

1 EINLEITUNG

1.1 Serotonin

1.1.1 Historischer Überblick [1]

Bereits 1868 wurde erstmals die Existenz eines Vasokonstringens im Blut vermutet. 1933 gelang die Isolation von „Enteramin“ aus der Mucosa des Gastrointestinaltraktes, welches besonders gehäuft in den enterochromaffinen Zellen gefunden wurde. Die Identifizierung einer kristallinen, Kreatinin-haltigen Verbindung gelang 1948 und es wurde vorgeschlagen, diese Substanz Serotonin zu nennen. 1951 wurde zeitgleich durch zwei Arbeitsgruppen erfolgreich Serotonin-Kreatininsulfat-monohydrat synthetisiert [2, 3]. Es wurde bestätigt, dass es sich bei „Enteramin“ und „Thrombocytin“ um 5-Hydroxytryptamin (5-HT) handelt, und vorgeschlagen, diese Substanz Serotonin zu nennen. Der Beweis für die Existenz mindestens zweier 5-HT-Rezeptoren, M- und D-Rezeptor genannt [4], deren Effekte hemmbar sind durch Morphin und Dibenzylin, wurde 1957 durch *Gaddum* und *Picarelli* geführt.

1.1.2 Biochemie [5]

Serotonin kommt im Körper größtenteils in den enterochromaffinen Zellen vor und in den Thrombozyten. Die Thrombozyten nehmen das in das Blut sezernierte Serotonin bei der Passage der Kapillaren, die an der basolateralen Seite der enterochromaffinen Zellen liegen, auf. Die Synthese von 5-HT (**Abb. 1.1**) startet ausgehend von **L-Tryptophan** durch Hydroxylierung durch das spezifische Enzym L-Tryptophan-Hydroxylase ((A) in **Abb. 1.1**). Als Coenzym fungiert 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin. Anschliessend erfolgt Decarboxylierung durch die Pyridoxalphosphat-abhängige unspezifische Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase ((B) in **Abb. 1.1**).

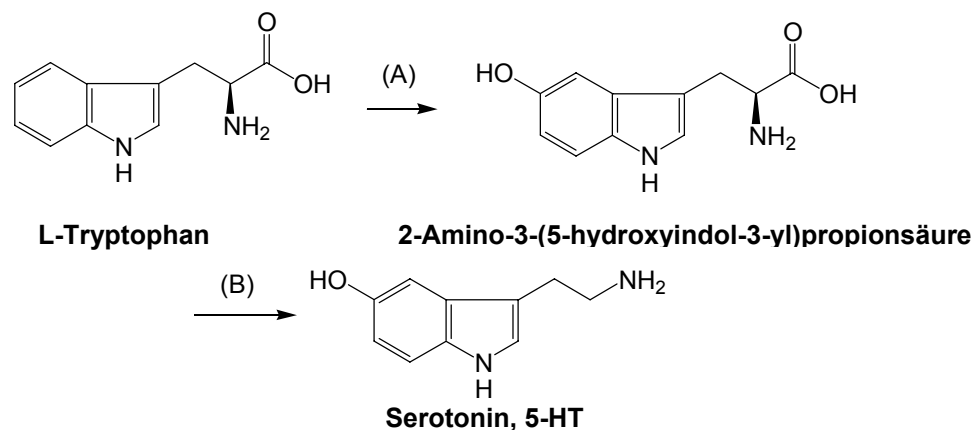


Abbildung 1.1 Biosynthese von Serotonin

Der Abbau von 5-HT (**Abb. 1.2**) findet intrazellulär statt durch die Monoaminoxidasen durch eine Oxidation zum 5-Hydroxyindolylacetaldehyd. Hauptsächlich erfolgt Weiteroxidation durch die Aldehyddehydrogenase zur **5-Hydroxyindolylelessigsäure**, die das Hauptabbauprodukt im Harn darstellt und ein Maß für den Umsatz an 5-HT ist.

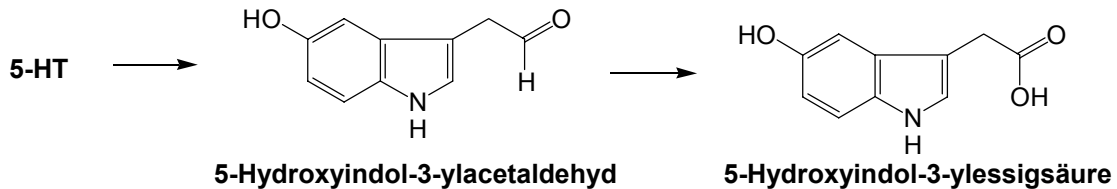


Abbildung 1.2 Abbau von 5-HT

Der redoxamphotere Aldehyd kann auch zu dem entsprechenden Alkohol 5-Hydroxytryptophol reduziert werden, dies ist aber von untergeordneter Bedeutung. Interessanter ist die weitere Verstoffwechslung, auf deren Weg das Epiphysenhormon **Melatonin** entsteht, welches bedeutsam ist unter anderem für Schlaf-Wach-Rhythmen [6].

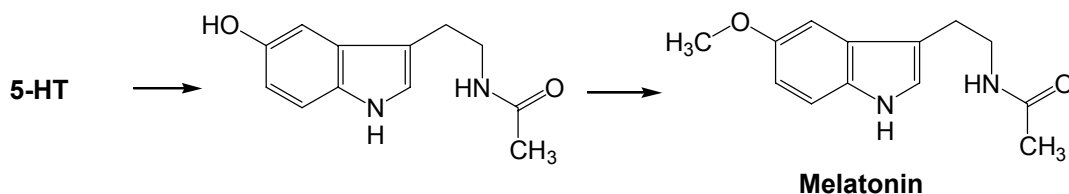


Abbildung 1.3 Verstoffwechslung von 5-HT zu Melatonin

1.2 5-HT Rezeptoren

Bis heute sind 14 5-HT-Rezeptoren anerkannt, deren Einteilung unter anderem auf *Hoyer et al.* [7] zurückgeht. Kriterien für die Einteilung sind die Klasse(n) der Rezeptoren (e. g. 7-fach membrangängig, Ionenkanal-gekoppelt), die unterschiedlichen intrazellulären Effektormechanismen und die Affinität für 5-HT (siehe einzelne Abschnitte). Die genetische Verwandtschaft der Rezeptoren ist bekannt (ohne Abbildung) [8]. Es sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren mit 7 transmembranären Domänen bis auf den 5-HT₃ Rezeptor. Das carboxyterminale Ende liegt jeweils intrazellulär. Im ZNS sind besonders die 8 Raphe-Kerne wichtig, weil dort die Zellkörper der serotoninergeren Neurone lokalisiert sind und von dort aus in fast alle Regionen des Gehirns und ins Rückenmark projizieren. In der Rezeptornomenklatur bezeichnen kleine Präfixe die Spezies und kleingeschriebene Neurotransmitterabkürzungen in ihrer Existenz noch nicht bestätigte Rezeptoren.

1.2.1 5-HT₁ Rezeptoren

Diese aus 5 Subtypen bestehende Gruppe von 5-HT-Rezeptoren ist über G_i/G_o negativ an die Adenylylcyclase gekoppelt Proteine. Die codierenden Gene sind intronfrei und zu die Proteine 40 % homolog [9]. Die 5-HT₁-Rezeptoren binden Serotonin mit hoher Affinität.

1.2.1.1 5-HT_{1A}-Rezeptor

Dieser Subtyp wurde 1988 kloniert [10]. Der Rezeptor von Mensch und Maus besteht aus 421, der der Ratte aus 422 Aminosäuren [9] und ist im gesamten ZNS verbreitet, besonders im limbischen System (postsynaptisch), in den Raphe-Kernen (präsynaptisch) und in der vorderen Hirnrinde. Auf zellulärer Ebene kann die Aktivierung des Rezeptors zu einer Hyperpolarisation führen durch Öffnung von Kaliumkanälen – ohne Beteiligung von cAMP als second messenger. Er kann auch als postsynaptischer Heterorezeptor auf cholinergen [11] und noradrenergen Neuronen fungieren. Der wichtigste - auch therapeutisch ausgenutzte - Effekt ist die Anxiolyse und antidepressive Wirkung, ausgelöst durch partielle oder volle Agonisten an sowohl prä- als auch postsynaptischen Rezeptoren. Des Weiteren hat der 5-HT_{1A} Rezeptor eine Rolle bei der Hyperphagie [12], Hypothermie [13] und beim Serotonin-Syndrom. Ein selektiver Agonist (**Abb. 1.4**) des 5-HT_{1A}-Rezeptors ist **8-OH-DPAT**, ebenso **NAN-190** und **Buspiron** (Bespar[®]), die aber je nach pharmakologischem Modell nur als partielle Agonisten wirken, je nachdem, ob eine Rezeptorreserve vorhanden ist oder nicht [14].

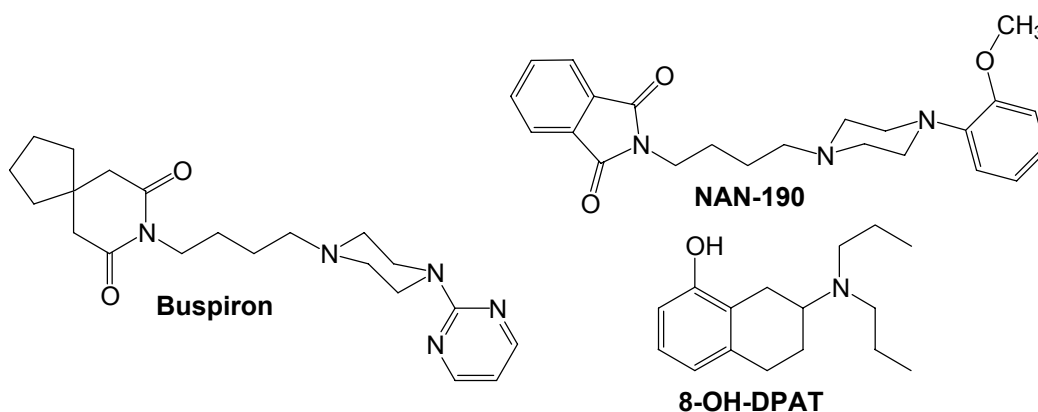


Abbildung 1.4 5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten

Wichtige Antagonisten (**Abb. 1.5**) sind (*S*)-**WAY 100135** [15], **WAY 100635** [16] und **Robalzotan** (NAD-299) [17], wobei **Robalzotan** der selektivste sein soll [18], wenn auch nicht ganz so potent wie **WAY 100635** [19].

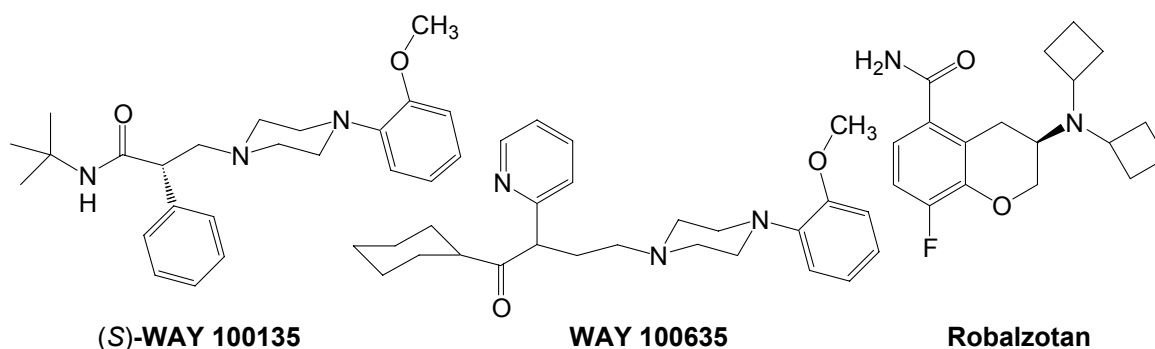
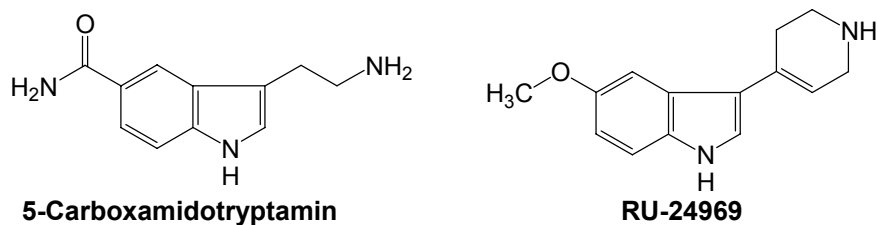


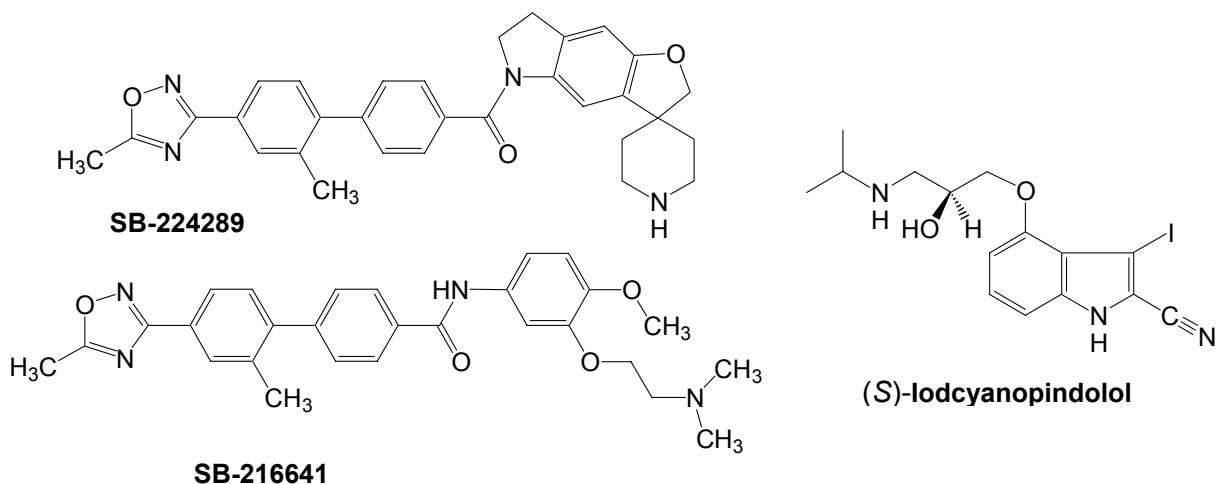
Abbildung 1.5 5-HT_{1A}-Rezeptorantagonisten

1.2.1.2 5-HT_{1B}-Rezeptor

Bei den 5-HT_{1B}-Rezeptoren wird der des Nagetiers (rat r5-HT_{1B}) von dem des Menschen (h5-HT_{1B}, früher 5-HT_{1Dβ}) unterschieden [9]. Aufgrund der engen Verwandtschaft bzw. früheren Zuordnung zum 5-HT_{1D}-Rezeptor ist es verständlich, dass bisher noch keine sehr selektiven Antagonisten existieren. Der Rezeptor kommt postsynaptisch vor und als präsynaptischer Autorezeptor. Er ist in den Basalganglien (e.g. Substantia nigra, Globus pallidus) sowie im Vorderhirn (e.g. Striatum) lokalisiert und inhibiert als Autorezeptor nach Aktivierung die Freisetzung von 5-HT. Zentral ist er ferner als präsynaptischer Heterorezeptor auf glutamatergen und gabaergen Neuronen gefunden worden. In den kranialen Arterien ist das Vorkommen von pathophysiologischer Bedeutung bei Migräne – Kopfschmerzen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Triptane am vorgeschädigten Herzen sind auf das Vorkommen in den Koronararterien zurückzuführen [20]. Potente volle Agonisten sind **5-Carboxamido-tryptamin** (5-CT) und **RU-24969** [21].

Abbildung 1.6 Agonisten des 5-HT_{1B}-Rezeptors

Für die funktionelle Charakterisierung des 5-HT_{1B}-Rezeptors ist (S)-[¹²⁵I]Cyanopindolol ((S)-ICP) von Bedeutung. Mit ((S)-ICP) wurde auch die höhere Affinität einiger β-Adrenorezeptorantagonisten zum Rezeptor der Ratte gegenüber dem des Menschen aufgeklärt. Dies resultiert aus dem Austausch der Aminosäure Asparagin (r5-HT_{1B}) in der 7. Transmembranregion gegen Threonin (h5-HT_{1B}) [22]. Methiotepin ist ein potenter, aber unselektiver Antagonist. Als selektive Antagonisten sind **SB-216641** und **SB-224289** [23] (**Abb. 1.7**) bedeutend, die gegenüber 5-HT_{1D} Rezeptoren etwa 25-fach affiner sind [24].

Abbildung 1.7 Antagonisten des 5-HT_{1B} Rezeptors

1.2.1.3 5-HT_{1D}-Rezeptor

Dieser Rezeptor weist eine Homologie von 63 % gegenüber dem 5-HT_{1B}-Rezeptor auf. Er wird nur in geringer Menge im Vergleich zu dem 5-HT_{1B}-Rezeptor exprimiert. Nachgewiesen worden ist er in den Basalganglien (Globus pallidus und Substantia nigra) und in den Raphe-Kernen, in denen er als präsynaptischer (Auto-) Rezeptor fungiert. Als Heterorezeptor ist er auf noradrenergen Neuronen im menschlichen Vorhof gefunden worden. Physiologische Effekte scheinen ihm bisher nicht eindeutig zugeordnet werden zu können. Pathophysiologisch und therapeutisch ist er bei der Migräne bedeutend [25], die Triptane sind kombinierte, nicht zwischen 5-HT_{1B/D} Rezeptoren diskriminierende Agonisten. Der zuerst zugelassene 5-HT_{1B/D}-Rezeptoragonist war **Sumatriptan** (Imigran®), die danach zugelassenen Triptane (Bsp.: **Almotriptan**) unterscheiden sich pharmakokinetisch durch eine höhere Bioverfügbarkeit [26] und chemisch durch Rigidisierung der Struktur (e.g. **Frovatriptan** [27]). Der Agonist (S)-(-)-**PNU-109291** ist in Bindungsstudien etwa 5800-fach affiner als zum 5-HT_{1B} Rezeptor und im subnanomolaren Bereich wirksam. Das Eutomer ist etwa 300-fach wirksamer als das Distomer, am 5-HT_{2A} Rezeptor nur etwa 3.5-fach [28].

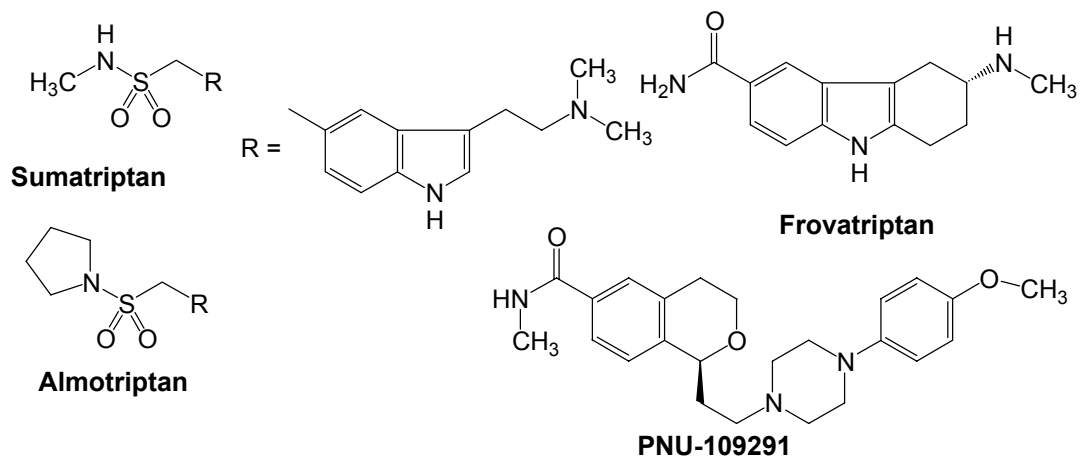


Abbildung 1.8 5-HT_{1D}-Rezeptor-Agonisten

Unter den Antagonisten ist besonders die Substanz **BRL-15572** [29] erwähnenswert, die gegenüber dem 5-HT_{1B} Rezeptor ein 60-fach affinerer 5-HT_{1D}-Rezeptorantagonist ist.

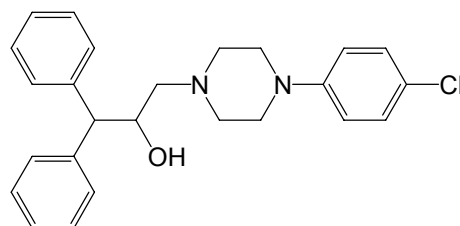


Abbildung 1.9 BRL-15572

1.2.1.4 5-ht_{1E}-Rezeptor

Die physiologische Funktion und Pharmakologie dieses Subtyps ist unbekannt. m-RNA dieses Rezeptors wurde gefunden, und zwar in höherer Menge in Bereichen der Hirnrinde und im Putamen, in niedrigerem Ausmaß auch in Regionen des Hypothalamus. Wahrscheinlich ist er postsynaptisch lokalisiert. Das Gen dieses Rezeptors codiert 365 Aminosäuren. Selektive Liganden sind noch nicht gefunden worden.

1.2.1.5 5-ht_{1F}-Rezeptor

Dieser Rezeptor weist innerhalb der Familie besonders große Homologie zum 5-ht_{1E}-Rezeptor auf. m-RNA wurde beim Meerschweinchen in größter Menge in der Hirnrinde und im Hippocampus gefunden. Radioligandbindungsstudien weisen auf eine gute Korrelation zwischen der m-RNA-Verteilung und dem Auftreten des Rezeptors hin. Seine Physiologie ist bis jetzt auch nicht weit aufgeklärt, es wird aber - ebenso wie bei den 5-HT_{1B/D}-Rezeptoren - seine Beteiligung am Migränekopfschmerz diskutiert [30]. Die Triptane binden an den 5-HT_{1F}-Rezeptor, **Sumatriptan** ist auch hier ein voller Agonist. Mit **LY-334864** [30] und **LY-334370** (auch als [³H]-Radioligand verfügbar) existieren selektive volle Agonisten des 5-ht_{1F}-Rezeptors, selektive Antagonisten gibt es noch nicht.

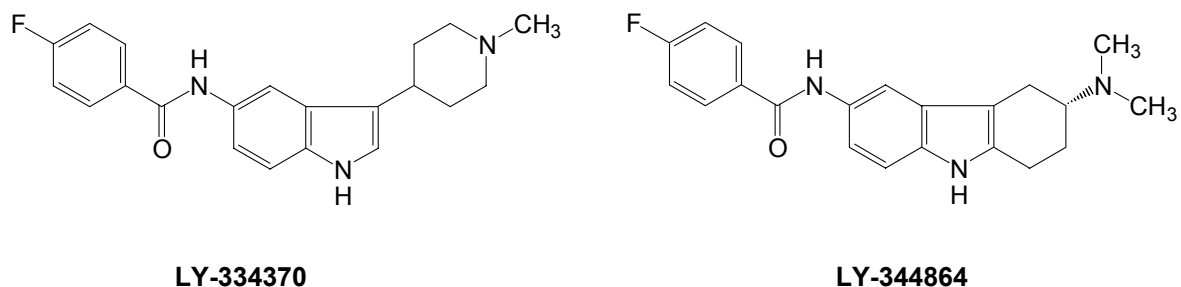


Abbildung 1.10 Selektive 5-ht_{1F}-Rezeptoragonisten

1.2.2 5-HT₂-Rezeptorfamilie

Es sind bisher drei 5-HT₂-Rezeptoren charakterisiert und anerkannt [31]. Im Unterschied zu den 5-HT₁-Rezeptoren bindet Serotonin an diese mit geringerer Affinität [14]. Die codierenden Gene haben Introns. Die Rezeptoren sind an die Phospholipase C gekoppelt und bilden nach Aktivierung Inositoltriphosphat (IP₃) und Diacylglycerol (DAG), welche beide als second messenger wirken. IP₃ führt zu einer vermehrten Freisetzung von Calcium aus dem Sarkolemm.

1.2.2.1 5-HT_{2A}-Rezeptor

Bei diesem Rezeptor handelt es sich um den von Gaddum und Picarelli D-getauften und später als 5-HT₂-bezeichneten Rezeptor. Die Rezeptoren von Mensch, Maus und Ratte bestehen aus 471 Aminosäuren und konnten kloniert werden.

Dieser Rezeptor ist im Gehirn weit verbreitet, in höherer Dichte in der Hirnrinde, wo er postsynaptisch zu den Neuronen lokalisiert ist, die aus den dorsalen Raphe-Kernen entspringen. Ausserdem gibt es Hinweise darauf, dass er als Heterorezeptor auf gabaergen Interneuronen, auf glutamatergen corticopyramidal projizierenden Neuronen und cholinergen Neuronen im Hirnstamm vorkommt.

In der Peripherie ist er ebenfalls weit verbreitet in der glatten Muskulatur der Tunica media der Gefäße [32]. Auf diesem Vorkommen basieren die funktionellen *in-vitro* Testsysteme der Schwanzarterie (Arteria caudalis) [33], der Aorta thoracalis [34] und Vena jugularis [32] der Ratte. Auch wurde die Koronararterie (Arteria coronaria) des Kalbs [35] als funktionelles Testmodell genutzt. Die Arteria coronaria sinistra des Schweins, präziser der Ramus interventricularis anterior, ist einfach und robust präparierbar, doch ist die Zuverlässigkeit als funktionelles Testmodell fraglich, weil der Schild-Plot für Ketanserin und Spiperon Werte >1 ergibt (s. Abbildung 3.15). Eines der ersten Testmodelle waren Ligandbindungsstudien mit [^3H]-5-HT, [^3H]-LSD, [^3H]-**Spiroperidol** [36]. Schliesslich ist das Vorkommen des Rezeptors in den Thrombozyten von Bedeutung (siehe unten) [37].

Aus dieser Verteilung ergeben sich die physiologischen Funktionen des Rezeptors und seine therapeutische Relevanz: Die Blockade zentraler 5-HT_{2A}-Rezeptoren ist entscheidend für die Wirksamkeit einiger atypischer Neuroleptika (e.g. **Clozapin**, **Risperidon**), die sich neben der Blockade zentraler 5-HT_{2A}-Rezeptoren durch die typische Blockade von Dopaminrezeptoren auszeichnen (D₂/D₄). Die Stimulation der vasalen 5-HT_{2A}-Rezeptoren führt zu einer Kontraktion der Gefäße, therapeutisch ist der Antagonismus dieses Effektes alleine aber nicht zur Blutdrucksenkung [38] nutzbar. Bei Ketanserin (**Abb. 1.13**) soll die blutdrucksenkende Wirkung durch Blockade von α_1 -Adrenozeptoren vermittelt werden. Auch die Substanz **ICI 169.369** (**Abb. 1.16**) ist erfolglos als Antihypertensivum getestet worden [39], obwohl sie ein potenter Antagonist des 5-HT_{2A}-Rezeptors ist. Therapeutisch genutzt werden kann dagegen die Blockade des 5-HT_{2A}-Rezeptors der Blutplättchen, wie sich an der in Japan als Antikoagulans zugelassenen Substanz **Sarpogrelat** (**Abbildung 1.16**) zeigt.

Der 5-HT_{2A}-Rezeptor weist unter den 5-HT-Rezeptoren die Besonderheit einer allosterischen Bindungsstelle auf. Für diese sind sowohl Aktivatoren als auch Desaktivatoren beschrieben. Zu ersteren gehören beispielsweise **Ketanserin** [40], **ICI 169369** [41], (*R*)- α -**Methylketanserin** [42], zu letzteren Methysergid [40], Ritanserin und (*S*)- α -**Methylketanserin** [42]. Desaktivatoren zeigen einen nicht-kompetitiven Antagonismus - 5-HT kann keinen Maximaleffekt mehr bewirken und die verursachten Kontraktionen sind langsam. Aktivatoren sind nach Inkubation in der Lage, die durch Desaktivatoren verursachte Depression aufzuheben, haben aber in Abwesenheit eines Desaktivators keinen (aktivierenden) Effekt. Diese hypothetische allosterische Bindungsstelle zeigt eine ausgeprägte Stereoselektivität gegenüber Enantiomeren eines Deaktivators [43].

Egan et al haben ein Rezeptormodell vorgeschlagen [44], welches mögliche konstitutive Aktivität des Rezeptors postuliert durch spontane Isomerisierung in eine aktive Form (**Abbildung 1.11**). Bewiesen wurde dies durch die unterschiedlichen Affinitäten von (Partial-) Agonisten zu der aktiven bzw. inaktiven Konformation des Rezeptors (markiert durch radioaktive Agonisten und Antagonisten) und der Korrelation der Affinitäten mit der intrinsischen Aktivität.

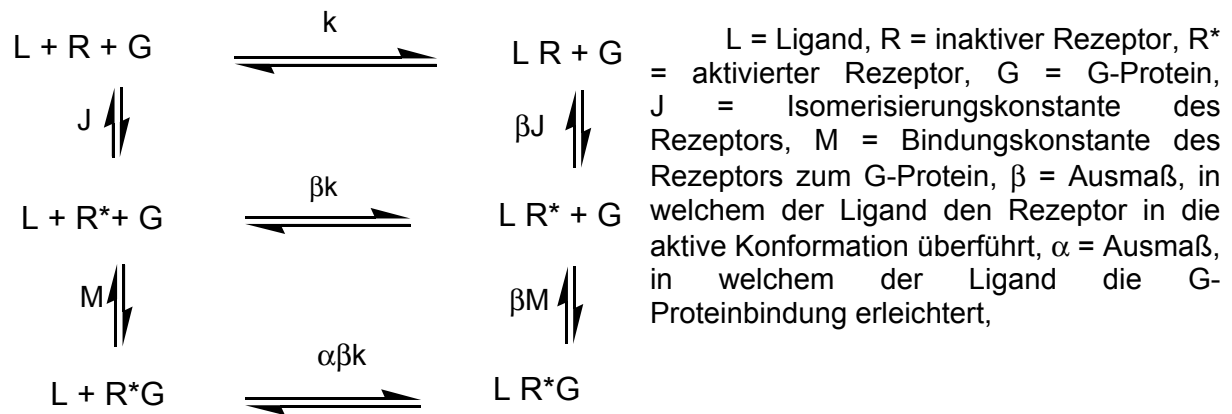


Abbildung 1.11 Revidiertes, erweitertes Ternärkomplexmodell nach *Egan et al*.

Üblich ist für Neurotransmitterrezeptoren eine Downregulation nach Exposition mit Agonisten [45] oder die Upregulation nach Antagonistenexposition. Der 5-HT_{2A}-Rezeptor jedoch kann nach Exposition mit Antagonisten sowohl up- als auch downreguliert [46] werden. Dasselbe Phänomen ist für Agonisten beschrieben worden [47].

Es existieren wenige potente Agonisten des 5-HT_{2A}-Rezeptors, die zudem wenig selektiv gegenüber 5-HT_{2B/C}-Rezeptoren sind. Dabei ist im Zusammenhang mit dieser Arbeit bemerkenswert, dass der Rezeptor auch Enantiomere von Agonisten stereochemisch nicht besonders diskriminiert. So zeigt (*S*)- α -Methyl-5-HT, ein voller Agonist, nur eine Stereoselektivität (*S/R*) von 2/1 bis 23/1. Auch Amphetaminderivate wie (*R*)-DOB und (*R*)-DOI (**Abbildung 1.12**), die potente partielle Agonisten sind, werden nur mit einem Verhältnis von 6/1 und 3/1 durch den Rezeptor diskriminiert [48, 49]. Hochpotente achirale Partialagonisten (**II**) sind von Heim entwickelt worden; die von Heim entwickelten, mäßig potenten chiralen Partialagonisten (**I**, **Abbildung 1.12**) werden ebenfalls nur mit einem Verhältnis von maximal 22 zu 1 unterschieden [50].

Für Phenylethylaminderivate und verwandte Substanzen (e. g. **A**(mino)**M**(ethyl)-**D**(ihydro)**A**(ntracen) [51]) haben *Westkaemper und Glennon* ein Bindungsmodell postuliert [52] bzw. das von *Höltje und Jendretzki* postulierte [53] bestätigt aufgrund von Bindungsdaten, Rezeptormodellen und Punktmutationen. Demnach überlappen eine Agonisten- und Antagonistenbindungsstelle, denen die Bindungsstelle für die Aminfunktion der Liganden gemeinsam ist. Deswegen können strukturell sehr ähnliche Liganden verschiedene Wirkqualitäten haben und deswegen wirken sich Punktmutationen bei analogen Substanzen teilweise unerwartet stark aus und im anderen Fall nicht.

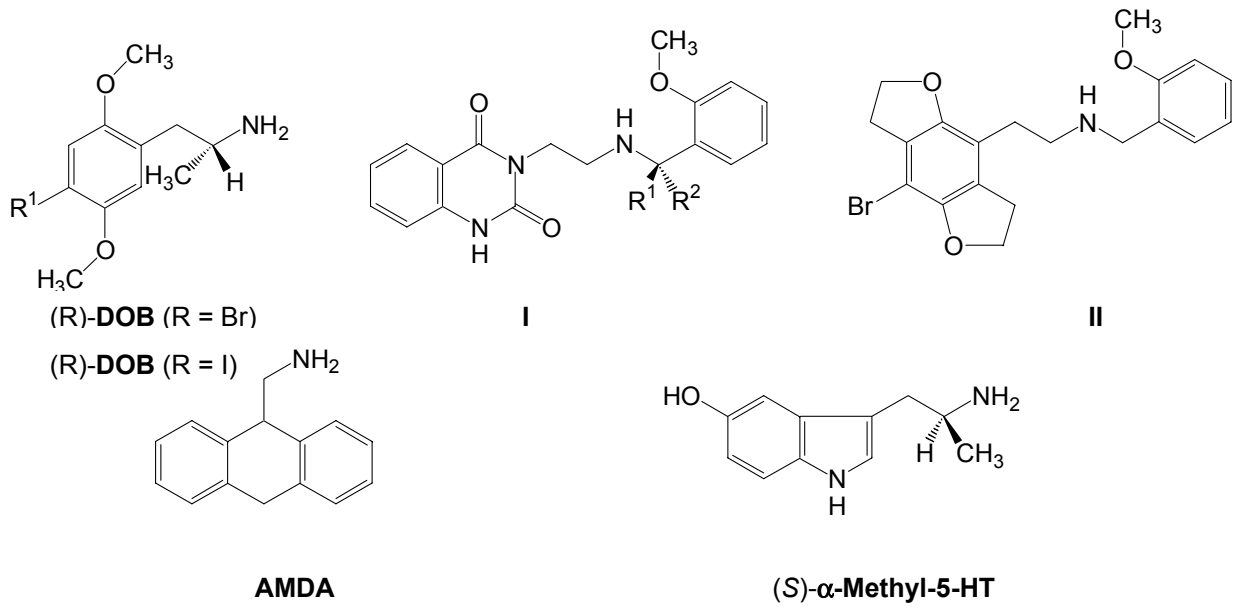


Abbildung 1.12 Selektive (Partial-)Agonisten des 5-HT_{2A}-Rezeptors und **AMDA**

Hochpotente Antagonisten ($pA_2 > 9$) am 5-HT_{2A}-Rezeptor gibt es zahlreich. Es wird versucht, sie in drei Kategorien zu klassifizieren [52]: 1. Arylpiperazine/-piperidine und Alkylpiperazine/-piperidine (**Abbildung 1.13**), darunter fällt der kompetitive Referenzantagonist **Ketanserin** [54],

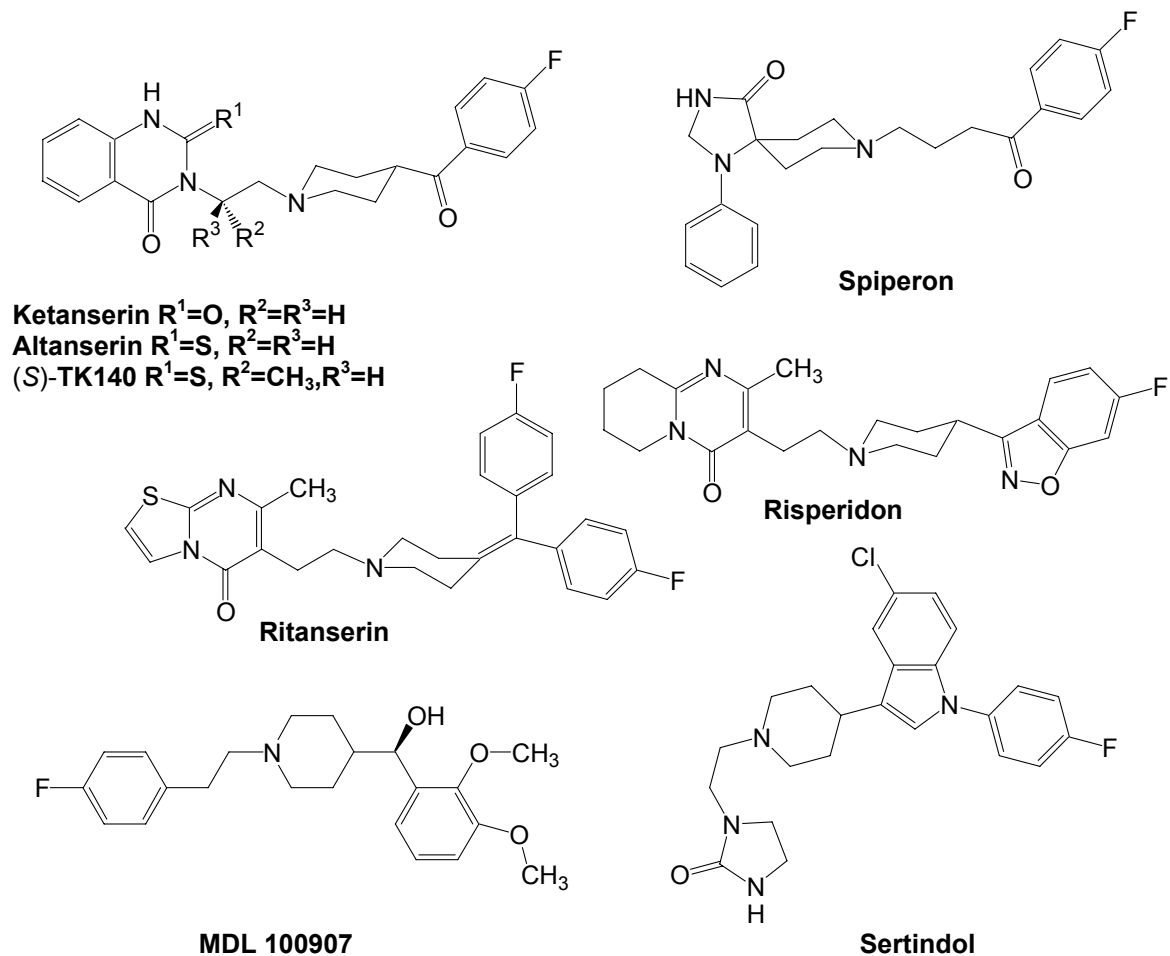


Abbildung 1.13 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten aus der Gruppe der Aryl/-Alkylpiperidine/-piperazine

2. Tri- bzw. polycyclische Verbindungen (**Abbildung 1.14**), beispielsweise **Clozapin**, **Methiotepin** und 3. Andere (**Abb. 1.16**), zu denen beispielsweise **ICI 169.369** und **ICI 170.809** gerechnet werden. Der bisher potenteste beschriebene 5-HT_{2A}-Antagonist wurde von Kläß [43] synthetisiert, dieser ist aber nicht kompetitiv. (*S*)-**TK-140** ist ein chirales Derivat des Altanserins mit einem pA₂ von 11.13. Gegenüber (diesen) nichtkompetitiven Antagonisten scheint der Rezeptor deutlich höhere Stereoselektivität als gegenüber kompetitiven zu zeigen. **MDL100907** ist ein kompetitiver Antagonist, der gegenüber **Ketanserin** noch potenter und selektiver ist [55]. Das Eutomer des **MDL** und verwandter Substanzen ist das (*R*)-konfigurierte, das ebenfalls nur etwa 20-fach potenter ist als das Distomer [56].

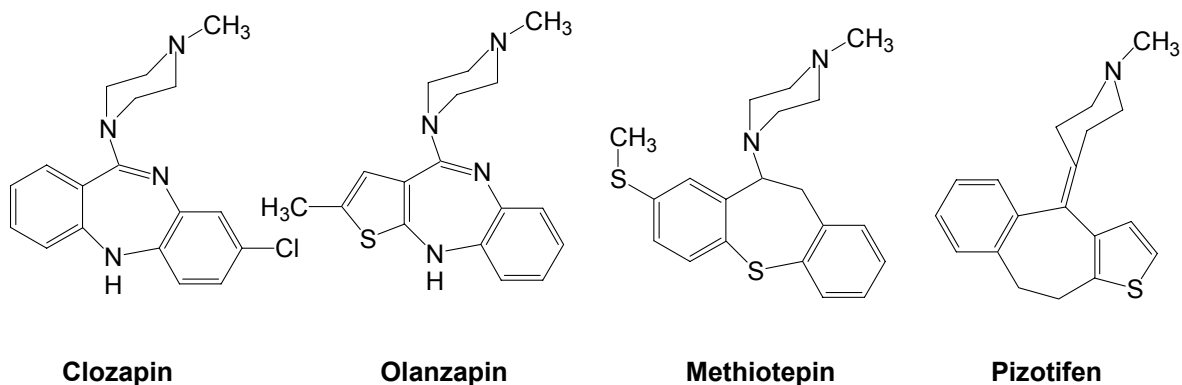


Abbildung 1.14 Antagonisten des 5-HT_{2A}-Rezeptors mit tri-/polycyclischer Struktur

Clozapin ist ein Prototyp der atypischen Neuroleptika. Für die Wirksamkeit ist die Potenz an D₂-Rezeptoren entscheidend, für die Einordnung als atypisch der Quotient aus 5-HT_{2A}/D₂- Rezeptorblockade [57]. Doch weder die Affinität zu D₄-Rezeptoren, noch das 5-HT_{2A}/D₄- Verhältnis oder das D₂/D₄-Verhältnis kann als verlässliches Kriterium zur Einteilung als atypisch herangezogen werden. Dabei wird der 5-HT_{2A}-Blockade die Verbesserung der negativen Symptome (beispielsweise Apathie), der D_{2/4}-Blockade die Verbesserung der positiven Symptome (Halluzinationen) zugeschrieben.

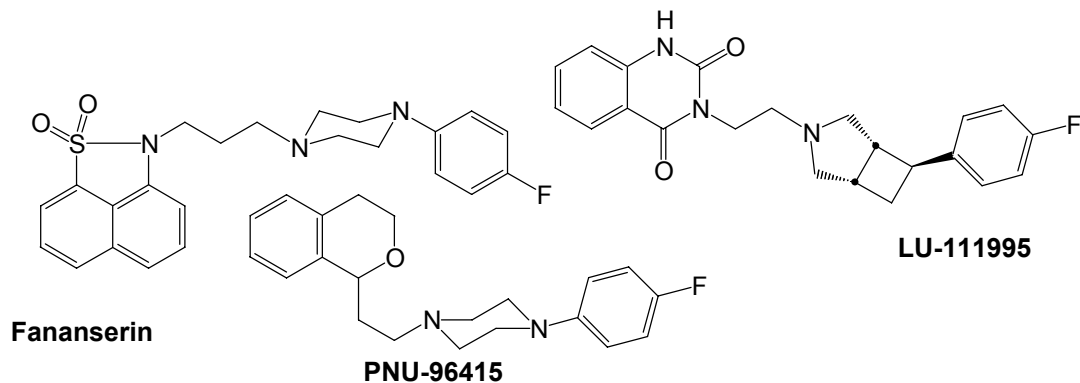


Abbildung 1.15 Selektive 5-HT_{2A}/D₄-Antagonisten

Die in **Abbildung 1.15** gezeigten selektiven 5-HT_{2A/D4}-Rezeptorantagonisten [58] können strukturell natürlich der 1. Gruppe (**Ketanserin**-ähnliche Strukturen) zugeordnet werden. Da sich jedoch herausstellt, dass viele atypische Neuroleptika partielle Agonisten des 5-HT_{1A} Rezeptors sind (e.g. **Clozapin**), ist auch dieser Rezeptor an der Wirksamkeit atypischer Neuroleptika möglicherweise entscheidend beteiligt [59]. Schliesslich sind 5-HT_{1A}-Agonisten ja auch anxiolytisch wirksam.

Zu der „anderen“ Gruppe wird **ICI 169.369** gerechnet, neben **Sarpogrelat** (Anplag[®], pA₂ = 8.2 (Rattenschwanzarterie (RTA)) - erkennbar ein Prodrug - sowie die hochpotente Substanz **R-96544** (pA₂ = 10.5 (RTA)) [60]. Eine Strukturähnlichkeit dieser 3 Substanzen wird durch die abgebildeten Konformationen verdeutlicht. **R-96544** besitzt zwei Stereozentren und auch bei dieser Struktur sind die eudismischen Quotienten der beiden Enantiomerenpaare nicht deutlich größer als die anderer 5-HT_{2A}-Liganden: 2:1 und 25:1. Der Unterschied zwischen dem hier dargestellten (*R,R*) konfigurierten und dem (*2S,4R*) konfigurierten beträgt 31:1 [61]. Auch die Enantiomere des Hauptmetaboliten (pA₂:(*R*) = 9.04, (*S*) = 8.81) von Sarpogrelat zeigen nur eine Stereoselektivität von maximal 3:1 an der Rattenschwanzarterie und scheinen wie Sarpogrelat allosterische Aktivatoren zu sein [62].

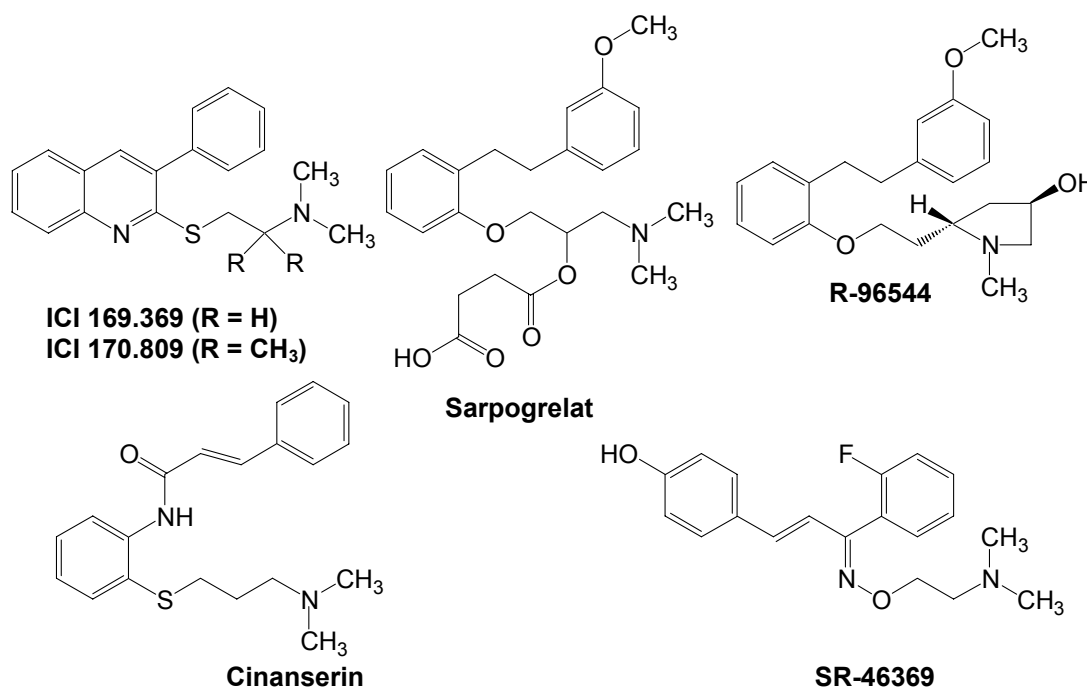


Abbildung 1.16 „Andere“ 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten

Bei den ebenfalls in **Abbildung 1.16** abgebildeten Substanzen **Cinanserin** und **SR-46369** fällt auf, dass es sich auch um dimethylierte Amine handelt. Ebenfalls ist zu vermuten, dass alle Substanzen dem vom Mokrosz et al. [63] und Andersen et al. [64] entwickelten Modell für 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten entsprechen. Demnach existiert ein dreieckiges Bindungsareal mit definierten Abmessungen, dessen Ecken durch zwei Aromaten und ein Amin besetzt werden.

1.2.2.2 5-HT_{2B}-Rezeptor

Der Rezeptor der Maus ist mit 504 Aminosäuren deutlich größer als der von Ratte und Mensch (479 und 481 Aminosäuren, respektive). Die Rezeptoren dieser Spezies konnten kloniert werden. Die Stimulation des 5-HT_{2B}-Rezeptors kann im Unterschied zu den beiden anderen Rezeptoren dieser Familie zu einer Öffnung spannungsabhängiger Ca²⁺-Kanäle führen [65]. Ebenso ist er nur in relativ geringer Menge im ZNS zu finden und zwar offensichtlich nur in einigen wenigen Hirnregionen wie dem Kleinhirn, im dorsalen Hypothalamus und in dem mittleren Mandelkern [66]. Er ist derjenige Rezeptor, der die Kontraktion des Magenfundus der Ratte vermittelt, dieser Effekt wurde bereits 1957 von *Vane* beschrieben [67]. Des weiteren kommt er im Gefäßendothel vor und verursacht durch Freisetzung von Stickstoffmonoxid eine Relaxation [68]. Besonders die Arteria pulmonalis des Schweins (PPA) ist ein geeignetes funktionelles Testmodell [69], ferner die Vena jugularis der Ratte [70]. Aufgrund seines Vorkommens in (humanen) cerebralen Blutgefäßen und der antagonistischen Aktivität einiger prophylaktisch wirksamer Migränetherapeutika (e.g. **Lisurid** pA₂ = 10.32 (PPA)[71], **Abbildung 1.18**) wird die Beteiligung am Migränekopfschmerz diskutiert.

Volle Agonisten des Rezeptors sind neben 5-HT Tryptaminanaloga (e.g. 5-Methoxytryptamin (ohne Abb.)). **BW 723C86** [70] (**Abbildung 1.17**) und **m-CPP** sind nur partiell agonistisch wirksam.

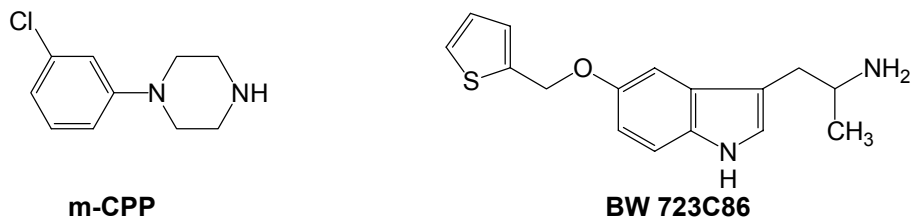


Abbildung 1.17 (partielle) Agonisten des 5-HT_{2B}-Rezeptors

Ein etwa 140-fach selektiver Antagonist gegenüber dem 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor ist **SB-204741** [72], mit **LY-23728** und **LY-287375** (**Abbildung 1.18**) sind weitere verfügbar.

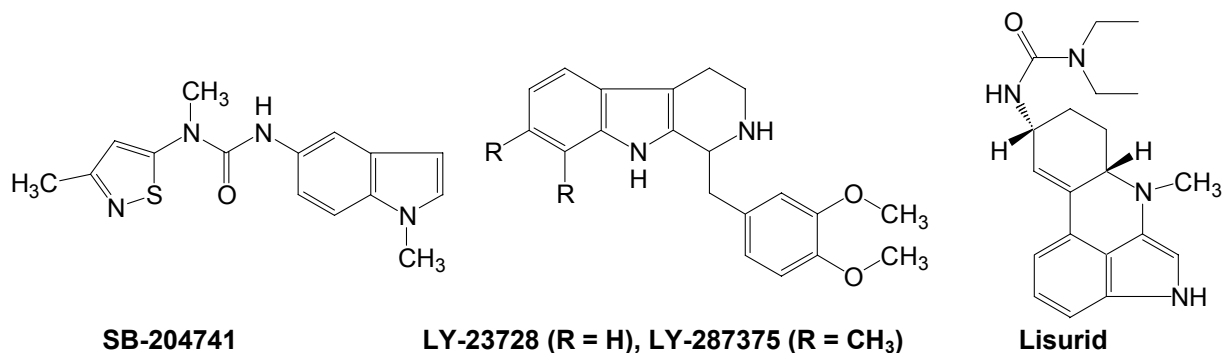


Abbildung 1.18 (Selektive) Antagonisten des 5-HT_{2B}-Rezeptors

1.2.2.3 5-HT_{2C}-Rezeptor

Der 5-HT_{2C}-Rezeptor ist bis jetzt nur im ZNS gefunden worden, in grösster Dichte im Plexus Chorioideus, aber auch in der Hirnrinde (e.g. Nucleus olfactorius), im limbischen System (e.g. Amygdala) und in den Basalganglien (e.g. Substantia nigra). Er ist hauptsächlich postsynaptisch lokalisiert. Zu den Besonderheiten des Rezeptors gehört, dass das Gen dieses Rezeptors im Gegensatz zu den anderen beiden Rezeptoren der Familie 3 Introns hat, und dass er möglicherweise 8 Transmembrandomänen hat [73]. Ferner findet eine Downregulation statt nach Exposition sowohl von Antagonisten als auch Agonisten, analog dem 5-HT_{2A}-Rezeptor (siehe dort). Die Stimulation des Rezeptors führt zu reduziertem Bewegungsverhalten, verminderter Nahrungsaufnahme und gesteigerter Angst [74].

Ein voller, aber nicht selektiver Agonist am 5-HT_{2C}-Rezeptor ist **MK212**, nicht selektive, partielle Agonisten **mCPP** (**Abbildung 1.17**) und **TFMPP** (ohne Abb.). Neuere volle Agonisten sind (*S*)-**RO-60-0332** [75] und Substanz **III** (**Abbildung 1.19**), für die ein Einsatz bei Adipositas diskutiert wird [76].

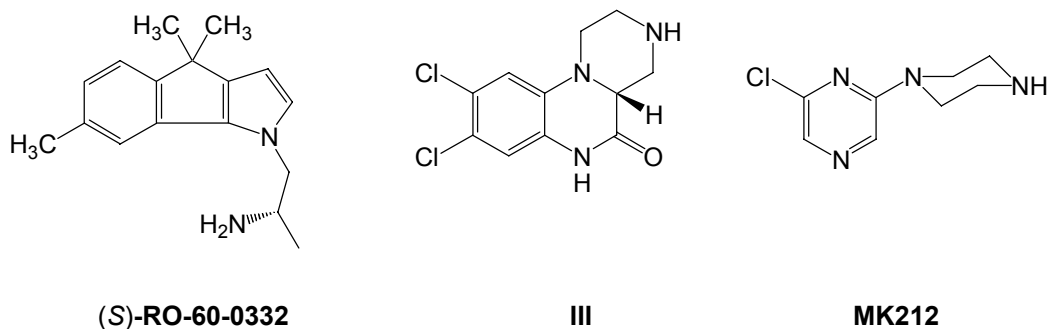


Abbildung 1.19 Volle Agonisten des 5-HT_{2C}-Rezeptors

Mit den Substanzen **RS-102221** [77] und **SB-242084** [78] sind zwei Antagonisten verfügbar, die etwa 100-fach selektiv gegenüber den anderen 5-HT₂ Rezeptoren sind. Interessanterweise ist für **Clozapin** ein inverser Agonismus beschrieben worden [79].

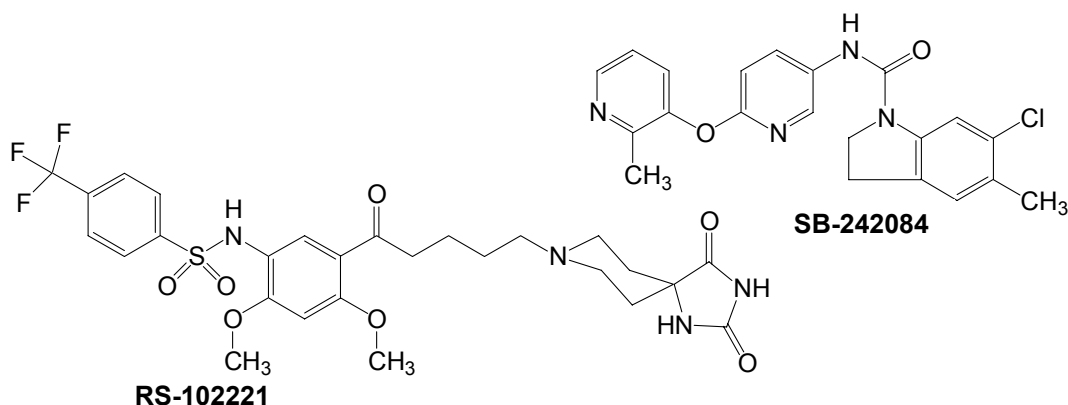


Abbildung 1.20 Hochselektive Antagonisten des 5-HT_{2C}-Rezeptors

1.2.3 5-HT₃-Rezeptor

Der 5-HT₃-Rezeptor ist ein liganden-gesteuerter Ionenkanal, der aus 5 identischen Untereinheiten aufgebaut ist. Jede dieser Untereinheiten besteht aus 4 transmembranären Domänen [80]. Der Rezeptor des Menschen [81], der Maus, der Ratte und des Meerschweinchens konnte kloniert werden. Er weist eine Selektivität für Natrium- und Kaliumionen auf und kann allosterisch aktiviert werden durch Ethanol, Trichlorethanol und einige anästhetisch wirkende Pharmaka [82]. Die Affinitätskonstanten von Liganden variieren zwischen den Species stark und auch innerhalb derselben Species je nach Gewebe. Der Rezeptor kommt sowohl im ZNS vor, dort ist sein Vorkommen in der Area postrema des Hirnstamms und im Nucleus accumbens von Bedeutung, als auch in Nervengeflechten der Peripherie, im Plexus myentericus, und auf sensorischen Nerven. In der Area postrema führt die Aktivierung des 5-HT₃-Rezeptors zu einer Auslösung des Brechreflexes; hier ist der Ansatz für die Therapie mit 5-HT₃-Antagonisten bei Zytostatika-induziertem Erbrechen. Unter Zytostatikatherapie kommt es zur Zerstörung der enterochromaffinen Zellen des Darms und Freisetzung von 5-HT. Dieses aktiviert sensorische Afferenzen, die zur Area postrema projizieren [83]. Das Vorkommen als Heterorezeptor auf dopaminergen Neuronen im Nucleus accumbens wird für das diskutierte antipsychotische Potential von 5-HT₃-Antagonisten verantwortlich gemacht. Sowohl Obstipation als auch Diarrhoe werden als gelegentliche Nebenwirkung von 5-HT₃-Antagonisten beobachtet. Die Unterdrückung des von Bezold-Jarisch Reflexes ist ein *in-vivo* Testmodell für 5-HT₃-Antagonisten [84].

Agonisten des 5-HT₃-Rezeptors sind **2-Methyl-5-HT** (ohne Abb.), **Quipazin** und die Phenylbiguanide [85], von denen **m-Chlor-phenylbiguanid** repräsentativ genannt sei. **YM-31616** ist ein neuerer selektiverer Agonist [86].

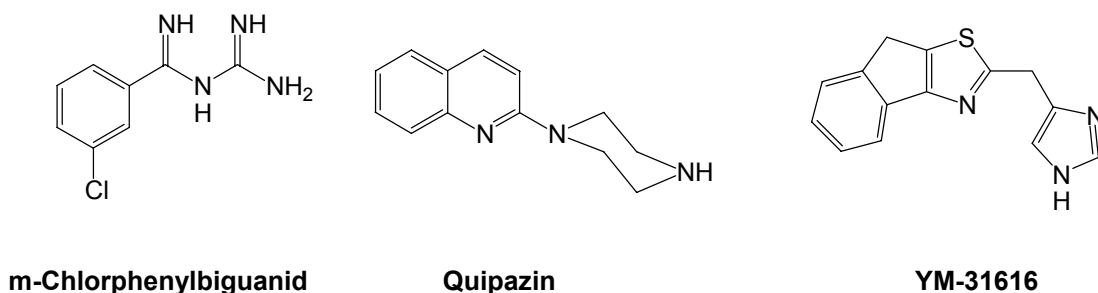
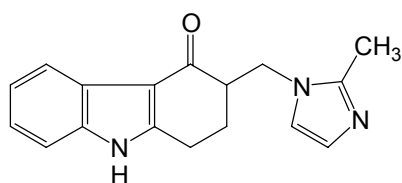
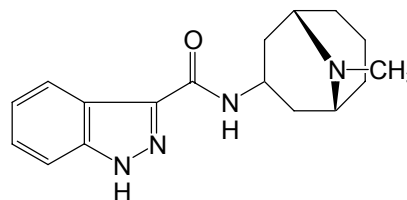
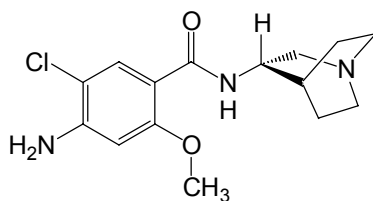
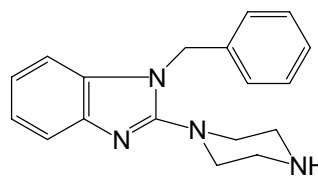


Abbildung 1.21 5-HT₃ Agonisten

5-HT₃-Antagonisten gibt es inzwischen reichlich. Prototypen sind **Ondansetron** und **Granisetron** [87]. Die ersten Vertreter der Setrone weisen zumeist ein bicyclisches, aromatisches System auf, welches über eine Carbonylfunktion mit einem basischen Heterocyclus (Tropan, Chinuclidin) verknüpft ist [87]. Bei neueren Setronen ist an das aromatische System oftmals ein weiterer (nicht-aromatischer) Ring anelliert und der Heteroalicyclus gegen ein Imidazol ausgetauscht. Strukturell hervorgehoben werden soll

noch **Lerisetron** [88], welches aufgrund seiner Benzylsubstitution und des Piperazinringes ein wenig an die synthetisierte Substanz **24** (Abbildung 2.9) erinnert. Bei (*S*)-**Zacoprid** ist schon die enge strukturelle Verwandtschaft zu 5-HT₄-Rezeptorliganden sichtbar, diese Substanz ist ein partieller 5-HT₄-Agonist, von der auch ein [³H] und [¹²⁵I]-Radioligand hergestellt worden ist.

**Ondansetron****Granisetron****(S)-Zacoprid****Lerisetron****Abbildung 1.22 5-HT₃-Antagonisten**

1.2.4 5-HT₄-Rezeptor

Vom 5-HT₄-Rezeptor sind bis heute mehrere Splice-Varianten speciesübergreifend kloniert (5-HT_{4(a)-(d)}), die sich alle nach dem Leucin im carboxyterminalen Ende in Position 8 unterscheiden [89]. Der Rezeptor kommt im ZNS speciesübergreifend vor allem im nigrostriatalen und mesolimbischen System vor, in der Peripherie im Plexus myentericus, Musculus detrusor (Blase) [90], sowie im Atrium und Ventrikel (Herz) [91]. Intrazellulär ist der Rezeptor positiv an die Adenylylzyklase gekoppelt. Aktivierung führt zu der Phosphorylierung und zur Schliessung spannungsabhängiger Kaliumkanäle, was zu gesteigerter Erregbarkeit führt. Phosphorylierung des Rezeptors führt zu seiner schnellen Desensibilisierung. Sowohl an cholinergen Neuronen im ZNS als auch im Plexus myentericus führt die Aktivierung des 5-HT₄-Rezeptors zur vermehrten Freisetzung von Acetylcholin [92], was im Darm zu einer vermehrten Peristaltik [93] und zu einem prokinetischen Effekt führt. Am Herzen führt die Stimulation des Rezeptors zu Tachykardie, positiver Inotropie und Arrhythmien. Aufgrund letztgenannter Wirkung wurde **Cisaprid (Abbildung 1.23)** vom Markt genommen. Geeignete funktionelle Testmodelle sind das Meerschweinchenileum [94] und der Rattenösophagus neben dem Meerschweinchenkolon und Schweinevorhof.

5-HT₄-Agonisten enthalten als gemeinsames Strukturmerkmal einen 4-Amino-5-chlor-2-methoxybenzoesäurebaustein. Die älteren Vertreter wie beispielsweise **Cisaprid** weisen

noch Affinität zum 5-HT₃ Rezeptor auf, die neueren Agonisten **Prucaloprid** und **SC-53116** [95] sind deutlich selektiver.

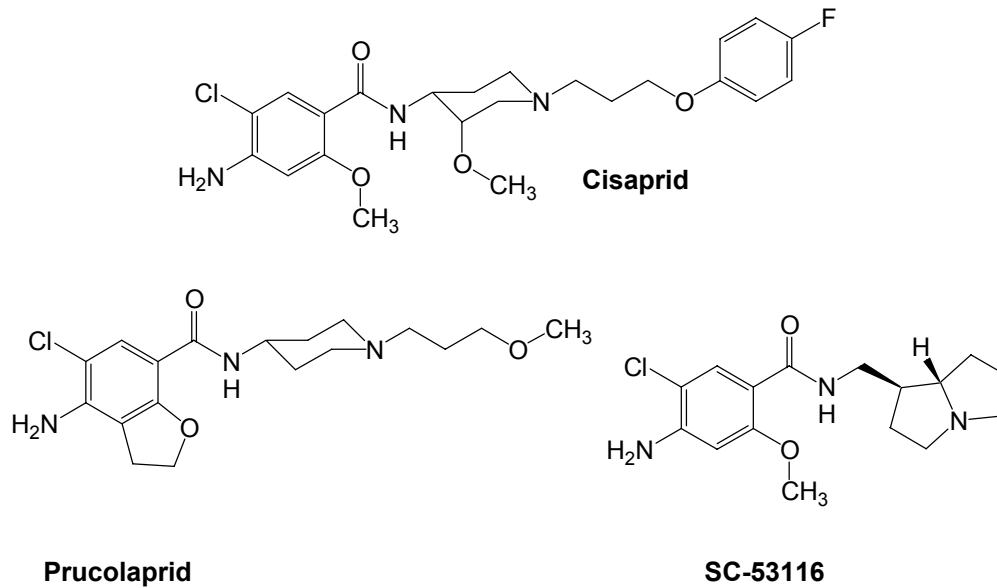


Abbildung 1.23 5-HT₄-Agonisten

Die Antagonisten können in Metoclopramid-analoge Verbindungen (e. g. **SB-204070** (R = Cl), **SB-207710** (R = I) [96]), und Indol-haltige Verbindungen unterteilt werden wie das häufig als „pharmakologisches Werkzeug“ benutzte selektive, hochpotente (pA₂ 9.2 – 9.7 (Meerschweinchenkolon)) **GR-113808** [97] und die Substanz **SB-207266** [98].

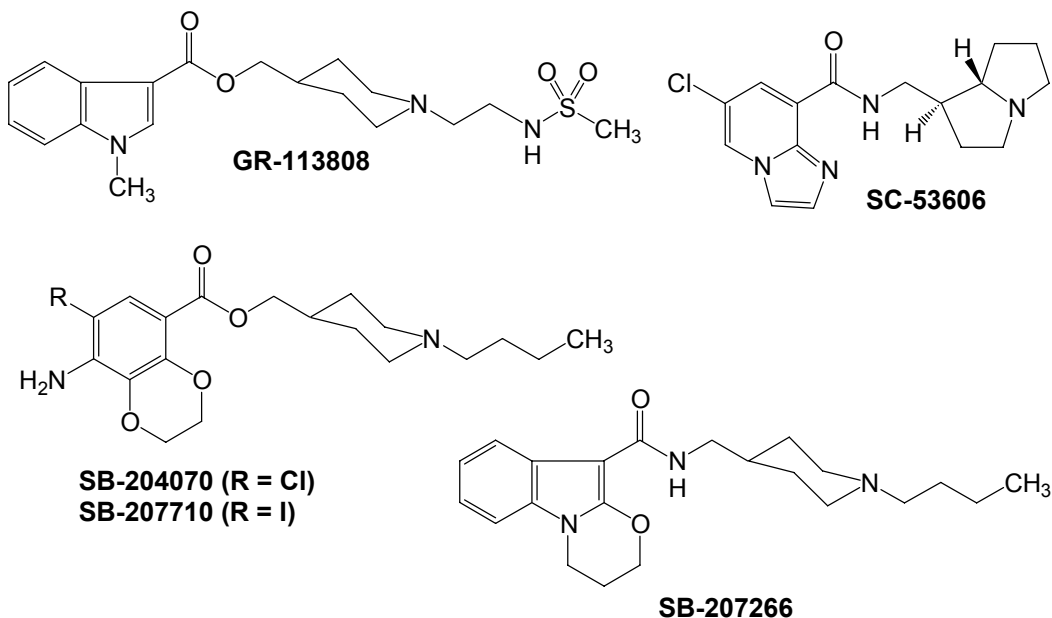


Abbildung 1.24 5-HT₄-Antagonisten

1.2.5 5-HT₅-Rezeptor

Diese Familie besteht aus 2 Subtypen. Für Ratte und Maus konnten beide Subtypen kloniert werden, während beim Menschen das 5-HT_{5B}-Rezeptorgen durch Stopcodons unterbrochen ist und kein funktionelles Protein codieren kann [99]. Möglicherweise ist der 5-HT_{5A}-Rezeptor als präsynaptischer Autorezeptor an circadianen Rhythmen beteiligt [100]. Der h5-HT_{5A}-Rezeptor soll ähnlich wie der murine eine hohe Affinität für [³H]-5-CT und [¹²⁵I]-LSD aufweisen, selektive Liganden sind aber nicht bekannt.

1.2.6 5-HT₆-Rezeptor

Der 5-HT₆-Rezeptor ist wie der 5-HT₄-Rezeptor positiv an die Adenylylzyklase gekoppelt. Er konnte 1993 identifiziert werden, Subtypen sind bis heute nicht bekannt. Er scheint nur zentral vorzukommen und ist im ZNS verbreitet im Striatum, Nucleus accumbens [101], nachgewiesen durch Studien mit [¹²⁵I]SB258585, und im cerebralen Cortex, vermutlich postsynaptisch. Studien mit SB-7134, einem selektiven Antagonisten, deuten darauf hin, dass er eine Funktion ausübt bei Lernprozessen. Ausserdem setzt er die Krampfschwelle herauf [102].

An selektiven Agonisten ist bisher nur 2-E(thyl)M(ethoxy)D(imethyl)T(ryptamin) (**Abbildung 1.25**) bekannt. Erste Antagonisten waren Ro-04-6790 und Ro-63-0563. SB-7134 ist in Bindungsstudien 3 Zehnerpotenzen selektiv gegenüber den anderen 5-HT Rezeptoren und penetriert zu knapp 20 % die Blut-Hirn-Schranke. Gemeinsames Element aller 5-HT₆-Antagonisten (bis auf PMDT) ist eine Sulfonamidstruktur, die unmittelbar zwei aromatische Systeme verknüpft. Interessanterweise weisen einige atypische Neuroleptika wie Clozapin und Olanzapin nennenswerte Affinitäten zum 5-HT₆-Rezeptor auf [103].

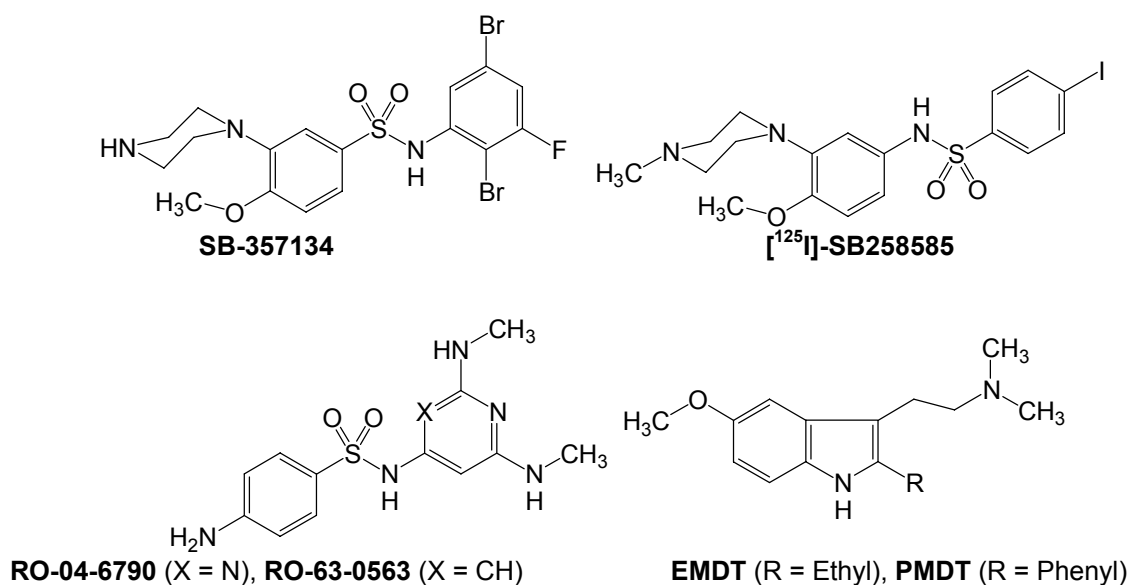


Abbildung 1.25 Selektive 5-HT₆-Rezeptorliganden

1.2.7 5-HT₇-Rezeptor [104]

Der 5-HT₇-Rezeptor konnte bisher für den Menschen, die Maus, Ratte und das Meerschweinchen kloniert werden. Subtypen sind bisher nicht bekannt, aber 4 Splicevarianten 5-HT_{7(a) – (d)} aufgrund der Existenz zweier Introns in dem für den Rezeptor codierenden Gen. Die Ratte kann nur die Splicevarianten (a) – (c) exprimieren, der Mensch nur (a), (b), und (d). Der Rezeptor ist positiv an die Adenylylzyklase gekoppelt wie 5-HT₄- und 5-HT₆-Rezeptoren [105].

Im Gehirn ist der Rezeptor in hoher Dichte im Thalamus, Hypothalamus und Hippocampus nachgewiesen worden, in der Peripherie in Gefäßen, beispielsweise in der Kaninchenaorta, der Vena cava des Schweins und dem Ileum der Maus [106]. Vor kurzem wurde von dem ersten funktionellen 5-HT₇-Rezeptormodell berichtet, dem Eileiter von Säuen [107], an dem der Rezeptor eine glattmuskulär vermittelte Relaxation verursacht.

Selektive Agonisten sind nicht verfügbar, eine hohe Affinität weisen **5-CT**, **5-HT** und **8-OH-DPAT** auf. Der erste selektive Antagonist war **SB-258719** (**Abbildung 1.26**), der anhand von Bindungsstudien eine 100 – fache Selektivität gegenüber anderen 5-HT Rezeptoren aufweist [108]. Eine rigidisierte Variante davon ist **SB-269970**, welches mittlerweile als Radioligand verfügbar ist. Strukturell anders ist **DR-4004**, welches affiner ($pA_2 = 9.31$ ([107])), aber weniger selektiv als **SB-258719** ist. Auch neuere überbrückte Derivate (**IV**) von **DR-4004** aus derselben Gruppe weisen keine höhere Selektivität auf [109]. Ferner weist **Methiotepin** eine hohe Affinität ($pK_i = 9.0$) auf.

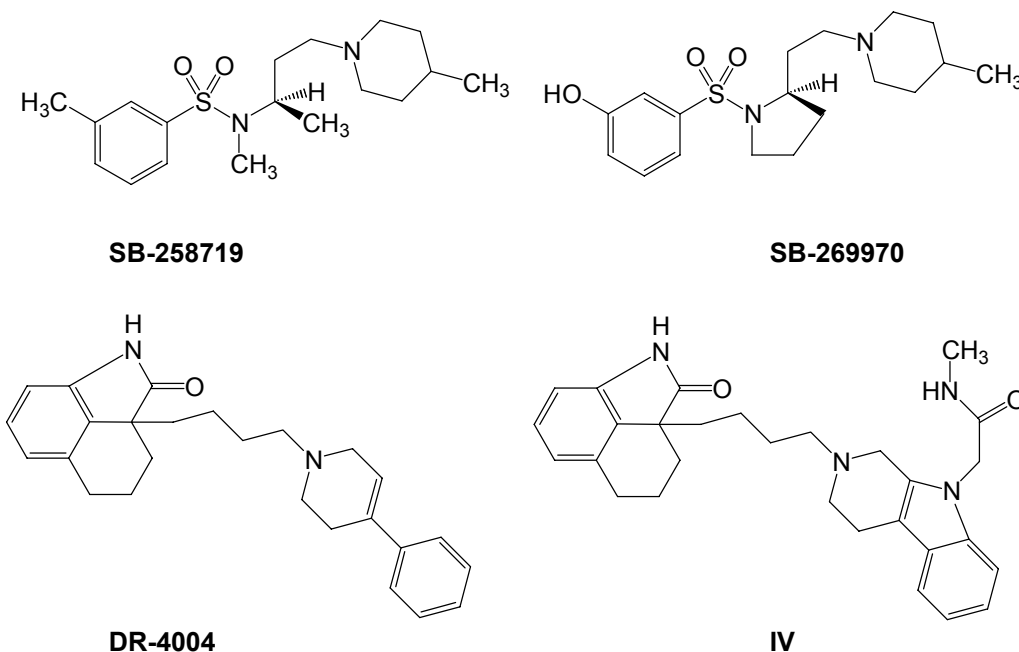


Abbildung 1.26 Selektive Antagonisten des 5-HT₇-Rezeptors

1.3 Problemstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, neue potente 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten herzustellen und die Stereoselektivität des 5-HT_{2A}-Rezeptors gegenüber Liganden zu untersuchen, hier am Beispiel von Derivaten der Patentsubstanz **ICI 169.369**, von der bekannt ist, dass sie ein kompetitiver Antagonist am 5-HT_{2A}-Rezeptor ist. Ausführliche Veränderungen des Chinolins und des 3-Phenylsubstituenten sind publiziert [110]. Von *Alhaider et al.* [111] ist über die antagonistische Aktivität von Derivaten berichtet, bei denen sich der Phenylring in 4-Position des Chinolins befindet. Dimethylierung der Seitenkette in 1-Position resultiert in einem noch stärkeren Antagonisten **ICI 170.809 (9C)**, so dass möglicherweise das Potential der Substanz noch nicht komplett ausgeschöpft ist. Rezeptormodelle oder Molecular Modeling-Studien, in denen **ICI 169.369** benutzt wurde, existieren nicht.

Es gibt bisher keine Publikation zur Aktivität von chiralen Derivaten von **ICI 169.369**, die durch (Alkyl-) Substitution der Seitenkette entstehen. Die Synthese und pharmakologische Charakterisierung dieser chiralen Derivate ist Hauptziel dieser Arbeit. Neben der Synthese chiraler Derivate bietet es sich an, das Potential der Patentsubstanz vollständig auszuloten durch Austausch der Methylgruppen, etwa unter Einführung weiterer basischer Zentren, chiraler Substituenten oder Partialstrukturen bekannter potenter 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden. Dadurch ergibt sich eventuell auch die Möglichkeit, Aussagen zu dem Bindungsverhalten der Patentsubstanz zu treffen und es mit dem anderer 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden [112] zu vergleichen.

Die pharmakologische Charakterisierung soll an der Rattenschwanzarterie vorgenommen werden, einem etablierten Modell zur Charakterisierung von 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden. Interessant ist ein Vergleich der Werte, die an der Ratte erhalten werden, mit denen eines weiteren pharmakologischen Modells, an dem sich 5-HT_{2A}-Rezeptor vermittelte Effekte messen lassen.