

4 Zusammenfassung

Die Familie der 5-HT₂-Rezeptoren umfaßt nach gegenwärtigem Kenntnisstand drei Subtypen (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} und 5-HT_{2C}), die aufgrund ihrer Primärstruktur, ihres gemeinsamen Signaltransduktionsmechanismus und der sehr ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften in dieser Familie zusammengefaßt werden. Nach der Entdeckung des prototypischen 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin (**57**) und weiterer hochaffiner, selektiver Antagonisten wie AMI-193 (**73**) und MDL-100 907 (**71**) konnten zahlreiche zentrale sowie periphere Effekte des Neurotransmitters Serotonin (5-HT) dem 5-HT_{2A}-Rezeptorsubtyp zugeordnet werden. Insbesondere bei der Entstehung bedeutender psychischer Erkrankungen wie Schizophrenie und Depressionen sowie bei der Auslösung von Halluzinationen kommt dabei dem 5-HT_{2A}-Rezeptor eine entscheidende Rolle zu.

Der großen Anzahl potenter, selektiver 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten steht bis *dato* ein nur sehr geringer Fundus agonistisch wirkender 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden gegenüber. Vorrangiges Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, potente, selektive 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten zu entwickeln, um neue effektive „pharmakologische Werkzeuge“ zur Entschlüsselung von Struktur-Wirkungsbeziehungen sowie Modellsubstanzen zur Untersuchung komplexer 5-HT_{2A}-rezeptorvermittelter, physiologischer und pathophysiologischer Prozesse bereit zu stellen.

Im Rahmen seiner Untersuchungen über Struktur-Wirkungsbeziehungen Ketanserin-analoger 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden identifizierte *Elz*^[165] das 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**93**) und das *N*-Benzyl-Analogon **94** als wenig affine 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten, die erst im submillimolaren Konzentrationsbereich ihre partiell agonistische Wirkung entfalten. Beide Verbindungen dienten in der vorliegenden Arbeit als Leitstrukturen für die Entwicklung neuer, potenter 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten mit 2,4(1*H*,3*H*)Chinazolindion-Partialstruktur (Abb. 4-1).

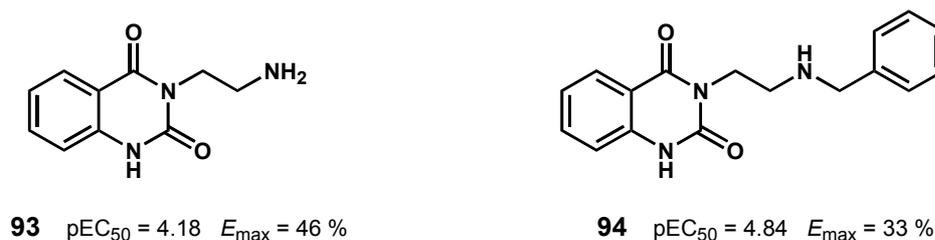


Abb. 4-1. 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**93**) und das *N*-Benzyl-Analogon **94** als Leitstrukturen für die Entwicklung neuartiger, potenter 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten.

Durch gezielte Modifizierung der Leitstrukturen **93** und **94** konnte eine Vielzahl sekundärer, *N*-substituierter Amine vom 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Typ synthetisiert werden. Den zentralen Syntheseschritt bildet dabei die nucleophile Ringöffnung des Tricyclus 2,3-Dihydro-5-oxo-5*H*-oxazolo-[2,3-*b*]-chinazolin (**95**) mit verschiedenen primären Benzyl- bzw. ω-Phenylalkylaminen (Syntheseweg **A**). Das bei dieser Synthese auftretende Problem der Dialkylierung der eingesetzten primären Amine durch ein weiteres Molekül **95** zu den entsprechenden tertiären Aminstrukturen konnte durch einen 4 – 5fachen Überschuß der primären Amine gelöst werden. Aus zahlreichen

Reaktionsdurchläufen konnte eine optimierte Synthese (4 – 5 Äquiv. primäres Amin, 120 – 140 °C, lösemittelfrei) entwickelt werden, die es ermöglichte, die *N*-substituierten 3-(2-Aminoethyl)-2,4-(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivate bequem und in guten bis sehr guten Ausbeuten (57 – 99 % d. Th.) darzustellen. Der für Syntheseweg **A** benötigte Tricyclus **95** wurde ausgehend von Anthranilsäuremethylester (**99**) über eine vierstufige Synthesesequenz in einer Gesamtausbeute von 66 – 75 % d. Th. hergestellt. Zielverbindungen, für die entsprechende primäre Amine für Syntheseweg **A** nicht kommerziell verfügbar oder nur sehr schwer herzustellen waren, wurden durch reduktive Alkylierung der Leitverbindung **93** mit entsprechenden Aldehyden synthetisiert (Syntheseweg **B**). Die erzielten Ausbeuten lagen hier bei 60 – 72 % d. Th. Als effiziente Syntheseroute für das benötigte primäre Amin **93** erwies sich die nucleophile Ringöffnung des Tricyclus **95** mit einem großen Überschuß an flüssigem Ammoniak bei einem Druck von 40 bar (Ausbeute 55 – 65 % d. Th.).

Als Standardtestsystem zur pharmakologischen Charakterisierung der in dieser Arbeit entwickelten 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden diente das in der Arbeitsgruppe von *ELZ* bereits etablierte funktionelle *in vitro*-Testmodell der Rattenschwanzarterie. Gemessen wird bei diesem Modell eine isometrische Kontraktion des Organsegmentes in kumulativer Technik. Um hierbei nicht-5-HT_{2A}-induzierte Effekte zu unterdrücken, wurden alle Agonisten- sowie Antagonisten-Experimente in Gegenwart des α_1 -Adrenozeptorantagonisten Prazosin durchgeführt, während der Uptakeblocker Cocain die Aufnahme von Aminen in das Neuronalgewebe verhindern sollte.

Die Alkylkettenverlängerung zwischen sekundärer Aminfunktion und aromatischem π -System der Leitstruktur **94** bewirkt eine Affinitätssteigerung bis zu zwei Zehnerpotenzen bei gleichzeitigem Übergang des beobachteten partiellen 5-HT_{2A}-Rezeptoragonismus in einen stillen Antagonismus – ohne intrinsische Aktivität. Die stärkste antagonistische Wirkung zeigt das Chinazolindion-Derivat **112**, mit einer *N*-Phenylbutyl-Seitenkette ($pA_2 = 6.88$). Neben der Alkylkettenverlängerung hat auch der Ersatz des Phenylringes im Benzylteil von **94** durch andere aromatische, heteroaromatische und alicyclische Ringsysteme den kompletten Verlust der agonistischen Wirkung dieser Verbindungen zur Folge. Lediglich beim Austausch des Phenylringes gegen einen Thiophenrest (\rightarrow **181**) wird noch ein mit der Leitstruktur **94** vergleichbarer partiell agonistischer Effekt beobachtet ($E_{max} = 22\%$ vs. 33%). Auch die Einführung sowohl elektronenziehender als auch -schiebender Substituenten in die *para*-Position im Benzylteil von **94** geht mit einem nahezu kompletten Verlust der 5-HT_{2A}-agonistischen Wirkung bei Rezeptoraffinitäten in der selben Größenordnung einher. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den *meta*-substituierten Derivaten. Mit der Einführung der *meta*-Methylgruppe (\rightarrow **167**) konnte allerdings gezeigt werden, daß ein Elektronendonator-Substituent in dieser Position zwar ebenfalls nahezu keinen agonistischen Effekt, jedoch einen 20fachen Anstieg der Rezeptoraffinität bewirkt ($pK_P = 6.27$ vs. 4.97 für **94**). Im Gegensatz zu den *para*- und *meta*-substituierten *N*-Benzyl-3-(2-aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivaten zeigen alle *ortho*-substituierten Analoga einen deutlich ausgeprägten partiellen 5-HT_{2A}-Rezeptoragonismus. Insbesondere die Einführung

elektronenschiebender Substituenten bewirkt dabei neben einem Anstieg der intrinsischen Aktivität auch eine Steigerung der Rezeptoraffinität dieser Verbindungen. Der potenteste Vertreter dieser Substanzklasse ist das *ortho*-Methoxybenzyl-Derivat **169** ($pEC_{50} = 6.58$, $E_{max} = 49\%$, Abb. 4-2). Es zeigt eine 55fach stärkere agonistische Aktivität als die Leitstruktur **94** und eine mehr als 250fache Steigerung der partiell agonistischen Aktivität gegenüber der Leitstruktur **93** mit primärer Aminstruktur. Der Ersatz der *ortho*-Methoxy- gegen eine sterisch anspruchsvollere Ethoxygruppe (\rightarrow **172**) hat eine Abnahme der intrinsischen Aktivität um 15 % auf $E_{max} = 34\%$ zur Folge. Ebenso sinkt der pEC_{50} -Wert um eine halbe logarithmische Einheit ($pEC_{50} = 6.05$), woraus sich für das *ortho*-Ethoxybenzyl-Derivat **172** nur noch etwa ein Drittel der Wirkstärke des *ortho*-Methoxy-Analogons **169** ergibt. Im Gegensatz hierzu hat der Austausch der *ortho*-Methoxygruppe gegen eine Hydroxyfunktion nur einen relativ geringen Einfluß auf die Wirkqualität und Wirkstärke dieser Verbindungen an 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Das *ortho*-Hydroxybenzyl-Derivat **177** zeigt im funktionellen *in vitro*-Testmodell der Rattenschwanzarterie einen zu **169** gleich starken partialagonistischen Effekt ($E_{max} = 51\%$ vs. 49 %) und ist nahezu äquipotent zu diesem ($pEC_{50} = 6.38$ vs. 6.58, Abb. 4-2).

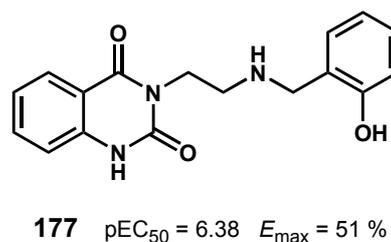
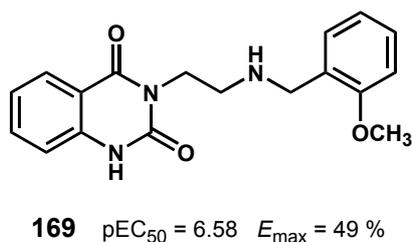


Abb. 4-2. *N*-2-Methoxybenzyl-Derivat **169** und das *N*-2-Hydroxybenzyl-Analogon **177**; die potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten aus der Substanzklasse der 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione.

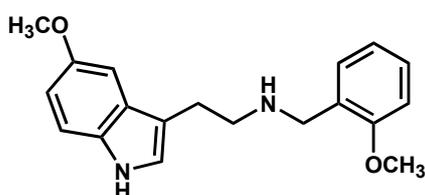
Die an der Rattenschwanzarterie für den potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten **169** gefundenen pharmakologischen Parameter konnten an zwei weiteren funktionellen *in vitro*-Testmodellen – der Rattenjugularvene und der Rattenaorta – bestätigt werden. Zudem wurde ein Rezeptorselektivitätsprofil dieser Verbindung erstellt.

Aufgrund der herausragenden und mehr als 250fachen Steigerung der partiell agonistischen Aktivität von **169** im Vergleich zur primären Aminstruktur **93**, unter gleichzeitigem Erhalt der intrinsischen Aktivität in der Größenordnung um 50 % des Maximaleffektes von 5-HT, wurde das in der Substanzklasse der 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione neu entwickelte Strukturelement – die *N*-2-Methoxybenzyl-Partialstruktur – im weiteren Verlauf dieses Projektes zunächst auf primäre Indolyloethyl- und später auch auf Phenylethylamine, den bis *dato* potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten, übertragen.

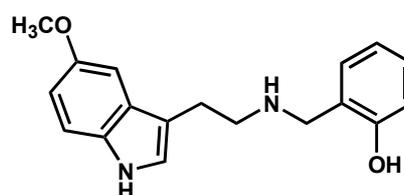
Zur Synthese der *N*-benzylierten 2-(1*H*-Indol-3-yl)ethylamin-Derivate bot sich, ausgehend von kommerziell verfügbarem Tryptamin und 5-Methoxytryptamin, die reduktive Alkylierung mit entsprechend substituierten Benzaldehyden an. Während bei der einstufigen *direkten* Variante, mit Natrium-

triacetoxyborhydrid [NaBH(OAc)₃] als Reduktionsmittel, neben den gewünschten *N*-benzylierten, sekundären Aminen auch dialkylierte, tertiäre Amine als Nebenprodukte auftraten, erwies sich die zweistufige *indirekte* reduktive Alkylierung unter Verwendung von Natriumborhydrid (NaBH₄) als sehr effiziente Synthesemethode, ohne dialkylierte Nebenprodukte. Die so erzielten Ausbeuten der substituierten *N*-Benzyl-2-(1*H*-Indol-3-yl)ethylamine lagen zwischen 86 – 93 % d. Th.

Die ebenfalls am 5-HT_{2A}-Rezeptor-Testsystem der Rattenschwanzarterie erzielten pharmakologischen Ergebnisse der Indolyl- und 5-Methoxyindolyethylamin-Derivate stehen in Einklang mit den in der Klasse der 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione beobachteten Befunde. Das *N*-2-methoxybenzylierte 5-Methoxytryptamin **206** und sein *N*-2-Hydroxybenzyl-Analogon **205** sind die am stärksten partiell 5-HT_{2A}-agonistisch wirkenden Vertreter aus dieser Serie. Mit pEC₅₀-Werten von 7.08 *resp.* 7.50 übertreffen beide Substanzen die Wirkstärke des endogenen Rezeptoragonisten Serotonin (*Rel. Pot.* = 1.21 *resp.* 3.18). Dies bedeutet im Falle von **205** eine mehr als 2000fache Steigerung der 5-HT_{2A}-Aktivität gegenüber der Leitstruktur **93**. Die intrinsischen Aktivitäten von **206** und **205** liegen bei 54 % *resp.* 38 % des für Serotonin beobachteten Maximaleffektes (Abb. 4-3). Anders als bei den Chinazolindionen **169** und **177** zeigt hier das *N*-2-hydroxylierte Derivat **205** eine gegenüber dem *N*-2-Methoxybenzyl Analogon **206** ca. 2.5fach höhere 5-HT_{2A}-Aktivität.



206 pEC₅₀ = 7.08 E_{max} = 54 %



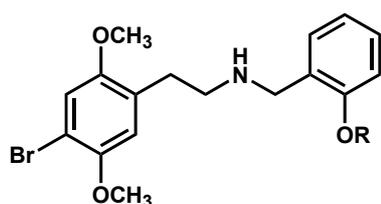
205 pEC₅₀ = 7.50 E_{max} = 38 %

Abb. 4-3. *N*-2-Hydroxybenzyl-Derivat **205** und das *N*-2-Methoxybenzyl-Analogon **206**; die potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten aus der Substanzklasse der 2-(1*H*-Indol-3-yl)ethylamine.

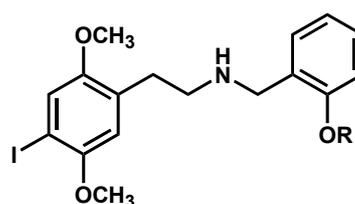
Nach den sehr guten pharmakologischen Ergebnissen in der Serie der Indolyethylamine schien nun auch die Ausweitung des neu entwickelten Struktur-Wirkungskonzepts auf primäre 2,5-Dimethoxyphenylalkylamine vom DOB- bzw. DOI-Typ sehr erfolgversprechend. Den Schlüsselschritt bei der Synthese *N*-2-Methoxybenzyl-substituierter 2,5-Dimethoxyphenylethylamin-Derivate bildet wiederum die bei den Indolyethylaminen schon erfolgreich eingesetzte indirekte reduktive Alkylierung der entsprechenden primären Amin-Vorstufen. Die erzielten Ausbeuten lagen im Bereich von 73 – 95 % d. Th. Die Synthese der benötigten primären 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane erfolgte ausgehend von 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (**208**) *via Knoevenagel*-Kondensation mit Nitromethan bzw. Nitroethan (*Henry*-Reaktion) unter Zugabe von Ammoniumacetat (NH₄OAc) als Kondensations-Katalysator und anschließende Reduktion der erhaltenen Nitrostyrene **209** und **210** mit RED-AL[®]. Die abschließende aromatische Bromierung bzw. Iodierung in 4-Position erfolgte problemlos entweder direkt über die 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane **211** und **34** oder über das

N-Trifluoracetyl(Tfac)-geschützte Derivat **212**. Neben der oben beschriebenen mehrstufigen, klassischen Synthesestrategie zur Einführung einer β -Aminoalkyl-Seitenkette in einen Aromaten, gelang im Rahmen dieses Projektes erstmals die effiziente direkte Einführung einer Cbz-geschützten β -Aminoethylgruppe in die *ortho*-Position des 1,4-Dimethoxybenzens (**219**) über die einstufige Synthesesequenz Hydroborierung/*Suzuki*-Kupplung. Die „Eintopf“-Reaktion beginnt mit der hochregio-selektiven Hydroborierung des Cbz-geschützten Vinylamins **217** mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan. Nach Zugabe eines Überschusses wässriger NaOH erfolgt *in situ* die Pd-katalysierte *Suzuki*-Kupplungsreaktion mit 2-Iod-1,4-dimethoxybenzen (**220**) zum Cbz-geschützten 2,5-Dimethoxyphenylethylamin **224**. Darüber hinaus wurde eine regioselektive Variante dieser *Suzuki*-Kupplung entwickelt, deren Endprodukt **225** den für die biologische Wirkung essentiellen 4-Brom-Substituenten bereits im Molekül trägt. Das als *Precursor* für die Organoborverbindung benötigte Cbz-geschützte Vinylamin **217** konnte ausgehend von Acrylsäurechlorid (**215**) über das Acrylsäureazid (**216**) *via Curtius*-Abbau in einer Gesamtausbeute von 73 % d. Th. synthetisiert werden. Die Synthese der für den Kupplungsschritt benötigten Aryliodide **220** und **222** gelang sehr effizient *via* Halogen-Lithium-Austausch mit anschließender Abfangreaktion des Aryl-Lithium-Intermediats mit elementarem Iod.

Die Ergebnisse der anschließenden pharmakologischen Untersuchungen bestätigten besonders eindrucksvoll das neu entwickelte Struktur-Wirkungskonzept für 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten, wonach die *N*-2-Methoxybenzyl- bzw. *N*-2-Hydroxybenzyl-Funktion als zusätzliche pharmakophore Gruppe 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten mit primärer Aminstruktur eine besonders hohe Wirkstärke verleiht. Die Anwendung dieses Konzeptes auf die 2,5-Dimethoxyphenylethylamine vom DOB- resp. DOI-Typ führte zu den hochpotenten 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten **230**, **231**, **235** und **236**, die bereits im subnanomolaren Konzentrationsbereich ihre Wirkung entfalten (Abb. 4-4).



230 (R = H) pEC₅₀ = 9.66 E_{max} = 35 %
231 (R = CH₃) pEC₅₀ = 9.58 E_{max} = 38 %



235 (R = H) pEC₅₀ = 10.13 E_{max} = 29 %
236 (R = CH₃) pEC₅₀ = 10.09 E_{max} = 30 %

Abb. 4-4. Hochpotente 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten aus der Substanzklasse der 2,5-Dimethoxyphenylethylamine.

Die potentesten Wirkstoffe in dieser Serie sind die in 4-Position iodierten 2,5-Dimethoxyphenylethylamin-Derivate **235** und **236**. Mit pEC₅₀-Werten von 10.13 (74 pmol · L⁻¹) resp. 10.09 (81 pmol · L⁻¹) liegt die Wirkstärke dieser Partialagonisten 1240 – 1350fach höher als die des Referenzagonisten Serotonin und mehr als 3000fach höher als die des Chinazolindion-Derivates **169**. Damit stellen diese Verbindungen die derzeit potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten dar. Die 4-Brom-Derivate **230** und **231** zeigen eine ähnlich hohe partiell agonistische Wirkung an 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Die

Stoffmengenkonzentration, die den halbmaximalen Effekt auslöst, liegt bei beiden Substanzen im subnanomolaren Bereich ($EC_{50} = 0.22 - 0.26 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$). Die intrinsische Aktivität der 4-Brom-Derivate **230** und **231** liegt mit $E_{\text{max}} = 35 - 38 \%$ geringfügig höher als bei den 4-Iod-Analoga **235** und **236**, für die an der Rattenschwanzarterie Maximaleffekte um die 30 % beobachtet wurden.

Mit Blick auf die Entwicklung effektiver „pharmakologischer Werkzeuge“ zur Untersuchung und zum besseren Verständnis der 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivierung auf molekularer Ebene wurden die hochpotenten 4-Brom-Derivate **230** und **231** aus der Serie der 2,5-Dimethoxyphenylethylamine zu den entsprechenden 1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminoethanen **270** und **271** weiterentwickelt (Abb. 4-5, S. 179). Die jeweils in einen Tetrahydrobenzodifuranring eingebundenen Sauerstoffatome spiegeln in diesen Verbindungen die konformativ „eingefrorene“ 2- und 5-Methoxygruppe wieder. Den zentralen Synthesebaustein bei der Synthese von **270** und **271** bildet der Tricyclus 2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran (**255**). Dieser konnte ausgehend von Hydrochinon in einer Ausbeute von 28 % d. Th. über drei Syntheseschritte im 50 mmol-Maßstab hergestellt werden. Den limitierenden Syntheseschritt bildete dabei die O-Alkylierung des oxidationsempfindlichen Hydrochinons mit 1-Brom-2-chlorethan. Die abschließende Cyclisierung zum Tetrahydrobenzodifuran **255** basiert auf einem initialen, hoch chemoselektiven Brom-Lithium-Austausch zur Aryl-Lithium-Zwischenstufe **254-Z**, die *in situ* durch eine anschließende intramolekulare nucleophile Substitution zum Zielmolekül **255** cyclisiert. Die Einführung der Ethylamin-Seitenkette erfolgte in Analogie zur Synthese der nichtrigidisierten 2,5-Dimethoxyphenylethylamin-Analoga nach der klassischen Sequenz: Formylierung des Tetrahydrobenzodifurans **255**, anschließende *Knoevenagel*-Kondensation des resultierenden Aldehyds **256** mit Nitromethan und die abschließende Reduktion des Nitroalkens **257** mit RED-AL[®]. Bei der folgenden Bromierung der primären Amine wirkte sich die vorherige Einführung einer Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe positiv auf den Reaktionsverlauf und die erzielten Ausbeuten aus. Im Gegensatz zur Bromierung erwies sich die Iodierung der einzig substituierbaren aromatischen Position im Tetrahydrobenzodifuran-System als synthetisch nicht trivial. Alle unternommenen Versuche, einen Iod-Substituenten in die 8-Position einzuführen, blieben erfolglos. Nach Abspalten der Tfac-Schutzgruppe mit K₂CO₃ in wäßrigem Methanol erfolgte die finale *N*-2-Hydroxy- resp. *N*-2-Methoxybenzylisierung zu den Zielverbindungen **270** und **271** wiederum durch reduktive Alkylierung der primären Aminvorstufe **260** mit 2-Hydroxy- resp. 2-Methoxybenzaldehyd.

Das rigidisierte *N*-2-Hydroxybenzyl-Derivat **270** zeigt in funktionellen *in vitro*-Studien (Rattenschwanzarterie) im Vergleich zum konformativ flexiblen 2,5-Dimethoxyphenylethylamin-Analoga **230** eine leicht erhöhte 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivität ($pEC_{50} = 9.87$ vs. 9.66) bei gleicher intrinsischer Aktivität beider Partialagonisten ($E_{\text{max}} = 35 \%$). Im Falle der *N*-2-Methoxybenzyl-Derivate ist das rigidisierte Tetrahydrobenzodifuran **271** etwa vierfach stärker wirksam als sein nichtrigidisiertes Pendant **231** (*Rel. Pot.* = 1410 vs. 384), zeigt jedoch einen um 10 % verringerten Maximaleffekt

($E_{\max} = 27\%$ vs. 38%). Somit stellen auch die *N*-2-Hydroxy- und *N*-2-Methoxybenzyl-substituierten 1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminoalkane **270** und **271** hochpotente – in subnano- bis picomolarer Konzentration wirksame – 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten dar. Die „eingefrorenen“ Orientierungen der freien Elektronenpaare der Sauerstoffatome liefern zudem wichtige Hinweise über deren „aktive Bindungskonformation“ bei der Interaktion mit der 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten-Bindungsstelle (vgl. Abb. 4-5).

Am Beispiel des Benzodifuran-Derivates **283** (Abb. 4-5) konnte gezeigt werden, daß die Aromatisierung der Tetrahydrobenzodifuran-Partialstruktur in **270** und die damit einhergehende Veränderung der elektronischen Konstellation – bei geringst möglicher sterischer Änderung – nur einen geringen Einfluß auf die 5-HT_{2A}-Aktivität dieser Wirkstoffe hat ($pEC_{50} = 9.94$ vs. 9.87). Mit einem EC_{50} -Wert von $0.11 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ zählt somit auch das Benzodifuran-Derivat **283** zu den derzeit potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten.

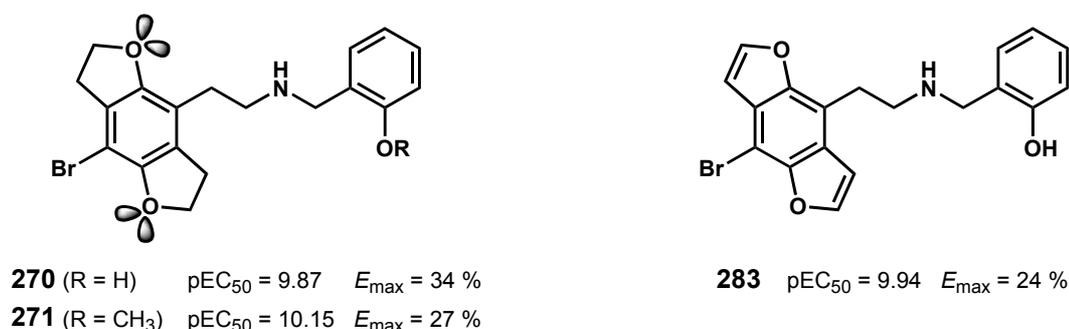


Abb. 4-5. 1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminoethan-Derivate **270** und **271** sowie das aromatisierte Benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminoethan-Derivat **283**.

Die Aromatisierung der Tetrahydrobenzodifuran-Partialstruktur zum vollständig konjugierten 14 π -Benzodifuran-System erfolgte auf der Stufe der Tfac-geschützten primären 1-(Tetrahydrobenzodifuranyl)-2-aminoalkane **266** und **267** mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) in nahezu quantitativer Ausbeute (95 % d. Th.).

Nach ersten Hinweisen auf eine Stereoselektion an der 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten-Bindungsstelle durch Einführen einer α -Methylverzweigung im Benzylteil der Leitstruktur **94** sollte ebenfalls untersucht werden, wie sich ein derartiges Chiralitätszentrum im neu entwickelten *N*-2-Methoxybenzyl-Strukturareal auf die Rezeptoraffinität und die Wirkqualität der entsprechenden optisch aktiven Verbindungen auswirkt. Hierzu wurden jeweils beide Enantiomere des chiralen Chinazolindions **298** und der chiralen 2,5-Dimethoxyphenylethylamine **304** und **305** synthetisiert (Abb. 4-6, S. 181). Der chirale Schlüsselbaustein beim Aufbau der stereogenen Zentren ist das 1-(2-Methoxyphenyl)-ethylamin (**288**), das zum einen den Zugang optisch aktiver Verbindungen in beiden Substanzklassen ermöglicht, und zum anderen in beiden absoluten Konfigurationen über die gleiche Synthesesequenz in hoher optischer Reinheit zugänglich ist. Zur Herstellung von **288** wurden zwei

Synthesewege beschrieben. Den ersten Weg bildete die Enzym-katalysierte kinetische Racematspaltung des (\pm)-*N*-[1-(2-Methoxyphenyl)ethyl]oxalsäureoctylesters (**291**) mit einer auf einem Acrylharz-Träger immobilisierten Lipase B der Spezies *Candida antarctica* (Novozym[®] 435). Nach einmaliger enzymatischer Resolution des Oxalsäureesters (\pm)-**291** und nachfolgender alkalischer Hydrolyse des Biotransformationsprodukts (*R*)-**292** wurde (*R*)- α -Methyl-2-methoxybenzylamin (**288**) in einer Ausbeute von 22 % d. Th. (bei 50 % Maximalausbeute) und einer moderaten optischen Reinheit von *ee* = 74 % erhalten.

Aufgrund der für pharmakologische Zwecke ungenügenden optischen Reinheit von **288** wurde als alternative Synthese die auxiliargesteuerte, diastereoselektive reduktive Aminierung ausgehend vom prostereogenen 2'-Methoxyacetophenon (**287**) gewählt. Als chirales Auxiliar wurde das in beiden enantiomeren Formen leicht verfügbare und preisgünstige 1-Phenylethylamin (**190**, *ee* \geq 99 %) eingesetzt. Nach Anbindung des chiralen Auxiliars zum chiralen Imin **294** gelang im entscheidenden Syntheseschritt die hochdiastereoselektive Hydrierung der C=N-Doppelbindung zu den diastereomeren Bisbenzylaminen **295** mit Natriumborhydrid (NaBH₄) als Hydriddonor. Die ¹H-NMR-spektroskopisch ermittelte Diastereoselektivität lag bei *d.r.* = 97 : 3. Die anschließende Diastereomerentrennung gelang sehr effizient durch einmaliges Umkristallisieren der Hydrochlorid-Salze in Ethanol. Einen weiteren Schlüsselschritt dieser Synthese stellte die nachfolgende regioselektive *N*-Debenzylierung des Bisbenzylamins **295** zur Abspaltung des chiralen Auxiliars dar. Diese gelang *via* Transferhydrogenolyse mit Ammoniumformiat (HCO₂NH₄) als Hydridquelle unter Zusatz katalytischer Mengen Pd-C (10 %) in sehr guten Ausbeuten (91 % d. Th.) und mit einer exzellenten Regio-selektivität von \geq 99.5 : 0.5. Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit des freigesetzten chiralen Schlüsselbausteins α -Methyl-2-methoxybenzylamin (**288**) erfolgte – wie schon nach der Enzym-katalysierten kinetischen Racematspaltung – mittels ¹H- und ¹⁹F-NMR-Spektroskopie diastereomerer *Mosher*-Amide. Für beide Enantiomere konnten ausgezeichnete Enantiomerenreinheiten (*ee* > 99 %) ermittelt werden. Zudem konnten die absoluten Konfigurationen der neu generierten Stereozentren auf der Stufe der diastereomeren Bisbenzylamine **295** durch Röntgenstrukturanalyse zweifelsfrei bestimmt werden. Hierdurch waren auch Rückschlüsse auf den Mechanismus der diastereofacialen Hydrierung der C=N-Doppelbindung möglich.

Bei der Synthese des optisch aktiven Chinazolindions **298** konnte bei der finalen Kupplung mit enantiomerenreinem α -Methyl-2-methoxybenzylamin (*R*)- *resp.* (*S*)-**288** auf die im Vorfeld bereits erfolgreich eingesetzte nucleophile Ringöffnung des Tricyclus **95** zurückgegriffen werden. Die abschließende Kupplung des chiralen Synthesebausteins **288** zu den optisch aktiven sekundären 2,5-Dimethoxyphenylethylaminen **304** und **305** erfolgte – in Umkehrung zur reduktiven *Alkylierung* der achiralen Analoga – durch reduktive *Aminierung* der 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylacetaldehyde **302** und **303**. Diese waren ausgehend von kommerziell erhältlichem 2,5-Dimethoxyphenylethylsäureethylester durch Bromierung *resp.* Iodierung in 4-Position und abschließende partielle Reduktion der Carbonsäureester zur Stufe der Aldehyde mit DIBALH gut zugänglich.

Die pharmakologischen *in vitro*-Untersuchungen der enantiomerenreinen Wirkstoffe **298**, **304** und **305** am funktionellen Testmodell der Rattenschwanzarterie haben gezeigt, daß die Einführung einer α -Methylverzweigung im neu entwickelten 2-Methoxybenzyl-Strukturelement bei allen untersuchten Verbindungen mit einem Affinitätsverlust einhergeht. In allen Fällen bilden die (*S*)-Enantiomere die Eutomere. Die beobachteten Stereoselektivitäten sind moderat, mit dem höchsten eudismischen Verhältnis von (*S*)/(*R*) = 22 : 1 für das Chinazolindion-Derivat **298**. Im Falle des Chinazolindion-Derivates **298** zeigt das (*S*)-konfigurierte Eutomer einen deutlich stärkeren Partialagonismus als sein Spiegelbild ($E_{\max} = 41\%$ vs. 11%). Im Gegensatz hierzu zeigen bei den Phenylethylamin-Derivaten **304** und **305** jeweils beide Enantiomere vergleichbare Maximaleffekte ($26 - 29\%$), was auf einen unterschiedlichen Bindungsmodus beider Substanzklassen an der 5-HT_{2A}-Rezeptor-agonisten-Bindungsstelle hinweist.

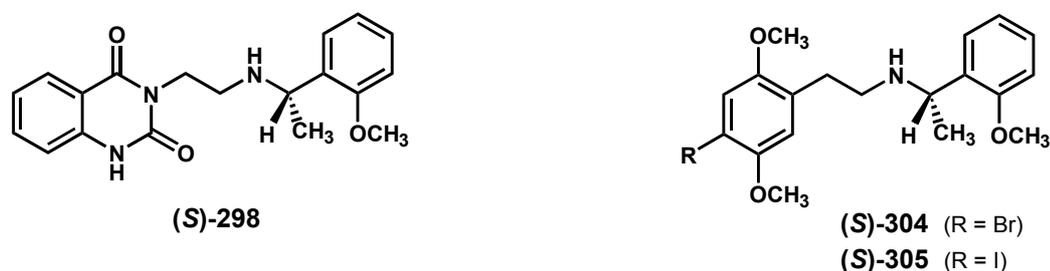


Abb. 4-6. Optisch aktive 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten vom sekundären Amin-Typ aus der Substanzklasse der Chinazolindione (**298**) und der Phenylethylamine (**304** und **305**). Abgebildet sind jeweils die (*S*)-konfigurierten Eutomere.

Insgesamt gelang im Rahmen des Dissertationsprojektes die Entwicklung einer großen Zahl neuartiger 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten vom sekundären Amin-Typ. Ausgehend von der in submillimolarer Konzentration partiell agonistisch wirkenden Leitstruktur **93** konnte in der Substanzklasse der Chinazolindione ein für 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten neues Struktur-Wirkungskonzept entwickelt werden. Die erfolgreiche Anwendung dieses Struktur-Wirkungsprinzips führte in der Substanzklasse der Phenylalkylamine zu den derzeit weltweit potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten, deren Wirkstärke im subnanomolaren Konzentrationsbereich liegt und im Vergleich zur anfänglichen Leitstruktur **93** nahezu um den Faktor 1000000 gesteigert werden konnte. Hinzu kommt die beachtliche Selektivität dieser neuartigen 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten innerhalb der 5-HT-Rezeptorfamilie und gegenüber anderen Neurotransmitter-Rezeptoren, die sie in Zukunft zu wertvollen, vielseitig einsetzbaren „pharmakologischen Werkzeugen“ in der Serotonin-Forschung machen sollte. Eine Prüfung der Selektivität gegenüber des 5-HT_{2B}- und des 5-HT_{2C}-Rezeptorsubtyps stehen allerdings noch aus.