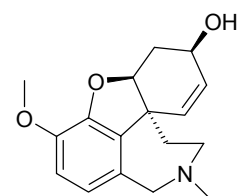


Galanthamin als AChE-Inhibitor – Beiträge zum rationalen Wirkstoffdesign von Christian Pilger

Die Alzheimer'sche Demenz manifestiert sich durch einen progressiven Verlust des Erinnerungsvermögens, der bei den Betroffenen im späteren Verlauf zu ausgeprägten Persönlichkeitsänderungen führt. Die Krankheit wird von Störungen innerhalb des Systems der cholinergen Neurotransmission im zentralen Nervensystem begleitet. Das Enzym Acetylcholinesterase (AChE) terminiert die chemische Reizweiterleitung in cholinergen Synapsen durch Spaltung des Neurotransmitters Acetylcholin. Die reversible Inhibition dieses Enzyms führt zu einer Erhöhung der Konzentration des Neurotransmitterspiegels, was sich bei Alzheimer Patienten positiv auswirkt. Diese auf der sog. *cholinergen Hypothese* fußende Behandlungsweise ist bisher der einzige Ansatz zur symptomatischen Therapie der Alzheimer'schen Demenz. Das *Amaryllidaceae* Alkaloid (-)-Galanthamin ist in der Lage, die AChE zu inhibieren. Sein pharmakologisches bzw. toxikologisches Profil machen Galanthamin zu einer aussichtsreichen Leitstruktur für die Entwicklung von Alzheimer-Therapeutika der nächsten Generation.



(-)-Galanthamin

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein neuer Weg zur Synthese des Alkaloids beschrieben, der als Schlüsselschritt eine stereoselektive Heck-Reaktion beinhaltet. Die Synthese führt zum tetracyclischen Grundgerüst von Galanthamin. Im Hinblick auf die Darstellung neuer Derivate dieser Leitstruktur zeichnet sich die entwickelte Strategie durch eine hohe Flexibilität aus. Da beträchtliches Interesse an Galanthamin-Derivaten besteht, wurde unter diesem Aspekt das Potential der neuen Synthese untersucht.

Parallel dazu wurden Molecular Modeling Studien an einer Datenbank von bekannten Galanthamin-Derivaten durchgeführt. Diese umfassen Untersuchungen zu den Wechselwirkungen zwischen dem Enzym und den potentiellen Inhibitoren auf molekularer Ebene (Docking-Studien) sowie die Erstellung von 3D-QSAR Modellen. Mit den verwendeten Verfahren war es u.a. möglich, die räumliche Struktur des Galanthamin/AChE-Komplexes (Spezies: *Torpedo Californica*) korrekt vorherzusagen. Die auf Basis der Struktur der menschlichen AChE gewonnenen 3D-QSAR Modelle sind mit verschiedenen statistischen Methoden validiert worden. Sie erwiesen sich als robust und sollen zur Abschätzung der biologischen Aktivitäten neuer Derivate herangezogen werden.