

Synthese und Evaluierung von neuen Derivaten als potentielle Kandidaten zur molekularen Bildgebung des NMDA-Rezeptors mit Fluor-18

T. Betzel¹, M. Piel¹, T. Capito¹, C. Edinger², G. Dannhardt², F. Rösch¹
 Institut für Kernchemie¹, Institut für Pharmazie², Johannes Gutenberg-Universität, 55128 Mainz

Einleitung: Der N-Methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptor ist an einer Vielzahl von neuroexzitatorischen Vorgängen beteiligt und spielt eine wichtige Rolle bei neurologischen Fragestellungen.

Experimentelles: Angelehnt an Leitstrukturen, die eine hohe Affinität zur Strychnin-insensitiven Bindungsstelle zeigen, wurden zwei potentielle Referenz-Liganden dargestellt, die auf ihre Eignung zur Visualisierung des NMDA Rezeptors getestet werden sollen. In einer 8-stufigen Synthese wurde eine Imidazolidin-substituierte Indol-carbonsäure dargestellt¹, bei der an einer phenolischen Hydroxygruppe ein Fluorethylrest mit Hilfe von 1,2-Brom-fluorethan eingeführt wurde. Parallel dazu wurde in einer 7-stufigen Synthese ein Chinolin-2-on-Derivat aufgebaut², welches ebenfalls an einer phenolischen Hydroxyfunktion fluorethyliert wurde.

Ihre Fluor-18 markierten Analoga [¹⁸F]4,6-Dichloro-3-{3-[4-(2-fluor-ethoxy)-phenyl]-2-oxo-imidazolidin-1-ylmethyl}-1H-indol-2-carbonsäure ([¹⁸F]TBI-1) und [¹⁸F]7-Chlor-3-{3-[4-(2-fluor-ethoxy)-phenoxy]-phenyl}-4-hydroxy-1H-chinolin-2-on ([¹⁸F]TBC-1), vgl. Abb. 1, sind vielversprechende Kandidaten, um den NMDA-Rezeptor mittels PET zu visualisieren. Von beiden inaktiven Referenzverbindungen wurde der logP-Wert mit der HPLC-Methode bei einem pH von 7,3 unter physiologischen Bedingungen (Sörensen-Puffer) als Maß für die Lipophilie der Substanz bestimmt, um eine Aussage über das Passieren der Blut-Hirn-Schranke zu treffen.

Ergebnisse: Es wurde der logP-Wert von TBI-1E, TBI-1 und TBC-1 zu 3,45, 1,31 und 0,34 bestimmt. Auffällig ist der niedrige logP-Wert für TBC-1. Er deutet darauf hin, dass die Substanz recht hydrophil ist. Der logP-Wert von TBI-1E wurde bestimmt, falls die freie Säure, welche essentiell für die Bindung ist, nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren sollte. Hierzu sollte der entsprechende Ethylester in der Lage sein und durch Esterasen im Hirn sollte die Carbonsäure freigelegt werden. Parallel dazu gibt es auch andere Transportvorgänge in das Gehirn, so dass der logP-Wert nur ein Richtwert ist.

Ausblick: Im nächsten Zug sollen die *in vitro*-Affinitäten der inaktiven Referenzverbindungen über die Verdrängung des tritierten Liganden [³H]MDL-105,519 an präparierten Ratten- oder Schweinehirnmembranen erfolgen. Zeitgleich soll eine Variation des Fluorethylrests im aromatischen Teil von TBI erfolgen, siehe Abb. 1. Auf Grund der niedrigen logP-Werte wird angestrebt, die Struktur durch die Einführung eines alternativen Strukturelements dahingehend zu modifizieren (TBV-1).³

Abb. 1: Überblick der Referenzverbindungen

Struktur	R	Name
		TBI-1E
		TBI-1
		TBI-2
		TBI-3
		TBC-1
		TBV-4

Literatur

- ¹ M. Jansen et. al.; Hydantoin-Substituted 4,6-Dichloroindole-2-carboxylic Acids as Ligands with High Affinity for the Glycine Binding Site of the NMDA Receptor; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 64-73
- ² A. Kreimeyer et. al.; Evaluation and Biological Properties of Reactive Ligands for the Mapping of the Glycine Site on the N-Methyl-D-aspartate (NMDA) Receptor; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4394 – 4404
- ³ Romano Di Fabio et al.; Substituted Indole-2-carboxylates as *in Vivo* Potent Antagonists Acting as the Strychnine-Insensitive Glycine Binding Site; *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 841-850