

## Dione Bisoxime 계통의 화합물에 대한 테크네슘표지 원리에 관한 연구

서울대학교병원 핵의학과, 한국과학기술연구소 유기합성실\*

정재민 · 조정혁\* · 오승준\* · 이명철 · 정수욱

정준기 · 이동수 · 광철은 · 이경한 · 고창순

= Abstract =

### Tc-99m Labeling of Dione Bisoxime Compounds

**Jae Min Jeong**, Ph.D., **Jung-Hyuk Cho**, Ph.D.\*, **Seung-Joon Oh**, M.S.\*, **Myung Chul Lee**, M.D., **Soo Wook Chung**, B.S., **June-Key Chung**, M.D., **Dong Soo Lee**, M.D., **Cheoleun Kwark**, Ph.D., **Kyung Han Lee**, M.D. and **Chang-Soon Koh**, M.D.

*Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital and Laboratory of Organic Synthesis, Korea Institute of Science and Technology\*, Seoul, Korea*

Tc-99m Labeled hexamethylenepropyleneamineoxime ( $[^{99m}\text{Tc}]\text{-HMPAO}$ ) is a famous amine-oxime compound and is widely used to construct SPECT images of cerebral blood flow. To investigate the relationship between chemical structure and radiolabeling in these kind of diamine-oxime compounds, we synthesized seven compounds by Schiff's base formation and successive reduction with sodium borohydride. They were (RR/SS)-4,8-diaza-3,6,6,9-tetramethylundecane-2,10-dione bisoxime (2), (RR/SS/meso)-4,8-diaza-3,9-dimethylundecane-2,10-dione bisoxime (4), (RR/SS/meso)-4,8-diaza-3,10-dimethyldodecane-2,11-dione bisoxime (6), (RR/SS/meso)-4,7-diaza-3,6,6,8-tetramethyldecane-2,9-dione bisoxime (8), (RR/SS/meso)-4,7-diaza-5,6-cyclohexyl-3,8-dimethyldecane-2,9-dione bisoxime (10), (RR/SS/meso)-3,4-bis(1-aza-2-methyl-3-oxime-1-butyl)-benzoic acid (12), and (RR/SS/meso)-2,3-bis(1-aza-2-methyl-3-oxime-1-butyl) benzophenone (14). Chemical structures of all the synthesized compounds were identified by taking  $^1\text{H}$  spectrum. Among them, 2 and 4 are propyleneamine oxime (PnAO), 6 is butyleneamine oxime (BnAO) and 8, 10, 12 and 14 are ethyleneamine oxime (EnAO). Each compound (0.5 mg) was incubated with stannous chloride (0.5 g - 8 g), carbonate-bicarbonate buffer (final concentration = 0.1 M, pH 7 - pH 10) and Tc-99m-pertechnetate (1 ml). Tc-99m labeling of these compounds were checked by ITLC (acetone), ITLC (normal saline), reverse phase TLC (50 % acetonitrile) and ITLC (ethyl acetate). According to the results, EnAO's were not labeled by Tc-99m in any of above condition. About 11 % of maximum labeling efficiency was obtained with BnAO. However, 4 (PnAO) was labeled with Tc-99m to 85 % which is similar to the labeling efficiency of 2 (HMPAO). Hydrophilic impurity (9 %) was the most significant problem with the labeling of 4, however, pertechnetate (3 %) and colloid (3 %) were minor problem. In conclusion, we synthesized seven diamine

bisoxime compounds. Among them, four EnAO compounds were not labeled by Tc-99m. A BnAO was labeled poorly and two PnAO's were labeled well. These labeling can be explained by tertiary structure of their Tc-99m chelate.

**Key Words:**  $^{99m}\text{Tc}$  labeling, Brain perfusion agent, HMPAO, PnAO

## 대상 및 방법

## 서 론

현재 국소 뇌혈류의 영상에 가장 널리 사용되고 있는 방사성의약품은  $^{99m}\text{Tc}$ 으로 표지된 hexamethyl propylene amine oxime(HMPAO)이다. 1987 년에 Neirincx 등에 의해 보고된 이래<sup>1)</sup> 많은 연구가 되어 왔으며 국내에서도 합성 및 동물 실험이 보고된 바 있다. 쪽소뇌혈류 영상에 사용되는 방사성의약품들 중 중요한 것들에  $^{123}\text{I}$ -iodo-*N*-isopropylamphetamine (IMP)과  $^{123}\text{I}$ -*N,N*-dimethyl-*N'*-(2-hydroxy-5-iodo-3-methylbenzyl)-1,3-propanediamine (HIPDM) 등과 같이  $^{123}\text{I}$ 로 표지된 방사성의약품들이 있다<sup>3,4)</sup>. 그러나  $^{123}\text{I}$ 은 구하기가 매우 힘들고 가격이 비싼 단점이 있어서 국내에서는 별로 많이 사용되지 않고 있다.

HMPAO는  $^{99m}\text{Tc}$ 과 결합하여 킬레이트를 만드는데 이 때 테크네튬은 산화수 +5의 oxotechnetium 형태로 존재하게 되고 HMPAO에서 3 개의 전자를 받아들여 결국 중성 지용성인 화합물을 형성하게 된다. 지용성이 크면 뇌혈류장벽을 쉽게 통과하여 두뇌 세포속으로 들어 가지만 뇌세포 속에서는 글루타치온 등의 thiol 기와 반응하여 수용성 물질로 변화하게 된다. 따라서 다시 뇌세포에서 빠져 나오지 못하게 되어 결국 두뇌에 축적이 된다. HMPAO는 두가지의 이성체 즉 *d,l*-형과 *meso*-형이 존재하는데 이들중 *d,l*-형이 두뇌 축적이 더 많이 되므로 보통 사용되고 있는 HMPAO는 모두 *d,l*-형이다. HMPAO가 어떻게 해서 thiol 기와 잘 반응하는지는 확실하게 밝혀져 있지 않고 있지만 *d,l*-형과 *meso*-형에서 큰 차이를 보이는 것으로 보아 약간의 화학구조의 변화에 의해서도 큰 영향을 받는다고 볼 수가 있다.

본 연구에서는 HMPAO와 같은 dione bisoxime 계통의 여러가지 유도체들을 합성하고 이들을 테크네튬으로 표지하여 봄으로써 화학구조가 테크네튬의 표지에 어떻게 영향을 미치는가를 연구하여 보았다.

## 1. 기기 및 시약

합성된 화합물들의 화학구조는 Varian 사의 Gemini 300 MHz NMR Spectroscopy를 이용하였고 융점측정기는 Hoover Melting Point 측정기를 이용하였다. 각종 시약은 Aldrich 제품을 그리고 각종 유기 용매는 Merck 제품을 구입하여 사용하였다. Methylene chloride는 calcium chloride로 정제를 하여 사용하였다. 유기합성 화합물 분리를 위한 박층크로마토그래피(thin-layer chromatography, TLC)는 Kieselgel 60F254 (Art, 5715, 0.2 mm, Merck)를 사용하였는데 이때 검출방법은 254 nm의 UV lamp 및 *p*-anisaldehyde 용액 (*p*-anisaldehyde 1 ml,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 ml과 ethanol 18 ml을 섞은 것)분무법을 병행하였다.  $^{99m}\text{Tc}$ 로 표지후 효율측정은 ITLC (Gelman)를 사용하였다.

## 2. HMPAO와 그 유도체의 합성

**4,8-Diaza-3,6,6,9-tetramethylundecane-3,8-diene-2,10-dione bisoxime (1).** 2,3-Butanedione monooxime (11.66 g, 115.4 mmol)을 ethanol 250 ml에 녹이고 반응용액의 온도를 60°C로 올려준 다음 2,2-dimethyl-1,3-propanediamine (5.0 g, 49 mmol)을 가하고 30 분간 교반하였다. 다시 상온으로 온도를 내리고 10 시간 동안 더 교반시켰다. 용매를 증발시키고 생성되는 침전을 유리여과기로 여과하면서 차가운 acetonitrile (-40°C)로 세척한후 다시 methanol에서 재결정하였다;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) / 0.1 (s, 6H, CMe<sub>2</sub>), 1.9 (s, 12H, MeC), 3.2 (s, 4H, CH<sub>2</sub>N).

**(RR / SS) - 4,8 - Diaza - 3,6,6,9 - tetramethylundecane-2,10-dione bisoxime (2).** 앞에서 만든 dienedione bisoxime 1 (8.69 g, 32.4 mmol)을 ethanol 150 ml에 녹인 뒤 반응용액의 온도를 -5°C 에서 -10°C로 유지하면서 sodium borohydride (1.23

g, 32.4 mmol)를 20 분간에 걸쳐 교반하면서 서서히 넣어 주었다. 같은 온도에서 2 시간 더 반응시킨 후 물 20 ml을 서서히 가하였다. 2 시간 더 교반 후 용액의 양을 1/3 정도로 증발시키고 pH를 11로 맞춰주었다. 이때 생성된 흰색 침전을 여과하여 (RR/SS)-4,8-diaza-3,6,6,9-tetramethylundecane-2,10-dionebisoxime을 얻었다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)/δ 0.78 (s, 6H, Me), 1.07 (d, 6H, Me), 1.64 (s, 6H, Me), 2.12 (q, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.12 (q, 2H, CH), 3.3 (s, 2H, NH), 10.3 (s, 2H, OH).

**4,8-Diaza-3,9-dimethylundecane-3,8-diene-2,10-dione bisoxime (3).** Dienedione 1과 같은 제법으로 2,3-butanedione monooxime과 1,3-propanediamine을 반응시켜 합성하였다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)/δ 1.9 (s, 6H, CMe<sub>2</sub>), 2.0 (s, 6H, CMe<sub>2</sub>), 2.0 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.5 (t, 4H, CH<sub>2</sub>N), 11.4 (s, 2H, OH).

**(RR/SS/meso)-4,8-Diaza-3,9-dimethylundecane-2,10-dione bisoxime (4).** Dienedione bisoxime 3을 dione bisoxime 2와 같은 제법을 사용하여 sodium borohydride로 환원시켜 합성하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)/δ 1.0 (s, 6H, Me), 1.4 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.6 (s, 6H, Me), 2.3 (t, 4H, CH<sub>2</sub>N), 3.2 (q, 2H, CH), 10.2 (s, 2H, OH).

**4,8-Diaza-3,10-dimethylbisdecane-3,9-diene-2,11-dione bisoxime (5).** Dienedione 1과 같은 제법으로 2,3-butanedione monooxime과 1,4-butanediamine을 반응시켜 합성하였다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)/δ 1.6 (s, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.9 (s, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.0 (s, 6H, Me), 3.4 (s, 6H, Me), 11.4 (s, 2H, OH).

**(RR / SS / meso) - 4,8 - Diaza - 3,10 - dimethylundecane-2,11-dione bisoxime (6).** Dienedione bisoxime 5를 dione bisoxime 2와 같은 제법을 사용하여 sodium borohydride로 환원시켜 합성하였다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)/δ 1.0 (d, 6H, Me), 1.4 (s, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.8 (s, 6H, Me), 2.2 (s, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.2 (t, 2H, CH), 3.4 (s, 2H, NH), 10.2 (s, 2H, OH).

**4,7-Diaza-3,6,6,8-tetramethylundecane-3,7-diene-2,9-dione bisoxime (7).** Dienedione 1과 같은 제법으로 2,3-butanedione monooxime과 2-

methyl-1,2-propanediamine을 반응시켜 합성하였다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)/δ 1.0 (t, 6H, Me), 1.95 (s, 6H, Me), 2.0 (s, 6H, Me), 3.1 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 10.2 (s, 2H, OH).

**(RR / SS / meso) - 4,7 - Diaza - 3,6,6,8 - tetramethylundecane-2,9-dione bisoxime (8).** Dienedione bisoxime 7을 dione bisoxime 2와 같은 제법을 사용하여 sodium borohydride로 환원시켜 합성하였다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)/δ 0.9 (m, 6H, C-Me), 2.0 (s, 12H, Me), 2.4 (t, 2H, CH), 2.4 (t, 2H, NH), 3.4 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 11.4 (s, 2H, OH).

**4,7-Diaza-5,6-cyclohexyl-3,8-dimethylundecane-3,7-diene-2,9-dione bisoxime (9).** Dienedione 1과 같은 제법으로 2,3-butanedione monooxime과 1,2-cyclohexanediamine을 반응시켜 합성하였다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)/δ 1.3 (t, 4H, ring), 1.7 (q, 4H, ring), 1.95 (s, 6H, Me), 2.0 (s, 6H, Me), 2.6 (t, 2H, ring), 11.2 (s, 2H, OH).

**(RR/SS/meso)-4,7-Diaza-5,6-cyclohexyl-3,8-dimethylundecane-2,9-dione bisoxime (10).** Dienedione bisoxime 9를 dione bisoxime 2와 같은 제법을 사용하여 sodium borohydride로 환원시켜 합성하였다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)/δ 1.1 (t, 4H, ring), 1.3 (q, 4H, ring), 1.9 (s, 6H, Me), 2.0 (s, 6H, Me), 2.2 (s, 2H, CH), 2.6 (s, 2H, ring), 11.4 (s, 2H, OH).

**3,4-Bis (1-aza-2-methyl-3-oxime-1-butenyl)-benzoic acid (11).** Dienedione 1과 같은 제법으로 2,3-butanedione monooxime과 3,4-diaminobenzoic acid를 반응시켜 합성하였다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)/δ 1.9 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.7 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 6.6 (d, 1H, phenyl), 7.4 (s, 1H, phenyl), 7.6 (d, 1H, phenyl), 11.4 (s, 2H, OH).

**(RR/SS/meso)-3,4-Bis (1-aza-2-methyl-3-oxime-1-butyl) benzoic acid (12).** Dienedione bisoxime 11을 dione bisoxime 2와 같은 제법을 사용하여 sodium borohydride로 환원시켜 합성하였다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)/δ (2.0 (d, 12H, C-CH<sub>3</sub>), 2.0 (s, 2H, CH), 6.8 (d, 1H, phenyl), 7.4 (s, 1H, phenyl), 7.6 (d, 1H, phenyl), 11.4 (s, 2H, OH).

**2,3-Bis (1-aza-2-methyl-3-oxime-1-butenyl) be-**

**nzophenone (13).** Dienedione **1**과 같은 제법으로 2,3-butanedione monooxime과 2,3-diaminobenzophenone을 반응시켜 합성하였다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)/δ 1.8 (d, 6H, N=C-CH<sub>3</sub>), 2.8 (d, 6H, ph-N=C-CH<sub>3</sub>), 7.6 (t, 2H, phenyl), 7.7 (d, 1H, phenyl), 7.8 (d, 1H, phenyl), 11.2 (s, 2H,OH).

**(RR/SS/meso)-2,3-Bis (1-aza-2-methyl-3-oxime-1-butyl) benzophenone (14).** Dienedione bisoxime **13**을 dione bisoxime **2**와 같은 제법을 사용하여 sodium borohydride로 환원시켜 합성하였다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)/δ 1.9 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.5 (s, 2H, CH), 2.6 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.3 (d, 2H, NH), 7.2 (d, 1H, phenyl), 7.3 (t, 2H, phenyl), 7.4 (d, 2H, phenyl), 7.6 (d, 1H, phenyl), 7.8 (t, 1H, phenyl), 7.9 (t, 1H, phenyl), 11.2 (d, 2H, OH).

### 3. <sup>99m</sup>Tc 표지

Dione bisoxime **2, 4, 6, 8, 10, 12, 14**들을 동량의 생리식염수와 에탄올 혼합용액에 1 mg/ml 되게 녹인다음 각 0.5 ml 씩을 stannous chloride 0.5μg - 8μg, carbonate-bicarbonate buffer (최종농도 = 0.1 M, pH = 7 - 10), <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate 1 ml 과 섞어서 반응시켜 표지를 하였다. 이들의 표지효율은 ITLC (아세톤), ITLC (생리식염수), Whatman No.1 종이크로마토그래피 (50 % acetonitrile), 역상TLC (70 % acetonitrile), Whatman No.1 종이크로마토그래피 (ethyl acetate)등을 이용하여 측정하였다. 전개 시킨 각각의 TLC 스트립들은 가위로 자른 다음 감마계수측정기를 사용하여 방사능을 측정하였다.

### 결 과

HMPAO 및 그 유도체들의 합성은 먼저 dienedione bisoxime 형태의 화합물 **1, 3, 5, 7, 9, 11, 13**을 에탄올 용액 중에서 Schiff's base 생성반응으로 합성하고 이들을 각각 저온 (-5°C에서 -10°C)에서 sodium borohydride로 환원하여 dione bisoxime 형태의 화합물 **2, 4, 6, 8, 10, 12, 14**들을 합성하였다. 이때 Schiff's base 생성반응의 수율은 최하 30.5 % (화합물 **3**)에서 부터 최고 91.2 %

**Table 1. Synthesis Data of HMPAO and Derivatives**

Compound	Yield(%)	R <sub>f</sub> *	Melting point(°C)
1	66	0.37	134
2	35.1	0.45	128-130
3	30.5	0.37	138-139
4	58	0.45	116-117
5	91.2	0.5	152-154
6	58	0.45	158-160
7	70	0.37	115-17
8	17	0.45	167-168
9	56.6	0.40	155-157
10	80.9	0.52	145-148
11	77.7	0.45	>200(dec)
12	56	0.56	>200(dec)
13	82.6	0.48	125-127
14	60	0.56	>200

\*Silica-gel TLC described as in materials and methods. Solvent was ethyl acetate:n-hexane:chloroform = 1:2:2

(화합물 **5**)까지 얻어졌고, 환원반응의 수율은 최하 17 % (화합물 **8**)에서 부터 최고 80.9 % (화합물 **10**)까지 얻어졌다(Table 1).

화합물 **2**즉 HMPAO는 상용화된 HMPAO와 유사한 수준의 표지효율 (90 %)로 표지되었다. 표지된 HMPAO는 역상 TLC (70 % acetonitrile)에서 R<sub>f</sub>치가 0.7 - 0.8 이었고, 종이크로마토그래피 (ethyl acetate)에서는 소수성 화합물만 용매와 함께 이동하였으므로 표지효율의 측정이 편리하였다.

화합물 **4**도 조건을 조절해 준 결과 pH가 8이고 가해진 SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O가 4μg일때 HMPAO에 거의 맞먹는 수준의 표지효율 (85 %)까지 표지되었다. pH가 7인 경우는 SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O가 1μg일때 20 % - 50 %의 pertechnetate가 발견되어 표지 효율 감소의 주원인이 되었으나, 기타 대부분의 조건에서는 수용성 킬레이트가 표지효율감소의 주원인이 되었다. 수용성 킬레이트의 생성은 가해진 SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O의 양이 증가할수록 더 많이 발견되었고 특히 pH가 10이고 SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O가 8μg일 경우 27.4 %에 달하는 수용성 킬레이트가 생성되었다(Fig. 2). 콜로이드는 SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O를 4μg 이하를 넣어 주었을 때는 일반적으로 심각한 표지효율 감소의 원인은 되지 않았으나 SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O를 8μg 넣어 주었을때 pH가 7인 경우 10.8 %,

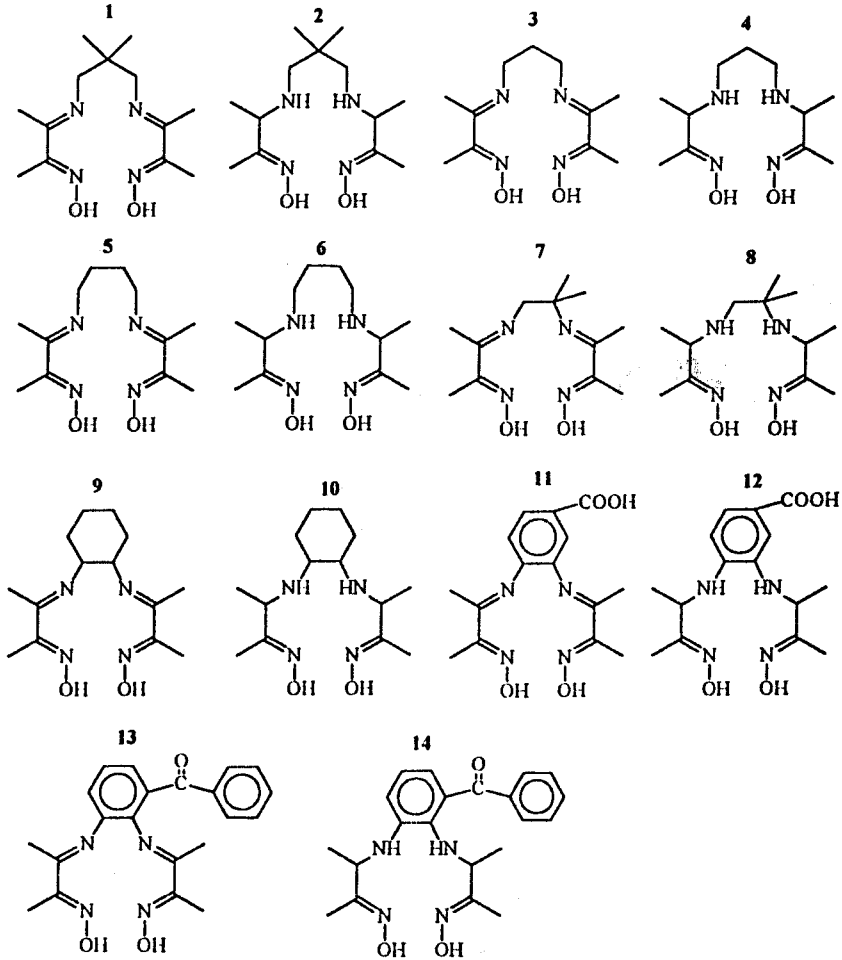


Fig. 1. Chemical structures of HMPAO and derivatives.

pH가 8인 경우 8.5 %, pH가 10인 경우 9.1 % 등으로 표지효율 감소의 원인이 되었다 (Fig.2).

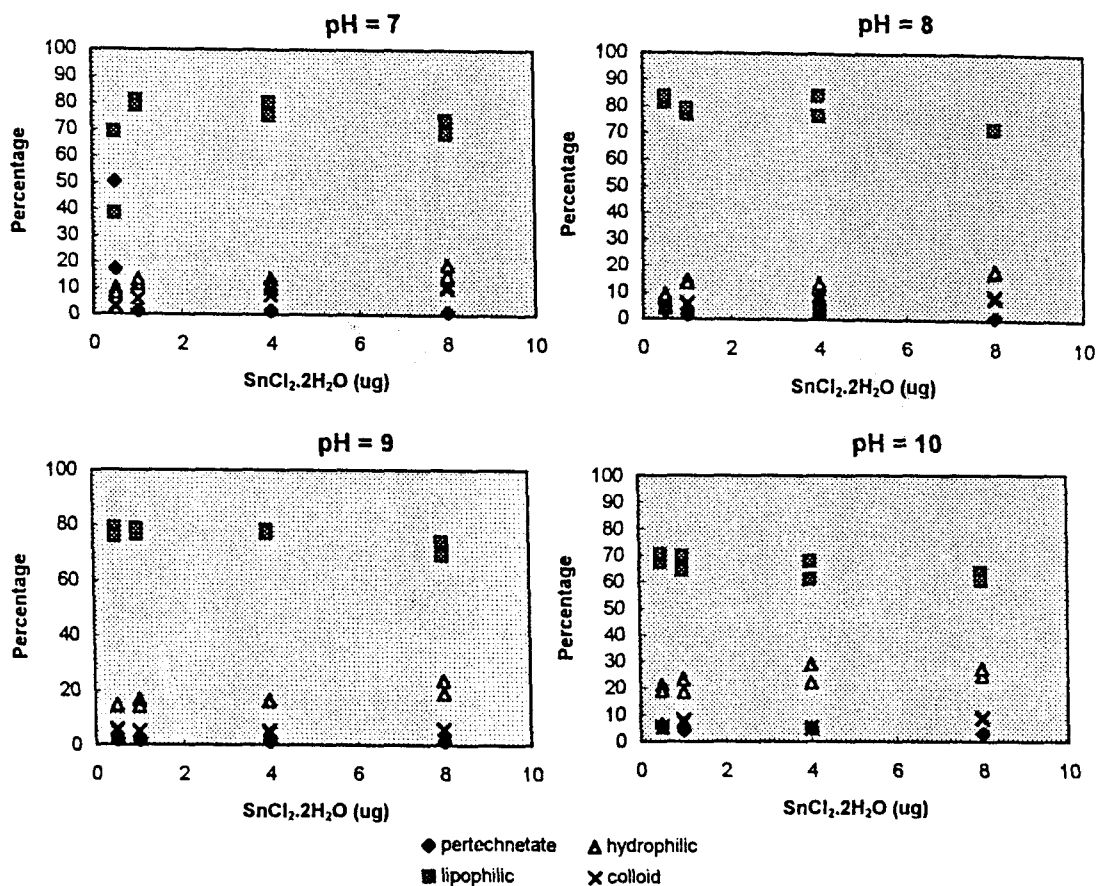
화합물 6은 표지효율이 매우 나빠 최적의 조건에서도 11.0 % 정도 밖에는 표지되지 않았다.

화합물 8, 10, 12, 14들은 어떠한 조건에서도 <sup>99m</sup>Tc으로 표지가 거의 되지 않았고 (표지효율 2.1 % 이하) 가래준 SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O의 양에 따라 pertechnetate 또는 콜로이드만이 검출되었다.

## 고찰

HMPAO가 개발되기 이전에 역시 비슷한 tetraaza

macrocyclic 형태를 한 화합물로서 cyclam이라는 물질의 테크네튬 표지 연구가 발표된 적이 있었다<sup>5)</sup>. 이 화합물은 dioxotechnetium (V)를 중심에 가지고 4개의 질소 원자와 배위결합을 하여 +1가의 전하를 띤 킬레이트를 형성하는 것으로 보고되었다. 따라서 이러한 화합물은 수용성이 커서 혈액뇌관문을 통과할 수가 없게 되므로 두뇌혈류량 측정용으로는 연구되지 못하고 단지 단일클론항체의 표지를 위한 양쪽성 킬레이트로 사용될 수가 있지 않을까 하고 연구되었다. 한편 그전부터 oxime계 화합물의 킬레이트가 지방축적 화합물을 방향성 화합물과 비슷한 물질로 변화시킨다는 보고가 있었다<sup>6)</sup>. 따라서 cyclam의 구조에



**Fig. 2.** Radiolabeling of PnAO compound. PnAO (0.5 mg) was incubated with 0.5 $\mu$ g - 8 $\mu$ g of stannous chloride, carbonate/bicarbonate buffer (final concentration = 0.1 M, pH 7 - 10) and <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate (1 ml). <sup>99m</sup>Tc-labeling of these compounds were checked by ITLC (acetone), ITLC (normal saline), Whatman No. 1 paperchromatography (50 % acetonitrile).

oxime을 적절하게 도입한 형태의 화합물인 propyleneamine oxime (PnAO) 계통의 화합물이 연구되었고, 특히 이 화합물은 두개의 oxime 중 한개에서 H<sup>+</sup> 이온을 잃어 버리고 나머지 한개의 수소를 공유하게 됨으로서 전체적으로 중성인 전하를 띠게 되는 것이 밝혀졌다<sup>7)</sup>. 따라서 지용성을 띠게 되어 혈액뇌관문을 쉽게 통과하는 성질을 가진다. 테크네슘 표지 PnAO의 옥탄올/생리식염수 분배계수는 57.7로서 1.3 %의 주사된 용량이 15 초 만에 두뇌로 섭취되고 두뇌의 일차 추출율이 80 %에 이른다는 것이 흰쥐 실험 결과 밝혀졌다<sup>7)</sup>. 그러나 두뇌에 섭취된 방사능이

곧 다시 빠져 나오게 되므로 영상을 얻는데 오래 걸리는 단일광자단층촬영에서 실용화하기는 어려운 문제점이 있었다.

PnAO 화합물의 2 번 위치 혹은 2 번과 8 번 위치의 메틸 그룹을 제거한 화합물들이 두뇌에 섭취된 후 다시 빠져나오는 속도가 느려진다는 사실이 흰쥐에 대한 실험 결과 밝혀졌다<sup>8,9)</sup>. 그 후에도 여러가지 유도체들이 합성되었고 그 중 HMPAO가 가장 두뇌 축적이 높아 뇌혈류 영상화에 적합하다는 것이 알려졌다<sup>10,11)</sup>. HMPAO에도 d,l-형과 meso-형의 두가지 이성체가 있는데 이들 중 d,l-형의 두뇌 축적이 meso-형에 비

하여 훨씬 높다는 것도 밝혀져 있다<sup>12)</sup>.

본 연구에서 합성한 dione bisoxime 화합물 중 2와 4는 PnAO 계통의 화합물이지만 6은 butyleneamine oxime (BnAO) 계통의 화합물이고 8, 10, 12, 14는 모두 ethyleneamine oxime (EnAO) 계통의 화합물이라고 할수가 있다. 특히 10은 포화지방족고리를 기본으로 하고 있고 12와 14는 방향족고리를 기본으로 하고 있는 것이 특징이다. BnAO나 EnAO 계통의 화합물에 테크네슘 표지를 시도한 보고는 아직까지 없었다. 이 실험의 결과에서 알수 있는 것은 PnAO 계통의 화합물에 비하여 그보다 사슬 길이가 하나 더 긴 BnAO나 혹은 하나 더 짧은 EnAO 계통의 화합물들이 테크네슘으로 표지하기가 훨씬 어렵다는 것이다. 이는 PnAO의 경우 테크네슘과 이루는 형태가 육각형인데 비하여 BnAO는 칠각형, 그리고 EnAO는 오각형으로서 steric hinderance가 크기 때문에 그러할 것으로 추정할수 있다. 특히 10, 12, 14와 같이 포화탄화수소 형태건 방향족 형태건 고리형태로 묶여진 화합물들은 테크네슘으로 거의 표지가 되지않는다는 것을 알 수가 있었다. 이는 고리형태로 묶여진 형태의 구조에서는 유연성이 훨씬 더 떨어져 그만큼 표지가 어렵다는 것을 알 수가 있다. 한편 dionedione bisoxime 계통의 EnAO 화합물들에 대한 테크네슘 표지 연구가 보고되었는데 pH가 8에서 10 사이에서 50 % 에서 83 % 정도의 효율로 표지되었는데 이때 생성된 킬레이트는 양의 하전을 띠는 것으로 알려졌다<sup>13)</sup>. 따라서 이는 dione bisoxime 계통의 화합물과는 킬레이트의 구조나 테크네슘의 산화수가 다를 것으로 사료된다.

## 결 론

Dione bisoxime형의 화합물들로서 PnAO 계통의 화합물 2 가지 BnAO 계통의 화합물 1 가지 EnAO 계통의 화합물 4 가지를 합성하여 테크네슘표지 연구를 하여 본 결과 PnAO 계통의 화합물은 매우 표지가 잘 되었고, BnAO 계통의 화합물에는 조금 표지가 되었으며, EnAO 계통의 화합물에는 거의 표지가 되지 않았다. 이의 주된 원인은 steric hindrance로 사료된다.

## REFERENCES

- 1) Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM: *Tc-99m d,l-HMPAO: A new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. J Nucl Med* 28:191-202, 1987
- 2) 이명철, 이범우, 정준기, 조보연, 고창순, 정재민, 염미경, 홍미경, 최석래: 뇌혈류 평가용 Tc-99m-HMPAO 합성 및 분포에 관한 연구. *대한핵의학회지* 24:215-221, 1990
- 3) Winchell HS, Baldwin RM, Lin TH: *Development of I-123-labeled amines for brain studies. Localization of I-123-iodophenyl-alkylamines in rat brain. J Nucl Med* 21:940-946, 1980
- 4) Tramposch KM, Kung HF, Blau M: *Radioiodine-labeled N,N-dimethyl-N'-(2-hydroxy-3-alkyl-5-iodobenzyl)-1,3-propanediamines for brain perfusion imaging. J Nucl Med* 26:121-125, 1983
- 5) Troutner DE, Simon J, Ketrang AR, Volkert WA, Holms RA: *Complexing of Tc-99m with cyclam: Concise communication. J Nucl Med* 21:443, 1980
- 6) Vassian EG, Murmann RK: *Aromatization of an aliphatic amine oxime nickel (II) complex by molecular oxygen. Inorg Chem* 6:2043-2046, 1967
- 7) Volkert WA, Hoffman TJ, Seger SM, Troutner DE, Holmes RA: *Tc-99m propylene amine oxime (Tc-99m PnAO); a potential brain radiopharmaceutical. Eur J Nucl Med* 9:511-516, 1984
- 8) Neirinckx RD, Nowotnik DP, Pickett RD, Harrison RC, Ell PJ: *Development of a lipophilic Tc-99m complex useful for brain perfusion evaluation with conventional imaging equipment. In: Biersack H, Winkler C, eds. Amphetamines and pH shift agents: Basic research and clinical results. pp 59-70, Walter de Gruyter, 1986*
- 9) Nowotnik DP, Canning LR, Cumming SA, Nechvatal G, Piper IM, Pickett RD, Neirinckx RD, Ell PJ, Volkert WA, Holmes RA: *Tc-99m-HMPAO - a new radiopharmaceutical for imaging regional cerebral blood flow. In: Nicolini M, Bandoli G, Mazzi U, eds. Technetium in chemistry and nuclear medicine 2, pp 187 - 192, Cortina International, 1987*

- 10) Holmes RA, Chaplin SB, Royson KG, Hoffman TJ, Volkert WA, Nowotnik DP, Canning LR, Cumming SA, Harrison RC, Higley B, Nechvatal G, Pickett RD, Piper IM, Neirinckx RD: *Cerebral uptake and retention of Tc-99m hexamethylpropylene amine oxime (Tc-99m-HMPAO)*. *Nucl Med Commun* 6:443-447, 1985
- 11) Reichmann K, Biersack HJ, Basso L, Hartmann A, Matthews ITW, Neirinckx RD, Pickett RD, Winkler C: *A comparative study of brain uptake and early kinetics of Tc-99m-dl-HMPAO and other PnAO derivatives in baboons*. *Nuklearmedizin* 25:134-137, 1986
- 12) Sharp PF, Smith FW, Gemmell HG, Lyall D, Evans NTS, Gvozdanovic D, Davidson J, Tyrrell DA, Pickett RD, Neirinckx RD: *Technetium-99m HM-PAO stereoisomers as potential agents for imaging regional cerebral blood flow: Human volunteer studies*. *J Nucl Med* 27:171-177, 1986
- 13) Jackson GE, Byrne MJ, Fakier H, Hunter R, Woudenberg M: *Technetium-99m labelling of bis-oxime ligands*. *Appl Radiat Isot* 45:581-586, 1994