

放射性脑功能显像剂 ^{125}I -IMP 的合成*

周以国 金重平 朱 桐

(上海医科大学药学院放射药理学教研室)

王 琼 林祥通 刘永昌

(上海医科大学华山医院同位素室)

合成了碘-125 标记、N-异丙基-对-碘安非它命作为脑灌注显像剂。N-异丙基-对-碘安非它命的合成路线包括下列步骤：酰化、碘化、水解、烷基化。

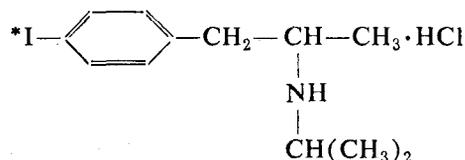
^{125}I -IMP 标记化合物通过加入 Na^{125}I 到含有前体化合物、 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 和 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的小瓶中制备，其标记率大于 95%。经纯化后，纯度通过二种溶剂系统测定，其放化纯度大于 98%。

关键词 脑，碘-125，IMP，安非它命。

一、引 言

放射性脑功能显像是利用放射性脑功能显像剂经静脉注射通过正常的血脑屏障 B.B.B. (Blood-Brain-Barrier) 而进入脑组织中，然后再经 SPECT 或 γ 照相机显像，并通过计算机测量其脑的局部血流分布 (γ CBF)，计算局部脑血容量和血脑屏障通透性等生理参数来观察脑的功能，从而达到早期诊断脑血管疾病如脑积水、脑脊液漏、脑血管意外程度、以及脑瘤位置确定等颅内病变。由于是动态功能性观察脑部疾患，所以有些诊断较 CT 静态结构观察更好，有助于确诊脑部的疾病以及神经性和精神性疾病的分析和诊断。

N-异丙基-对-放射性碘-安非它命盐酸盐，化学名为：N-异丙基-对- ^{125}I -1-苯基-2-氨基丙烷盐酸盐。简称为 ^{125}I -IMP，其分子式为 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{ClIN}$ ，分子量为 339.6，其结构式为：



利用碘苯烷基胺类化合物作为脑的研究已有报道^[1-3]。Winchell 及其同事对数十种胺类化合物根据构效关系首先提出 N-异丙基- ^{125}I -对-碘安非它命在脑中有较高的浓集度和高的脑血比^[2]，作者还应用 ^{125}I -IMP 在鼠、狗和猴中的脑研究，但在该文中未报道有关合成方面的资料。Lars Carlsen 等提出了苯乙酸为原料的合成路线^[4]，我们参考了有关资

* 本课题系上海市卫生局科研基金资助项目。

料^[5]，以安非它命为原料合成了N-异丙基-对-碘安非它命，并对其反应条件、分离和纯化方法进行了改进，然后采用同位素交换法进行了放射性碘标记^[6]，对各种标记条件进行了试验，从而找到了在催化剂 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 和 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 存在下，于 175°C 30 min 内，其标记率达到 96%，其放化纯度达到 98% 以上，放射性游离碘控制在 1% 以下。上述标记物提供给动物实验和临床研究用，并取得了预期效果。合成路线如图 1。

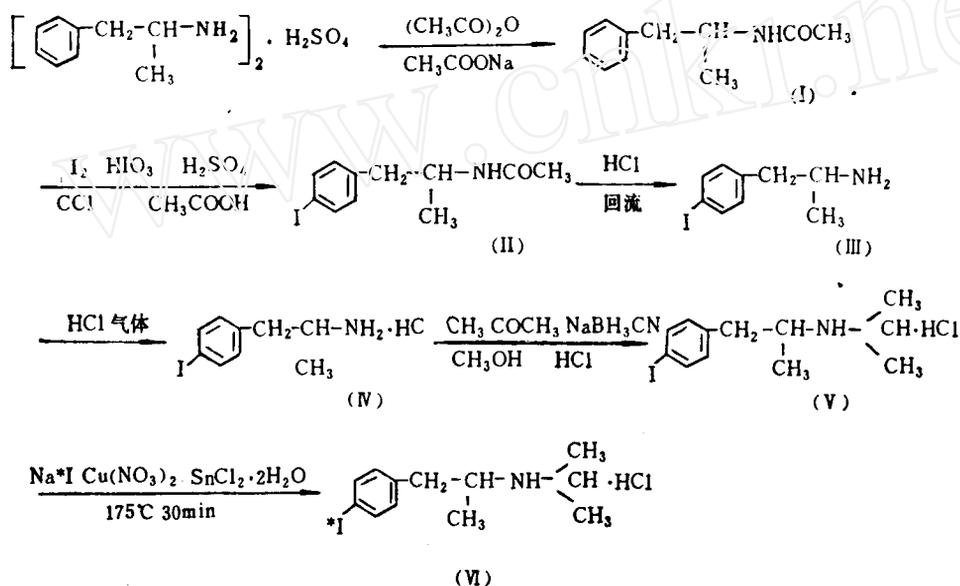


图 1 *I-IMP 的合成路线

二、实验部分

N-乙酰苯丙胺——(I)

在 30.6g (0.374 mol) 乙酸钠与 340 ml 水配成的溶液中，加入 5g (0.0136 mol) 苯丙胺硫酸盐，搅拌使其完全溶解后，加入 48.6 ml (0.515 mol) 乙酸酐，室温反应 4 h，反应液用氯仿提取，蒸去氯仿，剩余物中加入少量乙醇和 300 ml 水，析出白色结晶，抽滤，收集结晶，用乙醇/水重结晶，得白色针状结晶 3.8 g，m.p. 62°C ，(I) 收率 78%。

N-乙酰基-对-碘苯丙胺——(II)

7.5 g (0.04 mol) N-乙酰苯丙胺、15 ml 冰醋酸、5 g (0.02 mol) 碘、2.5 g 碘酸、2.5 ml 浓硫酸和 2.5 ml 四氯化碳混合后回流 21 h，冷却后用 50 ml 蒸馏水和 15 ml 氯仿稀释，再用碳酸氢钠和蒸馏水洗至中性，蒸去氯仿，得 N-乙酰基-对碘苯丙胺——(II)，接着水解。

对-碘苯丙胺——(III)

蒸去氯仿后的剩余物用 100 ml 6 mol/l 盐酸回流 14 h，冷却，析出结晶，固体用热氯仿洗涤，再用 50 ml 4.5 mol/l 氢氧化钠碱化，产品用 100 ml 乙醚提取，得对-碘苯丙胺

—(III), 接着成盐。

对-碘苯丙胺盐酸盐——(IV)

在乙醚提取液(III)中, 通入氯化氢气体, 制成对碘苯丙胺盐酸盐 2.6g, 碘化、水解、成盐三步反应总收率 21.8%。

N-异丙基-对-碘苯丙胺盐酸盐——(V)

0.342 g (0.00115 mol) 对-碘-苯丙胺盐酸盐 (IV)、0.079 g (0.00136 mol) 丙酮、2.3 ml 甲醇和 0.064 g 氰硼氢化钠, 混合后室温下反应 3 d, 用 2 mol/l 盐酸调节至 pH=1, 除去甲醇, 剩余物用 15 ml 氯仿提取, 加入 100 ml 乙醚稀释, 析出结晶 0.34 g, 收率 87.1%, 粗品用甲醇/乙醚重结晶, 得精品 0.314 g, 收率 92.6%。m.p.156—158°C(与文献[4]的值一致)。

N-异丙基-对-碘-125-苯丙胺盐酸盐——(VI)

32.75 μg 的 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (0.135 μmol) 溶于 50 μl 96% 的醋酸溶液中, 置于安瓿中, 然后加入 1 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4.43 μmol), 到溶液脱色后, 加入 1 mg N-异丙基-对-碘苯丙胺, 加入 85.1 MBq (2.3 mCi) Na^{125}I , 将安瓿封口置于恒温控制下的 175°C 甘油浴中搅拌加热 30 min, 冷却后开封, 在 10×1.5 cm 带有荧光的硅胶薄层 TLC 上点样展开, 其层析结果如下: 溶剂系统(A)为甲醇-氯仿-冰醋酸[15:85:1(V/V)], 其标记物 $R_f=0.40$, 放射性游离碘的 $R_f=0.0-0.1$ 。溶剂系统(B)为乙酸乙酯-乙醇(1:1), 标记物 $R_f=0.2$, 而放射性游离碘 $R_f=0.8$ 。二种展开剂显示标记率可达到 96% 以上, 游离碘含量不超过 3%。进一步纯化标记物, 可将反应原液碱化, 用乙醚提取脂溶性 N-异丙基-对-碘-125 苯丙胺, 氮气吹干, 或温水浴蒸干乙醚后, 加入 0.3 mol/l 盐酸, 再用 0.3 mol/l NaOH 调节 pH 至 4—6, 用上述 A, B 溶剂系统再次展开纯化后, TLC 测定其放射纯度大于 98%, 而其放射性游离碘则可控制在 1% 以下, 符合放射性药物纯度要求。

三、结果与讨论

N-乙酰基-对-碘苯丙胺的合成属苯环亲电取代反应, 要求苯环上的电子云密度大, 即有推电子基团存在, 而苯丙胺中的丙胺基是推电子基团, 能使苯环上的电子云密度增加。另外, 为了防止氨基氧化, 碘化反应中必须把氨基酰化, 再进行其它反应, 最后将酰基用水解法去掉。在本实验中也先将苯丙胺用醋酐酰化成 N-乙酰苯丙胺, N-乙酰苯丙胺基仍属推电子基团, 以后再行碘代反应, 这样还可以增加定位基团的立体位阻, 尽量减少邻位取代化合物的生成。

对碘苯丙胺盐酸盐的氮原子异丙基化反应, 未见文献报道。我们参考了邻位有关反应进行异丙基化。

对碘苯丙胺盐酸盐的制备, 也未见报道。经过试验, 我们选用了在对碘苯丙胺的乙醚液中通入氯化氢气体的方法, 制成其盐酸盐。该法操作简单, 后处理方便。

Baldwin^[7]等报道 IMP 交换反应在乙醇溶液中, 在 121°C, 45—90 min 内, 标记率是

表 1 在无催化剂和加入 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 体系中的标记率

标记体系	(1) $\text{IMP}\cdot\text{HCl} + \text{Na}^{125}\text{I}$	(2) $\text{IMP}\cdot\text{HCl} + \text{Na}^{125}\text{I} + \text{Cu}(\text{NO}_3)_2$
溶剂	水	水 + 醋酸
温度/ $^{\circ}\text{C}$	150	120
时间	30min	2h
标记率/%	74.6	80.8

36—51%。为了提高标记率,我们进行了各种标记体系中标记率研究。

在表 1 中列出我们进行标记体系、条件和标记率的实验数据。体系 (1) 改进了 Baldwin 等标记,我们采用以 $\text{IMP}\cdot\text{HCl}$ 为前体,与 Na^{125}I 交换反应,温度提高至 150°C ,时间为 30 min,其标记率由 36—51% 提高为 74.6%。Carlsen^[4] 等报道了在醋酸水溶液体系 (2) 中加入 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$,其标记率为 70%。我们在封管系统中增加电磁搅拌,其标记率可提高至 80.8%。

表 2 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 在 $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和 Vit C 还原剂存在的体系中的标记率

标记体系	(3) $\text{IMP}\cdot\text{HCl} + \text{Na}^{125}\text{I}$ $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + \text{Vit C}$	(4) $\text{IMP}\cdot\text{HCl} + \text{Na}^{125}\text{I}$ $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + \text{Vit C} + \text{N}_2$	(5) $\text{IMP}\cdot\text{HCl} + \text{Na}^{125}\text{I}$ $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + \text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$
溶剂	水 + 醋酸	水 + 醋酸	水 + 醋酸
温度/ $^{\circ}\text{C}$	170	170	175
时间/min	20(未通氮)	20(通氮)	30
标记率/%	94	97	97

表 2 列出了加入 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 在过量还原剂 Vit C 或 $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 存在下,由于 Cu(I) 的催化作用,标记率发生了显著提高。实验发现 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 体系中如加入 Vit C 作还原剂,结果在未通氮体系 (3) 中和通氮体系 (4) 中,其标记率分别为 94% 和 97%。这反映在空气中由于氧的因素,在高温下还原剂 Vit C 被氧化,还原能力下降,因而导致标记率有所下降。体系 (5) 是以 $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 作 Cu^{2+} 的还原剂,实验发现其最高标记可达 99%,一般可达 97%。由于 Vit C 体系中需通氮条件,所以我们采用以 Sn^{2+} 作还原剂进行交换反应。

表 3 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + \text{Vit C}$ 体系中温度和标记率的关系

交换温度/ $^{\circ}\text{C}$	100	130	150	170	180
标记率/%	68.3	89.3	93	94	91

交换反应温度的影响 为了确定交换反应温度,我们以 Vit C 作还原剂,在不同温度条件下进行交换标记。表 3 显示交换反应随温度升高标记率升高的现象,在 100°C 时标记率为 68.3%, 130°C 升高为 89.3%, 150°C 以后标记率已超过 93%,所以交换反应必须在较高温度条件下进行。但过高温,标记率提高不多,相反会给标记操作带来困难,我们选择以 175°C 较为合适。

交换反应时间的影响 固定在 150°C 标记反应温度,加 $\text{Cu}^{2+}[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2]$ 以 Vit C 为还原剂,研究其在不同反应时间下进行标记,其标记率列于表 4。

表 4 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + \text{Vit C}$, 150°C 温度下与反应时间关系

反应时间/min	10	20	30	40	50	60
标记率/%	89	91	94	91	91	91

从表 4 可见, 10 min 标记率已达 89%, 30' 标记率达最高为 94%, 随着时间增加, 标记率下降为 91%, 说明时间延长, 已标记的标记物稍有逆交换现象发生。

综上标记条件实验结果, 我们确定: IMP·HCl 在醋酸水溶液中加 Cu^{2+} 离子为催化剂, 以 Sn^{2+} 离子为还原剂, 标记温度 175°C , 反应时间为 30'。按上述条件进行十次重复实验, 其标记率大于 95%, 放射性游离碘小于 3%。经乙醚萃取, 酸碱精制纯化, 进一步去除放射性游离碘, 其纯化纯可达到 $>98\%$, 放射性游离碘可控制在 1% 以下, 符合放射性药物纯度要求。可用 Na^{123}I , Na^{131}I 取代本文中 Na^{125}I , $^*\text{I}$ -IMP·HCl 可应用于临床脑功能显像。

参 考 文 献

- [1] Fuller, R. W. et al., *J. Pharmacol Exp. Ther.*, **212**, 115(1980).
 [2] Winchell, H. S. et al., *J. Nucl. Method*, **21**, 940(1980).
 [3] Winchell, H. S. et al., *J. Nucl. Method*, **21**, 947(1980).
 [4] Calsen, L. et al., *European J. Nucl.*, **7**, 280(1982).
 [5] Baldwin, R. M. et al., *Eur. Pat. Appl. Pat.*, No. 11858, 1980.
 [6] Merten, J. et al., *J. Lab. Comp. Radiopharm.*, **XXII** (1), 89(1985).
 [7] Baldwin, R. M. et al., *J. Lab. Comp. Radiopharm.*, **XIX** (11—12), 1305(1982).

SYNTHESIS OF $^*\text{I}$ -IMP AS A BRAIN FUNCTIONAL RADIO IMAGING AGENT

ZHOU YIGUO JIN ZHONGPING ZHU TONG

(Department of Radiopharmacy, School of Pharmacy, Shanghai Medical University)

WANG QIONG LIN XIANGTONG LIU YONGCHANG

(Department of Isotope, Huashan Hospital, Shanghai Medical University)

ABSTRACT

^{125}I -labelled N-isopropyl-iodoamphetamine was synthesized and evaluated as potential brain imaging agent. The synthesis of N-isopropyl-P-iodoamphetamine involves the following steps: acetylation, iodination, hydrolysis and alkylation. The ^{125}I -IMP labeled compound were prepared by adding Na^{125}I into the vial containing the ligand, Cu(II) nitrate and stannous chloride with greater than 95% radiochemical yield. The radiochemical purity of ^{125}I -IMP was checked by TLC with two solvent systems and shown to be greater than 98%.

Key words Brain, ^{125}I , IMP, Amphetamine.