

# Synthese eines [<sup>3</sup>H]-Vorläufers und Markierungsoptimierung des D<sub>2</sub>-Liganden Fallypride

T.Heß, F. Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, D-55128 Mainz, Germany

**Einleitung:** Benzamide, insbesondere [<sup>18</sup>F]Fallypride ([<sup>18</sup>F]FP) und [<sup>18</sup>F]Desmethoxyfallypride ([<sup>18</sup>F]DMFP) haben sich als D<sub>2</sub>-selektive PET-Radioliganden zur Visualisierung von Dopamin-Rezeptoren bewährt [1]. Für viele Fragestellungen (Verdrängungsstudien, Autoradiographien, etc.) sind <sup>18</sup>F-markierte Verbindungen auf Grund der kurzen Halbwertszeit (110 Min.) nicht geeignet. Mit Tritium markierte Substanzen erfüllen auf Grund der Halbwertszeit und der niedrigen β-Energie von <sup>3</sup>H (t<sub>1/2</sub>=12,3 a, E<sub>max</sub>=19 keV) die für diese Fragestellungen benötigten Parameter. Es wäre daher wünschenswert, ein <sup>3</sup>H-markiertes Analogon von Fallypride verwenden zu können.

**Experimentelles:** In Anlehnung an die erstmals publizierte Synthese von Fallypride [2] wurde die Synthese ausgehend von 2-Hydroxy-3-Methoxy-benzoesäure gestartet. Nach der Veresterung mit Methanol, anschließender Allylierung mit Allylbromid und Umlagerung wurde die notwendige Benzylschutzgruppe mittels Benzylbromid eingeführt. Nach der Hydroborierung der Doppelbindung mittels BH<sub>3</sub>-THF und anschließender Tosylierung der entstandenen Hydroxylgruppe wurde Fluor über Tetrabutylammoniumfluorid eingeführt.

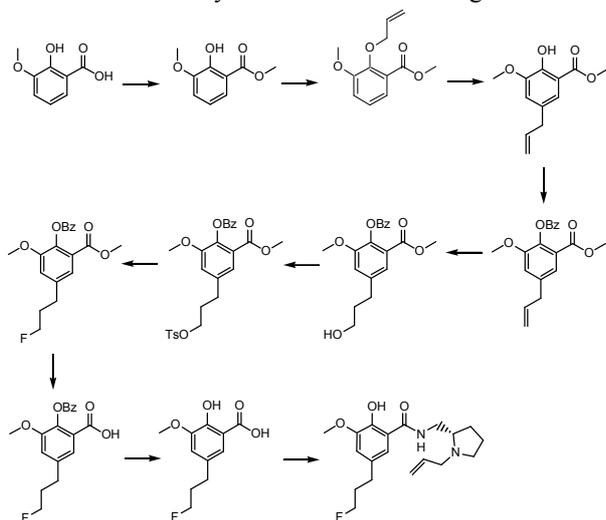


Abbildung 1: Syntheschema Markierungsvorläufer

Eine klassische Entfernung des Esters mit LiOH und der Benzylschutzgruppe mittels Pd/C & H<sub>2</sub> – ergab die koppel-fähige Benzoesäure. Im letzten Syntheseschritt wurde das zuvor dargestellte Prolinderivat mit Ethylchloroformiat angekoppelt und der Markierungsvorläufer erhalten. Die Gesamtausbeute über die 10 Stufen lag bei ~

13 %. Der Markierungsvorläufer wurde, um optimale Markierungsergebnisse zu gewährleisten, via präparativer HPLC aufgereinigt. Erste Versuche der Methylierung mittels Methyljodid zeigten Ausbeuten von maximal 50%, deshalb wurden weitere Versuche mit Methylnosylat und Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in DMF durchgeführt was zu einer quantitativen Ausbeute führte.

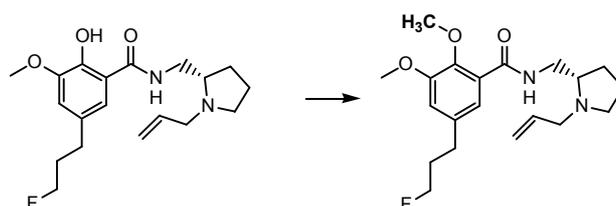


Abbildung 2: Syntheschema Markierung Norfallypride mittels Methylnosylat

**Ergebnisse und Diskussion:** Es konnte über die geplante Syntheseroute der Markierungsvorläufer für <sup>3</sup>H-Methylierungen erfolgreich mit einer Gesamtausbeute von 13 % dargestellt werden. Die Methylierungsreaktion wurde durch ein Einsatz verschiedener Methylierungsreagenzien, Lösemittel und Basen bis zu einem quantitativen Umsatz optimiert und die Ausbeuten via HPLC bestimmt.

**Tabelle 1:** Übersicht über Ausbeuten der Methylierungsreaktion

Reagents	Base	Lösemittel	Produkt	NP
MeI	NaOH	Aceton	~30 %	~50 %
MeI	NaOH	DMF	~50 %	~35 %
MeI	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	~45 %	~30%
Methylnosylat	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	~ 98 %	/

**Zusammenfassung und Ausblick:** Der Markierungsvorläufer für die Tritierung von Fallypride konnte ausgehend von 2-Hydroxy-3-Methoxy-Benzoesäure erfolgreich dargestellt werden und die Methylierungsreaktion hinsichtlich der späteren <sup>3</sup>H-Methylierung optimiert werden.

## Literatur:

- [1] D Stark, M Piel, H Hübner, P Gmeiner, G Gründer, F Rösch, *Bioorg Med Chem* 15 (2007) 6819-6829
- [2] J. E. Bishop et. al.; *J. Med. Chem.*; **1991**; (34); 1612–1624