

Synthese und Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehungen von Methylphenidat-Derivaten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Julia Richert geb. Tokar

aus Donezk

Abstract

Methylphenidate (MPH) has been one of the most important drugs in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) for over 65 years. Many studies and research results have shown the biological effect of MPH on the human body and especially on the dopamine system. Nevertheless, the exact binding site, the so-called target, has not been identified yet. This is a great disadvantage since the relationship between the chemical structure and the pharmacological effect play an important role in drug discovery. For this reason, several research groups have pursued this question, and numerous MPH derivatives have been synthesized and biologically characterized to provide a better understanding of MPH's mode of action. Moreover, some pharmacophore models have been postulated according to which some new derivatives have been developed. However, based on the results published in recent years, the question arises whether these models are still relevant and correct. Hence, this thesis was devoted to the developing of synthetic approaches of new MPH derivatives and investigating the structure-activity relationships to review the existing pharmacophore model. Targeted and selective structural modifications should be used to conclude about the resulting effects. Several derivatives were successfully synthesized and the role of two stereocenters could be closely investigated. Besides, derivatives with different substitution patterns on the aromatic ring and at the benzylic position were synthesized. Moreover, new synthetic access to oxetane-containing derivatives was developed. Additionally, it was possible to biologically characterize all the synthesized derivatives and to analyze the relationship between structure and the biological effect.

Kurzzusammenfassung

Methylphenidat (MPH) zählt bereits seit über 65 Jahren zu den wichtigsten Arzneistoffen in der Therapie von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Viele Studien und jahrelange Forschungsergebnisse belegen die biologische Aktivität von MPH auf den menschlichen Körper und vor allem auf den Dopaminhaushalt. Ungeachtet dessen ist die exakte Bindungsstelle, das sogenannte Target, bis heute ungeklärt. Dies stellt einen enormen Nachteil dar, da in der Wirkstoffforschung der Zusammenhang zwischen der chemischen Struktur und der pharmakologischen Wirkung eine der entscheidenden Rollen spielt. Aus diesem Grund sind einige Forschungsgruppen dieser Fragestellung nachgegangen. Dabei wurden zahlreiche MPH-Derivate synthetisiert und biologisch charakterisiert, um ein besseres Verständnis über die Wirkungsweise des MPH zu schaffen. Zudem wurden einige Pharmakophor-Modelle postuliert, wodurch verschiedene neue Derivate entwickelt wurden. Betrachtet man die publizierten Ergebnisse der letzten Jahre stellt sich die Frage, inwieweit jene Modelle noch aktuell und richtig sind. Diese Arbeit widmete sich der Erarbeitung der synthetischen Zugänge zu neuen MPH-Derivaten sowie der Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehungen, mit dem Ziel, das bestehende Pharmakophor-Modell zu überprüfen und durch gezielte, punktuelle Strukturmodifikationen, Rückschlüsse auf die daraus resultierende Wirkung zu erhalten. Es gelang eine Reihe der Derivate zu synthetisieren, anhand derer die Rolle der beiden Stereozentren näher untersucht werden konnte. Darüber hinaus wurden Derivate mit verschiedenen Substitutionsmustern am aromatischen Ring und der benzylicischen Position synthetisiert. Abschließend wurde im Rahmen der Arbeit ein neuer synthetischer Zugang zu oxetanhaltigen-Derivaten entwickelt. Es gelang, alle synthetisierten Derivate biologisch zu charakterisieren und somit den Zusammenhang zwischen Struktur und Wirkung zu analysieren.