
6

**Jodium-123 en Fluor-18 gelabelde analoga van
WAY-100635 als potentiële radioliganden voor het
visualiseren van de 5-HT_{1A} receptor in de hersenen**

**Samenvatting, resultaten en conclusies van het
onderzoek**

Samenvatting

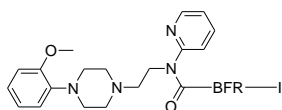
De serotonine 1A (5-HT_{1A}) receptor komt bij de mens voornamelijk tot expressie in de raphe nuclei in de hersenstam, en in de limbische voorhersenen (hippocampus, entorhinale cortex en septum). Deze receptor lijkt een belangrijke rol te spelen bij een aantal aandoeningen zoals bv. depressie, angststoornissen, schizofrenie, en de ziekte van Alzheimer. Studies met behulp van partiële 5-HT_{1A} agonisten, zoals het anxiolytische middel buspiron, suggereren dat de 5-HT_{1A} receptor betrokken is bij het ontstaan en de behandeling van depressie. Deze gegevens impliceren het belang van de 5-HT_{1A} receptor als een target voor medicijnen en/of als een marker om de onderliggende pathofysiologie van een aantal belangrijke neuropsychiatrische aandoeningen te bestuderen. Moleculaire beeldvormingstechnieken zoals Positron Emission Tomography (PET) of Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) kunnen waardevolle informatie verschaffen in het onderzoek naar de veranderingen in de beschikbaarheid van de 5-HT_{1A} receptor. Echter, het klinisch gebruik van de bekende PET tracer, de 5-HT_{1A} receptor antagonist [*carbonyl*-¹¹C]-WAY-100635, heeft als nadeel dat, *in vivo*, de amide binding snel hydrolyseert. Daarnaast kan deze tracer, door de korte halfwaardetijd van het koolstof-11 isotoop ($t_{1/2} = 20$ minuten), alleen worden gebruikt als zowel een cyclotron als een PET-camera in elkaars nabijheid zijn.

Dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling van nieuwe jodiumhoudende (jodium-123, $t_{1/2} = 13,2$ uur) en gefluoreerde (fluor-18, $t_{1/2} = 109,8$ minuten) analoga van WAY-100635 als mogelijke SPECT of PET radiotracers voor de 5-HT_{1A} receptor. Hierbij werd uitgegaan van de hypothese dat een brug-gefuseerde ring (BFR) de metabole stabiliteit van deze verbindingen zou kunnen verhogen.

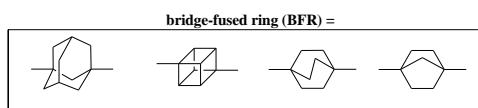
Hoofdstuk 1 is een algemene inleiding over/ kennismaking met de achtergrond en context van dit onderzoek, inclusief een uitgebreid overzicht van de mogelijke rol van de 5-HT_{1A} receptor in neuropsychiatrische aandoeningen. Uitgelegd wordt waarom moleculaire beeldvorming (SPECT en PET) een nuttig hulpmiddel is om de rol van de 5-HT_{1A} receptor in stoornissen van het centrale zenuwstelsel te bestuderen. Daarnaast bevat dit hoofdstuk een overzicht van goede gevalideerde SPECT en PET radioliganden, met hun toepassingen en nadelen, gevolgd door het doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek.

Hoofdstuk 2 beschrijft de synthese, bindingsaffiniteit en selectiviteit van I-BRF analoga van WAY-100635. Om dit te bereiken zijn de cyclohexyl-groep van WAY-100635 en de *O-desmethyl* variant vervangen door een bruggenhoofd jodiumhoudende BFR, zoals adamantaan, cubaan, bicyclo[2.2.2]octaan en bicyclo[2.2.1]heptaan.

De farmacologische evaluatie van deze nieuwe liganden liet een hoge (sub)nanomolaire affiniteit en een goede selectiviteit voor de 5-HT_{1A} receptor zien. Alleen



de cubaan analoga konden gemakkelijk worden gelabeld met jodium-123 en dus werden deze geselecteerd voor verdere *in vivo* evaluatie. Met betrekking tot de lipofiele (vet-minnende) eigenschap, had



hydroxygroep nauwelijks effect (respectievelijk $\log D_{7.4}$ 4,14 en 4,04). De affiniteit voor de 5-HT_{1A} receptor was wel licht verbeterd (respectievelijk K_i 1,11 en 0,64), maar leidde niet tot een betere selectiviteit. Een radiosynthese kon worden uitgevoerd door een niet-isotopische uitwisselingsreactie op de overeenkomstige broom-verbindingen en dit resulteerde in een radiochemische opbrengst van respectievelijk 40% en 35% voor het [¹²³I]cubaan analogon en het [¹²³I]cubaan *O-desmethyl* analogon, met een specifieke activiteit van >1 TBq/μmol aan het eind van de synthese (EOS). De metabole stabiliteit van het [¹²³I]cubaan analogon werd onderzocht in humane levercellen en vergeleken met die van [¹⁸F]*p*-MPPF, een goed gevalideerde radiotracer voor de 5-HT_{1A} receptor. Na 15 minuten incubatie was >90% van het [¹²³I]cubaan analogon nog aanwezig in vergelijking met slechts 45% van het [¹⁸F]*p*-MPPF. Dit geeft aan dat de cubyl groep een opmerkelijke stabiliserend effect heeft met betrekking tot de hydrolyse van de amide binding. Daarnaast werd geen vrij jodium-123 gedetecteerd tot aan 150 minuten incuberen, wat aangeeft dat de koolstof-jodium binding metabool stabiel is in humane levercellen. Deze bond bleek ook stabiel in ratten; tijdens de biodistributie studies werd er geen opname van radioactief jodide waargenomen in de schildklier. Helaas, toonden beide radioliganden een slechte opname in de hersenen van de rat 45 minuten na injectie. Ook een lage specifieke tot niet-specifieke bindingsratio werd waargenomen in de hersenen voor beide analoga (de ratio's van de opname in de hippocampus over het cerebellum waren respectievelijk 2,51 en

[¹⁸F]cubaan > [¹⁸F]bicyclo[2.2.2]octaan. Door de *in vivo* instabiliteit zijn deze radioliganden waarschijnlijk niet beter dan de reeds klinisch gebruikte WAY-100635 analoga.

Alle, hiervoor beschreven, nieuwe BFR analoga van WAY-100635 werden ontworpen met als doel SPECT of PET radioliganden te verkrijgen met een hoge metabole stabiliteit. Hoewel het uiteindelijke doel niet werd bereikt, hebben deze gesynthetiseerde liganden ons meer inzicht gegeven in de structurele vereisten die van belang zijn voor de lipofiliciteit, affiniteit en selectiviteit van potentiële radioliganden voor de 5-HT_{1A} receptor, evenals voor de metabole stabiliteit met betrekking tot de hydrolyse van de amide binding en de dejodering of defluorering. De opgedane kennis kan helpen om radioliganden te ontwikkelen met een verbeterde stabiliteit, zoals derivaten met een CF₃ groep i.p.v. de CH₂F of derivaten waar het fluor atoom direct aan het bruggenhoofd zit.