

# Mikrowellengestützte $^{18}\text{F}$ -Markierung von $\beta$ -Carbolin-Alkaloiden zur Visualisierung der MAO-A

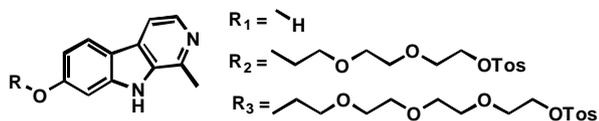
H. Schieferstein, M. Piel, F. Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, D-55128 Mainz, Germany

## Einleitung:

Zum besseren Verständnis von neurologischen Krankheitsbildern wie Depressionen oder Schizophrenien stellt die Monoamin-Oxidase A (MAO-A) ein interessantes Target dar. Die Bestimmung von MAO-A Konzentrationen und Aktivitäten im Gehirn mittels bildgebender Verfahren ist hier von besonders großem Interesse.<sup>[1]</sup> Zur Visualisierung wurden bereits PET-Studien mit O-(Methyl- $^{11}\text{C}$ )harmin und N-(Methyl- $^{11}\text{C}$ )methyl-harmin durchgeführt.<sup>[2]</sup> Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Kohlenstoff-11 und der Notwendigkeit eines Zyklotrons in unmittelbarer Nähe zum Patienten wurden zur Optimierung der Leitstruktur fluoriierte Harminderivate mit verschiedenen Polyethylenglykol (PEG) Spacern synthetisiert und erste *in vitro* Evaluierungen durchgeführt.<sup>[3]</sup> Die Harminderivate Fluorethylharmol, Fluor-PEG2-harmol und Fluor-PEG3-harmol zeigten vielversprechende Eigenschaften, so dass diese und analoge Derivate *in vivo* PET-Studien weiter untersucht werden sollen. Bisher konnten nur schlechte Ausbeuten erzielt werden, so dass Studien im Kleintier-PET nur schwer möglich waren.

**Experimentalteil:** An die phenolische Hydroxygruppe des Harmols wurden PEG-Spacer verschiedener Längen gekoppelt, wodurch die Lipophilie und somit auch die unspezifische Bindung erniedrigt werden soll. Für die nukleophile Direktfluorierung wurde eine Tosylabgangsgruppe verwendet (Schema 1). Zur Optimierung der radiochemischen Ausbeute (RCA) wurde die Markierung unter konventionellem Heizen mit der mikrowellengestützten Markierung verglichen.  $^{18}\text{F}$ Fluorethylharmin wurde mittels 2- $^{18}\text{F}$ Fluorethyltosylat ( $^{18}\text{F}$ FETos) markiert. Anschließend wurden *in vivo* Kleintier-PET-Studien an weiblichen Sprague-Dawley Ratten durchgeführt.



Schema 1. Vorläufer für die Markierung mit  $^{18}\text{F}$ FETos ( $\text{R}_1$ ) und die direkte  $^{18}\text{F}$ -Markierung ( $\text{R}_2$ ;  $\text{R}_3$ ).

**Ergebnisse:** Im Rahmen der Optimierung der Markierungsbedingungen konnten die RCA des PEG3-Derivats in der Mikrowelle auf 45% (Ölbad 20%, 150 °C) und des PEG4-Derivats auf 25% (Ölbad 0 %, 150 °C) gesteigert werden. Weiterhin konnten durch die Verwendung der Mikrowelle die eingesetzten Kryptofix<sup>®</sup> 2.2.2 - und Basenzusätze deutlich erniedrigt werden, was eine vereinfachte chromatographische Aufreinigung der markierten Produkte ermöglichte. Die

Darstellung des  $^{18}\text{F}$ Fluorethylharmins mittels  $^{18}\text{F}$ FETos erlaubte eine RCA von 95 %. Des Weiteren wurden Kleintier-PET-Studien durchgeführt, die zeigen, dass sich lediglich das  $^{18}\text{F}$ Fluorethylharmin in MAO-A-reichen Regionen im Gehirn akkumuliert, wobei es aber auch zu einer hohen unspezifischen Bindung im Gehirn kommt, was quantitative Aussagen über die MAO-A Konzentration erschwert. Die mit Polyethylenglykol derivatisierten Harminderivate zeigten aufgrund einer unzureichenden Blut-Hirn-Schranken-Gängigkeit keine spezifische Anreicherung im Gehirn. Bei allen Harminderivaten konnte jedoch eine Affinität zu den im peripheren Gewebe vorhandenen Monoamin-A Oxidasen festgestellt werden. Dies ermöglichte die Visualisierung der MAO-A Konzentration im Herzen, in der Leber und im Gastrointestinaltrakt (Abb. 1).

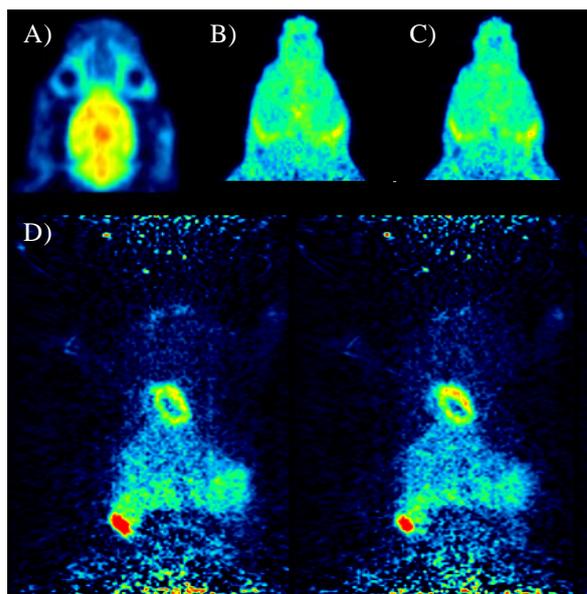


Abb 1. A)  $^{18}\text{F}$ Fluorethylharmin reichert sich an MAO-A reichen Regionen im Gehirn an, jedoch auch mit einer hohen unspezifischen Bindung. B)  $^{18}\text{F}$ Fluor-PEG3-harmol und C)  $^{18}\text{F}$ Fluor-PEG4-harmol können die Blut-Hirn-Schranke nicht ausreichend passieren. D) Anreicherungsmuster des  $^{18}\text{F}$ Fluorethylharmins in MAO-A-reichen Regionen im peripheren Gewebe.

**Ausblick:** Mittels Blockade-Studien soll die unspezifische Bindung des  $^{18}\text{F}$ Fluorethylharmins ermittelt werden. Des Weiteren soll die Bindung aller Harmin-Derivate an Myocardzellen *in vitro* untersucht werden.

## References

- [1] J. Fowler et al., Methods, 2002, 27, 263.
- [2] M. Bergström et al., Nucl. Med. Biol., 1997, 24, 381.
- [3] E. Blom et al., J. Label. Compds. Radiopharm., 2008, 51, 277.