



(21)申請案號：100130363

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 24 日

(51)Int. Cl. : A61K51/04 (2006.01)

A61K101/02 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/24 歐洲專利局

10075371.4

(71)申請人：拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)  
德國

(72)發明人：葛蘭姆 凱斯 GRAHAM, KEITH (GB)；利特曼恩 可貝 沙班 ZITZMANN-KOLBE, SABINE (DE)；布朗比 湯瑪士 BRUMBY, THOMAS (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：4 共 57 頁

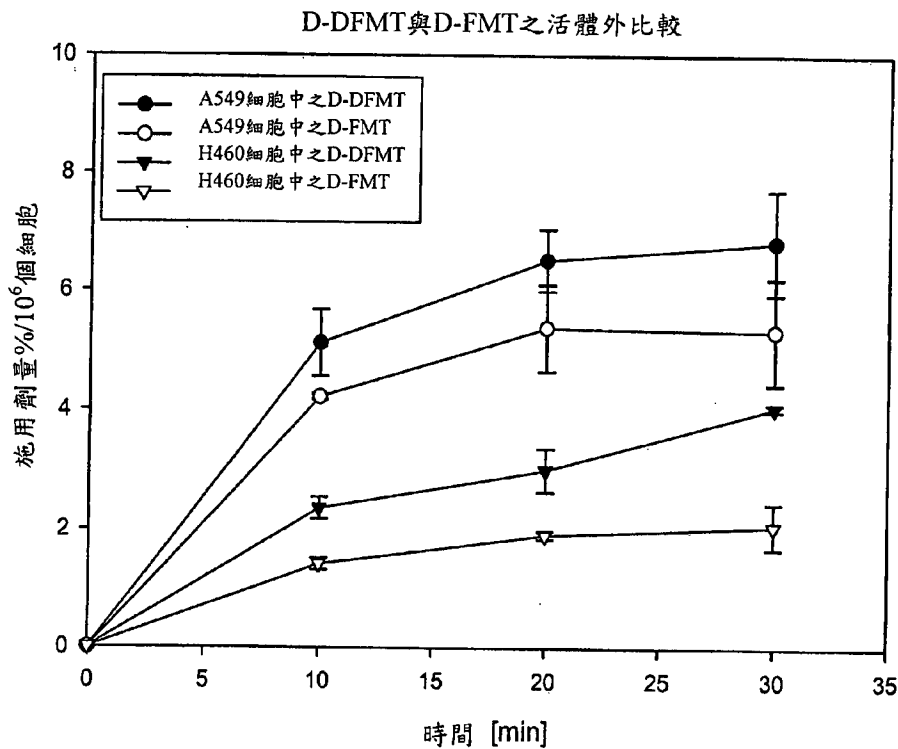
(54)名稱

氟氘化甲基酪胺酸衍生物

FLUORODEUTERIOMETHYL TYROSINE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於經  $^{18}\text{F}$  或  $^{19}\text{F}$  標記之氘化酪胺酸衍生物、製備該等化合物之方法、包含該等化合物之組合物、其套組，及該等化合物、組合物或套組用於使增生性疾病成像之用途。





(21)申請案號：100130363

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 24 日

(51)Int. Cl. : A61K51/04 (2006.01)

A61K101/02 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/24 歐洲專利局

10075371.4

(71)申請人：拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)  
德國

(72)發明人：葛蘭姆 凱斯 GRAHAM, KEITH (GB)；利特曼恩 可貝 沙班 ZITZMANN-KOLBE, SABINE (DE)；布朗比 湯瑪士 BRUMBY, THOMAS (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：4 共 57 頁

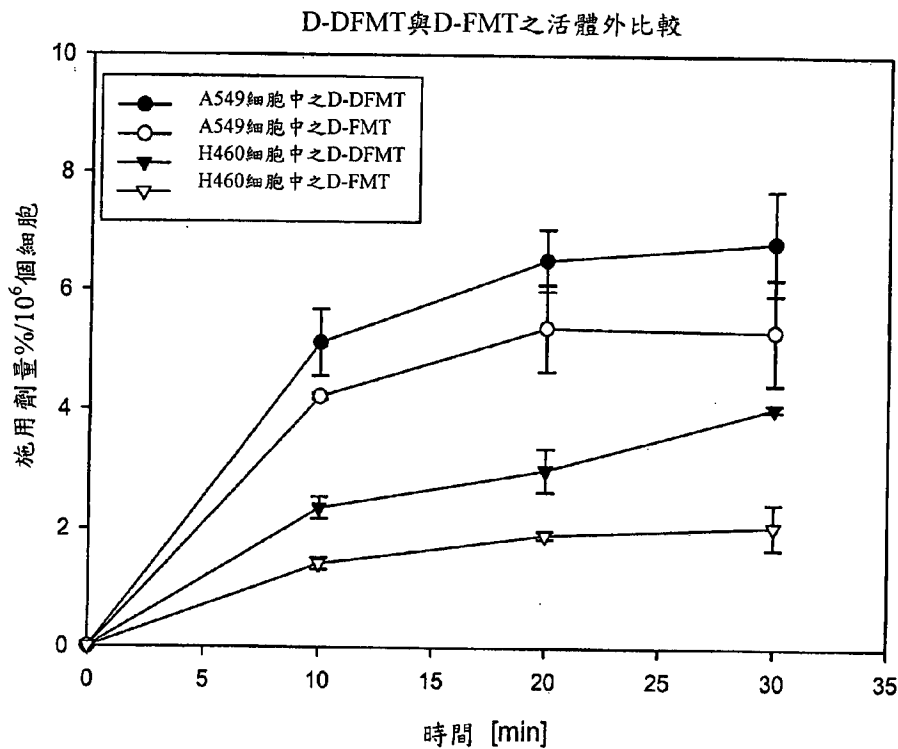
(54)名稱

氟氘化甲基酪胺酸衍生物

FLUORODEUTERIOMETHYL TYROSINE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於經  $^{18}\text{F}$  或  $^{19}\text{F}$  標記之氘化酪胺酸衍生物、製備該等化合物之方法、包含該等化合物之組合物、其套組，及該等化合物、組合物或套組用於使增生性疾病成像之用途。



## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種經 $^{18}\text{F}$ 或 $^{19}\text{F}$ 標記之氫化酪胺酸衍生物、製備該等化合物之方法、包含該等化合物之組合物、其套組及該等化合物、組合物或套組於使增生性疾病成像之用途。

### 【先前技術】

本發明係關於申請專利範圍中所提及之標的物，即式(I)氫化酪胺酸衍生物、其用途及其製備方法。

在腫瘤學、神經學及心臟病學領域中，分子成像具有比最常規方法更早檢測出疾病惡化或治療效果之可能性。在已開發為光學成像及MRI之若干有前景的分子成像技術中，PET由於其高敏感性及提供定量及動力學數據之能力而受到藥物開發之特別關注。

正電子發射同位素包括碳、氮、及氧。此等同位素可置換其在目標化合物中之非放射性相對物，以產生用於PET成像之具有生物功能及化學上與原始分子相同之示蹤物。另一方面， $^{18}\text{F}$ 由於其相對較長的半衰期(109.6 min)(其允許診斷性示蹤物之製備及生化過程之後續研究)而係最方便的標記同位素。此外，其高 $\beta^+$ 產率及低 $\beta^+$ 能量(635 keV)亦係有利。

由於 $^{11}\text{C}$ 之20分鐘短半衰期，含有 $^{11}\text{C}$ 之放射性示蹤物需要現場迴旋加速器，而 $^{18}\text{F}$  PET示蹤物就109分鐘的半衰期而言允許異地生產及區域分佈。

使用正子發射斷層攝影術(PET)之腫瘤診斷利用腫瘤組織比正常健康組織更快速增殖之事實。用於疾病之PET成像之最佳已知實例係2- $^{18}\text{F}$ 氟去氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ FDG)，其係最廣泛使用的PET放射性藥物(J Nucl Med (1978), 19, 1154-1161)。然而，諸多誤判及偽像已被歸因為FDG成像且隨著世界上使用FDG之情況增加而越來越多。使用FDG之解釋性誤判的最常見區域係與活動骨骼肌中的吸收相關(Seminars in Nuclear Medicine, (2004), XXXIV, 2, 第122至133頁)。諸多良性病症可造成FDG之大量累積，從而產生假陽性解釋之可能。大多數此等偽像係與炎症、感染或肉芽腫進程相關(Seminars in Nuclear Medicine, (2004), XXXIV, 2, 第122至133頁；Seminars in Nuclear Medicine, (2004), XXXIV, 1, 第56至69頁；(2004), J Nucl Med (2004), 45, 第695至700頁)。其他腫瘤(包括與黏膜相關之淋巴瘤、小淋巴細胞淋巴瘤、某些神經內分泌腫瘤、硬化骨轉移及腎細胞癌)可由於低吸收或較高的相鄰本底放射性而實際上不顯眼。與PET-CT具體相關的係與模式間呼吸型差異相關的誤判，而與專用組合掃描器無關(Seminars in Nuclear Medicine, (2004), XXXIV, 2, 第122至133頁)。

已研究放射性標記胺基酸用於腫瘤成像(Jager等人，J Nucl Med., 2001, 42(3), 432-45)以克服 $^{18}\text{F}$ FDG所遇到之限制。最初，天然胺基酸係經碳-11標記，如 $^{11}\text{C}$ 纈胺酸、L- $^{11}\text{C}$ 白胺酸、L- $^{11}\text{C}$ 甲硫胺酸，及結構相似的 $^{18}\text{F}$ 類似物。在此等主要中性胺基酸主要經由非鈉依賴性L-型

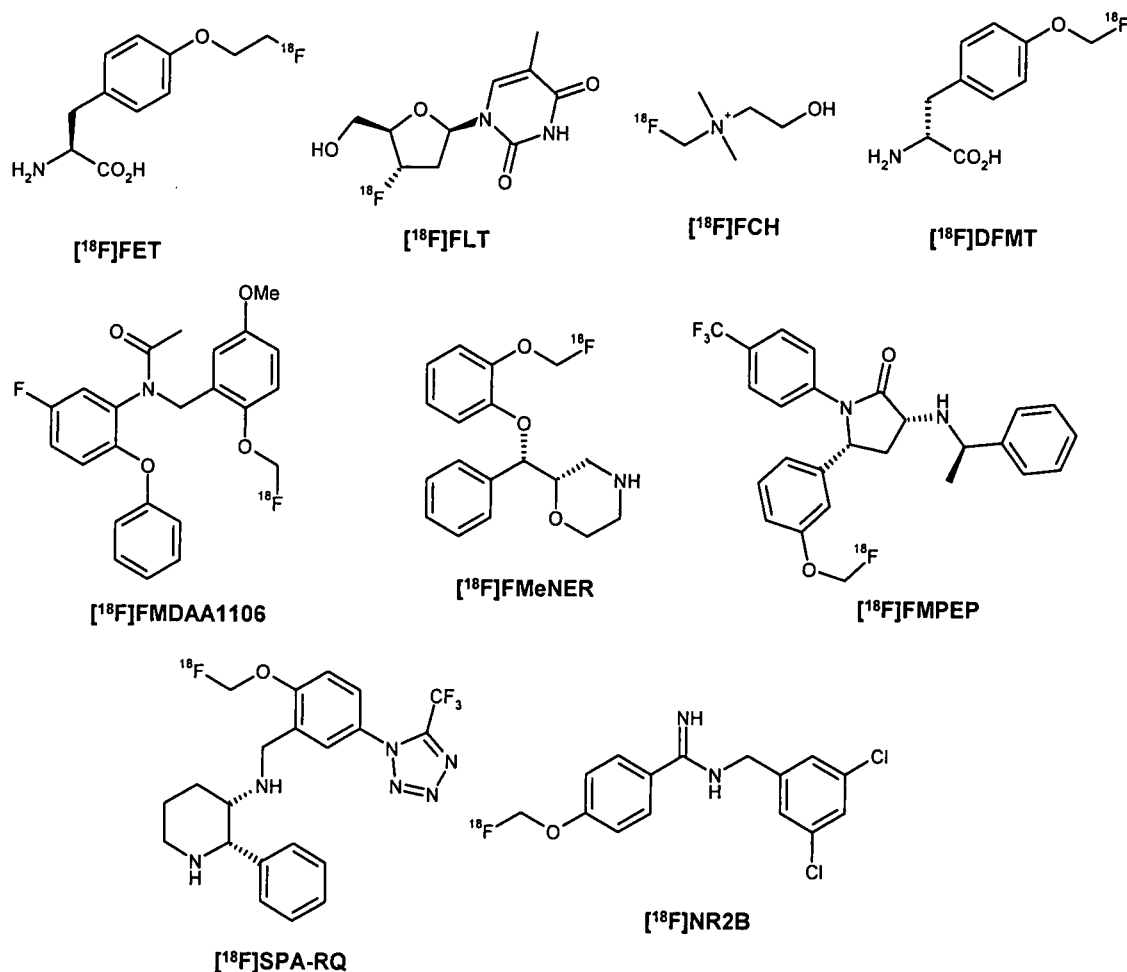
胺基酸運送體吸收至腫瘤細胞之後，此等示蹤物在該腫瘤細胞內保留主要係由於蛋白質合成。經放射性標記之天然胺基酸之限制包括經由幾個途徑之代謝降解產生多種放射性標記代謝物，使腫瘤對母體化合物之吸收難以分析。動力學研究已表明，胺基酸運送比蛋白質合成更佳地反映腫瘤增殖。在過去十年中，酪胺酸衍生物已受到特別關注，且已顯示引入 *O*-([<sup>18</sup>F] 氟乙基)-酪胺酸 ([<sup>18</sup>F]FET) 在腦腫瘤成像中有效，但不適於周邊腫瘤 (Wester 等人，*J. Nucl. Med.* 1999, 40, 663, *J. Nucl. Med.* 1999, 40, 205 及 *J. Nucl. Med.* 1999, 40, 1367)。其他可能受關注的酪胺酸衍生物包括 3-[<sup>18</sup>F] 氟- $\alpha$ -甲基-酪胺酸 (Inoue 等人，*J. Nucl. Med.* 1998, 39, 205)、*O*-([<sup>18</sup>F] 氟甲基)-酪胺酸 (Ishiwata 等人，*Nucl. Med. Biol.*, 2004, 31, 191)、*O*-([<sup>18</sup>F] 氟丙基)-酪胺酸 (Tang 等人，*Nucl. Med. Biol.*, 2003, 30, 733)、*O*-([<sup>18</sup>F] 氟丙烯基)-酪胺酸 (Arstad 等人，WO 2007073200) 及 *O*-([<sup>18</sup>F] 氟乙基)- $\alpha$ -甲基-酪胺酸 (Wang 等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, 3482)。此等經放射性標記之酪胺酸衍生物皆具有缺點，即，用於製備 3-[<sup>18</sup>F] 氟- $\alpha$ -甲基-酪胺酸之親電子放射性氟化方法中低產率及高質量劑量。其他酪胺酸衍生物顯示在細胞培養物中不良吸收、在具有腫瘤之小鼠中低累積或相當差的藥物動力學，產生具有高背景之影像。先前已揭示  $\alpha$ -甲基酪胺酸衍生物 (Tanaka 等人，US 6,824,760 B2)，然而，此專利案中所示之實例 *O*-(3-氟丙基)- $\alpha$ -甲基-酪胺酸在 13.762 轉移性乳腺大鼠腫瘤中未顯示

高吸收(在30 min p.i.時為0.454% ID)亦未顯示快速洗出(在30 min p.i.時為0.454% ID, 相對於在4 h p.i.時為0.069% ID)(US 6,824,760 B2)。此專利案中所揭示之另一衍生物 *O*-([<sup>18</sup>F] 氟乙基)- $\alpha$ -甲基-酪胺酸最近已公開(Wang等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 3482), 其中顯示其在U-138 MG人類神經膠質母細胞瘤細胞中之吸收比「黃金標準(gold standard)」FET低10倍。*O*-([<sup>18</sup>F] 氟甲基)-D-酪胺酸(DFMT, Tsukada等人, J. Nucl. Med., 2006, 47, 679; Tsukada等人, Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2006, 33, 1017及Urakami等人, Nucl. Med. Biol., 2009, 36, 295)最近已顯示在具有腫瘤之小鼠中提供更佳的影像。其原因可能在於: 與其L-異構體相比, D-異構體被腫瘤識別出, 但是不被體內其他器官識別出, 且其經由腎臟快速排泄, 由此提高影像品質(Tsukada等人, J. Nucl. Med., 2006, 47, 679)。遺憾的是, DFMT在具有腫瘤之小鼠中之吸收相當低(在HeLa異種移植物中, 在1 h p.i.時為 $2.57 \pm 0.547\%$  ID/g)。

脂族<sup>18</sup>F-氟化反應對於<sup>18</sup>F-標記型放射性藥物而言非常重要, 該放射性藥物係用作使疾病(例如, 實體腫瘤或腦疾病)目標化及視覺化之活體內成像劑。由於該<sup>18</sup>F同位素具有僅為約110分鐘之短半衰期之事實, 故在使用<sup>18</sup>F-標記型放射性藥物時之極重要的技術目標係快速製備及投與該放射性化合物。

目前正研究多種<sup>18</sup>F放射性標記PET示蹤物以用於諸多不

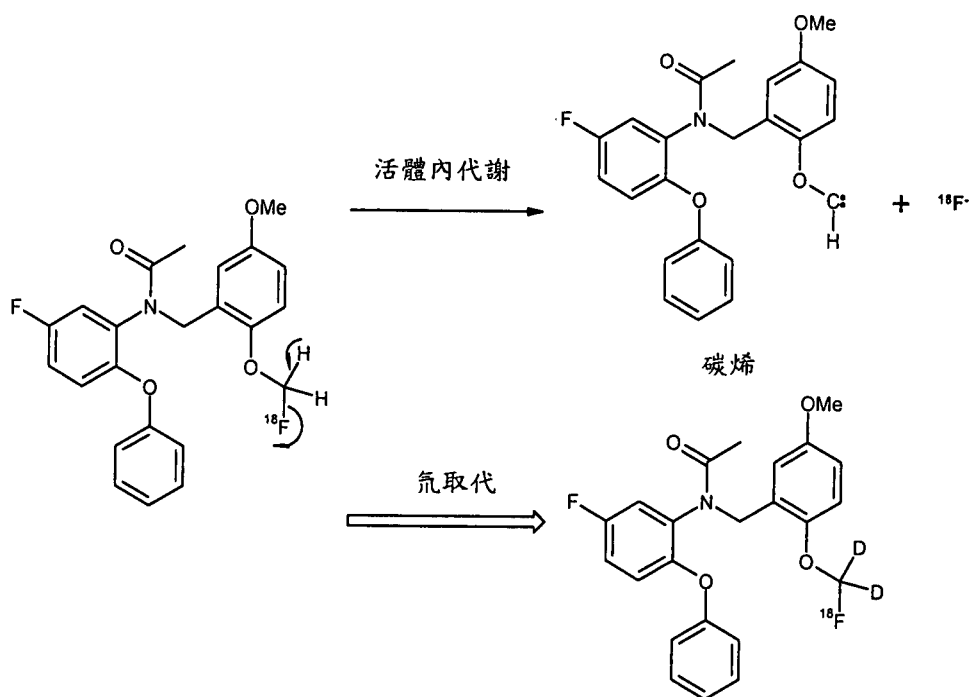
同疾病，以下突出此等示蹤物中之少數：



[ $^{18}\text{F}$ ]FET(神經膠質瘤)：Floeth等人，*J. Nucl. Med.*, 2008, **49**(5), 730-737及Vees等人，*Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, **36**(2), 182-193；[ $^{18}\text{F}$ ]FLT(細胞增殖)：Buck等人，*Methods*, 2009, **48**(2), 205-215及van Waarde等人，*Curr. Pharm. Des.*, 2008, **14**(31), 3326-3339；[ $^{18}\text{F}$ ]FCH(前列腺癌)：Beheshti等人，*Mol. Imaging. Biol.*, 2009, **11**(6), 446-454及Husarik等人，*Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, **35**(2):253-263；[ $^{18}\text{F}$ ]DFMT(腫瘤成像)：Urakami等人，*Nucl. Med. Biol.*, 2009, **36**(3), 295-303及Murayama等

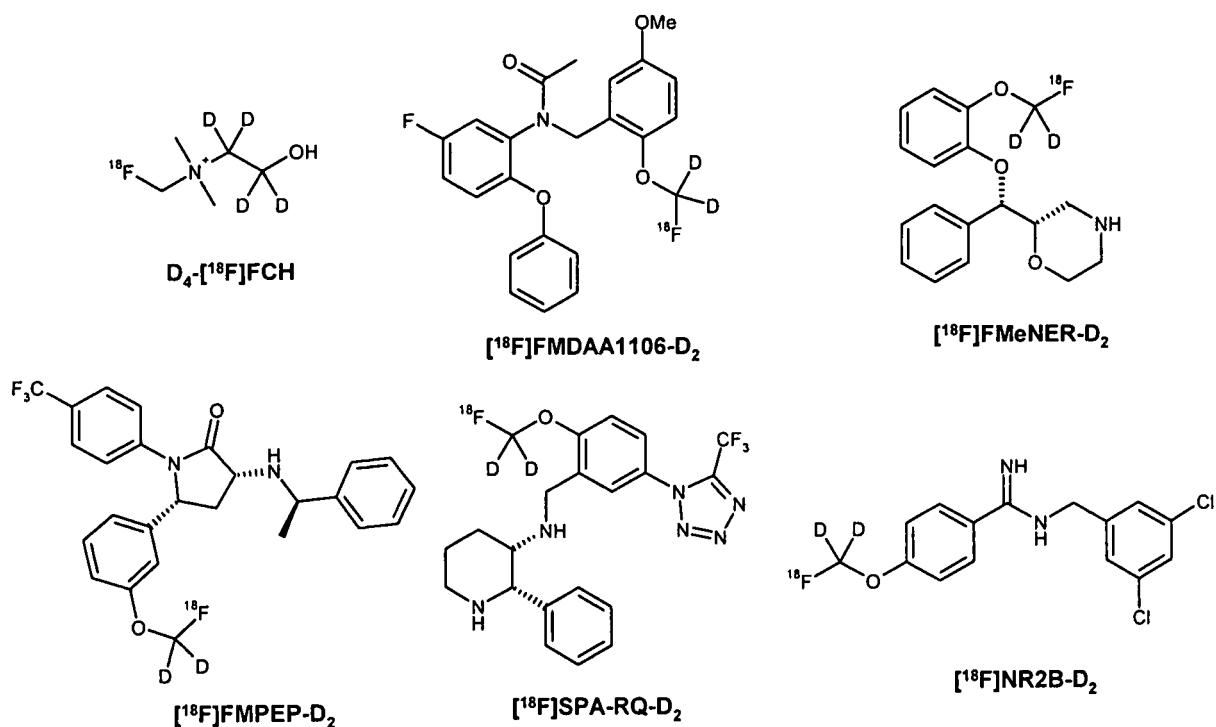
人，*J. Nucl. Med.*, 2009, **50**(2), 290-295； $[^{18}\text{F}]$ FMeNER (去甲腎上腺素運送體)：Schou等人，*Synapse.*, 2004, **53**, 57-67； $[^{18}\text{F}]$ SPA-RQ(腦神經激肽1型(NK<sub>1</sub>)受體成像)：Hargreaves等人，*J. Clin. Psychiatry*, 2002, **63**(Suppl 11), 18-24； $[^{18}\text{F}]$ NR2B(NMDA受體成像)：Hamill等人，*J. Label. Compd. Radiopharm.*, 2005, **48**, 1-10； $[^{18}\text{F}]$ FMDAA1106(神經炎症)：Zhang等人，*Bioorg. Med. Chem.*, 2005, **13**, 1811-1818； $[^{18}\text{F}]$ FMPEP(大麻素亞型-1受體)：Donohue等人，*J. Med. Chem.*, 2008, **51**, 5833-5842。

大多數此等示蹤物具有作為 $[^{18}\text{F}]$ 氟烷基(即氟甲基、氟乙基、氟甲氧基、氟乙氧基)附接之 $^{18}\text{F}$ 放射性標記。較短的 $[^{18}\text{F}]$ 氟烷基鏈(例如，氟甲氧基)通常與代謝安定性顯著降低相關；此經常由活體內實驗期間之高骨吸收凸顯，因為所釋放之游離 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物優先在骨中累積。爲了提高此等基團之代謝安定性，一種方法係用氘置換該氟烷基鏈中之氫原子。以 $[^{18}\text{F}]$ FMDAA1106(Zhang等人，*Bioorg. Med. Chem.*, 2005, **13**, 1811-1818)提出使用此方法之原因；其等提出該 $[^{18}\text{F}]$ 氟甲基之碳氫(C-H)鍵可受酶攻擊並裂解，接著氘氟化物將自相同的 $\alpha$ -碳原子消除，以產生碳烯結構(圖2)。此碳烯將藉由與相鄰氧原子共振而安定化，此進一步促進起始化合物之分解。



流程圖 1

在相同研究(Zhang等人, *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, 13, 1811-1818)中, 設計 [<sup>18</sup>F]FMDAA1106之經氙取代之類似物。此做法之原因係: 1) 氙原子具有與氫原子類似的生物電子等排性質, 氙取代可僅對結合親和力產生最小影響; 2) 可預期氙取代降低 [<sup>18</sup>F] 氟甲基之脫氟速率, 因為碳-氙 (C-D) 鍵一般比 C-H 鍵更強並難以斷裂。已在其他情況下使用此氙取代方法, 以增加代謝安定性, 某些實例係如下所示:



D<sub>4</sub>-[<sup>18</sup>F]FCH(前列腺癌)：Leyton 等人，*Cancer Res.*, 2009, **69**(19), 7721-7728；[<sup>18</sup>F]FMeNER-D<sub>2</sub> (去甲腎上腺素運送體)：Schou 等人，*Synapse.*, 2004, **53**, 57-67 及 Takano 等人，*Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 2008, **35**, 153-157；[<sup>18</sup>F]NR2B-D<sub>2</sub>(NMDA 受體成像)：Hamill 等人，*J. Label. Compd. radiopharm.*, 2005, **48**, 1-10；[<sup>18</sup>F]FDDAA1106 (神經炎症)：Zhang 等人，*Bioorg. Med. Chem.*, 2005, **13**, 1811-1818；[<sup>18</sup>F]FMPEP-D<sub>2</sub>(大麻素亞型-1 受體)：Donohue 等人，*J. Med. Chem.*, 2008, **51**, 5833-5842。在所有此等情況下，發現經氘取代之類似物的化合物代謝安定性較高。然而，未報導經氘取代之放射性標記示蹤物之安定性是否增加水解安定性。僅已報導關於未經氘取代之基團(即 [<sup>18</sup>F] 氟甲氧基)之水解研究。舉例而言，[<sup>18</sup>F]FMeMcN (Zessin 等人，*Nucl. Med. Biol.*, 2001, **28**,

857-863)發現，藉由改變pH及溶劑，使用pH8及50%丙二醇可顯著增加水解安定性。然而，此等條件不適用於所有PET示蹤物，尤其係彼等對鹼敏感者。

繼續需要一種提高放射性標記化合物之水解安定性之新穎藥劑及方法。本申請案揭示化合物及合成及使用此等化合物以提高放射性標記化合物之水解安定性之方法。

待由本發明解決之問題及其解決方案

儘管在確定DFMT為適用於腫瘤成像及尤其係癌症成像之酪胺酸衍生物中已取得上述進步，但仍需要一種具有改良信號、提高水解安定性及/或成像劑在腫瘤內之更高腫瘤吸收的新穎衍生物或藥劑。

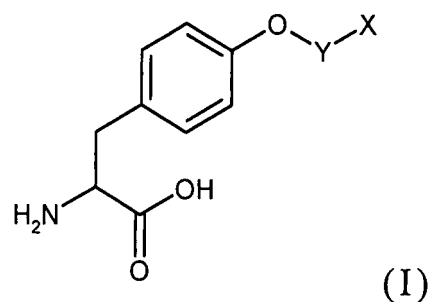
相比之下，本發明化合物之特徵為在腫瘤中之累積極為快速且比其氫類似物高很多，且在水溶液中歷時相同時間比DFMT更安定。

### 【發明內容】

本發明係關於申請專利範圍中所提及之標的物，即式(I)、(D-I)、(D-Ia)、(L-I)或(L-Ia)之酪胺酸胺基酸衍生物、其用途及其製備方法。

### 【實施方式】

在第一態樣中，本發明係關於一種式(I)化合物，



其中

X係氟原子(F)；

Y係CHD或CD<sub>2</sub>；且

D表示氘。

式I包括其單異構體、非對映異構體及對映體或混合物及其醫藥上可接受的鹽。

較佳地，氟原子(F)係<sup>18</sup>F或<sup>19</sup>F同位素。

較佳地，Y係CD<sub>2</sub>。

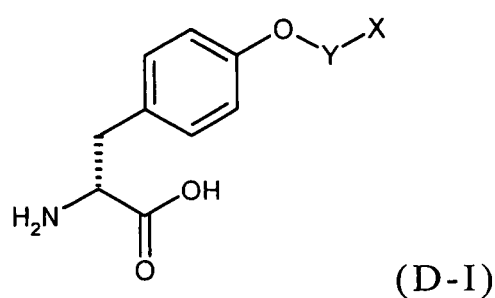
在第一實施例中，本發明係關於一種式(I)化合物，其中該氟原子(F)係<sup>18</sup>F同位素。

較佳地，氟原子(F)係<sup>18</sup>F同位素且Y係CD<sub>2</sub>。

在第二實施例中，本發明係關於一種式(I)化合物，其中該氟原子(F)係<sup>19</sup>F同位素。

較佳地，氟原子(F)係<sup>19</sup>F同位素且Y係CD<sub>2</sub>。

在第三實施例中，本發明係關於一種式(D-I)化合物，



其中

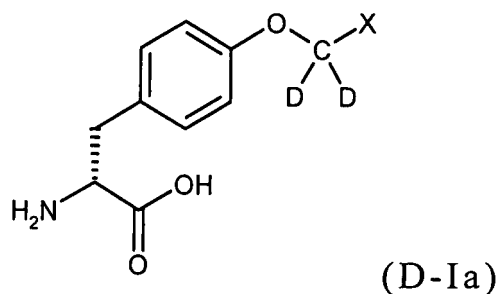
X係氟原子(F)；

Y係CHD、或CD<sub>2</sub>；且

D表示氘。

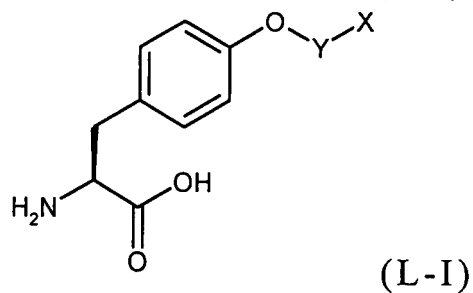
較佳地，氟原子(F)係 $^{18}\text{F}$ 或 $^{19}\text{F}$ 同位素。更佳地，氟原子(F)係 $^{18}\text{F}$ 同位素。

較佳地，Y係 $\text{CD}_2$ (D-Ia)。



較佳地，式(D-I)或(D-Ia)化合物係其中氟原子(F)係 $^{18}\text{F}$ 同位素且Y係 $\text{CD}_2$ 者。

在第四實施例中，本發明係關於一種式(L-I)化合物，



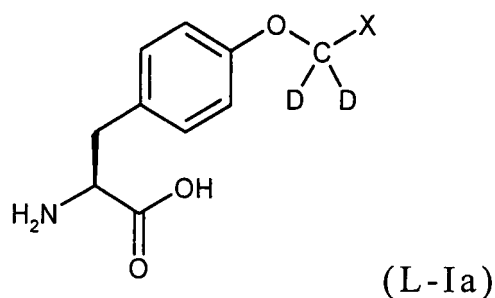
X係氟原子(F)；

Y係 $\text{CHD}$ 、或 $\text{CD}_2$ ；且

D表示氘。

較佳地，氟原子(F)係 $^{18}\text{F}$ 或 $^{19}\text{F}$ 同位素。更佳地，氟原子(F)係 $^{18}\text{F}$ 同位素。

較佳地，Y係 $\text{CD}_2$ (L-Ia)。



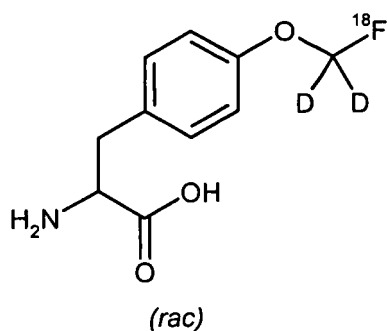
較佳地，式(L-I)或(L-Ia)化合物係其中氟原子(F)係 $^{18}\text{F}$ 同位素且Y係 $\text{CD}_2$ 者。

本發明另外係關於式(I)、(L-I)、(L-Ia)、(D-I)或(D-Ia)化合物之適宜的無機或有機酸鹽、水合物及溶劑化物。

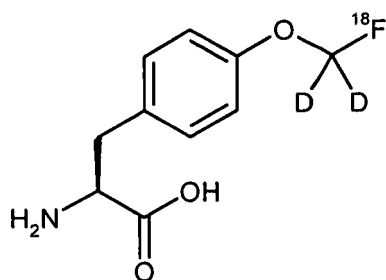
實施例及較佳特徵可組合在一起且係在本發明之範圍內。

本發明化合物係：

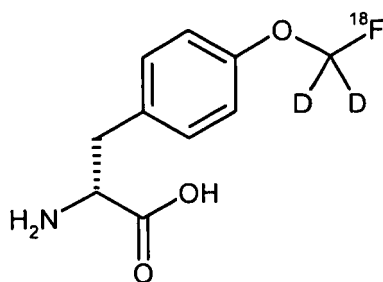
*O*-([ $^{18}\text{F}$ ]氟[ $^2\text{H}_2$ ]甲基)-DL-酪胺酸



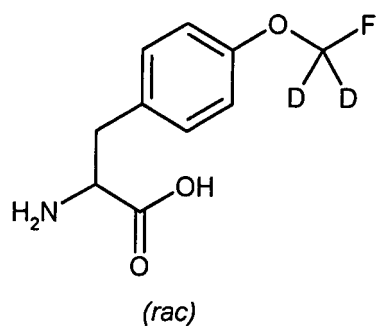
*O*-([ $^{18}\text{F}$ ]氟[ $^2\text{H}_2$ ]甲基)-L-酪胺酸



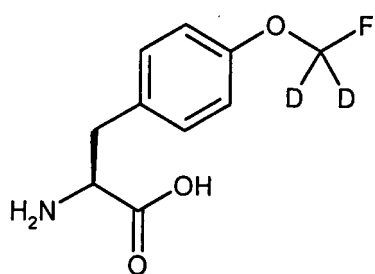
*O*-([ $^{18}\text{F}$ ]氟[ $^2\text{H}_2$ ]甲基)-D-酪胺酸



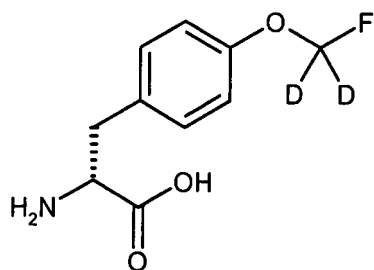
*O*-(氟 [ $^2\text{H}_2$ ] 甲基)-DL-酪胺酸



*O*-(氟 [ $^2\text{H}_2$ ] 甲基)-L-酪胺酸

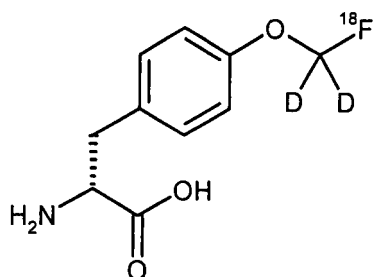


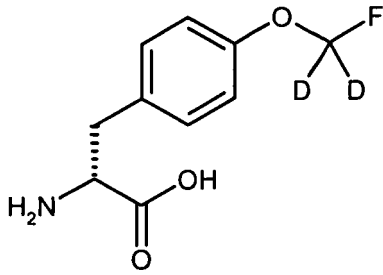
*O*-(氟 [ $^2\text{H}_2$ ] 甲基)-D-酪胺酸



較佳地，本發明化合物係：

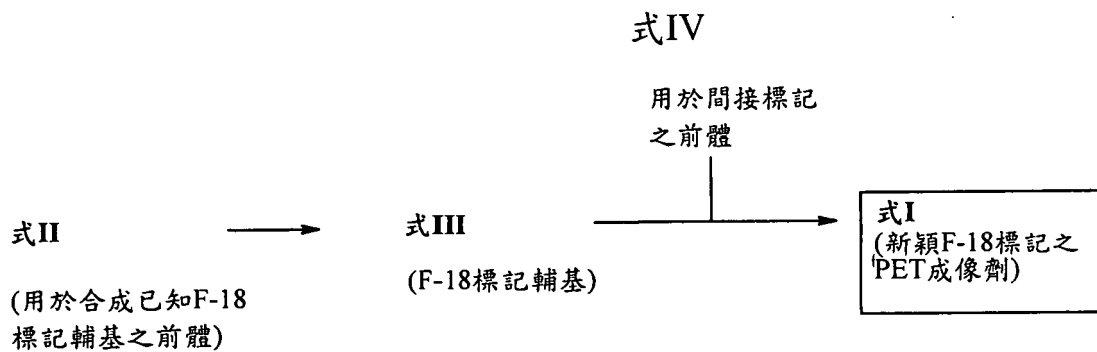
*O*-([ $^{18}\text{F}$ ] 氟 [ $^2\text{H}_2$ ] 甲基)-D-酪胺酸



O-(氟[<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]甲基)-D-酪胺酸

在第二態樣中，本發明係關於獲得式(I)化合物之方法。

本發明方法係間接氟標記方法，參見流程圖2。



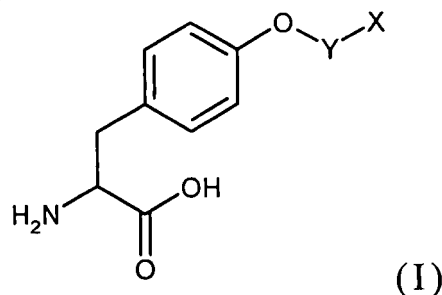
□ = 新穎化合物

流程圖2：間接氟標記方法

在本發明下，該等方法係用於獲得如上所述之式(I)化合物之間接標記方法。在第一態樣中所述之實施例及較佳特徵將併入此處。

該間接氟標記方法包括以下步驟：

- 使式(III)化合物與式(IV)化合物偶聯，以獲得式(I)化合物，



其中

X係氟原子(F)；

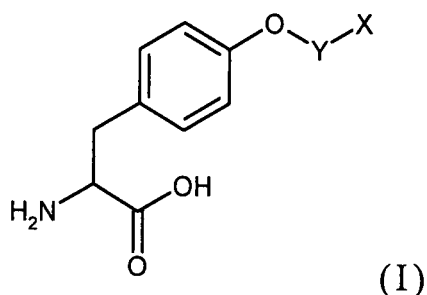
Y係CHD或CD<sub>2</sub>；且

D表示氘；且

其中式(III)化合物係適宜的經F-18或F-19標記之輔基且式(IV)化合物係D-或L-酪胺酸或其混合物及/或鹽。

該間接氟標記方法包括以下步驟：

- 使式(II)化合物與含氟原子(F)部份偶聯，以獲得式(III)化合物，
- 使式(III)化合物與式(IV)化合物偶聯，以獲得式(I)化合物，



其中

X係氟原子(F)；

Y係CHD或CD<sub>2</sub>；

D表示氘，且

- 視需要將所獲得之化合物轉化成其醫藥上可接受的無機或有機酸鹽、其水合物、錯合物、酯、醯胺、及溶劑化物，

其中式(II)化合物係用於合成經F-18或F-19標記之

已知輔基的適宜前體，式(III)化合物係適宜的經F-18或F-19標記之輔基，且式(IV)化合物係D-或L-酪胺酸或其混合物及/或鹽。

較佳地，該方法係一種用於獲得式(I)化合物之間接標記方法，其包括以下步驟：

- 使式(II)化合物與含氟原子(F)部份偶聯(其中該含氟原子(F)部份包括 $^{18}\text{F}$ 同位素)，以獲得式(III)化合物，
- 使式(III)化合物與式(IV)化合物偶聯，以獲得式(I)化合物，及
- 視需要將所獲得之化合物轉化成其醫藥上可接受的無機或有機酸鹽、其水合物、錯合物、酯、醯胺、及溶劑化物，

其中式(II)化合物係用於合成經F-18標記之已知輔基的適宜前體，式(III)化合物係適宜的經F-18標記之輔基，且式(IV)化合物係D-或L-酪胺酸或其混合物及/或鹽。

更佳地，該方法係一種用於獲得O-([ $^{18}\text{F}$ ]氟[ $^2\text{H}_2$ ]甲基)-D-酪胺酸([ $^{18}\text{F}$ ]D-DFMT)之間接標記方法，其包括以下步驟：

- 使 $\text{CD}_2\text{Br}_2$ 與 $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{F}$ 偶聯，以獲得 $^{18}\text{FCD}_2\text{Br}$ ，
- 使 $^{18}\text{FCD}_2\text{Br}$ 與D-酪胺酸偶聯，以獲得[ $^{18}\text{F}$ ]D-DFMT，且
- 視需要將所獲得之化合物轉化成其醫藥上可接受

的無機或有機酸鹽、其水合物、錯合物、酯、醯胺、及溶劑化物。

較佳地，該方法係一種用於獲得式(I)化合物之間接標記方法，其包括以下步驟：

- 使式(II)化合物與含氟原子(F)部份偶聯(其中該含氟原子(F)部份包括<sup>19</sup>F同位素)，以獲得式(III)化合物，
- 使式(III)化合物與式(IV)化合物偶聯，以獲得式(I)化合物，及
- 視需要將所獲得之化合物轉化成其醫藥上可接受的無機或有機酸鹽、其水合物、錯合物、酯、醯胺、及溶劑化物，

其中式(II)化合物係用於合成經F-19標記之已知輔基的適宜前體，式(III)化合物係適宜的經F-19標記之輔基，且式(IV)化合物係D-或L-酪胺酸或其混合物及/或鹽。

已顯示其中經由用於製備熱F18化合物之相同合成途徑合成冷F19化合物之方法(Iwata等人，*J. Label. Compds. Radiopharm.*, 2003, 46, 555-566及Donohue等人，*J. Med. Chem.*, 2008, 51, 5833-5842)。

對於所有上述方法而言，式(I)化合物較佳係式(L-I)、(L-Ia)、(D-I)或(D-Ia)化合物，且更佳係式(D-I)或(D-Ia)化合物。

可用於此氟化作用之試劑、溶劑及條件係熟習此項技術者所常見及熟知。參見(例如)*J. Fluorine Chem.*, 27

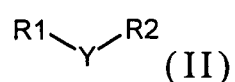
(1985):177-191。較佳地，用於本發明方法之溶劑係DMF、DMSO、乙腈、DMA、或其混合物，該溶劑較佳係乙腈。

可用於烷基化作用之試劑、溶劑及條件係熟習此項技術者所常見及熟知。參見(例如)Wester等人，J. Nucl. Med. 1999, 40, 663。較佳地，用於本發明方法之溶劑係DMF、DMSO、乙腈、DMA、或其混合物，該溶劑較佳係DMSO。

一種用於獲得式(L-I)、(L-Ia)、(D-I)或(D-Ia)化合物之方法，其中式(L-I)、(L-Ia)、(D-I)或(D-Ia)化合物係如上所揭示且其中上述實施例及較佳特徵係併入此處。

式(II)化合物係已熟知之合成經F-18或F-19標記之已知輔基之適宜前體(Zhang等人，Bioorg. Med. Chem., 2005, 13, 1811-1818;)。

較佳地，式(II)化合物係



其中

R1係選自鹵素及磺酸酯之群之離去基，

其中鹵素係氯、溴或碘，且磺酸酯係甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯或硝基苯磺酸酯；

R2係選自鹵素及磺酸酯之群之離去基，

其中鹵素係氯、溴或碘，且磺酸酯係甲磺酸

酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯或硝基苯磺酸酯；

Y係CHD或CD<sub>2</sub>且

D表示氘。

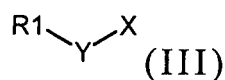
熟習此項技術者已知之式(II)化合物之非限制實例係：  
(Eaborn及Stanczyk, J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 1991, 471-473；Bothner-By等人，J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 4180-4184；Takaya等人，J. Org. Chem., 1981, 46, 2846-2854)：

氘化二溴甲烷(CD<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>)、單氘化二溴甲烷(CHDBr<sub>2</sub>)、氘化二碘甲烷(CD<sub>2</sub>I<sub>2</sub>)、單氘化二碘甲烷(CHDI<sub>2</sub>)。

較佳地，式(II)化合物係氘化二溴甲烷(CD<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>)。

式(III)化合物係已熟知之適宜的F-18或F-19標記輔基  
(Zhang等人，Bioorg. Med. Chem., 2005, 13, 1811-1818；  
Donohue等人，J. Med. Chem., 2008, 51, 5833-5842)。

較佳地，式(III)化合物係



其中

R1係選自鹵素及磺酸酯之羣之離去基，

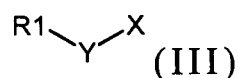
其中鹵素係氯、溴或碘，且磺酸酯係甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯或硝基苯磺酸酯；

X係氟原子(F)，氟原子(F)較佳係 $^{18}\text{F}$ 或 $^{19}\text{F}$ 同位素，更佳係 $^{18}\text{F}$ 同位素；

Y係CHD或 $\text{CD}_2$ ，且

D表示氘。

更佳地，式(III)化合物係

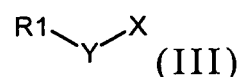


其中

X係 $^{19}\text{F}$ 同位素；且

Y係 $\text{CD}_2$ 。

更佳地，式(III)化合物係



其中

X係 $^{18}\text{F}$ 同位素；且

Y係 $\text{CD}_2$ 。

熟習此項技術者已知之式(III)化合物之非限制實例係：

氘化溴氟甲烷( $\text{FCD}_2\text{Br}$ )、氘化溴 $^{18}\text{F}$ 氟甲烷( $^{18}\text{F}\text{FCD}_2\text{Br}$ )、單氘化溴氟甲烷( $\text{FCHDBr}$ )、單氘化溴 $^{18}\text{F}$ 氟甲烷( $^{18}\text{F}\text{FCHDBr}$ )、氘化氟碘甲烷( $\text{FCD}_2\text{I}$ )、氘化 $^{18}\text{F}$ 氟碘甲烷( $^{18}\text{F}\text{FCD}_2\text{I}$ )、單氘化氟碘甲烷( $\text{FCHDI}$ )、單氘化 $^{18}\text{F}$ 氟碘甲烷( $^{18}\text{F}\text{FCHDI}$ )、甲苯磺酸氘化氟甲酯( $\text{FCD}_2\text{OTos}$ )。

較佳地，當氟原子(F)係 $^{18}\text{F}$ 同位素時，式(III)化合物係氘化溴 $^{18}\text{F}$ 氟甲烷( $^{18}\text{F}\text{FCD}_2\text{Br}$ )、單氘化溴 $^{18}\text{F}$ 氟甲烷

( $[^{18}\text{F}]\text{FCHDBr}$ )、氘化 $[^{18}\text{F}]$ 氟碘甲烷( $[^{18}\text{F}]\text{FCD}_2\text{I}$ )、單氘化 $[^{18}\text{F}]$ 氟碘甲烷( $[^{18}\text{F}]\text{FCHDI}$ )。

更佳地，式(III)化合物係氘化溴 $[^{18}\text{F}]$ 氟甲烷( $[^{18}\text{F}]\text{FCD}_2\text{Br}$ )。

較佳地，當氟原子(F)係 $^{19}\text{F}$ 同位素時，式(III)化合物係氘化溴氟甲烷( $\text{FCD}_2\text{Br}$ )、單氘化溴氟甲烷( $\text{FCHDBr}$ )、氘化氟碘甲烷( $\text{FCD}_2\text{I}$ )、單氘化氟碘甲烷( $\text{FCHDI}$ )、甲苯磺酸氘化氟甲酯( $\text{FCD}_2\text{OTos}$ )。

式(IV)化合物係適用作間接標記前體之已熟知之D-或L-酪胺酸或其混合物及/或其鹽。

熟習此項技術者已知之式(IV)化合物之非限制實例係：

L-酪胺酸、D-酪胺酸及其混合物，

L-酪胺酸、D-酪胺酸之鹽及其混合物。

較佳地，式(IV)化合物係D-酪胺酸。

含氟原子(F)部份較佳包含 $^{18}\text{F}$ 或 $^{19}\text{F}$ 。

更佳地，包含 $^{18}\text{F}$ 之該含氟原子(F)部份可係熟習此項技術者已知之螯合錯合物(例如，4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜二環[8.8.8]-二十六烷 $\text{K}^{18}\text{F}$ (冠醚鹽 Kryptofix  $\text{K}^{18}\text{F}$ )、18-冠-6醚鹽 $\text{K}^{18}\text{F}$ 、 $\text{K}^{18}\text{F}$ 、 $\text{H}^{18}\text{F}$ 、 $\text{KH}^{18}\text{F}_2$ 、 $\text{Rb}^{18}\text{F}$ 、 $\text{Cs}^{18}\text{F}$ 、 $\text{Na}^{18}\text{F}$ )、或熟習此項技術者已知之 $^{18}\text{F}$ 四烷基銨鹽(例如， $[^{18}\text{F}]$ 氟化四丁基銨)、或熟習此項技術者已知之 $^{18}\text{F}$ 四烷基磷鹽(例如， $[^{18}\text{F}]$ 氟化四丁基磷)。最佳地，該含氟原子(F)部份係 $\text{Cs}^{18}\text{F}$ 、 $\text{K}^{18}\text{F}$ 、 $\text{H}^{18}\text{F}$ 、或 $\text{KH}^{18}\text{F}_2$ 。

更佳地，含氟原子(F)部份包含 $^{19}\text{F}$ 。甚至更佳地，該含

氟原子(F)部份係4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜二環[8.8.8]-二十六烷KF(冠醚鹽Kryptofix KF)、1,4,7,10,13,16-六氧雜環十八烷KF、KF、氟化四丁基銨、二氫三氟化四丁基銨。

在第三態樣中，本發明係關於一種組合物，其包含式(I)、(L-I)、(L-Ia)、(D-I)或(D-Ia)化合物或其混合物及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑。

熟習此項技術者由於其專業知識而熟知適用於所需醫藥調配物、製劑或組合物之助劑、媒劑、賦形劑、稀釋劑、載劑或佐劑。

以相關技術中可獲得之任何一般可接受的投藥模式，進行本發明化合物、醫藥組合物或組合之投藥。以靜脈內遞送較佳。

一般而言，可以使得該活性化合物之劑量係在37 MBq (1 mCi)至740 MBq (20 mCi)範圍內投與根據本發明之醫藥組合物。特定言之，將使用在150 MBq至370 MBq範圍內之劑量。

在第四態樣中，本發明係關於作為哺乳動物之放射性藥物之式(I)化合物。該等式(I)化合物係用於使增生性疾病成像之放射性藥物。

換言之，本發明係關於式(I)化合物於製造用於使哺乳動物之增生性疾病成像之放射性藥物中之用途。

較佳地，該式(I)化合物係式(L-I)、(L-Ia)、(D-I)或(D-Ia)化合物，其中F係<sup>18</sup>F同位素。

較佳地，增生性疾病係以存在腫瘤及/或轉移為特徵之癌症。較佳地，腫瘤係選自由以下組成之群：胃腸道或結腸直腸道惡性癌、肝癌、胰腺癌、腎癌、膀胱癌、甲狀腺癌、前列腺癌、前列腺腫瘤、子宮內膜癌、卵巢癌、睪丸癌、黑色素瘤、小細胞和非小細胞支氣管癌、肺腫瘤、發育不良口腔黏膜癌、浸潤性口腔癌、乳腺癌(包括激素依賴性及激素非依賴性乳腺癌)、鱗狀細胞癌、神經癌疾病(包括癌症神經母細胞瘤、神經膠質瘤、星形細胞瘤、骨肉瘤、腦膜瘤、軟組織肉瘤)；血管瘤及內分泌腫瘤(包括垂體腺瘤、嗜鉻細胞瘤、副神經節瘤)、血液腫瘤疾病(包括淋巴瘤及白血病)。較佳地，該腫瘤係前列腺癌、前列腺腫瘤或肺腫瘤。

較佳地，轉移係一種上述腫瘤之轉移。更佳地，轉移係前列腺癌、前列腺腫瘤或肺腫瘤之轉移。

較佳地，本發明化合物及用途係用於製造使哺乳動物之腫瘤成像之PET成像示蹤物，其中該腫瘤較佳係前列腺癌/前列腺腫瘤或肺腫瘤。

本發明之放射性藥物係正子發射斷層攝影術(PET)的適宜成像示蹤物或MicroPET。

成像包括PET成像步驟及視情況在此之前或之後進行的電腦斷層攝影(CT)成像或核磁共振電腦斷層攝影(MRT)成像。

本發明另外提供一種用於使增生性疾病成像之方法，該方法包括將可檢測量之式(I)、(L-I)、(L-Ia)、(D-I)或(D-

Ia)之標記化合物或其醫藥上可接受的水合物、溶劑化物、酯、醯胺或前藥引入患者中。較佳地，F係<sup>18</sup>F同位素。

本發明亦關於一種用於使增生性疾病成像或診斷其之方法，其包括以下步驟：

- 對哺乳動物投與有效量之包括式(I)、(L-I)、(L-Ia)、(D-I)或(D-Ia)化合物之化合物，
- 獲得該哺乳動物之影像，及
- 評估該影像。

該等式(I)、(L-I)、(L-Ia)、(D-I)或(D-Ia)化合物係如本文以上所定義且包括本文所包含之所有實施例及較佳特徵。

在第五態樣中，本發明係關於一種式(I)化合物於進行生物測定及/或層析法識別中之用途。更佳地，該用途係關於其中該氟同位素係<sup>18</sup>F或<sup>19</sup>F(更佳係<sup>19</sup>F)之式(I)化合物。

式(I)化合物(其中該氟同位素係<sup>19</sup>F)係適用作參考及/或測量劑。

該等式(I)化合物係如上文所定義且包括本文所包含之所有實施例及較佳特徵。

在第六態樣中，本發明提供一種套組，其包括含有預定量之以下物質及其醫藥上可接受的無機或有機酸鹽、其水合物、錯合物、酯、醯胺、及溶劑化物之密封小瓶：

- o 式II化合物；及
- o 式IV化合物。

該套組視情況包括醫藥上可接受的載劑、稀釋劑、賦形

劑或佐劑。

式II及IV化合物係如第二態樣中所述。

在第七態樣中，本發明係關於一種藉由使用式(I)化合物使患者PET成像來監測腫瘤及/或轉移尺寸之方法。

已驚人地發現，本發明F-18-化合物係用於使哺乳動物之腫瘤及/或轉移成像之可能PET放射示蹤物。本發明化合物在腫瘤及/或轉移中之快速累積及保留允許有效描繪腫瘤及/或轉移，並自所獲得之PET影像測量腫瘤及/或轉移尺寸。為了監測腫瘤及/或轉移尺寸，在適宜時間間隔內，利用本發明化合物對患者進行至少兩次PET成像。

藉由利用本發明化合物使患者成像來監測腫瘤及/或轉移尺寸並比較所獲得之腫瘤及/或轉移尺寸。

#### 定義

本發明中所用之術語係如下所定義，但是不限制本發明範圍。

如果根據本發明之化合物存在對掌性中心或其他形式之異構中心，則本文意欲涵蓋所有形式之該等立體異構體，其包括對映體及非對映異構體。含有對掌性中心之化合物可以外消旋混合物或對映體富集混合物或非對映體混合物或以非對映體富集混合物形式使用，或可使用已熟知之技術單離此等異構體混合物，且可單獨使用個別立體異構體。在其中化合物可以互變異構體形式(如酮-烯醇互變異構體)存在之情況下，預期各互變異構體形式係涵蓋於本發明內，無論其係以平衡形式或主要以一種形式存在。

在本發明上下文中，較佳的鹽係本發明化合物之醫藥上可接受的鹽。本發明亦包括本身不適用於醫藥應用，但可用於(例如)單離或純化根據本發明之化合物之鹽。

本發明化合物之醫藥上可接受的鹽包括無機酸、羧酸及磺酸之酸加成鹽，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸及苯甲酸鹽。

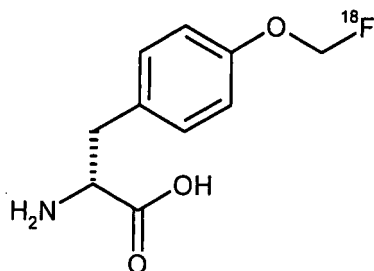
本發明化合物之醫藥上可接受的鹽包括習知鹼之鹽，例如(舉例而言且較佳地)鹼金屬鹽(例如，鈉鹽及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣鹽及鎂鹽)及銨鹽，其衍生自氨或具有1至16個碳原子之有機胺，例如(舉例而言且較佳地)乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙基胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己基胺、二甲基胺基乙醇、普魯卡因(procaine)、二苄胺、N-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、乙二胺及N-甲基哌啶。

可以若干方式表示立體化學。對於胺基酸而言，經常使用源自胺基酸之費歇爾(Fischer)投影之D/L。對於所有本發明化合物而言，D在立體化學上對應於Cahn、Ingold、Prelog系統中之立體描述符號「R」，且L對應於立體描述符號「S」。

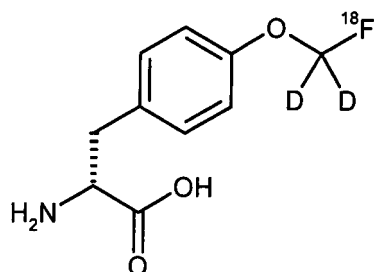
無需進一步詳細闡述，咸信熟習此項技術者可利用先前描述最完全地使用本發明。因此，以下較佳具體實施例應被視為僅係說明性，且不以任何方式限制本發明之其餘部

份。

$[^{18}\text{F}]$ DFMT表示 *O*-( $[^{18}\text{F}]$ 氟甲基)-*D*-酪胺酸。



$[^{18}\text{F}]$  DDFMT表示 *O*-( $[^{18}\text{F}]$ 氟 $[^2\text{H}_2]$ 甲基)-*D*-酪胺酸。



本文引用之所有申請案、專利案及公開案之全部揭示內容係以引用的方式併入本文中。

可藉由以本發明之一般或特定描述之試劑及/或操作條件代替彼等先前實例中所使用者，類似地成功重複以下實例。

由以上描述，熟習此項技術者可容易確定本發明之基本特徵，且在不脫離其精神及範圍下，可對本發明進行多種改變及改良，以使其適應多種用途及條件。

除非另外說明，否則當提及本發明式化合物本身及其任何醫藥組合物時，本發明包括所有水合物、鹽、及錯合物。

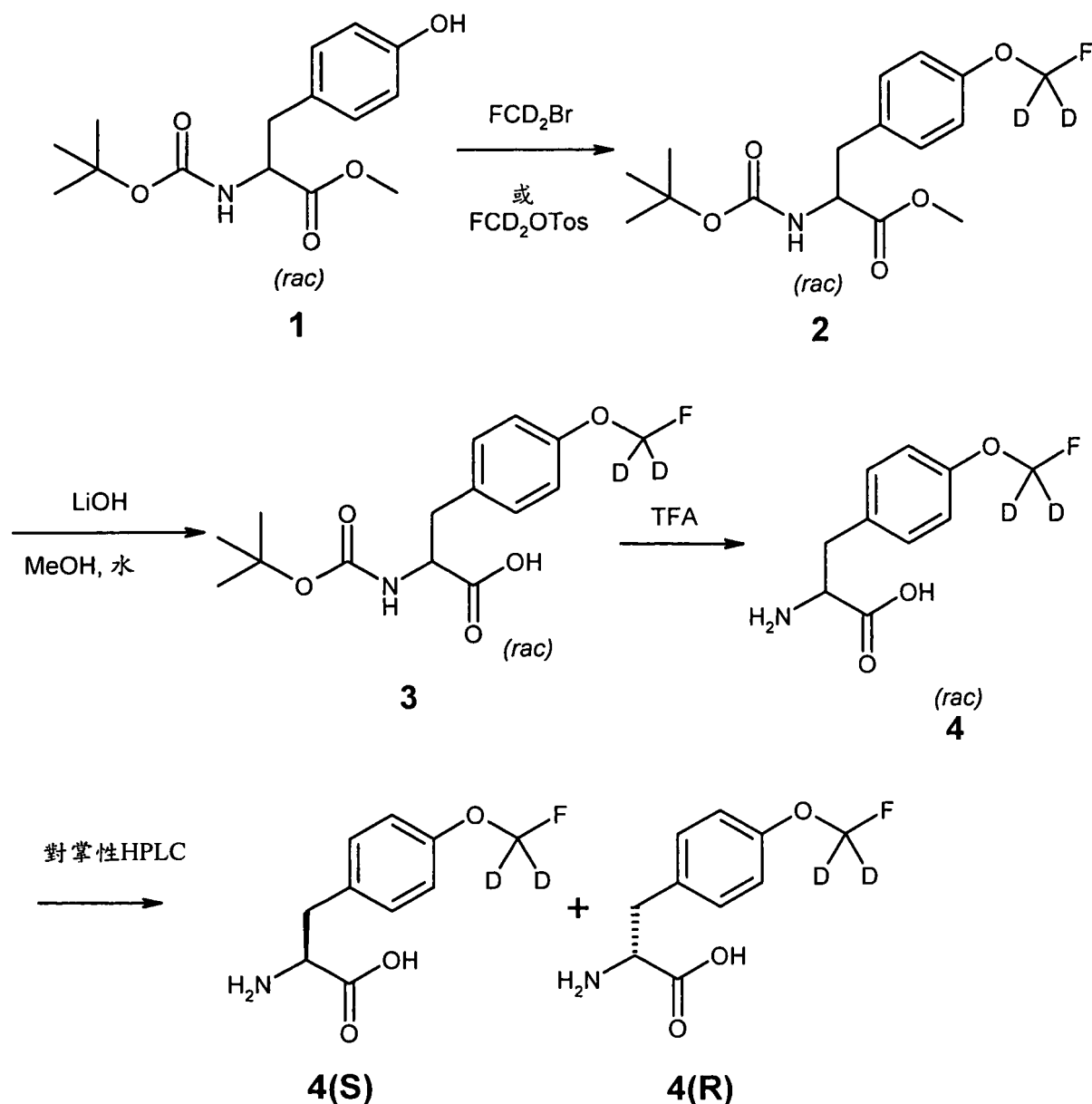
## F-18化合物之一般合成法

放射性氟化反應可在例如熟習此項技術者已知之典型反應容器(例如惠頓(Wheaton)小瓶)中或在微反應器中進行。該反應可藉由典型方法(例如油浴、加熱器或微波)加熱。該放射性氟化反應係於二甲基甲醯胺中使用碳酸鉀作為鹼及「kryptofix」作為冠醚進行。但是亦可使用專家所熟知之其他溶劑。此等可能的條件包括(但不限於): 乙腈、二甲基亞砷、環丁砷、二氯甲烷、四氫呋喃、三級醇及鄰二氯苯作為溶劑, 及含及不含適宜鹼金屬螯合冠醚之鹼金屬、碳酸四烷基銨及碳酸四烷基鎘作為鹼。此反應中可包括水及/或醇作為共溶劑。該放射性氟化反應進行1至60分鐘。較佳的反應時間係5至50分鐘。更佳的反應時間係10至40分鐘。用於此放射性氟化之此等及其他條件係專家已知 (Coenen, Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions, (2006), 於 Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L.(編輯), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg, 第15至50頁中)。該放射性氟化可在「熱室」中及/或使用允許自動或半自動合成之模組進行(回顧: Krasikowa, Synthesis Modules and Automation in F-18 labeling (2006), 於 Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L.(編輯), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging.

Springer, Berlin Heidelberg, 第289至316頁中)。

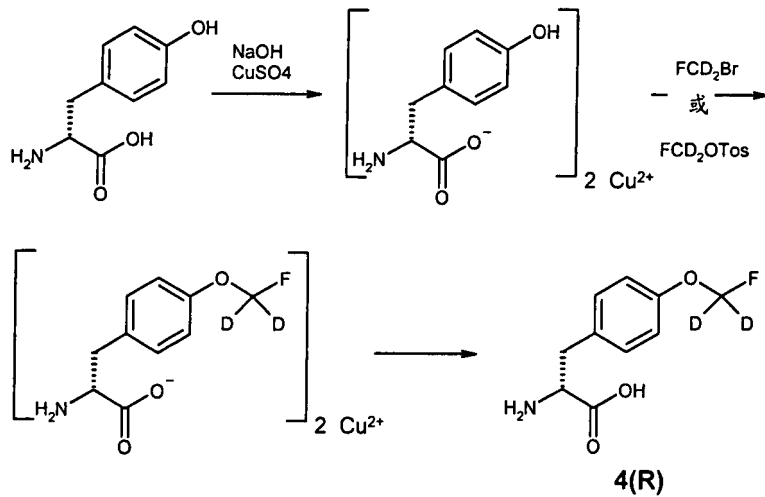
### F-19化合物之合成法

流程圖3a顯示一種可用於自1開始使用熟習此項技術者已知之方法合成外消旋O-[<sup>19</sup>F]氟甲基酪胺酸4之方法。自1合成2係文獻資料中已知(Liu等人, *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 1223-1233)。使2烷基化成3之方法對於O-(氟甲基)-酪胺酸係已知(*J. Labelled Compds. Radiopharm.* 2003, 46, 555-566), 類似方法可用於此。氟溴氙化甲烷(Raymond, *J. Phys. Chem.*, 1971, 75, 3235)及甲苯磺酸氟氙化甲酯(Donohue等人, *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 5833-5842)係已知。羧酸保護基(如甲酯)及胺保護基(如第三丁氧羰基(Boc))之水解方法已有先例(Greene及Wuts, 『Protecting Groups in Organic Syntheses』, 第三版, 第369至453頁及494至653頁)。可藉由熟習此項技術者已知之方法(即對掌性HPLC)分離R及S異構體。



流程圖 3a：O-(氟 [<sup>2</sup>H<sub>2</sub>] 甲基)-DL-酪胺酸 4、4(S) 及 4(R) 之合成本法。

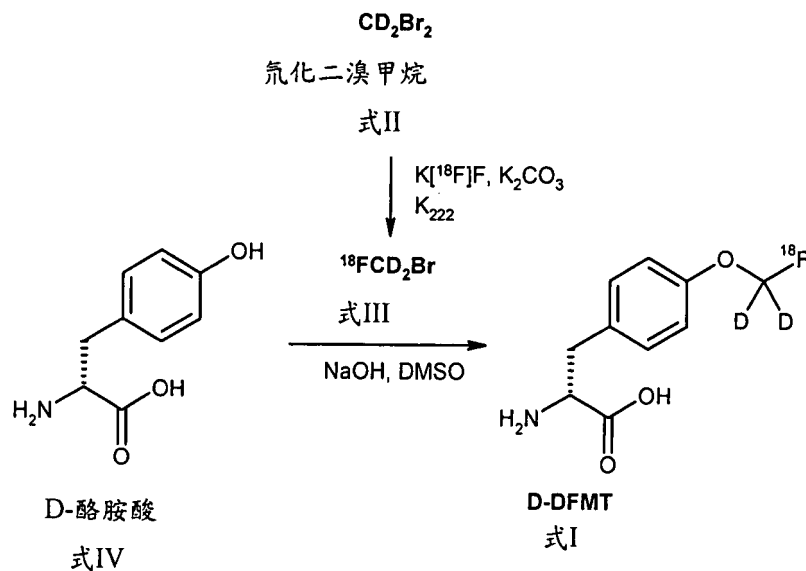
可使用流程圖 3b 中所述之方法進行該合成，且已公開類似方法，藉此可藉由 3-氯-L-酪胺酸或 3-氯-D-酪胺酸之烷基化作用，合成 3-氯-O-甲基-L-酪胺酸及 3-氯-O-甲基-D-酪胺酸 (Trimurtulu 等人，*J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 4729-4737)：



流程圖 3b：O-(氟 [ $^2\text{H}_2$ ] 甲基)-D-酪胺酸 4(R) 之合成法。

### F-18 本發明化合物之合成法

如流程圖 4 中所示，藉由使 II 型前體與 [ $^{18}\text{F}$ ] 氟化物反應以獲得經  $^{18}\text{F}$  標記之 III 型中間體，隨後使其與 IV 型前體反應以獲得所需之 I 型產物，合成該等  $^{18}\text{F}$  化合物。



流程圖 4：O-([ $^{18}\text{F}$ ] 氟 [ $^2\text{H}_2$ ] 甲基)-D-酪胺酸 ([ $^{18}\text{F}$ ] D-DFMT) 之放射性合成法。

## 實驗部份

## 縮寫

AcOH	乙酸
nBuOH	正-丁-1-醇
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砜
EtOH	乙醇
FCS	胎牛血清
GBq	GigaBequerel
H	小時
HPLC	高壓液相層析法
K <sub>222</sub>	Kryptofix 2.2.2
Min	分鐘
MBq	MegaBequerel
MeOH	甲醇
PBS	磷酸鹽緩衝鹽水
PET/CT	正子發射斷層攝影術/電腦斷層攝影術
r.t.	室溫
SPE	固相萃取
TFA	三氟乙酸

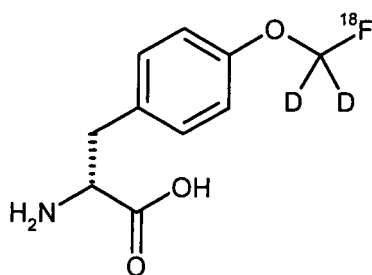
通則：所有溶劑及化學品係自商業來源獲得且無需進一步純化而使用。如果無另外說明，則使用無水溶劑及惰性氣氛(氮氣或氬氣)。就文中未解釋之縮寫而言，上表列舉此段落及實例部份中所用之縮寫。根據本發明方法製備之

化合物及中間體可需要純化，即根據下文所述之製備性 HPLC 法之半製備性 HPLC。

根據已知文獻資料之步驟(Tsukada 等人，J. Nucl. Med., 2006, 47, 679)，合成 *O*-([<sup>18</sup>F] 氟甲基)-D-酪胺酸 (DFMT)。

### 1. 化學實驗

#### 實例 1 *O*-([<sup>18</sup>F] 氟 [<sup>2</sup>H<sub>2</sub>] 甲基)-D-酪胺酸 ([<sup>18</sup>F]D-DFMT)



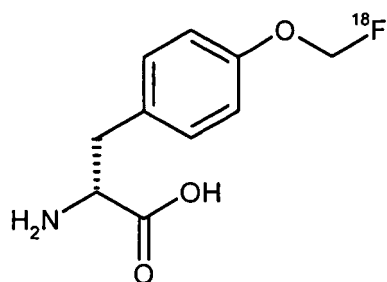
將 [<sup>18</sup>F] 氟化物 (2879 MBq) 固定在預處理 QMA(Waters) 套筒(藉由用 5 mL 0.5 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 及 10 mL 水清洗該套筒進行預處理)上。使用含於 50 μL 水中之 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.7 mg) 及含於 950 μL 乙腈中之 K<sub>222</sub> (15 mg) 之溶液，洗脫該 [<sup>18</sup>F] 氟化物。在 120°C 下，藉由在真空下攪拌且使用 150 mL/min 之氮氣流，乾燥該溶液。另外添加乙腈 (1 mL)，並重複該乾燥步驟。添加含於乙腈 (900 μL) 中之氘化二溴甲烷 (CD<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>；100 μL) 之溶液，並在 130°C 下加熱 5 min。將該反應冷卻至 50°C，且在 50°C 及 50 mL/min 之氮氣流下，經由 4 個矽石套筒，將 [<sup>18</sup>F] 氟氘化甲基溴蒸餾至含於 DMSO (1 mL) 中且具有 10% NaOH (13.5 μL) 之 D-酪胺酸 (3 mg) 之溶液中。在 110°C 下加熱該溶液 5 min，且隨後冷卻至 40°C。藉由 HPLC (ACE 5 μ C18 250×10 mm；EtOH:AcOH:H<sub>2</sub>O

(100:1:900)；流速 5 mL/min)，純化該反應混合物。收集該產物之峰值，並將其濃縮至乾。將乾燥產物再溶於 PBS 中。在 121 min 內，自 2879 MBq [ $^{18}\text{F}$ ]氟化物獲得 177 MBq (13% d.c.)之 [ $^{18}\text{F}$ ]D-DFMT (未經優化)。

圖 1 顯示最終產物 D-DFMT 之層析圖 1a)：放射性圖譜，1b)：UV 圖譜。

HPLC 系統：	Agilent 1100
HPLC 管柱：	Synergi Hydro 4 $\mu$ 250 $\times$ 4.6 mm
洗脫劑：	A：水+0.1% TFA (Agilent 7)
	B：乙腈+0.1% TFA
梯度：	00:00 min 15% B
	15:00 15% B
流速：	1 mL/min

實例 2. *O*-([ $^{18}\text{F}$ ]氟甲基)-D-酪胺酸 ([ $^{18}\text{F}$ ]DFMT) 之放射性合成



將 [ $^{18}\text{F}$ ]氟化物 (3736 MBq) 固定在預處理 QMA (Waters) 套筒 (藉由用 5 mL 0.5 M  $\text{K}_2\text{CO}_3$  及 10 mL 水清洗該套筒進行預處理) 上。使用含於 50  $\mu\text{L}$  水中之  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.7 mg) 及含於 950  $\mu\text{L}$  乙腈中之  $\text{K}_{222}$  (15 mg) 之溶液，洗脫該 [ $^{18}\text{F}$ ]氟化物。在 120 $^\circ\text{C}$  下，藉由在真空下攪拌且使用 150 mL/min 之氮氣

流，乾燥該溶液。另外添加乙腈(1 mL)，並重複該乾燥步驟。添加含於乙腈(900  $\mu$ L)中之二溴甲烷( $\text{CH}_2\text{Br}_2$ )(100  $\mu$ L)之溶液，並在130 $^\circ\text{C}$ 下加熱5 min。將該反應冷卻至50 $^\circ\text{C}$ ，且在50 $^\circ\text{C}$ 及50 mL/min之氮氣流下，經由4個矽石套筒，將 $^{18}\text{F}$ 氟甲基溴蒸餾至含於DMSO(1 mL)中且具有10% NaOH(13.5  $\mu$ L)之D-酪胺酸(3 mg)之溶液中。在110 $^\circ\text{C}$ 下加熱該溶液5 min，且隨後冷卻至40 $^\circ\text{C}$ 。藉由HPLC (ACE 5  $\mu$  C18 250 $\times$ 10 mm ; EtOH:AcOH:H<sub>2</sub>O (100:1:900) ; 流速 5 mL/min)，純化該反應混合物。收集該產物之峰值，並將其濃縮至乾。將乾燥產物再溶於PBS中。在60 min內，自3736 MBq $^{18}\text{F}$ 氟化物獲得285 MBq (12% d.c.)之 $^{18}\text{F}$ DFMT (未經優化)。

### 實例 3. $^{18}\text{F}$ DFMT在室溫下之水解安定性

用0.1 M HCl將含於PBS中之 $^{18}\text{F}$ DFMT之溶液調節至pH 7及pH 5。將此溶液保持在室溫下，並在不同時間點使用TLC(TLC矽膠60 F254板Merck ; nBuOH:AcOH:PBS (4:1:2))進行分析。結果係示於表1中。

### 實例 4. $^{18}\text{F}$ DFMT在37 $^\circ\text{C}$ 下之水解安定性

用0.1 M HCl將含於PBS中之 $^{18}\text{F}$ DFMT之溶液調節至pH 7及pH 5。在37 $^\circ\text{C}$ 下加熱此溶液，並在不同時間點使用TLC(TLC矽膠60 F254板Merck ; nBuOH:AcOH:PBS (4:1:2))進行分析。結果係示於表1中。

### 實例 5. $^{18}\text{F}$ D-DFMT在室溫下之水解安定性

用0.1 M HCl將含於PBS中之 $^{18}\text{F}$ D-DFMT之溶液調節至

pH 7及pH 5。將此溶液保持在室溫下，並在不同時間點使用 TLC(TLC 矽膠 60 F254 板 Merck ; nBuOH:AcOH:PBS (4:1:2))進行分析。結果係示於表1中。

#### 實例 6. [ $^{18}\text{F}$ ]D-DFMT在37°C下之水解安定性

用 0.1 M HCl將含於PBS中之[ $^{18}\text{F}$ ]D-DFMT之溶液調節至 pH 7及pH 5。在37°C下加熱此溶液，並在不同時間點使用 TLC(TLC 矽膠 60 F254 板 Merck ; nBuOH:AcOH:PBS (4:1:2))進行分析。結果係示於表1中。

時間(h)	RT pH 5		37°C pH 5		RT pH 7		37°C pH 7	
	DFMT	D-DFMT	DFMT	D-DFMT	DFMT	D-DFMT	DFMT	D-DFMT
0	97.39	100.00	97.39	100.00	94.29	100.00	94.29	100.00
1	93.35	97.65	91.06	95.19	93.00	98.00	91.57	97.65
2	91.31	96.81	85.69	92.61	91.16	97.43	87.67	93.25
3	90.67	95.44	83.00	92.73	91.32	95.08	86.07	90.71

表 1. 於不同 pH及溫度下之水溶液中之 [ $^{18}\text{F}$ ]DFMT及 [ $^{18}\text{F}$ ]D-DFMT水解安定性。

此等結果清晰地顯示經氬取代之類似物 D-DFMT比 DFMT更安定。

## 2. 生物實驗

### 實例 1：細胞吸收實驗

爲了評估 [ $^{18}\text{F}$ ]D-DFMT與 [ $^{18}\text{F}$ ]D-FMT之間的差異，吾人研究放射性標記化合物進入 A549及 NCI-H460人肺癌細胞中之吸收。在 48孔培育板(Becton Dickinson ; 目錄號 353078)的每個腔內接種 80000個 A549細胞或 NCI-H460細胞，並於培養箱(37°C、5% CO<sub>2</sub>)中，在經 10% FCS補充之

具有 GlutaMAX(Invitrogen；目錄號 31331)之 RPMI 1640 培養基中培養 1 天。用 PBS 清洗細胞一次，且隨後在具有 1  $\mu\text{Ci}$  放射性示蹤物 ( $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{D-FMT}$ ) 之 PBS 中，於  $37^\circ\text{C}$  下培養 10 至 30 分鐘。培養後，用冷 PBS 清洗該等細胞一次，用 1 M NaOH 裂解，且最後在伽馬計數器中測量裂解物。

驚人的是， $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$  之吸收高於  $[^{18}\text{F}]\text{D-FMT}$ 。30 分鐘後， $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$  在 A549 細胞中係最高，其係 6.8% 應用劑量/ $10^6$  個細胞，而  $[^{18}\text{F}]\text{D-FMT}$  在 A549 細胞中顯示 5.3% 應用劑量/ $10^6$  個細胞(參見圖 2)。30 分鐘後，該等 NCI-H460 細胞顯示 4.1% 應用劑量/ $10^6$  個細胞之  $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$  吸收，而  $[^{18}\text{F}]\text{D-FMT}$  在 NCI-H460 細胞中顯示 2.1% 應用劑量/ $10^6$  個細胞(參見圖 2)。

#### 實例 2： $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$ 在具有 NCI-H460 腫瘤之小鼠中之生物分佈

在雌性 NMRI(nu/nu) 小鼠中，進行生物分佈及排泄研究。爲了誘導腫瘤，根據標準方法，將  $5 \times 10^6$  個 NCI-H460 肺腫瘤細胞皮下接種至右肩。在接種腫瘤細胞 1 週之後，進行示蹤物注射及生物分佈研究。將 6  $\mu\text{Ci}$  之  $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$  經由尾部靜脈注射(每個時間點 3 隻動物)至有意識動物中。在 15、30、60、120 及 240 min 時間點，定量收集尿液及糞便。在相同時間點，藉由在異氟烷麻醉下之斷頭術及放血，殺死動物，且接著移除以下器官及組織以用於稱重及使用伽馬計數器測量  $^{18}\text{F}$  放射性：脾、肝、腎、肺、股

骨、心臟、腦、脂肪、甲狀腺、肌肉、皮膚、血液、尾部、胃(無內容物)、腸(含內容物)、胰腺、腎上腺及子宮。

爲了獲得在各動物中所投與之總放射性量(=100%)，直接測量注射溶液之3個等分試樣。生物分佈及排泄之結果係記錄為注射劑量百分比/克組織(%ID/g)，且計算腫瘤對器官比(T/T-比例)(表2)。 $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$ 顯示進入NCI-H460腫瘤之良好吸收，其在洗出發生前1小時保持穩定。胰腺係顯示 $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$ 吸收之唯一其他器官。自身體之消除係非常迅速。

表 2：

時間點：	0,25 h		0,5 h		1,0 h		2,0 h		4,0 h	
%劑量/g	S.D.		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.	
脾	2.73	0.34	1.66	0.43	1.19	0.28	0.81	0.16	0.39	0.07
肝	2.29	0.53	1.56	0.26	1.00	0.21	0.64	0.12	0.31	0.05
腎	5.35	0.71	2.66	0.22	1.75	0.32	1.34	0.76	0.44	0.05
肺	2.89	0.52	1.81	0.55	1.10	0.11	1.04	0.56	0.98	1.18
骨	1.73	0.43	1.74	0.28	1.67	0.54	1.52	0.19	1.57	0.18
心	3.02	0.29	2.05	0.39	1.36	0.20	0.80	0.09	0.36	0.01
腦	0.78	0.09	0.85	0.216	0.84	0.11	0.59	0.12	0.26	0.05
脂肪	0.40	0.11	0.28	0.16	0.23	0.13	0.20	0.10	0.24	0.25
甲狀腺	2.81	0.48	1.48	0.30	1.35	0.23	0.76	0.11	0.42	0.01
膽囊	1.19	0.66	1.48	0.48	1.98	1.60	1.25	0.18	1.22	0.12
肌肉	2.09	0.48	1.73	0.440	1.64	0.22	0.85	0.01	0.38	0.03
腫瘤	4.29	0.14	3.57	0.52	3.68	0.50	1.97	0.72	0.86	0.14
皮膚	2.34	0.42	1.89	0.69	1.33	0.12	0.92	0.16	0.34	0.12
血液	2.56	0.38	1.62	0.28	1.15	0.15	0.76	0.08	0.35	0.03
尾部	3.52	0.51	4.63	2.70	1.88	0.33	1.26	0.37	2.93	2.99
胃	2.74	0.16	1.91	0.85	1.38	0.06	0.83	0.12	0.47	0.09
子宮	4.11	0.50	2.49	0.63	2.19	0.74	1.01	0.13	0.49	0.12
卵巢	4.00	0.81	2.38	0.47	1.82	0.31	0.97	0.28	0.51	0.05
腸	1.51	0.19	1.11	0.22	0.88	0.18	0.63	0.15	0.27	0.01
胰腺	20.92	1.96	11.30	1.74	8.35	3.40	6.24	2.26	3.10	0.16
腎上腺	3.03	0.49	1.17	0.31	0.69	0.25	0.80	0.04	0.402	0.35
總計	S.D.		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.	
尿	31.55	7.79	38.35	18.04	51.79	25.17	71.19	5.76	80.36	1.97
糞便	-	-	0.01	0.003	0.32	0.55	0.18	0.29	0.51	0.45
T/T-比例	S.D.		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.	
脾	1.59	0.19	2.22	0.44	3.23	0.98	2.46	0.90	2.27	0.47
肝	1.94	0.42	2.31	0.32	3.79	0.82	3.02	0.57	2.82	0.81
腎	0.81	0.11	0.93	0.52	2.14	0.43	1.58	0.39	1.99	0.53
肺	1.52	0.25	2.03	0.30	3.37	0.5	2.02	0.41	2.03	1.56
骨	2.58	0.63	2.06	0.27	2.31	0.54	1.27	0.32	0.55	0.04
腦	5.56	0.86	4.35	1.16	4.43	0.79	3.31	1.02	3.37	0.40
肌肉	2.12	0.47	2.14	0.50	2.27	0.40	2.33	0.84	2.3	0.40
血液	1.70	0.23	2.22	0.26	3.24	0.53	2.56	0.69	2.54	0.64
腸	2.88	0.43	3.23	0.28	4.36	1.26	3.07	0.51	3.18	0.61

### 實例 3： $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$ 在具有 NCI-H292 腫瘤之小鼠中之生物分佈

如實例 2 中所述，在具有 NCI-H292 肺腫瘤之雌性 NMRI (nu/nu) 小鼠中，使用  $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$  進行生物分佈及排泄研究。生物分佈及排泄之結果係記錄為注射劑量百分比/克組織 (%ID/g)，且計算腫瘤對器官比 (T/T-比例)(表 3)。 $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$  顯示進入 NCI-H292 腫瘤之極高吸收，其在洗出發生前 1 小時保持穩定。胰腺係顯示  $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$  吸收之唯一其他器官。自身體之消除係非常迅速。

表 3：

時間點：	0.25 h		0.5 h		1.0 h		2.0 h		4.0 h	
%劑量/g	S.D.		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.	
脾	2.87	0.59	2.71	1.53	1.72	0.74	0.62	0.14	0.54	0.17
肝	2.52	0.40	2.15	1.02	1.16	0.25	0.57	0.08	0.58	0.24
腎	5.95	1.18	5.00	2.12	1.99	0.21	0.82	0.10	0.75	0.29
肺	2.79	0.44	2.38	0.57	1.27	0.20	0.58	0.13	0.60	0.31
骨	1.73	0.15	1.85	0.54	1.23	0.25	1.11	0.14	1.75	0.43
心	3.02	0.24	2.88	0.79	1.56	0.34	0.64	0.12	0.62	0.27
腦	0.88	0.18	1.22	0.476	1.01	0.41	0.61	0.08	0.49	0.21
脂肪	0.85	-	0.31	0.05	6.88	2.62	0.31	0.13	0.14	0.02
甲狀腺	2.74	0.15	1.96	0.76	1.61	0.42	0.70	0.19	0.65	0.13
膽囊	0.47	0.08	0.67	0.06	4.83	0.70	1.38	0.48	1.26	0.13
肌肉	1.89	0.10	2.52	0.439	1.50	0.23	0.78	0.10	0.55	0.23
腫瘤	14.77	1.72	15.16	4.59	12.34	4.61	4.31	1.05	4.14	1.57
皮膚	2.98	0.20	2.60	1.29	1.65	0.40	0.71	0.06	0.68	0.30
血液	2.81	0.30	2.38	1.01	1.32	0.26	0.60	0.08	0.62	0.27
尾部	4.46	0.16	4.13	2.34	2.15	0.15	2.20	0.69	2.14	1.94
胃	3.00	0.73	2.56	1.68	1.39	0.19	0.78	0.11	0.61	0.22
子宮	3.44	0.51	4.64	2.11	1.57	0.07	0.81	0.18	0.68	0.14
卵巢	4.61	0.12	3.49	1.04	1.51	0.09	1.03	0.22	0.66	0.38
腸	2.04	0.46	1.85	0.86	0.91	0.27	0.55	0.09	0.60	0.25
胰腺	22.55	3.43	16.21	5.77	8.06	3.22	5.34	1.48	5.25	2.62
腎上腺	3.76	0.85	4.15	3.39	1.55	0.49	0.90	0.15	0.61	0.20
總計	S.D.		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.	
尿	26.31	9.16	34.87	13.44	54.18	7.07	73.28	3.06	69.50	0.72
糞便	-	-	0.01	0.01	1.77	2.77	1.58	1.05	1.13	1.57
T/T-比例	S.D.		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.	
脾	5.20	0.46	6.22	2.15	7.44	1.74	6.93	0.56	7.6	1.09
肝	5.91	0.60	7.39	1.23	10.38	1.58	7.53	0.98	7.59	2.10
腎	2.55	0.55	3.17	0.76	6.09	1.60	5.23	0.69	5.75	1.50
肺	5.33	0.48	6.36	1.03	9.47	1.94	7.46	1.01	7.92	3.06
骨	8.55	1.11	8.19	0.15	9.78	1.55	3.93	1.13	2.33	0.39
腦	17.38	4.34	12.74	1.08	12.35	0.43	7.01	1.06	8.59	0.56
肌肉	7.82	0.49	6.06	1.79	8.14	2.18	5.46	0.66	7.85	1.78
血液	5.26	0.25	6.58	1.08	9.14	1.56	7.17	1.37	7.08	2.14
腸	7.41	1.38	8.62	1.34	13.37	1.53	7.96	1.98	7.23	2.11

實例 4： $[^{18}\text{F}]$ D-DFMT 在具有 A549 腫瘤之小鼠中之生物分佈

如實例 2 中所述，在具有 A549 肺腫瘤之雌性 NMRI (nu/nu) 小鼠中，使用  $[^{18}\text{F}]$ D-DFMT 進行生物分佈及排泄研究。生物分佈及排泄之結果係記錄為注射劑量百分比/克組織 (%ID/g)，且計算腫瘤對器官比 (T/T-比例) (表 4)。 $[^{18}\text{F}]$ D-DFMT 顯示進入 A549 腫瘤之極高吸收，其在洗出發生前 1 小時保持穩定。胰腺係顯示  $[^{18}\text{F}]$ D-DFMT 吸收之唯一其他器官。自身體之消除係非常迅速。

表 4：

時間點：	0,25 h		0,5 h		1,0 h		2,0 h		4,0 h	
%劑量/g	S.D.		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.	
脾	1.67	0.25	1.42	0.32	0.61	0.07	0.38	0.14	0.20	0.03
肝	1.51	0.23	1.21	0.24	0.64	0.15	0.40	0.07	0.20	0.04
腎	3.48	0.88	2.25	0.37	1.93	1.10	0.52	0.11	0.29	0.04
肺	1.80	0.21	1.31	0.18	0.73	0.17	0.40	0.10	0.24	0.05
骨	0.94	0.17	1.11	0.17	0.94	0.04	0.84	0.17	1.09	0.02
心	2.03	0.16	1.59	0.20	0.85	0.19	0.41	0.12	0.28	0.01
腦	0.40	0.03	0.63	0.14	0.55	0.18	0.33	0.09	0.17	0.03
脂肪	0.23	0.04	0.20	0.09	0.13	0.04	0.07	0.01	0.20	0.19
甲狀腺	1.25	0.17	1.43	0.17	0.75	0.21	0.48	0.05	0.31	0.09
膽囊	1.83	0.40	1.25	0.26	2.18	0.22	1.42	0.73	1.39	0.52
肌肉	1.00	0.07	1.71	0.10	0.80	0.16	0.40	0.06	0.20	0.04
腫瘤	3.05	0.34	3.59	0.57	2.01	0.73	0.99	0.33	0.58	0.14
皮膚	1.64	0.27	1.47	0.22	0.85	0.24	0.52	0.11	0.26	0.05
血液	1.71	0.21	1.26	0.25	0.73	0.21	0.41	0.10	0.25	0.04
尾部	3.32	1.12	2.53	0.23	3.05	0.65	1.37	0.53	1.99	0.67
胃	1.80	0.23	1.70	0.32	1.09	0.66	0.50	0.11	0.41	0.19
子宮	2.93	0.31	2.77	0.45	1.05	0.06	0.57	0.24	0.42	0.16
卵巢	2.69	0.41	2.18	0.26	0.85	0.17	0.66	0.13	0.45	0.41
脂	1.12	0.04	1.29	0.46	0.59	0.17	0.36	0.12	0.44	0.32
胰腺	11.70	0.91	12.77	1.14	4.69	0.23	3.53	0.98	2.85	0.16
腎上腺	1.20	0.18	1.16	0.04	0.58	0.13	0.37	0.13	0.30	0.06
總計	S.D.		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.	
尿	46.47	5.65	45.39	3.51	64.94	21.09	69.70	10.01	78.71	1.52
糞便	-	-	0.00	0.00	0.02	0.01	4.87	7.49	2.39	1.95
T/T-比例	S.D.		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.	
脾	1.83	0.08	2.55	0.17	3.27	0.80	2.60	0.10	2.93	0.82
肝	2.04	0.26	2.99	0.23	3.10	0.40	2.46	0.38	2.88	0.15
腎	0.90	0.15	1.60	0.04	1.27	0.67	1.88	0.25	2.02	0.54
肺	1.70	0.18	2.75	0.26	2.71	0.39	2.47	0.27	2.43	0.54
骨	3.26	0.24	3.23	0.14	2.13	0.74	1.17	0.22	0.53	0.12
腦	7.76	1.36	5.75	0.57	3.60	0.22	2.98	0.20	3.36	0.36
肌肉	3.06	0.31	3.15	0.25	2.55	0.90	2.41	0.42	2.92	0.60
血液	1.78	0.04	2.87	0.24	2.73	0.22	2.40	0.31	2.35	0.48
脂	2.71	0.28	3.01	1.00	3.39	0.25	2.75	0.32	1.63	0.69

實例 5： $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$ 與 $[^{18}\text{F}]\text{D-FMT}$ 在使用具有 NCI-H292 腫瘤之小鼠的生物分佈實驗中之直接比較

如實例 2 中所述，在具有 NCI-H292 肺腫瘤之雌性 NMRI (nu/nu) 小鼠中，使用 $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$ 或 $[^{18}\text{F}]\text{D-FMT}$ 進行生物分佈及排泄研究。所用之時間點係 15、30、60、120 及 240 min ( $[^{18}\text{F}]\text{D-FMT}$  以 180 min 代替 240 min)。生物分佈及排泄之結果係記錄為注射劑量百分比/克組織(%ID/g)(表 5)，且計算腫瘤對器官比(T/T-比例)(表 6)。 $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$ 顯示在 NCI-H292 腫瘤中之吸收係 $[^{18}\text{F}]\text{D-FMT}$ 的兩倍，而其他器官顯示 $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$ 相對於 $[^{18}\text{F}]\text{D-FMT}$ 僅稍微增加。此產生更高及更佳的腫瘤對器官比，尤其係在較早的時間點下。

表 5：

時間點：	0,25 h		0,5 h		1,0 h		2,0 h		3,0/4,0 h	
%劑量/g		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.
脾 D-D-FMT	2.87	0.59	2.71	1.53	1.72	0.74	0.62	0.14	0.54	0.17
脾 D-FMT	1.94	0.09	1.11	0.07	0.77	0.04	0.50	0.06	0.42	0.13
肝 D-D-FMT	2.52	0.40	2.15	1.02	1.16	0.25	0.57	0.08	0.58	0.24
肝 D-FMT	2.04	0.09	1.14	0.21	0.71	0.10	0.46	0.09	0.40	0.19
腎 D-D-FMT	5.95	1.18	5.00	2.12	1.99	0.21	0.82	0.10	0.75	0.29
腎 D-FMT	4.39	0.51	2.45	0.52	1.24	0.11	0.75	0.09	0.48	0.12
肺 D-D-FMT	2.79	0.44	2.38	0.57	1.27	0.20	0.58	0.13	0.60	0.31
肺 D-FMT	2.64	0.36	1.20	0.17	0.77	0.03	0.50	0.09	0.33	0.11
心 D-D-FMT	3.02	0.24	2.88	0.79	1.55	0.34	0.64	0.12	0.62	0.27
心 D-FMT	2.51	0.17	1.50	0.36	0.93	0.04	0.55	0.09	0.37	0.14
腫瘤 D-D-FMT	14.77	1.72	15.16	4.59	12.34	4.61	4.31	1.05	4.14	1.57
腫瘤 D-FMT	7.64	1.96	7.73	1.67	4.75	0.46	3.11	0.73	2.46	1.05
血液 D-D-FMT	2.81	0.30	2.38	1.01	1.32	0.26	0.60	0.08	0.62	0.27
血液 D-FMT	2.14	0.08	1.22	0.20	0.77	0.05	0.53	0.07	0.35	0.13
胰腺 D-D-FMT	22.55	3.43	16.21	5.77	8.06	3.22	5.34	1.48	5.25	2.62
胰腺 D-FMT	12.72	2.06	7.68	1.13	4.25	1.08	4.42	0.54	3.75	1.42
總計		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.
尿 D-D-FMT	26.31	9.16	34.87	13.44	54.18	7.07	73.28	3.06	69.50	0.72
尿 D-FMT	33.78	5.67	48.01	5.36	69.17	1.53	75.80	0.96	80.62	4.40
糞便 D-D-FMT	-	-	0.01	0.01	1.77	2.77	1.58	1.05	1.13	1.57
糞便 D-FMT	-	-	0.01	0.01	0.04	0.07	0.21	0.35	1.26	1.68

表 6：

時間點：	0,25 h		0,5 h		1,0 h		2,0 h		3,0/4,0 h	
T/T-比例		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.
脾 D-D-FMT	5.20	0.46	6.22	2.15	7.44	1.74	6.93	0.56	7.60	1.09
脾 D-FMT	3.95	1.06	6.94	1.28	6.20	0.33	6.27	1.11	5.76	0.79
肝 D-D-FMT	5.91	0.60	7.39	1.23	10.38	1.58	7.53	0.98	7.59	2.10
肝 D-FMT	3.76	1.01	6.74	0.41	6.77	1.47	6.74	0.55	6.31	0.49
腎 D-D-FMT	2.55	0.55	3.17	0.76	6.09	1.60	5.23	0.69	5.75	1.50
腎 D-FMT	1.74	0.38	3.18	0.34	3.85	0.68	4.12	0.69	5.04	1.26
肺 D-D-FMT	5.33	0.48	6.36	1.03	9.47	1.94	7.46	1.01	7.92	3.06
肺 D-FMT	2.88	0.54	6.39	0.55	6.16	0.76	6.24	1.30	7.38	0.75
心 D-D-FMT	4.89	0.34	5.26	0.77	7.79	1.31	6.69	0.83	7.12	2.10
心 D-FMT	3.07	0.93	5.19	0.49	5.13	0.64	5.69	1.01	6.50	0.34
腦 D-D-FMT	17.38	4.34	12.74	1.08	12.35	0.43	7.01	1.06	8.59	0.56
腦 D-FMT	11.93	2.87	11.85	1.96	7.13	1.05	6.81	0.93	7.71	0.85
肌肉 D-D-FMT	7.82	0.49	6.06	1.79	8.14	2.18	5.46	0.66	7.85	1.78
肌肉 D-FMT	6.40	2.30	6.84	0.56	5.21	0.87	4.82	0.95	5.55	1.09
血液 D-D-FMT	5.26	0.25	6.58	1.08	9.14	1.56	7.17	1.37	7.08	2.14
血液 D-FMT	3.60	1.03	6.33	0.30	6.19	0.74	5.93	1.06	6.81	0.54

實例 6： $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$ 與 $[^{18}\text{F}]\text{D-FMT}$ 在使用具有 NCI-H460 腫瘤之小鼠的生物分佈實驗中之直接比較

如實例 2 中所述，在具有 NCI-H460 肺腫瘤之雌性 NMRI (nu/nu) 小鼠中，使用 $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$ 或 $[^{18}\text{F}]\text{D-FMT}$ 進行生物分佈及排泄研究。所用之時間點係 15、30、60、120 及 240 min ( $[^{18}\text{F}]\text{D-FMT}$  以 180 min 代替 240 min)。生物分佈及排泄之結果係記錄為注射劑量百分比/克組織(%ID/g)(表 7)，且計算腫瘤對器官比(T/T-比例)(表 8)。 $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$ 顯示在 NCI-H460 腫瘤中之吸收係 $[^{18}\text{F}]\text{D-FMT}$ 的幾乎兩倍，而其他器官顯示 $[^{18}\text{F}]\text{D-DFMT}$ 相對於 $[^{18}\text{F}]\text{D-FMT}$ 僅稍微增加。此產生更高及更佳的腫瘤對器官比，尤其係在較早的時間點下。

表 7 :

時間點 :	0,25 h		0,5 h		1,0 h		2,0 h		3,0/4,0 h	
%劑量/g		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.
脾 D-D-FMT	2.73	0.34	1.66	0.43	1.19	0.28	0.81	0.16	0.39	0.07
脾 D-FMT	1.81	0.21	1.36	0.05	0.69	0.10	0.43	0.03	0.30	0.02
肝 D-D-FMT	2.29	0.53	1.56	0.26	1.00	0.21	0.64	0.12	0.31	0.05
肝 D-FMT	1.92	0.05	0.96	0.10	0.65	0.04	0.41	0.01	0.30	0.02
腎 D-D-FMT	5.35	0.71	2.66	0.22	1.75	0.32	1.34	0.76	0.44	0.05
腎 D-FMT	5.78	2.71	2.18	0.40	1.03	0.16	0.67	0.05	0.49	0.13
肺 D-D-FMT	2.89	0.52	1.81	0.55	1.10	0.11	1.04	0.56	0.98	1.18
肺 D-FMT	2.15	0.18	1.22	0.02	0.69	0.07	0.41	0.02	0.23	0.02
心 D-D-FMT	3.02	0.29	2.05	0.39	1.36	0.20	0.80	0.09	0.36	0.01
心 D-FMT	2.32	0.14	1.75	0.13	0.94	0.21	0.46	0.02	0.29	0.02
腫瘤 D-D-FMT	4.29	0.14	3.57	0.52	3.68	0.50	1.97	0.72	0.86	0.14
腫瘤 D-FMT	2.12	0.96	2.37	0.21	2.14	0.34	1.28	0.35	0.94	0.15
血液 D-D-FMT	2.56	0.38	1.62	0.28	1.15	0.15	0.76	0.08	0.35	0.03
血液 D-FMT	1.95	0.19	1.28	0.08	0.77	0.20	0.44	0.01	0.29	0.02
胰腺 D-D-FMT	20.92	1.96	11.30	1.74	8.35	3.40	6.24	2.26	3.10	0.16
胰腺 D-FMT	13.23	0.38	8.45	0.78	4.83	1.36	3.63	0.82	2.68	0.66
總計		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.
尿 D-D-FMT	31.55	7.79	38.35	18.04	51.79	25.17	71.19	5.76	80.36	1.97
尿 D-FMT	38.71	5.96	53.72	12.06	64.01	6.61	79.40	2.22	84.49	5.13
糞便 D-D-FMT	-	-	0.01	0.00	0.32	0.55	0.18	0.29	0.51	0.45
糞便 D-FMT	-	-	0.05	0.08	0.01	0.01	0.19	0.28	0.22	0.17

表 8 :

時間點 :	0,25 h		0,5 h		1,0 h		2,0 h		3,0/4,0 h	
T/T-比例		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.		S.D.
脾 D-D-FMT	1.59	0.19	2.22	0.44	3.23	0.98	2.46	0.90	2.27	0.47
脾 D-FMT	1.21	0.63	1.74	0.10	3.12	0.49	3.05	1.03	3.15	0.26
肝 D-D-FMT	1.94	0.42	2.31	0.32	3.79	0.82	3.02	0.57	2.82	0.81
肝 D-FMT	1.11	0.52	2.47	0.20	3.26	0.34	3.12	0.83	3.18	0.66
腎 D-D-FMT	0.81	0.11	0.93	0.52	2.14	0.43	1.58	0.39	1.99	0.53
腎 D-FMT	0.41	0.28	1.12	0.29	2.09	0.28	1.93	0.65	2.04	0.74
肺 D-D-FMT	1.52	0.25	2.03	0.30	3.37	0.50	2.02	0.41	2.03	1.56
肺 D-FMT	1.01	0.51	1.95	0.20	3.12	0.48	3.08	0.79	4.05	0.78
心 D-D-FMT	1.43	0.15	1.75	0.15	2.74	0.47	2.42	0.63	2.42	0.39
心 D-FMT	0.93	0.45	1.36	0.11	2.32	0.42	2.77	0.75	3.29	0.67
腦 D-D-FMT	5.56	0.86	4.35	1.16	4.43	0.79	3.31	1.02	3.37	0.40
腦 D-FMT	4.02	1.39	2.70	0.37	3.57	0.68	3.76	1.77	3.93	0.55
肌肉 D-D-FMT	2.12	0.47	2.14	0.50	2.27	0.40	2.33	0.84	2.30	0.40
肌肉 D-FMT	1.49	0.68	1.68	0.35	2.28	0.29	2.11	0.59	2.63	0.43
血液 D-D-FMT	1.70	0.23	2.22	0.26	3.24	0.53	2.56	0.69	2.54	0.64
血液 D-FMT	1.12	0.57	1.85	0.15	2.85	0.56	2.90	0.82	3.25	0.61

實例 7 : [ $^{18}\text{F}$ ]D-DFMT 在具有 NCI-H292 腫瘤之小鼠中之 PET/CT 成像

在於具有 NCI-H292 腫瘤之小鼠中靜脈注射 6.39 MBq [ $^{18}\text{F}$ ]D-DFMT 55 至 65 分鐘之後，在 microPET/CT (Inveon,

Siemens)上使 [ $^{18}\text{F}$ ]D-DFMT 成像。在 NCI-H460 異種移植植物中，可觀察到高腫瘤對比度。由於此配體之快速腎清除率，因此除胰腺吸收及膀胱中之尿液以外，觀測到極低的本底放射性(圖 3)。

#### 實例 8： [ $^{18}\text{F}$ ]D-DFMT 在具有 A549 腫瘤之小鼠中之 PET/CT 成像

在於具有 H460 腫瘤之小鼠中靜脈注射 8.43 MBq [ $^{18}\text{F}$ ]D-DFMT 55 至 65 分鐘之後，在 microPET/CT (Inveon, Siemens) 上使 [ $^{18}\text{F}$ ]D-DFMT 成像。在 H460 異種移植植物中，可觀察到高腫瘤對比度。由於此配體之快速腎清除率，因此除胰腺吸收及膀胱中之尿液以外，觀測到極低的本底放射性(圖 4)。

#### 【圖式簡單說明】

圖 1 係 *O*-([ $^{18}\text{F}$ ]氟[ $^2\text{H}_2$ ]甲基)-D-酪胺酸(D-DFMT)之 HPLC 層析圖。1a) 放射性圖譜，1b)：UV 圖譜。

圖 2 係 DFMT 及 DDFMT 於 A549 及 H460 細胞中之細胞吸收分析。

圖 3 係 [ $^{18}\text{F}$ ]D-DFMT 於具有 NCI-H292 腫瘤之小鼠中之 PET/CT 成像。

圖 4 係 [ $^{18}\text{F}$ ]D-DFMT 於具有 A549 腫瘤之小鼠中之 PET/CT 成像。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：(00130363)

※申請日：(00.8.24)

※IPC 分類：~~C07C~~

A61K 5/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

氟氘化甲基酪胺酸衍生物

A61K 101/02 (2006.01)

FLUORODEUTERIOMETHYL TYROSINE DERIVATIVES

## 二、中文發明摘要：

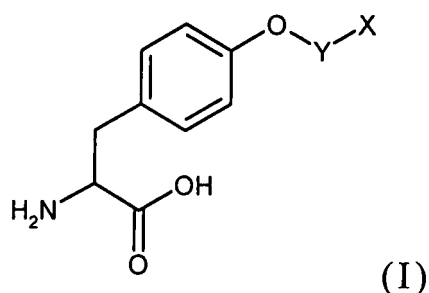
本發明係關於經<sup>18</sup>F或<sup>19</sup>F標記之氘化酪胺酸衍生物、製備該等化合物之方法、包含該等化合物之組合物、其套組，及該等化合物、組合物或套組用於使增生性疾病成像之用途。

## 三、英文發明摘要：

This invention relates to deuterated tyrosine derivatives labeled with <sup>18</sup>F or <sup>19</sup>F, methods of preparing such compounds, compositions comprising such compounds, kits thereof and uses of such compounds, compositions or kits for imaging proliferative diseases.

## 七、申請專利範圍：

## 1. 一種式(I)化合物



其中

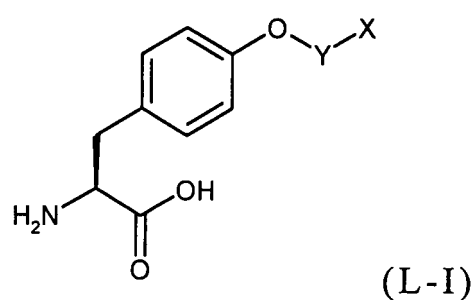
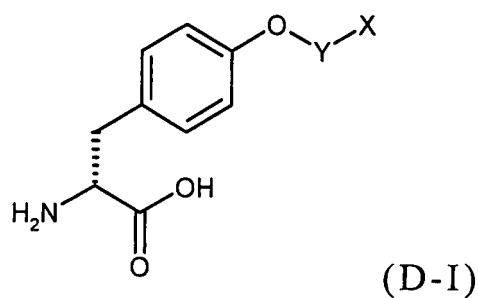
X係氟原子(F)；

Y係CHD或CD<sub>2</sub>；

D表示氘，及

其單異構體、非對映異構體及對映體或混合物，及其醫藥上可接受的鹽。

## 2. 如請求項1之化合物，其中該式(I)係式(D-I)或(L-I)，

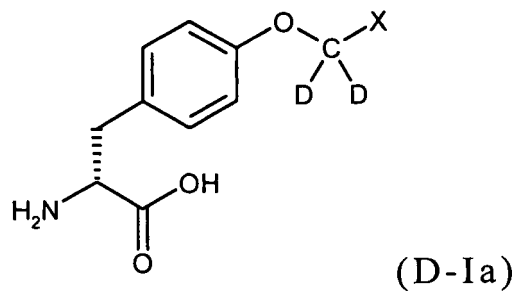


其中 X係氟原子(F)；

Y係CHD或CD<sub>2</sub>；及

D表示氘。

## 3. 如請求項2之化合物，其中該式(D-I)係式(D-Ia)，



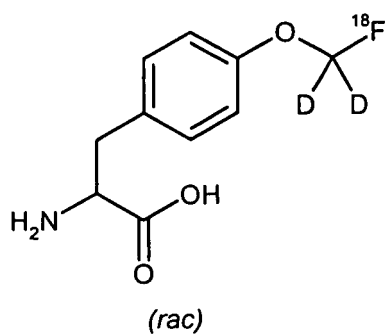
其中

X係氟原子(F)；及

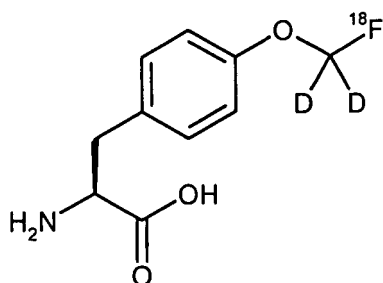
D表示氘。

4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中氟原子(F)係 $^{18}\text{F}$ 同位素或 $^{19}\text{F}$ 同位素。
5. 如請求項1或2之化合物，其係：

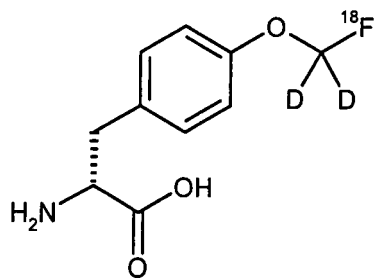
*O*-([ $^{18}\text{F}$ ]氟[ $^2\text{H}_2$ ]甲基)-DL-酪胺酸



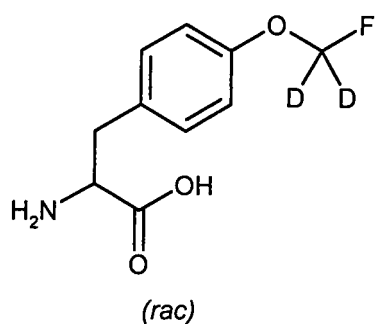
*O*-([ $^{18}\text{F}$ ]氟[ $^2\text{H}_2$ ]甲基)-L-酪胺酸



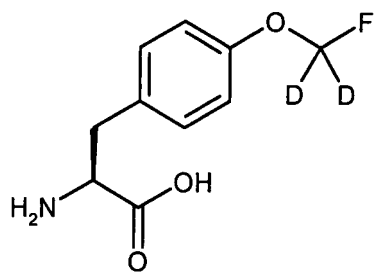
*O*-([<sup>18</sup>F]氟[<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]甲基)-D-酪胺酸



*O*-([<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]甲基)-DL-酪胺酸

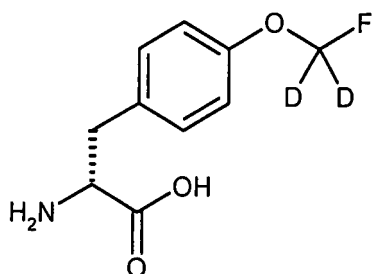


*O*-([<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]甲基)-L-酪胺酸



及

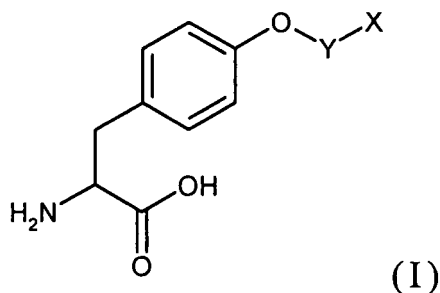
*O*-([<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]甲基)-D-酪胺酸



6. 一種間接氟標記方法，其包括以下步驟：

使式(III)化合物與式(IV)化合物偶聯，以獲得式(I)化

合物，



其中

X係氟原子(F)；

Y係CHD或CD<sub>2</sub>；

D表示氘，及

其中式(III)化合物係適宜的經F-18或F-19標記之輔基，及式(IV)化合物係D-或L-酪胺酸或其混合物及/或鹽。

7. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至5之式(I)、(D-I)、(D-Ia)或(L-I)化合物或其混合物及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑。
8. 一種如請求項1至5之式(I)化合物之用途，其係用於製造用於使哺乳動物之增生性疾病成像之放射性藥物。
9. 如請求項8之用途，其中該增生性疾病之特徵為存在前列腺癌、前列腺腫瘤或肺腫瘤。
10. 一種套組，其包含含有預定量以下之密封小瓶：
  - 式II化合物；及
  - 式IV化合物，
 其中式II化合物係適合用於合成已知經F-18或F-19標記之輔基之前體，及式IV化合物係D-或L-酪胺酸或其混合物及/或鹽。

八、圖式：

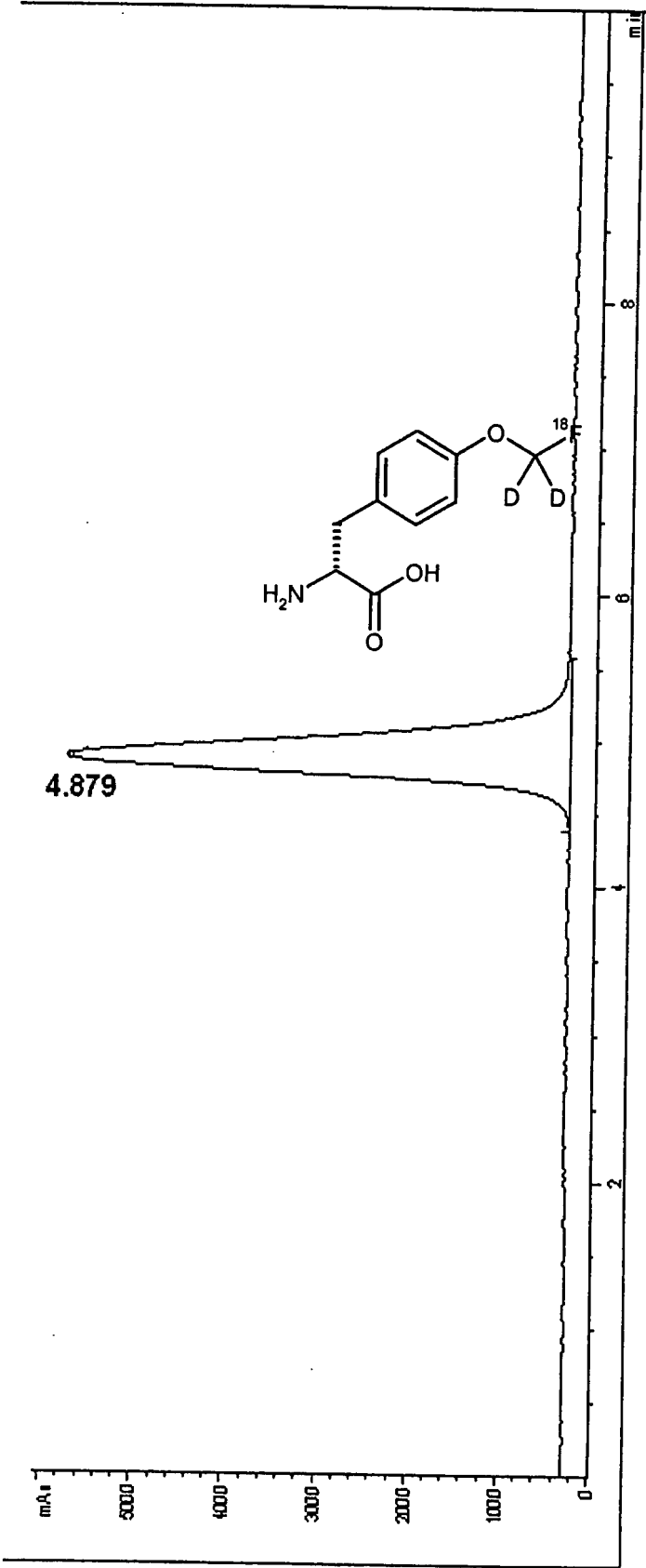


圖 1a

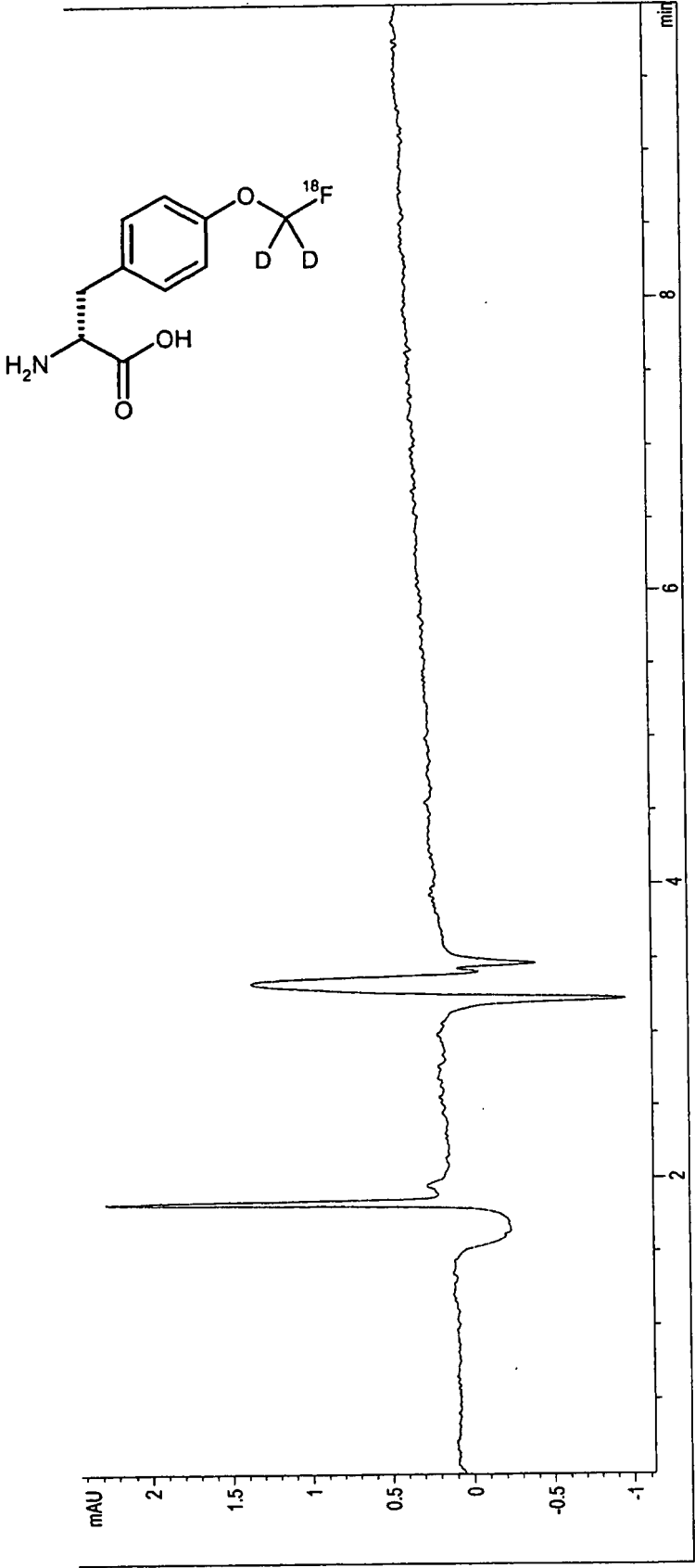


圖 1b

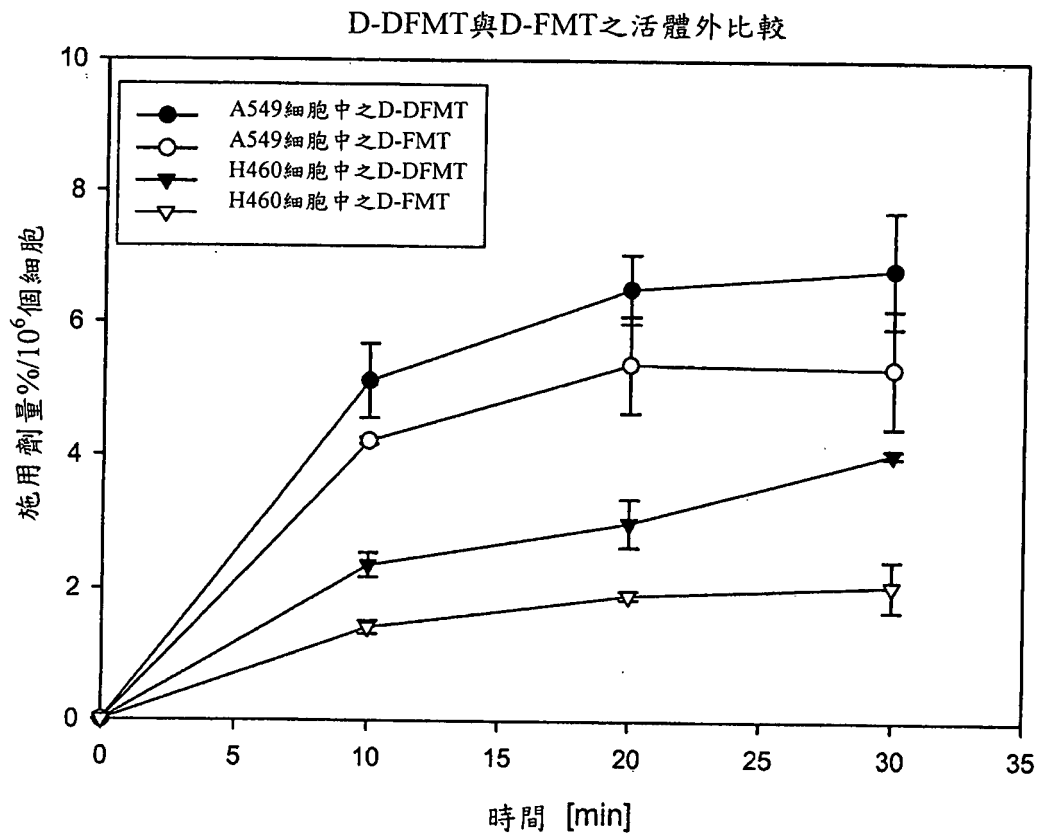


圖 2

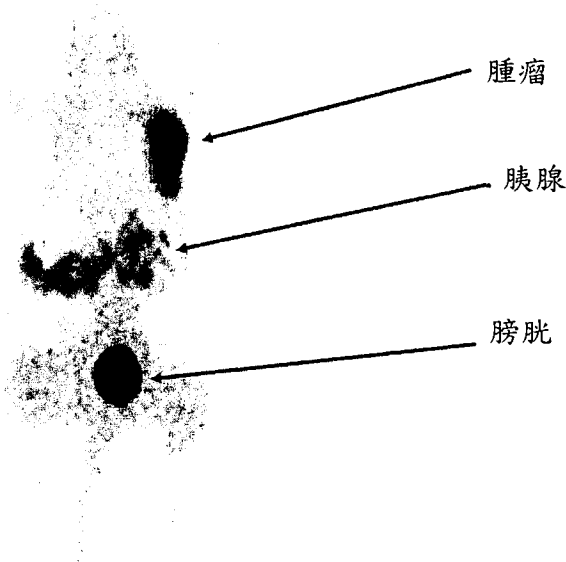


圖 3

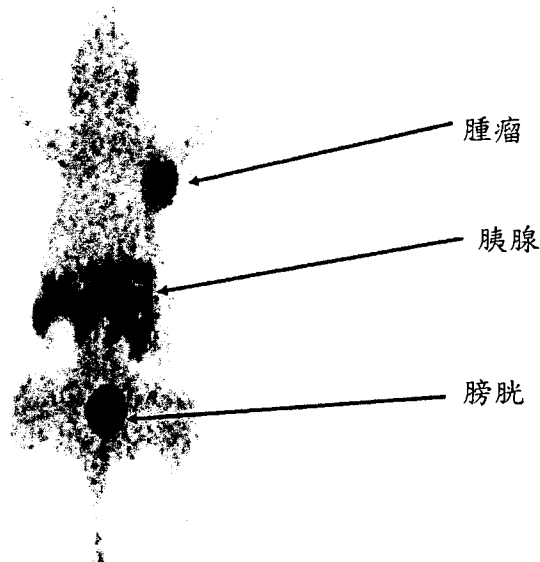


圖 4

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( 2 ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

