

Synthese von 7-Nitro-flumazenil

T.Capito, M.Piel, F.Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Strassmann-Weg 2, 55128 Mainz

Einleitung: Die Benzodiazepin-Bindungsstelle nimmt für eine Reihe pharmazeutischer Fragestellungen eine interessante Rolle ein. Liganden dieser Bindungsstelle können auf Krankheitsbilder wie Epilepsie, Schlaf- und Angststörungen Einfluss nehmen wie z.B. der Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil (FMZ). Im Bereich der nicht-invasiven Bildgebung hat sich hierbei [^{11}C]FMZ als geeigneter Ligand zur Charakterisierung des Benzodiazepinrezeptorstatus bewährt. Aufgrund der längeren Halbwertszeit von ^{18}F -Fluor ($T_{1/2}=110$ min) und des besseren Auflösungsvermögens wäre ein ^{18}F -markiertes Derivat wünschenswert. Deshalb kam es bereits zur Entwicklung des ^{18}F -markierten FMZ-Derivates 5-(2'-[^{18}F]Fluorethyl)-flumazenil (FEF, Abb.1), welches zwar die günstigeren Isotopeneigenschaften besitzt, allerdings eine ungünstigere biochemische Kinetik aufweist [1-3].

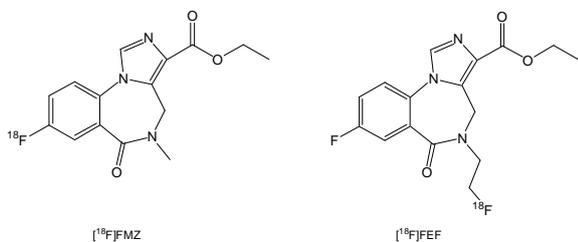


Abb.1: Struktur von [^{18}F]FMZ und [^{18}F]FEF

Ziel war es, einen geeigneten Markierungsvorläufer zu synthetisieren, um darauf folgend eine ^{18}F -Direktmarkierung am Aromaten mit möglichst hohen radiochemischen Ausbeuten zu ermöglichen.

Synthese des 7-Nitro-flumazenil: Die Synthese des hergestellten Markierungsvorläufers des Flumazenils, das Ethyl-8-nitro-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo-[1,5- α][1,4]benzodiazepin-3-carboxylat (4), wurde schon von Hunkeler et al. [4] und Gu et al. [5] in der Literatur beschrieben (Abb.2):

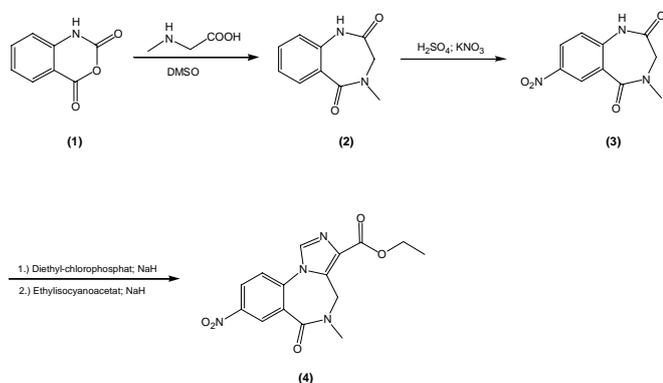


Abb.2: Syntheseweg des Markierungsvorläufers 7-Nitro-flumazenil

Im ersten Schritt der 3stufigen Synthese wurde das Isatonsäureanhydrid (1) mittels Sarcosin zu dem Dicarbonsäureamid umgesetzt. Das so erhaltene 3,4-Dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H)-dion (2) wurde im nächsten Schritt durch Behandlung mit $\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ in Position 7 nitriert.

Diese funktionelle Gruppe stellt bei der nukleophilen Substitution am Aromaten eine sehr gute Abgangsgruppe dar und soll in der späteren radiochemischen Synthese durch [^{18}F]Fluorid substituiert werden. Im letzten Schritt wurde die freie Amidfunktion mit NaH deprotoniert und durch Zugabe von Diethylchlorphosphat das entsprechende Enolphosphat gebildet. Anschließende Umsetzung mit Ethylisocyanacetat lieferte das gewünschte [1,4]Benzodiazepin.

Ergebnis: Sowohl die Synthese der ersten wie auch der zweiten Stufe ließen sich in hohen Ausbeuten reproduzieren. Jedoch stellte die anschließende Markierungsreaktion sehr hohe Anforderungen an die Reinheit des Markierungsvorläufers, weshalb sich die Aufreinigung des Produktes als bedeutend aufwendiger herausstellte als aus der Literatur ersichtlich war.

Erste Versuche einer säulenchromatographischen Aufreinigung dieser Verbindung resultierten in einem braunen Feststoff, welcher laut NMR und massenspektrometrischer Untersuchung eine Reinheit von $>95\%$ besaß. In den darauf folgenden Direktmarkierungen ließ sich jedoch nicht das gewünschte [^{18}F]FMZ darstellen, sondern es kam ausschließlich zur Bildung eines unbekanntes Nebenproduktes. Es konnte angenommen werden, dass der Nitro-Markierungsvorläufer (4) noch eine unerwünschte Verunreinigung enthielt. Daher wurde für die folgenden Synthesen des Markierungsvorläufers ein deutlich aufwendigeres Aufreinigungsverfahren untersucht: Zunächst wurde das Edukt für die Synthese des Markierungsvorläufers zweimalig einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen, um danach aus Ethanol umkristallisiert zu werden. Das daraus erhaltene Rohprodukt wurde anschließend mittels HPLC nochmals weiter aufgereinigt.

Literatur:

- [1] Moerlein S.M., J Nucl Med 31 (1990) 902
- [2] Moerlein S.M. et al., Eur J Pharmacol 218 (1992), 109-115
- [3] Gründer G. et al., Eur J Nucl Med 28(10) (2001), 1463-1470
- [4] Abwandlung von Hunkeler W. et al., U.S.Pat. 3,352,815, (1982)
- [5] Gu Z.-Q. et al., J Med Chem 36, (1993), 1001-1006