

Synthese und Evaluierung von ^{18}F -markiertem Flumazenil mittels Iodoniumsalzen

D. Zimmermann, T. L. Roß

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

Einleitung: Die Benzodiazepinbindungsstelle nimmt für eine Reihe pharmazeutischer Fragestellungen eine interessante Rolle ein. Liganden dieser Bindungsstelle können auf Krankheitsbilder wie Epilepsie, Schlaf- und Angststörungen Einfluss nehmen. Das Imidazobenzodiazepin Flumazenil (Abb. 1a) stellt einen hoch affinen Benzodiazepin-Antagonisten dar. Seine Struktur bietet sehr gute Möglichkeiten, eine Markierung mit den Positronenemittern ^{11}C ($t_{1/2} = 20,4$ min) und ^{18}F ($t_{1/2} = 110$ min) durchzuführen, um mittels PET Aussagen über den Benzodiazepinrezeptorstatus zu treffen. Aufgrund der längeren Halbwertszeit von ^{18}F und der besseren räumlichen Auflösung ist allerdings ein ^{18}F -markiertes Derivat bevorzugt. Entsprechend ist das ^{18}F -markierte Flumazenil ausgehend vom Markierungsvorläufer Nitromazenil verfügbar (Abb. 1b) [1].

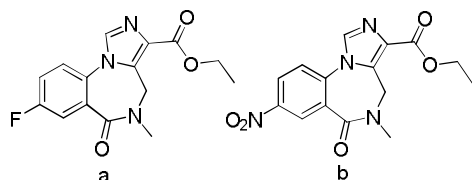


Abbildung 1. Flumazenil (a) und Nitromazenil (b).

Verschiedene Syntheserouten für Nitromazenil wurden entwickelt, wobei sich die kürzlich beschriebene von Donohue *et al.* [2] als beste herausstellte.

Allerdings ist die nukleophile ^{18}F -Direktmarkierung von Nitromazenil relativ unzuverlässig und liefert nur geringe radiochemischen Ausbeuten, da der aromatische Ring für eine nukleophile Substitution deaktiviert ist. Ziel dieser Arbeit ist es nach Synthese des Nitromazenils, dieses in ein Iodoniumsalz (Abb. 2a) zu überführen, wodurch eine effektive nukleophile ^{18}F -Direktfluorierung des deaktivierten Systems möglich wird und höhere radiochemische Ausbeuten erwartet werden.

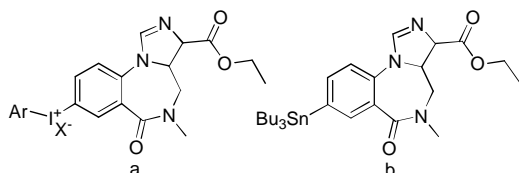


Abbildung 2. Diaryliodoniumsalz (a) und Tributylstannylmazenil (b).

Ausgehend von verschiedenen substituierten Iodarenen, welche in Diacetoxyiod(III)arene überführt werden und anschließend als Hydroxytosylarene mit Tributylstannanmazenil (Abb. 2 b) umgesetzt werden, sollen

verschiedene Iodoniumsalze synthetisiert und anschließend ^{18}F -markiert werden.

Experimentelles: Zunächst wurde aus 2-Nitro-5-fluorobenzoessäure der entsprechende Methylester dargestellt [3]. Welcher anschließend in einer 3-stufigen Synthese zu Nitromazenil umgesetzt wurde (Abb. 3).

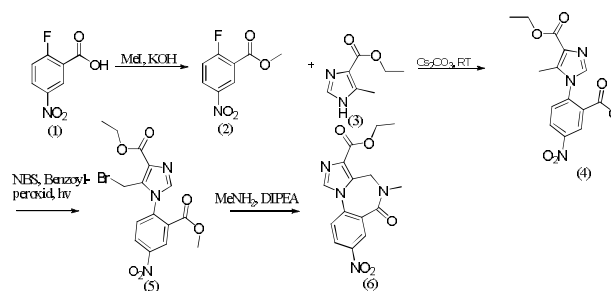


Abbildung 3. Syntheschema des Nitromazenils.

Dieses wurde durch Reduktion mit TiCl_3 in das Aminomazenil überführt und durch eine nachfolgende Sandmeyer-Reaktion zur iodierten Verbindung umgesetzt [4]. Die anschließende Stannylierung erfolgt Palladiumkatalysiert mit Sn_2Bu_6 [5].

Um die Iodoniumsalze zu erhalten werden die verschiedenen Hydroxytosylarene mit der Tributylstannylverbindung in CH_2Cl_2 bei RT umgesetzt [6].

Ergebnisse und Ausblick: Bisher konnten die Reaktionsschritte bis zum Aminomazenil mit guten Ausbeuten durchgeführt werden.

Nach der weiterführenden Umsetzung zu den Iodoniumsalzen werden diese einer nukleophilen ^{18}F -Direktfluorierung unter verschiedenen Bedingungen unterzogen.

Literatur:

- [1] Capito, Diplomarbeit, Universität Mainz **2005**.
- [2] Donohue *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 7271–7273.
- [3] Gustavo *et al.*, *Syn. Comm.*, **2001**, 31, 2177–2183.
- [4] Sapountzis *et al.*, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2445–2454.
- [5] Wu *et al.*, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 6682–6688.
- [6] Pike *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1999**, 245–248.