

Zusammenfassung und Ausblick

7 Zusammenfassung und Ausblick

TAM ist heute das weltweit am häufigsten eingesetzte Medikament in der Behandlung des hormonabhängigen Mammakarzinoms, an dem es eine ER-antagonistische Wirkung entfaltet^[145,146]. Gleichzeitig entfaltet es eine agonistische Wirkung auf Knochen, Fettstoffwechsel und das Endometrium, was zu der Klassifizierung als SERM führte. Seine pharmakologischen Eigenschaften beruhen auf der Fähigkeit, mit E2 um seine Bindungsstelle in der LBD des ER zu konkurrieren. TAM selbst ist ein Prodrug, das durch Hydroxylierung in *para*-Position des A-Rings aktiviert wird.^[233] Das resultierende 4-OHT hat einen 8-fach höheren RBA-Wert und verhält sich als reines Antiestrogen an hormonabhängigen Brustkrebszellen.

4-OHT ist die Leitstruktur der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Verbindungen. Analog zu diesem weisen die hier präsentierten Verbindungen ein Triarylethen-Grundgerüst und eine OH-Gruppe in 4-Position des A-Rings auf. Die charakteristische basische Seitenkette am B-Ring des Grundgerüsts fehlt. Des Weiteren wird die Seitenkette an C2 einerseits in ihrer Länge variiert und andererseits mit funktionellen Gruppen versehen. Die resultierenden 1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl)alkene, 1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)alkene und 1-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)alkene werden in *in vitro*-Testmodellen auf ihre pharmakologischen Eigenschaften untersucht.

Trotz des Fehlens dieses essentiellen Strukturmerkmals sind die Verbindungen in der Lage, eine antiestrogene Wirkung auf molekularer Ebene im Luciferase-Assay zu entfalten. Es konnte gezeigt werden, dass diese Wirkung vor allem durch die Art und Länge der Seitenkette an C2 beeinflusst wird. Die antagonistische Wirkung erreicht ihr Optimum bei Ethylsubstitution, wo eine ähnlich starke Wirkung wie für 4-OHT erreicht wird. Bei Verkürzung oder Verlängerung der Seitenkette an C2 sinkt die antagonistische Wirkung. Eine schwache agonistische Wirkung wird nur von Verbindungen ausgeübt, die an C2 mit H oder Methyl substituiert sind.

Wird die Seitenkette an C2 durch unterschiedliche Substituenten (Amin, Nitril) modifiziert, so geht dies stets mit einem Aktivitätsverlust einher. Jedoch stellen die Verbindungen in der Regel schwache Antagonisten dar.

Die in dieser Arbeit untersuchten Verbindungen können ihre Wirkung nicht nach dem für 4-OHT und RAL vorgeschlagenen Mechanismus entfalten, da dafür eine basische Seitenkette am A-Ring erforderlich wäre.

Die antagonistische Wirkung wird stattdessen durch den Mechanismus des sogenannten „passiven“ Antagonismus hervorgerufen, der erst kürzlich anhand der Röntgenkristallstruktur von THC mit der LBD des ER β aufgeklärt wurde. Dieser Wirkmechanismus eignet sich als Erklärungsmodell für die antiestrogene Wirkung, weil THC an ER β eine antagonistische Wirkung ausübt, ohne über eine basische Seitenkette zu verfügen. Die hier präsentierten Verbindungen wirken allerdings an beiden ER-Subtypen antagonistisch.

Analog zu TAM sollten die hier präsentierten Verbindungen in der Lage sein, das Wachstum von MCF-7-Zellen zu beeinflussen. Die Wirkung auf die Zellproliferation wird nicht von den hydroxylierten Verbindungen ausgeübt, sondern von ihren O-Methylethern. Als aktivste Verbindungen erwiesen sich dabei die an C2 mit einer Propylaminogruppe substituierten Verbindungen **10j** (BisOMePrNH₂) und **11j** (TrisOMePrNH₂), die sich in den vorangegangenen Rezeptoraffinitätstests und Luciferase-Assays als unwirksam erwiesen hatten. Die aktivste Verbindung **11j** erwies sich auch an der hormonunabhängigen MDA-MB-Zelllinie als zytotoxisch.

Des Weiteren wurden zwei Triarylalkene mit einem Fluoreszenzfarbstoff konjugiert. Fluoreszierende ER-Liganden eignen sich zum direkten Studium von Ligand-Rezeptor-Interaktionen mittels der Fluoreszenzkorrelationspektroskopie (FKS), ohne dass radioaktiv markiertes E2 eingesetzt werden muss.

Triarylalkene selbst besitzen zwar eine Affinität zum ER, jedoch weisen sie keine adäquaten Fluoreszenzeigenschaften auf. Um fluoreszierende Triarylalkene zu erhalten, eignet sich die Fluoreszenzmarkierung durch Konjugation mit fluoreszierenden Farbstoffen. Als für eine Konjugation geeignete Positionen am Triarylalken-Grundgerüst boten sich einerseits eine phenolische Hydroxygruppe, wie in **29Z** ein Triarylalken mit nur einer Hydroxygruppe, andererseits die Aminofunktion an der C2-Seitenkette an, wie in **14h**.

Im Hinblick auf eine potentielle Anwendung der resultierenden Verbindungen in der FKS wurde Rhodamin B aufgrund seiner photophysikalischen Eigenschaften ausgewählt. Rhodamin B wurde über einen Hexylspacer mit den Triarylalkenen **14h** und **29Z** verbunden. Die resultierenden Verbindungen wurden auf ihre Rezeptoraffinität und ihre Fluoreszenzcharakteristika untersucht.

Infolge der Fluoreszenzmarkierung kam es zu einer starken Abnahme der Rezeptoraffinität, wodurch die erhaltenen Verbindungen sich nicht für einen Einsatz in der FKS eignen, auch die Fluoreszenzcharakteristika entsprechen noch nicht den Anforderungen.

Zur Verbesserung der Fluoreszenzeigenschaften könnte die Auswahl anderer Fluoreszenzfarbstoffe führen. Zur Erhöhung der Rezeptoraffinität könnte eine Verlängerung des Spacers, analog zu ICI 164 384 oder ICI 182 780, ebenso wie die Fluoreszenzmarkierung einer 4-OH-Gruppe auch von 1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenylalkenen und 1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)alkenen beitragen.