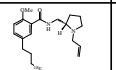
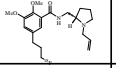
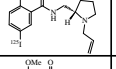
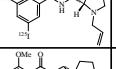
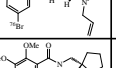
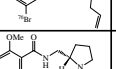
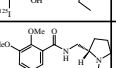
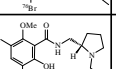
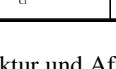


In vitro-Affinitäten von halogenierten D2-artigen Dopaminrezeptorenliganden

D. Stark¹, M. Piel¹, H. Hübner², P. Gmeiner², F. Rösch¹

¹) Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Straßmann-Weg 2, 55128 Mainz

²) Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Friedrich Alexander Universität, 91052 Erlangen

Name	Struktur	pD1 [³ H]SCH23990	hD2 _{short} [³ H]Spiperone	hD2 _{long} [³ H]Spiperone	hD3 [³ H]Spiperone	hD4.4 [³ H]Spiperone	p5-HT _{1A} [³ H]8-OH-DPAT	p5-HT ₂ [³ H]Ketan.	pα1 [³ H]Prazosin
DMFP		29500±1500	30±4	30±5	32,8±7,8	3000±400	2250±750	4450±50	1900±100
FP		18000±2000	2,2±0,1	2,2±0,1	1,7±0,3	1300±250	1080±120	3700±300	970±330
NADE		13000±1000	19±1	15±1	11±1	630±19	170±100	2400±1200	1950±150
NAE		17500±500	0,7±0,7	0,7±0,2	0,5±0,1	250±30	145±15	485±65	1130±170
NABrDE		17000	23±12	26,5±2,5	21,5±2,5	1700±100	225±10	2100±800	2000
NABrE		13000	0,9±0,2	0,9±0,1	0,6±0,2	210±10	140±40	1060±640	1600±100
IBZM		11500±1500	4,2±0,5	4,2±0,8	4,2±1,4	570±1,9	1050±50	2000±900	1850±50
FLB 457		15000	1,6±0,5	0,65±0,01	0,42±0,06	210±5	2200±50	1200	830±95
Racloprid- detartrat		37000	31±3,1	17±2,4	15±2,1	3100±205	4400±600	3500±500	3000±100

Tab. 1: Struktur und Affinitäten (K_i in nM) von FP, DMFP, NAE, NADE, NABrE, NABrDE, IBZM, FLB 457 und Racloprid-Tartrat.

Einleitung: Halogenierte Analoga der bereits etablierten D₂-selektiven PET-Radioliganden [¹⁸F]Fallypyrid ([¹⁸F]FP) und [¹⁸F]Des-methoxyfallypyrid ([¹⁸F]DMFP) wurden in vorausgegangenen Arbeiten synthetisiert [1-6]. Diese zur Klasse der Benzamide gehörenden Verbindungen wurden in einem Assay auf ihre Affinitäten zu verschiedenen Subtypen des Dopaminrezeptors untersucht. Die Strukturen der evaluierten Verbindungen und die ermittelten K_i -Werte sind in Tab.: 1 dargestellt.

Experimentelles: Rezeptorbindungseigenschaften wurden gemäß Literatur in Konkurrenzexperimenten mit hochaffinen Radioliganden und entsprechenden receptorsubtypselektiven Membranpräparationen durchgeführt [7,8]. Dabei wurden Homogenate mit den humanen Rezeptoren D_{2long}, D_{2short}, D₃ und D₄ aus stabil transfizierten CHO-Zelllinien gewonnen und mit [³H]Spiperon inkubiert. Versuche mit dem D₁-Rezeptor sowie mit den serotonergen Rezeptoren 5-HT_{1A} und 5-HT₂ und den adrenergen α₁-Rezeptor wurden mit nativen Rezeptoren aus Präparationen des Schweinehirns durchgeführt. Striatale Membranen wurden dazu mit [³H]SCH23990 für D₁-Bindung und corticale Homogenate mit [³H]8-OH-DPAT (5-HT_{1A}), [³H]Ketanserin (5-HT₂) oder [³H]Prazosin (α₁) inkubiert. Die K_i -Werte in Tabelle 1 stellen Durchschnittswerte aus zwei bis vier unabhängigen Versuchen dar, die jeweils mit acht unterschiedlichen Konzentrationen im Bereich von

0,01-100 000 nM ermittelt wurden. Die aus den erhaltenen Dosis-Wirkungskurven abgeleiteten EC₅₀-Werte wurden gemäß der Umrechnung nach Cheng und Prusoff in K_i -Werte transformiert [9].

Ergebnis: Beste Affinitäten zu den D₂-Rezeptoren ist zu erkennen, wenn die Verbindungen eine 2,3-Dimethoxybenzamidstruktur aufweisen, was für NAE, NABrE und FP zu K_i -Werten von 0,7 nM/0,7 nM (D_{2short}/D_{2long}), 0,9 nM/0,9 nM und 2,2 nM/2,2 nM führt. Gleiches gilt für FLB. Dagegen toleriert der D₂-Rezeptor verschiedene Substitutionen in Position 5, wie es in obigen Verbindungen mit Iod, Brom oder auch 3-Fluorpropan realisiert ist. Die um den Faktor drei höhere Affinität zum D₂-Rezeptor von NAE (K_i = 0,7 nM) im Vergleich zu FP (K_i = 2,2 nM) und die um das 1,5fach höhere Affinität von NADE (K_i = 19 nM) im Vergleich zu DMFP (K_i = 30 nM) lassen für die iodierten Analoga gute Eigenschaften für die molekulare Bildgebung erwarten.

[1] M. Piel, Diplomarbeit, Universität Mainz, 1997

[2] M. Piel et al., Jahresbericht 1997, B 3, S. 22, Institut für Kernchemie, Universität Mainz, 1998

[3] T. Höberg et al., Acta Chemica Scandinavica 43 (1989), 660-664

[4] S. Chumpradit et al., J. Med. Chem. 36 (1993), 221-228

[5] D. Stark et al., Jahresbericht 2001, C 11, Institut für Kernchemie, Universität Mainz, 2002

[6] D. Stark, Diplomarbeit, Universität Mainz, 2002