

4 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Synthese, pharmakologische Prüfung und Struktur-Wirkungsbeziehungen einer neuen Klasse von Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten. Die Verbindungen stellen eine Weiterentwicklung der Klasse der 3-(1*H*-Imidazol-4-yl)propylphenolether, der sogenannten Proxifane, dar. Der Imidazolring wurde durch einen gesättigten *N*-Heterozyklus unterschiedlicher Ringgröße bzw. durch verschiedene methylsubstituierte Piperidine oder Pyrrolidine oder offenkettige aliphatische tertiäre Aminstrukturen ersetzt, um mögliche Interaktionen mit dem Cytochrom-P450-Enzymsystem zu vermeiden und um die Bioverfügbarkeit im ZNS zu erhöhen. Ein weiteres Strukturmerkmal ist eine *para*-Xylen- α,α' -diyl-Kette, über die der Heterozyklus mit einem für die Proxifane typischen Phenoxyrest verbunden ist. Es konnte gezeigt werden, daß mit diesen strukturellen Modifikationen, die eine erhöhte Lipophilie und eine stärkere Rigidität der Verbindungen bewirkten, die Aktivität der Verbindungen sowohl *in-vivo*, als auch *in-vitro* entscheidend beeinflußt werden kann.

Zunächst wurden Acetoproxifan-Analoga synthetisiert, um an ihnen die Folgen des Austausches des Imidazolrings durch andere *N*-Heterozyklen zu untersuchen. Dabei zeigte die Verbindung **5** mit einem Pyrrolidinring als kleinstem verwendetem unsubstituierten Heterozyklus *in-vivo* an der Maus, aber auch *in-vitro* am humanen H₃-Rezeptor die höchste Affinität. Die Einführung eines Methylsubstituenten in 2-Position erbrachte die besten Resultate sowohl *in-vivo* als auch *in-vitro*. Die 2-Methylpyrrolidinverbindung **8** stellt mit einem $hK_i = 1.2$ nM und gleichzeitiger hoher *In-vivo*-Aktivität ($ED_{50} = 0.78$ mg/kg p.o.) die beste Verbindung mit 4-Methylbenzyl-Partialstruktur dar. Mit dem Austausch der Acetyl-Funktion durch einen Cyclopropylcarbonylrest, der die Weiterentwicklung des Acetoproxifans zum Ciproxifan charakterisiert, konnte die Aktivität bei dieser Substanzklasse im Gegensatz zu ihren Leitstrukturen nur am humanen Rezeptor weiter gesteigert werden. In geringerem Umfang als die Proxifane zeigten die potentesten getesteten Verbindungen aus dieser Gruppe ebenfalls hohe Selektivität zum H₃-Rezeptor im Vergleich zum H₁- oder H₂-Rezeptor.

Es wurden weiterhin *para*- und/oder *meta*-substituierte 1-(4-Phenoxyethyl)benzylpiperidine synthetisiert. Dazu wurde zunächst als Synthon 4-(Piperidinomethyl)benzylalkohol hergestellt, der mit den entsprechend substituierten Phenolen in einer Ethersynthese nach *Mitsunobu* umgesetzt werden konnte. Bei der pharmakologischen Prüfung zeigte die Substitution mit Halogenen im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung eine ungefähr doppelt so hohe Affinität zum humanen H₃-Rezeptor. Die Einführung einer zusätzlichen Methylgruppe in *meta*-Position bei der *para*-Chlorverbindung **34** brachte eine

Affinitätssteigerung um das ca. 3fache. Die Verbindungen waren jedoch *in-vivo* unwirksam. Durch *para*-Alkylsubstituenten wurden Verbindungen mit teilweise guter *In-vivo*-Potenz erhalten. Über die Einführung einer *para*-Methylgruppe (**41**) gelangte man zu der in dieser Reihe *in-vivo* wirksamsten Substanz ($ED_{50} = 1.8 \text{ mg/kg p.o.}$), die auch *in-vitro* hohe Affinität ($hK_i = 126 \text{ nM}$) zeigte. Der Indanylether **46** zeichnete sich durch die höchste *In-vitro*-Aktivität der alkylsubstituierten Substanzen im humanen Testmodell aus. Die Verwendung lipophilerer Alkylarylgruppen führte zu einem Verlust der *In-vivo*-Aktivität und deutlich schlechterer *In-vitro*-Aktivität. Die piperidinomethylsubstituierte Verbindung **60** zeigte die höchste Affinität zum humanen Rezeptor (2.8 nM) und war gleichzeitig *in-vivo* wirksam. Ähnlich gute Ergebnisse brachte die Substitution mit einem Imidazolring (**59**). Obwohl eine Potenz schwächer affin zum humanen H_3 -Rezeptor, wies **59** nach den 2-methylsubstituierten Piperidin- **11** ($pA_2 = 8.0$) und Pyrrolidinderivaten **8** ($pA_2 = 8.18$) die höchste Aktivität am Meerschweinchen- H_3 -Rezeptor ($pA_2 = 7.8$) auf.

Weitergehende Untersuchungen zeigten, daß beim Wechsel der *para*-Xylen- α, α' -diyl-Kette über *meta*- zu *ortho*- die Aktivität in allen Testmodellen abnimmt bzw. bei *ortho*-Position völlig verloren geht.

Die Ether-Funktion erwies sich als durch andere funktionelle Gruppen ersetzbar. Besonders der inverse Ether **68**, der Thioether **70** und der Ester **74** zeigten hohe humane *In-vitro*-Aktivität. *In-vivo* war nur **68** der Leitstruktur **41** gleichwertig. Beim Meerschweinchen hingegen konnten keine gravierenden Wirkunterschiede festgestellt werden. Gleichzeitig wurde hier im Gegensatz zu den Phenolethern ein deutlicher Unterschied zwischen Methyl- und Chlorsubstitution sichtbar.

Im Anschluß an vorangegangene Arbeiten wurden auch einige *para*-substituierte 3-(1*H*-Imidazol-4-yl)propylphenolether und 3-(Piperidin-1-yl)propylphenolether synthetisiert, die alle durch sehr gute *In-vivo*-Wirksamkeit und sehr hohe Aktivität am hH_3 -Rezeptor charakterisiert sind.

Es wurde eine neue Substanzklasse nicht imidazolhaltiger Histamin- H_3 -Rezeptorantagonisten entwickelt und bestehende Substanzklassen durch Verbindungen erweitert. Durch die hergestellten Verbindungen konnten neue Erkenntnisse zu Struktur-Wirkungsbeziehungen gewonnen werden. Diese Ergebnisse schaffen neue gute Ansatzpunkte für die Optimierung von Histamin- H_3 -Rezeptorantagonisten, die nunmehr für den therapeutischen Einsatz beim Menschen gezielt weiterentwickelt werden können und müssen.