

Synthese fluorierter, 4-naphthalinsubstituierter Isothiazol-Derivate zur Visualisierung des GABA_A-Rezeptors mittels PET

Philipp Spang¹, Markus Piel¹, Frank Rösch¹, Tobias L. Ross¹, Vasko Kramer²

¹Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Germany

²PositronPharma, Providencia, Chile

Aufgrund der gesteigerten Lebenserwartung, vor allem in den westlichen Industrieländern, treten altersbedingte Erkrankungen, wie Morbus Parkinson oder Alzheimer, aber auch Depressionen immer häufiger auf.

Das GABAerge System mit seinem inhibitorischen Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA) wird neben seiner Beteiligung an physiologischen Prozessen auch in Verbindung mit einigen neurologischen Erkrankungen wie Epilepsie, Angstzuständen, Schlafstörungen und Chorea Huntington, aber auch gewissen Formen der Schizophrenie in Verbindung gebracht^[1]. GABA ist der wichtigste Neurotransmitter mit einer Beteiligung von über 40% der Synapsen im Zentralnervensystem ZNS. Diese Beteiligung sorgt für eine hohe pharmazeutische Relevanz des GABAergen Systems. Die Darstellung neuer Radiopharmaka, die zur Visualisierung der GABAergen Transmission und damit zur Visualisierung der Beteiligung an den erwähnten Krankheiten eingesetzt werden können, wird durch die Entwicklung neuer Liganden vorangetrieben (z. B. Liganden der Benzodiazepin-Klasse, Isoxazole, Muscimol und Gaboxadol (THIP)).

In vorangegangenen Arbeiten konnte für 4-arylsubstituierten Isoxa- und Isothiazole als Leitstrukturen hohe Lipophilien und Affinitäten zum GABA_A-Rezeptor nachgewiesen werden^[2]:

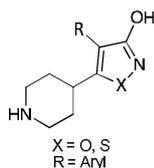


Abbildung 1: Leitstruktur der 4-arylsubstituierten Isoxa- und Isothiazole zur Entwicklung neuer Liganden

Zum Einsatz in der Positronen-Emission-Tomographie (PET) müssen die gefundenen Leitstrukturen radiochemisch markiert und in weiteren Studien untersucht werden. Aufgrund seiner Eigenschaften eignet sich das Nuklid Fluor-18 zum Einsatz in der PET und zur Verwendung für den Liganden besonders gut.

Die Darstellung und radiochemische Markierung mittels Fluor-18 eines entsprechenden Liganden konnte in einer bereits durchgeführten Arbeit gezeigt werden. Hier konnte das 5-(Piperidin-4-yl)-4-(1-fluornaphth-2-ylmethyl)-isothiazol-3-ol über eine Direktfluorierung per nukleophiler aromatischer Substitution (S_NAr) mittels n. c. a. [¹⁸F]F⁻ in einer radiochemischen Ausbeute von 0,7 – 1 % (EOS) erreicht werden^[2]:

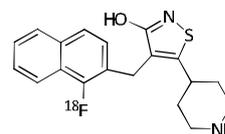


Abbildung 2: 5-(Piperidin-4-yl)-4-(1-[¹⁸F]fluornaphth-2-ylmethyl)-isothiazol-3-ol

Zur Verbesserung der radiochemischen Ausbeute und um somit die Durchführung von μ PET-Studien möglich zu machen, soll eine Strategie zur Markierung via Diaryliodoniumsalz erarbeitet werden, die allgemein nach folgendem Schema durchgeführt werden kann^[4]:

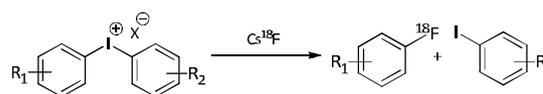


Abbildung 3: Allgemeines Schema zur ¹⁸F-Markierung mittels Iodoniumsalz

Der Vorläufer zur Darstellung des Iodoniumsalzes sollte dargestellt werden und an Modellverbindungen eine Syntheseroute zur Darstellung des Iodoniumsalzes erarbeitet werden.

Als kritischer Schritt bei der Darstellung des Vorläufers konnte der Ringschluss zum aromatischen Isothiazol identifiziert werden, der trotz Variation zahlreicher Bedingungen nicht in reproduzierbar guter Ausbeute durchgeführt werden konnte. Die übrigen Syntheseschritte konnten optimiert werden. Die Vorläufer zur Darstellung des Iodoniumsalzes konnten erfolgreich hergestellt werden.

Für die Zukunft steht die Darstellung des Iodoniumsalzes und entsprechend die radiochemische Markierung aus. Ebenfalls muss die Darstellung des Markierungsvorläufers in Hinblick auf die Ausbeute des kritischen Schrittes verbessert werden, um zum Schluss die Bindungen der Synthese und Markierung des Iodoniumsalzes der Modellverbindung auf die dargestellte Leitstruktur zu übertragen und die Durchführung von μ PET-Studien möglich zu machen.

References

- [1] Sander, T., *Proteins*, 2011, 79, 1458–1477
- [2] Krehan, D., *J. Med. Chem.* 2006, 49, 1388-1396
- [3] Kramer, V., *Dissertation*, Mainz 2012
- [4] Caroll, M. A., *J. Fluor. Chem.*, 2007, 128, 127–132