

Ex vivo-Biodistributionen des NMDA-Antagonisten [¹⁸F]ADTC1 und seines Esters

M. Piel¹, S. Höhnemann¹, G. Dannhardt², G. Schmitt³, F. Rösch¹

¹Institut für Kernchemie, ²Institut für Pharmazie, ³Klinik für Psychiatrie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

In Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. Dannhardt des Institutes für Pharmazie wurden die Synthese [1], die ^{18}F -Fluorethylierung [2] und die Lipophilie [3] des selektiven NMDA-Rezeptorantagonisten [^{18}F]ADTC1 evaluiert, Abb.1.

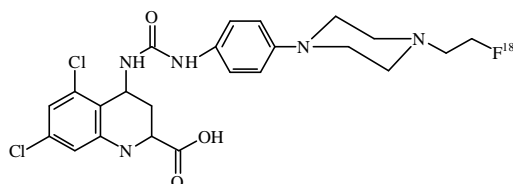


Abb.1: [[[[4-(N'-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)piperazyl)phenyl]amino]-carbonyl]amino]-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochi- nolin-2-carbonsäure ([¹⁸F]ADTC1)

In *ex vivo*-Biodistributionsstudien wurde neben dem eigentlichen rezeptoraffinen Liganden [^{18}F]ADTC1 auch die Vorstufe, der Carbonsäureethylester von [^{18}F]ADTC1, aufgrund seiner höheren Lipophilie [3] und der damit verbundenen besseren Hirnaufnahme evaluiert.

Zur Durchführung der Tierexperimente wurde der Markierungsvorläufer in DMSO bei 140°C [¹⁸F]fluorethyliert, mittels HPLC gereinigt, auf einer C18-Kartusche fixiert, mit wenig Ethanol eluiert und in isotonischer Kochsalzlösung aufgenommen. Bei der Untersuchung des [¹⁸F]ADTC1-Esters wurden Aliquote der Lösung in Sprague-Dawley-Ratten (n=10) injiziert, diese nach festgelegten Zeitpunkten getötet und die Verteilung der Verbindung in den verschiedenen Organen untersucht. Es zeigte sich die für diese Neuroliganden übliche Verteilung: eine hohe Aufnahme in Leber und Niere und eine ausreichende Aufnahme im Hirn, Abb. 2, 4:

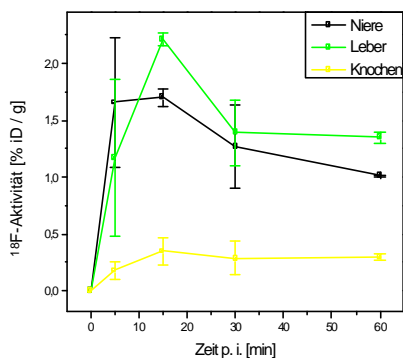


Abb.2: Biodistribution des [^{18}F]ADTC1-Esters in Leber, Niere und Knochen

Zur Evaluierung des eigentlichen Liganden [^{18}F]ADTC1 wurde der Ester wie oben beschrieben dargestellt, mit Methanol verdünnt, mit 200 μl 1 n Lithiumhydroxidlösung versetzt, 10 Minuten gerührt, auf einer EN-Kartusche fixiert, mit Ethanol eluiert und mit isotonischer Kochsalzlösung aufgenommen. Die Verteilung des [^{18}F]ADTC1

zeigte Analogien zum Ester, jedoch war die Anreicherung in Leber und Niere größer und im Gehirn geringer im Vergleich zum Ester aufgrund der höheren Polarität von [¹⁸F]ADTC1 (Abb. 3, 4).

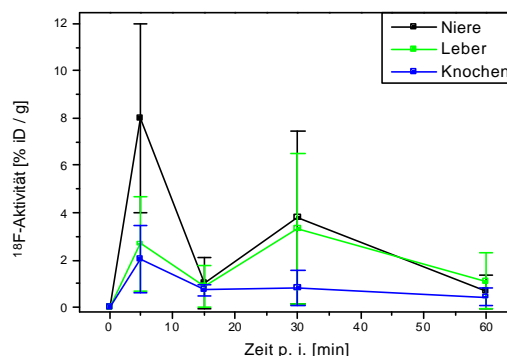


Abb.3: Biodistribution von [^{18}F]ADTC1 in Leber, Niere und Knochen

Von besonderem Interesse war die Anreicherung beider Verbindungen im Gehirn, wobei der des [^{18}F]ADTC1-Ester wie erwartet die höhere Konzentration zeigte (Abb.4). Da es sich hier jedoch nicht um eine NMDA-rezeptoraffine Verbindung handelt, mußte geklärt werden, ob der so in das Gehirn transportierte Ester auch im Gehirn verseift wurde.

Dazu wurden aus jeder Versuchsreihe jeweils 2 Rattenhirne für Autoradiographien ausgewählt (jeweils ein 15'- und ein 60'-Minuten-Tier).

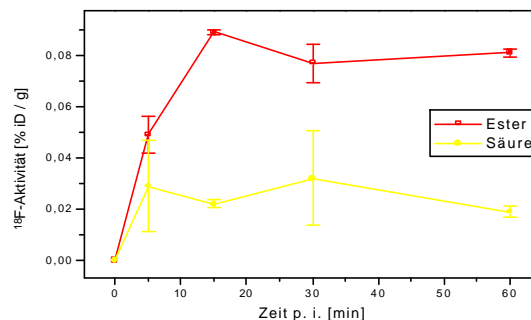


Abb.4: Biodistribution von [^{18}F]ADTC1 und Ester im Gehirn

Beim [^{18}F]ADTC1-Ester zeigte sich eine unspezifische Anreicherung der Verbindung im Gehirn, welche gegen eine Verseifung der Verbindung spricht. Die Aufnahme von des [^{18}F]ADTC1 im Gehirn war zu gering, um Aussagen zur lokalen Anreicherung ableiten zu können. Daher sind weitere Untersuchungen an Hirnschnitten geplant, um die selektive Bindung von des [^{18}F]ADTC1 an den NMDA-Rezeptor verifizieren zu können.

Literatur:

- [1] M. Piel et al., Jahresbericht 1998, Beitrag B2
[2] M. Piel et al., dieser Jahresbericht, Beitrag B3
[3] M. Piel et al.,dieser Jahresbericht, Beitrag B4