

文章编号: 0253-9950(2003)-0159-06

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPAQ 的合成及其生物分布

唐秀欢, 王武尚, 杨裕生, 肖 艳

西北核技术研究所, 陕西 西安 710613

摘要: 为寻找新的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 脑灌注显像剂, 对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPBDA 进行了结构修饰。在制备 N-(2-巯基丙基)-1,2-苯二胺(MPBDA)基础上合成了三齿配体 8-[N-(2-巯基丙基)]-氨基喹啉(MPAQ), 产物经 IR, ^1H NMR, MS 及元素分析等表征确认。以氯离子为单齿配体, 用直接标记法制备了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPAQ, 确定了最佳标记条件, 测定了标记物的稳定性和脂溶性。实验结果表明, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPAQ 放化纯在 96% 以上, 室温下在水溶液中稳定 6 h 以上, 脂溶性比 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPBDA 的大。生物分布试验结果表明, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPAQ 生物性质没有 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPBDA 的好, 但它可以穿过正常的血脑屏障, 有一定的脑摄取(1.55 %/g)和脑滞留(注射后 30 min 仍有初始摄入量的 62%)。

关键词: MPBDA 类似物; 脑灌注显像剂; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPAQ

中图分类号: R817 **文献标识码:** A

近年来, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 的“3+1”混合配位设计已经成为人们在探索脑灌注显像剂过程中广泛关注的热点^[1~3]。“3+1”混配设计原理是双阴离子三齿配体 L, 如 ONS, ONO, SOS, SNN, SNS 或 SSS, 先与 TcO^{3+} 核结合成 TcOL^+ 配合物, 形成一个配合空位, 再与单阴离子单齿配体硫醇配合形成零电荷放射性螯合物。其优点在于可以通过修饰三齿或单齿配体中的任何一个配体结构, 大范围内研究其构效关系, 优化配体结构, 因此特别适合于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记放射性药物的初期探索。当 Mastrostamatis 等^[4]成功制备 $\text{TcO}(\text{SNS})\text{Cl}$ 配合物后, 人们认识到单阴离子单齿配体不应只局限于硫醇类。以 Cl^- 代替硫醇的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ “3+1”混配配合物探索也取得了喜人的成就, 成功地制得了有望成为脑灌注显像剂的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -N-(2-巯基丙基)-1,2-苯二胺(MPBDA)^[5,6]。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPBDA 滞留性能好, 但脑摄取量偏低。为提高 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPBDA 的脑摄取, 本文对 MPBDA 配体进行结构修饰, 合成 8-[N-(2-巯基丙基)]-氨基喹啉(8-[N-(2-mercapto-propyl)]-aminoquinoline, MPAQ) 三齿配体, 以 Cl^- 为单齿配体进行 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记, 并进行标记物生物分布的初步研究。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

邻苯二胺, 北京芳草医药化工研制公司产品; 硫氰化钾, 天津市耀华化工厂产品; 环氧丙烷, 铁粉, 西安化学试剂厂产品; 氯化亚锡, 北京化工厂产品; 以上试剂均为分析纯。8-硝基喹啉, 化学纯, 中国医药(集团)上海化学试剂公司产品; $\text{Na}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4$ 淋洗液, 由中国原子能科学研究院生产的 ^{99}Mo - Tc^{m} 医用核素发生器淋洗。

XT-4 双目显微熔点测定仪(已校正), 北京泰克仪器有限公司生产; WA Y-1S 数字阿贝折射仪, 上海精密科学仪器有限公司物理光学仪器厂生产; FH408 定标器, FJ-391 同位素活度计, FJ-603 型 γ 闪烁探头, 均为北京核仪器厂生产。

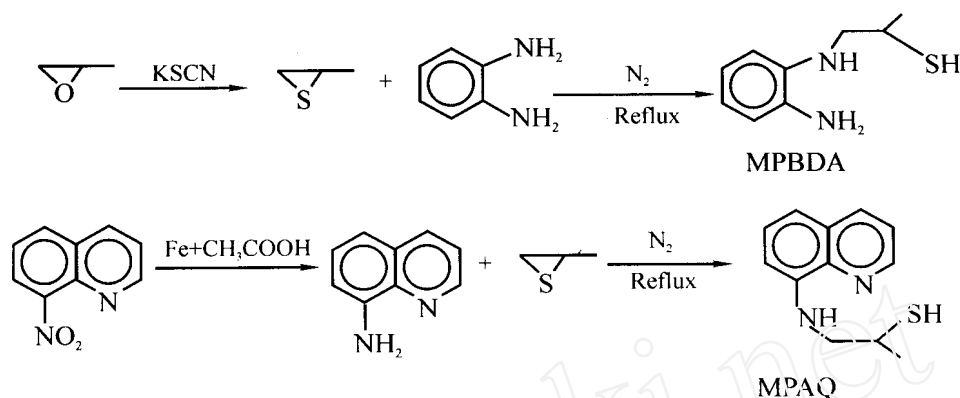
ICR 小鼠, (18~22)g, 雌性, 北京维通利华实验动物技术有限公司提供。

1.2 三齿配体的合成

1.2.1 N-(2-巯基丙基)-1,2-苯二胺(MPBDA)和 8-[N-(2-巯基丙基)]-氨基喹啉(MPAQ)的合成 MPBDA 及 MPAQ 的合成路线如下:

收稿日期: 2003-01-16; 修订日期: 2003-04-04

作者简介: 唐秀欢(1977—), 男, 壮族, 广西都安人, 硕士, 放射性药物专业。



1.2.2 环硫丙烷的合成 剧烈搅拌下将 19.4 g KSCN 溶于 20 mL 蒸馏水中,并用恒压漏斗缓慢地滴入 11.6 g 环氧丙烷(约 14 mL),滴加过程约 1 h。滴加结束后分相,将有机相与新配制的 KSCN(含 10.0 g 的 20 mL 水溶液)混合,在 40

以下搅拌 5 h。将产物分出,用 50 mL 二氯甲烷萃取水相两次,合并有机相,用无水 Na_2SO_4 干燥后蒸馏,收集 71~72 馏份。得无色刺激性液体 9.7 g,产率 65.5%, $n_D^{16}=1.4754$ 。

1.2.3 MPBDA 的合成 按文献[5]方法合成。产物在无水乙醇中重结晶,得 MPBDA 白色晶体 3.8 g,产率 29.0%,熔点 145~146。文献[5]报道的产率为 26.7%,熔点为 158~159。

1.2.4 8-氨基喹啉的合成 按文献[7]方法合成。向配有回流冷凝器、搅拌器、温度计的 250 mL 三口烧瓶中加入 8-硝基喹啉(8.35 g, 0.048 mol)和 100 mL 50%乙酸,在水浴中加热搅拌至 60,分批加入 8 g Fe 粉,约 1 h 加完,然后升温至 90,并继续搅拌 20 min,稍微冷却后加入 50 mL 蒸馏水稀释,用浓氨水中和至 pH 值为 8。经蒸馏后得淡黄色结晶 8-氨基喹啉,干燥,称重得 4.10 g,产率 58.3%,熔点 65。

1.2.5 MPAQ 的合成 取 1.6 g(0.021 mol)环硫丙烷滴加到含 3.08 g(0.021 mol)8-氨基喹啉的 25 mL 无水乙醇溶液中,搅拌, N_2 保护下回流 8 h。所得溶液旋蒸,剩余粘状物通过硅胶层析柱洗脱分离(20%乙酸乙酯-80%正己烷)。收集最先流出的黄色组份,通入干燥 HCl 气体得橙红色沉淀。 N_2 保护下,将橙红色沉淀在无水乙醇-正己烷体系中重结晶,得橙黄色晶体 0.26 g,产率 5.0%,熔点 111~112。

1.3 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记“3+1”混配配合物的制备

1.3.1 $^{99}\text{Tc}^m$ -MPAQ 的制备

称取 2 mg MPAQ 配体,溶于 0.2 mL 无水乙醇中,滴加一滴吐温 80 (Tween-80),振摇后加入 1 mL 生理盐水及含 1 mg/mL $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的 0.1 mol/L 盐酸溶液 0.025 mL,调节混合液的 pH 为 2.5,加入适量 $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4^-$ 淋洗液,在 100 水浴中反应 15 min。聚酰胺薄片为支持体,以甲醇-氯仿(体积比为 1 9)为展开剂,点样, TLC 分析。 $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4^-$, $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 的 $R_f=0.0$,标记物的 $R_f=1.0$ 。

1.3.2 $^{99}\text{Tc}^m$ -MPBDA 的制备 按文献[5]方法制备。新华一号层析纸为支持体,以甲醇-氯仿(体积比为 1 9)为展开剂, TLC 分析。 $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4^-$, $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 的 R_f 为 0.0,标记物的 R_f 为 1.0。 $^{99}\text{Tc}^m$ -MPBDA 放化纯 >96%,稳定 6 h 以上。

1.4 生物分布研究

将制备的 $^{99}\text{Tc}^m$ -MPAQ, $^{99}\text{Tc}^m$ -MPBDA(放化纯 >96%)用生理盐水稀释,调节溶液的 pH 为 3.0($^{99}\text{Tc}^m$ -MPAQ), 4.0($^{99}\text{Tc}^m$ -MPBDA)后作注射液。取 100 μL 注射液($(5.55 \sim 7.40) \times 10^5 \text{ Bq}$),经尾静脉注射到小白鼠体内,每个时相为 3 只。分别在注射后 2, 5, 15, 30, 60 min 时断颈处死,取其脏器进行放射性测量。分别计算各组织的摄取率,以及脑与血的摄取率比值。

2 结果和讨论

2.1 产品分析与鉴定

MPBDA 的元素分析结果为 $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SHCl}$, 计算值(w/ %): C, 49.42; H, 6.91; N, 12.81。实测值(w/ %): C, 49.49; H, 6.78; N, 12.64。红外光谱(KBr)分析结果: $\sigma(\text{O}-\text{N}-\text{H})=3462 \text{ cm}^{-1}$, $\sigma(-\text{N}-\text{H}_3\text{Cl})=2822 \text{ cm}^{-1}$, $\sigma(-\text{S}-\text{H})=2564 \text{ cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR(d_6 -DMSO)分析结果为(δ): 1.34(3H, d, CH_3), 3.09~3.4(4H, m, —

SH—CH—CH₂—), 6.2 (1H, s, —NH—), 6.6 ~ 6.8 (2H, m, Ar—H), 7.2 ~ 7.3 (2H, m, Ar—H), 10.1 (3H, s, —NH₃Cl)。MS 分析结果 (FAB⁺, *m/z*) 为: 183((*M* + 1)⁺)。

MPAQ 的元素分析结果为 C₁₂H₁₅N₂SCl, 计算值 (*w*/%) : C, 56.57; H, 5.93; N, 11.00。实测值 (*w*/%) : C, 56.40; H, 5.797; N, 10.62。拉曼光谱分析结果: σ(—S—H) = 2 482 cm⁻¹。红外光谱 (KBr) 分析结果: σ(U—N—H) = 3 444 cm⁻¹, σ(—N—H₃Cl) = 2 608 cm⁻¹, σ(—S—H) = 2 475 cm⁻¹。¹H NMR (DCCl₃) 分析结果: 1.47 ~ 1.54 (3H, d, —CH₃), 2.35 ~ 2.40 (1H, d, —S—H), 3.36 ~ 3.43 (3H, m, —CH—CH₂—), 6.83 ~ 8.70 (6H, m, Ar—H)。MS 分析结果 (EI⁺, *m/z*) 为: 218(*M*⁺)。

合成 MPAQ 的产率仅为 5.0 %。这是由于 8-氨基喹啉上的氨基比邻苯二胺的氨基活性低, 与环硫丙烷反应时转化率低; 产物也不甚稳定, 在空气中易变深红色粘稠状, 即使在充满 N₂ 的手套箱中进行重结晶也难以得到高纯度的产品。经多次纯化后, MPAQ 损失较大, 以致产率较低。

2.2 影响⁹⁹Tc^m-MPAQ 放化纯的因素

2.2.1 反应时间的影响 反应时间对放化纯的影响结果列入表 1。从表 1 可以看出, 反应时间对⁹⁹Tc^m-MPAQ 放化纯的影响并不显著, 本文选取 15 min 为理想反应时间。

表 1 反应时间对⁹⁹Tc^m-MPAQ 放化纯的影响
Table 1 Effect of reaction time on the RCP of ⁹⁹Tc^m-MPAQ

<i>t</i> /min	5	10	15
RCP/ %	81.3	82.5	84.6
<i>t</i> /min	30	45	60
RCP/ %	83.2	84.2	85.7

2.2.2 pH 值的影响 pH 值对放化纯的影响结果列入表 2。配体 MPAQ 分子中含有一个 HCl 小分子, 在增大 pH 值时, MPAQ 逐渐失去了成盐的环境, pH 为 3.4 以上时, 它在溶液中呈黄色混浊状, 无法标记。从表 2 可见, 反应 15 min 内酸性越强, 放化纯越高, 但变化并不十分明显。因此, pH 值从 2.1 ~ 3.0 都可以作为反应的理想 pH 值。

表 2 pH 对⁹⁹Tc^m-MPAQ 放化纯的影响

Table 2 Effect of pH on the RCP of ⁹⁹Tc^m-MPAQ

pH	2.1	2.5	3.0
RCP/ %	89.0	87.0	84.6

注 (Note) : *t* = 15 min, 室温 (Room temperature)

2.2.3 反应温度的影响 反应温度与放化纯的关系示于图 1。由图 1 可以看出, 温度对放化纯有显著的影响。在室温标记时, 放化纯相对较低, 而在沸水浴中放化纯可高达 97.7 %。该反应温度条件易于控制, 因此选取沸水温度为理想的反应温度。

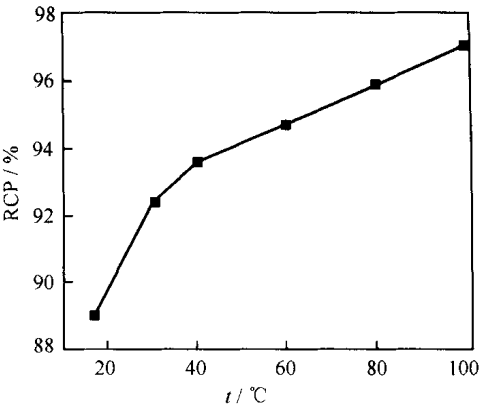


图 1 反应温度与⁹⁹Tc^m-MPAQ 放化纯的关系

Fig. 1 Relationship between reaction temperature and the RCP of ⁹⁹Tc^m-MPAQ
pH = 2.5, *t* = 15 min

2.3 ⁹⁹Tc^m-MPAQ 和⁹⁹Tc^m-MPBDA 的稳定性

以标记反应完毕后即时记为起始 0 点, 室温放置, 分别在 1, 2, 3, 4, 5, 6 h 后观察标记物放化纯的变化, 结果列入表 3。从表 3 可见, 两标记物至少稳定 6 h。

2.4 ⁹⁹Tc^m-MPAQ 和⁹⁹Tc^m-MPBDA 的脂溶性

以经 pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲溶液饱和的正辛醇为有机相, 分别对 ⁹⁹Tc^m-MPAQ 和 ⁹⁹Tc^m-MPBDA 标记液进行萃取, 然后以等体积的、经正辛醇饱和的、pH 为 7.4 磷酸盐缓冲溶液为水相对有机相进行反萃, 平衡后测定脂水分分配系数, 记作 lg *P*₁。取出有机相, 再次反萃, 测定; 经多次反萃, 直至脂水分分配系数 lg *P* 恒定。依次将脂水分分配系数, 记为 lg *P*₁, lg *P*₂ ..lg *P*_{*n*}, ⁹⁹Tc^m-MPAQ 的脂水分分配系数测定结果: lg *P*₁ = 1.13, lg *P*₂ = 1.63,

表 3 ⁹⁹Tc^m-MPAQ, ⁹⁹Tc^m-MPBDA 的稳定性
Table 3 Stability of ⁹⁹Tc^m-MPAQ and ⁹⁹Tc^m-MPBDA

t/ h	0	1	2	3	4	5	6
RCP(MPAQ)/ %	97.7	95.9	96.5	97.7	97.6	96.5	96.3
RCP(MPBDA)/ %	98.2	96.3	96.9	96.4	96.2	96.5	96.2

lg $P_3 = 1.63$; ⁹⁹Tc^m-MPBDA 的脂水分配系数测定结果:lg $P_1 = 1.23$,lg $P_2 = 1.30$,lg $P_3 = 1.30$ 。反萃 3 次之后,lg P 基本上不再变化。两标记物的脂水分配系数分别为:⁹⁹Tc^m-MPAQ,lg $P = 1.63$; ⁹⁹Tc^m-MPBDA,lg $P = 1.30$ 。

2.5 生物分布研究

2.5.1 ⁹⁹Tc^m-MPAQ 的生物分布 MPAQ 配体容易在 pH 值为 3.4 以上的溶液中析出,根据小鼠的承受能力,以及在 pH 值为 7.4 水相中⁹⁹Tc^m-MPAQ 没有分解的实验事实,注射液的 pH 值可调节为 3.0。

⁹⁹Tc^m-MPAQ 的生物试验结果列入表 4。从

表 4 看出,⁹⁹Tc^m-MPAQ 在脑中的初始摄取率不高,只有 1.19 %/g,静脉注射后 5 min 时,脑摄取达到高峰 1.55 %/g。注射后 15 min 的脑摄取与 2 min 的相比,其摄取率基本相同。注射后 30 min 的脑摄取虽略有下降,但仍有 0.74 %/g 的滞留。⁹⁹Tc^m-MPAQ 的血摄取率比较高,在注射后 30~60 min 后保持稳定,清除较慢。由表 4 计算⁹⁹Tc^m-MPAQ 在小鼠体内的脑血摄取比值,结果列入表 5。从表 5 看出,脑血比基本上保持恒定,但较低,最高时仅为 0.07 左右。因此,⁹⁹Tc^m-MPAQ 须进行结构修饰,以提高脑摄取并降低其在血中的滞留。

表 4 ⁹⁹Tc^m-MPAQ 在小白鼠体内的生物分布
Table 4 Biodistribution of ⁹⁹Tc^m-MPAQ in mice

组织 (Tissues)	t/ min				
	2	5	15	30	60
血(Blood)	38.13 ±1.85	33.02 ±1.77	23.44 ±2.62	18.28 ±1.45	14.10 ±2.48
脑(Brain)	1.19 ±0.21	1.55 ±0.17	1.04 ±0.02	0.74 ±0.09	0.44 ±0.12
心(Heart)	7.20 ±1.49	7.63 ±0.40	5.66 ±0.55	4.55 ±0.10	4.99 ±1.40
肝(Liver)	22.23 ±1.66	30.39 ±3.14	32.62 ±4.99	31.39 ±3.14	30.76 ±4.30
肺(Lung)	28.61 ±3.42	27.48 ±2.27	19.93 ±2.19	13.82 ±1.81	12.24 ±1.97
肾(Kidney)	26.41 ±0.56	24.59 ±0.87	22.45 ±6.73	22.85 ±2.77	22.29 ±1.42
脾(Spleen)	5.40 ±0.48	8.98 ±0.74	11.46 ±3.35	12.52 ±1.09	11.47 ±2.44

注 (Note) : n = 3

表 5 ⁹⁹Tc^m-MPAQ 在小白鼠体内的脑/ 血放射性比值
Table 5 The brain/ blood ratio of ⁹⁹Tc^m-MPAQ in mice

t/ min	2	5	15	30	60
R (Brain/ Blood)	0.041	0.068	0.069	0.064	0.049

2.5.2 ⁹⁹Tc^m-MPBDA 的生物分布 表 6 列出了⁹⁹Tc^m-MPBDA 在小鼠体内的生物分布结果,脑血摄取比值列入表 7。从表 6,7 看出,⁹⁹Tc^m-MPBDA 在脑中的摄取率较高。静脉注射后 5 min,脑

摄取率达 3.06 %/g,而且滞留时间很长,脑血比值高。由此表明,⁹⁹Tc^m-MPBDA 有望成为脑显像剂。

血脑屏障 (BBB) 最基本的特性为亲脂性,具有脂溶性的物质易通过 BBB,而带电物质和水溶性物质不易通过。放射性标记物能否通过 BBB,除与它的脂溶性大小有关外,还与它与血浆蛋白的结合程度有关。结合程度高,不易通过 BBB 进入脑部,游离的标记物则容易通过 BBB。



表 6 ⁹⁹Tc^m-MPBDA 在小白鼠体内的分布
Table 6 Biodistribution of ⁹⁹Tc^m-MPBDA in mice

%/g

组织 (Tissues)	t/ min				
	2	5	15	30	60
血 (Blood)	32.87 ±2.088	19.01 ±1.37	8.80 ±0.96	4.99 ±0.64	2.95 ±0.64
脑 (Brain)	2.48 ±0.232	3.06 ±0.29	2.99 ±0.48	3.38 ±0.69	3.50 ±0.37
心 (Heart)	16.83 ±2.93	21.34 ±1.88	18.84 ±3.33	18.93 ±3.35	16.62 ±9.87
肝 (Liver)	35.35 ±3.03	39.33 ±1.68	32.67 ±3.33	26.24 ±3.69	24.45 ±2.62
肺 (Lung)	43.78 ±3.72	28.75 ±3.12	17.09 ±0.82	11.18 ±1.47	8.89 ±1.99
肾 (Kidney)	22.68 ±1.57	22.77 ±2.51	17.75 ±0.82	16.21 ±0.92	17.54 ±1.86
脾 (Spleen)	9.57 ±2.59	10.21 ±2.21	8.25 ±1.25	5.63 ±0.65	7.89 ±3.87

注 (Note) : n = 3

表 7 ⁹⁹Tc^m-MPBDA 在小白鼠体内的脑/ 血放射性比值
Table 7 The brain/ blood ratio of ⁹⁹Tc^m-MPBDA in mice

t/ min	2	5	15	30	60
R (Brain/ Blood)	0.075	0.161	0.346	0.688	1.225

⁹⁹Tc^m-MPAQ 分子苯环上连接的基团比 ⁹⁹Tc^m-MPBDA 的多,故 ⁹⁹Tc^m-MPAQ 的脂溶性 (lg P = 1.63) 比 ⁹⁹Tc^m-MPBDA (lg P = 1.30) 大。但从动物试验结果看, ⁹⁹Tc^m-MPAQ 虽然可以穿过正常的 BBB,在脑中有一定的摄取和滞留,但与 ⁹⁹Tc^m-MPBDA 相比, ⁹⁹Tc^m-MPAQ 在脑中的摄取值较低;另外 ⁹⁹Tc^m-MPAQ 的血摄取值一直很高 (t = 2 min 时为 38.13 %/g, t = 60 min 时为 14.10 %/g),说明血清除少, ⁹⁹Tc^m-MPAQ 与血浆蛋白的结合程度高。再从分子结构上看, ⁹⁹Tc^m-MPAQ 分子体积较大,喹啉环不易变形,空间位阻大,这可能就是 ⁹⁹Tc^m-MPAQ 脑摄取值不如 ⁹⁹Tc^m-MPBDA 的原因。

3 结 论

- (1) 在合成 MPBDA 的基础上首次合成了 MPBDA 类似物三齿配体 8-[N-(2-巯基丙基)]-氨基喹啉 (MPAQ)。MPBDA, MPAQ 经 IR, ¹H NMR, MS, 元素分析等表征予以确认。
- (2) 以氯离子为单齿配体, SnCl₂ 为还原剂, 在 pH 值为 2.5 等条件下用直接标记法对 MPAQ 进行“3 + 1”混配标记,放化纯达 96 % 以上。而且,标记物具有较好的稳定性。
- (3) 采用多次反萃有机相的方法,较为准确

地测定、比较了 ⁹⁹Tc^m-MPAQ 与 ⁹⁹Tc^m-MPBDA 脂溶性的大小。

(4) ⁹⁹Tc^m-MPAQ 的脂溶性比 ⁹⁹Tc^m-MPBDA 的大,在生物性质方面没有得到改善。但它可以穿过正常的 BBB,有一定的脑摄取和脑滞留;该“3 + 1”混配合物的实验结果对设计、修饰、研究 MPBDA 类似物,发展脑灌注显像剂具有重要的参考价值。

致谢:北京师范大学何千舸、张小波、郝桂阳等同志在标记及动物试验中给予了很多帮助,在此表示衷心感谢!

参考文献:

[1] 唐秀欢,王武尚. ⁹⁹Tc^m 标记“3 + 1”混配放射性药物设计及进展[J]. 同位素,2002,15(4):220~229.

[2] PIRMETTIS I C, PAPADOPOULOS M S, CHIOTELLIS E. Novel ⁹⁹Tc^m Aminobisthiolato/ monothiolato “3 + 1” Mixed Ligand Complexes: Structure-activity Relationships and Preliminary *in vivo* Validation as Brain Blood Flow Imaging Agents [J]. J Med Chem, 1997,40(16):2539~2546.

[3] TSOU KALAS C, PAPADOPOULOS M S, MAINA T, et al. Characterization and Preliminary Evaluation of Ester-modified Technetium-99m SNS/ S Mixed Ligand Complexes as Potential Brain Perfusion Agents [J]. Nucl Med Biol, 1999,26(3):297~304.

[4] MASTROSTAMATIS S G, PAPADOPOULOS M S, PIRMETTIS I C, et al. Tridentate Ligands Containing the SNS Donor Atom Set as a Novel Backbone for the Development of Technetium Brainimaging Agents



- [J]. J Med Chem, 1994, 37(20): 3 212 ~ 3 218.
- [5] MIAO Yu-bin, LIU Bo-li. Technetium-99m-MPBDA, a New Potential Cerebral and Myocardial Perfusion Imaging Agent: *in vivo* Biodistribution in Mice [A]. In: NICOLINI M, MAZZI U, ed. Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine [C]. Italy: SGE Editoriali, 1999. 681 ~ 685.
- [6] MIAO Yu-bin, LIU Bo-li. Technetium-99m-MPBDA, a New Potential Cerebral Perfusion Imaging Agent: SPECT Studies in Monkey [A]. In: NICOLINI M, MAZZI U, ed. Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine [C]. Italy: SGE Editoriali, 1999. 819 ~ 823.
- [7] 樊能廷. 有机合成事典 [M]. 北京: 北京理工大学出版社, 1992. 692.

SYNTHESIS AND BIODISTRIBUTION OF $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPAQ

TANG Xiuhuan, WANG Wushang, YANG Yusheng, XIAO Yan

Northwest Institute of Nuclear Technology, Xi'an 710613, China

Abstract: In order to find new $\text{Tc-}^{99\text{m}}$ complexes for brain perfusion agent, modification of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPBDA structure is performed. Tridentate ligand MPAQ is synthesized based on preparation of MPBDA. The products have been characterized by IR, ^1H NMR, MS and element analysis. Preparation of "3 + 1" mixed-ligand complex $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPAQ is carried out with direct reduction by using Cl^- as monodentate ligand. The labeling conditions are optimized. The lipophilicity and stability of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPAQ are tested. The results demonstrate that radiochemical purity of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPAQ is over 96 % with a high stability in aqueous solution and a higher lipophilicity than that of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPBDA. Biodistribution study in ICR mice indicates that although $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPAQ is no better than $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPBDA in biological properties, it can cross intact blood brain barrier (1.55 %/g at 5 min post injection) and retain for a certain time (62 % remains in brain at 30 min post injection).

Key words: MPBDA analogue; brain perfusion agent; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MPAQ