

RADIOSYNTHESE DES 5-HT_{2A} ANTAGONISTEN [¹⁸F]ALTANSERIN

M Herth, M Piel, S Höhnemann, F Rösch

Institute of Nuclear Chemistry, Johannes Gutenberg-University Mainz, D-55128 Mainz, Germany

Einleitung: Das serotonerge System spielt nicht nur bei Depressionen, sondern auch bei anderen psychiatrischen Störungen wie zum Beispiel bei der Schizophrenie eine wichtige Rolle. Ebenso regulieren die serotonergen Rezeptoren einige Verhaltensweisen wie Stimmung, Appetit, sexuelles Verhalten, Erinnerung oder auch Lernvermögen.

[¹⁸F]Altanserin und [¹¹C]MDL 100907 können dabei als selektive Antagonisten des Serotoninrezeptors 5-HT_{2A} eingesetzt werden, um via PET physiologische und biochemische Vorgänge gezielt im serotonergen System zu untersuchen.

Ziel dieser Arbeit ist es, mit [¹⁸F]Altanserin einen bekannten [¹⁸F]Antagonisten des 5HT_{2A}-Subtyps zu synthetisieren, um neben Liganden des dopaminergen, GABAergen und NMDA-Systems, die in Mainz zugänglich sind, auch einen für das wichtige serotonerge System verfügbar zu machen. Auch eine Vergleichsstudie zwischen dieser etablierten Verbindung und einem neu synthetisierten 5-HT_{2A} Antagonisten [¹⁸F]FE1-MDL100907 soll dadurch ermöglicht werden.

Experimentelles: Der Markierungsvorläufer Nitroaltanserin für eine ¹⁸F-Direktfluorierung (Abb. 1) wurde kommerziell von ABX erworben.

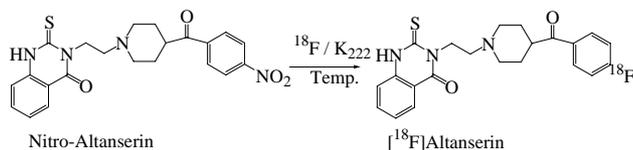


Abb.1:
Radiochemische Herstellung des [¹⁸F]Altanserin

Um eine hohe radiochemische Ausbeute zu gewährleisten, wurde eine Untersuchung der Lösungsmittel-, Temperatur- und Reaktionszeit-Abhängigkeit der ¹⁸F-Direktfluorierung durchgeführt. Dabei wurden Reaktionskinetiken aufgenommen, um die Zeit-, Temperatur- und Lösungsmittelabhängigkeit der Markierungsreaktion zu bestimmen (Abb. 2).

Zur Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit wurden drei Lösungsmittelsysteme getestet. 5 mg Markierungsvorläufer löste man in 0,7 mL Lösungsmittel. Anschließend wurde das Gemisch auf 80°C für MeCN und 150°C für DMF und DMSO temperiert und dann 300 µL der getrockneten ¹⁸F-

Lösung zu der Stammlösung gegeben. Schließlich wurden Reaktionskinetiken aufgenommen.

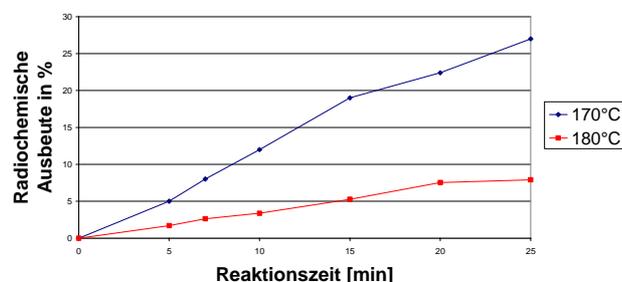


Abb.2:
Markierungskinetik für [¹⁸F]Altanserin in DMSO

Die Temperaturabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute wurde danach in DMSO untersucht. Dazu wurden obige Reaktionsbedingungen konstant gehalten und nur die Reaktionstemperatur zwischen 170° C und 180° C variiert.

Ergebnisse und Diskussion: [¹⁸F]Altanserin konnte thermisch nur in DMSO in niedriger Ausbeute von ~ 20% bei 180°C dargestellt werden. Die Reaktion stellte sich jedoch als außerordentlich empfindlich dar. Selbst diese Ergebnisse stellten sich jedoch aber als sehr schwer reproduzierbar dar. Auch zeigten die Reaktionskinetiken, dass selbst nach 30 min nicht die maximale Ausbeute erreicht wurde, so dass eine Mikrowellenreaktion aufgrund der höheren Heizleistung wohl die vernünftigste Alternative darstellen sollte.

- 1 Naughton M, Mulrooney JB, Leonard BE (2000); A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders. *Hum Psychopharmacol* 15:397-415
- 2 Schmidt JC, Kehne JH, and Carr AA (1997); MDL 100,907: A Selective 5HT_{2A} Receptor Antagonist for the Treatment of Schizophrenia. *CNS Drug Reviews* 3,1: 49-67
- 3 Glennon R, Dukat M (1997); Novel serotonergic agents. *ID Res. Alert* 1997, 2, 107-113
- 4 Kennett GA, Wood MD, Bright F, Cilia J, Piper DC, Gager T, Thomas D, Baxter GS, Forbes IT, Ham P, Blackburn TP. (1996); In vitro and in vivo profile of SB 206553, a potent 5HT_{2C}/5HT_{2B} receptor antagonist with anxiolytic-like properties. *Br. J. Pharmacol.* 117:427-434
- 5 Leysen JE (1990); Gaps and peculiarities in 5HT₂ receptor studies. *Neuropsychopharmacology* 3:361-369
- 6 Johnson MP, Siegel BW, Carr AA. (1996); [³H]MDL 100907: a novel selective 5HT_{2A} receptor ligand. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 354:205-209