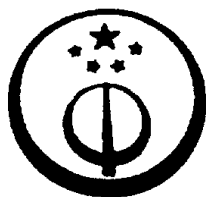


[19]中华人民共和国专利局

[11]授权公告号

CN 1022633C



[12] 发明专利说明书

[21] 专利号 ZL 89102600

[51]Int.Cl⁵

C07F 9 / 50

[45]授权公告日 1993 年 11 月 3 日

[24]颁证日 93.8.22

[21]申请号 89102600.2

[22]申请日 89.4.6

[30]优先权

[32]88.4.11 [33]GB [31]8808414.0

[73]专利权人 阿默森国际有限公司

地 址 英国英格兰

[72]发明人 詹姆斯·邓肯·凯利 招国威

伊安·安德鲁·莱瑟姆

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 齐曾度

C07F 9 / 72 C07F 13 / 00 A61K 49 / 02

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 一种配位体的制造方法

[57]摘要

本发明涉及一种新的具有两个磷原子或砷原子的二齿配位体 L,带有镓—99m 的阳离子配合物,例如:通式为 $[TcO_2L_2]^+$, 可用于人体器官显影剂,特别是心肌显影剂。该配位体的通式为: Y_2QZQY_2 ; 其中 Q 是磷或砷, Z 是 $-CC-$, $-CCC-$ 或 $-COC-$ 基团, 四个 Y 基团均为 C_1-C_8 的饱和烃或有 1—3 个醚氧的原子氟代烃。

权利要求书

1. 一种配位体的制造方法，该配位体的通式为：



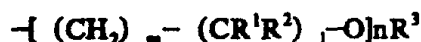
其中每个 Q 是磷；Z 是 $-CC-$ 、 $-COC-$ 或 $-CCC-$ 键，或可由 C_1-C_4 的烷氧基、烷氧烷基或螺环醚取代的邻亚苯基；基团 Y 可以相同或不同，每个是含有 2 至 8 个碳原子及 1 至 3 个醚氧原子的饱和烃或饱和氟代烃，其条件是四个 Y 基团总共含有至少 13 个碳原子，

该方法包括：

(i) 将一摩尔的式 H_2QZQH_2 的化合物与摩尔过量的一种醚进行反应，所述的醚相应于 Y，并且含有一个烯类不饱和基团，或者：

(ii) 将一种式 Y (H) QZQ (H) Y 的化合物与一种烷基锂反应，然后将所得产物与一种式 YX 的化合物反应，其中 X 是一种离去基团。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中 Y 基团可以相同或不同，并且每一个 Y 的通式为：



其中：1 是 0 或 1，

m 是 1 至 6，

条件是 $(1+m)$ 是 1 至 6

n 是 1 至 3，

当 1 为 0， R^3 是 $-C_2H_5$ 或异 $-C_3H_7$ 或 $-CH_2-CH_2F_{3-x}$

其中 x 是 0 至 2，或

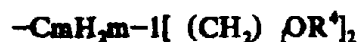
当 1 为 1， R^1 和 / 或 R^2 是 $-CH_3$ 或 H， R^3 是 $-CH_3$ 或 $-C_2H_5$ 。

3. 根据权利要求 2 的方法，其中 m 是 1 至 3，n 是 1。

4. 根据权利要求 1-3 之一的方法，其中：z 是 $-C_2H_4-$ ，每个 Y 是 $-C_2H_4OC_2H_5$ 。

5. 根据权利要求 1 的方法，其中每个 Y 基团包括一个 C 和 O 原子构成的 5 元或 6 元环。

6. 根据权利要求 1 的方法，其中每个 Y 基团的通式为：



其中：m 是 1 至 6，

l 是 0 至 1，条件是 $(1+m)$ 是 1 至 6，

R^4 是 C_1 至 C_3 的烷基或氟代烷基。

7. 根据权利要求 1 的方法，其中接到每个 Q 上的两个 Y 基团是不同的，并选自下面的通式： $-(CH_2)_mOR^5$

其中：m 是 1 至 3

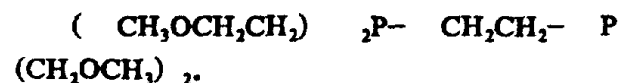
R^5 是 C_1 至 C_4 的烷基或氟代烷基。

本发明涉及用作人体器官造影剂的铟-99m ($Tc-99m$) 阳离子配合物及用于制造这类配合物的双官能团配位体。

放射性药物可用作诊断剂或治疗剂主要是由于其组成中的放射性核素的物理性能，而不是由于它有任何药物作用而使用的。大多数临床使用中，这类药物主要是用作携带 γ 放射核素的诊断剂，这种诊断剂由于其配价配位体的物理或代谢性能而在静脉注射后定位于特定的器官中，由此所得的影像反映了器官的结构或功能，而这些影像则由探测放射性分子放射出的电离辐射分布的 γ 照像机摄制。目前用于临床诊断核药物中的常用同位素是可代谢的铟-99m ($t_{1/2}$ 26 小时)。

通式为 $R_2Q(CH_2)_nQR_2$ (其中 Q 可以是磷或砷，n 是 2 或 3) 的中性二齿配位体可形成良好稳定性的带有 ^{99}Tc 和 ^{99m}Tc 的阳离子配合物，这一点是公认的。包括 US4481184、US4387087、US4489054、US4374821、US4451450 和 US4526776 在内的许多专利都介绍了各种类型的配价原子为磷或砷的带有起主要作用的烷基和 / 或芳基取代基的配位体。

DE1917884 描述了用作催化剂的化合物



1987 年 10 月 6 日提交的 8723438 号英国专利申请涉及了磷或砷的含有醚键的中性二齿供体配位体及包含这类配位体的 $Tc-99$ 阳离子配合物。并指出这些配合物显示出了可使其成为优良人体器官造影剂，特别是心脏造影剂，与不含醚键的配合物相比具有令人惊奇的性能。本发明涉及在此一般领域中的一种特殊类型的配位体及其与 $Tc-99m$ 生成的配合物。

首先，本发明提供了一种通式为 Y_2QZQY_2 的配位体，其中每个 Q 是磷或砷；Z 是 $-CC-$ 、 $-CCC-$ 或 $-COC-$ 键或可由 C_1-C_4 烷氧基或烷氧

基烷基或螺环醚取代的邻亚苯基；基团 Y 可以是相同的或不同的，并且每个是饱和烃或饱和氟代烃（含有 2 至 8 个碳原子及 1 至 3 个醚氧原子），条件是四个 Y 基团总共含有至少 13 个碳原子，最好每个 Y 基团具有如下通式：



这里 1 是 0 或 1，

m 是 1 至 6，

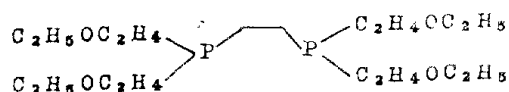
条件是 (1+m) 是 1 至 6

n 是 1 至 3

当 1 是 0, R^3 是 $-C_2H_5$ 或 $i-C_3H_7$ 或 $-CH_2-CH_2F_{3-x}$ (其中 X 是 0 至 2) 或

当 1 是 1, R^1 和 / 或 R^2 是 $-CH_3$ 或 H, R^3 是 $-CH_3$ 或 $-C_2H_5$,

最好 1 是 0, m 是 1 至 3, n 是 1, R^3 是 $-C_2H_5$, 一个优选的实施例是后面被称作 P_{33} 的配位体，其中：Q 是磷、Z 是 $-C_2H_4-$ ，每个 Y 是 $-C_2H_4OC_2H_5$ ，这样，其结构式为



在其它优选配位体中：

——每个 Y 基团包括一个 C 和 O 原子的 5-或 6-元环，可任选地带有一个 C_1-C_3 的间隔基团。

——每个 Y 基团的通式为：



其中 m 是 1 至 6, 1 是 0 或 1, 但 (1+m) 是 1 至 6, R^4 是 C_1 至 C_3 的烷基或氟代烷基。

——Q 是磷，并且与每个 Q 相接的两个 Y 基团是不同的，它们选自下列通式：



其中，m 是 1 至 3, R^5 是 C_1 至 C_4 的烷基或氟代烷基。

配位体最好是关于 Z 对称的，在所有情况中，四组连在磷原子上的侧基都含有醚氧原子。

这些配位体可采用前述英国专利申请 8723438 号所描述的方法制造。通式为 Y_2QZQY_2 (其中所有的 Y 基团是同样的) 的配位体可通过将一摩尔的已知双(二膦基)-乙烷化合物与四摩尔适当通式的含有乙烯不饱和基团的醚反应而制得。对称配位体 (其中 Y 基团是不同的) 可由已知的通式为

$Y(H)QZQ(H)Y$ 的化合物与烷基锂反应，然后将反应产物与通式为 YX 的化合物 (其中 X 是离去基团，例如卤素或甲苯磺酸酯) 反应而制得。

$Tc-99m$ 的阳离子配合物可采用本领域已知的方法制造，例如：

—— $[TcO_2L_2]+A^-$ 型配合物可采用美国专利 4374821 号描述的方法制造。

—— $[TcL_3]+A^-$ 型配合物可采用美国专利 4481184 号描述的方法制造。

—— $[TcCl_2L_2]^+$ 型配合物可采用美国专利 4387087 号和 4489054 号描述的方法制造。

特别是该配位体非常容易标记，以形成一步 $Tc-99m$ 配合物的室温合成。一旦形成，该配合物在水介质 (以此形式适于服药) 中是稳定的。那些已经制出的并显示良好性能的可用作心脏造影剂的配合物包括具有下列通式的配合物 (^{99m}Tc 简写为 Tc)：

a) $[TcL_2O_2]^+$ ，其中 L 是配位体 P_{33} ，

b) $[TcCl_2L_2]^+$ ，其中 L 是配位体 P_{33} 。

本发明包括这样的配合物，它们可按下述实施例所述方法制造，并且可以有或者也可以没有这些通式。

尽管本发明涉及的是结果而不是原理，但申请人提供了一种作为机理的可能解释。通常对于相似结构的化合物，亲油性和与蛋白质的结合是有关联的，高亲油性化合物比低亲油性化合物与蛋白质结合的更强。对于 ^{99m}Tc 阳离子来说，与蛋白质很强结合的结果是它们在循环中停留更长的时间，以致于在注射后适于造影时，心肌的影像由于血液的放射性而变得模糊了。对于更高亲油性阳离子来说，通常观察到的另外一个趋向是它们通过肝胆管系统对血液的清洁的较慢，以致于心脏影像由于肝放射性而破坏。

实质上增加 ^{99m}Tc 配合物的亲水性具有所希望的减少与蛋白结合的效果，但是这也减少了心脏的吸收能力。然而，似乎有这样一个居中的亲油性范围，在此范围内，心脏吸收能力仍保持，而与蛋白质的结合没有了或是被充分削弱了，这样血液迅速清洁了。这可由参考前述的配合物进行说明。对于 $TcL_2O_2 + (L=P_{33})$, TcO_2 + 核 (每分子 2 个) 的各完全极化的氧与配位体的 8 个乙氧基醚官能团结合，能够得到所希望的高心脏吸收及低的蛋白质结合。

相反,一种型式(a)的配合物,由于配位体是 P_{33} 的异构体,即:每个 Y 基团是 $-C_2H_4OCH_3$ (化合物 2),因而具有低心脏吸收和实质上较高的亲水性,这可由较高的尿排出说明。

似乎这里存在这样一个对极性起作用的顺序: $TcO > MeO > EtO$ 。通过对上述这些基础的了解,根据加入氧取代基的亲水性效果可平衡掉分子中烃的亲油性效果,因而取得所需的亲油性/亲水性平衡是可能的。

下面的例子进一步说明本发明。

实施例 1

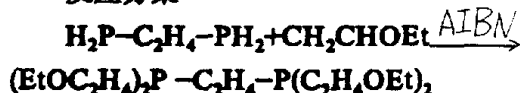
配位体合成

$(EtOC_2H_4)_2P-C_2H_4-P(C_2H_4OEt)_2$
(P_{33} , 化合物 1)。

所有的反应及操作是在真空或无氧的氮气环境下完成的。溶剂在使用前被干燥,并用氮气清洗脱气。 α -偶氮-异丁腈 (AIBN) 和乙基乙烯基醚分别由 BDH 和 Aldrich 获得。根据文献 (1) 制造双(二膦基)-乙烷。

1H 和 $^{31}P\{^1H\}$ 核磁共振谱可由 Jeol 270MHz 机器测得。试样溶解在 $CDCl_3$ 中。 1H 核磁共振采用内参照 TMS, $^{31}P\{^1H\}$ 采用外参照 H_3PO_4 。

反应方案



费歇尔(Fischer)压力容器上装有聚四氟乙烯搅拌棒,并装入乙基乙烯基醚($5cm^3$, 52.3mmol)。双(二膦基)乙烷($1cm^3$, 10mmol), 和 α -偶氮-异丁腈(0.1g, 0.61mmol)。然后, 搅拌反应混合物并将其加热到 75° 保持 16 小时。冷却至室温后, 将粘性液体移至 $50cm^3$ 的圆底烧瓶中, 在真空下加热以除去挥发性物质。所得的非挥发性的物质经 nmr 检验证明是纯的, 产率: 3.0g, 80%。 1H 核磁共振 ($CDCl_3$):

(ppm)	集合	排布
1.12	12H	三重峰中的双峰 $J=1.16Hz, 7.15Hz$ OCH_2CH_3
1.51	4H	很宽的多重峰, PC_2H_4P
1.7	8H	很宽的三重峰, $J=7.4Hz$ PCH_2CH_2OEt
3.4	8H	四重峰中的双峰,

$J=1.16Hz, 7.15Hz$

OCH_2CH_3

3.49 8H 很宽的多重峰

PCH_2CH_2OEt

$^{31}P\{^1H\}$ 核磁共振 $\delta = -33.17ppm$ 。

同样制备化合物 2 至 38, 并用 1H 和 ^{31}P 核磁共振表征它们的特性 (见表 1)。所需的不饱和醚前体或者是商业化的或者是如文献所述的化合物。乙烯基醚的制备参照参考文献 2。最适用的合成方法是用 KOH 对相应的 β -卤醚进行消除反应 (参考文献 3) 和进行乙烯基交换 (参考文献 4)。烯丙醚可以采用相转移法 (参考文献 5、6) 很容易地制备。

参考文献 1, Inorganic Synthesis, Vol14, 10.

2, P. Fischer 的 "The Chemistry of Ethers, Crown Ethers, Hydrox Compounds and their Sulphur Analogues" Part2(1980), S.Patai(Ed.), P761.

3. R.E. Ireland and D. Habich, Chem. Ber., 114, 1418(1981).

4. W.H. Watanabe and L.E. Conlon, J. Am. Chem. Soc., 79, 2828(1957).

5. A. Merz, Ang. Chem. Int. Ed. Engl., 12, 846 (1973).

6. B. Boutevin et al., J. Fluorine Chem., 35, 399 (1987).

实施例 2

$[TcO_2L_2]^+$ 铊 V 二膦二氧代配合物



原料

盐水 = 3.5ml

" P_{33} " = 10 μ l

$^{99m}TcO_4(^-)$ Na(^-) 发生器流出液 1.5ml (1.19GBq / ml).

方法

这些组份在氮气环境下放入一个隔板密封的玻璃管瓶中, 并在室温放置 30 分钟 (pH = 6.8)。所得

的溶液提供给下面的各分析技术,结果如下:

色谱数据

所得的溶液(上述的)不含有胶体或自由 $^{99m}\text{TcO}_4^-$,表明锝配合物在溶液中占有近 92%。

盐水	rf = 0.00
甲乙酮	rf = 0.70
乙腈 / 水 50:50	rf = 1.00

HPLC 数据

配合物在近 7.2 分钟洗出,呈尖峰。

脉体电泳数据

配合物作为单独的一股移向阴极,rf = -0.44(—表示朝阴极移动)。

生物分布数据

见表 2 和 3

实施例 3

血浆结合的研究

将 1ml 的豚鼠或人的血浆试样或盐水(对照物)分别加入到 2ml 的 Eppendorf 管中,然后给它们加入 100 μl 等分部分的所要研究的 ^{99m}Tc 制品。倒转试管数次以便进行混合。然后取出 50 μl 的试样用于计数,余下的试样 (1050 μl) 定量地移至 PD10 柱的顶部。让试样进入柱体后,每次用 1.5ml 盐水洗涤。收集最初的 2.5ml 等分部分用于计数,(无效量),接着收集各 0.5ml 的等分部分,直到使用 16ml 的总量洗脱该柱。通常对于与柱内组成不发生非特定、即不可逆结合的配合物,这一处理对定量地洗脱出装入柱内的所有活性物是足够的。收集到的组份在 γ 井计数器中计数。由最初的预加试样及累积的计数得出回收百分率图表。

当使用基于 P_{33} 配位体的配合物时,所得的 Tc— 99m 活性回收百分率如下:

—盐水(对比)	—90.82%
—人血浆	—65.23%
—豚鼠血清	—90.34%

尽管低于其它两个,由人血清中的回收数字仍是令人满意的,并且说明配合物(a)未与人血浆的任何组份发生有效的结合。

实施例 4

按实施例 2 的一般方法制造通式为 $[\text{TcO}_2\text{L}_2]^+$ 的 Tc— 99m 配合物,但使用 2 至 38 的化合物代替化合物 1(P_{33})。所得配合物的鼠类生物分布特性列于表 4。

实施例 5

锝 III 二膦二氯一配合物 $[\text{TcCl}_2\text{L}_2]^+$

合成

原料

$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	5mg
P_{33}	10 μl
EGTA	15mg
NaCl	100mg
EtOH	2ml
$^{99m}\text{TcO}_4^-(\text{aq})$ 0.4ml~4BGq	发生器洗脱液
盐水	2.6ml

EGTA = 乙二胺-0,0'-双(2-氨基乙基)-N,N,N',N'-四乙酸

制备紫红色的 FeCl_3 和 P_{33} 乙醇溶液,将其加入含有其余反应物的水溶液中,所得的混合物在 120 $^\circ\text{C}$ 加热 60 分钟,变色成淡黄色。产物提供给下面的各分析技术,结果如下:

色谱数据

所得的溶液(上述的)不含有胶体或自由 $^{99m}\text{TcO}_4^-$,表明锝配合物在溶液中占有近 85—95%

盐水	rf = 0.10
甲乙酮	rf = 0.75
乙腈 / 水(50:50)	rf = 0.9(宽的)

HPLC 数据

配合物在 9.8 分钟洗出,呈尖峰(< 10% 的杂质峰位于 8.9 分钟)

胶体电泳数据

配合物作为单独的一类移向阴极,rf = -0.42(—表示朝阴极移动)。

生物分布数据

表 5 在鼠类中 Tc III— P_{33} 配合物显示出良好的心脏吸收及良好的血

表 6 在豚鼠中液及肝脏清洁,但流出了各自的心脏。

血浆结合结果

该配合物显示出可能与人血浆进行微弱的反应(回收 93.8%)。

表 1

Y₂QZQY₂对 Q—P, Z—CH₂CH₂

化合物	Y	31 P NMR δ/ppm	1H NMR; δ (ppm)						
			CHP, CH ₂ P	OCH ₂	OCH	OMe	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	Other
1	—CH ₂ CH ₂ OEt	—33.1	1.7(m) 1.5(m)	3.5(m) 3.4(q)			1.1(t)		
2	—CH ₂ CH ₂ OMe	—33.0	1.77(m) 1.58(m)	3.56(m)		3.34(s)			
3	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe	—28.5	1.75(m) 1.55(m)	3.3(t)		3.2(s)		1.48(m)	
4	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt	—26.0	1.8(m) 1.6(m)	3.4(m)			1.2(t)	1.4(m)	
5	—CH ₂ OEt	—30.6	1.78(m)	3.6(p) 3.9(m)			1.3(t)		

表 1 (续)

化合物	Y	³¹ P NMR δ/ppm	CHP, CH ₂ P	OCH ₃	OCH	OMe	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	Other
6	--CH--CHOEt	-55.1	6.47 2.75(m)	3.9(q)	4.61		1.3(t)		
7	--CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OMe	-33.0	1.73(t) 1.5(m)	3.5(m)		3.3(s)			
8	--CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ ORt	-34.0	1.7(t) 1.5(m)	3.5(m)		1.15(t)			
9	--CH ₂ CH ₂ OCF ₂ CF ₂ H	-32.1	1.85(t) 1.55(t)						C ₂ H 5.62(tt)
10	--CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CF ₃	-26.9	1.6(m) 1.5(m)	3.75(q) 3.6(t)					
11	--CH ₂ CHMeOMe	-34.6	1.7(m) 1.5(m)		3.4(m)	3.3(s)			Me 1.08(d)

表 1 (续)

化合物	Y	31P NMR δ/ppm	1H NMR; δ (ppm)						
			CHP, CH ₂ P	OCH ₂	OCH	OMe	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	Other
12	-CH ₂ CHMeOMe	-25.3	1.57(m)	3.2(m)		3.4(s)	0.98(t)		
13	-CH ₂ CHMeOEt	-33.6	1.70(m)						
		-34.4	1.48(m)	3.30(m)	4.50(m)		1.12(t)		Me1.18(d)
14	-CH ₂ CHMeCH ₂ OMe	-37.1	1.7(m)			3.3(s)			Me0.98(d)
15	-CH ₂ CH ₂ CHMeOMe	-25.3	1.42(m)		3.3(m)	3.2(s)			Me1.08(d)
16	-CH ₂ CH ₂ CHMeOMe	-22.7	1.5(m) 1.3(m)			3.1(s)		1.15(m)	CMO ₂ 1.09(s)
17	-CH ₂ CH(CH ₂ OMe) ₂	-35.8	1.8(m) 1.37(m)	3.65(m) 3.3(m)		3.2(s)			CH ₂ CH 1.1(m)
18	-CH ₂ CH(CH ₂ OEt) ₂	-35.7	1.9(m) 1.4(m)				1.1(t)		CH ₂ CH 1.15(m)

表 1 (续)

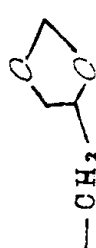
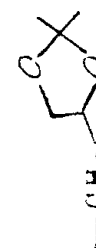
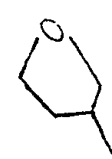
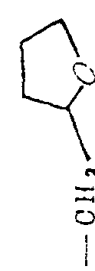
化合物	Y	³¹ P NMR δ/ppm	¹ H NMR; δ (ppm)						
			CH ₂ , CH ₂ , CH ₂	OCH ₂	OCH	OMe	OCH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	Other
19	—CH ₂ CH ₂ CH(OMe) ₂	-25.3	1.8(m) 1.6(m)		4.43(t)	3.38(s)			
20	—CH ₂ CH ₂ CH(OEt) ₂	-25.3	1.7(m) 1.4(m)	3.5(m)	4.45(t)		1.15(t)		
21		-34.3 -35.2	1.75(d) 1.60(m)	3.9(bris) 3.4(bris)					OCH ₂ O 4.70, 4.85(s)
22		-36.0 (m)	1.75(d)	3.55(m)	4.1(m)				CM ₂ 1.40, 1.25(s)
23		-8.9 (m)	2.13(m)	3.75(m)				1.6(m)	
24		-34.5 (m)	1.5(m) 1.9(m)	3.80(m)	3.55(m)			1.7(m)	

表 1 (续)

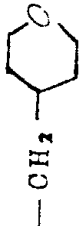
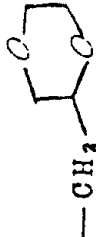
化合物	Y	31P NMR δ /ppm	¹ H NMR; δ (ppm)						
			CHP, CH ₂ P	OCH ₂	OCH	OMe	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	Other
25		-39.5 (m)	1.85						
			1.7	3.5(t)				1.45(m)	CH ₂ CH 1.56(m)
26		-33.4	1.5(m)	3.6(m)	3.2(m)				
27	-CH ₂ CH ₂ OMe -CH ₂ OMe	-32.4	2.0(m) 1.8(m)			3.17(s) 3.19(s)			
				3.6(m)					
28	-CH ₂ CH ₂ OMe -CH ₂ CH ₂ OEt	-33.4	1.85(t) 1.7(t)	3.4(q) 3.6(m)			1.2(t)		
29	-CH ₂ CH ₂ OMe -CH ₂ CH ₂ OPr	-32.9	1.7(m) 1.5(m)	3.5(m) 3.3(m)		3.27(s)	0.89(t)		
30	-CH ₂ CH ₂ OMe -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt	-30.7	1.7(m) 1.5(m)			3.37(s)	1.1(t)		
				3.5(m)					

表 1 (续)

化合物	Y	³¹ P NMR δ/ppm	¹ H NMR; δ (ppm)					
			CHP, CH ₂ P	OCH ₂	OCH	OMe	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
31	—CH ₂ CH ₂ OEt		1.7 (m)	3.48 (m)				
	—CH ₂ CH ₂ OiPr	-32.9	1.5 (t)	3.37 (q)			1.1 (t)	OMe 1.18 (m)
32	—CH ₂ CH ₂ OEt		1.7 (m)	3.5 (m)				
	—CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F	-32.8	1.5 (t)	3.41 (q)			1.12 (t)	CH ₂ F 4.5 (dt)

Me—P, Z—CH₂CH₂CH₂

33	—CH ₂ OEt	-35.2	1.78 (m)	3.84 (m)			1.33 (m)	
34	—CH ₂ CH ₂ OEt	-39.0	1.8 (m)	3.6 (m)			1.15 (t)	
			1.55 (m)	3.4 (q)				
35	—CH ₂ 	-32.0 (m)	1.8 (m)	3.65 (m)	3.85 (m)		1.5 (m)	
							1.2 (m)	

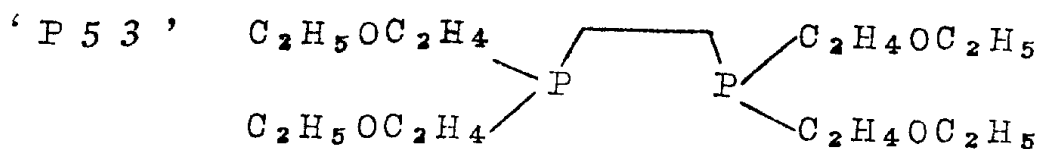
表 1 (续)

化合物	Y	31P NMP δ /ppm	^1H NMR; δ (ppm)					
			$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$	OCH_2	OCH	OMe	OCH_2CH_3	CH_2CH_2 Other
对 Q—P, Z— $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})\text{CH}_2$								
36	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$	-40.9	1.8(m)	3.5(m)		3.37(m)	1.1(t)	
对 Q—P, Z—o 亚苯基								
37	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$	-45.1	2.3(m)	3.65(m) 3.25(q)			1.1(t)	Arom 7.2(m)
38	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$	-38.0	1.9(m)	3.5(m) 3.4(q)			1.15(t)	1.8(m) Arom 7.3(m)

注意: 化合物 27—32 具有不同的 Y 取代, 即通式为: $\text{Y}'\text{YPCCH}_2\text{CH}_2\text{PYY}'$

表 2

鼠类的动物生物分布数据 [TcO₂(P53)₂]⁺

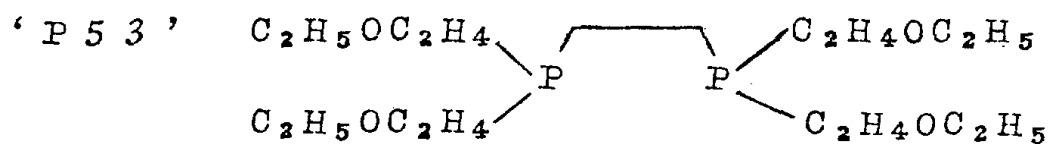


时间 P. i.	2 min		6 0 min	
在体内	%注射剂量／器官			
	平均	标准偏差	平均	标准偏差
心脏	1. 6 6	0. 1 1	1. 6 8	0. 1 3
血液	2. 2 5	0. 4 3	0. 2 8	0. 0 0
肌肉	3 1. 6	9. 3	3 1. 6	2. 4
肺	1. 4 4	0. 0 5	0. 6 5	0. 2 0
肝	1 4. 1	1. 3	1. 6 2	0. 3 4
肝+G I	3 7. 8	2. 9	4 2. 5	3. 5
肾+尿	1 3. 2	1. 8	9. 2 9	2. 5 3
大脑	0. 0 3	0. 0 5	0. 0 2	0. 0 1

计数/克数比

心脏/血液	10.5	1.8	86.4	9.8
心脏/血液	5.94	2.57	5.74	0.93
心脏/血液	1.52	0.08	14.4	1.8
心脏/血液	2.0	0.3	4.3	1.9

表 3

豚鼠的动物生物分布数据 $[TcO_2(P53)_2]^+$ 

时间 P. i.	2 min		60 min	
在体内	%注射剂量/器官			
	平均	标准偏差	平均	标准偏差
心脏	1.33	0.14	0.99	0.12
血液	3.11	0.80	0.41	0.07
肌肉	30.0	4.4	43.4	28.4
肺	1.14	0.19	0.47	0.03
肝	11.6	2.5	2.13	0.56
肝+GI	38.7	4.1	44.6	2.8
肾+尿	16.7	1.2	16.1	1.4
大脑	—	—	—	—

计数/克数比

心脏/血液	10.9	2.7	61.9	12.0
心脏/肌肉	6.12	0.44	4.10	2.09
心脏/肝	1.90	0.87	7.51	2.40
心脏/肺	1.2	0.2	2.0	0.2

鼠类 TeO_2 (二磷) $_2$ 生物分布

化合物	%注射剂量/器官						计数/克数 比			
	心脏			血液			肝脏		心脏/血液	
	2 min	60 min	2 min	2 min	60 min	60 min	2 min	60 min	2 min	60 min
1	1.66	1.68	2.25	0.28	14.1	1.62	10.5	86.4	1.52	14.4
2	0.66	0.17	19.85	0.54	5.90	2.37	0.44	5.4	1.57	1.17
3	0.44	0.09	18.8	0.77	3.62	1.35	0.35	1.82	1.71	0.88
4	1.00	0.96	7.46	0.73	18.8	6.96	1.96	20.0	0.81	2.13
5	0.54	0.27	12.4	1.63	33.1	8.85	0.68	2.6	0.20	0.37
6	0.58	0.46	15.6	3.26	44.3	30.6	0.61	2.2	0.18	0.19
8	0.54	0.42	11.0	1.69	19.0	12.0	0.72	4.0	0.41	0.46
10	0.43	0.14	40.5	7.59	35.2	48.8	0.17	0.3	0.16	0.04
11	0.81	0.62	9.45	1.93	20.3	12.0	1.27	5.70	0.57	0.75
12	0.70	0.48	11.7	1.63	25.2	9.72	1.04	4.7	0.39	0.63
13	1.21	0.96	7.17	1.77	22.0	10.6	2.54	7.9	0.70	1.25
14	0.41	0.05	15.4	1.02	5.80	1.54	0.41	0.7	0.98	0.39

表4 (续)

化合物	%注射剂量/器官						计数/克数 比			
	%注射剂量		血液		肝		心脏/血液		心脏/肝	
	2 min	60 min	2 min	60 min	2 min	60 min	2 min	60 min	2 min	60 min
15	0.62	0.51	12.2	0.67	8.22	2.24	0.70	9.4	1.01	2.48
16	0.79	0.54	11.4	1.58	19.2	7.71	1.01	4.69	0.58	0.96
17	1.14	0.86	5.86	1.03	17.1	7.88	2.99	13.9	0.92	1.59
18	0.58	0.41	24.2	5.78	35.1	36.0	0.37	1.0	0.24	0.14
19	0.46	0.03	18.8	0.88	3.27	0.67	0.37	0.6	1.29	0.76
20	1.4	0.81	7.14	1.52	24.50	14.90	1.95	7.9	0.50	0.69
21	0.37	0.04	18.6	1.14	9.83	1.95	0.33	0.5	0.58	0.26
22	0.99	1.00	10.4	1.23	15.7	3.41	1.20	12.3	0.79	3.99
24	1.82	1.42	3.92	0.55	16.4	8.56	6.98	39.7	1.74	2.62
25	0.40	0.04	18.10	1.51	5.74	1.60	0.34	0.41	0.94	0.34
28	0.82	0.69	9.0	0.73	11.0	2.94	1.62	15.5	1.28	3.93
29	1.23	1.15	8.75	1.64	18.6	11.5	2.26	11.5	0.95	1.40
30	0.73	0.70	9.52	0.34	7.69	1.89	1.14	27.4	1.28	4.24

表4 (续)

化合物	%注射剂量/器官						计数/克数 比	
	心脏		血液		肝		心脏/血液	
	2 min	60 min	2 min	60 min	2 min	60 min	2 min	60 min
31	1.21	0.99	6.88	1.22	25.0	12.4	3.05	13.4
32	0.85	0.81	5.85	0.38	10.8	1.78	2.31	33.2
33	0.50	0.29	17.9	3.20	39.4	11.4	0.43	1.3
34	0.41	0.16	19.5	4.56	29.7	10.9	0.34	0.52
35	0.59	0.32	10.5	1.44	28.2	10.7	0.88	3.8
36	1.05	0.73	10.8	2.18	18.8	6.64	1.45	5.69
37	0.82	0.54	12.4	3.25	39.7	12.0	0.99	2.62
							0.84	1.21
							1.27	7.46
							0.16	0.29
							0.22	0.21
							0.28	0.46
							0.73	1.62
							0.35	0.63

表 5

鼠类的动物生物分布

配合物: [锝^{99m} = 氯 - (P53)₂] + 阳离子

时间 P. i.	2 min		6 0 min	
在体内	%注射剂量／器官			
	平均	标准偏差	平均	标准偏差
心脏	1. 5 1	0. 2 0	0. 1 6	0. 0 1
血液	5. 2 4	0. 1 1	0. 7 1	0. 0 3
肌肉	3 4. 9 2	1 2. 8 9	1 1. 6 8	1. 6 9
肺	1. 4 5	0. 0 8	0. 4 7	0. 1 8
肝	2 8. 8 7	4. 7 1	4. 7 8	0. 2 8
肝+ G I	4 1. 1 3	5. 5 4	6 1. 3 4	0. 9 0
肾+尿	4. 4 8	0. 5 6	4. 9 5	1. 0 0
	计数／克数 比			
心脏／血液	3. 9 0	0. 4 5	3. 0 9	0. 0 7
心脏／肌肉	4. 6 8	1. 4 0	1. 4 1	0. 2 0
心脏／肝	0. 6 4	0. 1 0	0. 4 6	0. 0 3

表 6

豚鼠的动物生物分布

配合物: [钨Ⅲ二氯 (P53)₂]⁺ 阳离子

时间 P. i. 在体内	2 min		60 min	
	%注射剂量/器官			
	平均	标准偏差	平均	标准偏差
心脏	1.89	0.27	0.13	0.01
血液	3.50	0.64	0.58	0.09
肌肉	61.65	19.29	15.16	2.19
肺	3.11	0.46	0.30	0.04
肝	13.74	2.31	3.16	0.71
肝+GI	18.72	4.54	62.38	19.4
肾+尿	6.98	1.49	3.20	1.07
	计数/克数 比			
心脏/血液	12.72	1.68	5.35	1.08
心脏/肌肉	4.48	2.44	1.13	0.17
心脏/肝	2.13	0.44	0.72	0.19