

文章编号:0253-9950(2008)03-0167-07

多巴胺 D₄ 受体显像剂¹⁸F-FDTP 的研制 和受体结合分析

李谷才¹, 尹端祉², 夏姣云³, 程登峰², 王明伟², 郑明强², 汪勇先²

1. 湖南工程学院 化学化工系, 湖南 湘潭 411104;

2. 中国科学院 上海应用物理研究所 放射性药物研究中心, 上海 201800;

3. 长沙理工大学 化学与环境工程系, 湖南 长沙 410076

摘要: 研发多巴胺 D₄ 受体显像剂, 采用“一锅两步法”制备了一种潜在的多巴胺 D₄ 受体 PET 显像剂 3-(4-[¹⁸F] 氟苄基)-8, 9-二甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢苯并吡喃[3, 4-c]吡啶-5-酮(¹⁸F-FDTP), 并用高效液相色谱法进行了分离纯化。其合成时间为 105 min, 放射化学产率为 19.8% (衰变校正), 纯化后放射化学纯度大于 97%, 比活度大于 6.3 × 10⁴ PBq/mol。通过体外受体竞争结合分析, 测定 FDTP 对多巴胺 D₄ 受体的亲和常数为 8.1 nmol/L, 对 D₂, D₃ 受体的亲和常数分别大于 5 800, 3 000 nmol/L; 通过分配实验, 测得其脂水分配系数为 0.85。初步的体外研究显示, ¹⁸F-FDTP 有希望用于 D₄ 受体显像, 但还需经进一步试验证实。

关键词: 苯并吡喃[3, 4-c]吡啶-5-酮; 氟-18; 多巴胺 D₄ 受体; 显像剂; 受体结合分析

中图分类号: R817.4 文献标志码: A

Radiochemical Synthesis and Receptor Binding Assay of ¹⁸F-FDTP as a Putative Dopamine D₄ Receptor Imaging Agent

LI Gu-cai¹, YIN Duan-zhi², XIA Jiao-yun³, CHENG Deng-feng²,
WANG Ming-wei², ZHENG Ming-qiang², WANG Yong-xian²

1. Department of Chemistry and Chemical Engineering,
Hunan Institute of Engineering, Xiangtan 411104, China;

2. Research Center of Radiopharmaceuticals, Shanghai Institute of Applied Physics,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China;

3. Changsha University of Science and Technology, Department of Chemistry and
Environmental Engineering, Changsha 410076, China

Abstract: Imaging of dopamine D₄ receptor with specific radioligand has been of increasing interest in recent years. Herein, a putative dopamine D₄ receptor tracer, 3-(4-[¹⁸F] fluorobenzyl)-8, 9-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydrochromeno[3, 4-c] pyridin-5-one (¹⁸F-FDTP) was reportedly prepared from ¹⁸F⁻ through a two-step one-pot method. Fluorine-18 was introduced to trimethylammoniumbenzaldehyde triflate by a nucleophilic halogen displacement on it. The fluorine-18 labeled intermediate was then reductively aminated with 8, 9-dimethoxy-1, 2, 3, 4-

收稿日期: 2006-12-19; 修订日期: 2008-03-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30371634); 湖南省自然科学基金资助项目(07JJ6014); 湖南省重点学科建设资助项目

作者简介: 李谷才(1969—), 男, 湖南桃江人, 博士, 讲师, 主要从事多巴胺 D₄ 受体分子探针研究

tetrahydrochromeno[3, 4-c] pyridine-5-one to form the target molecule. The radiochemical synthesis of ^{18}F -FDTP take about 105 min with a total radiochemical yield of 19.8% (decay-corrected). Its radiochemical purity is greater than 97% after purification *via* HPLC and its specific activity is greater than 6.3×10^4 PBq/mol. Through *in vitro* receptor binding assay, the K_i of FDTP for $D_{4.2}$ receptor is determined to be 8.1 nmol/L, and for D_3 , D_2 to be greater than 3 000, 5 800 nmol/L, respectively. The receptor binding experimental results exposed that FDTP demonstrated nanomolar K_i value for binding to the D_4 receptor with several hundred-fold selectivities towards dopamine D_2 and D_3 receptors. The lipophilicity of it is determined to be 0.85. In conclusion, ^{18}F -FDTP is radiochemically synthesized and its preliminary *in vitro* studies indicate that ^{18}F -FDTP shows promise as a potential imaging agent for dopamine D_4 receptor and further studies, such as *in vivo* distribution and PET imaging studies, are needed to evaluate the new tracer.

Key words: chromeno[3, 4-c] pyridin-5-one; fluorine-18; dopamine D_4 receptor; imaging agent; receptor binding assay

精神分裂症是一种非常复杂的慢性精神疾病,成年人中约有 0.7% 的人患有该病。多巴胺功能亢进可能是引起精神分裂症的主要原因之一^[1]。多巴胺是一种内源性儿茶酚胺类神经递质,它对脑、心血管、肾、肾上腺等重要器官机能具有调节作用。多巴胺 D_4 受体在精神分裂症、注意力缺乏多动症(ADHD)等病因发展中起着重要作用,编码 D_4 受体的基因与精神分裂症之间可能存在着重要联系^[2-6]。

根据受体-配体特异性结合关系,利用发射正电子或单光子的放射性核素标记的配基进行活体脑内的受体显像,可从分子水平研究受体在活体脑内的分布、密度和功能等,进而对一些与受体有关的疾病进行早期诊断和研究,这对了解病因、确定治疗方案、观察疗效、病程具有重要价值。但是,由于缺乏特异性多巴胺 D_4 受体放射性配体,关于多巴胺 D_4 受体的这方面研究受到明显制约。Langer 等^[7]使用 $[^{11}\text{C}]$ PB-12 作放射性配体在猴脑中进行研究,未能测出 D_4 受体明确的信号,其原因可能与灵长类动物脑中的 D_4 受体密度较低、放射性配体的亲和力不够以及非特异性结合较高等因素有关, $[^{11}\text{C}]$ PB-12 可能不适于用作灵长类动物脑中 D_4 受体的 PET 显像研究。采用其它一些显像剂也作过一些研究 D_4 受体分布的尝试,但都归于失败。

根据苯并吡喃类化合物结构-活性关系^[8-9],合成了 ^{18}F -FMTP^[10], ^{18}F -FHTP^[11]。本工作在 3-(4-氟苯基)-8, 9-二甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢苯并吡喃[3, 4-c]吡啶-5-酮有机化学合成的基础

上^[12],通过氟-18 标记制备 ^{18}F -FDTP,并通过体外受体结合分析测定 FDTP 对多巴胺 D_2 样受体的亲和性和选择性。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

AVANCE 500 核磁共振仪,瑞士 Bruker 公司;AVATAR 370 FT-IR 红外光谱仪,德国 Thermo Nicolet 公司;MicroMass GCT CA 055 质谱仪,美国 Finigan 公司;高效液相色谱仪(配有 486 UV 紫外检测器和 FGD-101 γ -ray 检测器),美国 Waters 公司; ϕ 7.8 mm \times 300 mm μ Bondapak C18 柱, ϕ 3.9 mm \times 300 mm μ Bondapak C18 柱,美国 Waters 公司;WRS-1A 数字熔点仪,上海晶科物理光学仪器有限公司;Cyclone-30 回旋加速器,比利时 IBA 公司;AR-2000 放射性薄层色谱扫描仪,美国 Bioscan 公司;FJ-391A2 型微机放射性活度计,北京核仪器厂;Beckman 多功能液体闪烁计数仪,美国 Beckman 公司;SN-697 型全自动双探头放射免疫 γ 计数器,上海应用物理研究所日环光电仪器有限公司;M-24R 多道细胞收集器,Brandel Biomedical Research and Development Laboratories, Inc., Gaithersburg, MD, USA;虹光 69 型玻璃纤维滤膜,上海红光造纸厂。

3, 4-二甲氧基苯酚、4-酮-3-甲酸甲酯哌啶盐酸盐、三乙酸硼氢化钠、氰基硼氢化钠、Kryptofix222(K_{222}),购自比利时 Acros 化学试剂公司;对氟苯甲醛、1, 3-二甲基-2-咪唑啉酮,购自瑞士

Fluka 化学试剂公司; [³H]Spiperone (2 849.0 TBq/mol), 购自英国 Amersham 公司; (+)-Butaclamol hydrochloride, 购自美国 Sigma-RBI 公司; 反应缓冲溶液 (Tris-HCl 50 mmol/L, NaCl 120 mmol/L, KCl 5 mmol/L, MgCl₂ 5 mmol/L, CaCl₂ 1.5 mmol/L, EDTA 5 mmol/L, pH = 7.4); 闪烁剂 (PPO 4 g, POPOP 0.1 g, 二甲苯 1 000 mL), 上海试剂一厂; sf9 细胞异源表达的

D₂ 重组受体, 中国科学院上海药物所提供; 鼠源 sf9 细胞异源表达的 D₃ 重组受体, 美国 Sigma 公司; 人源 CHO-K1 细胞中异源表达 D_{1,2} 受体, 美国 PerkinElmer 公司; 其它试剂购自上海化学试剂公司。

1.2 FDTP 合成

总的合成路线示于图 1^[12]。

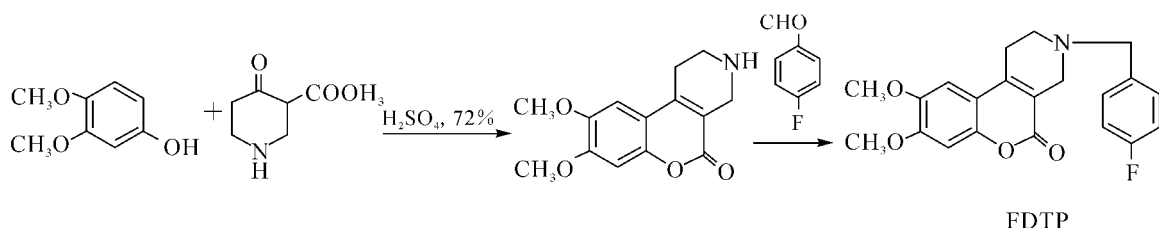


图 1 FDTP 的合成

Fig. 1 Scheme for synthesis of FDTP

1.2.1 8, 9-二甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢苯并吡喃 [3, 4-c]吡啶-5-酮的合成 将 3, 4-二甲氧基苯酚 0.154 2 g (1 mmol) 和 4-酮-3-甲酸甲酯吡啶盐酸盐 0.232 8 g (1.2 mmol) 混合, 在冰水浴中冷却至 4 °C 后向混合物中滴加 72% 的硫酸溶液 2.0 mL, 搅拌, 并保持混合物温度低于 4 °C 至硫酸滴加完毕。然后在室温下反应 48 h 后, 向反应体系中加入冰水 2.0 mL, 用浓氨水调节混合液的 pH 值至 9~10。继续搅拌, 生成灰白色沉淀。过滤, 干燥, 得灰色固体。将所得固体研碎, 加入稀碱性溶液, 搅拌 3 h 后过滤, 用 10% 的甲醇-水溶液洗涤, 干燥, 用乙腈重结晶, 得 8, 9-二甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢苯并吡喃 [3, 4-c]吡啶-5-酮 0.125 1 g, 灰色针状晶体, 产率 47.9%。

1.2.2 FDTP 的制备 取上述产物 0.120 0 g (0.459 3 mmol) 溶于 2.0 mL THF 中, 加入 4-氟苯甲醛 60 μL (0.568 1 mmol)、冰乙酸 (50 μL)、1, 3-二甲基-2-咪唑啉酮 (0.9 mL), 搅拌 10 min 后加入三乙酸基硼氢化钠 0.173 5 g (0.815 6 mmol), 在室温下搅拌 20 h 后加入冰水 20 mL, 析出沉淀, 过滤, 洗涤, 干燥后重结晶, 得黄色固体 FDTP 0.121 3 g, 产率 71.5%。

1.3 体外受体结合分析

取试管 (12×60 mm) 33 支, 分成 3 组: 总结合管 (TB 管, 1×3 支)、非特异结合管 (NSB 管,

1×3 支)、样品管 (SB 管, 9×3 支)。每管中加 [³H]Spiperone (终浓度均为 0.7 nmol/L), 总结合管中加入缓冲溶液 100 μL, 非特异结合管加入 (+)-Butaclamol hydrochloride 20 μL (终浓度 1 μmol/L), 样品管中加入系列浓度的溶于 DMF 和水的 FDTP (每管终浓度分别为 1×10⁻¹¹, 1×10⁻¹⁰, 1×10⁻⁹, 1×10⁻⁸, 1×10⁻⁷, 1×10⁻⁶, 1×10⁻⁵, 1×10⁻⁴, 1×10⁻³ mol/L), 按表 1 加入各种试剂和多巴胺受体, 反应总体积 200 μL。于 30 °C 水浴中孵育 1 h, 取出后置于冰面上, 每管中迅速加入 2 mL 50 mmol/L Tris HCl 缓冲溶液 (4 °C) 以终止反应, 并立即转入抽滤漏斗经纤维滤膜减压过滤, 用 2 mL 冰冷缓冲溶液洗涤试管后, 也经抽滤, 再用 5 mL 冰冷缓冲溶液分 3 次洗涤滤膜后, 取下滤膜, 置 80 °C 干燥箱中干燥 1 h 后, 将滤膜放入闪烁液杯内, 加闪烁液 5 mL, 静置后用液体闪烁计数仪测定脉冲数^[13]。

1.4 ¹⁸F-FDTP 的放射化学合成

¹⁸F-FDTP 的合成路线示于图 2。

1.4.1 ¹⁸F⁻ 的生产 在 Cyclone-30 回旋加速器上, 将 ¹⁸O(p, n)¹⁸F 反应生成的无载体 ¹⁸F⁻ 富集在 QMA 柱上, 用 1.5 mL K₂CO₃ 溶液 (0.02 mmol/L, 含 K₂₂₂ 17.72 mg) 将 ¹⁸F⁻ 洗脱至西林瓶中备用。

表 1 受体竞争结合试验加样表
Table 1 Receptor competition binding assay protocol

试剂 (Agents)	V/mL			
	TB	NSB	SB	对照 (Control)
缓冲溶液 (Buffer solution)	100	80	80	80
[³ H]Spiperone	20	20	20	20
FDTP/DMF	/	20 ((+)-Butaclamol)	20	20 (DMF)
多巴胺受体 (Dopamine receptor)	80	80	80	80

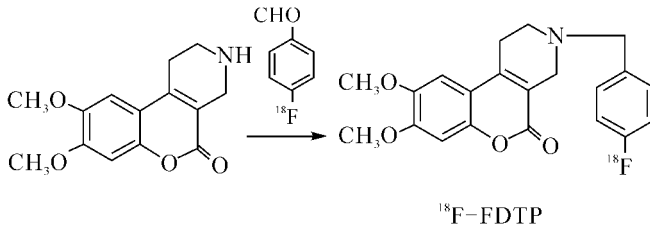


图 2 ¹⁸F-FDTP 的合成

Fig. 2 Radiochemical synthesis of ¹⁸F-FDTP

1.4.2 ¹⁸F-FDTP 的合成与纯化 取 100 μ L 含 K_{222} 和碳酸钾的 [¹⁸F]F⁻ 溶液 (测得其放射性活度为 790.949 MBq), 经亲核取代反应制成 336.36 MBq 4-[¹⁸F]氟苯甲醛, 其合成参见文献[14]。给含 336.36 MBq 4-[¹⁸F]氟苯甲醛的反应瓶中加入 1.2.1 节得到的中间体 8, 9-二甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢苯并吡喃[3, 4-c]吡啶-5-酮 8.0 mg、甲醇 500 μ L、乙酸 20 μ L、氰基硼氢化钠 3.5 mg。将此混合物在 120 $^{\circ}$ C 反应 15 min 后冷却至室温。加入乙酸乙酯 2 mL 和水 2 mL, 振摇后静置分层, 取有机相, 过无水硫酸镁柱干燥后于 50 $^{\circ}$ C 油浴中通入氮气吹干, 产物重新溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 用高效液相色谱法进行分离、纯化。

1.4.3 产物放射性活度、放射化学纯度和比活度的测定 ¹⁸F-FDTP 的制备采用 HPLC 制备柱 (μ Bondapak C18, ϕ 7.8 mm \times 300 mm), 其流动相为甲醇-乙酸 (体积比为 55 : 45, pH=4), 流速为 2 mL/min。收集经 HPLC 纯化的 ¹⁸F-FDTP 流出物, 于 50 $^{\circ}$ C 通入氮气除去产物中溶剂, 加入乙醇重新溶解后用生理盐水稀释成可注射的水溶液, 测定其放射性活度。放射化学纯度的测定采用分析型 HPLC 柱 (μ Bondapak C18, ϕ 3.9 mm \times 300 mm), 以体积比为 55 : 45 的甲醇-乙酸 (pH=4) 为流动相, 流速为 1 mL/min。¹⁸F-FDTP 的确认是通过同时注入 ¹⁸F-FDTP 和

FDTP 的混合物完成的, 在波长 254 nm 处, 做一系列已知浓度 FDTP 的紫外吸收标准曲线, 用已知活度的 ¹⁸F-FDTP 与标准曲线比较, 确定 ¹⁸F-FDTP 的化学量并计算其比活度。

1.5 ¹⁸F-FDTP 脂水分配系数测定

将溶于乙醇-生理盐水 (体积比为 5 : 95) 的 ¹⁸F-FDTP 溶液 0.1 mL (3.7 MBq) 与 10 mL 正辛醇和 10 mL 水充分混合后静置、分层; 分别从正辛醇相和水相取 50 μ L 溶液放入 γ 计数器测量管中, 用放射免疫 γ 计数器测定计数。脂水分配系数按下式计算:

$$\lg P = \lg \frac{X}{Y}$$

式中 X 为有机相中放射性计数, Y 为水相中放射性计数。

2 结果和讨论

2.1 FDTP 的合成

8, 9-二甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢苯并吡喃[3, 4-c]吡啶-5-酮为灰色针状晶体, 熔点为 189 ~ 191 $^{\circ}$ C。元素分析, 实测值 (计算值) (%): C 64.17(64.36); H 5.53(5.79); N 5.21(5.36)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, δ): 2.49 (br s, 1H), 2.72 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.07 (s,

1H)。IR (KBr) ν : 3 310, 2 940, 1 700, 1 580, 1 410, 1 250, 1 160, 1 010, 833, 775 cm^{-1} 。ESI MS (m/z , %): 262.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 263.2 ($\text{M}+2^+$, 14), 523.2 ($2\text{M}+1^+$, 8)。

FDTP 为黄色固体,熔点 174 ~ 176 $^{\circ}\text{C}$ 。元素分析,实测值(计算值)(%): C 68.20(68.28); H 5.38(5.46); N 3.46(3.79)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz, δ): 2.74 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.18 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.40 (q, $J=5.9$ Hz, 2H); ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 470 MHz, δ): -116.83 (s)。IR (KBr) ν : 3 430, 2 940, 1 700, 1 610, 1 510, 1 250, 1 160, 1 020, 841, 812 cm^{-1} 。ESI MS (m/z , %): 370.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 371.1 ($\text{M}+2^+$, 14), 739.3 ($2\text{M}+1^+$, 43), 368.1 ($\text{M}-1^+$, 41)。

2.2 FDTP 对多巴胺 D_2 样受体的亲和力和选择性

在体外受体竞争抑制结合实验中,所得数据按单位点法经 GraphPad Prism 4 拟合得竞争结合曲线(图 3),并按照 Cheng 方程由 IC_{50} 求出亲和常数(K_i)。FDTP 对 D_2 , D_3 受体的亲和力较小, K_i 值分别大于 5 800, 3 000 nmol/L;对 $D_{4,2}$ 受体的亲和力较大, K_i 值为 8.1 nmol/L(化合物对多巴胺受体的亲和性数据 K_i 值是 3 次独立试验结果的平均值)。 $K_i(D_2)/K_i(D_4)$, $K_i(D_3)/K_i(D_4)$ 分别大于 700, 370, 这说明 FDTP 对 D_4 受体的亲和力分别是对 D_2 , D_3 受体的 700 倍、370 倍以上。体外受体结合分析结果表明,FDTP 对 $D_{4,2}$ 受体亚型具有较高的亲和力和选择性。

受体结合试验表明,FDTP 对多巴胺 D_4 受体的亲和性 K_i 值虽然相对较大,但仍在 nmol/L 水平,因此,仍可用于 D_4 受体显像。

FHTP, FMTP, FDTP 同为苯并吡喃[3, 4- c]吡啶-5-酮类化合物(结构式示于图 4),它们对 D_4 受体的亲和力(K_i 值)分别为 2.9, 4.3^[9], 8.1 nmol/L, 这说明由于它们 8-, 9-位上取代基的不同,导致它们对 D_4 受体表现出不同的亲和性。据推测,多巴胺受体第五跨膜区内的 2 个丝氨酸残基(或几个丝氨酸残基,或保守的丝氨酸残基簇)可能参与识别过程,即可能与 FHTP 环上的羟基相互作用形成氢键;而 FMTP, FDTP 环上

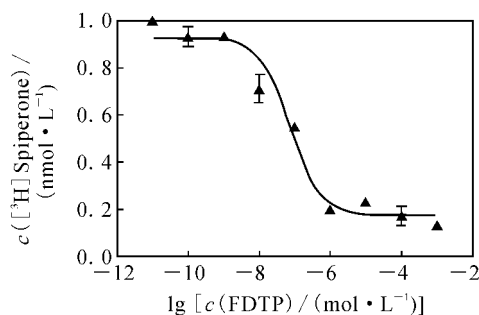


图 3 FDTP 与多巴胺 $D_{4,2}$ 受体竞争抑制结合曲线

Fig. 3 Competition inhibition binding curve of $[\text{3H}]$ spiperone to $D_{4,2}$ receptor by FDTP

无羟基,因此,FMTP, FDTP 不能形成此作用。在这 3 种配基其它结构特征相同的条件下,环上取代基不同是造成它们对 D_4 受体表现出不同亲和性的原因。在 FHTP 中 8-位为羟基,酚羟基能与多巴胺受体 TMD-V 上的 Ser199 和 202 两个残基相结合,故对 D_4 受体的亲和力较大;而在 FDTP 中其 8-, 9-位均为甲氧基,与 D_4 受体结合能力较弱,故 FDTP 较 FHTP, FMTP 对 D_4 受体亲和性小。

2.3 ^{18}F -FDTP 的合成

4- $[\text{18F}]$ 氟苯甲醛在氰基硼氢化钠还原剂作用下,与 8, 9-二甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢苯并吡喃[3, 4- c]吡啶-5-酮发生还原胺化反应生成 ^{18}F -FDTP。在选定的分离条件下, ^{18}F -FDTP 的保留时间约为 11.2 min, 4- $[\text{18F}]$ 氟苯甲醛保留时间约为 6.4 min(图 5), 由于二者保留时间相差较大,可以将它们分离开。 ^{18}F -FDTP 总的合成时间约为 105 min, 计算得其总的放化产率为 19.8%(衰变校正)。

^{18}F -FDTP 是通过胺基烷基化反应合成的。在合成 4-氟 $[\text{18F}]$ 苯甲醛的同一反应瓶中,加入 8, 9-二甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢苯并吡喃[3, 4- c]吡啶-5-酮、乙酸、甲醇,用氰基硼氢化钠作选择性还原剂,完成胺的还原烷基化反应。120 $^{\circ}\text{C}$ 反应 15 min 后反应完成。冷却后,加入乙酸乙酯 2 mL 和水 2 mL, 混匀后静置分层,分离水相和有机相,可将未反应的水溶性物质除去。产物的进一步纯化可通过 HPLC 完成。

^{18}F -FDTP 合成中,在第一步反应合成 4- $[\text{18F}]$ 氟苯甲醛时,需于 50 $^{\circ}\text{C}$ 油浴中通入氮气吹干洗脱剂二氯甲烷,这时 4- $[\text{18F}]$ 氟苯甲醛亦会有

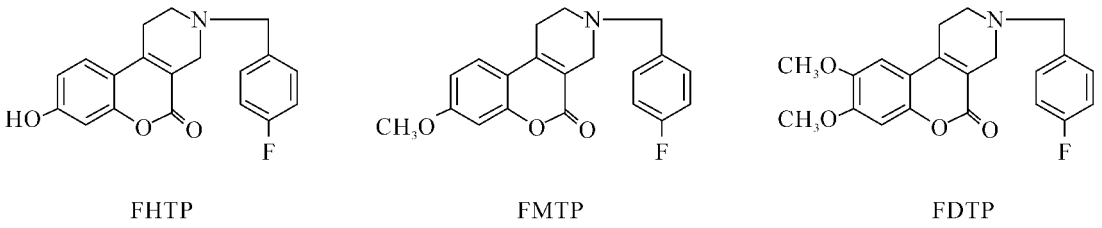
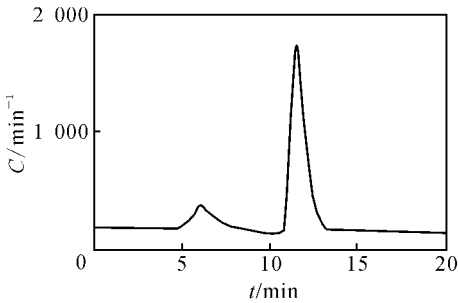


图 4 FHTP, FMTP, FDTP 的结构式

Fig. 4 Molecular structures of FHTP, FMTP and FDTP

图 5 ^{18}F -FDTP 的高效液相色谱分离纯化Fig. 5 Separation and purification of ^{18}F -FDTP via HPLC

部分被氮气吹走,损失较大;在第二步胺基烷基化反应中,产物采取萃取分层的方法进行分离,且乙酸乙酯和水的用量相对较大,同时用氮气吹走乙酸乙酯亦会带走一定产物,因此, ^{18}F -FDTP 总的产率较低。

采用氟基硼氢化钠作还原剂的“一锅两步法”合成 ^{18}F -FDTP 可使反应便利地完成,这种反应设计比较简单,对放射化学合成有多方面的有利因素,例如反应装置简单、反应条件温和、反应时间较短。研究表明以氟基硼氢化钠作还原剂,胺和 4- ^{18}F 氟苯甲醛之间发生的胺基烷基化反应,是合成含 N-苄基基团化合物的一种好方法;对于氟-18 标记的其它类似示踪剂的合成,4- ^{18}F 氟苯甲醛是一个有用的合成中间体。

在 FDTP 的冷合成中,胺基烷基化反应在室温下进行,可以使用三乙酸基硼氢化钠作为选择性还原剂,而在 ^{18}F -FDTP 合成中,胺基烷基化反应在 120 °C 下进行,可以使用氟基硼氢化钠作为选择性还原剂,这是因为在放射化学合成中,为了使反应较快地进行,选用的反应温度较高,高于三乙酸基硼氢化钠的熔点,而氟基硼氢化钠的熔点为 242 °C,满足试验要求。

2.4 产物的放射性活度、放射化学纯度和比活度

测定放化产品放射性活度为 78.21 MBq。根据 ^{18}F -FDTP 的 HPLC 放化纯度分析,分离纯化后的产物的放射性检测未见杂质峰,该产物的放射化学纯度大于 97%。由于产物是无载体的,其化学量极小,HPLC 紫外检测器未检测到其紫外吸收峰,根据样品的放射性活度和紫外检测器的最低检测限(10^{-7} g),可得知其比活度大于 6.3×10^4 PBq/mol。

2.5 ^{18}F -FDTP 的亲脂性

测得 ^{18}F -FDTP 的脂水分配系数为 0.85,这说明 FDTP 具有适当的脂溶性。适当的脂溶性有利于 FDTP 透过血脑屏障进入脑。

3 结论

根据亲核取代反应,采用“一锅两步法”制备了 3-(4- ^{18}F 氟苄基)-8,9-二甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并吡啶[3,4-c]吡啶-5-酮。合成时间为 105 min,放射化学产率为 19.8%,放射化学纯度大于 97%,比活度大于 6.3×10^4 PBq/mol。通过体外受体结合分析,测定 FDTP 对多巴胺 $D_{4.2}$ 受体的亲和常数为 8.1 nmol/L,对 D_2 , D_3 受体的亲和常数值分别大于 5 800, 3 000 nmol/L,说明 FDTP 对 D_4 受体有一定的亲和力和较高的选择性;由于 FDTP 8-, 9-位均为甲氧基,导致其对 D_4 受体的亲和力较 FHTP, FMTP 的小;通过辛醇分配实验,测得 ^{18}F -FDTP 的脂水分配系数为 0.85。以上研究结果表明, ^{18}F -FDTP 是一种有希望的多巴胺 D_4 受体显像剂。

参考文献:

- [1] Oak J N, Oldenhof J, Van Tol H H M. The Dopamine D_4 Receptor: One Decade of Research[J]. Eur J Pharmacol, 2000, 405: 303-327.
- [2] Brookes K, Xu X, Chen W, et al. The Analysis of

- 51 Genes in DSM-IV Combined Type Aggregation Deficit Hyperactivity Disorder; Association Signals in DRD₄, DAT1 and 16 Other Genes[J]. *Mol Psychiatry*, 2006, 11: 934-953.
- [3] Xing Q H, Wu S N, Lin Z G, et al. Association Analysis of Polymorphisms in the Upstream Region of the Human Dopamine D₁ Receptor Gene in Schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2003, 65: 9-14.
- [4] Powell S B, Paulus M P, Hartman D S, et al. RO-10-5824 is a Selective Dopamine D₁ Receptor Agonist That Increase Novel Object Exploration in C57 Mice[J]. *Neuropharmacology*, 2003, 44: 473-481.
- [5] Löber S, Hübner H, Gmeiner P. Synthesis and Biological Investigations of Dopaminergic Partial Agonists Preferentially Recognizing the D₁ Receptor Subtype[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 2 955-2 959.
- [6] Seeman P. Antipsychotic Drugs, Dopamine Receptors, and Schizophrenia[J]. *Clin Neurosci Res*, 2001, 1: 53-60.
- [7] Langer O, Halldin C, Chou Y-H, et al. Carbon-11 PB-12: an Attempt to Visualize the Dopamine D₁ Receptor in the Primate Brain With Positron Emission Tomography[J]. *Nucl Med Bio*, 2000, 27: 707-714.
- [8] Connor D T, Schwender C F, Sorenson R J, et al. 3-[2-(Mono-Anddialkylamino)Propyl]-1, 2, 3, 4-Tetrahydro-5H-[1]Benzopyrano[3, 4-c]Pyridin-5-Ones Useful for Treating Bronchospastic Diseases; US, 4 382 939[P]. 1983.
- [9] Unangst P C, Capiris T, Connor D T, et al. Chromeno[3, 4-c]Pyridin-5-Ones; Selective Human Dopamine D₁ Receptor Antagonists as Potential Antipsychotic Agents[J]. *J Med Chem*, 1997, 40: 2 688-2 693.
- [10] Tian H B, Yin D Z, Zhang L, et al. Dopamine D₁ Receptor Antagonist 3-(4-[¹⁸F] Fluorobenzyl)-8-Methoxy-1, 2, 3, 4-Tetrahydrochromeno[3, 4-c]Pyridin-5-One ([¹⁸F] FMTP); Radiosynthesis and *in Vivo* Characterization in Rats[J]. *Appl Radiat Isot*, 2005, 63: 333-342.
- [11] 李谷才, 尹端沚, 程登峰, 等. 3-(4-[¹⁸F]氟苄基)-8-羟基-1, 2, 3, 4-四氢苯并吡喃[3, 4-c]吡啶-5-酮的放射化学合成[J]. *核技术*, 2006, 29(5): 368-371.
- [12] 李谷才, 尹端沚, 沈玉梅, 等. 苯并吡喃[3, 4-c]吡啶-5-酮类化合物的合成[J]. *有机化学*, 2006, 26(6): 852-855.
- [13] Gilliland S L, Alper R H. Characterization of Dopaminergic Compounds at hD_{2short}, hD_{1.2} and hD_{1.7} Receptors in Agonist-Stimulated [³⁵S]GTPγS Binding Assays[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2000, 361: 498-504.
- [14] 李谷才, 尹端沚, 程登峰, 等. 4-[¹⁸F]氟苯甲醛的放射化学合成[J]. *同位素*, 2006, 19(2): 87-91.