

【11】證書號數：I314456

【45】公告日：中華民國98(2009)年9月11日

【51】Int. Cl. :  
A61K31/555 (2006.01)  
A61K49/10 (2006.01)C07D257/02 (2006.01)  
A61K31/70 (2006.01)

發明 全 6 頁

【54】名稱：大環四胺基單醯胺基三羧酸基雙氟甲基苯基醯類化合物作為配位子之具生物活性順磁性金屬錯合物

MACROCYCLIC TETRAAMINEMONOAMIDE-TRIACETATE DIFLUOROMETHYLPHENYL  
SACCHARIDE AS LIGANDS FOR BIOACTIVATED PARAMAGNETIC METAL COMPLEXES

【21】申請案號：095130561

【22】申請日：中華民國95(2006)年8月18日

【11】公開編號：200810761

【43】公開日：中華民國97(2008)年3月1日

【72】發明人：王雲銘 WANG, YUN-MING；張躍騰 CHANG, YU-TON；鄭添祿 CHENG, TIAN-LU；劉金昌 LIU, GIN-CHUNG

【71】申請人：高雄醫學大學 KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY  
高雄市三民區十全一路100號

【74】代理人：蔡清福

【56】參考文獻：

Louie, A.Y., et al, " In vivo visualization of gene expression using magnetic resonance imaging" Nature Biotechnology. Mar 2000, vol. 18, No. 3, pages 321-325

Duijstra, J.A., et al, " A gadolinium chelate for detection of beta-glucuronidase: a self-immolative approach" Journal of American Chemical Society. Sep 2005, Vol. 127, No. 37, pages 12847-12855

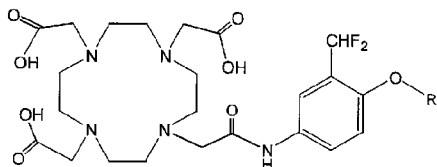
Nivorozhkin, A.L., et al, " Enzyme-activated Gd<sup>3+</sup> magnetic resonance imaging contrast agents with a prominent receptor-induced magnetization enhancement" Angewandte Chemie International Edition. Aug 2001, Vol. 40, No. 15, pages 2903-2906

1

2

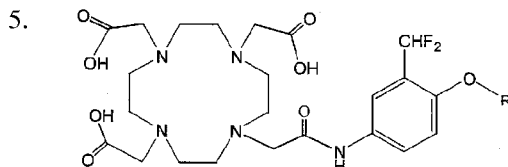
【57】申請專利範圍：

1. 一種大環四胺基單醯胺基三羧酸基雙氟甲基苯基醯類化合物，具有如下所示化學式：



其中 R = 吡喃半乳糖、單醣、多醣或尿苷酸醛糖。

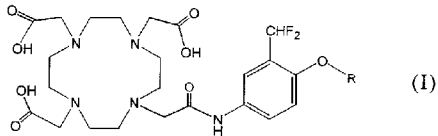
2. 一種磁振造影對比劑之前驅物，其包含：一大環四胺基單醯胺基三羧酸基雙氟甲基苯基醯類化合物，其具有如下所示化學式：



10. 其中 R = 吡喃半乳糖、單醣、多醣或

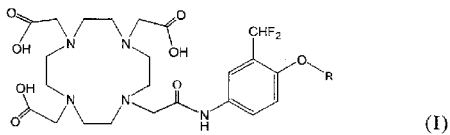
尿甘酸醛糖。

- 3.一種金屬錯合物，其具有ML的化學結構，其中M為一中心金屬離子，擇自由鐳系金屬、錳、鐵、鈷、銅、鎳、鈮以及鉻金屬的金屬離子所組成的族群其中之一，L為一有機配位子，其係式(I)所示之化合物。



其中R=吡喃半乳糖、單醣、多醣或尿甘酸醛糖。

- 4.如申請專利範圍第3項的金屬錯合物，其中該金屬離子係選自釷(+3價)、鈾(+3價)、鐵(+3價)以及錳(+2價)其中之一。
- 5.如申請專利範圍第3項的金屬錯合物，其中該金屬離子為釷(+3價)。
- 6.一種磁振造影對比劑，包含一金屬錯合物，其具有一ML化學結構，其中M為一中心金屬離子，擇自鐳系金屬、錳、鐵、鈷、銅、鎳、鈮以及鉻金屬的金屬離子所組成的族群其中之一，L為一有機配位子，其係式(I)所示之化合物。



其中R=吡喃半乳糖、單醣、多醣或尿甘酸醛糖。

- 7.如申請專利範圍第6項的磁振造影對比劑，其中該金屬離子係選自釷(+3價)、鈾(+3價)、鐵(+3價)以及錳(+2價)其中之一。
- 8.如申請專利範圍第3項的磁振造影對比劑，其中該金屬離子為釷(+3價)。

圖式簡單說明：

圖1大環四胺基單醣胺基三羧酸基雙氟甲苯基半乳糖化合物之結構圖。

5. 圖2大環四胺基單醣胺基三羧酸基雙氟甲苯基半乳糖化合物(DOTA-FPG)之合成流程圖。

圖3[Gd(DOTA-FPG)]高壓液相層析(HPLC)圖。

10. 圖4[Gd(DOTA-FPG)]在20MHz 37.0 ± 0.1 °C的弛緩時間隨時間的改變。

(△)0.5mM[Gd(DOTA-FPG)], 100mM 磷酸鈉緩衝溶液

15. (▲)0.5mM[Gd(DOTA-FPG)], 2 μM β-galactosidase 酵素, 100mM 磷酸鈉緩衝溶液

(□)0.5mM[Gd(DOTA-FPG)], 100mM 磷酸鈉緩衝溶液 0.5mM 人血清蛋白(HSA)

20. (×)0.5mM[Gd(DOTA-FPG)], 2 μM β-galactosidase 酵素, 100mM 磷酸鈉緩衝溶液, 0.5mM HSA。

圖5[Gd(DOTA-FPG)]在磁場1.5T下所做的體外磁振造影影像(In Vitro)，以影像來印證在地緩時間變化率之結果。

- a. 0.8mM[Gd(DOTA-FPG)], 2 μM β-galactosidase 酵素, 100mM 磷酸鈉緩衝溶液 and 0.8mM HSA。

30. b. 0.8mM[Gd(DOTA-FPG)], 100mM 磷酸鈉緩衝溶液 and 0.8mM HSA。

c. 0.8mM[Gd(DOTA-FPG)] and 100mM 磷酸鈉緩衝溶液。

35. d. 0.8mM[Gd(DOTA-FPG)], 2 μM β-galactosidase 酵素及 100mM 磷酸鈉緩衝溶液。

圖6[Gd(DOTA-FPG)]與細胞反應後(In Vitro)，在1.5 T磁場下所做的磁振造影影像。

- 40.

A. 不具有  $\beta$ -galactosidase 酵素表現的 3T3 細胞株及 0.8mM [Gd(DOTA-FPG)]。

B. 具有  $\beta$ -galactosidase 酵素表現的 3T3 細胞株及 0.8mM [Gd(DOTA-FPG)]。

C. 不具有  $\beta$ -galactosidase 酵素表現

現的 3T3 細胞株。

圖 7[Gd(DOTA-FPG)]在磁場 3.0T 下所做的動物磁振造影(In Vivo)。

左圖：注射[Gd(DOTA-FPG)]前所做的磁振造影。

右圖：注射[Gd(DOTA-FPG)]經過 5 分鐘後所做的磁振造影。

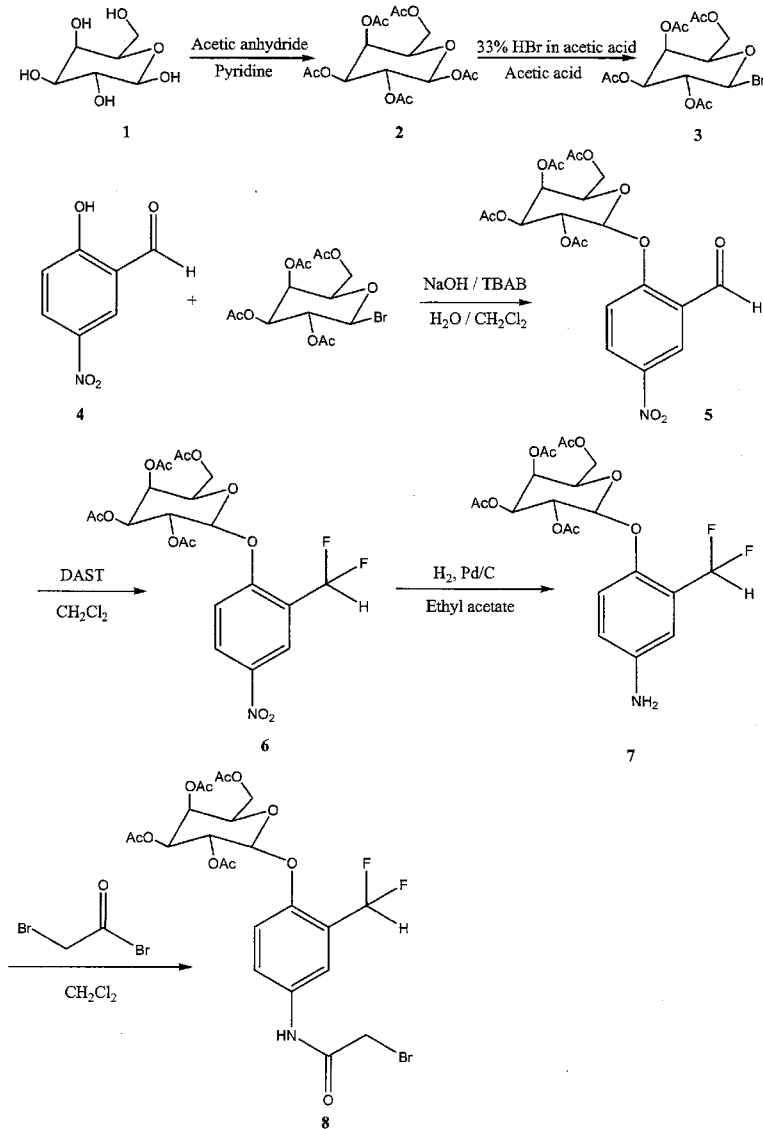


圖 2

(4)

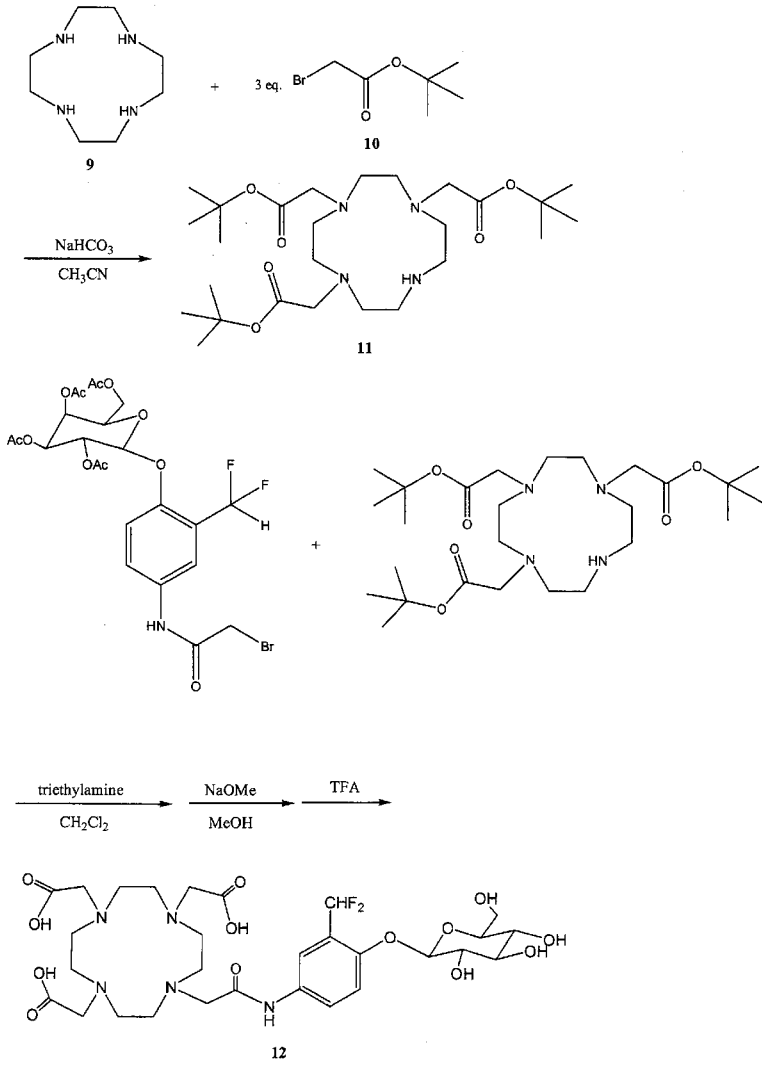


圖 2 (續)

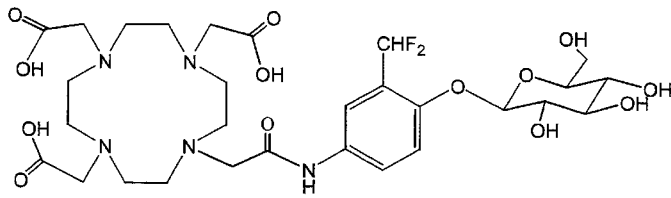


圖 1

(5)

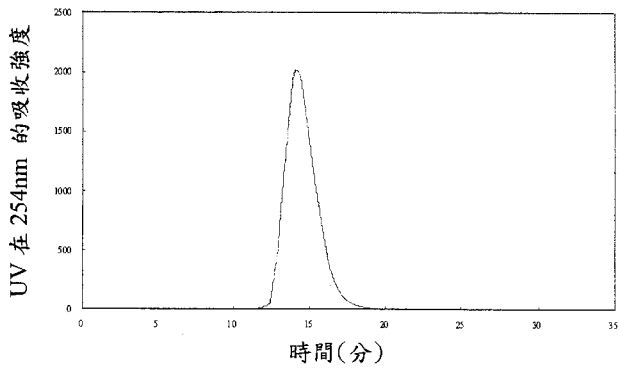


圖 3

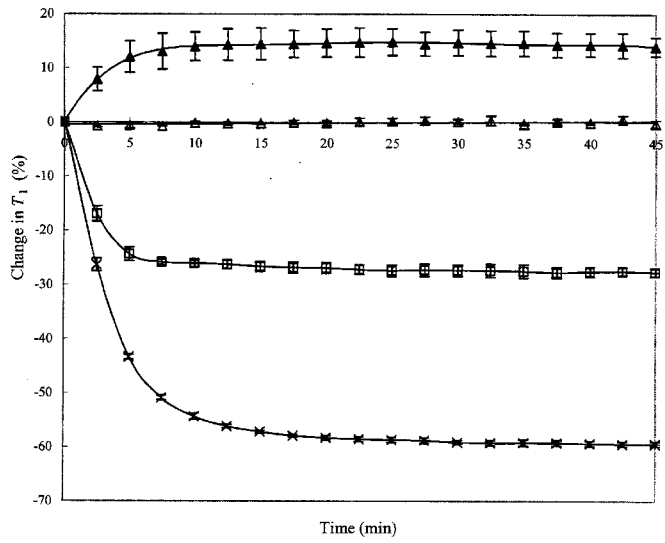


圖 4

(6)

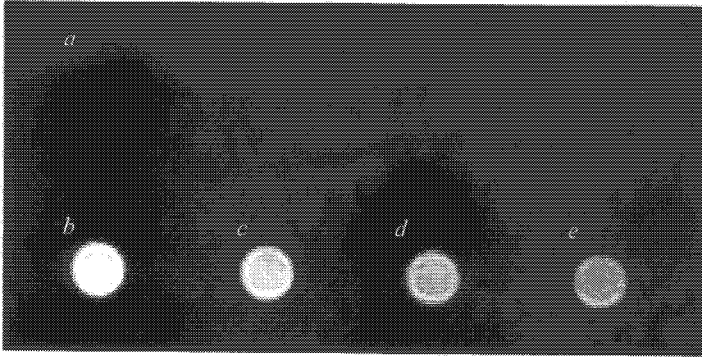


圖 5

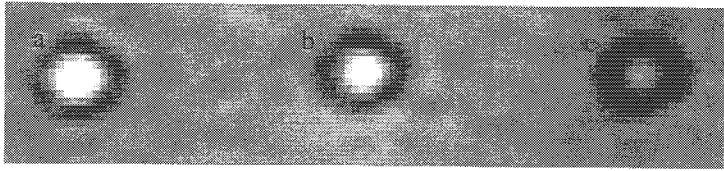


圖 6

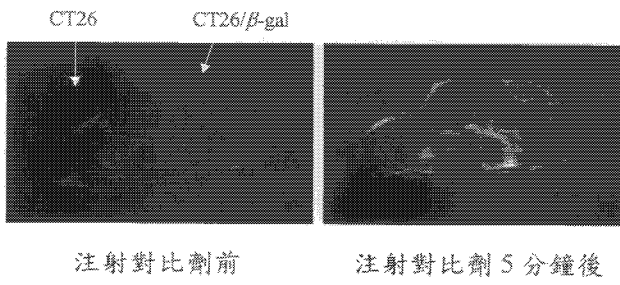


圖 7