

Synthese von ^{18}F fluorierten Derivaten des NMDA-Antagonisten ADTC1

M. Piel¹, R. Schirmacher¹, S. Höhnemann¹, G. Dannhardt², F. Rösch¹
¹Institut für Kernchemie, ²Institut für Pharmazie, Universität Mainz

In Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. Dannhardt des Institutes für Pharmazie wurde die Synthese [1] des selektiven NMDA-Rezeptorantagonisten [^{18}F]ADTC1 erarbeitet (Abb.1).

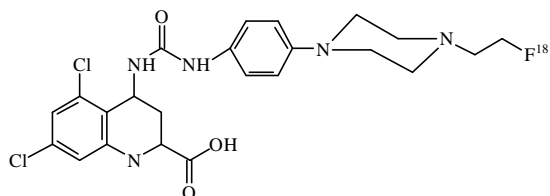


Abb.1: [[[[4-(N'-(2-Fluorethyl)piperazy)phenyl]amino]-carbonyl]amino]-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (^{18}F]ADTC1)

Dazu wurden sowohl die Synthesen der entsprechenden ^{19}F -Verbindung als auch die des Markierungsvorläufers ausgearbeitet [2]. Im folgenden sollte die ^{18}F -Fluorethylierung des Markierungsvorläufers (Abb.2) durchgeführt werden. Zur Optimierung der Reaktion sollten insbesondere die Reaktionsparameter Temperatur, Lösungsmittel und Basenzusatz untersucht werden.

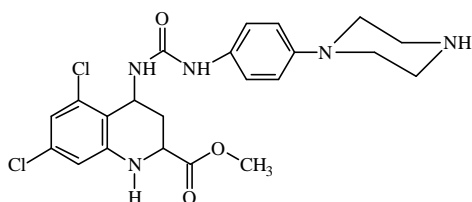


Abb.2: Struktur des Markierungsvorläufers

Zur Fluorethylierung dieses Markierungsvorläufers bieten sich zwei verschiedene Synthesestrategien an:

1. Verseifung des Carbonsäuremethylesters mit anschließender Fluorethylierung der Verbindung. Diese Methode bietet den Vorteil, daß nach der Fluorethylierung die Verbindung nur noch aufgereinigt werden muß, wobei jedoch durch die Verseifung eine weitere reaktive Funktion in Form der Carbonsäure freigesetzt wird.
2. Fluorethylierung des Markierungsvorläufers, Reinigung der Verbindung, und anschließende Verseifung des Esters. Diese Reaktionsfolge ist zwar der sicherere Syntheseweg, besitzt allerdings den Nachteil einer längeren Aufarbeitung nach der Fluorethylierungsreaktion.

Aufgrund der kürzeren Reaktionsdauer wurde zuerst die Fluorethylierung der freien Säure untersucht. Ziel hierbei war es die Reaktionsbedingungen so zu wählen, daß die Alkylierung des Piperazinrestes zur Hauptreaktion wird. Es wurden verschiedene Lösungsmittel, Basen und Reaktionstemperaturen untersucht. Als Hauptprodukt jedoch wurden stets die Fluorethylierung der Carbonsäure oder des α -C-Atoms der Carbonsäure (insbesondere bei starken

Basen) beobachtet. Die höchsten zu erzielenden radiochemischen Ausbeuten an [^{18}F]ADTC1 beliefen sich auf maximal 5%.

Bedingt durch die relativ niedrigen radiochemischen Ausbeuten des ersten Verfahrens wurde die [^{18}F]Fluorethylierung des Carbonsäureesters untersucht. Hierbei wurden die Lösungsmittel DMF und DMSO im Temperaturbereich von 70°-140°C evaluiert, wobei sich die höchsten radiochemischen Ausbeuten von ~50% in DMSO bei einer Temperatur von 140°C ergaben (Abb.3):

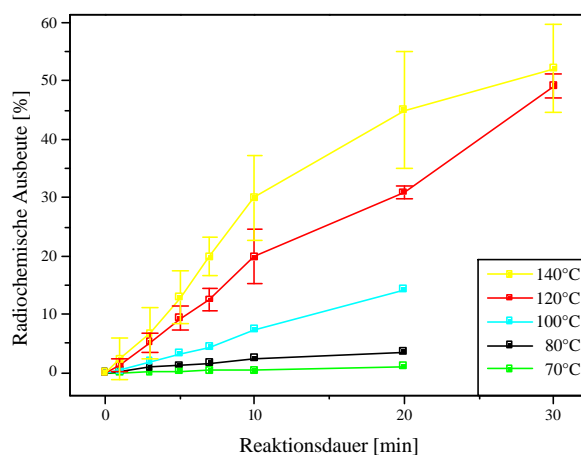


Abb.3: [^{18}F]Fluorethylierung des Carbonsäureesters in DMSO

Die [^{18}F]Fluorethylierung in DMF führte bei vergleichbaren Temperaturen zu 10-15% niedrigeren radiochemischen Ausbeuten als in DMSO (Abb.4):

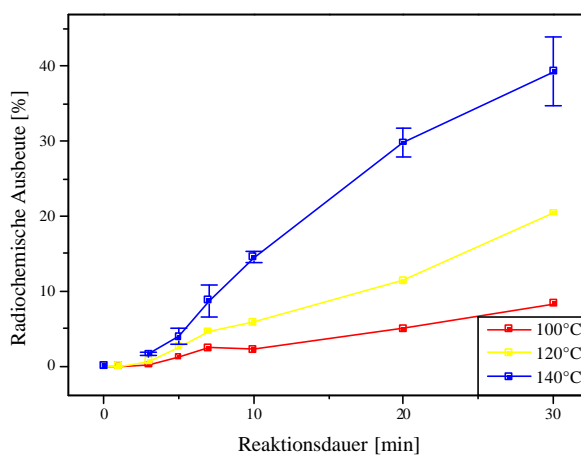


Abb.4: [^{18}F]Fluorethylierung des Carbonsäureesters in DMF

Ein Zusatz von nicht-nukleophilen Basen (Triethylamin, DIEA, K_2CO_3) bei der [^{18}F]Fluorethylierung erbrachte keine nennenswerten Steigerungen der radiochemischen Ausbeuten.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist die [^{18}F]Fluorethylierung des Carbonsäureesters der freien Säure vorzuziehen, da sie die deutlich höheren radiochemischen Ausbeuten erbringt.

Literatur:

- [1] M. Gruchalla-Wesierski, Dissertation, Mainz 1996
- [2] M. Piel et al., Jahresbericht 1998, Artikel B2