

NOTE

Ester der ^{99m}Tc -markierten Cytectren-Carbonsäure mit Alkoholen cyclischer Amine als Gehirn-affine Radiodiagnostika

M. Wenzel und M. Saidi

Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin-Dahlem (Germany)

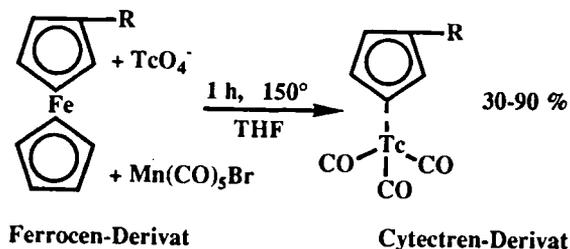
Brain-Affinity of ^{99m}Tc labelled Esters of Cytectrene Carbonic Acid.

Summary:

Esters of ferrocene carbonic acid with aminoalcohols in the presence of carbonyl donators can exchange their central atom Fe against ^{99m}Tc from pertechnetate yielding cytectren-derivatives. Organ distribution of the ^{99m}Tc labelled esters showed a high brain uptake.

Key words: ^{99m}Tc , ferrocene, cytectrene, centralatom exchange, brain

Radiodiagnostika zur bildlichen Darstellung pathologischer Strukturen oder Organfunktionen enthalten als radioaktives Isotop meistens ^{99m}Tc , dessen Strahlereigenschaften für den klinischen Gebrauch optimal sind. Dabei wird das Technetium-Ion in der Regel als Chelat im Radiodiagnostikon gebunden. Derivate des Cyclopentadienyl-technetium-tricarbonyls (Cytectrene) stellen einen Zugang zu wesentlich besser variierbaren Radiodiagnostika dar. Gleichzeitig lassen sie sich auf einfache Weise aus Pertechnetat durch Umsatz mit Carbonyl-Donatoren und Ferrocen-Derivaten herstellen, die den gewünschten Substituenten tragen (1).



Als Ausgangsprodukte für potentielle Radiodiagnostika wurden die Ester aus Ferrocencarbonsäure mit Alkoholen cyclischer Amine synthetisiert. Nach Erhitzen der Ferrocen-Derivate mit ^{99m}Tc -Pertechnetat konnten die markierten Ester mit der Cytectren-Carbonsäure durch Dünnschichtchromatographie vom Ferrocen-Ausgangsprodukt mit einer radiochemischen Ausbeute von 50 - 90 % abgetrennt werden.

Die Organverteilung der gereinigten, ^{99m}Tc -markierten Ester untersuchten wir bei Ratten nach i.v. Injektion. Dazu wurden nach verschiedenen Zeiten die Tiere getötet und die Radioaktivitäts-Konzentration in den verschiedenen Organen bestimmt.

Tab. 1: ^{99m}Tc -Konzentration in Organen von Ratten nach Gabe von

Cytectren-carbonsäureester; Mittelwerte von 4 Rattenweibchen; t = 15 min.

Ester der ^{99m}Tc -Cytectrencarbonsäure mit	Akt. Konzentration [% der inj. Dosis/% Körpergewicht]						
	Muskel	Blut	Leber	Lunge	Niere	Herz	Gehirn
3-Hydroxy-N-(methyl)-piperidin	0,45	0,36	4,98	5,14	5,15	0,79	1,96
4-Hydroxy-N-(methyl)-piperidin	0,61	0,16	4,48	6,55	4,47	0,89	2,66
3-Hydroxy-chinuclidin	0,64	0,32	4,19	13,8	7,01	1,44	2,29

Tab. 1 zeigt die Organverteilung für 3 der untersuchten Verbindungen 15 min. nach i.v. Injektion. Wie man aus Tab. 1 ersieht, findet man relativ hohe Konzentrationen der ^{99m}Tc -markierten Ester im Gehirn. Weiterhin wurde die Zeitabhängigkeit der Technetium-Konzentration im Gehirn untersucht. Entsprechend ist in Abb. 1a die Gehirnkonzentration und in Abb. 1b der Konzentrationsquotient Gehirn/Blut aufgetragen. Von den drei untersuchten Estern, zeigt der Ester der Cytectrencarbonsäure mit 4-Hydroxypiperidin die beste Hirn-Affinität. Bei Ratten erhält man als maximale ^{99m}Tc -Konzentration im Gehirn 4,5 % der Dosis/% Körpergewicht mit einem maximalen ^{99m}Tc -Konzentrations-Quotient Gehirn/Blut von 16 : 1. Diese selektive Gehirn-Anreicherung wird durch die autoradiographischen Untersuchungen bestätigt. Der klinisch viel verwendete ^{99m}Tc -Komplex mit HMPAO zeigt eine deutlich schlechtere Gehirn-Affinität. Mit dieser Verbindung wird bei Ratten eine Gehirn-Konzentration von ca. 2% der Dosis/% Körpergewicht erhalten, bei einem Gehirn/Blut-Quotient von 1,5 (2).

Experimentelles*Herstellung von Ferrocencarbonsäure-N(methyl)-piperidin-4-ol-ester*

Aus Ferrocen-Carbonsäure stellt man mit Hilfe von Oxalylchlorid das Säurechlorid her und setzt 1,24 g des Säurechlorids (5 mmol) mit 585 mg N(Methyl)-piperidin-4-ol (5 mmol) in 10 ml trockenem Pyridin um. Nach Zugabe des Säurechlorids erwärmt man noch 18 Std. auf 50°C. und gießt anschließend den Ansatz auf Wasser. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand in einem Gemisch Aceton/Ethanol/NH₃ (92 : 6 : 2) gelöst und über eine Kieselgelsäule (15 x 3 cm) mit dem gleichen Gemisch als Laufmittel getrennt. Die erste von der Säule kommende gelbe Fraktion wird verworfen und die zweite Fraktion aufgefangen. Nach Abziehen des Lösungsmittelgemisches wird aus n-Hexan umkristallisiert. Gelbe Kristalle Fp. 90°C., MS = Molpeak 327.

Zentralatomaustausch der Ferrocen-carbonsäure ester mit ^{99m}Tc -Pertechnetat

In eine Mikro-Ampulle werden gegeben:

2 mg Ferrocencarbonsäureester

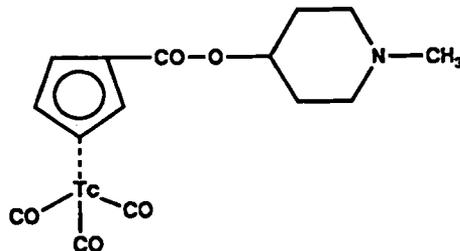
0,5 mg Mn(CO)₅Br

0,05 ml Tetrahydrofuran mit 0,4 % HCl

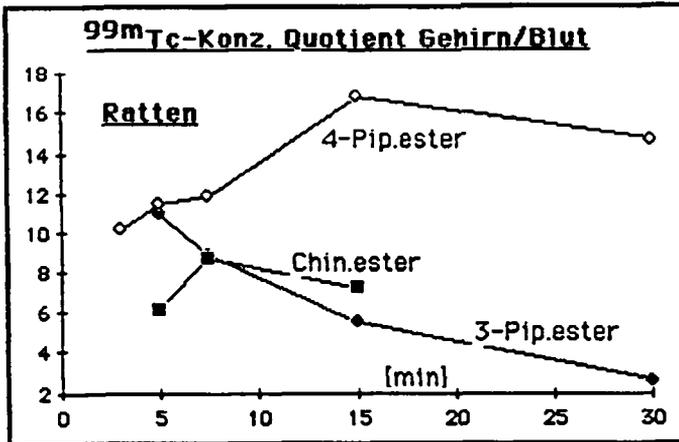
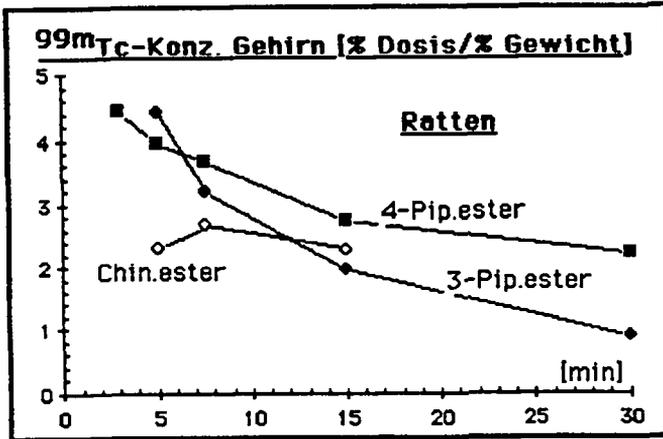
0,02 ml Pertechnetat-Lösung mit ca. 2 MBq ^{99m}Tc

Danach wird die Ampulle zugeschmolzen und 1 h auf 130°C. erhitzt. Der Ampulleninhalt wird durch DC in Ethanol/Aceton/NH₃ (6 : 92 : 2) getrennt. R_F des Ferrocencarbonsäure-4-Piperidinol-esters bei 0,40 und des entsprechenden Cytectrenesters bei 0,52.

Der Bereich des radioaktiven Ester wird von der DC-Platte abgekratzt und das Kieselgel mit Ethanol eluiert. Radiochemische Ausbeute 90 %.



Den Ratten wurden 100 µl der Ester-Lösung (Ethanol/Wasser 1 : 1) mit ca. 200 kBq ^{99m}Tc in die Schwanzvene injiziert. Nach den angegebenen Zeiten wurden die Tiere getötet und die entbluteten Organe entnommen, gewogen und ihre ^{99m}Tc -Aktivität bestimmt.



Die Ratten ($n = 4$) erhielten je Tier ca. $5 \mu\text{Ci}$ der Tc-99 markierten Ester gelöst in $0,1 \text{ ml EtOH}/0,9 \text{ \% NaCl}$ i.v.

Ester aus Cytectren-carbonsäure mit

4-Hydroxy-N-(methyl)-piperidin	= 4-Pip-ester
3- " " "	= 3-Pip-ester
3-Chinuclidinol	= Chin.-ester

Die Gehirn-Konz. 15 min. nach HMPAO-Gabe liegt bei ca. $2 \text{ \% Dosis}/\text{\% Gewicht}$
Der Gehirn/Blut Quotient bei $1,5/1$

Literatur

1. M. Wenzel, J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, im Druck
2. L. Bacciottini, F. Lunghi, A. Pupi et al., Eur. J. Nuclear Med., 1990, 17, 242-247.
3. M. Wenzel, J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1990, 28, 1001-1009