

# $^{18}\text{F}$ -Markierung des Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil mittels $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ -Isotopenaustausch

T.Capito, M.Piel, F.Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Strassmann-Weg 2, 55128 Mainz

**Einleitung:** Die Benzodiazepin-Bindungsstelle nimmt für eine Reihe pharmazeutischer Fragestellungen eine interessante Rolle ein. Liganden dieser Bindungsstelle wie z.B. der Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil (FMZ) können auf Krankheitsbilder wie Epilepsie, Schlaf- und Angststörungen Einfluss nehmen. Im Bereich der nicht-invasiven Bildgebung hat sich hierbei [ $^{11}\text{C}$ ]FMZ als geeigneter Ligand zur Charakterisierung des Benzodiazepinrezeptorstatus bewährt. Aufgrund der längeren Halbwertszeit von  $^{18}\text{F}$ -Fluor ( $T_{1/2} = 110$  min) und des besseren Auflösungsvermögens wäre ein  $^{18}\text{F}$ -markiertes Derivat wünschenswert. Deshalb kam es bereits zur Entwicklung des  $^{18}\text{F}$ -markierten Derivates 5-(2'- $^{18}\text{F}$ -Fluor-ethyl)-flumazenil (FEF, Abb.1), welches zwar die günstigeren Isotopeneigenschaften, allerdings auch eine ungünstigere biochemische Kinetik aufweist [1-3].

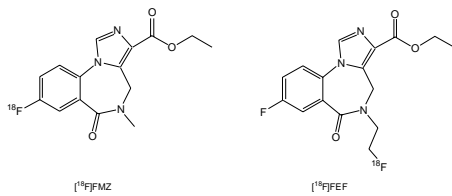


Abb.1: Struktur von [ $^{18}\text{F}$ ]FMZ und [ $^{18}\text{F}$ ]FEF

Ziel war es, das Original-Flumazenil über einen  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ -Isotopenaustausch am Aromaten mit möglichst hohen radiochemische Ausbeuten zu synthetisieren. Dadurch sollte das resultierende [ $^{18}\text{F}$ ]FMZ sowohl die vorteilhaften Isotopeneigenschaften des  $^{18}\text{F}$ -Fluors als auch das optimale biochemische Profil des FMZ besitzen.

**Synthese des [ $^{18}\text{F}$ ]Flumazenil:** Diese Variante der Markierung des FMZ wurde schon von Ryzhikov et al. [4] ausführlich beschrieben (Abb.2). Nachteilig bei dieser Markierungsart ist jedoch die Verwendung der Referenzverbindung als Markierungsvorläufer, so dass die daraus resultierende spezifische Aktivität des Produktes eventuell zu gering für *in vivo*-Studien ist.

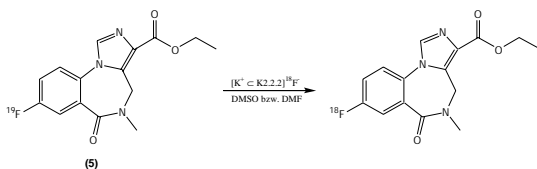


Abb.2: Synthese von [ $^{18}\text{F}$ ]FMZ über  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ -Isotopen-austausch

Es sollte unter Variierung der Parameter Lösungsmittel und Temperatur eine Optimierung der  $^{18}\text{F}$ -Markierung des FMZ über  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ -Isotopenaustausch vorgenommen werden. Bei Untersuchungen des Lösungsmiteleinflusses (Abb.3) auf die radiochemischen Ausbeuten zeigte sich, dass höchste radiochemische Ausbeuten in DMF erreicht werden konnten, während die Ausbeuten in DMSO stagnierten. Zu erwähnen ist allerdings die beginnende Zersetzung des Produktes bei  $160^\circ\text{C}$  in DMF.

Die Analyse erfolgte über eine analytische HPLC: LiChrospher 100 RP 18-5 $\mu$  EC (250x4 mm) mit 0,01M Phosphorsäure/Acetonitril (75:25); Fluss 1,0 ml/min; UV-Detektion bei 254 nm; Retentionszeit 9,0 min.

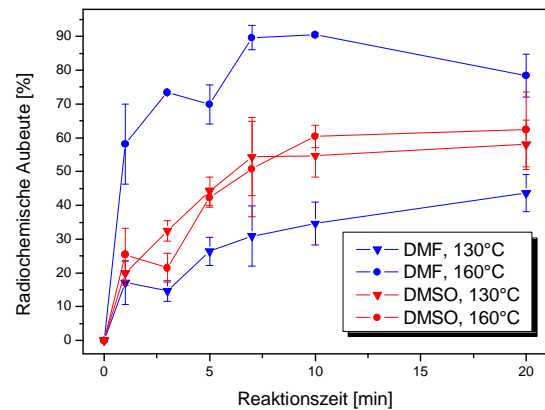


Abb.3: Lösungsmittelabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute der  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ -Substitution des Flumazenil bei  $130^\circ\text{C}$  und  $160^\circ\text{C}$ ;  $c(\text{FMZ}) = 3 \mu\text{mol/mL}$

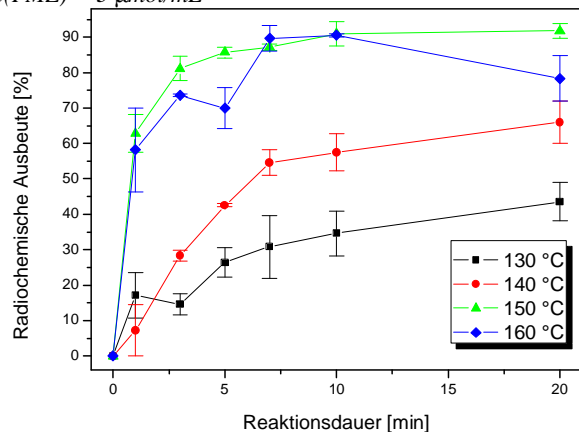


Abb.4: Temperaturabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute der  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ -Substitution des Flumazenil in DMF;  $c(\text{FMZ}) = 3 \mu\text{mol/mL}$

**Ergebnis:** Höchste radiochemische Ausbeuten von 90 – 95 % konnten in DMF bei einer Reaktionstemperatur von  $150^\circ\text{C}$  bereits nach einer Reaktionszeit von 10 Minuten erreicht werden (Abb.4). Nachteilig bei der Synthese des [ $^{18}\text{F}$ ]FMZ über  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ -Isotopenaustausch ist jedoch die Verwendung der Referenzverbindung als Markierungsvorläufer, welche in einer geringen spezifische Aktivität des Produktes resultiert.

## Literatur:

- [1] Moerlein S.M, J Nucl Med 31 (1990) 902
- [2] Moerlein S.M., Permuter J.S., Eur J Pharmacol 218 (1992), 109-115
- [3] Gründer G., Siessmeier T., Lange-Asschenfeldt C. et al., Eur J Nucl Med 28(10) (2001), 1463-1470
- [4] Ryzhikov N.N., Gomzina N.A., Fedorova O.S. et al., Radiochemistry 46(3), (2004), 290-94