

# Synthese einer Hydantoin-substituierten Indol-2-carbonsäure als potentiellen NMDA-Antagonisten zur Visualisierung des Rezeptorstatus

A. Bauman<sup>1</sup>, M. Piel<sup>1</sup>, M. Jansen<sup>2</sup>, G. Dannhardt<sup>2</sup>, F. Rösch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Strassmann-Weg 2, 55128 Mainz

<sup>2</sup>Institut für Pharmazie, Johannes Gutenberg-Universität, Staudingerweg 5, 55128 Mainz

L-Glutamat stellt den wichtigsten und am häufigsten vorkommenden exzitatorischen Neurotransmitter im zentralen Nervensystem (ZNS) des Menschen dar.<sup>1</sup> Klassifiziert man die sogenannten exzitatorischen Aminosäurerezeptoren, so lassen sich zwei Hauptgruppen unterscheiden. Eine Gruppe, die sogenannten metabotropen Rezeptoren, sind an G-Proteine gekoppelt, während die andere Gruppe die ionotropen Rezeptoren bildet. Der NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) Rezeptorkomplex, ein Subtyp der ionotropen Rezeptoren, ist an der Signaltransmission im ZNS beteiligt, und spielt insbesondere bei Lern und Gedächtnisvorgängen eine entscheidende Rolle. Der NMDA-Rezeptorkomplex kann über die Bindungsstellen für die endogenen Liganden (L-Glutamat, L-Glycin) beeinflusst werden, weist aber nach bisherigen Untersuchungen noch weitere Bindungsareale auf, über die er modulierbar ist (Polyamin-, Zink- und Magnesiumbindungsstelle). Aufgrund seiner besonderen Bedeutung sowohl bei akuten (Schlaganfall, Trauma), als auch chronischen Erkrankungen (Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer), wäre eine nicht-invasive Visualisierung des NMDA-Rezeptorkomplexes wünschenswert.

Ziel dieser Arbeit ist die Synthese, *in vitro*-Testung und Markierung eines <sup>18</sup>F-fluorierten Liganden, der eine hohe Affinität zur Glycinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors besitzt. Als Leitstruktur wurde eine Hydantoin-substituierte Indolcarbonsäure verwendet, welche am Institut für Pharmazie der Universität Mainz im Rahmen einer Dissertation als vielversprechende Verbindung dargestellt und evaluiert wurde.<sup>2,3</sup>

Betrachtet man die Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Leitverbindung, so stellen sich bestimmte funktionelle Gruppen als essentiell heraus (Abb. 1). Insbesondere sind die Wasserstoffbrücken Donor- bzw. Akzeptor-Positionen sowie die deprotonierte Carboxylfunktion für eine erfolgreiche Wechselwirkung mit dem positiv polarisierten Rezeptormolekül notwendig. Eine Affinitätssteigerung konnte weiterhin durch 3,5-Dichlorsubstitution bzw. durch lipophile Gruppen im „nordöstlichen“ Teil des Moleküls erreicht werden. Desweiteren können in diesem Bereich Derivatisierungen durchgeführt werden, ohne dass es zu drastischen Affinitätsveränderungen kommen muss.<sup>4</sup>

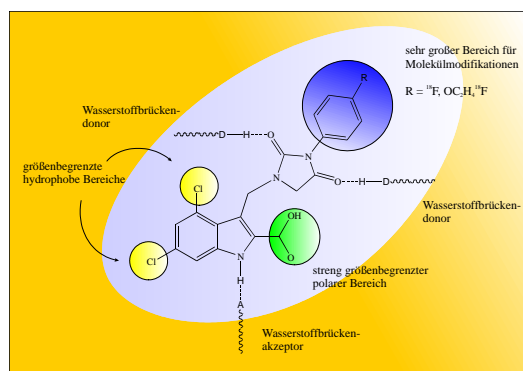


Abb. 1: Struktur-Wirkungsbeziehungen

Die Synthese des Indol-2-carbonsäure-derivates **8** wurde ausgehend von 4,6-Dichlorphenylhydrazin **1** durchgeführt. In einer Reaktion mit Ethylpyruvat wurde das entsprechende 3,5-Dichlorphenylhydrazon **2** als E/Z-Diastereomerenpaar erhalten, das sich säulenchromatographisch leicht trennen lässt. Die Überführung des Hydrazons in das entsprechende Indol erfolgte nach Fischer. Protonenkatalysiert erfolgte eine Tautomerisierung des Hydrazons in das Enhydrazin, welches durch [3,3]sigmatrope Umlagerung unter Abspaltung von Ammoniak in das Indol **3** übergeht. Die Einführung der Aldehydgruppe erfolgte in einer Vilsmeier-Synthese mittels N-Methylformanilid und Phosphorylchlorid.

Nach Anlagerung des Glycinsäuremethylesters und reduktiver Aminierung in Anwesenheit von Natriumacetoxyborhydrid wurde Verbindung **5** erhalten, das mit Triphosgen und anschließender Zugabe von 4-(2-fluorethoxy)anilin zum Harnstoffderivat **6** umgesetzt wurde. Der Ringschluss zum Hydantoin **7** erfolgte mittels Natriuethanolat in ethanolischer Lösung.

In der letzten Stufe erfolgte schließlich die Hydrolyse des Carbonsäureesters **7** mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung in THF bei Raumtemperatur zur kalten Standardverbindung **8**.

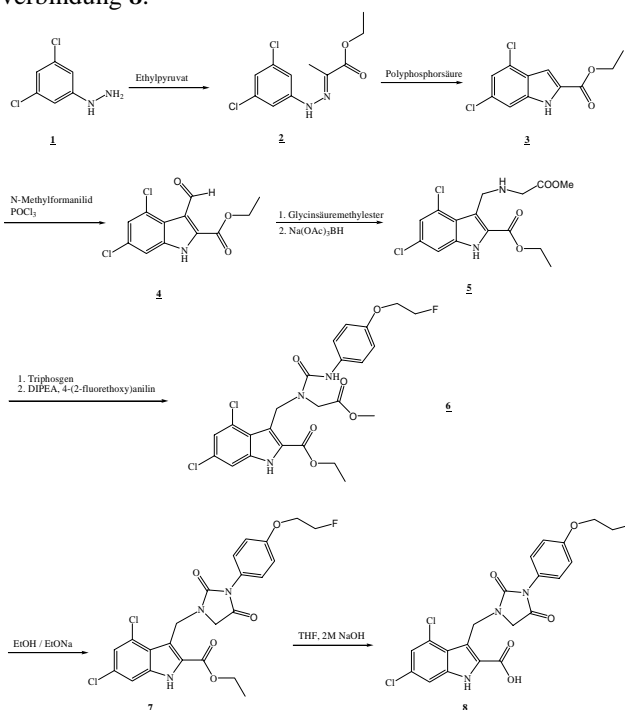


Abb. 2: Syntheschema zur Darstellung der kalten Standardverbindung

1. Stark, H.; Graßmann, S.; Reichert, U.; *Pharmazie in unserer Zeit* 2000, 3, 159-166
2. Micheli, F.; Di Fabio, R.; et al. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem* 1999, 332, 271-278
3. Jansen, M.; Dissertation; Universität Mainz 2001
4. Jansen, M.; Potschka, H.; Brandt, C.; Löschner, W.; Dannhardt G.; *J. Med. Chem.* 2003, 46, 64-73