



Doctoral Thesis

Evaluation of three cocaine analogues as PET tracers for the dopamine transport and synthetic approaches to F-18-DFMO

Author(s):

Schönbächler, Roland Daniel

Publication Date:

1999

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-003824386> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No.: 13287

**Evaluation of Three Cocaine Analogues as PET Tracers
for the Dopamine Transporter and Synthetic
Approaches to [F-18]-DFMO**

A thesis submitted to the
Swiss Federal Institute of Technology Zurich
For the degree of
Doctor of Natural Sciences

Presented by

Roland Daniel Schönbächler

Dipl. Chem. ETH Zurich

Born May 7th, 1970

Citizen of Einsiedeln/SZ

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. G. Folkers, examiner

Prof. Dr. P. A. Schubiger, co-examiner

1999

Summary

Positron emission tomography (PET) is an important diagnostic tool for the investigation of several diseases. The aim of this work was the synthesis, radiolabelling and the *in vivo* evaluation of new PET tracers for tumour diagnosis and for the quantification of the dopamine reuptake sites.

[F-18]-DFMO is a potential PET tracer for tumour diagnosis. Using ornithine as starting material, various attempts were made to prepare a suitable precursor for the fluorine-18 labelling of DFMO. Unfortunately, the synthetic methods investigated did not lead to the desired product.

The cocaine derivative, β -CPPIT, and two fluoroalkyl analogues were synthesised in order to get suitable tracers for imaging the dopamine transporter, which is implicated in degenerative brain disorders such as Parkinson's and Alzheimer's disease. β -CPPIT and its fluoroalkyl derivatives were prepared from cocaine and radiolabelled with carbon-11 or fluorine-18 in moderate yields. The *in vivo* properties of the tracers were evaluated in animal and human studies. In mice, [C-11]- β -CPPIT uptake in the striatum was 3.6fold higher than in the cerebellum (60 min p.i.) due to specific binding of the radiotracer to the DAT. To obtain information on the metabolism of [C-11]- β -CPPIT the metabolic fate of the radioligand in mice was also investigated. In the human PET study with six healthy volunteers, a high accumulation of [C-11]- β -CPPIT was observed in the striatum with a striatal-to-cerebellar ratio of 2.16 (60 min p.i.). In order to calculate the metabolite corrected input function of β -CPPIT, arterial blood samples were taken and analysed for metabolites. Kinetic modeling using a 1-tissue compartment model was performed to determine the rate constants for uptake (K_1) and release (k_2') and the volume of distribution (DV) of β -CPPIT in different brain areas. The results obtained were in analogy to the known distribution pattern of dopamine reuptake sites. For the *in vivo* evaluation of [F-18]-fluoroethyl- and [F-18]-fluoropropyl- β -CPPIT PET studies were performed in monkeys. Due to

Summary

high non-specific binding and rapid metabolism, [F-18]-FE- β -CPPIT and [F-18]-FP- β -CPPIT may not be suitable tracers for imaging the dopamine transporter. [C-11]- β -CPPIT, however, has proven to be a good candidate for imaging the dopamine reuptake sites using positron emission tomography. It therefore might be useful for the investigation of brain disorders related to alterations in the dopaminergic system.

Zusammenfassung

Die Positronen Emissions Tomographie (PET) ist ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel zur Untersuchung diverser Krankheiten. Ziel dieser Arbeit war es, neue PET-Liganden für die Tumordiagnostik einerseits und zur Quantifizierung der Dopamintransporter andererseits, zu synthetisieren, radioaktiv zu markieren und *in vivo* zu evaluieren.

[F-18]-DFMO ist ein potentieller PET-Tracer für die Tumordiagnostik. Ausgehend von Ornithin wurden diverse Methoden zur Synthese eines geeigneten Vorläufers für die [F-18]-Markierung von DFMO erprobt. Leider führten diese Versuche nicht zum gewünschten Produkt.

Zur bildlichen Darstellung des Dopamintransporters (DAT), welcher bei degenerativen Hirnerkrankungen wie z.B. Parkinson und Alzheimer eine wichtige Rolle spielt, wurden das Kokain-Derivat β -CPPIT und zwei fluorierte Analoga synthetisiert und mit Kohlenstoff-11 oder Fluor-18 radioaktiv markiert. Die *in vivo* Eigenschaften der PET-Liganden wurden in Tier- und Human-Studien evaluiert. Bei Mäusen wurde im Striatum, der Hirnregion höchster Dopamintransporter-Dichte, eine 3.6fache Traceraufnahme im Vergleich zum Cerebellum beobachtet (60 min p.i.), was auf die spezifische Bindung an den DAT zurückzuführen ist. Um Informationen über den Metabolismus von [C-11]- β -CPPIT zu erhalten, wurden in Mäusen auch Metabolitenstudien durchgeführt. In einer klinischen PET-Studie mit sechs gesunden Probanden konnte ebenfalls eine Anreicherung des [C-11]- β -CPPIT im Striatum beobachtet werden. Die Striatum zu Cerebellum-Ratio betrug 2.16 (60 min p.i.). Zur Korrektur der Input-Funktion, wurden arterielle Blutproben entnommen und der Anteil an radioaktiven Metaboliten im Plasma bestimmt. Die mittels tracers-kinetischer Analyse (2-Kompartiment-Modell) berechneten Distributionsvolumina verschiedener Hirnregionen waren in Analogie zur bekannten Verteilung der Dopamintransporter im menschlichen Gehirn. Für die *in vivo* Evaluation von [F-18]-Fluorethyl- und [F-18]-Fluorpropyl- β -CPPIT wurden PET-

Studien in Affen durchgeführt. Diese Untersuchungen zeigten, dass [F-18]-FE- und [F-18]-FP- β -CPPIT aufgrund ihres schnellen Metabolismus und ihrer unspezifischen Bindung als PET-Tracer für den Dopamintransporter ungeeignet sind. [C-11]- β -CPPIT hingegen ist ein guter PET-Ligand für die bildliche Darstellung der Dopamintransporter und könnte Anwendung finden in der Diagnose von Hirnerkrankungen, welche mit einer Veränderung des dopaminergen Systems einhergehen.