

# 氮杂环卡宾介导的协同芳香亲核取代在 $^{18}\text{F}$ 标记反应中的应用进展

王 慧<sup>1</sup>, 单崇玮<sup>1</sup>, 何玉林<sup>2</sup>

(1. 内蒙古医科大学 药学院, 呼和浩特 010050;

2. 内蒙古医科大学附属医院 核医学科 内蒙古自治区分子影像重点实验室, 呼和浩特 010050)

**摘要:** 协同芳香亲核取代反应( $\text{CS}_\text{N}\text{Ar}$ )在核化学合成中具有十分重要的地位, 该反应现今可用于开发正电子放射性示踪剂。相较于传统的芳香亲核取代反应,  $\text{CS}_\text{N}\text{Ar}$  的反应底物范围不局限于缺电子芳烃, 以及放射性标记的产物可以方便地从反应体系中分离出来。本研究首先阐述了协同芳香亲核取代反应的机理, 重点阐述了 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)2-氯咪唑鎓氯盐(SIPr·HCl)介导的  $\text{CS}_\text{N}\text{Ar}$  反应及其在正电子核素标记放射性示踪剂制备中的应用进展。最后强调了协同芳香亲核取代反应对合成  $^{18}\text{F}$  放射性示踪剂的重要性, 总结存在的不足, 展望未来应用前景。

**关键词:** 协同芳香亲核取代;  $^{18}\text{F}$ ; SIPr·HCl

中图分类号: TL92+3

文献标志码: A

文章编号: 1000-7512(2024)02-0195-07

doi: 10.7538/tws.2024.37.02.0195

## Application Progress of N-Heterocyclic Carbene-mediated Concerted Nucleophilic Aromatic Substitution in $^{18}\text{F}$ Labeling Reaction

WANG Hui<sup>1</sup>, SHAN Chongwei<sup>1</sup>, HE Yulin<sup>2</sup>

(1. School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China;

2. Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University,  
Key Laboratory of Molecular Imaging of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010050, China)

**Abstract:** Concerted nucleophilic aromatic ( $\text{CS}_\text{N}\text{Ar}$ ) substitution reactions play an important role in nuclear chemistry synthesis, and are now used to develop positron radiotracers. Compared with the traditional nucleophilic aromatic substitution reaction, the advantages of this substitution reaction lie in the fact that the range of substrates is not limited to electron-deficient aromatic compounds, and the radiolabeled products can be easily separated from the reaction system. In this paper, the mechanism of concerted nucleophilic aromatic substitution reaction was first elaborated, and the  $\text{CS}_\text{N}\text{Ar}$  reaction mediated by 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)2-chloroimidazolium chloride(SIPr·HCl) and its application progress in the preparation of positron nuclide-labeled radiotracer were focused. We emphasized the importance of concerted nucleophilic aromatic substitution reactions for

收稿日期: 2023-07-27; 修回日期: 2023-12-23

基金项目: 国家自然科学基金(82060323); 内蒙古自治区高等学校“青年科技英才支持计划”项目(NJYT22003); 内蒙古自治区自然科学基金(2022MS08003)

通信作者: 何玉林

synthesizing  $^{18}\text{F}$  radiotracers, summarized existing shortcomings, and prospected future application prospects.

**Key words:**  $\text{CS}_\text{N}\text{Ar}$ ;  $^{18}\text{F}$ ;  $\text{SIPr}\cdot\text{HCl}$

缺乏实用的芳烃苯环上的放射性氟化方法是 PET 示踪剂开发的瓶颈。随着  $^{18}\text{F}$  在核医学成像和放射性药物研究中的广泛应用,寻找高选择性的  $^{18}\text{F}$  标记方法成为了必要的需求。协同芳香亲核取代反应(concerted nucleophilic aromatic substitution reaction,  $\text{CS}_\text{N}\text{Ar}$ )能够将酚类和醇类分别转化为相应的芳基氟化物和烷基氟化物,具有广泛的底物范围和高官能团耐受性。其中 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)-2-氯咪唑鎓氯盐(1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-2-chloroimidazolium chloride,  $\text{SIPr}\cdot\text{HCl}$ )是一种带正电荷的卡宾类化合物,具有良好的催化性能,能够在苯环指定位置上引入  $^{18}\text{F}$ ,该反应为合成放射性药物以及开展核医学显像提供了新方法。本研究对 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)-2-氯咪唑鎓氯盐介导的协同芳香亲核取代反应的机理及其在  $^{18}\text{F}$  标记反应中的应用实例进行综述,并探讨其对拓展放射性示踪剂合成的重要意义。

## 1 $\text{SIPr}\cdot\text{HCl}$ 介导的协同芳香亲核取代反应

经典的芳香亲核取代反应(nucleophilic aromatic substitution reaction,  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ )是合成 PET 探针最广泛的方法,但其反应底物范围非常有限,使得苯环上的亲核取代反应不易进行,需要在取代位置的邻位或对位引入强的拉电子基团。当芳香环上连有强拉电子基,尤其是取代位置在邻或对位时,反应速率明显加快,这是由于邻或对位拉电子基的共轭效应,使得连有离去基团的碳原子上的电子云密度降低,有利于亲核试剂进攻,也有利于碳负离子中间体的稳定<sup>[1]</sup>。但是这种方法本身有很多局限性,首先,它需要反应底物的邻或对位必须有强拉电子基团,其次,现存的一些方法虽然能够将  $^{18}\text{F}$  取代到苯环上,但需要复杂的反应底物、操作程序繁琐,这种方法对反应温度、干湿度、溶剂的要求高,反应产率很低,影响了这类反应的广泛使用。

氮杂环卡宾(*N*-Heterocyclic Carbenes, NHC)是一类非常独特的催化剂。既可以作为小分子催化剂催化安息香缩合、施泰特反应等;也可

以与金属配位催化各种偶联反应和烯烃复分解反应。氮杂环卡宾可以和过渡金属形成稳定的 C—M 键,与传统的膦配体相比更加稳定,并具有更好的立体效应和电子效应。氮杂环卡宾主要有四种常见类型:噻唑类、咪唑烷类、咪唑类和三氮唑类。

目前已有咪唑类氮杂环卡宾催化的反应用于  $^{18}\text{F}$  标记的放射性氟化反应报道,反应以酚类为底物进行脱氧氟化,实现了芳香环的氟化。此类反应的机理与经典的亲核取代反应不同,属于协同芳香亲核取代反应,该反应可分为钕金属催化和银金属催化两种类型。钕金属催化反应的第一步苯酚与钕形成一个类似于茂金属的  $\eta^6\pi$  络合物,钕原子的络合使苯环上碳原子的电子密度降低,在反应过程中四面体中间体(b)和含氟离子对(a)处于动态平衡中,但由于反应常数  $K_2 \gg K_1$ ,最终都转化为芳基氟化物(图 1a)<sup>[2]</sup>。银金属催化反应第一步银离子与咪唑形成氮杂环碳-过渡金属键,第二步银离子被氧取代形成氧原子与咪唑相连的产物,第三步将氟离子连接到该产物上形成过渡态四面体中间体,最后苯酚的氧原子与氟咪唑鎓的氟原子进行重排完成氟化反应(图 1b)<sup>[3]</sup>。

## 2 $\text{SIPr}\cdot\text{HCl}$ 介导的 $\text{CS}_\text{N}\text{Ar}$ 反应及其应用

### 2.1 钕金属催化反应的应用

钕-碳络合物 p-cymene-RuCl-IPrCl (对异丙基甲苯-氯化钕-1,3-双(2,6-二异丙基苯基)-2-氯咪唑鎓氯盐)是闭合环复分解的高效催化剂前驱体,在有机化学和聚合物化学中应用广泛。

Beyzavi 等<sup>[2]</sup>提出钕介导苯酚的  $^{18}\text{F}$ -脱氧氟化反应(图 2),苯酚与钕络合物  $\text{CpRu}(\text{COD})\text{Cl}$  在乙醇中加热至 85 °C 反应 30 min,得到钕-苯酚络合物,随后加入  $\text{SIPr}\cdot\text{HCl}$  形成中间体溶液,用该溶液从阴离子交换柱上洗脱  $^{18}\text{F}$  后再加入 DMSO/乙腈 ( $V/V=1:1$ ) 溶液,将混合物加热到 125 °C 反应 30 min,得到芳基氟化物。在此过程中无需采取任何预防措施来排除湿气或空气。共合成 16 种化合物,产率从 10%~99%。苯甲醚和二烷基苯胺衍生物这样的富电子底物也表现

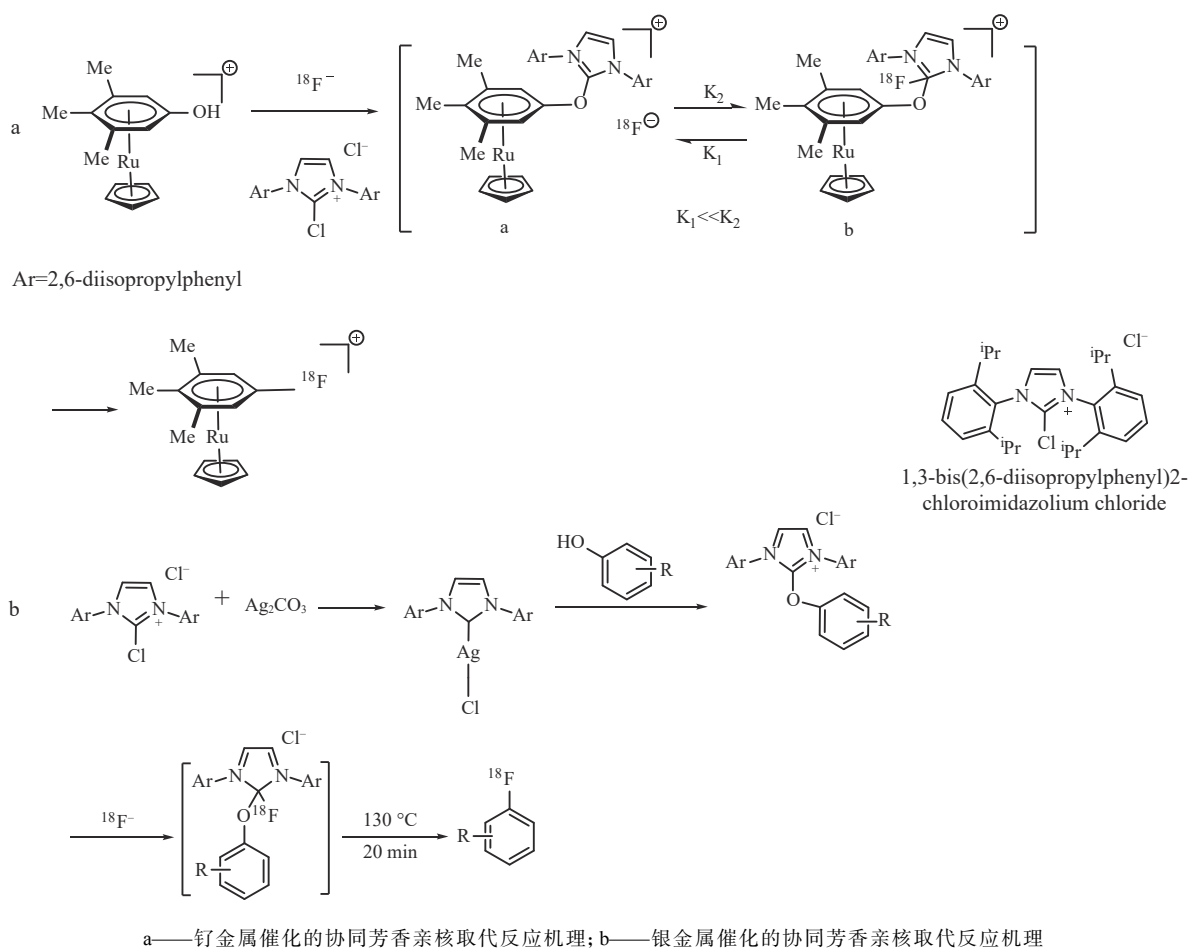
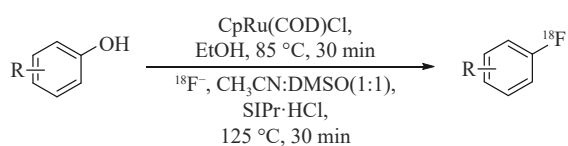


图 1 协同芳香亲核取代反应机理

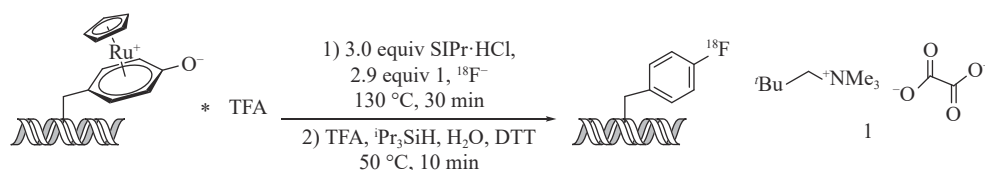
Fig.1 Concerted nucleophilic aromatic substitution reaction mechanism

图 2 SIPr-钌介导苯酚的 $^{18}\text{F}$ -脱氧氟化Fig.2 SIPr-Ruthenium mediates  $^{18}\text{F}$ -deoxyfluorination of phenol

出较高的放化产率。此外,碱性胺、质子官能团、嘧啶、吡啶以及喹啉都是良好的反应底物,也可进行邻位取代。共合成 16 种化合物,产率从 10%~99%,苯甲醚和二烷基苯胺衍生物这样的富电子底物也表现出较高的放化产率。此

外,碱性胺、质子官能团、嘧啶、吡啶以及喹啉都是良好的反应底物,也可进行邻位取代。

放射性标记肽是一类重要的正电子示踪剂,已被应用于临床前靶标评估、疾病的无创诊断以及生化过程的研究<sup>[4]</sup>。小肽示踪剂具有高结合亲和力、快速血液清除和易于自动化固相肽合成等优点,越来越受到关注。Rickmeier 等<sup>[5]</sup>通过钌介导的肽进行 $^{18}\text{F}$ -脱氧氟化,将 4- $^{18}\text{F}$ -氟苯丙氨酸残基引入到肽序列,共合成 6 种化合物,产率为 20%~39%(图 3)。该方法稳定可靠,适用于标记复杂小肽以及 20 种基本氨基酸,并且只需替换肽链的一个氢原子,对相应天

图 3 SIPr-钌介导肽的 $^{18}\text{F}$ -脱氧氟化Fig.3 SIPr-Ruthenium mediates  $^{18}\text{F}$ -deoxyfluorination of peptides

然肽的干扰最小。该方法实现了使用无痕活化基团对氨基酸残基进行化学选择性放射性脱氧氟化,发现使用受保护的肽前体是实现放射性脱氧氟化产率高的关键。

组蛋白去乙酰化酶 6 (HDAC6) 是一种多功能的细胞质酶,参与多种细胞过程,如细胞内转运<sup>[6]</sup>和蛋白质质量控制<sup>[7]</sup>。抑制 HDAC6 可以减少某些疾病的细胞以及啮齿动物模型中的缺陷,特别是神经退行性疾病,包括阿尔茨海默病<sup>[8-9]</sup>和肌萎缩性侧索硬化<sup>[10-11]</sup>。Celen 等<sup>[12]</sup>改

进了 Strebl 等<sup>[13]</sup>的  $^{18}\text{F}$ -Bavarostat 合成方法,在 cGMP 的生产条件下,使用 Trasis All-In-One (AIO) 合成器全自动合成  $^{18}\text{F}$ -Bavarostat ( $^{18}\text{F}$ -EKZ-001) (图 4),  $^{18}\text{F}$ -Bavarostat 是一种对 HDAC6 具有高亲和力和选择性的脑渗透正电子示踪剂,通过使用非放射性 Bavarostat 预处理 SD 大鼠的阻断实验证实其特异性脑摄取,并在灵长类动物的动力学模型中验证了  $^{18}\text{F}$ -Bavarostat 的定量方法,证实双室模型和 logan 图形分析适用于灵长类动物中  $^{18}\text{F}$ -Bavarostat 的 PET 定量。

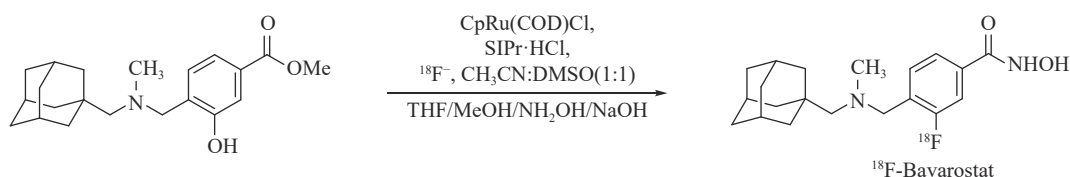


图 4  $^{18}\text{F}$ -Bavarostat 的合成  
Fig.4 Synthesis of  $^{18}\text{F}$ -Bavarostat

随后, Koole 等<sup>[14]</sup>评估了健康成人受试者的  $^{18}\text{F}$ -Bavarostat 脑摄取情况,该研究对 4 名健康受试者 (2M/2F, 23.5±2.4 岁) 进行了连续全身 PET/CT 扫描,通过扫描数据的处理获得了健康成人的生物分布和辐射剂量信息,并使用放射代谢校正的动脉血浆输入函数对 12 名健康受试者 (6M/6F, 57.6±3.7 岁) 120 min 的动态 PET/MR 扫描数据进行处理,确定了量化脑摄取的最佳的动力学模型。即  $^{18}\text{F}$ -Bavarostat 适用于 Logan 图形分析作为优选的定量方法来定量人脑中 HDAC6 的表达。并发现大脑中男性比女性有更高的 HDAC6 表达。

他汀类药物是一种抑制胆固醇合成的降血脂药物<sup>[15]</sup>,临床上用于心血管疾病的一级和二级预防。阿托伐他汀是应用最广泛的他汀类处方药物<sup>[16]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -atorvastatin 可作为评估他汀类药物相关作用机制以及区分患者有无反应的研究方法。Clemente 等<sup>[17]</sup>通过优化钌介导的  $^{18}\text{F}$ -脱氧氟化反应合成  $^{18}\text{F}$ -atorvastatin (图 5),该反应先合成了苯乙基吡咯中间体,然后再通过钯 (Pd/C) 催化氢解转化为相应的苯酚化合物。苯酚化合物与钌 (II) 的配位降低了其  $\pi$  电子密度,使酚羟基更容易被  $^{18}\text{F}$  取代,之后用盐酸和氢氧化钠定量除去侧链中的缩酮和叔丁基,从而生成  $^{18}\text{F}$ -atorvastatin。

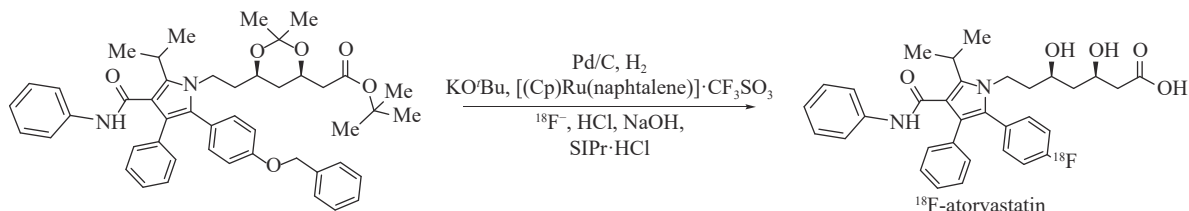


图 5  $^{18}\text{F}$ -atorvastatin 的合成  
Fig.5 Synthesis of  $^{18}\text{F}$ -atorvastatin

受激素、饮食和药理学调控,3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶在肝脏中高度表达<sup>[18-20]</sup>。Clemente 等<sup>[17]</sup>使用  $^{18}\text{F}$ -atorvastatin 对大鼠肝脏进行显像,在微粒体和

细胞质中发现了 87%±4% ( $n=4$ ) 的放射性,这与已知的酶分布一致<sup>[21]</sup>。为评估  $^{18}\text{F}$ -atorvastatin 对 HMG-CoA 还原酶的结合作用选择性,Clemente 等使用阿托伐他汀预处理的大鼠进行阻断实

验。研究结果显示,阻断后放射性示踪剂的结合平均减少( $60\pm 8\%$ ) ( $P<0.0001$ )。通过使用大鼠正常对照组和动脉粥样硬化模型组的主动脉放射自显影对 $^{18}\text{F}$ -atorvastatin 用作动脉粥样硬化成像的潜力进行初步评估,发现动脉粥样硬化模型组的平均摄取量大约是正常对照组的两倍,这两组之间的差异有统计学意义( $P=0.004$ )。

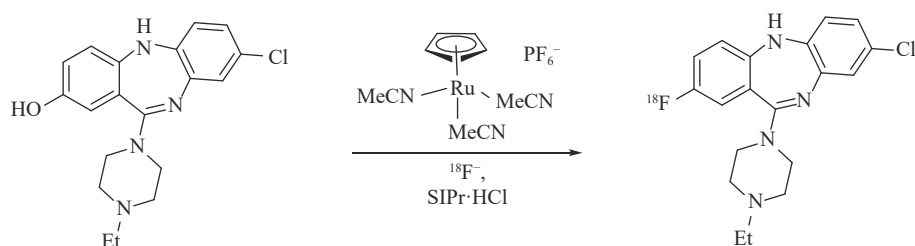
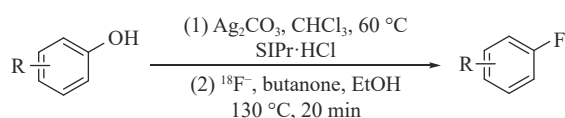


图6 三(乙腈)环戊二烯钌(II)六氟磷酸盐介导酚的 $^{18}\text{F}$ -脱氧氟化

Fig.6 Tris(acetonitrile)cyclopentadienylruthenium(II) hexafluorophosphate mediates  $^{18}\text{F}$ -deoxyfluorination of phenol

## 2.2 银金属催化反应的应用

Neumann等<sup>[24]</sup>通过银离子-咪唑卡宾(SIPr·HCl)介导的 $\text{CS}_\text{N}\text{Ar}$ 反应共合成22种示踪剂,反应底物包括胺、酚、硫醚和酰胺等多种官能团,产率为24%~99%,反应底物的吸电子能力越高,产率越高。并且芳烃和杂芳烃都具有较高的放化产率(图7)。合成时不需要无水无氧条件,后处理过程中放射性标记产物也很容易从反应体系分离出来。相较于传统的亲核取代反应, $\text{CS}_\text{N}\text{Ar}$ 不仅能够提高反应效率,而且简化了反应条件和处理方法。



R=different substituents

图7 基于 $\text{CS}_\text{N}\text{Ar}$ 反应机理的 $^{18}\text{F}$ -放射性脱氧氟化

Fig.7  $^{18}\text{F}$ -radioactive deoxygenation based on  $\text{CS}_\text{N}\text{Ar}$  reaction mechanism

$\text{K}_{\text{Ca}3.1}$ 通道(也称为Gárdos通道)是一种中等电导的钙激活钾离子通道,仅由内部钙离子门控<sup>[25]</sup>。 $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$ 通道的表达在许多肿瘤实体中失调,并具有预测患者存活的能力<sup>[26-28]</sup>。靶向该离子通道的PET示踪剂在体内对 $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$ 通道进行成像,该示踪剂可以作为一种潜在的诊断工具。由于Senicapoc对 $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$ 通道显示出高亲

和力,由设计药物(DREADD)专门激活的设计受体是一种临床前化学遗传学方法,具有治疗各种疾病的临床潜力<sup>[22]</sup>。考虑到已经实现了使用 $^{11}\text{C}$ 放射性示踪剂对DREADDs的体内可视化,Hu等<sup>[23]</sup>想要合成 $^{18}\text{F}$ 放射性示踪剂进行放射性标记,通过改进钌介导的 $^{18}\text{F}$ -脱氧氟化,使用一种相似的三(乙腈)环戊二烯钌(II)六氟磷酸盐也能够实现苯酚的 $^{18}\text{F}$ -脱氧氟化(图6)。

和力和优异的选择性,Brömmel等<sup>[29]</sup>设计和合成 $^{18}\text{F}$ -Senicapoc(图8)。然而, $^{18}\text{F}$ -Senicapoc非常低的放化产率加上非常低的起始活性以及存在一些技术问题使得体内实验无法进行,故不再继续使用尿素盐前体合成 $^{18}\text{F}$ -Senicapoc。

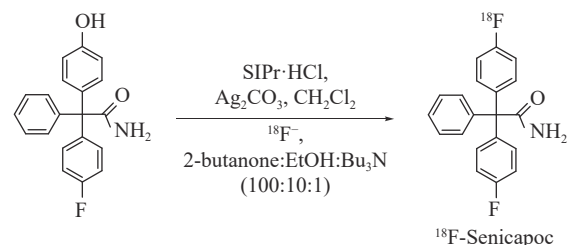


图8  $^{18}\text{F}$ -Senicapoc的合成

Fig.8 Synthesis of  $^{18}\text{F}$ -Senicapoc

化学合成的小肽对表达CD8(CD8+)肿瘤浸润的T细胞具有高亲和力和特异性,但保留了小分子的理想特性,在免疫反应的诊断分子成像方面具有宝贵的潜力<sup>[30]</sup>。Narayanam等<sup>[31]</sup>合成了 $^{18}\text{F}$ -Sydnone(图9),由一种长期稳定的脲前体通过放射性脱氧氟化作用,以>96%的转化率获得,其是一种纳摩尔亲和力靶向人CD8 $\alpha$ 的 $^{18}\text{F}$ 标记肽,这种肽对人蛋白表现出高选择性。

多肽的放射性标记分子成像探针利用了大生物制剂和小分子的优点,提供了良好的选择性和药代动力学特性。Ma等<sup>[32]</sup>采用Neumann



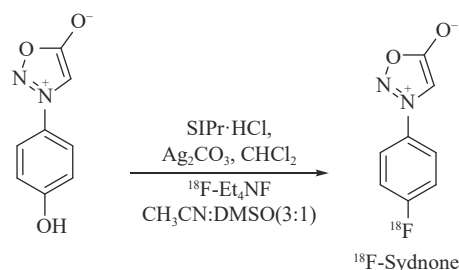


图9  $^{18}\text{F}$ -Sydnone的合成  
Fig.9 Synthesis of  $^{18}\text{F}$ -Sydnone

等<sup>[24]</sup>报告的 $^{18}\text{F}$ -脱氧氟化方法,通过一种新的放射性合成物 $^{18}\text{F}$ -氟-4-(乙烯磺酰基)苯( $^{18}\text{F}$ -fluoro-4-(vinylsulfonyl)benzene,  $^{18}\text{F}$ -FVSB)对未受保护的多肽进行 $^{18}\text{F}$ -氟化,该试剂在半胱氨酸残基上表现出极好的化学选择性,并能快速标记各种多肽,以生成稳定的硫醚结构(图10),这种方法对半胱氨酸残基的化学选择性高于其他亲核试剂,并且广泛应用于各种中小型多肽的放射性标记。

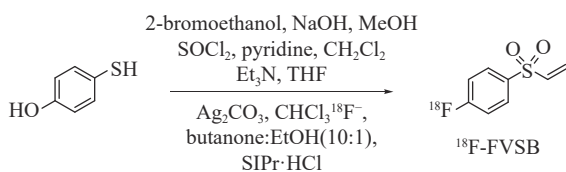


图10  $^{18}\text{F}$ -FVSB的合成  
Fig.10 Synthesis of  $^{18}\text{F}$ -FVSB

### 3 结论与展望

反应物和过渡态金属-咪唑卡宾配合物在空气中都较稳定,不需要合成游离氮杂环卡宾所需的严格厌氧条件,因此该反应是进入金属卡宾化学的一个方便的切入点。相较于之前的芳香亲核取代反应,协同芳香亲核取代反应的底物范围更广,操作更安全、方便。过渡态金属-咪唑卡宾介导的协同芳香亲核取代在 $^{18}\text{F}$ 标记反应中的应用具有重要的意义,通过协同芳香亲核取代可以获得用其他脱氧氟化试剂不能合成的放射性药物,并且在临床方面具有良好的应用前景。通过SIPr·HCl介导的协同芳香亲核取代反应合成且有望用于临床的 $^{18}\text{F}$ 放射性示踪剂需要进一步深入研究,包括靶点的选择性、机体的耐受性等,使此类反应更具备临床实用价值。尽管协同芳香亲核取代反应在 $^{18}\text{F}$ 标记反应中取得了显著的进展,但在正电子

示踪剂的生产中还未广泛应用,未来的研究应该进一步优化反应条件、提高产物的纯度,以实现更广泛的应用。

### 参考文献:

- [1] 孙金鱼,赵三虎,赵明根. 有机化学中的亲核取代反应[J]. 海南师范大学学报(自然科学版), 2012, 25(1): 109-114, 118.  
Sun Jinyu, Zhao Sanhu, Zhao Minggen. Nucleophilic substitution reactions in organic chemistry[J]. *Journal of Hainan Normal University (Natural Science)*, 2012, 25(1): 109-114, 118 (in Chinese).
- [2] Beyzavi M H, Mandal D, Strebl M G, et al.  $^{18}\text{F}$ -deoxyfluorination of phenols via Ru  $\pi$ -complexes[J]. *ACS Central Science*, 2017, 3(9): 944-948.
- [3] Johnson N A, Southerland M R, Youngs W J. Recent developments in the medicinal applications of silver-NHC complexes and imidazolium salts[J]. *Molecules*, 2017, 22(8): 1263.
- [4] Fani M, Maecke H R, Okarvi S M. Radiolabeled peptides: Valuable tools for the detection and treatment of cancer[J]. *Theranostics*, 2012, 2(5): 481-501.
- [5] Rickmeier J, Ritter T. Site-specific deoxyfluorination of small peptides with [ $^{18}\text{F}$ ] fluoride[J]. *Angewandte Chemie (International Ed in English)*, 2018, 57(43): 14207-14211.
- [6] Dompierre J P, Godin J D, Charrin B C, et al. Histone deacetylase 6 inhibition compensates for the transport deficit in Huntington's disease by increasing tubulin acetylation[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(13): 3571-3583.
- [7] Lee J Y, Koga H, Kawaguchi Y, et al. HDAC6 controls autophagosome maturation essential for ubiquitin-selective quality-control autophagy[J]. *EMBO J*, 2010, 29(5): 969-980.
- [8] Choi H, Kim H J, Kim J, et al. Increased acetylation of peroxiredoxin1 by HDAC6 inhibition leads to recovery of A $\beta$ -induced impaired axonal transport[J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 23.
- [9] Fan S J, Huang F I, Liou J P, et al. The novel histone deacetylase 6 inhibitor, MPT0G211, ameliorates tau phosphorylation and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model[J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9: 655.
- [10] Guo W, Naujock M, Fumagalli L, et al. HDAC6 inhibition reverses axonal transport defects in motor neurons derived from FUS-ALS patients[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 861.
- [11] Heo K, Lim S M, Nahm M, et al. A De novo RAPGEF2

- variant identified in a sporadic amyotrophic lateral sclerosis patient impairs microtubule stability and axonal mitochondria distribution[J]. *Exp Neurobiol*, 2018, 27(6): 550-563.
- [12] Celen S, Rokka J, Gilbert T M, et al. Translation of HDAC6 PET imaging using [<sup>18</sup>F] E-KZ-001-cGMP production and measurement of HDAC6 target occupancy in nonhuman primates[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(7): 1093-1101.
- [13] Strebl M G, Campbell A J, Zhao W N, et al. HDAC6 brain mapping with [<sup>18</sup>F] bavarostat enabled by a Ru-mediated deoxyfluorination[J]. *ACS Central Science*, 2017, 3(9): 1006-1014.
- [14] Koole M, Van Weehaeghe D, Serdons K, et al. Clinical validation of the novel HDAC6 radio tracer [<sup>18</sup>F] EKZ-001 in the human brain[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(2): 596-611.
- [15] Endo A. A historical perspective on the discovery of statins[J]. *Proceedings of the Japan Academy Series B, Physical and Biological Sciences*, 2010, 86(5): 484-493.
- [16] Adams S P, Tsang M, Wright J M. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin[J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, 2015(3): CD008226.
- [17] Clemente G S, Rickmeier J, Antunes I F, et al. [<sup>18</sup>F] Atorvastatin: synthesis of a potential molecular imaging tool for the assessment of statin-related mechanisms of action[J]. *EJNMMI Research*, 2020, 10(1): 34.
- [18] Ness G C, Gertz K R. Hepatic HMG-CoA reductase expression and resistance to dietary cholesterol[J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2004, 229(5): 412-416.
- [19] Lagor W R, Heller R, de Groh E D, et al. Functional analysis of the hepatic HMG-CoA reductase promoter by *in vivo* electroporation[J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2007, 232(3): 353-361.
- [20] Wu N, Sarna L, Hwang S, et al. Regulation of hmg-coa reductase in diet-induced non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Canadian J Cardiol*, 2013, 29: S378.
- [21] Keller G A, Barton M C, Shapiro D J, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase is present in peroxisomes in normal rat liver cells[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1985, 82(3): 770-774.
- [22] Roth B L. DREADDs for neuroscientists[J]. *Neuron*, 2016, 89(4): 683-694.
- [23] Hu F, Morris P J, Bonaventura J, et al. <sup>18</sup>F-labeled radiotracers for *in vivo* imaging of DREADD with positron emission tomography[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 213: 113047.
- [24] Neumann C N, Hooker J M, Ritter T. Concerted nucleophilic aromatic substitution with <sup>19</sup>F<sup>-</sup> and <sup>18</sup>F<sup>-</sup>[J]. *Nature*, 2016, 534: 369-373.
- [25] Ishii T M, Silvia C, Hirschberg B, et al. A human intermediate conductance calcium-activated potassium channel[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997, 94(21): 11651-11656.
- [26] Turner K L, Honasoge A, Robert S M, et al. A proinvasive role for the Ca(2+)-activated K(+) channel KCa3.1 in malignant glioma[J]. *Glia*, 2014, 62(6): 971-981.
- [27] Rabjerg M, Oliván-Viguera A, Hansen L K, et al. High expression of KCa3.1 in patients with clear cell renal carcinoma predicts high metastatic risk and poor survival[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122992.
- [28] Faouzi M, Hague F, Geerts D, et al. Functional cooperation between KCa3.1 and TRPC1 channels in human breast cancer: Role in cell proliferation and patient prognosis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 36419-36435.
- [29] Brömmel K, Konken C P, Börgel F, et al. Synthesis and biological evaluation of PET tracers designed for imaging of calcium activated potassium channel 3.1 (KCa3.1) channels *in vivo*[J]. *RSC Advances*, 2021, 11(48): 30295-30304.
- [30] Topalian S L, Taube J M, Anders R A, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2016, 16(5): 275-287.
- [31] Narayanam M K, Lai B T, Loredó J M, et al. Positron emission tomography tracer design of targeted synthetic peptides via <sup>18</sup>F-sydnone alkyne cycloaddition[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2021, 32(9): 2073-2082.
- [32] Ma G, McDaniel J W, Murphy J M. One-step synthesis of [<sup>18</sup>F] fluoro-4-(vinylsulfonyl)benzene: a thiol reactive synthon for selective radiofluorination of peptides[J]. *Organic Letters*, 2021, 23(2): 530-534.