

## 7 Thesen

1. Antidesmon, ein neuartiges pflanzliches Alkaloid, wurde auf seine Wirkung gegen humanpathogene Protozoen *in vitro* getestet.
2. Es fand sich eine bisher unbekannte Wirkung auf *Trypanosoma cruzi*, den Erreger der Chagas-Krankheit, für Antidesmon (IC50-Wert 0,04 µg/ml), die die Wirkung des Standardmedikamentes Benznidazol (IC50-Wert 0,6 µg/ml) übertraf.
3. Antidesmon zeigte keine wesentliche Wirkung gegen zwei weitere humanpathogene Trypanosomenspezies, *T. brucei rhodesiense* und *T. evansi*.
4. Zur genaueren Untersuchung dieses ungewöhnlich wirksamen Naturstoffes wurden sieben neu synthetisierte Antidesmon-Derivate sowie zwei natürliche Derivate vergleichend mit Antidesmon und einer Referenzsubstanz auf ihre antiparasitäre Aktivität *in vitro* untersucht.
5. Das Derivat AdOMeb wirkte in einer 90fach niedrigeren Konzentration als Benznidazol auf *T. cruzi* und übertraf mit einem IC50-Wert von 0,007 µg/ml die Wirksamkeit der Muttersubstanz Antidesmon. Zwei weitere Derivate, AdOL und AdAc, wirkten ebenfalls in niedrigerer Konzentration als Benznidazol.
6. In einem Zytotoxizitätstest konnte ausgeschlossen werden, daß die Aktivität der wirksamen Substanzen auf einer Schädigung der murinen Wirtszellen der Parasiten beruht. Für Antidesmon und AdOMeb ergaben sich hohe Werte für den Selektivitätsindex, ein Hinweis auf eine spezifische antiparasitäre Wirkung.
7. Antidesmon und AdoMeb zeigten schwache Wirksamkeit gegen *Leishmania donovani*, einen Erreger der viszeralen Leishmaniose.
8. Keine der Testsubstanzen erwies sich als aktiv gegen den Malariaerreger *Plasmodium falciparum*.
9. Im Zytotoxizitätstest mit humanen und murinen Zelllinien lag die Toxizität von Antidesmon zwischen der für die Vergleichssubstanzen Benznidazol und Mefloquin. Vorbereitend für Versuche an *T. cruzi*-infizierten Mäusen wurde in einem *in-vivo*-Experiment an gesunden Mäusen die höchste tolerierte Dosis von Antidesmon bei i.p.-Applikation mit 20 mg/kg festgestellt.
10. Mit Antidesmon wurde im Rahmen dieser Arbeit eine neue Leitstruktur zur Entwicklung dringend benötigter Medikamente gegen *T. cruzi* gefunden. Durch N-Methylierung am ersten Ring des Bicyclus konnte die Wirksamkeit der Muttersubstanz um das Fünffache gesteigert werden; gleichzeitig verringerte sich die Toxizität auf Säugetierzellen. Für die Wirkung von Antidesmon und seinen Derivaten wurde in Deutschland und international ein Patent erteilt.