

Zusammenfassung

Die Markierung physiologisch relevanter Moleküle mit trägerarmem (n.c.a.) [^{18}F]Fluorid erfolgt im Hinblick auf eine mögliche Anwendung dieser „Radiotracer“ als Diagnostika in der Positronen-Emissions-Tomographie. Um neue, ^{18}F -markierte Radioliganden mit Harnstoffstruktur für den AMPA-Rezeptor zu erhalten, wurde in dieser Arbeit zunächst eine Synthese von 4- ^{18}F Fluorphenylharnstoffen entwickelt.

Eine direkte Markierung von 4-Fluorphenylharnstoffen über eine $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Reaktion an diesen elektronenreichen und daher nukleophil nicht aktivierten Aromaten ist nicht möglich. Deshalb wurden Radiosynthesen in drei bzw. vier Schritten entwickelt. In den ersten beiden Stufen wurde 4- ^{18}F Fluoranilin hergestellt, dessen Synthese bereits mehrfach beschrieben wurde. Die vorteilhaften Aspekte all jener Synthesekonzepte wurden in Bezug auf weitere Optimierung von Ausbeute und Synthesezeit berücksichtigt. Von para-Dinitrobenzol gelangte man nach Umsetzung mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid, aktiviert durch einen Kalium-Kryptofix-Komplex, in DMSO bei 120°C nach 3 min zum 4- ^{18}F Fluornitrobenzol. Die nachfolgende Reduktion der Nitro-Funktion mit Palladium (schwarz) und Phosphoriger Säure in Methanol unter Rückflussbedingungen erwies sich als beste Methode, um trägerarmes 4- ^{18}F Fluoranilin zu erhalten. Die Synthesezeit bis zu diesem Schritt betrug 30 min bei einer radiochemischen Ausbeute von über 80%.

Für die Weiterreaktion zu Harnstoffen erwies sich der Weg über aktivierte Carbamatester geeignet, nachdem Methoden über Isocyanate nicht zum Erfolg führten. Nach Umsetzung eines Carbamat-4-nitrophenylester mit einem Amin erhielt man den entsprechend substituierten Harnstoff. Bei der Radiosynthese konnte nun alternativ das [^{18}F]Fluoranilin mit Chlorameisensäure-4-nitrophenylester zum Carbamat und weiter mit einem gewünschten Amin umgesetzt werden, oder es wurde mit einem Carbamat-4-nitrophenylester eines beliebigenamins reagieren lassen.

Es zeigte sich, dass der [^{18}F]Fluorphenylcarbamat-nitrophenylester in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten wird. Seine Umsetzung mit n-Propylamin, cyclo-Hexylamin, Benzylamin oder Anilin führte mit radiochemischen Gesamtausbeuten von über 70% zu den entsprechenden trägerarmen [^{18}F]Fluorphenylharnstoffen. Um bei der Radiosynthese Schritte, d. h. Zeit und Aufwand einzusparen, wurde von denselben vier Aminen auch der jeweilige Carbamat-4-nitrophenylester hergestellt und dieser dann direkt mit n.c.a. [^{18}F]Fluoranilin zur Reaktion gebracht. Hierbei waren die Ausbeuten beim Phenylcarbamate, Benzylcarbamate und cyclo-Hexylcarbamate mit 50 bis 70% generell geringer, während beim n-Propylcarbamate kaum ein Umsatz erkennbar war.

Die Übertragung dieser allgemeinen Radiosynthese von [^{18}F]Fluorphenylharnstoffen auf die Darstellung zweier potentieller AMPA-Rezeptorliganden aus der Familie der Quinoxalindione (QX) schlug fehl. Schon die Synthese der stabilen Referenzsubstanzen gelang nicht.

Versuche zur Radiosynthese weniger komplexer Quinoxalindione führten jedoch zum Erfolg. Dinitro- und Cyano-nitro-QX sind etablierte Antagonisten des AMPA-Rezeptors. Durch die Nitro- bzw. die Cyano-Gruppe ist der aromatische Ring für eine $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Reaktion mit [^{18}F]Fluorid aktiviert, wobei eine Nitro-Gruppe selbst als gute Abgangsgruppe dienen kann. Als Referenzsubstanzen konnten die entsprechenden Fluoranaloga Fluor-nitro-QX (FNQX) und Fluor-cyano-QX (FCQX) hergestellt werden. Die Radiosynthese von [^{18}F]FNQX erfolgte mit DNQX als Vorläufer unter Kryptofix-Aktivierung in DMSO bei 180°C innerhalb von 20 min. Die radiochemische Ausbeute mit 5 - 10% bei einer molaren Aktivität von 1,5 GBq/ μmol war gering aber ausreichend für erste pharmakologische Untersuchungen. Eine ^{18}F -Markierung von FCQX gelang nur über einen ^{18}F -für- ^{19}F Austausch mit ebenfalls niedrigen Ausbeuten.

Zur pharmakologischen Evaluierung wurden nicht radioaktives FNQX und FCQX in Kompetitionsstudien mit tritiiertem AMPA in vitro eingesetzt, um ihre Inhibitionskonstante K_i zu bestimmen. Es zeigt sich, dass ihre Affinität zum AMPA-Rezeptor (1,4 μM bzw. 3,9 μM) im Vergleich zu CNQX (0,5 μM) oder AMPA (0,06 μM) deutlich niedriger war. Die Werte ordnen sich dabei gut in die Struktur-Wirkungs-Beziehung des allgemeinen Substitutionsschemas der QX ein. In Blockierungsexperimenten an Rattenhirnschnitten zeigte sich, dass die Bindung von [^3H]AMPA oder [^{18}F]FNQX weder durch einen Überschuss an FNQX noch an FCQX vollständig verhindert wird. Dies spricht für einen hohen Anteil unspezifischer Bindung der Liganden im Hirngewebe. Ex vivo Untersuchungen mit [^{18}F]FNQX an Ratten ergaben, dass die Hirnaufnahme des Radiotracers extrem gering ist. Diese Ergebnisse schließen eine Nutzung der Substanzen als Radiopharmaka für die in vivo Bildgebung aus.