



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93109352.X

[51]Int.Cl⁵

C07D255/02

[43]公开日 1994年3月30日

[22]申请日 93.7.30

[30]优先权

[32]92.7.31 [33]US[31]07/923,715

[71]申请人 德克萨斯州立大学董事会

地址 美国得克萨斯

共同申请人 陶氏化学公司

[72]发明人 A·D·谢里

G·E·基弗

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利代理部

代理人 任宗华

C07D257/02 C07F 9/6515

C07F 9/6524 C07F 5/00

A61K 49/00

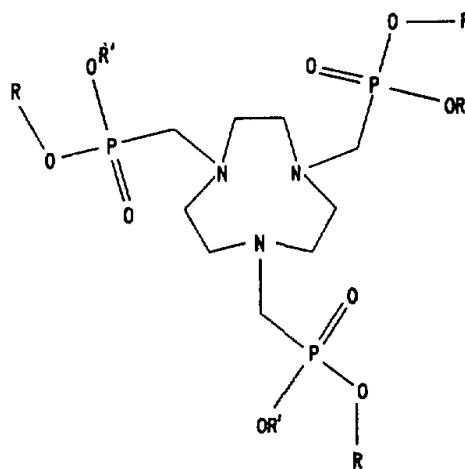
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 用于络合金属离子的多氮杂大环化合物

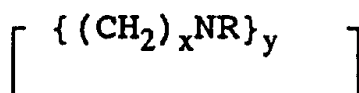
[57]摘要

本发明涉及一种新的多氮杂大环化合物或其盐以及它们作为组织特殊螯合剂的用途。该化合物具有 $[\{(CH_2)_x NR\}_3]$ 的化学式(各符号含意见说明书)。在一实施方案中,此化合物可以与金属络合成具有 $[\{(CH_2)_x NR\}_3]^{M+Y}$ 的化学式的多氮杂大环化合物-金属络合物,其中 r 是 2 或 3; M 是一种金属离子,包括铜系元素、重金属或放射性核素金属。



权 利 要 求 书

1. 化学式如下的一种多氮杂大环化合物或其盐



其中

x 是 2, 3 或是 $p \cdot 2 (s)$ 与 $q \cdot 3 (s)$ 的结合, 其中
 $p + q = y$;

y 是 3 或 4;

R 是 $(\text{CH}_2)_z \text{P}(=\text{O})\text{OR}'\text{OR}^2$;

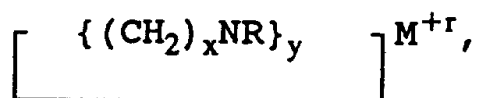
R' 是 H 或 CH_3 ;

R^2 是 $\text{C}_n \text{H}_{i+2n}$;

z 是 1 到 3;

n 是 4 到 6。

2. 化学式如下的一种多氮杂大环化合物—金属络合物



其中

x 是 2, 3 或是 $p \cdot 2 (s)$ 与 $q \cdot 3 (s)$ 的结合, 其中
 $p + q = y$;

y 是 3 或 4;

R 是 $(\text{CH}_2)_z \text{P}(=\text{O})\text{OR}'\text{OR}^2$;

R' 是 H 或 CH_3 ;

R^2 是 C_nH_{1+2n} ;

Z 是 1 到 3;

r 是 2 或 3;

M 是一种金属离子;

n 是 4 到 6。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 y 是 3。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 y 是 4。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 y 是 3, x 是 2。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中 y 是 4, x 是 2。

7. 权利要求 2 的络合物, 其中 y 是 3。

8. 权利要求 2 的络合物, 其中 y 是 4。

9. 权利要求 2 的络合物, 其中 y 是 3, x 是 2。

10. 权利要求 2 的络合物, 其中 y 是 4, x 是 2。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 y 是 3, p 是 1 和 q 是 2, 或者 p 是 2 和 q 是 1。

12. 权利要求 2 的络合物, 其中 y 是 3, p 是 1 和 q 是 2, 或者 p 是 2 和 q 是 1。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中 y 是 4, p 是 1 和 q 是 3, p 是 2 和 q 是 2, 或者 p 是 3 和 q 是 1。

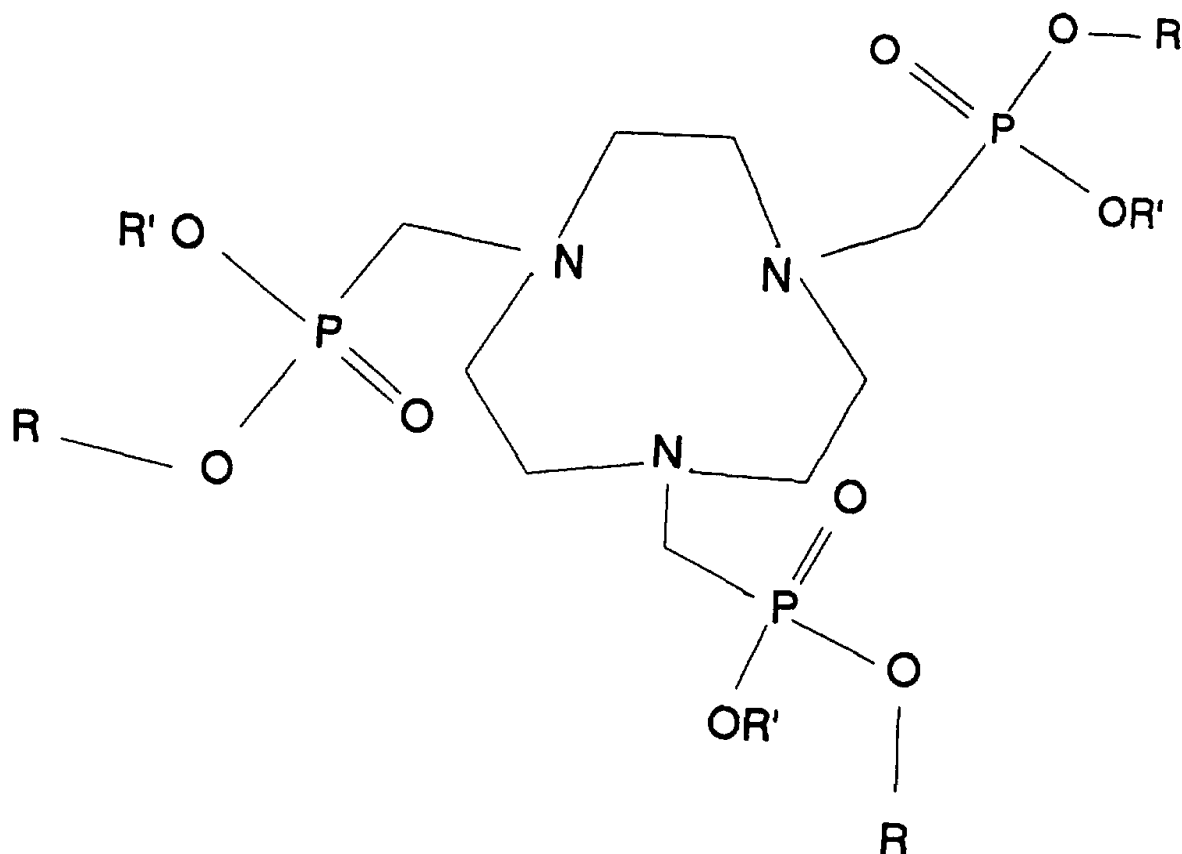
14. 权利要求 2 的络合物, 其中 y 是 4, p 是 1 和 q 是 3, p 是 2 和 q 是 2, 或者 p 是 3 和 q 是 1。

15. 权利要求 1 的化合物, 其中 z 是 1。

16. 权利要求 2 的络合物, 其中 z 是 1。

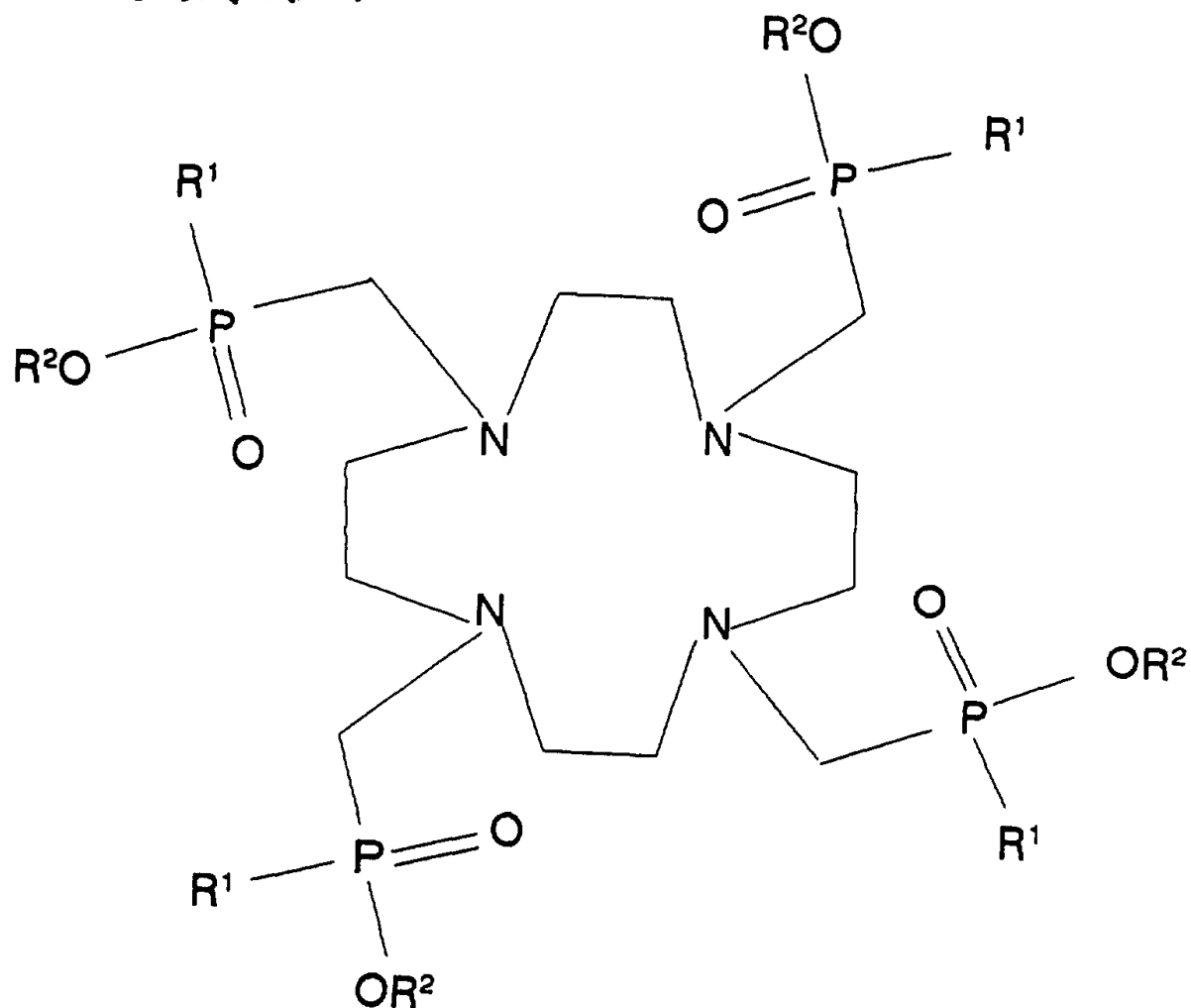
17. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 是 C_4H_9 。

18. 权利要求2的络合物，其中 R^2 是 C_4H_9 。
19. 权利要求2的络合物，其中M是镧系元素。
20. 权利要求2的络合物，其中 M^{+r} 是 Gd^{+3} 。
21. 化学式如下的一种化合物或其盐：



其中R是 C_nH_{1+2n} ；n是4到6；R'是H。

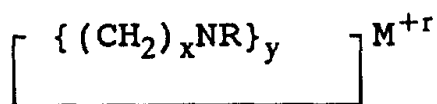
2 2. 化学式如下的一种化合物或其盐:



其中 R¹ 是 $\text{OC}_n\text{H}_{2n+2}$; n 是 4 到 6; R² 是 H。

2 3. 权利要求 2 1 或 2 2 的化合物, 其中 n 是 4。

2 4. 一种提高患者核磁共振影象反差的方法, 该方法包括使需要核磁共振造影的患者服用一种多氮杂大环化合物或其盐和得到患者的核磁共振影象, 该化合物具有以下化学式



其中

x 是 2、3 或是 p 2 (s) 和 q 3 (s) 的结合, 其中

$p + q = y$;

y 是 3 或 4;

R 是 $(\text{CH}_2)_z \text{P}(=\text{O})\text{OR}'\text{OR}^2$;

R' 是 H 或 CH_3 ;

R² 是 $\text{C}_n\text{H}_{1+2n}$;

n 是 4 到 6 ;

z 是 1 到 3 ;

r 是 2 或 3 ;

M 是一种金属离子。

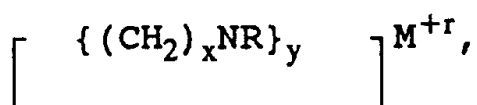
25. 权利要求 24 的方法, 其中 x 是 2, y 是 3, z 是 1, n 是 4。

26. 权利要求 24 的方法, 其中 x 是 2, y 是 4, z 是 1, n 是 4。

27. 权利要求 24 的方法, 其中 M 是一种镧系元素。

28. 权利要求 24 的方法, 其中 M 是 Gd^{+3} 。

29. 一种增强受验者 X 射线影象的方法, 该方法包括使受验者服用一种多氮杂大环化合物-金属络合物和得到受验者的核磁共振影象, 该络合物具有以下化学式



其中

x 是 2、3 或 p 2 (s) 和 q 3 (s) 的结合, 其中

$p + q = y$;

y 是 3 或 4 ;

R 是 $(\text{CH}_2)_z \text{P}(=\text{O})\text{OR}'\text{OR}^2$;

R' 是 H 或 CH_3 ;

R^2 是 $C_n H_{1+2n}$;

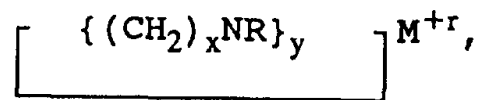
n 是 4 到 6;

Z 是 1 到 3;

M 是一种重金属;

r 是 2 或 3。

30. 一种增强受验者闪烁照相影象的方法, 该方法包括使受验者服用一种多氮杂大环化合物-金属络合物并得到受验者的闪烁照相影象, 该络合物具有以下化学式



其中

x 是 2、3 或是 $p \cdot 2 (s)$ 和 $q \cdot 3 (s)$ 的结合, 其中

$p + q = y$;

y 是 3 或 4;

R 是 $(CH_2)_z P(=O)OR^1OR^2$;

R^1 是 H 或 CH_3 ;

R^2 是 $C_n H_{1+2n}$;

z 是 1 到 3;

M 是一种放射性核素金属;

r 是 2 或 3。

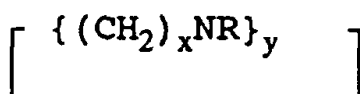
31. 权利要求 30 的方法, 其中 M 是钷 153。

32. 权利要求 29 或 30 的方法, 其中 x 是 2, y 是 3, z 是 1, n 是 4。

33. 权利要求 29 或 30 的方法, 其中 x 是 2, y 是 4, z 是

1, n 是 4。

3 4. 一种多氮杂大环化合物或其盐, 该化合物具有以下化学式



其中

x 是 2、3 或是 p 2 (s) 和 q 3 (s) 的结合, 其中

p + q = y;

y 是 3 或 4;

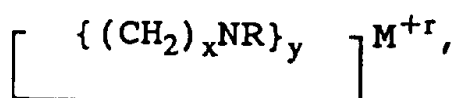
R 是 $(\text{CH}_2)_z \text{P}(=\text{O})\text{OR}'\text{OR}^2$;

R' 是 H;

R² 是 C₄H₉;

z 是 1 至 3。

3 5. 化学式如下的一种多氮杂大环化合物-金属络合物



其中

x 是 2、3 或是 p 2 (s) 和 q 3 (s) 的结合, 其中

p + q = y;

y 是 3 或 4;

R 是 $(\text{CH}_2)_z \text{P}(=\text{O})\text{OR}'\text{OR}^2$;

R' 是 H;

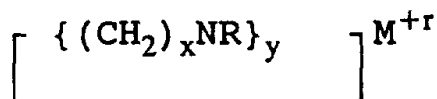
R² 是 C₄H₉;

z 是 1 到 3;

r 是 2 或 3;

M 是一种金属离子。

36. 一种增大患者核磁共振影象反差的方法，该方法包括使需要核磁共振造影的患者服用一种多氮杂大环化合物或其盐并得到患者的核磁共振影象，该化合物具有以下化学式



其中

x 是 2、3 或是 p 2 (s) 和 q 3 (s) 的结合，其中
 $p + q = y$;

y 是 3 或 4;

R 是 $(\text{CH}_2)_z \text{P}(=\text{O})\text{OR}^1\text{OR}^2$;

R¹ 是 H;

R² 是 C₄H₉;

z 是 1 到 3;

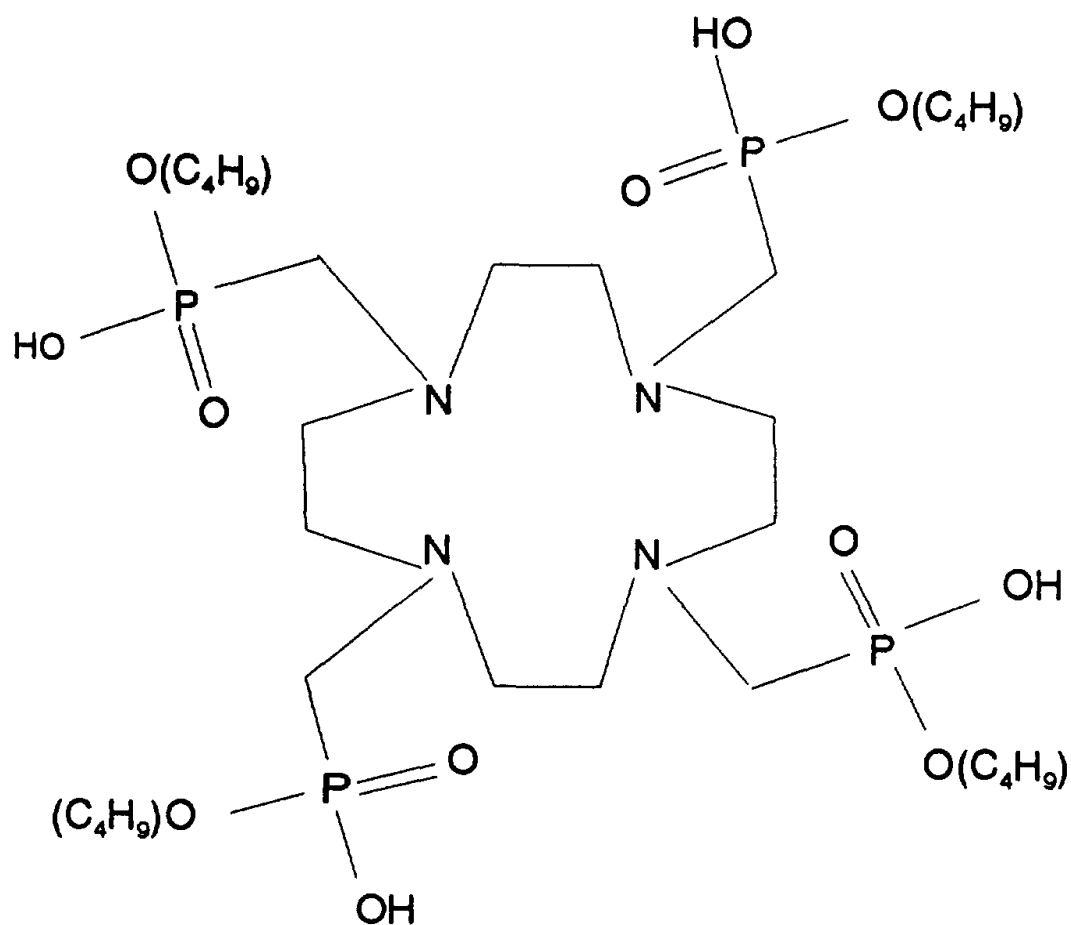
r 是 2 或 3;

M 是一种金属离子。

37. 权利要求 35 的络合物，其中 M^{+r} 是 G_d⁺³。

38. 权利要求 36 的方法，其中 M^{+r} 是 G_d⁺³。

39. 化学式如下的一种化合物或其盐:



用于络合金属离子的多 氮杂大环化合物

本发明涉及用来提高生命体内部结构及功能造影的反差的组合物和方法。

生命体的内部结构和功能的造影可以用来自外源（例如在常规的X射线和计算机轴向X射线断层照相术中）或内源（例如在PET或正电子发射断层扫描和放射性核素扫描中）的电磁辐射来完成。在用核磁共振（NMR）和超声波扫描术造影时避免了使用电离辐射，因此这些方法在许多应用中有优越性。

不管造影方式如何，都在考虑通过反差剂在欲造影区域的积聚来增高影象反差的方法。这些试剂常常是金属，它们发射、吸收或散射能量，或者象用NMR试剂的情形，局部地提高影象信号强度。为得到最佳效果，试剂必须积聚。这可以通过直接注射反差剂（例如在脊髓X线造影或逆行尿道X线造影中）、代谢摄入一种试剂（例如在PET中）或是用会在某些组织内积累的单克隆抗体与反差剂共轭结合来完成。后一方法已特别用在用螯合的金属离子增强NMR影象。虽然此法已众所周知，但是它有几个缺点：

1. 抗体的制备复杂；
2. 在共轭结合后抗体的免疫活性减小；
3. 目标组织摄入的共轭物有限；
4. 螯合离子和抗体之间可能有不利的相互作用。

由于NMR造影的优点(分辨率良好和避免了电离辐射),能够积聚更多的NMR反差剂在临床上将是重要的。这种试剂将明显地比先有技术的反差剂优越。

NMR反差剂

由NMR扫描得到的影象质量以下面两种性质为基础:不同组织的质子密度和质子松弛速度的差别。组织的质子密度不容易改变。质子松弛速度可以用加入顺磁松弛剂(更常用的称呼是“反差剂”)来调节。反差剂提高了NMR影象中磁学上相似但组织上不同的各组织间的反差。

钆由于有7个未配对电子而有很强的顺磁性,它已被试验作为反差剂。钆具有大的磁矩,它有效地松弛磁核并提高钆所在区域内的组织反差。

钆作为反差剂的一个缺点是它对动物有毒性,虽然解决这一问题的可能的方法是将钆掺到一种化合物中,该化合物将通过身体并排泄出去而不会释放出钆离子。遗憾的是,稀土元素(包括钆)不与有机分子形成稳定的共价键,于是这种分子会在体内分解并放出有毒的离子。

因此,需要有效的反差剂,它能避免在使用钆或其它金属离子时固有的毒性问题。另外,最好是反差剂能控制或影响螯合离子在体内的分布。

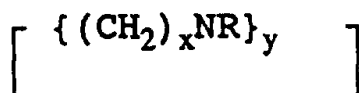
一种更为理想的选择性定位释放金属离子的方法是使用对各种类型组织有固有亲合性的稳定的螯合物。通过在离子电荷和亲油特性程度方面进行调节,将固有的组织亲合性结合到有机螯合剂之中,将使它比现有试剂具有明显的优越性。

本发明涉及一系列新的含磷的三氮杂和四氮杂大环螯合剂，它们对某些组织有固有的亲合性。在静脉注射之后，含有这些组合物的螯合物优先累积在某些组织中，这取决于注射后的时间。具体地说，1, 4, 7, 10 四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四(亚甲基膦酸单丁酯)对肝组织和胃肠道(按此次序)有高亲合性。因此，含有此试剂的螯合物由于酯官能度赋予的亲油特性而适合肝区造影。这些试剂不被代谢，最终经由尿或粪便排出体外。

虽然以上的单丁酯象是很适合肝区造影，但是类似的烷基酯也在考虑之中。单戊酯对肝区造影几乎同样地好，但是单辛酯则有水溶性很低的缺点。另一方面，单丙酯可以用于肝区造影，但是效率较低，因为很大一部分试剂迅速地流失到肾中；单异丙酯的情形相似。因此，最优化的实施方案是上面提到的单丁酯。

对于用在 N M R 中，本发明的组合物必须与金属元素螯合。该元素最好是稀土系列(以钆为佳)，但是本领域技术人员会理解，其它的金属离子也可以用于造影。例如，其它的金属螯合物(例如放射性核素或重金属的螯合物)可以用于闪烁造影、X 射线造影和类似的造影方法，在这种场合下局部组织参量的变化可以增加影象的反差。根据对于具体使用的反差剂优选的金属离子，可以选择本发明的三氮杂-或四氮杂-化合物作为螯合剂。

本发明的螯合剂具有以下化学式



其中，

x 是 2、3 或 p 2 (s) 和 q 3 (s) 的结合，其中 p + q = y；

y 是 3 或 4 ;

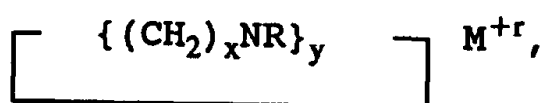
R 是 $(CH_2)_z P(=O)OR'OR^2$;

R' 是 H 或 CH_3 ;

R^2 是丁基、戊基或己基;

z 是 1 到 3。

在一项重要的实施方案中, 此化合物可以与金属络合成具有以下化学式的多氮杂大环化合物-金属络合物



其中,

x 是 2、3 或是 $p \cdot 2(s)$ 与 $q \cdot 3(s)$ 的结合, 其中 $p+q =$

y ;

y 是 3 或 4 ;

R 是 $(CH_2)_z P(=O)OR'OR^2$;

R' 是 H 或 CH_3 ;

R^2 是丁基、戊基或己基;

z 是 1 到 3 ;

r 是 2 或 3 ;

M 是一种金属离子。

符号 y 表征了化合物是三氮杂大环或是四氮杂大环。 x 最好是 2, 但在很多情形里可以是 3。 x 是 $p \cdot 2(s)$ 和 $q \cdot 3(s)$ 的结合当然容易形成, 但是 $p+q$ 的总和必须是多氮杂大环中的单元数 y 。对于 R' , H 或 CH_3 , 被认为使用时等同。

在关于此化合物或其金属络合物的优选的实施方案中, y 是 3,

p是1和q是2，或者p是2和q是1。

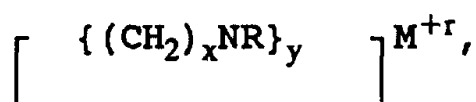
在关于此化合物或其金属络合物的优选的实施方案中，y是4，p是1和q是3；p是2和q是2；或者p是3和q是1，z最好为1。n以2为佳。

在一项更为优选的实施方案中，x是2，y是4，z是1，R¹是H，R²是丁基。

在另一项优选的实施方案中，x是2，y是3，z是1，R¹是H，R²是丁基。

M^{+r}最好是顺磁的铜系元素，但是其它的二价或三价金属离子，包括放射性核素和重金属，也可以这样络合。

在一项重要应用中，本发明涉及增强受验者的核磁共振影象的方法。该方法包括使受验者服用具有以下化学式的多氮杂大环化合物-金属络合物



其中，

x是2，3或是p 2 (s)和q 3 (s)的结合，其中

p + q = y；

y是3或4；

R是(CH₂)_z p (= O) O R¹ O R² ；

R¹ 是H或CH₃ ；

R² 是丁基、戊基或己基；

z是1到3；

r是3；

M是钆。

图1示意说明了NOTPME (其中R为 CH_2CH_3 , R'为H)的结构。

图2示意说明了DOTEP的结构。

图3示意说明了DOTPMB的结构。

实施例1

三氮杂大环化合物

NOTPME合成

材料

1, 4, 7-三氮杂环壬烷、多聚甲醛、亚磷酸二乙酯和活性炭 Darco G-60 由Aldrich化学公司购得。MgSO₄ 由Mullickrodt公司得到, 氢氧化钠和苯得自J. T. Baker公司, 乙醚为Fischer Scientific公司产品。所有化学物均为最高纯度, 使用时未作进一步纯化。ZnCl₂、GdCl₂、MgCl₂和CaCl₂溶液用络合滴定法标定。

NOTPME的合成

将1, 4, 7-三氮杂环壬烷(1.91克, 14.71毫摩尔)和亚磷酸二乙酯(7.018克, 16.94毫摩尔, 过量15%)溶解在125毫升苯中, 加热回流。分小份将无水多聚甲醛(1.727克, 过量30%)加到上述的回流混合物中, 同时蒸发除掉苯-水共沸混合物。在加完多聚甲醛之后, 将整个溶液煮沸30分钟, 然后蒸发, 得到黄色的粘性油状物。将该油溶解在150毫升无水乙醚中, 用无水MgSO₄干燥过夜。滤掉MgSO₄及形成的白色沉淀物并丢弃之。将滤液用活性炭脱色过滤。滤液减压蒸发, 得到粘性油状的

1, 4, 7-三氮杂环壬烷-N, N', N''-三(亚甲基膦酸二乙酯)(NOTPDE)。得到的纯NOTPDE产率为96%(9.21克, 14.17毫摩尔), 不经纯化, 用它合成NOTPME(结构示于图1)。NOTPDE在CDCl₃中的¹H NMR数据(四甲基硅烷为0)如下: δ(ppm): 1.33(t, 18H, -CH₃), 2.97(s, 12H, N-CH₂), 3.00(d, 6H, P-CH₂), 4.13(p, 12H, O-CH₂)。

将9.20克NOTPDE(14.15毫摩尔)与2.50克NaOH在9毫升水中混合, 2小时后将整个反应混合物加热至沸, 直到形成透明的溶液(约5分钟)。将溶液冷却到室温, 放置过夜。用加压过滤漏斗和粗孔级的滤片, 从粘性母液中滤出形成的晶体。用冷的无水乙醇洗晶体一次, 用无水乙醇-乙醚(1:1)混合物洗三次, 最后用乙醚洗。Na₂NOTPME的晶体在25℃于干燥氮气流中干燥2小时。将NOTPME在50℃下真空干燥(10毫米Hg)5小时, 除掉痕量的水和乙醇。这样得到的纯NOTPME是白色结晶, 吸湿性很强, 容易溶在水中, 在氯仿中溶解良好。纯NOTPME的产率为40.8%(3.24克, 5.77毫摩尔)。

¹H NMR(D₂O, HDO峰设定在4.90 ppm作为基准), δ(ppm): 1.23(t, 9H, -CH₃), 2.54(s, 宽, 6H, p-CH₂), 2.79(s, 宽, 12H, N-CH₂), 3.91(p, 6H, O-CH₂)

实施例2

四氮杂大环化合物

DOTEP合成

示于图2的DOTEP制备如下。将2毫升二氯乙基膦与冰慢慢混合，形成相应的乙次膦酸。在温热至室温之后，加入390毫克1,4,7,10-四氮杂环壬烷四盐酸化物(Cyclen·4HCl) (Parrish化学公司, Ogden, Utah)，将混合物在氮气氛下加热至沸。将157毫克多聚甲醛溶在10毫升6MHCl中所成之溶液以0.5毫升/小时的速度加入，同时继续回流该混合物。最终的混合物再回流4小时，然后冷至室温。将溶液减压浓缩成粘性油状物，重新溶在6毫升水中，加到一个Dowex 50WX4 (H形式)阳离子交换柱(床体积7.5毫升)上。用水将柱子洗至中性，用60毫升0.66MHCl洗脱产物。收集含DOTEP的级分，蒸发，重新溶解在无水乙醇中，蒸发成白色固体，将此固体分散到无水乙醚中，过滤，在氮气下预干燥，再在60-70℃下干燥，得到吸湿性很强的白色固体(360毫克，44%产率)。将此固体贮存在密封的小瓶中。元素分析和电势滴定表明此固体是DOTEP·2HCl。

实施例3

四氮杂大环化合物

DOTP二丁酯的合成

将四氮杂-12-冠-4·4HCl (1克, 3.14×10^{-3} 摩尔) 溶在水中，用1M NaOH将PH调节到9.0。将溶剂蒸发，残余物真空干燥1小时。加入甲醛(6.6毫升37%的溶液, 7.15克, 0.24摩尔)，在室温下搅拌反应混合物30分钟。随后加入亚磷酸二丁酯(96%纯度5.10毫升, 0.025摩尔)，在室温下搅拌反应混合物15小时(这样使用亚磷酸二戊酯和二己酯则分别生成二戊酯和二己酯)。所形成的混合物由两层组成。

如 ^{13}C NMR所指示的，底层主要是过量的甲醛。上层含有产物和多余的亚磷酸酯。将此层分离出来，减压浓缩和干燥1小时。将所形成的浆体装在硅胶柱(2.5×11厘米)上。用二氯甲烷(250毫升)洗掉多余的亚磷酸酯。产物用5%的甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱。收集20毫升级分并用薄层色谱法监测。将含产物的各级分合并，浓缩，真空干燥。得到浅黄色油状物，产率75%(2.34克)。

^1H NMR(CDCl_3): 0.87(t, $J=7.3$, 6H), 1.33(m, $J=7.3$, 4H), 1.60(p, $J=7.3$, 4H), 3.18(br s, 4H), 3.39(d, $J=8.5$, 2H), 4.03(m, $J=7.3$, 6.1, 4H). ^{13}C NMR(CDCl_3): 11.3(s), 16.5(s), 30.3(d, $J=5.9$), 47.3(d, $J=14.8$), 50.0(br s), 63.8(d, $J=7.3$)。

实施例4

四氮杂大环化合物

DOTP单丁酯(DOTPMB)的合成

将上述的DOTP二丁酯悬浮在1M KOH(20毫升)中。将混合物在85℃下搅拌17小时，然后在106℃下搅拌9小时。将溶剂蒸发，样品在真空下干燥1小时。然后加入二氯甲烷(40毫升)，尽可能地将留下的固态KOH粉碎。再次将溶剂蒸发，再重复此步骤两次。将溶剂蒸发，残余物溶在60毫升甲醇中。将混合物过滤，然后减压浓缩成浆体。加入二氯甲烷(80毫升)，将混合物过滤。蒸走溶剂，残余物真空干燥，得到白色固体，产率71%。 ^{13}C NMR(D_2O ; 以二恶烷在67.0 PPM作为基准): 13.5,

18.9, 32.9 (d, J=5.9), 50.7 (d, J=140.6), 51.5 (br s), 64.6 (d, J=5.9).

实施例 5

Gd-DOTPMB的生物分布

络合和生物分布

制备了DOTPMB (图3)和Gd的络合物(按金属计为0.012M, 配位体/金属比为2:1), 并掺加示踪物数量的Gd-159。用先前报道中介绍的标准分析方法测得络合度大于99%。按0.05毫摩尔/千克的用量对两只Sprague-Dawley鼠注射此络合物。30分钟后将动物宰杀并解剖之以得到生物分布数据(表I和II); 从各种组织中得到的实际计数示于表II中。在这段时间结束时, 在小肠中发现平均为58%的注射剂量(见表I中的小肠条目)。用第三只鼠进行的类似试验在小肠中有52%(表III和IV); 从各组织得到的实际计数示于表IV。每种情形里大部分剩余活性均由肾脏系统排出(表II和IV)。

为了积聚在小肠中, 络合物必须先经过肝。因为肝区活性在30分钟时(1%)最小(例如见表I), 所以肝区积聚的峰值是在30分钟之内通过的。这在服用整合的示踪剂后15分钟的生物分布实例中是很明显的, 该数据收集在表VIII和IX中。虽然15分钟后小鼠1的肝区积聚峰值已经通过, 有4%在肝区, 88%在小肠, 但是小鼠2在第15分钟时肝区浓度仍很大(66%)。这些动物试样表明, 要使肝区的清晰度最佳, 必须在服用整合的示踪剂后15分钟之内造影。以下的试验描述支持这一结论。较高的剂量当然会延长肝区积聚处在足以大大增强肝区造影的浓度下的时间。

DOTPMB的 γ -射线造影

如上所述制备一个 $\text{Sm}(153)$ -DOTPMB络合物以供Sprague-Dawley鼠 γ 射线造影用。在16分钟时间内每隔1分钟得到影象。影象系列揭示了注射后1分钟内螯合物浓集在肝脏中。随后络合物迅速地从肝转移到胃和小肠。表V、VI和VII包括在注射后1小时、24小时和72小时得到的数据，表明试剂从胃和肠移到粪便中。

表 I

时间: 30分钟生物分布

日期: 8/6/91
 配位体: DOTPMB-K,
 金属: Gd-159,
 说明: 99% 络合
 4:1, 配位体/金属摩尔比, (金属 = $3 \times 10^{-4} M$)

剂量% / 克				
	鼠 1	鼠 2	平均	+/-
重量	216.72	228.17	222.45	8.096
骨	0.019	0.006	0.01	0.009
尾	0.077	0.068	0.07	0.007
肝	0.114	0.069	0.09	0.032
肾	0.169	0.126	0.15	0.031
脾	0.011	0.021	0.02	0.007
肌肉	0.007	0.005	0.01	0.001
血	0.021	0.017	0.02	0.003
心	0.014	0.000	0.01	0.010
肺	0.126	0.023	0.07	0.073
脑	0.002	0.003	0.00	0.000
0.000 = 检验不出活性				
剂 量				
骨	0.281	0.106	0.193	0.124
尾	0.212	0.191	0.201	0.015
肝	1.234	0.755	0.994	0.339
肾	0.392	0.299	0.346	0.066
脾	0.009	0.011	0.010	0.002
肌肉	0.658	0.506	0.582	0.108
血	0.299	0.250	0.274	0.035
心	0.011	0.000	0.006	0.008
肝	0.158	0.029	0.094	0.091
脑	0.004	0.004	0.004	0.001
胃	0.574	0.530	0.552	0.031
小肠	80.304	36.405	58.354	31.041
大肠	0.591	0.433	0.512	0.112

表 II
配位体见表 I

数据	计数	器官	进入计数 的重量	校正本底后	剂量% /克	剂量%
1		标准试验 剂量 A	X 鼠 1 重量	0		
1		B	X 216.72	0		
2	414838	C	平均 414404.5	414405		
3	480	骨	0.60	47	1.87E-02	2.81E-01
4	1311	尾	2.74	878	7.73E-02	2.12E-01
5	5546	肝	10.86	5113	1.14E-01	1.23E+00
6	2058	肾	2.32	1625	1.69E-01	3.92E-01
7	469	脾	0.75	36	1.14E-02	8.57E-03
8	478	肌肉	1.52	45	7.06E-03	6.58E-01
9	576	血	1.62	143	2.12E-02	2.99E-01
10	481	心	0.82	48	1.40E-02	1.15E-02
11	1088	肺	1.25	655	1.26E-01	1.58E-01
12	449	脑	1.62	16	2.31E-03	3.74E-03
13	2811	胃		2378		5.74E-01
14	333215	小肠		332782		8.03E+01
15	2883	大肠		2450		5.91E-01
16	150310	尿		149877		3.62E+01
17	400	尿		0		0.00E+00
18	428	尿		0		0.00E+00
19	443	本底	228.17	鼠 2 重量		
20	451	骨	0.67	18	6.30E-03	1.06E-01
21	1225	尾	2.82	792	6.77E-02	1.91E-01

数据	计数	器官	进入计数器的重量	校正本底后	剂量%/克	剂量%
22	3561	肝	10.96	3128	6.89E-02	7.55E-01
23	1674	肾	2.38	1241	1.26E-01	2.99E-01
24	480	脾	0.53	47	2.12E0-02	1.12E-02
25	469	肌肉	1.66	36	5.16E-03	5.06E-01
26	559	血	1.80	126	1.68E-02	2.50E-01
27	430	心	0.85	0	0.00E+00	0.00E+00
28	554	肺	1.28	121	2.27E-02	2.91E-02
29	452	脑	1.55	19	2.88E-03	4.46E-03
30	2629	胃		2196		5.30E-01
	151297	小肠		150864		3.64E+01
	2229	大肠		1796		4.33E-01
	116731	尿		116298		2.81E+01
	901	尿		468		1.13E-01
	423	尿		0		0.00E+00
	424	本底		0		

本底平均值= 4 3 4

表 III

时间: 30分钟生物分布

日期 配位体 金属 说明
 8/6/91 DOTPMB-K, Gd-159, 99% 络合
 4:1, 配位体/金属摩尔比, (金属 = $3 \times 10^{-4} M$)

	剂量% / 克 小鼠 3
重量: 235.14	
骨	0.006
尾	0.013
肝	0.016
肾	0.121
脾	0.000
肌肉	0.000
血	0.000
心	0.000
肺	0.009
脑	0.004
0.000 = 检验不出活性	
骨	0.109
尾	0.038
肝	0.196
肾	0.303
脾	0.000
肌肉	0.026
血	0.000
心	0.000
肺	0.012
脑	0.005
胃	0.012
小肠	51.549
大肠	2.232

表 N

(配位体见表 III)

数据	计数	器官	进入计数的重量	本底	剂量% / 克	剂量%
1		标准试验剂量 A	X 鼠 1 重量			
1		“ B	X 235.14	0		
2	414367	“ C	平均 413946	413946		
3	439	骨	0.69	18	6.30E-03	1.09E.01
4	578	尾	2.95	157	1.29E-02	3.79E-02
5	1232	肝	11.96	811	1.64E-02	1.96E-01
6	1675	肾	2.51	1254	1.21E-01	3.03E-01
7	418	脾	0.66	0	0.00E+00	0.00E+00
8	423	肌肉	1.91	2	2.53E-04	2.56E-02
9	412	血	1.84	0	0.00E+00	0.00E+00
10	417	心	0.85	0	0.00E+00	0.00E+00
11	470	肺	1.25	49	9.47E-03	1.18E-02
12	442	脑	1.28	21	3.96E-03	5.07E-03
13	470	胃		49		1.18E-02
14	213806	小肠		213385		5.15E+01
15	9661	大肠		9240		2.23E+00
16	102818	尿		102397		2.47E+01
17	12520	尿		12099		2.92E+00
18	447	尿		26		6.28E-03
19	421	本底				

平均本底 = 421

表 V

1 小时生物分布, 造影小鼠

时间: 1 小时生物分布
 8/8/91 DOTPMB-K, D. Sm=153 99% 络合
 4:1, 配位体/金属摩尔比 (金属 = $3 \times 10^{-4} M$)

	剂量% / 克	剂量%
重量 : 263.82		
骨	0.004	0.067
尾	0.038	0.093
肝	0.014	0.144
肾	0.084	0.245
脾	0.016	0.011
肌肉	0.001	0.078
血	0.001	0.019
胃		45.144
小肠		31.408
大肠		0.003

表 VI

24小时生物分布, 造影小鼠

时间: 24小时生物分布

日期 配位体 金属 说明
 8/8/91 DOTPMB-K Sm=153 99% 络合
 4:1, 配位体/金属摩尔比 (金属 = $3 \times 10^{-4} M$)

	剂量%/克	剂量%
重量: 263.82		
骨	0.008	0.146
尾	0.015	0.036
肝	0.010	0.106
肾	0.154	0.451
脾	0.029	0.020
肌肉	0.017	1.883
血	0.000	0.004
胃		0.053
小肠		2.109
小肠		19.611
大肠		8.351
粪便		35.981
尿		2.799
纸		0.126

表 VII

小鼠注射: 8 / 8 / 9 1

时间: 7 2小时后生物分布

日期: 配位体 金属 说明
 8/12/91 DOTPMB-K Sm-153 99% 络合
 4:1, 配位体/金属摩尔比 (金属 = $3 \times 10^{-4} M$)

	剂量% / 克	剂量%
重量 269.58		
骨	0.014	0.219
尾	0.002	0.005
肝	0.002	0.030
肾	0.019	0.054
脾	0.000	0.000
肌肉	0.000	0.000
血	0.000	0.000
粪便		5.832
粪便		5.467
粪便		2.464
尿		0.077
膀胱		0.242

表 VIII

资料 = B T Y 1 5 S T D 总结标准化数据小鼠^{#2} (1 5 分钟生物分布), 9 9 % 络合, 2 5 . 0 微升剂量, C_a 按 1 : 1 (配位体 / C_a) 摩尔比加入.

日期 配位体 金属 说明
 10 / 30 / 91 DOTPME - K Sm - 15 #08-07-91
 配位体 / 金属摩尔比 2 : 1 (金属 = 3×10^{-4} M), PH 7-8

剂量 % / 克			
	小鼠 1	小鼠 2	平均
重量	15.854	10.702	13.278
骨	0.171	3.169	1.670
尾	1.374	83.296	42.335
肝	3.979	66.441	35.210
肾	0.889	14.568	7.728
脾	1.260	0.831	1.046
肌肉	0.173	1.437	0.805
血	43.105	3.743	23.424
心	0.472	2.418	1.445
肺	0.697	2.735	1.716
脑	0.023	0.139	0.081
瘤	0.648	4.844	2.746
胃	14.272	4.343	9.308
小肠	88.504	40.343	64.423
大肠	3.320	2.298	2.809
尿	0.000	0.000	0.000
体 1	0.408	1.637	1.022
体 2	0.148	5.594	2.871

* 小鼠 2 在麻醉后未变得活泼, 但仍存活。

表 IX

剂量%		
	小鼠 1	小鼠 2
骨	0.149	2.100
肝	3.379	37.732
肾	0.199	3.610
脾	0.095	0.039
肌肉	1.179	6.615
血	44.420	2.604
心	0.033	0.157
肺	0.090	0.210
大脑	0.010	0.054
肿瘤	0.062	0.237
胃	3.565	0.586
小肠	86.734	27.837
大肠	2.994	1.145
尿	12.857	0.007
尸体 1	2.294	6.890
尸体 2	0.585	17.147

对于本文所叙述的各个部分、元件、步骤和程序的结构、操作及安排可以作出变动而不偏离在以下权利要求中所定义的本发明的概念和范围。

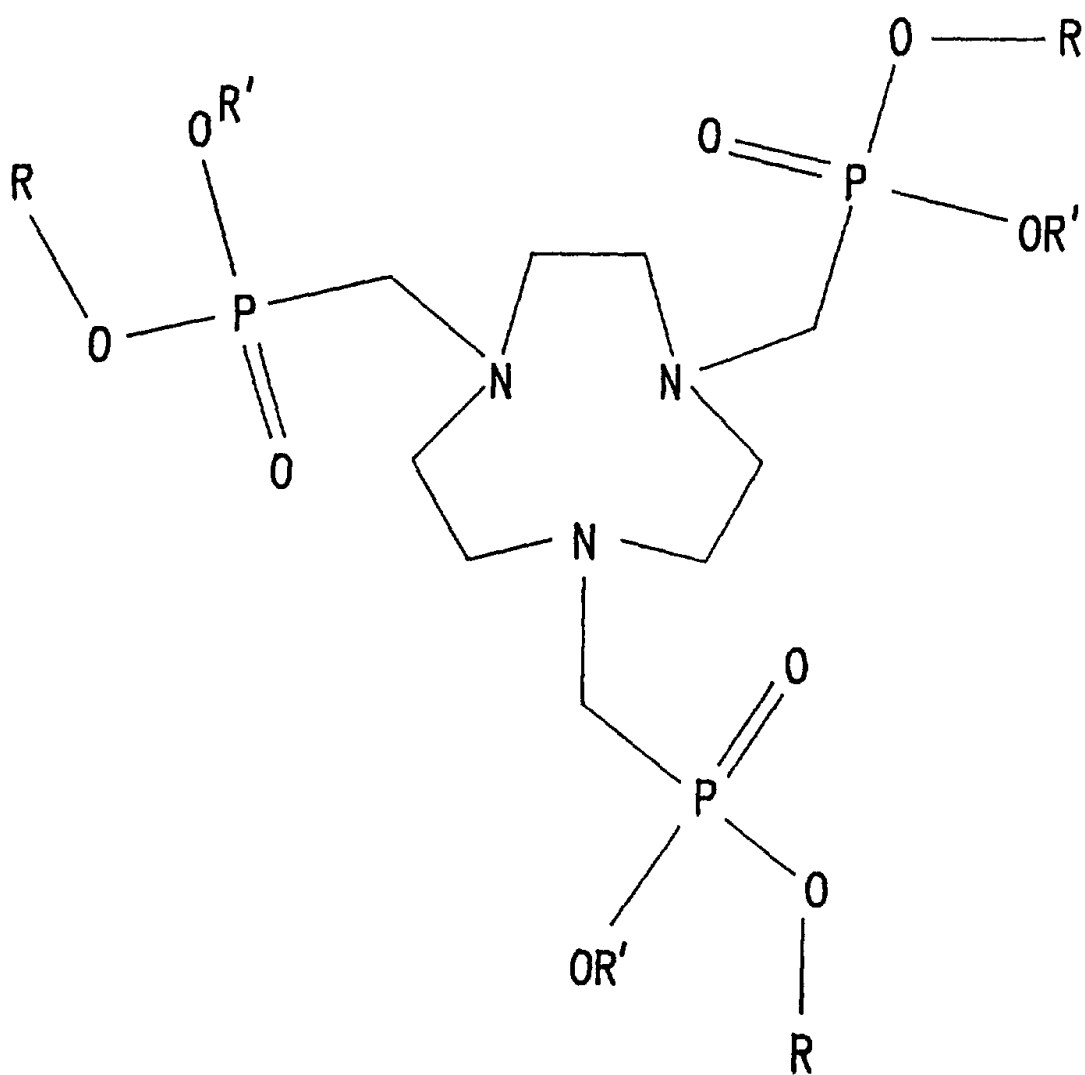


图.1

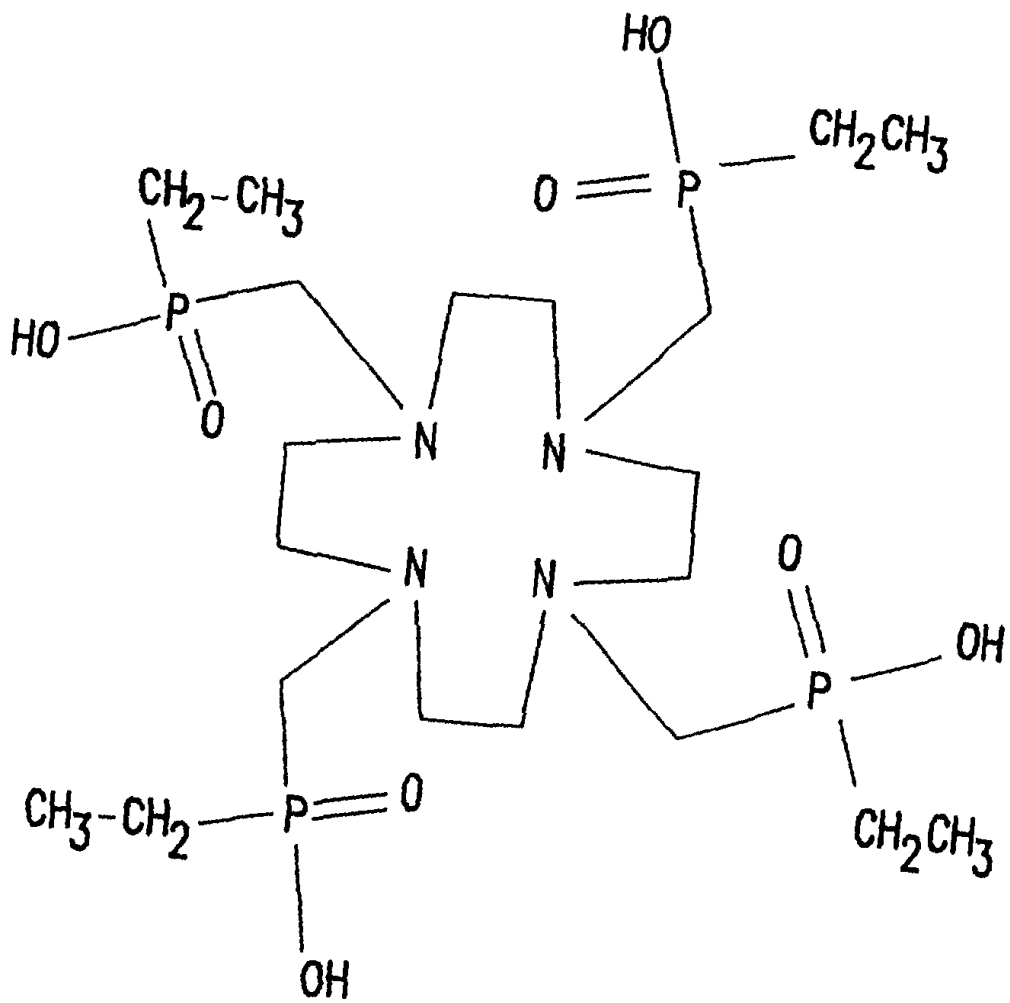


图.2

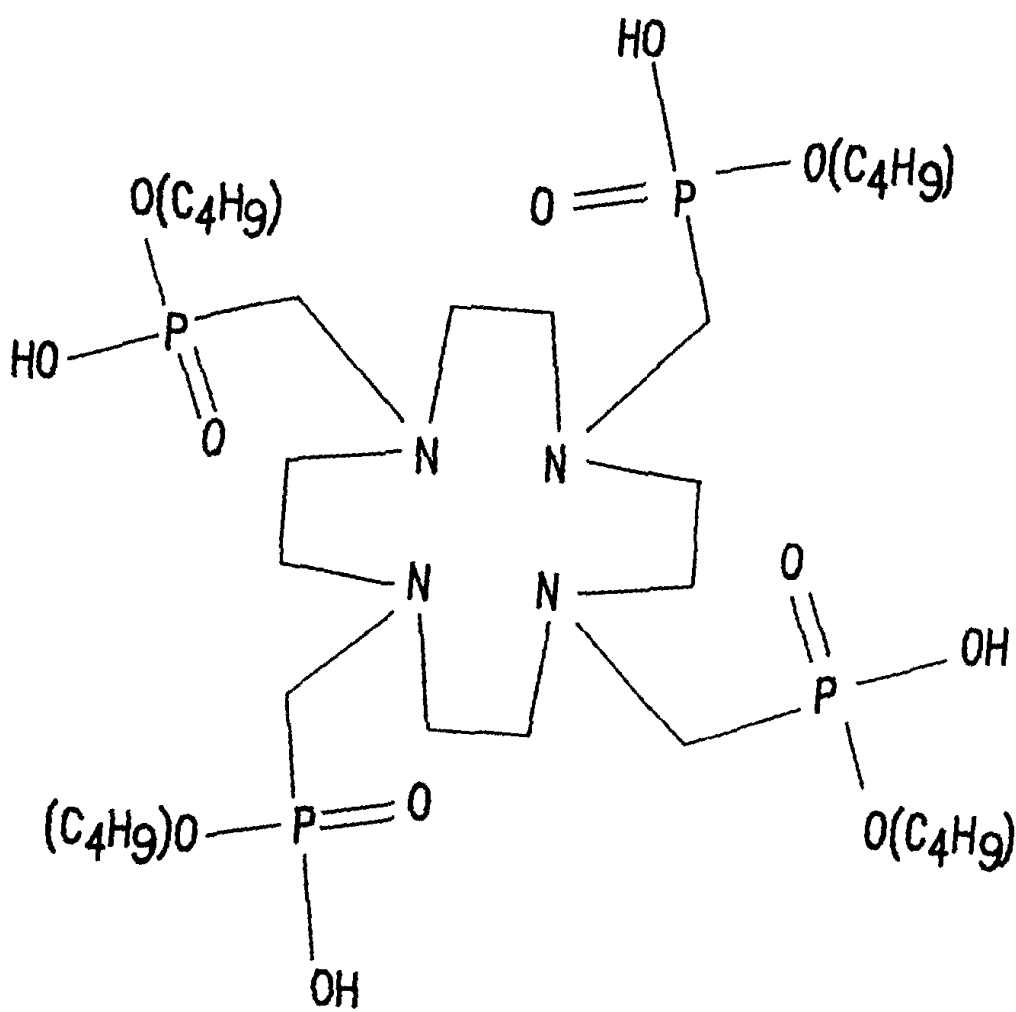


图.3