

Synthese von ^{18}F -fluorierten Derivaten des NMDA-Antagonisten ADTC2

M. Piel¹, R. Schirmacher¹, S. Höhnemann¹, B.K. Kohl², G. Dannhardt², F. Rösch¹
¹Institut für Kernchemie, ²Institut für Pharmazie, Universität Mainz

In Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. Dannhardt des Institutes für Pharmazie wurde die Synthese [1] des selektiven NMDA-Rezeptorantagonisten [^{18}F]ADTC2 erarbeitet (Abb.1).

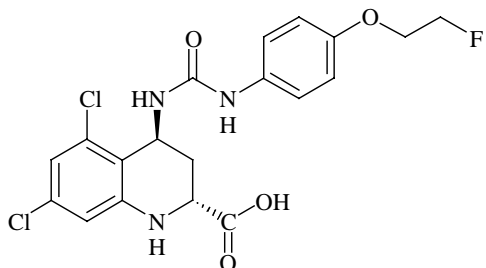


Abb.1: 5,7-Dichlor-4-{3-[4-(2-fluorethoxy)-phenyl]harnstoff}-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-carbonsäure (ADTC2)

Dazu wurden sowohl die Synthesen der entsprechenden ^{19}F -Verbindung als auch die des Markierungsvorläufers ausgearbeitet. Im folgenden sollte die ^{18}F -Fluorethylierung des Markierungsvorläufers (MV, Abb.2) durchgeführt werden. Zur Optimierung der Reaktion wurden insbesondere die Reaktionsparameter Temperatur, Lösungsmittel und Basenzusatz untersucht.

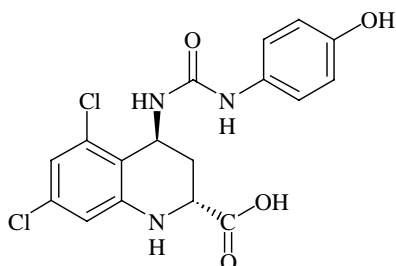


Abb.2: Struktur des Markierungsvorläufers

Nach Deprotonierung der beiden OH-Funktionen mittels 1,95 eq. Base reagiert das entstehende Phenolat anion als nukleophilste Stelle des Moleküls mit [^{18}F]Fluorethyltosylat. Zuerst wurde diese Alkylierungsreaktion in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht, von denen DMSO die höchsten radiochemischen Ausbeuten erbrachte, Abb.3:

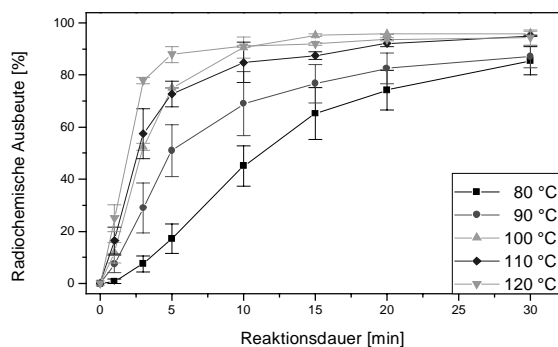


Abb.3: [^{18}F]Fluorethylierung des Markierungsvorläufers in DMSO

Neben NaOH wurden weitere Basen zur Deprotonierung des Markierungsvorläufers verwendet, von denen NaOH, LiOH und LDA die höchsten radiochemischen Ausbeuten erbrachten, Abb.4:

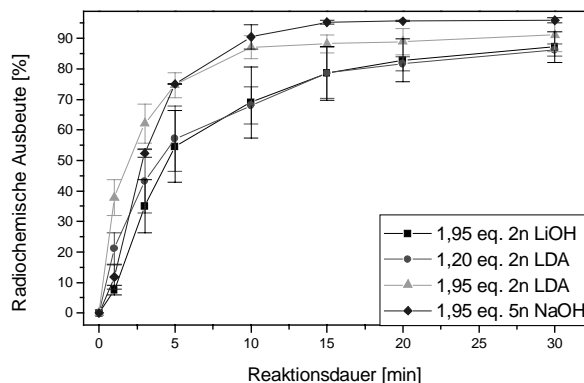


Abb.4: [^{18}F]Fluorethylierung des Markierungsvorläufers bei Verwendung verschiedener Basen

Im Hinblick auf eine spätere präparative Reinigung der Verbindung mittels HPLC wurde die Fluorethylierung auch bezüglich der Markierungsvorläuferkonzentration optimiert. Die höchsten radiochemischen Ausbeuten von ca. 95% ergaben sich hierbei bei einer MV-Konzentration von 8 $\mu\text{mol/ml}$ Lösungsmittel, Abb.5:

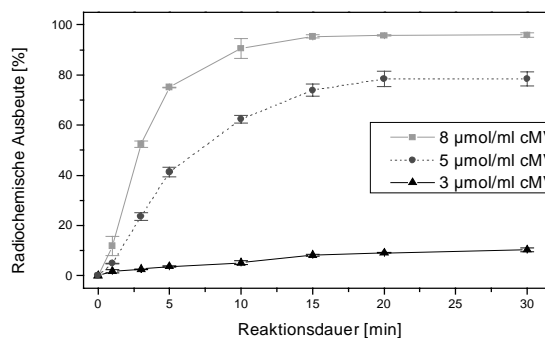


Abb.5: [^{18}F]Fluorethylierung mit verschiedenen MV-Konzentrationen

Aufgrund dieser Untersuchungen sind sich folgende Reaktionsparameter für die [^{18}F]Fluorethylierungsreaktion von ADTC2 optimal:

LM	: DMSO	} RCA 85-95%
Base	: 5N NaOH	
Temperatur	: 100-120 °C	
Reaktionszeit	: 20 Minuten	
MV-Konzentration	: 8 $\mu\text{mol/ml}$	

Literatur:

[1] M. Piel et al., dieser Jahresbericht, Artikel