

1 Einleitung

Im Lichte bereits erlangter Erkenntnis
erscheint das glücklich Erreichte fast
wie selbstverständlich.

Albert Einstein

1.1 Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT)

1.1.1 Kurzer historischer Überblick

Bereits 1868 wurde die Präsenz einer vasokonstriktorisches Komponente im Blut vermutet.^[1] Nachdem seit Anfang des 20. Jahrhunderts bekannt war, daß beim Zerfall von Thrombozyten eine blutdrucksteigernde Substanz im Serum auftritt, gelang es der Gruppe um *RAPPORT*^[2] erst im Jahre 1948 aus 210 Litern Rinderblutserum wenige Milligramm einer kristallinen Substanz zu isolieren, die aufgrund ihrer Herkunft und der „gefäßtonisierenden“ Wirkung als *Serotonin* bezeichnet wurde. Die chemische Struktur wurde in wesentlichen Zügen schon damals aufgeklärt und im Jahre 1951 konnte der Kreatinin-haltigen Substanz – synthetisiert aus Kreatinin und 5-Hydroxytryptamin – die bestätigende Struktur I (Abb. 1-1) zugeordnet werden.^[2,3]

Bereits im Jahre 1932 isolierte die Gruppe um *ERSPAMER*^[4] eine unbekannte, pharmakologisch wirksame Substanz – das *Enteramin* – aus der Gastrointestinalmukosa diverser Spezies, das in höherer Konzentration in den enterochromaffinen Zellen lokalisiert war und *in vitro*-Organpräparate wie Intestinalmuskulatur und Uterus kontrahierte. Kurze Zeit nach der Strukturaufklärung durch die Synthese des Serotonin(5-HT)-Kreatininsulfatmonohydrats (I) identifizierten auch sie 1952 das von ihnen gefundene *Enteramin*, aufgrund seines gleichen pharmakologischen Profils, als 2-(5-Hydroxy-3-indolyl)ethanamin (Serotonin).^[5] Zu den gleichen Ergebnissen kamen im selben Jahr auch *REID et al.*^[6] für das ihrerseits entdeckte *Thrombocytin*. Auf Anregung von *BACQ*^[7] setzte sich im europäischen Raum schließlich die Bezeichnung „5-HT“ als Abkürzung für 5-Hydroxytryptamin durch.^[5c]

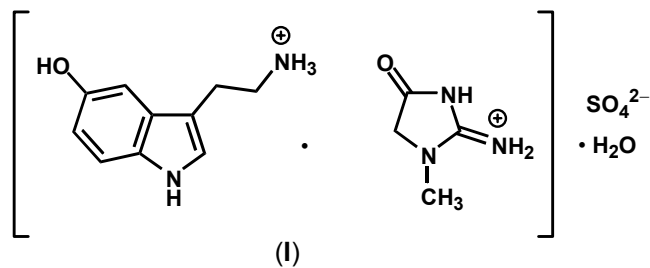


Abb. 1-1. Serotonin(5-HT)-Kreatininsulfatmonohydrat (I).

1.1.2 Vorkommen, Biosynthese und Metabolismus

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) wirkt im Organismus von Mensch und Säugetier als Neurotransmitter und Mediator (Autakoid). Es ist im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitet, besonders reichlich in Ananas und Bananen sowie als Bestandteil im Gift der Brennessel, von Insekten (e.g. Hornisse, Wespe), Spinnen, Hohltieren und auch im Hauptdrüsensekret von Amphibien.^[8] Der weitest- aus größte Teil des Serotonins (ca. 90 %) im menschlichen Organismus wird extraneuronal in den enterochromaffinen Zellen der Gastrointestinalmukosa synthetisiert und in Vesikeln gespeichert.

Hier kann es in Reaktion auf verschiedene Reize sowohl auf der luminalen als auch auf der basolateralen Seite freigesetzt werden. Das an der basolateralen Seite der enterochromaffinen Zellen freigesetzte und in die intestinalen Blutgefäße gelangte Serotonin (5-HT) wird in Thrombozyten aufgenommen und dort in Vesikeln gespeichert. Somit stellen die Blutplättchen die bedeutendste Quelle für kardiovaskuläres Serotonin dar.^[9,10] Die Aufnahme erfolgt über ein in der Zellmembran vorhandenes Transportprotein (*carrier*), das mit dem 5-HT-*carrier* in den serotoninergeren Neuronen identisch ist.^[9,11] Bei einer Thrombozytenaktivierung kommt es zur 5-HT-Freisetzung. Demgegenüber ist die Menge an neuronal gespeichertem Serotonin gering. Im Zentralnervensystem (ZNS) ist 5-HT in höheren Konzentrationen vor allem in bestimmten Gehirnarealen (*viz.* Hypothalamus und Raphé-Kerne) gespeichert.^[11]

5-Hydroxytryptamin entsteht im Organismus durch Hydroxylierung der essentiellen Aminosäure L-Tryptophan in 5-Stellung durch das Enzym Tryptophan-Hydroxylase unter coenzymatischer Beteiligung von 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin und anschließender Decarboxylierung durch die Aromatische-L-Aminosäuren-Decarboxylase.^[12] Der Hauptmetabolismus beginnt mit der Umwandlung von 5-HT zum 5-Hydroxyindolylacetaldehyd katalysiert durch das Enzym Monoaminoxidase-A (MAO-A). Im darauffolgenden Abbauschritt wird dieser durch Aldehyddehydrogenase zur 5-Hydroxyindolyllessigsäure oxidiert und in dieser Form renal eliminiert.^[13,14]

1.2 Klassifizierung der 5-HT-Rezeptoren – aktueller Stand

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand werden die 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren (5-HT-Rezeptoren) in sieben Gruppen (Familien) eingeteilt, die mit 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-ht₅, 5-ht₆ und 5-HT₇ bezeichnet werden (vgl. Übersicht in Tab. 1-1, S. 6). Die Verwendung kleiner Buchstaben bei den Abkürzungen im Falle von 5-ht₅ und 5-ht₆ hat ihren Grund in den derzeit noch fehlenden Informationen über die funktionelle Bedeutung dieser Rezeptoren, auch wenn ihre Aminosäuresequenz bereits bekannt ist.^[15,16] Mit Ausnahme des 5-HT₃-Rezeptors, der zu den ionotropen Rezeptoren gehört, handelt es sich bei allen anderen bis heute bekannten 5-HT-Rezeptoren um G-Protein-(Guaninnukleotid-bindende Protein) gekoppelte Rezeptoren.

Innerhalb der Gruppe der **5-HT₁-Rezeptoren** sind fünf Subtypen – 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-ht_{1E} und 5-ht_{1F} – durch Klonierungstechniken^[17,18] und/oder auf der Basis pharmakologischer Kriterien^[19,20] identifiziert worden. Die Rezeptoren dieser Familie werden alle durch intronfreie Gene codiert. Sie bestehen aus 366 – 422 Aminosäuren mit einer Gesamthomologie von 40 %, koppeln alle an G_i-Proteine und hemmen so die Adenylylcyclase.^[21]

Die Gruppe der **5-HT₂-Rezeptoren** umfaßt drei Subtypen, 5-HT_{2A} (klassischer 5-HT₂-Rezeptor), 5-HT_{2B} und 5-HT_{2C} (früherer 5-HT_{1C}-Rezeptor), die aufgrund ihrer Primärstruktur, des zugehörigen Signaltransduktionsmechanismus und der sehr ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften in dieser Gruppe zusammengefaßt sind. Ihre Stimulation aktiviert – über G_{q/11}-Proteine vermittelt – die

Phospholipase C, welche die hydrolytische Freisetzung der beiden *second messenger* Inositoltriphosphat (IP₃) und Diacylglycerol (DAG) und damit einen Anstieg der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration und die Kontraktion der glatten Muskulatur bewirkt.^[17] Die Subtypen der 5-HT₂-Rezeptorgruppe zeichnen sich durch ein sehr ähnliches Intron-Exon-Muster der sie codierenden Gene aus, sowie durch eine hochgradig homologe Aminosäuresequenz – insbesondere in den transmembranären Domänen (70 – 80 %).^[21,22,23]

Der **5-HT₃-Rezeptor** nimmt unter den zahlreichen 5-HT-Rezeptoren als einziger ligandengesteuerter Ionenkanal eine Sonderstellung ein. Er setzt sich nach derzeitigem Wissen aus fünf identischen Untereinheiten (5-HT_{3A}) mit jeweils vier transmembranären Domänen zusammen. Dies unterscheidet ihn von den anderen Mitgliedern der Superfamilie ligandengesteuerter Ionenkanäle (e.g. Nicotin-, GABA_A- und Glycin-Rezeptoren), die alle aus unterschiedlichen Untereinheiten aufgebaut sind. Es liegen jedoch erste Hinweise für die Existenz einer weiteren Untereinheit (5-HT_{3B}) vor.^[24] Beim 5-HT₃-Rezeptor handelt es sich um einen Kationen-selektiven Ionenkanal, mit einer annähernd gleichen Permeabilität für Na⁺- und K⁺-Ionen^[25] und einer geringeren für Ca²⁺-Ionen.^[26]

Der **5-HT₄-Rezeptor** ist über G_s-Proteine positiv an die Adenylylcyclase gekoppelt.^[27] Er konnte bisher in verschiedenen Spleißvarianten für Ratte (r5-HT_{4(a)}, r5-HT_{4(b)})^[27] und Mensch (h5-HT_{4(c)} – h5-HT_{4(h)})^[28] kloniert werden. Neuronal im Intestinaltrakt verschiedener Spezies^[29] lokalisierte 5-HT₄-Heterorezeptoren üben eine exzitatorische Funktion aus und bewirken hauptsächlich die Freisetzung von Acetylcholin.^[30,31]

In der Familie der **5-ht₅-Rezeptoren** sind bisher zwei Subtypen (5-ht_{5A} und 5-ht_{5B}) für Ratte^[32] und Maus^[33] kloniert worden. Die mRNA wurde im Cortex, Hippocampus und Hypothalamus nachgewiesen, jedoch ergaben Studien mit einem spezifischen 5-ht_{5A}-Antikörper eine überwiegende Expression in Gliazellen, wo der 5-ht_{5A}-Rezeptor über ein G_{i/o}-Protein negativ an die Adenylylcyclase gekoppelt ist. Für den 5-ht_{5B}-Rezeptorsubtyp konnte das zugehörige Transduktionssystem noch nicht identifiziert werden.

Der **5-ht₆-Rezeptor** ist über G_s-Proteine positiv an die Adenylylcyclase gekoppelt und wurde 1993 unabhängig voneinander von zwei Arbeitsgruppen (*MONSMA*^[34] und *RUAT*^[35]) für die Ratte und ein Jahr später für den Menschen (*KOHEN*^[36]) kloniert. Die Rezeptorproteine der beiden Spezies weisen eine hohe Homologie (89 %) auf. Hohe Konzentrationen von mRNA wurden in speziellen Regionen im ZNS nachgewiesen,^[37] über die Existenz von 5-ht₆-Rezeptoren in der Peripherie gibt es derzeit keine Hinweise.^[35]

Der **5-HT₇-Rezeptor** ist bereits für Ratte,^[38] Maus,^[39] Mensch^[40] und Meerschweinchen^[41] kloniert worden und stimuliert ebenfalls die Adenylylcyclase *via* G_s-Protein-Kopplung. Vier Spleißvarianten (5-HT_{7(a)} – 5-HT_{7(d)}) mit unterschiedlichen Verteilungsmustern sind derzeit bekannt. Das 5-HT_{7(c)}-Rezeptorprotein ist nur bei der Maus und die 5-HT_{7(d)}-Form nur beim Menschen vorzufinden.^[42] Der 5-HT₇-Rezeptor ist sowohl in der Peripherie als auch im ZNS, besonders im Hypothalamus zu finden.^[43]

Tab. 1-1. Klassifizierung der 5-HT-Rezeptoren unter Berücksichtigung pharmakologischer, biochemischer und molekularbiologischer Kriterien [Lit. 15, 16, 44, 45]

Nomenklatur	früherer Name	Effektor	Gen	Struktur ^{a)}
5-HT_{1A}	–	G _{i/o} cAMP ↓	<i>5-ht1A</i>	7 TM 421 AS (h) 422 AS (r) 421 AS (m)
5-HT_{1B}	5-HT _{1Dβ}	G _{i/o} cAMP ↓	<i>r5-ht1B</i> <i>h5-ht1Dβ</i>	7 TM 390 AS (h) 386 AS (r) 386 AS (m)
5-HT_{1D}	5-HT _{1Dα}	G _{i/o} cAMP ↓	<i>5-ht1Dα</i>	7 TM 377 AS (h) 374 AS (r) 374 AS (m)
5-ht_{1E}	S31	G _{i/o} cAMP ↓	<i>5-ht1E</i>	7 TM 365 AS (h)
5-ht_{1F}	5-HT _{1Eβ} 5-HT ₆	G _{i/o} cAMP ↓	<i>5-ht1F</i>	7 TM 366 AS (h) 366 AS (r) 366 AS (m)
5-HT_{2A}	D 5-HT ₂	G _{q/11} IP ₃ /DAG ↑	<i>5-ht2A</i>	7 TM 471 AS (h) 471 AS (r) 471 AS (m)
5-HT_{2B}	5-HT _{2F}	G _{q/11} IP ₃ /DAG ↑	<i>5-ht2B</i>	7 TM 481 AS (h) 479 AS (r) 504 AS (m)
5-HT_{2C}	5-HT _{1C}	G _{q/11} IP ₃ /DAG ↑	<i>5-ht2C</i>	7 TM 458 AS (h) 460 AS (r) 459 AS (m)
5-HT₃	M	Ligandengest. Kationenkanal	<i>5-ht3A</i>	4 TM ^{b)} 478 AS (h) 483 AS (r) 487 AS (m)
5-HT₄	–	G _s cAMP ↑	<i>5-ht4</i>	7 TM 387 AS (h) 387 AS (r)
5-ht_{5A}	5-HT _{5α}	G _{i/o} cAMP ↓	<i>5-ht5A</i>	7 TM 357 AS (h) 357 AS (r) 357 AS (m)
5-ht_{5B}	5-HT _{5β}	?	<i>5-ht5B</i>	7 TM 371 AS (r) 370 AS (m)
5-ht₆	–	G _s cAMP ↑	<i>5-ht6</i>	7 TM 440 AS (h) 436 AS (r)
5-HT₇	5-HT _x	G _s cAMP ↑	<i>5-ht7</i>	7 TM 445 AS (h) 448 AS (r)

^{a)} TM – transmembranäre Domänen; AS – Aminosäuren; h – Mensch (*human*); r – Ratte (*rat*); m – Maus (*mouse*)

^{b)} für jede der fünf Untereinheiten

1.3 Der 5-HT_{2A}-Rezeptor und seine wichtigsten Liganden

Die Klonierung des 5-HT_{2A}-Rezeptors bei Nagetieren,^[46] beim Menschen^[47] sowie beim Rhesusaffen^[48] führt in allen Fällen zu Proteinen mit 471 Aminosäuren, die untereinander eine große Homologie aufweisen. Alle zugehörigen Gene weisen Introns auf, wodurch sich die Gruppe der 5-HT₂-Rezeptorsubtypen von den übrigen 5-HT-Rezeptoren unterscheidet. 5-HT_{2A}-Rezeptoren sind sowohl im ZNS als auch in der Peripherie lokalisiert. Zentrale 5-HT_{2A}-Rezeptoren wurden *per* Autoradiographie in Cortex, Basalganglien, Hippocampus, Thalamus, Cerebellum und Hypothalamus identifiziert. Während sich die höchste Rezeptordichte im Cerebralcortex – speziell in den tieferen Schichten – befindet und in den Basalganglien und im Thalamus 5-HT_{2A}-Rezeptoren in mittlerer bis geringer Dichte vorkommen, verfügen Cerebellum und Hypothalamus nur über eine sehr geringe 5-HT_{2A}-Rezeptordichte.^[49,50] In der Peripherie sind sie auf Blutplättchen,^[51] der glatten Gefäß-^[52] und Uterusmuskulatur^[53] lokalisiert. Serotonin wirkt im Cortex – über 5-HT_{2A}-Rezeptoren – überwiegend als exzitatorischer Transmitter und beeinflusst besonders das Bewegungsverhalten. *In vivo* kann durch Stimulation von 5-HT_{2A}-Rezeptoren bei Nagetieren das sogenannte Serotoninsyndrom, das „Kopfzucken“ (*head twitch*)^[54] und unkontrollierte Schüttelbewegungen (*wet dog shake*)^[55] ausgelöst und mittels 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten aufgehoben werden. Daneben sind zahlreiche konstriktorische Effekte an verschiedenen Gefäßen, weiterhin die Bronchokonstriktion^[56] sowie die Kontraktion von Uterus^[57] und Längsmuskel des Meerschweinchenileums,^[58] als 5-HT_{2A}-rezeptorvermittelt erkannt worden.^[52,59] Schließlich können 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten über die Blockierung von thrombozytären 5-HT_{2A}-Rezeptoren *in vitro* die Kollagen-induzierte Blutplättchenaggregation hemmen und *in vivo* die Bildung von Thromben verhindern.^[60,61,62] 5-HT_{2A}-Rezeptoren können in zahlreichen Zelllinien homolog und heterolog exprimiert und funktionell nachgewiesen werden. In dieser Form stehen sie auch für Radioligand-Verdrängungsstudien potentieller Wirkstoffe zur Verfügung.^[18] Als funktionelle *in vitro*-Testmodelle (isolierte Organpräparate) verbreitet sind die Rattenschwanzarterie,^[63,64] die thorakale Aorta^[52] sowie die Jugularvene der Ratte.^[52,59,65]

Bedingt durch die hohe strukturelle Ähnlichkeit der drei Rezeptorsubtypen innerhalb der 5-HT₂-Familie – insbesondere in den transmembranären Domänen, wo die Liganden-Bindungsstelle vermutet wird^[21,22,23] – gibt es zur Zeit nur sehr wenige 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden, die eine ausreichende Selektivität gegenüber 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren aufweisen. Hinzu kommt das sehr ähnliche pharmakologische Profil der 5-HT₂-Rezeptoren, so daß es *ohne* subtypselektive Liganden nur sehr schwer möglich ist, die beobachteten *in vivo*- und *in vitro*-Effekte eindeutig einem der drei Subtypen zuzuordnen. Die Entwicklung neuer, subtypselektiver Liganden stellt daher nach wie vor eine große Herausforderung für die Wirkstoff-Forschung dar.

Die bis *dato* bekannten 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden lassen sich nach GLENNON und DUKAT^[66] in folgende sechs Substanzklassen einteilen: 1) Indolyalkylamine, 2) Phenylalkylamine, 3) Piperazine, 4) *N*-Alkylpiperidine, 5) tri- und tetracyclische Verbindungen und 6) verschiedene Liganden, die nicht

in einer der vorangegangenen Kategorien klassifiziert werden können.^[67] In Anlehnung an diese Klassifizierung werden in den folgenden Abschnitten die derzeit wichtigsten 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden vorgestellt.

1.3.1 Indolyalkylamine

5-Hydroxytryptamin (**1**, Abb. 1-2) – der physiologische Ligand – ist ein nichtselektiver Agonist, der an alle 5-HT-Rezeptoren bindet. Innerhalb der 5-HT₂-Rezeptorfamilie zeigt **1** unterschiedliche Affinitäten zu den verschiedenen Subtypen mit relativ geringer Affinität zum 5-HT_{2A}, moderater Affinität zum 5-HT_{2B}- und hoher Affinität zum 5-HT_{2C}-Rezeptor.^[23a] Wie aus Radioligand-Bindungsstudien hervorgeht, hat die *O*-Methylierung zum 5-Methoxytryptamin (**2**) keinen signifikanten Effekt auf die Affinität am 5-HT_{2A}-Rezeptor ($pK_i = 5.99$ vs. 6.01 für 5-HT).^[68] GLENNON *et al.*^[69] konnten zeigen, daß α -Methyl-5-HT (**3**)^[70] – abhängig vom verwendeten Radioliganden – unterschiedliche Affinitäten an der 5-HT_{2A}-Rezeptorbindungsstelle aufweist. Mit dem Antagonisten [³H]-Ketanserin als Radioligand zeigt α -Methyl-5-HT (**3**) nur eine geringe Affinität ($K_i = 880$ nM), wohingegen mit dem Partialagonisten [³H]-DOB eine hohe Affinität ($K_i = 3$ nM) von **3** zu beobachten ist. Die Tatsache, daß α -Methyl-5-HT (**3**) in Radioligand-Bindungsstudien eine höhere Affinität zu 5-HT₁- als zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweist ($K_i = 42 - 150$ nM vs. 880 nM) – mit Ausnahme des 5-HT_{1E}-Rezeptors ($K_i > 10000$ nM) – zeigt, daß es sich bei diesem Liganden ebenfalls um einen nichtselektiven 5-HT-Rezeptoragonisten handelt.^[69]

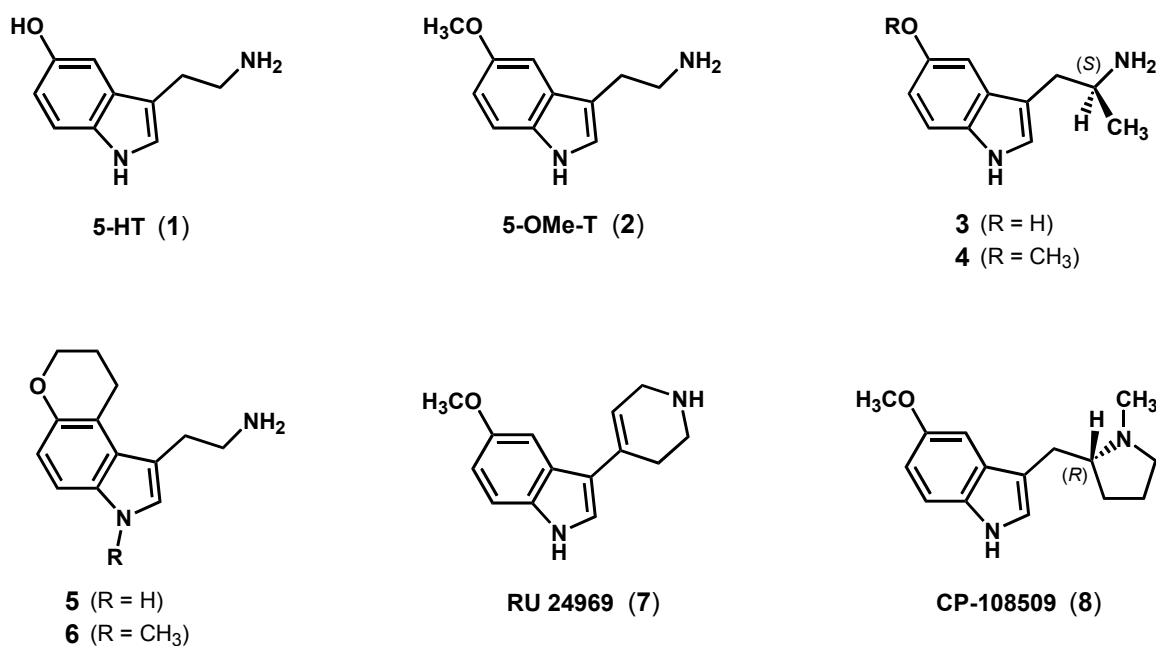


Abb. 1-2. 5-HT_{2A}-Rezeptor(partial)agonisten aus der Substanzklasse der Indolyalkylamine. Bei den chiralen Verbindungen **3**, **4** und **8** sind jeweils die Eutomere abgebildet.

Die beobachtete Stereoselektivität von α -Methyl-5-HT (**3**) an der 5-HT_{2A}-Rezeptorbindestelle ist relativ moderat, mit eudismischen Quotienten von (S)/(R) = 2 : 1^[71] bis 23 : 1.^[72] Auch hier hat die O-Methylierung zum α -Methyl-5-methoxytryptamin (**4** in Abb. 1-2) nur einen geringen Einfluß auf die Affinität und die Stereoselektivität am 5-HT_{2A}-Rezeptor.^[68,70] MACOR *et al.*^[73] fanden für das von ihnen synthetisierte 3-[(N-Methylpyrrolidin-2-yl)methyl]-5-methoxy-1H-indol (**8**) – bei einer mit 5-HT vergleichbaren Affinität – eine zu **3** inverse Stereoselektivität am 5-HT_{2A}-Rezeptor mit einem Stereoselektivitätsverhältnis von (R)/(S) = 40 : 1 in [³H]-Ketanserin- und (R)/(S) = 12 : 1 in [¹²⁵I]-DOI-Bindungsstudien. Auch am 5-HT_{2C}-, 5-HT_{1A}- und 5-HT_{1D}-Rezeptor zeigt **8** vergleichbare Affinitäten und Stereoselektivitäten.^[73] Die 2-(8,9-Dihydropyrano[3,2-e]indol-3-yl)ethylamine^[74] **5** und **6** – mit sterisch fixierten, freien Elektronenpaaren am Sauerstoffatom – sind äquipotent im Vergleich zu 5-HT (**1**) bzw. 5-Methoxytryptamin (**2**) und zeigen (partial)agonistische Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor.^[75] Insbesondere das 1-N-Methylderivat **6** zeichnet sich in Radioligand-Bindungsstudien durch eine hohe Selektivität gegenüber 5-HT_{1A}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren aus (IC₅₀ = 14 nM vs. 5300 nM *resp.* 4200 nM).^[75] Auch das rigidisierte 5-Methoxytryptamin-Derivat RU 24969 (**7**) ist ein nichtselektiver 5-HT_{2A}-Rezeptorpartialagonist^[76,165] mit vergleichbaren Affinitäten zum 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-^[32a] sowie zum 5-HT_{1B}-Rezeptorsubtyp.^[77]

Von besonderer Bedeutung sind die zur Gruppe der Halluzinogene (Psychedelika, Psychotomimetika) zählenden Tryptamin-Derivate **9** – **13** (Abb. 1-3).^[78] Hierzu zählen *N,N*-Dimethyltryptamin (**9**, DMT)^[79] sowie die in 5-Position substituierten Analoga 5-Methoxy-*N,N*-dimethyltryptamin (**10**, 5-OMe-DMT) und das im Hautsekret der Erdkröte (*Bufo bufo*) vorkommende Bufotenin (**11**, 5-OH-DMT).^[8] Strukturell sehr ähnlich ist das im mexikanischen Giftpilz „*Teonanácatl*“ („Gottesfleisch“, *Psilocybe mexicana*) enthaltene, 4-substituierte Psilocybin (**12**) und sein durch Dephosphorylierung gebildeter aktiver Metabolit Psilocin (**13**).^[8] Es konnte gezeigt werden, daß all diese Substanzen an geklonten 5-HT_{2A}-Rezeptoren agonistische Wirkung entfalten.^[67,80]

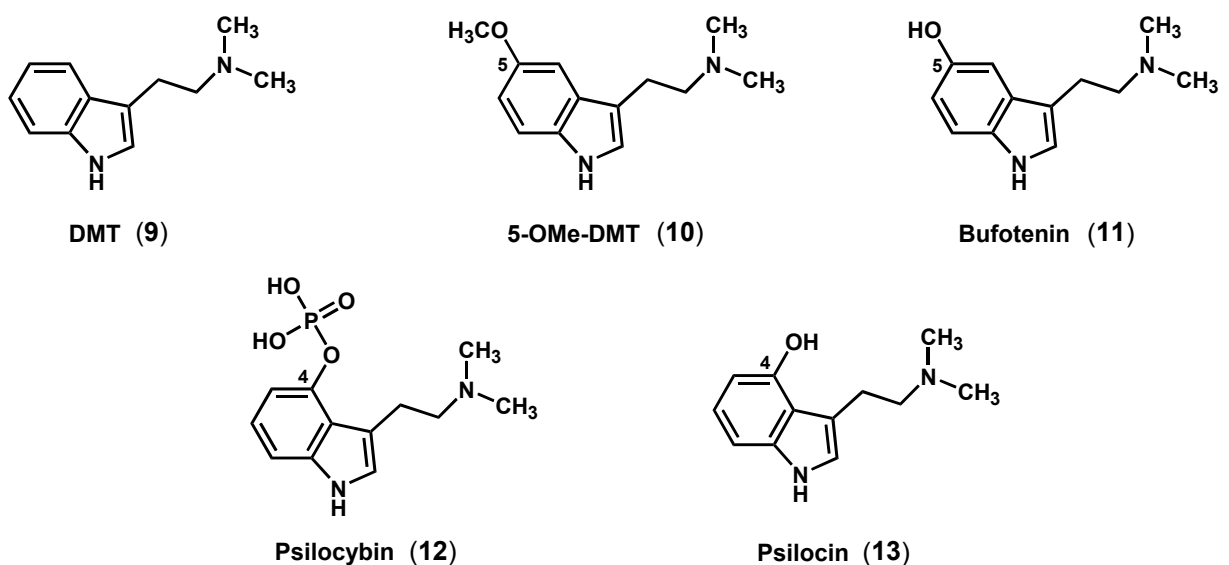


Abb. 1-3. Repräsentative 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten aus der Gruppe der Indolyalkylamine mit halluzinogener Wirkung.

Auf der Suche nach möglichen atypischen Neuroleptika identifizierten *SMITH et al.*^[81] das 2-Phenyltryptamin-Derivat **14** (Abb. 1-4) als hochaffinen h5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten ($K_i = 2.60$ nM), der sich durch seine hohe Selektivität gegenüber h5-HT_{2C}- (100fach) und hD₂-Rezeptoren (> 300fach) auszeichnet ($K_i = 268$ nM resp. 896 nM). Optimierung der Tryptaminseitenkette führte zum 2-Phenyltryptamin-Derivat **15**, das gegenüber der Ausgangsverbindung **14** eine ca. 20fach höhere Affinität an h5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweist ($K_i = 0.14$ nM) – unter Erhalt der Selektivität gegenüber h5-HT_{2C}- und hD₂-Rezeptoren.^[82,83]

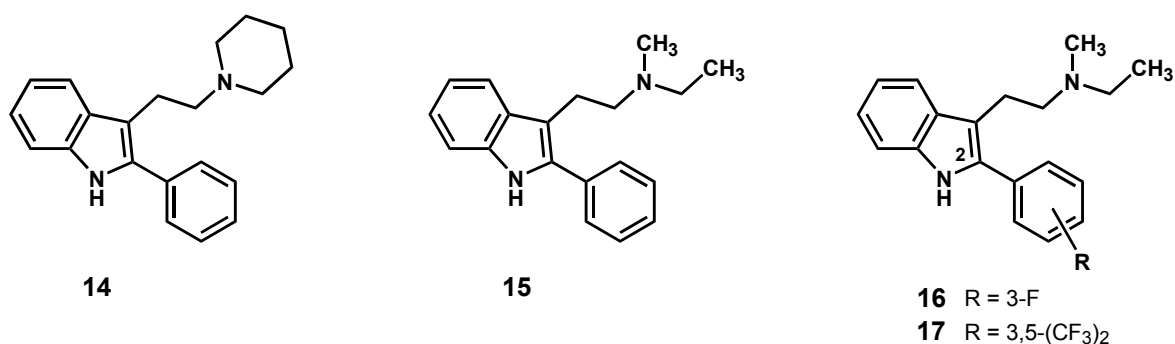


Abb. 1-4. Kürzlich von Merck Sharp & Dohme entwickelte 2-Aryltryptamin-Derivate **14** – **17** als hochaffine Antagonisten an humanen 5-HT_{2A}-Rezeptoren mit hoher Selektivität gegenüber h5-HT_{2C}- und hD₂-Rezeptoren [Lit. 81, 82].

Weitere Struktur-Wirkungsuntersuchungen mit Derivaten von **15** haben ergeben, daß die Substitution der Arylfunktion an C-2 einen starken Einfluß auf die Selektivität dieser Verbindungen hat. Elektronenziehende Substituenten – insbesondere in *meta*-Position des Phenylrings – scheinen bedeutend für ein optimales Affinitäts/Selektivitäts-Profil zu sein. Das 3-Fluorphenyl-Derivat **16** (Abb. 1-4) besitzt mit $K_i = 0.08$ nM unter allen synthetisierten 2-Aryltryptaminen die höchste Affinität an h5-HT_{2A}-Rezeptoren und zeigt eine 105fache Selektivität gegenüber h5-HT_{2C}- und eine 850fache Selektivität gegenüber hD₂-Rezeptoren.^[82] Die höchste hD₂-Rezeptor-Selektivität (ca. 1000fach) wird durch das Einführen einer 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl-Gruppe in C-2-Position erreicht (→ **17**).

Als entscheidender Nachteil dieser hochaffinen, selektiven 5-HT_{2A}-Antagonisten erwies sich jedoch ihre geringe orale Bioverfügbarkeit.^[84] Beim Versuch diese zu verbessern ergab sich als weiteres Problem die hohe Affinität der resultierenden Verbindungen an bestimmten Kalium-Ionenkanälen. Durch den Einbau der Ethylamin-Seitenkette in eine Piperidinstruktur wurde das 3-(Piperidin-3-yl)-2-phenyl-1*H*-indol (**18**, Abb. 1-5, S. 11) erhalten, das bei nanomolarer Affinität an geklonten h5-HT_{2A}-Rezeptoren ($K_i = 0.99$ nM) eine hohe Selektivität gegenüber hD₂-Rezeptoren (> 1300fach), moderate Selektivität gegenüber h5-HT_{2C}-Rezeptoren (> 90fach) und eine ausgezeichnete Selektivität gegenüber Kalium-Ionenkanälen (ca. 5000fach) aufweist.^[84] Das Einführen eines Fluoratoms in 4-Position des Piperidinringes, mit dem Ziel die Pharmakokinetik von **18** durch Verringerung der

Basizität am Piperidinstickstoff zu verbessern, führte zum chiralen 4-Fluor-Derivat **19**. Dieses zeigt im Versuch mit Ratten nur eine geringe Bioverfügbarkeit (18 %), besitzt jedoch eine erhöhte Affinität an $h5\text{-HT}_{2A}$ -Rezeptoren ($K_i = 0.43 \text{ nM}$) und eine vergleichbar hohe Selektivität gegenüber hD_2 -Rezeptoren und bestimmten Kalium-Ionenkanälen. Um die geringe Bioverfügbarkeit verstehen und weiter verbessern zu können, wurde der Metabolismus des 4-Fluor-Derivates **19** näher untersucht – *in vitro* und *in vivo* – und es zeigte sich, daß diese Substanz überwiegend *via* Hydroxylierung des Indolsystems in 6-Position metabolisiert wird. Die Blockierung dieser Hauptmetabolisierungsstelle durch ein Fluoratom (\rightarrow **20**) führte zu einer erheblich verbesserten Bioverfügbarkeit (80 % vs. 18 %) und einer deutlich längeren Halbwertszeit ($T_{1/2} = 12 \text{ h}$ vs. 1.4 h) bei Ratten.^[84] Zudem bewirkt das Fluoratom in 6-Position des Indolsystems eine weitere Affinitätssteigerung an $h5\text{HT}_{2A}$ -Rezeptoren um eine Größenordnung ($K_i = 0.06 \text{ nM}$), so daß es sich bei (3*R*,4*R*)-6-Fluor-3-(4-fluorpiperidin-3-yl)-2-phenyl-1*H*-indol (**20**) um einen neuartigen, hochpotenten 5- HT_{2A} -Antagonisten handelt, der zu seiner exzellenten Selektivität gegenüber hD_2 -Rezeptoren ($> 25\,000$ fach) und bestimmten Kalium-Ionenkanälen ($> 65\,000$ fach) auch noch über eine relativ hohe orale Bioverfügbarkeit verfügt.

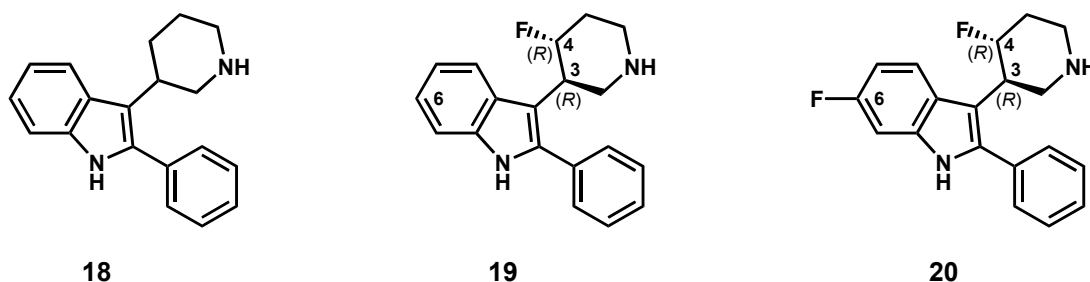


Abb. 1-5. Hochaffine 5- HT_{2A} -Antagonisten mit hoher Selektivität gegenüber D_2 -Rezeptoren und Kalium-Ionenkanälen. Der Fluor-Substituent in 6-Position des Indolsystems (\rightarrow **20**) verbessert entscheidend die metabolische Stabilität und somit die orale Bioverfügbarkeit dieser Verbindungen und erhöht zudem die Affinität an $h5\text{-HT}_{2A}$ -Rezeptoren.

1.3.2 Ergoline

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird den Ergolinen hier ein eigener Abschnitt gewidmet, obgleich sie infolge ihrer Tryptamin-Partialstruktur nach *GLENNON* und *DUKAT*^[66] zu den Indolyalkylaminen zu zählen sind. Der zweifelsohne prominenteste Vertreter aus dieser Substanzklasse ist das 1943 von *A. HOFMANN* synthetisierte (5*R*,8*R*)-Lysergsäure-*N,N*-diethylamid (**21**, LSD) – auch heute noch eines der potentesten, bekannten Halluzinogene (vgl. Abb. 1-6, S. 12). Nach kontroverser Diskussion, ob LSD (**21**) als Antagonist^[85] oder Agonist^[86] mit dem 5- HT_{2A} -Rezeptor interagiert, konnte *GLENNON*^[87] eindrucksvoll unter Beweis stellen, daß es sich bei LSD (**21**) um einen partiellen Agonisten an der 5- HT_{2A} -Rezeptorbindungsstelle handelt. Entscheidend für die halluzinogene Wirkung sind die absoluten Konfigurationen der beiden Stereozentren C-5 und C-8. Von den

vier möglichen Stereoisomeren zeigt nur das (5*R*,8*R*)-Isomer einen halluzinogenen Effekt beim Menschen.^[88] LSD zählt zu den nichtselektiven Liganden des 5-HT_{2A}-Rezeptors mit ebenfalls hoher Affinität zu 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1D}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₅-, 5-HT₆-, 5-HT₇-, D₂- und α₁-Rezeptoren, wie aus einer Reihe von Studien hervorgeht.^[87,89]

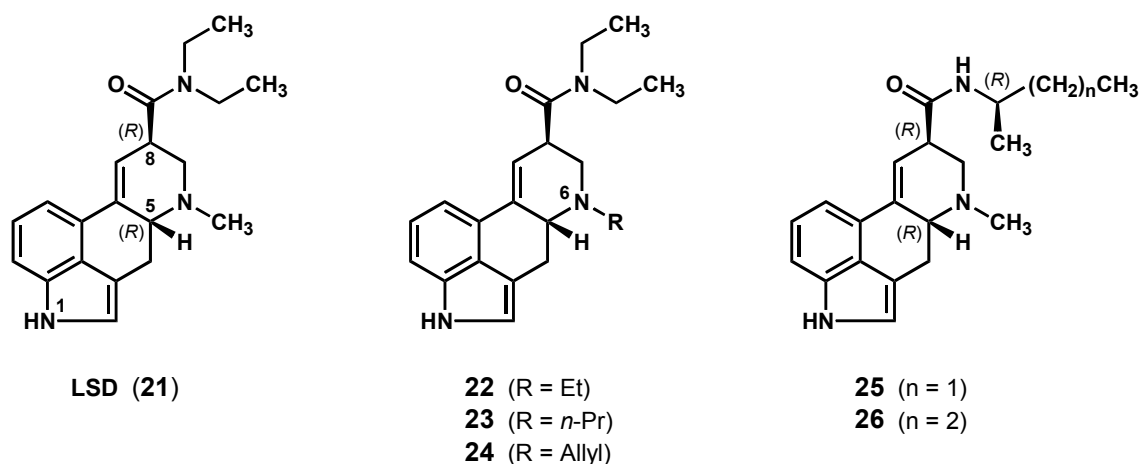


Abb. 1-6. Nichtselektiver 5-HT_{2A}-Partialagonist LSD (21) und weitere Derivate 22 – 26 mit stark halluzinogener Wirkung.

Die *N*-6-alkylierten LSD-Derivate 22 – 24 zeigen ebenfalls starke halluzinogenähnliche Wirkung bei Ratten (*drug discrimination assay*). Das *n*-Propyl-Derivat 23 ist äquipotent zu LSD, das Ethyl- (22) und Allyl-Derivat (24) sind sogar 2 – 3fach stärker in ihrer Wirkung im Vergleich zu LSD.^[90] Eine Vielzahl von *N*-Monoalkyl- und *N,N*-Dialkylamid-Derivaten der Lysergsäure wurden ebenfalls auf ihre halluzinogene Wirkung getestet. Dabei zeigte sich, daß LSD (21) unter diesen Verbindungen einzigartig ist in seiner Potenz und der Fähigkeit einen Effekt auszulösen, der heute als klassischer halluzinogener Effekt bekannt ist.^[88,91] Die kürzlich von der Gruppe um *NICHOLS* entwickelten *N*-monoalkylierten Lysergsäure-Derivate 25 und 26, mit einem zusätzlichen stereogenen Zentrum in der Alkylseitenkette, zeigen eine – mit LSD (21) vergleichbare – halluzinogene Wirkung im *Drug Discrimination Assay* mit Ratten und verfügen in Bindungsstudien über hohe Affinitäten an 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2C}- und 5-HT_{1A}-Rezeptoren.^[92] Beide Liganden zeigen an den genannten Rezeptoren agonistische Wirkung, wobei insbesondere am 5-HT_{2A}-Rezeptor jeweils das (*R*)-Isomer (bezogen auf das neue Stereozentrum der Seitenkette) die höhere Affinität aufweist.^[92]

Eine große Anzahl von Ergolin-Derivaten wurden bisher synthetisiert, die alle eine hohe Affinität an 5-HT_{2A/C}-Rezeptoren zeigen. Die meisten dieser Verbindungen binden allerdings auch an weitere 5-HT-Rezeptorsubtypen und andere Rezeptoren aus der Superfamilie der G-Protein-koppelten Rezeptoren (e.g. Dopamin-Rezeptoren und α-Adrenozeptoren), so daß die Ergoline im allgemeinen nur wenig selektive 5-HT_{2A}-Liganden darstellen.^[67] Eine gewisse Selektivität für die

5-HT₂-Rezeptorfamilie – jedoch mit hoher Affinität zu allen drei Rezeptorsubtypen (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} und 5-HT_{2C}) – weisen die in Abb. 1-7 dargestellten Ergoline Amesergid (**30**), LY 53857 (**31**) und Sergolexol (**32**) auf.^[67,93,94] Mesulergin (**29**) ist ebenfalls ein 5-HT₂-selektiver Ligand, für den jedoch auch eine hohe Affinität zu 5-HT₆-Rezeptoren nachgewiesen wurde.^[34,95]

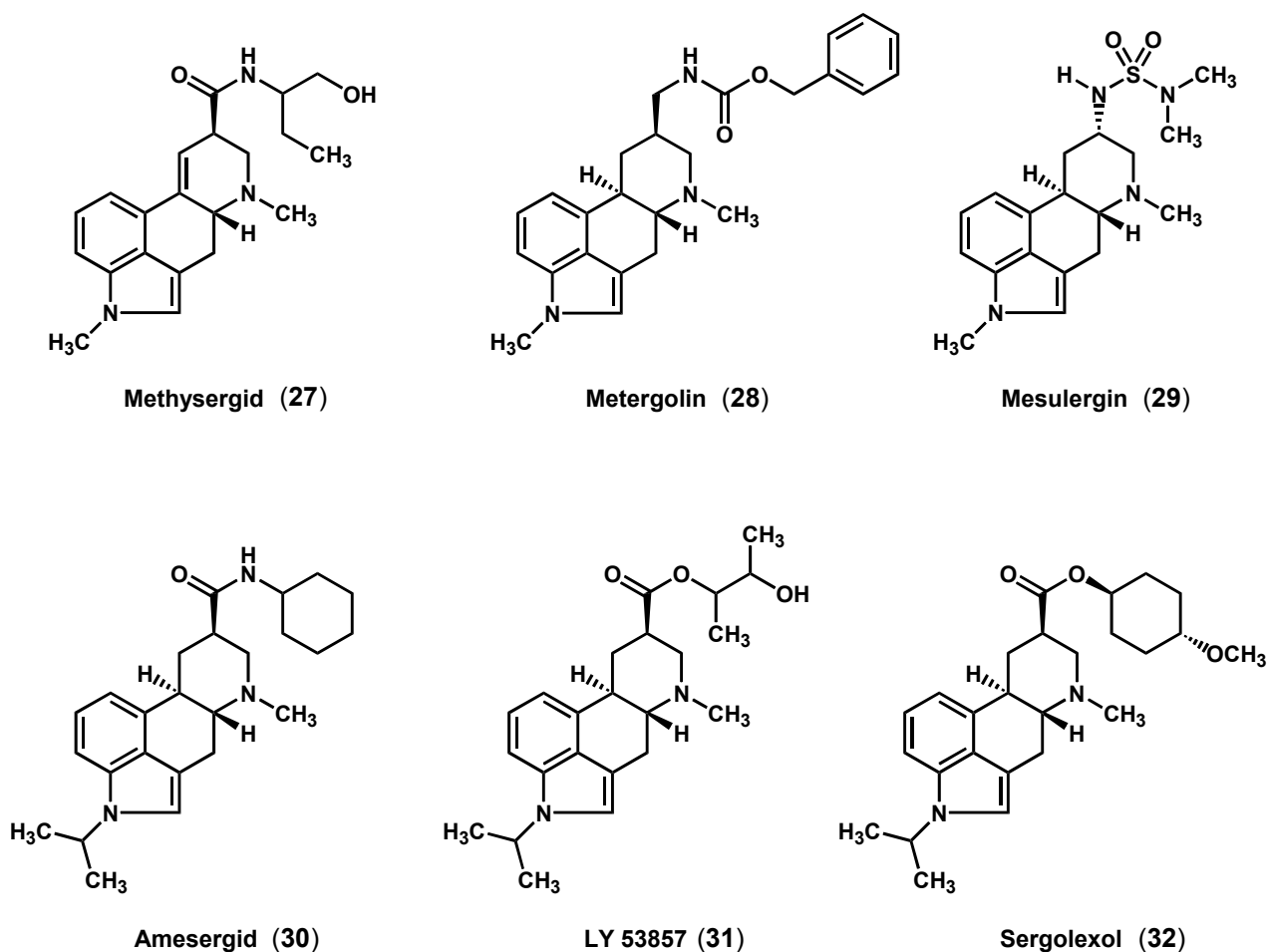


Abb. 1-7. Potente 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten mit Ergolingrundstruktur.

Kürzlich konnte gezeigt werden, daß die *N*-1-substituierten Ergoline Methysergid (**27**), Metergolin (**28**), Mesulergin (**29**), Amesergid (**30**) und LY 53857 (**31**) eine höhere Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor der Ratte als zum humanen 5-HT_{2A}-Rezeptor aufweisen. Genau invers verhalten sich entsprechend *N*-1-unsubstituierte Ergoline.^[96] Mutationsstudien ergaben, daß einzig die Aminosäure in Position 242 der transmembranären Helix TMH-5 des 5-HT_{2A}-Rezeptorproteins für diesen Speziesunterschied verantwortlich ist. So führt der Austausch von Ser-242 gegen Ala-242 in humanen 5-HT_{2A}-Rezeptoren zu einer Umkehrung des Affinitätsprofils *N*-1-substituierter und unsubstituierter Ergoline, was – umgekehrt – durch den Austausch von Ala-242 gegen Ser-242 im Rezeptorprotein der Ratte bestätigt werden konnte.^[97]

1.3.3 Phenylalkylamine

Eine Vielzahl von Phenylalkylaminen wurde synthetisiert und als 5-HT_{2A}-Rezeptor-Liganden charakterisiert.^[98] Einfache Phenylalkylamine wie das (±)-Amphetamin (**33**, Abb. 1-8) zeigen sowohl in Bindungsstudien als auch in funktionellen *in vitro*-Modellen (e.g. Ratte) im allgemeinen eine geringe Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren ($K_i > 10\,000\text{ nM}$ ^[98,99,100] bzw. $pA_2 = 5.26$ ^[101]). Kürzlich von unserer Gruppe durchgeführte funktionelle Studien an der Rattenschwanzarterie haben gezeigt, daß es sich bei **33** um einen wenig potenten 5-HT_{2A}-Partialagonisten handelt ($pEC_{50} = 3.88$, $E_{max} = 33\%$).^[102,103] Werden in 2- und 5-Position zwei Methoxy-Substituenten eingeführt, so geht dies mit einer deutlichen Affinitätssteigerung des resultierenden (±)-2,5-Dimethoxyamphetamins (**34**, 2,5-DMA) im Vergleich zum unsubstituierten Analogon **33** einher ($K_i = 5200\text{ nM}$ vs. $K_i = 43\,000\text{ nM}$),^[99] obgleich es sich beim (±)-2,5-DMA (**34**) noch immer um einen wenig affinen 5-HT_{2A}-Rezeptor-Liganden handelt.

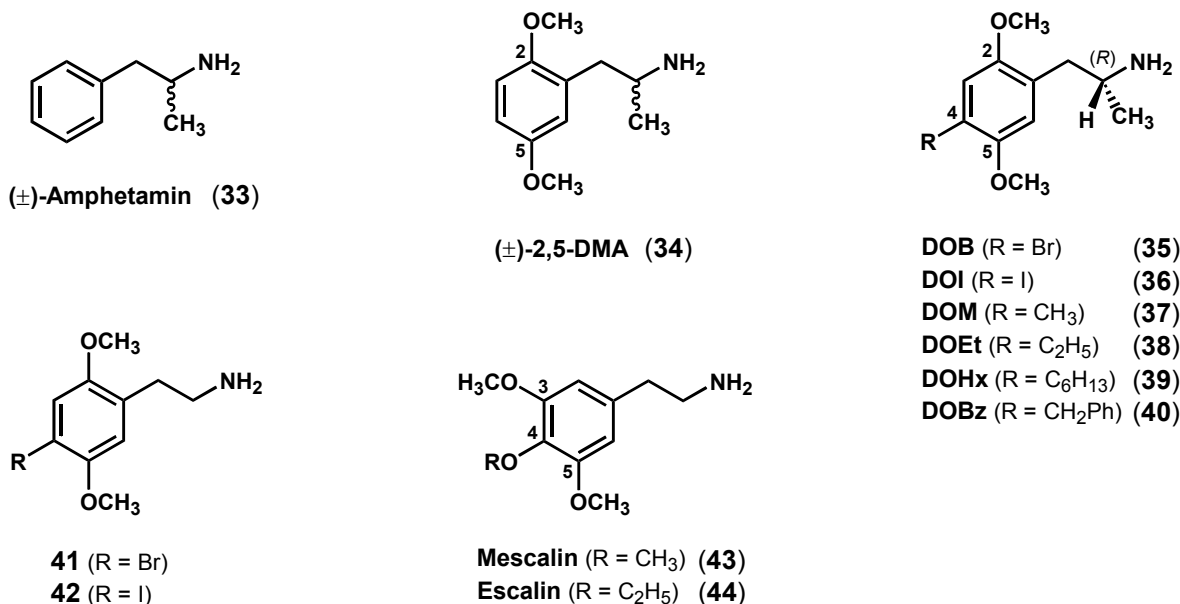


Abb. 1-8. Von Amphetamin (**33**) abgeleitete Phenylisopropylamine **34** – **40** und strukturverwandte Phenylethylamine **41**, **42** sowie das natürlich vorkommende Mescalin (**43**) und sein synthetisches Ethyl-Analogon Escalin (**44**). Die (partial)agonistische Wirkung der 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)isopropylamine **34** – **40** sowie der achiralen Phenylethyl-Derivate **41** – **44** an 5-HT_{2A}-Rezeptoren korreliert sehr gut mit der halluzinogenen Wirkung dieser Substanzen beim Menschen [Lit. 86e].

Die Gruppe um *GLENNON* konnte zeigen, daß ein zusätzlicher, lipophiler Substituent in 4-Position eine weitere immense Steigerung der Affinität der 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)alkylamine bewirkt.^[104] Die Substitution von *H-4* in **34** durch eine Methyl- (→ **37**, DOM) bzw. Ethylfunktion (→ **38**, DOEt) hat in [³H]-Ketanserin-Bindungsstudien eine mehr als 50fache Steigerung der Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren zur Folge ($K_i = 100\text{ nM}$ vs. $K_i = 5200\text{ nM}$). Wird ein Brom- (→ **35**, DOB) bzw. Iod-Atom (→ **36**, DOI) in die 4-Position eingeführt, so resultiert hieraus eine weitere Affinitätssteigerung unter

Erhalt der agonistischen Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor (DOB: $K_i = 41$ nM, DOI: $K_i = 19$ nM).^[104,105] Sterisch anspruchsvollere, lipophile Reste in 4-Position wie ein Hexyl- (\rightarrow **39**, DOHx) oder ein Benzylrest (\rightarrow **40**, DOBz) steigern ebenfalls die 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität (DOHx: $K_i = 2.5$ nM, DOBz: $K_i = 7.0$ nM). Allerdings zeigen diese 4-substituierten 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)isopropylamine DOHx (**39**) und DOBz (**40**) im funktionellen *in vitro*-Testmodell an der thorakalen Aorta der Ratte^[52,106] keine agonistische Wirkung (Gefäßkontraktion).^[104] Statt dessen rufen beide Verbindungen eine Rechtsverschiebung und gleichzeitig eine Depression der Konzentrations-Wirkungskurve von 5-HT hervor, so daß es sich bei **39** und **40** um potente 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten handelt – möglicherweise allosterischer Natur.^[104] Im Gegensatz hierzu ist racemisches DOB (**35**) im gleichen *in vitro*-Testmodell ein potenter, voller Agonist und sein (*R*)-Enantiomer ist zweifach affiner als das Racemat.^[104] Bei der Interaktion der chiralen Agonisten DOB (**35**) und DOI (**36**) an der 5-HT_{2A}-Rezeptor-Bindestelle ist nur eine geringe stereochemische Differenzierung zu beobachten, mit jeweils dem (*R*)-Enantiomer als Eutomer.^[107] Die eudismischen Quotienten liegen bei Werten von (*R*)/(*S*) = 2 : 1 bis 6 : 1.^[105,108] DOB (**35**) und DOI (**36**) sind die beiden Prototyp-Agonisten aus der Substanzklasse der 4-substituierten Phenylalkylamine, wobei aus zahlreichen pharmakologischen Studien hervorgeht, daß es sich bei beiden Substanzen um partielle Agonisten an 5-HT_{2A/C}-Rezeptoren handelt. Die agonistische Wirkung (intrinsische Aktivität) liegt bei DOB im Bereich von 60 – 100 % und bei DOI etwas geringer zwischen 50 % und 80 % des Maximaleffektes von 5-HT.^[67,87,104,108] Die Beobachtung, daß 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten wie 5-HT, DOI oder DOB in Radioligand-Verdrängungsstudien mit [³H]-DOB bzw. [¹²⁵I]-DOI markierter Bindestelle höhere Affinitäten aufweisen als in solchen mit [³H]-Ketanserin markierten, läßt vermuten, daß 5-HT_{2A}-Rezeptoren in einem Gleichgewicht zweier unterschiedlicher Affinitätszustände (*high and low agonist affinity binding state*) vorliegen. Die Radioliganden [³H]-DOB und [¹²⁵I]-DOI markieren demnach selektiv einen für Agonisten hochaffinen Bindungszustand der 5-HT_{2A}-Rezeptoren (*high-affinity binding state*).^[109] Die in nanomolarer Konzentration an 5-HT_{2A}-Rezeptoren agonistisch wirkenden Phenylisopropylamine **35** – **38** zeigen in gleicher Konzentration auch am 5-HT_{2C}-Rezeptorsubtyp (partiell) agonistische Wirkung. Eine gewisse Selektivität dieser Substanzen sowie der antagonistisch wirkenden Analoga **39** und **40** innerhalb der 5-HT₂-Familie ist jedoch gegenüber 5-HT_{2B}-Rezeptoren zu erkennen. 1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)isopropylamin (**35**, DOB) und sein 4-Iod-Analogon **36** (DOI) zeigen an klonierten humanen 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2B}-Rezeptoren ein Selektivitätsverhältnis von 2A/2B = 50 : 1 resp. 29 : 1. Die Selektivitäten der antagonistisch wirkenden 4-Benzyl- und 4-Hexyl-Derivate **40** (DOBz) und **39** (DOHx) liegen signifikant höher bei Werten von 2A/2B = 88 : 1 resp. 300 : 1.^[110]

Neben den Indolylalkylaminen (e.g. DMT (**9**), 5-OMe-DMT (**10**) und Psilocin (**13**), Abb. 1-3, S. 9) und den Ergolinen mit rigidisierter Indolylalkylamin-Partialstruktur (e.g. LSD (**21**), Abb. 1-6, S. 12) zählen auch die Phenylethyl- und Phenylisopropylamine zur Wirkstoffklasse der Halluzinogene. Das Prototyp-Halluzinogen aus der Phenylethylaminreihe ist das in der mexikanischen Kaktsee Peyotl

(*Lophophora williamsii*) vorkommende 2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)ethylamin (**43**, Mescaline, Abb. 1-8, S. 14). Eine verwandte synthetische Substanz ist das 4-Ethoxy-Analogon Escalin (**44**), das beim Menschen 6 – 8fach stärker halluzinogen wirken soll als Mescaline (**43**).^[111] In [¹²⁵I]-DOI-Radioligand-Verdrängungsstudien wird für Escalin (**44**) eine 2.5fach höhere Affinität an geklonten h5-HT_{2A}-Rezeptoren beobachtet als für Mescaline (**43**) ($K_i = 216$ nM vs. 551 nM). Aus der gleichen Studie^[112] geht hervor, daß **43** eine signifikant höhere Affinität an h5-HT_{2C}-Rezeptoren aufweist ($K_i = 303$ nM vs. 551 nM) und **44** nahezu äquipotent an beiden Rezeptorsubtypen bindet ($K_i = 216$ nM vs. 177 nM). Im funktionellen *in vitro*-Testmodell an der Rattenschwanzarterie zeigen beide Halluzinogene partiell agonistische Wirkung an 5-HT_{2A}-Rezeptoren mit einer intrinsischen Aktivität von 70 – 80 %, wobei auch hier das synthetische Escalin (**44**) eine höhere Affinität aufweist als sein natürlich vorkommendes Pendant Mescaline (**43**) ($pEC_{50} = 6.10$ vs. 5.36).^[113] Die prototypischen Halluzinogene aus der Reihe der Phenylisopropylamine – DOB (**35**) und das 4-Iod-Analogon DOI (**36**) – zeigen in [¹²⁵I]-DOI-Bindungsstudien an geklonten h5-HT_{2A}- Rezeptoren subnanomolare Affinität ($K_i = 0.60$ nM resp. 0.70 nM) und sind somit erheblich potenter als Mescaline und Escalin. Auch in funktionellen *in vitro*-Studien an der Rattenschwanzarterie liegen die Affinitäten von DOB und DOI am 5-HT_{2A}-Rezeptor um 2 – 3 Zehnerpotenzen höher als die von Mescaline und Escalin ($pEC_{50} = 7.99$ resp. 8.13). Die kontraktile Wirkung liegt bei ca. 70 % des Maximaleffektes von 5-HT und ist mit denen von **43** und **44** vergleichbar (*vide* Tab. 3-11, S. 160)

Für eine Reihe von Phenylethyl- und Phenylisopropylaminen wurde eine hohe Korrelation der halluzinogenen Wirkung beim Menschen mit ihrer Affinität zu 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren der Ratte festgestellt.^[67,86e,87,114] Kürzlich konnte die Gruppe um GLENNON zeigen, daß auch die Affinität ausgewählter Phenylisopropylamine an humanen 5-HT_{2B}-Rezeptoren streng mit deren halluzinogenen Wirkung korreliert.^[110] Obgleich diese Ergebnisse eine Beteiligung aller drei 5-HT₂-Rezeptorsubtypen am molekularen Mechanismus der halluzinogenen Effekte vermuten lassen, gibt es derzeit zwingende Beweise dafür, daß Verbindungen vom Phenylethyl- und Phenylisopropylamin-Typ ihre halluzinogene Wirkung hauptsächlich durch die direkte Stimulation zentraler, postsynaptischer 5-HT_{2A}-Rezeptoren vermitteln.^[87,89b,115,116] So blockiert der von ISMAIEL *et al.*^[117] entwickelte 5-HT₂-Rezeptorantagonist AMI-193 (**73**, *vide* Abb. 1-13, S. 24), der eine 2000fache Selektivität für 5-HT_{2A}- gegenüber 5-HT_{2C}- und eine 100fache Selektivität gegenüber 5-HT_{2B}-Rezeptoren^[118] aufweist, in nanomolarer Konzentration ($K_i = 2.0$ nM) die halluzinogenähnlichen *in vivo*-Effekte von DOM (**37**) im *Drug Discrimination Assay* mit DOM-trainierten Ratten.^[110] In einer ähnlichen Studie konnten SCHREIBER *et al.*^[119] die halluzinogenähnlichen Effekte von DOI (**36**) bei Ratten mit Hilfe des selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten MDL-100907 (**71**, *vide* Abb. 1-12, S. 23) unterdrücken. MDL-100907 bindet mehr als 200fach stärker an 5-HT_{2A}- als an 5-HT_{2C}-Rezeptoren.^[110,116] Andererseits ist der selektive 5-HT_{2C}-Rezeptorantagonist SB-200646A^[120] nicht in der Lage, die *in vivo*-Effekte von DOI zu blockieren, auch nicht in relativ hohen Konzentrationen, die üblicherweise 5-HT_{2C}-rezeptorvermittelte Effekte effektiv antagonisieren.^[116] Auch das durch DOI induzierte – über 5-HT_{2A}-

Rezeptoren vermittelte – Serotoninsyndrom (*head twitch*) bei Ratten konnte von SCHREIBER *et al.*^[121] durch geringe Konzentrationen des selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten MDL-100907 unterdrückt werden. Im Gegensatz hierzu gelingt es mit dem selektiven 5-HT_{2C}-Rezeptorantagonisten SB-200646A nicht, DOI-induziertes „Kopfzucken“ (*head twitch*) zu blockieren.^[116] Der Metabolit des Antidepressivums Trazodon (**49**, *vide* Abb. 1-10, S. 19) – *meta*-Chlorphenylpiperazin (**45**, *m*CPP, *vide* Abb. 1-9, S. 18)^[122] – wurde am Menschen untersucht und es gibt keinerlei Hinweise dafür, daß diese Substanz halluzinogene Effekte auslöst. *m*CPP bindet an allen drei Subtypen humaner 5-HT₂-Rezeptoren. Es zeigt eine 10fache Selektivität für 5-HT_{2C}- gegenüber 5-HT_{2A}-Rezeptoren, verhält sich jedoch als voller 5-HT_{2C}-^[123], aber nur als partieller 5-HT_{2A}-Rezeptoragonist.^[110,124,125] Schließlich zeigen die Standard-5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin und Pirenperon (**57** *resp.* **65**, *vide* Abb. 1-11, S. 21), die im *Drug Discrimination Assay* die halluzinogenähnlichen Effekte der Phenylisopropylamine (e.g. DOB, DOI) effektiv blockieren,^[114] eine mehr als 1000fache Selektivität für 5-HT_{2A}- gegenüber 5-HT_{2B}-Rezeptoren.^[32a,110] Unter Berücksichtigung all dieser Ergebnisse spricht nach derzeitigem Kenntnisstand sehr viel dafür, daß auf molekularer Ebene eine (partial)agonistische Interaktion an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der entscheidende – aber möglicherweise nicht ausreichende – Mechanismus ist, um halluzinogene Effekte auszulösen.

Im Unterschied zu Phenylethyl- *resp.* Phenylisopropylaminen stimulieren Tryptamin-Halluzinogene – incl. LSD (**21**) – neben 5-HT_{2A/C}-Rezeptoren zusätzlich auch Rezeptoren der 5-HT₅-, 5-HT₆-, 5-HT₇- und 5-HT₁-Familie – insbesondere 5-HT_{1A}-Rezeptoren.^[89b,115,116] Dies könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, daß Halluzinogene wie LSD (**21**), *N,N*-Dimethyltryptamin (**9**, DMT) oder Psilocybin (**12**) beim Menschen stark farbige, visuelle Halluzinationen auslösen, wohingegen Halluzinogene vom Phenylalkylamin-Typ mehr Effekte auf Stimmung und Emotion induzieren.^[116]

Die außergewöhnliche Wirkstärke von LSD im Vergleich zu anderen Halluzinogenen kann nicht allein durch seine hohe Affinität und Aktivität an 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2C}-, und 5-HT_{1A}-Rezeptoren erklärt werden.^[116] Insbesondere die agonistische Aktivität an 5-HT_{1A}-Rezeptoren scheint nach derzeitigem Wissen 5-HT_{2A}-induzierte Effekte eher abzuschwächen als zu potenzieren. Dies geht aus Studien hervor, die belegen, daß 5-HT_{1A}-Agonisten in der Lage sind 5-HT_{2A}-rezeptorvermittelte Effekte funktionell zu antagonisieren.^[121,126] Hinzu kommt, daß Verbindungen vom Tryptamin-Typ wie z.B. *N,N*-Dimethyltryptamin (**9**, DMT) oder Psilocin (**13**) allgemein mit LSD vergleichbare 5-HT₂- und 5-HT_{1A}-Rezeptoraffinitäten und Wirkqualitäten besitzen, aber dennoch erheblich weniger potente Halluzinogene beim Menschen darstellen.^[116] Statt dessen wird die hohe Affinität von LSD an D₂-Rezeptoren als eine mögliche potenzierende Interaktion angenommen, um seine hohe halluzinogene Potenz zu erklären. Darüber hinaus sind möglicherweise synergistische Effekte, die aus dem Zusammenspiel der zahlreichen Interaktionen von LSD an den verschiedenen Rezeptoren resultieren, ausschlaggebend für die außergewöhnlich starke und qualitativ einzigartige halluzinogene Wirkung dieser Verbindung.^[116]

1.3.4 Piperazine

Die strukturell einfacheren *N*-Arylpiperazine wie *meta*-Chlorphenylpiperazin (**45**, *m*CPP), sein Tri-fluormethyl-Analogon **46** (TFMPP) und Quipazin (**48**) besitzen nur moderate Affinitäten an Rezeptoren der 5-HT₂-Familie. Alle drei Verbindungen zeigen in Bindungsstudien mit [¹²⁵I]-DOI *resp.* [³H]-DOB-markierten 5-HT_{2A}-Rezeptoren höhere Affinitäten als an [³H]-Ketanserin-markierten 5-HT_{2A}-Rezeptoren ($pK_i = 7.68 - 7.79$ vs. $6.02 - 6.79$).^[32a] *m*CPP (**45**) und TFMPP (**46**) sind partielle Agonisten an 5-HT_{2A}- und volle Agonisten an 5-HT_{2C}-Rezeptoren, wohingegen MK-212 (**47**) und Quipazin (**48**) eine vollagonistische Wirkung an beiden Rezeptorsubpopulationen zeigen.^[67,127]

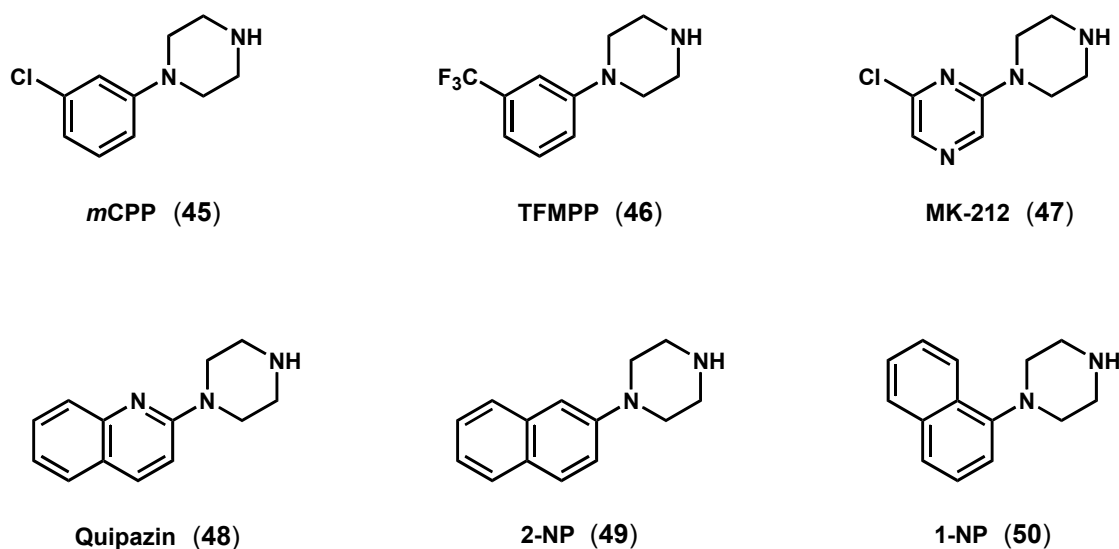


Abb. 1-9. Nichtselektive 5-HT_{2A}-Rezeptor(partial)agonisten aus der Substanzklasse der *N*-Arylpiperazine.

Neben ihrer (partial)agonistischen Wirkung an 5-HT₂-Rezeptoren besitzen die *N*-Arylpiperazine **45** – **47** ebenfalls (partial)agonistische Wirkung an Rezeptoren der 5-HT₁-Familie – mit geringfügig höheren Affinitäten.^[98] In Radioligand-Verdrängungsstudien mit [³H]-DOB markierten 5-HT_{2A}- und [³H]-5-HT markierten 5-HT₁-Rezeptoren zeigt Quipazin (**48**) eine 14fache Selektivität gegenüber 5-HT_{2A}-Rezeptoren.^[98] [³H]-Ketanserin-Bindungsdaten lassen dagegen keine Selektivität von Quipazin (**48**) gegenüber 5-HT_{2A}- bzw. 5-HT₁-Rezeptoren erkennen. Die Substitution des Chinolinstickstoffatoms in **48** durch ein Kohlenstoffatom (→ **49**, 2-Naphthylpiperazin, 2-NP) hat keinen nennenswerten Einfluß auf die Affinität an 5-HT₁-Rezeptoren, erhöht jedoch die Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren um das Dreifache ($K_i = 70$ nM vs. 230 nM).^[98,128] Das 1-Naphtyl-Analogon 1-NP (**50**) besitzt dagegen vergleichsweise hohe Affinitäten sowohl an 5-HT₁- als auch an 5-HT_{2A}-Rezeptoren ($K_i = 5.0$ nM *resp.* 18 nM).^[128] Aus diesen Ergebnissen ist ersichtlich, daß es sich bei den in Abb. 1-9 dargestellten *N*-Arylpiperazinen **45** – **50** um nichtselektive Serotonin-Rezeptorliganden handelt, die moderate Affinitäten zu verschiedenen Subtypen der 5-HT₁- und der 5-HT₂-Rezeptorfamilie aufweisen.

Die beiden Piperazine Amperozid (**51**) und Tiospiron (**52**) wirken an 5-HT_{2A}-Rezeptoren antagonistisch ($pK_i = 7.9$ resp. 10.2), mit einer 100 – 160fachen Selektivität gegenüber 5-HT_{2C}-Rezeptoren ($pK_i = 5.9$ resp. 8.0)^[129] Zusätzlich werden für beide Substanzen moderate bis hohe Affinitäten an 5-HT₆-, 5-HT₇-, D₂- und D₄-Rezeptoren beobachtet. Im Tierversuch zeigen sowohl Amperozid (**51**) als auch Tiospiron (**52**) atypische antipsychotische Wirkung. Amperozid (**51**) besitzt nur geringe Affinität zu D₂-Rezeptoren ($pK_i = 6.3$) und zeigt ein – als Kriterium für den atypischen Charakter von Neuroleptika diskutiertes – 5-HT_{2A}/D₂-Affinitätsverhältnis von 40 : 1. Tiospiron (**52**) bindet außer an 5-HT_{2A}-Rezeptoren auch mit hoher Affinität an D₂-Rezeptoren ($pK_i = 9.3$), woraus im Vergleich zu **51** ein geringeres 5-HT_{2A}/D₂-Verhältnis von 8 : 1 resultiert. Aufgrund auftretender Nebenwirkungen und/oder fehlender Wirksamkeit sind jedoch beide Substanzen als atypische Neuroleptika klinisch nicht relevant.^[129]

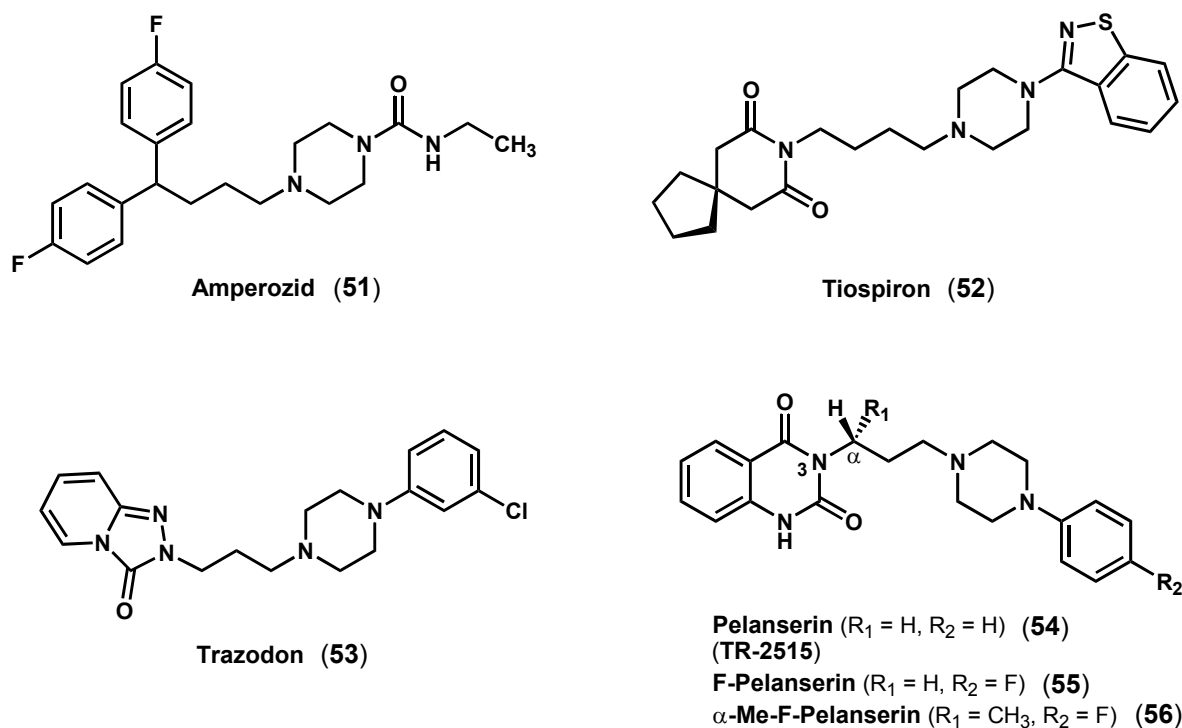


Abb. 1-10. 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten mit Piperazin-Partialstruktur. Beim antidepressiv wirkenden Trazodon (**53**) wurde auch eine partialagonistische Wirkung an 5-HT_{2A}-Rezeptoren beobachtet.

Trazodon (**53**)^[130] – eine Substanz mit antidepressiver Wirkung – zeigt in Bindungsstudien mit dem hochselektiven 5-HT_{2A}-Antagonisten [³H]-Spiperon hohe Affinität an zentralen 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Maus.^[131] Die effektive Blockade des mittels 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten induzierten Serotoninsyndroms (*head twitch*) deutet auf eine antagonistische Wirkung dieser Substanz hin,^[131b] allerdings gibt es auch Hinweise dafür, daß es sich bei **53** um einen potenten 5-HT_{2A}-Partialagonisten handelt.^[129,132] Außer an 5-HT_{2A}-Rezeptoren ($IC_{50} = 17$ nM) bindet **53** an α_1 -Adrenozeptoren ($IC_{50} = 28$ nM) und mit etwas geringerer Affinität auch an den α_2 -Subtyp.^[130,133] In hohen Konzentrationen inhibiert Trazodon (**53**) die Wiederaufnahme von Serotonin in die Synaptosomen des Rattenhirns

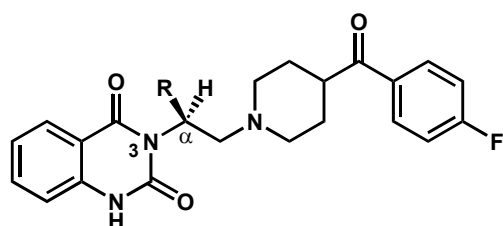
und in die Blutplättchen der Ratte.^[130] Einen Zusammenhang zwischen der antidepressiven Wirkung dieser Substanz und ihrer Aktivität an zentralen 5-HT_{2A}-Rezeptoren gilt als sehr wahrscheinlich.^[129] Kontrovers diskutiert wird die Frage nach der Relevanz des Metaboliten *m*CPP (**45**, Abb. 1-9, S. 18) – einem zentral wirksamen 5-HT_{2A/C}-Rezeptor(partial)agonisten – bei der therapeutischen Wirkung von Trazodon (**53**).^[134]

Ein weiterer Vertreter aus der Substanzklasse der Piperazine, mit hoher Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren, ist das schon seit 1965 bekannte Pelanserin (**54**, Abb. 1-10, S. 19).^[135] Pelanserin (**54**) wurde zunächst als α_1 -Blocker mit antihypertensiven Eigenschaften klassifiziert, ehe es in späteren pharmakologischen Studien als potenter 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonist identifiziert wurde.^[136,137] ELZ konnte die Affinität von **54** ($pA_2 = 9.15$) durch Einführen eines *para*-Fluor-Substituenten auf $pA_2 = 9.74$ für F-Pelanserin (**55**) steigern. Gleichzeitig verfügt das *p*-Fluor-Analogon **55** über eine etwas geringere Affinität an α_1 -Adrenozeptoren als das unsubstituierte Pelanserin, so daß das Selektivitätsverhältnis 5-HT_{2A}/ α_1 um das Zehnfache auf $> 90 : 1$ erhöht werden konnte.^[138] Eine weitere Steigerung der Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie um eine Zehnerpotenz auf $pA_2 = 10.73$ gelang KLÄß durch die Einführung einer zum 2,4(1*H*,3*H*)Chinazolindionstickstoff (*N*-3) α -ständigen Methylverzweigung in der Seitenkette \rightarrow (*R*)- α -Methyl-4-fluorpelanserin (**56**).^[139] Die Stereoselektion der beiden Enantiomere von **56** an der 5-HT_{2A}-Rezeptorbindungsstelle ist moderat und beträgt (*R*)/(*S*) = 47 : 1. Mit einem pA_2 -Wert von 10.73 stellt **56** einen der derzeit potentesten 5-HT_{2A}-Antagonisten dar. Mit einem entsprechenden Selektivitätsprofil innerhalb der 5-HT-Rezeptorfamilie und gegenüber anderen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren – was bei einer so hohen Affinität als wahrscheinlich einzustufen ist – wäre diese Substanz ein attraktiver Kandidat für einen zukünftigen Radio- oder PET-Liganden.

1.3.5 *N*-Alkylpiperidine

Die vielleicht wichtigste Substanzklasse der 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden besteht aus Verbindungen, die strukturell einen mehr oder weniger hohen Verwandtschaftsgrad zum klassischen 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin (**57**, Abb. 1-11, S. 21) aufweisen. Bedingt durch das Strukturmerkmal, das allen gemein ist – die Alkylpiperidin-Partialstruktur – werden diese 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden als Piperidine klassifiziert.^[98] Generell handelt es sich bei den im folgenden diskutierten Verbindungen um 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten, die eine gewisse Selektivität für die 5-HT₂-Rezeptorfamilie im Vergleich zu den übrigen 5-HT-Populationen aufweisen. Der Prototyp innerhalb der Substanzklasse der *N*-Alkylpiperidine ist zweifelsohne Ketanserin (**57**),^[140,141] das sowohl in Radioligand-Verdrängungsstudien ($pK_i = 9.00$)^[32a] als auch im funktionellen *in vitro*-Testmodell an der Rattenschwanzarterie ($pA_2 = 9.55$)^[138] hohe Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweist. Innerhalb der 5-HT₂-Rezeptorfamilie zeigt Ketanserin (**57**) moderate Selektivität gegenüber 5-HT_{2C}- (15 – 80fach) und hohe Selektivität gegenüber 5-HT_{2B}-Rezeptoren (500 – 1000fach).^[32a,142] Die Affinitäten zu den

übrigen 5-HT-Rezeptoren (e.g. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT₇) sowie zu Rezeptoren der D₂-Familie liegen um etwa 2 – 3 Größenordnungen niedriger.^[18] Vergleichsweise hoch sind dagegen die Affinitäten an Histamin-H₁- und α_1 -Rezeptoren mit pA₂-Werten von 8.85 resp. 8.09.^[138] Insbesondere die hohe antagonistische Wirkung an α_1 -Adrenozeptoren in Kombination mit der Blockierung von 5-HT_{2A}-Rezeptoren soll für die antihypertensive Wirkung von Ketanserin verantwortlich sein.^[143] In Tritium-markierter Form findet Ketanserin weitverbreitete Anwendung als Radioligand in Bindungsstudien.

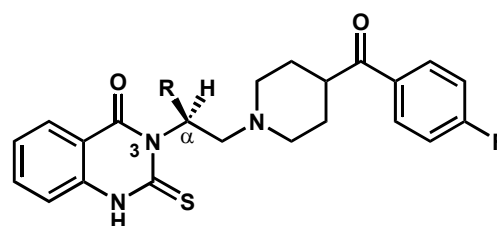


Ketanserin (R = H) (57)

(S)- α -Methyl-Ketanserin (R = Me) (58)

(S)- α -Ethyl-Ketanserin (R = Et) (59)

(S)- α -*i*-Propyl-Ketanserin (R = *i*-Pr) (60)

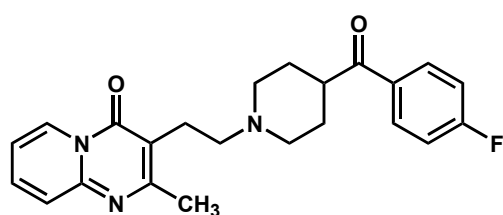


Altanserin (R = H) (61)

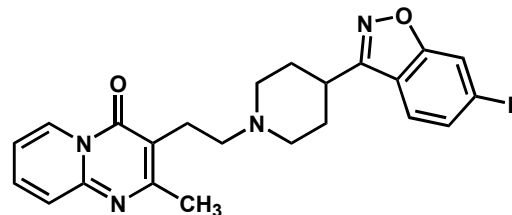
(S)- α -Methyl-Altanserin (R = Me) (62)

(S)- α -Ethyl-Altanserin (R = Et) (63)

(S)- α -*i*-Propyl-Altanserin (R = *i*-Pr) (64)



Pirenperon (65)



Risperidon (66)

Abb. 1-11. Der klassische 5-HT_{2A}-Antagonist Ketanserin (57) und strukturell eng verwandte Wirkstoffe.

Die erstmals von *ELZ* synthetisierten – in α -Position zu *N*-3 alkylierten – chiralen Ketanserin-Derivate **58** und **59** interagieren *in vitro* mit einer beachtlichen Stereoselektivität von (S)/(R) = 437 resp. 339 mit vaskulären 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie. Die Eutomere **(S)-58** und **(S)-59** zeigen jeweils in subnanomolaren Konzentrationen (pA₂ = 10.29 resp. 10.09) eine ausgeprägte Rechtsverschiebung und gleichzeitige Depression der Konzentrations-Wirkungs-Kurve von 5-HT, was auf ein komplexes nichtkompetitives Verhalten hindeutet. Im Gegensatz dazu erweisen sich die Distomere **(R)-58** und **(R)-59** als kompetitive Antagonisten mittlerer Wirkstärke.^[144] Die Affinität der Eutomere **(S)-58** und **(S)-59** zu H₁- und α_1 -Rezeptoren ist deutlich geringer als die des achiralen Ketanserin (**57**), so daß eine um mehr als zwei Zehnerpotenzen verbesserte Selektivität gegenüber diesen Rezeptoren resultiert. Das von *KLÄB* synthetisierte, ebenfalls in subnanomolarer Konzentration (pA₂ = 10.16) wirkende (S)- α -Isopropyl-Ketanserin (**60**) zählt mit einem eudismischen Verhältnis von (S)/(R) = 1070 zu den derzeit stereoselektivsten 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden.^[139]

Strukturell sehr eng verwandt mit Ketanserin (**57**) sind das Thio-Analogon Altanserin (**61**) und das antipsychotisch wirkende Pirenperon (**65**), die beide vergleichbar hohe Affinitäten zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweisen (Abb. 1-11).^[140,141] Altanserin (**61**) besitzt gegenüber Ketanserin (**57**) eine im funktionellen Testmodell an der Rattenschwanzarterie leicht erhöhte Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren ($pA_2 = 10.00$ vs. 9.55)^[145,63] und wird in ¹⁸F-markierter Form als selektiver 5-HT_{2A}-Ligand in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt.^[146] Die Einführung einer α -Alkylverzweigung führt auch im Fall der Altanserin-Derivate **62** – **64** zu einer höheren Affinität der (S)-konfigurierten Eutomere an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie im Vergleich zur achiralen Leitverbindung **61**.^[139] Die *per se* hohe antagonistische Wirkung von Altanserin (**61**) kann durch die Einführung einer α -Methylgruppe (\rightarrow **62**) nochmals um eine Zehnerpotenz gesteigert werden. Verbindung **62** stellt mit einem pA_2 -Wert von 11.13 den zur Zeit potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten dar. Die extrem hohe Bindungsaffinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptorprotein geht allerdings auf Kosten einer deutlich geringeren Stereoselektivität der Enantiomere (**S**)- und (**R**)-**62** im Vergleich zu den Ethyl- und Propyl-verzweigten Altanserin-Derivaten **63** resp. **64** – (S)/(R) = 24 vs. 347 resp. 676.

Pirenperon (**65**, Abb. 1-11, S. 21) besitzt ein mit Ketanserin (**57**) vergleichbares Affinitätsprofil an Rezeptoren der 5-HT₂- und 5-HT₁-Familie, weist jedoch eine höhere Affinität an D₂-Rezeptoren auf.^[32a,67,98] Der Ersatz der *para*-Fluorbenzoyl-Partialstruktur im Pirenperon (**65**) durch eine 6-Fluorbenzo[d]isoxazolstruktur führt zum Risperidon (**66**), das eine im Vergleich zu **65** geringere D₂-Affinität aufweist und somit ein für atypische Neuroleptika charakteristisches 5-HT_{2A}/D₂-Affinitätsverhältnis (6 : 1) besitzt.^[147]

Systematische Struktur-Wirkungsuntersuchungen der Gruppe um GLENNON^[148] haben gezeigt, daß die Substitution der 3-Ethyl-2,4(1*H*,3*H*)chinazolidion-Partialstruktur – der linken Molekülhälfte im Ketanserin (**57**) – durch einen strukturell stark vereinfachten Phenylbutylrest (\rightarrow **67**, Abb. 1-12, S. 23) keinen nennenswerten Affinitätsverlust am 5-HT_{2A}-Rezeptor zur Folge hat ($K_i = 5.3$ nM vs. 3.5 nM). Aus einer weiteren Studie der gleichen Gruppe ging hervor, daß die Bedeutung der Carbonyl-Funktion des Benzoyl-Strukturareals für die 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität entscheidend von der Länge der Arylalkylseitenkette am Piperidinstickstoff abhängt.^[149] So bewirkt die Reduktion der Benzoylgruppe im Phenylethyl-Derivat **68** ($K_i = 9.6$ nM) zum Alkohol **70** eine vierfache Affinitätssteigerung ($K_i = 2.5$ nM), wohingegen vom kettenlängeren Phenylbutyl-Derivat **67** zum reduzierten Analogon **69** eine ca. 25fache Verringerung der Affinität zu beobachten ist ($K_i = 126$ nM vs. 5.3 nM). Die Weiterentwicklung des selektiven 5-HT_{2A}-Antagonisten **70** (MDL-11939) führte schließlich zur optimierten Struktur MDL-100907 (**71**), einem potenten 5-HT_{2A}-Antagonisten ($K_i = 0.34$ – 1.5 nM) mit hoher Selektivität (100 – 300fach) gegenüber 5-HT_{2C}-, den restlichen 5-HT-Rezeptorsubtypen und gegenüber anderen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (e.g. α_1 , α_2 , β , D₁₋₅, H₁, M₂, M₃).^[67,147] Trotz vielversprechender präklinischer Studien^[147] und einer nachgewiesenen hohen Besetzungsdichte an 5-HT_{2A}-Rezeptoren^[147,150] in verschiedenen Gehirnarealen schizophrener Patienten, konnten in großangelegten klinischen Studien keine signifikanten Effekte von **71** beobachtet werden.^[151]

Als hochaffiner, selektiver 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonist spielt MDL-100907 jedoch eine wichtige Rolle als [³H]-markierter Radioligand^[152] und als [¹¹C]-PET-Ligand.^[153]

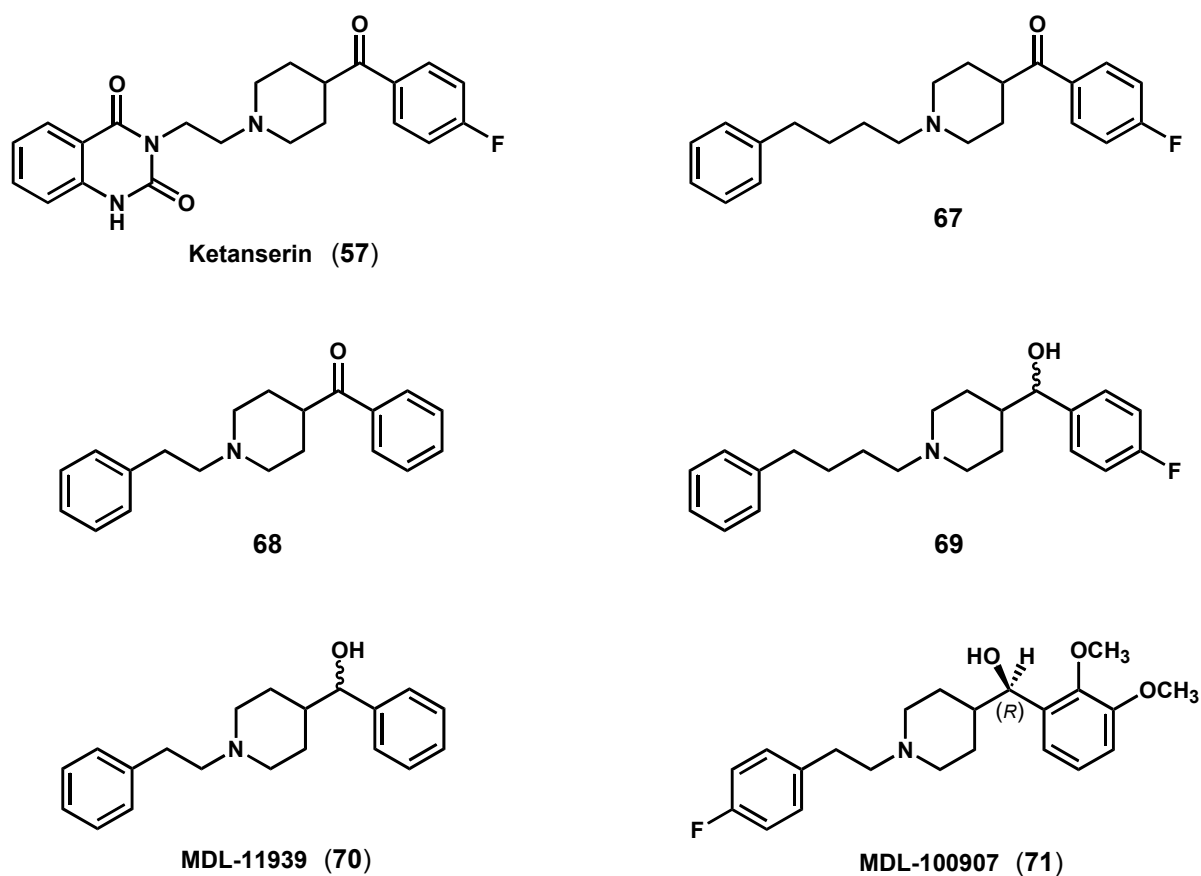


Abb. 1-12. Vom Ketanserin (57) abgeleitete *N*- ω -Phenylalkylpiperidin-Derivate 67 – 70. Die Optimierung der Struktur 70 führte zum hochaffinen, selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten MDL-100907 (71).

Das Neuroleptikum Spiperon (72, Abb. 1-13, S. 24) bindet mit hoher Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren ($K_i = 0.5 - 1.0$ nM) und besitzt eine ausgeprägte Selektivität gegenüber 5-HT_{2C}- und 5-HT_{2B}-Rezeptoren.^[32a,117] Im *Drug Discrimination Assay* zeigt Spiperon störende Effekte auf das Verhalten der Ratten und ist aus diesem Grund – trotz seiner hohen Selektivität – als potenter 5-HT_{2A}-Antagonist für diesen Assay nicht geeignet.^[117] Auf der Suche nach einem geeigneten selektiven 5-HT_{2A}-Antagonisten entwickelten ISMAIEL *et al.* das strukturell sehr ähnliche AMI-193 (73).^[118] Diese Verbindung zeigt in Bindungsstudien ebenfalls hohe Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren ($K_i = 2.0$ nM) und eine mehr als 2000fache Selektivität gegenüber 5-HT_{2C}- und 100fache Selektivität gegenüber 5-HT_{2B}-Rezeptoren.^[117,118] Im *Drug Discrimination Assay* antagonisiert AMI-193 effektiv die DOM-induzierten halluzinogenähnlichen Effekte bei Ratten, was auf eine direkte Stimulation zentraler 5-HT_{2A}- und nicht 5-HT_{2C}-Rezeptoren hindeutet.^[110,117]

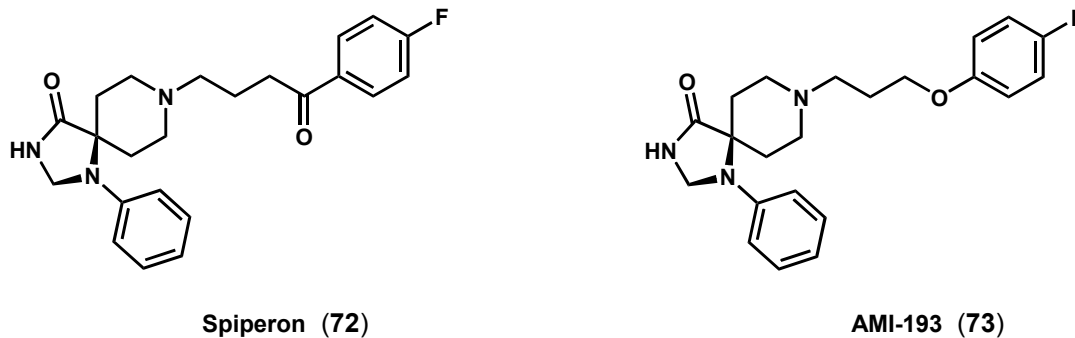


Abb. 1-13. Spiperon (72) und der davon abgeleitete potente, hochselektive 5-HT_{2A}-Antagonist AMI-193 (73).

1.3.6 Tri- und tetracyclische Verbindungen

Zu den tricyclischen Verbindungen, die mit hoher Affinität an 5-HT_{2A/C}-Rezeptoren binden, gehören neben vielen anderen auch die in Abb. 1-14 dargestellten klassischen Neuroleptika Chlorpromazin (74), Fluphenazin (75) und Thioridazin (76).^[154] Das Rezeptorbindungsprofil dieser Substanzen zeichnet sich vor allem durch vergleichbar hohe Affinitäten an 5-HT_{2A}- und D₂-Rezeptoren aus. Chlorpromazin (5-HT_{2A}: pK_i = 8.7, D₂: pK_i = 8.5) und Thioridazin (5-HT_{2A}: pK_i = 8.2, D₂: pK_i = 8.1) binden mit nahezu gleicher Affinität an beiden genannten Rezeptoren; Fluphenazin besitzt eine etwas höhere Affinität an D₂- im Vergleich zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren (pK_i = 9.2 vs. 8.6).^[155] Die klassischen Neuroleptika (e.g. 74 – 76) sind hauptsächlich bei der Behandlung der *positiven* Symptome (Halluzinationen, Wahnvorstellungen, motorische Störungen) schizophrener Patienten effektiv und zeigen nur einen geringen oder keinen Einfluß auf die *negativen* Symptome der Erkrankung (Apathie, emotionaler Rückzug, Affektverflachung). Ein weiterer Nachteil dieser Verbindungen bei längerer Verabreichung ist das Auftreten extrapyramidal-motorischer Symptome (EPS), ähnlich denen der Parkinson'schen-Erkrankung.

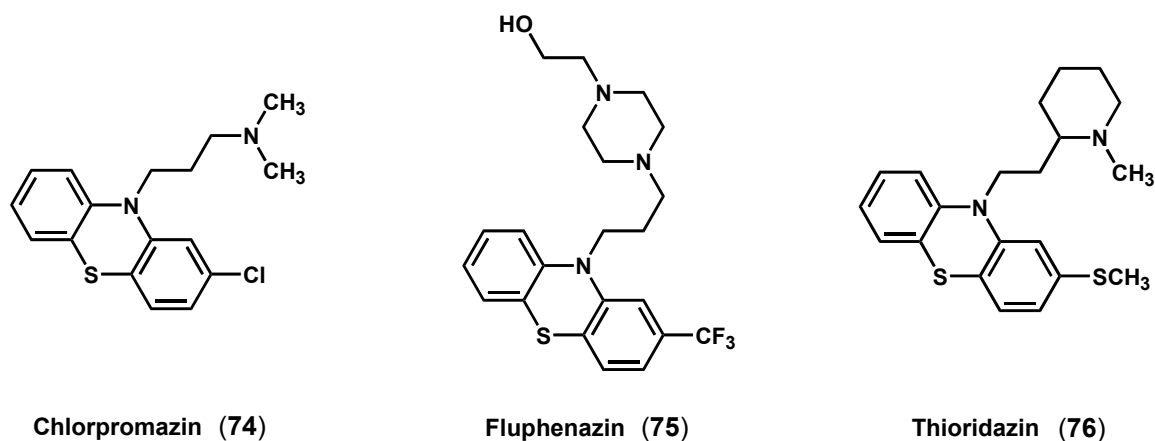


Abb. 1-14. Klassische, tricyclische Neuroleptika mit vergleichbarer Affinität zu 5-HT_{2A/C}- und D₂-Rezeptoren.

Clozapin (**77**, Abb. 1-15) – der in den 1960er Jahren in die Therapie eingeführte Prototyp der atypischen Neuroleptika – zeichnet sich dadurch aus, daß es bei ca. 30 % der Patienten auch dann noch wirkt, wenn mit klassischen Neuroleptika kein ausreichender Effekt zu erzielen ist, und allenfalls nur noch sehr geringe extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen (EPS) hervorruft.^[151] Als Ursache für die Verringerung der EPS wird die – in PET-Studien nachgewiesene – überwiegende Blockierung von 5-HT_{2A}-Rezeptoren im Vergleich zu D₂-Rezeptoren angenommen.^[129] Dem unlimitierten Einsatz von Clozapin steht seine Hauptnebenwirkung – die Agranulozytose – entgegen, die jedoch bei einer Reihe von Weiterentwicklungen, wie Olanzapin (**78**), JL-13 (**79**), Quetiapin (**80**) und Zotepin (**81**), keine Rolle zu spielen scheinen.

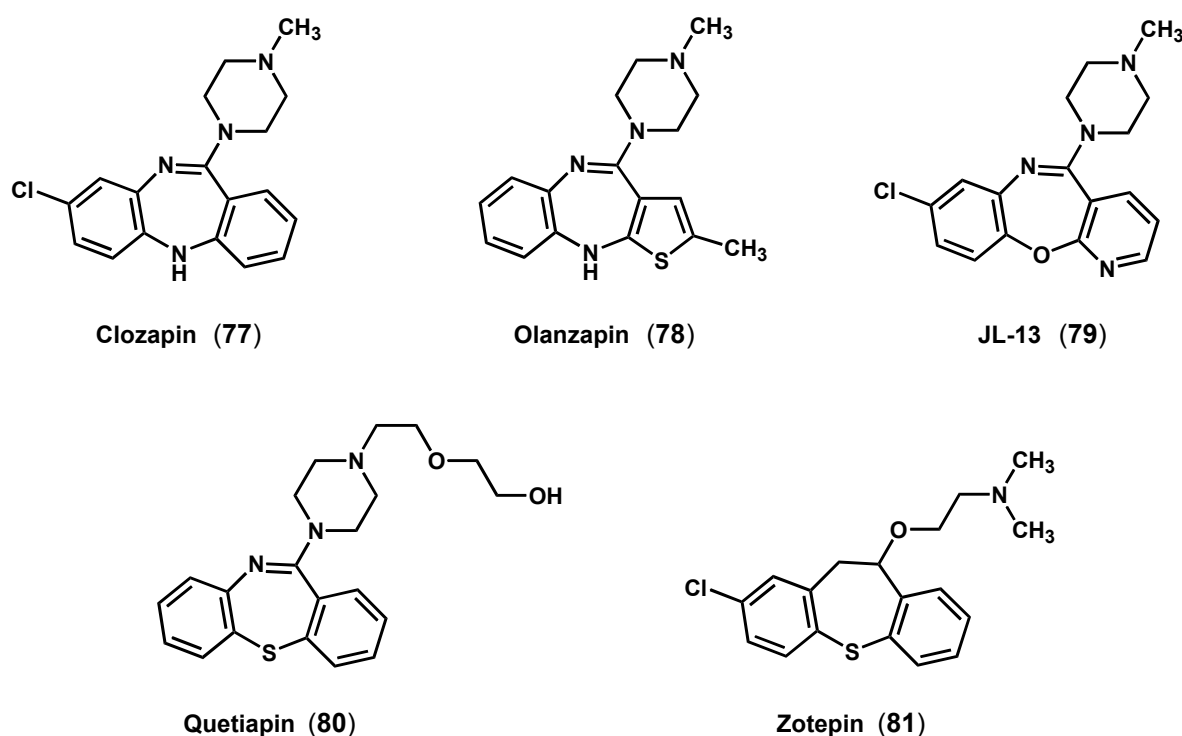


Abb. 1-15. Atypische Neuroleptika vom Clozapin-Typ, die höhere Affinität zu 5-HT_{2A}- als zu D₂-Rezeptoren aufweisen.

Als Nachteil dieser Substanzen erweist sich die infolge ihres 5-HT_{2C}-Antagonismus verursachte Gewichtszunahme, die wie im Falle von Olanzapin 3 – 4 kg in wenigen Wochen betragen kann.^[156]

Atypische Neuroleptika besitzen alle eine hohe antagonistische Aktivität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren und weisen höhere 5-HT_{2A}/D₂-Affinitätsverhältnisse auf als klassische Neuroleptika.^[155] Die Blockierung der 5-HT_{2A}-Rezeptoren bewirkt vor allem eine Minderung der *negativen* Symptome bei Schizophrenie-Patienten. Nach MELTZER *et al.* ist das 5-HT_{2A}/D₂-Affinitätsverhältnis (≥ 1.12 , bezogen auf pK_i-Werte) das entscheidende Kriterium für den atypischen Charakter eines Neuroleptikums.^[155] Das Rezeptorbindungsprofil von Clozapin (**77**) und den anderen tricyclischen, atypischen Neuroleptika **78** – **81** ist außerordentlich komplex und in allen Einzelheiten noch nicht verstanden. Viele dieser Verbindungen zeigen neben ihrer antagonistischen Wirkung an 5-HT_{2A}- und D₂-Rezeptoren auch

moderate bis hohe *in vitro*-Affinitäten an den verschiedensten Neurotransmitter-Rezeptoren (5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₃, D₄). Die kombinierte Blockade von 5-HT_{2A}- und D₂-Rezeptoren in einem bestimmten Verhältnis ist nach derzeitigem Stand des Wissens die Voraussetzung für die klinische Effizienz eines atypischen Neuroleptikums.^[129] Inwieweit neue Ansätze wie z.B. die Blockade der bislang noch wenig erforschten 5-HT₅-, 5-HT₆- und 5-HT₇-Rezeptoren den Weg zu neuen Therapiemöglichkeiten eröffnen, wird noch eines größeren Forschungsaufwandes bedürfen.

Strukturell sehr eng verwandt mit den tricyclischen Neuroleptika vom Clozapin-Typ sind die in der Therapie befindlichen Antidepressiva Mianserin (**82**) und Mirtazapin (**83**), die beide eine tetracyclische Grundstruktur besitzen, in die eine *N*-Arylpiperazin-Partialstruktur inkorporiert ist (Abb. 1-16). Der Wirkmechanismus dieser zwei Antidepressiva scheint – trotz sehr ähnlicher Struktur – unterschiedlich zu sein. Das pharmakologische Profil von Mianserin ist charakterisiert durch die antagonistischen Effekte an 5-HT_{2A/C}- ($K_i = 1.5$ nM), 5-HT₃- ($K_i = 70$ nM), Histamin-H₁- ($K_i = 4.2$ nM) und α_1 -Rezeptoren ($K_i = 28$ nM) sowie durch inhibitorische Effekte am Transporter-Protein (*carrier*) zur Noradrenalin(NA)-Wiederaufnahme ($K_i = 22$ nM).^[157] Die Blockierung der 5-HT_{2A/C}-Rezeptoren und des NA-*carriers* ist hierbei dem (+)-Enantiomer zuzuschreiben, wohingegen (–)-**82** für die 5-HT₃-Rezeptorblockade verantwortlich ist.^[158]

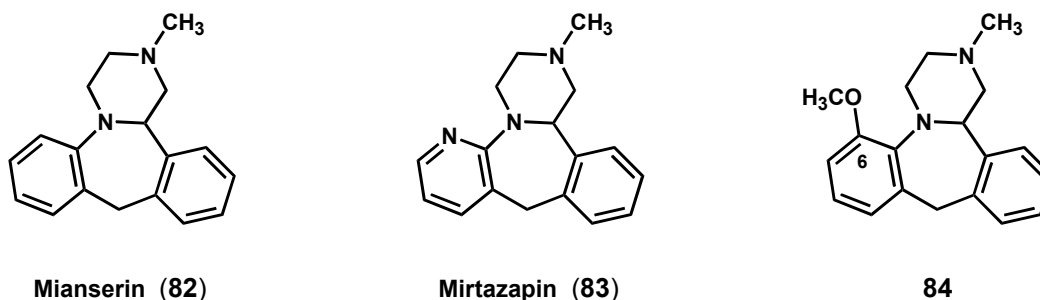


Abb. 1-16. Die in der Therapie befindlichen tetracyclischen Antidepressiva Mianserin (**82**) und Mirtazapin (**83**) und ein von WIKSTRÖM *et al.* [Lit.157] neu entwickeltes Derivat mit ebenfalls hoher *in vitro*-Affinität an 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren jedoch ohne antagonistische Wirkung an 5-HT₃-Rezeptoren.

Das pharmakologische Profil von Mirtazapin (**83**) wird bestimmt durch die antagonistische Wirkung an 5-HT_{2A/C}- ($K_i = 2.0$ nM *resp.* 5.5 nM), 5-HT₃-, H₁- ($K_i = 5.1$ nM) und α_2 -Adrenozeptoren. Es wird angenommen, daß die Erhöhung des NA- und 5-HT-Spiegels im Hippocampus (Ratte) nach der Verabreichung von **83** vor allem auf der Blockierung der α_2 -Adrenozeptoren beruht.^[159] Die antagonistischen Effekte an α_2 -Autorezeptoren und 5-HT_{2A/C}-Rezeptoren werden vorwiegend durch das (+)-Enantiomer von **83** bestimmt, dagegen ist für die Blockade der 5-HT₃-Rezeptoren sowie der an den serotonergen Nervenendigungen lokalisierten α_2 -Heterorezeptoren das (–)-Enantiomer verantwortlich.^[160] Die Effektivität von Mianserin und Mirtazapin als Antidepressiva läßt vermuten, daß die

kombinierte Blockade von 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Wirkung vieler tri- und tetracyclischer Antidepressiva einnimmt.^[67]

WIKSTRÖM und Mitarbeiter beschrieben jüngst das in 6-Position methoxylierte Mianserin-Derivat **84**, das in Bindungsstudien – ähnlich wie Mianserin und Mirtazapin – eine hohe Affinität sowohl an 5-HT_{2A}- als auch an 5-HT_{2C}-Rezeptoren zeigt ($K_i = 0.70$ nM *resp.* 0.21 nM), im Gegensatz zu diesen jedoch keine nennenswerte Affinität an 5-HT₃-Rezeptoren ($K_i > 2900$ nM) und an NA-carriern zur Wiederaufnahme von Noradrenalin ($K_i = 1780$ nM) aufweist. *In vivo* erhöht **84** den NA- und 5-HT-Spiegel in gleichem Maße wie das unsubstituierte Mianserin (**82**). Ob **84** jedoch tatsächlich eine antidepressive Wirkung aufweist, muß erst in weiteren *in vivo*-Studien überprüft werden.^[157]

1.3.7 Sonstige Verbindungen

Die in Abb. 1-17 dargestellten Verbindungen sind strukturell schwer einzuordnen und keiner der oben aufgeführten Substanzklassen zuzuordnen. Beim 3-Phenylchinolin ICI-169369 (**85**) handelt es sich um einen potenten, kompetitiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten ($K_i = 17.9$ nM),^[161] der über eine gute Selektivität gegenüber anderen Neurotransmitter-Rezeptoren (e.g. α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , D₂, H₁, H₂ und M₁) verfügt.^[161] KAUMANN und FRENKEN diente **85** als pharmakologisches Werkzeug bei der Etablierung ihres allosterischen Modells für den vaskulären 5-HT_{2A}-Rezeptor, nachdem das 5-HT_{2A}-Rezeptorprotein in einem Zustand hoher Affinität und einem niedriger Affinität für Serotonin vorliegen kann, die über die Modulation der allosterischen Bindungsstelle ineinander überführbar sind.^[162]

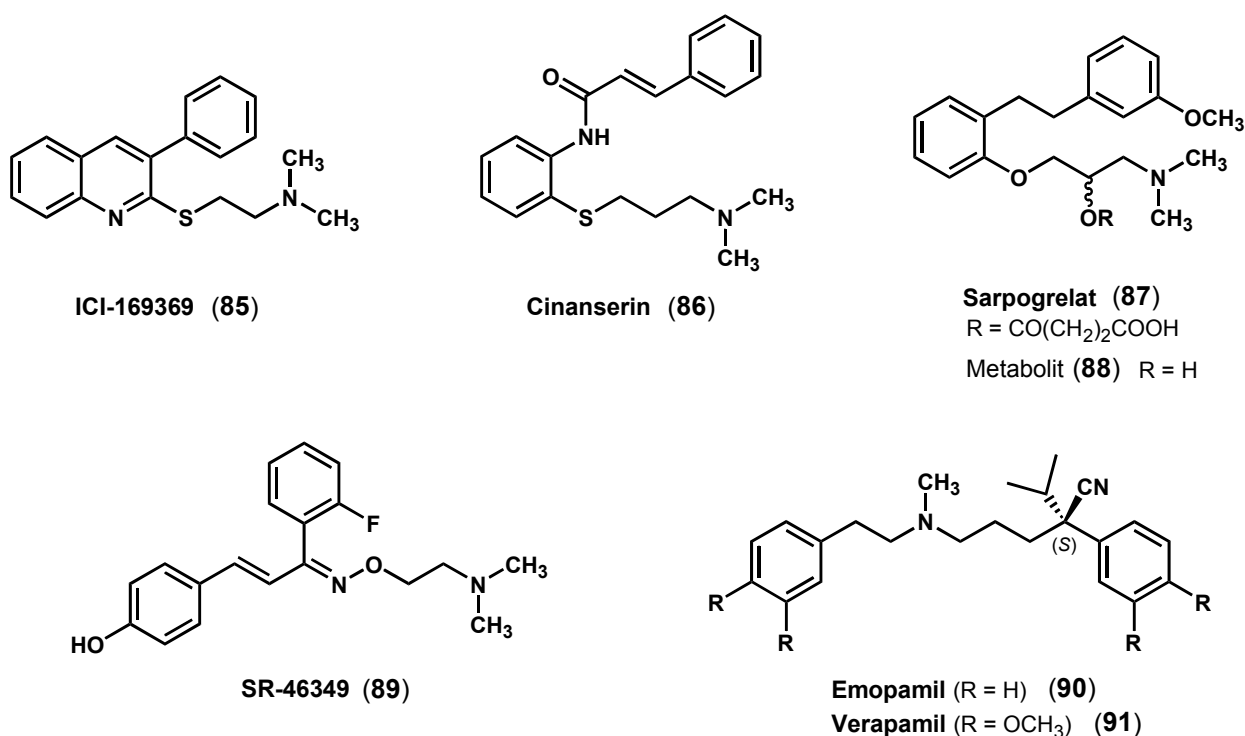


Abb. 1-17. 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten, die keiner der vorherigen Substanzklassen zugeordnet werden können.

Eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit untereinander besitzen Cinanserin (**86**), Sarpogrelat (**87**) und der Oximether SR-46349 (**89**), die alle eine „trianguläre“ Anordnung zweier Phenylringe und eines dimethylierten basischen Stickstoffatoms gemeinsam haben. Cinanserin (**86**) weist in Bindungsstudien hohe Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor auf ($pK_i = 8.15$) – bei geringer Selektivität gegenüber dem 5-HT_{2C}- ($pK_i = 7.14$) und guter Selektivität gegenüber dem 5-HT_{2B}-Subtyp ($pK_i = 5.78$).^[32a]

Sarpogrelat (**87**, MCI-9042) verfügt über eine moderate Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren ($IC_{50} = 150$ nM), zeichnet sich jedoch unter einer Vielzahl strukturell ähnlicher ω -[(Phenylalkyl)phenoxy]-alkylaminen durch eine hohe Selektivität gegenüber D₂-Rezeptoren aus ($IC_{50} > 5000$ nM). Da das 5-HT_{2A}- im Gegensatz zum D₂-Rezeptorprotein eine Variation der Kettenlänge zwischen beiden Phenylringen sowie eine Veränderung in der Stickstoff-tragenden Seitenkette toleriert, ist es innerhalb dieser Serie von Substanzen möglich, sowohl 5-HT_{2A}-selektive als auch kombinierte 5-HT_{2A}/D₂ Liganden zu erhalten.^[163] Sarpogrelat wurde ursprünglich als Thrombozyten-Aggregationshemmer entwickelt, sein Metabolit **88** bindet jedoch auch mit hoher Affinität an zentrale 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Die Bindung von **87** und **88** an 5-HT_{2A}-Rezeptoren ist weder stereoselektiv noch selektiv gegenüber 5-HT_{2C}-Rezeptoren.^[151]

Eine 70fache Selektivität zugunsten des 5-HT_{2A}- im Vergleich zum 5-HT_{2C}-Rezeptor zeigt dagegen SR-46349 (**89**).^[164] Dieses weist zwar ebenfalls die oben genannte „trianguläre“ Anordnung auf, dessen Stickstoff-tragende Seitenkette ist jedoch über einen *Spacer* mit beiden Phenylringen verknüpft, und nicht wie bei **86** und **87** über ein Sauerstoff- oder Schwefelatom direkt an einen der beiden Phenylringe gebunden (Abb. 1-17, S. 27).^[151]

Schließlich sind unter der Kategorie sonstige Verbindungen noch die Calciumkanal-Blocker Emopamil (**90**) und Verapamil (**91**) zu nennen, die beide eine Phenylethylamin-Partialstruktur im Molekül enthalten und deshalb ist es nicht überraschend, daß diese auch an 5-HT_{2A}-Rezeptoren binden. Während Verapamil eine moderate Affinität ($K_i = 177$ nM) zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweist, bindet Emopamil in nanomolarer Konzentration an diesen Rezeptor, wobei (*S*)-Emopamil eine höhere Affinität ($K_i = 4.4$ nM) als sein (*R*)-Enantiomer ($K_i = 58$ nM) besitzt.^[71]

1.4 Entdeckung einer neuen Leitstruktur

Im Rahmen von Untersuchungen über Struktur-Wirkungsbeziehungen Ketanserin-analoger 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden identifizierte ELZ^[165] das 4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin (**92**) – die rechte Molekülhälfte des klassischen 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin (**57**) – als kompetitiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten *ohne* intrinsische Aktivität (stiller Antagonist, *silent antagonist*) und geringer Bindungsaffinität ($pA_2 = 6.28$). Er konnte somit zeigen, daß die Verknüpfung der primären Aminstruktur 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**93**) – linke Molekülhälfte in **57** – mit der Piperidin-Partialstruktur **92** einen immensen Anstieg der 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität um drei Zehnerpotenzen verursacht ($pA_2 = 6.28 \rightarrow pA_2 = 9.55$, Abb. 1-18).^[165]

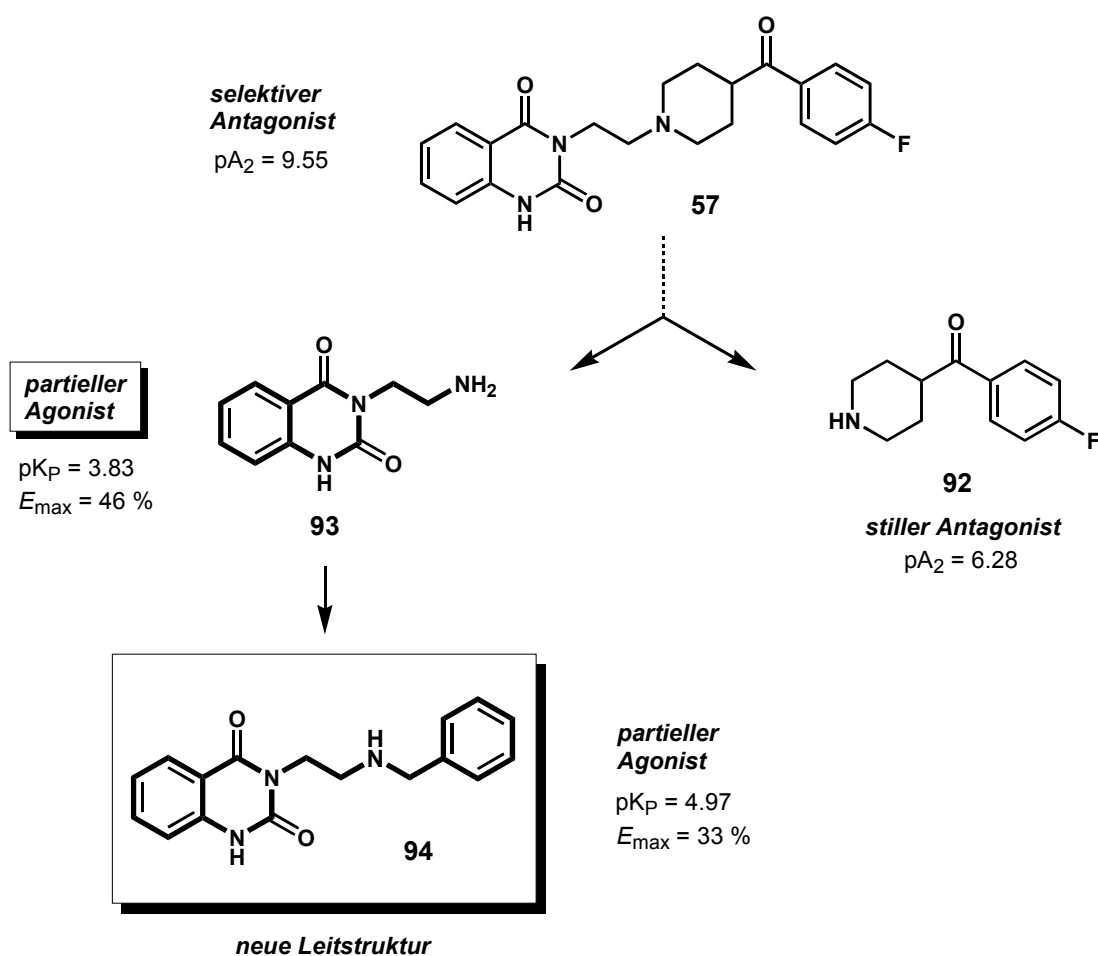


Abb. 1-18. Durch funktionelle *in vitro*-Untersuchungen an der Rattenschwanzarterie von ELZ [Lit. 165] entdeckte 5-HT_{2A}-partialagonistische Effekte der primären Amin-Partialstruktur **93** und des *N*-Benzyl-Analogons **94**.

Infolge dieser Ergebnisse stellte sich die Frage, ob auch die primäre Amin-Partialstruktur **93** *per se* an den 5-HT_{2A}-Rezeptor bindet. Obgleich dem primären Amin **93** von GLENNON *et al.*^[148] in Radioligand-Verdrängungsstudien *keine* Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor attestiert wurde ($K_i > 10\,000$ nM), gelang es ELZ und PERTZ mittels *in vitro*-Untersuchungen am funktionellen Testmodell der Ratten-

schwanzarterie – überraschend – partiell agonistische Effekte von **93** am 5-HT_{2A}-Rezeptor im genannten Konzentrationsbereich nachzuweisen ($pK_P = 3.83$, $E_{max} = 46 \%$, Abb. 1-18, S. 29).^[165,166] Zudem konnten JENDRETZKI *et al.* an ihrem 5-HT_{2A}-Rezeptormodell zeigen, daß **93** genau die Position einnehmen kann, die auch von Serotonin besetzt wird.^[167] Auch das sekundäre *N*-Benzyl-Derivat **94**, das bei der Synthese von **93** als Nebenprodukt isoliert wurde, zeigt eine deutliche partiell agonistische Wirkung an vaskulären 5-HT_{2A}-Rezeptoren ($E_{max} = 33 \%$), bei fünffach höherer Affinität im Vergleich zu **93** (*Rel. Pot.* = 0.70 vs. 0.15, *Rel. Pot.*_(5-HT) = 100). Die kontraktile Wirkung beider partiellen Agonisten konnten von ELZ *et al.*^[165,166] eindeutig als 5-HT_{2A}-rezeptorvermittelt charakterisiert werden, wodurch insbesondere das *N*-Benzyl-Derivat **94**, bedingt durch seine höhere Rezeptoraffinität, eine geeignete Leitstruktur zur Entwicklung neuartiger 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten aus der Stoffklasse der 2,4(1*H*,3*H*)Chinazolindione darstellt.

1.5 Zielsetzung

Nach der Entdeckung des ersten potenten, selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin (**57**, Abb. 1-12, S. 23) und der Entwicklung weiterer hochselektiver und -affiner, 5-HT_{2A}-antagonistisch wirkender Verbindungen wie AMI-193 (**73**, Abb. 1-13, S. 24) und MDL-100 907 (**71**, Abb. 1-12, S. 23) konnten zahlreiche zentrale- und periphere Effekte des Neurotransmitters Serotonin diesem Subtyp zugeordnet werden.^[54e,168] Insbesondere bei der Entstehung psychischer Erkrankungen wie Schizophrenie und Depressionen sowie bei der Auslösung von Halluzinationen spielt der 5-HT_{2A}-Rezeptor nach derzeitigem Stand des Wissens eine zentrale Rolle. Auch an den weitreichenden Effekten auf Wahrnehmung, Erkennung, Stimmung und Emotion scheint der 5-HT_{2A}-Rezeptor-subtyp entscheidend beteiligt zu sein.

Voll- und Partialagonisten des 5-HT_{2A}-Rezeptorsubtyps sind in der Lage, die Stimulation des Rezeptorproteins auf molekularer Ebene zu simulieren, und stellen somit attraktive pharmakologische *Werkzeuge* zur Entschlüsselung von Struktur-Wirkungsbeziehungen dar. Sie liefern damit einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis der Aktivierung dieses 5-HT-Rezeptorsubtyps. Wirkstoffe mit (partial)agonistischen Eigenschaften am 5-HT_{2A}-Rezeptor dienen in erster Linie der medizinisch-pharmakologischen Grundlagenforschung als Modellsubstanzen zur Untersuchung und Aufklärung komplexer physiologischer und pathophysiologischer Prozesse, bei denen Serotonin eine Rolle spielt.

Nur wenige 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten sind bislang bekannt, die mit genügend hoher Wirkstärke und intrinsischer Aktivität mit dem Rezeptorprotein interagieren, und somit die pharmakologischen Effekte des biogenen Amins Serotonin imitieren können. Der entscheidende Nachteil all dieser 5-HT_{2A}-Agonisten ist jedoch ihre fehlende Selektivität gegenüber 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren, ohne die es nur sehr schwer möglich ist, beobachtete *in vitro*- und *in vivo*-Effekte eindeutig

einem der drei Subtypen innerhalb der 5-HT₂-Familie zuzuordnen. In der Stoffklasse der 2,4-(1*H*,3*H*)Chinazolindione sollen daher, basierend auf der von ELZ^[165] identifizierten Leitstruktur **94** (Abb. 1-18, S. 29), neuartige sekundäre Aminderivate mit agonistischer Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor entwickelt werden. Durch gezielte Strukturveränderungen soll dabei vor allem eine Steigerung der Rezeptoraffinität – *ohne* gleichzeitigen Verlust der agonistischen Wirkung – erzielt werden, um somit zu Substanzen mit verbessertem Wirkprofil zugelingen.

In Struktur-Wirkungsuntersuchungen identifizierte essentielle Strukturelemente bzw. Funktionalitäten, sollen im weiteren Verlauf des Projekts auf geeignete Partialstrukturen bereits literaturbekannter 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten übertragen werden, um die Gültigkeit der in der Stoffklasse der Chinazolindione neu gefundenen Struktur-Wirkungskonzepte auch in anderen Substanzklassen zu überprüfen.

Die synthetisierten Substanzen sollen am bereits etablierten funktionellen *in vitro*-Testmodell der isolierten Rattenschwanzarterie hinsichtlich ihrer Rezeptoraffinität und ihrer Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor pharmakologisch charakterisiert werden. Für ausgewählte Substanzen mit geeignetem Wirkprofil sollen die erhaltenen Ergebnisse durch zusätzliche Untersuchungen an weiteren Organpräparaten (thorakale Aorta und Jugularvene der Ratte) überprüft werden. Darüber hinaus sollen die potentesten Wirkstoffe auf ihre Selektivität innerhalb der Familie der 5-HT-Rezeptoren (5-HT_{1B}, 5-HT₃, 5-HT₄) sowie gegenüber anderen Neurotransmitter-Rezeptoren (α_{1D} , β_1 , H₁, H₂, H₃, M₃, D₂, D₃) untersucht werden.