

# Synthese und radioaktive Markierung von 3-Methyl-5-(1-fluorethyl-2(S)-pyrrolidinyl)isoxazol

A.Schildan, F. Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Für PET-Untersuchungen am Menschen, die mit dem Morbus Alzheimer im Zusammenhang stehen, wurde bislang ausschließlich [<sup>11</sup>C]Nikotin angewendet. [<sup>11</sup>C]Nikotin weist jedoch eine Reihe gravierender Nachteile auf, wie etwa einen hohen Grad an unspezifischer Bindung und eine ungünstige Pharmakokinetik [1]. Diese Tatsache hat es notwendig gemacht, neue Radiopharmaka zu entwickeln, die für die Untersuchung von nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) besser geeignet sind. Eine der dafür in Frage kommenden Verbindungen ist das ABT-418 (3-Methyl-5-(1-methyl-2(S)-pyrrolidinyl)isoxazol).

Es handelt es sich hierbei um einen hochaffinen Liganden des nAChR mit einer ausgezeichneten Subtypenselektivität (Tab.1). Im folgenden soll die Synthese und radioaktive Markierung des fluoralkylierten Derivates 3-Methyl-5-(1-[<sup>18</sup>F]fluorethyl-2(S)-pyrrolidinyl)isoxazol (**5**) kurz beschrieben werden.

Tab. 3: Übersicht über aktuelle nikotische Agonisten und deren *in vitro*-Affinitäten bezüglich verschiedener nAChR-Subtypen [aus 1]

Verbindung	K <sub>d</sub> [nM] α4β2	K <sub>d</sub> [nM] α3β4	K <sub>d</sub> [nM] α7	K <sub>d</sub> [nM] Muskel
(-)-[ <sup>11</sup> C]Nikotin	0,5-10	100-480	130-6000	>1000
[ <sup>11</sup> C]ABT-418	2-30		>10000	>100000
A-85380	0,02-0,1	15-75	15-150	315-320
Epibatidin	0,005-0,06	0,05-0,4	4-22	3-8

Das erste Zwischenprodukt bei der Synthese des Markierungsvorläufers 3-Methyl-5-(2(S)-pyrrolidinyl)isoxazol (**4**), den (S)-Pyroglutaminsäuremethylester (**2**), erhält man durch Veresterung von (S)-Pyroglutaminsäure (**1**) mit Methanol. 5-(S)-(3-Methyl-5-isoxazolyl)-2-pyrrolidinon (**3**) wiederum erhält man durch Reaktion von **2** mit einem 1,8- bis 2,3-fachen Überschuß des Dianions des Acetonoxims. Zunächst bildet sich das intermediäre Produkt 1-(1-Methyl-5-oxo-2(S)-pyrrolidinyl)-1,3-butandion-3-oxim. Dieses wird nicht isoliert, sondern mit Hilfe einer starken Säure bei Rückflußtemperatur cyclisiert und dehydratisiert. Versetzt man **3** mit einem geeigneten Reagenz um Lactame zu cyclischen Aminen zu reduzieren, so erhält man schließlich **4**. Für diese Reduktion geeignet sind z.B. Lithiumaluminiumhydrid, NaBH<sub>4</sub> / BF<sub>3</sub>, NaBH<sub>4</sub> / CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, Boran / Dimethylsulfid und Boran / THF [2]. Die Synthese des Standards [<sup>19</sup>F]**5** gelang

durch Umsetzung von **4** mit Bromfluorethan (3 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2 eq. BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, 40 h, Rückfluß) (Abb.1).

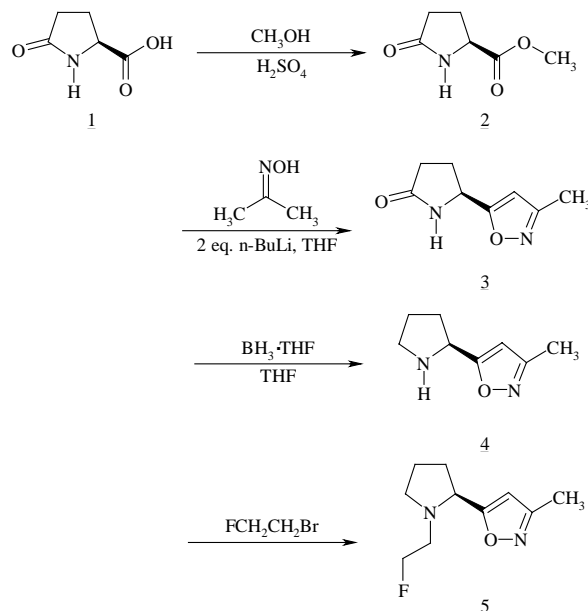


Abb.1: Darstellung der Referenzverbindung [<sup>19</sup>F]**5**

Die Markierung von **4** gelang mittels [<sup>18</sup>F]Fluorethyltosylat (Abb.2). Unter Verwendung der dreifachen Stoffmenge an Kaliumcarbonat und DMSO als Solvens ließen sich so bei einer Temperatur von 130°C bereits nach nur 10 min radiochemische Ausbeuten an [<sup>18</sup>F]**5** von rund 60% erzielen.

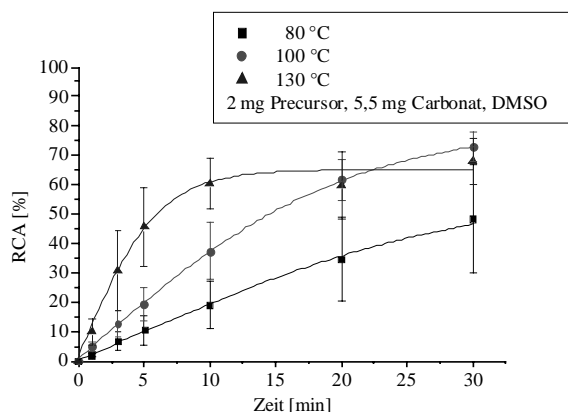


Abb.2: Temperaturabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute (RCA) von [<sup>18</sup>F]**5**

[1] Sihver W. et al. Behav. Brain Res. 113 (1-2):143 (2000); [2] Lin N.-H. et al. Abbott Lab. US5516912, 1996-05-14