

Synthese und Radioiodierung von Benzamidderivaten zur Visualisierung D₂-artiger Dopamin-Rezeptoren

D. Stark, M. Piel, R. Schirmacher, F. Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Straßmann-Weg 2, 55128 Mainz

Benzamide, insbesondere [¹⁸F]Fallypride ([¹⁸F]FP) und [¹⁸F]Desmethoxyfallypride ([¹⁸F]DMFP) haben sich als D₂-selektive PET-Radioliganden zur Visualisierung von Dopamin-Rezeptoren bewährt. Um diese günstigen Eigenschaften auch für die SPECT nutzbar zu machen und somit eine interessante Alternative zum [¹²³I]IBZM zu besitzen, sollten die entsprechenden Iodanaloga, [¹³¹I]IFP und [¹³¹I]IDMFP, dieser Liganden synthetisiert werden. Hierzu wurde der Fluoropropylrest durch Iod substituiert (Abb. 1).

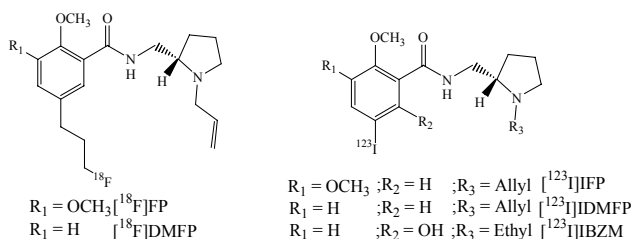


Abb. 1: Struktur von [¹⁸F]FP, [¹⁸F]DMFP, [¹²³I]IFP, [¹²³I]IDMFP und [¹²³I]IBZM.

Zunächst wurden die iodierten Referenzverbindungen aus dem entsprechenden Benzoesäurederivat und dem (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin synthetisiert.

Die Darstellung der 5-Iod-2-methoxybenzoesäure erfolgte ausgehend von der 5-Iod-salicylsäure. Dazu wurde diese mittels NaH deprotoniert, mit Methyljodid behandelt und der neben dem Methylether entstehende Methylester anschließend basisch gespalten (Abb. 2). Die für die Synthese des IFP benötigte Benzoesäure war bei Apin erhältlich.

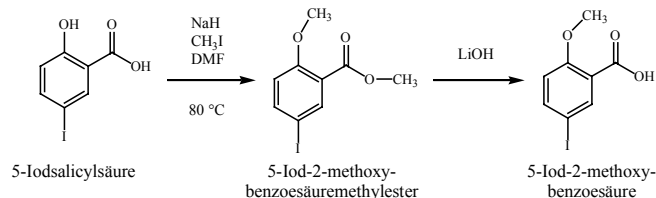


Abb. 2: Synthese von 5-Iod-2-methoxybenzoesäure.

(S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin wurde in einer stereokonservativen Synthese ausgehend vom L-Prolin dargestellt (Abb. 3).

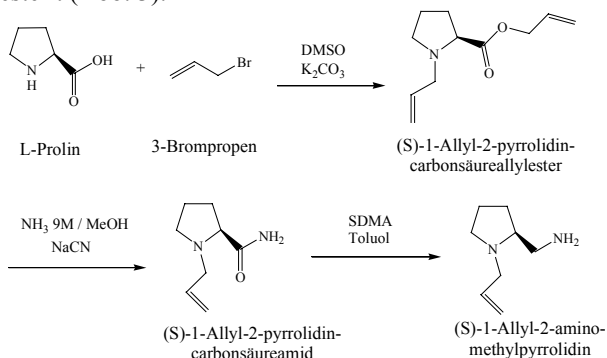


Abb. 3: Synthese von (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin.

Dazu wurde L-Prolin mit Allylbromid behandelt und der resultierende (S)-1-Allyl-2-pyrrolidincarbonsäureallylester mit ammoniakalischem Methanol (9 M NH₃ / Methanol) zum (S)-1-Allyl-2-pyrrolidincarbonsäureamid umgesetzt. In der letzten Stufe erfolgte eine Reduktion des Amids zum Amino-methylpyrrolidin mittels SDMA, einem milden Reduktionsmittel [1,2,3].

Zur Kopplung des (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidins mit den Benzoesäuren müssen letztere aktiviert werden, um gute Ausbeuten zu erzielen. Dazu wurden die Benzoesäuren durch Behandlung mit Ethylchlorformiat in das jeweilige gemischte Anhydrid überführt, welches ohne weitere Isolierung mit dem (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin umgesetzt wurde [4].

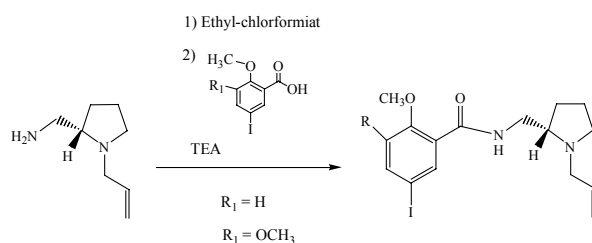


Abb. 4: Kopplung der Benzoesäurederivate mit (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin.

Die für die Markierung benötigten Stannyll-Markierungsvorläufer wurden aus den iodierten Referenzverbindungen synthetisiert. Hexabutyldizinn wurde dabei unter Pd-Katalyse in TMA mit den Iodverbindungen umgesetzt (Abb. 5):

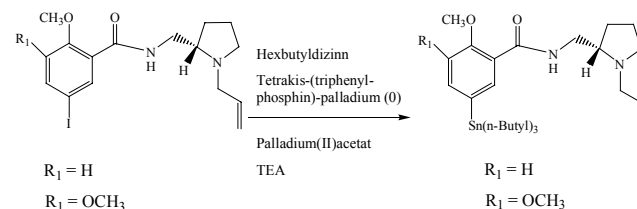


Abb. 5: Synthese der Stannyll-Markierungsvorläufer.

Alternativ kann man für die Radioiodierung auch Brom-Vorläufer einsetzen. Anstelle eines iodierten Benzoesäurederivats wurde die entsprechende Bromverbindung mit (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin gekoppelt.

Die eigentliche Radioiodierung der Brom- bzw. Stannyllvorläufer, unter Verwendung des Iodisotops ¹³¹I, sowie die *in vitro*-Evaluierung der Referenzverbindungen sind in Vorbereitung.

- [1] M. Piel, Diplomarbeit, Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 1997
- [2] M. Piel et. al., Jahresbericht 1997, B 3, S. 22, Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 1998
- [3] T. Högberg et. al., Acta Chemica Scandinavica 43 (1989), 660-664
- [4] S. Chumpradit et. al., J. Med. Chem. 36 (1993), 221-228