

N-(4-[¹⁸F]Fluoromethylbenzyl)sipiperone : 유력한 도파민 D₂ 수용체 선택성 방사성리간드

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 핵의학과*, 삼성생명과학연구소 임상의학연구센터†
인하대학교 이과대학 화학과†

김상은*† · 최연성* · 지대윤† · 이경한* · 최 옹* · 김병태*

= Abstract =

N-(4-[¹⁸F]Fluoromethylbenzyl)sipiperone : A Selective Radiotracer for In Vivo Studies of Dopamine D₂ Receptors

Sang Eun Kim, M.D.*†, Yearn Seong Choe, Ph.D.*, Dae Yoon Chi, Ph.D.†
Kyung Han Lee, M.D.*, Yong Choi, Ph.D.* and Byung-Tae Kim, M.D.*

*Department of Nuclear Medicine, Sung Kyun Kwan University College of Medicine, Samsung
Medical Center**; *Clinical Research Center, Samsung Biomedical Research Institute†, Seoul,
Korea; and Department of Chemistry, Inha University, Incheon, Korea†*

We evaluated the in vivo kinetics, distribution, and pharmacology of N-(4-[¹⁸F]fluoromethylbenzyl)sipiperone ([¹⁸F]FMBS), a newly developed derivative of sipiperone, as a potentially more selective radiotracer for the dopamine (DA) D₂ receptors. Mice received 1.9-3.7 MBq (1.8-3.6 nmol/kg) of [¹⁸F]FMBS by tail vein injection. The time course and regional distribution of the tracer in brain were assessed. Blocking studies were carried out by intravenously preinjecting DA D₂ receptor blockers (sipiperone, butaclamol) as well as drugs with high affinity for DA D₁ (SCH 23390), DA transporter (GBR 12909), and serotonin S₂ (5-HT₂) (ketanserin) sites. After injection of the tracer, the radioactivity in striatum increased steadily over time, resulting in a striatal-to-cerebellar ratio of 4.8 at 120 min postinjection. By contrast, the radioactivity in cerebellum, frontal cortex, and remaining cortex washed out rapidly. Preinjection of unlabeled FMBS (1 mg/kg) and sipiperone (1 mg/kg) reduced [¹⁸F]FMBS striatal-to-cerebellar ratio by 41% and 80%, respectively. (+)-Butaclamol (1 mg/kg) blocked 80% of the striatal [¹⁸F]FMBS binding, while (-)-butaclamol (1 mg/kg) did not. Preinjection of SCH 23390 (1 mg/kg) and GBR 12909 (5 mg/kg) had no significant effect on [¹⁸F]FMBS binding. Ketanserin (1 mg/kg), a ligand for the 5-HT₂ receptors, did not cause significant inhibition either in striatum, in frontal cortex, or the remaining cortex. The results demonstrate that [¹⁸F]FMBS labels DA D₂ receptors selectively in vivo in the mouse brain. It may hold promise as a selective radiotracer for studying DA D₂ receptors in vivo by PET.

Key Words : Dopamine D₂ receptor, N-(4-[¹⁸F]Fluoromethylbenzyl)sipiperone

이 연구는 '97년도 보건의료기술연구개발사업과 삼성전자 부설 삼성생명과학연구소 연구비(C-95-025)의 지원으로 이루어졌음.

책임저자: 김상은 (우)135-710 서울특별시 강남구 일원동 50 삼성서울병원 핵의학과

Tel: 3410-2622 Fax: 3410-2639 e-mail: sekim@smc.samsung.co.kr

서 론

살아있는 뇌에서 도파민 D₂ 수용체 영상은 ¹¹C, ¹⁸F, ⁷⁶Br, 또는 ¹²³I로 표지된 항정신병약물을 방사성추적자로 하여 PET 또는 SPECT를 이용하여 이루어져 왔다. 여러 가지 도파민 D₂ 수용체 리간드 중 부티로페논(butyrophenone) 도파민 수용체 길항제 중의 하나로 D₂ 수용체에 높은 친화도(K_D = 0.14 nM)를 가지는 스피페론(spiperone)¹⁾과 그것의 알킬²⁻⁵⁾ 또는 브로모^{6,7)} 유도체들은 체내 리간드로서 그 적합성이 검증되었으며 도파민 D₂ 수용체 영상에 널리 이용되고 있다⁸⁻¹⁰⁾. 그러나 스피페론과 그 유도체는 도파민 D₂ 수용체 외에도 여러 부위에서 특이결합을 보인다^{1, 11-15)}. 특히 스피페론의 전두엽 세로토닌 S₂(5-HT₂) 수용체 결합정도는 선조체 도파민 수용체 결합의 50%에 근접한다고 보고된 바 있다¹¹⁾. 스피페론의 메틸 유도체인 N-methyl-spiperone(NMSP)의 선조체 결합의 약 20%, 전두엽 결합의 90%는 5-HT₂ 수용체 결합으로 증명되었다¹⁵⁾. 따라서 스피페론과 그 유도체를 이용한 뇌 PET 영상에서 대뇌피질과 같이 도파민 수용체 밀도는 낮으나 5-HT₂ 수용체를 풍부하게 지니고 있는 조직은 도파민 수용체가 많이 존재하는 조직과 마찬가지로 높은 추적자 농도를 보인다.

Mach 등⁽¹⁶⁾은 스피페론 유도체인 N-(4-fluorobenzyl)spiperone이 도파민 D₂ 수용체에 높은 친화도를 보이는 반면(D₂ 부위에서 [³H]spiperone에 대한 K_I = 0.04 nM), 5-HT₂ 수용체에 대해서는 낮은 친화도(5-HT₂ 부위에서 [¹²⁵I]-LSD에 대한 K_I = 25 nM)를 보여, K_I 값의 5-HT₂/D₂ 비(>600)가 스피페론(5.7)과 NMSP(5.3)에 비해 크게 높음 — 즉, 도파민 D₂ 수용체 선택성이 높음 — 을 보고하였다.

이 논문은 유력한 도파민 D₂ 수용체 선택성 방사성 추적자인 N-(4-[¹⁸F]fluoromethylbenzyl)spiperone ([¹⁸F]FMBS)의 체내역학, 뇌분포 및 약리학을 기술한다.

대상 및 방법

1. 약 물

스피페론, (+)-부타클라몰 (butaclamol), (-)-부

타클라몰, SCH 23390, GBR 12909, 케탄세린 (ketanserine)은 Research Biochemicals International (Natick, MA, USA)로부터 구입하였다. 모든 약물은 투여하기 직전에 생리식염수에 녹여서 사용하였다.

2. 방사화학적 합성

[¹⁸F]FMBS는 문헌에 보고된 것 처럼 합성되었다¹⁷⁾. 싸이클로트론으로부터 ¹⁸O(p,n)¹⁸F 핵반응에 의하여 생산된 ¹⁸F를 적당량 취하여 nBu₄NOH(40% 수용액, 3.75 μl, 5.78 μmol)가 담겨있는 Vacutainer[®]에 옮기고 아세토니트릴(acetonitrile) 100 μl를 가한 후 질소기체를 불어 넣으면서 90°C oil bath에서 H₂¹⁸O를 제거하였다. 이때 H₂¹⁸O의 양에 따라 아세토니트릴 100 μl를 더 가하여 이 과정을 되풀이하였다. 이렇게 하여 생성된 nBu₄N¹⁸F를 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran)(200 μl)에 녹인 후 1,4-benzenedimethanol bismesylate(2 mg, 6.8 μmol)가 함유된 반응용기에 옮기고 90°C에서 5분 동안 가열하여 4-[¹⁸F]fluoromethylbenzylsulfonate ester를 얻었다. 이 반응액에 spiperone·HCl(6 mg, 13.9 μmol), nBu₄NOH(40% 수용액, 24 μl, 37 μmol)와 o-dichlorobenzene(200 μl)을 넣고 90°C에서 5분 동안 반응시킨 후 작은 실리카겔 플러그에 통과시켜 얻은 시료를 HPLC로 정제하여 [¹⁸F]FMBS를 얻었다. 총 반응시간은 정제시간을 포함하여 50분이었으며, 방사화학적 수율(감쇠보정)은 55%, 방사화학적 순도는 98% 이상이었다. [¹⁸F]FMBS는 10% 에탄올/생리식염수에 용해된 후 동물실험에 사용되었다.

3. 뇌분포 실험

모든 실험에는 수컷 ICR 마우스(25-30 g)를 이용하였다. [¹⁸F]FMBS 1.9-3.7 MBq(1.8-3.6 nmol/kg)을 꼬리정맥을 통하여 주사하고 방사성추적자 투여 후 5, 15, 30, 60, 90, 120분에 경부탈구(cervical dislocation)로 동물을 희생시켰다. 뇌를 제거한 후 얼음 위에서 소뇌, 선조체, 전두엽피질, 나머지 대뇌피질, 후결절(olfactory tubercle), 시상(thalamus), 시상하부(hypothalamus), 해마(hippocampus), 상구(superior colliculus), 하구(inferior colliculus) 및 나머지 뇌조직을 박리하였다. 각각의 뇌조직의 무게를 측정한 후 방사능 농도를 표준용액과 함께 감마카운터(Wallac

1480 WIZARD 3", Wallac, Finland)를 이용하여 측정하였다.

4. 차단실험

[¹⁸F]FMBS의 도파민 D₂ 수용체 선택성을 평가하기 위하여 마우스에 1 mg/kg의 스피페론, (+)-부타클라몰, (-)-부타클라몰, SCH 23390, 케탄세린, 표지되지 않은 FMBS 및 5 mg의 GBR 12909를 [¹⁸F]FMBS를 투여하기 15분 전에 정맥주사하였다. 방사성 추적자 투여 후 90분에 동물을 희생시키고 소뇌, 선조체, 전두엽피질, 나머지 대뇌피질, 나머지 뇌조직의 방사능 농도를 측정하였다.

통계적 분석은 분산분석과 Bonferroni/Dunn post-hoc test를 이용하여 시행하였으며 통계적 유의성은 *p* 값 0.05를 기준으로 판정하였다.

결 과

Table 1에 각각의 조직에서 시간경과에 따른 방사능 농도의 변화를 나타내었다. 선조체의 [¹⁸F]FMBS 섭취는 시간경과에 따라 지속적으로 증가하였으나 그 섭취 정도는 낮았다(방사성추적자 투여 후 120분에 0.801% injected dose per gram of tissue). 소뇌, 전두엽피질, 나머지 대뇌피질을 비롯한 다른 조직들에서는 더 낮은 섭취를 보였으며 재빨리 제거되었다.

Fig. 1에 조직/소뇌방사능 비의 시간경과에 따른 변화를 나타내었다. 선조체/소뇌 비는 시간경과에 따라

지속적으로 증가하였으며 방사성추적자 투여 후 120분에 4.8이었다. 반면 대뇌피질/소뇌 비는 방사성추적자 투여 후 5-90분 사이에서 "1"과 가까운 값을 유지하였다.

[¹⁸F]FMBS의 체내결합 특성을 평가하기 위하여 도파민 D₂ 수용체 길항제 뿐만 아니라 도파민 D₁ 수용체, 도파민 운반체 및 5-HT₂ 수용체에 높은 친화도를 가지는 약물들이 [¹⁸F]FMBS 결합에 미치는 영향을 검토하였으며 그 결과를 Fig. 2에 나타내었다. 도파민 D₂ 수용체 리간드인 스피페론은 [¹⁸F]FMBS 선조체/소뇌 비를 80% 감소시켰다. 이러한 사실은 [¹⁸F]FMBS 결합의 선조체 도파민 D₂ 수용체 부위에 대한 높은 특이

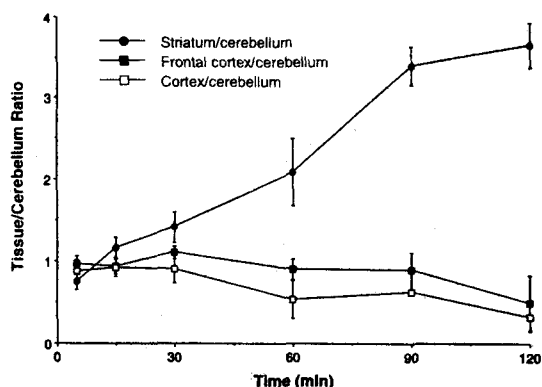


Fig. 1. Time course of tissue-to-cerebellar ratios of ¹⁸F radioactivity after i.v. injection of [¹⁸F]FMBS. Data are mean ratios ± s.e.m. (n=4).

Table 1. Brain Distribution of [¹⁸F]FMBS in Mice

Region	Percentage of injected dose per gram of tissue*					
	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Cerebellum	0.715 ± 0.170	0.491 ± 0.067	0.438 ± 0.022	0.272 ± 0.011	0.211 ± 0.017	0.158 ± 0.009
Striatum	0.551 ± 0.244	0.571 ± 0.125	0.613 ± 0.142	0.567 ± 0.220	0.715 ± 0.117	0.801 ± 0.130
Olfactory tubercle	0.596 ± 0.238	0.513 ± 0.032	0.525 ± 0.046	0.392 ± 0.088	0.392 ± 0.136	0.332 ± 0.046
Frontal cortex	0.705 ± 0.282	0.453 ± 0.043	0.483 ± 0.062	0.244 ± 0.068	0.192 ± 0.102	0.097 ± 0.120
Remaining cortex	0.649 ± 0.329	0.458 ± 0.141	0.394 ± 0.154	0.146 ± 0.125	0.131 ± 0.010	0.069 ± 0.077
Thalamus	0.512 ± 0.262	0.380 ± 0.204	0.516 ± 0.112	0.366 ± 0.103	0.250 ± 0.099	0.197 ± 0.032
Hypothalamus	0.464 ± 0.199	0.452 ± 0.142	0.424 ± 0.119	0.358 ± 0.019	0.250 ± 0.047	0.181 ± 0.073
Hippocampus	0.480 ± 0.200	0.337 ± 0.094	0.417 ± 0.109	0.232 ± 0.105	0.162 ± 0.083	0.132 ± 0.045
Superior colliculus	0.708 ± 0.150	0.399 ± 0.139	0.451 ± 0.127	0.311 ± 0.304	0.169 ± 0.103	0.027 ± 0.088
Inferior colliculus	0.335 ± 0.416	0.316 ± 0.246	0.320 ± 0.121	0.247 ± 0.166	0.384 ± 0.131	0.196 ± 0.071

*Mean of four mice at each time ± s.d.

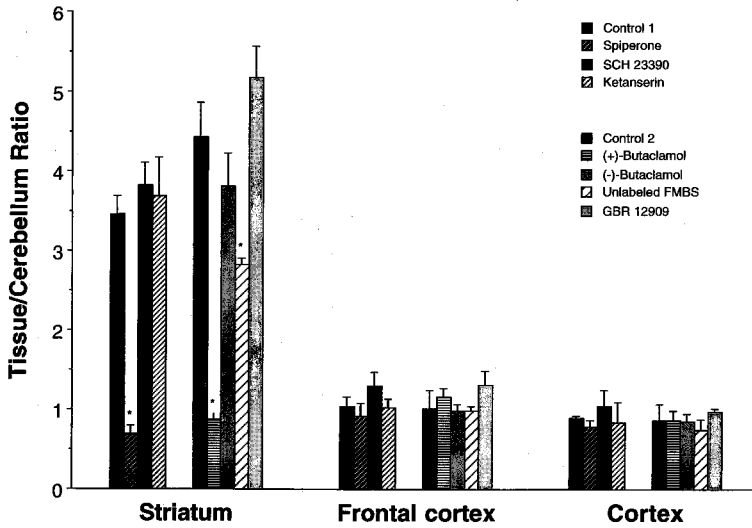


Fig. 2. Effect of various drugs on [¹⁸F]FMBS binding in the mouse striatum, frontal cortex, and the remaining cortex. Drugs (1-5 mg/kg) were injected intravenously 15 min before administration of [¹⁸F]FMBS. Tissue-to-cerebellar ratios were determined 90 min after radiotracer injection. Data are mean ratios ± s.d. (n=4). **p*<0.0001.

도를 나타낸다. (+)-부타클라몰은 [¹⁸F]FMBS 선조체 결합의 80%를 차단시킨 반면, (-)-부타클라몰은 방사성추적자의 결합에 영향을 미치지 않았다. 이는 [¹⁸F]FMBS가 선조체의 도파민 D₂ 결합 부위에 입체적 특이성 (stereospecificity)을 가지고 결합한다는 것을 시사한다. 표지되지 않은 FMBS는 [¹⁸F]FMBS 특이 결합을 41% 감소시켰으며, 이 결과는 선조체에서 FMBS 결합부위의 포화성 (saturability)을 나타내는 것이다. 한편 도파민 D₁ 수용체 리간드인 SCH 23390 과 도파민운반체 차단제인 GBR 12909는 [¹⁸F]FMBS 결합에 유의한 영향을 미치지 않았다. 5-HT₂ 수용체 리간드인 케탄세린은 선조체와 대뇌피질에서 모두 [¹⁸F]FMBS의 결합을 유의하게 억제하지 않았다.

고 찰

이 연구는 [¹⁸F]FMBS의 특이적이고 선택적인 도파민 D₂ 수용체 체내결합을 입증하고 있다. [¹⁸F]FMBS의 결합은 포화성, 입체적 특이성을 지니고 있었다. [¹⁸F]FMBS의 높은 선택성은 이것이 스피페론 또는 NMSP 보다 더 적합한 도파민 D₂ 수용체 방사성추적

자일 가능성을 제시한다.

[¹⁸F]FMBS 방사능 농도는 도파민 D₂ 수용체가 풍부하게 존재하고 있는 선조체에서 가장 높았다. 그러나 5-HT₂ 및 α-아드레날린성 수용체가 많이 분포하고 있는 전두엽을 비롯한 대뇌피질에서는 [¹⁸F]FMBS의 특이결합이 보이지 않았다. 대뇌피질에서 [¹⁸F]FMBS는 도파민 D₂ 수용체가 존재하지 않는 소뇌에서와 마찬가지로 재빨리 제거되었다. 반면 선조체에서 [¹⁸F]FMBS 섭취는 시간경과에 따라 지속적으로 증가하여 방사성추적자 투여 후 120분의 선조체/소뇌 방사능비는 4.8에 도달하였다. [¹⁸F]FMBS의 특이결합/비특이결합 비는 [¹⁸F]spiperone¹⁸⁾ 및 [³H]NMSP¹⁵⁾에 비해서는 낮으나 PET 영상 추적자로서 적합한 범위 내에 있다고 할 수 있다. 이러한 [¹⁸F]FMBS의 체내 역학은 높은 도파민 D₂ 수용체 선택성을 나타낸다.

[¹⁸F]FMBS의 도파민 D₂ 수용체 선택성은 차단실험에 의해 확인되었다. 5-HT₂ 및 도파민 D₁ 수용체 길항제와 도파민운반체 차단제는 선조체와 대뇌피질에서 [¹⁸F]FMBS 결합에 영향을 미치지 않았다. 한편 특이도가 높은 도파민 D₂ 수용체 리간드인 스피페론은 FMBS 투여량(mass dose)의 500-1,000배 농도에서

선조체 [¹⁸F]FMBS 결합부위의 80%를 차단하였다. 따라서 [¹⁸F]FMBS는 도파민 D₂ 수용체 부위를 선택적으로 표지한다. 표지되지 않은 FMBS의 [¹⁸F]FMBS 결합부위 차단은 스피페론의 50%에 불과하였는데, 이는 FMBS와 스피페론의 도파민 D₂ 수용체에 대한 친화도 및 투여 물 농도의 차이에 기인할 것으로 추측된다. 이 연구에서 도파민 수용체 길항제인 (+)-부타클라몰과 비활성 에난티오머(enantiomer)인 (-)-부타클라몰을 이용하여 [¹⁸F]FMBS의 도파민 D₂ 결합 부위에 대한 입체적 특이성을 입증하였으며, 이는 [¹⁸F]FMBS가 도파민 D₂ 수용체 리간드임을 뒷받침한다.

[¹⁸F]FMBS의 뇌섭취는 기대한 만큼 높지 않았다. 이는 [¹⁸F]FMBS의 지방친화도가 지나치게 높기 때문일 것으로 추측된다. 이전의 보고에 의하면 스피페론 유도체 중 지방친화도의 지수인 log P_{o/w} 값이 3.18-4 사이에 있는 화합물들이 가장 높은 뇌추출을 보였으며 이 log P_{o/w} 범위를 벗어났을 때에는 뇌추출이 감소하였다¹⁹⁾. [¹⁸F]FMBS의 지방친화도는 그 화학적 구조로 미루어 짐작할 때 log P_{o/w} 값이 5.56인 N-(2-[¹⁸F]fluorohexyl)spiperone¹⁹⁾과 유사할 것으로 추정된다 (원위에서 N-(2-[¹⁸F]fluorohexyl)spiperone 정맥주사 후 1시간의 총 뇌섭취는 투여량의 0.12±0.06%이었다). 또한 선조체에서 [¹⁸F]FMBS 섭취는 방사성추적자 투여 후 120분까지 지속적으로 증가하였는데, 이러한 사실은 [¹⁸F]FMBS의 도파민 D₂ 수용체 결합이 ¹⁸F- 또는 ¹¹C-표지 스피페론 또는 NMSP와 같이^{3, 20, 21)} 추적 가능한 시간 동안 평형에 도달하지 않음을 시사한다. [¹⁸F]FMBS 결합의 낮은 가역성은 도파민 D₂ 수용체에 대한 높은 친화도/수용체 재결합(rebinding)과 지나치게 높은 지방친화도에 기인할 것으로 추측된다^{22, 23)}. [¹⁸F]FMBS의 낮은 뇌섭취와 느린 역학은 체내 영상화와 영상의 분석에 불리하게 작용하므로 낮은 뇌섭취와 가역성을 개선할 수 있는 — 도파민 D₂ 수용체에 대한 친화도와 지방친화도의 균형을 개선할 수 있는 — 화학적 구조의 변형이 시도되어야 할 것이다. 극성이 큰 치환기를 N-fluoromethylbenzyl 그룹에 도입하면 지방친화도를 적절한 수준으로 저하시킬 수 있어 도파민 D₂ 수용체에 대한 선택성을 유지하면서 뇌섭취를 높일 수 있을 것으로 사료되며, 저자들은 현재 이 작업을 진행하고 있다.

요 약

[¹⁸F]FMBS는 도파민 D₂ 수용체 방사성추적자로서 유망한 성질을 지니고 있다. [¹⁸F]FMBS는 비교적 높은 특이결합/비특이결합 비를 제공하며, 그 체내결합은 도파민 D₂ 수용체에 대하여 높은 특이성과 선택성을 보인다. 도파민 D₂ 수용체 측정을 위한 보다 적합한 PET 방사성추적자를 얻기 위해서는 [¹⁸F]FMBS의 낮은 뇌섭취와 느린 역학을 개선할 수 있는 화학적 구조의 변형이 시도되어야 하며, [¹⁸F]FMBS는 이러한 시도의 골격이 될 수 있을 것으로 믿는다.

감사의 글

전구물질인 1,4-benzenedimethanol bismesylate와 비방사성 FMBS를 제공한 한양대학교 공업화학과 이기정 교수와 송동혁 석사, 동물실험을 보조한 삼성서울병원 핵의학과 황세환 기사에게 감사드립니다.

REFERENCES

- 1) Leysen JE, Gommeren W, Laduron PM: *Spiperone: a ligand of choice for neuroleptic receptors. 1. Kinetics and characteristics of in vitro binding. Biochem Pharm* 1978;27:307-316
- 2) Wagner HN Jr, Burns HD, Dannals RF, Wong DF, Langstrom B, Duelfer T, Frost JJ, Ravert HT, Links JM, Rosenbloom SB, Lukas SE, Kramer AV, Kuhar MJ: *Imaging dopamine receptors in the human brain by positron emission tomography. Science* 1983;221:1264-1266
- 3) Arnett CD, Wolf AP, Shiue C-Y, Fowler JS, MacGregor RR, Christman DR, Smith MR: *Improved delineation of human dopamine receptors using [¹⁸F]-N-methylspiperidol and PET. J Nucl Med* 1986;27:1878-1882
- 4) Coenen HH, Weinhard K, Stöcklin G, Lanfer P, Hebold I, Pawlik G, Heiss WD: *PET measurement of D₂ and S₂ receptor binding of 3-N-([¹⁸F]fluoroethyl)spiperone in baboon brain. Eur J Nucl Med* 1988;14:80-87
- 5) Welch MJ, Katzenellenbogen JA, Mathias CJ, Brodack JW, Carlson KE, Chi Dy, Dence CS, Kilbourn MR, Perlmutter JS, Raichle ME: *N-(3-*

- [¹⁸F]fluoropropyl)-spiperone: the preferred ¹⁸F-labeled spiperone analog for positron emission tomographic studies of the dopamine receptor. *Nucl Med Biol* 1988;15:83-97
- 6) Kulmala HK, Huang CC, Dinerstein RJ, Friedman AM: Specific in vivo binding of ⁷⁷Br-p-bromospiperidol in rat brain. *Life Sci* 1981;28:1911-1916
- 7) Maziere B, Loc'h C, Hantraye P, Guillon R, Duquesnoy N, Soussaline F, Naquet R, Comar D, Maziere M: ⁷⁶Br-bromospiperidol: a new tool for quantitative in vivo imaging of neuroleptic receptors. *Life Sci* 1984;35:1349-1359
- 8) Wong DF, Wagner HN Jr, Dannals RF, Links JM, Frost JJ, Ravert HT, Wilson RA, Rosenbaum AE, Gjedde A, Duglass KH, Petronis JD, Folstein MF, Toung JKT, Burns HD, Kuhar MJ: Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron emission tomography in the living human brain. *Science* 1984;226:1393-1396
- 9) Wong DF, Wagner HN Jr, Tune LE, Dannals RF, Pearson GD, Links JM, Tamminga CA, Broussolle EP, Ravert HT, Wilson AA, Toung JKT, Mabt J, Williams JA, O'Tuama LA, Snyder SH, Kuhar MJ, Gjedde A: Positron emission tomography reveals elevated D₂ dopamine receptors in drug-naïve schizophrenics. *Science* 1986;234:1558-1563
- 10) Hantraye P, Loc'h C, Tacke U, Riche D, Stulzajt O, Doudet D, Guibert B, Naquet R, Maziere B, Maziere M: "In vivo" visualization by positron emission tomography of the progressive striatal dopamine receptor damage occurring in MPTP-intoxicated non-human primates. *Life Sci* 1986;39:1375-1382
- 11) Laduron PM, Janssen PE, Leysen JE: Spiperone: a ligand of choice for neuroleptic receptors. 2. Regional distribution and in vivo displacement of neuroleptic drugs. *Biochem Pharm* 1978;27:317-321
- 12) Leysen JE, Niemegeers CJE, Tollenaere JP, Laduron PM: Serotonergic component of neuroleptic receptors. *Nature* 1978;22:168-171
- 13) Creese I, Snyder SH: [³H]-Spiroperidol labels dopamine serotonin receptors in rat cerebral cortex and hippocampus. *Eur J Pharmacol* 1978;49:201-202
- 14) Kohler C, Karlsson-Boethias G: In vivo labelling of rat brain dopamine D₂ receptors. Stereospecific blockades by the D₂ antagonist raclopride and its enantiomer of ³H-spiperone, ³H-N, N-propylnorapomorphine and ³H-raclopride binding in the rat brain. *J Neural Transm* 1988;73:87-100
- 15) Frost JJ, Smith AC, Kuhar MJ, Dannals RF, Wagner HN Jr: In vivo binding of ³H-N-methyl-spiperone to dopamine and serotonin receptors. *Life Sci* 1987;40:987-995
- 16) Mach RH, Scripko JG, Ehrenkauffer RL, Morton TE: The use of [F-18]4-fluorobenzyl iodide as a prosthetic group for introducing F-18 into pharmacologically active molecules: N-alkylation of amines and amides. *J Labelled Compd Radiopharm* 1991;30:154-155
- 17) Choe YS, Song DH, Lee K-J, Kim SE, Choi Y, Lee KH, Kim B-T, Oh SJ, Chi DY: [¹⁸F] Fluoromethylbenzylsulfonate ester: a rapid and efficient synthetic method for the N-[¹⁸F]fluoromethylbenzylzation of amides and amines. *Appl Radiat Isot*, In Press
- 18) Welch MJ, Kilbourn MR, Mathias CJ, Mintun MA, Raichle ME: Comparison in animal models of ¹⁸F-spiroperidol and ¹⁸F-haloperidol: potential agents for imaging the dopamine receptor. *Life Sci* 1983;33:1687-1693
- 19) Welch MJ, Chi DY, Mathias CJ, Kilbourn MR, Brodack JW, Katzenellenbogen JA: Biodistribution of N-alkyl and N-fluoroalkyl derivatives of spiroperidol: radiopharmaceuticals for PET studies of dopamine receptors. *Nucl Med Biol* 1986;13:523-526
- 20) Arnett CD, Shiue C-Y, Wolf AP, Fowler JS, Logan J, Watanabe M: Comparison of three ¹⁸F-labeled butyrophenone neuroleptic drugs in the baboon using positron emission tomography. *J Neurochem* 1985;44:835-844
- 21) Wagner HN, Jr, Burns HD, Dannals RF, Wong DF, Langstrom B, Duelfer T, Frost JJ, Ravert HT, Links JM, Rosenbloom S: Assessment of dopamine receptor densities in the human brain with carbon-11-labeled N-methylspiperone. *Ann Neurol* 1984;15(suppl):S79-S84
- 22) Kessler RM, Ansari MS, de Paulis T, Schmidt DE, Clanton JA, Smith ME, Manning RG, Gillespie D, Ebert MH: High affinity dopamine D₂ receptor radioligands. 1. Regional rat brain distribution of iodinated benzamides. *J Nucl Med* 1991;32:1593-1600
- 23) Frost JJ, Wagner HN Jr: Kinetics of binding to opiate receptors in vivo predicted from in vitro parameters. *Brain Res* 1984;305:1-11