

Synthese und Evaluierung Hydantoin-substituierter Indolcarbonsäuren zur Visualisierung des NMDA-Rezeptorstatus mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

A. Bauman¹, M. Piel¹, S. Höhnemann¹, M. Jansen³, G. Dannhardt², F. Rösch¹

¹Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Strassmann-Weg 2, 55128 Mainz

²Institut für Pharmazie, Johannes Gutenberg-Universität, Staudingerweg 5, 55128 Mainz

³Department of Physiology & Biophysics, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, New York, USA

Im Rahmen dieses Projektes^{1,2} wurden neuartige Liganden auf Basis einer Hydantoin-substituierten Dichlorindol-2-carbonsäure, angelehnt an Synthesvorschriften von Jansen et al.³, hergestellt. Hierzu wurde die Leitstruktur im lipophilen Teil des Moleküls im Hinblick auf eine [¹⁸F]Fluorethylierung bzw. [¹¹C]Methylierung modifiziert. Zu diesem Zweck wurden 4 nichtradioaktive Referenzverbindungen (Abb. 1) dargestellt, die sich zum Einen in der Position des Fluorethoxy-Restes unterscheiden und zum Anderen veränderte elektronische Eigenschaften durch Einführen eines Elektronen-ziehenden Chlor-substituenten besitzen. Weiterhin wurde ein Ligand für eine Kohlenstoff-11-Markierung dargestellt. Mit Hilfe der Referenzverbindungen wurde, neben der pharmakologischen Evaluierung, auch eine geeignete Radioanalytik für die Radio-DC und Radio-HPLC etabliert, um bei den späteren radioaktiven Markierungsreaktionen eine eindeutige Identifizierung und Quantifizierung zu gewährleisten.

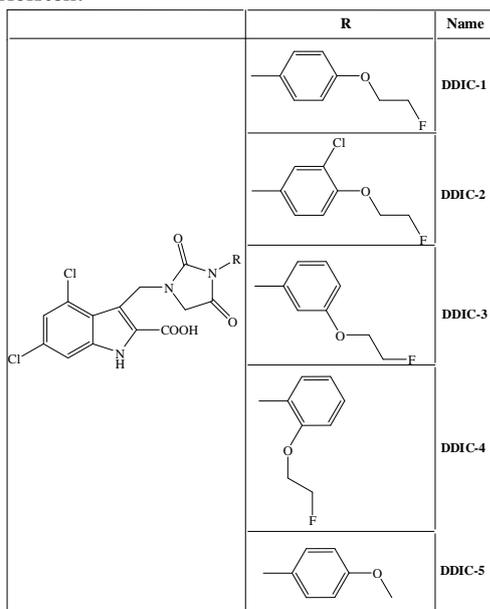


Abb. 1: Referenzverbindungen

Die *in vitro*-Affinität der 5 Referenzverbindungen DDIC-1 – DDIC-5 zur Strychnin-insensitiven Glycinbindungsstelle wurde über die Verdrängung des tritiierten Liganden [³H]MDL-105,519 an präparierten Ratten- oder Schweinehimmelmembranen ermittelt⁴. Neben der Affinität zur Rezeptorbindungsstelle stellt die Fähigkeit der Referenzverbindungen, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und an ihren Wirkort zu gelangen, ein wichtiges Kriterium dar. In der Regel geschieht dies durch passiven Transport oder Diffusion durch Lipidmembranen. Ein wesentlicher Parameter für die Effizienz dieses Transportvorgangs stellt die Lipophilie einer Substanz dar. Die experimentelle Bestimmung der Lipophilie einer Verbindung erfolgt durch Bestimmung ihres logP-Wertes,

welche den Logarithmus des Verteilungskoeffizienten in einem Octanol/Wasser-Systems darstellt. Da für die Hirngängigkeit einer Verbindung insbesondere die Lipophilie bei einem pH-Wert von 7,4 von hohem Interesse ist und die zu untersuchenden Referenzverbindungen in diesem pH-Bereich in mehreren Ladungszuständen vorliegen können, wurde anstatt des logP der logD (engl.: distribution coefficient) bei einem pH-Wert von 7,4 bestimmt:

$$\log D = \log \frac{\sum_{i=1}^N [\text{Molekül}]_{\text{Octanol}}^x}{\sum_{i=1}^N [\text{Molekül}]_{\text{Wasser}}^x}$$

mit x = Ladung und N = Anzahl der Spezies.

Die hierbei erhaltenen Parameter sind in Abb. 2 zusammengefasst.

Name	IC ₅₀ [nM]	logD _{7,4}
DDIC-1	95	2.07
DDIC-2	493	2.53
DDIC-3	43	2.12
DDIC-4	14	1.51
DDIC-5	47	2.26

Abb. 2: Lipophilien der Verbindungen

Aus der Literatur ist bekannt, dass die optimale Lipophilie für eine gute Hirngängigkeit bei einem logD_{7,4} ~ 2 liegt. Die ermittelten Werte sind daher insgesamt sehr viel versprechend. Insbesondere sind die Verbindungen DDIC-1 und DDIC-3 für [¹⁸F]-Markierungen und DDIC-5 für [¹¹C]-Markierungen interessant, da sowohl die IC₅₀-Werte als auch die logD_{7,4}-Werte den hohen Anforderungen genügen. Damit sind wesentliche Parameter der Liganden für eine erfolgreiche Visualisierung des NMDA-Rezeptorstatus erfüllt worden. Die Verbindung DDIC-2 besitzt zwar einen exzellenten logD_{7,4}-Wert, scheidet aber durch den hohen IC₅₀-Wert als potentieller Kandidat aus. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangt man bei Verbindung DDIC-4. Zwar liegt eine hohe Affinität vor, bedingt durch die niedrige Lipophilie scheidet aber auch diese Verbindung als Kandidat aus.

Neben der Möglichkeit, wertvolle diagnostische und therapeutische Informationen über die Beteiligungen des Rezeptors an neurologischen Erkrankungen mittels PET zu erhalten, ordnen sich diese Studien ein in die Strategie der pharmazeutischen Arbeitsgruppe Prof. Dr. Dannhardt zur Entwicklung von neuartigen Medikamenten mit Wirkungsmechanismen am NMDA-Rezeptor.

References

- Bauman, A. et al.; Jahresbericht **2003**
- Bauman, A. et al.; Jahresbericht **2004**
- Jansen, M.; Potschka, H.; Brandt, C.; Löschner, W.; Dannhardt G.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 64-73
- Dannhardt G., Kohl B. K.; *Curr. Med. Chem.*, **1998**, *5*, 253-263