



(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 201110988 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：098131361

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 17 日

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

(71)申請人：國立交通大學(中華民國) NATIONAL CHIAO TUNG UNIVERSITY (TW)
新竹市大學路 1001 號

(72)發明人：王雲銘 WANG, YUN MING (TW)；戴 卡拉 DAYANANDA, KASALA (IN)；林宗聖 LIN, TZUNG SHENG (TW)

(74)代理人：高玉駿；楊祺雄

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：1 共 24 頁

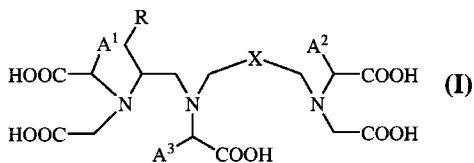
(54)名稱

配位化合物及用於製備磁振造影對比劑之金屬錯合物

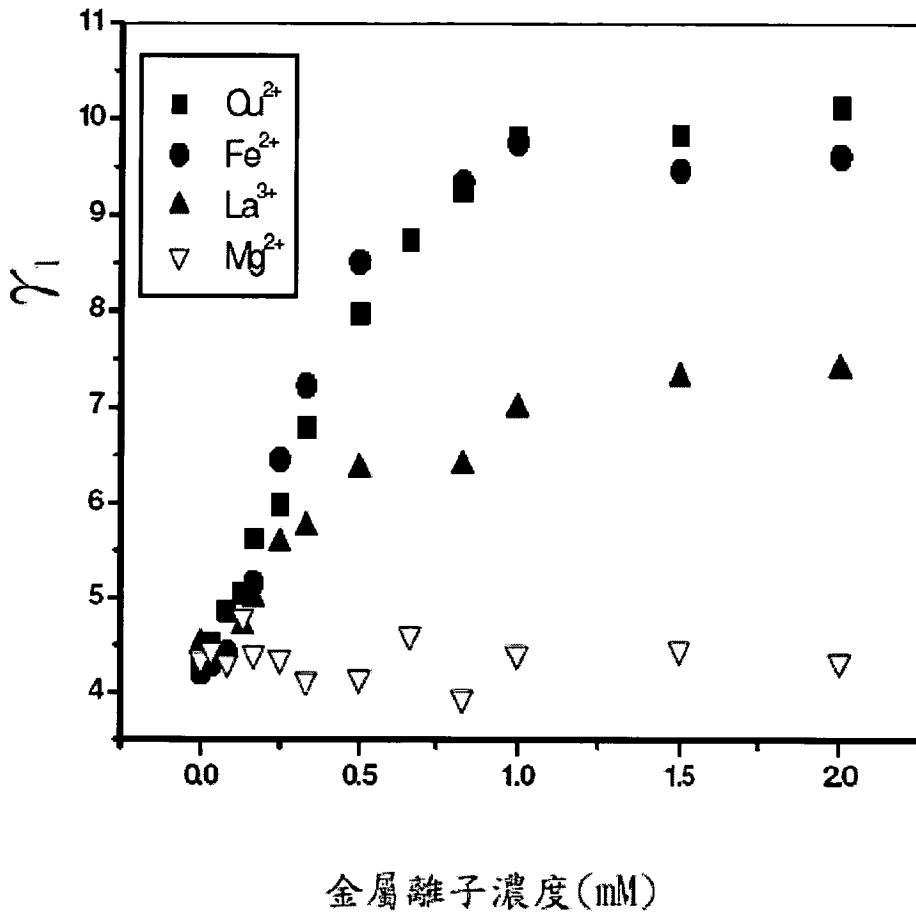
LIGAND AND METAL COMPLEX FOR PREPARING A MRI CONTRAST AGENT

(57)摘要

一種如下式(I)所示之配位化合物：



，其中，X 表示單鍵、伸甲基、1,1-伸環丁基、1,1-伸環戊基或 1,1-伸環己基；A¹、A² 及 A³ 各自表示氫、C₁~C₃ 之烷基、C₁~C₃ 之苯烷基、C₁~C₃ 之甲氧基苯烷基、二苯甲基或 C₁~C₃ 之異硫氰基；及 R 表示可與銅離子產生螯合之芳香環基。本發明另提供一種金屬錯合物，此金屬錯合物可用於製備一種供偵測生物體內之重金屬離子之磁振造影對比劑。



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 98(3)361

※ 申請日： 98.9.17

※IPC 分類：

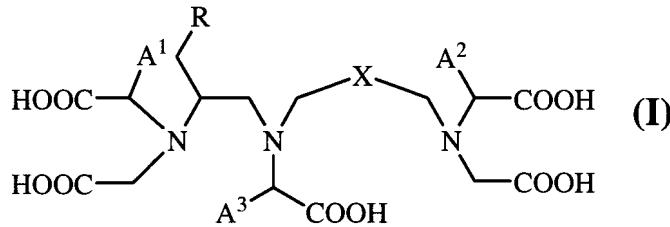
A61K 49/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

配位化合物及用於製備磁振造影對比劑之金屬錯合物/ LIGAND AND METAL COMPLEX FOR PREPARING A MRI CONTRAST AGENT

二、中文發明摘要：

一種如下式(I)所示之配位化合物：

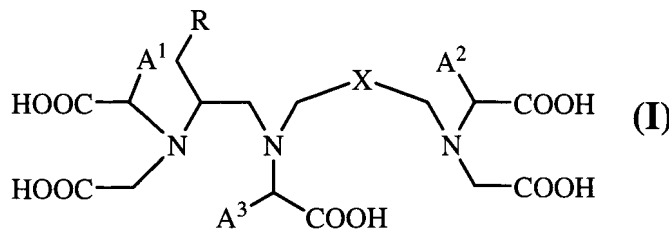


，其中，

X 表示單鍵、伸甲基、1,1-伸環丁基、1,1-伸環戊基或 1,1-伸環己基；A¹、A² 及 A³ 各自表示氫、C₁~C₃ 之烷基、C₁~C₃ 之苯烷基、C₁~C₃ 之甲氧基苯烷基、二苯甲基或 C₁~C₃ 之異硫氰苯烷基；及 R 表示可與銅離子產生螯合之芳香環基。本發明另提供一種金屬錯合物，此金屬錯合物可用於製備一種供偵測生物體內之重金屬離子之磁振造影對比劑。

三、英文發明摘要：

A ligand of a formula (I):



，wherein,

X represents a single bond, methylene, 1,1-cyclobutylene, 1,1-cyclopentylene or 1,1-

cyclohexylene; each of A^1 , A^2 and A^3 represents hydrogen, a $C_1\sim C_3$ alkyl group, a $C_1\sim C_3$ phenylalkyl group, a $C_1\sim C_3$ methoxyphenylalkyl group, diphenylmethyl or a $C_1\sim C_3$ isothiocyanato phenylalkyl group; and R represents an aromatic ring, which may be chelated with a copper ion. The present invention also provides a metal complex for preparing a MRI contrast agent for detecting the heavy metal ions.

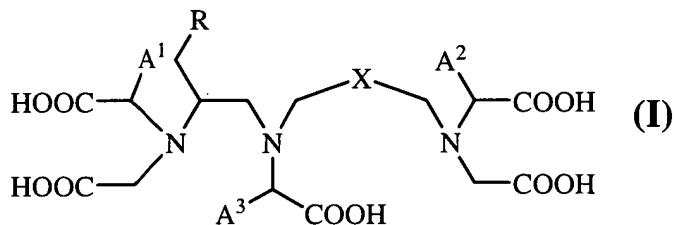
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖 (1)。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(X、A¹、A²、A³ 及 R 的定義係如說明書及申請專利範圍所界定)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是有關於一種配位化合物以及由此配位化合物所製得之金屬錯合物，特別是指一種新穎的配位化合物及用於製備磁振造影對比劑之金屬錯合物。

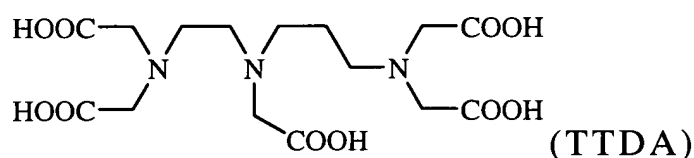
【先前技術】

隨著科技工業的發展，各種污染源充斥在人類生活中，其中又以重金屬離子的污染對於人體的影響最為嚴重，例如，當人體內存有過量的銅，將會引發神經退化性疾病(如：阿茲海默症)。為了有效治療或早期預防疾病的發生，除了需避免環境污染源的接觸之外，尚需隨時監控自身的身體健康。目前有效監控人體器官的技術有很多種，其中以能提供人體器官之三維影像偵測之磁振造影(magnetic resonance imaging, MRI)技術為最佳。因此，若能有效利用磁振造影技術，以瞭解重金屬離子(特別是銅離子)在人體內的運作及分布狀況，應有助於治療各項疾病或甚而可早期預防疾病發生。

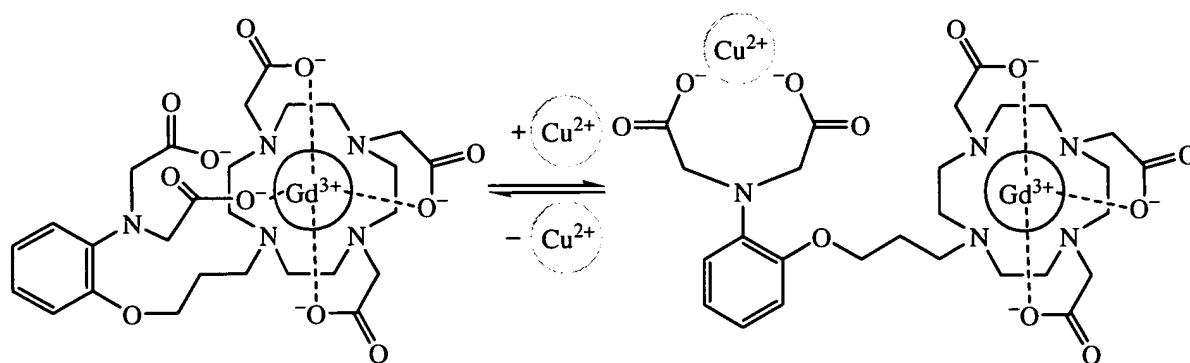
磁振造影需配合磁振造影對比劑進行偵測，目前核可使用的對比劑大多是以順磁性金屬離子為主之金屬錯合物，其中，順磁性金屬離子例如釷、錳、鐵等，而金屬錯合物中的配位化合物則例如二伸乙基三胺五醋酸(diethylene triamine-pentaacetic acid, DTPA)、1,4,7,10-四氮環癸烷-氮，氮'，氮''，氮'''-四醋酸(1,4,7,10-tetraaza-cyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid, DOTA)等。如欲利用磁振造影

來偵測重金屬離子，則必須就對比劑進行變化及設計。對比劑的設計主要需考量金屬錯合物的穩定度及弛緩率 (relaxivity, r_1) 等因素，當穩定度及弛緩率越高，顯示對比劑的顯影效果越佳。

本案發明人也曾就配位化合物及金屬錯合物進行深入研究，並擁有一系列專利，如中華民國專利公告第 490454 號以及中華民國專利公告第 I255270 號。上述兩專利都是衍生自三胺基五羧酸化合物，其中，如下式所示之具有高弛緩率之 3,6,10-三羧甲基-3,6,10-三氮十二烷二酸 [3,6,10-tri-(carboxymethyl)-3,6,10-triazadodecanedioic acid, TTDA] 最適用於後續應用：



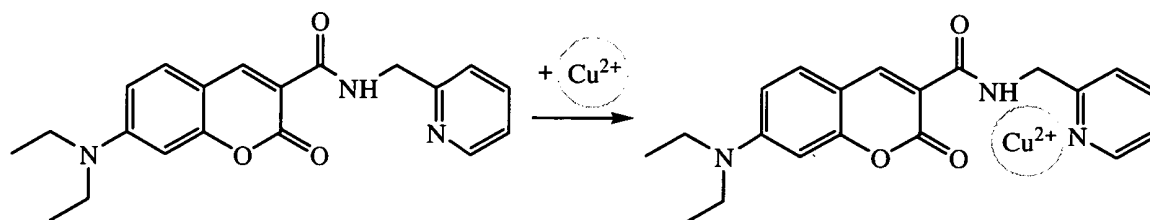
Christopher J. Chang 等人提及一種可用來偵測銅之對比劑 (*J. AM. CHEM. SOC.*, 2006, 128, 15942-15943)。此對比劑與銅離子作用後之反應式如下所示：



上述對比劑是透過兩個 COO^- 與 Cu^{2+} 之間的作用力來偵測銅離子，且此對比劑在 Cu^{2+} 濃度為 0.2 mM 及模擬生理狀態 (pH 為 7.4 之以磷酸鹽緩衝之生理食鹽水) 下，利用 400 MHz

之弛緩量測儀(relaxometer)並在 T_1 模式下量測，所得到的弛緩率約為 $5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ 。上述文獻之對比劑與銅作用時，將致使 Gd^{3+} 由原本之 8 個配位變為 7 個配位，並可能讓對比劑變得不穩定而容易釋放出有毒之 Gd^{3+} 離子，亦會致使磁振造影所得影像訊號變得不明顯。

此外，*J. AM. CHEM. SOC.*, 2009, 131, 2008-2012 揭示一種由香豆素所衍生之 Cu^{2+} 選擇性螢光偵測材料(coumarin-derived Cu^{2+} -selective fluorescence sensor)，此材料與銅離子之作用過程如下所示：



此材料主要是藉由吡啶上之氮及胺基之氮來吸引銅離子，以達到偵測目的。上述材料僅可透過螢光光譜儀進行偵測，而不能用於磁振造影中。

由於目前僅有極少數用於偵測銅離子的磁振造影對比劑，加上對比劑的穩定性及弛緩率及與銅離子之間的螯合作用(chelation)仍有待提昇，因此，新穎且可有效偵測重金屬離子(特別是銅離子)的對比劑仍有待開發。

【發明內容】

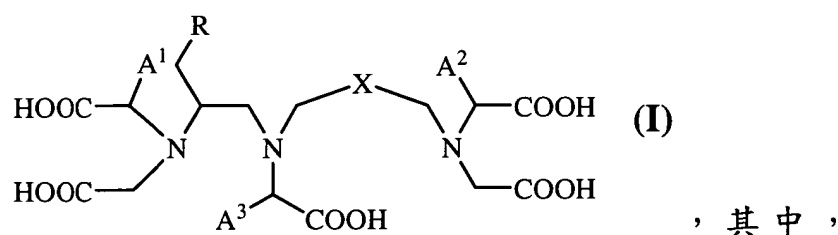
鑒於用來偵測重金屬離子之磁振造影對比劑不僅需具備良好穩定度、高弛緩率等性質，還需具備與銅離子可產生極佳螯合作用的官能基。本案發明人嘗試以 TTDA 或二伸乙基三胺五醋酸(DTPA)作為基本骨架，並於適當位置上

設計接枝一與銅離子具有極佳螯合作用的基團(即 R，芳香環基)，以做為配位化合物。此配位化合物進一步與金屬離子作用而產生具備良好穩定度及高弛緩率之用來製備磁共振造影對比劑之金屬錯合物。

因此，本發明之目的，即在提供一種配位化合物，適於與順磁性金屬離子螯合，更具備至少一個與銅離子螯合之基團。

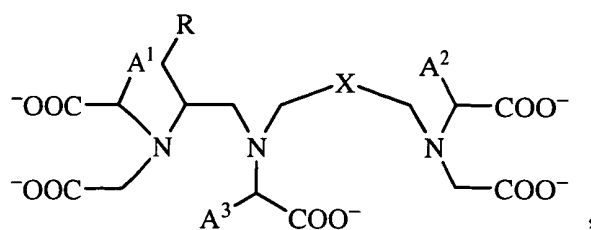
本發明之另一目的在於提供一種由上述配位化合物與金屬離子反應所製得，具備良好穩定度、高弛緩率及與銅離子之間具備良好螯合作用之用於製備磁共振造影對比劑之金屬錯合物。

於是，本發明之如下式(I)所示之配位化合物：



X 表示單鍵、伸甲基、1,1-伸環丁基、1,1-伸環戊基或 1,1-伸環己基； A^1 、 A^2 及 A^3 各自表示氫、 $C_1\sim C_3$ 之烷基、 $C_1\sim C_3$ 之苯烷基、 $C_1\sim C_3$ 之甲氧基苯烷基、二苯甲基或 $C_1\sim C_3$ 之異硫氰苯烷基；及 R 表示可與銅離子產生螯合之芳香環基。

本發明之用於製備磁共振造影對比劑之金屬錯合物包含一個順磁性金屬離子，以及一與金屬離子螯合且由下式所示之配位化合物：

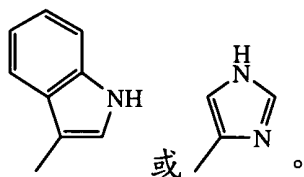


其中，X、A¹、A²、A³及R的定義如上所述。

在實際運用上述金屬錯合物所製得之磁振造影對比劑時，透過兩個金屬錯合物之芳香環基(R)的未定域π電子雲(delocalized π electron cloud)與重金屬離子產生陽離子-π作用(cation-π interaction)，以利於用來偵測生物體內的重金屬離子。

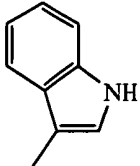
【實施方式】

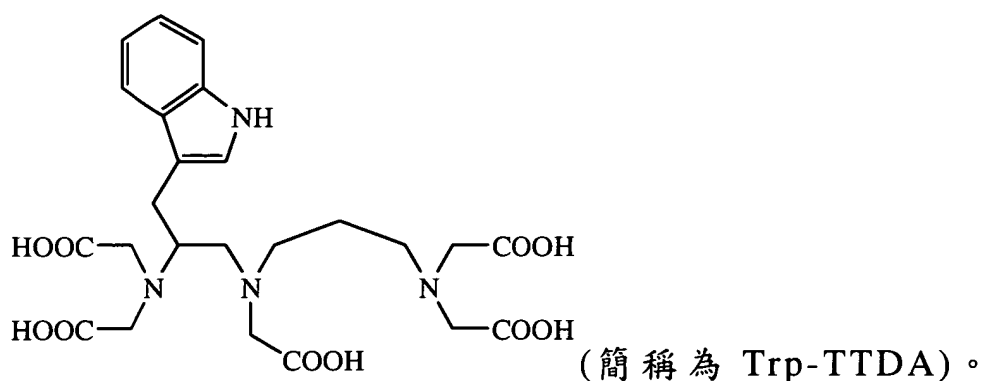
較佳地，R表示含氮之芳香環基；更佳地，R為



較佳地，A¹、A²及A³各自表示氫。值得注意的是，如欲增加配位化合物之脂溶性，以有效增加對比劑之弛緩率，A¹、A²及A³可選自於C₁~C₃之烷基、C₁~C₃之苯烷基、C₁~C₃之甲氧基苯烷基、二苯甲基或C₁~C₃之異硫氰苯烷基。

於本發明之一具體例中，X為伸甲基；A¹、A²及A³各

自為氫及R為 ，即如下式所示：

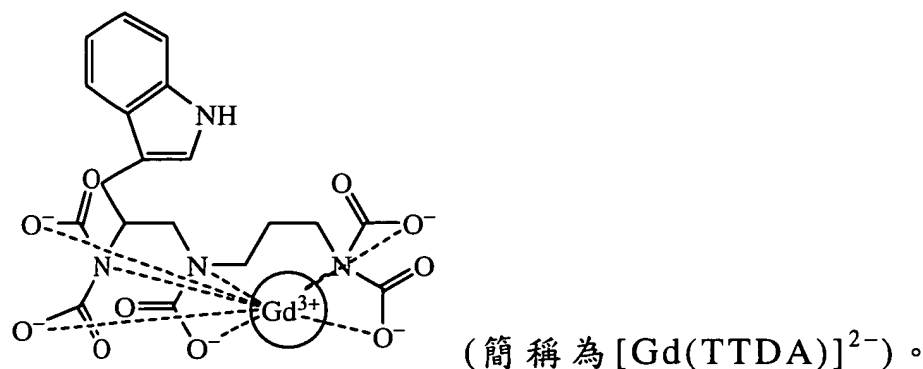


本發明之配位化合物可運用習知方式進行設計及合成，並可依據式(I)之 R 基來選擇適當的起始物。於本發明之具體例中，該配位化合物是利用 L-色氨酸(L-tryptophan)做為起始物，接著再運用 TTDA 或 DTPA 之習知製法進行製備。

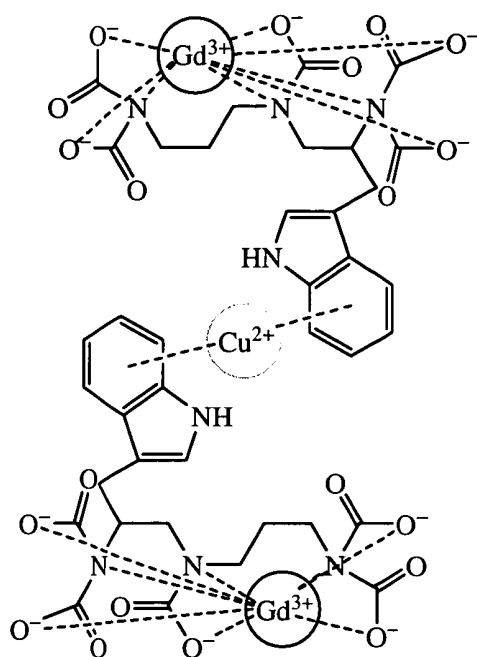
在本發明之金屬錯合物中，該順磁性金屬離子可為任何對生物體無害之用於磁共振技術的金屬離子。較佳地，該金屬離子是選自於鑰系金屬離子、錳離子或鐵離子；更佳地，該金屬離子是選自於釷離子(+3 價)、錳離子(+2 價)或鐵離子(+3 價)。於本發明之一具體例中，該金屬離子為釷離子。

該金屬錯合物中之配位化合物的界定及變化態樣如上所述，在此不多加贅述。

在本發明之一具體例中，該金屬錯合物係如下所示：



當此金屬錯合物用於製成磁振造影對比劑並運用於生物體內時，將會與生物體內的銅離子發生螯合作用，作用後係如下式所示，主要透過兩個金屬錯合物上的吡啶結構與一個銅離子螯合而增加弛緩率，此時會同時削減吡啶結構所發出的螢光，透過此螢光的削減，可在磁振造影設備中有效偵測生物體內之銅離子。

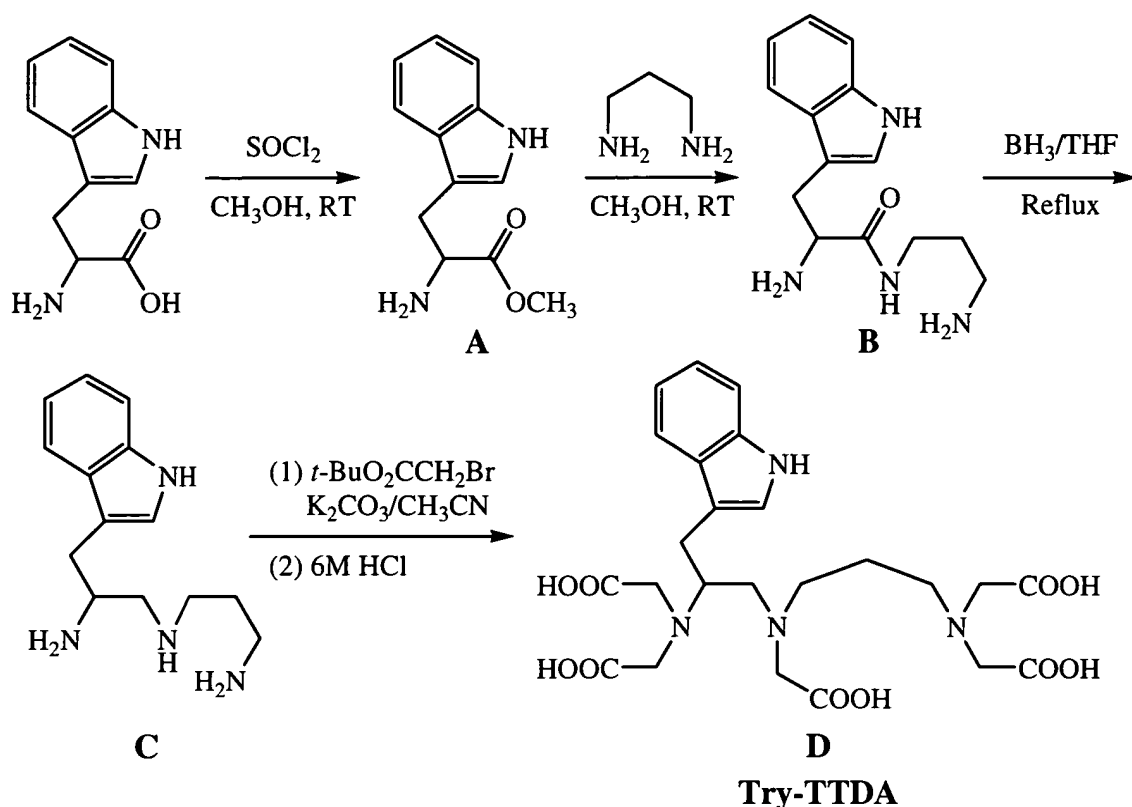


本發明之金屬錯合物用於製成磁振造影對比劑時，可用於偵測重金屬離子，且特別適合偵測銅離子。

本發明將就以下實施例來作進一步說明，但應瞭解的是，該實施例僅為例示說明之用，而不應被解釋為本發明實施之限制。

[實施例 1] 式(I)之配位化合物的製備

製備流程係依據以下反應式進行，且實施例 1 所製得之產物分別利用 $^1\text{H-NMR}$ 進行結構鑑定：



(1) 甲基酯-L-色氨酸鹽酸鹽 (methyl ester-L-tryptophan hydrochloride) A 的合成

將 10.0g (49.0 mmol) 的 L-色氨酸 (L-tryptophan, 購自 Alfa Aesar 公司) 溶於 200 mL 之甲醇中, 接著緩慢加入 4.29 ml (58.8 mmol) 的亞硫醯氯 (thionyl chloride, 購自 Aldrich 公司) 而獲得一反應液, 再使反應液於室溫下反應 9 小時。然後, 將反應液抽乾並加入二乙基醚, 即可得到白色沉澱物, 再進行過濾及乾燥後, 便獲得 8.0 g 之甲基酯-L-色氨酸鹽酸鹽 A (產率 67%)。結構鑑定結果為: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ/ppm : 6.96-7.60 (m, 5H, 吲哚上的氫), 4.2 (m, 1H), 3.64 (s, OCH_3), 3.15 (m, CH_2)。

(2) L-色氨酸-氮-(3-胺基丙基)醯胺 [L-tryptophan-N-(3-aminopropyl)amide] B 的合成

將 8.23 g (32.4 mmol) 的甲基酯-*L*-色氨酸鹽酸鹽 A 溶於 100 mL 之甲醇中，再加入 4.29 ml (162.0 mmol) 的 1,3-二氨基丙烷而獲得一反應液，使反應液於室溫下反應 24 小時。然後將反應液抽乾，接著加入 7M NH₄OH，再以 CHCl₃ 進行萃取，取出有機層後將溶劑抽乾，再利用 cationic exchange AG 50W × 8 管柱 (購自 sigma-aldrich 公司，型號為 cat:21751-4) 於 4.0N HCl 下進行純化，即可獲得 2.4 g 之 *L*-色氨酸-氮-(3-氨基丙基)醯胺 B (產率 20.2%)。結構鑑定結果為：¹H-NMR(D₂O, 400 MHz) δ/ppm: 7.1-7.60 (m, 5H, 吲哚上的氫), 4.1 (t, 1H), 3.31-2.93 (m, NHCH₂CH₂CH₂NH₂), 2.4 (m, 2H), 1.42 (quint, NHCH₂CH₂CH₂NH₂)。

(3) 氮-(2-氨基-3-(1-氫-吲哚-2-基)丙基)丙烷-1,3-二胺三鹽酸鹽 [N-(2-amino-3-(1H-indol-2-yl)propyl)propane-1,3-diamine trihydrochloride] C 的合成

將 2.4 g (6.55 mmol) 的 *L*-色氨酸-氮-(3-氨基丙基)醯胺放在雙頸瓶中抽真空，接著灌入氮氣。然後將雙頸瓶放入冰浴中，再加入 30 mL 之 1M BH₃/THF 而獲得一反應液，使反應液於加熱迴流下反應 24 小時。然後將反應液抽乾，再加入 6N HCl，使反應液繼續在加熱迴流下反應 3 小時而後移到室溫下反應 24 小時。最後將反應液抽乾，再利用 cationic exchange AG 50W × 8 管柱於 5.5N HCl 下進行純化，即可獲得 2.02 g 之氮-(2-氨基-3-(1-氫-吲哚-2-基)丙基)丙烷-1,3-二胺三鹽酸鹽 C (產率 86.6%)。結構鑑定結果為

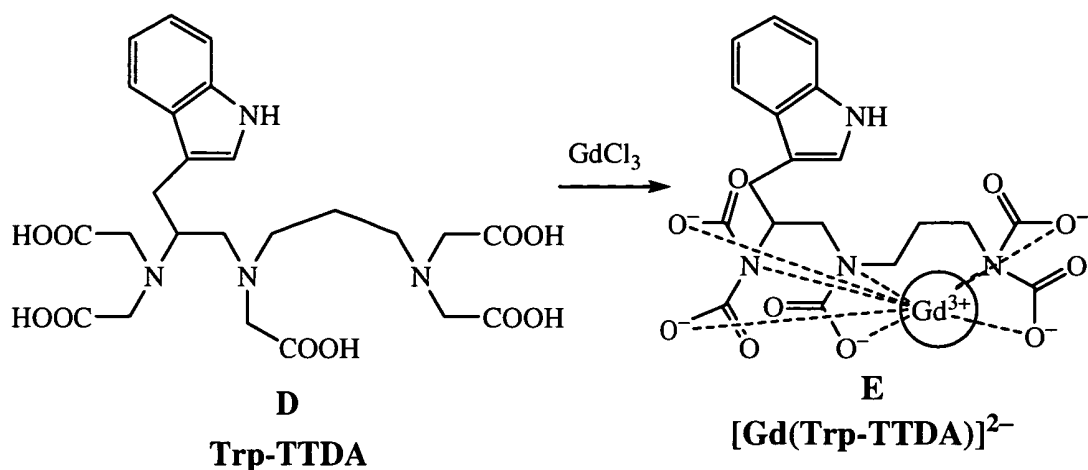
: $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 400 \text{ MHz}) \delta/\text{ppm}: 7.1-7.60$ (m, 5H, 吡啶上的氫), 3.95 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.28-2.94 (m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.03 (quint, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$)。

(4) 式(I)之配位化合物(即化合物 D, 以下簡稱為「Trp-TTDA」)的合成

將 2.02 g (5.735 mmol)的化合物 C 與 7.12 g (51.6 mmol)的 K_2CO_3 一同加入 200 mL 之 CH_3CN 中, 接著再加入 4.636 mL 之 $t\text{-BuO}_2\text{CCH}_2\text{Br}$ 而獲得一反應液, 使反應液於 90°C 反應 24 小時。然後將反應液抽乾, 再加入 200 mL 之 6N HCl 並繼續在室溫下反應 4 小時, 接著進行過濾及抽乾, 再利用 anionic exchange AG1 \times 8 管柱(購自 sigma-aldrich 公司, 型號 44340-500g)於 2.0N 甲酸下進行純化, 即可獲得 1.0 g 之 Trp-TTDA (產率 31.0%)。結構鑑定結果為: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 400 \text{ MHz}) \delta/\text{ppm}: 7.1-7.60$ (m, 5H, 吡啶上的氫), 3.81 (s, 8H, 末端的四個 $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 3.4 (s, 中間的 $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 3.08-2.94 (m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.5 (quint, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$)。

[實施例 2] 金屬錯合物(即化合物 E, 以下簡稱為「 $[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 」)的製備

製備流程係依據以下反應式進行:



將 0.05 mmol 之 Trp-TTDA 與 0.05 mmol 的 GdCl_3 溶於去離子水中，以獲得一溶液。將溶液的 pH 值調整到 5.5-6.0，接著再於室溫下進行攪拌，然後利用 HPLC 進行純化，即可得到金屬錯合物 $[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 。

[測試] 將金屬錯合物 $[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 進行以下測試，測

試結果分別敘述於各測試中：

1. 內層水分子數：

首先依據實施例 2 之步驟並將氯化釷置換為氯化鈾，以製備鈾金屬錯合物 $[\text{Eu}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 。利用螢光方法測定，以 D_2O 及 H_2O 分別配製 4 mM 的金屬錯合物 $[\text{Eu}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ ，再利用螢光光譜儀(購自 Varian 公司，型號為 Varian Cary Eclipse fluorescence spectrophotometer)分別測定半生期 τ 值，接著將所測得之 τ 值代入下式(i)及(ii)，即可求得內層水分子數 (q)分別為 1.34 及 1.23：

$$q = A[1/\tau_{\text{H}_2\text{O}} - 1/\tau_{\text{D}_2\text{O}}] \quad A=1.05 \quad (\text{i})$$

$$q = ([1/\tau_{\text{H}_2\text{O}} - 1/\tau_{\text{D}_2\text{O}}] - 0.25) \times 1.2 \quad (\text{ii})$$

[結果]

由上述測試及計算結果，可知 Trp-TTDA 的內層水分子數大約為 1，與 TTDA 相似，皆可與釷離子螯合而產生穩定的八配位金屬錯合物，其中有一個位子可與一內層水分子進行螯合。

2. 金屬錯合物 $[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 之弛緩率 (r_1):

利用 20 MHz 之弛緩量測儀並在 T_1 模式下進行 T_1 量測，再將所得 T_1 之倒數對不同濃度之 $[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 作圖，再計算圖式之斜率，即可獲得弛緩率 r_1 為 $4.2 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 。

[結果]

透過上述的測試，可證明本發明之金屬錯合物的弛緩率符合業界需求，非常適合用來製備磁振造影對比劑。

3. 金屬錯合物 $[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 於不同濃度之金屬離子中的弛緩率變化:

為了瞭解金屬錯合物 $[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 在含有不同濃度金屬離子之溶液中的作用情形，使 $[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 分別放置在含有不同濃度 (0.0~2.0 mM) 金屬離子 (Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 La^{3+} 及 Mg^{2+}) 之溶液 (利用磷酸鹽緩衝液分別與 CuCl_2 、 FeCl_2 、 LaCl_3 、 MgCl_2 進行混合所製得) 中，再利用弛緩量測儀並於 T_1 模式下量測 T_1 ，再透過計算後分別紀錄所得弛緩率，測試結果如圖 1 所示。

[結果]

由圖 1 之結果可知，當金屬離子濃度越高， $[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 的弛緩率也會增加。此外，在圖 1 中可發現，

$[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 在含有銅離子及鐵離子之溶液中的弛緩率較高，推測是因為 $[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 之 Trp-TTDA 的吡啶結構會與銅離子及鐵離子作用，使得弛緩率得以增加。

4. 螢光：

以 pH=5.5 的醋酸酯緩衝液配製 100 μM 的 $[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 溶液，分別取 3 mL 之 $[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 溶液與不同濃度 (0、3、8、13、17、25、33、50、100、150、200 μM) 之含有銅離子的溶液進行混合，以分別獲得一樣品液。利用螢光光譜儀分別對上述製得之樣品液測定其螢光強度，測試結果如附件一所示。

已知 Trp-TTDA 的吡啶基在 280 nm 的激發光下，於波長 360 nm 會發出螢光。由附件一之結果可知，當銅離子的濃度越高時，Trp-TTDA 的螢光強度會越來越弱，由此可知，Trp-TTDA 會與銅離子反應而消去螢光。

5. *In vitro* 影像測試

依據下表 1 之成分及濃度，分別將金屬錯合物 $[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 及/或 Cu^{2+} 與 HEK293 cell line 細胞(購自食品工業發展研究所)進行混合，接著放置在 $37.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 下培養 6 小時，即獲得樣品 A~F。

表 1

樣品編號	金屬錯合物 $[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 濃度 (mM)	Cu^{2+} 濃度 (mM)
A	未加入	未加入
B	1.0	未加入
C	未加入	1.0
D	2.0	2.0
E	1.0	1.0
F	0.5	0.5

分別利用磁振造影之 T_1 加權影像 (購自 Sigma 公司, 型號 GE Medical Systems), 進行樣品 A~F 的測試。結果如附件二所示, 其中附件二之左圖為測試後所得影像, 而右圖是將影像套色後之結果。

由附件二之結果可知, 在加入二價銅離子後, 影像強度有明顯的變化, 且在不同二價銅離子濃度下, $[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 可以產生不同的影像強度, 由此證明 $[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 可作為偵測二價銅離子之磁振造影對比劑。

綜上所述, 本發明之配位化合物可與順磁性金屬離子產生良好的螯合作用, 而本發明之金屬錯合物具有高穩定性及高弛緩率, 非常適用於製備磁振造影對比劑。此外, 因為本發明之金屬錯合物具有能與重金屬離子螯合之基團, 更可作為供偵測生物體內之重金屬離子(特別是銅離子)之磁振造影對比劑。

惟以上所述者, 僅為本發明之較佳實施例而已, 當不能以此限定本發明實施之範圍, 即大凡依本發明申請專利範圍及發明說明內容所作之簡單的等效變化與修飾, 皆仍屬本發明專利涵蓋之範圍內。

【圖式簡單說明】

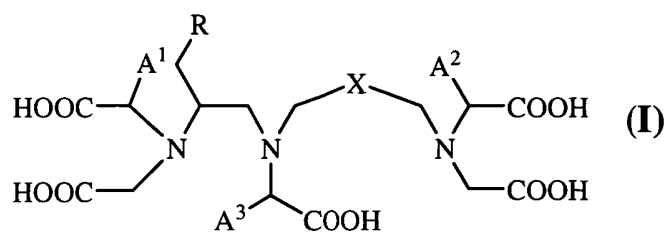
圖 1 是一分析圖, 說明 $[\text{Gd}(\text{Trp-TTDA})]^{2-}$ 在含有不同濃度之金屬離子之溶液中作用後的弛緩率變化情形。

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1. 一種如下式(I)所示之配位化合物：



，其中，

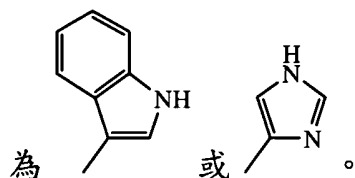
X 表示單鍵、伸甲基、1,1-伸環丁基、1,1-伸環戊基或 1,1-伸環己基；

A¹、A² 及 A³ 各自表示氫、C₁~C₃ 之烷基、C₁~C₃ 之苯烷基、C₁~C₃ 之甲氧基苯烷基、二苯甲基或 C₁~C₃ 之異硫氰苯烷基；及

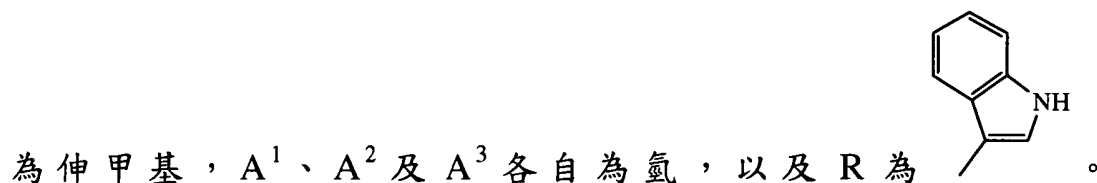
R 表示可與銅離子產生螯合之芳香環基。

2. 依據申請專利範圍第 1 項所述之配位化合物，其中，R 為含氮之芳香環基。

3. 依據申請專利範圍第 2 項所述之配位化合物，其中，R



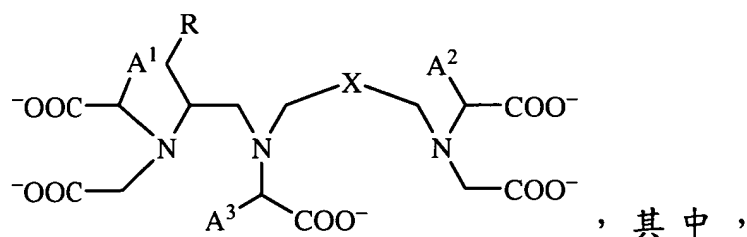
4. 依據申請專利範圍第 1 項所述之配位化合物，其中，X



5. 一種用於製備磁共振造影對比劑之金屬錯合物，包含：

一順磁性金屬離子；

一與金屬離子螯合且由下式所示之配位化合物：

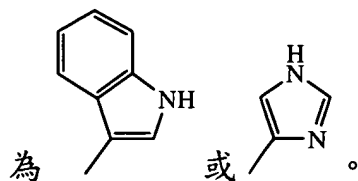


X 表示單鍵、伸甲基、1,1-伸環丁基、1,1-伸環戊基或 1,1-伸環己基；

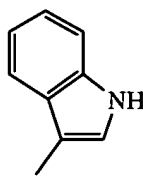
A¹、A² 及 A³ 各自表示氫、C₁~C₃ 之烷基、C₁~C₃ 之苯烷基、C₁~C₃ 之甲氧基苯烷基、二苯甲基或 C₁~C₃ 之異硫氰苯烷基；

R 表示可與銅離子產生螯合之芳香環基。

6. 依據申請專利範圍第 5 項所述之金屬錯合物，其中，該金屬離子係選自於鏷系金屬離子、錳離子或鐵離子。
7. 依據申請專利範圍第 6 項所述之金屬錯合物，其中，該金屬離子是選自於釷離子、錳離子或鐵離子。
8. 依據申請專利範圍第 5 項所述之金屬錯合物，其中，R 為含氮之芳香環基。
9. 依據申請專利範圍第 8 項所述之金屬錯合物，其中，R



10. 依據申請專利範圍第 5 項所述之金屬錯合物，其中，X

為伸甲基，A¹、A² 及 A³ 各自為氫，以及 R 為 。

11. 依據申請專利範圍第 5 項所述之金屬錯合物，係用於製備一種供偵測生物體內之銅離子之磁共振造影對比劑。

八、圖式：

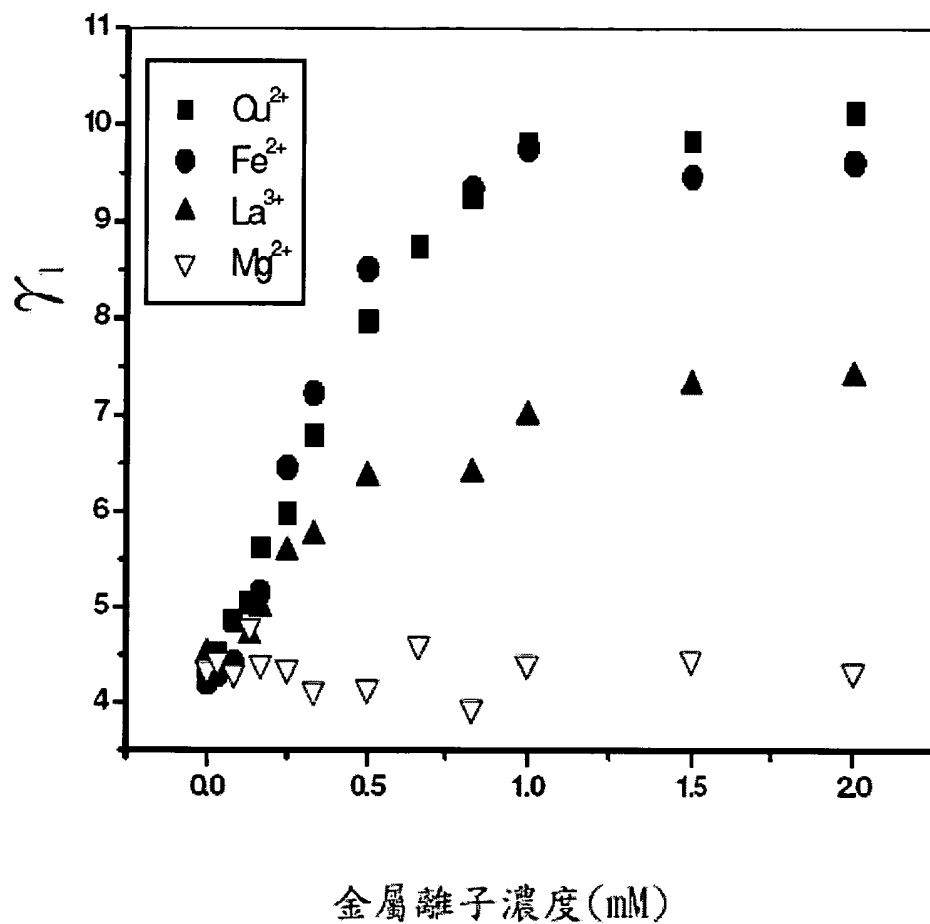
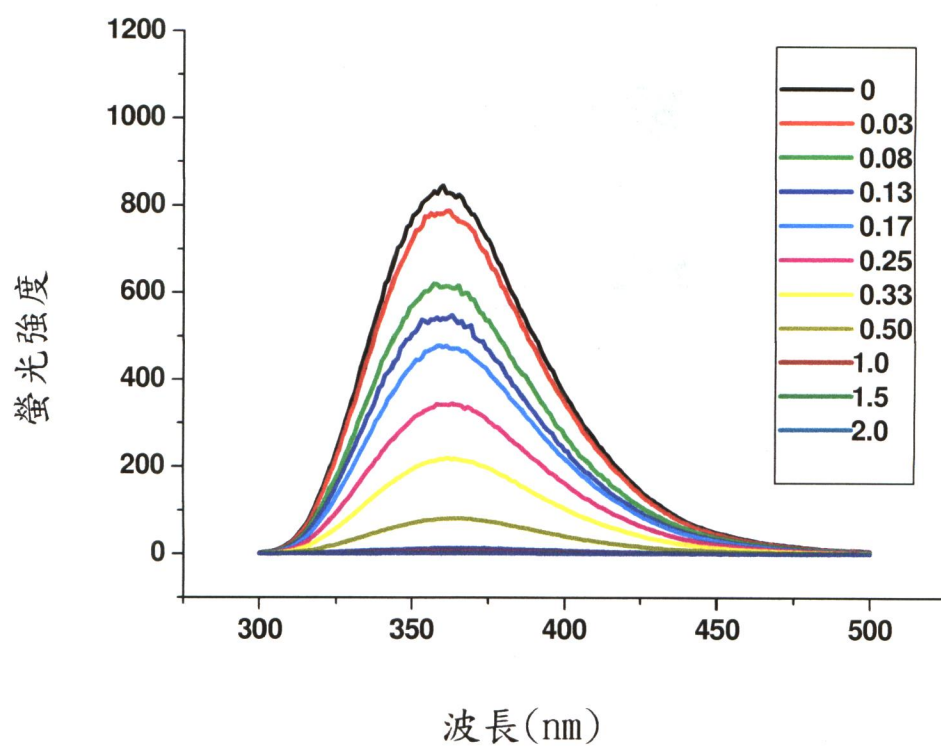


圖 1

附件一



附件二

