

# Synthese von (R)-[<sup>18</sup>F]MH.MZ als 5-HT<sub>2A</sub>-Antagonist

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

## Einleitung:

[<sup>11</sup>C]MDL 100907 kann als selektiver Antagonist des Serotoninrezeptors 5-HT<sub>2A</sub> eingesetzt werden, um via PET physiologische und biochemische Vorgänge gezielt im serotonergen System zu untersuchen. Hierbei sind Krankheiten des ZNS wie Depressionen, Schizophrenie und andere psychiatrische Störungen zu nennen, welche auch vom 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptorsystem mitbeeinflusst werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, den enantioselektiven 5-HT<sub>2A</sub> Antagonisten (R)-[<sup>18</sup>F]MH.MZ zu synthetisieren. [<sup>18</sup>F]MH.MZ konnte schon als Razemat dargestellt werden und zeigte hervorragende *in vitro* und *in vivo* Eigenschaften.<sup>1</sup>

## Motivation:

[<sup>11</sup>C]MDL 100907 ist neben [<sup>18</sup>F]Altanserin der wohl weitverbreiteste PET-Ligand für das 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptorsystem. Die C-11 markierte Verbindung hat zwar die bessere Subtypaffinität, ist jedoch aufgrund der Halbwertszeit von C-11 gegenüber [<sup>18</sup>F]Altanserin im Nachteil.

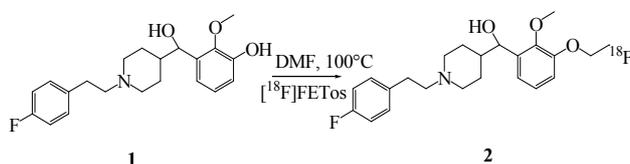
MDL 100907 besitzt eine Methoxygruppe, die durch eine Fluorethoxygruppe ersetzt werden kann, ohne dass sich drastische Affinitätseinbußen einstellen (siehe Tab. 1).

**Table 1.** Rezeptor-Bindungsdaten von MH..MZ und MDL 100907

| Verbindung | K <sub>i</sub> [nM] |
|------------|---------------------|
| MH.MZ      | 9.00 ± 0.10         |
| MDL 100907 | 2.10 ± 0.13         |

## Experimentelles:

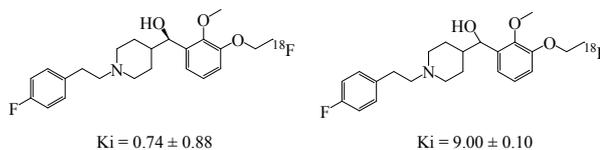
Die Fluoralkylierung des Vorläufer (R)-MDL 105725 (**1**) zu (R)-[<sup>18</sup>F]MH.MZ (**2**) wurde in trockenem DMF oder DMSO bei 100 °C durchgeführt und dauerte nicht länger als 15 Minuten (siehe Abb. 2). Das Produkt (R)-[<sup>18</sup>F]MH.MZ ([3-(2-[<sup>18</sup>F]fluoro-ethoxy)-2-methoxyphenyl]-{1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl] -piperidin-4-yl}-methanol) kann schließlich über eine semipräparative HPLC (ET 250/8/4 Nucleosil ® 5 C<sub>18</sub>; MeCN / H<sub>2</sub>O 40:60, R<sub>f</sub> = 8.68 min) gereinigt werden.



**Abb. 2:** Radiosynthese des (R)-[<sup>18</sup>F]MH.MZ

## Ergebnisse und Diskussionen:

Die enantioselektive Synthese der Referenzverbindung (R)-MDL 100907 wurde von Ullrich et al.<sup>2</sup> veröffentlicht und dementsprechend reproduziert. (R)-[<sup>18</sup>F]MH.MZ konnte in hohem Reinheitsgrad und einer radiochemischen Gesamtausbeute von 40 % synthetisiert werden. Das enantioselektive Produkt (R)-MH.MZ zeigt dabei einen um Faktor 5 bessere Affinität als das racemische Produkt (siehe Abb.1).



**Abb.1:** Affinitäten und Strukturformeln von (R)-MH.MZ (links) und [<sup>18</sup>F]MH.MZ (rechts)

## Ausblick:

In naher Zukunft soll ein Vergleich [<sup>18</sup>F]MH.MZ und (R)-[<sup>18</sup>F]MH.MZ in autoradiographischen Experimenten durchgeführt werden. Auch ist ein Vergleich in *in vivo* PET-Experimenten vorgesehen.

## Literatur:

- Herth, M.M. et al. (2008); Total synthesis and evaluation of [<sup>18</sup>F]MH.MZ, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18: 1515 - 1519
- Huang et al. (1999), An Efficient Synthesis of the Precursors of [<sup>11</sup>C]MDL 100907 Labeled in Two Specific Positions, *J. Labelled Cpd.* 42: 949 - 957