

5 ZUSAMMENFASSUNG

5-HT_{2A}-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie der Schizophrenie beispielsweise und sind auch an der Blutgerinnung beteiligt. Auch werden Substanzen, die partiell agonistisch wirken, in missbräuchlicher Absicht eingenommen (e.g. LSD). Es existiert eine größere Anzahl von potenten Antagonisten, die zum Teil erst in den letzten Jahren während des Entstehens dieser Arbeit synthetisiert und publiziert worden sind. Es sind bisher jedoch nur wenige chirale kompetitive Antagonisten bekannt, deren Enantiomere stark (> 2 logarithmische Einheiten) durch den Rezeptor selektiert werden.

Von den Patentsubstanzen **ICI 169.369** und **ICI 170.809** sind chirale Alkylderivate, n-Alkylderivate, Ketanserin-verwandte Substanzen und Benzyllderivate hergestellt worden. Sämtliche Substanzen sind an der Rattenschwanzarterie und einige ausgewählte (**ICI 170.809**, (*R*)- und (*S*)-**7C** und (*R*)-**29B** und (*S*)-**30B**) im Vergleich an der Schweinekronararterie getestet worden.

Die Synthese der Substanzen erfolgte zum großen Teil orientierend am Patent (Alkylderivate) oder es konnte auf andere literaturbekannte Synthesen zurückgegriffen werden. Die Synthese chiraler Derivate ist in beiden Positionen von Umlagerungsreaktionen als Nebenreaktionen begleitet und dadurch gefährdet. Der Umfang an dargestellten chiralen Strukturen ist begrenzt durch die Verfügbarkeit geeigneter chiraler Synthesebausteine.

Es konnte demonstriert werden, dass Kettenverlängerung zu einer Abnahme der antagonistischen Aktivität führt (pA_2 **ICI 169.369** $>$ **4C** \approx **8C** $>$ **12C**). Ferner wurde demonstriert, dass in der Regel mit zunehmendem Methylierungsgrad die antagonistische Potenz zunimmt.

In der - aufgrund der Nomenklatur so bezeichneten – 1-Position sind chirale Methyl- (**7**) und Ethyllderivate (**6**) hergestellt worden, deren Enantiomerenreinheit per CE überprüft werden konnte und deren gemessene spezifische Drehung gut übereinstimmend war. In drei der Elektropherogramme wurden Verunreinigungen gefunden (maximal 2.25 % bei (*S*)-**6B**), in den meisten Fällen war keine Verunreinigung durch das andere Enantiomer sichtbar, deswegen kann für diese Substanzen $ee = 99.8$ % postuliert werden. Die (*R*)-konfigurierten Enantiomere wurden als die Eutomere identifiziert, es existieren aber Ausnahmen ((*S*)-**14**/*(R)*-**15**). Der gefundene maximale eudismische Quotient bewegt sich mit 6 zu 1 in einem niedrigen Rahmen und bestätigt die relativ geringen in der Literatur bisher bekannten eudismischen Quotienten für 5-HT_{2A} – Antagonisten, die an einem ähnlichem Rezeptorareal binden. Es lässt sich also die Behauptung aufstellen, dass die Stereoselektivität des Rezeptors in diesem Areal sehr gering ist. Erklärbar ist dieses möglicherweise durch einen begrenzten Hohlraum im Rezeptorprotein, der Substituenten bis zur Methylgröße toleriert. Durch Methylierung werden gleichzeitig hydrophobe Wechselwirkungsareale erschlossen, so

dass bei Dimethylierung in dieser Stoffklasse die überhaupt potenteste Verbindung **ICI 170.809 (9C)** erhalten wird. Ethylierung wird auch noch gut toleriert, es wird ein dem **ICI 169.369** äquipotentes Derivat erhalten. Werden die Substanzen in ihrer konformativen Flexibilität behindert durch Ringschluss (**14/15**), resultieren etwas weniger potente Derivate, deren Stereoselektion durch den Rezeptor geringer ist. Bei der Synthese konnte ein Nebenprodukt isoliert und in seiner Struktur aufgeklärt werden. Dabei handelt es sich um ein in 3-Position substituiertes Piperidinderivat. Die Enantiomerenreinheit von **14/15** konnte weder per Kapillarelektrophorese noch chiraler HPLC bestimmt werden, weil keine Trennung für diese Derivate erreicht werden konnte. Ausnahmen bei der beobachteten Stereoselektivität konnten durch die Sauerstoffanaloge bestätigt werden und somit gezeigt werden, dass es sich nicht um Zufallsprodukte oder Fehler anderer Natur handelt. Innerhalb dieser Ether fällt auf, dass die Beträge der Drehwerte der Enantiomere teilweise erheblich voneinander abweichen, obwohl von enantiomerenreinem käuflichen oder überlassenem Material ausgegangen worden ist. Die Enantiomere der Ether **23/25** konnten nicht per Kapillarelektrophorese getrennt und deren Reinheit dadurch nicht überprüft werden.

In 2-Position erschwert eine in ihrem Mechanismus nicht geklärte Zersetzung der primären Amine innerhalb der schwefelhaltigen Substanzen die Synthese ebenso wie das Nebeneinander von unterschiedlichen Mechanismen. Hier wurden racemische acyclische tertiäre Amine (**11, 13**) synthetisiert, an acyclischen Enantiomeren nur die 2-Methyl-derivate. Dabei ist eine eigene Synthese entwickelt worden, um die (*R*)-konfigurierten Enantiomere zu erhalten. Die Konfiguration wurde durch Vergleich mit demjenigen Enantiomer ermittelt, welches aus (*S*)-1-Aminopropan-2-thiol synthetisiert wurde. Die spezifische Drehung beider Enantiomere stimmt gut überein, die Reinheit wurde per Kapillarelektrophorese verifiziert und ergab, dass die stereoselektive Synthese/Racematspaltung der Racematspaltung von 1-Amino-propan-2-thiol durch *Piper* und *Johnston* überlegen ist aufgrund der Reinheit des erhaltenen Enantiomers. In 2-Position führt eine Alkylierung in zu einem Abfall in der antagonistischen Potenz. Erklärbar ist dieses Verhalten entweder dadurch, dass sich die Alkylsubstituenten und der Phenylring so stark behindern, dass eine ungünstige Konformation der Moleküle resultiert oder dass in dem Bereich des Rezeptors ein Areal ist, das keine sterische Belastung toleriert. In dieser Position wurden die (*R*)-konfigurierten Enantiomere als die Eutomere identifiziert. Ausnahmen (**5C**) existieren auch hier. Im Unterschied zu der 1-Position führt eine konformative Rigidisierung hier zu einer Steigerung der Aktivität im Vergleich mit den acyclischen Enantiomeren. Die eudismischen Quotienten betragen in der Reihe der Sulfane bis 4 zu 1. Es ist also nur geringe Stereoselektivität vorhanden unter Berücksichtigung der Ausnahme **5C**. Die Ether bestätigen die Ergebnisse aus Reihe der Sulfane, allerdings sind die gefundenen eudismischen Quotienten deutlich höher und es wird mit einem Verhältnis von 33 zu 1 das stereoselektivste Paar gefunden

((*R*)-**29B**/*S*)-**30B**). Bei der Synthese von **17A** wurde eine *Mitsunobu*-Inversion des (*R*)-3-Hydroxypyrrolidins durchgeführt und anschließend ein zweites Mal an diesem Kohlenstoffatom stereospezifisch eine S_N2 -Substitution durchgeführt. Dies konnte durch die Kapillarelektrophorese bestätigt werden.

Es wurde eine Substanz (**10**) synthetisiert, die 2 Stereozentren enthält, ausgehend von racemischem Material und Erzeugung des zweiten Stereozentrums im Verlauf der Synthese. Überraschenderweise wurde statt möglicher 4 diastereomerer Verbindungen nur ein Racemat erhalten, dessen Konfiguration mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden konnte. Es handelt sich dabei um das erythro-konfigurierte (1*R*,2*R*)-Stereoisomer und dessen Enantiomer.

Für die chiralen Derivate von **ICI 169.369** ist eine Kapillarelektrophorese-Methodik etabliert worden, um deren Enantiomerenreinheit zu bestimmen. Es ist in der Regel eine Basislinientrennung möglich mit 2,3,6-Tri-*O*-methyl- β -cyclodextrin.

Eine weitere Substitution durch größere Reste am Aminstickstoff wirkt sich negativ auf die antagonistische Aktivität aus, bzw. führt vermutlich zu einem anderen Bindungsmodus. Es wurden Ketanserin verwandte Strukturen synthetisiert. Von diesen ist **31** immer noch eine hochpotente Verbindung mit einem $pA_2 = 9.13$, die anderen (**32**, **33**, **35** – **37**) sind schwächere Antagonisten. Es ist davon auszugehen, dass die neu synthetisierten Strukturen ähnlich dem Modus von Ketanserin binden. Diese These wird dadurch unterstützt, dass bei den Substanzen **31**, **33**, und **36** eine Substitution mit einem Phenylring zu einem Wirkverlust führt. Dies steht im Gegensatz zu früheren Erkenntnissen, die bei der Optimierung der Struktur von **ICI 169.369** erhalten wurden.

Abschließend wurden in einer kleinen Versuchsreihe die am Rattenmodell erhaltenen pA_2 -Werte mit denjenigen verglichen, die an der Schweinekoronararterie erhalten werden. Die Streuung der pEC_{50} -Werte für 5-HT wurde dabei als ausgesprochen niedrig gefunden (6.6 – 6.8). Es werden durchgängig an der Schweinekoronararterie pA_2 -Werte erhalten, die ca. 0.6 – 0.8 logarithmische Einheiten kleiner sind als diejenigen der Rattenschwanzarterie. Die SEM der untersuchten Substanzen wurde dabei abhängig von deren Potenz als niedrig ((*R*)-**29B** und (*S*)-**30B**) bis hoch (**ICI 170.809** (**9C**)) gefunden. Das Modell der Schweinekoronararterie wird als „mit Vorsicht zu benutzen“ beurteilt, weil nur Schild-Plots für Referenzantagonisten erhalten werden, deren Steigungen signifikant > 1 sind. Die Rattenschwanzarterie stellt deswegen das vorteilhaftere Modell dar, obwohl deren Präparation teilweise schwieriger ist.

Das Potenzial des Moleküls scheint erschöpft zu sein. Wenn es mit der Substanz **R-96544** verglichen wird, ist zu vermuten, dass der Antagonismus nur noch verstärkt werden kann, wenn das Molekül weniger rigide derivatisiert wird. Die Stereoselektivität des Rezeptors scheint in diesem Areal nicht groß zu sein.