

文章编号:0253-9950(2010)02-0099-07

# $^{123}\text{I}$ 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的吲哚类 $\sigma_2$ 受体放射性示踪剂的设计、稳定化合物的合成及体外生物评价

李 艳<sup>1</sup>, 贾红梅<sup>1,\*</sup>, Deuther-Conrad Winnie<sup>2</sup>, Brust Peter<sup>2</sup>,  
Steinbach Joerg<sup>2</sup>, 刘伯里<sup>1</sup>

1. 放射性药物教育部重点实验室, 北京师范大学 化学学院, 北京 100875;  
2. Forschungszentrum Dresden-Rossendorf, Institute of Radiopharmacy/  
Neuroradiopharmaceutical Division, 04318 Leipzig, Germany

**摘要:** 设计了  $^{123}\text{I}$  和  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  标记的吲哚类  $\sigma_2$  受体肿瘤放射性示踪剂, 合成了其稳定化合物 (Indole-I 和 Indole-MAMA-Re) 和标记前体 (Indole-MAMA)。体外受体结合分析结果表明, 化合物 Indole-I 对  $\sigma_1$  和  $\sigma_2$  受体的抑制常数  $K_i$  值分别为  $(0.574 \pm 0.355) \mu\text{mol/L}$  和  $(0.162 \pm 0.030) \mu\text{mol/L}$  ( $n=3$ ), Indole-MAMA-Re 对  $\sigma_1$  和  $\sigma_2$  受体的抑制常数  $K_i$  值分别为  $(3.75 \pm 2.22) \mu\text{mol/L}$  和  $(7.83 \pm 4.87) \mu\text{mol/L}$  ( $n=3$ )。成功制备了  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Indole-MAMA, 纯化后经高效液相色谱法 (HPLC) 分析其放化纯大于 90%。今后可在本文化化合物的基础上通过结构优化, 设计合成对  $\sigma_2$  受体具有高亲和力和选择性的吲哚类 SPECT 肿瘤显像剂。

**关键词:** 吲哚类配体;  $\sigma$  受体;  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ ;  $^{123}\text{I}$

中图分类号: R817 文献标志码: A

## Design, Synthesis and *in Vitro* Biological Evaluation of Reference Compounds of $^{123}\text{I}$ and $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ Labeled Indole Radiotracers for $\sigma_2$ Receptor Imaging

LI Yan<sup>1</sup>, JIA Hong-mei<sup>1,\*</sup>, Deuther-Conrad Winnie<sup>2</sup>, Brust Peter<sup>2</sup>,  
Steinbach Joerg<sup>2</sup>, LIU Bo-li<sup>1</sup>

1. Key Laboratory of Radiopharmaceuticals, Ministry of Education, College of Chemistry,  
Beijing Normal University, Beijing 100875, China;  
2. Forschungszentrum Dresden-Rossendorf, Institute of Radiopharmacy/  
Neuroradiopharmaceutical Division, 04318 Leipzig, Germany

**Abstract:** Novel indole radiotracers for  $^{123}\text{I}$  and  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  labeling were designed. The corresponding reference compounds (Indole-I and Indole-MAMA-Re) and the precursor (Indole-

收稿日期: 2008-11-20; 修订日期: 2009-06-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 20501004)

作者简介: 李 艳 (1981—), 女, 河北保定人, 硕士, 无机化学专业

\* 通讯联系人: 贾红梅, E-mail: hmjia@bnu.edu.cn

MAMA) for  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  labeling were synthesized. Competition binding assays *in vitro* show that the  $K_i$  values of Indole-I for  $\sigma_1$  and  $\sigma_2$  receptors are  $(0.574 \pm 0.355) \mu\text{mol/L}$  and  $(0.162 \pm 0.030) \mu\text{mol/L}$  ( $n=3$ ), respectively. The  $K_i$  values of Indole-MAMA-Re for  $\sigma_1$  and  $\sigma_2$  receptors are  $(3.75 \pm 2.22) \mu\text{mol/L}$  and  $(7.83 \pm 4.87) \mu\text{mol/L}$  ( $n=3$ ), respectively. Furthermore,  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Indole-MAMA was successfully prepared. The radio-chemical purity (RCP) of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Indole-MAMA after purification was higher than 90% by HPLC analysis. The compounds reported in this paper may be used as lead compounds for further structural modification to develop indole SPECT tumor imaging agents with high affinity and selectivity for  $\sigma_2$  receptors.

**Key words:** Indole;  $\sigma$  receptors;  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ ;  $^{123}\text{I}$

目前,恶性肿瘤在我国已成为危害人们健康的头号杀手。乳腺癌、前列腺癌、肺癌等呈逐年上升趋势。研究表明, $\sigma$ 受体在许多肿瘤细胞系中有高度表达<sup>[1]</sup>,在肿瘤诊断和治疗方面有广泛的应用<sup>[2]</sup>。目前 $\sigma$ 受体至少有两种亚型被确认: $\sigma_1$ 型和 $\sigma_2$ 型受体<sup>[3]</sup>。其中, $\sigma_2$ 受体是肿瘤增殖的生物标志<sup>[4-6]</sup>。

Mach 等<sup>[7]</sup>认为,用于固体瘤增殖期显像的 PET 放射性示踪剂主要有两种:一是放射性核素标记的核酸类似物(DNA 前体),如 $^{18}\text{F}$ FLT 等,但该类显像剂的缺点是只能标记处于增殖期的部分肿瘤细胞,常常低估肿瘤增殖状态;另一种就是放射性核素标记的 $\sigma_2$ 受体示踪剂,该类显像剂可以标记所有肿瘤细胞,可以更好地估计肿瘤增殖状态。因此,与 $\sigma_2$ 受体有高亲和力和选择性的放射性示踪剂是优良的肿瘤显像剂,其研究具有重要的理论意义和实际应用价值<sup>[8]</sup>。Perregaard 等<sup>[9]</sup>报道了一系列对 $\sigma_2$ 受体具有较高亲和力和选择性的吲哚类化合物,该类代表化合物的结构示意图示于图 1,  $\text{IC}_{50}$  值列入表 1。为了设计吲哚类肿瘤 SPECT 显像剂,首先在与哌嗪环相连的苯环对位引入碘原子,设计 $^{123}\text{I}$  标记的吲哚类化合物。由于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 核素优良的核性质及便宜易得

等优点,保留可能是配体与 $\sigma_2$ 受体作用的药效团吲哚环部分,将 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAMA 螯合基团取代哌嗪环,采用整体法设计 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的配合物。在此基础上,合成其稳定化合物(Indole-I 和 Indole-MAMA-Re)并进行体外生物评价。制备了标记前体(Indole-MAMA)和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Indole-MAMA,为设计合成用于 SPECT 显像的 $^{123}\text{I}$ 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的吲哚类 $\sigma_2$ 受体肿瘤显像剂提供了参考。

表 1 吲哚类化合物的  $\text{IC}_{50}$  值

Table 1  $\text{IC}_{50}$  values of indole compounds

X	Y	$\text{IC}_{50}(\sigma_1)/$ (nmol · L <sup>-1</sup> )	$\text{IC}_{50}(\sigma_2)/$ (nmol · L <sup>-1</sup> )	$K_i(\sigma_1)/$ $K_i(\sigma_2)$
CH	H	44	0.44	100
N	H	27	0.69	39
CH	F	16	0.27	59
N	F	440	7.5	59

## 1 实验部分

### 1.1 主要试剂、材料和仪器

吲哚丁酸、氟哌啶醇,分析纯,美国 Aldrich 公司;对氟碘苯、N,N-二异丙基乙胺(DIEA),分析纯,比利时 Acros 公司;氧化锌、碘化亚铜,分析纯,三苯基磷,化学纯,北京国药集团化学试剂公司;三氟乙酸,化学纯,美国 Alfa 公司;氯化铝锂、甲基吡咯烷酮、溴代琥珀酰亚胺,化学纯,三乙胺、无水碳酸钾,分析纯,北京化工厂;三乙基硅烷,化学纯,北京金龙化学试剂有限公司;苯甲醚,化学纯,北京市东环联合化工厂; [ $^3\text{H}$ ] 镇痛新, 1 354 GBq/mmol, 美国 Perkin Elmer Life Sci-

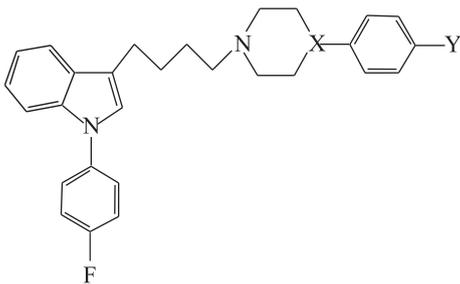


图 1 吲哚类化合物的结构

Fig. 1 Structure of the Indole compounds

ences; [<sup>3</sup>H]DTG, 1 147 GBq/mmol, 美国 NEN Life Science Products; 烯丙右吗喃氢溴酸盐 (Dextrallorphan hydrobromide), 获赠于 Hoffman-La Roche, Basel, Switzerland; <sup>99</sup>Mo-<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 发生器由中国原子能科学研究院提供。

AVATAR 360 型红外谱仪, 美国 Nicolet 公司; Avance 500 MHz 型核磁共振谱仪, Avance III 400 MHz 型核磁共振谱仪, 均为瑞士 Bruker 公司; GC2000/TRACE<sup>TM</sup> MS 质谱仪, 美国 Finigan 公司; 240C 型元素分析仪, 美国 Perkin-Elmer 公司; SCL-10AVP 高效液相色谱仪, 日本岛津公司; Alltima C18 反相柱 (5  $\mu$ m, 4.6 mm  $\times$

250 mm), 美国 Alltech 公司; Class-Packard 500 TR 系列的放射性检测器, 美国 Packard Bioscience 公司。

## 1.2 Indole-I 和 Indole-MAMA-Re 的合成

**1.2.1 1-(4-氟苯)-3-(4-(4-(4-碘苯)哌嗪-1-))丁基)-1H-吲哚(Indole-I)的合成** Indole-I 的合成路线示于图 2。4-(1-(4-氟苯)-1H-吲哚-3-))丁醇(化合物 1)的合成参考文献[9]。化合物 1 与 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)、Ph<sub>3</sub>P 反应生成 3-(4-溴丁基)-1-(4-氟苯)-1H-吲哚(化合物 2), 化合物 2 与 1-(4-碘苯)哌嗪反应生成 1-(4-氟苯)-3-(4-(4-(4-碘苯)哌嗪-1-))丁基)-1H-吲哚(化合物 3)。

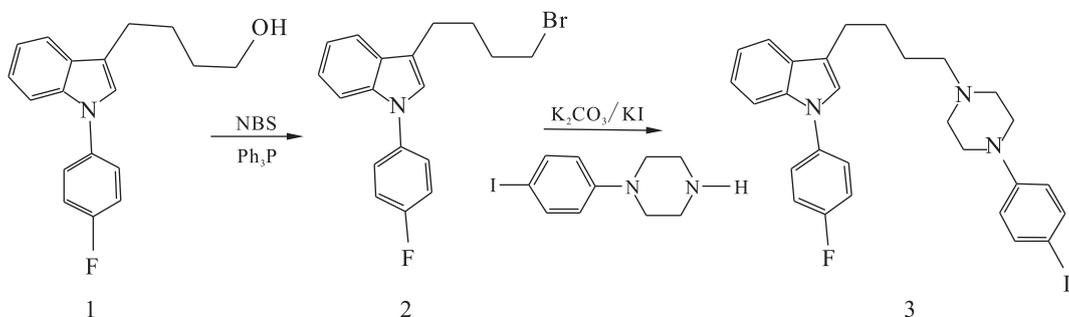


图 2 Indole-I 的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of Indole-I

(1) 3-(4-溴丁基)-1-(4-氟苯)-1H-吲哚(化合物 2)的合成

将 150 mg 化合物 1(0.53 mmol)、Ph<sub>3</sub>P 170 mg (0.64 mmol)、NBS 110 mg(0.63 mmol)溶于 3 mL THF 中, 在冰浴条件下搅拌 2 h, 过滤后旋去溶剂, 过柱分离, 展开剂为乙酸乙酯和石油醚的混合溶液, 体积比为 1:10。化合物 2 的产率为 82%。

(2) 1-(4-氟苯)-3-(4-(4-(4-碘苯)哌嗪-1-))丁基)-1H-吲哚(化合物 3)的合成

将 100 mg 化合物 2 (0.29 mmol)、80 mg 1-(4-碘苯)哌嗪 (0.77 mmol)、400 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.9 mmol)、50 mg KI(0.29 mmol)溶于 10 mL 乙腈中, 加热到 80  $^{\circ}$ C, 回流 6 h。过滤, 旋去溶剂后过柱分离, 展开剂为乙酸乙酯和石油醚的混合溶液, 体积比为 1:4。化合物 3 的产率为 68%。

**1.2.2 Indole-MAMA-Re 的合成** Indole-MAMA-Re 的合成路线示于图 3。化合物 2 与螯合基团反应生成 Indole-MAMA-Tr(化合物 4), 后经脱保护反应生成 Indole-MAMA(化合物 5), 再与 Re 螯合生成 Indole-MAMA-Re(化合物 6)。

(1) Indole-MAMA-Tr(化合物 4)的合成

将 100 mg 化合物 2(0.29 mmol)溶于 2 mL 干乙腈中, 加入 208 mg MAMA-Tr(0.44 mmol)、65 mg *N,N*-二异丙基乙胺(DIEA), N<sub>2</sub> 保护下, 加热到 80  $^{\circ}$ C 回流 12 h, 旋干混合物, 过柱分离, 展开剂为乙酸乙酯和石油醚的混合溶液, 体积比为 1:1。化合物 4 的产率为 27%。

(2) Indole-MAMA(化合物 5)的合成

冰盐浴下, 将 70 mg 化合物 4(0.1 mmol)溶于 8 mL CF<sub>3</sub>COOH 中, 加入 0.25 mL 苯甲醚, 反应 15 min 后, 加入 0.2 mL 三乙基硅烷, 再反应 20 min, 溶液变为白色混浊液, 旋干混合物, 油泵抽干。产物未经纯化直接进行下步反应。

(3) Indole-MAMA-Re(化合物 6)的合成

将上步的反应产物 5, 在 N<sub>2</sub> 保护下, 溶于 9 mL 甲醇中, 加入 50 mg (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>ReOCl<sub>3</sub> (0.060 mmol) 和 1.5 mL NaAc/CH<sub>3</sub>OH (1 mol/L), 缓慢升温至 80  $^{\circ}$ C, 回流 6 h, 用乙酸乙酯稀释反应混合物, 过滤, 再用乙酸乙酯洗 2 次, 过滤, 得到紫色滤液, 旋干后, 过柱分离, 展开剂为乙酸乙酯和石油醚的混合溶液,

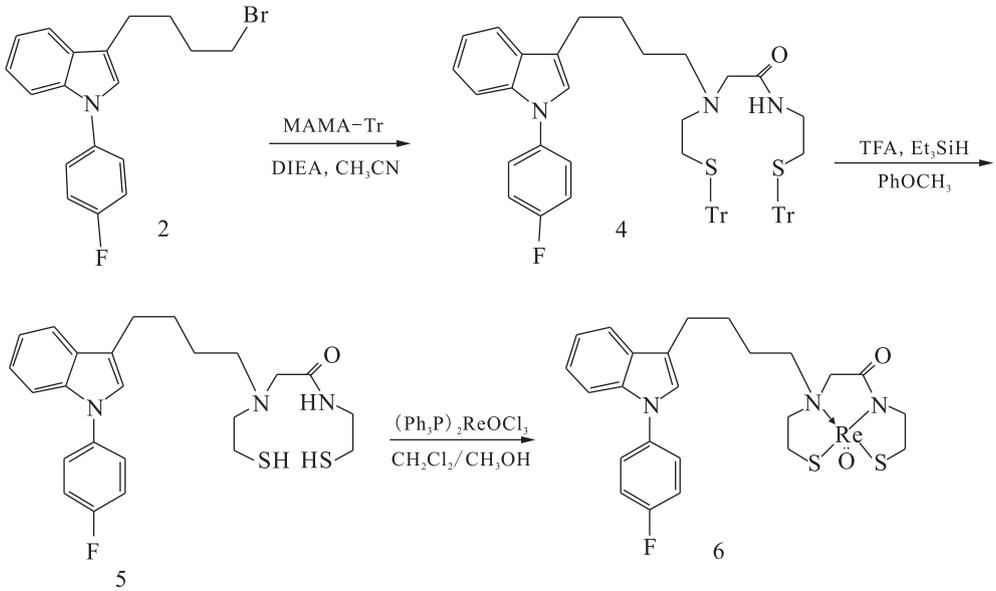


图 3 Indole-MAMA-Re 的合成路线

Fig. 3 Synthetic route of Indole-MAMA-Re

体积比为 1:1。化合物 6 的产率为 20%。

### 1.3 化合物的受体结合分析实验

**1.3.1**  $\sigma_1$  和  $\sigma_2$  受体的制备 Indole-I 和 Indole-MAMA-Re 对  $\sigma_1$  受体和  $\sigma_2$  受体的亲和力在富含各自  $\sigma$  受体亚型的组织中测定<sup>[10]</sup>: 分别在大鼠脑组织匀浆和在大鼠肝组织匀浆中进行。动物的使用遵循德国实验动物法和实验室动物使用法规。 $\sigma_1$  和  $\sigma_2$  受体的制备方法与文献[11]方法相同。

**1.3.2** Indole-I 和 Indole-MAMA-Re 与  $\sigma_1$  受体和  $\sigma_2$  受体亲和力的测定 Indole-I 和 Indole-MAMA-Re 的体外亲和力用竞争结合分析法测定,方法与文献[11]一致。简言之,对  $\sigma_1$  受体的亲和力用大鼠脑皮质膜蛋白和 0.8 nmol/L [ $^3$ H]镇痛新进行测定,对  $\sigma_2$  受体的亲和力用大鼠肝膜蛋白和 0.8 nmol/L [ $^3$ H]DTG 在 10  $\mu$ mol/L 烯丙右吗喃存在下以封闭  $\sigma_1$  受体的条件下进行测定。膜蛋白在冰上解冻后,用培养缓冲溶液 (50 mmol/L Tris-HCl, pH=7.4, 21  $^{\circ}$ C) 稀释,再次匀浆。实验的蛋白浓度用二喹啉甲酸 (BCA) 方法测定。非特异性结合试剂采用 10  $\mu$ mol/L 氟哌啶醇。待测化合物的温育温度和时间分别为 21  $^{\circ}$ C 和 120 min。所有的实验均重复 3 次。用迭代非线性曲线拟合法得出参数  $IC_{50}$  值。应用 Cheng-Prusoff 方程由  $IC_{50}$  值计算得出抑制常数 ( $K_i$ ) 值。

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + c(LT)/K_d} \quad (1)$$

$c(LT)$  为放射性配体的浓度,  $K_d$  为放射性配体与受体结合的平衡解离常数。

### 1.4 $^{99}Tc^m$ -Indole-MAMA 的放射化学合成及纯化

**1.4.1**  $^{99}Tc^m$ -Indole-MAMA 的合成 将 2 mg 配体 5 溶于 2 mL 乙醇中,形成 1 g/L 配体溶液。取 200  $\mu$ L  $^{99}Tc^m$ -GH, 加入 100  $\mu$ L 配体溶液,调节 pH=5.5~6.0, 在 80~90  $^{\circ}$ C 的水浴中加热 30 min, 冷却后,用饱和  $NaHCO_3$  溶液中和至 pH=7, 薄层色谱法测定标记率, 展开体系: 生理盐水/聚酰胺片。

**1.4.2**  $^{99}Tc^m$ -Indole-MAMA 的纯化及 HPLC 分析 采用高效液相系统配置 Packard 500 TR 系列的放射性检测器, Alltech C18 反相柱, 淋洗条件为梯度淋洗, 流速为 1 mL/min。流动相淋洗条件列入表 2。

表 2 流动相淋洗条件

Table 2 Eluent condition of the mobile phase

$t$ /min	$\varphi$ (乙腈(Acetonitrile)) <sup>1)</sup> /%	$\varphi$ (H <sub>2</sub> O) <sup>1)</sup> /%
0	0	100
5	20	80
20	80	20
30	100	0

注 (Note): 1)  $\varphi$ (TFA)=0.1%

## 2 结果与讨论

### 2.1 中间体及目标化合物的结构鉴定

Indole-I 和 Indole-MAMA-Re 的结构及中间体均通过 IR、NMR、MS 分析确证。

#### (1) 化合物 2

IR: 3 051, 2 933, 1 511, 1 459, 1 434, 1 383, 1 220, 1 133, 839, 741  $\text{cm}^{-1}$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.66(d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 7.46~7.50(m, 3H), 7.20~7.29(m, 4H), 7.12(s, 1H), 3.50(t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.87(t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.00~2.06(m, 2H), 1.91~1.97(m, 2H)。EI-MS: 理论值, 345.02; 计算值, 345.05。

#### (2) 化合物 3

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.55(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.47~7.50(m, 3H), 7.19~7.28(m, 4H), 7.13(s, 1H), 6.72(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.23(brs, 4H), 2.88(t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.65(brs, 4H), 2.51(brs, 2H), 1.81~1.86(m, 2H), 1.72(brs, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.8, 159.8, 150.8, 137.8, 136.3, 128.9, 125.9, 125.1, 122.5, 119.8, 119.3, 118.1, 116.5, 116.3, 110.2, 81.4, 58.5, 53.0, 48.6, 27.9, 26.7, 24.9。EI-MS: 理论值, 553.35; 计算值, 553.14。

#### (3) 化合物 4

IR: 3 366, 3 055, 2 927, 1 676, 1 594, 1 511, 1 489, 1 458, 1 444, 1 221, 840, 742, 700  $\text{cm}^{-1}$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.29~7.52(m, 16H), 7.07~7.19(m, 22H), 6.91(s, 1H), 2.94(d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.77(s, 2H), 2.65(t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.31~2.32(m, 2H), 2.26~2.27

(m, 3H), 2.17~2.18(m, 2H), 1.59(t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.39~1.50(m, 4H)。

#### (4) Indole-MAMA

产物未经纯化直接进行下步的反应。

#### (5) Indole-MAMA-Re

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.01~7.21(m, 8H), 6.80(t, 1H), 4.59~4.66(m, 2H), 4.06~4.14(m, 4H), 3.55~3.58(m, 2H), 3.36(m, 2H), 3.20~3.28(m, 4H), 1.90(m, 4H)。EI-MS: 理论值, 659.39; 计算值, 659.11。

### 2.2 Indole-I 和 Indole-MAMA-Re 对 $\sigma$ 受体的亲和力和选择性

通过竞争结合曲线求得 Indole-I 和 Indole-MAMA-Re 抑制放射性配体与  $\sigma_1$  受体或  $\sigma_2$  受体结合一半时所需的浓度  $\text{IC}_{50}$  值。化合物 Indole-I、Indole-MAMA-Re 对  $\sigma_2$  受体的竞争结合曲线示于图 4。通过 Cheng-Prusoff 方程得到上述两个化合物对  $\sigma_1$  受体和  $\sigma_2$  受体的抑制常数  $K_i$  值列入表 3。

对于本工作研究的吲哚类化合物, 在吲哚环的 N 原子上引入 4-氟苯基, 可大大提高化合物对  $\sigma_2$  受体的亲和力和选择性<sup>[9]</sup>。而当哌嗪环相连的苯环上没有取代基时, 化合物对  $\sigma_2$  受体的亲和力 ( $\text{IC}_{50} = 0.69$  nmol/L) 和选择性 ( $K_i(\sigma_1)/K_i(\sigma_2) = 39$ ) 均较高, 而在该苯环引入 F 原子后, 化合物对  $\sigma_1$  受体 ( $\text{IC}_{50} = 440$  nmol/L) 和  $\sigma_2$  受体 ( $\text{IC}_{50} = 7.5$  nmol/L) 的亲和力均降低, 但仍保持对  $\sigma_2$  受体的高亚型选择性 ( $K_i(\sigma_1)/K_i(\sigma_2) = 59$ )。由表 3 和图 4 可知, 当在该苯环引入碘原子后, 化合物对  $\sigma_2$  受体 ( $K_i(\sigma_2) = 0.162$   $\mu\text{mol/L}$ ) 的亲和力和亚型选择性 ( $K_i(\sigma_1)/K_i(\sigma_2) = 3.5$ ) 均降低。因此, 在哌嗪环的苯环上不宜引入体积大的卤素取

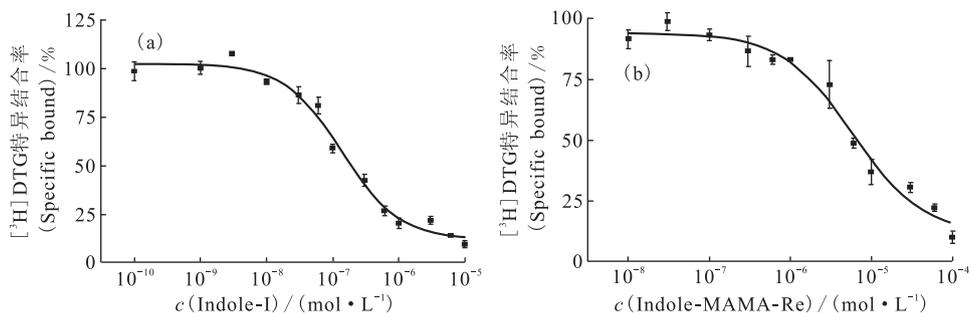


图 4 化合物 Indole-I(a)、Indole-MAMA-Re(b)与<sup>[3</sup>H]DTG 对  $\sigma_2$  受体的竞争结合曲线

Fig. 4 Competition curves of [<sup>3</sup>H]DTG binding to  $\sigma_2$  receptors in rat liver by Indole-I(a) and Indole-MAMA-Re(b)

表 3 Indole-I 和 Indole-MAMA-Re

对  $\sigma$  受体的抑制常数  $K_i$  值Table 3 The  $K_i$  values of Indole-I and Indole-MAMA-Re for  $\sigma$  receptors

化合物 (Compounds)	$K_i(\sigma_1)/$ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$K_i(\sigma_2)/$ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$K_i(\sigma_1)/$ $K_i(\sigma_2)$
Indole-I	$0.574 \pm 0.355$	$0.162 \pm 0.030$	3.5
Indole-MAMA-Re	$3.75 \pm 2.22$	$7.83 \pm 4.87$	0.5

注(Note):  $n=3$ 

代基。若用 Re-MAMA 螯合基团替代哌嗪环部分,化合物对  $\sigma_1$  受体( $K_i=3.75 \mu\text{mol/L}$ )、 $\sigma_2$  受体( $K_i=7.83 \mu\text{mol/L}$ )的亲合力均降低到  $\mu\text{mol/L}$  数量级,说明哌嗪环部分也是配体受体的重要结合位点。根据 Glennon<sup>[12-13]</sup> 提出的  $\sigma_1$  和  $\sigma_2$  受体配体的药效团模型, $\sigma_1$  和  $\sigma_2$  受体配体都应具有 1 个碱性氮原子和 2 个疏水性区域。比较 Re-MAMA 螯合基团与哌嗪环的结构发现,MAMA 的 N 原子与 Re 原子配位后可能失去碱性 N 原子的特征,Re-MAMA 螯合基团由于存在酰胺键导致脂溶性降低,也就是说,用 Re-MAMA 螯合基团替代哌嗪环部分后,可能影响了配体受体的 2 个作用位点,所以导致配体对  $\sigma_1$  和  $\sigma_2$  受体的亲合力都大大降低。由于希望得到  $^{99}\text{Tc}^m$  标记的  $\sigma_2$  受体显像剂,需要降低该配合物对  $\sigma_1$  受体的亲合力,提高配合物对  $\sigma_2$  受体的亲合力,从而提高亚型选择性,因此,利用整体法设计  $^{99}\text{Tc}^m$  标记的受体配体时,需要慎重选择  $^{99}\text{Tc}^m$  螯合基团以及替换原配体结构的部位,破坏配体对  $\sigma_1$  受体的作用位点,而尽量保持配体对  $\sigma_2$  受体的作用位点,只有这样才有可能得到对  $\sigma_2$  受体具有高亲合力和高亚型选择性的  $^{99}\text{Tc}^m$  标记的  $\sigma_2$  受体显像剂。因此希望在本工作化合物的基础上,通过进一步的结构修饰,提高化合物对  $\sigma_2$  受体的亲合力。

### 2.3 $^{99}\text{Tc}^m$ -Indole-MAMA 的标记及 $^{99}\text{Tc}^m$ -Indole-MAMA 与 Indole-MAMA-Re 的 HPLC 分析

$^{99}\text{Tc}^m$ -GH 的标记率大于 99%,采用配体交换法制备  $^{99}\text{Tc}^m$ -Indole-MAMA 的标记率为 47%。经 HPLC 分析后, $^{99}\text{Tc}^m$ -Indole-MAMA 的放化纯大于 90%。纯化后经 HPLC 分析,稳定配体 Indole-MAMA-Re 在 C18 反相柱上的保留时间为 27.6 min(图 5),标记化合物  $^{99}\text{Tc}^m$ -Indole-

MAMA 的保留时间为 28.5 min(图 6),两者保留时间仅相差 0.9 min,说明制备的标记物为  $^{99}\text{Tc}^m$ -Indole-MAMA。

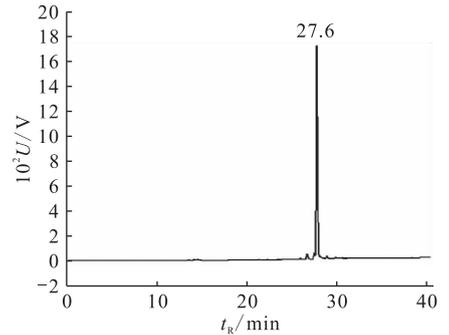
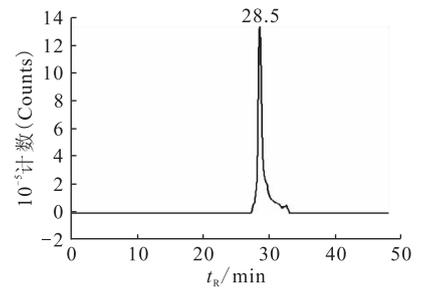


图 5 Indole-MAMA-Re 的 HPLC 谱图

Fig. 5 HPLC analysis of Indole-MAMA-Re

图 6  $^{99}\text{Tc}^m$ -Indole-MAMA 的 HPLC 谱图Fig. 6 HPLC analysis of  $^{99}\text{Tc}^m$ -Indole-MAMA

## 3 结 论

以对  $\sigma_2$  受体具有高亲合力和高亚型选择性的 1-(4-氟苯)-3-[4-(4-苯-1-哌嗪)-1-丁基]-1H-吡啶配体为先导化合物,设计了放射性碘和  $^{99}\text{Tc}^m$  标记的吡啶类  $\sigma_2$  受体肿瘤放射性示踪剂,合成了其稳定化合物 (Indole-I 和 Indole-MAMA-Re) 和标记前体 (Indole-MAMA),测定了 Indole-I 和 Indole-MAMA-Re 对  $\sigma_1$  和  $\sigma_2$  受体的亲合力。结果表明,在哌嗪环的苯环上不宜引入体积大的卤素取代基,在设计  $^{99}\text{Tc}^m$  标记物时,必须在保持  $\sigma_2$  受体配体作用位点的前提下引入  $^{99}\text{Tc}^m$  螯合基团。 $^{99}\text{Tc}^m$ -Indole-MAMA 与 Indole-MAMA-Re 的 HPLC 分析结果表明,制备的  $^{99}\text{Tc}^m$ -Indole-MAMA 放化纯大于 90%。今后可在本文化化合物的基础上通过结构优化,设计合成对  $\sigma_2$  受体具有高亲合力和选择性的吡啶类 SPECT 肿瘤显像剂。

## 参考文献:

- [1] Vilner B J, John C S, Bowen W D. Sigma-1 and Sigma-2 Receptors are Expressed in a Wide Variety of Human and Rodent Tumor Cell Lines[J]. *Cancer Res*, 1995, 55(2): 408-413.
- [2] Bourrie B, Bribes E, Derocq J-M, et al. Sigma Receptor Ligands: Applications in Inflammation and Oncology[J]. *Curr Opin Invest Drugs*, 2004, 5: 1 158-1 163.
- [3] Quirion R, Bowen W D, Itzhak Y, et al. A Proposal for the Classification of Sigma Binding Sites[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1992, 13: 85-86.
- [4] Mach R H, Smith C R, Al-Nabulsi I, et al.  $\sigma_2$  Receptors as Potential Biomarkers of Proliferation in Breast Cancer[J]. *Cancer Res*, 1997, 57: 156-161.
- [5] Wheeler K T, Wang L-M, Wallen C A, et al. Sigma-2 Receptors as a Biomarker of Proliferation in Solid Tumours [J]. *Br J Cancer*, 2000, 82(6): 1 223-1 232.
- [6] Al-Nabulsi I, Mach R H, Wang L-M, et al. Effect of Ploidy, Recruitment, Environmental Factors, and Tamoxifen Treatment on the Expression of Sigma-2 Receptors in Proliferating and Quiescent Tumour Cells[J]. *Br J Cancer*, 1999, 81(6): 925-933.
- [7] Mach R H, Wheeler K T. Imaging the Proliferative Status of Tumor With PET[J]. *J Label Compd Radiopharm*, 2007, 50: 366-369.
- [8] 张秋艳,樊彩云,贾红梅. Sigma 受体显像剂[J]. *化学进展*, 2007, 19(5): 713-721.
- [9] Perregaard J, Ejner K, Sanchez C, et al.  $\sigma$  Ligands With Subnanomolar Affinity and Preference for the  $\sigma_2$  Binding Site. 1, 3-( $\omega$ -Aminoalkyl)-1*H*-Indoles [J]. *J Med Chem*, 1995, 38: 1 998-2 008.
- [10] Bowen W D. Sigma Receptors: Recent Advances and New Clinical Potentials[J]. *Pharm Acta Helv*, 2000, 74: 211-218.
- [11] 樊彩云,贾红梅,Deuther-Conrad W,等. 新的<sup>99m</sup>Tc标记 $\sigma$ 受体肿瘤显像剂[J]. *中国科学 B辑*, 2005, 35(6): 499-503.
- [12] Glennon R A. Pharmacophore Identification for Sigma-1( $\sigma_1$ ) Receptor Binding: Application of the "Deconstruction- Reconstruction-Elaboration" Approach [J]. *Mini-Rev Med Chem*, 2005, 5: 927-940.
- [13] Glennon R A. Binding Characteristics of  $\sigma_2$  Receptor Ligands[J]. *Brazilian J Pharm Sci*, 2005, 41: 1-12.