

Carsten Hocke: Untersuchungen zur n.c.a. 18F- und 123I-Markierung Subtypselektiver Derivate des 5-HT_{1A} Rezeptorliganden WAY 100635 . 2000

Das serotonerge System ist mit seinen verschiedenen Rezeptor-Subtypen eines der wichtigen Neurotransmittersysteme im zentralen Nervensystem. Depression und Schizophrenie sind Krankheitsbilder, die auf eine Veränderung des serotonerge System hinweisen. ¹¹C-markiertes WAY-100635

([¹¹C]N-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-N-(2-pyridinyl)-cyclo-hexancarboxamid wurde bereits erfolgreich als Subtyp-selektiver 5-HT_{1A} Antagonist in vivo angewendet. Ziel der Arbeit war die Herstellung in vivo stabiler ¹⁸F-Analoge.

Eine Derivatisierung des WAY 100635 erfolgte zuerst durch n.c.a. ¹⁸F-Markierung in 4-Position an der Cyclohexylgruppe. Am Diastereomerenpaar cis/trans-Ethyl-4-tosylcyclo-hexancarboxylat als Modellverbindungen wurde der Einfluß der Reaktionsparameter Temperatur, Lösungsmittel und Reaktionszeit überprüft, um maximale radiochemische Ausbeuten (RCA) zu erhalten. Die optimierten Reaktionsbedingungen wurden anschließend auf die WAY-Derivate übertragen. Die besten Ergebnisse der n.c.a. ¹⁸F-Fluorierung ergaben sich in DMSO bei 100°C. Für das cis-Diastereomer konnten ca. 25% und für das trans-Diastereomer ca. 5% RCA an

4-[¹⁸F]Fluor-(N-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl)-N-(2-pyridinyl)cyclohexancarboxamid erhalten werden. Weiterhin erfolgte die Synthese von Sulfonamiden bzw. Sulfinamiden als neuen Derivaten des 5-HT_{1A} Antagonisten WAY 100635. Geeignete Markierungsvorläufer wurden anschließend mit [¹⁸F]Fluorid und [¹²³I]Iodid zu den entsprechenden 4-[¹²³I]Iod- bzw.

4-[¹⁸F]Fluor-N-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-N-pyridin-2-yl-benzolsulfon- bzw. -sulfonamiden umgesetzt. Für die nukleophile aromatische Substitution mit n.c.a. [¹⁸F]Fluorid und der Sulfonamidgruppe als aktivierendem Substituent wurde der Einfluß verschiedener Abgangsgruppen (X = F, Cl, Br, I and NO₂) untersucht. Auch hier wurden an geeigneten Modellverbindungen die verschiedenen Reaktionsparameter der Markierungsreaktion optimiert und auf die Zielverbindungen übertragen. Für die ¹⁸F-Markierung der Sulfonamide ergaben sich die höchsten radio-chemischen Ausbeuten von ca. 65% unter Verwendung von Bromid als Abgangsgruppe innerhalb einer Reaktionszeit von 15 min im Lösungsmittel DMSO bei 160°C. Die entsprechenden ¹⁸F-markierten Sulfinamide konnten aufgrund ihrer thermischen Instabilität nicht dargestellt werden. Durch Cu(I)-assistierten Radioiod-für-Brom Austausch konnte in Eisessig das

4-[¹²³I]iod-N-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-N-pyridin-2-yl-benzolsulfonamid mit über 90% RCA dargestellt werden. Die ¹²³I-markierten Sulfinamide wurden durch elektrophile Destannylierung dargestellt. Hierbei betrug die radiochemische Ausbeute mit Chloramin-T als in-situ Oxidans nach 2 min in Methanol/Essigsäure bei Raumtemperatur ca. 80%. Die Affinitäten der Fluor- und Iod- Sulfonamide bzw. Sulfinamide wurden durch in vitro Verdrängungsstudien gegen den selektiven 5-HT_{1A} Rezeptorligand [³H]8-OH-DPAT gemessen. Die K_i Werte lagen zwischen 36 und 112 nM. Erste Metabolitenstudien mit dem [¹⁸F]Fluorsulfonamid an Mäuseblut belegten eine erhöhte in vivo Stabilität.

The serotonergic system with its different receptor subtypes is one of the most important neuronal transmitter systems in the brain. It is involved in the regulation of various physiological functions and states of mind such as fear, depression and schizophrenia. The radioligand [¹¹C]WAY-100635 ([¹¹C]N-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-N-(2-pyridinyl)-cyclohexancarboxamide) was successfully used in vivo as 5-HT_{1A} antagonist. The aim of the study was to prepare in vivo stable ¹⁸F-analogues.

New derivatization of WAY 100635 was at first performed by n.c.a. ¹⁸F-labelling in 4-position of the cyclohexyl group in a one-step reaction. With the diastereomeric model compounds cis/trans ethyl-4-tosylcyclohexancarboxylate the dependence of various reaction parameters, like temperature,

solvent and reaction time, on the radiochemical yield (RCY) was tested. The results were transferred to the WAY derivatives. The best results of n.c.a. F-fluorination were obtained at 100°C using DMSO as solvent. The radiochemical yield was about 25% for the cis-diastereomer and 5% for the trans-diastereomer of

4-[¹⁸F]fluoro-(N-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-N-(2-pyridinyl)-cyclohexanecarboxamide. Subsequently, the syntheses of stabilized sulfonamides and sulfinamides as new analogues of the 5-HT_{1A} antagonist WAY 100635 were performed. The derivatives were radiolabelled with [¹⁸F]fluoride and [¹²³I]iodide for in vivo applications; namely 4-iodo- and 4-fluoro-N-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-N-pyridin-2-yl-benzenesulfonamide as well as the corresponding sulfinamide analogues. With the activating sulfonamide substituent different leaving groups (X = F, Cl, Br, I and NO₂) were investigated for no-carrier-added aromatic ¹⁸F-substitution. Again the effect of various reaction parameters, like temperature, solvent and leaving groups, on the maximum radiochemical yield was tested in model compounds. The results were transferred to the compounds of interest. The ¹⁸F-labelled sulfonamides were prepared by nucleophilic aromatic substitution in high RCY of 65% within 15 min using bromine as leaving group at 160°C and DMSO as solvent. The corresponding ¹⁸F-labelled sulfinamides were not stable under the labelling conditions tested. The formation of [¹²³I]iodo-analogues of sulfonamides was accomplished by Cu(I)-assisted radioiodo-for-bromo substitution in acetic acid with over 90% RCY. Finally, the ¹²³I-labelled sulfinamide was prepared via electrophilic destannylation. The RCY of 4-[¹²³I]iodo-N-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-N-pyridin-2-yl-benzenesulfinamide was ca. 80% after 2 min in methanol/acetic acid at ambient temperature with chloramine-T as in-situ oxidizing agent. In vitro competition studies with the fluoro- and iodo-sulfonamides and -sulfinamides versus the highly selective 5-HT_{1A} receptor ligand [³H]8-OH-DPAT lead to K_i values of 36 to 112 nM. First biodistribution studies in mice of [¹⁸F]fluoro-sulfonamide proved the increased in vivo stability.