

Synthese und Untersuchung substituierter Indol-2-carbonsäureester als Modellverbindungen zur Visualisierung der strychnininsensitiven Glycinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors

A. Schulz¹, M. Piel¹, F. Rösch¹

¹Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Germany

Der NMDA-Rezeptor spielt eine wichtige Rolle beim Lernen. Fehlfunktionen des Rezeptors treten bei Morbus Parkinson, Schizophrenie und Schlaganfällen auf. 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 ist eine Barriere des zentralen Nervensystems, die das Eintreten von 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 in das zentrale Nervensystem einschleusen. Die passive Diffusion durch die lipophile Membran kann nur bei ausreichend lipophilen Substanzen ($\log D = 2-3$), deren Gewicht ca. 500 g/mol nicht überschreitet, stattfinden.

Die substituierten Indol-2-carbonsäuren sind hochpotente Liganden. Die freie Carbonsäurefunktion ist dabei essentiell für die Bindung am Rezeptor. Diese Funktion erniedrigt die Lipophilie jedoch so sehr, dass der Ligand die Blut-Hirn-Schranke nicht durch Diffusion überwinden kann.

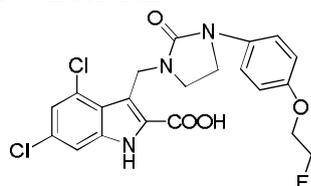


Abbildung 1: Ligand der Glycinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors

Die freie Säure hat einen $\log D$ Wert von 0,50 und eine Affinität von $K_i = 0,9 \mu\text{M}$ [1].

Die Aufgabe in der hier vorgestellten Diplomarbeit war es, Carbonsäureester zu entwickeln, die aufgrund erhöhter Lipophilie in der Lage sind die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und im Gehirn durch die vorhandenen Esterasen gespalten zu werden, so dass die eigentliche substituierte Indol-2-carbonsäure frei wird. Zunächst wurden Modellverbindungen ohne die Substitution in der Position 3 für erste Stabilitätstests synthetisiert.

Für diese Aufgabe wurden zwei verschiedene Ansätze gewählt: Zum einen wurden mäßig stabile Doppelester hergestellt, die im Gehirn leicht gespalten werden können, aber im Blutplasma eine ausreichende Halbwertszeit

aufweisen, so dass der Ester das Gehirn erreichen kann. Hier wurden verschiedene Strukturen variiert und der Einfluss der Struktur auf die Halbwertszeit im Blutserum untersucht. Dabei wurden der 4,6-Dichlorindol-2-carbonsäure [[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]ethylester und 4,6-Dichlorindol-2-carbonsäure-[(*t*-butyloxy)carbonyl] methylester erfolgreich hergestellt und untersucht. Hierbei wurde festgestellt, dass beide Verbindungen im Serum stabil sind. Da eine moderate Stabilität sinnvoll ist, sollen weitere Ester untersucht werden.

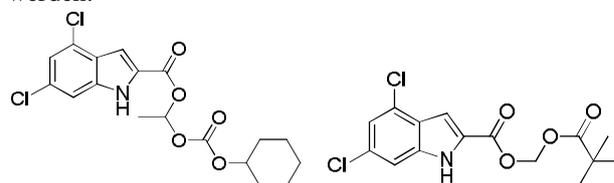


Abbildung 2: Doppelester der Modellverbindung ohne Substitution in 3-Position

Zum anderen sollte ein Dihydropyridin über einen kurzkettigen 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 Blut-Hirn-Schranke überwinden, während das lipophobe Pyridinium-Salz nicht mehr durch 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 [2] genannt. Es konnten hier keine zufriedenstellenden Ausbeuten in der Veresterung des Hydroxyethylnicotinamids mit der Modellverbindung erzielt werden.

References

- [1] T. Betzel, Dissertation 2010.
- [2] L. Perioli, V. Ambrogi, C. Bernadini, G. Grandolini, M. Ricci, S. Giovagnoli, C. Rossi, European Journal of Medicinal Chemistry 39 (2004) 715–727