於HeLa異種移植小鼠之組織分布之線圖，以%ID/克 $\pm$ (SEM)表示。

【主要元件符號說明】

(無)

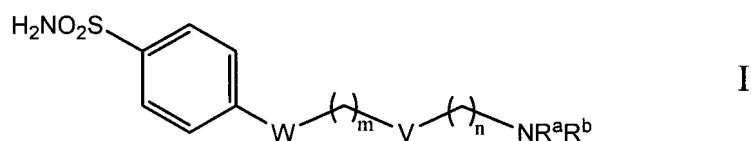
三、英文發明摘要：

A compound that recognizes and binds to the CA-IX protein has Formula I, II, III, or IV. The compounds may include a radioactive element for radioimaging or therapeutic applications. Thus, pharmaceutical compositions may be prepared with one or more of the compounds of Formula I, II, III, or IV.



七、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物：

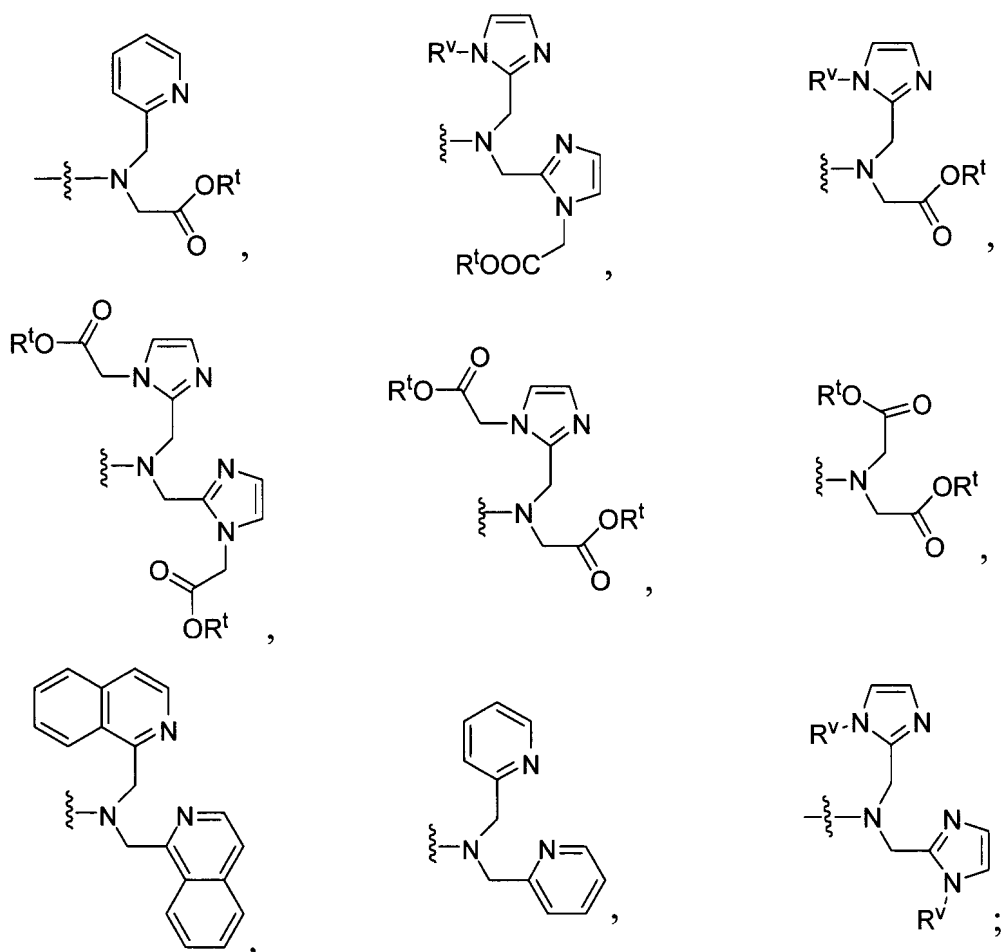


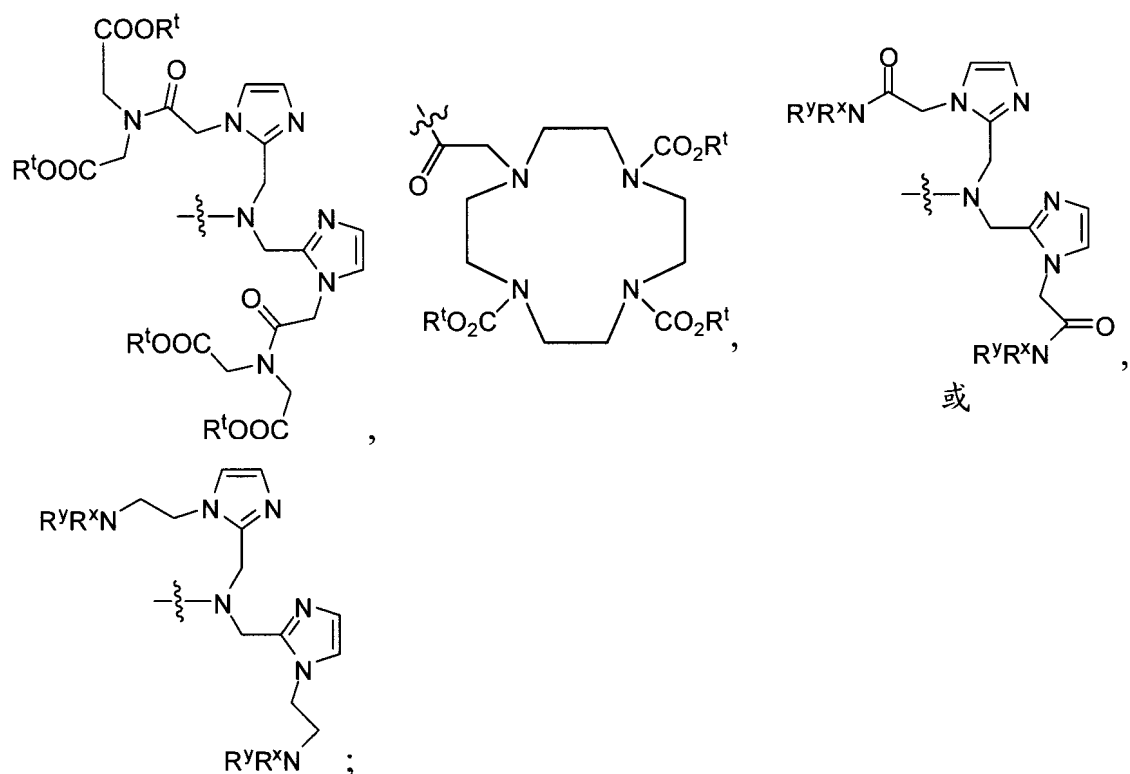
其中

W為鍵結、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、芳基、雜芳基、-NHC(O)、-C(O)NH、-NH-C(O)-NH-、或-NH-C(S)-NH-；

V為鍵結、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、芳基、雜芳基、-NH-C(O)-NH-、或-NH-C(S)-NH-；

NR^aR^b為下式之螯合基：





R^t 為 H、 C_1 - C_8 烷基、銨離子、或鹼金屬離子或鹼土金屬離子；

R^x 及 R^y 分別為氫、烷基、胺烷基、羥烷基或羧烷基；

R^v 為烷基；

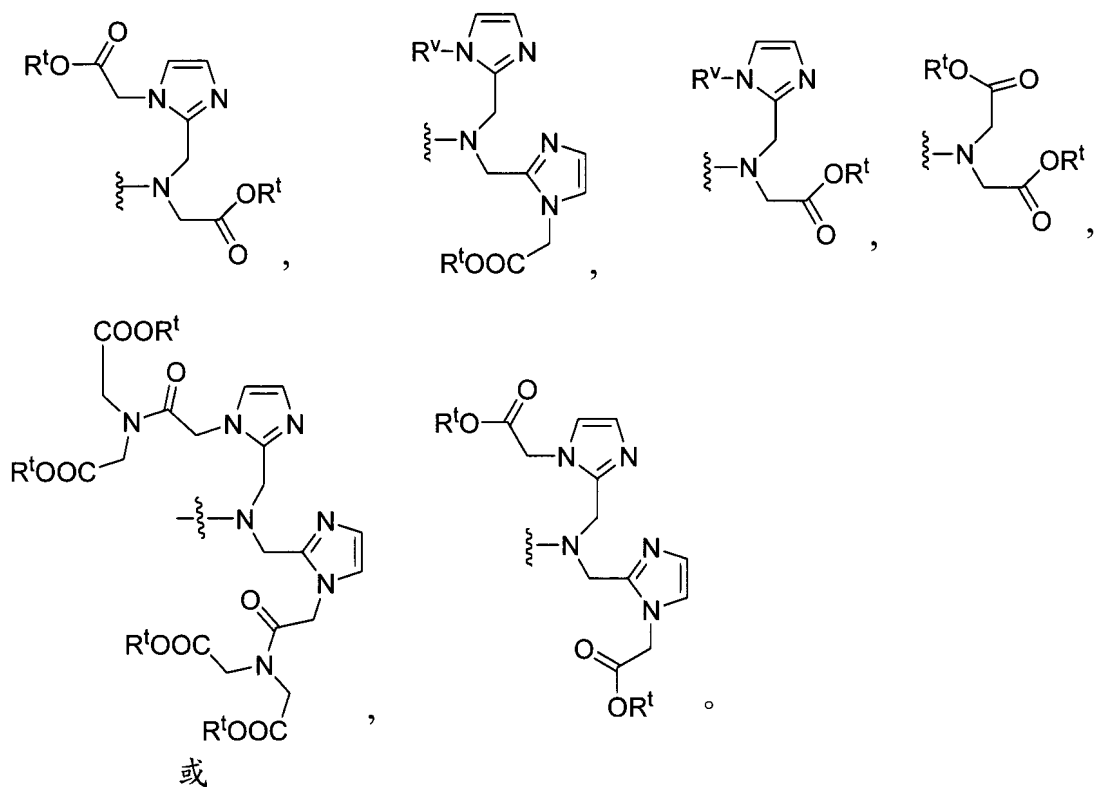
m 為 0 至 15 之整數；及

n 為 0 至 15 之整數；

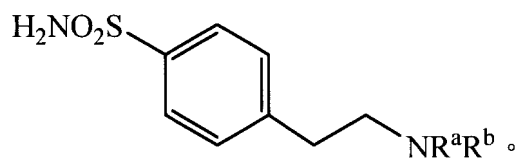
但限制條件為 W 及 V 不可皆為 NH-C(O)-NH- 或 $-\text{NH-C(S)-NH-}$ ；及限制條件為該化合物係非為 2,2'-(2,2'-(8-(3-(4-胺磺醯基苯基)硫脲)辛基吡嗪二基)-貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基)二乙酸；2,2'-(2,2'-(4-胺磺醯基苯基吡嗪二基)-貳(1H-咪唑-2,1-二基)二乙酸；或 2,2'-(2,2'-(5-(4-胺磺醯基苄醯胺)戊基吡嗪二基)-貳(亞甲基)貳(1H-咪唑-2,1-二基)二乙酸。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 NR^aR^b 為下式螯合

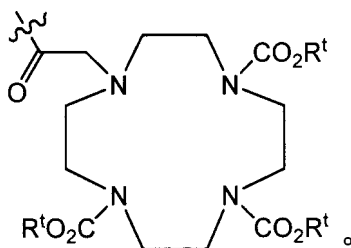
基：



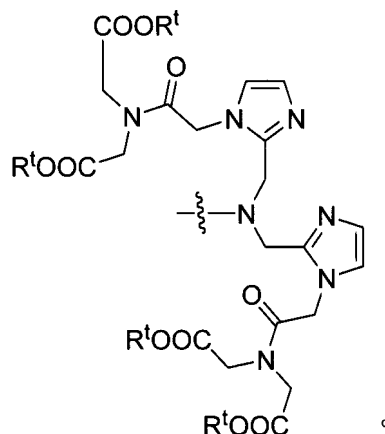
3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^v 為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、或第三丁基。
4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中各個 R^t 分別為H或第三丁基。
5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中m為0或1及n為0至8之整數。
6. 如申請專利範圍第1項之化合物，具有結構式：



7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 NR^aR^b 為



8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 NR^aR^b 為

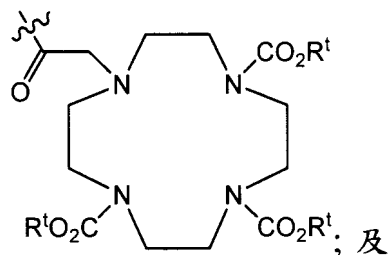


9. 一種包含如申請專利範圍第1項之化合物及選自於由Re、Tc、Y、Lu、Ga、及In所組成之組群之金屬之錯合物。

10. 如申請專利範圍第9項之錯合物，其中該金屬為放射性核種。

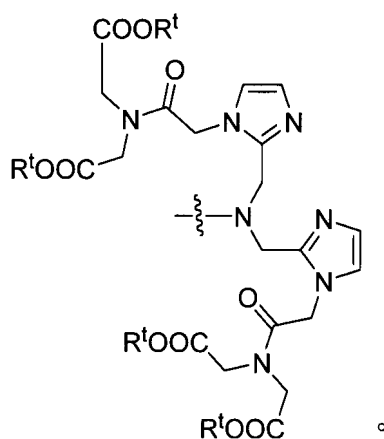
11. 如申請專利範圍第10項之錯合物，其中該金屬為鎝-99m、銻-186m、或銻-188m。

12. 如申請專利範圍第9項之錯合物，其中 NR^aR^b 為

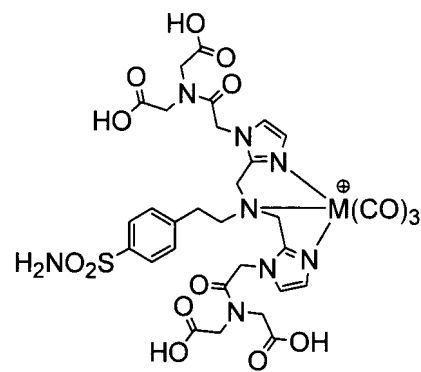
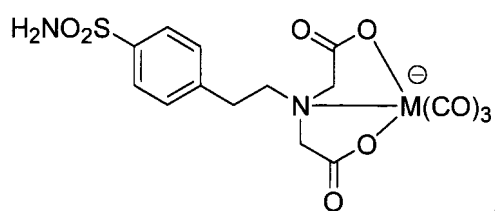
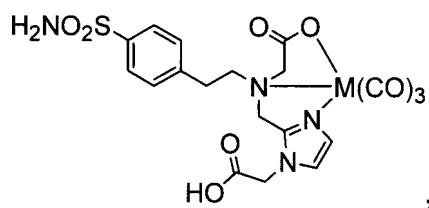
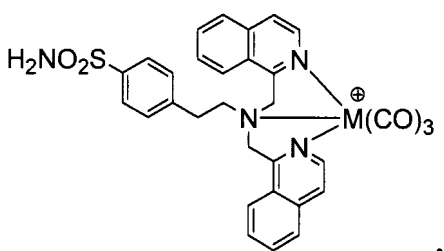
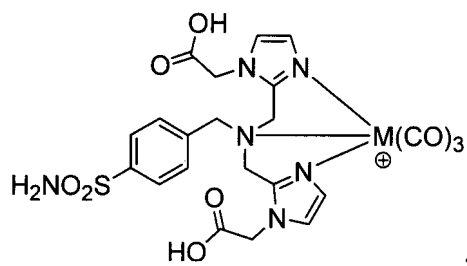
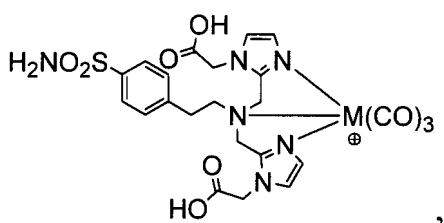
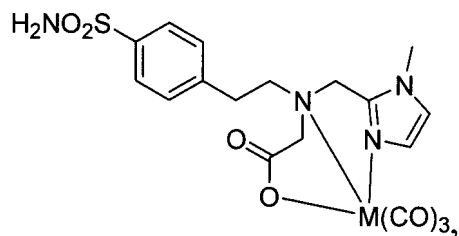
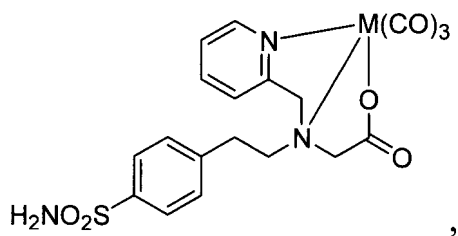


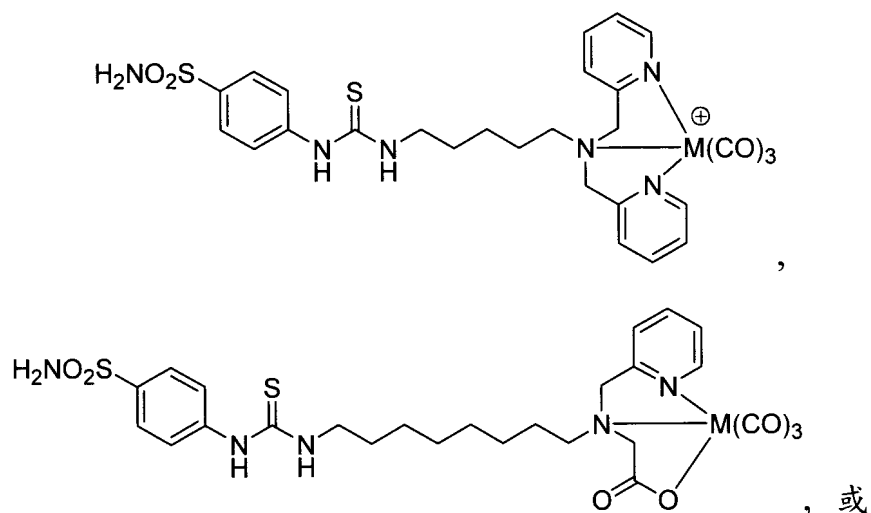
該金屬係選自於由Y、Ga、Lu、及In所組成之組群。

13. 如申請專利範圍第9項之錯合物，其中 NR^aR^b 為



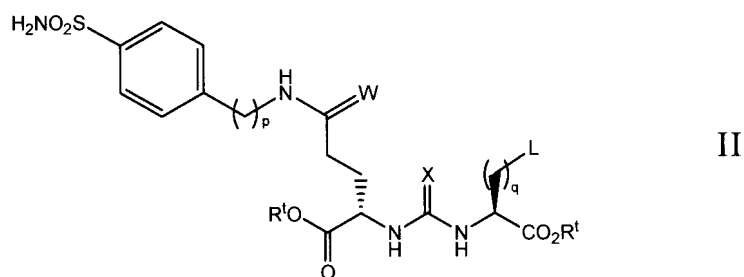
14. 如申請專利範圍第9項之錯合物，其係選自於由下列所組成之組群：





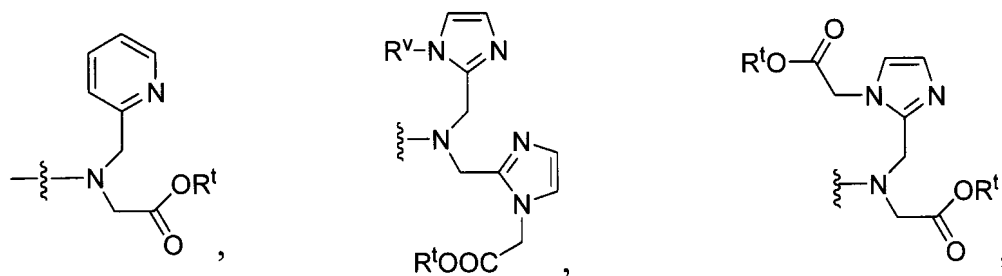
15. 如申請專利範圍第14項之錯合物，其中該M為鎔-99m、銻-186m、或銻-188m。

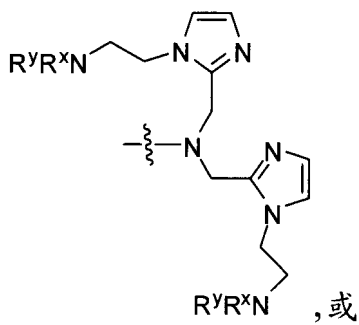
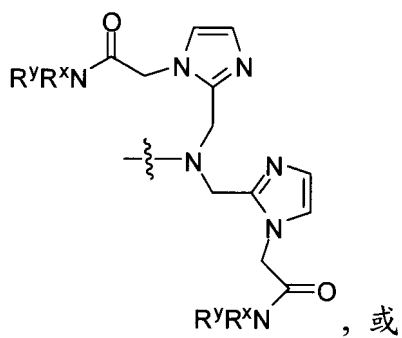
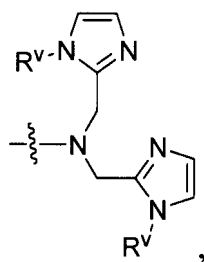
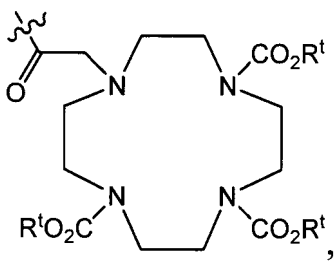
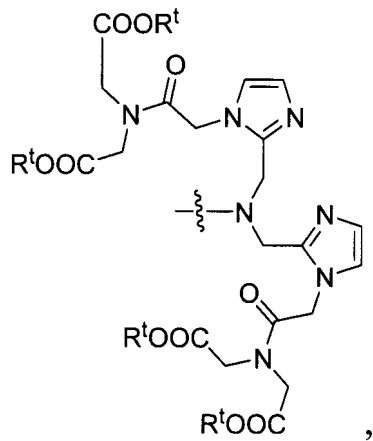
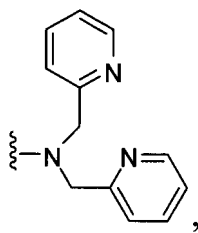
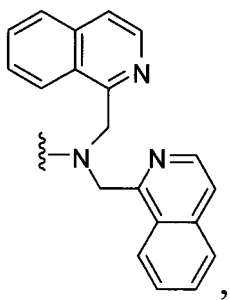
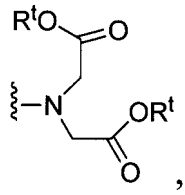
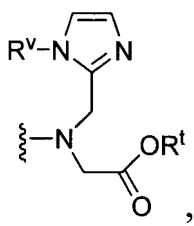
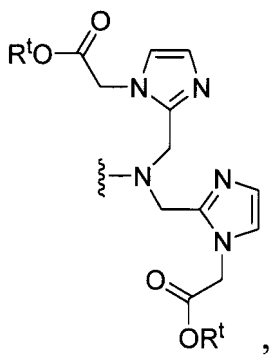
16. 一種式II化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



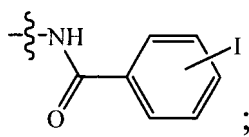
其中

L為下式 NR^aR^b 螯合基：





下式基團：



W及X分別為O或S；

p為0至5之整數；

q為0至8之整數；

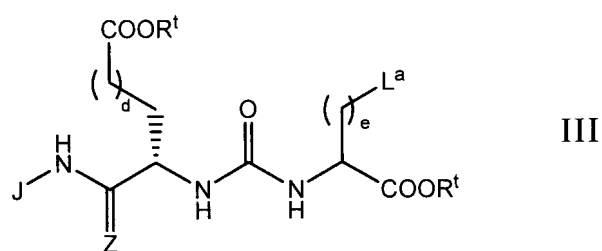
R^t 為H、 C_1 - C_8 烷基、銨離子、或鹼金屬離子或鹼土金屬離子；

R^x 及 R^y 分別為氫、烷基、胺烷基、羥烷基或羧烷基；及

R^v 為烷基。

17. 一種錯合物，包含如申請專利範圍第16項之化合物，此處L為該 NR^aR^b 螯合基及金屬。

18. 一種式III化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物：

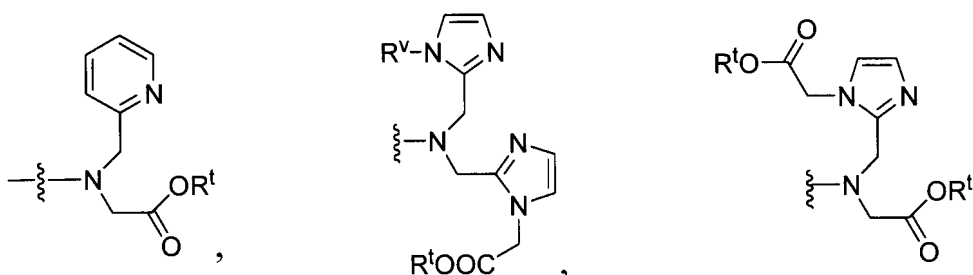


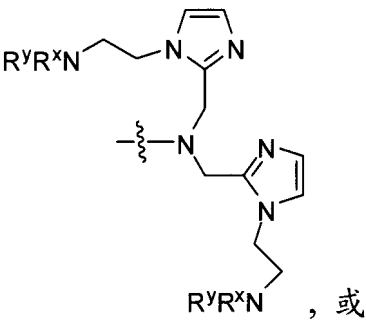
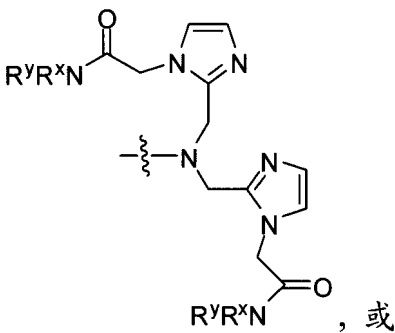
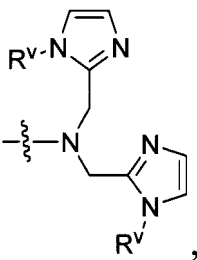
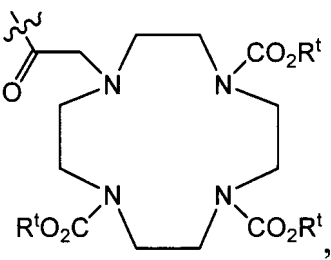
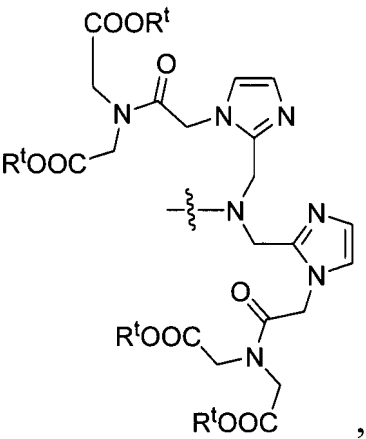
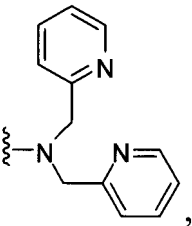
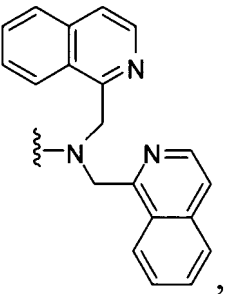
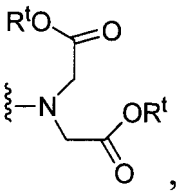
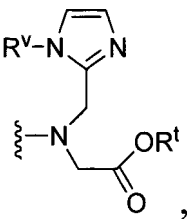
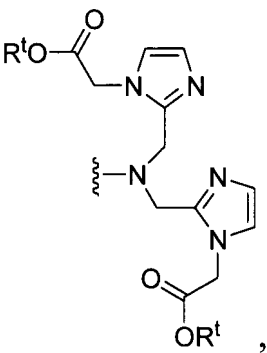
其中

J為芳基；

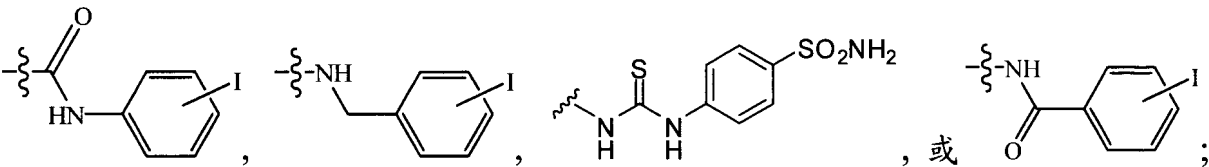
Z為O或S；

L^a 為下式 NR^aR^b 螯合基：





下式基團：



d為0至5之整數；

e為0至8之整數；

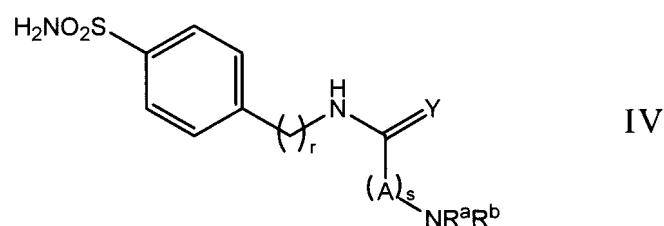
R^t 為H、 C_1 - C_8 烷基、銨離子、或鹼金屬離子或鹼土金屬離子；

R^x 及 R^y 分別為氫、烷基、胺烷基、羥烷基或羧烷基；及

R^v 為烷基。

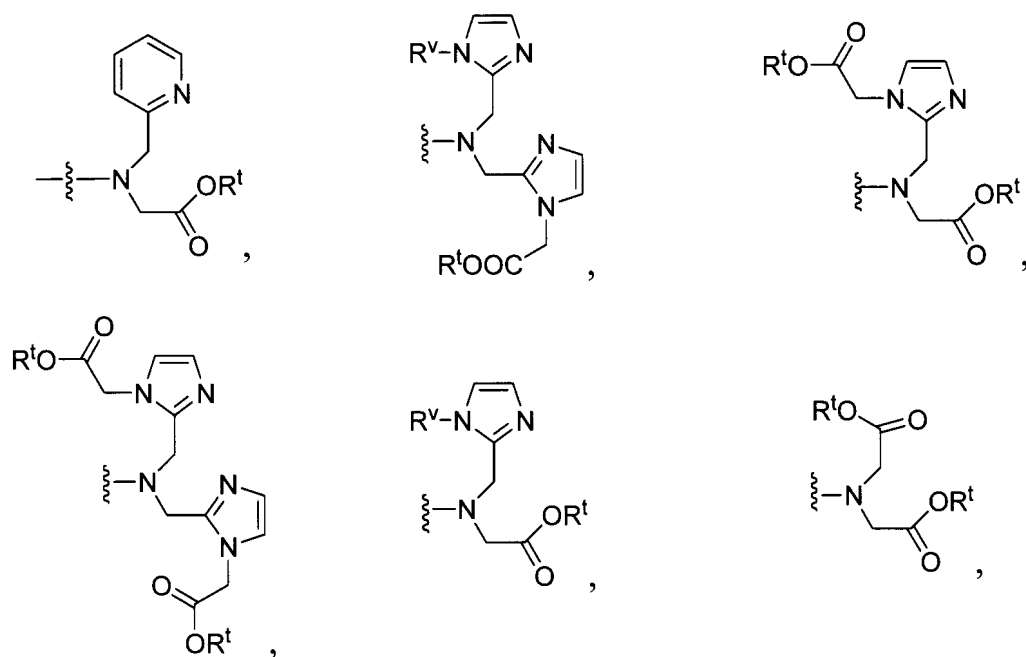
19. 一種錯合物，包含如申請專利範圍第18項之化合物，此處L為該 NR^aR^b 螯合基及金屬。

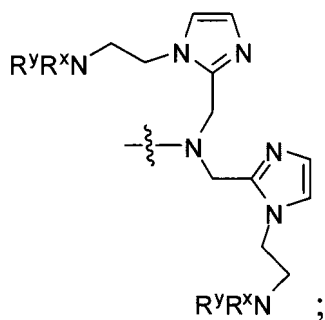
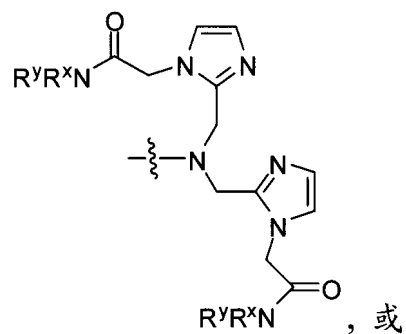
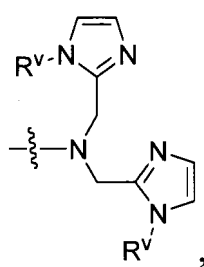
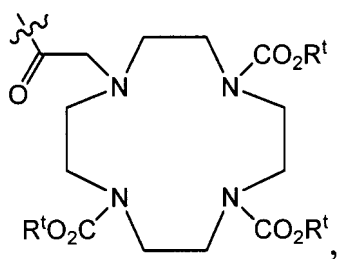
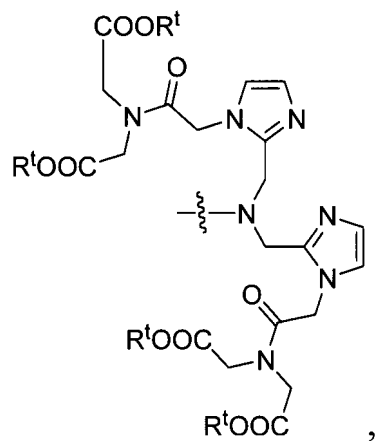
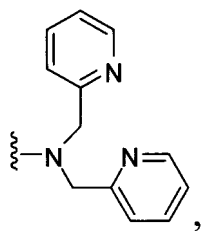
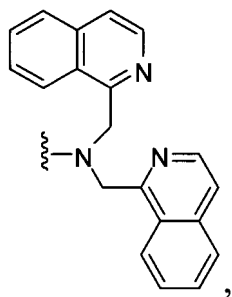
20. 一種式IV化合物：



其中

NR^aR^b 為下式螯合基：





Y 為 O 或 S ；

A 為 (C₁-C₈) 烷基、-(CH₂)_x-(OCH₂CH₂)_y- 或 -(OCH₂CH₂)_y(CH₂)_x- ；

x 為 0 至 3 之整數 ；

y 為 0 至 3 之整數 ；

r 為 0 至 5 之整數 ；

s 為 0 至 10 之整數 ；

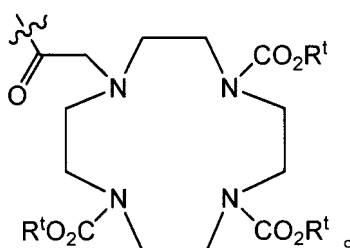
R^t 為 H、C₁-C₈ 烷基、銨離子、或鹼金屬離子或鹼土金屬離子 ；

R^x 及 R^y 分別為氫、烷基、胺烷基、羥烷基或羧烷基；及
 R^v 為烷基。

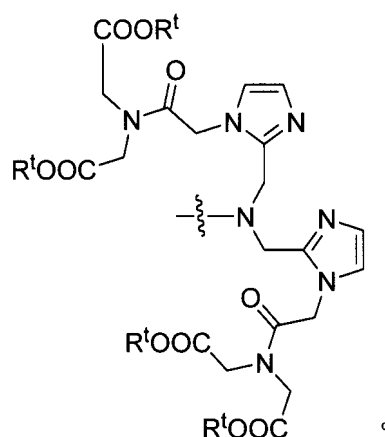
21. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中 r 為0、1或2。

22. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中 s 為0、5或10。

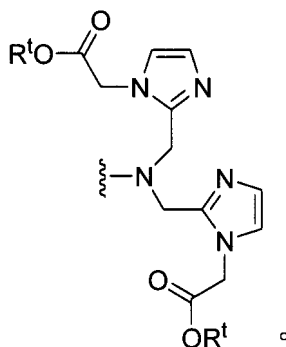
23. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中 NR^aR^b 為



24. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中 NR^aR^b 為



25. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中 NR^aR^b 為

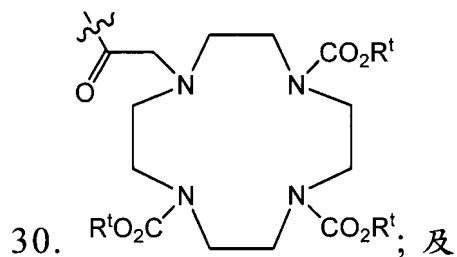


26. 一種包含如申請專利範圍第20項之化合物及選自於由Re、
Tc、Y、Lu、Ga、及In所組成之組群之金屬之錯合物。

27. 如申請專利範圍第26項之錯合物，其中該金屬為放射性核種。

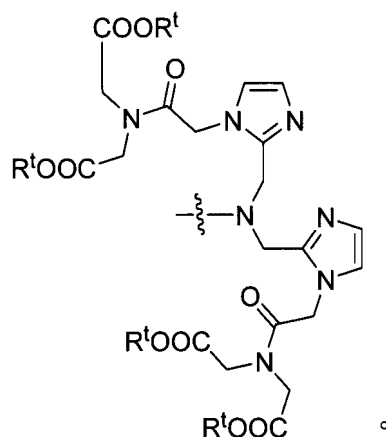
28. 如申請專利範圍第27項之錯合物，其中該金屬為鎔-99m、銻-186m、或銻-188m。

29. 如申請專利範圍第26項之錯合物，其中 NR^aR^b 為

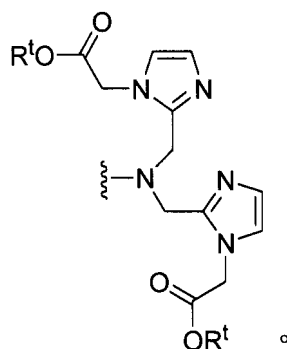


該金屬為Y、Ga、Lu、或In。

30. 如申請專利範圍第26項之化合物，其中 NR^aR^b 為



31. 如申請專利範圍第26項之化合物，其中 NR^aR^b 為



32. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中 R^v 為甲基、乙基、

正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、或第三丁基。

33. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中各個 R^1 分別為H或第三丁基。

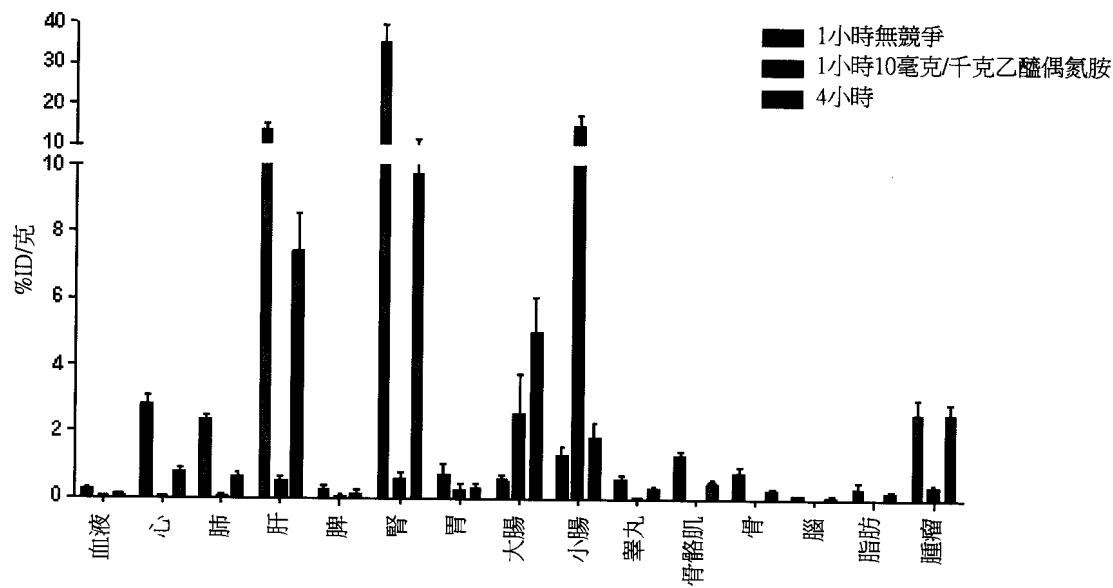
34. 一種藥學調配物，包含如申請專利範圍第1、20、21、22項中任一項之化合物、其藥學上可接受之鹽或溶劑合物及藥學上可接受之賦形劑。

35. 一種顯像一病人之一區之方法，包含下列步驟：將診斷上有效量之如申請專利範圍第1、20、21、22項中任一項之化合物、其藥學上可接受之鹽或溶劑合物投予一病人，及獲得該病人之該區的影像。

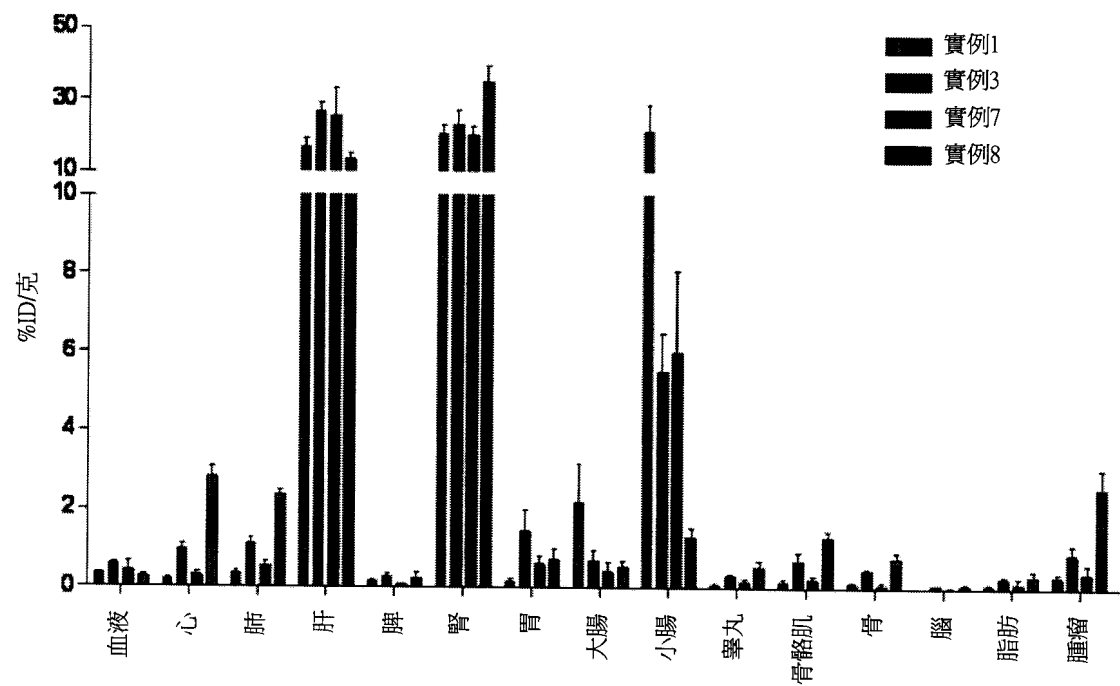
36. 一種藥學調配物，包含如申請專利範圍第9、17、19、26項中任一項之化合物、其藥學上可接受之鹽或溶劑合物及藥學上可接受之賦形劑。

37. 一種顯像一病人之一區之方法，包含下列步驟：將診斷上有效量之如申請專利範圍第9、17、19、26項中任一項之化合物、其藥學上可接受之鹽或溶劑合物投予一病人，及獲得該病人之該區的影像。

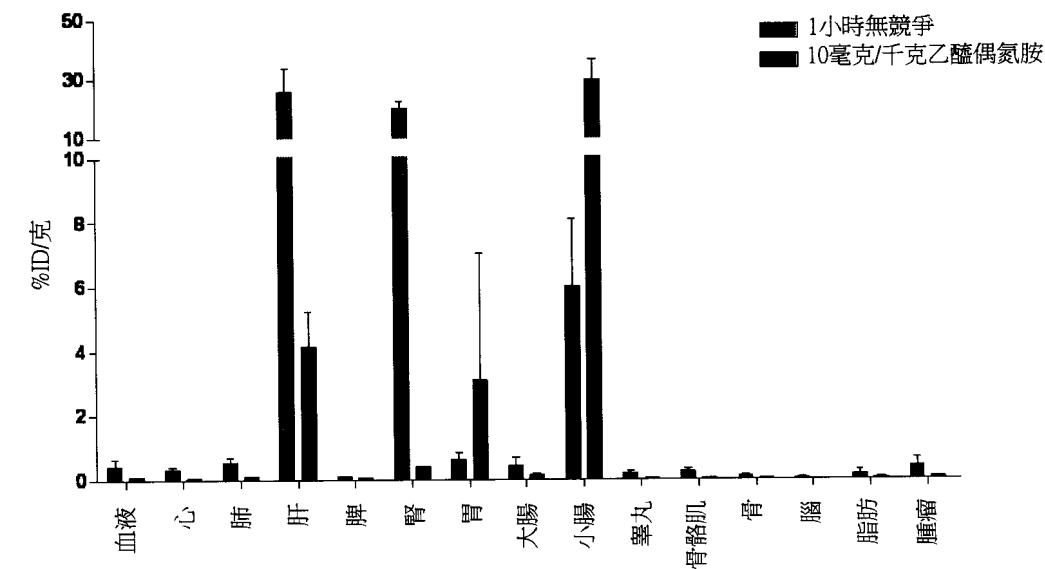
第 1 圖



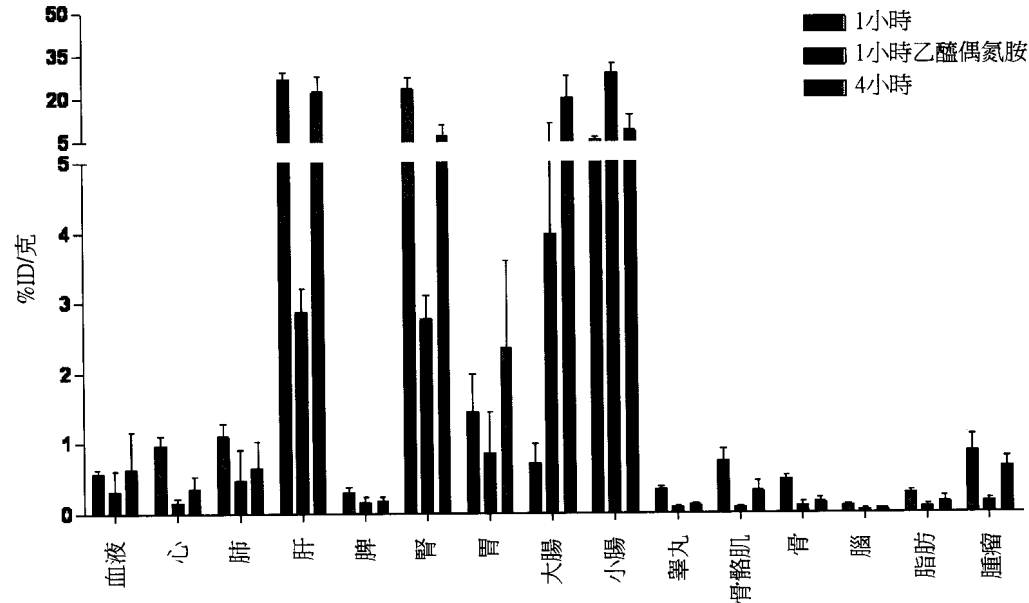
第 2 圖



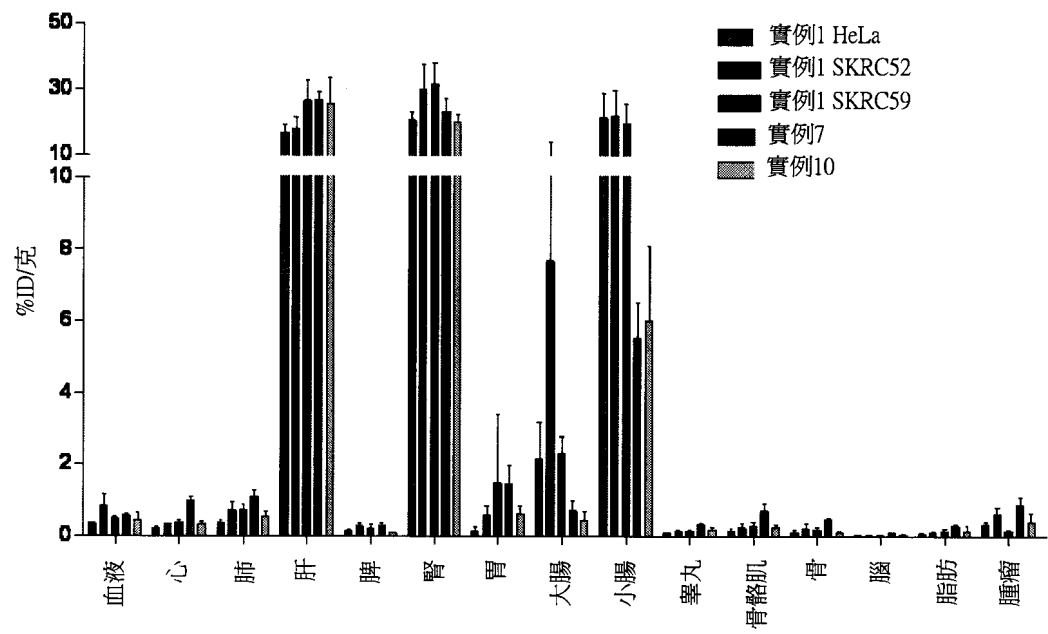
第 3 圖



第 4 圖



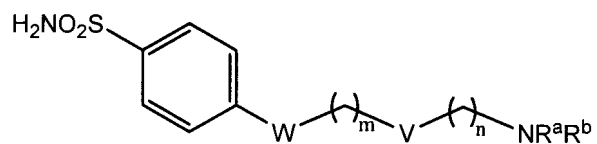
第 5 圖



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

I