

Synthese eines [³H]-Vorläufers und Markierungsoptimierung des D₂-Liganden Fallypride

T.Heß, F. Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, D-55128 Mainz, Germany

Einleitung: Benzamide, insbesondere [¹⁸F]Fallypride ([¹⁸F]FP) und [¹⁸F]Desmethoxyfallypride ([¹⁸F]DMFP) haben sich als D₂-selektive PET-Radioliganden zur Visualisierung von Dopamin-Rezeptoren bewährt [1]. Für viele Fragestellungen (Verdrängungsstudien, Autoradiographien, etc.) sind ¹⁸F-markierte Verbindungen auf Grund der kurzen Halbwertszeit (110 Min.) nicht geeignet. Mit Tritium markierte Substanzen erfüllen auf Grund der Halbwertszeit und der niedrigen β-Energie von ³H (t_{1/2}=12,3 a, E_{max}=19 keV) die für diese Fragestellungen benötigten Parameter. Es wäre daher wünschenswert, ein ³H-markiertes Analogon von Fallypride verwenden zu können.

Experimentelles: In Anlehnung an die erstmals publizierte Synthese von Fallypride [2] wurde die Synthese ausgehend von 2-Hydroxy-3-Methoxy-benzoesäure gestartet. Nach der Veresterung mit Methanol, anschließender Allylierung mit Allylbromid und Umlagerung wurde die notwendige Benzylschutzgruppe mittels Benzylbromid eingeführt. Nach der Hydroborierung der Doppelbindung mittels BH₃-THF und anschließender Tosylierung der entstandenen Hydroxylgruppe wurde Fluor über Tetrabutylammoniumfluorid eingeführt.

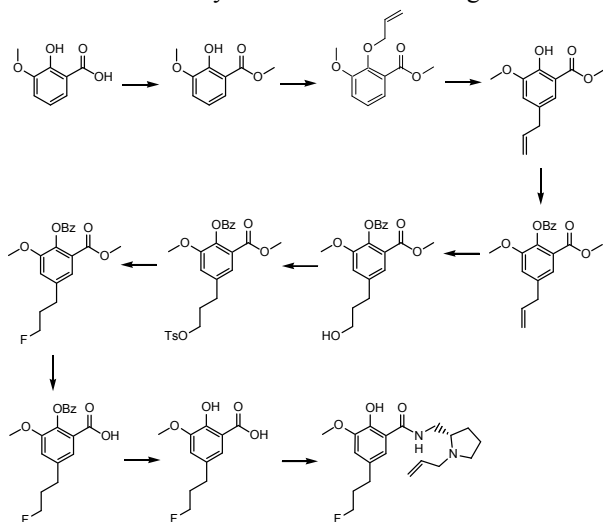


Abbildung 1: Syntheschema Markierungsvorläufer

Eine klassische Entfernung des Esters mit LiOH und der Benzylschutzgruppe mittels Pd/C & H₂ – ergab die koppel-fähige Benzoesäure. Im letzten Syntheseschritt wurde das zuvor dargestellte Prolinderivat mit Ethylchloroformiat angekoppelt und der Markierungsvorläufer erhalten. Die Gesamtausbeute über die 10 Stufen lag bei ~

13 %. Der Markierungsvorläufer wurde, um optimale Markierungsergebnisse zu gewährleisten, via präparativer HPLC aufgereinigt. Erste Versuche der Methylierung mittels Methyljodid zeigten Ausbeuten von maximal 50%, deshalb wurden weitere Versuche mit Methylnosylat und Cs₂CO₃ in DMF durchgeführt was zu einer quantitativen Ausbeute führte.

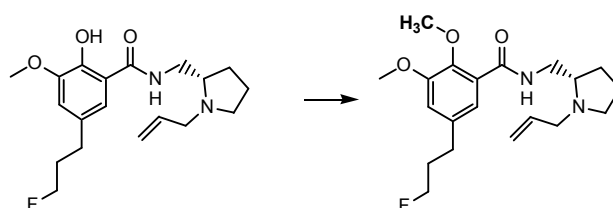


Abbildung 2: Syntheschema Markierung Norfallypride mittels Methylnosylat

Ergebnisse und Diskussion: Es konnte über die geplante Syntheseroute der Markierungsvorläufer für ³H-Methylierungen erfolgreich mit einer Gesamtausbeute von 13 % dargestellt werden. Die Methylierungsreaktion wurde durch ein Einsatz verschiedener Methylierungsreagenzien, Lösemittel und Basen bis zu einem quantitativen Umsatz optimiert und die Ausbeuten via HPLC bestimmt.

Tabelle 1: Übersicht über Ausbeuten der Methylierungsreaktion

Reagents	Base	Lösemittel	Produkt	NP
MeI	NaOH	Aceton	~30 %	~50 %
MeI	NaOH	DMF	~50 %	~35 %
MeI	Cs ₂ CO ₃	DMF	~45 %	~30%
Methylnosylat	Cs ₂ CO ₃	DMF	~ 98 %	/

Zusammenfassung und Ausblick: Der Markierungsvorläufer für die Tritierung von Fallypride konnte ausgehend von 2-Hydroxy-3-Methoxy-Benzoesäure erfolgreich dargestellt werden und die Methylierungsreaktion hinsichtlich der späteren ³H-Methylierung optimiert werden.

Literatur:

- [1] D Stark, M Piel, H Hübner, P Gmeiner, G Gründer, F Rösch, Bioorg Med Chem 15 (2007) 6819-6829
- [2] J. E. Bishop et. al.; *J. Med. Chem.*; **1991**; (34); 1612–1624