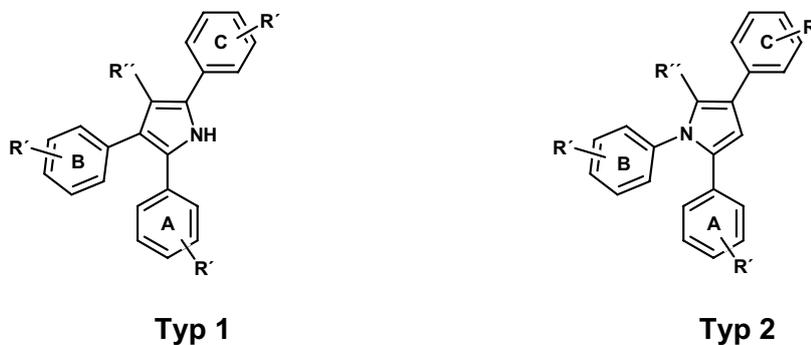




Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, den Einfluss des heterozyklischen Kernmoleküls auf die estrogenen Eigenschaften näher zu charakterisieren. Dafür sollen ausgehend vom hochaffinen 1,3,5-Triaryl-1*H*-pyrazol-Typ, neue Triaryl-1*H*-pyrrole zweier Substitutionstypen (Typ 1 und Typ 2) entwickelt und die Transkriptionsaktivierung estrogenabhängiger Gene untersucht werden. Um alle estrogenen Signalwege einzubeziehen, soll diese in einem Ganzzellassay mit ER-positiven MCF-7-2a-Zellen bestimmt werden. Da der Stickstoff im Typ 1 keinen Substituenten trägt, während er im Typ 2 aryliert ist (Abbildung 2-2), unterscheiden sich beide Substitutionstypen in ihren physikochemischen Eigenschaften wie dem Dipolcharakter oder der Lipophilie. Letztere soll deshalb mittels HPLC untersucht werden. Durch die unterschiedliche Stickstoffsubstitution sind auch die Lage der Doppelbindungen sowie die Fähigkeit des Stickstoffs, Wasserstoffbrücken auszubilden, verschieden.



**Abbildung 2-2:** Grundstruktur der zu synthetisierenden Pyrroltypen. 2,4,5-Triaryl-1*H*-pyrrole (Typ 1) und 1,3,5-Triaryl-1*H*-pyrrole (Typ 2),  $R' = H, OH, Cl$ ,  $R'' = H, Alkyl$ .

Durch Vergleich der estrogenen Eigenschaften analog substituierter Typ-1- und Typ-2-Verbindungen, sollen Rückschlüsse über den Einfluss des Charakters des Kernmoleküls auf das Bindungsverhalten am ER gezogen werden.

Die estrogenere Potenz der trihydroxylierten Derivate beider Substitutionstypen soll durch Einführung bzw. Modifikation von Alkylketten (H, Me, Et, Prop, Iso-Prop, Iso-But) an C-3 (Typ 1) bzw. C-2 (Typ 2) des Pyrrolrings optimiert werden. Darüber hinaus sollen jeweils dihydroxylierte Verbindungen synthetisiert und untersucht werden. Anhand der Ergebnisse soll die Bedeutung der einzelnen Hydroxygruppen für die estrogenere Wirksamkeit abgeleitet und ein Bindungsmodell für die neuen Pyrrolverbindungen der LBD des ER $\alpha$  erstellt werden.

Durch die Synthese und Testung von Verbindungen mit chlorhaltigen Aromaten soll außerdem untersucht werden, ob, wie für estrogenere *meso*-4,5-Diaryl-2-imidazoline bereits beschrieben [260], eine Steigerung der estrogenen Wirkung erzielt werden kann.

Die Rezeptorbindungsaffinitäten potenter Verbindungen sollen anschließend in einem kompetitiven radiometrischen Bindungsassay an MCF-7-Zellen (Ganzzellassay) bzw. isoliertem hER $\alpha$  (HAP-Assay) bestimmt und deren Korrelierbarkeit mit den Daten der Genaktivierungsexperimente untersucht werden.

Außerdem soll der Einfluss aktiver Verbindungen auf die Regulierung des ER $\alpha$ -Proteins untersucht werden. Nach elektrophoretischer Auftrennung der Zellproteine werden diese in einem Western Blot auf eine Membran übertragen und der ER $\alpha$ -Gehalt nach Auslösen einer Chemolumineszenzreaktion photometrisch quantifiziert.

Die antiproliferativen Eigenschaften der neu dargestellten Pyrrole sollen zeitabhängig an ER-positiven (MCF-7) sowie an ER-negativen (MDA-MB-231) Brustkrebszellen untersucht werden. Dabei soll beobachtet werden, ob wachstumshemmende Effekte ER-abhängig auftreten. Anschließend sollen von aktiven Verbindungen die IC<sub>50</sub>-Werte bestimmt werden.

Aufgrund der großen Strukturähnlichkeit der triarylierten Pyrrole zu bekannten selektiven COX-2-Inhibitoren soll ihr Einfluss auf die Cyclooxygenase untersucht werden. Die Bestimmung der COX-inhibitorischen Eigenschaften erfolgt im thrombozytenbasierten Ganzzellassay (COX-1) sowie an den isolierten Isoenzymen (COX-1: ovin, COX-2: human, rekombinant).