

Affinitäten und Lipophilien der inaktiven Referenzverbindungen TC07-TC12

T. Capito¹, M. Piel¹, F. Debus², H. Lüddens², F. Rösch¹

¹Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, ²Psychiatrische Klinik und Poliklinik, Universität Mainz

Einleitung: γ -Aminobuttersäure (GABA) ist der primäre, inhibitorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem der Säugetiere. Da der GABA_A-Rezeptor sich als Ziel vieler neuroaktiver Medikamente (u.a. Benzodiazepine, Barbiturate und Steroide) darstellt, ist hier ein hervorragender Angriffspunkt zur Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren. Insbesondere zeigte sich in den letzten Jahren, dass der Einfluss der Untereinheiten des Rezeptors in diversen Krankheitsbildern eine große Rolle spielt und deshalb immer mehr die einzelnen Untereinheiten in den Mittelpunkt der aktuellen Forschung geraten. Besonders die α_5 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors ist interessant hinsichtlich neurodegenerativer Prozesse, in denen besonders die Gedächtnisfunktion und das Lernvermögen beeinträchtigt werden¹.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen Liganden auf Basis von Substitutionen an 6-(6-Fluorpyridin-2-yl)methoxy-7,8,9,10-tetrahydro-(7,10-ethano)-1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazins, synthetisiert werden, die eine hohe Affinität und Selektivität zur α_5 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors aufweisen. In Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis Lüddens der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz sollen zunächst die Affinitäten und Lipophilien der inaktiven Referenzverbindungen TC07 bis TC12 untersucht werden.

Ergebnis: Die Lipophilien wurden experimentell unter Verwendung eines geeigneten HPLC-Systems (Lichrospher 100 RP18-5 μ , Särensens-Puffer/Methanol, 25:75, 3 ml/min) ermittelt (Abb. 1).

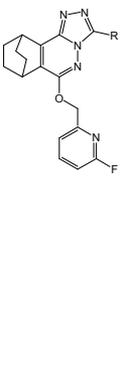
	R	Name	LogP
		TC07	2,69
		TC08	2,66
		TC09	
		TC10	2,62
		TC11	2,85
		TC12	2,91

Abb. 1: Referenzverbindungen TC07-TC12 mit den experimentell ermittelten Lipophilien

Die experimentell bestimmten logP-Werte liegen im Bereich von 2,6 bis 3,0 und geben daher Anlass zu der Vermutung, dass ein Übertritt der Blut-Hirn-Schranke möglich ist, ohne dabei überdurchschnittlich stark an andere Proteine zu binden.

Die Bestimmung der Affinitäten erfolgte durch Autoradiographie der [³H]Ro15-4513-Bindung gegen steigende Konzentrationen der entsprechenden TC-Liganden. Nach Inkubation der Hirnschnitte wurde ein Tritium-sensitiver Film mit diesen exponiert und ausgelesen.

Die Liganden TC07, TC11 und TC12 zeigen hohe Affinitäten im nanomolaren Bereich, wobei durch die sehr geringe Affinität zur α_1 -Untereinheit ein sehr gutes Bindungs- zu Untergrundverhältniss zu erwarten ist.

Zu erkennen ist dies ebenfalls in Abbildung 3. Die Inhibition der Bindung von [³H]Ro15-4513 im Hippocampus scheint sehr viel stärker zu sein als in anderen Hirnregionen. Dies führt zu der Annahme, dass besonders die Liganden TC07 und TC12 eine hohe Selektivität zum α_5 -Subtyp des GABA_A-Rezeptors aufweisen.

Abb. 2: Experimentell ermittelte Affinitäten der Liganden TC07-TC12

	K _i [nM]				
	TC07	TC08	TC10	TC11	TC12
$\alpha_1\beta_3\gamma_2$	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
$\alpha_2\beta_3\gamma_2$	198	>1000	>1000	111,8	31,34
$\alpha_3\beta_3\gamma_2$	130,7	>1000	>1000	335,3	56,38
$\alpha_4\beta_3\gamma_2$	334	506	>1000	187,8	38,14
$\alpha_5\beta_3\gamma_2$	10,14	>1000	>1000	17,4	3,9
$\alpha_6\beta_3\gamma_2$	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000

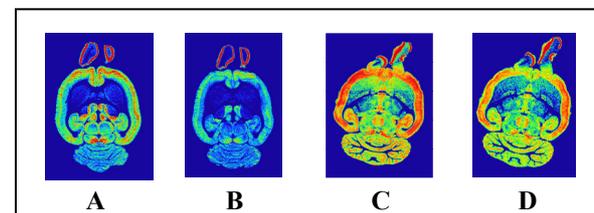


Abb. 3: Autoradiographie von 6 nM [³H]Ro15-4513 gegen TC07 mit A: Gesamtbindung, B: 1 μ M TC07 und TC12 mit C: Gesamtbindung, D: 1 μ M TC12

Referenz:

[1] T. Capito, M. Piel, F. Rösch; Synthese der inaktiven Referenzverbindungen TC07-TC12 als GABA_A- α_5 -subtypselektive Liganden, Jahresberichte 2007, Institut für Kernchemie, Universität Mainz