

SYNTHESE DER MARKIERUNGSVORLÄUFER UND REFERENZVERBINDUNGEN NEUER MDL 100907 - DERIVATE

V Kramer, M Herth, M Piel, F Rösch
Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, D-55128 Mainz

Einleitung: Das serotonerge System spielt neben der Regulation von Verhalten, Stimmung, Appetit, Erinnerung und Lernvermögen insbesondere bei neuronalen Erkrankungen wie Depressionen und Schizophrenie eine wichtige Rolle.¹

Ziel dieser Arbeit ist es, die Markierungsvorläufer und Referenzverbindungen der Nitro- und Methoxy-derivate eines neuen ¹⁸F-markierten 5HT_{2A}-Liganden, des [¹⁸F]MH-MZ, und dessen Carbonylverbindung zu synthetisieren.

Motivation: Aufgrund ihrer hohen Affinität gegenüber dem 5HT_{2A}-Rezeptor sollten [¹⁸F]Altanserin und [¹¹C]MDL 100907 nur in geringem Maße von endogenem Serotonin verdrängt werden. Um die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt zu untersuchen, sollten Antagonisten, deren Affinitäten zum 5HT_{2A}-Rezeptor der des Serotonins entsprechen, besser geeignet sein.

Wie sich herausstellte, reduziert eine Nitro- bzw. Methoxygruppe in der Struktur des [¹¹C]MDL 100907 dessen Affinität zum 5HT_{2A}-Rezeptor deutlich. Durch den Austausch des Fluorids am Aromaten in der Struktur des [¹⁸F]MHMZ durch eine Nitro- oder Methoxygruppe sollte es möglich sein ein Tracer darzustellen, der mit dem endogenen Serotonin um dessen Bindungsstelle am 5HT_{2A}-Rezeptor konkurrieren kann.

Experimentelles: Zunächst wird das Ethylisonipecoat in ein Weinrebamid überführt, um bei der folgenden Kondensationsreaktion das Produkt auf der Stufe eines Ketons zu halten. Der Grundkörper der MDL-Derivate wird durch eine Ortholithierung des TBDPS-geschützten Guajacols und die anschließende Kondensation mit dem Weinrebamid, wie von Ullrich et al.² beschrieben, dargestellt. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit TFA werden durch N-Alkylierung und Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe mit NH₄F die entsprechenden Markierungsvorläufer synthetisiert. Durch Fluorethylierung und die Reduktion der Carbonylverbindungen mit NaBH₄ lassen sich die Referenzverbindungen darstellen (siehe Abb. 1).

Ergebnisse und Diskussion: Die Synthese der Referenzverbindungen konnte analog¹ durchgeführt werden. Die Gesamtausbeute betrug dabei > 10 % für die Nitroderivate und > 8 % für die Methoxyderivate. Die Kondensation des Weinrebamids mit

dem Guajacol verlief nur mit geringer Ausbeute. Unter Verwendung von Argon als Schutzgas und Kühlung auf -50°C konnte die Ausbeute auf 32 % gesteigert werden. Die dargestellten Ketone konnten mit NaBH₄ zu den sekundären Alkoholen reduziert werden.

Ausblick: In naher Zukunft sollen eine ¹⁸F-Markierung durch eine Fluorethylierung mit [¹⁸F]Fluorethyltosylat durchgeführt werden und die Markierungs- sowie Abtrennungsbedingungen optimiert werden. Anschließend sollen die markierten Verbindungen durch autoradiographische und andere ex-vivo-Studien an Rattenhirnen auf ihre Tauglichkeit als PET-Tracer hin untersucht werden.

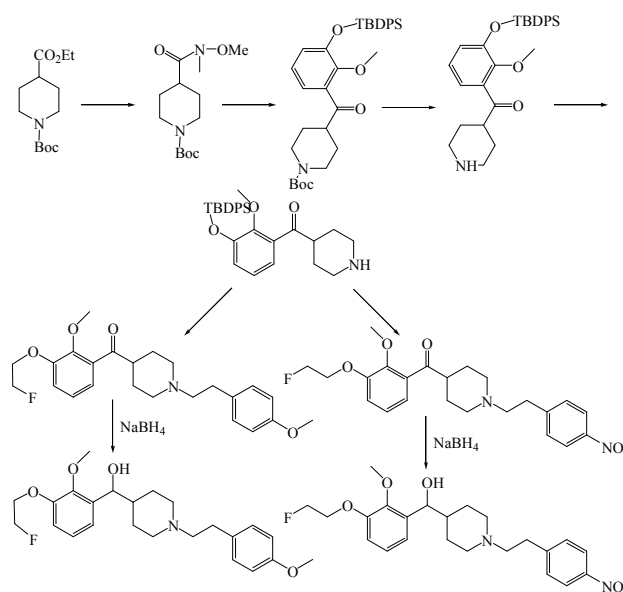


Abb. 1: Synthese der Referenzverbindungen der Nitro-MDL- und Methoxy-MDL-Derivate

Literatur:

- ¹ Kristiansen et al. (2005), Binding Characteristics of the 5-HT_{2A} Receptor Antagonists Altanserin and MDL 100907, Synapse 58: 249 - 257
- ² Ullrich T, Rice K (2000); A practical synthesis of the serotonin 5HT_{2A} receptor antagonist MDL 100907, its enantiomer and their 3-phenolic derivatives as precursors for [¹¹C]labeled PET ligands. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 8: 2427-2432