

Synthese des Markierungsvorläufers 5-(N-Methoxycarbonylpyrimidin-4-yl)-3-isopropoxy-4-(1-nitronaphthoyl)-isothiazol 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: Hochaffine, kompetitive Rezeptorliganden können zur Messung endogener Neurotransmitterkonzentrationen verwendet werden und spielen bei Diagnose und Therapiekontrolle neurologischer Erkrankungen mittels PET eine wichtige Rolle. Als Liganden an die GABA-Bindungsstelle des GABA_A-Rezeptors spielen fluorierte 4-(Naphth-2-ylmethyl)-5-(pyrimidin-4-yl)-isothiaz-3-ol-Derivate insbesondere bei der Behandlung und Diagnose von Erkrankungen wie Alzheimer, Epilepsie, Depressionen und Neurosen sowie zur Erforschung des ZNS eine wichtige Rolle. Ziel dieser Arbeit war es daher 4-(1-Nitronaphthoyl)-5-(pyrimidin-4-yl)-isothiaz-3-ol-Derivate als Markierungsvorläufer für die PET zu entwickeln.

Experimentelles: Zur Synthese des Markierungsvorläufers **VKMV1** musste zunächst das entsprechende Aldehyd **A5** dargestellt werden. Dazu wurde zunächst versucht das 2-Methyl-1-nitronaphthalin mit NBS zum Dibromid **A5a** umzusetzen, wobei jedoch kein Produkt erhalten wurde. In einer alternativen Synthese wurde daher mit *N,N*-Dimethylaminformamid-dimethylacetal das Alken **A5b** gebildet und anschließend mit NaIO₄ zum Aldehyd **A5** oxidiert (siehe Abbildung 1).

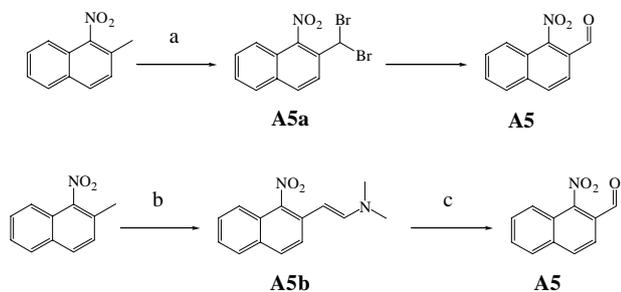


Abbildung 1: Synthese von 2-Formyl-1-nitronaphthalin: a) NBS, AIBN, CCl₄, reflux, 0%; b) DMF, *N,N*-DMF-dimethylacetal, reflux, 80%; c) NaIO₄, reflux, 74%.

Zur Synthese des Grundkörpers wurde anstatt der Methoxycarbonyl-SG eine Boc-SG verwendet, da sich diese nach einer erfolgreichen Radiosynthese leichter abspalten lassen sollte. So konnte der Thioester **MV1E** analog der Literatur^[1] dargestellt werden. Aufgrund der Säurelabilität der SG ließ sich **MV1E** nicht weiter zum Isothiazol **MV1F** umsetzen (siehe Abbildung 2). Daher wurde zur Synthese des MV wieder auf die Methoxycarbonyl- und die Isopropyl-SG zurückgegriffen. Der iodidierte Grundkörper **1** wurde dazu mit dem Aldehyd **A5** umgesetzt und der erhaltene Alkohol zum Markierungsvorläufer **VKMV1** oxidiert (siehe Abbildung 3).

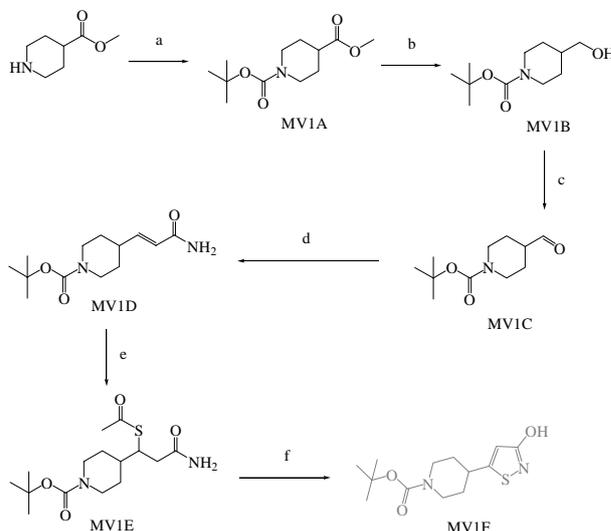


Abbildung 2: Synthese des Bocgeschützten-MV: a) Boc₂O, K₂CO₃, Wasser/THF, 93%; b) LiAlH₄, THF, 90%; c) Swern, 74%; d) Wittig 62%; e) AcSH, EtOAc, 57%; f) NaOH, H₂O₂, SO₂Cl₂, 0%.

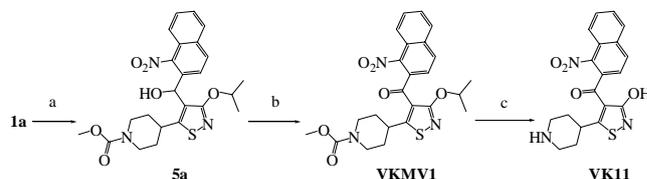


Abbildung 3: Synthese des Nitro-MV: a) EtMgBr, RCHO, THF, rt, 46%; b) Swern, 81%

Ergebnisse: Die Synthese des Markierungsvorläufers **VKMV1** gelang, analog zur Literatur^[1], in guten Ausbeuten. Die für die Markierung geeignetere Boc-SG konnte dabei jedoch aufgrund der Reaktionsbedingungen nicht verwendet werden.

Ausblick: In weiterführenden Arbeiten soll zunächst der Markierungsvorläufer konventionell fluoriniert und entschützt werden. Sollte es dabei nicht möglich sein die Schutzgruppen zu entfernen, soll der MV entsprechend umgeschützt werden (siehe Abbildung 4).

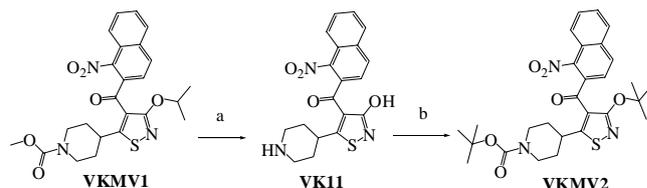


Abbildung 4: Synthese des MV (**VKM2**): a) HBr / HAc; b) Boc₂O, THF, Base

References

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