

三羰基锝配体基苯基甲磺酰胺的合成与表征

陈永师^{a,b} 林建国^{b*} 邱玲^b 程文^b 罗世能^b 马海霞^{a*}(^a西北大学化工学院 西安 710069;^b江苏省原子医学研究所,卫生部核医学重点实验室,江苏省分子核医学重点实验室 无锡 214063)

摘要 以2-氨基-5-硝基苯酚为原料经过酚羟基烷基化、氨基甲磺酰化、硝基还原为氨基后,进行溴乙酰化以及N-烷基化5步反应制得了三羰基锝标记配体基:N-[2-环己基甲氧基-4-(1-(2,2'-吡啶甲基)胺基)乙酰胺基]苯基甲磺酰胺(NSC-PA),并对反应条件进行了优化。中间体及目标化合物经红外、质谱和核磁共振氢谱进行了结构表征,HPLC法测定最终产物的纯度大于98%。该目标化合物可以作为三羰基锝标记前体,为进一步开发乳腺癌显像药物奠定了基础。

关键词 苯基甲磺酰胺,合成,表征,标记前体

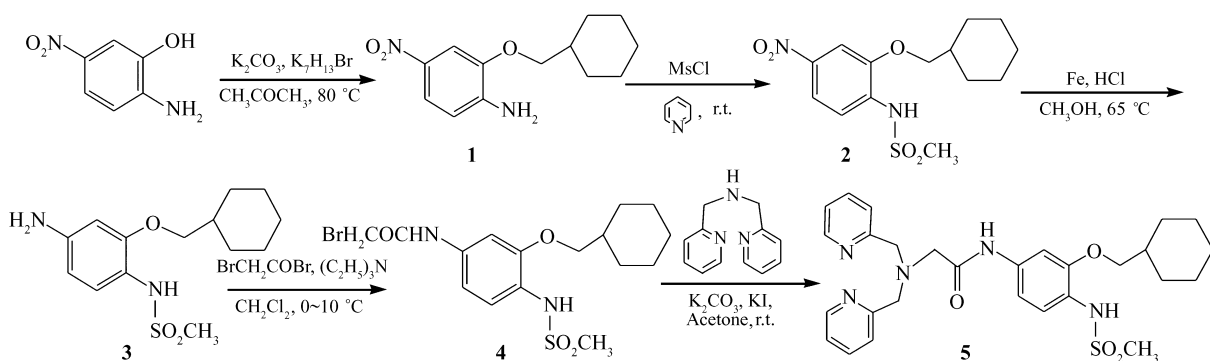
中图分类号:O621.3

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2012)07-0757-05

DOI:10.3724/SP.J.1095.2012.00333

2006年以来,美国Su等^[1-3]研究了系列苯基甲磺酰胺类化合物在乳腺癌细胞中对芳香酶活性和表达的抑制作用,表明该类化合物对抑制乳腺癌细胞中芳香酶的活性和表达具有较高的灵敏度和特异性,是潜在的乳腺癌治疗药物^[4]。2007年,Wang等^[5]合成了¹¹C标记的苯基甲磺酰胺类化合物,通过监测芳香酶水平而有望成为新型乳腺癌正电子显像药物。但由于¹¹C的半衰期只有20.4 min,其标记化合物的临床应用受到了很大限制。而^{99m}Tc是目前人体中应用比较成熟的一种放射性核素,只发射 γ 射线,不发射 β 射线,半衰期为6 h,该放射核素^{99m}Tc生产简单,成本较低,且对人体伤害较小;^{99m}Tc还可以经CO还原得到一个具有羰基核心的 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 水合络离子^[6],它再与具有柔性的三齿配体反应,交换其中的3个水分子,形成稳定性较高的配合物^[7]。 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 水合络离子已实现水溶液常压制备,对标记前体的药理作用和生物学性质影响较小^[8-9],使其成为目前^{99m}Tc放射性药物研究的新热点,为^{99m}Tc标记药物提供了新的研究思路。本文在Su等^[14]的研究基础上,对甲磺酰基苯胺类化合物进行结构改造,设计合成了连接有三齿结构的双功能螯合剂2,2'-二吡啶甲基胺^[10-12]的配体N-[2-环己基甲氧基-4-(1-(2,2'-二吡啶甲基)胺基)乙酰胺基]苯基甲磺酰胺(NSC-PA,5),合成路线如Scheme 1所示。将其作为 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 标记的配体基,被 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 标记后,将具有核医学单光子显像诊断功能^[13-14],对乳腺癌的早期检查具有重要意义。



Scheme 1 Synthetic routes of NSC-PA

2011-07-25 收稿,2011-10-21 修回

国家自然科学基金(20801024,21001055)资助项目;江苏省卫生厅科研项目(H200963);2010年度江苏省“企业博士集聚计划”项目

通讯联系人:林建国,副研究员;Tel:0510-85514482;Fax:0510-85513113;E-mail:linjianguo@jsnm.org;研究方向:放射性药物化学

共同通讯联系人:马海霞,教授;Tel:029-88307755;Fax:029-88302223;E-mail:mahx@nwu.edu.cn;研究方向:功能材料

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Yanadimoto 型熔点测定仪(日本岛津公司);VARIO EL III 型元素分析仪(德国 elementar 公司);傅里叶变换红外光谱仪(Bruker 光谱仪器公司);Waters Platform ZMD4000 型质谱仪(美国 Waters 公司);Bruker DRX-400 型核磁共振仪(Bruker 光谱仪器公司);Waters1525HPLC 仪(美国 Waters 公司)。

2-氨基-5-硝基苯酚(99%,上海卓锐化工有限公司);溴甲基环己烷(98%,上海高银化工有限公司);2,2'-二吡啶甲基胺(98%,日本东京化成工业株式会社);甲磺酰氯(99%,上海金锦乐实业有限公司);吡啶(分析纯,苏州市万隆化学试剂有限公司);三乙胺(分析纯,上海凌峰化学试剂有限公司);溴乙酰溴(99%,上海邦成化工有限公司);无水硫酸钠、碳酸氢钠、乙酸乙酯、二氯甲烷、无水乙醇、石油醚、盐酸、丙酮等均为分析纯试剂。

1.2 中间体及目标化合物的合成

1.2.1 2-环己基甲氧基-4-硝基苯胺(**1**)的合成 将 7.7 g(50 mmol)2-氨基-5-硝基苯酚、7 g(50 mmol)无水 K_2CO_3 和 100 mL 丙酮加入到三颈烧瓶中,再缓慢滴加 8.3 mL(60 mmol)溴甲基环己烷,80 °C 回流反应 24 h,TLC(V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:4)监测反应。反应结束后冷却;加少量水和饱和 Na_2CO_3 溶液,用 CH_2Cl_2 萃取 2~3 次。有机相相继用 60 mL 饱和 Na_2CO_3 溶液和 100 mL 水洗涤,加无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,滤液减压蒸馏除溶剂得红棕色粘稠油状物。油状物用少量二氯甲烷溶解之后加入石油醚分层,取上层黄色混浊液,反复溶解提取 3~4 次,合并黄色混浊液,自然析晶,得亮黄色晶体 10.5 g, mp 65~67 °C(文献^[1]值:62~64 °C),产率 84%。

1.2.2 *N*-(2-环己基甲氧基-4-硝基)苯基甲磺酰胺(**2**)的合成 将 6 g(24 mmol)化合物 **1** 和 30 mL 吡啶加到三颈烧瓶中,搅拌下向其缓慢滴加 3.7 mL(48 mmol)甲磺酰氯,TLC(V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:3)监测反应,室温反应 48 h 后,加 50 mL 水混合后过滤,滤液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3),有机相用稀 HCl 溶液洗,至洗液 pH 值为 6~7 后加无水 $MgSO_4$ 干燥。过滤,滤液减压蒸馏,得黄色粘稠油状物用 V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:3 重结晶,得到淡黄色晶体 3.1 g,产率 40%, mp 133~135 °C(文献^[1]值:138~142 °C)。

1.2.3 *N*-(2-环己基甲氧基-4-氨基)苯基甲磺酰胺(**3**)的合成 将 2.6 g(8 mmol)化合物 **2** 和 100 mL 甲醇和 1 mL 4 mol/mL HCl 的溶液依次加到三颈烧瓶中,再分批加入 2 g 铁粉,65 °C 下搅拌反应 2 h,TLC(V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:3)监测反应,趁热过滤,滤液冷却后,用 CH_2Cl_2 洗涤铁泥,合并滤液和洗涤液,浓缩得淡黄色固体 2.2 g,产率 95%。

1.2.4 *N*-(2-环己基甲氧基-4-溴乙酰氨基)苯基甲磺酰胺(NSC,**4**)的合成 将 2.14 g(7.2 mmol)化合物 **3** 溶于 20 mL CH_2Cl_2 中,冰盐浴冷却下搅拌缓慢滴加 0.5 mL(7.2 mmol)溴乙酰溴的 20 mL CH_2Cl_2 溶液。滴毕搅拌 10 min,再缓慢滴加 1 mL 三乙胺的 20 mL CH_2Cl_2 溶液,室温反应 24 h,TLC(V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:1)监测反应。冷却后过滤,滤液浓缩得红棕色油状物,上硅胶柱层析(V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:1),回收并蒸除洗脱剂得到白色固体 1.36 g,产率 45.2%。

1.2.5 *N*-[2-环己基甲氧基-4-(1-(2,2'-二吡啶甲基)胺基)乙酰胺基]苯基甲磺酰胺(NSC-PA,**5**)的合成 将 0.84 g(2 mmol)化合物 **4**、0.2 g(2 mmol) K_2CO_3 、0.08 g KI 和 60 mL 丙酮加到三颈烧瓶中,再缓慢滴加 0.4 g(2 mmol) 2,2'-二吡啶甲基胺,室温反应 6 h,TLC(V (二氯甲烷): V (乙酸乙酯): V (乙醇)=6:5:1)监测反应完成。过滤,滤液减压蒸馏得红棕色油状物,上硅胶柱层析(V (二氯甲烷): V (乙酸乙酯): V (乙醇)=6:5:1,加 2 滴三乙胺),收集洗脱液并蒸出洗脱剂得淡黄色油状物 0.75 g,产率 69.9%。

1.3 中间体及目标化合物 NSC-PA 纯度测定

采用 C_{18} 反相柱(4.6 mm×250 mm×10 μm),流动相为 V (甲醇): V (三乙胺磷酸盐缓冲溶液 pH=3.56)=7:3,进样量 10 μL ,流速 1 mL/min 检测中间体及目标产物的纯度。由于 2-环己基甲氧基-4-硝基苯胺(**1**)为极强的粘附体,易损坏 HPLC 柱,故未做 HPLC 分析。

2 结果与讨论

2.1 中间体及目标化合物 NSC-PA 理化性质和结构表征

中间体及目标化合物通过重结晶、硅胶柱层析纯化后经熔点测定、元素分析、红外、质谱和核磁共振氢谱进行了结构表征,检测结果与目标产物结构一致。相关理化常数和结构表征数据列于表 1 和表 2。

表 1 化合物 3~5 的物态、产率、熔点与元素分析						
Table 1 Physical state, yield, mp and element analysis of compounds 3~5						
Compound	Physical state	Yield/%	mp/℃	Element analysis(calcd.)/%		
				C	H	N
3	Yellow solid	95	135 ~ 137	56.38(56.35)	7.42(7.43)	9.36(9.39)
4	White solid	45.2	63 ~ 65	45.90(45.83)	5.25(5.53)	6.63(6.68)
5	Flaxen oil	69.9	—	62.58(62.55)	6.53(6.56)	13.13(13.03)

表 2 化合物 3~5 质谱、红外与核磁氢谱表征数据			
Table 2 MS, IR(KBr) and ¹ H NMR(CDCl ₃) results of compounds 3~5			
Compd.	M + H ⁺ m/z	IR(KBr) ,σ/cm ⁻¹	¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃) ,δ
3	299	3 368,3 372(N—H) ;3 235(Bn, C—H) ; 2 923,2 852(C—H) ;1 612(ν _{C=C}) ;1 332 (C—N) ;1 094(S=O) ; 1 260(C—O—C—)	7.21(br, 1H, N ₂ SO ₂), 7.28(d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H, ArH), 7.24(1H, d, J = 2.3 Hz, ArH), 3.7 (d, J = 6.1 Hz, 2H, OCH ₂), 2.80(s, 3H, SO ₂ CH ₃), 1.88 ~ 1.71(m, 5H, CH(CH ₂) ₂), 1.36 ~ 1.02(m, 6H, (CH ₂) ₃)
4	419	3 368(N—H) ;3 150(Bn, C—H) ;2 923, 2 852(C—H) ;1 667(C=O) ;1 612 (ν _{C=C}) ;1 334(C—N) ;1 120(S=O) ; 1 280(C—O—C—)	8.12(br, 1H, CONH), 7.56(d, J = 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH), 6.8(dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H, ArH), 6.65(br, 1H, N ₂ SO ₂), 4.04(s, 2H, BrCH ₂ CO), 3.8 (d, J = 6.1 Hz, 2H, OCH ₂), 2.90(s, 3H, SO ₂ CH ₃), 1.87 ~ 1.73 (m, 5H, CH(CH ₂) ₂), 1.38 ~ 1.02(m, 6H, (CH ₂) ₃)
5	538	3 334(N—H) ;3 234(Bn, C—H) ;3 050 (Py) ;2 926,2 852(C—H) ;1 667 (C=O) ;1 612(ν _{C=C}) ;1 595,1 575 (C=C, C=N) ;1 332(C—N) ;1 094 (S=O) ;1 243(C—O—C—)	11.0(br, 1H, CONH), 8.61(d, J = 2.1 Hz, 2H, 6H-Py), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.61(ddd, J = 9.3, 7.7, 2.1 Hz, 2H, 4H-Py), 7.5(d, J = 8.6 Hz, 1H, ArH), 7.3(d, J = 7.7 Hz, 2H 3H—Py), 7.2(ddd, J = 7.4, 5.1, 2.3 Hz, 2H 5H-Py), 7.1 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H, ArH), 6.6(br, 1H, N ₂ SO ₂), 4.0(s, 4H, N(CH ₂) ₂), 3.8(d, J = 6.0 Hz, 2H, OCH ₂), 3.5(s, 2H, BrCH ₂ CO), 2.9(s, 3H, SO ₂ CH ₃), 1.88 ~ 1.77(m, 5H, CH(CH ₂) ₂), 1.34 ~ 1.01(m, 6H, (CH ₂) ₃)

化合物 4 和 5 经柱层析纯化,纯度可达 98% 以上。化合物 2、3、4 和 5 的 HPLC 保留时间分别为: t_{R2} = 2.5 min, t_{R3} = 5.9 min, t_{R4} = 7.96 min, t_{R5} = 11.5 min, 化合物的极性呈减小趋势,所以采用相同流动相可以得到很好的分离(见图 1)。

2.2 关于中间体及目标化合物的合成

化合物 1、2 的合成参照 Su 等^[1]的方法;化合物 3 采用常用的铁粉还原法制备;化合物 4 通过溴乙酰溴作为连接臂,连接 2,2'-二吡啶甲基胺制得目标产物 5。5 步反应总产率可达 20%。

在化合物 1 和 2 的合成中,文献^[24]采用 DMF 为反应溶剂,由于 DMF 沸点较高,在后处理中不易除去,在酚羟基烷基化反应中,本研究采用丙酮作为溶剂。在转化率变化不大的情况下,避免了高温反应,反应速率加快。在氨基甲磺酰化合成反应中,采用吡啶作溶剂,吡啶在反应中同时也是催化剂^[15-16],不用 NaH 作催化剂,可免去反应试剂的无水处理,同时操作更安全。对于这 2 步产物的提纯,文献中均是采用硅胶层析法。本实验则采用简便的重结晶法,其纯度经 HPLC 检测可达 98% 以上。

采用铁粉还原法制备化合物 3 时,所用的铁粉预先在盐酸氯化铵溶液中 70 ℃ 回流 1 h 除去氧化膜,过滤后使用。因化合物 3 在 CH₂Cl₂ 中的溶解度远高于甲醇中,所以在还原反应后,本实验改用 CH₂Cl₂ 洗涤铁泥,收集洗涤液与滤液,以减少产物损失,产率可达 95%。因产物在空气中易被氧化,所以未提纯,而直接用于下步反应。

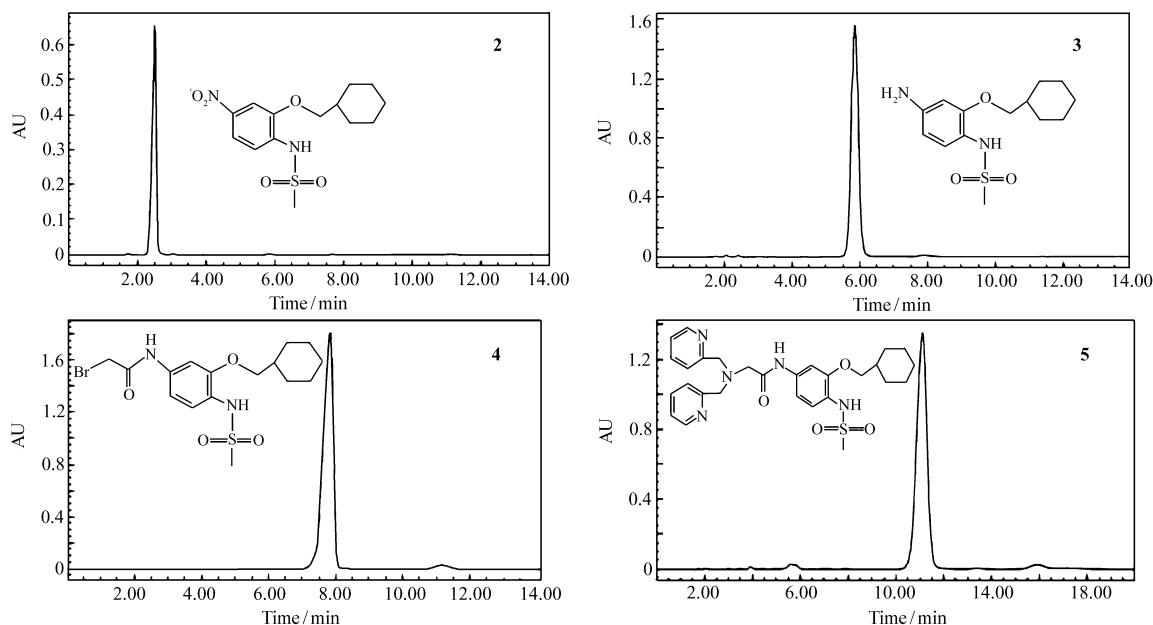


图1 中间体及目标产物 HPLC 图谱

Fig. 1 The HPLC elution profiles of intermediates and target compounds

在化合物 **4** 的合成中,由于溴乙酰溴非常活泼,极易将化合物 **3** 氨基上的 2 个 H 全部取代,生成双取代产物。双取代与单取代产物极性相似,TLC 检测其 R_f 相同,也难于用硅胶柱层析分离。但二者熔点相差很大,单取代物熔点为 $63 \sim 65\text{ }^{\circ}\text{C}$,双取代物熔点为 $110 \sim 120\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。本实验通过控制 N -(2-环己基甲氧基-4-氨基)苯基甲磺酰胺(**3**)与溴乙酰溴的摩尔比为 1:1.2,并在冰盐浴冷却下缓慢滴加溴乙酰溴后室温反应 10~12 h,抑制双取代反应。产物经硅胶柱层析分离后经乙酸乙酯重结晶用于下一步反应。

由提纯的化合物 **4** 与 2,2'-二吡啶甲基胺室温反应 6~8 h,通过硅胶层析分离提纯得到目标化合物 **5**,淡黄色油状物,纯度达 98% 以上。反应中加 KI 可提高转化率。但产物 **5** 高温下易被氧化,只能低温真空干燥。产物 **5** 中仍残留乙酸乙酯、二氯甲烷及三乙胺等溶剂,但溶剂并不影响标记效果。

3 结 论

设计合成了 $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的交换配体基: N -[2-环己基甲氧基-4-(1-(2,2'-二吡啶甲基)胺基)乙酰胺基]苯基甲磺酰胺(NSC-PA),提供了操作简单、反应高效的合成条件。目标化合物的 HPLC 纯度可达 98% 以上。目标化合物能与 $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 形成稳定的配合物。

参 考 文 献

- [1] Su B, Diaz-Cruz E S, Landini S, *et al.* Novel Sulfonanilide Analogues Suppress Aromatase Expression and Activity in Breast Cancer Cells Independent of COX-2 Inhibition[J]. *J Med Chem*, 2006, **49**(4): 1413-1419.
- [2] Su B, Landini S, Davis, D D, *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of Selective Aromatase Expression Regulators in Breast Cancer Cells[J]. *J Med Chem*, 2007, **50**: 1635-1644.
- [3] Su B, Tian R, Darby M V, *et al.* Novel Sulfonanilide Analogs Decrease Aromatase Activity in Breast Cancer Cells; Synthesis, Biological Evaluation and Ligand-Based Pharmacophore Identification[J]. *J Med Chem*, 2008, **51**: 1126-1135.
- [4] Brueggemeier R W, Su B, Darby M V, *et al.* Selective Regulation of Aromatase Expression for Drug Discovery[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, **11**: 9.
- [5] Wang M, Lacy G, Gao Mingzhang, *et al.* Synthesis of Carbon-11 Labeled Sulfonanilide Analogues as New Potential PET Agents for Imaging of Aromatase in Breast Cancer[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, **17**: 332-336.
- [6] Alberto R, Schibli R, Egli A, *et al.* A Novel Organometallic Aqua Complex of Technetium for the Labeling of Biomolecules: Synthesis of $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ from $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]^-$ in Aqueous Solution and Its Reaction with a Bifunctional Ligand[J]. *J Med Chem*, 1998, **12**: 7987-7988.
- [7] ZHANG Xiaobo, ZHU Lin, ZHAO Xueying, *et al.* Research of Novel Bifunctional Chelating Agents for the Tc-tricarbonyls

- Precursor $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3^+ [\text{J}]$. *J Nucl Radiochem*, 2004, **26**(1):11-17 (in Chinese).
- 张小波, 朱霖, 赵学颖, 等. $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3^+$ 标记的新双功能联接剂的研究[J]. 核化学与放射化学, 2004, **26**(1):11-17.
- [8] ZHANG Xianzhong, WANG Xuebin, WEN Haitao. The Preparation and Biodistribution of a New Potential Myocardial Imaging Agent: Technetium- 99m Labeled $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{TBI})_3]^+$ Complex[J]. *Chem J Chinese Univ*, 2003, **24**(1):21-24 (in Chinese).
- 张现忠, 王学斌, 温海涛. 一种新的潜在心肌显像剂 $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{TBI})_3^+$ 的制备及其生物分布研究[J]. 高等学校化学学报, 2003, **24**(1):21-24.
- [9] JIANG Yan, LIU Boli. A New Potential Myocardial Imaging Agent: Technetium- 99m Labeled $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{MIBI})_3]^+$ Complex[J]. *Chinese Sci Bull*, 2001, **46**(9):727-730 (in Chinese).
- 蒋燕, 刘伯里. 一种新的 ^{99m}Tc 标记的 $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{MIBI})_3]^+$ 络合物作为心肌显像剂[J]. 科学通报, 2001, **46**(9):727-730.
- [10] Liu Y, Spingler B, Schmutz P, *et al.* Metal-mediated Retro Diels-Alder of Dicyclopentadiene Derivatives: a Convenient Synthesis of $[(\text{Cp-R})\text{M}(\text{CO})_3] (\text{M} = ^{99m}\text{Tc}, \text{Re})$ Complexes[J]. *J Am Chem Soc*, 2008, **130**(5):1554-1555.
- [11] Muller C, Schubiger P A, Schibli R. Synthesis and *in Vitro/in Vivo* Evaluation of Novel $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -Folates[J]. *Bioconjugate Chem*, 2006, **17**(3):797-800.
- [12] Alberto R, Ortner K, Wheatley N, *et al.* Synthesis and Properties of Boranocarbonate: A Convenient *in Situ* CO Source for the Aqueous Preparation of $^{99m}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3^+ [\text{J}]$. *J Am Chem Soc*, 2001, **123**(3):3135-3136.
- [13] Julemont F, Leval X, Michaux C, *et al.* Spectral and Crystallographic Study of Pyridinic Analogues of Nimesulide: Determination of the Active Form of Methanesulfonamides as COX-2 Selective Inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2002, **45**:5182-5185.
- [14] WANG Fei, KUANG Fei. Progress of Tumor Molecular Imaging Study[J]. *J Pract Oncol*, 2006, **3**(21):206-208 (in Chinese).
- 王飞, 邝菲. 肿瘤分子影像学进展[J]. 实用肿瘤杂, 2006, **3**(21):206-208.
- [15] LOU Yongjun, DONG Jinhua, XU Liying, *et al.* Synthesis and Anti-inflammatory Activity of *N*-(4-arylamidophenyl) methanesulfonamide Aerivatives[J]. *Acta Pharm Sin*, 2004, **39**(7):518-520 (in Chinese).
- 楼永军, 董金华, 徐莉英, 等. *N*-(4-芳酰胺基苯基)甲磺酰胺类化合物的合成及抗炎活性[J]. 药学报, 2004, **39**(7):518-520.
- [16] WEI Peipei. Synthesis Research of Icuratimod [D]. Nanjing: Nanjing University of Science and Technology, 2009 (in Chinese).
- 魏佩佩. 艾拉莫德的合成研究[D]. 南京: 南京理工大学, 2009.

Synthesis and Characterization of Phenylmethanesulfonamide Ligand for Potential Labeling $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3^+$

CHEN Yongshi^{a,b}, LIN Jianguo^{b*}, QIU Ling^b, CHENG Wen^b, LUO Shineng^b, MA Haixia^{a*}

^(a)*School of Chemical Engineering, Northwest University, Xi'an 710069, China;*

^(b)*Key Laboratory of Nuclear Medicine of Ministry of Healthy, Jiangsu Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063)*

Abstract A new ligand *N*-[2-cyclohexylmethoxy-4-(1-(2,2'-bipyridinemethyl) amino) acetylamino] phenylmethanesulfonamide (NSC-PA), for potential labeling $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3^+$ was synthesized by hydroxyl-alkylation, amino-methylsulfonylation, nitro-reduction, amino-bromideacetylation and *N*-alkylation from 2-amino-5-nitrophenol. Simple experimental operation, short period and purified products could be obtained under optimized conditions. The structures of all the compounds were confirmed by ^1H NMR, IR and MS. The purity of the target compound was over 98% as given by HPLC result. The target product could be used for future labeling studies. This synthesis is promising in the exploration of new imaging reagent for breast cancer.

Keywords phenylmethanesulfonamide, synthesis, characterization, labeling ligand