

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2017.3.1.15>

# Methodological approaches for the clinical routine production of [<sup>11</sup>C]raclopride

Il-koo Cheong,<sup>1,2</sup> Jihye Lee<sup>2</sup> and Sang-Yoon Lee<sup>1,2,3\*</sup>

Gachon Advanced Institute for Health Science and Technology, Graduate School, Gachon University, 155, Gaetbeol-ro, Yeonsu-gu, Incheon, Korea<sup>1</sup> Neuroscience Research Institute, Gachon University, 24, Namdong-daero 774 beon-gil, Namdong-gu, Incheon, Korea<sup>2</sup> Department of Neuroscience, College of Medicine, Gachon University, 191, Hambangmoe-ro, Yeonsu-gu, Incheon, Korea<sup>3</sup>

**ABSTRACT**

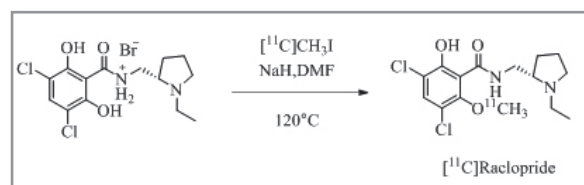
In carbon-11 labeling, [<sup>11</sup>C]methyltriflate (methyltrifluoromethanesulfonate, MeOTf) is the most widely used through mild reaction condition with high yield. Strong inorganic bases, KOH, NaH and so on, were chosen to activate precursors that have phenolic alcohol as a nucleophilic moiety, because of its poor nucleophilicity. However, these catalyst can also react with radioactive intermediate, [<sup>11</sup>C]MeOTf to afford side products. We will briefly discuss the history of the effort to increase the yield of [<sup>11</sup>C]raclopride and suggest the alternate method for better radiochemical yield and consistency.

*J Radiopharm Mol Probes* 3(1):15-17, 2017

**Key Word:** [<sup>11</sup>C]raclopride, Radiochemical yield, Proton sponge, Organic base

[<sup>11</sup>C]raclopride는 양전자단층촬영 (PET)에서 가장 많이 사용되는 방사성추적자 중에 하나이다 (Farde, 1985; Brooks, 2003). 파킨슨씨병의 병리학적 기전에 깊이 관여하는 흑질 (substantia nigra)에 관여하는 도파민 D<sub>2</sub> 수용체에 대하여 높은 binding affinity를 보인다. 파킨슨씨병 또는 도파민과 관련된 뇌질환의 도파민 PET 연구는 많은 수가 이루어졌으며, 현재도 꾸준히 이루어지고 있는 추세이다. 지난 30여 년 동안 [<sup>11</sup>C]raclopride에 대한 효율적인 합성방법의 개발에 초점을 둔 연구들이 계속되고 있으며, 특히 방사성동위원소의 도입단계인 [<sup>11</sup>C]methylation 단계에 대한 연구가 가장 핵심적인 내용이라고 할 수 있다. 여기서는 이전에 보고되었던 [<sup>11</sup>C]raclopride의 방사성동위원소의 표지 방법에 초점을 두고 순차적으로 기술하고자 한다. (5)

초기 [<sup>11</sup>C]methylation 방법에서는 주로 [<sup>11</sup>C]methyl iodide



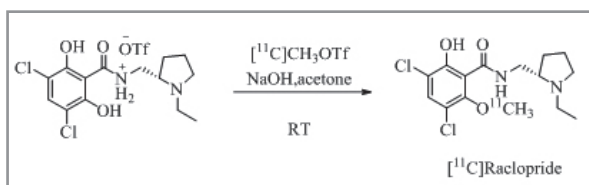
**Scheme 1.** Synthesis of [<sup>11</sup>C]raclopride by use of [<sup>11</sup>C]methyl iodide as intermediate and HBr salt precursor.

를 전구체로 사용하였다. Erling Ehrin et al. (1986)은 상온에서 desmethyl-raclopride HBr (1 mg)와 5 M NaOH (10 μl)을 DMSO (500 μl)에 용해시켜 만든 용액에 [<sup>11</sup>C]methyl iodide를 trapping하였다. 이 용액을 85 °C 에서 15 분간 반응하였으며, 전체 합성시간은 50 분이 소요되었다. [<sup>11</sup>C]raclopride는 40–50%의 방사화학적 수율과 200–500 Ci/mmol의 비방사능으로 얻어졌다(1).

Received: June 05, 2017 / Revised: June 19, 2017 / Accepted: June 22, 2017

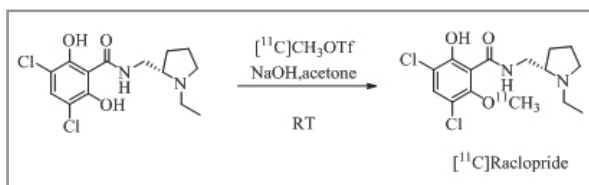
**Corresponding Author :** Sang-Yoon Lee, Department of Neuroscience, College of Medicine, Gachon University, 191, Hambangmoe-ro, Yeonsu-gu, Incheon, Korea, 21565, +82-32-460-9032, +82-32-460-8230, E-mail address: rchemist@gachon.ac.kr

Copyright©2017 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes



**Scheme 2.** Synthesis of  $[^{11}\text{C}]$ raclopride by use of  $[^{11}\text{C}]$ methyl iodide as intermediate and HBr salt precursor.

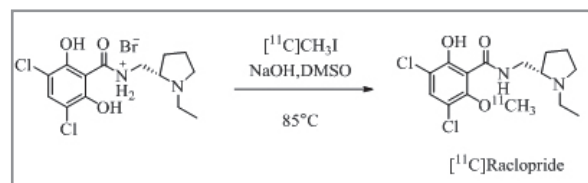
K. Ishiwata et al. (1999)은 desmethyl-raclopride HBr (0.2–0.5 mg)와 NaH (1–5 mg)을 DMF (0.25 mg)에 용해시켜 용액을 만든 후, 80–120 °C에 5–6 분 정도 예열을 시켰다. 예열을 시킨 용액에  $[^{11}\text{C}]$ methyl iodide를 trap한 후, 120 °C에 1–3 분 정도 반응을 하였으며, 이렇게 해서 얻어진  $[^{11}\text{C}]$ raclopride는 11–14%의 방사화학적 수율을 보여주었다. 저자는 더 높은 수율을 얻기 위하여, 반응시간을 기존보다 길게 하여 실험을 하였으나, 메틸화반응 시간과 수율은 필수적인 관계가 아니라는 결론을 내렸으며, 적은 양의 전구체를 사용할 경우에는 다소 낮은 수율의 결과가 나왔다고 보고하고 있다(2).



**Scheme 3.** Synthesis of  $[^{11}\text{C}]$ raclopride by use of  $[^{11}\text{C}]$ methyl triflate as intermediate in loop method

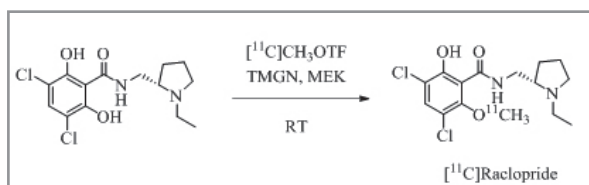
전구체로서  $[^{11}\text{C}]$ methyltrifluoromethanesulfonate (methyltriflate; MeOTf)를 사용하기 시작한 2000년대 전후에서는 높은 반응성을 이용한 다양한 시도가 이루어졌는데, 그 중 하나가 “Loop Method”이다. R. Iwata et al. (2001)은 desmethyl-raclopride HOTf (1 mg)을 acetone (0.1–0.5 ml)에 용해시키고 1M NaOH (2  $\mu$ l)을 추가하였다. 이 전구체 용액을 루프형태로 된 PTFE튜브 (i.d. 0.75 mm x 10–50 mm)에 주입하고 헬륨가스를 흘려주었다. 이 때, 튜브 내에 도포되는 양은 길이에 따라 다양하였으며 증가된 무게로 측정할 수 있었다.  $[^{11}\text{C}]$ methyltriflate가 이 루프를 통과하면서 반응이 시작되며,  $[^{11}\text{C}]$ raclopride는 40%의 방사화학적 수율로 얻어졌다. 이 방법은 기존의 bubbling method

나 on-column과 비교하여, 용매의 종류에 따라 수율이 일정하지 않았다. 그 이유는 휘발성이 강한 용매를 사용할 경우, 튜브 내에 도포시키는 과정에서 손실을 일으키기 때문이다. 하지만 이 방법은 반응용기에서 HPLC injector로의 이동과정이 간결해지므로, 자동화기기를 만드는데 유용하다고 저자는 보고하고 있다(3).



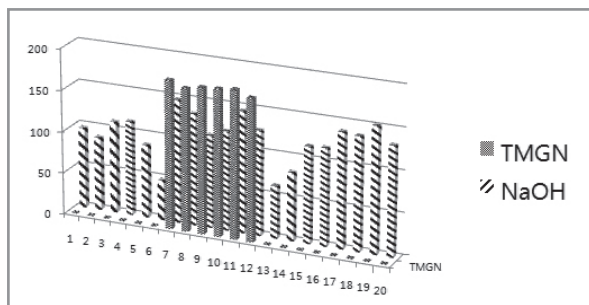
**Scheme 4.** Synthesis of  $[^{11}\text{C}]$ raclopride by use of  $[^{11}\text{C}]$ methyl triflate as intermediate

O. Langer et al. (1999)는 1 mg (3  $\mu$ mol)의 desmethyl-raclopride precursor (free base)를 acetone (0.2 ml)과 NaOH수용액 (1 eq)에 용해시켰다.  $[^{11}\text{C}]$ methyltriflate의 포착은 실온에서 진행하였다. 이 조건하에  $[^{11}\text{C}]$ raclopride는 55–65%의 방사화학적 수율로 얻어졌다. 저자는 methylation 단계에서,  $[^{11}\text{C}]$ methyl iodide를 사용하는 기존의 방법과 비교했을 때,  $[^{11}\text{C}]$ methyltriflate를 사용하는 방법이 사용하는 전구체의 양을 줄일 수 있으므로 반응에 참여하지 않는 전구체와  $[^{11}\text{C}]$ raclopride의 HPLC 분리가 향상되었다고 보고하고 있다(4).  $[^{11}\text{C}]$ raclopride 합성에 대한 기존 문헌에서의 방법(1–4)은 위에서 요약하여 보여주고 있다. 흔히 사용되고 있는 desmethyl-raclopride HBr salt (1, 2) 와 desmethyl-raclopride HOTf salt (3)전구체는 방사성동위원소 표지반응에서 원하지 않는 정체불명의 부산물을 형성하고 이것은  $[^{11}\text{C}]$ raclopride의 낮은 방사화학적 수율과 비방사능의 원인이 된다. 전구체로서는 자유 아민기를 가진 desmethyl-raclopride (4)가 더 좋은 선택으로 보이며,  $[^{11}\text{C}]$ methyltriflate (6)는  $[^{11}\text{C}]$ methyl iodide 보다 반응성이 커서 더 우수한  $[^{11}\text{C}]$ methylation reagent로 입증되어 왔다. 위와 같은  $[^{11}\text{C}]$ raclopride의 효율적인 합성법 개발에 이어, 최근에는 부반응을 억제하고 반응의 촉매역할만 유도하는 organic base를 촉매로 이용하는 합성법도 보고되었다(5). 최근까지 보고된 대부분의  $[^{11}\text{C}]$ raclopride 합성법들은 NaOH나 NaH 등의 inorganic base를 사용하였는데, 이와



**Scheme 5.** Synthesis of  $[^{11}\text{C}]$ raclopride by use of proton sponge as base

같은 inorganic base는 대체로 양호한 수율을 보였지만, 반복되는 반응에서는 수율에 상당한 편차가 있다는 단점을 가지고 있었다. 이 보고에서는 inorganic base와 비교하였을 때, 보다 안정적인 반응성을 보이는 neutral organic base인 TMGN (1,8-bis(tetramethylguanidino)naphthalene)을 사용하여, 보다 짧은 반응 시간 동안 보다 안정적인 수율을 보이는 방법을 보고하였다. TMGN은 strong neutral organic base 중의 하나로 알려진 proton sponge 계열의 아민 화합물로서, 쉽게 구입이 가능한 화합물이다 (시그마알드리치 CAS Number: 442873-72-5). 아래 그래프에서 NaH를 base로 사용하였을 때와 TMGN을 base로 사용하였을 때를 비교하였다.



**Table 1.** JH Lee et al. reported a comparison in  $[^{11}\text{C}]$ raclopride production yields between TMGN and NaOH as base.

## Conclusion

여기서는 지난 30여년간 도파민 PET 영상에서 널리 사용되고 있는  $[^{11}\text{C}]$ raclopride의 방사성동위원소 표지 방법에 대해 기술하였다. 짧은 반감기를 가지는 탄소-11을 함유하고 있기 때문에 높은 수율로 합성하는 것은 대단히 중요하며, 특히 뇌 수용체 영상에서 비방사능의 높고 낮음은 정확한 PET 영상을 얻는 데에 중요한 변수이기 때문에 탄소-11 표지 수율은

높은 중요성을 지닌다. 또한 새로운 표지법의 도입은 “loop method”, “neutral organic base” 등과 같은 합성공정의 다양성을 높여 줄 수 있기 때문에, 이미 널리 알려진 방사성추적자의 합성에서 기존의 방법을 사용하는 것뿐만 아니라 새로운 합성방법을 개발하고 시도하여 도출하는 것은 매우 가치 높은 일이라고 여겨진다.

## References

- Ehrin E, Gawell L, Hogberg T, de Paulis T, Strom P. Synthesis of [methoxy- $^3\text{H}$ ]- and [methoxy- $^{11}\text{C}$ ]-labeled raclopride. Specific dopamine- $\text{D}_2$  receptor ligands. *J. Labelled Cpd. Radiopharm* 1986;24:931-940.
- Ishiwata K, Ishii S, Senda M. An alternative synthesis of  $[^{11}\text{C}]$ raclopride for routine use. *Ann. Nucl. Med* 1999;13:195-197.
- Iwata R, Pascali C, Bogno A, Miyake Y, Yanai K, Ido T. A simple loop method for the automated preparation of  $[^{11}\text{C}]$ raclopride from  $[^{11}\text{C}]$ methyl triflate. *Appl. Radiat. Isot* 2001;55:17-22.
- Langer O, Nagren K, Dolle F, Lundkvist C, Sandell J, Swahn CG, Vaufrey F, Crouzel C, Maziere B, Halldin C. Precursor synthesis and radiolabeling of the dopamine  $\text{D}_2$  receptor ligand  $[^{11}\text{C}]$ raclopride from  $[^{11}\text{C}]$ methyl triflate. *J. Labelled Cpd. Radiopharm* 1999;42:1183-1193.
- Lee J, Cheong IK, Lee SY. Successful application of a neutral organic base, 1,8-bis(tetramethylguanidino)naphthalene (TMGN), for the radiosynthesis of  $[^{11}\text{C}]$ raclopride. *Appl. Radiat. Isot* 2016;118:382-388.
- Jewett DM. A simple synthesis of  $[^{11}\text{C}]$ methyl triflate. *Appl. Radiat. Isot* 1992;43:1383-1385.