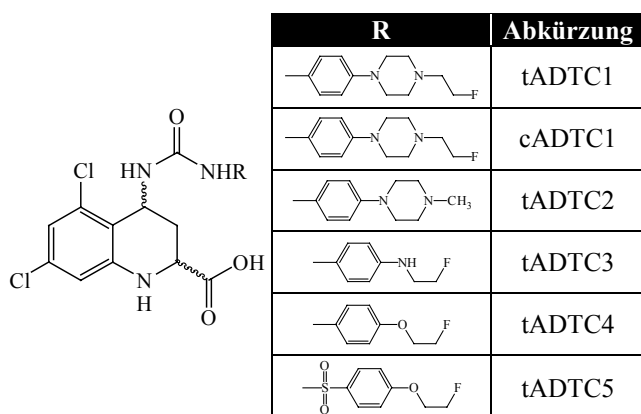


# Bestimmung der Lipophilie der NMDA-Antagonisten tADTC1 – tADTC5

M. Piel<sup>1</sup>, R. Schirmacher<sup>1</sup>, G. Dannhardt<sup>2</sup>, F. Rösch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Kernchemie, Universität Mainz, <sup>2</sup>Institut für Pharmazie, Universität Mainz

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Pharmazie wurden verschiedene NMDA-Rezeptorantagonisten auf Basis der 4-Amino-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-carbonsäure dargestellt [1]. Im Rahmen dieser Untersuchung sollte nun die Lipophilie der Liganden in Form des logD untersucht werden, da diese ein wichtiges Kriterium für die Fähigkeit einer Verbindung ist, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Dabei ist bekannt, dass die optimale Lipophilie für eine gute Hirngängigkeit bei einem logD von 2-3 liegt.



Tab. 1: Synthetisierte 4-Amino-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-carbonsäurederivate

Die systematische experimentelle Bestimmung der Lipophilien der Verbindungen erfolgte mittels zweier Verfahren, der HPLC- und der Titrationsmethode:

**HPLC-Methode:** Die Elution von Substanzen über eine RP-Phase erfolgt in Abhängigkeit von dem Verteilungskoeffizienten Wasser / RP-Phase, wobei wasserlösliche Verbindungen zuerst und lipophile Substanzen zuletzt eluiert werden [2]. Dieser Sachverhalt ermöglicht es, Beziehungen zwischen der Retentionszeit  $t_r$  auf einer RP-Säule und der Lipophilie herzustellen. Zur praktischen Durchführung wurde mit Verbindungen mit bekanntem logD eine Eichgerade erstellt und durch Bestimmung der Retentionszeit der Testsubstanzen der logD bestimmt.

**Titrationmethode:** Titriert man eine schwache Säure, gibt dann ein der wässrigen Phase äquivalentes Volumen Octanol hinzu und titriert dieses Zweiphasensystem erneut, so unterscheiden sich die beiden Titrationskurven am deutlichsten im Pufferbereich der Säure, falls die protonierte Säure in Octanol löslich ist [3]. Die Differenz zwischen beiden Werten ist ein Maß für die Lipophilie der Säure, denn je höher diese Differenz, desto lipophiler ist die Verbindung. Im Zuge der praktischen Durchführung dieser Methode mussten daher zuerst die  $pK_a$ -Werte der Liganden ermittelt werden, wobei sich die in Tab. 2 angegebenen Werte ergaben. Durch eine zweite Titration in einem Octanol/Wasser-Gemisch wurden dann die Lipophilieprofile der Liganden ermittelt (Abb. 1). Da die Testsubstanz während der Titration im gelösten Zustand vorliegen muss, und es im Falle der Liganden ADTC1 und ADTC2 zur Ausbildung eines Niederschlages kam, konnte für dies Verbindungen das Lipophilieprofil nicht ermittelt werden.

Referenzsubstanz	$pK_{a1}$	$pK_{a2}$	$pK_{a3}$	$pK_{a4}$
tADTC1	1,83	2,31	4,42	6,42
cADTC1	1,91	2,28	4,85	6,30
tADTC2	1,60	2,59	4,14	7,61
tADTC3	2,61	3,48	4,29	—
tADTC4	2,58	4,19	—	—
tADTC5	2,34	4,00	5,50	—

Tab. 2:  $pK_a$ -Werte der Liganden

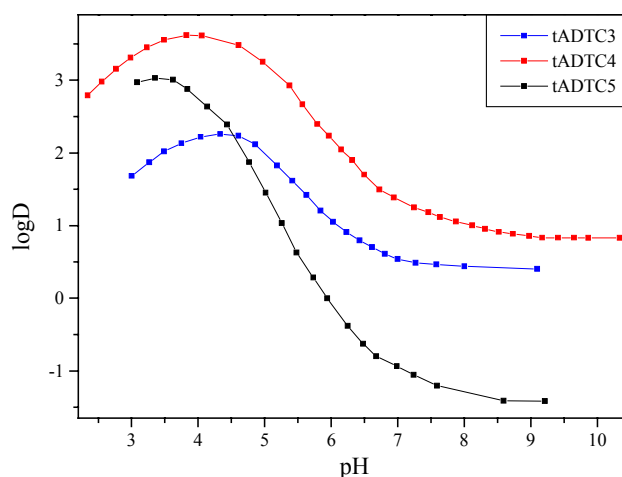


Abb. 1: Lipophilieprofile der Liganden tADTC3 – tADTC5

**Ergebnisse:** Betrachtet man die Ergebnisse der beiden Verfahren, so weit dies im Bereich von drei Liganden möglich ist, so liefern sie, bis auf tADTC3, identische Ergebnisse. Aufgrund dieser Resultate sollten die Liganden ADTC1, ADTC2 und ADTC4 die günstigsten Eigenschaften zur Passage der Blut-Hirn-Schranke zu besitzen, wobei letzterer noch den Vorteil einer geringeren Tendenz zur Ausbildung von H-Brücken besitzt und somit *in vivo* die höchste Hirnaufnahme besitzen sollte (Tab. 3).

Ligand	logD <sub>7,4</sub> (HPLC)	logD <sub>7,4</sub> (Titration)
tADTC1	1,27	—
cADTC1	1,26	—
tADTC2	1,26	—
tADTC3	1,04	0,47
tADTC4	1,28	1,18
tADTC5	-1,16	-1,15

Tab. 3: Ermittelte Lipophilien der Liganden

## Literatur:

- [1] M. Piel, „Synthese, n.c.a. <sup>18</sup>F-Markierung und Evaluierung von Antagonisten der Strychnin-unempfindlichen-Glycinbindungsstelle auf Basis der 4-Amino-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure“, Dissertation, Mainz 2001
- [2] OECD guideline for testing chemicals 117
- [3] A. Avdeef et al., J. Pharmaceut. Biomed. Anal. **20**, 631 (1999)