

Auswahl der Strukturen

3 Auswahl der Strukturen

Aufgrund der in Kapitel 1 dargestellten agonistischen Wirkung am ER und der antiproliferativen Eigenschaften einiger Benzimidazol-Derivate wurde das 2-Phenyl-1*H*-benzimidazol als Grundgerüst für die in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen ausgewählt. Die Estrogenität, die bereits für die 5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1*H*-benzimidazole ^[28] beschrieben ist, soll in eine antiestrogene Wirkung umgewandelt werden. Aus diesem Grund wird in Analogie zu bereits existierenden Antiestrogenen (Abb. 18) die basische Seitenkette eingeführt.

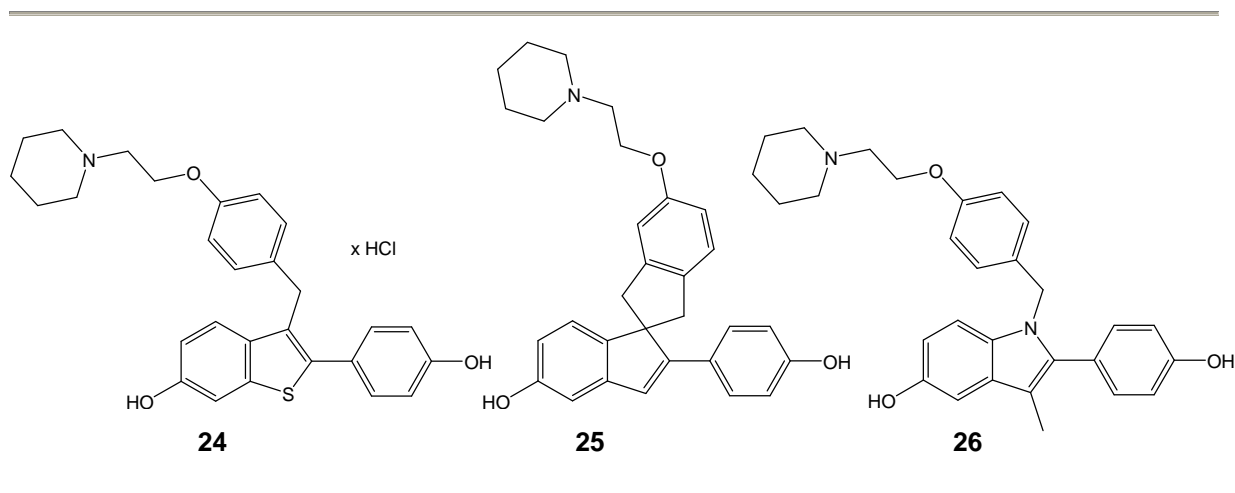


Abb. 18: Antiestrogene mit basischer Seitenkette.

Die antagonistischen Eigenschaften des Raloxifen-Analogons **24** sind im Vergleich zum Raloxifen um das 2-fache gesteigert, während die agonistische Wirkung auf Knochen und Fettstoffwechsel beibehalten wird ^[174]. Verbindung **24** zeigt einen hemmenden Einfluss auf die E2-induzierte Proliferation von humanen MCF-7 Brustkrebszellen (IC_{50} (**RAL**) = 0.4 nM, IC_{50} (**24**) = 0.19 nM). Die ER-Bindungsaffinität des 2-Phenylspiroindens **25** (IC_{50} $_{hER\alpha}$ (**25**) = 1.0 nM, IC_{50} $_{hER\beta}$ (**25**) = 1.9 nM) ist ähnlich dem RAL (IC_{50} $_{hER\alpha}$ (**RAL**) = 1.8 nM, IC_{50} $_{hER\beta}$ (**RAL**) = 12 nM) ^[176]. Auch das 2-Phenylindol (Pipendoxifen) **26** zeigt bei leichter Bevorzugung des ER α beachtliche Affinität zu beiden ER-Subtypen (IC_{50} $_{hER\alpha}$ (**26**) = 14.0 nM, IC_{50} $_{hER\beta}$ (**26**) = 40 nM). Neben antiestrogenen Wirkung im MCF-7 Transfektions-

Assay (IC_{50} (**26**) = 1.5 nM) wurde kein agonistischer Effekt auf den Uterus beobachtet^[177].

Die Verbindungen dieser Arbeit sollen sich an die Struktur des Raloxifens **14** anlehnen. Im Unterschied zum 4-Hydroxytamoxifen **16** ist die Stilbenstruktur beim Raloxifen in ein zyklisches Benzothiophengerüst inkorporiert (Abb. 19). Durch Integration der Stilbenstruktur in ein Ringsystem soll Rigidisierung erzwungen und Fluoreszenz ermöglicht werden. Die individuelle Konformation von Raloxifen und 4-OHT bedingt unterschiedliche Ligand-ER-Komplexe mit unterschiedlichen Effekten auf die Genmodulation und Gewebeselektivität^[178]. Des Weiteren fällt die Einführung einer Carbonylgruppe zwischen dem Phenylring, dem Träger der basischen Seitenkette und dem Benzothiophenring auf. Bei den Verbindungen dieser Arbeit soll der Benzothiophenkörper des Raloxifens durch ein Benzimidazolgerüst ersetzt werden. Die zu synthetisierenden Benzimidazole sollen die Fluoreszenzeigenschaften des Benzimidazolgrundgerüsts mit den Eigenschaften des Raloxifens hinsichtlich seiner ER-Affinität verbinden. Strukturuntersuchungen an analogen Indolderivaten belegen, dass eine aliphatische basische Seitenkette am Indolstickstoff zu flexibel ist, damit der Ligand Helix 12 optimal verdrängen und somit eine optimale antagonistische Wirkung erzielen kann^[177]. Aus diesem Grund wurde zwischen dem Benzimidazolgerüst und dem Piperidinring eine Phenoxyethylgruppierung eingebaut, die zur Rigidisierung des Moleküls führt. Zusätzlich wurde die Carbonylgruppe, wie sie im Raloxifen zu finden ist, durch eine CH_2 -Einheit ersetzt (Abb. 19). Arbeiten von Palkowitz *et al.* konnten an einer Reihe Raloxifenanaloga zeigen, dass der Austausch der Carbonylgruppe durch S, CH_2 , oder NH zu einer geringen (2-5-fachen) Steigerung der antagonistischen Potenz führt, während ein O-Atom einen 10-fachen Anstieg bewirkt^[174]. Auch Änderungen der Seitenkettenlänge oder der Basizität haben einen starken Einfluss auf das Wirkungsspektrum. Austausch des N-Atoms des Piperidinrings durch ein C-Atom oder ein nicht-basisches N-Atom geht mit einem völligen Verlust der antagonistischen Wirkung einher. Pyrrolidin bzw. Piperidin erwiesen sich als basische Komponente optimal für den antagonistischen Charakter^[178]. Auch bei den vorher beschriebenen Indolderivaten wurde die beste Wirkung durch einen Piperidinring erreicht^[179], der aus diesem Grund auch für die synthetisierten Benzimidazole als basische Komponente ausgewählt wurde.

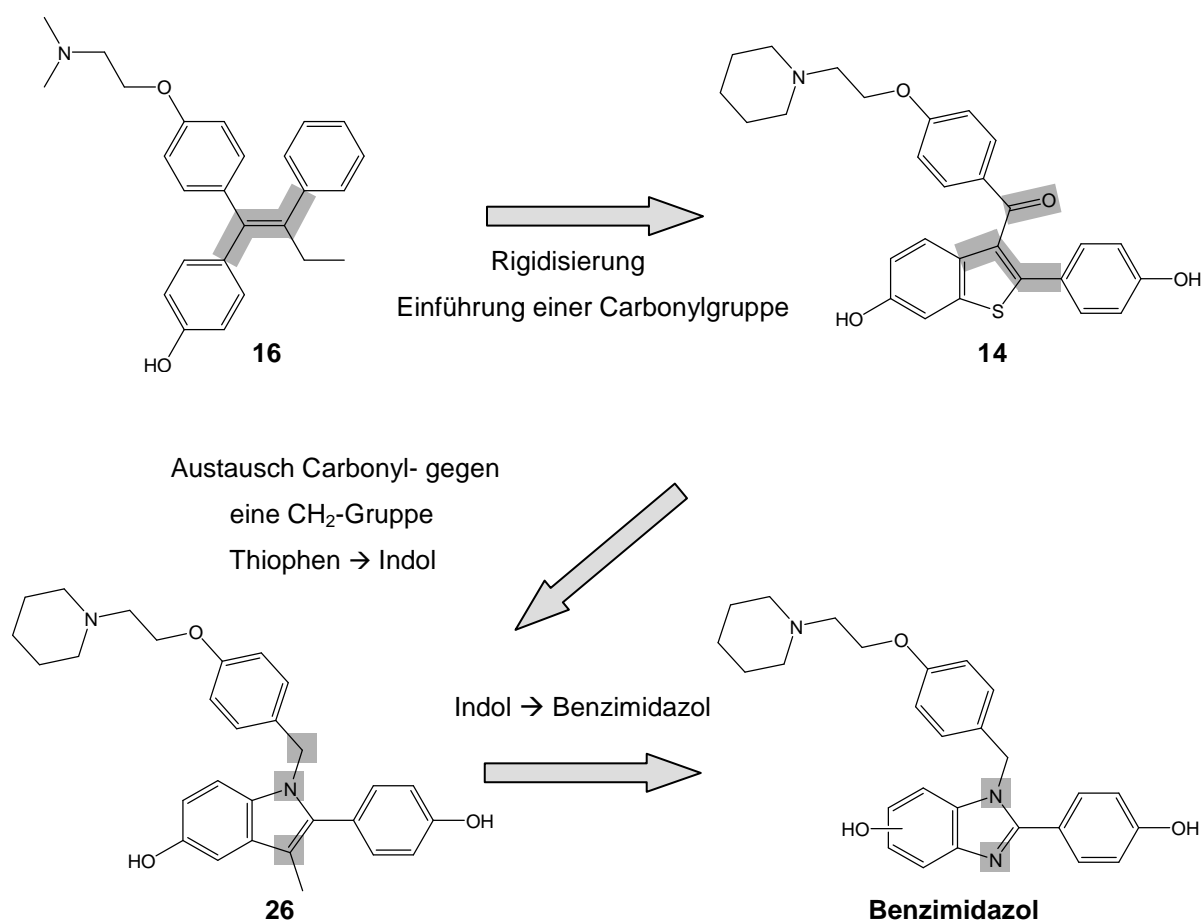


Abb. 19: Strukturentwicklung ausgehend von 4-Hydroxytamoxifen.

Für die Verbindungsklasse der 1-(Aminoalkyl)-2-phenylindole, die z.T. als reine Antagonisten wirken, stellte sich eine Hexamethylenkette zwischen Indol-Stickstoff und dem Stickstoff der Seitenkette als optimal heraus. Dieser Abstand sollte in etwa der Länge der Phenoxyethylgruppierung entsprechen. Sowohl Verlängerung als auch Verkürzung der Kette führten zu einer drastischen Reduktion der relativen Bindungsaffinität^[179], die sich durch den nicht mehr optimalen Abstand der basischen Seitenkette zum Asp 351 in der Ligandenbindungsdomäne des ER α erklären lässt.

Da die Position der Hydroxygruppe für die Interaktion mit dem ER eine entscheidende Rolle spielt, soll der Einfluss ihrer Stellung in 5- bzw. 6-Position des Benzimidazols auf die Wirkung untersucht werden. Außerdem ist zu klären, welche Bedeutung der phenolischen Gruppe in 4'-Position des Phenylrings, als zusätzliche Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken, zukommt.

