

Synthese des D₁-Antagonisten [¹⁸F]Fluormethyl-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, kann es zu neurologischen und psychologischen Erkrankungen wie Schizophrenie oder Morbus Parkinson kommen. 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 verstanden ist, besteht auf diesem Gebiet ein enormer Forschungsbedarf. Um hierzu die Vorteile der PET nutzen zu können, ist ein geeigneter Radiotracer 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 Ethylaminstruktur enthalten müssen [2].

Motivation: Der auch heute noch wichtigste PET-Tracer für D₁-Rezeptoren ist [¹¹C]SCH 23390, obwohl er nur geringe Affinität und Selektivität gegenüber dem serotonergen 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]FMT das [¹⁸F]Fluormethyl-NNC 112 erhalten werden. Die Einführung der [¹⁸F]Fluormethylgruppe stellt nur eine geringfügige Veränderung der ursprünglichen Ligandenstruktur dar, so dass die Erhaltung der hohen Affinität und Selektivität erwartet werden kann.

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-diethylacetal zum Ether umgesetzt und anschließend mit Polyphosphorsäure cyclisiert. Durch Bromierung der Seitenkette wurde Brommethylbenzofuran erhalten, welches weiterhin zum Aldehyd oxidiert und anschließend zum Epoxid (1) umgesetzt wurde.

1 wurde anschließend mit 2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)ethylmethylamin, welches ausgehend von 2-(3-Chlor-

4-methoxyphenyl)ethylenaminhydrochlorid synthetisiert wurde, zum Kopplungsprodukt umgesetzt.

Nach der Kopplung sollte eine Cyclisierung zum Benzazepinderivat erfolgen, welches auch gleichzeitig Vorläufer für eine ¹⁸F-Fluormethylierung mit [¹⁸F]FMT ist. Dieser Reaktionsschritt steht noch aus.

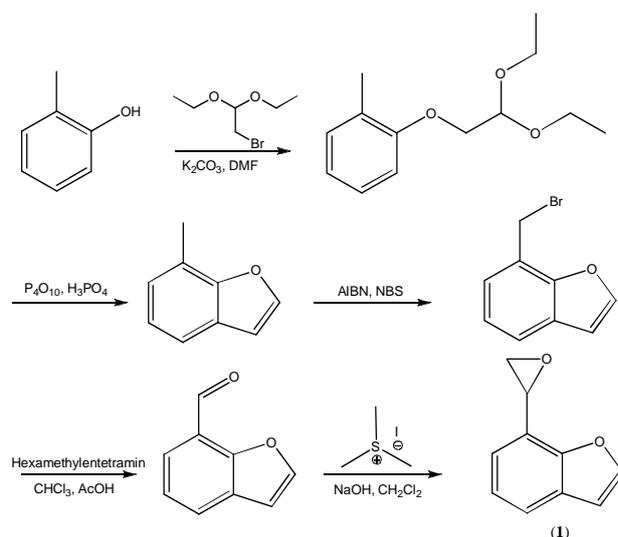


Abb. 1. Synthese der Kopplungskomponente (1)

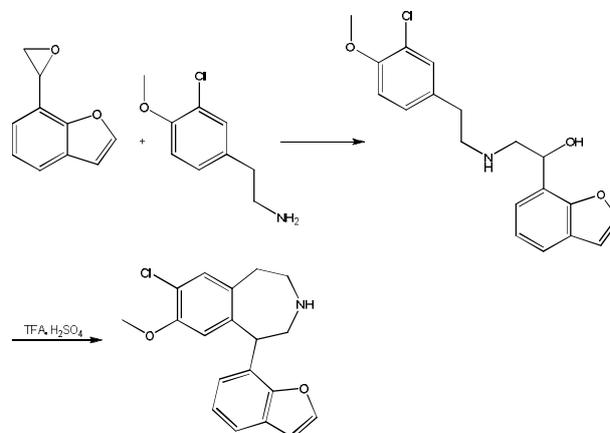


Abb. 2. Syntheschema des Markierungsvorläufers von [¹⁸F]Fluormethyl-NNC 112

Ergebnisse: Die Kopplungskomponente (1) konnte mit einer Gesamtausbeute von 9% über fünf Stufen erhalten werden. Durch Einführen einer Schutzgruppe am Amin konnte die Kopplung im Verhältnis 1:1 erfolgreich durchgeführt werden, das Ergebnis konnte aber bisher nicht reproduziert 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