

Synthese und ^{18}F -Fluorethylierung von 5-Brom-N-{2-[4-(3-cyclohexyl-ureidosulfonyl)phenyl]-ethyl}-2-hydroxy-benzamid mittels verschiedener Markierungsvorläufersysteme

A. Bauman, R. Schirmmacher, M. Piel, F. Rösch

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

Ziel dieser Arbeit war die Synthese und Markierung von 5-Brom-N-{2-[4-(3-cyclohexyl-ureidosulfonyl)phenyl]-ethyl}-2-hydroxy-benzamid (**7**), einem potentiellen Radiotracer zur nichtinvasiven Visualisierung des Sulfonylharnstoffrezeptorstatus in der Bauchspeicheldrüse.

Hierzu wurde ausgehend von der 5-Bromsalicylsäure (**1**) in der ersten Stufe die OH-Funktion durch Veresterung mit Acetanhydrid geschützt (76 %). Die Reaktion von (**2**) zum Essigsäure-4-brom-2-[2-(4-sulfamoyl-phenyl)-ethylcarbamoyl]-phenylester (**4**) erfolgte über die reaktive Zwischenstufe eines gemischten Anhydrids, wobei zunächst aus (**2**) und Chloroethylformiat ein reaktives Anhydrid erzeugt wurde, das im abschließenden Schritt mit 4-(2-Aminoethyl)-benzolsulfonsäureamid (**3**) zu (**4**) umgesetzt wurde (40 %). Die Kopplung von (**4**) mit Phenylisocyanat (**5**), erfolgte nach einer Vorschrift von Cervello et al. [1] in DMF, unter Verwendung von CuCl als Katalysator und führte mit 22 % Ausbeute zum Essigsäure-4-brom-2-{2-[4-(3-cyclohexyl-ureidosulfonyl)phenyl]ethylcarbamoyl}-phenylester (**6**). Die Abspaltung der Acetyl-schutzgruppe erfolgte in Methanol durch Zutropfen einer Lösung von Natriummethanolat in Methanol und führte mit einer Ausbeute von 48 % zur Zielverbindung (**7**).

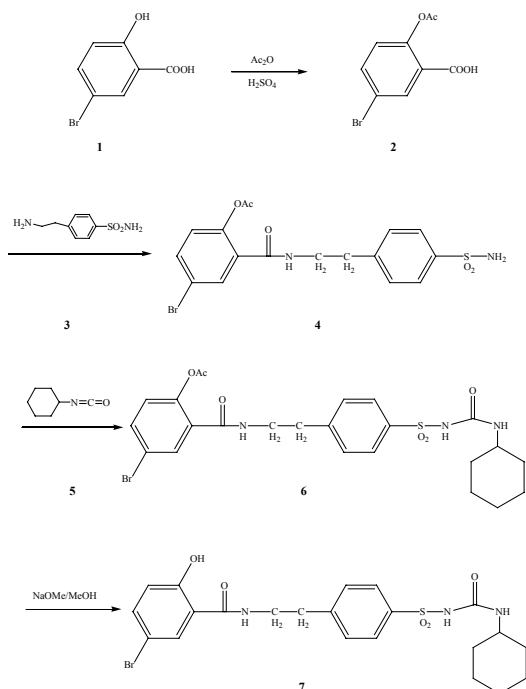


Abbildung 1: Synthesestrategie zur Herstellung von 5-Brom-N-{2-[4-(3-cyclohexyl-ureidosulfonyl)phenyl]-ethyl}-2-hydroxy-benzamid (**7**)

Die Markierung des Sulfonylharnstoffs (**7**) wurde in einem Temperaturbereich von 85-140 °C mit den Markierungsvorläufern ^{18}F BFE/NaI, ^{18}F FETos, ^{18}F FETos/NaI, ^{18}F FETos/LiI und unter Verwendung von 2 Äquiv. 1 N NaOH durchgeführt. Die Experimente wurden, aufgrund der schlechten Löslichkeit des deprotonierten Sulfonylharnstoffs in den Lösungsmitteln DMF und MeCN, auf das Lösungsmittel DMSO beschränkt.

Aus Abbildung 2 lässt sich erkennen, dass die radiochemische Ausbeute bei den vier Vorläufersystemen mit steigender Temperatur zunimmt.

Bei Verwendung des Systems ^{18}F BFE/NaI wurden Ausbeuten von 5-17 % erreicht, die in etwa vergleichbar sind mit denen, bei Verwendung von ^{18}F FETos ohne Zusatz von NaI (85 °C, 100 °C).

Während bei reinem ^{18}F FETos eine signifikante Steigerung der Ausbeute erst bei 110 °C erkennbar wurde, ließ sich im System ^{18}F FETos/NaI bereits ab 100 °C eine radiochemische Ausbeute von etwa 60 % erreichen.

Durch Erhöhung der Temperatur bis auf 140 °C, konnte eine Steigerung der Ausbeute bis zu 74 % erreicht werden. Die Verwendung des Markierungsvorläufersystems ^{18}F BFE/LiI führte nur zu geringfügig höheren Ausbeuten im Vergleich zum Markierungsvorläufersystem ^{18}F FETos/NaI.

Auf eine weitere Erhöhung der Temperatur wurde hinsichtlich sichtbarer Zersetzungsprodukte, die mit steigender Temperatur zunahm, verzichtet.

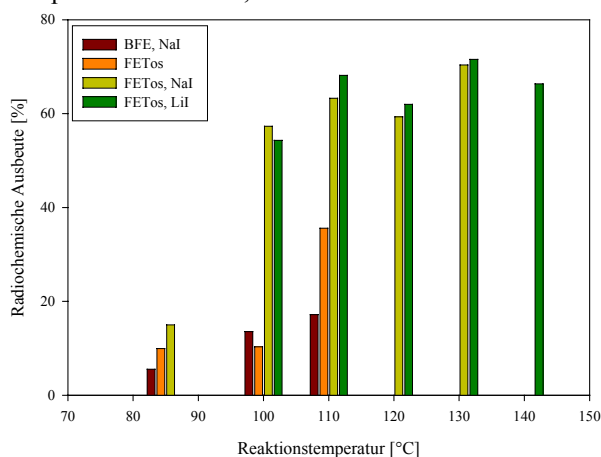


Abbildung 2: Gegenüberstellung der Markierungsausbeuten von 5-Brom-N-{2-[4-(3-cyclohexyl-ureidosulfonyl)phenyl]-ethyl}-2-hydroxy-benzamid (**7**) bei variierenden Markierungsvorläufersystemen in DMSO im Temperaturbereich von 85-140 °C

Diese, im Vergleich zur Literatur [2], stark optimierten Ausbeuten lassen den Schluss zu, dass sich auch mit FETos und Iodsalzen *in situ* ^{18}F IFE gebildet hat, das günstigere ^{18}F -fluorethylierende Eigenschaften aufweist als das ^{18}F FETos. Bei Verwendung des Systems ^{18}F BFE/NaI, das wie gezeigt wurde [3] ebenfalls zur Bildung von ^{18}F IFE führt, konnten diese Ausbeuten jedoch nicht erreicht werden.

Literatur:

- [1] J. Cervello, T. Sastre, *Synthesis* **3**, 221-222 (1990)
- [2] Grace G. Shiue, Ralf Schirmmacher, et al., *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **44**, 127-139 (2001)
- [3] Andreas Bauman, Diplomarbeit: Vergleichende Untersuchung zur ^{18}F -Fluorethylierung mit den sekundären Markierungsvorläufern 2- ^{18}F Fluorethyltosylat und 2-Brom-1- ^{18}F fluorethan, Universität Mainz, 2002