

1 实验材料

1.1 主要试剂

1-(2-甲氧基苯)哌嗪盐酸盐、环硫乙烷:分析纯,东京化成工业株式会社产品;卞胺:分析纯,北京化工厂产品;葡庚糖酸钠:分析纯,ALDRICH 产品。其余化学试剂均为国产分析纯或化学纯。

1.2 主要仪器

BoCHI 535 型熔点测定仪:瑞典产;Perkin Elewr 2000 FT-IR 红外光谱仪:美国产;Varian³⁰⁰Hz 核磁共振谱仪:美国产;Heraeus CHN-Rapid 元素分析仪:德国产;FT-3104 同位素活度计:上海核仪器厂产;FT-1909 医用 γ 谱仪:北京核仪器厂产;HPLC 系统(Waters 600E Multisolvant Delivery System):二元 Waters M⁻⁵⁰ 泵, Waters Model 1510 紫外检测器, Berthold LB506C-1 HPLC 放射性检测器, C¹⁸-RP 色谱柱(Spherisorb BDS 2.5 μ m, Φ . 6 mm \times 250 mm):大连化学物理研究所生产;⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m 发生器:中国原子能科学研究院同位素研究所产品。

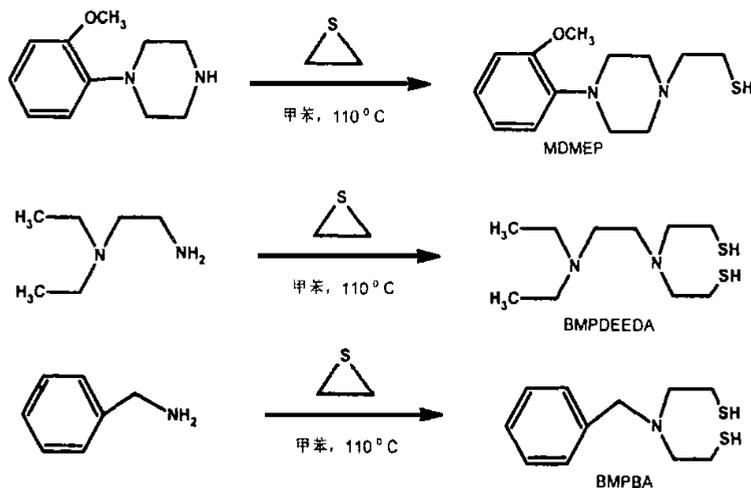
1.3 实验动物

昆明小鼠,体重 18~22 g,雌性,北京医科大学动物房提供。

2 实验方法

2.1 MPMEP、BMPDEEDA 和 BMPBA 的合成

合成路线如下:



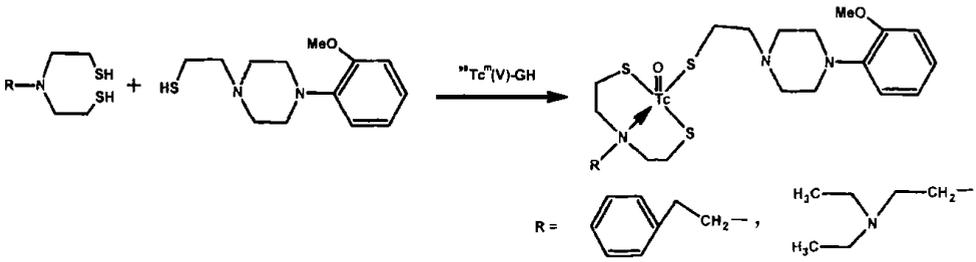
合成方法:取 25 mmol (4.8 g) 1-(2-甲氧基苯)哌嗪的 10 mL 无水甲苯溶液与 25 mmol (1.5 g) 环硫乙烷的 5 mL 无水甲苯溶液混合,室温下充 N₂ 约 10 min,密封压力罐,反应混合物置于 110 °C 烘箱 20 h。冷却后,过滤除去少量聚合物,产物于冰浴中通以干燥 HCl 气体得白色沉淀,抽滤除去溶剂得粗产物。无水乙醇重结晶后得 5.2 g MPMEP 白色针状晶体。

以同法合成了 BMPDEEDA 和 BMPBA 粗产物,分别减压蒸馏得无色粘稠状液体。

2.2 ⁹⁹Tc^m"3+1"混合配体标记法^[7~9]

采用配体交换法进行⁹⁹Tc^m 标记,标记路线如下:

2.2.1 ⁹⁹Tc^m-GH 的制备 将 125 mg 葡庚糖酸钠 (Na-GH) 溶于一定量水中,加入 50 mg SnCl₂ · 2H₂O,调 pH = 7.5,加水稀释至 50 mL;用 0.22 μ m 无菌过滤膜过滤,分装成 50 瓶,冻



干, 备用。取 GH 药盒一瓶, 加入 $\text{Na}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4$ 淋洗液 1.0 mL (1 850~3 700 MBq), 振摇, 10 min 后使用。Waterman No. 1 层析纸作支持剂, 分别用生理盐水和丙酮作溶剂, 上行展开。生理盐水体系中, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-GH}$ 的 $R_f = 1.0$, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 的 $R_f = 0.6 \sim 0.8$, 还原水解 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_2$ 的 $R_f = 0.0 \sim 0.1$; 丙酮体系中, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-GH}$ 和还原水解 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_2$ 的 $R_f = 0.0 \sim 0.1$, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 的 $R_f = 0.8 \sim 0.9$ 。

2.2.2 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}$ (MPMEP) (BMPDEEDA) 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}$ (MPMEP) (BMPBA) 的制备 将等摩尔 (1×10^{-6} mol) 的 0.1 mL MPMEP 乙醇溶液和 0.1 mL BMPDEEDA 乙醇溶液混合, 调节 pH = 6~7, 加入新鲜制备的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-GH}$ 溶液 0.2 mL (185~1 850 MBq), 60~70 °C 水浴加热 30 min, CH_2Cl_2 (3 次 $\times 1.5$ mL) 萃取脂溶性部分, 以 Waterman No. 1 层析纸为支持剂, 分别以生理盐水和 $V(\text{CH}_3\text{OH}) : V(\text{CHCl}_3) = 1 : 9$ 溶液为展开剂, 上行展开。生理盐水体系中, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 混合标记物的 $R_f = 0.1$, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-GH}$ 的 $R_f = 0.8 \sim 1.0$, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 的 $R_f = 0.0$; $\text{CH}_3\text{OH} + \text{CHCl}_3$ 体系中, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 混合标记物的 $R_f = 0.7 \sim 0.8$, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-GH}$ 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 的 $R_f = 0.0 \sim 0.1$ 。标记率 > 90%。
 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}$ (MPMEP) (BMPBA) 的制备方法同上。分别将等摩尔的单齿配基 MPMEP 和三齿配基 BMPDEEDA 或 BMPBA 以不同配体量 ($1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-7}$ mol)、不同反应温度 (20~100 °C)、不同反应时间 (5 min~1 h) 进行标记反应, 选择 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}$ (MPMEP) (BMPDEEDA) 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}$ (MPMEP) (BMPBA) 标记反应的最佳条件。

2.3 标记物的分离和纯化

采用 Waters 600E 分析系统, C18-RP (BDS, 2.5 μm , $\phi 6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}$) 分析柱, 流动相分别为 $V(\text{甲醇}) : V(\text{水}) = 70 : 30$ 和 $V(\text{甲醇}) : V(\text{水}) = 75 : 25$, 进样量 5 μL , 流速为 1 mL/min, 进行标记物 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}$ (MPMEP) (BMPDEEDA) 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}$ (MPMEP) (BMPBA) 的组分分析。

采用上述分析系统, 进样量 60 μL , 其它条件相同, 进行标记物的分离和纯化。

2.4 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}$ (MPMEP) (BMPDEEDA) 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}$ (MPMEP) (BMPBA) 的小鼠体内生物分布

将经纯化的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}$ (MPMEP) (BMPDEEDA) 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}$ (MPMEP) (BMPBA), 用 N_2 吹去大部分甲醇溶剂, 以生理盐水稀释成放射性浓度为 7.40 GBq/L。取 12 只昆明小鼠, 随机分为 4 组, 每组 3 只, 每只小鼠尾静脉注射 0.1 mL 上述标记液 (0.555~0.740 MBq), 分别在注射后 2、15、30、60 min 时将小鼠断头处死, 取血及脏器进行放射性测量。分别计算各组织的放射性摄取率 (%ID) 及每克组织的放射性摄取率 (%ID/g)。

3 结果和讨论

3.1 合成产物分析与鉴定

产物 MPMEP 为针状晶体, 产率为 64.5%, 熔点 234~235 °C。¹H-NMR (300 MHz, D_2O): $\delta = 7.2$ (m, 2H, phenyl), 7.0 (m, 1H, phenyl), 6.9 (m, 1H, phenyl), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 3.6 (s, 8H, piperazine), 3.4 (t, 2H, piperazine -CH₂), 2.8 (t, 2H, CH₂)。元素分析: 实验值

为 C (%) : 48.29, H (%) : 7.02, N (%) : 8.59, S (%) : 9.54, Cl (%) : 20.80; $C_{13}H_{22}N_{20}S_2Cl_2$ 理论计算值为 C (%) : 48.00, H (%) : 6.82, N (%) : 8.61, S (%) : 9.86, Cl (%) : 21.80。

产物 BMPDEEDA 为无色粘稠状液体,产率为 41.7%。 $^1H-NMR(300\text{ MHz}, CDCl_3)$: $\delta=1.1(t, 6H, CH_3)$, $1.9(s, 2H, SH)$, $2.8(m, 16H, (CH_2)_2 + CH_2(\text{ethyl}))$ 。元素分析:实验值为 C (%) : 51.21, H (%) : 9.78, N (%) : 12.24, S (%) : 27.30;其理论计算值为 C (%) : 51.24, H (%) : 9.46, N (%) : 11.95, S (%) : 27.35。

产物 BMPBA 为无色油状液体,产率为 38.4%。 $^1H-NMR(200\text{ MHz}, CDCl_3)$: $\delta=1.7(s, 2H, SH)$, $2.5\sim 2.8(m, 8H, \text{ethyl})$, $3.6(s, 2H, \text{phenyl}-CH_2)$, $7.3(m, 5H, \text{phenyl})$ 。元素分析:实验值为 C (%) : 58.43, H (%) : 7.28, N (%) : 6.43, S (%) : 28.75;其理论计算值为 C (%) : 58.11, H (%) : 7.54, N (%) : 6.16, S (%) : 28.20。

3.2 标记反应的最佳条件

3.2.1 反应温度对标记率的影响 反应温度对标记率的影响结果列于表 1。由表 1 可见, $^{99}Tc^mO(\text{MPMEP})(\text{BMPDEEDA})$ 和 $^{99}Tc^mO(\text{MPMEP})(\text{BMPBA})$ 的标记率随反应温度升高而升高,到 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 左右标记率达稳定状态,故选择最佳反应温度 $60\sim 70\text{ }^\circ\text{C}$ 。

3.2.2 标记溶液 pH 对标记率的影响 结果列于表 2。由表 2 结果可知, $^{99}Tc^mO(\text{MPMEP})(\text{BMPDEEDA})$ 和 $^{99}Tc^mO(\text{MPMEP})(\text{BMPBA})$ 的标记率随着 pH 升高而升高,但 $pH > 7$ 时标记液明显浑浊。因此, $^{99}Tc^m$ 标记的最佳 pH 确定 $6.0\sim 7.0$ 。

3.2.3 反应时间对标记率的影响 由表 2 结果可知,反应时间对标记率的影响不大,标记 10 min 后,标记率可达到稳定值,但为了得到较高的标记率,本实验采用 30 min。

3.2.4 配体浓度对标记率的影响 本工作选用混合配体摩尔比为 1 进行标记。由表 2 可见,标记率随配体浓度的增加而增加,但作为 CNS 受体显像剂药物,应尽量减少受体配基的使用量,以降低非标记受体配基的特异结合。因此,本工作选择 $1 \times 10^{-6}\text{ mol}$ 作为标记配体的量。

表 1 反应温度对标记率的影响

温度/ $^\circ\text{C}$	标记率/%	
	$^{99}Tc^mO(\text{MPMEP})(\text{BMPDEEDA})$	$^{99}Tc^mO(\text{MPMEP})(\text{BMPBA})$
20	46.6	31.4
40	89.8	61.7
60	98.4	78.0
80	98.9	87.4
100	97.1	88.5

表 2 反应因素对 $^{99}Tc^m$ 标记率的影响

pH	标记率/%		配体量 /mol	标记率/%		反应时间 /min	标记率/%	
	1	2		1	2		1	2
2.0	54.6%		1×10^{-5}	84.7	77.1	5	47.1	36.1
3.3	61.4		1×10^{-6}	78.4	72.3	10	60.5	47.9
4.1	64.8	57.4	1×10^{-7}	68.2	40.7	20	75.8	61.0
4.9	67.1	58.1	1×10^{-8}	34.1	21.0	30	79.0	71.0
6.0	74.9	68.7				40	78.5	72.8
7.2	79.8	75.5						

注:以上标记实验未用 CH_2Cl_2 萃取;1 为标记物 $^{99}Tc^mO(\text{MPMEP})(\text{BMPDEEDA})$;2 为标记物 $^{99}Tc^mO(\text{MPMEP})(\text{BMPBA})$

3.3 标记物的分离纯化结果

以 70% 的甲醇水溶液为流动相, 流速为 1 mL/min, 配合物⁹⁹Tc^mO (MPMEP) (BMPDEEDA) 的保留时间 $t_R = 14.50$ min, 未标记的受体配基 MPMEP 的 $t_R = 18.50$ min; 由于三齿配体 BMPBA 分子中带有有一个苯环, 其配合物的脂溶性更强, 采用 75% 甲醇水溶液为流动相, 流速 1 mL/min, 其保留时间 $t_R = 12.30$ min, 未标记的受体配基 MPMEP 的 $t_R = 15.00$ min。具体谱图示于图 1、2。标记物的分离与纯化, 标记反应混合物分别采用不同的淋洗条件, 收集放射性主峰, 合并收集液。经过分离纯化后的⁹⁹Tc^mO (MPMEP) (BMPDEEDA) 和⁹⁹Tc^mO (MPMEP) (BMPBA), 再经相同 HPLC 系统分析鉴定, 其放化纯度 > 98%。

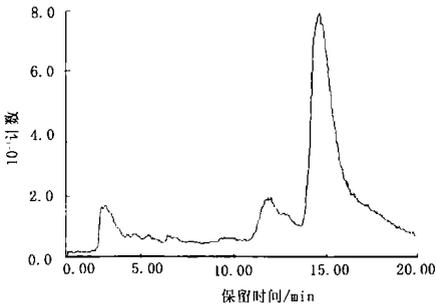


图 1 ⁹⁹Tc^mO (MPMEP) (BMPDEEDA) 的 HPLC 分析

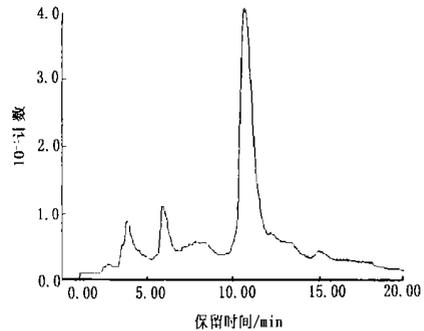


图 2 ⁹⁹Tc^mO (MPMEP) (BMPBA) 的 HPLC 分析

3.4 混合标记配合物结构分析

大量标记实验证实, 三齿配体 BMPDEEDA 不能与⁹⁹Tc^m-GH 单独进行交换; 三齿配体 BMPBA 由于分子中有一个苯环, 增强了 N 原子的配位能力, 能与⁹⁹Tc^m-GH 单独进行部分交换, 但标记率不高; 单独标记单齿配基 MPMEP, 其 HPLC 分析谱图表明 MPMEP 与⁹⁹Tc^m-GH 配体交换所形成的配合物的保留时间为 $t_R = 6.00$ min。图 1、2 表明在 $t_R = 14.50$ min 和 $t_R = 10.30$ min 处有强烈的放射性吸收, 根据“3+1”混合标记概念^[10,11]及所形成的“3+1”混合标记物脂溶性强等推测, 其结构应为⁹⁹Tc^mO (MPMEP) (BMPDEEDA) ($t_R = 14.50$ min) 和⁹⁹Tc^mO (MPMEP) (BMPBA) ($t_R = 10.30$ min)。

3.5 生物分布实验结果

⁹⁹Tc^mO (MPMEP) (BMPDEEDA) 和⁹⁹Tc^mO (MPMEP) (BMPBA) 在正常小鼠体内的生物分布结果列于表 3 和表 4。从表 3、表 4 结果看出, 两种配合物均能穿过正常的血脑屏障, 有一定的脑摄取和滞留。注射后 2 min, ⁹⁹Tc^mO (MPMEP) (BMPDEEDA) 和⁹⁹Tc^mO (MPMEP) (BMPBA) 在脑中摄取分别达到 1.63 %ID/g 和 1.77 %ID/g; 注射后 60 min, 两种标记物在脑中滞留分别是 0.87 %ID/g 和 0.46 %ID/g。尽管两种标记物在血液中放射性浓度均很高, 致使脑与血摄取比不够理想, 但协同配体 BMPBA 与受体配基 MPMEP 所形成的标记物在小鼠体内血液放射性清除明显高于 BMPDEEDA 所形成的标记物。这可能与血液中谷胱甘肽 (GSH) 可作为单齿配体与“3+1”混合配合物进行交换有关, Nock 等^[12]的研究表明: 标记配体上的 N 原子, 尤其乙基 N 原子在 GSH 中的转换速度最快, 故三齿配基 BMPBA 有利于降低标记配合物的血本底。

表 3 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}(\text{MPMEP})(\text{BMPDEEDA})$ 在小鼠体内的分布结果($x \pm s, n=3$)

组织	不同时相的各组织摄取率/%ID				不同时相的每克组织的摄取率/%ID·g ⁻¹			
	2 min	15 min	30 min	60 min	2 min	15 min	30 min	60 min
血	19.38±4.22	4.10±0.26	2.99±0.10	1.18±0.54	51.45±10.64	10.00±0.81	7.50±0.34	4.45±1.01
脑	0.63±0.07	0.56±0.04	0.55±0.05	0.37±0.04	1.63±0.27	1.33±0.13	1.26±0.15	0.87±0.05
心	3.62±0.18	1.27±0.19	1.17±0.38	0.65±0.09	31.52±1.53	12.40±2.38	10.03±2.15	6.19±0.31
肝	10.21±1.37	41.44±11.73	26.83±6.59	30.09±14.52	24.44±4.23	50.67±7.35	36.07±14.56	32.98±2.78
肾	10.12±2.62	10.24±2.37	8.75±2.15	4.97±0.32	41.19±9.72	34.96±7.28	32.56±6.18	17.67±1.13
肺	15.62±2.12	12.87±3.99	13.54±4.94	9.89±2.06	95.22±36.29	72.25±17.27	78.38±18.95	55.27±10.05
脑与血摄取比					0.03	0.13	0.17	0.19

表 4 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}(\text{MPMEP})(\text{BMPBA})$ 在小鼠体内的分布结果($x \pm s, n=3$)

组织	不同时相的各组织摄取率/%ID				不同时相的每克组织的摄取率/%ID·g ⁻¹			
	2 min	15 min	30 min	60 min	2 min	15 min	30 min	60 min
血	1.84±0.24	0.92±0.25	0.88±0.29	0.62±0.20	5.04±1.03	2.22±0.19	2.40±0.86	1.42±0.14
脑	0.69±0.07	0.41±0.02	0.34±0.02	0.19±0.04	1.77±0.16	1.02±0.04	0.80±0.06	0.46±0.15
心	1.07±0.09	0.28±0.02	0.23±0.04	0.14±0.03	12.30±3.04	3.16±0.12	2.48±0.39	1.56±0.25
肝	16.26±3.82	15.01±2.50	18.76±1.46	18.65±3.33	26.87±4.99	22.00±3.25	26.11±2.81	24.10±5.11
肾	5.02±0.42	3.50±0.40	3.59±0.87	2.11±0.42	18.57±2.32	11.02±2.05	12.20±2.81	7.64±1.77
肺	3.95±0.53	1.28±0.35	1.19±0.28	0.73±0.18	46.04±13.27	11.39±2.41	8.14±1.28	4.91±1.33
脑与血摄取比					0.31	0.46	0.33	0.32

4 结论

(1) 合成了单齿配体 MPMEP 和三齿配体 BMPBA、BMPDEEDA，并经 IR、NMR、元素分析等得以确认。

(2) 选用 BMPBA，以 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-GH}$ 作为标记前体，经过“3+1”混合配体标记得到 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}(\text{MPMEP})(\text{BMPDEEDA})$ 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}(\text{MPMEP})(\text{BMPBA})$ 。为使受体配基的浓度降低到最低，以两配体摩尔比为 1，配体量为 1×10^{-6} mol 进行标记，标记反应的最佳条件是：pH = 6.0~7.0，60~70 °C，反应 30 min，采用 CH_2Cl_2 萃取后标记率分别 >95% 和 >90%；以 HPLC 分离与纯化，放化纯度 >98%。

(3) $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}(\text{MPMEP})(\text{BMPDEEDA})$ 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}(\text{MPMEP})(\text{BMPBA})$ 在小鼠体内均有一定的脑摄取和滞留，并且三齿配体 BMPBA 可以有效地降低血本底。

(4) $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}(\text{MPMEP})(\text{BMPDEEDA})$ 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}(\text{MPMEP})(\text{BMPBA})$ 值得进一步深入研究其与受体结合性质和 SPECT 显像性质，以探索其成为脑受体显像剂的可能性。

致谢：对金小海老师小组在 HPLC 分析提供场所和刘国正博士、张林祥老师的有益讨论，表示诚挚感谢。

参考文献：

- [1] Wilson AA, Ted Inada, Nancy Fisher. Derivatives of WAY100635 as Potential Imaging Agents for 5-HT_{1A} Receptors: Syntheses, Radiosyntheses and in Vitro and in Vivo Evaluation[J]. Nucl Med & Biol, 1998, 25: 769.
- [2] Hall H, Lundkvist C, Halldin C, et al. Autoradiographic Localization of 5-HT_{1A} Receptors in the Post-mortem Human Brain Using [^3H] WAY-100635 and [^{11}C] WAY-100635[J]. Brain Res, 1997, 745: 96.

- [3] Elaine AF, Ian A, David J. A Pharmacological Profile of the Selective Silent 5-HT_{1A} Receptor Antagonist, WAY100635[J]. Eur J Pharmacol, 1995, 281:81.
- [4] Plossl K, Zhang ZP, Meegalla SK, et al. Tc^{99m} [MPP] Complexes 5-HT_{1A} Receptor Imaging Agents[J]. J Labelled Cpd Radiopharm [Symposium Abstracts], 1996, 39:306.
- [5] Alberto R, Schibli R, August P. First Application of fac- $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{OH})_2(\text{CO})_3]^+$ in Bioorganometallic Chemistry: Design, Structure, and in Vitro Affinity of a 5-HT_{1A} Receptor Ligand Labeled With ^{99m}Tc [J]. J Am Chem Soc, 1999, 121:6 076.
- [6] Mallo L, Leon A, Papadopoulos M, et al. Preliminary Evaluation of a Novel ^{99m}Tc Complex for Imaging 5-HT_{1A} Serotonin Receptors[A]. Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine[C]. 1999. 503.
- [7] Tsoukalas C, Papadopoulos M, Maina T. Characterization and Preliminary Evaluation of Ester-Modified Technetium- ^{99m}Tc SNS/S Mixed Ligand Complexes as Potential Brain Perfusion Agents[J]. Nucl Med Biol, 1999, 26:297.
- [8] Pietzsch HJ, Spies H, Hoffmann S. Lipophilic Technetium Complexes VI. Neutral Oxotechnetium(V) Complexes With Monothiole/Tridentate Dithiole Coordination[J]. Inorg Chim Acta, 1989, 165:163.
- [9] Mastrostamatis SG, Papadopoulos MS, Pirmettis IC, et al. Tridentate Ligands Containing the SNS Donor Atom Set as a Novel Backbone for the Development of Technetium Brain Imaging Agents[J]. J Med Chem, 1994, 37:3 212.
- [10] Pirmettis IC, Papadopoulos MS, Mastrostamatis SG, et al. Synthesis and Characterization of Oxotechnetium (V) Mixed-ligand Complexes Containing a Tridentate N-Substituted Bis(2-mercaptoethyl) Amine and a Monodentate Thiol[J]. Inorg Chem, 1996, 35:1 685.
- [11] Spies H, Glaser M, Pietzsch HT, et al. Synthesis and Reaction of Trigonal-Bipyramidal Rhenium and Technetium Complexes With a Tripodal, Tetradentate NS_3 Ligand[J]. Inorg Chim Acta, 1995, 240:465.
- [12] Nock B, Maina T, Yannoukakos D, et al. Glutathione-mediated Metabolism of Technetium- ^{99m}Tc SNS/S Mixed Ligand Complexes: A Proposed Mechanism of Brain Retention[J]. J Med Chem, 1999, 42:1 066.

Synthesis and Biodistribution of 5-HT_{1A} Receptor Imaging Agent With $^{99}\text{Tc}^m$

LIU Fei, HE You-feng, LUO Zhi-fu, LIU Ying-mei

(Department of Isotope, China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413, China)

Abstract: In order to develop $^{99}\text{Tc}^m$ complexes for 5-HT_{1A} receptor imaging agents, the compounds 1-(2-methoxyphenyl)-4-(2-mercaptoethyl)-piperazine (MPMEP) as a monodentate, N, N-bis(2-mercaptoethyl)-N', N'-diethyl-ethylenediamine (BMPDEEDA) and N, N-bis(2-mercaptoethyl)-benzylamine (BMPBA) as tridentate are synthesized and characterized by IR, ^1H NMR. Two compounds $^{99}\text{Tc}^m\text{O}(\text{MPMEP})$ ($^{99}\text{Tc}^m\text{O}(\text{BMPDEEDA})$) and $^{99}\text{Tc}^m\text{O}(\text{MPMEP})$ ($^{99}\text{Tc}^m\text{O}(\text{BMPBA})$) complexes have been prepared via "3+1" mixed-ligand approach by using $^{99}\text{Tc}^m$ -glucoheptonate as precursor. Monodentate and tridentate concentration, reaction time, pH and temperature of the reaction system are optimized to achieve high labelling yield: pH = 6.0~7.0, reaction temperature 60~70 $^\circ\text{C}$ and reaction time 20~30 min, the labelling yield of the $^{99}\text{Tc}^m\text{O}(\text{MPMEP})$ ($^{99}\text{Tc}^m\text{O}(\text{BMPDEEDA})$) and $^{99}\text{Tc}^m\text{O}(\text{MPMEP})$ ($^{99}\text{Tc}^m\text{O}(\text{BMPBA})$) are 95% and 90% after extraction by CH_2Cl_2 . The reaction mixture is analyzed and separated by HPLC system, the radiochemical purity is more than 98%. Biodistribution of two $^{99}\text{Tc}^m$ mixed-ligand complexes in mice demonstrated that they can penetrate the blood brain barrier and have a high brain uptake and retention for a certain time in brain. The ratio of brain and blood uptake is 0.32 and 0.19 after administration 60 min for $^{99}\text{Tc}^m\text{O}(\text{MPMEP})$ ($^{99}\text{Tc}^m\text{O}(\text{BMPBA})$) and $^{99}\text{Tc}^m\text{O}(\text{MPMEP})$ ($^{99}\text{Tc}^m\text{O}(\text{BMPDEEDA})$). The radioactivity clearance from blood of $^{99}\text{Tc}^m\text{O}(\text{MPMEP})$ ($^{99}\text{Tc}^m\text{O}(\text{BMPBA})$) is rapid, but the radioactivity level in blood is even high.

Key words: brain receptor imaging agent, 5-HT_{1A} , $^{99}\text{Tc}^m$, "3+1" mixed-ligand labelling, biodistribution