

4 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt Synthese, pharmakologische Prüfung und Struktur-Wirkungsbeziehungen von N^{α} -substituierten Histaprodifen, einer neuen Klasse von Histamin- H_1 -Rezeptor-Agonisten.

Neben der Leitverbindung dieser Klasse, Histaprodifen, lagen mit Methylhistaprodifen (**1**), Phenylbutylhistaprodifen (**2**) und Suprahistaprodifen (**3**) bereits erste potente Vertreter dieser Klasse vor, deren Struktur systematisch optimiert werden sollte. Ergebnisse auf dem Gebiet der N^{α} -substituierten Histamine^{80,82} lieferten hierbei wichtige Anhaltspunkte für potentielle strukturelle Erfordernisse potenter Liganden des Histamin- H_1 -Rezeptors.

Zunächst wurden kürzer- und länger-kettige Homologe des Phenylbutylhistaprodifens (**2**) synthetisiert, um den Einfluß der Kettenlänge auf Potenz und intrinsische Aktivität am Histamin- H_1 -Rezeptor zu untersuchen. Hierbei zeigte sich, daß bei Verwendung eines Butyl-Spacers ein Optimum erreicht werden konnte. Der alternierende Verlauf der pEC_{50} -Werte mit hoher Potenz bei Verwendung eines Ethyl-Spacers (**45**), Wirkungsabnahme bei Kettenverlängerung zu einem Propyl-Spacer (**PPH**), erneutem drastischen Anstieg der Potenz bei Verwendung einer Butyl-Kette (**2**) sowie starken Verlusten bei weiterer Kettenverlängerung (**46**) ließ zudem auf eine wichtige Rolle der Orientierung des Phenyl-Rings für die Rezeptorbindung schließen.

In der Folge entstanden verschiedene Analoga der Phenylalkyl-Histaprodifene, bei denen der terminale Phenyl-Ring durch diverse aromatische Systeme substituiert wurde.

Zunächst erfolgte die Synthese der isosteren Thienyl-Reihen (**84 - 87** und **88 - 91**). Analog zu den Phenylalkanen verhielten sich diese Verbindungen als potente partielle Agonisten des Histamin- H_1 -Rezeptors. Die für die Phenylalkyl-Histaprodifene aufgestellten Struktur-Wirkungsbeziehungen konnten bestätigt werden. Zugleich wurde bei Verwendung von Heteroaromaten eine Beeinflussung von agonistischer Potenz und erzieltm Maximaleffekt durch den Abstand des Heteroatoms zum Alkyl-Spacer beobachtet. Die Vertreter der 3-Thienyl-Reihe (**88 - 91**) erwiesen sich äquipotent mit den Phenylalkanen, während die 2-Thienyl-Verbindungen **84 - 87** deutlich geringere pEC_{50} -Werte zeigten.

Die für Phenylalkyl- und Thienylalkyl-Histaprodifene ermittelten strukturellen Erfordernisse konnten durch Substitution des terminalen Phenyl-Rings durch einen Pyridyl-Rest weiter bekräftigt werden. Ein Optimum an Aktivität wurde unabhängig von der Verknüpfung des Pyridin-Rings mit dem Alkyl-Spacer bei Verwendung einer Butyl-Kette (**94**, **98** und **103**) erreicht. Auch hier ergab sich innerhalb einer Reihe ein alternierender Verlauf der Potenzwerte mit Bevorzugung geradzahlicher Alkyl-Einheiten. Die Position des Pyridin-

Stickstoffs übte einen entscheidenden Einfluß auf die Potenz der Verbindungen aus; diese nahm unbeeinflußt von der Länge des Alkyl-Spacers in der Reihenfolge *ortho*-Pyridyl > *meta*-Pyridyl > *para*-Pyridyl ab. Zugleich konnte durch Verwendung eines schwach basischen Pyridin-Systems die intrinsische Aktivität der Verbindungen drastisch gesteigert werden ($E_{\max} \approx 90\%$). Die 2-Pyridylbutyl-Verbindung **94** erwies sich mit einer $pEC_{50} = 8.17 \pm 0.06$ (entsprechend einer relativen Potenz von 2968 % bezogen auf Histamin) bei gleichzeitig hoher intrinsischer Aktivität ($E_{\max} = 89 \pm 1\%$) als beste in dieser Arbeit dargestellte Verbindung.

Der Versuch, diese Struktur-Wirkungsbeziehungen auf die Reihe der Imidazolylalkyl-Histaprodifene zu übertragen, zeigte die Grenzen der Anwendbarkeit. Entgegen den Erwartungen konnte die Aktivität von Suprahistaprodifen (**3**), dem potentesten bislang bekannten Histamin- H_1 -Rezeptor-Agonisten, durch Kettenverlängerung nicht weiter gesteigert werden. Stattdessen erwies sich die homologe Butyl-Verbindung **106** am Histamin- H_1 -Rezeptor nur noch äquipotent mit Histaprodifen, wohingegen sie deutlich höhere Aktivität am Histamin- H_3 -Rezeptor zeigte. Die Ursache für diese drastischen Aktivitätsunterschiede können kontrovers diskutiert werden (Kap. 3.2.1.4). Eine endgültige Klärung ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

Die Anwesenheit eines aromatischen Ringsystems erwies sich als essentielles Strukturmerkmal für hohe agonistische Aktivität. Sowohl der Austausch des Phenyl-Rings durch einen Cyclohexyl-Ring (**111**) als auch durch ein hydrophiles, stark basisches primäres Amin (**97** - **110**) bzw. einen lipohileren Piperidin-Rest (**112**) führte zu einem vollständigen Verlust der agonistischen Aktivität.

Die hohen E_{\max} -Werte ($E_{\max} \approx 90\%$) in den Pyridylalkyl- und Imidazolylalkyl-Reihen sowie bei den ansonsten wirkungslosen primären Aminen **97** - **110** lassen vermuten, daß die Anwesenheit eines basischen Elements eine wichtige Voraussetzung für hohe intrinsische Aktivität N^{α} -substituierter Histaprodifene darstellt.

Eine Modifizierung des Alkyl-Spacers durch Einführung polarer Elemente erwies sich als unvorteilhaft. Die Ether- (**113**, **114**) und Amino-Verbindungen (**115**, **116**) zeigten deutlich abgeschwächte agonistische Aktivität bzw. Antagonismus.

Die Testung ausgewählter Verbindungen an der Meerschweinchen- sowie der Ratten-Aorta bestätigte weitgehend die Ergebnisse der Ileum-Testung, jedoch waren Potenz und intrinsische Aktivität zum Teil deutlich abgesenkt. Insbesondere Suprahistaprodifen (**3**) zeigte an der Ratten-Aorta einen überdurchschnittlichen Wirkungsverlust.

Eine Erklärungsmöglichkeit für die verringerte Aktivität der Verbindungen in diesen Präparationen beruht auf deren geringerer Rezeptordichte. Im Ratten-Modell könnte der Aktivitätsverlust auch auf andere Ursachen wie spezies-spezifisch geringere Rezeptorempfindlichkeit für H₁-Agonisten oder unterschiedliche Struktur-Wirkungsbeziehungen zurückzuführen sein.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten zahlreiche neue potente und selektive Agonisten des Histamin-H₁-Rezeptors vom Typ der N^α-substituierten Histaprodifene dargestellt werden.

Die neu gewonnenen Erkenntnisse zu Struktur-Wirkungsbeziehungen schaffen verbesserte Voraussetzungen für eine gezieltere Optimierung von Histamin-H₁-Rezeptor-Agonisten.

Die neuen Verbindungen könnten als pharmakologische Hilfsmittel einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis zentral vermittelter physiologischer und pathophysiologischer Prozesse leisten.

Die beobachtete Spezies-Abhängigkeit der Struktur-Wirkungsbeziehungen (Kap. 3.3.2)^{92,256} könnte ferner zur weiteren Aufklärung des molekularen Mechanismus der H₁-Rezeptor-Aktivierung beitragen.

Potente Verbindungen wie **3**, **48** oder **94** könnten zudem als Ersatz für Histamin bei der Diagnostik von Überreaktivität der Atemwege bei Asthma-Patienten⁷³ und von allergischen Hautreaktionen⁷⁴ Einsatz finden.

