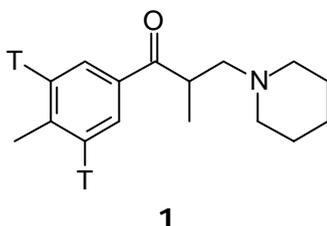


Zusammenfassung der Dissertation

Tolperison - alter Wirkstoff oder neue Leitstruktur

Im Mittelpunkt dieser Arbeit standen Untersuchungen zur Wirkungsweise und Pharmakologie von Tolperison. Bei dieser Substanz handelt es sich um das z.Z. am häufigsten verschriebene Medikament zur Behandlung schmerzhafter Muskelverspannungen. Die genaue Wirkungsweise und der Wirkort von Tolperison sind nicht genau bekannt, jedoch gibt es Hinweise darauf, daß Tolperison sowohl in zentralen als auch peripheren Bereichen kanalblockierende Eigenschaften besitzt.

Um diese Eigenschaften von Tolperison zu untersuchen, wurde der nicotinsche Acetylcholinrezeptor als Modellsystem benutzt. Zur genauen Analyse der Ligand Rezeptor Wechselwirkungen dienten Photoaffinitätsmarkierungen. Hierfür wurde zunächst ein tritiiertes Derivat von Tolperison (**1**) synthetisiert, das es ermöglichte, diesen Wirkstoff nach dem Markierungsexperiment im Proteingemisch lokalisieren zu können. Es gelang ein radioaktives Tolperison mit hoher spezifischer Aktivität darzustellen, dessen Absorption im Wellenlängenbereich von 270 nm für die Photoaffinitätsmarkierungen genutzt werden konnte. Die Ergebnisse dieser Markierungsexperimente deuten auf die bereits vermutete kanalblockierende Aktivität hin.



Für die Verwendung von Tolperison in einem weniger energiereichen Wellenlängenbereich, konnten verschiedene Synthesewege zu Tolperisonderivaten mit photolabiler Gruppe aufgezeigt werden. Dabei erwies sich die Synthese eines Azidotolperisons als sehr effizient.

Neben den präparativen Methoden wurden zum Vergleich der Wirkungsweise von Tolperison und anderer Muskelrelaxantien auch quantitative Struktur-Wirkungsbeziehungen (QSAR, engl.: Quantitative Structure Activity Relationship) durchgeführt. Dabei wurden die Strukturen unterschiedlicher zentraler Muskelrelaxantien mit den numerischen Werten ihrer biologischen Wirksamkeit quantitativ in Beziehung gesetzt. Als biologische Aktivitätsdaten wurden dabei die Ergebnisse unterschiedlicher pharmakologischer Tests aus der Literatur verwendet. Die so erhaltenen mathematischen Modelle dienten dazu, neben der Abschätzung der Wirksamkeit neuer Verbindungen zusätzlich Hinweise auf Tolperison-ähnliche Verbindungen durch Datenbankrecherchen zu erhalten und damit mögliche Kandidaten für verbesserte Muskelrelaxantien (Leitstrukturen) zu ermitteln.