文章编号:0253-9950(2004)02-0071-06

碘标记阿片受体单光子发射计算机断层 显像剂的制备

王荣福,何晓坤,张春丽,霍 力

北京大学 第一医院 核医学科,北京 100034

摘要:研制了一种适合单光子发射计算机断层 (SPECT) 显像用的阿片受体配基碘烷特培洛菲 (7 -O IA-DPN),合成了阿片受体显像剂¹²⁵ F7 -O IA-DPN,并检测了标记物的体外稳定性,进行了体内外结合实验研究。研制结果为:碘标记的7 -O IA-DPN 放化纯度大于 95 %,标记率为 81 % ~ 90 %,比活度高达 83.25 PBq/mol,室温下放置 24 h,放化纯度仍大于 90 %。体外结合实验结果显示,其 $K_d = 0.23 \text{ nmol/L}, B_{max}$ 为 38 pmol/g。研究结果表明,碘标记的7 -O IA-DPN 有望成为 SPECT 的阿片受体显像剂。

关键词:阿片受体;¹²⁵F7 -O-IA-DPN;显像剂; SPECT 中图分类号: R817 文献标识码: A

近年来,阿片受体显像如同其它神经受体(多 巴胺,胆碱能等)显像一样发展较快,并取得了较 大进展^[1]。这些研究包括用特异性放射性配基结 合分析技术和定量放射自显影或正电子计算机断 层显像(Positron emission tomography, PET)、单光子 发射计算机断层显像(Single photon emission tomography, SPECT)对动物或人体脑特定解剖部位阿片 受体结合位点进行精确定位和获取阿片受体功能 代谢影像。因此,寻求新的特异性放射性配基是 核医学成功地进行神经递质和受体显像的一个重 要前提,也是目前世界核医学研究领域的热门课 题。

国外有关阿片受体显像 PET 的工作已有较 多报道^[2,3],但用 SPECT 显像的研究工作报道甚 少,国内尚未见有关这方面的研究报道。因此,研 制适合于 SPECT 显像的阿片受体显像剂,尤其在 镇痛、吗啡成瘾和戒毒研究方面具有重要意义。 本文拟研制碘标记的 7 -O-IA-DPN 的 SPECT 阿片 受体显像剂,为 SPECT 阿片受体研究和应用开辟 一条新的途径。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

特培洛菲(Diprenophine, DPN),购自英国 Rechitt & Colman 有限公司; Na¹²⁵ I,购自英国 Amersham pharmacia biotech 公司;碘珠(bdobead),购自 美国 Simiod cerebio 公司; NaH 和其它化学试剂均 购自美国 Aldrich 化学公司。

ZF-1 型三用紫外分光光度仪,上海顾村电光 仪器厂生产;RE-52A 旋转蒸发仪,上海亚荣生化 仪器厂生产;Waters 600E HPLC,美国 Waters 公司 生产;1600 系列傅里叶变换红外光谱仪,美国 Perkin-Elmer 公司生产;Trio 2000 质谱分析仪,英 国 Micromass 质谱仪器公司生产;RM905 型活度 计,北京宏川科贸公司生产;FT-609 放射性测量 仪,北京核仪器厂生产。

1.2 实验动物

30 只昆明小鼠(体重为 20 ~ 25 g),购自北京 大学医学部实验动物科学部,颗粒饲料喂养,符合 实验动物质量标准,许可证号为 99001。

收稿日期:2003-08-08; 修订日期:2003-12-05 基金项目:国家自然科学基金资助项目(39870241) 作者简介:王荣福(1955 →),男,福建浦城人,博士,教授兼主任医师,主要从事分子核医学和临床核医学研究工作。

1.3 ¹²⁵ H7 -O-IA-DPN的制备

7-O-I^{*}A-DPN 阿片配基的合成路径如下:





1.3.1 乙烯锡烷弥补基的合成 将 4 nL 丙炔醇 (0.071 mol) 加到 25 mL (0.085 mol) 三丁基锡烷 (Bu₃SnH) 中,搅拌并加入 113.6 mg 偶氮二异丁腈 (ABN),缓慢升温至 80 ,反应 2 h。混合物经减 压蒸馏收集,经离心、分离提纯后得到21.67 g 3-*F*三 叔 丁 基 锡 基-烯 丙 醇 (Bu₃SnCH = CH— CH₂OH),产率为 88 %。

取 Bu₃SnCH = CH ---CH₂OH 1.3 g(0.004 mol) 和对甲基苯磺酰氯(TsCl) 0.777 9 g(0.004 mol) 溶 于 6 mL 无水乙醚中,混合物在 - 20 ~ - 25 下 充分搅拌,并缓慢加入 2.395 6 g 三甲基硅钾酸 ((CH₃)₃SiO₄K),反应 2 h。反应物经萃取、旋蒸、 分离纯化得到油状白色乙烯锡烷弥补基 1.6 g,产 率为 75 %。产物经¹H NMR,¹³C NMR, IR, CIMS(化 学离解质谱)检测后置于 - 20 冰箱中备用。

1.3.2 3-acetyl DPN 的合成 取 0.2 mmol DPN 和 0.24 mmol Et₃N,加入 3 mL 新蒸馏的四氢呋喃 (THF),在氩气下加热(30))搅拌 5 min,又在 10 min 内缓慢加入 1.9 mmol 乙酸酐,搅拌,并将反应 混合物加热(40)反应 90 min。反应全过程用 荧光硅胶板层析监测,展开剂为 CHCl₃-MeOH+NH₃ H₂O(体积比为 90 0.7 0.3),经紫外线检测,在 硅胶板上显示 1 个斑点($R_f = 0.51$),终止反应并 将产物置于真空中干燥,最后获得白色结晶产物 3-乙酰 DPN。产物经¹H NMR,¹³C NMR, IR, CIMS 检测。

1.3.3 7-O-Stannyl DPN 的合成 取 7 µmol 3acetyl DPN 溶于 3 mL 二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 加



入用乙醚石油冲洗的 NaH 0.71 mmol,搅拌 2 min。 往混合物中加入 0.35 mmol 乙烯锡烷(溶于 1 mL DMF),在 30 下搅拌 4 h。反应过程用荧光硅胶 板层析监测,展开剂同上,反应完毕后加入 1 mL 饱和 NH4CI 溶液。用乙醚抽提反应混合物,收集 有机相,经真空去除溶剂获得 0.11 mmol 7 -O-Stannyl DPN。产物为棕褐色的粘稠油状液体,产 率高达 90%以上,并经 IR,元素分析,¹H NMR,¹³C NMR 和 CIMS 检测。

1.3.4 ¹²⁵ F7 -O-IA-DPN 的合成 取 1.33 μmol 7 -O-Stannyl DPN 溶于 100 μL 甲醇,加入 100 μg NaI(10 μL)或 10 μL Na¹²⁵ I(37 MBq),加入 120 μL 含 10%硫酸的乙腈,并加 1 粒 bodgen 作氧化剂,在室温下轻轻摇动 2~3 min。将反应液注入高效液相色谱(HPLC)分离纯化系统,即用 C-18 层析柱,以甲醇-水-醋酸(体积比为 70 30 0.01)为流动相(流速为 3 mL/min),收集洗脱曲线峰(保留时间为 8 min)的洗脱液,即得¹²⁵ F7 -O-iodoally DPN。用薄层层析(TLC)法测得其标记率为 90%,放化纯度 > 95%。计算得标记物的比活度为 80 PBq/mol。

1.4 体外稳定性检测

将¹²⁵F7-O-IA-DPN 置于室温,于不同时间用 TLC 法测其放化纯度,观察其体外稳定性。

1.5 脂水分配系数检测

取经四氢呋喃(THF)稀释的 50 µL¹²⁵ F7 -O-IA-DPN于2 mL 正辛醇-水(体积比为1 1)体系 中,摇匀 1 min,测量总放射性计数。在 3 000 r/min下离心 3 min 后,取 0.5 mL 上清液测 量放射性计数,计算¹²⁵ F7 -O-IA-DPN 的脂水分配 系数。

1.6 体外和体内阿片受体结合分析

将昆明小鼠脑膜均浆后,加入不同浓度的 ¹²⁵ F7 -O-IA-DPN与 DPN,在 50 mmol/L Tris-HCl 缓 冲液中进行体外结合分析,反应体积为 0.3 mL。 混合物在 25 水浴中放置 60 min 后,测量总放射 性活度。样品经离心后测得结合的放射性。利用 竞争抑制性蛋白质结合饱和实验和 Scatchard 作 图分析,获得¹²⁵ F7 -O-IA-DPN 的解离常数 K_d 值 及与受体最大结合率 B_{max} 。

取 16 只小鼠,分成两组,分别在尾静脉注射 0.1 mL (740 kBq)¹²⁵ F7 -O-IA-DPN 和 0.1 mL (740 kBq)¹²⁵ F7 -O-IA-DPN 和 0.1 mL (740 kBq)¹²⁵ F7 -O-IA-DPN + 100 µg DPN 混合液,于不 同时间处死小鼠,并迅速取出脑组织,放入 4 10 mL Tris-HCI 缓冲液中,捣碎和研磨成均浆,又 经过滤、冲洗后进行放射性测量,分别计算总结合 率(L_T)和非特异性结合率(L_{NS})。根据公式 $L_S = [(L_T - L_{NS})/L_T] \times 100\%,计算特异性结合率 <math>L_S$ 。

2 结果和讨论

2.1 ¹²⁵ F7 -O-IA-DPN的制备

2.1.1 乙烯锡烷弥补基的制备和检测 丙炔醇 与三丁基锡烷的反应产物有顺式(Z)、反式(E) 及水解物 3 种组分,因反式组分(Bu₃SnC¹H == C²HC³H₂OH,即 E-isomer)空间位阻小,有利于下 一步苯磺酰化后与羟基的缩合反应以及放射性碘 的取代反应^[4,5],因此 E-isomer 是本实验的目的 产物,其分离提纯是反应的关键。首先是反应条 件的控制。据文献[6]报道,当 Bu₃SnH 过量,且丙 炔醇与 Bu₃SnH 的摩尔比为 1 1.3 时,可以提高 E-isomer的产率;文献[7]报道用甲苯作溶剂,可 以提高反应产率。本文采用丙炔醇与 Bu₃SnH 的 摩尔比为1 1.2,降低了笼效应和减少了副产物 生成,并采用丙炔醇为溶剂,使产率高达88%。 其次是分离方法的选择。文献[7]报道可直接通 过 HPLC 分离,也可通过减压蒸馏的方法(36.23 Pa,120~125),使反式与顺式的摩尔数之比为 71,然后再进行普通柱层析分离。本实验采用后 一种方法,产率为88%。

反式 Bu₃SnCH = CH — CH₂OH 苯磺酰化后经 萃取、分离纯化可得到乙烯锡烷弥补基。在进行 此步反应时,因 TsCI 很容易水解,所以无水乙醚 需作进一步去水处理。另外反应温度的控制也特 别关键,如果温度高于 - 20 ,反应过程中很容 易生成副产物使溶液变黑。终产物经萃取和提纯 后,很稳定,4 冰箱保存即可。

锡丁基易与卤族元素发生取代反应,羟基端 经苯磺酰化后易与拮抗剂中的羟基进行缩合反 应,从而反式 Bu₃SnCH = CHCH₂OH 可作为弥补 基将放射性碘与配基相连形成受体显像剂。弥补 基结构太大会影响配基的化学结构和空间立体构 型,进而影响其生物活性及亲和能力。反式 Bu₃SnCH = CHCH₂OH 化学结构简单,因而基本不 影响配基与受体的亲和,它不仅可以作为阿片受 体显像剂的弥补基,而且可以作为其它结构复杂 的配基的弥补基,如多巴胺 D₁ 受体显像剂,和一 些前体是小分子多肽等具有生物活性的小分子物 质的显像剂的弥补基^[8],应用范围极其广泛。

2.1.2 3-乙酰 DPN 的制备和检测 中间产物 3-乙酰 DPN 的合成需要选择性保护酚羟基。将醋 酸酐溶于新鲜配制的 THF,经乙酰化反应后可得 到定量白色结晶产物。在实验条件下,没有观察 到 DPN 分子 7 支链叔醇功能基团位置上发生乙 酰化反应。实验对 Musachio^[9]的方法加以改良, 将乙烯锡烷弥补基直接引入 3-乙酰 DPN 分子的 7 支链叔醇功能基团位置,同时去除保护苯环的 3-乙酰基团,以保持其生物学性能。大量研究表 明^[10],游离苯环羟基在阿片类和脑内啡肽衍生物 中对增强抗痛效力,以及阿片受体结合能力上在 SPECT 和 PET 人脑中枢神经阿片受体断层显像中 是非常重要的。因此,研究中用醋酸盐成功地保 护了 DPN 分子苯环 3-OH,证明优于其它化学反应 剂。

HNMR(300 Hz,CDCl₃为溶剂,)分析结果: 0.15(m,2H,cyclopropyl CH₂),0.52(m,2H,cyclopropyl CH₂),0.76(s,1H,C-17H),0.82(s, 1H, cyclopropyl CH), 1. 02 (s, 1H, C–47H), 1. 13 (d, J = 8.6 Hz, 1H, C–8 H), 1. 18 (s, 3H, C– 20CH₃), 1. 37 (s, 3H, C–21CH₃), 1. 67 (m, 1H, C– 15H), 1. 78 (dt, J = 5.2 & 12. 1 Hz, 1H, C–48H), 1. 92 (d, 1H, C–7 H), 2. 05 (m, 1H, C–45H), 2. 14 (m, 2H, NCH₂ –eyclopropyl), 2. 24 (s, 3H, C– 30CO–CH₃), 2. 26 ~ 2. 36 (m, 2H, C–40 H & C– 16H), 2. 75 (dd, J = 6.1 & 12. 2 Hz, 1H, 16H), 2. 89 (dd, J = 9.4 & 13. 5 Hz, 1H, C–8 H), 3. 15 (J = 6.2 Hz, 1H, C–40 H), 3. 45 (s, 3H, C–60CH₃), 4. 41 (s, 1H, C–5H), 6. 61 (d, J = 8.5 Hz, 1H, C–4H), 6. 73 (d, J = 8.6 Hz, 1H, C–2H).

^Ĉ NMR(300 Hz, CDCl₃ 为溶剂,)分析结果: 166.71(C=O),149.68(C4),134.41(C3),133.52 (C12),131.45(C11),122.10(C1),119.23(C2), 98.27(C5),80.10(C6),74.50(C19),59.91(C 22),58.12(C9),52.70(C-60CH₃),47.1(C7), 46.99(C13),44.93(C16),35.96(C15),35.25(C 14),32.3(C8),30(C17),29.76(20CH₃),24.86 (C-21CH₃),23.12(C10),20.56(C-30COCH₃), 17.07(C18),9.35(C-23CH,cyclopropyl),4.26 (C-24 CH₂,cyclopropyl),3.39(C25,CH₂,cyclopropyl)。IR(KBr,cm⁻¹):3470((-OH) on C7), 1766((C=O), acetate ester on aromatic C3)。 CIMS(MALDI TOF)计算值:467.42,测量值:468。

2.1.3 7 -O-Stannyl DPN 的碘标记 虽然中间产 物7-O-Stannyl DPN 存在高活性芳香环,选用碘代 锡烷标记法,用 lodogen 作氧化剂,在酸性条件下 进行放射性碘标记时,产物仅是一种单碘碘烷 DPN 衍生物,标记率达 81 %~90 %,放化纯度 > 95%,比活度高达80PBq/mol。经IR分析证实, 7 - O-IA-DPN 这个碘标衍生物苯环 3 位 OH 是游 离的((-OH) = 3 340 cm⁻¹), CMS(m/z) 计算 得:591.52,实测:592.52 (MH⁺)。7 -O-Stannyl DPN 进行放射性碘标记时,尽管存在一个非保护 苯环羟基基团,但是乙烯锡烷作为弥补基,能特异 性地选择在7 支链上进行碘代锡烷标记。与用 醋酸盐^[6,10]和甲基乙醚^[8]保护脑啡肽或阿片类衍 生物和 ORIPAVINES 苯环羟基等比较,本实验因 碘标前无需使用保护基,所以大大缩短了合成时 间。

 cyclopropyl CH) ,1.07(s,1H,C-17CH) ,1.10(d,J =6.5 Hz,1H,C-8 H),1.18~1.56(m,12H, m Bu; 3H, C $-20CH_3$; s, 3H, C $-21CH_3$), 1.66 (m, 1H, $C \rightarrow 5H$, 1. 78 (dt, J = 5.2 & 12. 1 Hz, 1H, C-18H), 1. 92 (d, 1H, C-7 H), 2. 05 (m, 1H, C-15H) ,1.78 (dt ,J = 5.2 & 12.3 Hz ,1H ,C – 18H) , 1.90 ~ 2.34 (m, 5H, C-7 H, NCH₂ –eyclopropyl, C-10 H & C-16H) ,2.75 (dd ,J = 5.5 & 12.1 Hz , 1H, 16H), 2.88 (dd, J = 9.4 & 13.2 Hz, 1H, C -8 H) ,2.94 (d ,J = 18.2 Hz ,1H ,C -10 H) ,3.54 (s , 3H,C-60CH₃),4. 38(s,1H,C-5H),4. 61 ~ 4. 62 $(dd, 2H, J = 5.4, 1.2 \text{ Hz}, CH_2 \text{O vinyl}), 5.0(s, 1H),$ C -30H aromatic) ,6. 20(dt ,1 H ,J = 18.5 & 5.4 Hz , $CH - CH_2$ -vinyl), 6. 23 (dt, 1H, J = 3.1 Hz, Sn -CH—vinyl), 6.53 (d, J = 9.2 Hz, C—H, aromatic), $6.66 \sim 6.7 (d, J = 8.6 Hz, 1H, C - 2H, aromatic)$

き NMR (300 Hz, CDCl₃ 为溶剂,)分析结果 为:147.56(C4),143.49(C3,vinyl),140.47(C3), 132.63(C12),131.67(C2,vinyl),127.23(C11), 119(C1),116.74(C2),97.02(C5),80.51(C6), 74.43(C19),73.41(CH₂ — O — vinyl),59.93(C 22),58.22(C9),52.75(C — 60CH₃),47.93(C7), 46.94(C13),43.77(C16),35.95(C15),35.67(C 14),32.39(C8),30(C17),29.78(C — 20CH₃),26. 92 ~ 29.73(*n*-Bu),24.93(C — 21CH₃),22.69(C 10),17.62(C18),13.72(*n*-Bu,CH₃),12.90(C — 23C,cyclopropyl CH),9.07(*n*-Bu,CH₂),4.24(C 24,cyclopropyl CH₂),3.37(C-25,cyclopropyl CH₂), IR(CHCl₃,cm⁻¹):3 200((—OH) on phenolic),1 671((C = C),vinyl)。CIMS(MALDI TOF) 计算 值:754.14,测量值:755。

2.2 体外稳定性的测定

将¹²⁵ F7 -O-IA-DPN 置于室温,用 TLC 法测定 标记后不同时间的放射化学纯度。结果发现,室温 条件下,标记后 24 h 时的放射化学纯度 > 90 %,72 h 和 120 h 的放射化学纯度分别为89.1 %和85.7 %。 研究结果表明,碘标记 7 -O-IA-DPN 的体外稳定性 较好,能满足临床显像需要。

2.3 脂水分配系数的测定

实验测得¹²⁵ F7 -O-IA-DPN 的脂水分配系数 为 0.65。表明合成的碘烷 DPN 具有较好的脂溶 性,具备理想受体显像剂的条件之一,即易穿透血 脑屏障,有利于 SPECT 脑受体显像。

2.4 体内外结合试验

解离常数 K_d 是反映受体与配体之间亲和力 大小的重要参数之一, K_d 值越小,亲和力越高,受 体显像剂在结合部位清除速率越慢,越有利于获 得对比度好的靶/非靶影像,即可获得清晰的 SPECT脑受体图像。

本文利用竞争抑制性蛋白质结合饱和实验和 Scatchard 作图分析,发现新合成的阿片配体具有 很高的亲和力,其 $K_d = 0.23$ nmol/L, $B_{max} = 38$ pmol/g。与合成的起始物 DPN($K_d = 0.14$ nmol/L) 相接近;并分别与 Wolfgang 等^[11]报道的³HDPN ($K_d = 0.16$ nmol/L, $B_{max} = 40$ pmol/g)和Jones 等^[2] 报道的¹¹ C-DPN($K_d = 0.198$ nmol/L)相一致;比 Chesis 等^[7]报道的¹⁸ F-Nor-DPN($K_d = 2.62$ nmol/L) 小一个数量级。本工作研发的新型放射性核素碘 标记的阿片受体显像剂¹²⁵ F7 -O-IA-DPN 的亲和 力也明显高于其他作者的报道^[9]。¹²⁵ F7 -O-IA-DPN 具有与阿片受体结合时为单位点结合系统等特 性。

静脉注药 20 min 后进入小鼠脑中的放射性 占注入总放射性的 35 %,其结果与 Pert 等^[12]先前 报道的用氚标 DPN 衍生物结果相一致。脑内特 异性结合率高达 63 %,注药 30~60 min 后观察到 显像剂在动物脑内保持较恒定水平,其结果有利 于 SPECT 阿片受体显像。

3 结 论

本研究系统报道了具有高亲和力的特异性阿 片受体显像剂¹²⁵ F7 -O-IA-DPN 的合成及碘-123 (¹²³I)标记;体内外阿片受体结合实验表明,其具 有与脑内阿片受体特异性结合的生物学性能;放 射性碘标 7 -O-IA-DPN 有望成为一种人脑阿片受 体 SPECT 显像剂。

参考文献:

- [1] 王荣福. 中枢神经递质和受体显像的研究现状[J]. 同位素,2000,13:227~234.
- [2] Jones A K P, Luthra S K, Maziere B, et al. Regional Cerebral Opioid Receptor Studies With [¹¹ C] Diprenorphine in Normal Volunteers [J]. J Neurosci Methods,

1988 , 23 :121 ~ 129.

- [3] Kling M A, Carson R E, Borg L, et al. Opioid Receptor Imaging With Positron Emission Tomography and [¹⁸F]cyclofoxy in Long-term, Methadone-treated Former Heroin Addicts[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2000, 295:1070~1 076.
- [4] WANG Rong-fu. Mise au Point et Evaluation d'un Nouveau Radioligand lode Specifique Pour I 'imagerie Tomoscintigraphique des Neurorecepteurs Aux Opioides[D]. Toulouse : Universit éPaul Sabatier toulouse , 1995.
- [5] Rajeswaran S, Hume S P, Cremer J E, et al. Dynamic Monitoring of [¹¹C]diprenorphine in Rat Brain Using a Prototype Positron Imaging Device [J]. J Neurosci Methods, 1991, 40:223~232.
- [6] Welsh L H. O₃-monoacetylmorphine [J]. J Org Chem , 1954 , 19:1 409 ~ 1 415.
- [7] Chesis P L, Huang D R, Welch M J, et al. N (3[¹⁸F] Fluoropropyl)-N-nordiprenophine: Synthesis and Characterization of a New Agent for Opioid Receptor With Positron Emission Tomography [J]. J Med Chem, 1990, 33:1 482 ~ 1 490.
- [8] Klein P, Nelson W L, Yao Y H, et al. Electrophilic a methylene-r-laclone and Isothiocyanate Opioid Ligands Related to Etorphine [J]. J Med Chem, 1990, 33: 2 286~ 2 296.
- [9] Musachio J L, Lever J R. Vinylstannylated Alkylating A gents as Prosthetic Groups for Radioiodination of Small Molecules: Design, Synthesis and Application to Iodollyl Analogues of Spiperone and Diprenorphine [J]. Bioconjur gate Chem, 1992, 3:167~175.
- [10] De Costa B R, Iadarols MJ, Rothman R B, et al. Probes for Narcotic Receptor Mediated Phenomena 18^l Epimeric 6 - and 6 - iodo-3, 14- dihydroxy-17- (cyclopropylmethyl)-4,5 - epoxy-morphinans as Potential Ligands for Opioid Receptor Single Photon Emission Computed Tomography: Synthesis, Evaluation and Radiochemistry of⁴²⁵ F6 - iodo-3, 14- dihydroxy-17- (cyclopropylmethyl)-4, 5 - epoxymorphinan[J]. J Med Chem, 1992, 35:2 826~2 835.
- [11] Wolfgang S, David C P, Jan S R, et al. [³H]diprenorphine Receptor Binding *in vivo* and *in vitro* [J]. Eur J Pharmacol, 1982,81:431~440.
- [12] Pert C B , Kuhar M J , Snyder S H. Opiate Receptor : Au toadiographic Localization in the Rat Brain [J]. Proc Natl Sci USA , 1976 , 3 729 ~ 3 733.

Preparation of Radioiodinated 7 - O- IA-DPN as an Single Photon Emission Computed Tomographic Imaging Agent for Mapping Opioid Receptors

WANG Rong-fu, HE Xiao-kun, ZHANG Chun-li, HUO li

Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Abstract :The radioiodinated 7 -O-iodoallyl diprenorphine (7 -O-IA-DPN) as a new opioid receptor imaging agent for SPECT study is developed. The design and radiochemical synthesis of 7 -O-IA-DPN labeled with iodine-125 are performed. *In vitro* and *in vivo* opioid receptor binding assays, and *in vitro* stability are studied, respectively. The radiochemical purity of radioiodinated 7 -O-IA-DPN is more than 95 %, and still greater than 90 % kept for 24 h at room temperature. Radiochemical yields is 81 % ~ 90 %, and specific radioactivity is 83.25 PBq/ mol. The binding assay *in vitro* shows a very high affinity($K_d = 0.23$ nmol/L) with B_{max} of 38 pmol/g. The proposed compound of 7 -O-IA-DPN appears to be a potential opioid receptor imaging agent for SPECT study.

Key words: opioid receptor; radioiodinated 7 -O-IA-DPN; imaging agent; SPECT

新书介绍

材料的透射电子显微术和衍射术

Transmission Electron Microscopy and Diffractometry of Materials

著者:Brent Fultz。2001 年 Springer 出版社出版。

本书可使研究生和新毕业的大学生尽快掌握透射电子显微术(TEM)和 X 射线衍射术(XRD)的重要 概念及某些具体内容。书中重点讲解了在波相干和原子散射等技术衍射图形成像与分析上的常见问 题,还介绍了每项技术,尤其是 TEM 中的光谱术、常规成像和高分辨成像的特点。

全书分为 11 章。前 2 章对衍射、成像以及 XRD 和 TEM 的设备作了一般性介绍。第 3、4 两章介绍 了电子与 X 射线同原子的相互作用,并较为深入地阐述了弹性散射的原子开头因子和非弹性电子散射 截面。第 5~7 章的重点内容是衍射、结晶学和衍射对比。第 8 章讨论了衍射谱线。第 9 章采用 Patterson 函数研究了短程序现象、热扩散散射和非晶体材料。第 10 章讲解了高分辨率 TEM 成像和图像模 拟。第 11 章介绍了电子衍射的动力学理论和基本概念。

目次如下:1. 衍射与 X 射线粉末衍射。2. TEM 及其光学。3. 散射。4. 非弹性电子散射与光谱学。 5. 晶体衍射。6. 电子衍射和结晶学。7. TEM 成像中的衍射对比。8. 衍射谱线。9. Patterson 函数与扩 散散射。10. 高分辨率 TEM 成像。11. 动力学理论。