

Bestimmung der Lipophilie des NMDA-Antagonisten [^{18}F]ADTC1 und seines Esters

M. Piel¹, G. Dannhardt², F. Rösch¹

¹Institut für Kernchemie, ²Institut für Pharmazie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

In Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. Dannhardt des Institutes für Pharmazie wurden die Synthese [1] und die ^{18}F -Fluorethylierung [2] des selektiven NMDA-Rezeptorantagonisten ADTC1 erarbeitet, Abb.1:

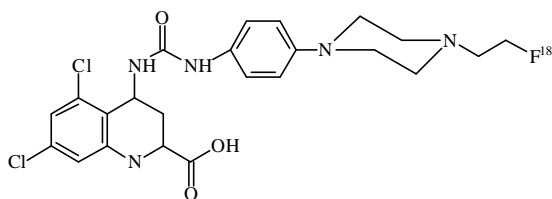


Abb.1: [4-(N-(2- ^{18}F -Fluorethyl)piperazinyl)phenyl]amino-carbonyl]amino]-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,3,4-nolin-2-carbonsäure ([^{18}F]ADTC1)

Im Zuge einer weiteren Evaluierung wurde die Lipophilie von ADTC1 und seiner Vorstufe, dem entsprechenden Ethylester, ermittelt. Dies sollte eine erste Abschätzung der Hirngängigkeit der Verbindung ermöglichen, die essentiell für Neuroliganden dieser Klasse ist. Die Abschätzung dieser Lipophilie wurde mittels des logP durchgeführt, der eine Verteilung der Verbindung in einem Octanol/Wasser-Gemisch darstellt:

$$\log P = \log \frac{c(\text{Octanol})}{c(\text{Wasser})}$$

Abb.2: Definition des logP

Als optimaler Wert für einen hirngängigen Neuroliganden gilt ein logP von 2,5-3,0. Neuroliganden mit einem niedrigeren logP besitzen zumeist eine zu geringe Hirngängigkeit und Liganden mit einem höheren logP neigen zur Ausbildung starker unspezifischer Bindungen, welche unerwünscht sind.

Neben dem fluorierten Liganden ADTC1 wurde auch die Lipophilie der Vorstufe, des entsprechenden fluorierten Ethylesters des ADTC1, untersucht. Letztere Verbindung stellt zwar kein rezeptoraffines Molekül dar, da die freie Carbonsäure essentiell für eine hohe NMDA-Rezeptoraffinität ist, aber infolge hoher Konzentrationen von Esterasen im Gehirn besteht die Möglichkeit, daß der Ester im Gehirn verseift und die freie Carbonsäure so *in situ* dargestellt wird.

Zur Bestimmung der Lipophilie wurde der Markierungsvorläufer ^{18}F -fluorethyliert und mittels HPLC auf einer RP18EC-Säule, mit Acetonitril/0.1%ige Trifluoressigsäure (35/65) als Eluens gereinigt, auf einer RP-Kartusche fixiert und mit wenig Methanol eluiert.

Um die pH-Abhängigkeit der Lipophilie des ^{18}F -fluorethylierten Esters zu untersuchen, wurden Aliquote in ein Wasser/Octanol-Gemisch gegeben, dessen wässrige Phase über Natriumdihydrogenphosphat-/Dinatrium-

hydrogenphosphat-Puffer bzw. Glycin/Natrium-hydroxid-Puffer gepuffert war. Mit Hilfe dieser Puffer wurde die Lipophilie des Esters über einen pH-Bereich von 5-12,6 gemessen, Abb.3:

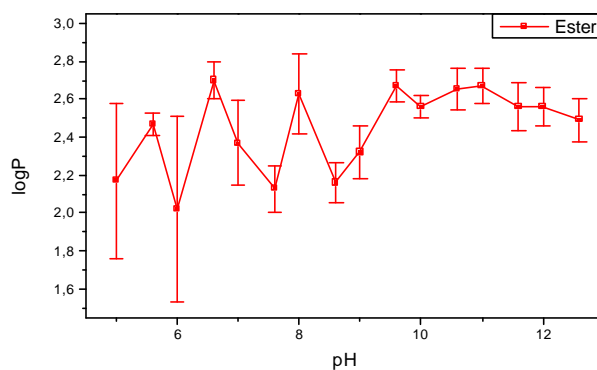


Abb.3: Lipophilie des Ethylesters von [^{18}F]ADTC1

Zur Darstellung der freien Säure des [^{18}F]ADTC1 wurde der Ester mit 2ml Methanol und 200 μl einer 1 n Lithiumhydroxidlösung versetzt und für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Lösung mit Wasser verdünnt, auf einer EN-Kartusche fixiert und mit wenig Ethanol eluiert. Die Bestimmung der Lipophilie von [^{18}F]ADTC1 erfolgte analog zum Ester, Abb.4.

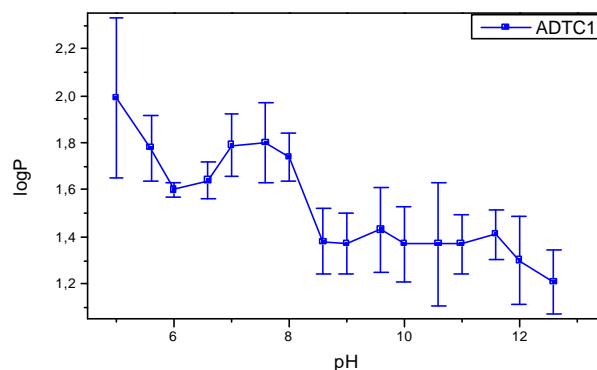


Abb.4: Lipophilie von [^{18}F]ADTC1

Die Lipophilie des Esters im physiologisch interessanten pH-Bereich von 6-8 ist mit einem logP von ca. 2,5 ausreichend für eine gute Hirnaufnahme. Eine Anreicherung der Verbindung im Hirn nach *in situ* Esterspaltung bleibt experimentell zu prüfen. Wie zu erwarten, ist dagegen die Lipophilie der freien Säure mit einem logP von ca. 1,7 im physiologischen pH-Bereich deutlich geringer als die des Esters. Aufgrund dieser geringen Lipophilie ist eine sehr geringe Hirnaufnahme dieser Verbindung zu erwarten.

-
- [1] M. Piel et al., Jahresbericht 1998, Beitrag B2
[2] M. Piel et al., Jahresbericht 1999, Beitrag B3