

세로토닌 5-HT_{1A} 수용체 방사성 추적자 ¹⁸F-Mefway의 합성과 소동물 뇌 PET 연구

Synthesis and Small Animal Brain PET Study of a Serotonin Receptor Radiotracer,
¹⁸F-Mefway

안성민*, 흥태기**, 유영훈***, 최재용***, 김성철*
가천의과대학 방사선학과*, 한서대학교 화학과**, 연세대학교 강남세브란스병원 핵의학과***

Sung-Min Ahn(sman@gachon.ac.kr)*, Tae-Kee Hong(tkong@hanseo.ac.kr)**,
Young-Hoon Ryu(ryuyh@yuhs.ac.kr)***, Jae-Yong Choi(smhany@hanmail.net)***,
Sung-Chul Kim(sckim@gachon.ac.kr)*

요약

세로토닌 수용체 5-HT_{1A}에 대한 방사성추적자로 알려진 ¹⁸F-mefway를 개선된 방법으로 합성하고, 소동물 뇌 microPET 연구를 통해서 이 수용체에 선택적으로 결합하는 지를 확인하려고 한다.

기존 합성 방법을 수정하여 전구체를 합성하고, [¹⁸F]과 130°C에서 30분간 교반하여 ¹⁸F-mefway를 합성하여, Solid phase extraction(SPE)과 HPLC를 이용해 정제한 다음, 소동물 뇌의 microPET 다이내믹 영상을 얻었다.

Oxalyl chloride와 LAH/diethyl ether을 사용해서 기존 합성수율 9%에서 34%로 ¹⁸F-mefway 전구체를 향상된 수율로 합성할 수 있는 개선된 방법을 확립하였다. 이렇게 합성된 ¹⁸F-mefway는 세로토닌 5-HT_{1A}수용체 영상용 방사성 의약품으로서 신경정신질환 연구에 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

■ 중심어 : | 세로토닌 5-HT_{1A}수용체 | ¹⁸F-mefway | PET용 방사성추적자 | WAY-100635 유도체 |

Abstract

¹⁸F-mefway has been developed as radioligand for serotonin receptor 5-HT_{1A}. The object of this study was to obtain the mefway precursor with the higher yield than previous method and to identify whether ¹⁸F-mefway can bind to 5-HT_{1A} or not. from microPET imaging of small animal brain.

Precursor was prepared by a modification of the reported procedure then [¹⁸F] labeling was performed by adding ¹⁸F ion at 130°C in the hot cell for 30min. After purification of reaction mixture using alumina Sep-pak and HPLC, microPET images of small animal brain were determined.

The chemical yield of precursor was increased from 9% to 34% using oxalyl chloride and LAH/diethylether. We synthesized a precursor which was successfully labeled with no-carrier-added ¹⁸F-by new synthetic route. This research suggest that ¹⁸F-mefway will be used a radiopharmaceutical for evaluation of central nerve system disorder as imaging a gent for 5-HT_{1A} receptor.

■ keyword : | Serotonin 5-HT₁ Areceptors | ¹⁸F-mefway | PET Radiotracers | WAY-100635 Derivatives |

I. 서론

세로토닌(5-hydroxytryptamine)은 수면, 식욕, 충동 조절, 생체리듬, 신경호르몬 기능과 연관되어 있는 뇌 신경전달물질로 세로토닌의 신경전달기능은 우울증, 강박증, 알츠하이머병, 파킨슨병 등의 다양한 신경정신 질환에서 변화를 보이는 것으로 알려져 있다[1]. 이러한 세로토닌 수용체는 7 classes 16 subtypes 이상으로 존재하는데, 배위자 결합 이온 통로 (ligand gated ion channel)에 속하는 5-HT_{3A}를 제외하고 나머지 수용체는 G단백결합수용체 (G protein-coupled receptor)에 속한다[2]. 이 중, 5-HT_{1A}수용체에 대한 방사선통추적자 개발이 주로 이루어져왔다[3-11].

5-HT_{1A}수용체는 솔기핵 (raphé nucleus)에 존재하는 세로토닌성 뉴런 세포체의 전 시냅스와 해마, 전두엽피질, 신피질, 편도체 등의 치아 이랑(dentate gyrus)과 같은 후 시냅스 영역에 분포되어 있다[6]. 이러한 뇌의 영역이 주로 감정 장애(affective disorder)와 연관되어 있기 때문에, 세로토닌 5HT_{1A}수용체가 우울증과 불안 장애와 같은 무드 질환의 진단과 치료에 중요한 목표물질로 여겨져 왔다.

5-HT_{1A} 수용체에 대한 SPECT용 방사성의약품으로 ^{99m}Tc(CO)₃-Cys-DWay, ^{99m}Tc(CO)₃-Cys-WAY, ^{99m}Tc(CO)₃-Cys-CIWAY가 개발되었고[12], PET용 방사성의약품은 WAY-100635 길항제를 기본 골격으로 하여 ¹¹C-WAY-100635, ¹¹C-(R)-RWAY, ¹⁸F-FCWAY, ¹⁸F-MPPF, ¹⁸F-FPWAY등의 다양한 화합물이 개발되었다. 그 중에서 ¹¹C-WAY-100635, ¹⁸F-FCWAY, ¹⁸F-MPPF 등이 임상연구에서 가장 많이 사용되고 있다.

현재 임상시험에 사용하고 있는 5-HT_{1A}방사성의약품들은 신체 대사과정에 대한 약한 저항성, 탈불소화로 인한 영상의 질 저하 그리고 5-HT_{1A}에 대한 높지 않은 친화력 등의 한계점을 지니고 있다[13]. 이런 점을 보완하기 위해 최근¹⁸F-FCWAY cyclohexyl 고리 4번 탄소 위치의 2차 불소를 1차 불소로 바꿈으로써 체내 탈불소화에 대한 안정성을 증가시킨 ¹⁸F-mefway가 개발되었다. 또한 이 화합물은 기존 WAY-100635 유도체들보다 훨씬 더 안정한 아미드 결합과 높은 target-to-

nontarget을 가진 다고 보고 되었다[14].

하지만, 기존 보고된 방법으로는¹⁸F-mefway는 전구체 합성이 용이하지 않은 단점을 지닌다. 이에 본 연구에서는 새로운 방법을 도입하여 비교적 높은 수율로 전구체를 합성하고 여기에 ¹⁸F표지한 다음[그림 1], microPET 을 통하여 소동물 뇌의 5-HT_{1A}수용체에 선택적으로 결합하는 것을 확인하고자 하였다[그림 4].

II. 대상 및 방법

1. 기기 및 시약

반응에 사용된 시약은 Aldrich, Tokyo Chemical Industry 와 Rieke Metal사에서 구입하였고, thin layer chromatography는 Silica gel 60 F254 (No.5715, Merck)을 사용하였다. 검출은 254 nm UV lamp와 발색제 KMnO₄를 이용하였다. Column chromatography는 silica gel (Merck, 230 ~ 400 mesh)를, High Performance Liquid Chromatography (HPLC)는 Gilson system을 사용하였고, semipreparative column은 Alltech (Econosil C18, 10 x 250 mm)을 이용하였다.

¹H Nuclear magnetic resonance spectra (¹H NMR)은 Bruker Advace (¹H NMR - 300 MHz)를 사용하여 얻었으며, chemical shift는 내부 표준물질로 tetramethyl silane을 기준으로 δ(ppm) 단위로 표시하였다. 방사능 박층크로마토그래피 (radioTLC) 스캐너는 Bio-Scan system 200 imaging scanner를 사용하였다. ¹⁸F는 ¹⁸O(p,n)¹⁸F 핵반응에 의하여 싸이클로트론 (IBA,30 MeV)으로부터 생산하였다. 소동물 PET 영상 획득은 Concorde Microsystems사의 microPET R4 스캐너를 이용하였다.

2. [¹⁸F]-mefway전구체 합성

2.1 N-2-(2-chloroethyl)amidopyridine (a)

아르곤 분위기 하에서 100 ml 둥근바닥플라스크에 2-aminopyridine (1.00 g, 10.6 mmol), chloroacetyl

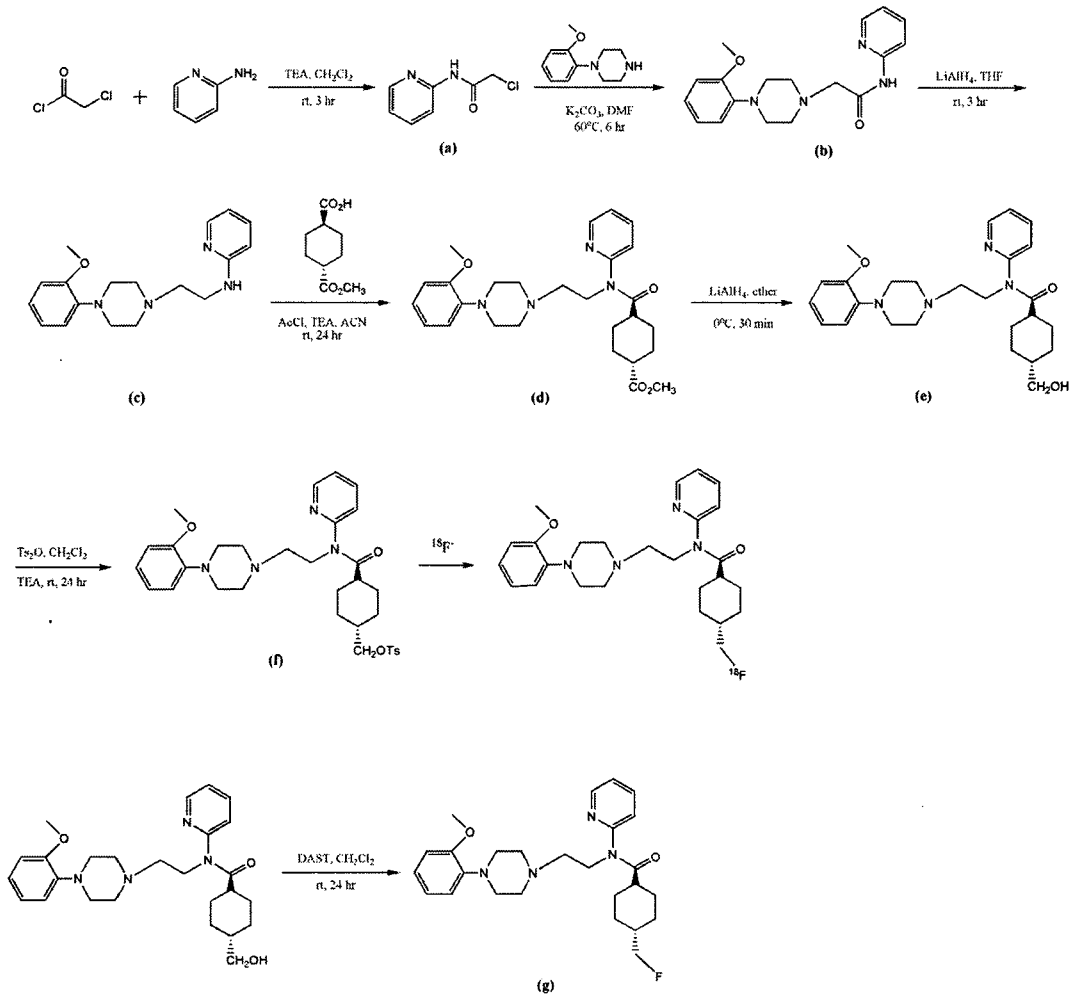


그림 1. ¹⁸F-mefway의 합성

chloride (1.80 g, 15.9 mmol), triethylamine (1.61 g, 15.9 mmol)을 넣고 dichloromethane (100 ml)에 녹인다. 이 반응 혼합물을 상온에서 3시간 교반한 뒤, 유기층을 10% NaHCO₃수용액으로 씻었다. MgSO₄로 건조한 다음 감압하에서 용매를 제거하고 flash column chromatography (ethyl acetate : hexane = 1 : 3)로 정제하여 생성물을 얻었다.

-수율: 80%,

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 4.19 (s, 2H, -CH₂-), 7.091-7.135 (m, 1H, Ar-H), 7.767-7.771 (m, 1H, Ar-H), 8.219-8.284 (m, 2H, Ar-H), 9.447 (s, 1H, -NH-)

2.2N-2-[2-(4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl) ethyl] amidopyridine (b)

아르곤 분위기하에서 100 ml 둥근바닥플라스크에 1-(2-methoxy)piperazine (0.44 g, 2.29 mmol)을 DMF (8 ml)에 녹인 다음, K₂CO₃ (1.02 g, 7.25 mmol)을 추가하고 80°C에서 1시간 교반한다. 상온까지 식힌 후 출발 물질 (a) (0.39 g, 2.29 mmol)과 NaI (0.034 g, 0.23 mmol)을 첨가한 뒤, 아르곤 분위기 하에서 80°C, 3시간 동안 교반한다. 반응액에 증류수 (100 ml)를 가한 다음, ethyl acetate로 유기층을 추출한다. 그리고 유기층을 증류수로 세척한 뒤, (100 ml x 3회) MgSO₄로 건조시킨 다음

감압 하에서 용매를 제거하고 flash column chromatography (dichloromethane : methyl alcohol = 50 : 1)로 정제하여 생성물을 얻었다.

-수율: 76%,

¹H NMR(300 MHz;CDCl₃): δ 2.819-2.850 (m, 4H, -CH₂-), 3.179 (s, 4H, -CH₂-), 3.244(s, 2H, -CH₂-), 3.870 (s, 3H, -OCH₃), 6.859-7.055 (m, 5H, Ar-H), 7.688-7.747 (m, 1H, Ar-H), 8.251-8.325 (2, 2H, Ar-H), 9.639 (s, 1 H, -NH)

2.3 N-2-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl] ethyl] -N-(2-pyridinyl)amine (c)

100 ml 둥근바닥플라스크에 출발물질(b) (0.73 g, 2.24 mmol)을 넣고 건조한 THF (10 ml)로 녹인다. 아르곤 분위기, 0°C에서 1M LAH/THF (6.7 ml, 6.7 mmol)을 추가하고 상온까지 온도를 올린 다음, 3시간 교반한다. 둥근바닥플라스크를 다시 0°C까지 냉각한 후, 포화 NH₄Cl수용액(10 ml)을 천천히 첨가해서 미반응 LAH를 처리한다. 1N NaOH 수용액(1 ml)와 포화 NH₄Cl수용액 (10 ml)을 0°C에서 첨가하여 30분간 교반한 다음 필터한다. 여과액에 증류수(100 ml)를 가하고 dichloromethane로 유기층을 추출한 뒤 MgSO₄로 건조 시킨다. 감압하에서 용매를 제거한 후 flash column chromatography (dichloromethane : methyl alcohol = 50 : 1)로 정제하여 생성물을 얻었다.

- 수율: 75%,

¹H NMR (300 MHz;CDCl₃): δ 2.683-2.723 (m, 6H, -CH₂-), 3.104 (s, 4H, -CH₂-), 3.355-3.411 (m, 2H, -CH₂-), 3.865 (s, 3H, -OCH₃), 5.136 (s, 1H, -NH), 6.404-685 (m, 2H, Ar-H), 6.848-7.006 (m, 4H, Ar-H), 7.388 - 7.446 (m, 1H, Ar-H), 8.085-8.106 (m, 1H, Ar-H)

2.4 N-2-[2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl] ethyl]-N-(2-pyridyl)N-(4-carboxymethyl cyclo hexane)carboxamide (d)

50 ml 2-neck 둥근바닥플라스크에 trans-4-carbomethoxycyclohexane-1-carboxylic acid (0.20 g,

1.05 mmol)을 넣고 건조 dichloromethane (10 ml)로 녹인다. 0°C에서 oxalylchloride (0.19 ml, 2.13 mmol)을 첨가하고, 온도를 상승시켜 2 시간 동안 환류한다. 둥근바닥플라스크를 상온까지 냉각한 후, 감압하에서 용매와, 미 반응한 oxalylchloride를 제거한다.

Dichloromethane (10 ml)을 추가한 뒤, 0°C에서 출발 물질(c) (0.22 g, 1.05 mmol)과 Et₃N (0.16 ml, 1.14 mmol)을 첨가한다. 상온에서 2시간 교반한 다음, 10% NaHCO₃수용액(100 ml)을 추가하고, dichloromethane 으로 유기층을 추출한다. MgSO₄로 건조시킨 다음, 감압 하에서 용매를 제거하고 flash column chromatography (ethyl acetate + 0.1% Et₃N)로 정제하여 생성물을 얻었다.

- 수율: 82%,

¹H NMR (300 MHz;CDCl₃): δ 1.166-1.250 (m, 2H, -CH₂-), 1.615-1.660 (m, 2H, -CH₂), 1.166-1.250 (m, 2H, -CH₂-), 1.615-1.660 (m, 2H, -CH₂), 1.839-1.963 (m, 4H, -CH₂-), 2.252-2.292 (m, 2H, -CH-), 2.581-2.626 (m, 6H, -CH₂-), 2.983 (s, 4H, -CH₂-), 3.617 (s, 3H, -OCH₃), 3.840 (s, 3H, -OCH₃), 3.951-3.997 (m, 2H, -CH₂-), 6.828-6.997 (m, 4H, Ar-H), 7.237-7.307 (m, 2H, Ar-H), 7.739-7.797 (m, 1H, Ar-H), 8.514-8.534 (m, 1H, Ar-H)

2.5 N-2-[2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl] ethyl]-N-(2-pyridyl)N-(4-hydroxymethyl cyclo hexane) carboxamide (e)

10 ml 둥근바닥플라스크에 출발물질(d) (0.063 g, 0.13 mmole)을 넣고 건조 diethyl ether (2 ml)로 녹인다. 0°C에서 1M LAH/diethyl ether (0.13 ml, 0.13 mmole)을 천천히 추가한 뒤, 0°C에서 30분간 교반한다. 포화 NH₄Cl 수용액을 추가해서 미반응 LAH를 처리한 다음 필터한다. 감압하에서 용매를 제거한 다음, flash column chromatography (ethyl acetate + 0.1% Et₃N)로 정제하여 생성물을 얻었다.

- 수율: 55%,

¹H NMR (300 MHz;CDCl₃): δ 1.578-1.852 (10H, m), 2.588-2.634 (m, 6H, -CH₂-), 2.981 (s, 4H, -CH₂-),

3.369-3.389 (d, 2H, -CH-), 3.837 (s, 3H, -OCH₃), 3.961-4.007(m, 2H, -CH₂-), 6.826-6.982 (m, 4H, Ar-H), 7.222-7.280 (m, 2H, Ar-H), 7.738-7.763 (m, 1H, Ar-H), 8.513-8.534 (m, 1H, Ar-H)

2.6 N-2-{2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl] ethyl}-N-(2-pyridyl)N-(4-tosyloxymethyl cyclo hexane) carboxamide (f)

50 ml 등근바닥플라스크에 출발물질(e) (0.021 g, 0.046 mmol)을 넣고 건조, dichloromethane (10 ml)에 녹인다. p-tosylanhydride (0.018 g, 0.056 mmol)과 Et₃N (0.0072 ml, 0.05 mmol)을 추가하고, 아르곤 분위기 하에서 24시간 반응한다. 10% NaHCO₃수용액(100 ml)을 가한 뒤, dichloromethane로 유기층을 추출한다. MgSO₄로 건조시킨 다음, 감압 하에서 용매를 제거하고 flash column chromatography (ethyl acetate + 0.1% Et₃N)로 정제하여 생성물을 얻었다.

- 수율: 75%,

¹H NMR (300 MHz;CDCl₃):δ1.572-1.779 (m, 10H), 2.436 (s, 3H, -CH₃), 2.567-2.612(m, 6H, -CH₂-), 2.973(s, 4H, -CH₂-), 3.740-3.759 (d, 2H, -CH₂-), 3.836 (s, 3H, -OCH₃), 3.960-3.983 (d, 2H, -CH₂-), 6.826-6.955 (m, 4H, Ar-H), 7.248-7.330 (m, 4H, Ar-H), 7.722-7.765 (m, 3H, Ar-H), 8.507-8.527 (m, 1H, Ar-H)

2.7 N-2-{2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl] ethyl}-N-(2-pyridyl)N-(4-4-fluoromethyl cyclo hexane) carboxamide (g)

10 ml 등근바닥플라스크에 출발물질(5)(0.020g, 0.044 mmol)을 넣고 건조, dichloromethane (5 ml)로 녹인다. 0°C에서 DAST(0.0076 ml, 0.058 mmol)을 추가하고, 아르곤 분위기에서 24시간 교반한다. 10% NaHCO₃수용액(100 ml) 추가하고 dichloromethane 유기층을 추출한다. MgSO₄로 유기층을 건조시킨 다음, 감압 하에서 용매를 제거하고 flash column chromatography (ethyl acetate + 0.1% Et₃N)로 정제하여 생성물을 얻었다.

- 수율: 20%,

¹H NMR(300 MHz;CDCl₃):δ 1.607-1.867 (m, 10H), 2.636 (s, 6H, -CH₂-), 2.996 (s, 4H, -CH₂-), 3.840 (s, 3H, -OCH₃), 3.969-4.015 (t, 2H, -CH₂-), 4.072-4.248 (dd, 2H, -CH₂-), 6.830-6.986 (m, 4H, Ar-H), 7.230-7.314 (m, 2H, Ar-H), 7.75-7.770 (m, 1H, Ar-H), 8.522-8.533 (m, 1H, Ar-H)

3. 18F-mefway의 표지

3.1 [¹⁸F]⁻-K2.2.2.-K⁺의 제조

사이클로트론에서 생산된 [¹⁸F]는 H₂¹⁸O에 녹아 있으므로 QMA Sep-pak에 흡착시키고 이를 다시 추출액 (K₂CO₃ 4 mg/0.2 ml, H₂O⁻-K2.2.2. 22 mg/0.8 ml acetonitrile)으로 회수하여 100°C에서 질소 가스를 불어 주며 건조하였다. 여기에 acetonitrile 1 ml x 2를 더 가하여 azeotropic distillation으로 물을 완전히 제거하였다.

3.2 [¹⁸F]-mefway의 합성

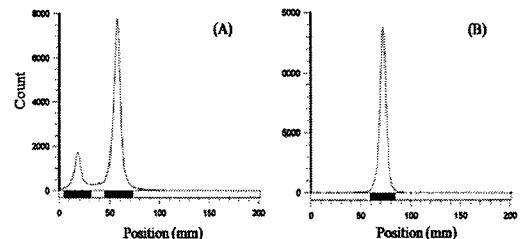


그림 2. (A) ¹⁸F-mefway의 박층크로마토그래피 표지수율 (B) 박층크로마토를 이용해 정제한 후에 방사화학적순도

Acetonitrile (0.5 ml)에 녹인 전구체(2 mg)를(1)에서 제조한 [¹⁸F]-K2.2.2.-K⁺에 가하여 잘 섞어 준 다음, 110°C에서 30분간 교반하였다. 반응 종료 후, 상온까지 식힌 후 방사능 박층크로마토그래피로 표지수율을 측정한다(그림. 2A). 질소가스를 불어주며 용매를 제거한 다음, 메탄올(1 ml)를 추가하고 alumina Sep-Pak에 필터한다. 다시 질소 가스를 불어주며 용매를 제거한 다음 생성물을 50% acetonitrile 수용액으로 녹인 뒤 HPLC를 실시한다. HPLC 용매는 acetonitrile : H₂O : TEA = 50 : 50 : 0.1 이고 유출액의 속도는 분당 5 ml였다. 정제된 화합물을 모아서 용매를 제거한 다음 radio

TLC로 순도를 측정하였다(그림 2B).

4. 소동물 뇌 PET 연구

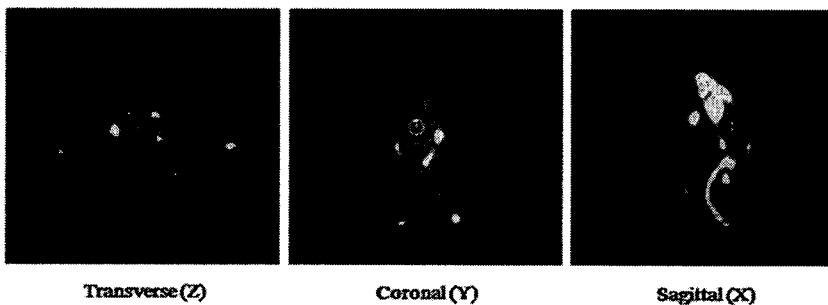
Sprague-Dawley rat를 2.5% isoflurane으로 마취한 다음, 머리 부분을 microPET gentry 에 오도록 위치시키고, 접착테이프를 이용해 몸을 고정시켰다. 26.9 MBq ¹⁸F-mefway를 분당 0.5 ml의 속도로 rat 꼬리정맥에 주사한 다음 2시간 동안 다이내믹 데이터 수집을 하였다. 총 22 프레임(10초 6프레임, 30초 8 프레임, 300 초 5 프레임, 1800 초 3프레임)으로 영상을 재구성한 후, 관심영역(region of interest)을 지정하고 time activity curve을 구하였다(그림 3).

III. 결과

2-Aminopyridine을 출발물질로 하여 amidopyridine (2) 유도체를 만들고, 이를 환원한 다음 WAY-100634

와 반응하여 N-2-(2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]ethyl)-N-(2-pyridyl)N-(4-carboxymethyl cyclohexane)carboxamide (4)를 합성하였다. 그리고, lithium aluminum hydride (LAH)를 이용하여 히드록실기로 환원하였다(5). 이 과정에서 아미드 결합의 카보닐기는 변화시키지 않고, carbomethoxy기의 카보닐기만 선택적으로 환원시키기 위해 반응용매를 THF 대신 반응물의 용해도가 다소 떨어지는 diethyl ether를 사용하였다. 그런 다음 tosyl 기를 도입하여 전구체 합성을 완료하였다.

표지반응은 앞에서 합성한 전구체와 사이클로트론에서 제조한 ¹⁸F를 130°C에서 30분간 반응한 다음 (표지수율 = 70%), alumina Sep-Pak를 사용해서 반응에 참여하지 않고 남아있는 ¹⁸F를 제거하였다. 그리고 나서 acetonitrile : H₂O=50:50 (0.1%Et₃N포함)의 혼합액을 HPLC로 정제하였다. NaI(Tl) radiodetector로 볼 때 12~14분에서 ¹⁸F-mefway가 유출되었고, UV 검출기에서 볼 때 이 시간에 유출되는 비방사성물질의 피크는



Transverse (Z)

Coronal (Y)

Sagittal (X)

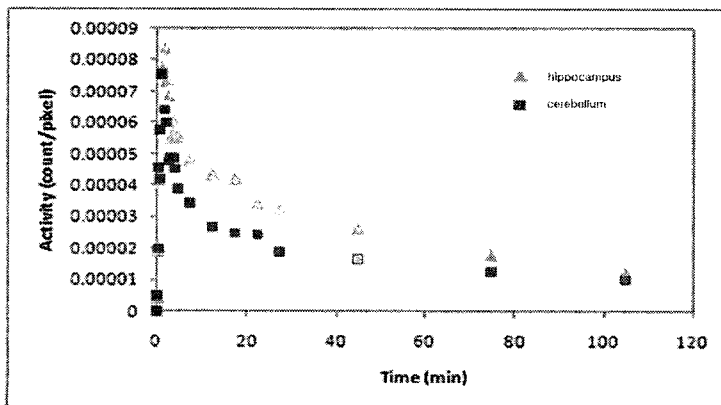


그림 3. 소동물 뇌 영상과 시간방사능 곡선

매우 작았다. 생성된 ^{18}F -mefway는 비방사성 동일물질인 mefway와 동시에 주입하여 같은 시간에 유출되는 것을 확인하였다[그림 3]. 최종생성물을 dichloro methane : methanol = 10:1 혼합액을 전개용매로 사용하여 방사능 박층크로마토그래피로 분석할 때, 한 개의 피크를 나타냈고, 방사화학적 순도는 99% 이상이었다.

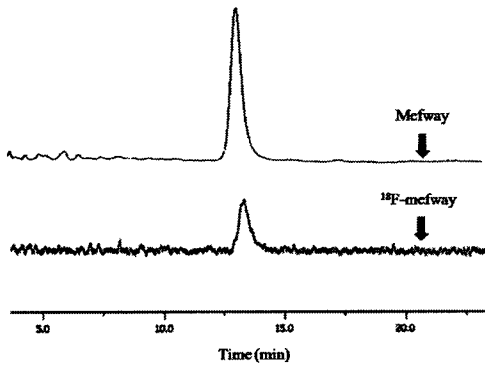


그림 4. UV검출기에 의한 mefway와 NaI(Tl) 방사능 검출기에 의한 ^{18}F -mefway 관찰

IV. 고찰

세로토닌 5HT_{1A} 수용체 영상용 방사성추적자로서 다양한 WAY-100635 유도체들이 PET 영상용으로 개발되어 임상 연구에서 사용되고 있음에도 불구하고, 여전히 탈불소화와 아미드 결합의 끊어짐 등의 현상으로 인한 체내 안정성은 개선해야 할 필요가 있다. 이러한 탈불소화는 간 마이크로솜에 있는 cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) 동위효소(isozyme)에 의해서 일어나는 것으로 알려져 있기 때문에[15][16], ^{18}F -FCWAY의 임상실험에 있어서는 이러한 탈불소화를 막기 위해서 CYP2E1 억제제로 miconazole[17]이나 disulfiram[18]을 함께 투여한 다음 영상을 얻는 방법이 보고된 바 있다. 본 연구에서는 이러한 제제를 사용하지 않고도, 탈불소화가 거의 진행되지 않는 ^{18}F -mefway를 합성하고, 체내 동태를 확인하고자 하였다.

하지만 기존 합성법에서는 다음과 같은 문제점이 있었다. 첫째, BOP를 이용하면 WAY-10063와 4-carbomethoxycyclohexane carboxylic acid의 coupling 반응

이 거의 일어나지 않았다. 둘째, lithium aluminum hydride (LAH)를 THF 용매에서 반응하면 WAY-100635 유도체에서 아미드 결합의 카보닐기는 영향을 주지 않고 carbomethoxy부분의 카보닐기만 선택적으로 환원을 시키는 과정의 수율이 너무 낮거나 일어나지 않았다(< 20%). 이를 보완하고자 본 연구에서는 BOP 대신 oxalyl chloride를 사용해서 먼저 카르복실산의 염소화를 한 다음, WAY-100634와 coupling을 하였다. 그 결과 이전에는 거의 일어나지 않았던 반응을 82%의 합성수율로 진행시킬 수 있었다. 그 다음 단계인 카보닐기의 선택적 환원에서는 다양한 환원제(NaBH_4 와 $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$, diisobutylaluminumhydride)를 이용하여 시도했으나 역시 선택적 환원에는 실패하였다. 그래서 LAH는 그대로 두고 생성물의 용해도를 떨어뜨린 상태에서 반응을 진행시키기 위해 용매를 THF에서 diethyl ether로 바꿔서 실험을 시도하였다. 그 결과 아미드 결합에는 영향을 미치지 않고 원하는 카보닐기만 선택적으로 환원시킬 수 있었다.

이 연구에서 개발된 새로운 합성법을 이용하면 ^{18}F -mefway전구체를 비교적 높은 수율로 할 수 있다. 이렇게 합성된 ^{18}F -mefway는 세로토닌 5-HT_{1A}수용체 영상용 방사성 의약품으로서 중추신경질환 연구에 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

참고 문헌

- [1] 1. Kim JS, "Neuroreceptor Imaging in Neurological Disorders," J. Korean Soc Clin Neurophysiol, No.9, pp.83-87, 2007.
- [2] D. Hoyer, D. E. Clarke, J. R. Fozard, P. R. Hartig, G. R. Martin, E. J. Mylecharane, P. R. Paxena, and P. P. Humphrey, "International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxy-tryptamine (serotonin)," Pharmacol Rev, No.46, pp.157-203, 1994.
- [3] D. Le Bars, C. Lemaire, N. Ginovart,

- A.Plenevaux, J. Aerts, C. Brihaye, W. Hassoun, V. Leviel, P. Mekhsian, D. Weissmann, J. F. Pujol, A. and Luxen, D. Comar, "High-yield radiosynthesis and preliminary In vivo evaluation of p-[¹⁸F]MPPF, a fluoro analog of WAY-100635," Nucl Med Biol, No.25, pp.343-350, 1998.
- [4] A. A. Wilson, A. Garcia, J. Li, J. N. DaSilva, and S. Houle, "Analogues of WAY 100635 as radiotracers for in vivo imaging of 5-HT_{1A} receptors," J Labeled Cpd Radiopharm, No.42, pp.611-620, 1999.
- [5] A. A. Wilson, T. Inaba, N. Fischer, L. M. Dixon, J. Nobrega, and J. N. DaSilva, "Derivatives of WAY-100635 as potential imaging agents for 5-HT_{1A} receptors: synthesis, radiosynthesis, and in vitro and in vivo evaluation," Nucl Med Biol, No.5, pp.769-776, 1998.
- [6] Menonides-Harsema M, Liao Y, Böttcher H, Bartoszyk G.D, Greiner H.E, Harting J, Boer P, and Wikstron H.V, "Synthesis and in vitro and in vivo functional studies of ortho-substituted phenylpiperazine and N-substituted 4-N-(o-methoxyphenyl) aminopiperidine analogues of WAY100635," J. Med Chem, No.43, pp.432-439, 2000.
- [7] S. Marchais, B. Nowicki, H. Wikström, L. T. Brennum, C. Halldin, and V. W. Pike, "Short and efficient synthesis of analogues of WAY-100635: new and potent 5-HT_{1A} receptor antagonists," Bioorg Med Chem, No.9, pp.695-702, 2001.
- [8] Mylène Karramkam, Françoise Hinnen, Myriam Berrehouma, Christophe Hlavacek, Françoise Vaufrey, Christer Halldin, Julie A. McCarron, and Victor W. Pike, "Frédéric Dollé, Synthesis of a [6-pyridinyl-¹⁸F]-labelled fluoro derivative of WAY-100635 as a candidate radioligand for brain 5-HT_{1A} receptor imaging with PET," Bioorg Med Chem, No.11, pp.2769-2782, 2003.
- [9] Sandrine Marchais-Oberwinkler, Bartek Nowicki, Victor W. Pike, Christer Halldin, Johan Sandell, Yuan-Hwa Chou, Balazs Gulyas, Lise T. Brennum, Lars Farde, and Håkan V. Wikström, N-oxide analogs of WAY-100635: new high affinity 5-HT_{1A} receptor antagonists, Bioorg Med Chem", No.13, pp.883-893, 2005.
- [10] L. Lang, E. Jagoda, Y. Ma, M. B. Sassaman, and W. C. Eckelman, "Synthesis and in vivo biodistribution of F-18 labeled 3-cis-, 3-trans-, 4-cis-, and 4-trans- fluorocyclohexane derivatives of WAY 100635," Bioorg Med Chem, No.14, pp.3737-3748, 2006.
- [11] L. Lang, E. Jagoda, B. Schmall, B. K. Voung, R. Adams, D. L. Nelson, R. E. Carson, and W. Eckelman, "Development of fluorine-18-labeled 5-HT_{1A} anatagonists," J. Med Chem, No.42, pp.1576-1586, 1999.
- [12] K. H. Choi, M. S. Pyun, Y. D. Hong, and S. J. Choi, "Novel ^{99m}Tc(CO)₃ complexes with WAY-100635 moiety for the development of 5-HT_{1A} receptor imaging agent," Bull Korean Chem Soc, No.30, pp.1107-1112, 2009.
- [13] McCarron JA, Marchais-Oberwinkler S, Pike V. W. :Two C-methyl derivatives of ¹¹C-WAY 100635: effects of an amido α-methyl group on metabolism an brain 5-HT_{1A} receptor radioligand behavior in monkey," Mol Imaging Biol, No.7, pp.209-219, 2005.
- [14] N. Saigal, R. Pichika, B. Easwaramoorthy, D. Collins, K. Narayanan, G. Potkin, and J. Mukherjee, "Synthesis and biologic evaluation of a novel serotonin 5-HT_{1A} receptor radioligand, ¹⁸F-labeled mefway, in rodents and imaging by PET in a nonhuman primate," J. Nucl Med, No.47, pp.1697-1706, 2006.

[15] E. D. Kharasch and K. E. Thummel, "Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane, Anesthesiology, No.79, pp.795-907, 1993.

[16] H. Yin, M. W. Anders, and J. P. Jones, "Metabolism of 1,2-dichloro-1-fluoroethane and 1-fluoro-1,2,2-trichloroethane: electronic factors govern the regioselectivity of cytochrome P450-dependent oxidation," Chem Res Toxicol, No.9, pp.50-57, 1996.

[17] D. N. Tipre, S. S. Zoghbi, J. S. Liow, Green M. V, Seidel J, M. Ichise, P. B. Innis, and V. W. Pike, "PET imaging of brain 5-HT_{1A} receptors in rat in vivo with ¹⁸F-FCWAY and improvement by successful inhibition of radioligand defluorination with miconazole," J. Nucl Med, No.47, pp.345-353, 2006.

[18] Y. H. Ryu, J. S. Liow, S. Zoghbi, M. Fujita, J. Seidel, M. Ichise, J. Sangare, J. S. Hong, V. W. Pike, and R. B. Innis, "Disulfiram inhibits defluorination of ¹⁸F-FCWAY, reduces bone radioactivity and enhances visualization of radioligand binding to serotonin 5-HT_{1A} receptors in human brain," J. Nucl Med, No.48, pp.1154-1161, 2007.

저자 소개

안 성 민(Sung-Min Ahn) 정회원



- 2009년 3월 : 한서대학교 화학과 (박사수료)
- 1998년 3월 ~ 현재 : 가천의과대학교 방사선학과 교수
- <관심분야> : 핵의학, 방사선관리

홍 태 기(Tae-Kee Hong) 정회원



- 1988년 8월 : 한양대학교 화학과 (이학박사)
- 1992년 3월 ~ 현재 : 한서대학교 화학과 교수
- <관심분야> : 분석화학

유 영 훈(Young-Hoon Ryu) 정회원



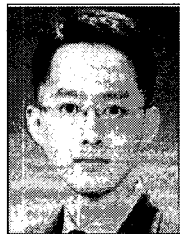
- 2001년 2월 : 연세대학교 의학과 (의학박사)
- 2001년 3월 ~ 현재 : 연세대학교 의과대학 영상의학교실 교수
- <관심분야> : 핵의학, 방사선영상

최 재 용(Jae-Yong Choi) 정회원



- 2006년 2월 : 한국의국어대학교 화학과 (이학석사)
- 2007년 5월 ~ 현재 : 강남세브란스병원 핵의학과
- <관심분야> : 방사선물리

김 성 철(Sung-Chul Kim) 정회원



- 2009년 8월 : 전북대학교 방사선과학기술학과 (이학박사)
- 2001년 3월 ~ 현재 : 가천의과대학교 방사선학과 교수
- <관심분야> : 방사선 선량, 방사선기기