

Synthese und ¹⁸F-Markierung von 3-(1-Fluorethyl-2(S)-azetidylmethoxy)-pyridin

A. Schildan, F. Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

Um mit Hilfe der PET die nikotinisch-cholinerge Neurotransmission am lebenden Objekt untersuchen und so Einblicke in die Pathogenese von Krankheiten wie etwa dem Morbus Alzheimer gewinnen zu können, bieten sich eine Vielzahl von Ansatzpunkten, u. a. durch Einsatz von Acetylcholinesterase-Inhibitoren oder Liganden des vesikulären Acetylcholin-Transporters [1]. Eine Alternative hierzu ist die Anwendung von Radiotracer, die als nikotinische Agonisten wirken. Diese müssen allerdings eine ganze Reihe von Kriterien erfüllen. So sollten sie eine hohe Affinität zum Rezeptor, eine ausgeprägte Subtypen-selektivität, eine hohe *in vivo*-Stabilität und eine geeignete Lipophilie für Hirnuntersuchungen aufweisen. Die vielfältigen Anforderungen und andere Probleme, z. B. eine extreme Toxizität des Markierungsvorläufers etwa bei Epibatidin-derivaten, haben dazu geführt, daß bis zum jetzigen Zeitpunkt noch keine solchen Radiotracer zur Verfügung stehen, die die cholinerge Aktivität im Hirn einer routinemäßigen Untersuchung zugänglich machen.

Ein großes Potential scheinen in diesem Zusammenhang Derivate des 3-Pyridylethers A-85380 zu besitzen. Beim A-85380 (3-(2(S)-Azetidylmethoxy)pyridin) handelt es sich um einen hochaffinen Liganden des nikotinischen Acetylcholinrezeptors (nAChR) mit guter Subtypen-selektivität (s. Tab.1) und moderater Toxizität. Synthese und ¹⁸F-Markierung des neuartigen fluoralkylierten Derivates 3-(1-Fluorethyl-2(S)-azetidylmethoxy)pyridin (FE-A-85380) sind in Abb. 1 skizziert.

Tab. 1: Aktuelle nikotische Agonisten und deren *in vitro*-Affinitäten bezüglich verschiedener nAChR-Subtypen [aus 2]

Verbindung	K _d [nM] α4β2	K _d [nM] α3β4	K _d [nM] α7	K _d [nM] Muskel
(-)-[¹¹ C]Nikotin	0,5-10	100-480	130-6000	>1000
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

Die Darstellung der ¹⁹F-markierten Referenzverbindung erfolgte in einer sechsstufigen Synthese ausgehend von 2(S)-Azetidincarbonsäure unter Verwendung von 1-Brom-2-fluorethan mit einer Gesamtausbeute von 6 %. Schlüsselschritt bei der Synthese war die Kopplung des N-geschützten Azetidinmethanols bzw. seiner mesylierten Variante mit 3-Hydroxypyridin. Alternative, in der Literatur [3] vorgeschlagene Synthesewege über eine Mitsunobu-Kopplung wurden erprobt, erwiesen sich aufgrund zu geringer Ausbeuten jedoch als wenig praktikabel.

Die Markierung gelang demgegenüber ausgehend von A-85380 mittels [¹⁸F]Fluorethyltosylat. Unter Verwendung von 5 mg Precursor in DMSO als Solvens ließen sich so bei einer Temperatur von 140°C bereits nach 10 min radiochemische Ausbeuten von über 70% erzielen.

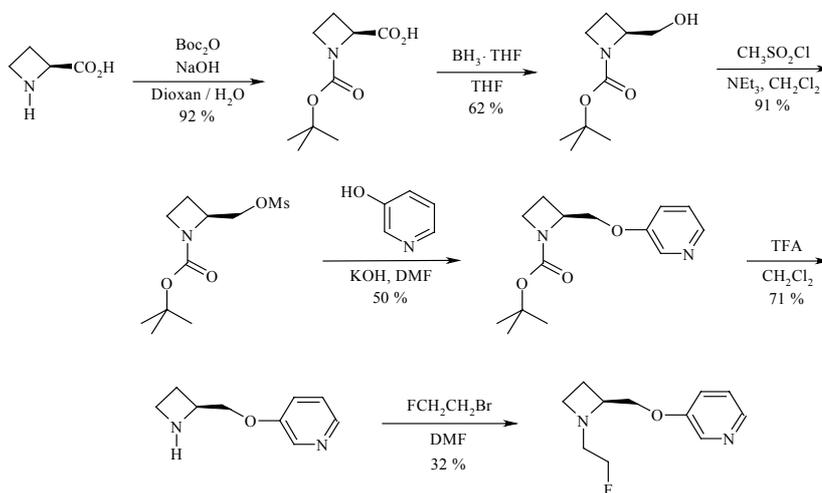


Abb. 1: Synthese von 3-(1-Fluorethyl-2(S)-azetidylmethoxy)pyridin [3,4]

Eine erste *in vitro*-Evaluierung des ¹⁹F-markierten FE-A-85380 wurde mittels elektrophysiologischer Meßmethoden [vgl. 5] am im Gehirn weitverbreiteten nAChR-Subtyp α4β2 vorgenommen. Dabei bewies die Substanz ihre potentielle Fähigkeit zur Verwendung als PET-Tracer. In Abb. 2 sind die Dosis-Wirkungsbeziehungen verschiedener nikotinischer Agonisten gegenübergestellt.

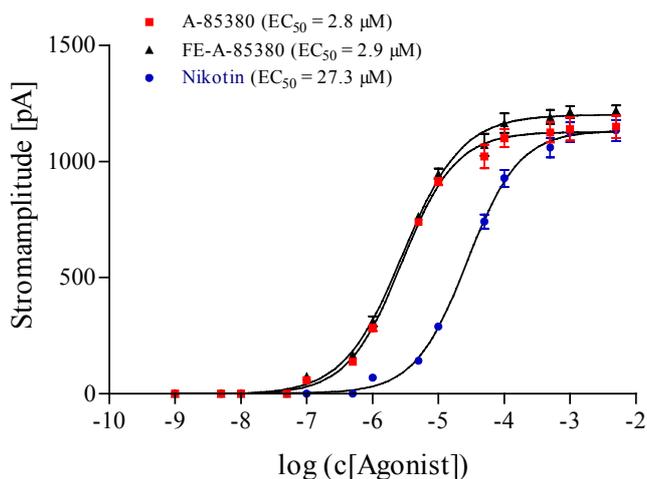


Abb. 1: Dosis-Wirkungsbeziehungen nikotinischer Agonisten

Literatur

- [1] Volkow: Biol. Psychiatry 49 (2001) [2] Sihver: Behav. Brain Res. 113 (2000) [3] Holladay, WO 98/25920 (1998) [4] Ding, Nucl. Med. Biol. 27 (2000) [5] letztjähriger Jahresbericht