

多巴胺D₂受体显像剂¹²⁵I-IBZM 的合成与标记

胡名扬 梁高林 潘尚仁

(江苏省原子医学研究所, 核医学国家重点实验室, 无锡 214063)

合成了标记前体 *S*-(*-*)-2-羟基-6-甲氧基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]苯甲酰胺(*S*-(*-*)-BZM)。光谱数据与结构相符。以 *S*-(*-*)-BZM 为前体, 用¹²⁵I NaI 标记, 成功地制备了 *S*-(*-*)-3-¹²⁵I-2-羟基-6-甲氧基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]苯甲酰胺(*S*-¹²⁵I-BZM)。标记率大于80%, 放射化学纯度大于90%, 整个制备过程仅需45 min, 利于药盒化生产。

关键词 多巴胺D₂受体 合成 BZM ¹²⁵I

多巴胺D₂受体显像剂主要用于诊断帕金森氏病和精神病。氟哌丁苯类抗精神失常药与多巴胺D₂受体有较强的亲和性, 特别是螺环哌啶酮的亲和性最强, 用¹¹C 和¹⁸F 标记的螺环哌啶酮是供正电子发射计算机断层扫描(PET)使用最多的多巴胺D₂受体显像药物^[1,2]。但¹¹C 和¹⁸F 都要用加速器生产, 需有防护良好的自动合成装置, 且 PET 诊断费用昂贵。因此, 研究和开发放射性碘标记的多巴胺D₂受体配基是目前的热门课题。本文旨在根据文献[5, 6]提供的方法以2, 6-二甲氧基苯甲酸为原料, 通过酰氯化、酰胺化及去甲基等反应, 合成 *S*-(*-*)-2-羟基-6-甲氧基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]苯甲酰胺, 用红外光谱法、核磁共振谱法确证其结构。试将本方法与 Chloram ine-T、过氧乙酸、双氧水等标记方法比较, 寻找一种适用于临床使用的合成方法。

1 实验部分

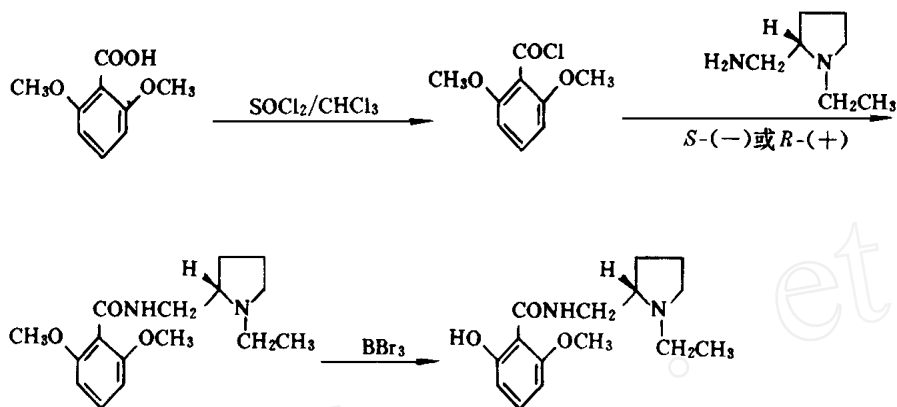
1.1 试剂和仪器

1.1.1 试剂 *d*-酒石酸, *l*-酒石酸, 实验室拆分; *dl*-N-乙基-2-氨基吡咯, 分析纯, 上海第六制药厂; 2, 6-二甲氧基苯甲酸, 分析纯, 日本东京化成; 亚硫酸氯, 分析纯, 上海金山县兴塔化工厂; 三溴化硼, 优质纯, 上海试剂一厂。

1.1.2 仪器 YANAD MOTO 熔点仪, 日本芝山制作所; 270-30型红外分光光度仪, 日本东芝; FX-90Q 型核磁共振仪, 日本JFEOL; WZZ-自动旋光仪, 上海物理光学仪器厂; C-5002型 γ 自动计数仪, 美国 PACKARD。

1.2 S-(-)-BZM 和 R-(+)-BZM 的合成

S-(-)-BZM 和 R-(+)-BZM 的合成路线如下:



1.2.1 *dl*-N-乙基-2-氨基-吡咯的拆分^[7] 将 *d*-酒石酸与 *dl*-N-乙基-2-氨基-吡咯在水溶液中反应后添加适量无水乙醇, 首先析出的白色固体为 *R*-(+)-N-乙基-2-氨基-吡咯的酒石酸盐, 熔点: 158—160, $[\alpha]_D^{20} = +38.7$ (C₂₀, H₂O)。将上述母液蒸干, 加 NaOH 溶液溶解, 用氯仿萃取, 干燥后蒸去氯仿, 再减压蒸出 N-乙基-2-氨基-吡咯, 并与 *l*-酒石酸反应, 得到 *S*-(-)-N-乙基-2-氨基-吡咯的酒石酸盐, 熔点: 157—159, $[\alpha]_D^{20} = -38.9$ (C₂₀, H₂O)。

将 *R*-(+)-和 *S*-(-)-的酒石酸盐分别与 300 g/L NaOH 反应, 得到相应的 *R*-(+)-和 *S*-(-)-N-乙基-2-氨基-吡咯。

1.2.2 *S*-(-)-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-2,6-二甲氧基苯甲酰胺 (*S*-(-)-MBZM) 的合成 在反应瓶中加入 7.28 g 2,6-二甲氧基苯甲酸, 40 mL 无水氯仿及 0.2 mL 二甲基甲酰胺 (DMF), 在室温下搅拌滴加 9.72 mL 亚硫酰氯, 加完后回流 2 h, 减压蒸去易挥发组份, 得黄色油状物为酰氯。在另一反应瓶中加入 12 g *S*-(-)-N-乙基-2-氨基-吡咯及 20 mL 无水氯仿和溶于 40 mL 无水氯仿的酰氯 (室温下搅拌滴加), 加完后继续反应 24 h, 减压浓缩后溶于 100 mL 水, 调 pH = 8, 氯仿萃取, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得油状物, 硅胶柱层析 (丙酮作展开剂) 得 10.0 g *S*-(-)-MBZM, 产率为 85.7%, 熔点 104—105。IR (KBr, cm⁻¹): 1660 (α_{CONH})。HNMR (δ/10⁻⁶): 7.26 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.28 (bs, 1 H, CONH), 3.79 (s, 6 H, OMe), 1.50—3.40 (m, 11 H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₃)。

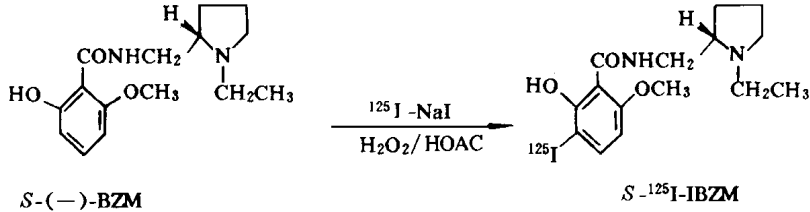
1.2.3 *S*-(-)-BZM 的合成 在一反应瓶中加入 1.5 g *S*-(-)-MBZM 和 35 mL 无水氯仿, 通氯化氢 15 min 后减压蒸干, 加 CH₂Cl₂ 和 5.67 mmol BB₁₃, 室温下反应 1.5 h, 加 12.5 mL 氨水, 继续搅拌 1 h, 分出有机相, 水相用 CH₂Cl₂ 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩后用硅胶柱层析 (丙酮作展开剂), 得 0.9 g 黄色油状物 *S*-(-)-BZM, 产率为 63%。IR (neat, cm⁻¹): 3350 (α_H), 1642 (α_{CONH})。¹HNMR (δ/10⁻⁶): 13.52 (s, 1 H, OH), 9.38 (bs, 1 H, CONH), 7.27 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.39—6.61 (m, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 1.30—3.80 (m, 11 H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

1.2.4 *R*-(+)-BZM 的制备 *R*-(+)-BZM 的制备同 *S*-(-)-BZM。产物为黄色油状物, 产率为 37%。IR (neat, cm⁻¹): 3328 (α_H), 1634 (α_{CONH})。¹HNMR (δ/10⁻⁶): 13.48 (s, 1 H, OH), 9.40 (bs, 1 H, CONH), 7.20 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.41—6.57 (m, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 1.30—3.80

(m, 11 H), 1.12(t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)。

1.3 S-¹²⁵I-BZM 的制备

S-¹²⁵I-BZM 的合成路线如下:



1.3.1 放射标记 在一反应瓶中,加入40 μg S-BZM, 20 μL 无水乙醇, 200 μL 0.5 mol/L 的醋酸铵缓冲液(pH=4)及10 μL 体积分数为2的 H_2O_2 (30%)-HOAC溶液,混匀后加入¹²⁵I-NaI ($3.7 \times 10^7 - 1.1 \times 10^8$ Bq),密封反应瓶。在室温下振摇30 min。加 NaHSO_3 (100 μL , 300 mg/ μL)中止反应,用饱和 NaHCO_3 溶液中和,用乙酸乙酯萃取3次,每次1 mL,有机相用无水 Na_2SO_4 柱($\phi 0.2$ cm \times 5 cm)干燥,用氮气吹干,溶于50 μL 无水乙醇中,再用生理盐水稀释后供体内外分析用。

1.3.2 放射化学纯度的测定 用硅胶纸层析,用体积比为氯仿·甲醇·浓氨水=9·1·0.2溶液作展开剂,点样后上行一段距离,取出凉干,剪成10段,在 γ 计数器上分别测计数。S-¹²⁵I-BZM的比移值(R_f)为0.9,游离碘的 R_f 值为0.0。多次标记测得的放射化学纯度均大于90%。

1.3.3 标记率的测定 将上述标记物用无水乙醇稀释至2 mL,定量取出10 μL 再稀释至1 mL后,定量取出10 μL 于 γ 计数仪上测量,然后计算标记物的总活度,与加入的¹²⁵I-NaI活度相比即得出标记率。多次标记的标记率均大于80%。

2 讨论

S-BZM是一种较理想的多巴胺D₂受体显像剂,国外已用于临床诊断。它的标记方法除本方法外,还有Chloramine-T法、过氧乙酸法及双氧水法。三种方法的标记结果比较列入表1。由表1可以看出,Chloramine-T方法标记时间很短,适用于S-¹²⁵I-BZM的制备,但这种方法的标记率不高;过氧乙酸法的放射化学纯度与标记率均不高,而双氧水标记法的放射化学纯度大于90%,标记率大于80%,整个制备过程需45 min,且此方法条件易于控制,标记产物也很稳定,易于药盒化生产,从而为临床应用提供了方便。

表1 三种标记方法的比较

标记方法	标记时间/min	放射化学纯度/%	标记率/%
Chloramine-T法	15	> 90	60
双氧水法	45	> 90	85
过氧乙酸法	45	85	75

参 考 文 献

- 1 Wagner HN, Burns HD, Dannals RF, et al. Imaging Dopamine Receptors in the Human Brain by Positron Tomography. *Science*, 1983, 221: 1264
- 2 Wong DF, Wagner HN, Dannals RF, et al. Effects of Age on Dopamine and Serotonin Receptors Measured by Positron Tomography in the Living Human Brain. *Science*, 1984, 226: 1393
- 3 Kohler C, Ogren OS, Gawell L. Specific *In Vivo* and *In Vitro* Binding of ^3H -Raclopride A Potent Substituted Benzamide Drug With High Affinity for Dopamine D-2 Receptors in the Rat Brain. *Biochem Pharmacol*, 1985, 34: 2251
- 4 Kohler C, Hall H, Gawell L. Regional *In Vivo* Binding of the Substituted Benzamide ^3H -Eticlopride in the Rat Brain: Evidence for Selective Labelling of Dopamine Receptors. *Eur J Pharmacol*, 1986, 120: 217
- 5 Kung HF, Kasliwal R, Pan SR, et al. Dopamine D-2 Receptor Imaging Radiopharmaceuticals: Synthesis, Radilabeling and *In Vitro* Binding of (*R*)-(+)- and (*S*)-(-)-3-iodo-2-hydroxy-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidyl)methyl]benzamide. *J Med Chem*, 1988, 31: 1039
- 6 Bobeldijk M, Verhoeff NPLG, Vekemans JAJM, et al. A Simple and High Yield Synthesis of (*S*)-BZM, (*R*)-BZM and (*S*)-BZM for the Preparation of (*S*)- ^{125}I -BZM. *J Labelled Compd Radiopharm*, 1990, 28: 1247
- 7 Bulteau G. Procédé de Préparation des Isomères Optiques de la Ethyl-1, aninomethyl-2-pyrrolidine. *France*, 1528014. 1968, 4: 29

SYNTHESIS AND LABELLING OF DOPAMINE D₂ RECEPTOR IMAGING AGENT ^{125}I -IBZM

Hu Mingyang Liang Gaolin Pan Sangren

(*Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, State Key Laboratory of Nuclear Medicine, Wuxi 214063*)

ABSTRACT

This paper reports syntheses of labelling precursor *S*-(-)-2-hydroxy-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidyl)methyl]benzamide (*S*-BZM). The chemical structure is confirmed by spectral data. Using H_2O_2 as oxidizing agent, *S*-BZM is labelled by ^{125}I -NaI at room temperature. *S*-(-)-3- ^{125}I -iodo-2-hydroxy-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidyl)methyl]benzamide (^{125}I -BZM) is successfully prepared. Labelling process is simple, the labelling yield is higher than 80%, the radiochemical purity is higher than 90%.

Key words Dopamine D₂ receptor Synthesis BZM ^{125}I