

Synthese des D₁-Antagonisten [¹⁸F]Fluorethyl-NNC 112 für die PET

F. Beyerlein, M. Piel, F. Rösch

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

Einleitung: Das dopaminerge System stellt eines der wichtigsten Neurotransmittersysteme dar. Es hat großen Einfluss auf die Regulation der Motorik, Motivation, Emotionen, Wahrnehmung und neuroendokrinen Sekretion. Ist es gestört, können sich neurologische und psychologische Erkrankungen wie Schizophrenie oder Morbus Parkinson entwickeln. Ein Krankheitsbild, in dem das dopaminerge System eine große Rolle spielt, ist die Schizophrenie. Sie betrifft etwa 0,7% der Weltbevölkerung. PET-Studien haben gezeigt, dass die Dopamin-Ausschüttung im präfrontalen Cortex bei Schizophrenie-Patienten reduziert ist und die D₁-Rezeptordichte dort kompensatorisch erhöht ist. Die Therapie der Schizophrenie erfolgt bis heute jedoch ausschließlich mit Arzneistoffen, die am D₂-Rezeptor wirken. Da die genaue Rolle der D₁-Rezeptoren im komplexen Mechanismus der Schizophrenie noch nicht aufgeklärt ist, besteht auf diesem Gebiet weiterer Forschungsbedarf. Um hierzu die Vorteile der PET nutzen zu können, ist ein geeignetes Tracer-Molekül nötig [1].

Versuche zur Bestimmung der Struktur-Wirkungs-Beziehung von D₁-Rezeptorliganden ergaben, dass selektive Liganden eine Phenylethylamin-Struktur, eine Catechol-Struktur, bei der eine der Hydroxygruppen durch ein Halogen substituiert werden kann, und einen hydrophoben Substituent am β-C-Atom der Ethylamin-Struktur enthalten müssen [2].

Motivation: Der auch heute noch wichtigste PET-Tracer für D₁-Rezeptoren ist [¹¹C]SCH 23390, obwohl er nur niedrige D₁-Affinität und eine geringe Selektivität gegenüber dem 5HT_{2A}-Rezeptor aufweist. Eine deutliche Verbesserung konnte mit der Entwicklung des Tracers [¹¹C]NNC 112 erreicht werden. Neben einer hohen Affinität (0,18 nM) weist er auch eine deutlich höhere Selektivität auf [3]. Trotzdem wurde noch keine Markierung mit ¹⁸F durchgeführt. Daher sollte ein geeigneter Markierungsvorläufer synthetisiert und durch Markierung mit [¹⁸F]FETos das [¹⁸F]Fluorethyl-NNC 112 erhalten werden.

Experimentelles: Sowohl für die Synthese des Markierungsvorläufers als auch für die inaktive Referenzverbindung ist die Darstellung einer reaktiven Kopplungskomponente (1) nötig. Dafür wurde Ortho-Kresol mit 2-Bromacetaldehyd-dieethylacetal zum Ether umgesetzt und anschließend mit Polyphosphorsäure cyclisiert. Durch Bromierung der Seitenkette wurde Brommethylbenzofuran erhalten, welches weiter zum Aldehyd oxidiert und anschließend zum Epoxid 1 umgesetzt wurde. 1 wurde anschließend mit 2-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)ethylenamin-hydrochlorid umgesetzt. Das gewünschte Kopplungsprodukt konnte bisher jedoch noch nicht isoliert werden.

Eine anschließende Cyclisierung zum Benzazepin-Derivat liefert den gewünschten Vorläufer für eine

Fluorethylierung mit [¹⁸F]FETos. Für die Darstellung der inaktiven Referenzverbindung wird es mit 1-Brom-2-fluorethan umgesetzt. In einem letzten Reaktionsschritt soll die Methylschutzgruppe an der Hydroxygruppe abgespalten werden.

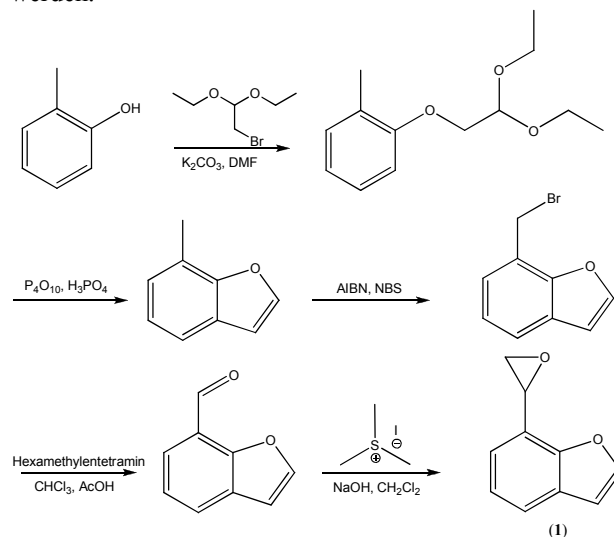


Abb. 1. Synthese der Kopplungskomponente 1

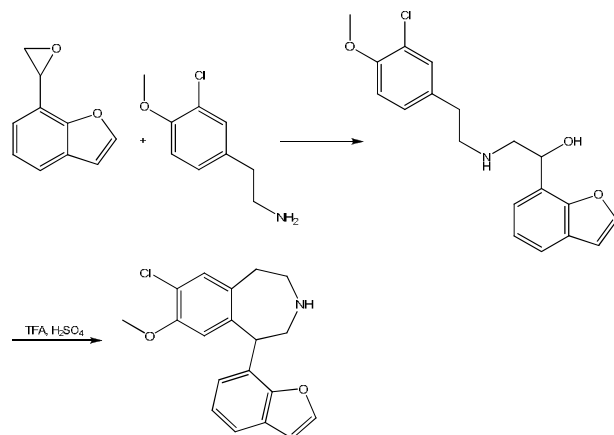


Abb. 2. Syntheschema des Markierungsvorläufers für [¹⁸F]Fluorethyl-NNC 112

Ergebnisse: Die Kopplungskomponente 1 konnte mit einer Gesamtausbeute von 9% über 5 Stufen erhalten werden. Eine alternative Syntheseroute ausgehend von Methylsalicylat führte nicht zum Erfolg. Die Reaktion beider Komponenten führte bisher immer zu einer doppelten Kopplung mit zwei Molekülen von 1 an die Aminfunktion. Durch Einführen einer Schutzgruppe am Amin soll die Kopplung im Verhältnis 2:1 in Zukunft unterbunden werden.

Literatur

- [1] Howes, OD; Kapur, S; Schizophrenia Bulletin 35, 2009, 549.
- [2] Nichols, DE; Mailman, RB; Tropsha, A; J. Med. Chem. 42, 1999, 3217.
- [3] Abi-Dargham, A et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 27, 2007, 1733.