

206231

申請日期	78年4月1日
案號	78102489
類別	C07F 9/50, A61K 49/02

(以上各欄由本局填註)

公告本

發明專利說明書

一、發明名稱	向心配合體，以及由彼等 ^{99m} Tc所構成之陽離子型錯合物 LIGANDS AND CATIONIC COMPLEXES THEREOF WITH TECHNETIUM-99m		
二、發明人	姓名	1. 艾恩·安德魯·拉薩 Ian Andrew Latham 2. 詹姆士·杜肯·基利 James Duncan Kelly 3. 克渥克·威·邱 Kwok Wai Chiu	
	籍貫(國籍)	英國	
	住址	1. 英國諾丁罕 NG2 1TR 西布吉福里姆公園 34 號 2. 英國白金漢夏 HP7 9AX 亞瑪夏高地路 29 號 3. 英國格洛斯特 GL1 4YF 高地街 152 號	
三、申請人	姓名	亞瑪夏國際公司 Amersham International plc	
	籍貫(國籍)	英國	
	住址	英國白金漢夏 HP7 9NA 小卡爾芬亞瑪夏廣場 Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA	
	代表人姓名	安東尼·伊文絲·休斯特思 Eustace Anthony Evans	

五發明之詳細說明：

本發明係關於可作為物體成像劑之 ^{99m}Tc (^{99m}Tc - 99 m) 之陽離子型錯合物，和關於用於製備此種錯合物之二官能性向心配合體。

放射性藥物可被用作診斷或治療製劑，此作用係藉構成此藥物之放射性核種的物理性質。因此，此藥物之效用並不在於任何藥理行為。大部份臨床上所使用的此類藥物劑係結合一種 gamma - 射線放射核種的診斷製劑，由於此核種之配位性向心配合體的物理或代謝性質，在靜脈注射後，其會停留在一個特定的器官中。該最終的相可反映出器官構造或機能。這些相可藉由可針測具放射活性分子所放射的離子化射線的分佈之 gamma - 射線照相機得到。在臨床診斷核醫學中所使用的基本同位素係可代謝的 ^{99m}Tc ($t_{1/2}$ 6 小時)。

通式 $\text{R}_2\text{Q}(\text{CH}_2)_n\text{QR}_2$ (此處 Q 可示磷或砷，且 n 示 2 或 3) 之中性二配位基向心配合體與 ^{99m}Tc 和

^{99m}Tc (I) 形成穩定的陽離子型錯合物的特性係已知的

。數種專利，包括 US 4451450，US 4387087，

US 4489054，US 4374821，US 4451450 和

US 4526776，已述及各種具有顯著的烷基和/或芳基取代基的向心配合體，其中該配位原子係磷或砷。

DE 1917884 述及將 $(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{P}-$

$\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{P}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 的化合物作一觸媒。

於 1987 年 10 月 6 日申請之英國專利申請案 8723458 係關於一種以磷或砷為中心且含有醚橋之中性二配位給予性同心配合體和包含這些同心配合體之 Tc - 99 陽離子型錯合物。與不含醚橋之錯合物比較下此種錯合物顯示了令人驚訝的性質，此性質使得其成為優異的人體成像製劑，尤其是心臟成像製劑。本發明係關於一種在此一般領域中的特定類同心配合體，及此配合體與 Tc - 99m 所構成之錯合物。

本發明之第一個狀況係提供一種具有式 Y_2QZQY_2 之同心配合體，

此處每一個 Q 均示磷或砷，

Z 示 $-\text{CC}-$ 或 $-\text{CCC}-$ 或 $-\text{COC}-$ 鏈或可經 C_1 -

C_4 烷氧基或烷氧基烷基的伸苯基或螺環醚，

基團 Y 可相同或不同且各示含有 2 - 8 個碳原子和 1 至 3 個醚氧原子的飽和烴和氧烴，其先決條件係該 4 個 Y 一起含有至少 13 個碳原子。每一個基團 Y 係以具有式

$-(\text{CH}_2)_m-(\text{CR}^1\text{R}^2)_\ell-\text{O}]_n\text{R}^3$ 者較佳

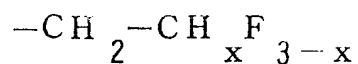
此處 ℓ 示 0 或 1，

m 示 1 至 6，

其先決條件係 $(\ell + m)$ 示 1 至 6，

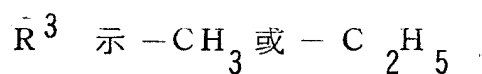
n 示 1 至 3，

此處 ℓ 示 O, R^3 示 $-C_2H_5$ 或 $i-C_3H_7$ 或



此處 x 示 0 至 2, 或

此處 ℓ 示 1, R^3 和 $\diagup$ 或 R^2 示 CH_3 或 H 且

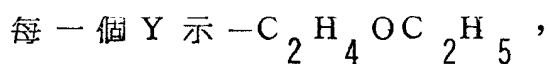
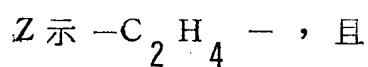


以 ℓ 示 O, m 示 1 至 3, n 示 1 且 R^3 示 $-C_2H_5$ 較佳。

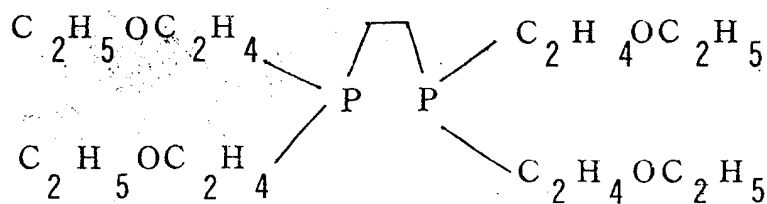
一個較佳的例子係下文中稱之為 P 53 的向心配位體,

其中

Q 示磷,



因此具有式

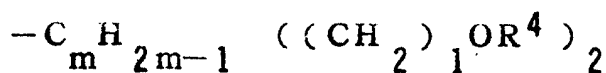


這些向心配合體的另—較佳族群係:

任意具有一個 C_1-C_3 至群基團之

— 每一基團 Y 包括 C 和 O 原子的 5 — 或 6 — 員環

— 每一基團 Y 具有式:

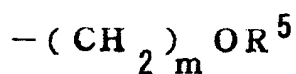


此處 m 示 1 至 6

l 示 0 或 1，故 $(l + m)$ 示 1 至 6

R^4 示 C_1 至 C_3 烷基或氙烷基。

— Q 示磷，且各連接每一個 Q 的二個基團 Y 係不同且係選目具有下式者



此處 m 示 1 至 3，

且 R^5 示 C_1 至 C_4 烷基或氙烷基

這些向心配合體係以 Z 為中心呈對稱者為宜。

在所有的狀況中，該附著於磷，或砷原子的四個基團均含醚氧原子。

這些向心配位體可藉上文之英國專利申請案 8723438 中所述的方法製得。 Y_2QZQY_2 型之向心配合體，（此處所有的 Y 均相同）可藉由使一莫耳已知化（磷基）一醚與四莫耳之含有一烯鍵式不飽和基之適當醚反應製得。對稱的向心配合體（此處基團 Y 不同）可藉由使

Y(H)QZQ(H)Y 型之已知化合物與烷基鋰反應並接著使其產物與 YX 型之化合物（此處 X 示請加鹵素或甲米磺酸鹽之離去基）。

Tc - 99 m 之陽離子型錯合物可藉已知的方法來製得。
例如：

— $[\text{TcO}_2]^{+} \text{A}^{-}$ 型之錯合物可藉 US Patent

4374821 所述的方法製得。

— $[\text{TcL}_3]^{+} \text{A}^{-}$ 型之錯合物可藉 US Patent

4481181 所述的方法製得。

— $[\text{TcCl}_2 \text{L}_2]^{+}$ 型之錯合物可藉 US Patent

4387087 和 4489054 所述的方法製得。

尤其是，這些向心配合體極易於標示以提供 Tc - 99 m 錯合物之一步驟室溫合成。當這些錯合物形成時，其是以適於投服的形式穩定的存在於液態介質中。這些已製成且已顯示出特別適於用做心肌病用成像製劑的性質之錯合物包括這些具有下式者（ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 縮為成 Tc）：

a) $[\text{TcL}_2\text{O}_2]^{+}$ ，此處 L 示向心配合體 P 53；及

b) $[\text{TcCl}_2\text{L}_2]^{+}$ ，此處 L 示向心配合體 P 53。

本發明係包括了這些可被下實例所述者所製成，無論其是否具有這些式。

雖此發明係關於結果而非機構，申請人仍企圖提供這些機構的可能解釋。明白的說，對相似結構的化合物而言其

親脂性和蛋白質的鍵結力間具有某種關係。高親脂性的化合物對蛋白質的結合力比低親脂性化合物強。 ^{99m}Tc 陽離子所顯示出之高度蛋白質鍵結效果係在於其停留在循環系統中一段長時間以致於在注射經一段合宜的成像時間後心肌的像會被鬱血活性 (blood pool activity) 所遮蔽。對較高的親脂性陽離子之一般所得到之進一步的傾向係在於這些陽離子通過肝與膽的系統之緩慢的肅清力，此會導致心臟成像會被肝活性所減弱。

實質上， ^{99m}Tc 錯合物之親水性的提高具有降低蛋白質鍵結力的所需效果，但同時亦會降低心臟吸收力 (heart uptake)。然而，其已顯示出在心臟吸收力被維持之處會有一溫和親脂性區域且此亦會造成蛋白質鍵結力的缺乏 (或足夠低) 以允許血液所產生之迅速肅清力。此一現象可藉由參照上述之錯合物而證實：

- a) 對 $\text{TcL}_2\text{O}_2 + \text{C-153}$ 而言 TcO_2^+ 核心之高極性氧 (每一分子 2 個) 與向心配合體的八個乙氧醚官能基的結合，
- ~~b) 在此狀況中，甲氧醚官能基 (每一陽離子有 6 個) 加上位於較長鏈內之更受遮蔽的醚官能基 (每一陽離子亦有 6 個) 的結合。~~

可達到所需之良好心臟吸收力與低蛋白質鍵結力的結合。相反的，其中該向心配合體係 P 53 (其中每一基團 Y 示 $-\text{C}_3\text{H}_6\text{OCH}_3$ (化合物 2) 之異構物的 a) 型之錯合物 2) 之異構物的 a) 型之錯合物具有低的心臟吸收力和實

質上高的親水性（係由其高的尿輸出得知）

其亦顯示極性的分佈可能會有 TcO 大於 MeO 大於 EtO 的次序。由上述可知，經由氫取代基之加成性親水性效果與分子內之烴部份的親脂性效應之均衡亦可能達到所需之親脂性／親水性平衡狀態。

下列實例係用以例證本發明。

實例 1

向心配合體之合成

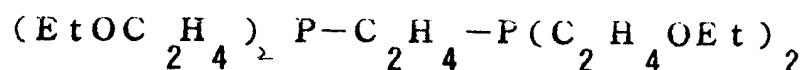
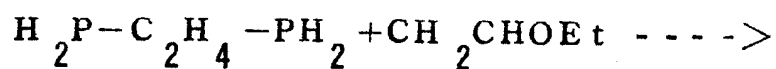
$(\text{EtOC}_2\text{H}_4)_2\text{P}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{P}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OEt})_2$ (P 53, 化合物 D)

所有的反應和操作均在真空或無氧之氮氣壓下進行。在使用前乾燥溶劑。且通入氮氣以除去其上文氣體。各由 BDH 和 Aldrich 製得 α -偶氮-異丁腈 (AIBN) 和乙基乙烯基醚。根據文獻(1)製備雙(二膦基)-乙烷。

由 Jeol 270 MHz 儀器得到 ^1H nmr 和 $^{31}\text{P}[^1\text{H}]$ nmr 光譜。將樣品溶解於 CDCl_3 中。 ^1H nmr 係以 TMS 為內標準且 $^{31}\text{P}[^1\text{H}]$ nmr 係以 H_3PO_4 為外標準。

反應概要

AIBN



將乙基乙烯基醚 (5 cm³ , 52.3 mmol) , 雙 (二
 膦基) 乙烷 (1 cm³ , 10 mmol) 和 α -偶氮-異丁腈 (0.1 g , 0.61 mmol) 充填至裝置一鐵龍攪拌棒的
 Fisher 型壓力瓶。接著攪拌該反應混合物並將之加熱至
 75° 經 16 小時。冷卻至室溫後，將黏性液體轉送至 50 cm³
 圓底燒瓶。在真空下加熱以移除揮發性物質。所得之非
 餾性物質以 nmr 分析是純的。產量：3.0 g , 80 %。

¹H nmr (CDCl₃)

(ppm)	積分	確 認
1.12	12 H	三個二重峰， J=1.16 Hz , 7.15 Hz , OCH ₂ CH ₃
1.51	4 H	寬的多重峰，PC ₂ H ₄ P
1.7	8 H	寬的三重峰，J=7.4 Hz PCH ₂ CH ₂ OEt

1	(ppm)	積分	確認
5	3.4	8H	四個二重峰， $J = 1.16 \text{ Hz}, 7.15 \text{ Hz},$ OCH_2CH_3
10	3.49	8H	寬的多重峰， $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
15	$^{31}\text{P} [^1\text{H}] \text{nmr } \delta = -33.17 \text{ ppm}$		
20	以類似的方法製備化合物 2 至 38 且藉 ^1H 和 ^{31}P NMR 性 (結果如表 1 所示)。所需的不飽和醚先質係商用級或文獻化合物。乙烯基醚類的製備已經評論 (參考案 2)。最廣泛應用之合成法由相對之 β-鹵醚除去 KOH (參考案 3) 並與乙烯基交換 (參考案 4)。使用相轉移方法 (參考案 5, 6) 迅速製備烯丙基醚類 參考案 1=Inorganic Synthesis, Vol 14, 10. 2. P. Fischer in "The Chemistry of Ethers, Crown Ethers, Hydroxy Compounds and their Sulphur Analogues", Part 2 (1980). S. Patai (Ed.), p761. 3. R. E. Ireland and D. Habich, Chem. Ber., 114, 1418		

(1981).

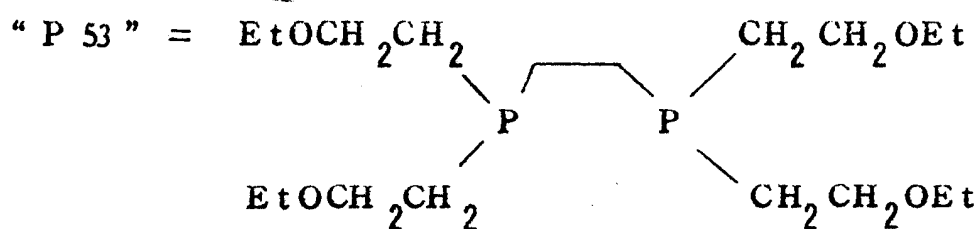
4. W. H. Watanabe and L. E. Conlon, J. Am. Chem. Soc.,
79, 2828 (1957).

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

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

實例 2

$[TcO_2L_2]^+$ ^錳 V 二磷二氧基錯合物



材料

食塩水 = 3.5 ml

"P 53" = 10 μ l

$^{99m}TcO_4^- Na^+$ 發生器，洗出液 15 ml，於 1.19

GBq/ml

方法

在氮氣下將這些成份置於經隔板封閉之玻璃管形瓶中並靜置在室溫下經30分鐘 (pH = 6.8)。使最終溶液接受各種分析技術，結果如下：

色層分析數據

上述之最終溶液不含膠質或無 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ，且指出錯合體以92%左右的產量存在於溶液中

食鹽水 $rf = 0.00$

甲乙酮 $rf = 0.70$

乙腈 / 水 50 : 50 $rf = 1.00$

HPLC 數據

在7.2分左右，該錯合物以一尖峰形態洗出。

凝膠電泳數據

該錯合物以一單一帶狀形態向陰極移動 $rf = -0.44$
(一係表示向陰極移動)

生物分佈結果

參見表2和3。

實例 3

質體鍵結力研究

將 1 ml 之幾內亞豬或人類的血漿或食鹽水（控制組樣品）加至 2 ml Eppendorf 管中。將數個用於研究之 ^{99m}Tc 製劑 100 μl 整份加至其中。轉動這些試管數次以進行混合。接著取出 50 μl 樣品用以評估並定量地將剩餘的樣品（1050 μl ）轉送至 PD 10 管柱的頂部。使樣品進入管柱本體並接着以 1.5 ml 食鹽水清洗。首先收集 2.5 ml 整份以供評估，一直到 16 ml 的總體積已用於洗提管柱後接著收集 15 ml 整份（多餘體積）。一般而言，對於不非特異性，即，不可逆結至管柱的成份之錯合物而言，此處理係足以定量的洗提承載於管柱上之所有活性。在一 γ 孔狀計數器內計數所收集的部份並由初始預承載的樣品和累積組計算由回收百分比點出的座標圖。

當使用以 P 53 同心配合體為中心之錯合物時所得到之 Tc^{99m} 活性的回收百分比回收率如下所示：

- 食鹽水（控制組）— 90.82 %
- 人類血漿 — 65.23 %
- 幾內亞豬血清 — 90.34 %

雖然低於其餘二者，由人類血清所得之回收圖形可視為令人滿意的，且如所指者，並無任何錯合物 a) 明顯的鍵

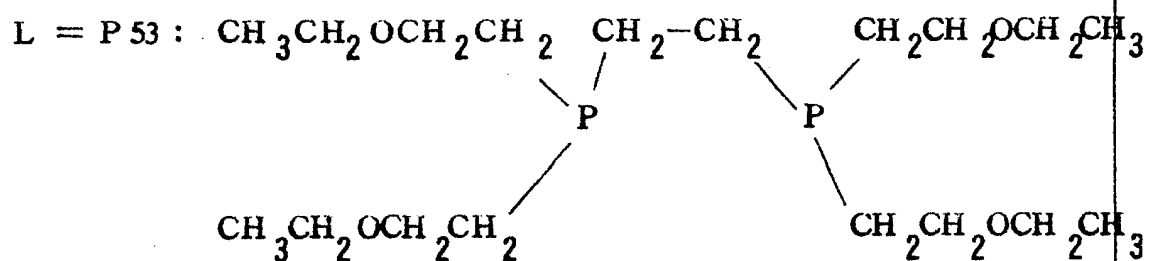
結至人類血漿的任何成份。

實例 4

除了使用化合物 2 至 38 以替代化合物 1 (P 53) 外，以實例 2 的一般方法製備式 $[\text{TcO}_2\text{L}_2]^+$ 的 Tc - 99m 錯合物。最終混合物之鼠生物分佈性質係記錄於表 4 中。

實例 5

III 二磷二氯一錯合物 $[\text{TcCl}_2\text{L}_2]^+$



合成法

材料

$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	5 mg
P 53	10 $\mu\ell$
EGTA	15 mg

NaCl 100 mg

EtOH 2 ml

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ (aq) 0.4 ml ~ 4 BGq 發生器洗出液

食鹽水 2.6 ml

EGTA = 仲乙基 甘醇 - O, O' - 雙 (2 - 胺乙基)
- N, N, N', N' - 四乙酸

製備 FeCl_3 和 P 53 之紫色乙醇溶液，並將之加至含

有額外之反應物的水溶液。在 120 °C 加熱最終混合物
60 分鐘，顏色變至淡黃色。令產物接受各種分析技術，結
果如下：

色層分析數據

上述之最終溶液不含膠質或無 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ，且指出錯
合物以 85 - 95 % 左右的產量於溶液中

食鹽水 rf = 0.10

甲乙酮 rf = 0.75

乙腈 / 水 (50 : 50) rf = 0.9 (寬)

HPLC 數據

在 9.8 分鐘下，該錯合物以尖峰形態洗出（在 8.9 分鐘下有 < 10 % 之雜質尖峰）

凝膠電泳數據

該錯合物以一單一帶狀形態向陰極移動 $rf = -0.42$
（—係表示向陰極移動）

生物分佈結果

表 5 鼠體內

— 在老鼠和幾內亞豬體內， Tc^{III} —

表 6 幾內亞豬體內

P 53 顯示良好的心臟吸收力，良好的血液和肝臟肅清力，但由各別的心臟洗出。

血漿鍵結力結果

此錯合物顯示與人類血漿有輕微的作用力（回收 93 %）

206231

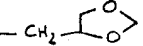
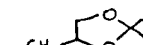
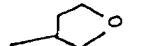
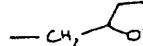
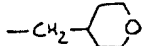
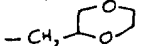
表 1

YQZQY

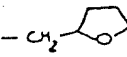
For Q - P, Z - CH₂CH₂

No/ 化合 物	Y	³¹ P	¹ H NMR; δ (ppm)							其 他
		NMR δ/ppm	CHP, CH ₂ P	OCH ₂	OCH	OMe	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂		
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 (q) 3.9 (m)			1.3 (t)			
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 OEt	-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)	4.1 (m)					CF 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)	
12	-CH ₂ CHMeOMe	-25.3	1.57(m)	3.2(m)		3.4(s)	0.98(t)			
13	-CH ₂ CHMeOEt	-33.6 -34.4	1.70(m) 1.48(m)	3.30(m)	4.50(m)		1.12(t)		Me 1.18(d)	
14	-CH ₂ CHMeCH ₂ OMe	-37.1	1.7(m) 1.5(m)	3.2(m)		3.3(s)			Me 0.98(d)	

206231

No/ 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	其 他
15	-CH ₂ CH ₂ CHMeOMe	-25.3	1.42(m)		3.3 (m)	3.2 (s)			Me 1.08(d)
16	-CH ₂ CH ₂ CMe ₂ OMe	-22.7	1.5(m) 1.3(m)			3.1(s)		1.15(m)	CMe 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)	3.4 (m)			1.1 (t)		CH ₂ CH 1.15(m)
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(brs) 3.4(brs)	4.1(brs)				OCH ₂ O 4.70, 4.85(s)
22		-36.0 (m)	1.75(d) (m)	3.55(m)	4.1(m)				CMe 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)	
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)	3.6 (m)		3.17(s) 3.19(s)			
28	-CH ₂ CH ₂ OMe -CH ₂ CH ₂ OEt	-33.4	1.65(t) 1.7(t)	3.4 (q) 3.6 (m)		3.2 (s)	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)	3.5 (m)		3.37(s)	1.1 (t)		
31	-CH ₂ CH ₂ OEt -CH ₂ CH ₂ OiPr	-32.9	1.7(m) 1.5(t)	3.48(m) 3.37(q)			1.1 (t)		CMe ₂ 1.18(m)
32	-CH ₂ CH ₂ OEt -CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F	-32.8	1.7(m) 1.5(t)	3.5 (m) 3.41(q)			1.12(t)		CH ₂ F 4.5(dt)

For Q - P, Z - CH₂CH₂CH₂

No. 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	其他
33	-CH ₂ OEt	-35.2	1.78 (m)	3.84(m) 3.64(q)			1.33(m)		
34	-CH ₂ CH ₂ OEt	-39.0	1.8 (m) 1.55 (m)	3.6 (m) 3.4 (q)			1.15(τ)		
35		-32.0 (m)	1.8 (m)	3.65(m)	3.85(m)			1.5 (m) 1.2 (m)	

對 Q - P, Z - CH₂CH(OMe)CH₂

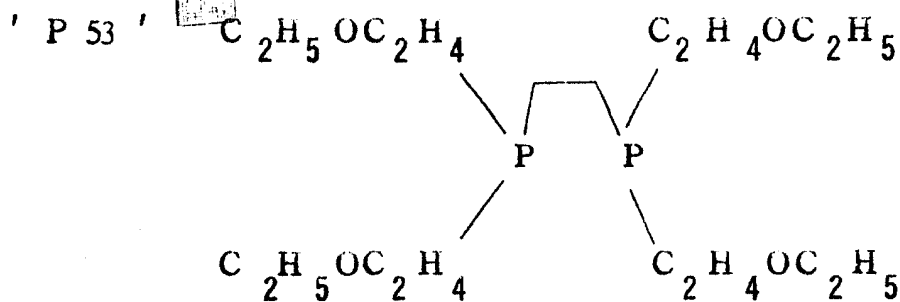
36	-CH ₂ CH ₂ OEt	-40.9	1.8 (m)	3.5 (m)		3.37(m)	1.1 (τ)		
----	--------------------------------------	-------	---------	---------	--	---------	---------	--	--

對 Q - P, Z -  伸苯基

37	-CH ₂ CH ₂ OEt	-45.1	2.3(m)	3.65(m) 3.25(q)			1.1 (τ)		Arom 7.2(m)
38	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt	-38.0	1.9(m)	3.5 (m) 3.4 (q)			1.15(τ)	1.8 (m)	Arom 7.3(m)

附記：化合物 27 - 32 具有不同的 Y 取代基，即具有下通式 Y'YPCH₂CH₂YY'
所示的結構

表 2

鼠體內之動物性生物分佈數據 $[\text{TcO}_2(\text{P53})_2]^+$ 

生理體內之皮 2 分鐘 % 注射劑量 60 分鐘
 下注射時間 / 器官

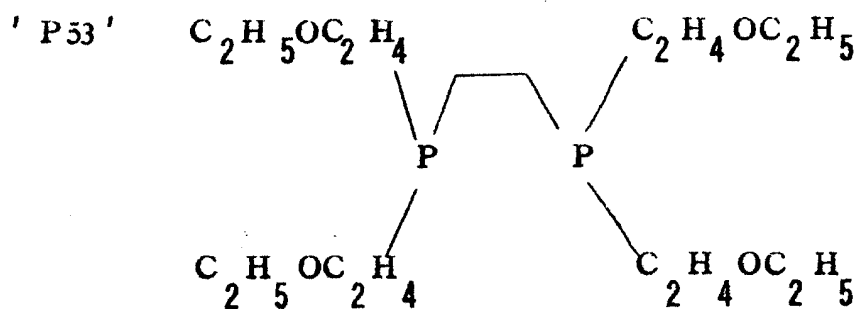
	平均值	標準誤差	平均值	標準誤差
心	1.66	0.11	1.68	0.13
血液	2.25	0.43	0.28	0.00
肌肉	31.6	9.3	31.6	2.4
肺	1.44	0.05	0.65	0.20
肝	14.1	1.3	1.62	0.34
肝 + Gl	37.8	2.9	42.5	3.5
腎 + 尿	13.2	1.8	9.29	2.53
腦	0.03	0.05	0.02	0.01

表 2 (續)

次數 / 克比

心 / 血液	10.5	1.8	86.4	9.8
心 / 肌肉	5.94	2.57	5.74	0.93
心 / 肝	1.52	0.08	14.4	1.8
心 / 肺	2.0	0.3	4.3	1.9

表 3

幾內亞豬體內之動物生物分佈數據 $[\text{TcO}_2(\text{P53})_2]^+$ 

206231

表 3 (續)

在生體內經皮 2 分鐘 60 分鐘
下注射時間 % 注射劑量 / 器官

	平均值	標準誤差	平均值	標準誤差
心	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
腎 + 尿	16.7	1.2	16.1	1.4
腦	—	—	—	—

次數 / 克比

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

206231

表 4
TcO(磷)₂⁺之鼠生物分佈

化合物	注射劑量 / 器官						次數 / g 比			
	心		血液		肝		心 / 血液		心 / 肝	
	2分鐘	60分鐘	2分鐘	60分鐘	2分鐘	60分鐘	2分鐘	60分鐘	2分鐘	60分鐘
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
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	1.01	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
31	1.21	0.99	6.88	1.22	25.0	12.4	3.05	13.4	0.84	1.21
32	0.85	0.81	5.85	0.38	10.8	1.78	2.31	33.2	1.27	7.46
33	0.50	0.29	17.9	3.20	39.4	11.4	0.43	1.3	0.16	0.29
34	0.41	0.16	19.5	4.56	29.7	10.9	0.34	0.52	0.22	0.21
35	0.59	0.32	10.5	1.44	28.2	10.7	0.88	3.8	0.28	0.46
36	1.05	0.73	10.8	2.18	18.8	6.64	1.45	5.69	0.73	1.62
37	0.82	0.54	12.4	3.25	29.7	12.0	0.99	2.62	0.35	0.63

206231

表 5

鼠體內之動物生物分佈數據

錯合物： $[\text{鈾} \text{ 卅二 釷 } - (\text{P 53})_2]^+$ 陽離子

在生體內經皮下注射時間	2 分鐘		60 分鐘	
	% 注射劑量 / 器官		% 注射劑量 / 器官	
	平均值	標準誤差	平均值	標準誤差
心	1.51	0.20	0.16	0.01
血液	5.24	0.11	0.71	0.03
肌肉	34.92	12.89	11.68	1.69
肺	1.45	0.08	0.47	0.18
肝	28.87	4.71	4.78	0.28
肝 + G I	41.13	5.54	61.34	0.90
腎 + 尿	4.48	0.56	4.95	1.00
	次數 / 克比		次數 / 克比	
心 / 血液	3.90	0.45	3.09	0.07
心 / 肌肉	4.68	1.40	1.41	0.20
心 / 肝	0.64	0.10	0.46	0.03

206231

表 6

幾內亞豬體內之動物生物分佈

錯合物： $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{2+}$ 陽離子

生體內經皮下注射時間	2 分鐘		60 分鐘	
	% 注射劑量 / 器官			
	平均值	標準誤差	平均值	標準誤差
心	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	2.81	3.16	0.71
肝 + GI	18.72	4.54	62.38	19.4
腎 + 尿	6.98	1.49	3.20	1.07
	次數 / 克比			
心 / 血液	12.72	1.68	5.35	1.08
心 / 肌肉	4.48	2.44	1.13	0.17
心 / 肝	2.13	0.44	0.72	0.19

四、發明之名稱：向心配合體，以及由彼與鎝

— 99 m 所構成之陽離子型

錯合物

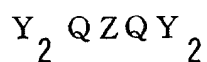
四

五、發明之摘要說明：

申請日期	
編號	
分類	

※本欄由本局填記

本發明係關於一種具有二個磷原子或砷原子的新穎二配位基向心配合體 L。鎝 — 99 m 與向心配合體所構成的陽離子型錯合物，諸如下式所示者： $[TcO_2L_2]^+$ ，係用於人體成像，尤其是心肌病用成像。該向心配合體具有下通式



此處 Q 示磷或砷

Z 示 — CC— 或 — CCC— 或 — COC — 基團

該 4 個基團 Y 均示具有 1 — 3 個醚氧原子的飽和烴或氬烴。

附註：本案已在英國申請專利

日期：1988 年 4 月 11 日

案號：8808414.0

206231

公告本

修正
補充 本 年 4 月 16 日
82

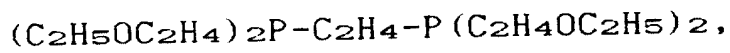
1 附件一(A)：

第78102489號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國82年4月呈

5 1. 一種具有下式之化合物，



其係作為向心，配合體之用。

10 2. 一種陽離子型錯合物，其係由鐳-99m與申請專利範圍第1項之化合物所構成者，具有式 $[TcL_2O_2]^+$ ，其中L為該化合物，用作向心配合體。