

# Synthese und $^{18}\text{F}$ -Markierung des Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil

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 können auf Krankheitsbilder wie Epilepsie, Schlaf- und Angststörungen Einfluss nehmen wie z.B. der Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil (FMZ). 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 besitzt, allerdings eine ungünstigere biochemische Kinetik aufweist [1-3].

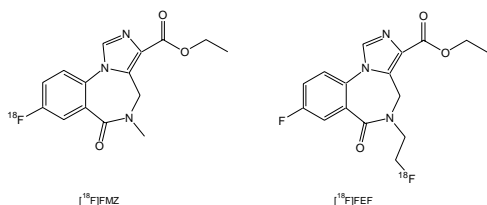


Abb.1: Struktur von [ $^{18}\text{F}$ ]FMZ und [ $^{18}\text{F}$ ]FEF

Ziel war es über einen geeigneten Markierungsvorläufer eine  $^{18}\text{F}$ -Direktmarkierung am Aromaten mit möglichst hohen radiochemischen Ausbeuten zu ermöglichen, wodurch das resultierende [ $^{18}\text{F}$ ]FMZ die vorteilhaften Isotopeneigenschaften des  $^{18}\text{F}$ -Fluors mit dem optimalen biochemischen Profil des FMZ besitzen sollte.

**Synthese des [ $^{18}\text{F}$ ]Flumazenil:** Die Markierung des FMZ durch  $^{18}\text{F}$ -Substitution einer Nitro-Abgangsgruppe in Position 7 wurde schon von Ryzhikov et al. [4] beschrieben (Abb.2).

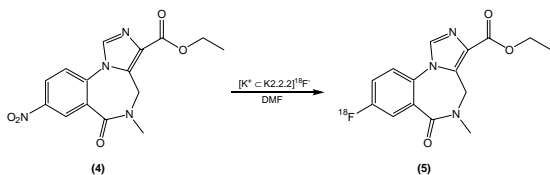


Abb.2: Direktmarkierung des [ $^{18}\text{F}$ ]Flumazenil über einen Nitro-Markierungsvorläufer

Es sollte unter Variierung der Parameter Temperatur und Basenzusatz eine Optimierung der  $^{18}\text{F}$ -Markierung des FMZ über einen zuvor synthetisierten Nitro-Markierungsvorläufer (MV) vorgenommen werden [5]. Während der ersten Markierungsreaktionen ließ sich nur ein unbekanntes Nebenprodukt identifizieren, was auf eine unzureichende Reinheit des Markierungsvorläufers schließen ließ. Daraufhin erfolgte eine erneute Aufreinigung des Markierungsvorläufers [5]. Unter Verwendung dieses mehrfach aufgereinigten Markierungsvorläufers gelang die  $^{18}\text{F}$ -Markierung in ersten Experimenten und das Produkt konnte mittels Radio-HPLC

durch Co-Injektion von [ $^{19}\text{F}$ ]FMZ identifiziert werden. Der Nachweis des [ $^{18}\text{F}$ ]FMZ wurde entsprechend der Analytik des  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ -Isotopenaustausch durchgeführt [6].

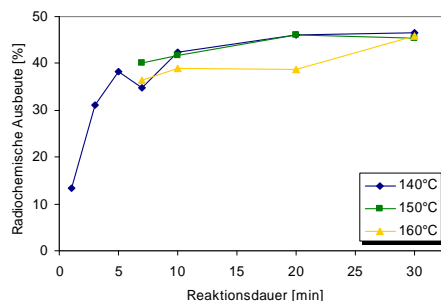


Abb.3: Temperaturabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute der  $\text{NO}_2/^{18}\text{F}$ -Substitution des Flumazenils in DMF;  $c(\text{MV}) = 6 \mu\text{mol/mL}$

Bei  $150^\circ\text{C}$  in DMF und einer MV-Konzentration von  $6 \mu\text{mol/mL}$  konnte nach 20 Minuten eine radiochemische Ausbeute von über 45 % erreicht werden (Abb.3). Es kommt dabei ebenfalls zur Bildung eines unerwünschten Nebenprodukts, das sich allerdings innerhalb von 5-7 Minuten vollständig zersetzt.

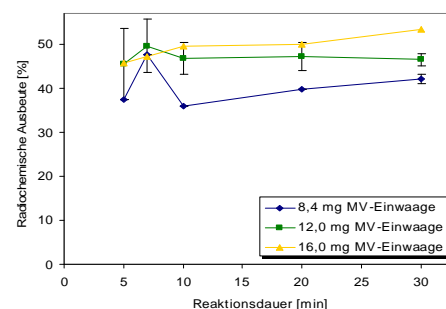


Abb.4: Konzentrationsabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute der  $\text{NO}_2/^{18}\text{F}$ -Substitution des Flumazenils in DMF

Bei Untersuchungen des Konzentrationseinflusses (Abb.4) auf die radiochemischen Ausbeuten zeigte sich, dass mit einer MV-Einwaage von 12,0 mg die optimale radiochemische Ausbeute erreicht wurde.

**Ausblick:** Zurzeit wird an der Optimierung des Basenzusatzes gearbeitet. Dieser sollte wegen der im Molekül vorhandenen Ethylestergruppe möglichst gering sein, da sonst eine Abspaltung dieser funktionellen Gruppe nicht ausgeschlossen werden kann. Nach abgeschlossener Optimierung soll die Synthese des [ $^{18}\text{F}$ ]FMZ auf eine Apparatur übertragen werden und erste Experimente am Kleintier-PET stattfinden.

## Literatur:

- [1] Moerlein S.M., J Nucl Med 31 (1990) 902
- [2] Moerlein S.M. et al., Eur J Pharmacol 218 (1992), 109-115
- [3] Gründer G. et al., Eur J Nucl Med 28(10) (2001), 1463-1470
- [4] Ryzhikov N.N. et al., Radiochemistry 46(3), (2004), 290-94
- [5] Capito T. et al., Jahresberichte 2005 Bericht C7
- [6] Capito T. et al., Jahresberichte 2005 Bericht C5