

도파민운반체 방사성추적자 N -(3-[^{18}F]Fluoropropyl)-2 β - carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropane의 합성

삼성서울병원 핵의학과, 삼성생명과학연구소 임상의학연구센터, 성균관대학교 의과대학, 인하대학교 화학과¹
최연성 · 오승준 · 지대윤¹ · 김상은 · 최 용 · 이경한 · 김병태

Synthesis of a Dopamine Transporter Imaging Agent, N -(3-[^{18}F]fluoropropyl)- 2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropane

Yearn Seong Choe, Ph.D., Seung-Jun Oh, Ph.D., Dae Yoon Chi, Ph.D.,¹ Sang Eun Kim, M.D.,
Yong Choi, Ph.D., Kyung Han Lee, M.D. and Byung-Tae Kim, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, Center for Clinical Research,
Samsung Biomedical Research Institute, Sungkyunkwan University School of Medicine,
Seoul, Korea; and Department of Chemistry, Inha University,¹ Incheon, Korea

Abstract

Purpose: N -(3-[^{18}F]Fluoropropyl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropane ($[^{18}\text{F}]$ FP-CIT) has been shown to be very useful for imaging the dopamine transporter. However, synthesis of this radiotracer is somewhat troublesome. In this study, we used a new method for the preparation of $[^{18}\text{F}]$ FP-CIT to increase radiochemical yield and effective specific activity. **Materials and Methods:** $[^{18}\text{F}]$ FP-CIT was prepared by N -alkylation of nor- β -CIT (2 mg) with 3-bromo-1-[^{18}F]fluoropropane in the presence of Et_3N (5-6 drops of DMF/ CH_3CN , 140 $^\circ\text{C}$, 20 min). 3-Bromo-1-[^{18}F]fluoropropane was synthesized from 5 μL of 3-bromo-1-trifluoromethanesulfonyloxypropane (3-bromopropyl-1-triflate) and $n\text{Bu}_4\text{N}^{18}\text{F}$ at 80 $^\circ\text{C}$. The final compound was purified by reverse phase HPLC and formulated in 13% ethanol in saline. **Results:** 3-Bromo-1-[^{18}F]fluoropropane was obtained from 3-bromopropyl-1-triflate and $n\text{Bu}_4\text{N}^{18}\text{F}$ in 77-80% yield. N -Alkylation of nor- β -CIT with 3-bromo-1-[^{18}F]fluoropropane was carried out at 140 $^\circ\text{C}$ using acetonitrile containing a small volume of DMF as the solvents. The overall yield of $[^{18}\text{F}]$ FP-CIT was 5-10% (decay-corrected) with a radiochemical purity higher than 99% and effective specific activity higher than the one reported in the literature based on their HPLC data. The final $[^{18}\text{F}]$ FP-CIT solution had the optimal pH (7.0) and it was pyrogen-free. **Conclusion:** In this study, 3-bromopropyl-1-triflate was used as the precursor for the $[^{18}\text{F}]$ fluorination reaction and new conditions were developed for purification of $[^{18}\text{F}]$ FP-CIT by HPLC. We established this new method for the preparation of $[^{18}\text{F}]$ FP-CIT, which gave high effective specific activity and relatively good yield. (Korean J Nucl Med 1999;33:298-305)

Key Words: $[^{18}\text{F}]$ Fluoropropyl-CIT, Dopamine transporter, Effective specific activity, 3-Bromopropyl-1-triflate, Positron emission tomography

Received May 7, 1999; revision accepted May 28, 1999

Corresponding Author: Yearn Seong Choe, Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, 50 Ilwon-Dong, Kangnam-Ku, Seoul 135-710, Korea

Tel: (02) 3410-2623, Fax: (02) 3410-2639, E-mail: yschoe@samsung.co.kr

* 이 연구의 일부는 과학재단(97-03-01-01-5-L)의 지원과 삼성생명과학연구소 연구비(C-97-033)의 보조로 이루어졌음.

서 론

도파민운반체는 도파민신경말단의 원형질막에 위치하며 시냅스전 신경말단을 통하여 도파민의 재흡수를 조절하는 단백질로, 파킨슨병과 알츠하이머병 환자에서 도파민운반체의 밀도가 감소한다는 것이 알려져 있어 도파민운반체에 대한 연구에 많은 관심이 모아지고 있다.¹⁻⁴⁾ 이 도파민운반체에 선택성이 높은 방사성추적자를 사용하여 얻은 체내 영상이 뇌의 신경학적 상태를 모니터링하는데 유용하게 이용되어 왔으며 현재에도 새로운 방사성추적자를 개발하려는 연구가 계속 진행되고 있다. 이들 중 tropane 고리를 포함하지 않는 추적자로서 [¹¹C]nomifensin,⁵⁾ [¹⁸F]GBR-133119⁶⁾ 및 [¹¹C]methylphenidate 등⁷⁾이 합성되었고, 이 중에서 [¹¹C]nomifensin은 뇌 섭취가 빠르나 도파민운반체에 비특이결합이 크고 [¹⁸F]GBR-133119 또한 높은 비특이결합을 보인다. Tropane 고리를 함유한 [N-methyl-¹¹C]-(-)-cocaine은 도파민운반체가 풍부한 선조체에 섭취가 잘 되나 배설이 또한 빨라서 도파민운반체 영상에는 적합하지 않다.^{1,8)} 그러나 코카인 유도체들은 PET과 SPECT를 사용하여 도파민운반체를 영상화하는데 유용성이 크다고 알려져 있다. 이 중에서도 phenyl기가 tropane 고리에 직접 연결되어 있는 β-CFT,⁹⁾ β-CIT^{10,11)} 및 IPT⁸⁾가 코카인에 비하여 도파민운반체에 대한 친화도가 매우 높고 3β-위치에 ester기가 없으므로 코카인에서 일어날 수 있는 가수분해가 일어나지 않아 ¹¹C 또는 ¹²³I로 표지되었다. 특히 [¹²³I]β-CIT는 임상에 활발히 응용되어 왔으나 뇌역학이 매우 느리고 도파민운반체 뿐만 아니라 세로토닌운반체에도 결합하는 단점이 있다. 따라서 β-CIT의 트로판 고리의 질소원자에 fluoroalkyl기를 도입한 화합물들이 합성되었고, 이들 화합물 중에서 FP-CIT는 [³H]GBR-12935를 사용하여 체외에서 친화도를 측정하였을 때 Ki 값이 3.50±0.39 nM로 질소원자에 메틸기가 도입된 β-CIT의 Ki 값(1.40±1.40 nM)과 유사하였으며,¹²⁾ 체내에서는 도파민운반체에 대한 높은 선택성과 바람직한 뇌역학을 나타내어 ¹¹C, ¹⁸F 및 ¹²³I로 표지되어 연구가 진행되어왔다. 이들

중 ¹¹C과 ¹⁸F으로 표지된 FP-CIT를 각각 원숭이에서 PET을 실행한 결과¹³⁾ 선조체에 높은 선택성을 나타내지만, 전자가 후자에 비해 뇌의 시상에 초기 섭취율이 높으며, 원숭이 혈장에서의 대사물질 중의 하나인 [¹¹C]nor-β-CIT는 세로토닌운반체에 친화도가 크며 뇌를 통과한다고 보고되어 있다. 반면에 [¹⁸F]FP-CIT는 비방사성 대사물질로 생성된 nor-β-CIT가 표지되어 있지 않으므로 방사능이 세로토닌운반체에 섭취되지 않아 도파민운반체에 대한 유력한 방사성추적자로 평가된다.

[¹⁸F]FP-CIT는 낮은 방사화학적 수율과 표지의 난이도 등으로 인하여 최근에야 합성이 가능하여졌고, 2가지의 합성방법이 보고되어 있다. 첫 번째는 tropane 고리의 질소원자에 propyl mesylate가 부착되어 있는 전구물질(Fig. 1B)을 K[¹⁸F]F/Kryptofix와 반응시키는 방법으로,¹⁴⁾ 한 단계 반응으로 [¹⁸F]FP-CIT를 얻을 수 있다는 장점이 있으나 전구물질의 합성이 용이하지 않고 전구물질과 최종생성물의 분리가 용이하지 않을 것으로 사료된다(Fig. 1). 두 번째는 3-halo-1-[¹⁸F]fluoropropane을 먼저 합성한 후 nor-β-CIT (Fig. 2D)와 반응시키는 방법^{13,15)} 3-halo-1-[¹⁸F]fluoropropane은 dihalopropane (halogen=Br 또는 I)과 K[¹⁸F]F/Kryptofix로부터 얻어진다. 이 방법은 반응하지 않고 남아있는 전구물질이 nor-β-CIT와 반응하여 부산물이 생성될 수 있고 이 부산물이 최종 생성물과 분리가 용이하지 않아 최종 생성물의 유효비방사능이 높지 않을 것으로 추측된다.

이 연구에서는 3-bromo-1-[¹⁸F]fluoropropane을 nor-β-CIT와 반응시키는 새로운 합성법을 도입하고 새로운 HPLC 정제조건을 개발하여 유효비방사능이 높고 비교적 방사화학적 수율이 높은 [¹⁸F]FP-CIT를 합성하고자 하였다.

대상 및 방법

[¹⁸F]F⁻는 ¹⁸O(p,n)¹⁸F 핵반응에 의하여 사이클로트론(GE PETtrace, Uppsala, Sweden)으로부터 생산되었다. 전구물질인 nor-β-CIT는 Research Biochemicals International (Natick, MA, USA)로부터

구입하였고, [¹⁸F]FP-CIT의 동정을 위하여 사용된비 방사성 FP-CIT는 일본의 Nihon Medi-Physics Co., Ltd.에서 제공되었다. High Performance Liquid Chromatography (HPLC)는 Thermo Separation Products (Fremont, CA, USA) 시스템을 사용하였고, semipreparative column은 Alltech (Econosil C18, 10×250 mm, 10 μ)에서 구입하였다. 방사능 박층크로마토그래피(Radio-Thin Layer Chromatography)는 silica gel plate (Silica gel F60 254, Merck)를 이용하여 Bioscan TLC analyzer (System 200 Imaging Scanner, Washington DC, USA)로 스캔하였다. 발열성 검사(pyrogen test)는 LAL kit (Associates of Cape Cod, Inc. USA)를 이용하여 측정하였다. ¹H-과 ¹³C-NMR은 Varian Gemini-200을 이용하여 얻었으며, chemical shift는 δ (ppm) 단위로 나타내었고 tetramethylsilane을 기준 물질로 하였다. Mass spectrometer는 HP model 5985B spectrometer를 사용하여 얻었다.

1. 3-Bromopropyl-1-triflate (Fig. 2B)의 합성

3-Bromopropanol (0.5 g, 3.6 mmol)과 2,6-lutidine (1 mL, 7.92 mmol)을 0℃에서 CH₂Cl₂ 5 mL에 넣고 이 용액에 trifluoromethanesulfonic anhydride (2.13 g, 7.56 mmol)를 반응액의 온도가 상승되지 않도록 주의하면서 천천히 첨가하였다. 반응액을 30분 동안 교반시킨 후 10% ethyl acetate가 포함된 n-hexane 용액 1 mL를 넣고 silica gel plug를 통과시켰다. 남아있는 용매를 감압 증류시키고,

Kugelrohr 증류장치(120℃, 5 mmHg)를 이용하여 정제하였더니 0.94 g (95%)의 무색액체가 얻어졌다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.35 (quin, 2H, J=6 Hz, 2-CH₂), 3.48 (t, 2H, J=6.2 Hz, 3-CH₂Br), 4.68 (t, 2H, J=6 Hz, 1-CH₂OTf); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 27.18 (3-CH₂Br), 31.66 (2-CH₂), 74.61 (1-CH₂OTf), 109, 115.3, 121.7, 128 (CF₃); MS m/z (relative intensity) 123, 122, 121, 120, 69, 41.

2. 3-Bromo-1-[¹⁸F]fluoropropane (Fig. 2C)의 합성

사이클로트론에서 생산된 [¹⁸F]F⁻는 H₂¹⁸O에 녹아 있으므로 음이온교환수지(AG1-X8)를 통과시켜 분리하거나 직접 phase transfer catalyst로서 nBu₄NOH (40% 수용액, 5 μL, 18.2 μmol)나 nBu₄NHCO₃ (18.2 μmol)를 첨가하여 nBu₄N¹⁸F의 형태로 얻었다. 이 용액에 아세트니트릴(300 μL×2)을 넣고 80℃에서 질소가스를 이용하여 물을 제거한 뒤, 무수 THF 200 μL를 이용하여 이 방사능을 반응용기로 옮겼다. 이 반응용기에 3-bromopropyl-1-triflate (Fig. 2B; 5 μL, 30-34 μmol)를 넣고, 80℃에서 2분 동안 반응시켜 3-bromo-1-[¹⁸F]fluoropropane을 77~80%의 방사화학적 수율로 얻었다(n=20).

3. [¹⁸F]FP-CIT (Fig. 2A)의 합성

아세트니트릴 200 μL에 녹인 nor-β-CIT (2 mg, 5.38 μmol)를 3-bromo-1-[¹⁸F]fluoropropane (Fig. 2C)이 들어있는 반응용기에 넣고, 이 반응액에 Et₃N (6 μL, 43 μmol)과 DMF 5~6방울을 첨가한 뒤

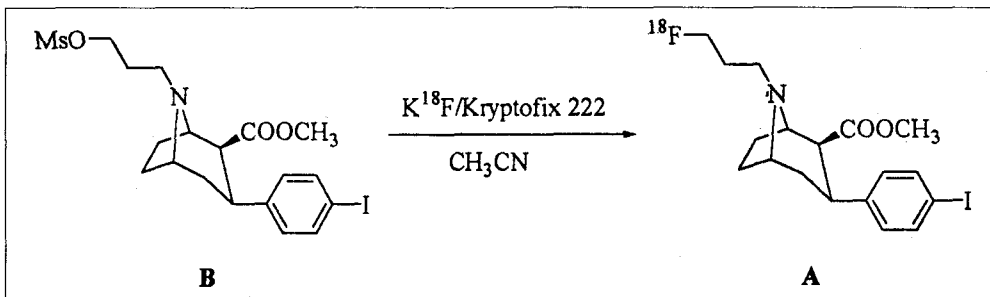


Fig. 1. Synthesis of [¹⁸F]FP-CIT is based on nucleophilic fluorination of the mesylate precursor (Fig. 1B) by K¹⁸F/Kryptofix.

140 °C에서 20분동안 교반시켰다. 반응이 완료되면 반응액의 온도를 상온으로 낮추고, 이 반응액을 CH₂Cl₂:MeOH (9:1) 용액을 이용하여 1 cm의 실리카 겔과 1 cm의 Na₂SO₄로 충전된 칼럼에 통과시킨 뒤 용매를 제거하였다. 이것을 1 mL의 HPLC 용액에 재용해한 후, reverse phase HPLC에 의해 정제하였다. HPLC 용매로는 처음 5분 동안은 0.8%의 Et₃N이 함유된 물 100%를 사용하였고 그후 3분 동안은 25:75 비율의 물(Et₃N 0.8% 포함):메탄올 혼합액으로 바꾸고 그 이후는 이 혼합액을 계속하여 사용하였다. 유출액의 속도는 분당 4 mL이었다. 정제된 화합물은 플라스크에 모아서 감압증류한 후, 13%의 에탄올을 함유하는 생리식염수에 용해시키고 무균 필터(0.22 μm)를 통과시켜 정제된 [¹⁸F]FP-CIT를 얻었다. 감쇠보정 후 방사화학적 수율은 5~10% (n=7), 합성시간은 정제시간을 포함하여 100분이 소요되었다.

4. 정도관리

방사화학적 순도는 최종생성물을 2:1의 ethyl acetate:n-hexane 혼합액을 전개용매로 사용하여 방사능 박층크로마토그래피로 분석하여 결정하였다. 유효비방사능은 25:75 비율의 물(Et₃N 0.8% 포함):메탄올을 사용하여 reverse phase HPLC에 의하여

측정하였다. [¹⁸F]FP-CIT 주사액의 pH는 pH paper를 사용하여 측정하였고 발열성의 유무는 LAL kit를 사용하여 측정하였다.

결 과

방사능이 음이온교환수지를 통과하여 얻어질 때 ¹⁸F이 nBu₄N¹⁸F로 회수되는 수율은 약 94~95%이나, 수지를 사용하지 않는 경우에는 회수율과 nBu₄N¹⁸F의 반응성이 사용되는 phase transfer catalyst에 따라 달라졌다. Phase transfer catalyst로서 nBu₄NHCO₃를 사용하면 생성된 nBu₄N¹⁸F의 재용해 수율이 비교적 낮고 fluorination 반응 수율은 높은 반면에, nBu₄NOH를 사용할 때는 반대의 결과를 초래하였다.

3-Bromopropyl-1-triflate (Fig. 2B)는 3-bromopropanol과 trifluoromethanesulfonic anhydride로부터 용이하게 얻어지는데(Fig. 2), 상온에서는 불안정하기 때문에 -20 °C에서 보관하였다. 이 triflate (5 μL)를 전구물질로 80 °C에서 2분 동안 [¹⁸F]fluorination하여 3-bromo-1-[¹⁸F]fluoropropane을 77~80%의 방사화학적 수율로 얻었고, Sep-Pak이나 증류 등의 정제를 하는 문헌에 보고된 방법과는^{13,15)} 달리 특별한 정제없이 다음 반응에 사용하였다. 3-Bromo-1-

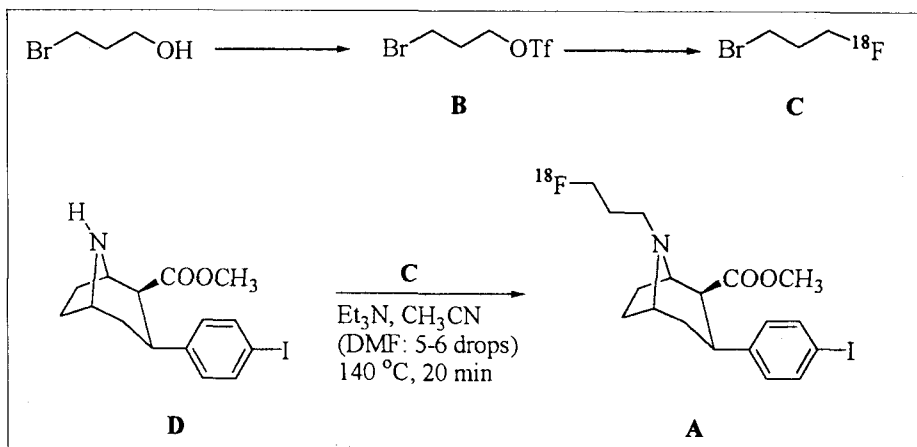


Fig. 2. Synthesis of [¹⁸F]FP-CIT is based on alkylation of nor-β-CIT (Fig. 2D) with 3-bromo-1-[¹⁸F]fluoropropane (Fig. 2C) which is obtained from [¹⁸F]fluoride ion displacement reaction of the triflate (Fig. 2B).

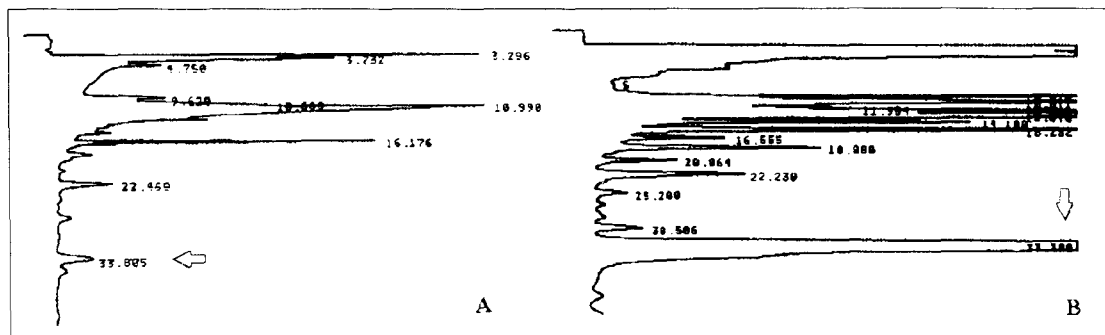


Fig. 3. HPLC traces: trace A (Fig. 3A) was monitored by a UV detector (254 nm) and trace B by a NaI(Tl) radioactivity detector. [¹⁸F]FP-CIT is eluted at 33-34 min which is indicated by an arrow in trace B (Fig. 3B).

[¹⁸F]fluoropropane과 nor-β-CIT의 반응은 140℃의 반응온도에서 최소량의 DMF를 사용하여 실행하였다(Fig. 2). 일반적으로 알킬화 반응에는 DMF가 가장 적절한 용매로 쓰여지나 높은 비점 때문에 제거하기가 어려워 HPLC를 사용하여 정제할 때 문제가 되었다. 그러나 반응용매로 아세트니트릴 만을 사용하면 알킬화반응의 수율이 매우 낮으므로 소량(약 5~6방울)의 DMF를 사용하여 수율을 증가시켰다. 이 반응생성물을 HPLC로 정제할 때 25:75 비율의 물(Et₃N 0.8% 포함):메탄올을 처음부터 사용하는 대신에 물(Et₃N 0.8% 포함)을 처음 5분 동안 사용하여 일부의 [¹⁸F]FP-CIT가 DMF에 동반되어 나오는 것을 방지함으로써 방사화학적 수율을 20% 정도 증가시킬 수 있었다. 반응액을 silica gel plug에 통과시키고 HPLC로 정제하면 radioactivity detector에서 볼 때 [¹⁸F]FP-CIT가 33~34분에서 유출되었고(Fig. 3B), UV detector에서 볼 때는 이 시간에 유출되는 비방사성물질의 피크가 매우 작았다(Fig. 3A). 생성된 [¹⁸F]FP-CIT는 비방사성 동일물질인 FP-CIT와 HPLC에 동시에 주입하여 같은 시간에 유출되는 것으로 확인하였다.

생성물을 2:1의 ethyl acetate:n-hexane 혼합액을 전개용매로 사용하여 방사능 박층크로마토그래피로 분석할 때, 한 개의 피크(Rf=0.36)를 나타냈고 방사화학적 순도는 99% 이상이었다(Fig. 4). 유효비방사능은 Fig. 3A에 있는 HPLC trace에서 Fig 3B의 방사성추적자의 피크에 해당하는 위치에서 유출된 비

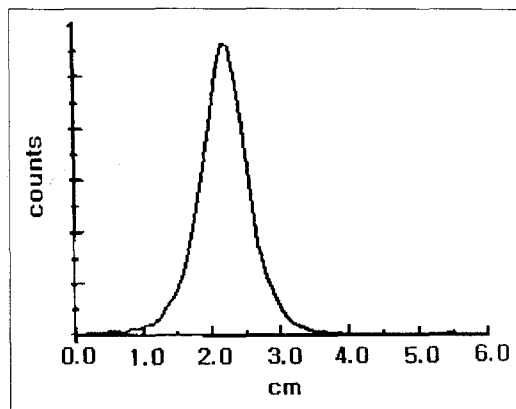


Fig. 4. Radiochromatogram (TLC) of [¹⁸F]FP-CIT after HPLC purification shows a radiochemical purity higher than 99%. TLC analysis was performed using a silica gel plate and developing solvents (2:1-ethyl acetate:n-hexane).

방사성물질의 농도가 낮았고, 정제된 [¹⁸F]FP-CIT를 다시 HPLC로 분석할 때 37 GBq/μmol 이상으로 높았다. 용해도를 높이기 위하여 [¹⁸F]FP-CIT는 13% 에탄올-생리식염수 용액에 용해하였으며, 주사액의 pH는 약 7.0이었고 발열성 검사 결과 발열물질은 존재하지 않았다.

고 찰

도파민운반체를 영상화하는데 필요한 새로운 방

사성추적자들이 합성되어 설치류, 원숭이 및 사람에게서 평가되어왔다. 특히 tropane 고리의 질소원자에 전자밀도를 변화시키거나 phenyltropane 고리의 친지방성을 변화시킬 수 있는 치환체를 도입하면 도파민운반체에 대한 선택성과 친화도에 영향을 미칠 수가 있다.¹⁶⁾ 따라서 β-CIT의 트로판 고리의 질소원자에 fluoropropyl기를 갖는 화합물이 도파민운반체를 연구하는데 유용할 것으로 평가되어 방사성동위원소로 표지된 FP-CIT가 여러 연구팀에 의하여 합성되어졌다. 최근까지 저자들을 비롯한 세 연구팀에 의하여 독자적인 연구가 수행되어 [¹⁸F]FP-CIT의 합성이 가능하여졌고, 파킨슨병 환자 및 정상인에서 평가되어 유용한 결과를 보였다.¹⁴⁾ 그러나 [¹⁸F]FP-CIT가 임상에 사용되기 위하여는 용이한 합성, 높은 방사화학적 수율과 높은 유효비방사능이 요구되어진다. 이 연구에서는 이러한 요구에 부응하기 위하여 새로운 방법을 사용하여 [¹⁸F]FP-CIT를 합성하였고 새로운 정제조건을 개발하였다.

이 연구에서 합성된 [¹⁸F]FP-CIT (Fig. 2A)는 다른 합성법과는^{13,14)} 달리 3-bromopropyl-1-triflate에서 얻어진 3-bromo-1-[¹⁸F]fluoropropane을 사용하여 nor-β-CIT를 알킬화하여 얻어졌다(Fig. 2). 반응성이 큰 triflate기는 물의 존재 하에서 쉽게 히드록시기로 전환되므로 최종 생성물과 쉽게 분리되어 유효비방사능을 높일 수 있고, ¹⁸F과의 치환반응에서도 수율이 높은 장점을 가지고 있다. 한 단계반응으로 용이하게 얻어진 3-bromopropyl-1-triflate를 nBu₄N¹⁸F와 반응시킬 때, 용매로 사용된 THF를 합성 전에 바로 증류하여 사용하였으며, 생성된 3-bromo-1-[¹⁸F]fluoropropane의 방사화학적 수율은 77~80%로 매우 높았다.¹⁷⁾ 문헌에 의하면 상온에서 소량(1 μL, 6~6.8 μmol)의 전구물질을 사용하여 상기의 생성물을 60%의 수율로 얻었다고 보고되어 있으나,¹⁸⁾ 상온에서는 극히 적은 양의 3-bromo-1-[¹⁸F]fluoropropane 만이 생성되었다. 또한 120℃ 이상의 반응온도에서는 방사능 박층크로마토그래피로 측정할 때 생성물 이외에 부산물이 생성되었으며 Goodman 등¹⁵⁾에 의해 보고된 결과와 비교할 때 이 부산물은 3-[¹⁸F]fluoropropyl-1-triflate로 추측되었다. 반응온도가 120℃ 이하일 때는 부산물의 생성없

이 원하는 3-bromo-1-[¹⁸F]fluoropropane 만을 얻을 수 있었다. 전구물질은 과량을 사용할 때 방사화학적 수율이 증가하나, 최종생성물의 비방사능을 고려하여 적정량을 사용하였다. 3-Bromo-1-[¹⁸F]fluoropropane의 합성시간은 2분이 소요되었고 바로 알킬화반응에 사용되었기 때문에, 이 방법은 문헌에 보고된 다른 방법보다^{13,14)} 간편하고 Sep-Pak이나 증류와 같은 정제과정에 소요되는 시간을 단축할 수 있는 장점을 가지고 있다.

알킬화반응에는 반응용매로 주로 사용되는 DMF 대신에 아세트니트릴을 사용하고 최소량의 DMF 만을 사용하였으며 3-bromopropyl-1-triflate의 triflate기가 ¹⁸F으로 치환될 때 생성된 methanesulfonic acid를 중화하기 위하여 Et₃N을 첨가하였다. 반응온도는 140~145℃ 사이에서 가장 높은 수율을 나타내었으며, 140℃ 이하에서는 [¹⁸F]FP-CIT가 생성되지 않았다. 이 결과는 tropane 고리의 이차 아민의 낮은 반응성에 기인된 것이라고 사료된다. 고온의 반응온도를 사용하는 대신에 강염기(nBu₄NOH)를 사용하여 고리의 이차 아민을 활성화시켜 질소원자의 친핵성을 증가시킬 수도 있으나, 이것은 열역학적으로 더 안정하나 활성이 없는 2α-carbomethoxy 이성체의 생성을 증가시키는 원인이 되므로 가능한 온화한 조건을 사용하였다. 생성된 [¹⁸F]FP-CIT는 HPLC에 의해 정제되었는데 알킬화반응에 사용한 DMF는 소량이지만 높은 극성 때문에 HPLC 칼럼에서 유출될 때 생성물의 일부를 동반하여 방사화학적 수율을 낮추는 원인이 되었다. 이 문제점을 극복하기 위하여 칼럼을 0.8%의 Et₃N이 함유된 물로 5분 동안 유출하여 DMF 만을 먼저 유출시켰다. 이 정제방법을 새로이 개발함으로써 [¹⁸F]FP-CIT의 수율을 증가시킬 수 있었고, DMF를 반응용매로 사용하는 다른 모든 반응 생성물을 정제하는 데 널리 사용될 수 있을 것으로 기대된다. Lundkvist 등¹³⁾에 의해 문헌에 보고된 HPLC data로부터 판단할 때, 이 연구에서 새로운 방법으로 합성된 [¹⁸F]FP-CIT의 유효비방사능이 더 높은 것으로 보이며(Fig. 3A), 다른 문헌¹⁴⁾에는 유효비방사능이 보고되어있지 않았다. 또한 방사화학적 수율에서도 다른 방법에 비하여 우수한 결과를 보여주었다. 최근에는 사람에서 [¹⁸F]FP-

CIT를 이용한 PET 영상이 얻어져 임상응용이 시도되고 있고, 이 연구에서 개발된 새로운 합성법은 이 방사성추적자를 이용한 도파민운반체 연구에 유용하게 사용될 것으로 사료된다.

요 약

목적: PET을 이용하여 도파민운반체를 영상화하는데 유용한 [¹⁸F]FP-CIT는 그 동안 여러 연구팀들에 의하여 합성이 시도되어졌으나 합성의 난이성 때문에 문제가 되어왔다. 이 연구에서는 새로운 방법에 의하여 유효비방사능이 높은 [¹⁸F]FP-CIT를 높은 수율로 합성하고자 하였다. **대상 및 방법:** [¹⁸F]Fluoropropyl기를 도입하기 위하여 사용된 3-bromo-1-[¹⁸F]fluoropropane은 THF 용매 하에서 3-bromopropyl-1-triflate 5 μL와 nBu₄N¹⁸F를 80℃에서 2분 동안 가열하여 얻어졌으며 정제하지 않고 직접 알킬화반응에 사용하였다. 이렇게 생성된 3-bromo-1-[¹⁸F]fluoropropane에 nor-β-CIT를 넣고 DMF 5~6 방울이 함유된 아세트니트릴을 반응용매, Et₃N을 생성된 산의 중화제로 사용하여 140℃에서 20분 동안 가열하였다. 생성된 [¹⁸F]FP-CIT는 HPLC에 의해 정제되고 13% 에탄올이 함유된 생리식염수를 사용하여 제제화하였다. 정도관리는 HPLC 및 방사능 박층크로마토그래피에 의한 분석, pH, 발열성 검사로 이루어졌다. **결과:** 3-Bromo-1-[¹⁸F]fluoropropane은 3-bromopropyl-1-triflate의 triflate기를 ¹⁸F으로 치환하여 77~80%의 높은 방사화학적 수율로 얻어졌으며 같은 반응용기에 nor-β-CIT를 넣고 140℃의 반응온도에서 아세트니트릴과 최소량의 DMF를 사용하여 알킬화반응을 실행하였다. 이때 DMF의 높은 극성과 비점 때문에 HPLC로 정제할 때 문제가 되었으므로 초기에 0.8% Et₃N을 포함한 물만을 사용하는 정제방법을 개발하였다. [¹⁸F]FP-CIT의 동정은 비방사성 동일물질인 FP-CIT와 동시에 HPLC에 주입하여 확인되었다. [¹⁸F]FP-CIT의 정도관리를 실행한 결과, 방사화학적 순도는 99% 이상, 유효비방사능은 37 GBq/μmol 이상으로 우수하였으며 총 감쇠보정된 방사화학적 수율도 5~10%로 높았다. 최종 생성물의 pH는 약 7.0이었으며 발열물질은 없었다.

결론: 이 연구에서는 [¹⁸F]fluorination 반응의 전구물질로서 3-bromopropyl-1-triflate를 사용하였고 HP-LC 정제 조건을 새롭게 개발함으로써 유효비방사능이 높고 비교적 수율도 높은 [¹⁸F]FP-CIT를 합성하는 새로운 방법을 확립하였다. 이 [¹⁸F]FP-CIT는 뇌도파민운반체의 체내 연구에 유용하게 사용될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Kim SE. *In vivo* measurement of dopaminergic neurotransmitter. *Korean J Nucl Med* 1997;31: 401-20.
- 2) Kaufman MJ, Madras BK. Severe depletion of cocaine recognition sites associated with the dopamine transporter in Parkinson's-diseased striatum. *Synapse* 1991;9:43-9.
- 3) Niznik HB, Fogal EF, Fassos FF, Seaman P. The dopamine transporter is absent in Parkinsonian putamen and reduced in the caudate nucleus. *J Neurochem* 1991;56:192-8.
- 4) Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* 1987;15:265-8.
- 5) Aquilonius SM, Bergstrom K, Eckernas SA, Hartvig P, Leendeers KL, Lundquist H, et al. *In vivo* evaluation of striatal dopamine reuptake sites using ¹¹C-nomifensine and positron emission tomography. *Acta Neurol Scand* 1987;76:283-7.
- 6) Kilbourn MR, Carey JE, Koeppel RA, Haka MS, Hutchins GA, Sherman PS, et al. Biodistribution, dosimetry, metabolism and monkey PET studies of [¹⁸F]GBR13119. Imaging the dopamine uptake system *in vivo*. *Nucl Med Biol* 1989;16:569-76.
- 7) Ding YS, Fowler JS, Volkow ND, Logan J, Gatley SJ, Sugano Y. Carbon-11-d-threo-methylphenidate binding to dopamine transporter in baboon brain. *J Nucl Med* 1995;36:2298-305.
- 8) Goodman MM, Kung M-P, Kabalka GW, Kung HF, Switzer RJ. Synthesis and characterization of radiiodinated N-(3-iodopropen-1-yl)-2β-carbomethoxy-3β-(4-chlorophenyl)tropanes, potential dopamine reuptake sites imaging agents. *J Med Chem* 1994;37:1535-42.
- 9) Frost JJ, Rosier AJ, Reich SG, Smith JS, Ehlers

- MD, Snyder SH, et al. Positron emission tomographic imaging of the dopamine transporter with [¹¹C]WIN 35,428 reveals marked declines in mild Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993;34:423-31.
- 10) Muller L, Halldin C, Farde L, Karlsson P, Hall H, Swahn CG, et al. [¹¹C]β-CIT, a cocaine analog-preparation autoradiography and preliminary PET investigations. *Nucl Med Biol* 1993;20:249-55.
- 11) Neumeyer JL, Wang S, Milius RA, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Hoffer PB, et al. [¹²³I]2β-Carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane (β-CIT): high affinity SPECT radiotracer of monoamine reuptake sites in brain. *J Nucl Med* 1991;34:3144-6.
- 12) Neumeyer JL, Wang S, Gao Y, Milius R, Kula NSA, Campbell A, et al. N-w-Fluoroalkyl analogs of 2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane (β-CIT): radiotracers for PET and SPECT imaging of dopamine transporters. *J Med Chem* 1994;37:1558-61.
- 13) Lundkvist C, Halldin C, Ginovart N, Swahn C-G, Farde L. [¹⁸F]β-CIT-FP is superior to [¹¹C]β-CIT-FP for quantitation of the dopamine transporter. *Nucl Med Biol* 1997;24:621-7.
- 14) Chaly T, Dhawan V, Kazumata K, Antonini A, Margouleff C, Dahl JR, et al. Radiosynthesis of [¹⁸F]N-3-fluoropropyl-2-β-carbomethoxy-3-β-(4-iodophenyl)nortropine and the first human study with positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 1996;23:999-1004.
- 15) Goodman MM, Keil R, Shoup TM, Eshima D, Eshima L, Kilts C, et al. Fluorine-18-FPCT: a PET radiotracer for imaging dopamine transporters. *J Nucl Med* 1997;38:119-26.
- 16) Neumeyer JL, Tamagnan G, Wang S, Gao Y, Milius RA, Kula NS, et al. N-Substituted analogs of 2β-carbomethoxy-3β-(4'-iodophenyl)tropane (β-CIT) with selective affinity to dopamine or serotonin transporters in rat forebrain. *J Med Chem* 1996;39:543-8.
- 17) Oh S-J, Choe YS, Chi DY, Kim SE, Choi Y, Lee KH, et al. Re-evaluation of 3-bromopropyl triflate as the precursor in the preparation of 3-[¹⁸F]fluoropropyl bromide. *Appl Radiat Isot*. In press, 1999.
- 18) Chi DY, Kilbourn MR, Katzenellenbogen JA, Brodack JW, Welch MJ. Synthesis of no-carrier-added N-([¹⁸F]fluoroalkyl)piperone derivatives. *Appl Radiat Isot* 1986;37:1173-80.
-