

Synthese der inaktiven Referenzverbindungen TC07-TC12 als GABA_A- α_5 -subtypselektive Liganden

T. Capito, M. Piel, F. Rösch
Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität

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.

Die α_5 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors ist hauptsächlich im Hippocampus des Säugetiergehirns exprimiert und macht dort einen Anteil von 20 % gegenüber allen anderen GABA_A-Rezeptoren aus. Diese relativ hohe Häufigkeit im Hippocampus lässt die Vermutung zu, dass diese Untereinheit einbezogen ist in die Kontrolle von Lern- und Gedächtnisvorgängen^[1,2,3]. Dies macht sie besonders interessant im Bezug auf neue, diagnostisch und therapeutisch verwendbare Erkenntnisse über neurodegenerativer Prozesse, in denen besonders die Gedächtnisfunktion und das Lernvermögen beeinträchtigt werden (Alzheimer, ischämie-bedingte Folgen eines Hirnschlags, posttraumatische Belastungsstörungen, traumatische Neurosen) und über eine allgemeine Verbesserung des Lern- und Gedächtnisvermögens.

Im Rahmen dieses Projektes sollen neuartige Liganden auf Basis von Substitutionen an 6-(6-Fluor-pyridin-2-yl)methoxy-7,8,9,10-tetrahydro-(7,10-ethano)-1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazins, angelehnt an Synthesvorschriften von Street et al.⁴ und Pesti et al.⁵, hergestellt werden. Es sollen 6 nichtradioaktive Referenzverbindungen (Tabelle 1) synthetisiert werden, die sich in einer Substitution des an Position 3 des 7,8,9,10-tetrahydro-(7,10-ethano)-1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazin-Grundgerüsts sitzenden Restes unterscheiden.

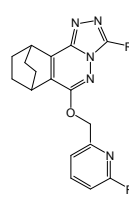
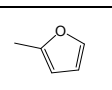
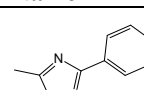
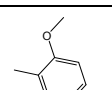
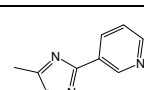
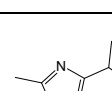
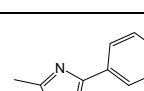
	R	Name
	 TC07	 TC10
	 TC08	 TC11
	 TC09	 TC12

Tabelle 1: Referenzverbindungen TC07-TC12

Experimentell: Das gewünschte Produkt soll durch eine mehrstufige Synthese dargestellt werden, wobei diese mit einer Addition von drei vorangehend synthetisierten Grundkörpern A, B und C abschließen soll. So soll Grundkörper ausgehend von Bicyclo[2.2.2]oct-2-en-2,3-dicarboxysäureanhydrid in drei Schritten zum gewünschten Hydrazin führen. Dabei soll zunächst das Anhydrid durch Kondensation mit Hydrazinhydrat umgesetzt werden. Aus der resultierenden Diazoverbindung soll durch die Einführung von Chlor mittels Phosphorylchlorid 3,6-Dichlor-4,5-diazatricyclo[6.2.2.2,7]dodeca-2(7), 3,5-trien entstehen, welches in einem letzten Schritt durch Substitution den Grundkörper A ergibt. Ausgehend von 2-Fluor-6-methylpyridin soll in einer Reaktion mit N-Chlor-succinimid durch radikalische Substitution und anschließender Hydrolyse der Grundkörper B dargestellt werden. Die Darstellung des Grundkörpers C soll erfolgen über eine Oximbildung des Eduktes 4-Pyridin-carbonitril und darauf folgender Deprotonierung mittels Natriumhydrid. Durch umsetzen mit Ethyloxalylchlorid soll durch eine Zyklisierung der Grundkörper C erhalten werden. Refluxieren des Grundkörpers A mit Grundkörper C in Dioxan soll durch Zyklisierung des in situ entstehenden Zwischenproduktes Carboxylhydrazin zu 6-Chlor-3-[3-(pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-7,8,9,10-tetra-hydro-(7,10-ethano)-1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazin führen. In der letzten Stufe sollen schließlich unter Einwirkung von Natriumhydrid auf 6-Chlor-3-[3-(pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-7,8,9,10-tetra-hydro-(7,10-ethano)-1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazin und Grundkörper B in DMF bei 60°C zur inaktiven Referenzverbindung kondensieren.

Mit Hilfe der Referenzverbindung soll eine geeignete Radioanalytik für die Radio-DC und Radio-HPLC etabliert werden, um bei den späteren radioaktiven ¹⁸F-Markierungsreaktionen eine eindeutige Identifizierung und Quantifizierung zu gewährleisten. Ferner sollen die Liganden auf ihre Affinität bezüglich der α_5 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors und auf ihre Lipophilie untersucht werden.

Referenzen:

- [1] N. Collinson, F. Kuenzi, W. Jarolimek et al., J Neurosci 22(13), 2002, 5572
- [2] F. Crestani, R. Keist, J.-M. Fritschy et al., Proc Natl Acad Sci USA 99(13), 2002, 8980
- [3] T.W. Rosahl, Current Drug Targets – CNS & Neurological Disorders 2, 2003, 207-212
- [4] Street L.J., Sternfeld F., Jelley R.A., Reeve A.J., Carling R.W., Moore K.W., McKernan R.M., Sohal B., Cook S., Pike A., Dawson G.R., Bromidge F.A., Wafford K.A., Seabrook G.R., Thompson S.A., Marshall G., Pillai G.V., Castro J.L., Atack J.R., MacLeod A.M., J Med Chem 47, 2004, 3642-3657
- [5] Pesti J.A., Huhn G.F., Xing J.Y., Fortunak J.M., J Org Chem 65, 2000, 7718-7722