

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-Sträßmann-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).

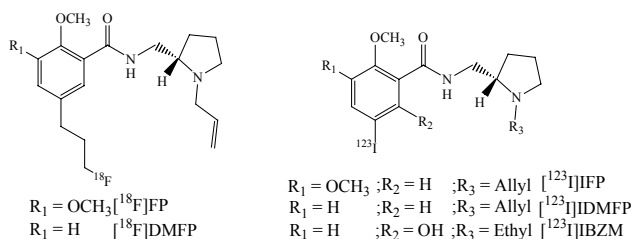


Abb. 1: Struktur von [¹⁸F]FP, [¹⁸F]DMFP, [¹²³I]IFP, [¹²³I]IDMFP und [¹²³I]IBZM.

In einer vorausgegangenen Arbeit wurden die entsprechenden iodierten Referenzverbindungen synthetisiert (Abb. 2, [1 - 6]).

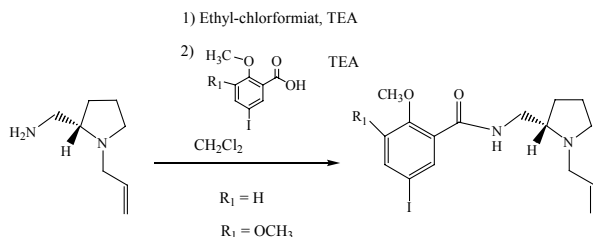


Abb. 2: Kopplung der Benzoesäurederivate mit (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin.

Die für die Markierung benötigten Stannyl-Markierungsvorläufer wurden aus den iodierten Referenzverbindungen synthetisiert. Hexabutyldizinn wurde dabei unter Pd-Katalyse in TEA mit den Iodverbindungen umgesetzt (Abb. 3, [4]):

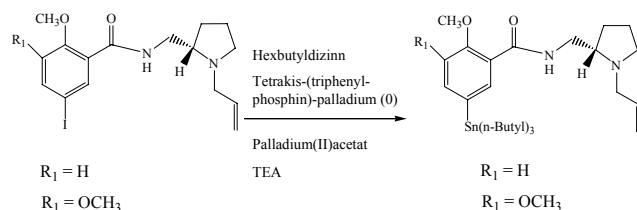


Abb. 3: Synthese der Stannyl-Markierungsvorläufer.

Alternativ kann man für die Radioiodierung auch Brom-Vorläufer einsetzen. Anstelle eines iodierten Benzoesäurederivats wurde die entsprechende Bromverbindung, 5-Brom-2-methoxybenzoesäure, mit (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin gekoppelt (vgl. Abb. 2). Die Darstellung von 5-Brom-2-methoxybenzoesäure erfolgte durch

Oxidation von 5-Brom-2-methoxybenzaldehyd mit Kaliumpermanganat (Abb. 4, [7]).

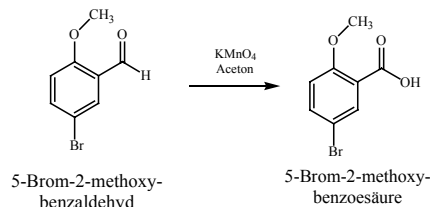


Abb. 4: Synthese von 5-Brom-2-methoxybenzoesäure.

Die radioaktive Markierung des Stannyl-Vorläufers (elektrophile Radioiodierung) mit [¹³¹I]NaI wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen durchgeführt (Variation des Oxidationsmittels, der Säurekonzentration, etc.). Allerdings konnte die gewünschte radioaktive Verbindung nicht unter den radioaktiven Reaktionsprodukten identifiziert werden[6].

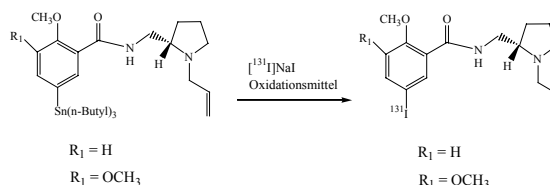


Abb. 5: Radioiodierung der Stannyl-Vorläufer.

Die Radioiodierung des Brom-Vorläufers (nukleophile Radioiodierung) wurde in DMSO mit [¹³¹I]NaI bei Temperaturen von 60 °C bis 140 °C durchgeführt und verlief in guten Ausbeuten (60 % - 85 %). Als optimale Bedingungen wurden 140 °C und eine Reaktionszeit von 30 min. ermittelt [6].

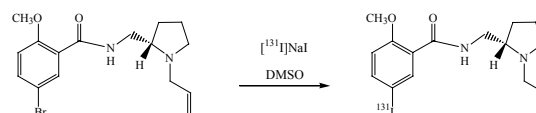


Abb. 6: Radioiodierung des Brom-Vorläufers.

Eine Abtrennung des radioiodierten Produktes [¹³¹I](S)-2-Methoxy-N-[(1-allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-5-iodbenzamid vom Brom-Vorläufer mittels HPLC, sowie die Synthese und Markierung des (S)-2,3-Dimethoxy-N-[(1-allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-5-brombenzamid und die Optimierung der Markierungsbedingungen für die Stannyl-Vorläufer stehen noch aus.

- [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] H. Laatsch et al., Liebigs Ann. Chem. (1989), 863-881