

8 Zusammenfassung

Für eine Reihe triarylierter Fünfringsysteme wurden in der Vergangenheit hohe Bindungsaffinitäten mit zum Teil deutlicher Subtypselektivität zu ER α nachgewiesen. Diese Eigenschaften variierten jedoch erheblich in Abhängigkeit von der Art des heterozyklischen Ringsystems sowie der Stellung der Substituenten. Eine besonders deutliche Wirkminderung konnte beim Austausch eines Pyrazols gegen ein Imidazolringsystem beobachtet werden.

Um die Abhängigkeit der estrogenen Eigenschaften sowohl von der Anzahl als auch von der Substitution der Heteroatome näher zu untersuchen, wurden deshalb ausgehend vom hochaffinen 4-Ethyl-1,3,5-tris(4-hydroxyphenyl)-1*H*-pyrazol verschieden substituierte 2,4,5-Triaryl-1*H*-pyrrole (Typ 1) sowie 1,3,5-Triaryl-1*H*-pyrrole (Typ 2) entwickelt, die sich durch ein sehr interessantes Wirkspektrum auszeichnen. In Abhängigkeit von der Art und Stellung der Substituenten konnten estrogene, zytotoxische oder COX-inhibitorische Wirkungen beobachtet werden.

Bei beiden Substitutionstypen wurde der Einfluss von Alkyl- und Arylsubstituenten in den Positionen C-2 bzw. C-3 sowie von *para*-Hydroxygruppen und *ortho*- bzw. *para*-Chlorsubstituenten an den Aromaten analysiert.

Bei der Untersuchung der Estrogenität im Luciferaseassay an MCF-7-2a-Zellen erwiesen sich die alkylierten 1,3,5-Triaryl-1*H*-pyrrole, die eine höhere Lipophilie aufweisen als ihre 2,4,5-triarylsubstituierten Analoga, als deutlich aktiver. Während die aktivsten Typ-2-Pyrrole 2-Ethyl-1,3,5-tris(4-hydroxyphenyl)-1*H*-pyrrol (**152**, $2.5 \cdot 10^{-8}$ M) und 2-Isobutyl-1,3,5-tris(4-hydroxyphenyl)-1*H*-pyrrol (**166**, $1.7 \cdot 10^{-8}$ M) zu einer 100%igen Genaktivierung führten, konnte bei Typ-1-Pyrrolen ein partiell agonistisches Wirkprofil beobachtet werden. Das Fehlen der *para*-Hydroxygruppe an Aromat C (Typ 1: C-2-Phenyl, Typ 2: C-5-Phenyl) bewirkte einen vollständigen Verlust der estrogenen Potenz, wobei der Verlust der *para*-Hydroxygruppe eines anderen Aromaten die estrogenen Wirkung weniger verminderte. Bei Typ-1-Verbindungen war der genaktivierende Effekt von 2,5-Bis(4-hydroxyphenyl)-1*H*-pyrrolen geringer als von analogen 2,4-Bis(4-hydroxyphenyl)-derivaten. Dies kann auf einen ungünstigen Einfluss des unarylierten Stickstoffs in der Bindungsebene zurückgeführt werden. Deshalb kann vermutet werden, dass eine Lipophilieerhöhung am Heterozyklus mit einer stärkeren Estrogenität verbunden ist. Im kompetitiven Bindungsassay waren die Verbindungen kaum in der Lage, [3 H]-E2 aus der Bindungstasche zu verdrängen. Die ermittelten sehr geringen Rezeptorbindungsaffinitäten korrelierten nicht mit den estrogenen Eigenschaften. Die Pyrrole zeigten eine E2-artige down-Regulierung des Estrogenrezeptors, die in engem Zusammenhang mit den estrogenen Eigenschaften der

Verbindungen stand. Ähnlich wie bei E2 konnte dieser Effekt durch Zugabe des Proteasomeninhibitors MG 132 gehemmt werden. Dabei könnten Verbindungen mit einem starken ER-down-regulatorischen Effekt bei vergleichsweise geringer estrogenen Potenz für die Entwicklung neuer Antitumormittel für ER-positive Tumore interessant sein.

Während die Einführung chloresubstituierter Aromaten zur Verminderung oder zum Verlust der estrogenen Wirkung führte, besaßen chlorhaltige Verbindungen sowohl an hormonabhängigen MCF-7- als auch an hormonunabhängigen MDA-MB-231-Brustkrebszellen antiproliferative Effekte. Dabei übten die chlorierten 1,3,5-Triarylverbindungen einen deutlich geringeren Hemmeffekt aus als die untersuchten 2,4,5-triarylierten Derivate, deren Wirkung meist nach 50 h eintrat. Es zeigte sich, dass *para*-Chloresubstituenten das Zellwachstum stärker hemmten als *ortho*-chlorierte Derivate. Ein kombiniertes zytotoxisches und estrogenes Wirkprofil wurde für 3-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-2-isobutyl-1,5-bis(4-hydroxyphenyl)-1*H*-pyrrol (**170**) sowie 2-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-4,5-bis(4-hydroxyphenyl)-3-propyl-1*H*-pyrrol (**97**) gezeigt, welche Leitverbindungen für die Entwicklung bifunktionaler Wirkstoffe darstellen könnten. Verbindung **97** übte einen starken Hemmeffekt sowohl auf MCF-7- (IC_{50} : 8.1 μ M) als auch an MDA-MB-231-Zellen (IC_{50} : 6.5 μ M) aus, erreichte sein Wirkmaximum jedoch erst nach 117 h (MDA-MB-231-Zellen) bzw. 165 h (MCF-7-Zellen). Ausgeprägte zytotoxische Eigenschaften wurden auch bei 2,3,4,5-tetraarylierten Pyrrolen beobachtet, die keine Chloresubstituenten enthielten.

Methoxylierte, chloresubstituierte Derivate erwiesen sich als potente Inhibitoren der Cyclooxygenase-1 und -2. Im thrombozytenbasierten Ganzzellassay hemmte die potenteste Verbindung 2,5-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrrol (**58**) die COX-1 mit einem IC_{50} -Wert von 20 nM, der vergleichbar mit dem Hemmeffekt bekannter NSAIDs wie z. B. Indometacin (IC_{50} : 30 nM) war. Bei alkylierten 1,3,5-Triarylderivaten konnte eine deutliche Wirkabnahme mit zunehmender Kettenlänge beobachtet werden. Auch die analogen Hydroxyderivate führten zu einer COX-Hemmung, jedoch waren sie deutlich schwächer wirksam.