

Synthese von neuen MDL 100907-Derivaten zur Optimierung von Struktur-Wirkungsbeziehung

Matthias Herth, Vasko Kramer, Markus Piel, Patrick Reiß, Frank Rösch
 Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einleitung: MDL 100907 dient als selektiver Antagonist des Serotoninrezeptors 5-HT_{2A} und wird zur Visualisierung als [¹¹C]MDL 100907 eingesetzt. Zu Beginn dieser Arbeit existierte keine ¹⁸F-Variante dieses Antagonisten. Zur Struktur-Wirkungsbestimmung wurden MDL 100907 Derivate synthetisiert. Ausreichsichtbare Derivate werden anschließend so variiert, dass eine spätere ¹⁸F-Markierung ermöglicht wird.

Experimentelles: Die Synthese wurde nach Ullrich et al.¹ durchgeführt. Das dafür benötigte Edukt p-Fluorphenylethylbromid wurde nach Suter et al.² synthetisiert. Eine Schlüsselreaktion während der Synthese ist die Überführung eines Esters in ein Keton. Dabei wird zunächst ein Weinrebamid gebildet, das mit einem aromatischen Anion, das mittelst n-Butyllithium hergestellt wird, zum gewünschten Keton (**1**) reagiert. Dieses Zwischenprodukt kann anschließend mit NaBH₄ in einen sekundären Alkohol (**2**) überführt werden und mit Hilfe fraktionierende Kristallisation enantiomerenrein dargestellt werden (siehe Abb.1).

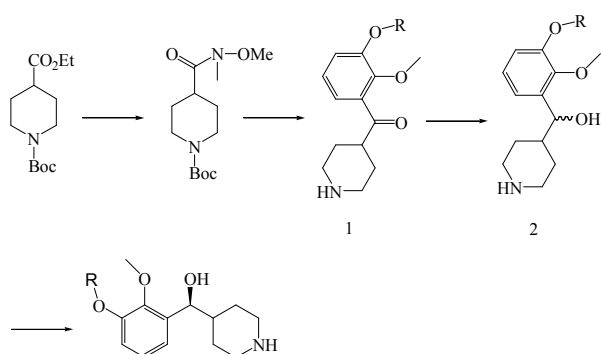


Abb. 1: Synthese der Zwischenprodukte (**1**) und (**2**)

Durch anschließende Kondensationsreaktionen und anschließender Fluorethylierungen können die Edukte (**1**) und (**2**) in verschiedene MDL 100907 Derivate überführt werden (siehe Abb.2)

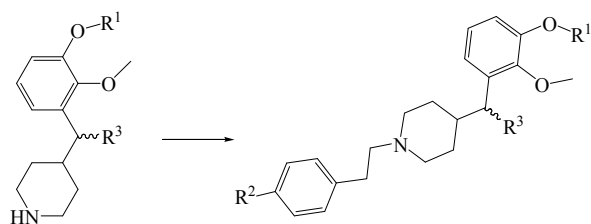


Abb. 2: Exemplarische Kondensationsreaktion

Die entstandenen Produkte werden anschließend auf ihre Affinität mittels Verdrängungsexperimenten mit [³H]MDL 100907 an GF-62 Zellen überprüft.

Ergebnisse und Diskussionen: Die Synthesen der Referenzverbindungen und deren Vorläufern verlief in zufriedenstellenden Ausbeuten. Die Affinitäten der synthetisierten Liganden sind in Tab. 1 dargestellt.

Tab. 1: Affinitäten der MDL 100907-Derivate

| Name | K _i | R ¹ | R ² | R ³ |
|------------|----------------|------------------------------------|-------------------|----------------|
| MA30 | 90.32 nM | -CH ₃ | -NO ₂ | -OH |
| MA51 | 55.45 nM | -CH ₃ | -OCH ₃ | -OH |
| MA50 | 0.31 nM | -CH ₃ | -CH ₃ | -OH |
| MA48 | 3.23 nM | -CH ₂ CH ₂ F | -F | =O |
| MA15 | 9-02 nM | -CH ₂ CH ₂ F | -F | -OH |
| MA31 | 0.72 nM | -CH ₂ CH ₂ F | -F | ◀OH |
| MDL 100907 | 0.18 nM | -CH ₃ | -F | ◀OH |

MA30 und MA51 zeigten dabei die schlechtesten Affinitäten. Dies dürfte an der höheren sterischen Hinderung liegen. Kleine Gruppen oder Atome als R²-Substituent erhöhen somit die Affinität. Das Einführen einer Fluorethoxy- statt einer Methoxygruppe erniedrigt die Affinität nur geringfügig (Vergleiche MA31 und MDL 100907). Als R³-Rest erweist sich die Carbonyl- bzw. das R-Enantiomer als affiner als das Racemat. Jedoch sinkt die Affinität bei Einfügung einer racemisches Hydroxylgruppe nur geringfügig (Vergleiche MA31 und MA15).

Ausblick: MA31, MA15, MA50 und MA48 sollen in naher Zukunft markiert und anschließend mittels *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen evaluiert werden. Dabei soll ein Vergleich der einzelnen Liganden durchgeführt werden.

Literatur:

- ¹ Suter CM, Weston AW (1941); Some fluorinated amine of the pressor type. J. Am. Chem. Soc., 63: 602-605
- 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