

НОВЫЕ БЛОКАТОРЫ ГАМК-А РЕЦЕПТОРОВ: ПОПЫТКА ПОИСКА БОЛЕЕ МОЩНЫХ КЛОЗАПИНО-ПОДОБНЫХ ИЗБИРАТЕЛЬНЫХ АНТАГОНИСТОВ ГАМК

Р.Ф. СКВАЙЕРС и Э. СЭДЕРУП

Институт психиатрических исследований Н.С.Кляйна, Нью Йорк, США

Клозапин и ряд других антипсихотических и антидепрессивных лекарств избирательно блокируют подтипы ГАМК-А рецепторов. С 1983 мы протестировали 1100 соединений на ГАМК антагонистический эффект на связывание $^{35}\text{S-TBPS}$, с целью обнаружения более мощного клозапино-подобного селективного блокатора ГАМК-А рецепторов. Было идентифицировано около 225 антагонистов ГАМК. Среди ранее неисследованных с этой целью веществ, в четырех группах трициклических соединений (фенотиазины, феноксазины, акридины и феназины) выявлены блокаторы ГАМК-А рецепторов. Наиболее мощные блокаторы были обнаружены среди акридинов и окисленных фенотиазинов. Другие активные группы включали производные кокаина, ксантинов, индолов и производных фенэтиламина. Большая группа разных структур включает все известные блокаторы ГАМК-А рецепторов, антигистаминовые, противокашлевые, антималярийные/антипротозойные лекарства, потенциальные антидепрессанты, а также как большую группу разнообразных химических структур, с лечебной целью не применяющихся. Неароматический амидиностероид R5135 остается наиболее мощным блокатором ГАМК-А рецепторов ($\text{EC}_{50} = 5,7 \text{ нМ}$, $\Delta\text{Ворт} = 130\%$). Питразепин, следующий по эффективности блокатор ГАМК-А рецепторов ($\text{EC}_{50} = 360 \text{ нМ}$), также полностью обращает ингибиторный эффект 1 мкМ GABA на связывание $^{35}\text{S-TBPS}$, но в 63 раза менее мощно, чем R5135. Соответствующим образом помещенные амидиновые группы, кольцевой (ароматический) азот, эфир и кето группы могут вносить определенный вклад в эффективность блокирования ГАМК-А рецепторов. Клозапино-подобный селективный блокатор ГАМК-А рецепторов с величиной EC_{50} в низком наномолярном диапазоне все еще не обнаружен. Такое вещество может иметь мощные антипсихотические эффекты.

Ключевые слова: ГАМКА - рецепторы, блокаторы, селективные антагонисты, связывание $^{35}\text{S-TBPS}$

ВВЕДЕНИЕ. Начиная с 1983, мы тестируем разнообразные химические структуры на выявление их потенциальной способности обращать ингибиторный эффект 5 мкМ или 1 мкМ ГАМК на специфическое связывание $^{35}\text{S-TBPS}$ с мембранами мозга крысы *in vitro*. Каждый известный блокатор ГАМК-А рецепторов, проверенный в нашей системе, обращает ингибиторный эффект ГАМК [1]. Мы обнаружили, что многие "антидепрессанты" [2] и "антипсихотические лекарства" [3] или их метаболиты [3, 4] полностью или частично обращали ингибиторные эффекты ГАМК в нашей системе. В частности, атипичный антипсихотический препарат клозапин максимально обращал 50 % ингибиторного эффекта 1 мкМ ГАМК на связывание $^{35}\text{S-TBPS}$ [3] и мы предположили, что это частичное обращение могло бы отражать избирательное торможение GABA-A подтипа рецепторов - понятие, которое было впоследствии подтверждено авторадиграфическими исследованиями [5]. Поэтому нас заинтересовал поиск более мощных клозапино-подобных избирательных блокаторов ГАМК-А рецептора, которые могли бы проявлять более сильную антипсихотическую активность. Группа из 20 "антидепрессантных/антипсихотических" лекарств подобно

клозапину частично обращает ингибиторный эффект 1 мкМ ГАМК на связывание ^{35}S -TBPS. Их действие не суммировалось с эффектом клозапина, но было аддитивно с эффектом DMCM и Ro5-4864, которые также частично обращали эффект ГАМК [6]. Это свидетельствует в пользу того, что 20 "антидепрессантов/антипсихотических" лекарств преимущественно блокируют тот же самый подтип ГАМК-А рецепторов, что и клозапин [6].

Начиная с 1983, мы проверили 1100 соединений на их способность обращать ингибиторный эффект ГАМК (1 мкМ или 5 мкМ) на связывание ^{35}S -TBPS. Из них 225 веществ имели некоторый ГАМК-антагонистический эффект с величинами EC_{50} в пределах от 6 нМ (для R5135) к 26 мМ (для 1,4-диметилэтилендиамина) [7].

R5135 [8] остается наиболее мощным блокатором ГАМК-А рецепторов. При более низких концентрациях его действие может частично наложиться на фракцию ГАМК-А рецепторов, избирательно блокируемых клозапином (Squires and Saederup, неопубликованные данные). При более высоких концентрациях R5135 может блокировать ГАМК-А рецепторы, сопряженные с TBPS-связывающими участками [1]. R5135 свидетельствует о том, что для эффективной блокады ГАМК-А рецепторов ароматичность структуры не требуется.

Структурные особенности, необходимые для блокады ГАМК-А рецептора, включают: 1) Азот ароматического кольца (например питразепин, фенотиазины, SR95531, теofilлин), также как амидиновые группы (R5135, например амоксапин, SR95531, минаприн, клозапин, питразепин), 2) Эфирные группировки, включающие метокси-, метилendioкси- группы (например, бикукулин, стрихнин, тубокурарин, SR 95331, теобаин, SKF 10,810, велоказин, локсапин, клопипазан), 3) Кетогруппы в определенных положениях (например, R5135, Ro5-4864, бикукулин, стрихнин, секуринин, теofilлин, тиазесин).

Пока антагонист ГАВА с клозапино-подобной селективностью и величинами EC_{50} в низком наномолярном диапазоне не был найден. Можно ожидать, что вещества подобного рода обладают улучшенной антипсихотической активностью.

МЕТОДИКА. Связывание ^{35}S -TBPS с отдиализованными с EDTA-водой мембранами переднего мозга крысы, расчет величин EC_{50} и ΔBort проводили как описано ранее [1-4, 6, 7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Все новые результаты представлены в таблице 1, которая условно подразделена, частично по структурному признаку, частично - по фармакологической или клинической активности (смешанные вещества). Многие трициклические вещества, представленные здесь, также как и ранее [2, 3] демонстрируют ингибирование ГАМК-А рецепторов. Среди них акридины обладали наибольшей эффективностью, а акридан, кломакран были клинически активны как антипсихотические лекарства [3]. Среди многочисленных фенотиазиновых антипсихотических лекарств некоторые являются блокаторами ГАМК-А рецепторов [3]. Большинство окисленных фенотиазинов являются антагонистами ГАМК, а метиленовый синий имеет клиническую антидепрессивную активность [2]. Наиболее мощным антагонистом ГАМК среди протестированных фенотиазинов является толониум хлорид (толуидин синий O), который также эффективно блокирует связывание ^3H -флунитразепама с мембранами мозга крысы [8]. Интересно, что феноксазин азафен обладает клиническими свойствами антидепрессанта [9]. Азафен подобно клозапину, является также N-арилпиперазином, в ряду которого обнаружено целое семейство блокаторов ГАМК-А рецепторов [7]. Феноксазины сами являются антагонистами ГАМК. Бриллиантовый cresyl синий (Aldrich) имеет $\text{EC}_{50} = 8,8$ мкМ с $\Delta\text{Bort} = 85 \pm 13$ % $n = 3$ (таблица 1.1b). Феноксазиновые красители - Nile blue, Darrow red и Rhodanyl blue - также являются блокаторами ГАМК-А рецепторов, но из-за некоторого тушения

Таблица I Соединения обращающие эффект 1 мкМ ГАМК на связывание ³⁵S-TBPS

1. ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ				
А) ФЕНОТИАЗИНЫ		EC ₅₀ μM ± S.D	ΔB _{opt} % ± S.D.	n
Tolonium Cl	N	8.0 ± 1.2	130 ± 52	4
Methylene Green	N	14 ± 2.1	47 ± 7.0	3
Thionine	N	17 ± 8.3	85 ± 43	4
Azure A	N	19 ± 3.0	130 ± 52	4
Methylene Blue	AD	20 ± 2.5	120 ± 15	3
Azure B	N	21 ± 2.3	94 ± 14	3
Pipazethate	AT	25 ± 2.6	93 ± 22	3
SKF 2680	N	35 ± 20	80 ± 30	4
б) ФЕНОКСАЗИНЫ				
Brilliant Cresyl Blue	N	8.8 ± 0.76	85 ± 13	3
Azaphen	AD	40 ± 14	80 ± 4.0	3
Nile Blue +	N	27% reversal at 10 μM		
Darrow Red +	N	23% reversal at 10 μM		
Rhodanile Blue +	N	20% reversal at 10 μM		
с) АКРИДИНЫ				
CDMMD*	(AM)	6.5 ± 0.90	150 ± 23	3
Quinacrine	AM	7.3 ± 1.0	140 ± 15	3
Ethacridine	AS	17 ± 2.0	86 ± 5.6	3
Acridine	AS	27 ± 2.1	84 ± 4.4	3
д) PHENAZINES				
Safranin	ON	39 ± 21	58 ± 3.7	4
Phenosafranin	N	57 ± 27	68 ± 15	4
Neutral Red	+ N	39% reversal at 100 μM		
Azocarmine	B + N	17% reversal at 100 μM		
2. АНАЛОГИ/ПРОИЗВОДНЫЕ КОКАИНА				
Tropococaine	N	21 ± 4.9	21 ± 3.6	3
(+)-Pseudococaine	N	31 ± 3.2	89 ± 23	3
Norcocaine	N	44 ± 7.5	90 ± 1.7	3
Cocaine	TA	80 ± 28	38 ± 9.6	5
3. КСАНТИНЫ				
3,7-Dimethyl-1-propargylxanthine	N	34 ± 8.7	23 ± 8.1	3
Theophylline	Diuretic	750 ± 240	110 ± 10	4
1,3,9-Trimethylxanthine	N	1000 ± 150	110 ± 6.1	3
Pentoxifylline	Vasodialator	1200 ± 410	48 ± 6.0	3
Tetramethylxanthinium MeSO ₄	N	1500 ± 150	94 ± 3.5	3
Caffeine	CNS Stim	2700 ± 1200	100 ± 6.4	3
4. ИНДОЛЫ				
Indalpine	AD	13 ± 0.58	95 ± 9.8	3
Inkasan	AD	14 ± 1.5	110 ± 3.0	3
Harmaline	MAOI	81 ± 7.6	80 ± 4.6	3
Cyclindole	PAD	140 ± 29	110 ± 2.6	3
Tryptamine	N	1400 ± 58	49 ± 9.5	3
5. ФЕНИЛЭТИЛАМИНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ				
PR-903-574 A cis (±)	PAD	4.6 ± 1.4	28 ± 10	4

Laudanine	N	9.5 ± 0.59	110 ± 24	2
Boldine	Choleretic	13 ± 4.9	40 ± 4.6	3
Laudanosine	N	24 ± 8.5	81 ± 8.7	3
Emetine	AA	43 ± 6.1	92 ± 5.1	3
Tranilcypromine	AD	160 ± 21	61 ± 0.58	3
6-Hydroxydopamine	N	290 ± 28	43 ± 16	2
P-chlo chloroamphetamine	N	330 ± 28	96 ± 0.58	3
5-Hydroxydopamine	N	480 ± 280	80 ± 21	2
Tyramine	• Adrenergic	2400 ± 350	70 ± 8.9	3
Phenethylamine	N	2800 ± 560	30 ± 1.5	3
Dextroamphetamine	CS	3200 ± 550	24 ± 3.0	3
6. СМЕШАННЫЕ ВЕЩЕСТВА				
a) ИЗВЕСТНЫЕ АНТАГОНИСТЫ ГАМК-А				
R5135	N	0.0057 ± 0.0013	130 ± 5.8	3
Pitrazepin	N	0.360 ± 0.055	120 ± 9.1	3
SR 95 531		0.40 ± 0.045	110 ± 3.8	
Bicuculline		1.2 ± 0.49	140 ± 12	
Strychnine**	CS	4.6 ± 1.0	110 ± 3.0	3
Brucine	CS	7.8 ± 1.2	120 ± 4.7	3
D-Tubocurarine	SMR	9.6 ± 1.3	110 ± 2.0	3
b) АНТИГИСТАМИНОВЫЕ				
Triprolidine		58 ± 2.0	39 ± 1.0	3
Chlorpheniramine		210 ± 32	59 ± 16	3
c) Противокашлевые				
Pipazethate		25 ± 2.6	93 ± 22	3
Racemethorphan		51 ± 14	29 ± 3.8	3
Carbetapentane		67 ± 23	74 ± 10	3
Codeine		220 ± 28	120 ± 21	2
d) АНТИМАЛЯРИЙНЫЕ/АНТИПРОТОЗОЙНЫЕ				
Isometamidium Cl	APro	4.9 ± 0.53	100 ± 14	3
Primaquine	AM	20 ± 1.0	79 ± 5.8	3
Amicarbalide	APro	23 ± 3.2	110 ± 0.0	3
Homidium	APro	24 ± 0.58	110 ± 7.8	3
Suramin	APro	27 ± 16	57 ± 21	3
Pentamidine isethionate	APro	36 ± 3.2	60 ± 3.5	3
Propamidine	APro	39 ± 16	44 ± 2.5	3
Phenamidine	APro	68 ± 4.2	89 ± 2.5	3
SR 42 641		0.59 ± 0.14	100 ± 3.8	3
Chloroquine	AM	170 ± 36	100 ± 26	3
e) ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ				
Nitrafudam		8.1 ± 0.96	82 ± 6.1	3
Org 5222		9.7 ± 4.4	72 ± 0.58	3
MF 5836-1		15 ± 2.1	18 ± 0.58	3
Clodazone		23 ± 2.4	94 ± 6.7	3
Tametriline		35 ± 3.0	51 ± 8.9	3
AHR-0800		39 ± 8.2	61 ± 9.0	3
SQ10,777		42 ± 6.5	48 ± 2.1	3
Imafen		100 ± 7.2	80 ± 7.0	3

AW-151129	110 ± 15	33 ± 8.7	3
Indeloxazine	160 ± 10	86 ± 20	3
U-43,465 F	230 ± 68	130 ± 5.8	3
Pirandamine	260 ± 60	39 ± 3.5	3
Napactadine	670 ± 120	57 ± 4.7	3
Remoxipride	850 ± 170	22 ± 2.9	3
е) РАЗЛИЧНЫЕ ВЕЩЕСТВА ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ЛЕЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ			
Olanzapine AP	20 ± 1.5	92 ± 14	3
Colchicine Gout depressant	100 ± 19	110 ± 5.8	3
Physostigmine Cholinergic	260 ± 15	84 ± 1.9	3
ф) ВЕЩЕСТВА НЕ ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ЛЕЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ			
Calycanthine**	12 ± 0.0	58 ± 3.6	3
Bathophenanthroline disulfonate	14 ± 3.2	80 ± 10	3
4-(2-keto-1-benzimidazolyl)piperidine	24 ± 2.3	110 ± 3.5	3
4-Benzylpiperidine	64 ± 8.5	41 ± 6.4	3
Acid Fuchsin	67 ± 8.0	67 ± 6.6	3
4-(p-Chlorophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine	97 ± 5.8	78 ± 6.4	3
1-(2-Fluorophenyl)piperazine	160 ± 20	94 ± 12	3
Etoprazine	50 ± 36	80 ± 0.58	3
4-Amino-1-benzylpiperidine	280 ± 42	140 ± 15	3
4-Bromo-4-phenylpiperidine	300 ± 49	72 ± 7.0	3
4-Piperidinopiperidine	470 ± 120	75 ± 2.9	3

*CDMMD = 6-chloro-9-(4'-diethylamino-1'-methylbutylamino)-2-methoxy-1,10-diazaanthracene

**Высоко токсичен, может вызывать конвульсии, паралич и угнетение сердечной деятельности; AA = антиамебный, AD = антидепрессант, AM = антималярийный, AP = антипсихотик, APro = антипротозоный, AS = антисептик, AT = противокашлевой, CS = центральный стимулянт, MAOI = ингибитор MAO, N = не применяется в лечебной практике, PAD = потенциальный антидепрессант, SMR = релаксант скелетной мускулатуры, TA = топический анестетик, + = при указанной концентрации отмечено некоторое тушение сцинтилляции

сцинтилляции, их величины EC_{50} и ΔV_{opt} еще не определены (таблица 1.1b). Феназины - относительно более слабые антагонисты ГАМК и, насколько нам известно, в этой категории веществ нет клинически активных антидепрессантных или антипсихотических лекарств.

Хотя кокаин и является довольно слабым антагонистом ГАМК, он может вызывать конвульсии [10], которые согласуются с блокадой ГАМК-А рецепторов, но не исключают и других возможных механизмов [11]. Три аналога кокаина - являются более сильными ГАМК чем сам кокаин (см. таблица 1.2).

Давно известно, что высокие дозы производных ксантина - кофеина и теофиллина - вызывают конвульсии. В нашей системе эти вещества также являются антагонистами ГАМК, хотя и намного более слабые чем кокаин (величины EC_{50} = 2,7 мМ и 750 мкМ для кофеина и теофиллина, соответственно) [1]. Замещение пропаргильной группой в 1 положении кофеина существенно (в 79 раз) усиливает антагонизм ГАМК. Возможно, что деметилирование в 7 положении привело бы к созданию более мощного антагониста ГАМК, так как теофиллин (7-деметилкофеин) является в 3,6 раза более мощным антагонистом

Таблица 2 Десять наиболее сильных блокаторов ГАМК_A рецепторов

		EC ₅₀ (нМ)	ΔB _{opt} %
1	R5135	5.7	130
2	Pitrazepin	360	120
3	SR 95531	400	110
4	SR 42641	590	100
5	7-Hydroxyамохарине	750	140
6	Амохарине	1600	140
7	Fonazine	2400	17
8	Zotepine	3000	67
9	7-Hydroxy Лохарине	3200	99
10	Clothiapine	3200	35

ГАМК, чем кофеин [1]. Среди индолов индальпин и инказан (Metralindole, Merck Index, 12-ое издание) обладают клинической антидепрессивной активностью [2]. Противокашлевой препарат пиазетам является антагонистом ГАМК в спайковой системе нейронов гиппокампа крысы [12]. довольно большой группе антри-роейных/антималарийных лекарств изометамидиум и аминокарбалид (Diamrgone) также обладают ГАМК-антагонистическим эффектом в спайковой системе нейронов гиппокампа крысы [12].

Три наиболее мощных антагониста ГАМК в нашем тесте TBPS (таблица 2) являются известными антагонистами ГАМК. Антидепрессант амоксапин, антипсихотики зотепин и клоtiapин также находятся среди наиболее мощных блокаторов ГАМК-А рецепторов. Десять наиболее мощных блокаторов ГАМК-А рецепторов с величинами ΔB_{opt} менее 51% включают 6 клинически эффективных антипсихотических лекарств (клоtiapин, клопипазан, хлорпротиксен, метиапин, тиопроперазин и клозапин), 1 антидепрессант (миансерин) и 1 потенциальный антидепрессант ([PR903574A cis(±)]). Действие всех 6 антипсихотических веществ и PR903574A cis(±) неаддитивно с клозапином [6], что свидетельствует о блокаде этими соединениями одной и той же фракции ГАМК рецепторов.

Таблица 3 Десять наиболее сильных блокаторов ГАМК_A рецепторов (с ΔB_{opt} ≤ 50%)

		EC ₅₀ (μМ)	ΔB _{opt}
1	Fonazine	2.4	17
2	Clothiapine	3.2	35
3	Clopipazan	4.0	29
4	Chlorprothixene	4.3	24
5	Metiapine	4.6	29
6	PR 903574A cis ()	4.6	28
7	8-hydroxy loxapine	6.5	39
8	Mianserin	7.1	40
9	Thiopropazine	7.1	26
10	Clozapine	7.5	50

Относительно большое количество антипсихотических лекарственных средств, которые лишь частично обращают ингибиторный эффект 1 мкМ ГАМК на связывание ³⁵S-TBPS, свидетельствует в пользу того, что избирательная блокада того же подтипа ГАМК-А рецепторов, что и в случае клозапина связана с антипсихотической активностью. Седативные свойства многих антипсихотических лекарств, включая клозапин, могут быть

обусловлены селективной блокадой ГАМК-ергического растормаживания на некоторых интернейронах [6,13].

Пять наиболее мощных известных блокаторов ГАМК-А рецепторов, представленных в таблице 2, превышают по эффективности действия любое из соединений, представленных в таблице 3. Все 5 соединений полностью обращают ингибиторное действие ГАМК на связывание ^{35}S -TBPS.

Пока селективные антагонисты ГАМК с величинами EC_{50} в низком наномолярном диапазоне не были идентифицированы. Намного более мощные клозапино-подобные селективные блокаторы ГАМК-А рецепторов blockers, могут быть улучшенными антипсихотические лекарствами.

Авторы благодарны А.Е.Медведеву за полезные советы, а J. White за помощь в подготовке рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Squires, R.F. and Saederup, E., Brain Res., (1987) 414:357-364.
2. Squires, R.F. and Saederup, E., Brain Res., (1988) 441:15-22.
3. Squires, R.F. and Saederup, E., Neurochem. Res., (1991) 16:1099-1111.
4. Medvedev, A.E., Shvedov, V.I., Chulkova, T.M., Fedotova, O.A., Saederup, E. and Squires, R.F., Neurochem. Res. (1996) 21:1521-1526.
5. Korpi, E.R., Wong, G. and Lyddens, H., Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. (1995) 352:365-373.
6. Squires, R.F. and Saederup, E., Neurochem. Res., (1997) 22:151-162.
7. Squires, R.F. and Saederup, E., Neurochem. Res., (1993) 18:787-793.
8. Hunt, P. and Clements-Jewery, S., Neuropharmacology (1981) 20:357-361.
9. Маишковский М.Д. Лекарственные средства 1993, Медицина, Москва
10. Smith, T.M. and Squires, R.F., Neurochem. Res. (1983) 9:1177-1183
1. Ritz, M.C. and George, F.R., Psychopharmacology (1997) 129:299-310.
2. Dalkara, T., Saederup, E. and Squires, R.F., Life Sci. (1986) 39:415-422.
3. reund, T.F. and Meskenaite, V., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1992) 89:738-742.

NOVEL GABA_A RECEPTOR BLOCKERS: AN ATTEMPT TO FIND MORE POTENT CLOZAPINE-LIKE SELECTIVE GABA ANTAGONISTS.

RICHARD F. SQUIRES AND ELSE SAEDERUP

The Nathan S. Kline Institute for Psychiatric Research, 140 Old Orangeburg Rd., Orangeburg, New York, 10962, USA

Because clozapine and a number of other antipsychotic, as well as antidepressant drugs selectively block subsets of GABA_A receptors, we have routinely screened 1100 compounds since 1983 for GABA antagonistic effects on ^{35}S -TBPS binding, with a view to finding more potent clozapine-like selective GABA_A receptor blockers. About 225 GABA antagonists were identified. Among compounds not

previously published, four groups of tricyclic compounds (phenothiazines, phenoxazines, acridines and phenazines) contained GABA_A receptor blockers, with acridines and oxidized phenothiazines in general being the most potent. Other active groups include cocaine derivatives, xanthines, indoles and phenethylamine derivatives. A large group of miscellaneous structures includes all known GABA_A receptor blockers, as well as some antihistamines, antitussives, antimalarial/antiprotozoals, potential antidepressant, and a large non-therapeutic category consisting of diverse chemical structures. The amidino steroid R5135 remains the most potent GABA_A receptor blocker by far ($EC_{50} = 5.7$ nM, $\Delta B_{opt} = 130\%$), and is non-aromatic. Pitrazepin, the next-most potent GABA_A receptor blocker ($EC_{50} = 360$ nM), also fully reverses the inhibitory effect of 1 μ M GABA on ³⁵S-TBPS binding, but is 63-fold less potent than R5135. Appropriately positioned amidino groups, ring (aromatic) nitrogen, ether and keto groups can contribute to the potency of GABA_A receptor blockade. Clozapine-like selective GABA_A receptor blockers with EC_{50} values in the low nanomolar range remain to be identified. Such compounds may have potent antipsychotic effects.

Key words: GABA - receptor, blocker, selective antagonist, binding ³⁵S-TBPS