

^{18}F 标记非甾体类孕酮受体显像剂的制备

蒲雯雯^{1,2}, 姚君², 林建国^{2,*}, 邱玲²,
刘学文², 罗世能², 马海霞^{1,*}

1. 西北大学 化工学院, 陕西 西安 710069; 2. 江苏省原子医学研究所 卫生部核医学重点实验室, 江苏 无锡 214063

摘要:孕酮受体(PR)在乳腺癌中的水平可对乳腺癌的激素治疗进行预测和指导。5-[4-(3-氟丙基)-4-甲基-2-氧-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基]-1H-吡咯-2-甲腈($^{19}\text{FPr-Tanaproget}$)是 Tanaproget 的衍生物,它作为孕酮受体激动剂,对 PR 有高选择性和高亲和力,用放射性核素 ^{18}F 标记、正电子发射断层(PET)技术显像,可通过检测 PR 的情况,对乳腺癌进行诊断、治疗和预后评估。本实验以自制的氟标记前体,先合成了参比化合物 $^{19}\text{FPr-Tanaproget}$,再在氟多功能模块上合成了 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$,经 Sep-Pak C-18 柱和 HPLC 分离得到放化纯大于 97% 的产物。室温下在水中和血清中分别放置 6 h,放化纯仍大于 95%。对标记率影响因素进行了优化,结果显示,最佳标记温度、时间、前体浓度分别为 100 °C、35 min 和 32.7 mmol/L,此条件下总的合成时间为 45 min,放化产率可达到 10.9% (已校正)。

关键词: Tanaproget 衍生物; $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$; 标记率; 显像剂

中图分类号: R817 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-9950(2013)06-0339-07

doi: 10.7538/hhx.2013.35.06.0339

Synthesis of ^{18}F -Labelled Nonsteroidal Compound as Potential Progesterone Receptor Imaging Agent

PU Wen-wen^{1,2}, YAO Jun², LIN Jian-guo^{2,*}, QIU Ling², LIU Xue-wen²,
LUO Shi-neng², MA Hai-xia^{1,*}

1. College of Chemical Engineering, Northwest University, Xi'an 710069, China;

2. Key Laboratory of Nuclear Medicine, Ministry of Health, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China

Abstract: The level of progesterone receptors (PR) in breast tumors can be used to guide the endocrine therapy of breast cancer. As the tanaproget analogue, 5-[4-(3-fluoro-propyl)-4-methyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl]-1H-pyrrole-2-carbonitrile ($^{19}\text{FPr-Tanaproget}$) is a nonsteroidal progesterone receptor agonist with very high PR binding affinity and high selectivity. Radiolabeled with fluorine-18, it might be used to image PR-positive breast tumors by positron emission tomography (PET). The nonradioactive $^{19}\text{FPr-Tanapro-$

收稿日期:2012-10-15; 修订日期:2013-11-04

基金项目:国家自然科学基金资助项目(21001055); 2010年度江苏省企业博士基金计划项目及江苏省卫生厅科研资助项目(H200963)

作者简介:蒲雯雯(1986—),女,陕西宝鸡人,硕士研究生,化学工艺专业

* 通信联系人:林建国,男,副研究员,从事放射性药物研究

马海霞,女,教授,从事放射性药物研究

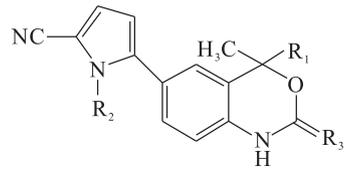
get and radioactive $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ were synthesized. Crude $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ was separated by Sep-Pak C-18 and semi-preparative HPLC, respectively. The results show that the radiochemical purity is over 97%. It is very stable *in vitro* within 6 h in saline and serum incubation. The factors influencing labeling efficiency were investigated. The results indicate that the optimal preparation conditions are as follows: the reaction temperature is 100 °C; the reaction time is 35 min; and the concentration of precursor is 32.7 mmol/L. Under this condition, the total synthesis time is 45 min, and the corrected radiochemical yield can achieve to 10.9%.

Key words: Tanaproget derivative; $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$; labeling efficiency; imaging agent

乳腺癌是严重危害女性健康的常见恶性肿瘤,它的生长与内分泌激素密不可分。内分泌激素可以改变激素依赖性肿瘤的内分泌环境,使肿瘤细胞异常增殖停留在 G_0/G_1 期,抑制肿瘤的生长。激素受体主要用于调节基因表达、细胞功能等,一些特殊的甾体类受体可促使癌细胞的生长,例如乳腺癌中的雌激素受体和孕酮受体、前列腺中的雄激素受体等^[1]。选择性高的孕酮受体激动剂在临床上已得到应用,除了潜在的用于雌性避孕,还可以治疗各种常见的妇科疾病,包括激素依赖性癌症和非恶性慢性子宫肌瘤及子宫内膜异位症等。目前临床用药多为甾体类,如孕酮、抗孕激素 RU486 等,但该类药物选择性较低,会与其他甾体类受体发生交叉反应,如糖皮质激素受体 (GR)、雄激素受体 (AR)、雌激素受体 (ER)^[2-3]。最新研究表明,与甾体类孕酮受体配体相比,非甾体类孕酮受体配体与孕酮受体结合有很高的亲和性和更好的组织受体选择性^[4-6]。

Tanaproget 是一个新型的非甾体类孕酮受体激动剂,与其他同类孕酮受体激动剂相比,其活性更高,在人类孕酮受体竞争结合实验中表现出更好的 PR 亲和力及选择性(未表现出 ER、AR、GR 激动活性,只有很弱的 GR 阻滞活性)^[7-10]。 $^{19}\text{FPr-Tanaproget}$ 是 Tanaproget 的类似物,不改变 Tanaproget 的母体结构,只将侧链取代基稍做改变,就能得到比 Tanaproget 亲和性更高的药物。文献^[11]研究发现,吡咯氮 R_2 上的取代会降低化合物的亲和性,用丙基或乙基取代 R_1 上的甲基,其亲和性会更好,且 R_3 处的 S 被 O 取代,不会影响化合物的激动性。两个化合物的对比结构示于图 1。

为了获得亲和力和选择性更好的 PET 受体显像剂,本工作根据 Tanaproget 衍生物构效关系,以易离去基团甲磺酸酯 (OMs) 作为标记前体



Tanaproget: $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{S}$;

$^{19}\text{FPr-Tanaproget}$: $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^{19}\text{F}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{O}$

图 1 Tanaproget 和 $^{19}\text{FPr-Tanaproget}$ 的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of Tanaproget and $^{19}\text{FPr-Tanaproget}$

化合物的先导基团^[12],合成了化合物 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$,同时本工作对前体浓度、反应温度、反应时间等因素进行考察,以期改善标记工艺条件,提高标记率,为后期进一步研究做好准备。

1 实验材料

1.1 试剂

5-(4-3-甲磺酰基)-4-甲基-2-氧-2,4-二氢-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基-N-叔丁基吡咯-2-甲腈,纯度 99%,本实验室制备^[11];四丁基氟化胺三水合化合物、叔丁醇、甲醇,分析纯,国药集团化学试剂公司;氨基聚醚 (K_{222})、无水乙腈,分析纯,北京派特生物技术有限公司; $^{18}\text{F}^-$ 由日本住友 HM-7 型回旋加速器生产,采用核反应 $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$, 1.5 mL H_2O [^{18}O]富氧水靶,用 16.5 MeV、25 μA 的质子束连续轰击 20 min 左右得到 11~15 GBq $^{18}\text{F}^-$ 富集在 QMA 柱上,用 $K_{222}/\text{K}_2\text{CO}_3$ 乙腈溶液洗脱至反应管。

1.2 仪器与设备

PET-MF-2V-IT-I 型氟多功能合成模块,北京派特生物技术有限公司。分析型高效液相色谱仪 (HPLC),配有 Waters 1525 型泵、Waters 2487 紫外检测器、Perkin Elmer 放射性检测器;半制备 HPLC,配有 Waters 2545 型泵、Waters 2998 型紫

外检测器、Perkin Elmer 放射性检测器;阴离子交换柱(QMA 柱);Sep-Pak C-18 小柱;Sep-Pak 中性氧化铝小柱;美国 Waters 公司。NICOLET NEXUS470 型傅立叶变换红外光谱仪,美国 Thermo 公司。

2 实验方法

2.1 ¹⁹FPr-Tanaproget 的合成

标记前体 1 参照文献由实验室自制,合成路线示于图 2。氮气保护下,在三口烧瓶中加入化合物 1(500 mg, 1.02 mmol),溶于 80 mL 叔丁醇

中,加入四丁基氟化铵三水合化合物(483 mg, 1.53 mmol),混合液加热到 90 °C,回流反应 2 h,再将温度升高到 160 °C,反应 20 min 结束。以蒸馏水洗涤,乙酸乙酯萃取(30 mL×3),无水硫酸钠干燥,以 V(乙酸乙酯):V(石油醚)=1:1 用柱层析法得到黄色油状物¹⁹FPr-Tanaproget(360 mg),产率 68%。

2.2 ¹⁸FPr-Tanaproget 的合成

采用多功能氟自动化合成模块装置,操作流程参照文献[13-15]并加以改进,合成路线示于图 3,合成装置示意图示于图 4。

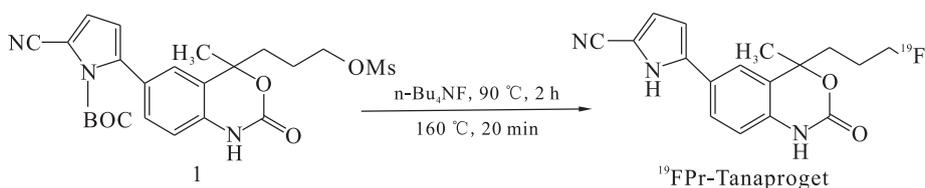


图 2 ¹⁹FPr-Tanaproget 的合成路线

Fig. 2 Synthesis of ¹⁹FPr-Tanaproget

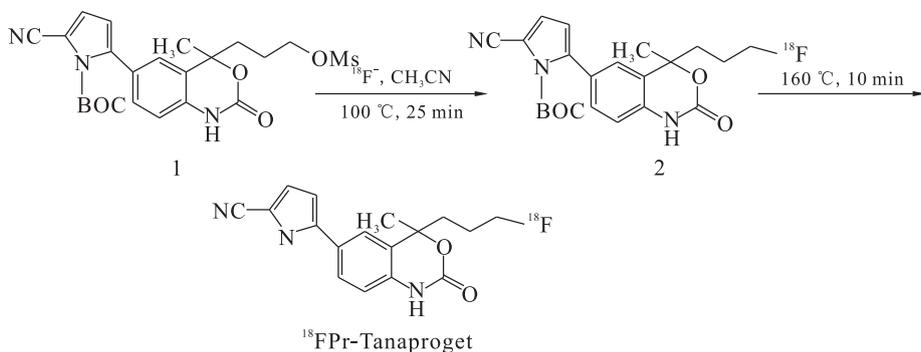


图 3 ¹⁸FPr-Tanaproget 的合成路线

Fig. 3 Synthesis of ¹⁸FPr-Tanaproget

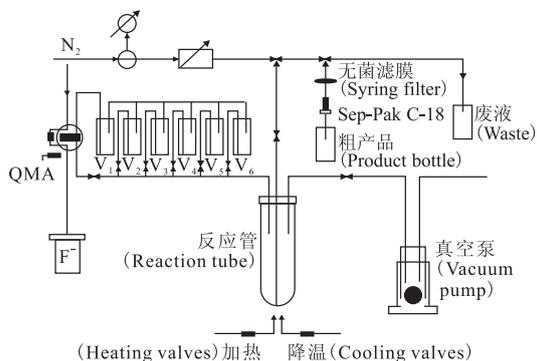


图 4 ¹⁸FPr-Tanaproget 自动合成装置示意图

Fig. 4 Autosynthesis module of ¹⁸FPr-Tanaproget

具体标记步骤如下:无载体¹⁸F⁻由回旋加速器通过¹⁸O(p,n)¹⁸F核反应产生,俘获于经预处理的QMA柱上,经V₁瓶中1.5 mL stock溶液(K₂₂₂/K₂CO₃乙腈溶液)洗脱进入反应管,合成模块自动除水2次,116 °C真空干燥反应管。加入V₃瓶中标记前体1(3.5 mg溶于0.6 mL绝对干燥乙腈中)鼓氮气搅拌,静置后100 °C下开始亲核取代反应25 min继续将温度升高至160 °C,反应10 min结束,脱掉BOC保护基团。冷却后,加入8 mL水(V₄),鼓氮气搅拌,启动负压,使反应管液体经过无菌滤膜和Sep-Pak C-18柱(经20 mL甲醇和10 mL水活化)进入废液,除去大量未反

应 $^{18}\text{F}^-$,粗产品吸附在 C-18 柱上。加 2 mL 乙腈(V_5)于反应管,氮气搅拌,再经负压流过 C-18 柱,产品瓶收集,得到约 1.85 GBq 的放射性物质。产物经制备型 HPLC 分离提纯,流动相为 V(乙腈):V(水)=50:50,流速为 15 mL/min,收集 3.7 min 的峰,即得到纯的 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$,经分析型 HPLC 检测其纯度。放射性活度计检测其放射性活度,经衰变校正($N=N_0/2^n, n=t/110$),计算放化产率^[16]。

2.3 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 放化纯度(RCP)测定

放化纯由分析型 HPLC 放射性检测仪检测: C-18 反向柱(10 μm , 4.6 mm \times 250 mm),流动相为 V(乙腈):V(水)=50:50,流速为 1 mL/min。取产品 10 μL 进样,测定其放化纯。

2.4 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 体外和血清温育稳定性试验

体外稳定性:将用制备型 HPLC 分离好的 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 溶液分别放置 1、2、3、4、5、6 h 后用分析型 HPLC 测其放化纯。

血清温育稳定性:将适量血清加入提纯后的 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$,充分混匀后,置于 37 $^\circ\text{C}$ 水浴锅中恒温孵育,分别取 1、2、3、4、5、6 h 的血清样品,用分析型 HPLC 测其放化纯。

3 结果与讨论

3.1 $^{19}\text{FPr-Tanaproget}$ 的合成

$^{19}\text{FPr-Tanaproget}$ 的结构经质谱、红外、元素分析及核磁氢谱和碳谱表征确认:ESI-MS(图 5): m/z (%):336.1(100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$)。红外光谱 IR(σ, cm^{-1}):3 259.98, 2 925.57, 2 216.62, 1 706.28, 1 518.12, 1 257.81。元素分析实测值(%), $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$ 计算值):C, 63.92(63.11); H, 5.81(5.87); N, 10.17(10.23)。核磁氢谱 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6), δ : 1.78(s, 3H, CH_3), 1.78~1.85(m, 2H, CH_2), 2.10~2.31(m, 2H,

CH_2), 4.50(dt, 2H, F- CH_2), 6.49(dd, 1H, Py-H), 6.92(dd, 1H, Py-H), 6.93(d, 1H, Ar-H), 7.35(d, 1H, Ar-H), 7.47(dd, 1H, Ar-H), 8.82(s, 1H, N-H), 10.10(s, 1H, N-H)。核磁碳谱 ^{13}C NMR(100 MHz, acetone- d_6), δ : 24.82(d, 1C), 25.01(d, 1C), 36.20, 82.62(d, 1C), 83.98, 84.25, 101.07, 106.76, 114.23, 114.85, 120.71, 125.67, 126.05, 135.13, 137.04, 150.08。 $^{19}\text{FPr-Tanaproget}$ 的合成成为 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 的标记提供参照,提前摸索 HPLC 流动相比比例,使标记前体和 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 得到好的分离。图 6 为相同条件下标记前体 1 和 $^{19}\text{FPr-Tanaproget}$ 的 HPLC 图谱。由图 6 可知, $^{19}\text{FPr-Tanaproget}$ 的出峰时间为 9.0 min,标记前体 1 的出峰时间为 14.7 min,两峰相差 5.7 min,可见在这个条件下,能够保证标记前体与目标化合物在半制备 HPLC 柱上的分离。

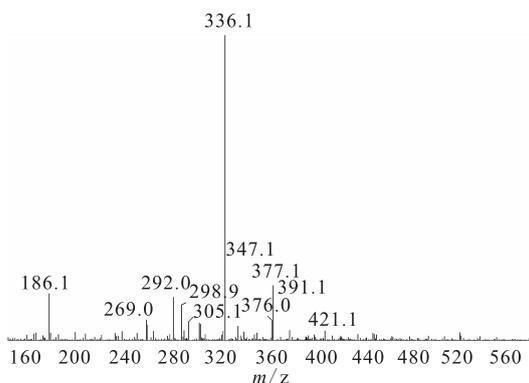


图 5 $^{19}\text{FPr-Tanaproget}$ 的质谱图

Fig. 5 Mass spectrum of $^{19}\text{FPr-Tanaproget}$

3.2 标记率(Y)影响因素分析

3.2.1 残留水分的影响 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 标记属于亲核取代反应,对水分的要求十分严格,即使是少量的水分也会导致标记率下降甚至标记失

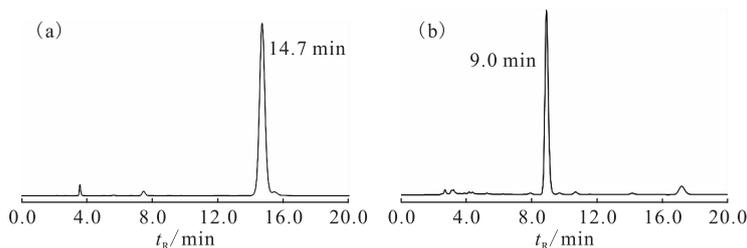


图 6 前体 1(a)和 $^{19}\text{FPr-Tanaproget}$ (b)的 HPLC 分析

Fig. 6 HPLC analyses of precursor 1(a) and $^{19}\text{FPr-Tanaproget}$ (b)

败的不良后果,所以保证反应物干燥十分关键。本实验所用标记前体均为真空干燥箱 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 干燥,直到传输 $^{18}\text{F}^{-}$ 前,迅速溶于干燥乙腈,在气密性良好的氟多功能合成系统中进行标记。由于氟多功能模块自动干燥按照标记 FDG 的程序往往不够彻底,最好采用手动操作,直到干燥完全为止^[17]。

3.2.2 前体浓度对标记率的影响 在反应温度 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、反应时间 30 min 的条件下,考察前体浓度对标记率的影响,实验结果示于图 7(a)。标记率随着前体浓度的增加而增大,当前体浓度达到 32.7 mmol/L 时,这种趋势趋于平缓,这是因为前体浓度增大,单位体积内分子总数增加,分子间有效碰撞增大,反应速率提高,相同的时间下,前体浓度越大,反应越彻底。但是,由于 $^{18}\text{F}^{-}$ 离子数目一定,如果继续增加前体浓度,标记率只会会有微小的提升,且会增加分离提纯的困难,因此,选择前体浓度 32.7 mmol/L 为宜。

3.2.3 反应时间对标记率的影响 在前体浓度 32.7 mmol/L 、反应温度为 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下,考察反

应时间对标记率的影响,试验结果示于图 7(b)。在反应初始阶段,反应时间的增长有利于标记率的提升,标记率随时间的增加急剧提升,当反应进行 30 min 时,标记率的提升速度迅速降低,标记率逐渐趋于稳定。因此,反应时间控制在 35 min 较为有利。

3.2.4 反应温度对标记率的影响 在前体浓度 32.7 mmol/L 、反应时间 30 min 条件下,考察反应温度对标记率的影响,结果示于图 7(c)。温度对标记率的影响呈抛物线形,随着温度的升高,标记率逐渐提高,当温度增加到 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,标记率出现峰值,继续升高温度,标记率反而随之降低。这是由于选择的反应溶剂是乙腈,其沸点较低,温度过高,乙腈会发生爆沸,使反应管内压强增大,蒸发的乙腈进入通气管道后,不能得到及时冷却,无法达到有效回流,使 $^{18}\text{F}^{-}$ 的溶解变差,导致反应不能充分进行;同时,过高的温度还会引发一些副反应,不仅会影响标记率,而且还会造成分离纯化的困难。故在 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 进行反应较为合适^[18-19]。

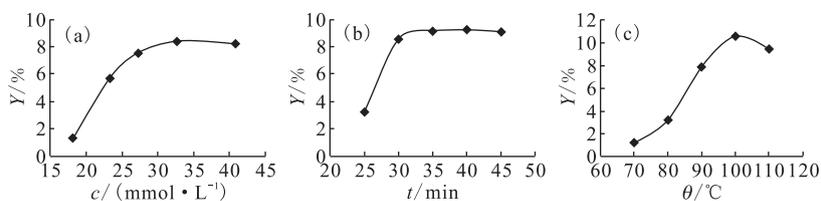


图 7 前体浓度(a)、反应时间(b)、反应温度(c)分别对标记率(Y)的影响
Fig. 7 Influence of precursor concentration(a), reaction time(b), and reaction temperature(c) on labeling efficiency (Y)

$^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 合成标记率在条件优化后有所提高,在最佳的标记条件:前体浓度 32.7 mmol/L 、反应温度 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、反应时间 35 min ,放化产率可达到 10.9% (已校正)。

3.3 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 的放化纯度

放化纯是标记成功的指标之一, $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 标记粗品放射性 HPLC 示于图 8(a),先经过 C-18 小柱除去大量未反应的 $^{18}\text{F}^{-}$,再进行制备型 HPLC 分离,这样既能提高放化纯,还可除去未反应的前体和其他副产物,避免这些非放射性杂质对孕酮受体的竞争性结合,影响目标化合物 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 的摄取。半制备 HPLC 分离 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 的保留时间为 3.69 min , $^{18}\text{F}^{-}$ 的保留时间为 1.88 min ,分离时间相对较短。

标记产物分离前后分别经分析型 HPLC 检测,结果示于图 8 与图 9。其中分离后的 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 的保留时间为 9.1 min (图 8(b)),与其参比化合物 $^{19}\text{FPr-Tanaproget}$ 的保留时间(图 6(b))基本一致,证明产物确实为 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$,且放化纯大于 97% ,为后期生物学性能的评价提供了保证。

3.4 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 的体外和血清温育稳定性研究

良好的体外稳定性是放射性药物应用的前提。 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 的稳定性测试结果示于图 10,虽然随着时间的推移, $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 的体外和血清中放化纯度稍有降低,但 6 h 后,放化纯仍都大于 95% ,说明 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 体外和血清中足够稳定,适用于进一步研究。

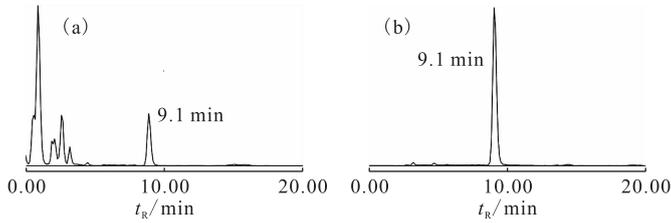


图 8 标记粗品(a)与分离后 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ (b)的放射性 HPLC 检测

Fig. 8 Radio-HPLC analyses of crude product(a) and purified product $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ (b)

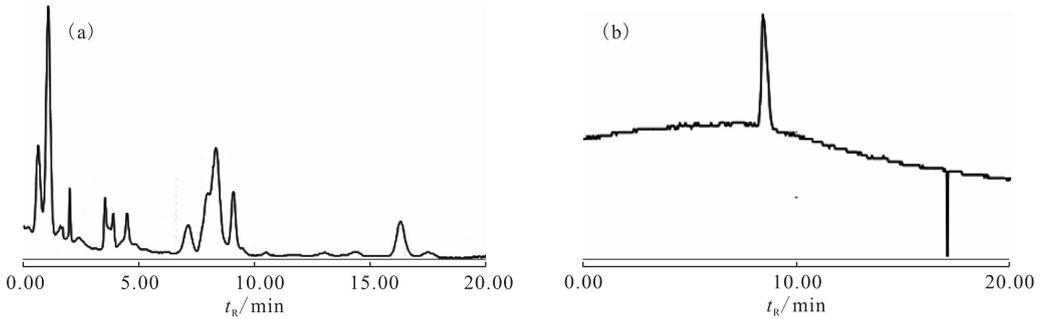


图 9 标记粗品(a)与分离后 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ (b)的 HPLC 紫外检测

Fig. 9 HPLC analyses of crude product(a) and purified product $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ (b)

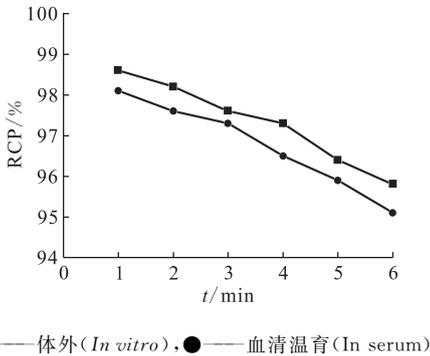


图 10 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 的稳定性

Fig. 10 Stability of $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$

4 小 结

以自制的标记前体 1 为原料,合成并表征了 $^{19}\text{FPr-Tanaproget}$,以它为参照,在氟多功能模块上合成了 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$,通过 Sep-Pak C-18 柱和半制备 HPLC 结合的方法分离,得到放化纯大于 97%的产物,体外和血清中可稳定放置 6 h。对 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 标记影响因素中的前体浓度、反应时间和反应温度做了优化:最佳前体浓度为 32.7 mmol/L,反应时间为 35 min,反应温度为 100 °C。最佳条件下放化产率可达 10.9%(已校正)。 $^{18}\text{FPr-Tanaproget}$ 的制备和纯化后期模型动物的 PET 显像及生物学性能的系统评价做好

了准备。

参考文献:

- [1] Lee J H, Zhou H B, Dence C S, et al. Development of [F-18] Fluorine-Substituted Tanaproget as a Progesterone Receptor Imaging Agent for Positron Emission Tomography[J]. *Bioconjug Chem*, 2010, 21: 1 096-1 104.
- [2] Zhang P, Terefenko E, Kern J, et al. 5-(3-Cyclopentyl-2-Thioxo-2, 3-Dihydro-1H-Benzimidazol-5-yl)-1-Methyl-1H-Pyrrole-2-Carbonitrile: a Novel, Highly Potent, Selective, and Orally Active Non-Steroidal Progesterone Receptor Agonist[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15: 6 556-6 564.
- [3] Kern J C, Terefenko E, Trybulski E, et al. 5-Aryl Indanones and Derivatives as Non-Steroidal Receptor Modulators[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 6 666-6 669.
- [4] Fensome A, Adams W R, Adams A L, et al. Design, Synthesis, and SAR of New Pyrrole-Oxindole Progesterone Receptor Modulators Leading to 5-(7-Fluoro-3, 3-Dimethyl-2-Oxo-2, 3-Dihydro-1H-Indol-5-yl)-1-Methyl-1H-Pyrrole-2-Carbonitrile(WAY-255348)[J]. *J Med Chem*, 2008, 51: 1 861-1 873.
- [5] Afhüppe W, Sommer A, Müller J, et al. Global Gene Expression Profiling of Progesterone Receptor

- Modulators in T47D Cells Provides a New Classification System[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 113: 105-115
- [6] Kurihara K, Shinei R, Tanabe K, et al. Nonsteroidal Progesterone Receptor Ligands(II); Synthesis and SAR of New Tetrahydrobenzindolone Derivatives[J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14: 4 862-4 878.
- [7] Bapst J L, Ermer J C, Ferron G M, et al. Pharmacokinetics and Safety of Tanaproget, a Nonsteroidal Progesterone Receptor Agonist, in Healthy Women[J]. *Contraception*, 2006, 74: 414-418.
- [8] 胡平,任梦鹤,童彩霞,等. 甾体类孕酮受体配体构效关系的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(11):905-910.
- [9] Fensome A, Bender R, Chopra R, et al. Synthesis and Structure Activity Relationship of Novel 6-Aryl-1, 4-Dihydrobenzo[d][1,3]Oxazine-2-Thiones as Progesterone Receptor Modulators Leading to the Potent and Selective Nonsteroidal Progesterone Receptor[J]. *J Med Chem*, 2005, 48: 5 092-5 095.
- [10] Dack K N, Skerratt S, Johnson P S, et al. Optimisation of a Pyrazole Series of Progesterone Antagonists: Part 1[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20: 3 384-3 386.
- [11] Zhou H B, Lee J H, Mayne C G, et al. Imaging Progesterone Receptor in Breast Tumors: Synthesis and Receptor Binding Affinity of Fluoroalkyl-Substituted Analogues of Tanaproget[J]. *J Med Chem*, 2010, 53: 3 349-3 360.
- [12] 朱华,林建国,沈玉梅,等. 4-取代环芬尼类化合物的合成及标记[J]. *化学学报*, 2011, 64(10):1 197-1 204.
- [13] 傅喆,滕宝,吴战宏,等. 半自动化制备多种氟标药物模块的初步探讨[J]. *同位素*, 2005, 18:233-236.
- [14] Li Z B, Cai H H, Conti P S, et al. Automated Synthesis of 2-Deoxy-2-[¹⁸F]Fluoro-5-Methyl-1-β-D Arabinofuranosyluracil ([¹⁸F]-FMAU) Using a One Reactor[J]. *Nucl Med Biol*, 2011, 38: 201-206.
- [15] Kapyt J, Knies T, Wuest F, et al. Radiolabeling of Phosphatidylserine-Binding Peptides With Prosthetic Groups N-[6-(4-[¹⁸F]Fluorobenzylidene) Aminoxyhexyl]Maleimide ([¹⁸F]FBAM) and N-Succinimidyl-4-[¹⁸F] Fluoro-Benzoate ([¹⁸F]SFB)[J]. *Appl Radiat Isot*, 2011, 69: 1 218-1 225.
- [16] Chang C W, Lin M, Wu S Y, et al. A High Yield Robotic Synthesis of 9-(4-[¹⁸F]-Fluoro-3-Hydroxymethylbut-yl) Guanine ([¹⁸F]FHBG) and 9-[(3-[¹⁸F]Fluoro-1-Hydroxy-2-Propoxy) Methyl] Guanine ([¹⁸F]FHPG) for Gene Expression Imaging[J]. *Appl Radiat Isot*, 2007, 65: 57-63.
- [17] 柴黎明,吴君,梁秀艳,等. 采用 BOC 前体提高 FLT 合成产率[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2009, 20(1): 46-50.
- [18] 韩彦江,程登峰,张岚,等. 多肽 T140 类似物¹⁸F 的标记[J]. *核技术*, 2001, 33(4):297-302.
- [19] 吴春英,林祥通,陆春雄,等. 5-HT1A 受体显像剂¹⁸F-MPPF 的制备及其生物学特性评价[J]. *中华核医学杂志*, 2004, 24(2):121-123.