

Synthese von fluorethylierten Derivaten des (-)-Galanthamins

A. Schildan¹, A. Maelicke², F. Rösch¹

¹Institut für Kernchemie ²Institut für Physiologische Chemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die nikotinisch-cholinerge Neurotransmission ist eng mit den Gehirnfunktionen Erkennung, Lernen und Gedächtnis verknüpft. Bei Morbus Alzheimer (MA)-Patienten ist die Dichte der nikotischen Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) stark reduziert, wobei Korrelation zur Stärke der Demenz und zur Häufigkeit der Amyloidablagerungen und der neurofibrillären Bündel (typischer MA-Symptome) besteht. Weiterhin werden bei MA auch andere mit der cholinergen Neurotransmission verknüpfte Proteine wesentlich reduziert exprimiert, darunter z. B. die Acetylcholinesterase (AChE). Diese "cholinerge Hypothese" liefert Ansatzpunkte für die Arzneimitteltherapie der MA. 1995 wurde im Institut für Physiologische Chemie der Universität Mainz eine neue Klasse von Liganden des nAChR gefunden, die als nichtkompetitive Agonisten eine sehr geringe Effizienz zeigen und insbesondere als allosterisch potenzierende Liganden (APL) wirken. Diese APL's regulieren die Empfindlichkeit des Rezeptors gegenüber Acetylcholin durch eine konformere Änderung im geöffneten Zustand des Rezeptors hinauf, was wiederum eine verbesserte Neurotransmission zur Folge hat. Zu dieser neuen Klasse von Liganden gehört u. a. das Galanthamin^{1,2} (Abb. 1), ein tetracyclisches Alkaloid mit morphinähnlicher Struktur.

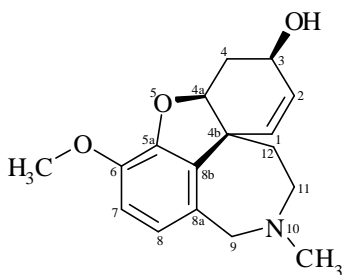


Abb. 1: Struktur von (-)-Galanthamin

Galanthamin besitzt eine dem Morphin vergleichbare analgetische Wirkung und ist auch ein starker Cholinesterase-Hemmstoff. Ziel der Arbeit ist es daher Galanthaminderivate zu entwickeln, die nur eine der genannten Wirkungen (APL, AChE-Inhibition) besitzen. Als mögliche Positionen für ¹¹C-Methylierungen bzw. ¹⁸F-Fluorethylierungen für die nicht-invasive Darstellung des Wirkmechanismus dieser Derivate im Hirn kommen insbesondere die Amin- und die Methoxygruppierung in Betracht. Zum Zwecke der *in vitro*-Evaluierung wurden zuerst verschiedene ¹⁹F-Galanthaminderivate synthetisiert und charakterisiert.

Galanthamin wurde aus dem entsprechenden Hydrobromid durch Umsetzung mit Kaliumcarbonat hergestellt, woraus wiederum durch Reaktion mit Natriumthioethanolat (3 eq., DMF, 120°C, 5 h, Ausbeute 53%) 6-O-Desmethylgalanthamin hergestellt wurde³. 6-O-Desmethyl-6-fluorethylgalanthamin wurde aus dem Desmethylvorläufer durch Umsetzung mit Bromfluorethan (1.1 eq., DMF, Rückfluß, 20 h, Base: 1 eq. Cs₂CO₃, Ausbeute 49%) gewonnen⁴ (Abb. 2).

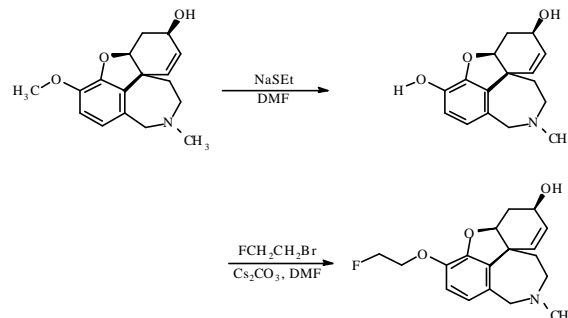


Abb. 2: Synthese von 6-O-Desmethyl-6-fluorethylgalanthamin

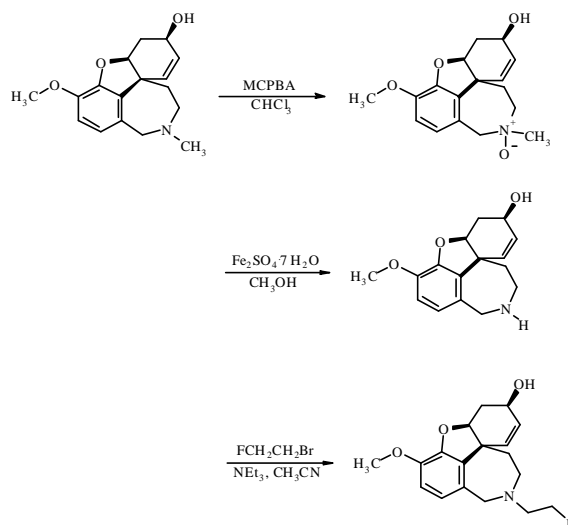


Abb. 3: Synthese von 10-N-Desmethyl-10-fluorethylgalanthamin

10-N-Desmethylgalanthamin wurde durch Umsetzung von Galanthamin mit Metachlorperbenzoesäure (MCPBA, 1.1 eq., CHCl₃, RT, 60 min, Ausbeute: 88%) und Eisen(II)sulfat-Heptahydrat (2 eq., CH₃OH, 10°C, 90 min, Ausbeute 51%) hergestellt, wobei das Galanthamin aus Galanthaminhydrobromid durch Reaktion mit Kaliumcarbonat *in situ* gewonnen wurde^{4,5}. 10-N-Desmethyl-10-fluorethylgalanthamin wurde aus Norgalanthamin ebenfalls durch Umsetzung mit Bromfluorethan (1.1 eq., CH₃CN, Rückfluß, 20 h, Base: 2 eq. NEt₃, Ausbeute 70%) gewonnen⁴ (Abb. 3).

In Form ihrer Hydrohalogenide befinden sich beide Substanzen im Moment im Stadium ihrer *in vitro*-Evaluierung. Erste Ergebnisse deuten auf eine im Vergleich mit Galanthamin um etwa 50% verminderte pharmakophore Aktivität hin.

Es wurden erste Versuche unternommen, das 10-N-Desmethyl-10-fluorethylgalanthamin mit [¹⁸F]Fluorethyltosylat zu markieren. Dabei ergab sich ohne Optimierung (DMSO, 100°C, 30 min) eine radiochemische Ausbeute von 7% (bezogen auf [¹⁸F]Fluorethyltosylat).

¹ Maelicke et al., DDT 1(2) (1996) 53

² Schrattenholz et al., Mol Pharmacol 49 (1996) 1

³ Kosley et al., EP0649846

⁴ Thal et al., WO 97/03987

⁵ Czollner et al., WO97/40049