

文章编号: 0253-9950(2003)01-0031-06

新⁹⁹Tc^m-膦混配配合物的制备及小鼠体内的生物分布研究

张华北, 李 波, 齐传民*, 戴 梅, 郭雪峰

北京师范大学 化学系, 北京 100875

摘要: 为了寻找新的⁹⁹Tc^m-膦混配的心肌显像剂, 合成了一个新的 N₃S 配体 (MVNE) 和 4 个膦配体。又以 SnCl₂ 为还原剂, 通过交换反应在室温下制备了放化纯 > 90% 的⁹⁹Tc^m-MVNE-膦混配配合物, 并对其进行了小鼠体内的生物分布研究。结果表明, 该类混配配合物有一定的心肌摄取。

关键词: 膦混配配合物; 心肌灌注显像剂; 分布研究

中图分类号: R962 **文献标识码:** A

⁹⁹Tc^m 标记的心肌显像剂可用于临床心肌缺血、心肌梗塞等疾病的早期诊断, 在心脏病学临床检查中起着重要的作用。⁹⁹Tc^m-P 混配放射性药物是其中一类重要的心肌灌注显像剂。Deutsch 等^[1]最先设计并合成了⁹⁹Tc^m-Q 类混配配合物 (包含一个四齿 Schiff 碱配体和两个单齿膦配体), 此后又通过修饰, 先后设计并合成出了⁹⁹Tc^m-Q₃ 和⁹⁹Tc^m-Q₁₂。它们在生物体内均表现出较理想的生物分布性质, 其中⁹⁹Tc^m-Q₁₂ 已药盒化^[2~5]。通过修饰单齿和四齿配体进行混配标记来改善配合物的生物活性, 是研究心肌显像剂的重要途径。文献^[6]合成了⁹⁹Tc^m-MVNM-膦混配配合物。动物实验结果显示, 它们具有较高的心肌初始摄取, 但其血液清除慢, 血半清除期均超过 15 min。为了寻找更好的心肌显像剂, 本文合成 4 个膦配体和一个 N₃S 配体 (MVNE), 制备 4 种具有新骨架结构的⁹⁹Tc^m-MVNE-膦混配配合物, 并研究它们的生物分布, 为研制新型心肌灌注显像剂提供依据。

1 实验部分

1.1 试剂

溴代正戊烷, 分析纯, 北京福星化工厂产品; 溴代正己烷, 化学纯, 北京精细化学实验厂产品; 邻溴甲苯, 化学纯, 北京金龙化学试剂有限公司产品; 溴苄, 化学纯, 上海试剂一厂产品; 三溴化磷, 化学纯, 江苏常州新华活性材料研究所产品; 镁屑, 99%, 华北地区特种化学试剂开发中心产品; 巯基乙酸, 分析纯, 北京化学试剂公司产品; 三苯氯甲烷, 分析纯, 北京西会公司产品; NHS (N-羟基琥珀酰亚胺), Gly Gly (甘氨酸甘氨酸), TFA (三氟乙酸), HSiEt₃ (三乙基硅烷) 和 DCC (三环己基碳二亚胺), 分析纯, 均为瑞典 Acros 公司产品; t-Phe (1-苯丙氨酸) 和 1-Val (1-缬氨酸), 分析纯, 美国 Sigma 公司产品; 柱色谱硅胶, H60 型, 青岛海洋化工集团公司产品; SnCl₂ · 2H₂O, 分析纯, 北京化工厂产品; 葡庚糖酸钙 (Ca-GH), 分析纯, Aldrich 产品; 聚酰胺薄膜, 新华 1 号层析纸, 浙江

收稿日期: 2002-02-02; 修订日期: 2002-08-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (29801002)

作者简介: 张华北 (1964—), 男, 北京人, 副教授, 博士, 放射化学专业。

* 通讯联系人

黄岩产品;其余试剂均为分析纯。

1.2 仪器

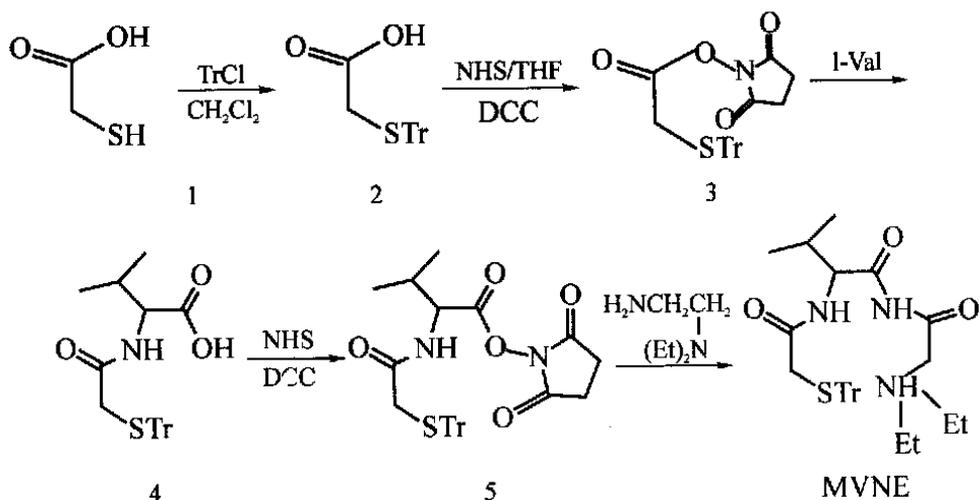
RY-1 熔点仪(温度未校正),天津大学精密仪器厂产品;Hitachi 260-50 红外光谱(KBr 压片),Hitachi 公司产品;Brucker-300 MHz 或 Brucker-500 MHz 核磁共振仪(TMS 作内标,CDCl₃ 或 DMSO 为溶剂),美国 Brucker 公司产品;VG20-253 质谱仪,德国 Trace 公司产品;Perkin-Elmer 240-C 元素分析,美国 Perkin-Elmer 公司产品;FH-408 自动定标器,FT-604 阱型探头,均为北京

核仪器厂产品;EB-280M-22 型电子动物天平,日本岛津公司产品。

1.3 实验方法

1.3.1 有机膦配体的合成 按文献[7~9]的方法合成 4 种有机膦配体:三丁基膦,三(3-甲基苯基)膦,三苄基膦,三戊基膦。

1.3.2 N-[2-(S-三苯甲基)巯基]-3-甲基-2-氨基丁酰基)-(N,N-二乙基氨基)乙酰胺(MVNE)的合成与检验 合成路线如下:



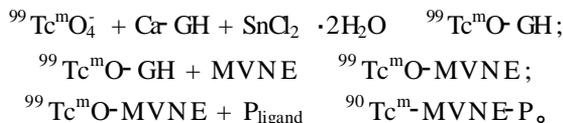
(1) 化合物 2 ([S-三苯甲基]巯基乙酸)的巯基保护采用文献[10]的方法,但用三苯氯甲烷代替三苯甲醇。在 50 mL 的单口瓶中加入巯基乙酸(10 mmol)、6 mL 二氯甲烷和 6 mL 冰醋酸,然后加入三苯氯甲烷(10 mmol),充分搅拌后,加入 2 mL BF₃·Et₂O,室温下搅拌 1 h。产率为 95%,产物的谱学特征与文献值吻合。

(2) 化合物 3 ([S-三苯甲基]巯基乙酸[N-羟基]丁二酰亚胺酯)的羧基活化采用文献[10]的方法完成。

(3) 化合物 4 (N-[2-(S-三苯甲基)巯基]乙酰基[3-甲基]丁酸)和化合物 5 (N-[2-(S-三苯甲基)巯基]乙酰基[3-甲基]丁酸[N-羟基]丁二酰亚胺酯)的合成:在装有冷凝管和搅拌器的 500 mL 烧瓶中,加入化合物 3(1.2 mmol)和 250 mL 乙腈。搅拌溶解后缓慢升高温度,控制在 50~60。缓慢加入 1.2 mmol L-Val 的 0.2 mol/L NaOH 水溶液,然后回流 2 h,用色层法跟踪反应。原料消失,停止反应。溶液成中性,冰浴冷却后,用稀 H₂SO₄ 调节 pH 3,晶体析出又溶解,此时分出水相。有机相再用强酸酸化,得到白色沉淀。

(4) MVNE 的制备:在配备冷凝管和搅拌器的 100 mL 烧瓶中,加入化合物 5(0.94 mmol)的乙腈溶液(25 mL),缓慢升温至 40 左右,逐滴加入与化合物 5 等摩尔的 H₂NCH₂CH₂N(Et)₂ 的 0.2 mol/L NaOH 溶液,加热回流 2 h,TLC 跟踪反应,反应物消失后停止反应,溶液呈中性。调节 pH 约为 1~2 之间,出现白色絮状沉淀,收集沉淀。产率为 80%。

1.3.3 ⁹⁹Tc^m-MVNE-膦混配合物的制备和层析鉴定 合成路线如下:



(1) 脱保护。在 10 mL 烧瓶中加入 5.11 × 10⁻⁵ mol MVNE 和 3 mL TFA,搅拌 5 min 后,再加入 1 mL HSiEt₃,溶液立即澄清。继续搅拌 5 min,旋蒸除去溶剂,加入 4 mL 0.1 mol NaOH 或 0.1 mol HCl 溶液,用 CH₂Cl₂ 萃取除去三苯甲烷,弃去有机相,水相充氮气保护。

(2) ⁹⁹Tc^mO^r-GH 的制备。搅拌下将 0.1 mL 新配制的 SnCl₂ 溶液(0.2 mol/L HCl 中 SnCl₂·

2H₂O 质量浓度为 2 mg/mL) 加入到 10 mg 葡庚糖酸钙(Ca-GH) 的食盐水中, 调节 pH 值至 7.5 左右, 加入适量⁹⁹Tc^mO₄⁻, 室温下反应 30 min。

(3)⁹⁹Tc^mO-MVNE 配合物的制备。取 1 mL 4 mg/mL MVNE 水溶液于青霉素瓶中, 调节 pH 值至 11 后, 加入适量⁹⁹Tc^mO-GH, 室温下反应半小时。用聚酰胺薄膜作支持体, 用生理盐水作展开剂,⁹⁹Tc^mO₄⁻,⁹⁹Tc^mO₂·2H₂O,⁹⁹Tc^mO-GH,⁹⁹Tc^mO-MVNE 的 R_f 值分别为 0.1, 0.1, 1.0, 0.1。而用滤纸作支持体, 用生理盐水作展开剂时,⁹⁹Tc^mO₄⁻,⁹⁹Tc^mO₂·2H₂O,⁹⁹Tc^mO-GH,⁹⁹Tc^mO-MVNE 的 R_f 值分别为 0.8, 0.1, 1.0, 0.8。层析体系鉴定标记物的放化纯大于 95%。

(4)⁹⁹Tc^m-MVNE-三苾基膦(此处以三苾基膦为例, 其它配体的标记方法基本相同)的制备。将 1 mL⁹⁹Tc^mO-MVNE 的 pH 值调至 1, 用 2 mL 无水乙醇稀释, 并注入真空瓶中。接着将含有 10 mg 的三苾基膦的 2 mL 无水乙醇加入到真空瓶中, 80 ℃ 下反应 10 min^[5]。用聚酰胺薄膜作支持体, 乙醇作展开剂时,⁹⁹Tc^mO₄⁻,⁹⁹Tc^mO₂·2H₂O,⁹⁹Tc^mO-GH,⁹⁹Tc^mO-MVNE,⁹⁹Tc^mO-三苾基膦,⁹⁹Tc^mO-MVNE-三苾基膦的 R_f 值分别为 0.8, 0.1, 0.1, 0.8, 1.0, 0.1。而用滤纸作支持体, 用生理盐水作展开剂时, 它们的 R_f 值分别为 0.1, 0.1, 0.1, 0.1, 0.1, 1.0。由以上层析体系鉴定测得标记物的放化纯大于 90%。其它配体的放化纯也均大于 90%。蒸发掉大部分的乙醇后, 加入食盐水稀释, 过滤除去析出的三苾基膦。调节 pH 至中性, 放化纯不变。

1.3.4 ⁹⁹Tc^m-MVNE-膦混配配合物在小鼠体内的生物分布实验 将制得的配合物溶液稀释作注射液。取体重为 (20 ± 2) g 的小白鼠, 尾静脉注射 0.1 mL 标记液 (0.56 ~ 0.74 MBq), 分别在注射后 2, 5, 15, 30 min 时断颈处死, 取出心, 脑, 肝, 肺, 肾, 脾, 血液等脏器。称重后, 测量各脏器的放射性计数, 计算每克组织摄取率 (%·g⁻¹)。每个时相为 3 只小白鼠。

2 结果和讨论

2.1 MVNE 的合成

对 MVNE 制备过程中的巯基保护, 实验选择了两种保护基团: 苯甲酰基和三苾甲基。用苯甲酰基保护巯基的配体, 可以直接进行放射性标记,

保护基团在还原剂和配位剂的共同作用下会自然掉下来。但是, 实验发现, 苯甲酰基保护的中间产物的分离提纯存在很大困难: 第一步和第二步产物均为固体, 可以重结晶提纯, 但从第三步开始, 产物均为粘稠液体且不稳定, 痕量的酸就可使产物逐渐分解, 无法用重结晶的方法提纯。用三苾甲基保护的产物均是固体, 相对稳定。只是如果直接进行放射性标记, 保护基团不会自然掉下来, 故在进行放射性标记前要先在三氟乙酸存在下单独进行脱保护的步骤, 且反应容易, 操作简单。综合以上因素, 本文选定用三苾甲基作为保护基团, 最终使产率由 82% 提高到 95%, 满足了实验要求。

第三步活泼酯和氨基酸的反应是整个合成的关键步骤。按文献[10]方法所得产物的产率只有 50%。本实验试图用无水乙腈作为溶剂进行反应, 以期提高产率。但反应进行近 50 h, 原料仍然明显存在。原因可能是: (1) 氨基酸在乙腈中溶解度不大, 阻碍了液相反应进行; (2) 需要催化作用; (3) 产物不溶于水, 而溶于乙腈。由于活泼酯在水中溶解度不大但却很稳定, 如果向溶液中加入氢氧化钠水溶液, 不会影响活泼酯的活性, 不仅中和了酸性, 而且在增强氨基酸亲核能力的同时也增加了氨基酸在乙腈中的溶解度。实验证明此法有效。反应液用冰盐水冷却, 乙腈自然与产物分离, 产率为 80%。

MVNE 的熔点为 165.0 ~ 166.1 (部分分解), C₃₄H₄₁N₃O₂S 元素分析结果, 计算值 (%): C, 72.28; H, 7.77; N, 7.90; 实验值 (%): C, 72.74; H, 8.03; N, 8.25。IR (KBr, cm⁻¹) 分析结果为: 3 250 (br), 3 050, 2 800 ~ 2 950 (br), 1 640, 1 560, 740, 700。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 分析结果为 (): 8.30 (1H, br, NH); 7.41 ~ 7.20 (15H, m, Ar); 6.65 (1H, d, J = 6.7 Hz, NH); 3.98 (1H, m, CH); 3.64 (2H, m, CH₂); 3.39 (1H, d, J = 15.4 Hz, SCH); 3.17 ~ 3.07 (7H, m, 3NCH₂ + SCH); 2.05 (1H, m, CH); 1.36 (6H, 2CH₃); 0.89 (6H, m, 2CH₃)。

2.2 ⁹⁹Tc^m-膦混配配合物的制备

在进行⁹⁹Tc^m 标记前需将被保护的硫原子还原为巯基, 巯基的脱保护在三氟乙酸中进行。三苾甲基对酸敏感, 在较强的酸中生成稳定的碳正离子或游离基, 从而与硫原子分离, 加入的三乙基硅烷提供离子氢, 可使三苾甲基很快转化为三苾

甲烷,达到脱保护的目的。反应结束后,向反应液中加入酸或碱,充分溶解可溶物,再加入二氯甲烷,脱保护后的配体水溶性很好,存在于水相中,而三苯甲烷进入有机相。分离后的水相充氮气防止巯基氧化。有机相减压蒸干得到白色固体。红外谱图显示只有芳氢和烷氢吸收峰,与三苯甲烷的红外吸收吻合,说明脱保护成功。

文献[4,5]在进行膦的混配标记时,由于四齿配体的放化纯较低,一般需要分离纯化后才能进行下一步与膦的混配标记。而四齿配体 MVNE 配合物的放化纯很高,所以在实验过程中可以不经分离纯化直接进行与膦的混配标记。由于膦配体不溶于水,但在乙醇中的溶解度较高,因此反应在乙醇和水的混合溶液中进行。另外,将反应混合物加入到真空瓶中加热,既可以获得较剧烈的反应条件,防止乙醇挥发,又可以减少分子氧的作用。

2.3 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MVNE-膦混配配合物在小鼠中的生物分布

合成的 4 种混配物在小鼠体内的生物分布结果列入表 1~4。从表 1,2 可见, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MVNE-三(3-甲基苯基)膦、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MVNE-三苄基膦在心肌中有较高的浓集,在注射后 2 min,初始摄取率分

别为 8.88 %/g,7.64 %/g。从表 3,4 可见, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MVNE-三戊基膦和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MVNE-三丁基膦也有一定的心肌摄取,注射后 2 min,摄取率分别为 6.63 %/g,4.07 %/g。但是前三种混配物在心肌中的滞留不理想,与心肌吸收峰值相比,注射后 30 min,大约只有 20 %在心肌中滞留。这 4 种配合物能很快从血液中清除,血半清除期小于 10 min。肝摄取值一直保持在很高的水平,说明该类 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -膦混配配合物主要通过肝脏代谢。

因为心肌细胞膜的主要成分极性较低^[1,2],极性低的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 配合物容易穿过心肌细胞膜而被摄取。相反,显著增加 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 配合物的极性将降低 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 配合物的心肌摄取^[13]。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MVNE-三(3-甲基苯基)膦、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MVNE-三苄基膦由于存在苯基团,极性较低,所以有较高的心肌摄取。而极性较高的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MVNE-三戊基膦和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MVNE-三丁基膦则具有较低的心肌摄取。然而,当配合物的极性过大时,虽与血液中蛋白质的结合减少,也不利于心肌摄取。只有当配合物的极性大小适中时,才会有最佳的心肌摄取。因此,通过调节四齿配体部分和单齿配体部分使配合物具有合适的极性,是研制理想显像剂的关键。

表 1 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MVNE-三(3-甲基苯基)膦在小鼠体内的分布

Table 1 Biodistribution of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MVNE-tri-methylphenylphosphine in mice

组织 (Tissues)	2 min	5 min	10 min	30 min
心 (Heart)	8.88 ±1.71	6.07 ±0.88	2.46 ±0.37	1.45 ±0.25
肝 (Liver)	69.15 ±3.83	63.68 ±4.24	32.12 ±2.81	17.64 ±1.69
脾 (Spleen)	7.63 ±0.27	9.12 ±1.81	5.14 ±1.01	2.74 ±0.28
肺 (Lung)	23.52 ±0.79	12.72 ±1.01	11.43 ±2.36	5.02 ±0.97
肾 (Kidney)	18.21 ±1.20	11.81 ±2.74	5.32 ±0.65	3.88 ±0.80
脑 (Brain)	1.03 ±0.08	0.63 ±0.15	0.38 ±0.10	0.24 ±0.06
血 (Blood)	22.92 ±1.78	10.51 ±0.66	4.05 ±0.94	2.54 ±0.43

注 (Note): $n = 3$

表 2 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MVNE-三苄基膦在小鼠体内的分布

Table 2 Biodistribution of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MVNE-tri-benzylphosphine in mice

组织 (Tissues)	2 min	5 min	10 min	30 min
心 (Heart)	7.64 ±1.21	2.38 ±0.81	1.59 ±0.13	1.27 ±0.19
肝 (Liver)	29.25 ±2.53	24.58 ±1.36	16.62 ±0.89	12.12 ±1.47
脾 (Spleen)	4.01 ±0.50	2.59 ±0.49	1.78 ±0.31	2.14 ±0.31
肺 (Lung)	5.24 ±0.31	5.86 ±0.88	3.09 ±0.97	1.40 ±0.13
肾 (Kidney)	7.43 ±0.36	3.23 ±0.83	2.38 ±0.18	1.31 ±0.75
脑 (Brain)	0.61 ±0.03	0.45 ±0.09	0.34 ±0.08	0.24 ±0.06
血 (Blood)	15.60 ±1.04	4.89 ±0.39	2.83 ±0.32	0.53 ±0.14

注 (Note): $n = 3$

表 3 ^{99m}Tc^m-MVNE-三戊基膦在小鼠体内的分布Table 3 Biodistribution of ^{99m}Tc^m-MVNE-tri-pentaphosphine in mice %/g

组织 (Tissues)	2 min	5 min	10 min	30 min
心 (Heart)	6.63 ± 1.11	2.83 ± 0.12	1.93 ± 0.05	1.38 ± 0.19
肝 (Liver)	34.23 ± 6.65	43.47 ± 2.32	16.23 ± 1.73	7.21 ± 0.86
脾 (Spleen)	4.48 ± 0.60	2.18 ± 0.11	3.01 ± 0.56	2.18 ± 0.42
肺 (Lung)	27.55 ± 2.62	24.38 ± 3.20	13.30 ± 0.78	13.88 ± 2.01
肾 (Kidney)	7.92 ± 0.55	4.64 ± 0.33	2.49 ± 0.22	1.36 ± 0.36
脑 (Brain)	0.94 ± 0.11	0.80 ± 0.03	0.44 ± 0.11	0.37 ± 0.06
血 (Blood)	15.11 ± 5.61	21.48 ± 2.26	3.48 ± 0.21	1.98 ± 0.67

注 (Note): n = 3

表 4 ^{99m}Tc^m-MVNE-三丁基膦在小鼠体内的分布Table 4 Biodistribution of ^{99m}Tc^m-MVNE-tri-butylphosphine in mice %/g

组织 (Tissues)	2 min	5 min	10 min	30 min
心 (Heart)	4.07 ± 0.37	2.91 ± 0.05	2.78 ± 0.12	3.22 ± 0.21
肝 (Liver)	15.23 ± 0.62	12.51 ± 1.86	5.61 ± 0.50	4.80 ± 0.88
脾 (Spleen)	2.97 ± 0.38	2.41 ± 0.34	3.07 ± 0.34	2.65 ± 0.36
肺 (Lung)	9.79 ± 0.69	4.64 ± 0.63	5.70 ± 0.78	4.49 ± 0.49
肾 (Kidney)	3.09 ± 0.32	1.91 ± 0.43	1.87 ± 0.16	1.94 ± 0.45
脑 (Brain)	0.81 ± 0.12	0.59 ± 0.05	0.64 ± 0.02	0.65 ± 0.11
血 (Blood)	6.32 ± 1.14	2.38 ± 0.35	1.29 ± 0.03	1.30 ± 0.66

注 (Note): n = 3

3 结 论

(1) 以配体交换法在室温下成功地制得^{99m}Tc^m-MVNE, 然后分别与 4 种膦配体发生混配反应, 得到放化纯大于 90% 的^{99m}Tc^m-MVNE-膦混配合物。

(2) ^{99m}Tc^m-MVNE-三丁基膦在小鼠体内有较高的心肌初始摄取。^{99m}Tc^m-MVNE-三苄基膦、^{99m}Tc^m-MVNE-三戊基膦、^{99m}Tc^m-MVNE-三(3-甲基苯基)膦也有一定的心肌摄取, 但是心肌清除较快。此类配合必须通过结构修饰以提高心肌滞留能力和心肌与其它组织的摄取比值, 以获得更理想的心肌显像。

参考文献:

- [1] DEUTSCH E, VANDERHEYDEN J L, GERUNDINI P, et al. Development of Nonreducible Technetium-99m () Cations as Myocardial Perfusion Imaging Agents: Initial Experience in Humans [J]. J Nucl Med, 1987, 28: 1870 ~ 1880.
- [2] KELLY J D, CHIU K W, LATHAM I A, et al. Ligand and Cationic Complexes Thereof With Technetium-99m [P]. U. S. Patent, 5045302. 1991-09-03.
- [3] GERSON M C, MILLARD R W, MAGORON A J, et

al. Myocardial Uptake and Kinetic Properties of Technetium-99m-Q₃ in Dogs [J]. J Nucl Med, 1994, 35: 1696.

- [4] WOULFE S R, DEUTSCH E A, MARY A, et al. ^{99m}Tc () Myocardial Imaging Agents and Method of Use [P]. U. S. Patent, 5112595. 1992-05-12.
- [5] VAVOURKI H, PAPADOPOULOS M, MASTROSTAMATIS S, et al. Preparation and Biodistribution of Cationic Complex — [Tc (sacac)₂(PPh₃)₂]⁺ [J]. J Nucl Med, 1992, 18: 249 ~ 256.
- [6] 齐传民, 郭雪峰, 张华北, 等. 新 N₃S 型类膦配体的合成及其小鼠体内的生物分布研究 [J]. 药学学报, 2002, 37(6): 428 ~ 432.
- [7] Windholz Martha. The Merck Index [M]. 11th ed. New Jersey: Merck & Co Inc., 1988. 9657.
- [8] DODONOV J, MEDOS H. Preparation of Tetraphenylphosphonium Salts [M]. Germany: Berichete, 1928. 61B, 907.
- [9] (日) 化学工业日报社. 11290 の化学商品 [M]. 东京: 化学工业日报社, 1990. 564.
- [10] SCHNEIDER R F, SUBRAMANIAN G, FELD T A, et al. N, N'-bis (S-Benzoylmercaptoacet amido) Ethylenediamine and Propylenediamine Ligands as Renal Function Imaging Agents [J]. J Nucl Med, 1984, 25: 223 ~ 229.

- [11] LIGAN S, DAVID J, YANG P D, et al. Imaging Tumor Folate Receptors using ^{111}In -DTPA-Methotrexate [J]. *Canc Biother Radiopharma*, 1998, 13:427.
- [12] HOWARD S, MARGART L, BRAIN M G. Uptake of Hexakis (*t*-butylisocyanide) Technetium and Hexakis (Isopropylisocyanide) Technetium by Neonatal Rat Myocytes and Human Erythrocytes [J]. *J Nucl Med*, 1986, 27:404~408.
- [13] CHIU K W, KELL Y J D, IAN A L, et al. Cationic Complexes of Technetium-99m [P]. U. S. Patent, 4916214. 1989-04-12.

PREPARATION AND BIODISTRIBUTION OF MIXED COMPLEXES OF $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PHOSPHINE

ZHANG Hua-bei, LI Bo, QI Chuan-min, DAI Mei, GUO Xue-feng

Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

Abstract: In order to develop new phosphine schiff base mixed complexes of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ used for myocardial imaging, an N_3S ligand (MVNE) and four phosphine ligands are synthesized. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MVNE, which is prepared under room temperature through ligand-exchange reaction, reacts with the four phosphine ligands respectively to obtain mixed complexes of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MVNE-phosphine. Biodistribution of the four complexes in mice indicates that uptake is demonstrated in heart, the activity is cleared rapidly from blood and the clearance half-time is less than 10 min. However, the retention ability of the four complexes in heart is not ideal and heart/background ratios is low. The distribution results in mice indicate these complexes exhibit certain myocardial uptake.

Key words: myocardial perfusion imaging agents; mixed complexes of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -phosphine; biodistribution study; ligand-exchange