

Synthese des Chlor- und des Brom-Markierungsvorläufer der Verbindung TC07 als GABA_A- α_5 -subtypselektive Liganden

T. Capito, M. Piel, F. Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Strassmann-Weg 2, 55128 Mainz

Einleitung:

γ -Aminobuttersäure (GABA) ist der primäre, inhibitorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem der Säugetiere. Da der GABA_A-Rezeptor sich als Ziel vieler neuroaktiver Medikamente (u.a. Benzodiazepine, Barbiturate und Steroide) darstellt, ist hier ein hervorragender Angriffspunkt zur Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren. Insbesondere zeigte sich in den letzten Jahren, dass der Einfluss der Untereinheiten des Rezeptors in diversen Krankheitsbildern eine große Rolle spielt und deshalb immer mehr die einzelnen Untereinheiten in den Mittelpunkt der aktuellen Forschung geraten. Besonders die α_5 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors ist interessant hinsichtlich neurodegenerativer Prozesse, in denen besonders die Gedächtnisfunktion und das Lernvermögen beeinträchtigt werden¹.

Auf Basis der bereits synthetisierten Referenzverbindungen TC07-TC12 und deren ermittelter Affinitäten soll zunächst der Ligand TC07 ¹⁸F-markiert werden. Als synthetisch einfach zu erreichende Abgangsgruppen wurden die Chlor- und die Bromabgangsgruppe gewählt.

5-yl]-7,8,9,10-tetra-hydro-(7,10-ethano)-1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazin erhalten (Abbildung 1)

Der Brom-Markierungsvorläufer wurde auf identischem Syntheseweg wie der Chlor-Markierungsvorläufer, ausgehend von 2-Brom-6-methylpyridin, erhalten (Abbildung 2).

Im Weiteren sollen beide Markierungsvorläufer hinsichtlich einer ¹⁸F-Markierung mit [¹⁸F]Fluorid untersucht und optimiert werden. Dabei sollen neben verschiedenen Reaktionsbedingungen insbesondere Unterschiede zwischen einer rein thermischen Reaktionsführung und einer Reaktionsführung mittels Mikrowelle untersucht werden.

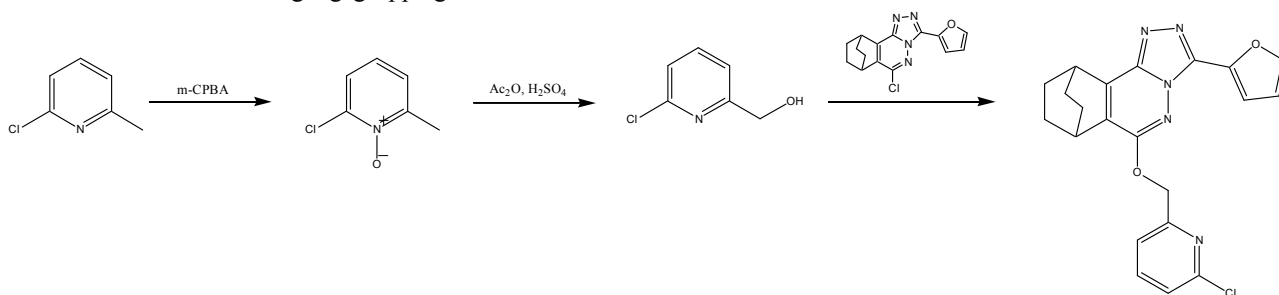


Abbildung 1: Synthese des Chlor-Markierungsvorläufers des Liganden TC07

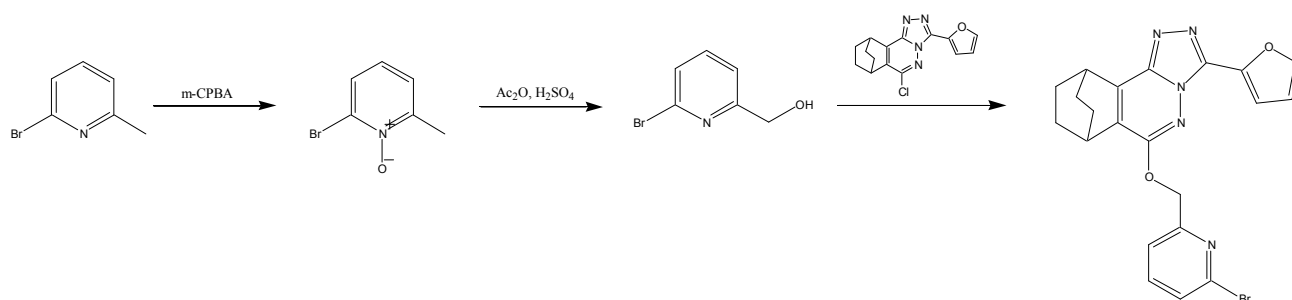


Abbildung 2: Synthese des Brom-Markierungsvorläufers des Liganden TC07

Experimentell:

Durch Reaktion von 2-Chlor-6-methylpyridin mit m-Chlorperbenzoesäure und anschließender Umsetzung des entstandenen N-Oxids mit Essigsäureanhydrid konnte das 2-Chlorpyridin-6-methanol erhalten werden.

Der Chlormarkierungsvorläufer wurde durch Kopplung des 2-Chlorpyridin-6-methanol mit dem bereits im Zuge der Synthese der inaktiven Referenzverbindung dargestellten 6-Chlor-3-[3-(pyridin-4-yl)-1,2,4-oxa-diazol-

Referenz:

[1] T. Capito, M. Piel, F. Rösch; Synthese der inaktiven Referenzverbindungen TC07-TC12 als GABA_A- α_5 -subtypselektive Liganden, Jahresberichte 2007, Institut für Kernchemie, Universität Mainz