

Ex vivo-Biodistributionen des NMDA-Antagonisten [¹⁸F]ADTC4

M. Piel¹, S. Höhnemann¹, U. Schmitt², G. Dannhardt³, F. Rösch¹

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

In Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. Dannhardt des Institutes für Pharmazie wurden die Synthese, die in-vitro Affinität [1] und die ¹⁸F-Fluorethylierung [2] des selektiven NMDA-Rezeptorantagonisten [¹⁸F]ADTC4 evaluiert, Abb.1:

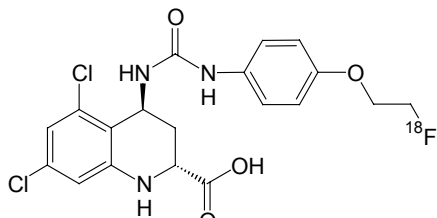


Abb.1: trans-5,7-Dichloro-4-{3-[4-(2-[¹⁸F]fluor-ethoxy)-phenyl]-ureido}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ([¹⁸F]ADTC4)

Ziel dieser *ex vivo*-Biodistributionsstudien war neben der eigentlichen Evaluierung des Liganden [¹⁸F]ADTC4 auch der Vergleich mit [¹⁸F]ADTC1, da durch Modifikation der Nordostregion des Liganden für [¹⁸F]ADTC4 eine bessere Hirnaufnahme zu erwarten war.

Experimentelles: Zur Darstellung von [¹⁸F]ADTC4 wurde der Markierungsvorläufer mit 2 Äquivalenten 5 N NaOH deprotoniert und in DMSO bei 100°C für 15 Minuten durch Zugabe von 2-[¹⁸F]fluorethyltosylat fluorethyliert (Abb. 2):

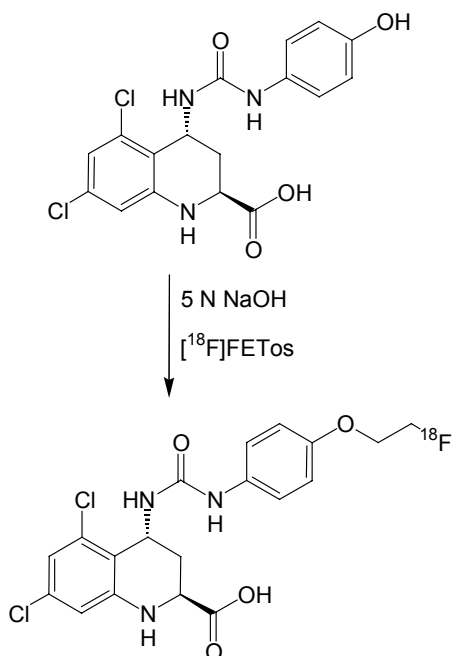


Abb.2: Reaktionsschema der ¹⁸F-Fluorethylierung des Markierungsvorläufers von [¹⁸F]ADTC4

Die Reaktionslösung wurde anschließend in Wasser aufgenommen, mittels HPLC gereinigt, auf einer Sep Pak-C18 Kartusche fixiert, mit wenig Ethanol eluiert und in isotonischer Kochsalzlösung aufgenommen. 100 µl dieser Lösung wurden in Sprague-Dawley Ratten

(200-250g, n=12) injiziert, diese nach festgelegten Zeitpunkten t (5,15, 30 und 60 Minuten) getötet und die Verteilung der Verbindung in den verschiedenen Organen untersucht, Abb. 3 & 4. Dabei zeigte sich für Leber und Niere eine relativ identische Anreicherungskinetik mit einer maximalen Anreicherung von 1,8 %ID/g. Die Aktivitätsanreicherung im Knochen dagegen betrug maximal 0,1 %ID/g, was für eine geringe Freisetzung des ¹⁸F-Fluors in Form von [¹⁸F]Fluorid hindeutet.

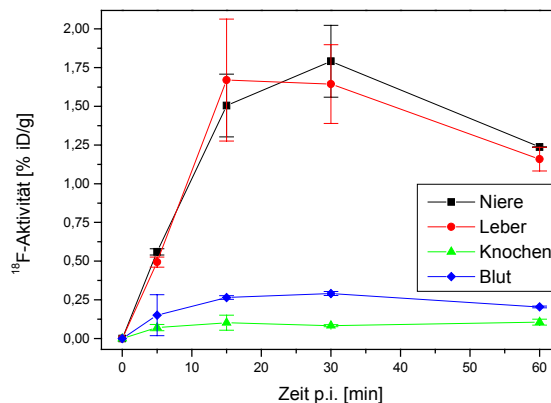


Abb.3: Biodistribution des [¹⁸F]ADTC1-Esters in Leber, Niere und Knochen

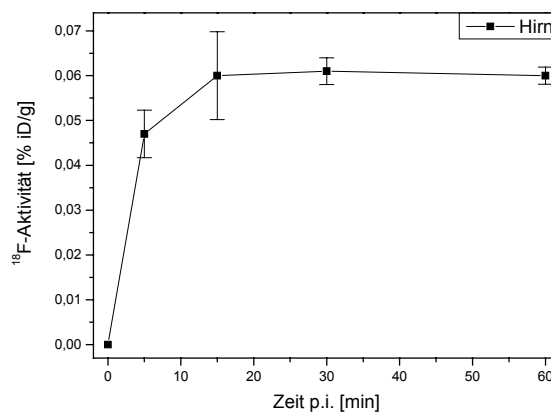


Abb.4: Biodistribution von [¹⁸F]ADTC1 in Leber, Niere und Knochen

Von besonderem Interesse war die Anreicherung der Verbindung im Gehirn, wobei sich für [¹⁸F]ADTC4 eine maximale Hirnaufnahme von 0,06 %ID/g zeigte, die für einen geeigneten PET-Liganden jedoch als suboptimal zu bezeichnen ist.

Der Vergleich von [¹⁸F]ADTC4 mit [¹⁸F]ADTC1 zeigt zwar keine direkte Verbesserung der Hirnaufnahme, bei [¹⁸F]ADTC4 ließ sich jedoch eine deutlich niedrigere Nierenaufnahme feststellen, was auf eine höhere Lipophilie von [¹⁸F]ADTC4 hindeutet.

Literatur:

- [1] M. Piel et al., Jahresbericht 2000, Artikel B5
- [2] M. Piel et al., Jahresbericht 2000, Artikel B6