

Synthese, *in vitro*-Pharmakologie und Struktur-Wirkungsbeziehungen
chiraler 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten
der 3-Phenylchinolin-Reihe

Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der Naturwissenschaften
Dr. rer. nat.

vorgelegt am
Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der
Freien Universität Berlin

Daniel Siegfried Strassner
geb. in Berlin

2003

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. Dr. S. Elz am Fachbereich Pharmazie der Freien Universität Berlin angefertigt

Herrn Prof. Dr. S. Elz danke ich an dieser Stelle sehr herzlich für die Überlassung dieses interessanten Themas, seine zahlreichen wissenschaftlichen Anregungen und Ratschläge, seinen Einsatz für dieses Thema und Bereitschaft zur Diskussion und seine Präsenz zu meiner Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. W. Schunack für die andauernde finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, die Unterstützung meiner Person und die freundliche Aufnahme in seinem Labor.

Herrn Prof. Dr. H.-H. Pertz ist hiermit ebenfalls ganz herzlich gedankt für seine Präsenz und Ansprechbarkeit bei pharmakologischen Problemstellungen sowie tatkräftige Hilfe und kritische Schulung bei den tierexperimentellen Arbeiten. Herrn S. Jähnichen ist für die unschätzbare gute Kooperation bei der Präparation und Diskussionsbereitschaft gedankt.

Bei Frau S. Bollwein, Institut für Pharmazie der Universität Regensburg, und Herrn Dr. G. Bernhardt bedanke ich mich für die Anleitung und Hilfe bei den kapillarelektrophoretischen Enantiomerenreinheitsbestimmungen, ebenso bei Herrn Prof. Dr. A. Buschauer, Regensburg, für seine überaus freundliche Kooperationsbereitschaft, ohne die diese Arbeit nicht so hätte abgesichert werden können.

Bei Herrn Dr. Manfred Zabel, Zentrale Analytik der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg, bedanke ich mich für die Röntgenstrukturanalyse.

Den Arbeitskreiskollegen R. Heim und T. Kläß danke ich für ihre fachkundigen, erfahrenen Tipps, den Mitgliedern des Arbeitskreises W. Schunack für die freundliche, kollegiale Zusammenarbeit.

Das Promotionsgesuch wurde eingereicht im Juli 2003

Dekan: Univ. Prof. Dr. H. H. Hilger
1. Gutachter Univ. Prof. Dr. S. Elz
2. Gutachter Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. W. Schunack

Tag der Disputation 5. August 2003

1 Einleitung	1
1.1 Serotonin	1
1.1.1 Historischer Überblick [1]	1
1.1.2 Biochemie [5]	1
1.2 5-HT Rezeptoren	2
1.2.1 5-HT ₁ Rezeptoren	2
1.2.2 5-HT ₂ -Rezeptorfamilie	6
1.2.3 5-HT ₃ -Rezeptor	14
1.2.4 5-HT ₄ -Rezeptor	15
1.2.5 5-HT ₅ -Rezeptor	17
1.2.6 5-HT ₆ -Rezeptor	17
1.2.7 5-HT ₇ -Rezeptor [104]	18
1.3 Problemstellung	19
2 Chemischer Teil.....	20
2.1 Synthese des Grundgerüstes	20
2.2 Achirale Sulfane, Ether und stickstoffhaltige Analoga	23
2.2.1 Sulfane	23
2.2.2 Stickstoffanalogen	26
2.3 Synthese chiraler Sulfane	27
2.3.1 Verzweigung in 1-Position	27
2.3.2 Verzweigung in 2-Position	32
2.4 Darstellung von Etheranaloga	42
2.5 Am Amin substituierte Verbindungen	44
2.5.1 Ketanserin verwandte Strukturen	44
2.5.2 Benzylierte Amine	46
3 Pharmakologischer Teil.....	49
3.1 Allgemeine Angaben	49
3.1.1 Reagenzien	49
3.1.2 Pharmakologische Parameter [182]	49
3.2 Tiere	50
3.2.1 Schwanzarterie der Ratte	50
3.2.2 Schweinekoronararterie	50
3.3 Präparation und Versuchsaufbau	51
3.3.1 Schwanzarterie der Ratte [33]	51
3.3.2 Isolierte Koronararterie des Schweins: 5-HT _{2A} -Rezeptor [2]	51
3.4 Auswertung und Statistik [188]	53
3.5 Pharmakologie von ICI 169369/ICI 170.809	55
3.6 Ergebnisse	56

3.6.1 Rattenschwanzarterie	56
3.6.2 Schweinekoronararterie	70
4 Kapillarelektrophorese.....	73
4.1 Theoretische Grundlagen [200]	73
4.2 Trennung der Enantiomere	75
4.3 Ergebnisse.....	76
4.3.1 Allgemeine Trennbedingungen	76
4.3.2 In 1-Position alkylierte Sulfane.....	76
4.3.3 In 2-Position verzweigte Sulfane.....	77
4.3.4 In 2-Position alkylierte Ether	78
5 Zusammenfassung.....	79
6 Experimenteller Teil	82
6.1 Allgemeine Angaben.....	82
6.2 Synthese des Grundgerüstes	83
6.2.1 Phenylacetanilid (1).....	83
6.2.2 2-Chlor-3-phenylchinolin (2).....	83
6.2.3 3-Phenyl-1 <i>H</i> -chinolin-2-thion (3)	84
6.2.4 1 <i>H</i> -Chinolin-2-thion (34).....	84
6.3 Synthese achiraler Sulfane	85
6.3.1 Dimethyl-[3-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (4C).....	85
6.3.2 Dimethyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (ICI 169 369).....	85
6.3.3 4-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butylamin (8A).....	86
6.3.4 Dimethyl-[4-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butyl]amin (8C)	86
6.3.5 1,1-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethylamin (9A).....	87
6.3.6 [1,1-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]dimethylamin (ICI 170.809, 9C)	88
6.3.7 2-Methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propionsäure (13.1)	88
6.3.8 2,N,N-Trimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propionamid (13.2)	88
6.3.9 Dimethyl-[2-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (13)	89
6.3.10 2-(2,2-Diethoxyethylsulfanyl)-3-phenylchinolin (19.1)	90
6.3.11 (3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)acetaldehyd (19.B)	90
6.3.12 5-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)pentylamin (12A)	90
6.3.13 Dimethyl-[5-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)pentyl]amin (12C)	91
6.3.14 Methansulfonsäure-1,1-dimethyl-2-oxopropylester (18.1)	92
6.3.15 3-Methyl-3-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butan-2-on (18.2)	92
6.3.16 [1,2-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]methylamin (18)	92
6.3.17 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-carbonsäure- <i>tert.</i> -butylester (21.1)	93
6.3.18 4-(2-Chlorethyl)piperazin-1-carbonsäure- <i>tert.</i> -butyl ester (21.2).....	93

6.6.4 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-Methyl-(1-phenylethyl)-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (5.4)	111
6.6.5 Methyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (5B)	111
6.6.6 Dimethyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (5C)	112
6.6.7 <i>rac</i> -2-Brom- <i>N,N</i> -dimethylbutansäureamid (11.1)	113
6.6.8 <i>rac</i> - <i>N,N</i> -Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butansäureamid (11.2)	113
6.6.9 <i>rac</i> -Dimethyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butyl]amin (11)	114
6.7 Synthese chiraler Sulfane mit Chiralitätszentren in 1- und 2-Position	114
6.7.1 <i>rac</i> -3-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butan-2-on (10.1)	114
6.7.2 <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> /1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-Dimethyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)-propyl]-amin	(10) 115
6.8 Synthese von Benzylaminderivaten	115
6.8.1 2-Chlor- <i>N</i> -(1-phenylethyl)acetamid (22.1 (S)/27.1 (R))	115
6.8.2 <i>N</i> -(1-Phenylethyl)-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)acetamid (22.2 (S)/27.2 (R)) ..	116
6.8.3 1-(Phenylethyl)-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (22B (S)/27B (R)) ..	117
6.8.4 2-Chlor- <i>N</i> -(2-methoxybenzyl)acetamid (39.1)	118
6.8.5 <i>N</i> -(2-Methoxybenzyl)-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)acetamid (39.2)	118
6.8.6 (2-Methoxybenzyl)-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (39B)	118
6.8.7 (2-Methoxybenzyl)-methyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (39C)	119
6.9 Synthese chiraler Ether	120
6.9.1 1-Methyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethylamin (23A (R)/25A (S))	120
6.9.2 Dimethyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethyl]amin (23C (R)/25C (S)) ..	121
6.9.3 Methyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethyl]amin (23B (R)/25B (S))	121
6.9.4 2-(3-Phenylchinolin-2-yloxy)propylamin 29A (R)/30A (S)	122
6.9.5 Dimethyl-[2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)propyl]amin (29C (R)/30C (S))	123
6.9.6 Methyl-[2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)propyl]amin (29B (R)/30B (S))	123
6.9.7 1-(3-Phenylchinolin-2-yloxymethyl)propylamin (26A (R)/28A (S))	124
6.9.8 Dimethyl-[1-(3-phenylchinolin-2-yloxymethyl)propyl]amin (26C (R)/28C (S))	125
6.9.9 Methyl-[1-(3-phenylchinolin-2-yloxymethyl)propyl]amin (26B (R)/28B (S))	125
6.10 Synthese achiraler Ether	126
6.10.1 1,1-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethylamin (20A)	126
6.10.2 [1,1-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethyl]dimethyl-amin (20C)	127
6.11 Synthese Ketanserin-verwandter Sulfane	127
6.11.1 (4-Fluorphenyl)-[1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]methanon (31.1)	128
6.11.2 (4-Fluorphenyl)-[1-(2-chlorethyl)piperidin-4-yl]methanon (31.2)	128
6.11.3 (4-Fluorphenyl)-{1-[2-(chinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]piperidin-4-yl}methanon (31) ..	128

6.11.4 (4-Fluorphenyl)-{1-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]piperidin-4-yl}methanon (32)	129
6.11.5 2-[4-(4-Fluorphenyl)-piperazin-1-yl]ethanol (33.1)	129
6.11.6 1-(2-Chlorethyl)-4-(4-fluorphenyl)piperazin (33.2).....	130
6.11.7 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}chinolin (33)	130
6.11.8 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}3-phenylchinolin (35)	130
6.11.9 2-[4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]ethanol (36.1)	131
6.11.10 1-(2-Chlorethyl)-4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (36.2)	131
6.11.11 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]ethylsulfanyl}chinolin (36)	131
6.11.12 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]ethylsulfanyl}-3-phenyl- chinolin	(37) 132
6.12 Synthese von Substanzen mit Amidinstruktur	133
6.12.1 <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ -Dimethyl- <i>N</i> ² -(3-phenylchinolin-2-yl)-1,2-ethandiamin (24)	133
7 Literaturverzeichnis	134
8 Anlagen	141

Liste der benutzten Abkürzungen

[α]_D²⁰ spezifische Drehung, gemessen bei 20° Celsius und der D-Linie des Natriums, entsprechend 589 nm
abs. absolut
Ac. Acetyl
Aq. Wässrig (aquosum)
äq äquatorial
Ausb. Ausbeute
Ax. axial
Ber. berechnet
BOC. 1,1-Dimethylethoxycarbonyl, (tertiär – Butoxycarbonyl)
b breit
cAMP cyclisches Adenosin-3',5'-monophosphat
CD Cyclodextrin
Ch Chinolin
COSY Correlation Spectroscopy
D dublett
DC Dünnschichtchromatographie
dd Dublett eines Doublets
DMF N,N-Dimethylformamid
DMSO Dimethylsulfoxid
dt Dublett eines Triplets
ee enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)
EtOAc Essigsäureethylester, Ethylacetat
EI electron impact
Et Ethyl
Et₂O Diethylether
EtOH Ethanol
FAB Fast atom bombardment
FC Flashchromatographie
G_i, G_o, G_q, G_s, G₁₁ Guaninnucleotid bindende Proteine
gef. gefunden
ges. gesättigt
h Stunde(n)
HOAc Essigsäure
HV Hochvakuum (10^{-1} – 10^{-2} Torr)

- IP₃ D-myo-Inosit-1,4,5,triphosphat
iProp. iso-Propanol
ⁿJ Kopplungskonstante(in Hertz)
konz. konzentriert
Lit. Literatur(wert)
log Logarithmus (dekadischer)
lt. laut
m Multiplett
Me Methyl
MeOH Methanol
Min Minute(n)
m-NBA 3-Nitrobenzylalkohol
MS Massenspektroskopie
NMR nuclear magnetic resonance (Kernresonanz)
p. a. pro analysi
PE Petrolether
Ph Phenyl
Pip Piperazin
Pipe Piperidin
PPA Schweinepulmonalarterie (Porcine Pulmonary Artery)
Prim. Primär
Pyr Pyrrolidin
Pyri (Tetrahydro-)Pyridin
q Quartett
qt Quintett
Quant. quantitativ
rac Racemisch
R_f Retentionsfaktor
RT Raumtemperatur
RTA Rattenschwanzarterie (Rat Tail Artery)
S. Seite
s Singulett
sek Sekundär
td Triplett eines Dubletts
tert. tertiär
THF Tetrahydrofuran
Tr. Tropfen

tt Triplet eines Triplets

Zers. Zersetzung

8 ANLAGEN

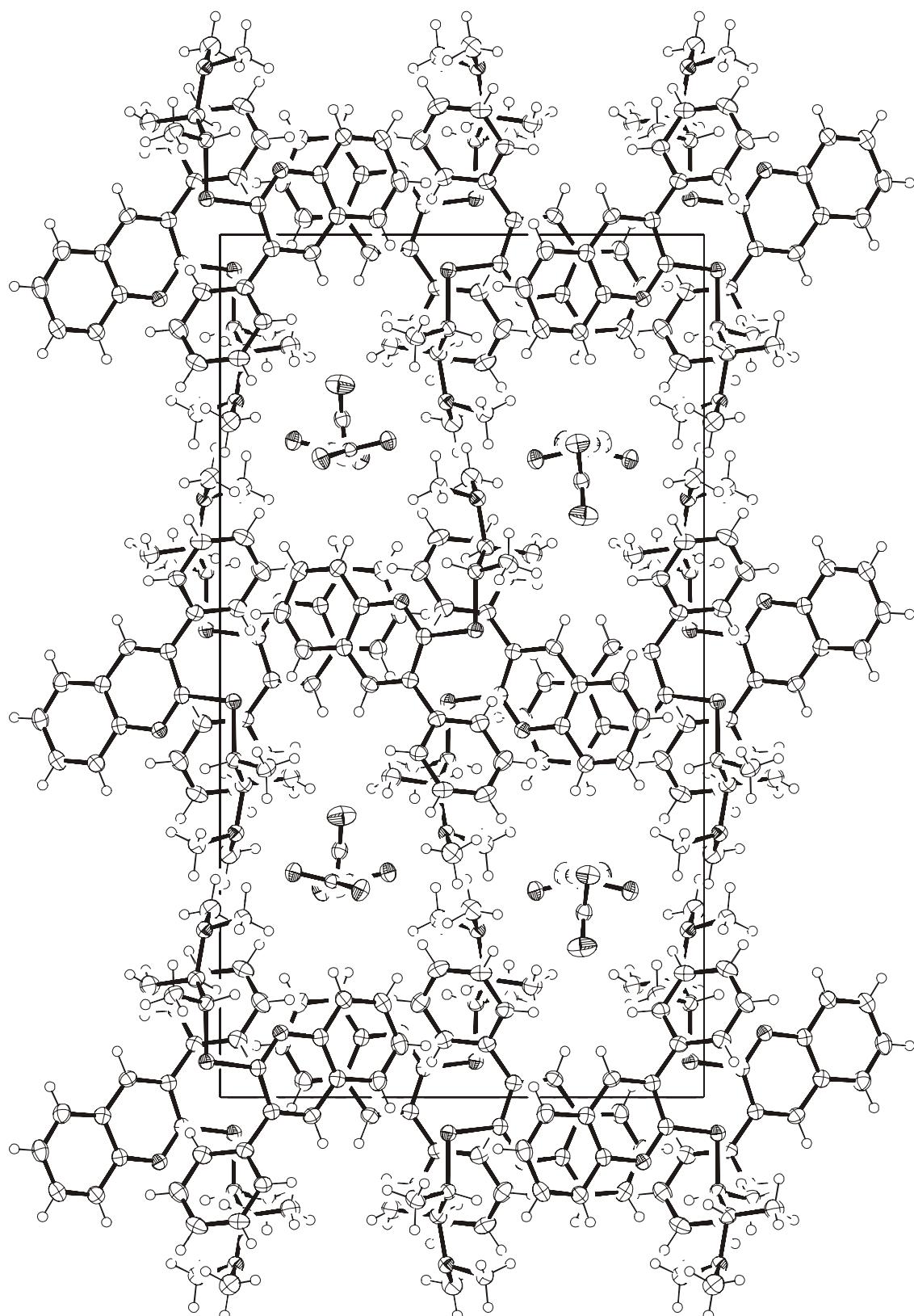


Abbildung 8.1 Kristallstruktur von **10**, Blick auf die A-Ebene
(Die Originaldaten zur Röntgenstrukturanalyse sind beim Autor)

Publikationsverzeichnis

Strassner, D. und Elz, S., Competitive 5-HT_{2A}-Receptor Antagonists: Synthesis and Pharmacological Characterization of 2-(2-Dimethylaminoalkylthio)-3-phenylquinolines, Posterbeitrag, Juli 1999, DPhG Landesgruppe Berlin, Abstract Book

Strassner, D. und Elz, S., 2-Substituted 3-phenylquinolines: Preparation and competitive 5-HT_{2A}-receptor antagonism on the rat tail artery, Posterbeitrag, DPhG, Jahrestagung, Frankfurt (Main), *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1999**, 332 (Suppl. 2), 45

Strassner, D., Pertz, H. H., Bollwein, S., Bernhardt, G., Buschauer, A. und Elz, S., Pharmacological *in-vitro* properties of chiral derivatives of ICI 169.369 at rat 5-HT_{2A} receptors, Posterbeitrag, DPhG, Jahrestagung, Halle (Saale), *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, 334 (Suppl. 2), 49

Strassner, D., Pertz, H. H., Bollwein, S., Bernhardt, G., Buschauer, A. und Elz, S., β -Chiral analogues of the quinoline ICI 169.369: Synthesis and *in-vitro* characterization at rat 5-HT_{2A} receptors, DPhG, Jahrestagung, Berlin, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2002**, 335 (Suppl. 2), 100

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name Daniel Siegfried Strassner
Geburtsdatum 9. Januar 1971, geb. in Berlin
Familienstand verh. seit 25. Mai 2001,
Ehefrau Petra Strassner, geb. Spitzner, Apothekerin,
geb. 5. Januar 1974
1 Tochter, Swantje, geb. 2. Dezember 2002
Eltern Wolfgang Siegfried Strassner, Apotheker, geb. 7. Oktober 1939
Renate Strassner, geb. Hering, Apothekerin, geb. 2. Februar
1942

Schulbildung

1976 – 1979 Grundschule in Ettenheim
1979 – 1980 Grundschule in Preussisch-Ströhen
1980 – 1985 Albert-Einstein Gymnasium Ravensburg
1985 – 1987 Gymnasium Achim
1987 – 1988 Dwight D. Eisenhower Senior High School, Utica, Michigan, mit
High School Abschluß
1988 – 1990 Gymnasium Achim
Mai 1990 Abitur

Studium

April 1991 – Juli 1995 Pharmazie Studium an der Freien Universität Berlin
August 1995 – Juli 1996 Praktisches Jahr in der Augusta Apotheke in Berlin-Zehlendorf
August 1996 Approbation als Apotheker
Wehrdienst
Mai 1997 – April 1998 Stabsapotheker im SanHptDp Neugablonz/Kaufbeuren
Oktober 2000 Beförderung zum Oberstabsapotheker der Reserve

Wissenschaftliche Berufsausübung

Mai 1998 – April 2002 Stelle als Wissenschaftlicher Mitarbeiter und Lehrauftrag am
Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin