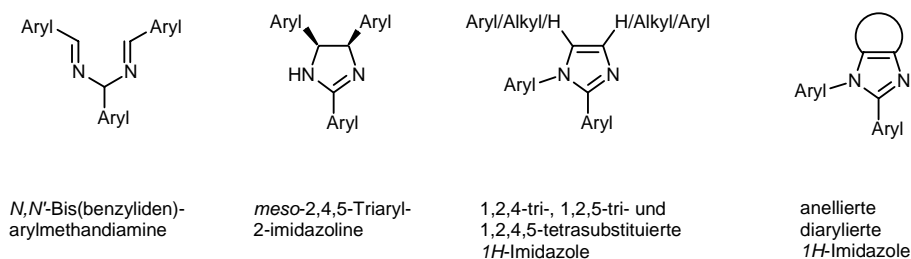


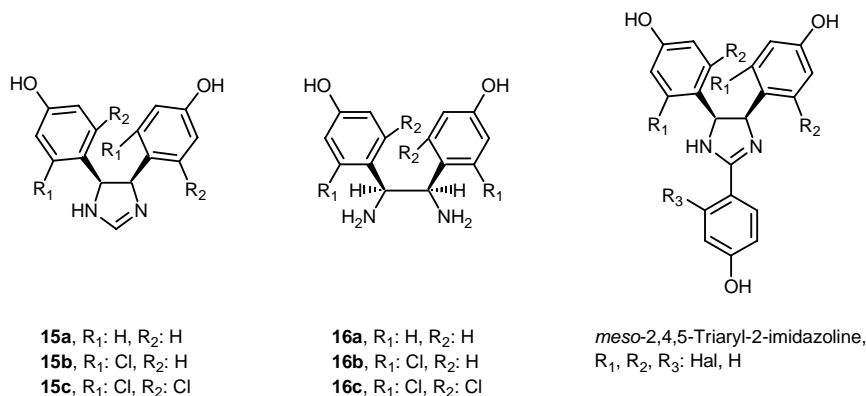
2 Problemstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es *N,N'*-Bis(benzyliden)arylmethandiamine, *meso*-2,4,5-Triaryl-2-imidazoline sowie 1,2,4-tri-, 1,2,5-tri- und 1,2,4,5-tetrasubstituierte 1*H*-Imidazole und anellierte diarylierte Imidazole zu synthetisieren und ihre Transaktivierungsaktivität in stabil transfizierten MCF-7 Zellen zu untersuchen (Schema 7). Dabei soll von den neu dargestellten Verbindungen die ER-agonistische und -antagonistische Wirkung bestimmt werden. Von den Substanzen mit genaktivierender Wirkung soll die relative Bindungsaktivität zum Estrogenrezeptor im kompetitiven Bindungs-Assay bestimmt werden.



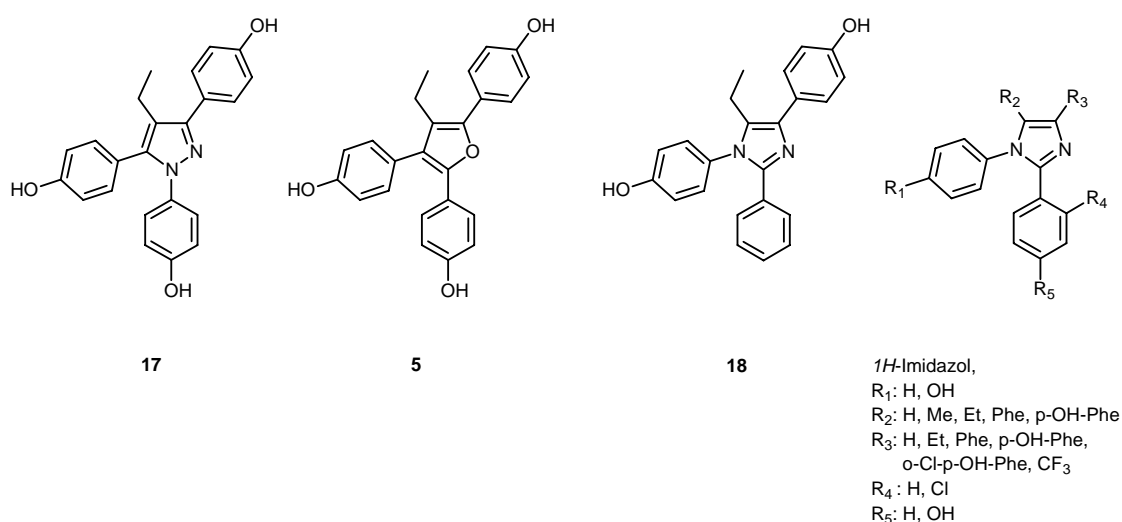
Schema 7

Es soll überprüft werden, ob die estrogene Wirkung von bereits bekannten *meso*-4,5-Diaryl-2-imidazolinen **15a** - **15c** [216] durch die Einführung einer dritten Arylfunktion an C(2) gesteigert werden kann. Es ist geplant, eine Cyclisierung ausgehend von den gut charakterisierten *meso*-1,2-Diarylethan-1,2-diaminen **16a** - **16c** zum 2-Imidazolin durchzuführen. Dabei soll die Liphophilie der neu dargestellten *meso*-2,4,5-Triaryl-2-imidazoline durch Halogenatome in der ortho-Position der Aryle an C(2), C(4) und C(5) gesteigert werden, wie es in Schema 8 gezeigt ist.



Schema 8

In der Literatur ist eine Reihe von alkylierten Triarylheterocyclen beschrieben, wie z.B. *1H*-Pyrazole (**17**) [107] und Furane (**5**) [109], die sich durch hohe Bindungsaffinitäten und Subtypspezifität auszeichnen. Katzenellenbogen [217] beschreibt 1999 das *1H*-Imidazol **18** als Liganden für den Estrogenrezeptor. Ausgehend von dieser Verbindung soll der Einfluss von Alkyl- und Arylgruppen am *1H*-Imidazolring sowie von Hydroxylgruppen und Halogenatomen am Aromaten auf die estrogene Wirkung und die Bindungsaffinität untersucht werden. Die Variation der verschiedenen Substituenten soll dabei wie am *1H*-Imidazol in Schema 9 gezeigt, durchgeführt werden. Im Speziellen soll verifiziert werden, ob eine Wirkungssteigerung durch die Einführung von Chloratomen herbeigeführt werden kann, wie es für *meso*-4,5-Diaryl-2-imidazoline **15b** und **15c** beobachtet wurde [216].

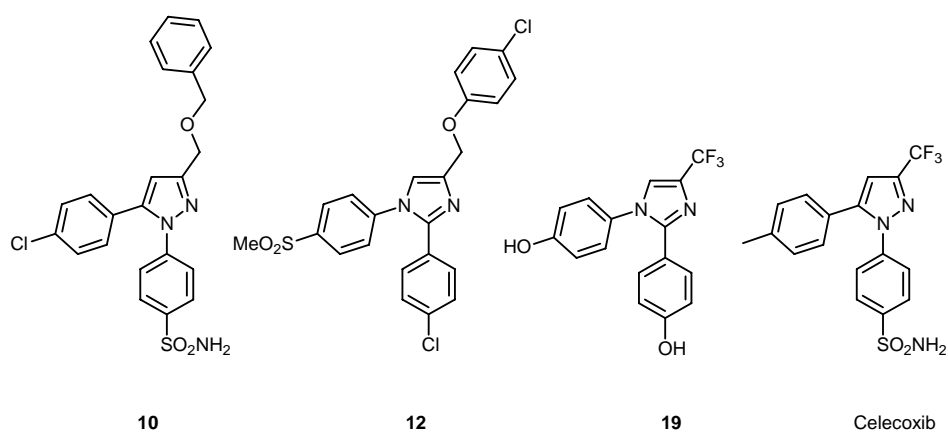


Schema 9

Alle neu dargestellten Verbindungen sollen auf ihre antiproliferative Wirkung an MCF-7 Zellen untersucht werden. Die Verbindungen, die eine cytostatische oder cytocide Wirkung zeigen, sollen auf Apoptose überprüft werden. Dazu soll ein Assay verwendet werden, der zum Nachweis von „single-stranded“ DNA (ssDNA) geeignet ist.

Für einige Verbindungen aus der Reihe der *1H*-Imidazole sollen die inhibitorischen Eigenschaften auf die Cyclooxygenase-1 und -2 bestimmt werden. Es wurde geplant, Bestimmungen am isolierten oder rekombinanten Enzym durchzuführen. Das besondere Augenmerk soll dabei auf Verbindungen gelegt werden, die sich in der Untersuchung auf antiproliferative Eigenschaften durch einen cytotoxischen Effekt auszeichnen. Auch sollen Verbindungen untersucht werden die starke Analogien zu bekannten Inhibitoren aufweisen so z.B. 1,2-Bis(4-hydroxyphenyl)-4-trifluormethyl-*1H*-imidazol (**19**) zu Celecoxib. In der Literatur wurden Cox-2-selektive Verbindungen auf der Basis von *1H*-Imidazolen (**12**) [191]

und *1H*-Pyrazolen (**10**) [190] beschrieben, die sich durch eine dritte aromatische Gruppe auszeichnen (Schema 10). Auch hier bietet sich ein Ansatzpunkt zur Untersuchung strukturell verwandter Verbindungen. Dabei soll überprüft werden ob, eine inhibitorische Wirkung auch durch para-ständige Hydroxylgruppen an den Arylen in der Position N(1) und C(2) vermittelt werden, wie es bereits für 4,5-Diaryl-2-mercaptoimidazole [194] beschrieben wurde.



Schema 10