

# $^{113m}\text{In}$ -BAT系列配合物的研究—动物分布, 心肌吸取量、结构与分配系数的关系

朱霖 刘伯里 杨志强

(北京师范大学化学系)

孔繁渊

(美国纽约州立大学核医学系)

通过研究 $^{113m}\text{In}$ -BAT系列配合物在动物体内的分布及其分配系数(正辛醇/水), 结果表明, 随着分配系数的增大, 心肌吸取量(注射后2min)也相应提高。同时还找到一些定量关系, 为设计新的显像剂提供依据。

**关键词**  $^{113m}\text{In}$ ,  $^{113m}\text{In}$ -BAT配合物, 分配系数, 心肌吸取量,  $^{99m}\text{Tc}$ -BAT配合物。

## 一、引言

在核医学中, 心脏核医学占有极其重要的地位。心肌显像剂是必不可少的诊断工具。人们试图预测一些配合物的性能, 设计出新的药物或配体, 以达到快速、有效的研究目的, 从而找到最佳心肌显像剂。

在研制了 $^{113m}\text{In}$ -BAT-TE<sup>[1]</sup>基础上, 我们又合成20种BAT类配体。本文主要研究 $^{113m}\text{In}$ -BAT系列配合物的动物分布, 得到心肌吸取量与分配系数间的定量关系, 且由 $^{99m}\text{Tc}$ -BAT系列配合物的实验结果得到验证, 为设计、预测新的BAT类心肌显像剂打下了基础。

BAT类配体的基本结构如图1所示。改变R, R<sub>1</sub>或R<sub>2</sub>, 即可得到不同取代基的BAT类配体。常温下, pH=3的水溶液中, 用 $^{113m}\text{In}$ 标记, 其中11种 $^{113m}\text{In}$ -BAT类配合物的标记率高于80%。

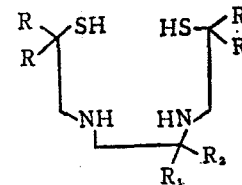


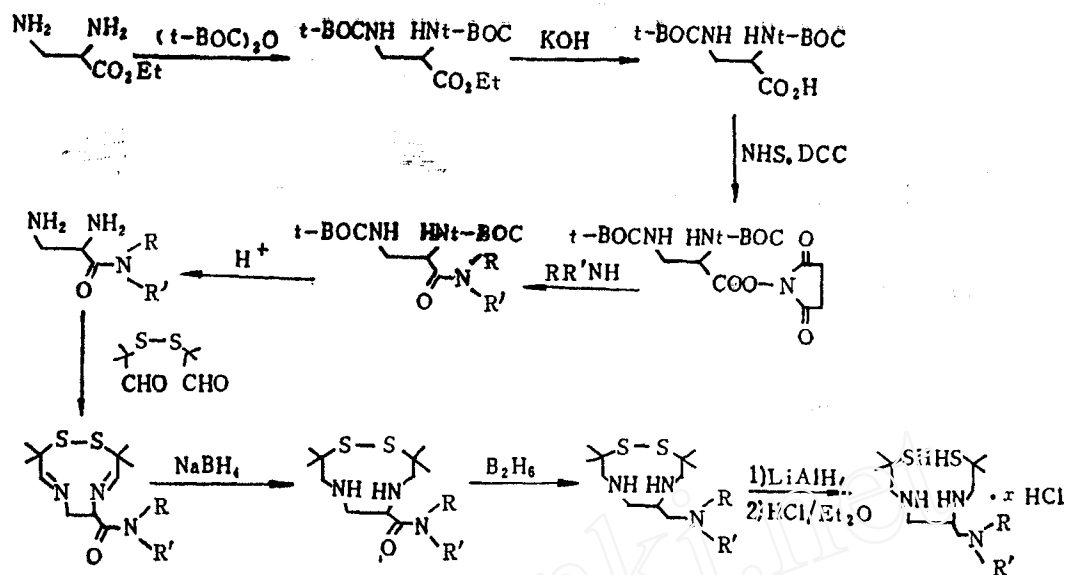
图1 BAT类配体的基本结构

## 二、实验部分

### 1. BAT配体的合成

对于含有N的R<sub>1</sub>取代, 其合成路线<sup>[1]</sup>如图2所示。

1987年10月11日收到。



注: t-BOC=t-butoxycarbonyl.

图2 合成路线图

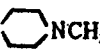
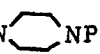
## 2. $^{113m}\text{In}$ 标记

称取1mg配体,加入1ml  $^{113m}\text{InCl}_3$ 洗脱液,用0.5mol/l NaOH调pH=3,室温下搅拌15—20min,薄层分析(硅胶板层),丙酮(或 $\text{CH}_3\text{OH}$ ): $\text{CH}_2\text{Cl}_2=1:4$ (V/V)为展开剂,结果列入表1。

表1 BAT类配体的 $^{113m}\text{In}$ 标记及其配合物的分配系数

编号	配位体名称	取代基			标记率, %	$R_f$		分配系数P
		R	$R_1$	$R_2$		$\text{CH}_3\text{COCH}_3$	$\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2(1:4)$	
1	TE	$\text{C}_6\text{H}_5$	H	H	>90	0.50	0.70	18.0
2	HM	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	97	0.55	0.60	1.3
3	TM	$\text{CH}_3$	H	H	98	0.50	0.30	0.14
4	Yu-087	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{OH}$	H	96	0.50	0.70	0.07
5	Yu-064	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{NH}_2$	H	95	0.40	0.70	0.08
6	1496-8	$\text{CH}_3$	$\text{CH}(\text{NC}_5\text{H}_{10})$	H	93	0.30	0.50	$1.9 \times 10^{-3}$
7	SE-2-17	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$	H	81	0.40	0.30	$2.6 \times 10^{-3}$
8	SE-2-19	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	H	80	0.30	0.30	$4.6 \times 10^{-3}$
9	SE-2-21	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{CH Ph}$	H	89	0.30	0.30	$4.2 \times 10^{-3}$
10	SE-2-51	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{NHCHMeCH}_2\text{Ph}$	H	92	0.40	0.30	$4.1 \times 10^{-3}$
11	Yu-245	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{NCH}_3$	H	86	0.30		$4.4 \times 10^{-3}$
12*	Yu-085	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMeCH}_2\text{CH}_2$					

续表

编号	配位体名称	取代基			标记率, %	R <sub>f</sub>		分配系数P
		R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	MeOH:CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:4)	
13**	Yu-205		$\begin{array}{cc} \text{NH}(\text{CH}_2)_3 & \text{NH} \\   &   \\ \text{CH} & \text{CH}_2 \\   &   \\ \text{Me}_2\text{C}-\text{SH} & \text{HS}-\text{CMe}_2 \end{array}$		50		0.40	
14	Yu-259	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> N  NCH <sub>2</sub> Ph	H	60		0.50	
15	Yu-50	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>				
16*	Yu-043	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>					
17	Yu-244	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> N[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	H				
18	Yu-227	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                CH <sub>2</sub> Ph    NMe <sub>2</sub>	H				
19	Yu-257	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> N  NPh	H				
20	SE-067	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NCH <sub>3</sub>                CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H				
21	In <sup>3+</sup>					0.00—0.05	0.00—0.06	3 × 10 <sup>-4</sup>

\* 12号与16号配体的取代基R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>属于同一环状取代基;

\*\* 13号配体的整个分子结构列于取代基栏中。

### 3. 分配系数测定

取50μl标记液于带塞试管中,加入2.95ml pH=3的盐酸水溶液,然后加入3.00ml正辛醇,振荡试管2min,室温下静置15—30min。分别取水相和有机相各0.1ml,在γ探测器中测量,根据有机相与水相中放射性活度比,求出分配系数P ( $N_{\text{有机相}}/N_{\text{水相}}$ )。

### 4. 动物实验

将标记液0.1ml (14.8—37) × 10<sup>5</sup>Bq/ml,尾静脉注射到小白鼠(18—22g)体内,在不同时间,分别将小白鼠断头处死,取心、肝、肺等脏器及血,称重后,用γ探测器测量,结果列入表2。系列<sup>113m</sup>In-BAT心/血、心/肺、心/肝在不同注射时间的结果列入表3。

## 三、结果与讨论

20种配体结构列入表1。由于取代基不同,使标记反应的pH选择受到限制。pH增大,一些配体的标记率明显下降,甚至得不到标记物。这可能是由于In<sup>3+</sup>氢氧化物的生成,使稳定性较小的配合物发生分解所致。因此选择pH=3的标记条件是必要的。但所述标记方法对于12号—20号配体不合适,需进一步研究。

由表2,表3可知,大多数配合物的血本底高,清除慢。但<sup>113m</sup>In-BAT-TE和<sup>113m</sup>In-BAT-HM的血本底低,清除快,后者肺吸取量高于前者,且清除慢。注射后1h,心/肺值才接近1。此外,随着分配系数P的增加,配合物在动物心肌中浓集量(注射后2min)也相应提高,

表2 系列<sup>113m</sup>In-BAT在小鼠体内的分布 (%剂量/g脏器)

编号	显像剂*	心			血			肝			肺			脑		
		2min	15min	30min	2min	15min	30min	2min	15min	30min	2min	15min	30min	2min	15min	30min
1	TE	24.40	21.52	15.18	9.56	8.69	6.76	24.21	14.06	7.54	53.45	24.64	10.99	0.45	0.44	0.30
2	HM	17.70	8.01	7.80	12.84	8.70	1.86	8.16	5.13	3.99	53.46	18.42	13.15	0.33	0.45	0.11
3	TM	15.64	2.32	2.03	22.41	12.02	9.25	9.74	7.01	23.91	17.07	12.05	12.03	1.03	0.43	0.41
4	Yu087	2.72	2.32	2.20	12.41	8.19	3.90	9.69	6.50	2.86	9.63	9.13	5.32	0.26	0.24	0.19
5	Yu064	13.71	10.32	6.38	38.72	5.40	5.05	13.21	10.44	5.79	50.06	29.14	28.90	0.51	0.19	0.26
6	1496-8	9.74	4.58	5.26	49.85	30.47	30.75	10.74	9.16	20.76	24.30	10.40	13.41	1.13	0.66	0.79
7	SE-2-17	5.38	3.28	3.02	26.34	17.31	17.91	3.96	8.62	10.75	13.74	7.88	7.54	0.59	0.34	0.33
8	SE-2-19	5.98	4.63	4.20	42.77	21.11	16.72	4.38	6.18	5.28	11.85	9.57	8.46	0.66	0.66	0.47
9	SE-2-21	7.38	5.37	4.51	58.33	28.88	21.10	10.84	9.88	15.22	23.78	14.73	9.93	1.82	0.67	0.54
10	SE-2-51	6.74	7.43	6.01	21.42	28.52	22.30	5.12	9.62	9.35	13.56	10.10	10.18	0.85	1.01	0.86
11	Yu245	7.76	9.63	7.76	37.87	40.82	26.36	8.09	15.85	19.35	19.91	14.72	19.98	0.95	1.05	0.70
12	In <sup>3+</sup>	6.00	6.26	5.72	32.88	34.52	25.74	9.93	9.51	7.75	29.06	23.70	18.93	0.84	0.89	0.58

\* 采用简写方法省略<sup>113m</sup>In-BAT-。表3 系列<sup>113m</sup>In-BAT心/血、心/肺、心/肝结果

编号	显像剂	心/血			心/肺			心/肝		
		2min	15min	30min	2min	15min	30min	2min	15min	30min
1	TE	2.55	2.48	2.25	0.46	0.87	1.38	1.01	1.53	2.01
2	HM	1.38	0.92	4.19	0.33	0.43	0.59	2.17	1.56	1.95
3	TM	0.69	0.19	0.22	0.91	0.19	0.17	1.60	0.33	0.08
4	Yu087	0.22	0.28	0.56	0.28	0.25	0.41	0.28	0.36	0.77
5	Yu064	0.35	1.91	1.26	0.27	0.35	0.22	1.04	0.99	1.10
6	1496-8	0.19	0.15	0.17	0.40	0.44	0.39	0.91	0.50	0.25
7	SE-2-17	0.20	0.19	0.17	0.39	0.42	0.40	1.36	0.38	0.28
8	SE-2-19	0.14	0.22	0.25	0.50	0.48	0.50	1.36	0.75	0.80
9	SE-2-21	0.13	0.19	0.21	0.31	0.36	0.45	0.68	0.54	0.30
10	SE-2-51	0.30	0.26	0.27	0.48	0.74	0.59	1.26	0.77	0.64
11	Yu245	0.22	0.24	0.29	0.41	0.65	0.39	1.02	0.61	0.40
12	In <sup>3+</sup>	0.18	0.18	0.22	0.21	0.26	0.34	0.60	0.66	0.74

结果示于图2。

有趣的是,注射后2min心肌吸取量(%剂量/克组织)对lgP作图,得到近似一条直线,示于图3。当R<sub>1</sub>=-CH<sub>2</sub>OH(含有羟基)时,心肌吸取量特别低(Yu087)。由图3可见,配合物SE-2-17和SE-2-19偏离直线,这正是标记率偏低所致。

分析取代基对P的贡献可知,In-BAT-TE与In-BAT-TM在结构上只相差四个-CH<sub>2</sub>-,因此可求得-CH<sub>2</sub>-的lgP,即 $lgP = (lgP_{TE} - lgP_{TM}) / 4 = 1.26 - (-0.85) / 4 = 0.525$ 。由所得lgP值求出In-BAT-HM的lgP<sub>HM</sub>, $lgP_{HM} = lgP_{TM} + 2lgP = 0.20$ , $P_{HM} = 1.58$ 。实验值 $P_{HM} = 1.3$ ,它与计算值接近。此处所得lgP值仅限于In-BAT体系的配合物使用。

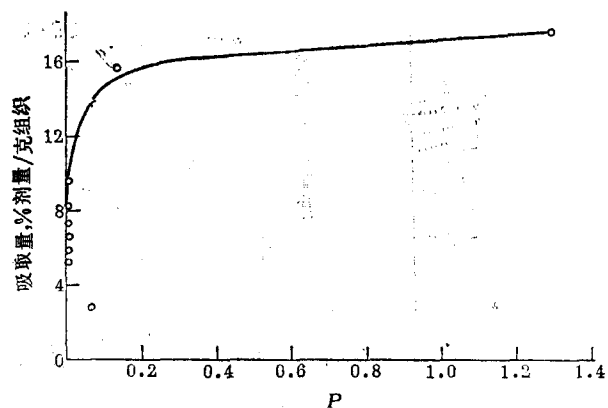


图2 注射2min后小鼠心肌吸取量与P的关系

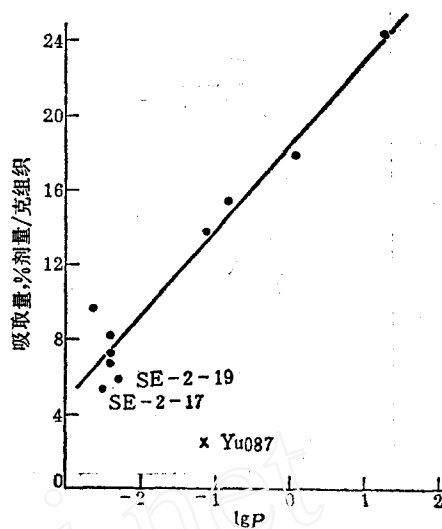


图3 注射2min后心肌吸取量与lgP的关系

为验证上述方法的可靠性,计算了 $^{99m}\text{Tc}$ -BAT系列物,结果列入表4。由TE, TM的 $\lg P$ 求出 $\text{CH}_2$ 的 $\lg P = 0.205$ 。用此 $\lg P$ 值,求得HM的 $\lg P_{\text{HM}} = \lg P_{\text{TM}} + 2\lg P = 2.324$   
 $P_{\text{HM}} = 211$ 。实验值 $P_{\text{HM}} = 212$ ,它与计算值较吻合。

表4  $^{99m}\text{Tc}$ -BAT类配合物注射2min后在小鼠心脑中的吸取量及其分配系数

配合物**	P	lgP	心, %剂量/组织	脑, %剂量/组织
TE	541	2.733	3.30	2.92
HM	212	2.326	2.90	2.77
BAT*	7.9	0.897	0.571	0.72
Yu064	46.8	1.670	1.08	1.28
SE-2-19	95.5	1.980	2.79	3.82
1496-8	283	2.45	2.23	2.45
Yu087	64.5	1.810	0.887	0.24
TM	82	1.914		1.96

\* BAT的结构:  $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$ ; \*\*为简化,省略 $^{99m}\text{Tc}$ -BAT-

不同系列物, $\text{CH}_2$ 的P值不同,而同一系列物的P值可近视为同一固定值,用于计算和预测一些配合物的分配系数。在In-BAT系列中,用所预测的配合物P值,结合图3,可以估测心肌吸取量。

由表4得到图4,图5,其结果类似于 $^{113m}\text{In}$ -BAT系列物。故无论对 $^{113m}\text{In}$ 还是 $^{99m}\text{Tc}$ 标记的BAT类络合物,均存在如下关系:对于较简单的R, $\text{R}_1$ 和 $\text{R}_2$ 取代基配合物,随着脂溶性,即分配系数的增加,在动物心肌中吸取量相应提高。这一规律同样适合于 $^{99m}\text{Tc}$ -BAT类配合物的脑吸取(图5)。

由图5可知,含羟基取代基的配合物( $^{99m}\text{Tc}$ -BAT-Yu087),脑吸取量偏低,而当 $\text{R}_2 = \text{N}$ (SE-2-19)时,脑吸取量明显提高,这可能与脑吸取机理有关,有待于进一步研究,

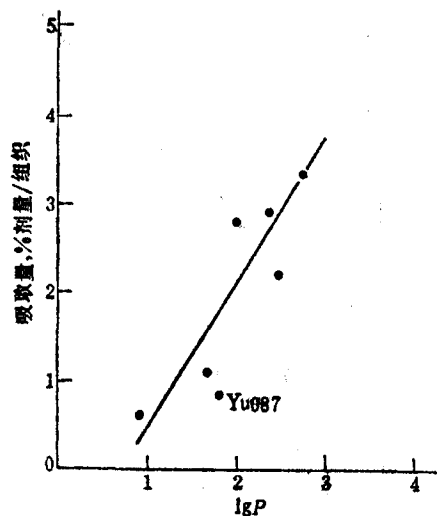


图4 注射2min后心肌吸取量与lgP的关系

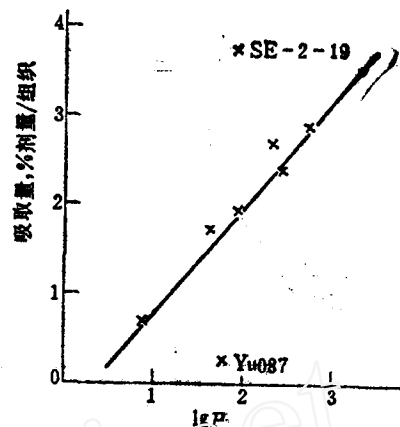


图5 注射2min后脑吸取量与lgP的关系

总之, —OH的存在, 既不利于心肌吸取, 又不利于脑吸取。文中所得结构与分配系数定量关系, 为设计更理想的显像剂提供依据。

#### 参 考 文 献

- [1] Liu, B.L. et al., International Conference on Nuclear and Radiochemistry Abstracts, 1986, p.215.  
 [2] Kung, H.F. et al., J.Nucl.Med., 25, 326 (1984).

## THE STUDY OF A SERIES OF $^{113m}\text{In}$ -BAT COMPLEXES —BIODISTRIBUTION, THE RELATIONSHIPS BETWEEN STRUCTURE AND PARTITION COEFFICIENT

ZHU LIN LIU BOLI YANG ZHIQIANG  
 (Department of Chemistry, Beijing Normal University)

HANK F. KUNG  
 (Department of Nuclear Medicine, SUNY, Buffalo)

#### ABSTRACT

In a study of the animal distribution of a series of  $^{113m}\text{In}$ -BAT complexes, it is found that myocardial uptake increases with a rise in partition coefficient. Some quantitative relationships between structure and partition coefficient are found and the results may be used to design new and ideal imaging agents for heart or brain.

**Key words**  $^{113m}\text{In}$ ,  $^{113m}\text{In}$ -BAT complexes, Partition coefficient, Myocardial uptake,  $^{99m}\text{Tc}$ -BAT complexes.