

Synthese und Markierung zweier NMDA-Liganden zur Visualisierung des Rezeptorstatus

A. Bauman¹, M. Piel¹, S. Höhnemann¹, M. Jansen², G. Dannhardt², F. Rösch¹

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

Institut für Pharmazie, Johannes Gutenberg–Universität, Staudingerweg 5, 55128 Mainz

Nachdem in früheren Arbeiten [1] erfolgreich die kalte Standardverbindung **11a** synthetisiert wurde und die *in vitro*-Testung mit einem IC₅₀-Wert von 57 nM sehr vielversprechend war, wurde in weiteren Versuchen eine ¹⁸F-Fluorethylierung durchgeführt.

Die Synthese [2,3,4] des Indol-2-carbonsäure-derivates **9**, **10** wurde ausgehend von 4,6-Dichlorphenylhydrazin **1** durchgeführt. In einer Reaktion mit Ethylpyruvat wurde das entsprechende 3,5-Dichlorphenylhydrazon **2** erhalten. Die Überführung des Hydrazons in das entsprechende Indol erfolgte nach Fischer, die Einführung der Aldehydgruppe in einer Vilsmeier-Synthese mittels N-Methylformanilid und Phosphorychlorid. Nach reduktiver Aminierung in Anwesenheit von Natriumacetoxyborhydrid wurde **5** erhalten, das mit Triphosgen und anschließender Zugabe von 4-(benzyloxy)anilin zum Harnstoffderivat **6** umgesetzt wurde. Der Ringschluss zum Hydantoin **7** erfolgte mittels Natriumethanolat in ethanolischer Lösung.

Zur Darstellung des Markierungsvorläufers **9**, wurde ausgehend von Verbindung **7** die Benzylschutzgruppe unter Katalyse mit Palladium auf Aktivkohle reduktiv entfernt, während die Darstellung von Markierungsvorläufer **10** eine vorausgehende Verseifung des Carbonsäureesters **7** und anschließende reduktive Entfernung der Benzylschutzgruppe erfordert.

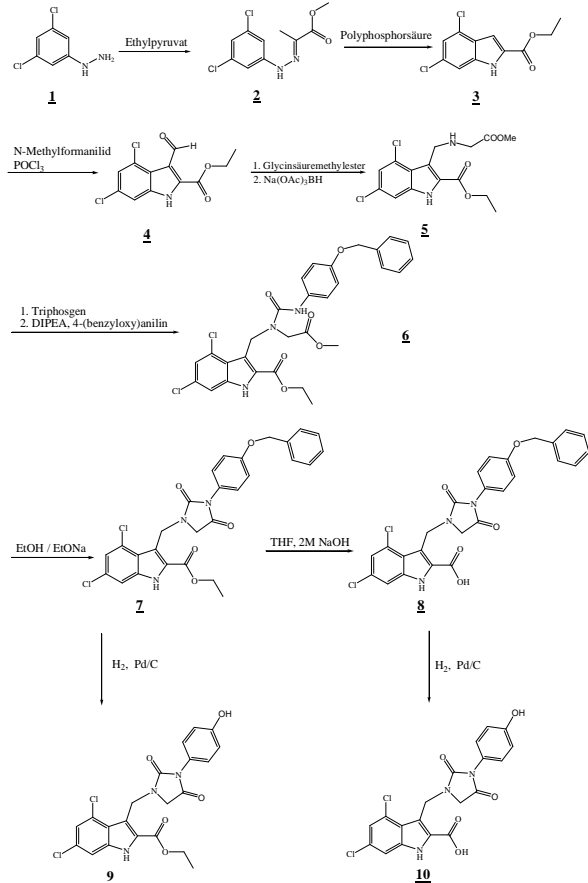


Abb. 1: Syntheschema zur Darstellung der Markierungsvorläufer

In ersten Markierungsversuchen wurde **8** in DMF bei 100 °C unter Verwendung von 5 N NaOH mit [¹⁸F]FETos, bzw. [¹⁸F]FETos/LiI umgesetzt. Hierbei konnte das gewünschte Produkt **11** zu 7% ([¹⁸F]FETos) bzw. 21% ([¹⁸F]FETos/LiI) erhalten werden. Im Fall von [¹⁸F]FETos wurde, neben marginalen Mengen von Zersetzungsreaktionen, ein unbekanntes Nebenprodukt zu 76%, im Fall von [¹⁸F]FETos/LiI zu 21% detektiert. Weiterhin wurde in diesem Fall eine beträchtliche Menge an nicht umgesetzten [¹⁸F]IFE identifiziert. Aufgrund des Vorhandenseins einer weiteren reaktiven funktionellen Gruppe, neben der phenolischen Funktion, kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem unbekanntem Nebenprodukt um **12** handelt.

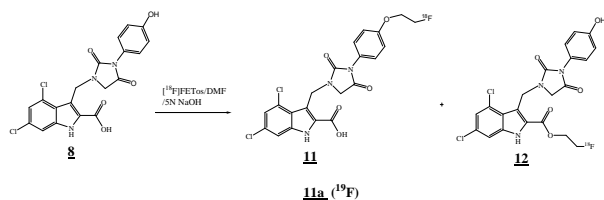


Abb. 2: Radioaktive Markierung von **8** im System FETos/DMF, 100 °C, bzw. FETos/LiI/DMF, 100 °C

Zur Vermeidung dieser Nebenreaktion wurde die Markierung in weiteren Versuchen ausgehend von **7** durchgeführt. Im Anschluss an die Markierung erfolgte die Abtrennung mittels präparativer HPLC und schließlich die Verseifung mit 1 N NaOH. Dieser Ansatz zeigte sich erfolgversprechender. Nach einer Reaktionszeit von 5 min. konnte **11** mit einer Ausbeute von 35% erhalten werden, wobei eine Verlängerung der Reaktionszeit zu einer Verminderung der Ausbeute führte, da unter den gegebenen Reaktionsbedingungen eine fortschreitende Verseifung und Nebenprodukten eintraten.

Eine Übertragung auf eine semiautomatisierte Apparatur wurde bereits erfolgreich durchgeführt, so dass für die Zukunft eine Optimierung der Reaktionsparameter sowie weitere Derivatisierungen im Hinblick auf eine ¹¹C-Markierung angestrebt werden.

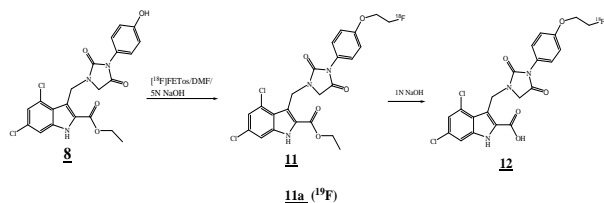


Abb. 3: Radioaktive Markierung von **7** im System FETos/DMF, 100 °C

References

- Bauman, A. et al.; Jahresbericht **2003**,
- Micheli, F.; Di Fabio, R.; et al. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem* **1999**, 332, 271-278
- Jansen, M.; Dissertation; Universität Mainz **2001**
- Jansen, M.; Potschka, H.; Brandt, C.; Löschner, W.; Dannhardt G.; *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 64-73