

**Erhöhte Gehirn-Affinität von  $^{131}\text{J}$ -markierten N-(alkyl)-  
Amphetaminen nach Deuterierung**

M. Wenzel

Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin  
Berlin-Dahlem (Germany)

Increased Brain-uptake of  $^{131}\text{I}$ -labelled Amphetamines by additional  
Deuterium-Labeling

**SUMMARY**

N(isopropyl)- and N(isobutyl)-Iodo-amphetamine were double labelled with  $^{131}\text{I}$  and deuterium.

The deuterium labelled radiopharmaceuticals showed in mice and rats a higher brain uptake and a lower blood concentration than the controls (injection of the  $^{131}\text{I}$ -labelled amphetamine without deuterium). The deuterium effect is not increasing with higher deuterium content in the radiopharmaceuticals.

Key words:  $^{131}\text{I}$ -Iodoamphetamine, brain, deuterium, double-labelled, isotope effect.

**EINLEITUNG**

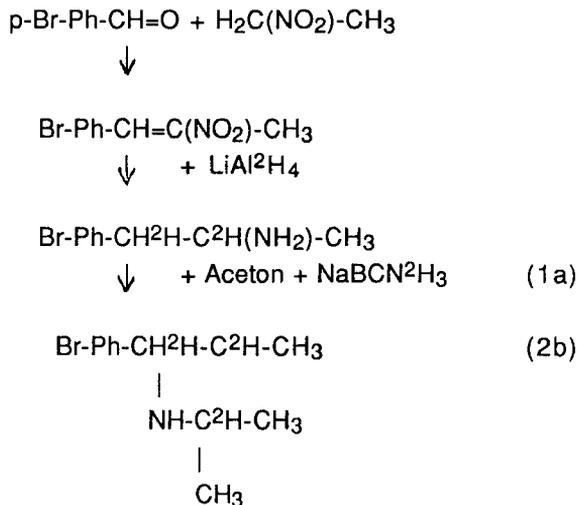
Radiopharmaka sind radioaktive Substanzen, die dem Körper appliziert werden und sich möglichst selektiv in Organen anreichern und anschließend diese Organe extern meßbar und bildlich darstellbar machen. Eine Gehirn-Anreicherung zeigen Jod-markierte N-Alkyl-Amphetamine (1-3) und Ruthenocen-Amphetamin-Analoga (4,5). Diese Verbindungen sind daher zur Untersuchung der Gehirn-Durchblutung bzw. Gehirn-Darstellung gut geeignet.

Wir haben bei Amphetamin-Derivaten in die Seitenkette und/oder in N-alkyl-Derivate an verschiedenen Positionen Deuterium statt Wasserstoff eingebaut. Anschließend wurde geprüft, wie sich die Organaffinität der Radiopharmaka ändert.

Über Ergebnisse mit deuterierten Ruthenocen-Amphetamin-Derivaten haben wir bereits berichtet (6,7). Die folgende Arbeit dehnt dieses Prinzip auf Jod-markierte Amphetamin-Derivate aus, da diese eine weite Verbreitung in der Nuklear-Medizin gefunden haben.

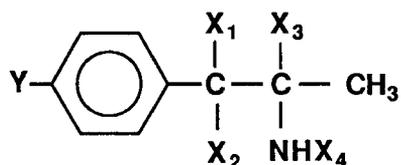
## ERGEBNISSE

Unsere Untersuchungen führten wir mit dem N-isopropyl- bzw. dem N-isobutyl-Derivat des p-Jod-Amphetamin aus, das aus dem entsprechenden p-Brom-Derivat (8) erhältlich ist. Eine Zusammenstellung der verschiedenen Positionen des Deuteriums in den deuterierten Amphetaminen gibt Tabelle 1. Die Synthese der deuterierten Amphetamine verlief analog zu (6). Zunächst wurde p-Brom-benzaldehyd mit Nitroethan umgesetzt (vgl. nachstehendes Schema).



In dem Kondensationsprodukt 1-(p-Brom-phenyl)-2-nitro-prop-1,2-en reduzierten wir die Nitrogruppe und die Doppelbindung mit  $\text{LiAlH}_4$ . Aus dem entstandenen Amin (1a) erhält man mit Aceton und durch Reduktion der Schiff'schen Base mit  $\text{NaBCNH}_3$  das N-isopropyl-Derivat mit 2 Deuterium-Atomen (2a) und mit  $\text{NaBCN}^2\text{H}_3$  die  $\text{d}_3$ -Verbindung (2b).

Eine zusätzliche Deuterierung ist durch eine deuterierte N-Alkylgruppe möglich. Verwendet man zur N-Alkylierung des p-Brom-phenyl-propylamins 6-fach deuteriertes Aceton, so erhält man das N-isopropyl-Derivat mit 9 Deuterium-Atomen (2c). Analog wurden deuterierte N-(isobutyl)-Derivate des p-Brom-phenylpropylamins hergestellt (3a und 3b). Der Deuterium-Gehalt an den in Tab. 1 bezeichneten Positionen lag bei 95-98%.

**Tab. 1:** Stellung der Deuterium-Atome in den deuterierten Amphetamin-Derivaten

**Y = Br ; bei den radioaktiven  
Produkten <sup>131</sup>J**

Substanz	Symbol	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>
Brom-Amphetamin	(1)	H	H	H	H
Br-Amphetamin-d <sub>2</sub>	(1a)	H	2H	2H	H
-----					
N(isopropyl)-Br-Amphetamin	(2)	H	H	H	H
" " -d <sub>2</sub>	(2a)	H	2H	2H	-CH-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
" " -d <sub>3</sub>	(2b)	H	2H	2H	-C <sup>2</sup> H(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
" " -d <sub>9</sub>	(2c)	H	2H	2H	-C <sup>2</sup> H(C <sup>2</sup> H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-----					
N(isobutyl)-Br-Amphetamin	(3)	H	H	H	-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
" " -d <sub>2</sub>	(3a)	H	2H	2H	-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
" " -d <sub>3</sub>	(3b)	H	2H	2H	-C <sup>2</sup> H(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

Durch Austausch von Brom gegen radioaktives Jod wurde schließlich die radioaktiven Jod-Amphetamin-Derivate erhalten. Da das Brom-Amphetamin vom <sup>131</sup>Jod-Amphetamin durch HPLC weitgehend abtrennbar ist (8), erhält man die <sup>131</sup>J-markierte Verbindung mit sehr hoher spezifischer Radioaktivität.

Von diesen <sup>131</sup>I-markierten Amphetamin-Derivaten mit verschiedenem Deuterium-Gehalt wurde die Organ-Verteilung bei Ratten und Mäusen untersucht und mit der nicht-deuterierten Verbindung verglichen. Entsprechend ist in Tab. 2 die Konzentration in den wichtigsten Organen nach Gabe des N(isopropyl)- und des N(isobutyl)-Derivates bei Ratten und Mäusen wiedergegeben.

**Tab. 1:** Organ-Affinität von  $^{131}\text{J}$ -markiertem N-(alkyl)-Jod-Amphetaminen  
 Dosis: ca.  $0,1 \mu\text{Ci/kg}$   $t = 15 \text{ min.}$   
 $x \pm \sigma$ ; \* =  $p < 2\%$  gegenüber Kontrolle (H)

N-(alkyl)- Derivat	Gehirn	Blut [% Dosis/ % Körpergewicht]	Lunge [% Körpergewicht]	Leber	Niere
Ratten					
N-isopropyl- H (2)	443 $\pm 18$	28 $\pm 1$	1990 $\pm 260$	369 $\pm 24$	455 $\pm 1$
d <sub>2</sub> (2a)	496* $\pm 31$	23 $\pm 2$	2543 $\pm 518$	337 $\pm 20$	506 $\pm 93$
d <sub>3</sub> (2b)	488* $\pm 16$	21 $\pm 1$	1570 $\pm 90$	394 $\pm 21$	357 $\pm 79$
Mäuse					
N-isobutyl- H (4)	423 $\pm 30$	18 $\pm 3$	1970 $\pm 28$	314 $\pm 16$	541 $\pm 62$
d <sub>2</sub> (3a)	529* $\pm 34$	15 $\pm 3$	2070 $\pm 350$	234 $\pm 80$	418 $\pm 40$
N-isobutyl- H (4)	294 $\pm 16$	21,4 $\pm 3,9$	677 $\pm 71$	451 $\pm 78$	387 $\pm 39$
d <sub>2</sub> (3a)	323* $\pm 16$	19,2 $\pm 3$	679 $\pm 54$	441 $\pm 28$	356 $\pm 14$

Abb. 1 zeigt die Zeitabhängigkeit der Konzentration von  $^{131}\text{J}$  im Gehirn nach Gabe von  $^{131}\text{J}$ -markiertem N(isopropyl)-Jod-Amphetamin bei Ratten. Danach ist die Gehirn-Konzentration der drei deuterierten Derivate deutlich höher als bei der nicht-deuterierten Kontrolle. Als besonders günstig erweist sich die d<sub>2</sub>-Verbindung (2a). Die d<sub>3</sub>-Verbindung (2b) zeigt gleichzeitig eine erniedrigte Blut-Konzentration im Vergleich zur Kontrolle (vgl. Abb. 1b).

Damit ist der für die radioaktive Meßtechnik - und damit für die Gehirndarstellung - entscheidende Organ-Index \*) durch die Deuterierung wesentlich verbessert, wie Abb. 2 für Ratten und Mäuse zeigt.

\*) Index = Konzentration im Zielorgan<sup>2</sup>/Konz. im Blut.

Dieser Index entspricht dem Gütefaktor beim Vergleich verschiedener Radioaktivitäts-Detektoren:

Figure of merit = Zählzählrohr<sup>2</sup>/Background (=E<sup>2</sup>/B)

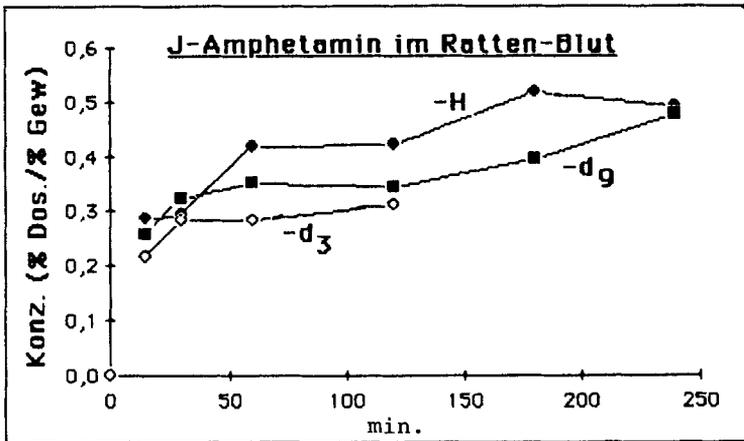
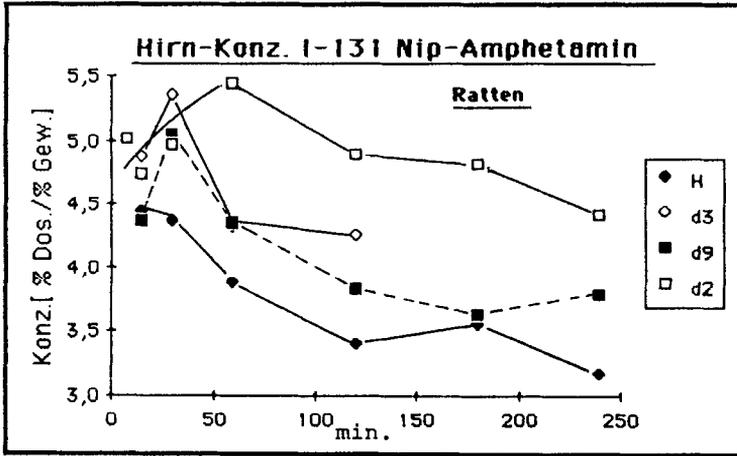
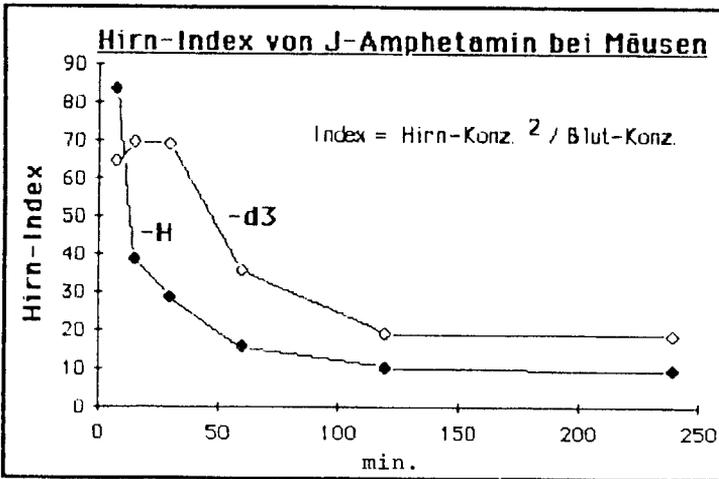
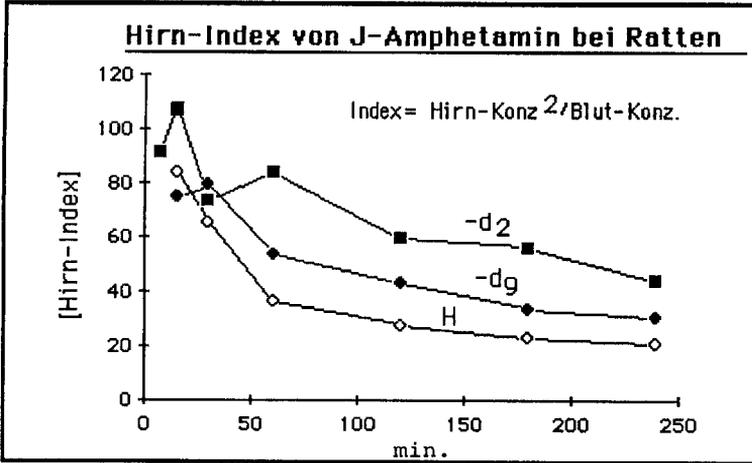


Abb. 1a/b: <sup>131</sup>J-Konzentration im Gehirn und Blut von Ratten nach i.v. Injektion von N-(isopropyl)-Jod-Amphetamin Dosis: ca. 0,1 µCi/kg; Mittelwerte von 4 Ratten je Substanz



**Abb. 2a/b:** Hirn-Index bei Ratten und Mäusen nach Gabe von  $^{131}\text{J}$ -markiertem N(isopropyl)-Jod-Amphetamin  
 Hirn-Index = Gehirn-Konz.<sup>2</sup>/Blut-Konz.  
 Mittelwerte von 4 Ratten bzw. 5 Mäusen je Substanz

Vergleicht man den Effekt der Deuterierung bei der d<sub>2</sub>-, d<sub>3</sub>- und der d<sub>9</sub>-Verbindung (2a, 2b, 2c) anhand der Gehirn-Konzentration und des Gehirn-Index, so ist das Jod-Amphetamin-d<sub>2</sub> deutlich bevorzugt. Dagegen zeigt die d<sub>9</sub>-Verbindung bei Mäusen keine und bei Ratten nur eine geringe Verbesserung gegenüber den Kontrollwerten.

Auch bei den Versuchen mit N-(isobutyl)-Jod-Amphetamin (3, 3a, 3b) zeigt sich bei beiden deuterierten Derivaten eine *erhöhte* <sup>131</sup>J-Konzentration im Gehirn, vgl. Abb. 3. Hier ist ebenfalls bei der geringer deuterierten d<sub>2</sub>-Verbindung (3a) die Gehirn-Affinität besser als bei dem Amphetamin-d<sub>3</sub> (3b). Analog zu den Verhältnissen beim N-(isopropyl)-Derivat ist im Blut die <sup>131</sup>J-Konzentration auch bei dem N-(isobutyl)-Derivat mit <sup>2</sup>H-Atomen (3a) *geringer* ist, als bei der nicht-deuterierten Kontrolle (3).

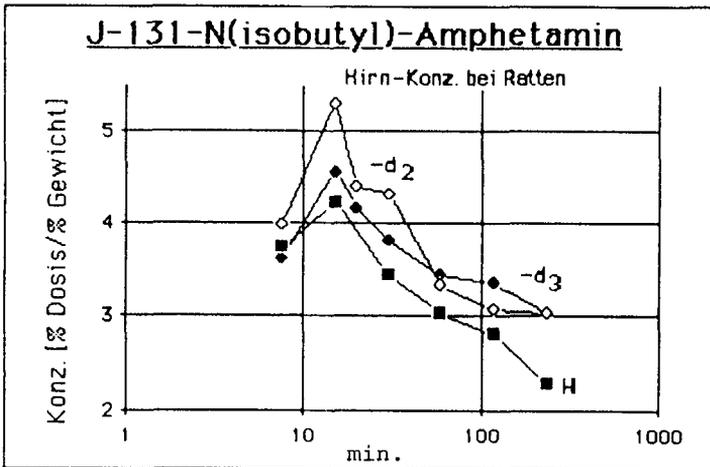


Abb. 3: <sup>131</sup>J-Konzentration im Gehirn von Ratten nach i.v. Injektion von N-(isobutyl)-Jod-Amphetamin (Substanzen 2, 2a, 2b)  
Dosis: ca. 0,1 µCi/kg; Mittelwerte von 4 Ratten je Substanz

DISKUSSION

Isotopie-Effekte beim Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeit der Wasserstoff-Isotope H, <sup>2</sup>H (Deuterium) sind bekannt (9). Diese Arbeit berichtet über eine Anwendung dieses Effektes bei Radiopharmaka, die mit dem γ- Strahler <sup>131</sup>J markiert sind.

Bei derartigen Radiopharmaka wird - unabhängig vom Einbau der Radioisotope - Wasserstoff gegen Deuterium (ganz oder teilweise) ersetzt. Diese Radiopharmaka sind also doppelt markierte Moleküle, sie enthalten ein Radioisotop und Deuterium. Ein entsprechendes Beispiel - mit  $^{103}\text{Ru}$  markierten Amphetamin-Derivaten - haben wir bereits beschrieben (6,7). Wie Abb. 1 und 3 zeigen, wird tatsächlich durch die Gabe von deuterierten  $^{131}\text{J}$ -Amphetamin-Derivaten eine erhöhte Konzentration des  $\gamma$ -Strahlers im Gehirn erreicht.

N-alkylierte Amphetamine werden im Körper relativ schnell desalkyliert und anschließend oxydativ desaminiert (10-11). Dies ist auch bei Amphetamin-Derivaten zu erwarten, die Radiopharmaka darstellen (12). Um den Stoffwechsel von Amphetaminen aufzuklären, wurden u.a. auch deuterierte Amphetamin-Derivate eingesetzt (13-16). Dabei zeigte sich *in vitro* oft eine verminderte Metabolisierung nach Deuterium-Einbau, besonders wenn die Position des Deuteriums mit der Position des primären enzymatischen Angriffs identisch ist. Über eine analoge *in vivo* Anwendung zum Studium des Abbau-Mechanismus von  $^{11}\text{C}$ -Deprenyl berichten Fowler et al. (16a). Jedoch kann man diesen Isotopie-Effekt des Deuteriums für die Erklärung der erhöhten Gehirn-Affinität *in vivo* nicht heranziehen, denn diese Erklärung steht im Widerspruch zu dem Befund der erniedrigten Blutkonzentration bei den deuterierten Verbindungen im Vergleich zur Kontrolle. Vgl. Abb. 1b.

Es ist daher unwahrscheinlich, daß die veränderte Organ-Verteilung deuterierter Radiopharmaka allein auf einer verlangsamten Metabolisierung der deuterierten Verbindung beruht. Möglich ist auch eine geänderte Organverteilung der deuterierten Verbindung *per se*. So berichten Vree et al. (15) über geringe Verschiebungen der Basizität von Amphetamin-Derivaten nach Deuterierung.

Unabhängig von der richtigen Interpretation ergibt sich aus den hier vorgestellten Resultaten für die Praxis: Der für die Diagnostik relevante Anteil im Verhältnis zur Gesamt-Radioaktivität im Körper wird günstig verschoben. Damit kann man entweder die applizierte Gesamtaktivität vermindern, oder - bei gegebener Aktivitätsmenge - ist eine bessere Bild-Darstellung zu erwarten.

Bemerkenswert ist ferner, daß mit steigendem Deuterium-Gehalt im Molekül, nicht eine steigende Gehirn-Affinität erreicht wird. Vgl. den Unterschied zwischen der  $\text{d}_2$ -Verbindung (2a) und der  $\text{d}_3$ - bzw.  $\text{d}_9$ -Verbindung (2b, 2c) beim N-(isopropyl)-Derivat bzw. oder bei den N-(isobutyl)-Derivaten und die analogen Befunde mit deuterierten Ruthenocen-Amphetaminen (7).

Für die klinische Anwendung der hier beschriebenen deuterierten Jod-

markierten Amphetamin-Derivate kommt nur eine Markierung mit <sup>123</sup>I in Frage. Bei diesen doppelt markierten Amphetaminen (<sup>123</sup>I und Deuterium) dürfte damit das Konzentrations-Verhältnis Gehirn/Blut dem Kontrast bei Anwendung Gehirn-affiner <sup>99m</sup>Tc-Komplexe deutlich überlegen sein. Rechnet man die Angaben von Neirinckx (Tab. 3 in (20)) über die Konzentration von <sup>99m</sup>Tc-markiertem HM-PAO entsprechend um, so erhält man 20 min. nach Injektion für Gehirn 1,72% und für Blut 1,42 [% Dosis/% Körpergewicht]. Daraus ergibt sich für den <sup>99m</sup>Tc-Komplex ein Hirn-Index von 2,1. Das ist um den Faktor 30-100 mal geringer als der Hirn-Index bei dem deuterierten Jod-Amphetamin, wie Abb. 2 zeigt.

## MATERIAL UND METHODEN

Alle Ausgangsprodukte waren handelsübliche Laborchemikalien der Firmen Merck oder Janssen. Das verwendete deuterierte LiAlH<sub>4</sub> bzw. NaBCNH<sub>3</sub> hatte einen Deuterium-Gehalt von 95-98%. Zur Dünnschicht-Chromatographie wurden Kieselgel-DC-Platten der Firma Merck verwendet.

### a) Herstellung von p-Brom-phenyl-nitropropen

Ein Ansatz von 50 mmol 4-Brom-benzaldehyd, 150 mmol Nitroethan, 6,9 g Ammonacetat und 50 ml Eisessig wird 1 h unter Rückfluß auf 100 - 110°C. erhitzt. Beim Abkühlen fällt der Hauptteil des gebildeten p-Brom-phenyl-nitropropens in gelben, nadelförmigen Kristallen aus.

Der restliche Ansatz wird von den Kristallen abdekantiert und in die 10fache Menge Eiswasser gegossen. Danach wird mit Ether extrahiert, bis der Extrakt farblos bleibt. Der vereinigte Etherextrakt wird gewaschen mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-haltigem Wasser, mit ammoniakalischem Wasser und schließlich mit Wasser bis zum pH 7, dann über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in heißem Methanol aufgenommen. Beim Abkühlen kristallisiert eine weitere Fraktion p-Brom-phenyl-nitropropen in gelben Nadeln aus.

Die vereinigten Kristall-Fractionen werden mit Pentan gewaschen und bis zur chromatographischen Reinheit und einem Festpunkt von 85 - 88°C. aus Methanol umkristallisiert (Ausb.: 52,4%).

DC auf Merck Kieselgel in Cyclohexan/Essigsäure-ethylester (1 : 1),  
RF = 0,62

### b) Reduktion von p-Brom-phenyl-nitropropen zu p-Brom-amphetamin (1 und 1a)

33 mmol p-Brom-phenyl-nitropropen in wasserfreiem Diethylether wird unter Rühren und Eiskühlung langsam zu der 3fach molaren Menge an LiAlH<sub>4</sub> bzw. LiAl<sup>2</sup>H<sub>4</sub> in wasserfreiem Ether zugetropft. Anschließend wird für 2 h

unter Rückfluß auf 37°C. erhitzt. Überschüssiges Hydrid wird durch tropfenweise Zugabe von Wasser unter Eiskühlung beseitigt. Die anorganischen Bestandteile werden abfiltriert und mehrfach mit warmen Ether nachgewaschen. Der Etherextrakt wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Zur Reinigung wird das p-Brom-amphetamin mit etherischer HCl als Hydrochlorid gefällt. Weißes, feinkristallines Pulver (Ausbeute: 53 %).

Fp. 173-179°C. DC in Ethanol/Aceton/NH<sub>3</sub> (5 : 95 : 2,5), RF = 0,54

Summenformel: C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N Br • HCl (1); 1H-NMR/250 MHz (D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 7.57 (d, 2H, arom.), 3.65 (m, 1H, -CH-), 1.33 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>).

Summenformel: (1a) C<sub>9</sub>H<sub>10</sub><sup>2</sup>H<sub>2</sub>N Br • HCl . - 1H-NMR/250 MHz (D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 7.45 (m, 2H, arom.), 7.10 (d, 2H, arom.), 2.65 (s, 1/2H, -CHD-), 2.47 (s, 1/2 H, -CHD), 1.01 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

### c) N(isopropyl)-p-Brom-amphetamin aus p-Brom-amphetamin (2, 2a und 2b)

Ein Ansatz von 2 mmol 4-Brom-Amphetamin oder 4-Brom-amphetamin-d<sub>2</sub>, 1,33 mmol NaBH<sub>3</sub>CN (zur Herstellung von (2b) NaB<sup>2</sup>H<sub>3</sub>CN), 2 mmol CH<sub>3</sub>COO<sup>2</sup>H, 200 mg wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> in 3 ml wasserfreiem Aceton wird 2 h bei Raumtemp. gerührt und 1 Tag bei Raumtemp. belassen. Danach wird der Überstand abzentrifugiert und der Rückstand noch 4 mal mit warmen Aceton extrahiert. Das Lösungsmittel wird abgezogen, zurück bleibt ein viscoses, gelbes Öl, das nach Trocknung in wasserfreiem Ether aufgenommen wird. Zur Reinigung des N(isopropyl)-Derivates (= Nip) wird mit etherischer HCl als Hydrochlorid gefällt. Das Präparat ist weiß, fein kristallin, Fp.: 150° - 152°C. (Ausb.: 70%)

DC in Ether/Diethylamin (95 : 5), RF = 0,59

Summenformel (2): C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N Br; 1H-NMR/250 MHz (D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 7.57 (d, 2H, arom.), 7.24 (d, 2H, arom.), 3.67-3.54 (m, 4H, -CH-CH<sub>3</sub>), 3.16-3.10 (q, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 2.81-2.74 (q, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.34-1.31 (d, 6H, -CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Summenformel (2a): C<sub>12</sub>H<sub>16</sub><sup>2</sup>H<sub>2</sub> / NBr; 1H-NMR/250 MHz (CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 7.41 (q, 2H, arom.), 7.10 (d, 2H, arom.), 2.98-2.90 (m, 1H, -CH-), 2.71 (s, 1/2H, -CHD-), 2.49 (s, 1/2H, -CHD-), 1.00 (m, 6H, -(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Summenformel (2b): C<sub>12</sub>H<sub>15</sub><sup>2</sup>H<sub>3</sub> / NBr. - MG 258/260. - MS (80 eV, 140°C). m/z = 259/261 (10%, M<sup>+</sup> + H), 170/172 (5%, Br-Ph-CHD), 88 (100%, -CD(CH<sub>3</sub>)-NH-CD-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

### d) N-(isopropyl)-p-Brom-amphetamin-d<sub>9</sub> (2c) aus p-Brom-amphetamin-d<sub>2</sub> (2a)

Die Synthese läuft wie in c beschrieben ab. Als Lösungsmittel und Reaktionspartner wird Aceton-d<sub>6</sub> eingesetzt. Bei der Extraktion des Rückstandes verwendet man Isopropanol, um Aceton-d<sub>6</sub> zu sparen. Zur Reinigung des Präparates wird Nip-p-Brom-amphetamin-d<sub>9</sub> (2c) mit etherischer HCl als

Hydrochlorid gefällt. Es ist weiß, fein kristallin, chromatographisch sauber. Fp. 150° - 152°C. (Ausb. 50,1 %); DC in Ether/Diethylamin (95 : 5); RF 0,58 - 0,60; Summenformel: C<sub>12</sub>H<sub>9</sub><sup>2</sup>H<sub>9</sub>N Br. - <sup>1</sup>H-NMR/250 MHz (CDCl<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 7.43-7.39 (m, 2H, arom.), 7.07 (d, 2H, arom.), 2.69 (s, 1/2H, -CHD-), 2.48 (s, 1/2H, -CHD-), 0.99 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

#### e) N-(isobutyl)-4-Brom-amphetamin-d<sub>2</sub> (3a)

Ein Ansatz von 2,5 mmol 4-Brom-amphetamin-d<sub>2</sub> (siehe b), 1,66 mmol NaBH<sub>3</sub>CN, 2,5 mmol CH<sub>3</sub>COOH, 250 mg wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> in 10 ml wasserfreiem Methyl-ethyl-keton wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und 1 Tag bei Raumtemperatur belassen. Anschließend wird der Ansatz filtriert und der Rückstand mit Methyl-ethyl-keton gewaschen. Das Lösungsmittel wird abgezogen, zurück bleibt ein viscoses, gelbes Öl, das nach Trocknung in wasserfreiem Ether aufgenommen wird. Zur Reinigung des N-(isobutyl)-Derivates wird mit etherischer HCl als Hydrochlorid gefällt. Das Präparat ist weiß, kristallin; Fp.: 146°C. (Ausb.: 61,6 %). - DC in Ether/Diethylamin (95 : 5) Rf.: 0,63 - 0,64

Summenformel: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub><sup>2</sup>H<sub>2</sub>BrN • HCl; MG 271/273 (ohne HCl). - MS (80 eV, 230°C): m/z = 273/275 (30%, M<sup>+</sup> + 2H), 243/245 (13%, M - 2\* CH<sub>3</sub>), 199/201 (11%, Br-Ph-CHD-CD-CH<sub>3</sub>), 170/172 (42%, Br-Ph-CHD-), 102 (100%, M<sup>+</sup> - Br-Ph-CDH-).

#### f) N-(isobutyl)-4-Brom-amphetamin-d<sub>3</sub> (3b)

Die Synthese verläuft wie unter (e) beschrieben. Als Reduktionsmittel wird NaB<sub>2</sub>H<sub>3</sub>CN eingesetzt. Zur Reinigung wird das N-(isobutyl)-Derivat mit etherischer HCl als Hydrochlorid (weißes, kristallines Pulver) gefällt. Fp.: 144 - 145°C. (Ausb.: 88,7 %). - DC in Ether/Diethylamin (95 : 5) Rf.: 0,63

Summenformel: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub><sup>2</sup>H<sub>3</sub>BrN. - <sup>1</sup>H-NMR/250 MHz (D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 7.65 (d, 2H, arom.), 7.24 (d, 2H, arom.), 3.13 (s, 1/2H, -CHD-), 2.77 (s, 1/2 H, -CHD-), 1.81 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.63 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.33 (m, 6H, -CD-CH<sub>3</sub>), 0.98 (q, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

#### Radioaktive Markierung und Messung

Für die Durchführung des Halogen-Austausches unter Bildung der <sup>131</sup>J-markierten Amphetamin-Derivate danken wir der Firma Mallinckrodt-Diagnostika, Petten. Die Reinheitskontrolle der Radiopharmaka erfolgte durch Dünnschicht-Chromatographie verbunden mit der Direkt-Messung der radioaktiven Chromatogramme mit dem Berthold-Dünnschicht-Scanner LB 2722 gemäß (17, 18). Da durch HPLC die entstandene <sup>131</sup>J-markierte Verbindung von dem Brom-Amphetamin-Derivat weitgehend abtrennbar war (8), ist das <sup>131</sup>J-markierte Produkt annähernd trägerfrei. Die spezifische Radioaktivität des gereinigten Produktes lag bei ca. 60 Ci/μmol. Die Bestimmung

der Organ-Verteilung bei Ratten und Mäusen ist in (7, 19) ausführlich beschrieben.

#### DANKSAGUNG

Für wertvolle und interessierte Mitarbeit danken wir Frau G. Günther, Frau M. Scholl, Frau B. Brüggener und Herrn B. Kamann.

#### LITERATUR

1. Winchell H.S., Baldwin R.M. und Lin T.H.  
- J. Nucl. Med. 21, 940-946 (1980)
2. Holman B.L., Zimmerman R., Schapiro J., Kaplan M., Jones A. und Hill Th.  
- J. Nucl. Med. 24, 922-931 (1983)
3. Biersack H.J., Penin H., Reichmann K. und Winkler C.  
- Deutsche Med. Wochenschrift 109, 1155-1159 (1984)
4. Wenzel M. und Preiss D. - Naturwissenschaften 73, 509 (1986)
5. Wenzel M. und Preiss D. - Fortschr. Röntgenstr. 144, 227-229 (1986)
6. Wenzel M., Preiss D. und Günther G.  
- J. Labelled Comp. Radiopharmaceuticals 25, 121-131 (1988)
7. Wenzel M., Langstaedtler M. und Preiss D.  
- Int. J. Appl. Radiat. Isotopes, 39, 1023-1027 (1988)
8. Najafi, A. - J. Labelled Comp. Radiopharmaceuticals 24, 1167-1175 (1987)
9. Forster A.B. - Advances in Drug Research 14, 1-40 (1985)
- 10) Dring L.G., Smith R.L. und Williams R.T.,  
Biochem. J. 116, 425-435 (1970)
11. Blume H. - Arzneim. Forsch/Drug. Res. 31, 994-997 (1981)
12. Baldwin R. und Wu J.-L. - J. Nucl. Med. 29, 122-124 (1988)

13. Yu P.H., Barclay Sh., Davis B. und Boulton A.  
- *Biochem. Pharmacology* **30**, 3089-3094 (1981)
14. Yu P.H., Bailey B., Durden D. und Boulton A.  
- *Biochem. Pharmacology* **35**, 1027-1036 (1986)
15. Vree T.B., Gorgels J., Muskens Th. und van Rossum J.  
- *Clinica Chem. Acta* **34**, 333-344 (1971)
16. Dyck L.E., Durden D.A. und Boulton A.,  
*Neurochem.* **46**, 399-404 (1986)
- 16a. Fowler J.S., Wolf A.P. und Mc Gregor R.R. et al.  
- *J. Labelled Comp. Radiopharmaceuticals* **26**, 236-237 (1989)
17. Simon H. (Hrsg.): *Messung von radioaktiven und stabilen Isotopen*,  
(1974) Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
18. Wenzel M. und Abdul-Wahid A.,  
*Int. J. Appl. Radiat. Isotopes* **26**, 119-123 (1975)
19. Wenzel M., Meinhold H., Schachschneider G.,  
*Eur. J. Nucl. Med.* **10**, 138-142 (1985)
20. Neirinckx, R.D., Canning, L.R. und Piper J.M. et al.,  
*J. Nucl. Med.* **28**, 191-202 (1987).