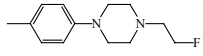
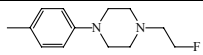
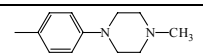
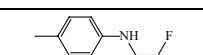
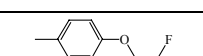
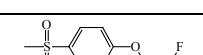


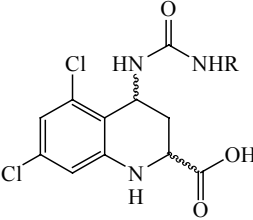
In vitro-Affinitäten der NMDA-Antagonisten tADTC1 – tADTC5

M. Piel¹, M. Jansen², 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 verschiedene NMDA-Rezeptorantagonisten auf Basis der 4-Amino-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-carbonsäure dargestellt, Tab.1. Für diese Verbindungen wurden sowohl die Synthesen der Markierungsvorläufer und Referenzverbindungen erarbeitet, als auch die entsprechenden Optimierungen der ¹⁸F-Markierungen durchgeführt. Desweiteren wurde auch die Lipophilie der Verbindungen untersucht, um eine erste Abschätzung der Hirngängigkeit der Liganden vornehmen zu können [1].

R	Abkürzung
	tADTC1
	cADTC1
	tADTC2
	tADTC3
	tADTC4
	tADTC5



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

Mit Hilfe eines im Institut für Pharmazie etablierten [³H]MDL-105,519-Rezeptorbindungsassays sollten die Bindungsaffinitäten der synthetisierten Liganden zur Strychnin-insensitiven Glycinbindungsstelle ermittelt werden, um so Aussagen über die Eignung der Verbindung als PET-Ligand machen zu können.

Experimentelles: Durch Zugabe des hochaffinen, kompetitiven Inhibitors [³H]MDL-105,519 ($K_d = 3,77$ nM) zu einer präparierten Membran wurde anhand der vorhandenen Radioaktivität nach Verdrängung des Radioliganden durch die Testsubstanz deren Bindungsaffinität zur Strychnin-insensitiven Glycinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors bestimmt. Zusätzlich wurde eine Bestimmung Gesamtbindung sowie eine Überprüfung der unspezifischen Bindung mittels Glycin durchgeführt. Mit Hilfe der aus dem Testverfahren erhaltenen Werte lässt sich durch Auftragung der spezifischen Bindung von [³H]MDL-105,519 gegen die Konzentration der Testsubstanz die entsprechende kompetitive Bindungskurve erhalten. Als Beispiel sei hier die Bindungskurve von tADTC3 angeführt (Abb. 1). Nach Durchführung einer nicht-linearen Regression lässt sich rechnerisch der IC_{50} und somit nach Cheng und Prussoff [2] auch der K_i er-

mitteln. Daraus ergaben sich für die Referenzverbindungen folgende Testergebnisse, Tabelle 2:

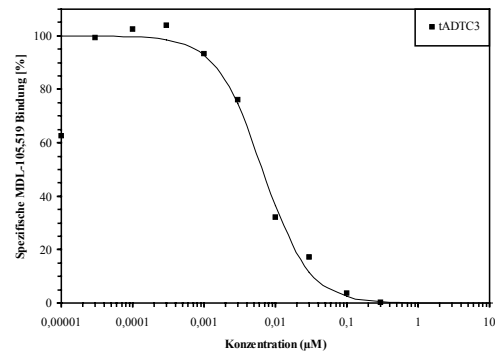


Abb.1: kompetitive Bindungskurve von tADTC3 (Tris-Puffer (pH 8,0) 50 mM; [³H]MDL-105,519 2 nM)

Ligand	IC_{50} [nM]	K_i [nM]
tADTC1	7640	4870
cADTC1	18,3	12,0
tADTC2	1,2	0,8
tADTC3	6,7	4,3
tADTC4	4,4	2,9
tADTC5	292	191

Tab.2: In vitro-Affinitäten der Referenzverbindungen cADTC1 & tADTC1 - 5

Mit Ausnahme der Verbindungen cADTC1 und tADTC5 zeigten allen Verbindungen Affinitäten im niedrigen nanomolaren Bereich. Die geringe Affinität von cADTC1 im Vergleich zu tADTC1 steht in Übereinklang mit Angaben in der Literatur, nach denen die trans-Enantiomeren stets die höhere Affinität besitzen und der Affinitätsunterschied zwischen den Diastereomeren mit steigender Größe des Substituenten in 4-Position zunimmt. Dagegen war die relativ niedrige Affinität von tADTC5 mit einem IC_{50} von 292 nM im Vergleich zu tADTC4 ein überraschend Ergebnis, da in einer anderen Untersuchung die Einführung einer Sulfonylgruppe nämlich stets eine Affinitätssteigerung bewirkte.

Literatur:

- [1] M. Piel et al., Jahresbericht 2001, Artikel B16
- [2] Y. Cheng and W.H. Prussoff, Biochem. Pharmacol. **22**, 3099 (1973)
- [3] B.K. Kohl, Dissertation: Antagonisten der Glycinbindungsstelle am NMDA-Rezeptor: Synthese, Analytik, pharmakologische Testung und Struktur-Wirkungsbeziehungen, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 1999