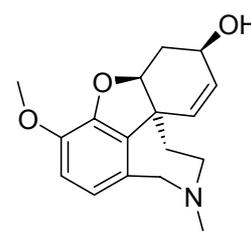


Galanthamin als Leitstruktur – Weiterentwicklung von Therapeutika gegen die Alzheimer'sche Demenz

In der vorliegenden Arbeit wurden durch Synthesen, biochemische Verfahren und theoretische Untersuchungen Beiträge zur Weiterentwicklung von Therapeutika gegen die Alzheimer'sche Demenz (AD) geleistet. Als Leitstruktur für die durchgeführten Untersuchungen diente das *Amaryllidaceen* Alkaloid (–)-Galanthamin.

(–)-Galanthamin ist ein selektiver Inhibitor des Enzyms Acetylcholinesterase (AChE). Die AChE ist für die Terminierung der chemischen Reizweiterleitung in cholinergen Synapsen zuständig. Dies geschieht durch die Spaltung des Neurotransmitters Acetylcholin (ACh). Durch die reversible Inhibierung der AChE soll die bei der AD verringerte cholinerge Aktivität verbessert werden. (–)-Galanthamin ist der einzige zugelassene AChE-Inhibitor der zusätzlich ein allosterisch potenzierender Ligand (APL) des nicotinischen Acetylcholinrezeptors (nAChR) ist, wodurch die Wirkung im cholinergen System noch verstärkt wird.



(–)-Galanthamin

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Photoaffinitätsmarkierungen mit (–)-Galanthamin am nicotinischen Acetylcholinrezeptor (nAChR) durchgeführt. Da hierfür benötigtes, tritiummarkiertes (–)-Galanthamin kommerziell nicht erhältlich war, wurden drei Synthesewege zur Darstellung von spezifisch tritiummarkiertem (–)-Galanthamin erarbeitet und evaluiert. Die Synthese erfolgte durch stereospezifische Reduktion der Carbonylgruppe des (–)-Galanthamin-Vorläufers (–)-Narwedin mit tritiiertem L-Selectrid[®]. Durch die Photoaffinitätsmarkierungen konnte gezeigt werden, dass die Bindungsstelle des (–)-Galanthamins auf der α -Untereinheit des Rezeptors lokalisiert ist.

Durch Docking-Studien wurden potentielle AChE-Inhibitoren im Hinblick auf ein erweitertes Wirkungsspektrum untersucht. Hierzu wurden sechs Verbindungsklassen, die eine potentielle Interaktion mit den beiden bekannten Bindungsstellen der AChE eingehen können, gedockt. Für zwei der so evaluierten Verbindungsklassen wurden Synthesen entwickelt. Im weiteren Projektverlauf sollen diese Verbindungen in einem biologischen Assay, der gerade entwickelt wird, auf ihre Eignung getestet werden, um so die Ergebnisse der theoretischen Untersuchungen belegen zu können.