

Synthese, *in vitro*-Affinitäten und Radioiodierung D₂-affiner halogener 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, 531056 Bonn

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]N-Allyl-epipride (NAE) und [¹³¹I]N-Allyl-desmethoxy-epipride (NADE), sowie von IBZM, FP, DMFP und der Bromanaloga N-Allyl-Br-epipride (NABrE) und N-Allyl-Br-desmethoxyepipride (NABrDE) wurden bestimmt (Strukturen siehe Abb. 1). Zur Darstellung von [¹³¹I]NAE und [¹³¹I]NADE wurden entsprechende Stannyl-Markierungsvorläufer synthetisiert und mit [¹³¹I]NaI radioiodiert.

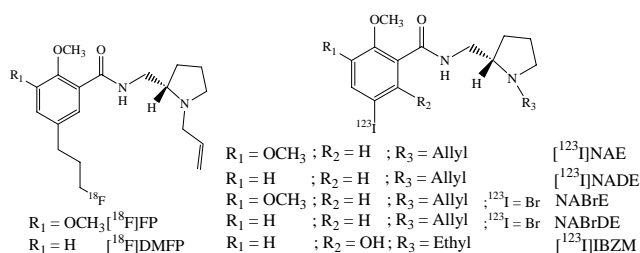


Abb. 1: Struktur von [¹⁸F]FP, [¹⁸F]DMFP, [¹²³I]NAE, [¹²³I]NADE, NABrE, NABrDE und [¹²³I]IBZM.

Die Synthesen von NAE, NADE, NABrE, NABrDE, FP und DMFP erfolgten in einer vorausgegangenen Arbeit [1-6]. Die sechs synthetisierten Verbindungen wurden mittels HPLC aufgereinigt. IBZM wurde von Sigma RBI bezogen. Mit diesen sieben Verbindungen wurde ein Radiorezeptor-Assay durchgeführt (M. L. Rao, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn) [7, 9]. Die Daten aus dem Radiorezeptor-Assay zur Bestimmung der *in vitro*-Affinitäten sind in Tab. 1 zusammengefasst:

Substanz	K _D	Halogen
IBZM	2,8 nmol/l	I
NAE	0,26 nmol/l	I
NADE	4,5 nmol/l	I
NABrE	0,16 nmol/l	Br
NABrDE	14 nmol/l	Br
FP	1,1 nmol/l	F
DMFP	10 nmol/l	F

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

Die K_D-Werte der iodierten Verbindungen NADE und NAE 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 analogen fluorinierten Verbindungen. Die beiden Dimethoxyverbindungen NAE und FP zeigen im Bezug auf die entsprechenden Monomethoxy-

Verbindungen NADE und DMFP eine wesentlich höhere Affinität zum D₂-Rezeptor [8]. Die ebenfalls untersuchten Bromverbindungen, NABrE und NABrDE, liegen mit K_D-Werten von 14 nmol/l bzw. 0,16 nmol/l über bzw. unter den K_D-Werten der entsprechenden Iodverbindungen.

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

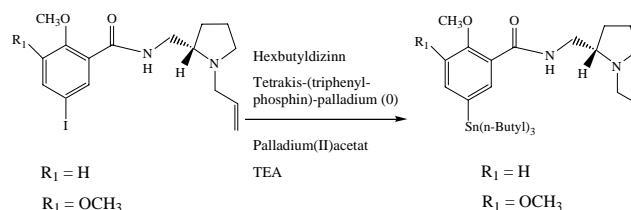


Abb. 2: Synthese der Stannyl-Markierungsvorläufer.

Die radioaktive Markierung der Stannyl-Vorläufer (elektrophile Radioiodierung) wurde mit [¹³¹I]NaI und Chloramin T als Oxidationsmittel durchgeführt.

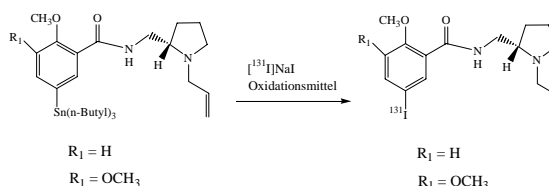


Abb. 3: Radioiodierung der Stannyl-Vorläufer.

Erste Optimierungsversuche der Markierung der Stannyl-Markierungsvorläufer zeigen gute Ergebnisse. Weitere Optimierungen und die HPLC-Abtrennung der radioaktiven Reaktionsprodukte zur Durchführung weiterer Experimente 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] 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)