

Synthese und *in vitro*-Affinitäten D₂-affiner halogenierter Benzamide

D. Stark¹, M. Piel¹, M. L. Rao², C. Frahnert², F. Rösch¹

¹Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Straßmann-Weg 2, 55128 Mainz

²Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Sigmund-Freud-Straße 25, 531056Bonn

Benzamide, insbesondere [¹⁸F]Fallypride ([¹⁸F]FP) und [¹⁸F]Desmethoxyfallypride ([¹⁸F]DMFP) haben sich als D₂-selektive PET-Radioliganden zur Visualisierung von Dopamin-Rezeptoren bewährt. Die *in vitro*-Affinitäten der in einer vorausgegangenen Arbeit synthetisierten Iodanaloga, [¹³¹I]IFP und [¹³¹I]IDMFP, sowie von [¹²³I]IBZM, [¹⁸F]FP und [¹⁸F]DMFP wurden bestimmt (Strukturen siehe Abb. 1)

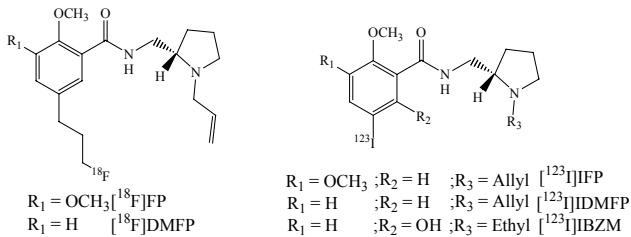


Abb. 1: Struktur von [¹⁸F]FP, [¹⁸F]DMFP, [¹²³I]IFP, [¹²³I]IDMFP und [¹²³I]IBZM.

In einer vorausgegangenen Arbeit wurden IFP und IDMFP synthetisiert [1 - 6]. Im Arbeitskreis wurden FP und DMFP dargestellt. Die vier synthetisierten Verbindungen wurden mit Hilfe von HPLC aufgereinigt. IBZM wurde von Sigma RBI bezogen. Mit diesen fünf Verbindungen wurden ein Radiorezeptor-Assay durchgeführt (M. L. Rao, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn). Das Prinzip des Assays beruht auf der Verdrängung eines radioaktiv markierten Neuroleptikums (³H-Spiroperidol) von seiner Bindungsstelle am Dopamin D₂-Rezeptor durch die zu untersuchende Substanz. Die Dopamin D₂-Rezeptoren für den Assay werden aus Striata von Schweinen isoliert [7, 9]. Die Daten aus dem in Auftrag gegebenen Radiorezeptor-Assay zur Bestimmung der *in vitro*-Affinitäten sind in Tab. 1 zusammengefasst:

Substanz	K _D
IBZM	2,8 nmol/l
IFP	0,26 nmol/l
IDMFP	4,5 nmol/l
FP	1,1 nmol/l
DMFP	10 nmol/l

Tab. 1: Ergebnisse der Bestimmung der *in vitro*-Affinitäten

Die K_D-Werte der iodierten Verbindungen IDMFP und IFP liegen mit 4,5 nmol/l und 0,26 nmol/l um das ungefähr

2fache bzw. 4fache unter den Werten für DMFP und FP (10 nmol/l und 1,1 nmol/l). Die Affinität der Substanz zum Rezeptor ist umso höher, je kleiner der K_D-Wert ist. Die iodierten Benzamide haben demnach eine deutlich höhere Affinität zum D₂-Rezeptor als die fluorierten Verbindungen. Die beiden Dimethoxyverbindungen IFP und FP zeigen im Bezug auf die entsprechenden Monomethoxyverbindungen IDMFP und DMFP eine wesentlich höhere Affinität zum D₂-Rezeptor. Aus den gefundenen Werten kann demnach geschlossen werden, dass das Iod am aromatischen Ring die Rezeptoraffinität deutlich verbessert und die zweite Methoxygruppe am Aromaten eine weitere Erhöhung der Affinität bewirkt. IBZM besitzt ebenfalls in gleicher Position wie IDMFP ein Iodatom und eine Methoxygruppe am Aromaten. Im Unterschied zu IDMFP trägt IBZM am Stickstoffatom des Pyrrolidinylrings einen Ethylrest und besitzt am Aromaten eine zusätzliche Hydroxylgruppe. Bei Untersuchungen von Benzamidderivaten, die sich nur in ihrem Substituenten am Stickstoffatom des Pyrrolidinylrings unterscheiden, beobachteten J. Mukherjee et al. [8] beim Austausch eines Ethylrestes am Stickstoff gegen einen Allylrest einen Anstieg der Rezeptoraffinität des Liganden. Die zusätzliche Hydroxylgruppe am Aromaten kann eine Erklärung für die ungefähr 1,5fach höhere Affinität von IBZM im Vergleich zu IDMFP (K_D-Werte: 2,8 nmol/l bzw. 4,5 nmol/l) sein.

- [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
- [5] D. Stark et al., Jahresbericht 2001, C 11, Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2002
- [6] D. Stark, Diplomarbeit, Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2002
- [7] C. Frahnert, M. L. Rao; Quantifizierung von Neuroleptika im Serum mittels Radiorezeptor-Assay; Erfassung der Dopamin-D₂-blockierenden Aktivität. Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
- [8] J. Mukherjee, Z.-Y. Yang, T. Brown, M. Jiang, O. Kapp, C.-T. Chen, M. Cooper; Med. Chem. Res. 5, 174-192 (1994)
- [9] M. L. Rao; Modification of the radioreceptor assay technique for estimation of serum neuroleptic drug levels leads to improved precision and sensitivity. Psychopharmacology 90, 548-553 (1986)