

Synthese fluorsubstituierter 5-(Pyrimidin-4-yl)-isothiaz-3-ol-Derivate als potentielle Radioliganden für die PET

V. Kramer¹, V. Bockhardt², H. Lüddens², F. Rösch¹

¹Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, D-55128 Mainz, Germany;

²Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Unikliniken Mainz, Johannes Gutenberg-Universität, D-55128 Mainz, Germany

Einleitung: Die Positronen-Emissions-Tomographie spielt bei der Diagnose und Therapiekontrolle von neurodegenerativen und psychischen Erkrankungen eine wichtige Rolle. Hochaffine, kompetitive Rezeptorliganden sind zur Messung endogener Neurotransmitterkonzentrationen besonders wichtig, und wurden bereits für das serotonerge und dopaminerge Nervensystem beschrieben. Bis heute gibt es jedoch keine vergleichbaren Liganden für das GABA_A-Nervensystem, was für die Behandlung von Erkrankungen wie Alzheimer, Epilepsie, Depressionen und Neurosen sowie zur Erforschung des ZNS besonders wichtig wäre.

In den letzten Jahren sind durch Arbeiten von Frolund et al. neue hochaffine GABA_A-Rezeptorliganden, basierend auf einer Isothiazol-Grundstruktur, in den Vordergrund des Forschungsinteresses gerückt^[1]. Diese zeichnen sich gegenüber den 5-(Pyrimidin-4-yl)-isooxazol-Derivaten durch ihre deutlich bessere Affinität aus. Ziel dieser Arbeit war es daher fluorierte 4-(Naphthylmethyl)-5-(pyrimidin-4-yl)-isothiaz-3-ol-Derivate als potentielle Radioliganden für die PET zu entwickeln.

Experimentelles: Im Vordergrund der organischen Synthesen stand zunächst die Synthese des geschützten, iodierten 5-(Pyrimidin-4-yl)-isothiaz-3-ols (**8**) (siehe Abb. 1).

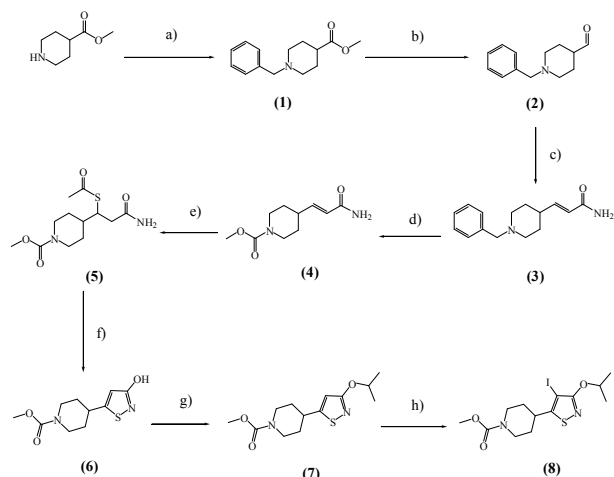


Abbildung 1: Synthese von 4-Iodo-3-isopropoxy-5-(methoxycarbonylpyrimidin-4-yl)-isothiazol: a) BzBr, K₂CO₃, THF, 98%; b) 1. LiAlH₄, THF 2. (COCl)₂, DMSO, TEA, 74%; c) Ph₃PCH₂CONH₂, THF, 62%; d) ClCOOEt, THF, 58%; e) AcSH/EtOAc, 57%; f) 1. NaOH 2. H₂O₂ 3. SO₂Cl₂, 84%; g) iPrBr, K₂CO₃, THF, 50%; h) ICl, HAc, 36%.

Dazu wurde zunächst Methylisonipecotat mit einer Benzylgruppe geschützt, mit LiAlH₄ zum Alkohol reduziert und nach Swern zum Aldehyd (**2**) oxidiert. Dieses wurde in einer Wittig-Reaktion zum Propenamid (**3**) umgesetzt und anschließend mit Methylchlorformiat

umgeschützt. Nach sauer-katalysierter Addition von Thioessigsäure wurde der Ringschluss zum Isothiazol (**6**) in einer mehrstufigen Eintopfsynthese mit NaOH, H₂O₂ und SO₂Cl₂ durchgeführt. Nach dem Einführen einer Isopropyl-Schutzgruppe wurde der Aromat (**7**) mit Iodchlorid iodiert, und konnte für die nachfolgenden Kopplungsreaktionen weiter verwendet werden.

Als weitere Kopplungskomponenten wurden in Position 1 substituierte 2-Formylnaphthalin-Derivate (**A1-A4**) ausgehend von 1-Hydroxynaphthalin-2-carbonsäure und 1-Brom-2-methylnaphthalin synthetisiert. Ein Syntheschema der verschiedenen Aldehyde ist in Abb. 2 gezeigt.

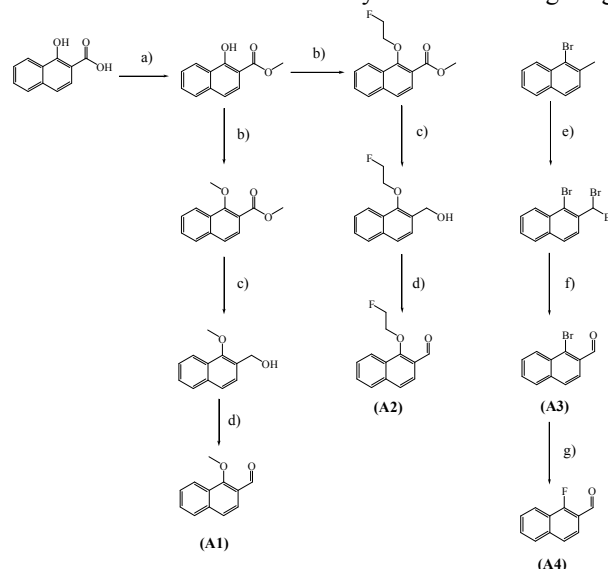


Abbildung 2: Synthese der 2-Formylnaphthalinderivate: a) Me₂SO₄, THF, 85%; b) RBr, LiH, DMF, 90-95%; c) LiAlH₄, THF, 90%; d) NaOCl, TEMPO, 87%; e) NBS, AIBN, 90%; f) NaOAc, HAc, 96%; g) TBAF, THF, reflux, 50%

Ergebnisse: Die Synthese des Grundkörpers (**8**) konnte mit guten Ausbeuten durchgeführt werden. Die Ausbeuten der Wittig-Reaktion und der aromatischen Iodierung lagen jedoch dabei deutlich unter den Literaturausbeuten. Im Falle der Iodierung ist dies auf das Sublimieren des Iodchlorids bei 80 °C zurückzuführen. Bei niedrigeren Temperaturen geht die Reaktionsausbeute ebenfalls zurück.

Ausblick: Die dargestellten Aldehyde sollen an den Grundkörper gekoppelt, die Addukte anschließend entschützt und auf ihre Affinitäten hin untersucht werden.

References

[1] Frolund et al.; J Med Chem; **2006**; 49; 1388