

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02122255. X

C07C 229/22 (2006.01)

C07C 229/36 (2006.01)

C07D 209/18 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年1月4日

[11] 授权公告号 CN 1234680C

[22] 申请日 2002.6.4 [21] 申请号 02122255. X

[30] 优先权

[32] 2001. 6. 4 [33] US [31] 09/872156

[71] 专利权人 住友重机械工业株式会社

地址 日本东京都

共同专利权人 井上登美夫 富吉胜美

得克萨斯系统大学评议会

[72] 发明人 田中明 井上登美夫 富吉胜美

D·J·杨 E·E·金

审查员 彭 斌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 卢新华 徐雁漪

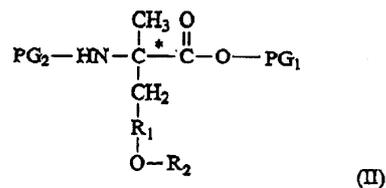
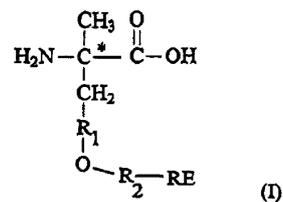
权利要求书 4 页 说明书 13 页 附图 2 页

[54] 发明名称

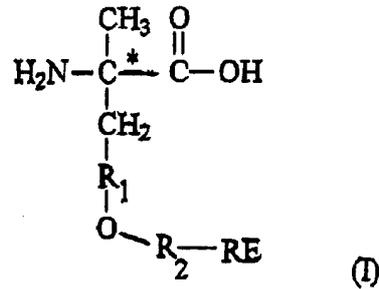
新的成像剂及其前体与制备方法

[57] 摘要

一种本发明涉及一种式(I)和式(II)的化合物:
其中 R₁、R₂、RE、PG₁和 PG₂在说明书中有定义,
本发明还涉及制造方法和应用方法。

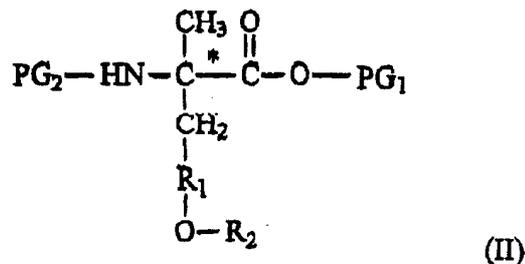


1、一种式(I)的化合物,或在药学上可接受的该化合物的盐:



式中:

- 5 有星号标记的 C 代表手性中心,该化合物以 L-形式、D-形式存在或以外消旋混合物存在;
- R₁ 选自苯基;
- R₂ 是 C₁-C₇ 烷基; 以及
- RE 选自 ¹⁸F.
- 10 2、根据权利要求 1 所述的化合物,其中 -O-R₂-RE 基团是在苯基上的对位 CH₂ 基团。
- 3、根据权利要求 1 所述的化合物,其中 R₂ 是 C₂-C₆ 烷基。
- 4、根据权利要求 1 所述的化合物,其中该化合物呈 L-形式。
- 5、根据权利要求 1 所述的化合物,其中该化合物呈外消旋混合物形式。
- 15 6、根据权利要求 1 所述的化合物,其中该化合物是 3-[¹⁸F] 氟 (C₂-C₆)-α-甲基酪氨酸。
- 7、根据权利要求 6 所述的化合物,其中该化合物是 3-[¹⁸F] 氟丙基-α-甲基酪氨酸。
- 20 8、一种式(II)的化合物:



式中:

有星号标记的 C 代表手性中心, 该化合物以 L-形式、D-形式存在或以外消旋混合物存在;

R_1 选自苯基;

5 R_2 是 H 或 $-R_3-O-R_4$ 基团, 其中 R_3 是 C_1-C_7 烷基, R_4 是 H 或离去基团;

PG_1 是羧基保护基团; 以及

PG_2 是氨基保护基团.

9、根据权利要求 8 所述的化合物, 其中 PG_2 是叔丁氧羰基(Boc).

10 10、根据权利要求 8 所述的化合物, 其中 $-O-R_2$ 基团是在苯基上的对位 CH_2 基团.

11、根据权利要求 8 所述的化合物, 其中 R_2 是 H.

12、根据权利要求 8 所述的化合物, 其中 R_2 是 $-R_3-O-R_4$ 基团.

13、根据权利要求 12 所述的化合物, 其中 R_3 是 C_2-C_6 烷基.

15 14、根据权利要求 12 所述的化合物, 其中 R_4 是 H.

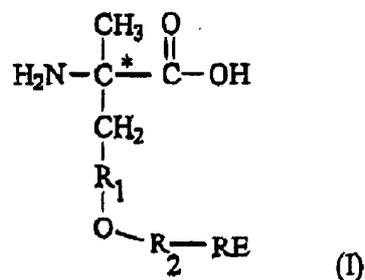
15、根据权利要求 12 所述的化合物, 其中 R_4 是磺酰基.

16、根据权利要求 15 所述的化合物, 其中 R_4 选自甲苯磺酰基、三氟甲磺酰基、甲磺酰基、trimsyl、tripsyl、对溴苯磺酰基或 nosyl.

20 17、根据权利要求 16 所述的化合物, 其中 R_4 是三氟甲磺酰基.

18、根据权利要求 17 所述的化合物, 其中 R_3 是丙基.

19、一种合成下式(I)化合物的方法:

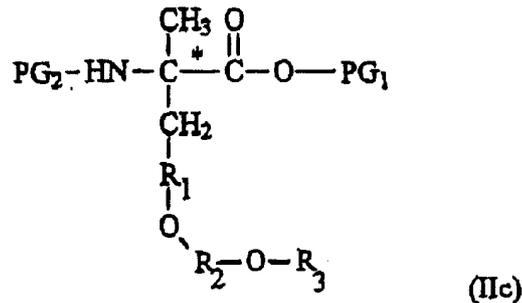


25 式中:

有星号标记的 C 代表手性中心, 该化合物以 L-形式、D-形式存在或以外消旋混合物存在;

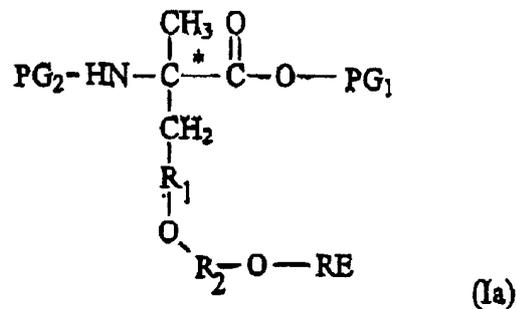
R_1 选自苯基;
 R_2 是 C_1-C_7 烷基, 以及
 RE 选自 ^{18}F ,
 该方法包括下述步骤:

5 (1) 采用下式 (IIc) 化合物:



式中:

10 R_1 、 R_2 如前面相同, R_3 是离去基团, PG_1 是羧基保护基团, 而 PG_2 是氨基保护基团, 使该化合物与 RE 盐反应, 其中 RE 是如前面相同, 得到式 (Ia) 化合物:



式中 R_1 、 R_2 、 RE 、 PG_1 和 PG_2 如前面相同;

(2) 除去保护基团。

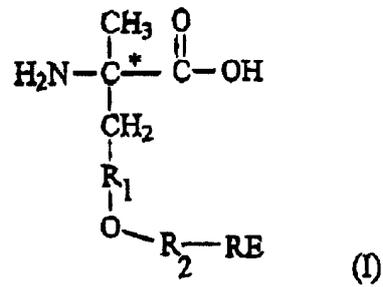
15 20、根据权利要求 19 所述的方法, 其中 R_3 选自甲苯磺酰基、三氟甲磺酰基、甲磺酰基、trimsyl、tripsyl、对溴苯磺酰基或 nosyl。

21、根据权利要求 20 所述的化合物, 其中 R_3 是三氟甲磺酰基。

20 22、一种采用正电子发射断层显像法 (PET) 或采用单光子发射计算机断层显像法 (SPECT) 使病人肿瘤成像的方法, 该方法包括:

给病人施用对肿瘤成像有效量的式 (I) 化合物, 或在药学上可接

受的该化合物的盐:



式中:

- 5 有星号标记的 C 代表手性中心, 该化合物以 L-形式、D-形式存在或以外消旋混合物存在;

R_1 选自苯基;

R_2 是 C_1 - C_7 烷基; 以及

RE 选自 ^{18}F , 以及

- 10 使用 PET 或 SPECT 显像法将肿瘤成像。

23、根据权利要求 22 所述的方法, 其中肿瘤选自脑、乳房、前列腺、结肠、肺、肝脏、胰腺、胃、淋巴、子宫、子宫颈、肢、肉瘤和黑素瘤。

新的成像剂及其前体与制备方法

技术领域

5 本发明涉及一种新的成像剂、其前体以及制备方法。

背景技术

短半衰期的放射性化合物可用作诊断癌和脓肿的成像剂。在常规生产这样的成像剂时应该有安全与生产方面的考虑。有利的是在确保快速和稳定生产成像剂的同时将接触时间降至最低。

10 实施成像程序一般有两类。在正电子发射断层显像法(PET)中,可检测衰变放射性核素发射的两种 β 射线。在单光子发射计算机断层显像法(SPECT)中,可检测衰变放射性核素发射的一种 β 射线。PET可比较精确地定位肿瘤。但SPECT比较简单又易于操作,因此使用得比较多。

15 一般来说, PET使用用如 ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{13}N 和 ^{15}O 之类正电子-发射体标记的放射性化合物, 而SPECT使用用如 ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{13}N 和 ^{15}O 之类单-光子-发射体标记的放射性化合物, 尽管 ^{75}Br 和 ^{124}I 也可以使用。另一方面, SPECT一般使用中子比质子多的发射性核素, 例如 ^{67}Ga 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{126}I 、 ^{131}I 和 ^{201}Tl 。

20 在该技术中, 曾使用以葡萄糖为主要成分和以氨基酸为主要成分的化合物作为成像剂。由于以氨基酸为主要成分的化合物比较快的摄取与进入蛋白质合成, 所以它们比较多地用于分析肿瘤细胞。在以氨基酸为主要成分的复合物中, 成功地使用过含有 ^{11}C 和 ^{18}F 的化合物。适合成像的含有 ^{11}C -放射性标记的氨基酸例如包括L-[1- ^{11}C]白氨酸
25 (Keen等人, 《J. Cereb. Blood Flow Metab.》, 1989 (9): 429-45), L-[1- ^{11}C]酪氨酸(Wiesel等人, 《J. Nucl. Med.》1991 (32): 2041-49)、L-[甲基- ^{11}C]蛋氨酸(Comar等人, 《Eur. J. Nucl. Med.》1976 (1): 11-14)和L-[1- ^{11}C]蛋氨酸(Bolster等人, 《Appl. Radiat. Isot.》, 1986 (37): 1069-70)。但是, 含有 ^{11}C -放射性标记氨基酸由
30 于 ^{11}C 的短半衰期($T_{1/2}=20$ 分钟)而其应用性有限。因此, 已在合成与评价其他放射性核素方面作出了许多的努力, 例如前面列出的那些核素。两种含有 ^{18}F 的放射性标记氨基酸, 4-[^{18}F]氟-L-苯基丙氨酸和

2- ^{18}F 氟-L-酪氨酸, 显示出蛋白质的加入, 但未校正的合成产率只有5%以下. 参见 Arnstein 等人《生物化学杂志》(Biochem. J.), 1984 (1): 340-46, 和 Coenen 等人,《Radioisot. Klinik. Forschung》, 1988 (18): 402-40.

- 5 近来, 曾采用亲电子取代法合成出 2-和 3-L- ^{18}F 氟- α -甲基酪氨酸 (Tomiyoshi 等人, 《Nucl. Med. Commun.》, 1997 (18): 169-75). 可惜, 这样一种生产方法的放射化学产额很低. 另一个新近合成的化合物是 o-(2- ^{18}F 氟乙基)-L-酪氨酸 (Wester 等人,《J. Nucl. Med.》, 1999 (40): 205-212). 这篇文章描述了采用亲质子反应合成靶化合物, 其产率为 40-60%. 但是, 该反应要求两步合成.

发明内容

本发明的一个目的是研制适合在 PET 和 SPECT 中使用的新成像剂, 这些成像剂克服了已知化合物的缺陷.

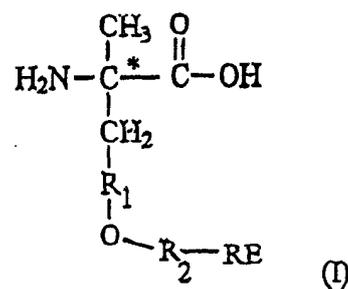
- 15 本发明的另一个目的是提供一种采用一步合成, 通过亲质子路径生产这样一些化合物的方法.

本发明的还一个目的是提供用于生产本发明新成像剂的前体化合物.

运用本发明可以达到这些目的.

本发明包括式 (I) 化合物, 或在药学上可接受的该化合物的盐:

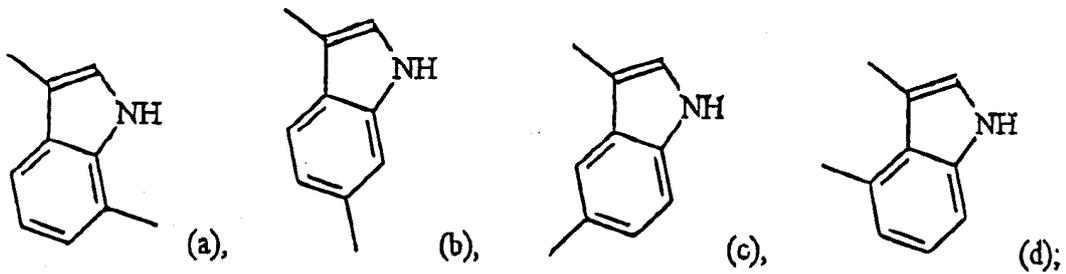
20



式中:

有星号标记的 C 代表手性中心, 该化合物以 L-形式、D-形式存在或以外消旋混合物存在;

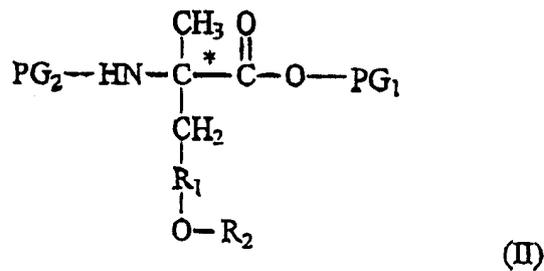
- 25 R_1 选自单键、苯基和下式 (a)、(b)、(c) 或 (d) 基团:



R_2 是 C_1-C_7 烷基; 以及

RE 选自 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{67}Ga 、 ^{75}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{126}I 、 ^{131}I 和 ^{201}Tl , 优选地 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{18}F 。

本发明还包括式 (II) 化合物, 它们用于制备式 (I) 化合物。



式中:

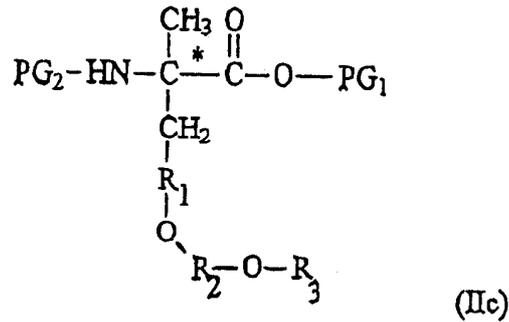
10 R_1 是如式 (I) 化合物所指出的相同;

R_2 是 H 或 $-R_3-O-R_4$ 基团, 其中 R_3 是 C_1-C_7 烷基, R_4 是 H 或离去基团, 优选地磺酰基如甲苯磺酰基、三氟甲磺酰基、甲磺酰基、trimsyl、tripsyl、对溴苯磺酰基或 nosyl。

PG_1 是羧基保护基团; 以及

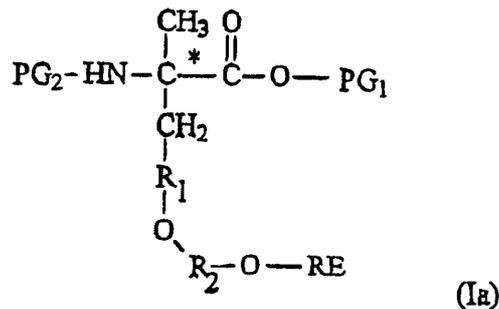
15 PG_2 是氨基保护基团。

本发明还包括一种合成式 (I) 化合物的方法, 该方法是采用下述式 (IIc) 化合物:



式中:

R_1 、 R_2 、 PG_1 和 PG_2 是如式 (I) 化合物所指出的相同; R_3 是离去基团, 优选地磺酰基如甲苯磺酰基、三氟甲磺酰基、甲磺酰基、trimsyl、tripsyl、对溴苯磺酰基或 nosyl, 使该化合物与 RE 盐反应, 其中 RE 是如式 (I) 化合物所指出的相同, 得到式 (Ia) 化合物:



式中 R_1 、 R_2 、RE、 PG_1 和 PG_2 如前面相同; 再除去保护基团。

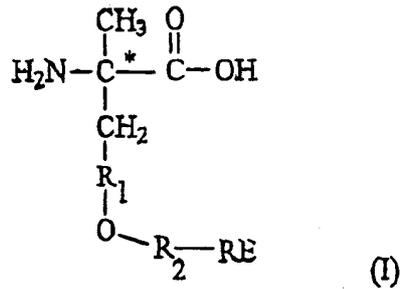
10 附图简述

图 1 表明活体外在乳腺癌细胞中细胞摄取本发明化合物 (^{18}F -FPAMT) 与现有技术化合物 (^{18}F -FDG) 的试验比较。

图 2 表明在有 Fischer 344 肿瘤的鼠中本发明化合物 (^{18}F -FPAMT) 与现有技术化合物 (^{18}F -FDG) 在活体内组织分布的比较。

15 优选的具体实施方案的描述

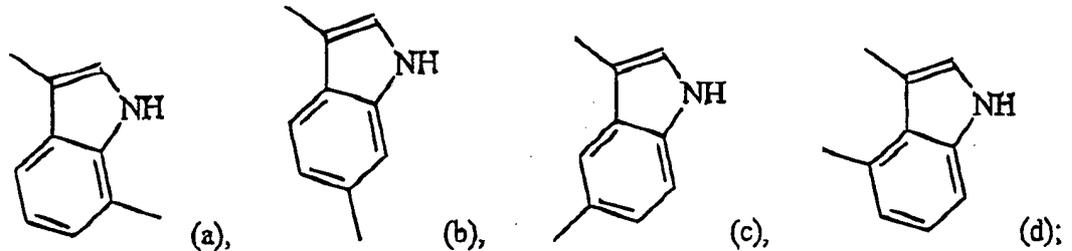
在本发明中, 研制出式 I 化合物:



式中:

有星号标记的 C 代表手性中心, 该化合物以 L-形式、D-形式存在或以外消旋混合物存在;

5 R_1 选自单键、苯基和下式 (a)、(b)、(c) 或 (d) 基团:



R_2 是 C_1 - C_7 烷基; 以及

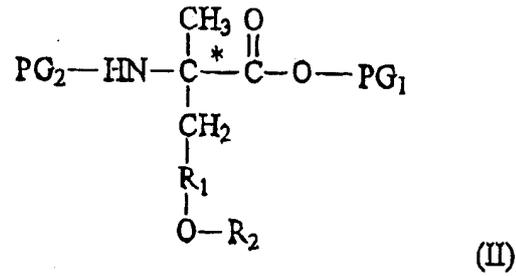
10 RE 选自 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{67}Ga 、 ^{75}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{126}I 、 ^{131}I 和 ^{201}Tl , 优选地 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{18}F 。

优选地, R_1 是苯基。当 R_1 是苯基时, $-\text{O}-\text{R}_2-\text{RE}$ 基团可以是对-、间-或邻位 CH_2 基团。优选的是 $-\text{O}-\text{R}_2-\text{RE}$ 基团为对位 CH_2 基团。

R_2 优选地是 C_2 - C_6 烷基, 更优选地 C_2 - C_5 烷基。最优选的是 R_2 为丙基。

15 式 (I) 化合物含有在 α -C 的手性中心。因此, 本发明的化合物可以 L-形式、D-形式或外消旋混合物形式存在。优选的是该化合物以 L-形式存在。

本发明还包括式 (II) 化合物:



式中:

R_1 是如式 (I) 化合物所指出的相同;

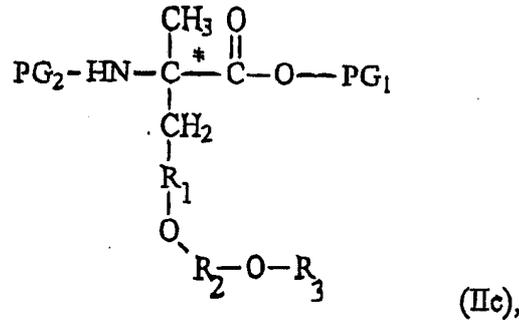
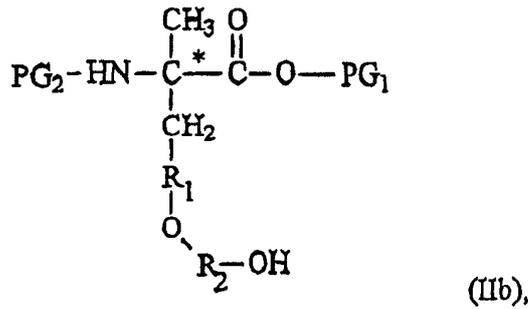
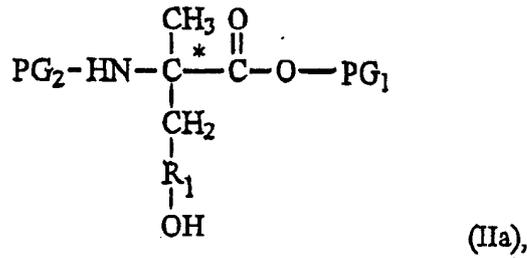
R_2 是 H 或 $-\text{R}_3-\text{O}-\text{R}_4$ 基团, 其中 R_3 是 C_1-C_7 烷基, R_4 是 H 或离去基团,
 5 优选地磺酰基如甲苯磺酰基、三氟甲磺酰基、甲磺酰基、trimsyl、tripsyl、对溴苯磺酰基或 nosyl;

PG_1 是羧基保护基团; 以及

PG_2 是氨基保护基团。

式 (II) 化合物可用作制备式 (I) 化合物的中间体。

10 更特别地, 式 (II) 化合物可以分成三小类 (IIa)、(IIb) 和 (IIc)。



它们是制备式(I)化合物的重要中间体,

式中,在每种情况下:

R_1 和 R_2 是如式(I)化合物所指出的相同;

5 R_3 是离去基团,优选地磺酰基,例如甲苯磺酰基、三氟甲磺酰基、甲磺酰基、trimethylsilyl、triphenylsilyl、对溴苯磺酰基或nosyl;

PG_1 是羧基保护基团;以及

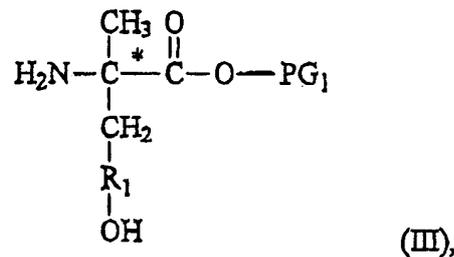
PG_2 是氨基保护基团。

正如前面所指出的,式(II)化合物的离去基团优选地是磺酰基
10 团,但是如本技术领域的普通技术人员已知的任何合适的离去基团都可以使用。特别优选的是甲苯磺酰基、三氟甲磺酰基、甲磺酰基、trimethylsilyl、triphenylsilyl、对溴苯磺酰基或nosyl,更优选是甲苯磺酰基、三氟甲磺酰基和甲磺酰基,最优选是甲苯磺酰基。

15 保护基团(PG_1 和 PG_2)可以是如本技术领域的普通技术人员已知的任何合适的羧基保护基团和氨基保护基团。可以参见J. F. W. McOmie

编辑的《有机化学中的保护基团》，Plenum 出版社出版，1973 和 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, 《有机合成中的保护基团》，John Wiley & Sons, 1991, 每篇都作为参考文献引入本文。PG₁ 例如可以是烷基，像甲基、乙基或丙基。PG₂ 例如可以是叔丁氧羰基。

- 5 一般地，制备式 (I) 化合物的反应流程如下。采用式 (III) 原料化合物：



- 10 式中 R₁ 和 PG₁ 是如式 (I) 化合物所指出的相同，例如 α-甲基酪氨酸 (C₁-C₃) 烷基酯、α-甲基丝氨酸 (C₁-C₃) 烷基酯或 α-甲基羟基色氨酸 (C₁-C₃) 烷基酯，使该化合物在合适的溶剂中与提供合适保护基团 PG₂ 的化合物如二-碳酸二叔丁酯 (它提供叔丁氧羰基 (Boc)) 反应以保护胺，得到式 (IIa) 化合物。

- 15 之后，式 (IIa) 化合物在合适的溶剂中与卤化的 C₁-C₇ 链烷醇反应得到式 (IIb) 化合物。

之后，式 (IIb) 化合物在合适的溶剂中与卤化的离去基团如卤素-甲苯磺酰基反应得到式 (IIc) 化合物。

- 20 式 (IIc) 化合物在合适的溶剂中与如前面定义的 RE 盐如 K-¹⁸F 反应得到式 (Ia) 化合物。例如使用 TFA 通过除去保护基团 (PG₁ 和 PG₂) 将式 (Ia) 化合物转化成式 (I) 化合物。

- 25 在举例说明的具体实施方案中，3-[¹⁸F] 氟丙基-α-甲基酪氨酸，本发明化合物的放射化学产额比使用亲电子方法合成的 ¹¹C 和 ¹⁸F-标记氨基酸高得多。另外，本发明的化合物是稳定的，显示出在肿瘤中的高摄取。本发明的化合物可用于鉴别肿瘤恶性程度 (例如脑、乳房、前列腺、结肠、肺、肝脏、胰腺、胃、淋巴、子宫、子宫颈、肢、肉瘤和黑素瘤)。本发明的化合物还用于神经系统疾病 (例如阿尔茨海默氏病，亨特氏病)、脓肿、炎症和感染疾病的成像。合适的剂量是已知的，

或可以由本技术领域的普通技术人员很容易确定。

实施例

实验 1 : N-叔-丁氧基羰基- α -甲基酪氨酸甲酯的合成

α -甲基酪氨酸 HCl 甲酯	MW 245.7
	Wt 2.54 克
	10.33 毫摩尔
二碳酸二-叔-丁酯	MW 218.25
	Wt 2.20 克
	10.08 毫摩尔
三乙胺	MW 101
	Wt 2.50 克, 即 3.6 毫升
	24.8 毫摩尔

5 α -甲基酪氨酸甲酯(2.54 克)溶于 16 毫升二甲基甲酰胺(DMF)中, 加入三乙胺(3.6 毫升)使其变得混浊。再加入二碳酸二-叔-丁酯(2.20 克), 该混合物搅拌一夜。在高真空下蒸去 DMF 后, 该物料用乙醚(30 毫升)处理, 生成了沉淀。这种沉淀经过滤后弃去。蒸发滤液可得到 3.38 克(在真空下干燥)无色液体。使用己烷: 醋酸乙酯(1:1)进行 TLC 分析表明, 产品的 Rf 为 0.7, 而原料为 0.1。

10 实验 2 : N-叔-丁氧基羰基-O-[3-羟丙基]- α -甲基酪氨酸甲酯的合成

N-叔-丁氧基羰基- α -甲基酪氨酸甲酯	MW 309.2
	Wt 1.7 克
	5.50 毫摩尔
3-溴丙醇	MW 138.9
	Wt 924 毫克, 即 0.6 毫升
	6.65 毫摩尔
乙醇钠(NaOEt)	MW 68.05
	Wt 742 毫克
	10.90 毫摩尔

前面合成的 N-叔-丁氧基羰基- α -甲基酪氨酸甲酯(1.70 克)溶于 25 毫升无水乙醇中, 再用无水乙醇钠(742 毫克)处理。然后加入 3-溴

丙醇(924毫克, 0.6毫升), 该溶液回流5小时。然后蒸去乙醇, 加入100毫升二氯甲烷, 该溶液再用100毫升水洗涤。在用 $MgSO_4$ 干燥后, 蒸去溶剂, 用EtOAc:己烷(1:1)显色, 在TLC板上得到两个斑点。第一个斑点是产品, 第二个斑点是原料。该产物用硅胶柱纯化, 使用EtOAc:己烷(1:1)洗脱。得到的产量为620毫克(MW367.2, 31%)。

实验3: N-叔-丁氧基羰基-0-[3-甲苯磺酰基丙基]- α -甲基酪氨酸甲酯的合成

N-叔-丁氧基羰基-0-[3-羟丙基]- α -甲基酪氨酸甲酯	MW 367.2
	Wt 620毫克
	1.69毫摩尔
对-甲苯磺酰氯(甲苯磺酰氯)	MW 190.5
	Wt 400毫克
	2.10毫摩尔
吡啶 d=0.98克/毫升	MW 79
	Wt 500毫克
	6.33毫摩尔

前面合成的 N-叔-丁氧基羰基-0-[3-羟丙基]- α -甲基酪氨酸甲酯(620毫克)溶于10毫升氯仿中, 仔细地用对-甲苯磺酰氯(400毫克, 它是甲苯磺酰氯)和0.5毫升吡啶(500毫克)处理。让其反应一夜后, 将溶剂的体积减少到2毫升, 再加入到硅胶柱进行纯化。该柱用EtOAc:己烷(2:1)洗涤, 第4-6个馏分合并得到400毫克, 45.4%产物。采用TLC分析, 用EtOAc:己烷显色表明原料与甲苯磺酰氯之间的产物。

实验4: 3- ^{18}F -氟丙基- α -甲基酪氨酸(^{18}F]FPAMT)的合成

在1.0毫升95%富含氧-18的水中的氟-18从回旋加速器靶转移到阴离子交换柱(OH型), 在该柱中 ^{18}F 被捕获, 而 ^{18}O -水通过, 并收集在瓶中。用1.5毫升0.01摩尔碳酸钾将柱中的 ^{18}F 洗涤到装有26毫克2,2,2-六氟二氮双环二十六烷的反应容器中。得到的氟化钾/六氟二氮双环二十六烷配合物, 然后先在真空下蒸馏, 然后余下的水与三份1.5毫升乙腈共沸蒸馏进行干燥。

让 ^{18}F 配合物与4毫克溶于0.5毫升乙腈(1号管)的N-叔-丁氧基

羧基-0-[3-甲苯磺酰基丙基]- α -甲基酪氨酸甲酯(甲苯磺酰基前体; PAMT-OTs)的甲苯磺酰基交换。这种交换在 95℃ 进行 15 分钟。

冷却的乙腈溶液通入干的标准 500 毫克硅胶柱(Sep-Pak 柱(Not C-18))。用 3 毫升乙醚将这种材料洗脱到 2 号管中,在该管中将溶剂(乙醚/乙腈)蒸发到约 1 毫升。

在室温下于 20 分钟内加入 0.1 毫升三氟乙酸除去保护基团。该溶液蒸发至干,再往该管(2 号)加入 2 毫升水。在温热(40℃)后,让该水溶液通过 0.22 微米过滤器灭菌。

最后的产物进行无菌分析,还采用高效液相色谱和 TLC 进行放射化学纯度分析。

实验 5: 在活体外细胞摄取试验

装有 50 000 乳腺癌细胞的每个穴中加入 13762 细胞系(0.5 毫升/井)与 2 微居里 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FPAMT。0.5-4 小时培养后,该细胞用硫酸盐缓冲盐溶液洗涤 3 次,接着用胰蛋白酶释放细胞。该细胞使用 γ 计数器进行计数。

观察到在乳腺癌细胞系中, ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FPAMT 的摄取随时间变化而增加。表明培养 0.5 小时和 2 小时后, ^{18}F -FPAMT 摄取比 ^{18}F -FDG 稍微高些(图 1)。

实验 6: 在活体内组织分布

对有肿瘤体积为 1.2 厘米的 Fischer 344 肿瘤的鼠(体重 150-155 克),其施用 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FPAMT(10 微居里/鼠,静脉内)。在 30 分钟、2 小时和 4 小时进行了生物学分布的研究。

^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FPAMT 的肿瘤/血液和肿瘤/肌肉比随时间变化而增加。在 2 小时骨摄取 ^{18}F -FPAMT 增加,认为在活体内出现了去氟化作用(图 2)。表 1 和 2 列出每克组织重量的注入剂量%(列出的值代表 3 支动物的标准偏差)。

表 1 在有乳腺癌的鼠中 ^{18}F -FPAMT 生物学分布
每个器官或组织注入 ^{18}F -FPAMT 剂量 %

	30分钟	2小时	4小时
血液	0.638±0.021	0.298±0.032	0.081±0.007
肺	4.812±0.457	0.541±0.084	0.105±0.008
肝脏	6.542±1.142	3.587±0.500	0.930±0.049
胃	0.440±0.052	0.190±0.024	0.070±0.002
脾	0.404±0.023	0.215±0.029	0.067±0.009
肾	8.060±0.101	7.721±1.027	1.467±0.236
甲状腺	0.730±0.126	0.860±0.045	1.220±0.260
肌肉	0.318±0.043	0.154±0.017	0.055±0.012
肠	0.838±0.058	0.627±0.209	0.148±0.015
肿瘤	0.454±0.016	0.312±0.024	0.069±0.003
骨	0.447±0.045	1.256±0.117	1.502±0.214
心脏	0.445±0.019	0.219±0.024	0.054±0.007
肿瘤/血液	0.712±0.013	1.079±0.171	0.853±0.036
肿瘤/肌肉	1.464±0.138	2.057±0.176	1.322±0.341
肿瘤/肺	0.095±0.006	0.599±0.079	0.658±0.081

表 2 在有乳腺癌的鼠中 ^{18}F FDG 生物学分布
每个器官或组织注入 ^{18}F FDG 剂量%

	30分钟	2小时	4小时
血液	0.58±0.044	0.47±0.072	0.25±0.017
肺	0.62±0.054	0.52±0.137	0.23±0.022
肝脏	0.88±0.144	0.85±0.040	0.79±0.039
脾	0.57±0.068	0.45±0.046	0.19±0.012
肾	0.96±0.123	0.85±0.158	0.51±0.037
肌肉	1.42±0.087	0.69±0.072	0.31±0.048
骨	0.30±0.036	0.28±0.013	0.22±0.017
肿瘤	0.90±0.113	1.05±0.111	0.69±0.097
肿瘤/血液	1.57±0.188	2.24±0.204	2.41±0.676
肿瘤/肌肉	0.66±0.066	1.52±0.175	2.20±0.158

- 这里参照某些优选的具体实施方案描述了本发明。但是其上一些明显变化对本技术领域的技术人员来说将变得显而易见时，并不认为本
- 5 发明受其限制。

在乳腺癌细胞系13762中
18F-FDG和18F-FPAMT
的细胞摄取

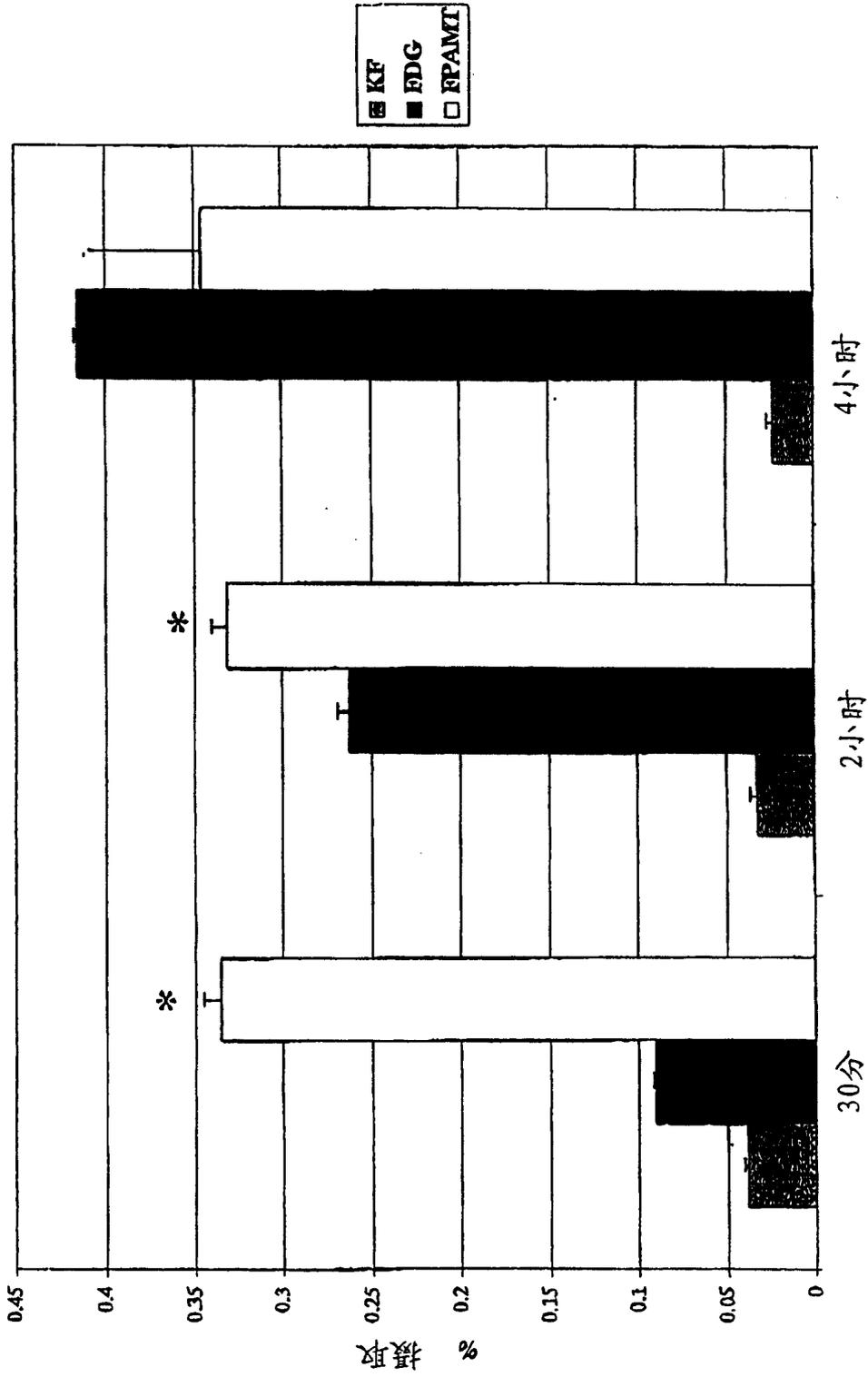
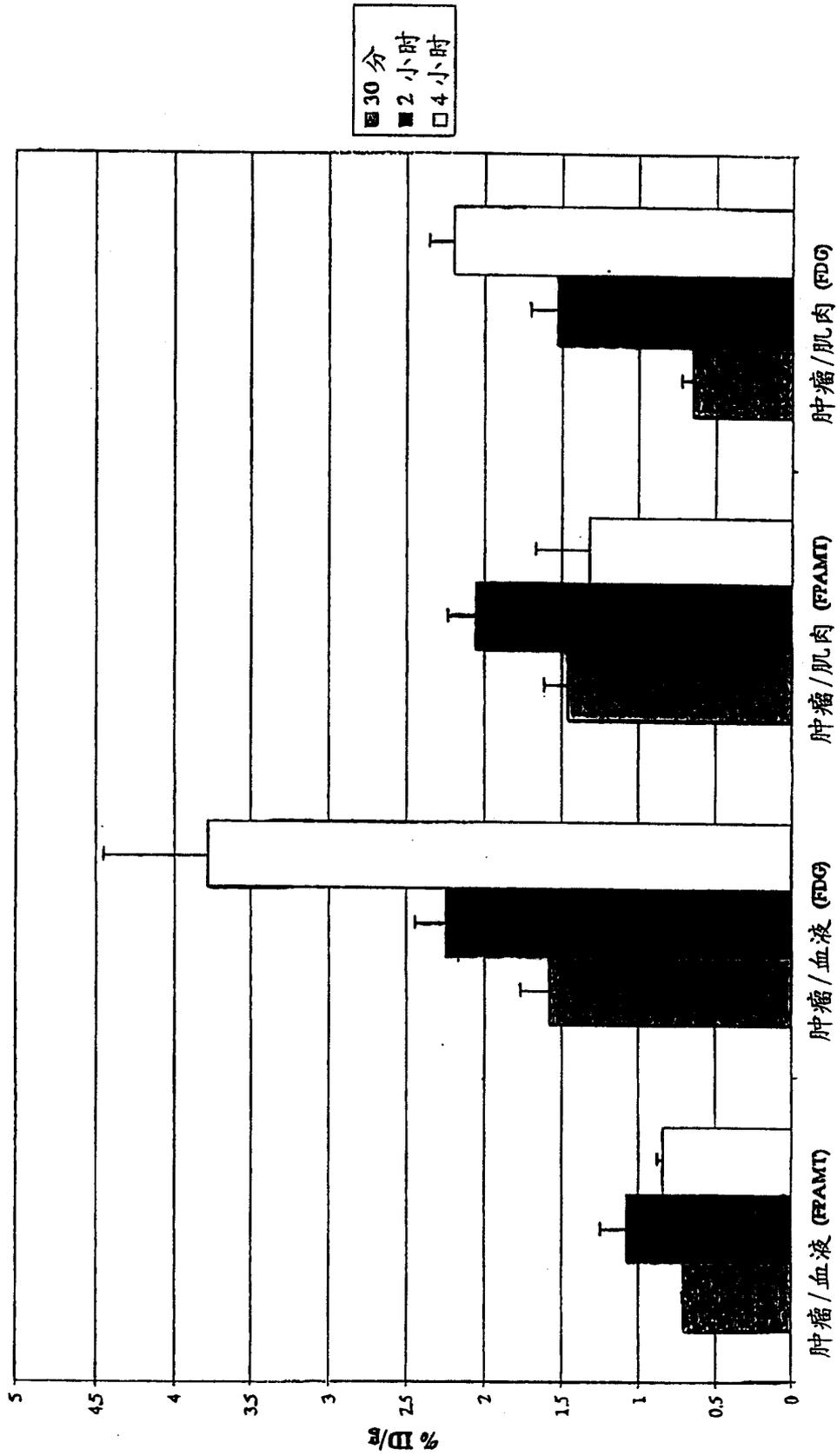


图 1

在有乳腺癌的鼠中 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FPAMT 的肿瘤与组织计数强度比



时间

图 2