

Synthese, ^{18}F -Markierung und Evaluierung von Indol-2-carbonsäuren zur Visualisierung der strychnininsensitiven Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors

A. Schulz¹, M. Piel¹, F. Rösch¹

¹ Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 55128 Mainz

Einleitung: Der NMDA-Rezeptor spielt eine wichtige Rolle bei Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Schizophrenie und Schlaganfällen. Um die Rezeptorfunktion zu untersuchen und die Belegung der strychnininsensitiven Glycinbindungsstelle zu visualisieren, wurden verschiedene Liganden entwickelt, die *in vitro* eine hohe Affinität aufweisen. Allerdings sind diese Liganden häufig aufgrund ihrer polaren Strukturen nicht hirngängig.

Die Blut-Hirn-Schranke (BBB, *blood brain barrier*) ist eine Barriere des zentralen Nervensystems, die das Eintreten von schädlichen Substanzen verhindern soll. Sie ist gekennzeichnet durch eng verbundene Epithelzellen, die durch sogenannte *tight junctions* verbunden sind. Neben der passiven Diffusion, gibt es eine große Anzahl von aktiven Transportkanälen, die ausgewählte Substanzen wie Aminosäuren und Zucker in das zentrale Nervensystem einschleusen. Die passive Diffusion durch diese lipophile Membran gelingt nur ausreichend unpolaren Substanzen ($\log D = 2 - 3$) mit einem möglichst geringen Molekulargewicht (≤ 500 g/mol).

Einige substituierten Indol-2-carbonsäuren sind als hochpotente Liganden bekannt (s. Abb. 1). Die freie Carbonsäurefunktion ist dabei essentiell für die Bindung am Rezeptor. Andererseits erniedrigt diese Säurefunktion deutlich die Lipophilie, so dass der Ligand die BBB nicht durch Diffusion überwinden kann.

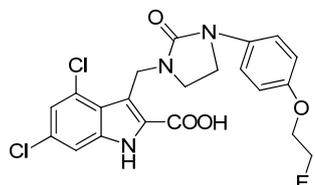


Abbildung 1: Hochpotenter ($K_i = 0,9$ nM) Ligand der Glycinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors.

Für den in Abb. 1 gezeigten Liganden hat die freie Säure einen $\log D$ Wert von 0,50 und eine Affinität von $K_i = 0,9$ μM [1].

Ziel dieser Arbeit ist es, Carbonsäureester als *Prodrugs* zu entwickeln, die aufgrund erhöhter Lipophilie in der Lage sind die BBB zu überwinden und im Gehirn durch die vorhandenen Esterasen gespalten zu werden, so dass die eigentliche substituierte Indol-2-carbonsäure frei wird. Zunächst sollen Modellverbindungen ohne Substitution in der Position 3 für erste Stabilitätstests synthetisiert werden (s. Abb. 2).

Methoden: Es wurden zwei verschiedene Ansätze gewählt: Zum einen sollten mäßig stabile Doppel-ester hergestellt werden, die im Gehirn leicht gespalten werden können, aber im Blutplasma eine ausreichende biologische

Halbwertszeit aufweisen, so dass der Ester das Gehirn erreichen kann.

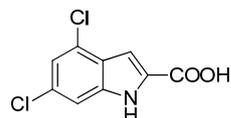


Abbildung 2: Modellverbindung ohne Substitution in Pos. 3.

Hier sollen verschiedene Strukturen variiert werden und der Einfluss der Struktur auf die biologische Halbwertszeit im Blutplasma untersucht werden.

Ergebnisse und Ausblick: Es wurde bisher der 4,6-Dichlorindol-2-carbonsäure 1-[[[(cyclohexyloxy)carbonyl]-oxy]-1-ethylester erfolgreich hergestellt (s. Abb. 3).

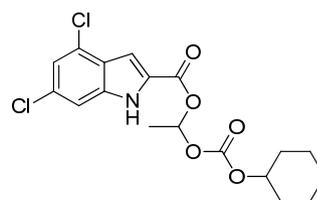


Abbildung 3: Doppel-ester der Modellverbindung ohne Substitution in 3-Position

Zum anderen soll ein Dihydropyridin über einen kurz-kettigen Linker an die Carbonsäure gekoppelt werden, welches dann im Gehirn eine dem NADH/NAD⁺-System analoge Umwandlung zum Pyridiniumsalz erfährt. Das lipophile Dihydropyridin kann die BBB überwinden, während das lipophobe Pyridinium-Salz nicht mehr über Diffusion durch die lipophile Membran austreten kann. Es kommt also zu einem sogenannten *Trapping*. Die anschließende Esterspaltung durch die bereits erwähnten Esterasen, kann dann zur Freisetzung des Liganden und der Bindung an den Rezeptor führen. Dieser Ansatz wird Chemical-Delivery System genannt [2]. Bisher konnten hier noch keine zufriedenstellenden Ausbeuten in der Veresterung des Hydroxyethylnicotinamids mit der Modellverbindung erzielt werden.

References

- [1] T. Betzel, Dissertation Uni Mainz 2010.
- [2] L. Perioli *et al.*, Eur. J. Med. Chem. 39 (2004) 715-27.