

**Talipexol als Leitstruktur
zur Darstellung neuer Liganden
an D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Lars Stank

aus Oberhausen (Rheinland)

Düsseldorf, März 2018

aus dem Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichtersteller:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Holger Stark
2. Univ. Prof. Dr. Matthias Ulrich Kassack

Tag der mündlichen Prüfung: 11.06.2018

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf auf Anregung und unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. Dr. h.c. Holger Stark angefertigt.

Für das von ihm entgegengebrachte Vertrauen, die Auswahl des interessanten Themas und seine vielseitige Unterstützung danke ich Herrn Professor Stark herzlich.

Darüber hinaus richtet sich mein Dank an die Arbeitskreiskollegen Frau M.Sc. Stefanie Hagenow, Frau Apothekerin Annika Frank und Herrn Apotheker David Reiner für die Durchführung pharmakologischer Experimente. Den Laborkollegen Frau Dr. Aleksandra Zivkovic, Frau M.Sc. Anna Affini, Herrn B.Sc. Antonino Francesco La Rocca, Frau M.Sc. Natalie Dröge, Herrn M.Sc. Kiril Lutsenko, Herrn Apotheker Sicheng Zhong, Herrn Professor Dr. Mohammad Khanfar, Herrn M.Sc. Jens Hagenow, Frau Apothekerin Hjördis Janet Nikola Volka Brückmann, Frau Nora Stellisch, Herrn Heinz Mathew und Frau Kathrin Grau danke ich für die zahlreichen konstruktiven Gespräche und Hilfestellungen sowie die hervorragende Arbeitsatmosphäre.

Besonderer Dank gilt meinem Mentor, Herrn Professor Dr. Matthias Ulrich Kassack, für die Übernahme des Zweitgutachtens und die intensive Förderung während meiner wissenschaftlichen Anfänge, welche ich durch ihn sowie durch seine Mitarbeiter Frau Dr. Alexandra Hamacher und Herrn M.Sc. David Müller erhalten habe.

Für die ausgezeichnete Zusammenarbeit, sowohl im Rahmen des Studentenpraktikums „Chemie und Analytik der organischen Arznei-, Hilfs- und Schadstoffe“, als auch bei der engen Kooperation im chemisch-synthetischen Bereich, danke ich Herrn Professor Dr. Thomas Kurz und seiner gesamten Forschungsgruppe. Inniger Dank geht an Herrn Dr. Michael Leven, welcher mir in allen Phasen meiner wissenschaftlichen Tätigkeit zur Seite stand, sowie an Herrn Juniorprofessor Dr. Finn Kristian Hansen und Herrn Dr. Lukas Spanier, deren Anregungen zu Beginn meiner Tätigkeit entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Frau M.Sc. Yodita Asfaha und Herrn M.Sc. Marc Pflieger danke ich für ihre unermüdliche Unterstützung bei der Datenauswertung. Weiterhin danke ich Frau Beate Lungerich für ihre Hilfe bei der Reagenzienherstellung.

An die Kollegen aus der Forschungsgruppe von Herrn Professor Dr. Holger Gohlke, Herrn Apotheker Michele Bonus und Herrn Dr. Ido Ben-Shalom richtet sich mein Dank für die Hilfe bei der Erstellung von Abbildungen für die vorliegende Arbeit mithilfe von Vektor-Grafikprogrammen und bei der Auswertung von *Docking*-Experimenten sowie für die vielen heiteren Gespräche.

Herrn Apotheker Haress Ahmad Mangal aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie danke ich sehr herzlich für die rege Unterstützung durch das Korrekturlesen von Publikationsentwürfen und seinen enormen Rückhalt während meiner gesamten Zeit an der Heinrich-Heine-Universität.

Frau Apothekerin Nadine Ulrich, Herrn Apotheker Ilyas Chotan, Herrn Apotheker Fareed Ahmad Popal und Herrn Apotheker Christopher Böllert danke ich für die mustergültige und angenehme Zusammenarbeit bei unseren gemeinsamen Projektarbeiten, in deren Verlauf jeweils wichtige Syntheseschritte der vorliegenden Arbeit etabliert werden konnten.

Frau Gabriele Zerta danke ich für die Anfertigung der Elementaranalysen und ihre zahlreichen Ratschläge, Herrn Dr. Klaus Schaper und Frau Maria Beuer für die Aufnahme der Kernspinresonanzspektren, Herrn Dr. Peter Tommes und Herrn Ralf Bürgel für die Durchführung der Massenspektrometrie und Herrn Diplom-Ingenieur Stephan Hoffmann für die Hilfe bei der Schmelzpunktbestimmung.

Weiterer Dank gilt Herrn Dr. Claus Angermund Tluk von Toschanowitz und seinen Mitarbeitern aus dem Zentralen Chemikalienlager der Heinrich-Heine-Universität für die umfassende Beratung bei Fragestellungen zur fachgerechten Gefahrstoffentsorgung und das Bereitstellen von Labormaterialien und Chemikalien.

Für die unkomplizierte Zusammenarbeit und die zahlreichen Anregungen während der Umstrukturierung des Studentenpraktikums „Chemie und Analytik der organischen Arznei-, Hilfs- und Schadstoffe“ danke ich dem Vertreter des Fachschaftsrats Pharmazie der Heinrich-Heine-Universität, Herrn Armin Dabidian.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre Unterstützung und die stete Anteilnahme.

Abschließend richtet sich mein größter Dank an Frau Apothekerin Tanja Corinna Knaab für ihre wissenschaftlichen Beiträge zu meiner Arbeit und vor allem für ihren uneingeschränkten Beistand über die vergangenen Jahre.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Dopamin | 2 |
| 1.1.1 | <i>Biosynthese und Metabolismus</i> | 2 |
| 1.2 | Dopaminrezeptoren | 5 |
| 1.3 | Dopaminbedingte Krankheiten | 10 |
| 1.3.1 | <i>Morbus Parkinson</i> | 10 |
| 1.3.2 | <i>Schizophrenie</i> | 16 |
| 1.4 | Liganden an Rezeptoren der D ₂ -Familie | 19 |
| 1.4.1 | <i>Aporphin</i> | 19 |
| 1.4.2 | <i>Aminotetraline</i> | 21 |
| 1.4.3 | <i>Azepane</i> | 24 |
| 1.4.4 | <i>Arylpiperazine</i> | 26 |
| 1.4.5 | <i>Bitopische Liganden</i> | 29 |
| 1.5 | Zielsetzung | 31 |
| 2 | Chemischer Teil | 35 |
| 2.1 | Synthese von Thiazoloazepanen | 37 |
| 2.1.1 | <i>Talipexol</i> | 37 |
| 2.1.2 | <i>Darstellung des Azepanon-Bausteins</i> | 38 |
| 2.1.3 | <i>Kondensation zu Thiazoloazepanen</i> | 41 |
| 2.1.4 | <i>Deaminierung</i> | 45 |
| 2.2 | Thiazolylether | 47 |
| 2.3 | Synthese eines symmetrischen deaminierten Talipexol-Analogons | 48 |
| 2.4 | Amidsynthese | 49 |
| 2.5 | Kupplung an Arylpiperazine | 50 |
| 2.6 | Synthese eines Etrabamin-Analogons | 54 |
| 2.7 | Resümee | 55 |
| 3 | Pharmakologischer Teil | 57 |
| 3.1 | Methoden zur Charakterisierung | 58 |
| 3.1.1 | <i>Affinitäten an D_{2S}- und D₃-Rezeptoren</i> | 58 |
| 3.1.2 | <i>Affinitäten an H₃-Rezeptoren</i> | 59 |
| 3.1.3 | <i>Hemmung der MAO-A und MAO-B</i> | 59 |
| 3.1.4 | <i>Bestimmung der physikochemischen Eigenschaften und der Ligand Efficiency Metrics</i> | 60 |
| 3.2 | Ergebnisse der Bindungsstudien | 61 |
| 3.2.1 | <i>Monovalente Dopaminrezeptorliganden</i> | 61 |
| 3.2.2 | <i>Bitopische Dopaminrezeptorliganden</i> | 62 |
| 3.2.3 | <i>Thiazolylether</i> | 67 |
| 3.2.4 | <i>Hemmung der MAO-A/MAO-B-Aktivität</i> | 68 |

| | | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.3 | Physikochemische Eigenschaften und <i>Ligand Efficiency Metrics</i> | 70 |
| 3.4 | Diskussion..... | 72 |
| 4 | Zusammenfassung | 77 |
| 5 | Experimenteller Teil..... | 85 |
| 5.1 | Chemisch-experimenteller Teil | 86 |
| 5.1.1 | <i>Allgemeine Angaben.....</i> | <i>86</i> |
| 5.1.2 | <i>Allgemeine Synthesevorschriften.....</i> | <i>90</i> |
| 5.1.3 | <i>Synthesevorschriften und Analytik einzelner Verbindungen</i> | <i>93</i> |
| 5.2 | Pharmakologisch-experimenteller Teil..... | 127 |
| 5.2.1 | <i>Verdrängungsstudien an humanen D_{2S}- und D₃-Rezeptoren</i> | <i>127</i> |
| 5.2.2 | <i>Verdrängungsstudien an humanen H₃-Rezeptoren.....</i> | <i>128</i> |
| 5.2.3 | <i>Bestimmung der MAO-A- und MAO-B-Hemmung</i> | <i>128</i> |
| 5.2.4 | <i>Berechnung der log P/log D_{pH7,4}-Werte, der tPSA, der pK_b-Werte und des SEI.....</i> | <i>129</i> |
| 6 | Literaturverzeichnis | 131 |
| 7 | Anhang..... | 149 |
| 7.1 | Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Symbole | 150 |
| 7.2 | Eidesstattliche Erklärung | 153 |
| 7.3 | Publikationen..... | 155 |
| 7.4 | Lebenslauf | 157 |

1 Einleitung

1.1 Dopamin

Im Körper werden viele wesentliche physiologische Vorgänge durch das Einwirken von Botenstoffen reguliert. Dazu zählen Neurotransmitter, welche an chemischen Synapsen Signale zwischen Neuronen übertragen. Die biogenen Amine Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Histamin, Serotonin und Acetylcholin bilden eine bedeutsame Klasse unter den Neurotransmittern. Dopamin wurde erstmals 1910 wegen der strukturellen Ähnlichkeit zu Adrenalin synthetisch dargestellt. Aufgrund seines im Gegensatz zu anderen phenolischen Aminen geringeren Einflusses auf den arteriellen Blutdruck wurde es vorerst wenig beachtet [Barger & Ewins, 1910]. 1939 wurde Dopamin dann eine physiologische Bedeutung zugesprochen. Es wurde zunächst allerdings nur als Vorstufe des Neurotransmitters Adrenalin betrachtet. Erst 1957 lieferte Arvid Carlsson den entscheidenden Beweis für die Funktion von Dopamin als eigenständiger Transmitter. Dafür erhielt er zusammen mit Eric Kandel und Paul Greengard im Jahr 2000 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin [Carlsson, 2002; Marsden, 2006]. Zusammen mit Adrenalin und Noradrenalin gehört Dopamin zur Neurotransmitterklasse der Katecholamine. Da Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, muss es einerseits in der Peripherie vom Nebennierenmark und andererseits im zentralen Nervensystem in Neuronen separat hergestellt werden. Neben der Biosynthese ist daher auch die Funktion des Dopamins zwischen Peripherie und zentralem Nervensystem unabhängig und verschieden vom jeweils anderen Bereich [Meiser *et al.*, 2013]. Die vorliegende Arbeit setzt sich gezielt mit den Einflüssen Dopamins und dopaminähnlicher Bausteine im zentralen Nervensystem auseinander.

Im menschlichen zentralen Nervensystem werden etwa 400.000 dopaminerge Neurone vermutet, was gemessen an der Gesamtmenge der dort befindlichen Neurone einem Anteil von weniger als einem Prozent entspricht [Harsing, 2008]. Trotz dieser vergleichsweise geringen Anzahl sind dopaminerge Neurone an der Regulierung wesentlicher Gehirnfunktionen beteiligt, dazu zählen die Motorik, die Motivation und das Arbeitsgedächtnis [Chinta & Andersen, 2005]. Zudem wird Dopamin in allen katecholaminergen Neuronen gebildet. Davon gelten aber nicht alle als dopaminerg, da in vielen Neuronen Dopamin unmittelbar in Noradrenalin umgewandelt wird.

1.1.1 Biosynthese und Metabolismus

Grundlegend für die Biosynthese von Dopamin ist die Expression der Tyrosin-Hydroxylase (TH, EC-Nummer 1.14.16.2), dem Schrittmacherezym der Dopaminsynthese, in den jeweiligen Gewebetypen. Die TH nutzt als Substrat die Aminosäure Tyrosin, welche über den L-Aminosäuretransporter (LAT1, EC-Nummer 3.6.3.22) ins Zellinnere aufgenommen wird. Tyrosin wird unter Katalyse der TH eine

Hydroxygruppe in *meta*-Position zum aliphatischen Rest eingefügt, sodass sich eine Katechol-Teilstruktur bildet (Abb. 1.1). Die gebildete Aminosäure ist 3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA). Die Expression der TH ist ein Charakteristikum katecholaminerger Neurone. L-DOPA wird rasch über die DOPA-Decarboxylase (DDC, EC-Nummer 4.1.1.28) zu Dopamin umgesetzt. Da die DDC auch viele weitere L-Aminosäuren im Körper umsetzt, ist sie deutlich weniger spezifisch verbreitet als die TH.

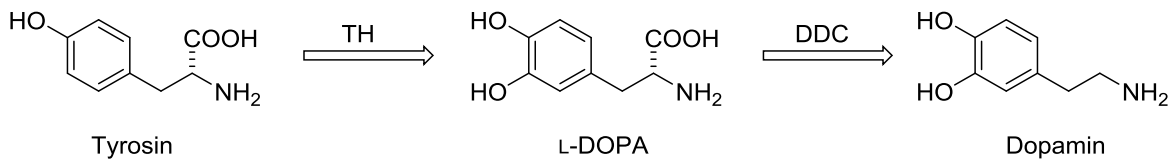


Abbildung 1.1: Biosynthese von Dopamin. TH: Tyrosin-Hydroxylase, DDC: DOPA-Decarboxylase

Dopamin wird vom Zytosol der Neurone aus über den vesikulären Monoamintransporter 2 (VMAT2) in Speichergefäße (Vesikel) transportiert. Nach neuronaler Erregung erfolgt die Freisetzung von Dopamin in den synaptischen Spalt über Exozytose dieser Speichergefäße. Im synaptischen Spalt bindet Dopamin an prä- oder postsynaptisch lokalisierte Dopaminrezeptoren. An der Präsynapse kann es über den Dopamintransporter (DAT) zurück ins Neuron aufgenommen und erneut gespeichert werden.

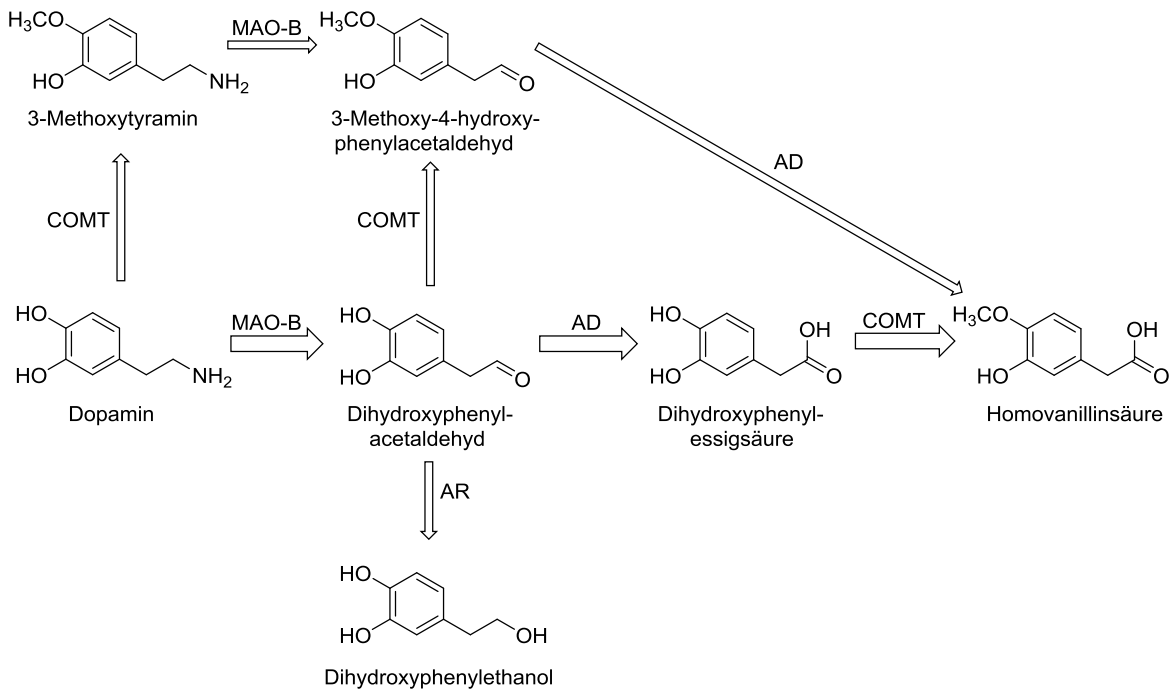


Abbildung 1.2: Dopaminabbau. MAO-B: Monoaminoxidase-B, AD: Aldehyddehydrogenase, AR: Alkoholreduktase, COMT: Katechol-O-Methyltransferase

Der Hauptabbauweg des Dopamins besteht im ersten Schritt in der Oxidation zu Dihydroxyphenylacetaldehyd durch die Monoaminoxidase (MAO, EC-Nummer 1.4.3.4) (Abb. 1.2). Der Aldehyd wird größtenteils durch die Aldehyddehydrogenase (AD, EC-Nummer 1.2.1.3) weiter zu Dihydroxyphenylethansäure oxidiert, seltener durch die Alkoholreduktase (AR, EC-Nummer 1.1.1.21) zu Dihydroxyphenylethanol reduziert. Die in der äußeren Membran der Mitochondrien lokalisierte MAO existiert in den Isoformen MAO-A und MAO-B. Zu beiden weist Dopamin Affinität auf, dennoch wird es meist durch MAO-B umgesetzt, da diese die vorherrschende Isoform in dopaminergen Neuronen ist.

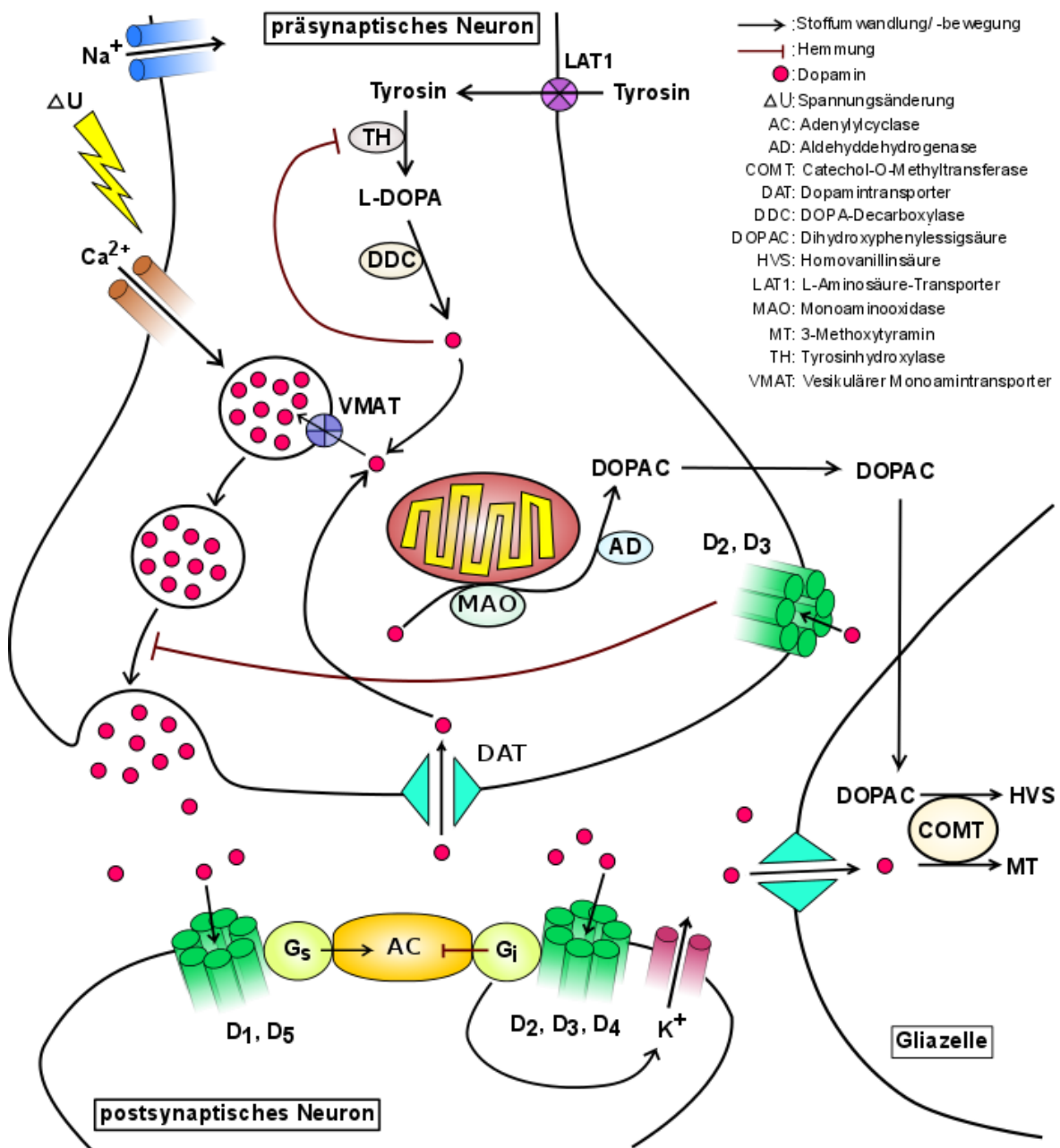


Abbildung 1.3: Dopamin – Stoffwechsel und Signalübertragung. Modifiziert nach [Knab & Lightfoot, 2010].

Weiterhin kann im synaptischen Spalt befindliches Dopamin oder die erwähnten Abbauprodukte durch umliegende Gliazellen aufgenommen werden. Diese exprimieren zusätzlich das Enzym Katechol-O-Methyltransferase (COMT, EC-Nummer 2.1.1.6), welches die Methylierung der 3-Hydroxygruppe von Katecholen katalysiert. Als Substrat können Dopamin und Dihydroxyphenylacetaldehyd dienen, welche nach Methylierung oxidativ zu Homovanillinsäure umgesetzt werden. Zumeist wird jedoch unmittelbar Dihydroxyphenylelessigsäure durch COMT zu Homovanillinsäure methyliert. Eine weitere Abbaureaktion ist die Umsetzung von Dopamin und seinen Abbauprodukten über eine Phase-II-Reaktion in Form von O-Glukuronidierung oder O-Sulfatierung. Dies spielt jedoch in der Peripherie eine entscheidendere Rolle als im zentralen Nervensystem [Meiser *et al.*, 2013].

1.2 Dopaminrezeptoren

1972 wurde festgestellt, dass bereits geringe Dopaminkonzentrationen in Homogenaten vom aus Ratten gewonnenen Nucleus caudatus die Adenylylcyclase stimulieren. Somit wurde die Tatsache, dass Dopamin über *Second Messenger* wie zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) Signale überträgt und über eigene Rezeptoren im Gehirn verfügt, als immer wahrscheinlicher eingestuft [Kebabian *et al.*, 1972]. 1975 wurden Verdrängungsstudien durchgeführt, bei denen der antipsychotisch wirkende Dopaminrezeptorligand Haloperidol in Tritium-markierter Form bestimmte Bindestellen im Striatum aufdeckte. Diese Stellen wurden wiederum von Tritium-markiertem Dopamin mit höherer Affinität besetzt als von allen anderen Neurotransmittern und wurden damals dem ‚antipsychotischen-/Dopamin-Rezeptor‘ zugewiesen [Seeman *et al.*, 1975]. Heute wird diese Rezeptorfamilie als ‚D₂-ähnliche Dopaminrezeptoren‘ bezeichnet. Zudem wurde beobachtet, dass die Nebenschilddrüse von Rindern Dopaminrezeptoren enthält, welche die Adenylylcyclase aktivieren, wohingegen laktotrophe Zellen Dopaminrezeptoren enthalten, welche die Adenylylcyclase inhibieren. Dies führte erstmals zur Unterteilung der Dopaminrezeptoren in die D₁- und die D₂-Dopaminrezeptorsubtypen [Kebabian & Calne, 1979].

Mittlerweile sind fünf Subtypen, die D₁- bis D₅-Dopaminrezeptoren bekannt (Tab. 1.1). Alle davon sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Diese sind im Aufbau durch sieben transmembranäre Domänen und jeweils drei intra- und drei extrazelluläre Schleifen gekennzeichnet. Die Einteilung in D₁-ähnliche und D₂-ähnliche Dopaminrezeptoren in Abhängigkeit ihres Kopplungsverhaltens zur Adenylylcyclase wurde beibehalten. Die D₁- und D₅-Rezeptoren bilden die Gruppe der D₁-ähnlichen Subtypen, sind G_s-gekoppelt und stimulieren die Adenylylcyclase. Auf der anderen Seite setzt sich die Gruppe der

D₂-ähnlichen Rezeptoren aus den D₂-, D₃- und D₄-Rezeptorsubtypen zusammen, welche G_i-gekoppelt sind und durch Hemmung der Adenylylcyclase oder Öffnung von Kaliumkanälen inhibitorisch wirken. Im zentralen Nervensystem werden am häufigsten in abnehmender Reihenfolge D₁-, D₂-, D₃-, D₅- und D₄-Dopaminrezeptoren exprimiert [Marsden, 2006]. Innerhalb der D₁-ähnlichen und D₂-ähnlichen Familien weisen die jeweiligen Rezeptorsubtypen eine hohe Sequenzhomologie auf (Abb. 1.4). Zudem haben Klonierungsversuche gezeigt, dass die für D₂-ähnliche Dopaminrezeptoren codierende Gene allesamt Introns enthalten, die für die D₁-ähnlichen codierenden jedoch nicht [Lefkowitz & Caron, 1988; Sokoloff *et al.*, 1990]. Diese Beobachtungen bekräftigten die Vermutung, dass die D₁-Gruppe und die D₂-Gruppe auf zwei verschiedene Urgene zurückgehen.

| | D ₁ | D ₂ | D ₃ | D ₄ | D ₅ | |
|----------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------------|
| D ₁ | | 21 | 21 | 18 | 49 | Gesamtsequenz [% Übereinstimmung] |
| D ₂ | 43 | | 50 | 32 | 20 | |
| D ₃ | 41 | 79 | | 34 | 20 | |
| D ₄ | 39 | 51 | 53 | | 19 | |
| D ₅ | 79 | 45 | 41 | 40 | | |
| Transmembranärer Bereich [% Übereinstimmung] | | | | | | |

Abbildung 1.4: Identitätsmatrix der Dopaminrezeptorsubtypen bezogen auf ihre Gesamtsequenz (grün) bzw. die transmembranären Bereiche (rot). Modifiziert nach [Böckler, 2006].

Daraus geht zudem hervor, dass durch alternatives *Splicing* verschiedene Phänotypen der D₂-ähnlichen Dopaminrezeptoren gebildet werden können. Die zwei bedeutsamsten Isoformen des D₂-Dopaminrezeptors wurden D_{2S} („*short*“) und D_{2L} („*long*“) genannt, was auf die Entdeckung zurückgeht, dass die D_{2L}-Variante in der dritten intrazellulären Schleife um 29 Aminosäuren länger ist als die kürzere Isoform D_{2S} [Dal Toso *et al.*, 1989]. Der D_{2L}-Rezeptor ist vorrangig postsynaptisch lokalisiert, der D_{2S}-Rezeptor hingegen vorrangig präsynaptisch. Präsynaptisch lokalisierte D₂-Rezeptoren dienen als Autorezeptoren [Neve & Neve, 1997]. Über sie drosselt Dopamin aufgrund des inhibitorischen Kopplungsverhaltens der D₂-ähnlichen Dopaminrezeptoren seine eigene

vesikuläre Ausschüttung [Khan *et al.*, 1998]. Vom D₃-Rezeptor wurden mehrere *Splicing*-Varianten beschrieben. Von diesen spielen nur die längste Variante, einfach nur als D₃-Rezeptor bekannt, sowie die D_{3s}(„short“)-Isoform eine übergeordnete Rolle. Beide Isoformen sind sowohl prä- als auch postsynaptisch lokalisiert [Levant *et al.*, 1999]. Die anderen Isoformen sind inaktiv, ihre Funktion ist nicht geklärt. Es wird spekuliert, dass sie als Bestandteil von Rezeptorkomplexen in Form von Dimeren oder Oligomeren einen Einfluss auf die Signaltransduktion haben [Snyder *et al.*, 1991; Giros *et al.*, 2013].

Einzigartig entlang der Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren sind allelische Variationen des für den D₄-Rezeptor codierenden Gens [van Tol *et al.*, 1991]. Die Variationen wirken sich auf die Anzahl der Wiederholungen einer bestimmten Aminosäuresequenz in der dritten intrazellulären Schleife des D₄-Dopaminrezeptors aus. Diese Sequenz wird vorrangig viermal wiederholt, bis zu elf Wiederholungen konnten aber schon bei menschlichen D₄-Rezeptoren beobachtet werden [van Tol *et al.*, 1992]. Die Bedeutung dieser Variation ist ungeklärt. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass die Affinität des Neuroleptikums Clozapin zum D₄-Dopaminrezeptor entlang dieser allelischen Variationen differiert [van Tol *et al.*, 1991].

Tabelle 1.1: Allgemeine Übersicht über die Subtypen der Dopaminrezeptoren. Modifiziert nach [Marsden, 2006].

| | D ₁ | D ₂ (short/long) | D ₃ | D ₄ | D ₅ |
|---------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|----------------|-----------------|
| Chromosomale Lokalisation | 5q 35.1 | 11q 22-23 | 3q 13.3 | 11q 15.5 | 4q 15.1-16.1 |
| Introns | nein | ja | ja | ja | nein |
| Aminosäuren | 446 | 443 („long“) | 400 | 387 | 477 |
| Zelluläre Antwort | AC↑ | AC↓ | AC↓ | AC↓ | AC↑ |

AC: Adenylylcyclase, ↑: Stimulation, ↓: Hemmung

Der D₃-Rezeptor wurde 2010 kristallisiert und einer Röntgenstrukturanalyse unterzogen [Chien *et al.*, 2010]. Um die Kristallisation zu erleichtern und die Thermostabilität zu erhöhen, wurde der Rezeptor jedoch modifiziert. Ein Leucinrest an Position 119 wurde gegen Tryptophan getauscht, ein großer Teil der dritten intrazellulären Schleife wurde entfernt und mit einem Lysozym fusioniert. Der Rezeptor bindet den Dopaminrezeptorantagonisten Eticloprid (Abb. 1.6). Wie bei G-Protein gekoppelten Rezeptoren der Klasse A üblich, bindet der Ligand Eticloprid tief im transmembranären Bereich, welcher über eine Pore vom extrazellulären Raum aus zugänglich ist. Gerade dieser Bereich ist hochkonserviert und zeigt eine starke Sequenzübereinstimmung entlang der D₂-ähnlichen Rezeptoren [Shi & Javitch, 2002].

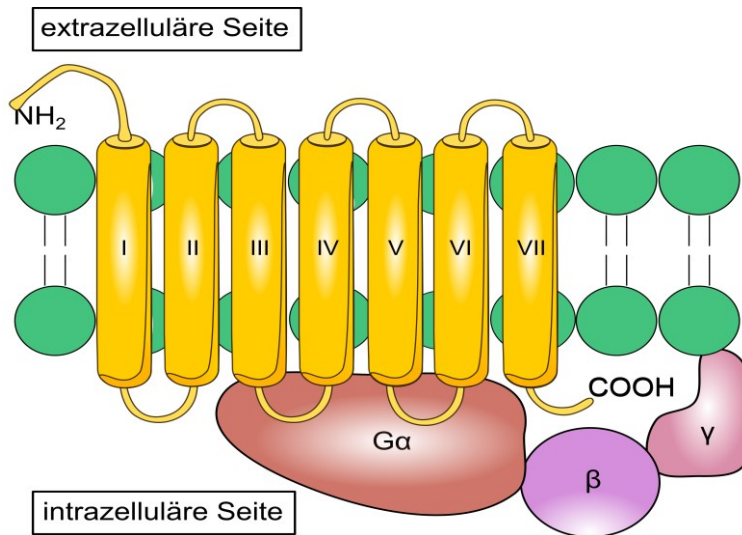


Abbildung 1.5: G-Protein-gekoppelter Rezeptor in Zellmembran (schematisch) modifiziert nach [Lüllmann *et al.*, 2014].

Anhand der Röntgenstrukturanalyse lässt sich erkennen, dass das unter physiologischem pH-Wert protoniert vorliegende tertiäre Amin des Eticloprid eine Salzbrücke zu einer Carboxylatgruppe eines Aspartatrests in Position 110 (Asp 110) in der Bindetasche ausbaut. Weiterhin befindet sich in der Bindetasche eine hydrophobe Stelle, bestehend aus je zwei Phenylalanin- (Phe 345, Phe 346), Valin- (Val 111, Val 189) und Serin-Resten (Ser 192, Ser 193), welche sich auf die transmembranären Domänen drei, fünf und sechs verteilen, und einem Isoleucin-Rest (Ile 183) in der zweiten extrazellulären Schleife, an der der aromatische Rest des Eticloprids bindet.

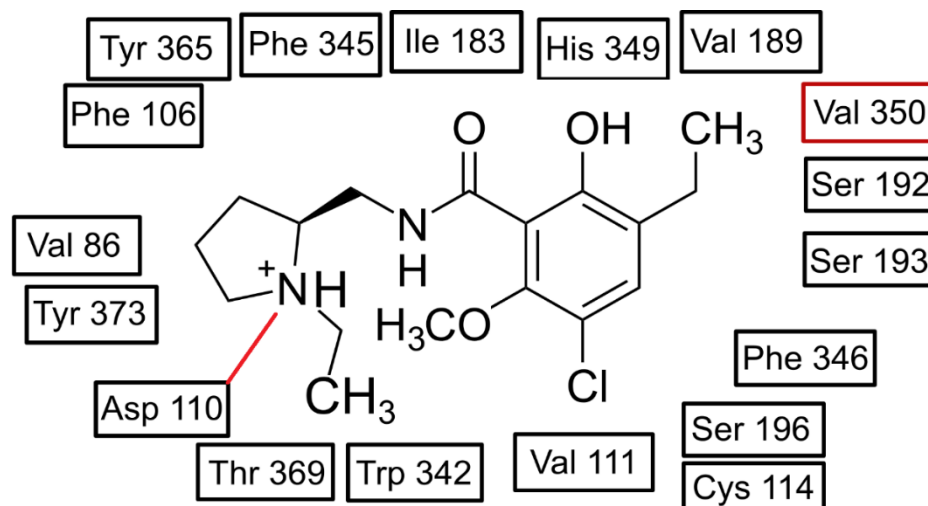


Abbildung 1.6: Strukturformel von Eticloprid und die Aminosäurereste, welche die Bindetasche des D₃-Dopaminrezeptors bilden. Die ionische Wechselwirkung zwischen Asparaginsäure 110 und dem Ammoniumion ist durch eine rote Linie hervorgehoben. Einzig Valin 350 (rot umrandet) ist in der Bindetasche des D₂-Rezeptors durch einen anderen Aminosäure-Rest (Isoleucin) ersetzt. Modifiziert nach [Chien *et al.*, 2010].

Die Schwierigkeiten in der Entwicklung subtypspezifisch bindender Strukturen werden zusätzlich dadurch deutlich, dass von 18 Aminosäuren, die im D₃-Rezeptor an der Ligandeninteraktion des Eticloprids beteiligt sind, 17 im D₂-Rezeptor identisch vorliegen. Vergleiche mit einem Homologiemodell des D₂-Dopaminrezeptors im Jahr 2010 legten nahe, dass Selektivität zum D₃-Rezeptor gegenüber dem D₂-Rezeptor erreicht werden könne, indem der Aminbaustein über einen Butyl-Linker verlängert wird, sodass beim gebundenen Liganden ein chemischer Rest in Richtung des extrazellulären Raums ragt. Dort variieren die beiden Dopaminrezeptorsubtypen stärker [Chien *et al.*, 2010]. 2018 wurde erstmals auch die Röntgenkristallstruktur des D₂-Dopaminrezeptors aufgeklärt [Wang *et al.*, 2018]. Die Kristallisation des D₂-Dopaminrezeptors erfolgte dabei in Gegenwart des Neuroleptikums Risperidon. Wang und Kollegen stellten aus dem Vergleich der Röntgenstrukturen des D₂- und des D₃-Dopaminrezeptors heraus, dass an die orthosterische Bindetasche des D₂-Dopaminrezeptors eine Kavität angrenzt, welche beim D₃-Dopaminrezeptor nicht vorhanden ist (Abb 1.7).

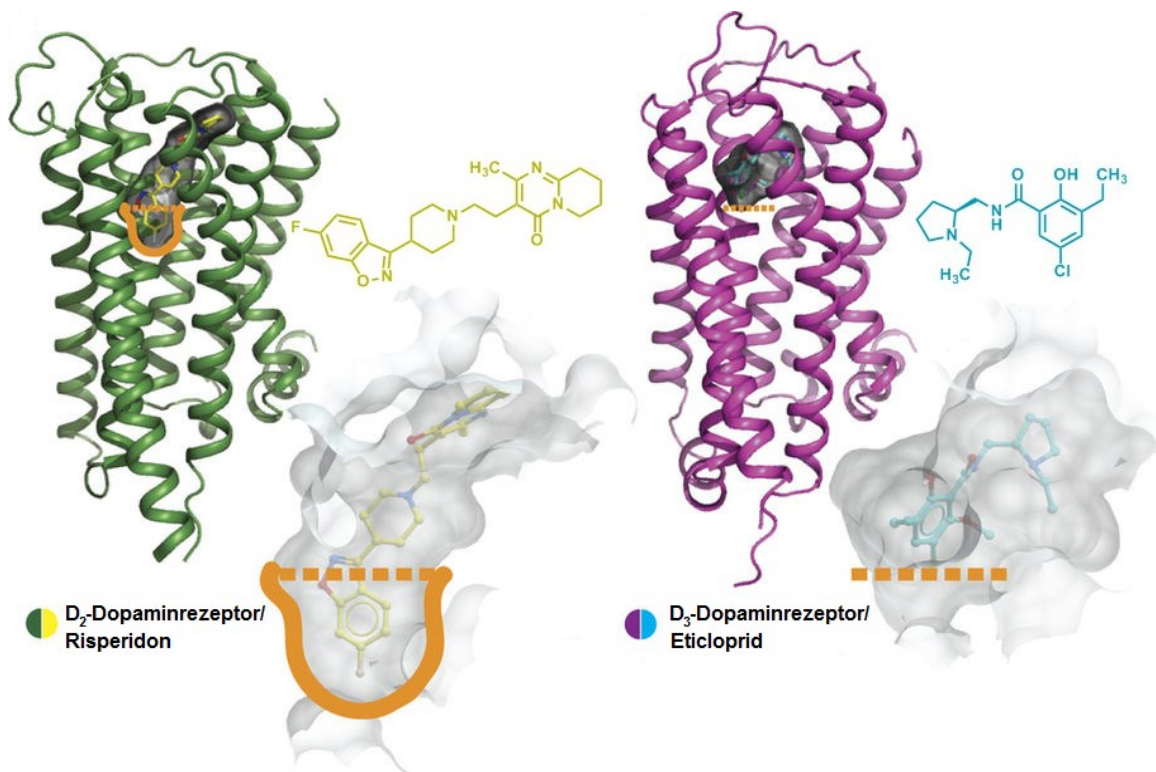


Abbildung 1.7: Röntgenkristallstruktur des D₂-Dopaminrezeptors in Komplex mit Risperidon (links) und des D₃-Dopaminrezeptors in Komplex mit Eticloprid (rechts). Die orangefarbene Linie markiert die Kavität des D₂-Rezeptors, welche an die orthosterische Bindetasche angrenzt. Modifiziert nach [Wang *et al.*, 2018].

Darüber hinaus sind Verbände aus G-protein gekoppelten Rezeptoren bekannt, welche Dopaminrezeptor-Protomere enthalten [Strange, 2005]. Dabei existieren neben Homodimeren und -oligomeren aus mehreren identischen Dopaminrezeptorsubtypen auch Heterodimere aus verschiedenen Dopaminrezeptorsubtypen wie D₁-/D₂-, D₁-/D₃-,

D₂-/D₃-, D₂-/D₄- und D₂-/D₅-Rezeptordimere. Ferner existieren Heterodimere aus Dopaminrezeptoren und Nukleosidrezeptoren in Form von A₁-/D₁-, A_{2A}-/D₂- und A_{2A}-/D₃-Heteromeren sowie dem H₃-Histaminrezeptor in Form von H₃-/D₂-Heteromeren [Hillion *et al.*, 2002; Perreault *et al.*, 2010; Perreault *et al.*, 2013]. Zu beachten ist, dass sich bei Rezeptordimeren sowohl die Bindungseigenschaften als auch die nachgeschaltete Signalübertragung gegenüber den Monomeren ändern können [Perreault *et al.*, 2010]. So wurden Heterodimere aus dem D₁- und dem D₂-Dopaminrezeptor beschrieben, die mit einem G_q-Rezeptor koppeln [Lee *et al.*, 2004]. *In vitro* konnte zudem gezeigt werden, dass bestimmte bitopische Dopaminrezeptorliganden die Koexpression von Dopaminrezeptoren zugunsten der Dimere beeinflussen [Tabor *et al.*, 2016]. Inwiefern dies einen therapeutischen Nutzen haben kann, ist noch ungeklärt.

1.3 Dopaminbedingte Krankheiten

Sowohl eine gesteigerte als auch eine zu niedrige dopaminerge Transmission im zentralen Nervensystem kann zu Erkrankungen führen, von denen die beiden häufigsten im Folgenden vorgestellt werden.

1.3.1 Morbus Parkinson

1.3.1.1 Krankheitsbild und Pathophysiologie

Der Name der Parkinsonkrankheit geht auf den britischen Arzt James Parkinson zurück, welcher 1817 die Symptome der auch als *shaking palsy* (Schüttellähmung) bekannten Erkrankung erstmals beschrieb [Parkinson, 1817]. Bei Morbus Parkinson handelt es sich um eine progressive neurodegenerative Krankheit. Die Prävalenz bei über 65-Jährigen beträgt in Deutschland 1,8 %. Damit stellt Morbus Parkinson nach der Alzheimer-Krankheit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung dar [Winklhofer & Haass, 2010; Beitz, 2014]. Gekennzeichnet ist die Parkinson-Krankheit durch die Kardinalsymptome Rigor (Muskelstarre), Tremor (Muskelzittern), Bradykinese (verlangsamte Bewegung) und posturale Instabilität.

Ein fortschreitender Untergang dopaminergener Neurone in der Substantia nigra (schwarze Substanz) wird für die Entstehung dieser Symptome verantwortlich gemacht. Den Namen verdankt die Substantia nigra ihrer starken Pigmentierung und der daraus resultierenden leichten anatomischen Auffindbarkeit. Die Pigmentierung ist durch den hohen Melaningehalt des dunklen verdichteten Teils (Pars compacta, SNc) und dem hohen Eisengehalt des rötlichen vernetzten Teils (Pars reticulata, SNr), den beiden Gewebetypen der Substantia nigra, bedingt. Als Ausgangspunkt des nigrostriatalen Systems ist die Substantia nigra an der Verarbeitung von Signalen beteiligt, welche die

unbewusste und die grobe Motorik steuern. Vom Präfrontalkortex und Präzentralkortex verlaufen afferente Neurone zur Substantia nigra. Diese Verknüpfung sorgt dafür, dass ein Vorhaben aus der komplexen Informationsverarbeitung Bewegungen anregen kann. Efferenzen der Substantia nigra verlaufen vor allem zum Corpus Striatum (kurz Striatum, Streifenkörper), welcher als Bestandteil der Basalganglien die Bewegungsinitiation fördert [Bösel, 2006]. Den Namen erhielt das Striatum aufgrund der feinen Streifen aus grauer Substanz, welche die Hauptbestandteile des Striatums, den Nucleus caudatus (Schwanzkern) und das Putamen (Schalenkern), verbinden. Dort werden sowohl D₁-, als auch D₂-Dopaminrezeptoren exprimiert [Usiello *et al.*, 2000]. Die unter Therapie mit klassischen Antipsychotika auftretenden Bewegungsstörungen lassen sich auf eine Blockade der dort befindlichen Dopaminrezeptoren zurückführen [Marsden, 2006]. Bei gesunden Menschen herrscht im Striatum eine hohe Dopaminkonzentration. Diese nimmt jedoch pro Lebensjahrzent um etwa zehn bis 13 Prozent ab. Bei Morbus Parkinson kann die Dopaminkonzentration infolge des krankheitsbedingten Untergangs dopaminerger Neurone der Pars compacta noch drastischer sinken, was die entsprechenden Störungen in der Motorik auslöst [Birkmayer & Riederer, 1986]. Der Zellverlust in der Substantia nigra ist in seiner Ursache nicht vollständig geklärt. Es steht jedoch fest, dass es sich um multifaktorielle Auslöser handelt.

Einer dieser Auslöser ist die Bildung von zellschädigenden Proteinaggregaten, genannt Lewy-Körper [Spillantini *et al.*, 1997]. Sie setzen sich zu großen Teilen aus dem Protein α -Synuklein zusammen. Es kommt physiologisch gelöst und an Membranstrukturen gebunden im Zytosol von Neuronen vor. Fehlfaltung des α -Synukleins kann jedoch zum Verlust der Membranbindung führen. Unter Ausbildung starrer β -Faltblattstrukturen aggregiert es und bildet neurodegenerative Proteineinschlüsse [Braak & Tredici, 2010; Perrin *et al.*, 2000]. Genetische Defekte von Proteinen, deren Funktion mit der Reparatur oder dem Abbau fehlgefalteten α -Synukleins verknüpft ist, erhöhen die Disposition für Morbus Parkinson [Chai & Lim, 2013; Polymeropoulos *et al.*, 1997]. Vorrangig sind Neurone, welche sich in ihrer Morphologie durch lange, dünne Axone und geringe Myelinisierung auszeichnen, anfällig für Degeneration durch solche Proteinaggregate. Dies führt zu einer einzigartigen Verteilung von Zellläsionen im zentralen Nervensystem im Zuge der Lewy-Pathologie. Hiervon werden zunächst das enterische nervöse System, vagale Hirnnervkerne und der Bulbus olfactorius (Riechkolben), später die Amygdala (Mandelkernkomplex) und zuletzt der Temporallappen (Schläfenlappen), der Neokortex (motorischer Teil der Großhirnrinde) und die Substantia nigra betroffen. Aufgrund dieses Verteilungsmusters wurden die Braak-Stadien definiert, welche den Fortschritt neuronaler Schäden einordnen [Braak *et al.*, 2003]. In den ersten Stadien, lange vor den pathologischen Beeinträchtigungen der Substantia nigra, treten durch Schädigungen des

enterischen und vagalen nervösen Systems sowie des Bulbus olfactorius. Nonmotorsymptome wie Obstipation, orthostatische Hypotonie, Tagesmüdigkeit und Störungen des Geruchssinns auf [Georgiopoulos *et al.*, 2015]. Die Läsionen der Amygdala, welche die Verarbeitung von Emotionen beeinflusst, führen bei Betroffenen zu Verhaltensstörungen und Depressionen als Vorläufer der Motorsymptome [Yoshimura *et al.*, 2005; Hu *et al.*, 2015]. Im späteren Stadium der Lewy-Pathologie werden zunehmend der Neokortex und die Substantia nigra betroffen. Neben der Manifestation der typischen motorischen Parkinson-Symptome kann in diesem Stadium auch der Temporallappen geschädigt werden, was zu kognitiven Beeinträchtigungen führt [Braak & Tredici, 2010; Saito *et al.*, 2003].

Daneben gelten mitochondriale Dysfunktion und oxidativer Stress als weitere Auslöser für den Untergang dopaminerger Neurone der Substantia nigra. Ursache oxidativen Stresses ist unter anderem der Abbau des Dopamins durch Monoaminoxidasen. Sie katalysieren die Reaktion biogener Amine, darunter die Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin, mit Wasser und Sauerstoff zum entsprechenden Aldehyd, Wasserstoffperoxid und Ammoniak. Als prosthetische Gruppe ist ein Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) an der Reaktion beteiligt. Der genaue Mechanismus dieser oxidativen Deaminierung ist nicht vollständig geklärt. Ein Hydridtransfer vom jeweiligen Amin auf das FAD gilt als entscheidend [Gaweska & Fitzpatrick, 2011]. Das in diesem Zuge gebildete Imin hydrolysiert dann zum entsprechenden Aldehyd und Ammoniak, während das reduzierte FAD (FADH₂) durch Sauerstoff zurückoxidiert wird, wobei sich Wasserstoffperoxid bildet. Letzteres ist mitverantwortlich für die Hypothese, der Dopaminmetabolismus führe zu einer Autotoxizität des Dopamins. Zwar kann Wasserstoffperoxid durch die Glutathionperoxidase inaktiviert werden, allerdings ist das Aufkommen des Kofaktors Glutathion in der Substantia nigra vergleichsweise gering [Musshoff *et al.*, 2010]. Dies ist bei an Morbus Parkinson Erkrankten noch stärker ausgeprägt [Riederer *et al.*, 1989]. Als Konsequenz kann Wasserstoffperoxid akkumulieren und mit Fe²⁺-Ionen, wie sie etwa in der Pars reticulata in relativ hoher Konzentration vorkommen, über eine FENTON-Reaktion hochreaktive Hydroxyradikale bilden. Diese können durch Reaktionen mit grundlegenden Zellstrukturen dopaminerger Neurone zu Schädigungen führen [Mandel *et al.*, 2005]. Mitochondrien können durch das Einwirken von solchen reaktiven Sauerstoffspezies ihre Integrität verlieren, was oft zum Zelltod führt [Alam & Schmidt, 2002]. Ferner können Mitochondrien durch Fremdstoffe wie das Insektizid Rotenon und das bei der Herstellung des Suchtstoffs MPPP (1-Methyl-4-phenyl-4-propion-oxy-piperidin) anfallende Nebenprodukt MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) geschädigt werden. Beide Substanzen können die Blut-Hirn-Schranke passieren. MPTP wird in nicht-dopaminergen Neuronen durch die MAO-B zu

MPDP⁺ (1-Methyl-4-phenyl-2,3-dihydropyridinium) umgesetzt, welches zu MPP⁺ (1-Methyl-4-phenyl-pyridinium) oxidiert [Przedborski & Vila, 2003]. Letzteres wird in den Extrazellulärraum freigesetzt und über den Dopamintransporter in dopaminerge Nerven aufgenommen, weshalb Mitochondrien dopaminerger Neurone besonders durch den Einfluss von MPP⁺ gefährdet sind. Es schädigt genauso wie Rotenon den Komplex I der mitochondrialen Atmungskette, was zum Zelltod führen kann [Kopin, 1987]. Dies erklärt, warum nach intravenöser Applikation der Droge MPPP bei Konsumenten chronische Parkinsonsymptome auftreten [Langston *et al.*, 1983]. Ebenso erklärt es, warum die Morbus Parkinson-Erkrankungsrate bei Menschen mit Kontakt zu Pestiziden, die Rotenon enthalten, signifikant erhöht ist [Betarbet *et al.*, 2000].

Neurotoxine wie MPTP werden für pharmakologische Testmodelle genutzt. Hierbei werden die Toxine den Versuchstieren appliziert, sodass gezielt dopaminerge Neurone zerstört und Motorsymptome ausgelöst werden. An vorbehandelten Tieren kann dann der Einfluss von Substanzen auf die Bewegungskontrolle geprüft werden. Neben einem MPTP-basiertem Tiermodell, welches vor allem beim Affen ein vergleichsweise realistisches Bild der Parkinsonkrankheit simuliert, ist auch ein auf dem Neurotoxin 6-Hydroxydopamin basiertes Modell gängig [Schober, 2004; Schmidt & Fergert, 2001; Langston *et al.*, 1999].

1.3.1.2 Dopaminerge Parkinsontherapie

Die medikamentöse Behandlung des Morbus Parkinson konzentriert sich zu großen Teilen auf die Dopamin-Ersatztherapie. Dazu gehört auch die Therapie mit dem erstmals zur Behandlung der Parkinsonkrankheit zugelassenen Arzneistoff, dem hochwirksamen Dopamin-Vorläufer L-DOPA. Dieser kann im Gegensatz zu Dopamin über den Aminosäuretransporter LAT1 die Blut-Hirn-Schranke überwinden, in dopaminerge Neurone aufgenommen und dort zu Dopamin umgewandelt werden. Exogen zugeführtes L-DOPA kann folglich indirekt über eine Steigerung der Dopaminkonzentration im nigrostriatalen System die Parkinsonsymptome lindern. Um der Metabolisierung des L-DOPA bereits in der Peripherie und einem damit einhergehendem Wirkungsverlust vorzubeugen, wird es stets in Kombination mit einem ausschließlich peripher wirksamen Decarboxylasehemmer, Carbidopa (Sinemet®) oder Benserazid (Madopar®), verabreicht. Präparate, die neben L-DOPA und Carbidopa auch den COMT-Hemmer Entacapon enthalten, sind ebenfalls verfügbar (Stalevo®). Der Einsatz von L-DOPA zur Parkinsontherapie ist jedoch eingeschränkt. Über 90 % der Patienten, die länger als zehn Jahre mit L-DOPA therapiert werden, leiden unter peroraler L-DOPA-Therapie an Bewegungsstörungen in Form unkontrollierter Motorik (*Levodopa-induced Dyskinesia*). [Ahlskog & Muenter, 2001]. Als Erklärung hierfür dient eine mit fortschreitendem

Krankheitsverlauf und Verlust dopaminerger Nervenzellen einhergehende Abnahme der Speicherfunktion der Neurone für Dopamin. Das hat eine dysfunktionelle Speicherung und Freisetzung des Dopamins und somit eine ungleichmäßige Transmitterausschüttung zur Folge. Aufgrund des resultierenden Dopamin-*Overflows* und kürzeren Wirkzeiten (*On-off*-Phänomen, *Wearing-off*-Phänomen) kommt es durch ungleichmäßige Stimulation postsynaptischer Dopaminrezeptoren im Striatum zu Dyskinesien [Widnell, 2005; Schäffer, 2016]. Weiterhin wird ein toxischer Effekt von L-DOPA diskutiert, da beim Metabolismus des aus dem L-DOPA hervorgehenden Dopamins vermehrt reaktive Sauerstoffspezies freigesetzt werden können [Lipski *et al.*, 2011]. Die Leitlinien zur Parkinsontherapie sehen vor, dass der Einsatz von L-DOPA hinausgezögert wird [Deuschl *et al.*, 2016].

Patienten im Alter unter 70 Jahren werden bei der Dopamin-Ersatztherapie mit Dopaminrezeptoragonisten behandelt [Deuschl *et al.*, 2016]. Diese Arzneistoffklasse hat den Vorteil, dass sie aufgrund ihrer direkten Stimulation der Dopaminrezeptoren deutlich seltener Dyskinesien verursacht. D₂-Dopaminrezeptoren sind im Striatum und in der Substantia nigra, dem Zentrum der dopaminergen Degeneration bei Morbus Parkinson, der vorherrschende Dopaminrezeptorsubtyp. Die in Deutschland zugelassenen Agonisten an D₂-/D₃-Dopaminrezeptoren, Pramipexol (Sifrol®), Ropinirol (Requip®) und Rotigotin (Neupro®) sowie das in Japan zugelassene Talipexol (Domnin®), entfalten ihre Wirksamkeit in der Behandlung von Motorsymptomen demnach aufgrund ihres Agonismus am D₂-Dopaminrezeptorsubtyp [Joyce & Millan, 2005]. Alle der vier genannten Therapeutika üben ferner neuroprotektive Effekte aus [Stern, 2004]. Sowohl Zellassays als auch MPTP- und 6-Hydroxydopamin-Tiermodelle zeigten bei Gabe von Agonisten an D₂-ähnlichen Dopaminrezeptoren gegenüber der Kontrollintervention eine Förderung der Integrität dopaminerger Strukturen [Gomez-Sanchez *et al.*, 2010]. Wurde simultan zum Dopaminrezeptoragonisten ein D₂-subtypspezifischer Antagonist verabreicht, so war die Überlebensrate dopaminerger Zellen unverändert. Hingegen blieb bei gleichzeitiger Verabreichung eines D₃-selektiven Dopaminrezeptorantagonisten die neuroprotektive Wirkung vollständig aus. Folglich weist die D₃-Rezeptoraktivierung zellschützenden Effekte auf [Kim *et al.*, 2017]. Diese Effekte gehen bis hin zu neurotrophen Wirkungen, weshalb durch Fremdstoffe die Neubildung dopaminerger Neurone angeregt werden kann [Du *et al.*, 2005]. Aufgrund der Tatsache, dass zum Zeitpunkt der Parkinson-Diagnose in der Regel bereits 50–70 % der dopaminergen Nerven fehlen, sind neuroregenerative Wirkung äußerst erstrebenswert [Morrish *et al.*, 1998].

Für die Parkinsontherapie werden somit Liganden benötigt, welche einerseits über eine Aktivierung von D₂-Rezeptoren die Symptome verringern und andererseits über eine

Stimulierung von D₃-Rezeptoren den Verlauf der Krankheit günstig beeinflussen. Ein Großteil der unter Dopaminrezeptoragonisten auftretenden Nebenwirkungen ist auf die dopaminerge Wirkung selbst zurückzuführen und kann demnach nur bedingt entgegengewirkt werden. Im peripheren System führt eine Dopaminrezeptoraktivierung zu Vasodilatation. Dies kann zu Kreislaufnebenwirkungen wie Schwindelanfällen führen [Kujawa *et al.*, 2000]. Das unterstreicht die Notwendigkeit, Wirkstoffe mit hoher Zentralgängigkeit zu entwickeln, sodass die Substanzen vermehrt im zentralen Nervensystem statt peripher wirken. Impulskontrollstörungen unter dopaminergem Therapie, etwa pathologisches Spielen, Kaufsucht oder Ess-Sucht, lassen sich auf dopaminerge Stimulation von Gehirnarealen des Belohnungssystems zurückführen [Gschwandtner *et al.*, 2001]. Darüber hinaus können abgesehen vom Morbus Parkinson auch Dopaminrezeptoragonisten für die Tagesmüdigkeit von Patienten verantwortlich sein. Die Schläfrigkeit kann zum Beispiel beim Autofahren gefährlich werden und letztlich einen Therapiewechsel veranlassen [Fornadi, 2012].

Sowohl für die Monotherapie des Morbus Parkinson als auch in Kombination mit L-DOPA oder Dopaminrezeptoragonisten werden die selektiven, irreversiblen Inhibitoren der MAO-B, Selegilin (Xilopar[®]) und Rasagilin (Azilect[®]), eingesetzt. Genauso wie die COMT-Hemmer Entacapon (Comtess[®]) und Tolcapon (Tasmar[®]) erreichen sie eine Verbesserung der Parkinson-Symptomatik durch eine Hemmung des Dopamin-Abbaus. Die Inhibition der MAO-B wird abgesehen von dem resultierenden erhöhten Dopaminspiegel auch deshalb zur Parkinsontherapie eingesetzt, weil die Bildung des im Zuge der MAO-Enzymaktivität gebildeten Wasserstoffperoxids vermindert wird, was neuroprotektive Effekte erwarten lässt [Riederer *et al.*, 2004]. Eine hohe Selektivität der MAO-B- gegenüber der MAO-A-Inhibition wird angestrebt. MAO-B ist aufgrund ihrer Expression in dopaminergen Neuronen stärker am Dopaminabbau beteiligt als MAO-A, welche mehr mit dem Noradrenalin- und Serotoninmetabolismus in Verbindung steht. Eine neben der MAO-B-Inhibition simultan stattfindende MAO-A-Inhibition kann über gesteigerte Noradrenalin- und Serotoninkonzentrationen antidepressiv wirken, was angesichts von Depressionen als häufiges Non-Motorsymptom bei Parkinsonpatienten zunächst günstig erscheint. Allerdings sind dann oft auch Bluthochdruck und Arrhythmien die Folge [Borštnar *et al.*, 2011]. Safinamid (Xadago[®]) ist der einzige zur Parkinsontherapie zugelassene kompetitive Hemmstoff der MAO-B. Er inhibiert neben der MAO-B auch die Wiederaufnahme des Dopamins aus dem synaptischen Spalt und zeigt somit einen bimodalen Wirkmechanismus [Fabbri *et al.*, 2015].

1.3.2 Schizophrenie

1.3.2.1 Krankheitsbild

Schizophrenie ist ein Sammelbegriff für psychische Erkrankungen, die sich durch Wahnvorstellungen und Halluzinationen (Positivsymptome), Apathie, Anhedonie oder motorischen Defizite (Negativsymptome) und Konzentrationsstörungen (kognitive Symptome) äußern. Die Ausprägung von Positiv-, Negativ- und kognitiven Symptomen ist je nach Patient unterschiedlich. In Deutschland beträgt die Prävalenz von Schizophrenie etwa 1 %. Erste Symptome der Schizophrenie treten häufig bei Betroffenen zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr auf. Dank der zur Verfügung stehenden, medikamentösen neuroleptischen Therapie gilt Schizophrenie heute als gut behandelbar [Gaebel & Wölwer, 2010].

Die Beobachtung, dass Amphetaminkonsum, welcher zur Ausschüttung von Dopamin führt, psychoseähnliche Zustände auslösen kann, gab Hinweise auf eine Beteiligung des Dopamins an der Genese schizophrener Psychosen. Verstärkt wurde diese Vermutung durch Therapieerfolge von Dopaminrezeptorantagonisten wie Haloperidol oder Chlorpromazin bei psychotischen Patienten. Es wurde daraufhin die ‚Dopamin-Hypothese‘ entworfen, welche eine Hyperaktivität des dopaminergen Systems im mesokortikolimbischen Areal als Auslöser von Positivsymptomen postuliert [Hokfelt *et al.*, 1974]. Das mesokortikolimbische System hat seinen Ursprung im ventralen Tegmentum, dessen dopaminerge Axone zum Nucleus accumbens, der Amygdala und dem Präfrontalkortex verlaufen. Der Nucleus accumbens (v. lat. *accumbere* ‚sich hinlegen‘, ‚beiwohnen‘) liegt bauchseitig zwischen Nucleus caudatus und Putamen und ist Teil des Paläostriatums (v. gr. *paläo* ‚alt‘). Er vermittelt Gefühle der Belohnung und ist damit verantwortlich für emotionale Lernprozesse, Motivation und Suchtverhalten. Der Gebrauch fast aller Suchtstoffe führt zu einer erhöhten Dopaminkonzentration in diesem Gebiet. Die Amygdala ist an der Furchtkonditionierung und Wutreaktionen beteiligt. Aufgrund solcher emotionalen Verarbeitungen werden die bei schizophrenen Erkrankungen auftretenden Positivsymptome wie Halluzinationen mit der gesteigerten Dopaminkonzentration in diesen Bereichen in Verbindung gebracht. Im mesokortikolimbischen System sind D₁- und D₂-Dopaminrezeptoren am stärksten exprimiert. D₃-Rezeptoren kommen aber in hoher Dichte im Nucleus accumbens vor, während sie im restlichen Striatum fast völlig fehlen [Gurevich & Joyce, 1999]. Über Antagonismus an D₂/D₃-Dopaminrezeptoren im mesokortikolimbischen Areal wirken konventionelle Neuroleptika antipsychotisch. Eine Blockade von Rezeptoren der D₁-Rezeptorfamilie zeigte hingegen keine Wirksamkeit bei Positivsymptomen [Karlsson *et al.*, 1995]. *Post mortem*-Untersuchungen an unter Schizophrenie leidenden Patienten, welche nicht antipsychotisch therapiert worden waren, bewiesen ein erhöhtes

D₃-Dopaminrezeptor-Aufkommen im limbischen Striatum. Patienten unter neuroleptischer Therapie wiesen andererseits physiologisch normale Expressionsrate von D₃-Rezeptoren auf [Gurevich *et al.*, 1997]. Die spezifische Expression des D₃-Rezeptors im Nucleus accumbens, welcher aufgrund seiner Rolle beim Affektverhalten als Kernstruktur psychotischer Erkrankungen gilt [Gurevich & Joyce, 1999], hat den D₃-Rezeptor als *Target* schizophrener Erkrankungen hervorgehoben.

Beobachtungen, wie das ausbleibende Ansprechen auf eine Therapie mit konventionellen Antipsychotika bei einem Drittel der Schizophrenie-Patienten [Mortimer *et al.*, 2010] haben zur ‚überarbeiteten Dopamin-Hypothese‘ geführt. Diese vermutet neben der erhöhten Stimulation D₂-ähnlicher Dopaminrezeptoren in limbischen Arealen der Betroffenen zusätzlich Dysfunktionen weiterer Neurotransmittersysteme, darunter serotonerge, glutamerge und GABAerge. Die zur Klasse der Glutamat-Rezeptoren gehörenden NMDA-Rezeptoren nehmen über inhibitorische Signale Einfluss auf die Dopamin-Ausschüttung. *Post mortem*-Untersuchungen von Schizophrenie-Patienten zeigten eine verminderte Dichte der ersten Untereinheit von NMDA-Rezeptoren [Sokolov, 1998] und eine veränderte Lokalisation von Glutamatrezeptoren [Hammond *et al.*, 2014] gegenüber Gesunden. Es entstand die Annahme, dass eine Unteraktivität glutamerger Neurone die dopaminerge Hyperaktivität im limbischen Gebiet fördert [McGuire *et al.*, 2008]. Für die Hemmung von NMDA-Rezeptoren als *Add-On*-Therapie bei Schizophrenie wird ein Benefit vermutet, der bislang nicht bestätigt wurde [Caraci *et al.*, 2017]. *Post mortem*-Untersuchungen am präfrontalen Kortex von Schizophrenie-Patienten gaben Hinweise auf eine erhöhte Dichte der serotonergen 5-HT_{1A}-Rezeptoren [Millan, 2000], eine verminderte Dichte von serotonergen 5-HT_{2A}-Rezeptoren [Matsumoto *et al.*, 2005] und eine verringerte dopaminerge Transmission in diesem Areal [Brisch *et al.*, 2014]. Diese Beobachtung wird in Zusammenhang mit kognitiven Störungen bei Schizophrenie gebracht. Für die zufriedenstellende Therapie der Schizophrenie, die nicht nur auf eine Linderung der Positivsymptomatik abzielt, werden folglich Arzneistoffe mit einem komplexen pharmakologischen Profil benötigt, welches über die reine Blockade D₂-ähnlicher Dopaminrezeptoren hinausgeht [Caraci *et al.*, 2017].

1.3.2.2 Medikamentöse Therapie

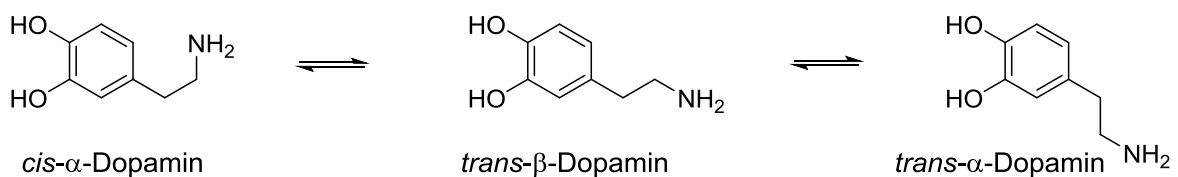
Die eingesetzten Arzneistoffe werden in die konventionellen Neuroleptika der ersten Generation und die atypischen Neuroleptika der zweiten und dritten Generation eingeteilt. Konventionelle Wirkstoffe wie Haloperidol (Haldol®) und Chlorpromazin (Megaphen®) wirken hauptsächlich über eine Blockade von Rezeptoren der D₂-Familie. Diese Wirkstoffe zeigen ein gutes Ansprechen auf schizophrene Psychosen (Positivsymptome), jedoch sind sie weniger wirksam zur Behandlung der Negativsymptomatik und kognitiver

Probleme. Zusätzlich bewirkt der Antagonismus nigrostriataler D₂-Dopaminrezeptoren extrapyramidalmotorische Störungen als Nebenwirkung. Die Blockade der dortigen D_{2S}-Autorezeptoren resultiert in einer vermehrten Freisetzung von Dopamin und kann dadurch das Auftreten von Dyskinesien nach langanhaltender antipsychotischer Behandlung erklären. Hingegen bewirkt Antagonismus an postsynaptischen Rezeptoren die anfänglichen parkinsonoiden Bewegungsstörungen unter neuroleptischer Therapie [Marsden, 2006]. Atypische Antipsychotika zeichnen sich durch ausgeprägte Affinität zu weiteren Monoaminrezeptoren aus, vorrangig zu 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren, aber auch zu H₁-Histaminrezeptoren und muskarinischen M₁-Acetylcholinrezeptoren. Aufgrund dieses komplexen pharmakologischen Profils bilden die atypischen Neuroleptika eine sehr heterogene Arzneimittelgruppe. Sie haben eine höhere Wirksamkeit bei negativer und kognitiver Symptomatik und ein geringeres Aufkommen motorischer Probleme. Der erste Vertreter der zweiten Generation von Antipsychotika ist Clozapin (Leponex®), dessen Einsatz durch das seltene Auslösen der teils tödlich verlaufenden Blutbildstörung Agranulozytose eingeschränkt ist. Als weitere Nebenwirkung unter Therapie mit Neuroleptika der zweiten Generation tritt bei den Patienten häufig eine Gewichtszunahme ein, welche auf die Wirkung an H₁- und M₁-Rezeptoren zurückgeführt wird [Ananth *et al.*, 2004]. Zur dritten Generation dieser Arzneimittelklasse gehört das atypische Antipsychotikum Aripiprazol (Abilify®). Es grenzt sich durch seine Funktionalität, eine partialagonistische Wirkung am D₂-Rezeptor sowie am 5-HT_{1A}- und 5-HT_{1B}-Rezeptor, von Vertretern der übrigen Generationen ab. In Relation zur endogenen Dopamin- und Serotoninkonzentration mindert oder steigert Aripiprazol die dopaminerge und serotonerge Transmission und bewirkt eine Normalisierung des Transmitterhaushalts schizophrener Patienten [Brust *et al.*, 2015]. Dies wird in Zusammenhang mit einer Linderung von Positiv-, Negativ- und kognitiven Symptomen zugleich bei vergleichsweise niedrigem Risiko extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen gebracht [Di Sciascio & Riva, 2015]. Die aktuelle S3-Behandlungsleitlinie empfiehlt zur Therapie bei Ersterkrankung und akuter schizophrener Episoden atypische Neuroleptika wie Aripiprazol [Gaebel *et al.*, 2005]. Es wird jedoch betont, dass in Abhängigkeit von der individuellen Situation auch auf konventionelle Antipsychotika wie Haloperidol zurückgegriffen werden kann. Die Langzeittherapie mit dem Ziel der Rezidivprophylaxe und Symptomsuppression sollte dann mit dem Neuroleptikum erfolgen, das beim Patienten während der Akuttherapie gut ansprach und verträglich war [Gaebel *et al.*, 2005].

1.4 Liganden an Rezeptoren der D₂-Familie

Aufgrund ihrer therapeutischen Bedeutung wurden viele Liganden für die D₂-Rezeptorfamilie entwickelt. Durch die hohe Sequenzübereinstimmung von D₂-, D₃- und D₄-Dopaminrezeptoren, vor allem im transmembranären Bereich, ist die Darstellung von Liganden für einzelne Rezeptorsubtypen schwierig. Zum Aufschluss über die genaue Funktion von D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren werden jeweils selektive Verbindungen benötigt. Die Aufklärung wird zum Teil noch zusätzlich durch das Expressionsmuster erschwert, da D₂-Dopaminrezeptoren im zentralen Nervensystem mit einer wesentlich höheren Dichte vertreten sind als die D₃-Rezeptorsubtypen. Selbst Liganden mit D₃-Rezeptorpräferenz wirken *in vivo* dennoch häufig über die stärker exprimierten D₂-Dopaminrezeptoren. Nicht zuletzt werden für die therapeutische Anwendung Strukturen mit hoher Selektivität gegenüber anderen Monoaminrezeptoren und günstigen physikochemischen Eigenschaften gesucht, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden.

Für das Design von Agonisten an D₂-ähnlichen Dopaminrezeptoren hat es sich bewährt, gegenüber dem endogenen Liganden Dopamin Anpassungen in Form von einer Rigidisierung der Ethanaminkette und Variationen am Aromaten vorzunehmen. Es wurde schon früh gemutmaßt, dass eine koplanare Anordnung zwischen dem Katecholbaustein und dem Ethanamin eine günstigere Konformation für den Bindungsmodus darstellt als windschiefe Anordnungen der Ethanaminkette zum Aromaten [Cannon, 1983]. Entlang der möglichen koplanaren Konformere wurden die *trans*- α -, *trans*- β - und *cis*- α -Rotamere des Dopamins als mögliche bioaktive Strukturen diskutiert.



| Dopaminrezeptorsubtyp | <i>hD</i> ₁ | <i>hD</i> ₂ | <i>hD</i> ₃ | <i>hD</i> ₄ | <i>hD</i> ₅ | |
|-----------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <i>K</i> _i -Werte [nM] für Dopamin | 2340 | 542 | 24 | 43 | 228 | [Kvernmo et al., 2008] |

Abbildung 1.8: Konformere des Dopamins und Bindungsaffinitäten von Dopamin zu den fünf verschiedenen Dopaminrezeptorsubtypen.

1.4.1 Aporphin

Der erste synthetische D₂-Dopaminrezeptoragonist war Apomorphin (10,11-Dihydroxyaporphin, Abb. 1.9), welches durch säurekatalysierte Umlagerung des Alkaloids Morphin gewonnen werden konnte. Apomorphin enthält eine der *trans*- α -Konformation ähnelnde Dopaminteilstruktur. Die weniger potenten Apomorphinisomere

Isoapomorphin (9,10-Dihydroxyaporphin) und 1,2-Dihydroxyaporphin enthalten die Dopaminteilstrukturen in einer räumlichen Anordnung vergleichbar zur *trans*- β - und *cis*- α -Konformation. Um die Potenz der drei Aporphinderivate zu prüfen, wurden sie an Ratten über das 6-Hydroxydopamin-Modell getestet. Apomorphin konnte im Gegensatz zu Isoapomorphin und 1,2-Dihydroxyaporphin die ausgelösten Parkinsonsymptome bei den Ratten behandeln [Neumeyer *et al.*, 1973; Kelly *et al.*, 1975].

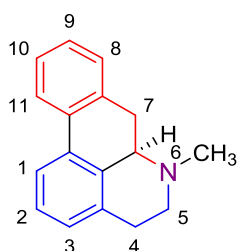


Abbildung 1.9: Aporphin-Grundgerüst. Enthaltene Dopamin-ähnliche Partialstrukturen sind rot bzw. blau hervorgehoben.

Letztlich gibt die Potenz der Aporphine aber nur bedingt Aussage über die optimale Konformation für eine Dopaminrezeptoraffinität, da sie gegenüber dem endogenen Liganden Dopamin stets einen weiteren, sterisch anspruchsvollen unsubstituierten Benzenring enthalten, welcher ebenso Einfluss auf die Bindungseigenschaften haben kann [Freeman & McDermed, 1982].

Apomorphin wird trotz seiner dopaminergen Aktivität selten therapeutisch genutzt. Dafür gibt es mehrere Gründe. Es ist schlecht bioverfügbar, zudem ist die Katecholstruktur chemisch instabil und oxidiert leicht zum unwirksamen Chinon. Darüber hinaus besitzt Apomorphin eine stark ausgeprägte emetische Wirkung. Zu Beginn der Apomorphin-Therapie wird simultan der Dopaminrezeptorantagonist Domperidon verabreicht, um dem emetischen Potential entgegenzuwirken. Domperidon kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden und verhindert daher nur die Emese, nicht jedoch die Anti-Parkinson-Wirkung [Poewe *et al.*, 1989]. Aufgrund der hohen Affinität des Apomorphins zum D₂-Dopaminrezeptor wurde es als Leitstruktur auf der Suche nach neuen Therapeutika herangezogen. Strukturelle Anpassungen der Leitstruktur sollten Verbindungen mit erhöhter Bioverfügbarkeit und geringerem Nebenwirkungspotential gegenüber Apomorphin liefern.

Ein Ansatz war der Austausch der Katechol-Partialstruktur des Isoapomorphins gegen eine 2-Aminothiazol-Funktion. Thiazol-Bausteine haben sich aufgrund günstiger pharmakologischer Eigenschaften als Strukturmerkmale in der medizinischen Chemie etabliert [Hargrave *et al.*, 1983; Chhabria *et al.*, 2016]. Das Levoisomer des

2-Aminothiazol-Analogen zu Isoapomorphin (Abb. 1.10, Verbindung I) zeigte Aktivität an Dopamin-Autorezeptoren. In einem Computer-Modell wurden die Aporphinstruktur und die Struktur des 2-Aminothiazol-Derivats I übereinander gelagert, sodass die Aromaten und Ethanaminketten kongruierten. Die 2-Aminogruppe befand sich in dieser Anordnung zwischen der 9- und 10-Position des Aporphins, allerdings eher der 10-Position zugewandt [Schneider & Mierau, 1987]. Dies wird als Hinweis dafür verstanden, dass die 2-Aminogruppe des Derivats I genauso wie die Hydroxygruppen des Apomorphins und seiner Isomere Wasserstoffbrückenbindungen mit Serinresten (Ser 193, Ser 194) der D₂-Rezeptor-Bindetasche eingehen kann. Für D₂-/D₃-Dopaminrezeptoren gilt der 2-Aminothiazol-Baustein demzufolge als heterozyklisches Bioisoster zum Katecholrest [Boeckler & Gmeiner, 2007; Mishra *et al.*, 2015].

1.4.2 Aminotetraline

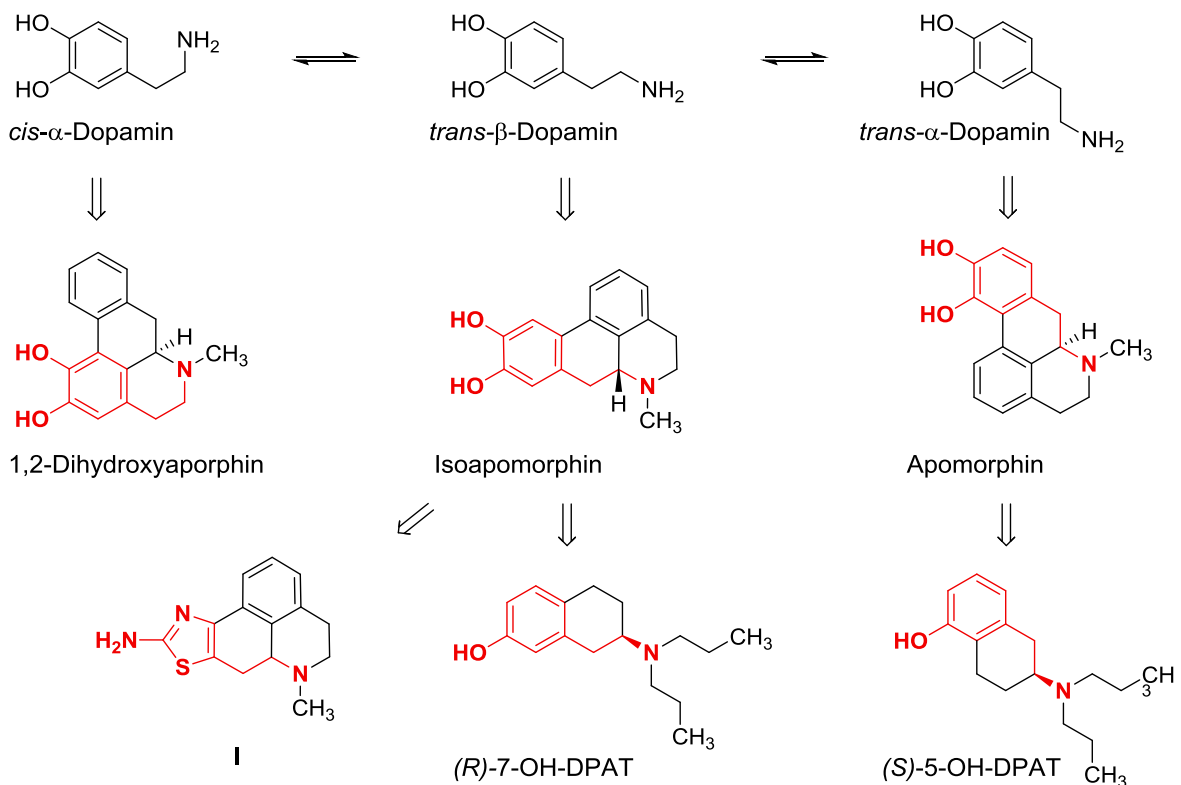


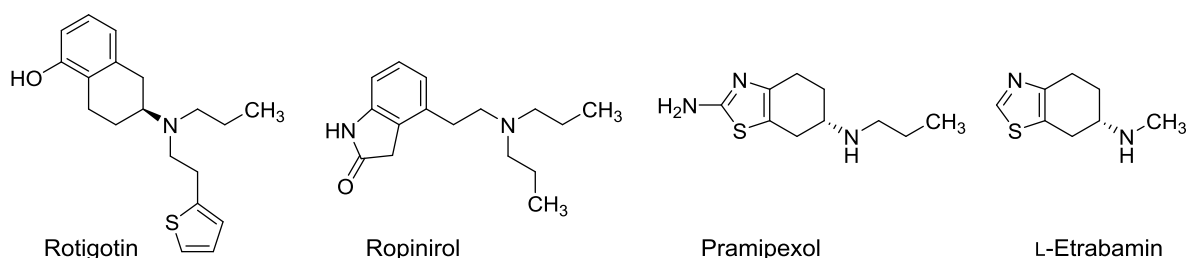
Abbildung 1.10: Entwicklung von rigidisierten Dopaminrezeptorliganden.

Ausgehend von den Aporphinstrukturen wurde gemutmaßt, dass nicht nur der zweite Benzenring hinderlich sei, sondern auch der Stickstoff der Aminogruppe flexibler sein müsse [Cannon *et al.*, 1980]. Dadurch soll gewährleistet werden, dass die unter physiologischen Bedingungen vorliegende positive Ladung der Aminogruppe ungehindert mit dem Asparaginsäure-Rest der Bindetasche in Wechselwirkung treten kann [Schneider & Mierau, 1987]. Dies führte zur Entwicklung der hochaffinen Dopaminrezeptoragonisten (S)-5-OH-DPAT (Abb. 1.10) und (R)-7-OH-DPAT (‚DPAT‘ steht für di-*n*-

Propylaminotetralin). Ersteres enthält eine rigidisierte Form des *trans*- α -Dopaminrotamers, Letzteres eine rigidisierte Form des *trans*- β -Dopaminrotamers. Bei beiden Liganden ist nur noch die Ethylkette rigidisiert, der Stickstoff ist im Vergleich zu Aporphinen frei drehbar. Ein zweiter aromatischer Rest fehlt in der Gegenüberstellung mit der Leitstruktur. Weiterhin enthalten die Liganden nur noch eine Hydroxygruppe, sodass die chemische Instabilität und die Wasserlöslichkeit im Vergleich zu Apomorphin herabgesetzt sind. Bei beiden Liganden entspricht die einzig vorhandene Hydroxygruppe der 3-OH-Gruppe des Dopamins. Hieraus wurde gefolgert, dass die 4-Hydroxygruppe im Gegensatz zur 3-Hydroxygruppe des Dopamins nicht essentiell sei für die agonistische Aktivität an D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren [Beaulieu *et al.*, 1984; Cannon, 1983]. Darüber hinaus wurde durch Alkylierung der Aminofunktion mit zwei Propylresten eine stärkere Verankerung der Liganden in der Bindetasche des Rezeptors herbeigeführt. Anstelle des zweiten Propylrests kann auch ein größerer Alkylrest unter Erhalt der dopaminergen Affinität eingefügt werden [Seiler *et al.*, 1986]. Deutlichen Einfluss auf die Bindung am Rezeptor hat auch die Konfiguration der Liganden. Die Enantiomere des (*S*)-5-OH-DPAT und (*R*)-7-OH-DPAT sind Diastomere an Rezeptoren der D₂-Familie [van Vliet *et al.*, 1996].

Die Aminotetraline (*S*)-5-OH-DPAT und (*R*)-7-OH-DPAT dienen als Ausgangsverbindungen für die Entwicklung der zur Parkinsontherapie zugelassenen Wirkstoffe Rotigotin, Ropinirol und Pramipexol (Tab. 1.2). Beim Aminotetralin Rotigotin handelt es sich um einen Abkömmling des (*S*)-5-OH-DPAT, bei dem einer der Propylreste gegen einen Ethyl-2-(thien-2-yl)-Baustein getauscht wurde. Es zeigt eine hohe Affinität zu D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren [van Vliet *et al.*, 1996].

Tabelle 1.2: Die Parkinsontherapeutika Rotigotin, Ropinirol und Pramipexol sowie der Dopaminrezeptoragonist L-Etrabamin.



| Verbindung | $K_i(D_2)$ [nM] | $K_i(D_3)$ [nM] |
|--------------------------|-----------------|-----------------|
| Rotigotin ^a | 20.0 | 3.99 |
| Ropinirol ^b | 676 | 37.2 |
| Pramipexol ^b | 955 | 10.5 |
| L-Etrabamin ^c | 2620 | 300 |

^a[van Vliet *et al.*, 1996]

^b[Millan *et al.*, 2002]

^c[Legeai *et al.*, 1996]

Das Indolonderivat Ropinirol enthält als einziger der diskutierten Wirkstoffe eine flexible Ethanaminkette. Als weitere Modifikation gegenüber den Hydroxyaminotetralinen ist die Hydroxygruppe durch die Anellierung des Aromaten zu einem Dihydroindol-2-on ersetzt. Der Amidstickstoff befindet sich in derselben Position wie die ausgetauschte Hydroxygruppe der Leitstrukturen. Somit liegt die Vermutung nahe, dass das Amid wichtige Wasserstoffbrückenbindungen an deren Stelle mit dem Rezeptor eingeht. Ropinirol hat eine 18-fache Präferenz von D₃- gegenüber D₂-Rezeptoren [Millan *et al.*, 2002]. Bei Pramipexol wurde in Gegenüberstellung zu den Hydroxyaminotetralinen der bereits in Kapitel 1.4.1 thematisierte bioisostere Austausch der Hydroxyphenyl-Teilstruktur durch ein 2-Aminothiazol vorgenommen. Die Überlagerung der Strukturen von Pramipexol und den beiden Enantiomeren des 7-OH-DPAT zeigten, dass bei nahezu deckungsgleichen aromatischen- und Ethanamin-Funktionen die 2-Aminogruppe des Pramipexols in seiner räumlichen Position zwischen der 7-Hydroxygruppe von (*R*)-7-OH-DPAT und der 7-Hydroxygruppe vom Diastomer (*S*)-7-OH-DPAT liegt [Schneider & Mierau, 1987]. Platania und Kollegen führten *Docking*-Experimente mit dem Eutomer (*R*)-7-OH-DPAT und Pramipexol an Modellen der D₂-/D₃-Rezeptoren durch, welche auf der Röntgenkristallstruktur des D₃-Rezeptors basieren. Während die 2-Aminofunktion des Pramipexols laut der *Docking*-Studie mit den Serin- und Threoninresten der D₃-Rezeptorbindetasche dieselben Wasserstoffbrückenbindungen eingeht wie die Hydroxygruppe des (*R*)-7-OH-DPAT, so wurden mit der D₂-Rezeptorbindetasche zwischen beiden Liganden divergierende polare Wechselwirkungen beobachtet [Platania *et al.*, 2012]. Eine andere Arbeitsgruppe leitete die Struktur des Pramipexols hingegen vom (*S*)-5-OH-DPAT ab, vermutlich, da hier dieselbe absolute Konfiguration am asymmetrischen Kohlenstoff vorliegt [Jaen *et al.*, 1991]. Auch in diesem Vergleich stimmt die räumliche Orientierung der 2-Aminofunktion nicht mit der Orientierung der entsprechenden Hydroxygruppe überein. Eine Unverzichtbarkeit der 2-Aminogruppe für essentielle Interaktionen mit D₂- und D₃-Rezeptoren ist fraglich, da L-Etrabamin (Tab. 1.2), ein in 2-Position deaminiertes Pramipexolanalogen, Parkinsonsymptome bei Ratten linderte, welche mit 6-Hydroxydopamin behandelt worden waren [Maillard *et al.*, 1984; Maillard *et al.*, 1978]. Weitere Untersuchungen zu L-Etrabamin zeigten eine verminderte Affinität zu D₂-/D₃-Rezeptoren verglichen mit Pramipexol [Legeai *et al.*, 1996]. Bei *in vivo* Tests zeigte L-Etrabamin eine größere dopaminerge Aktivität als Apomorphin. Zunächst war nicht sicher, ob L-Etrabamin indirekt dopaminerg über eine erhöhte Freisetzung von Dopamin wirke oder aber über direkte Stimulation von Dopaminrezeptoren. Die Feststellung, dass unter L-Etrabaminbehandlung die Konzentration von Dopaminmetaboliten im Striatum signifikant abnahm, führte zum Rückschluss, dass L-Etrabamin direkt an die Dopaminrezeptoren bindet. Die verminderte Konzentration der

Metabolite ist dabei das Ergebnis einer voll agonistischen Wirkung unter anderem an Dopamin-Autorezeptoren der D₂-Familie [Ponzio *et al.*, 1987]. Die Deaminierung in 2-Position lässt eine höhere Lipophilie und somit leichtere Passage der Blut-Hirn-Schranke des Arzneistoffkandidaten vermuten. Insofern stellt sie eine aussichtsreiche Modifikation dar, um potente, zentralwirksame Liganden zu gewinnen.

1.4.3 Azepane

Ebenfalls eine hohe Affinität zu Dopaminrezeptoren, allerdings mit Präferenz für die D₁-ähnlichen, hat das Benzazepanderivat (+)-(*R*)-SKF38393 (Abb. 1.11 & Tab. 1.3). Hier ist die Ethanaminkette vollständig in ein siebengliedriges Ringsystem integriert. Bei Betrachtung der Konformation von (+)-(*R*)-SKF38393 scheint es auf den ersten Blick bevorzugt in einer der niedrigpotenten *cis*- α -Dopaminteilstruktur ähnelnden Konformation vorzuliegen. Tatsächlich ist die stabilste Konformation des (+)-(*R*)-SKF38393 jedoch eher mit der *trans*- α -Konformation des Dopamins vergleichbar (rot hervorgehoben in Abb. 1.11). Es wird vermutet, dass (+)-(*R*)-SKF38393 vorrangig in einer Konformation ähnlich zum *trans*- α -Dopamin am D₁-Rezeptor bindet [Cannon, 1983].

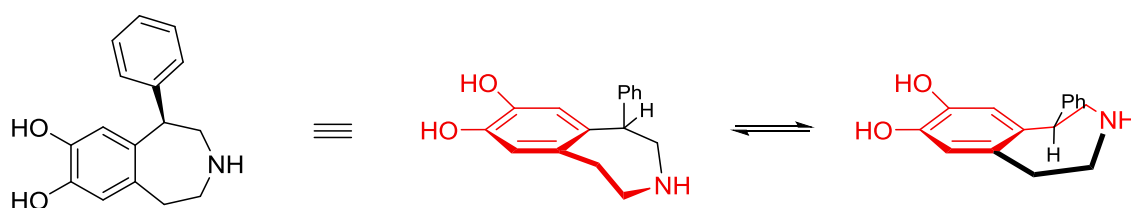
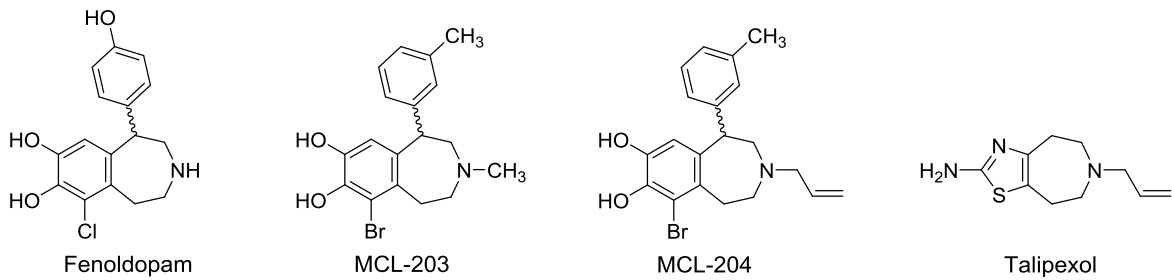


Abbildung 1.11: Der Dopaminrezeptorligand (+)-(*R*)-SKF38393.

Von (+)-(*R*)-SKF38393 lässt sich Fenoldopam (Corloпам[®], Tab. 1.3) ableiten. Hierbei handelt es sich um einen Agonisten an Rezeptoren der D₁-Familie, welcher in der Peripherie vasodilatierend wirkt. Er ist zugelassen zur intravenösen Therapie postoperativer hypertensiver Krisen. Aufgrund seiner hohen Hydrophilie ist er nicht in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und besitzt demnach kaum zentrale Wirkungen. Fenoldopam wird rasch metabolisiert [Epstein, 1999; Hahn *et al.*, 1982].

Weitere Bindungsstudien zeigten, dass Modifikationen des (+)-(*R*)-SKF38393 auch eine deutliche Erhöhung der Affinität zu D₂-ähnlichen Dopaminrezeptoren zur Folge haben können. Der Vergleich der Liganden MCL-203 und MCL-204 beweist, dass das Einfügen eines Allylrests an die Aminogruppe zu einer signifikanten Erhöhung der D₂-Rezeptoraffinität führt [Neumeyer *et al.*, 2003]. Strukturell passt das bereits 1970 erstmals hergestellte Talipexol (Domnin[®], Japan) in dieses Schema. Es handelt sich hierbei nicht mehr um ein Benzazepan, sondern um ein Thiazoloazepan. Gegenüber MCL-204 fehlt der 3-Methylbenzen-Substituent und die Bromkatecholstruktur ist analog zu

Tabelle 1.3: Benzazepanderivate.



| Verbindung | $K_i(D_1)$ [nM] | $K_i(D_2)$ [nM] | $K_i(D_3)$ [nM] | $K_i(D_4)$ [nM] | $K_i(D_5)$ [nM] | $K_i(\alpha_{2A})$ [nM] |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
| (+)-(R)-SKF38393 ^a | 26.6 | >10000 | >10000 | n.b. | n.b. | 248 |
| Fenoldopam ^b | 28 | 1580 | | 316 | | |
| MCL-203 ^a | 0.19 | 440 | >10000 | n.b. | 2.47 | 461 |
| MCL-204 ^a | 0.11 | 83.8 | 283 | n.b. | 12.0 | 709 |
| Talipexol ^c | >10000 | 617 | 67.6 | 331 | 3467 | 37.2 |

^a [Neumeyer et al., 2003]

^b [Rankovic et al., 2012; Tiberi et al., 1994; van Tol et al., 1991]

^c [Millan et al., 2002]

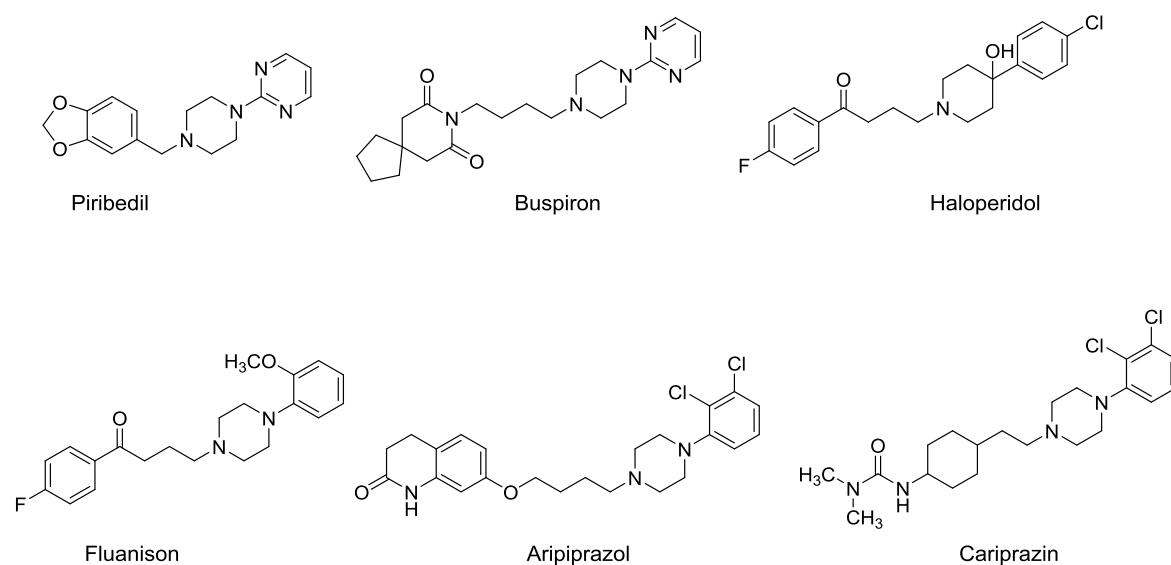
Pramipexol (Kap. 1.4.2) durch ein 2-Aminothiazol ersetzt. Talipexol unterscheidet sich von den anderen dopaminergen Benzazepanderivaten durch seine Achiralität sowie seine ausschließliche Affinität zu D₂-ähnlichen und α₂-Rezeptoren. Die Bindungskonstanten des Talipexols an D₂- und D₃-Rezeptoren ähneln denen des Ropinirols und des strukturell stark verwandten Pramipexols. Ursprünglich wurde für Talipexol eine antitussive und antiphlogistische Wirkung beschrieben [Griss *et al.*, 1970]. Spätere Untersuchungen ließen über eine verringerte Dopaminsynthese und –metabolisierung im Striatum von mit Talipexol behandelten Ratten auf eine agonistische Aktivität an Dopamin-Autorezeptoren schließen [Andén *et al.*, 1983]. Weitere *in vivo* Tests wurden an Mäusen vorgenommen, welche mit dem Indolalkaloid Reserpin vorbehandelt wurden. Dieses bindet an den VMAT und sorgt dafür, dass Monoamintransmitter wie Dopamin nicht mehr gespeichert werden können und stattdessen im Zytosol der Neurone abgebaut werden. Der resultierende Dopaminmangel führt zu temporären Bewegungsstörungen. Diese konnten im Mausversuch nur unzureichend mit Talipexol behandelt werden. Im Gegensatz dazu zeigten Mäuse, welche mit dem Nervengift 6-Hydroxydopamin vorbehandelt worden waren, eine gute Ansprechrate auf Talipexol. Hier zeigte sich Talipexol zur Behandlung der Bewegungsstörungen als ebenso potent und zudem länger wirksam als Apomorphin. Diese Beobachtung führte zu dem Ergebnis, dass Talipexol auch postsynaptische D₂-ähnliche Rezeptoren in geringem Ausmaß stimuliert. Dass es nur bei den mit Nervengift behandelten Mäusen eine deutliche Wirkung zeigte, gilt als Hinweis dafür, dass Talipexol vorrangig an denervierte, geschädigte und somit sensitive Neurone postsynaptisch angreift [Hinzen *et al.*, 1986]. Dieses pharmakologische Profil gilt als

erstrebenswert, da somit eine exzessive Stimulation von Dopaminrezeptoren vermieden, sondern lediglich ein ausreichender dopaminerger Tonus gewährleistet wird. Auf diese Weise lassen sich Dis- oder Hyperkinesien als Nebenwirkungen bei der Therapie mit D₂-Dopaminrezeptoragonisten vermeiden [Coward *et al.*, 1989].

1.4.4 Arylpiperazine

Arylpiperazine sind Teilbausteine mehrerer zur Arzneimitteltherapie zugelassener Dopaminrezeptorliganden. Der älteste davon ist Piribedil (Clarium[®], Tab. 1.4), welches schon in den 1960er Jahren erstmals dargestellt und zunächst in der Augenheilkunde verwendet wurde [Feuillerat *et al.*, 1970]. Kurz darauf wurde es auch als Mittel zur Behandlung von Morbus Parkinson erkannt [Sweet *et al.*, 1974]. Ferner wurde es als Nootropikum eingestuft, das über den Agonismus an D₂-ähnlichen Rezeptoren neben Parkinsonsymptomen auch kognitive Einschränkungen lindert [Schück *et al.*, 2002; Peretti *et al.*, 2004]. Zusätzlich steigert es über einen Antagonismus an α₂-Autorezeptoren indirekt den Sympathikotonus, was als hilfreich zur Vermeidung der unter Therapie mit Dopaminrezeptoragonisten auftretenden Müdigkeit gilt [Krämer & Düllmann, 2016].

Tabelle 1.4: Arylpiperazinderivate und Haloperidol.



| Verbindung | K _i (D ₂)[nM] | K _i (D ₃)[nM] | K _i (5-HT _{1A})[nM] | K _i (α _{2A})[nM] |
|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|
| Piribedil ^a | 132 | 468 | 447 | 89 |
| Buspiron ^{b,c} | 484 | 98 | 8.9 | |
| Haloperidol ^{c,d} | 1.4 | 2.0 | 1910 | |
| Fluanison ^e | 3.1 | | 1.0 | |
| Aripiprazol ^f | 0.34 | 0.8 | 1.7 | 28 |
| Cariprazin ^f | 0.69 | 0.085 | 2.6 | >1000 |

^a [Millan *et al.*, 2012] ^b [Bergmann *et al.*, 2013] ^c [Newman-Tancredi *et al.*, 1998]

^d [Kulagowski *et al.*, 1996] ^e [Kuipers *et al.*, 1997] ^f [Kiss *et al.*, 2010]

In Deutschland wurde Piribedil erst 2007 im Zuge einer Nachbewertung zur Parkinsontherapie zugelassen. Strukturell enthält Piribedil eine acetalgeschützte Dopamin-Partialstruktur, was dessen chemische und metabolische Stabilität erhöht. Piribedil besitzt über den *N*-(Pyrimidin-2-yl)piperazin-Baustein in Form eines tertiären aliphatischen Stickstoffs und einer aromatischen Guanidinfunktion zwei basische Zentren, die beide im Vergleich zur Aminfunktion des endogenen Liganden einen deutlich veränderten räumlichen Abstand zu den Katechol-Sauerstoffen aufweisen. Dies stellt eine Abweichung von der Grundstruktur anderer Dopaminrezeptoragonisten und Dopamin selbst dar. Die dennoch bestehende dopaminerge Potenz des Piribedils wurde in der Literatur als Enigma der medizinischen Chemie bezeichnet [Cannon, 1985]. Um Einschätzungen über die Interaktionen mit dem Rezeptor vornehmen zu können, drängt sich die Frage des Protonierungsgrades von Piribedil bei physiologischem pH-Wert auf. Caccia und Kollegen haben Konzentrationsbestimmungen vorgenommen, welche die Verteilung des Wirkstoffes in zweiphasigen Gemischen aus *n*-Oktanol und Puffern verschiedener pH-Werte messen. Aus den erhobenen Daten ließen sich für Piribedil zwei pK_s -Werte von 6,9 und 1,3 sowie ein 24-prozentiger Ionisierungsgrad bei physiologischem pH-Wert ermitteln [Caccia *et al.*, 1985]. Aus der ^{13}C -Kernspinresonanzspektroskopie von Piribedil ging später anhand stark pH-Wert-abhängiger chemischer Verschiebungen von Resonanzlinien der den Stickstoffen benachbarten Kohlenstoffen hervor, dass der pK_s -Wert von 6,9 dem aliphatischen Stickstoff zuzuordnen ist [Tsai *et al.*, 1992]. *Docking*-Studien am D_2 -Dopaminrezeptor ergaben, dass Piribedil vorrangig in einer U-förmigen Konformation in der Bindetasche vorliegt. In dieser Anordnung kann der aliphatische Stickstoff in protonierter Form mit dem Asparaginsäurerest (Asp 114) die essentielle ionische Wechselwirkung eingehen und gleichzeitig der Pyrimidinring für die Rezeptoraffinität entscheidende π - π -Wechselwirkungen mit jeweils einem Phenylalanin-(Phe 383) und einem Tryptophan-Rest (Trp 387) eingehen [Carrupt *et al.*, 2008]. Diese hydrophoben Wechselwirkungen mit Dopaminrezeptoren sind entlang der hier vorgestellten Dopaminrezeptoragonisten nur für Liganden mit Arylpiperazin-Baustein beschrieben [Platania *et al.*, 2012; Soskic *et al.*, 2015].

Das Anxiolytikum Buspiron (Bespar[®]) enthält ebenfalls eine *N*-(Pyrimidin-2-yl)piperazin-Teilstruktur. Im Vergleich zu Piribedil sind jedoch die Affinitäten zum 5-HT_{1A}-Rezeptor und D_3 -Dopaminrezeptor stärker ausgeprägt und die zum D_2 -Rezeptor schwächer [Bergman *et al.*, 2013; Hamik *et al.*, 1990; Millan *et al.*, 2002]. Eine gesteigerte D_3 -Rezeptoraffinität hat sich bei Arylpiperazinderivaten abgezeichnet, welche wie Buspiron am aliphatischen Amin-Stickstoff des Piperazins über einen Butyl-Linker mit einem Imid oder einem Amid verknüpft sind [Murray *et al.*, 1995; Yuan *et al.*, 1998; Pilla *et al.*, 1999; Bettinetti *et al.*,

2002]. Bupiron ist ein partieller Agonist an 5-HT_{1A}-Rezeptoren und ein Antagonist an Rezeptoren der D₂-Familie.

Weitere Arylpiperazinderivate leiten sich vom 1958 erstmals hergestellten Neuroleptikum Haloperidol (Haldol®) ab [Granger, 1999]. Es enthält eine Butyrophenon-Struktur, welche mit einem Arylpiperidin-Baustein verknüpft ist. Letzterer wurde bei der Entwicklung von Fluanison gegen einen *N*-(2-Methoxyphenyl)piperazin-Baustein getauscht. Strukturen weiterer Neuroleptika folgen diesem Muster.

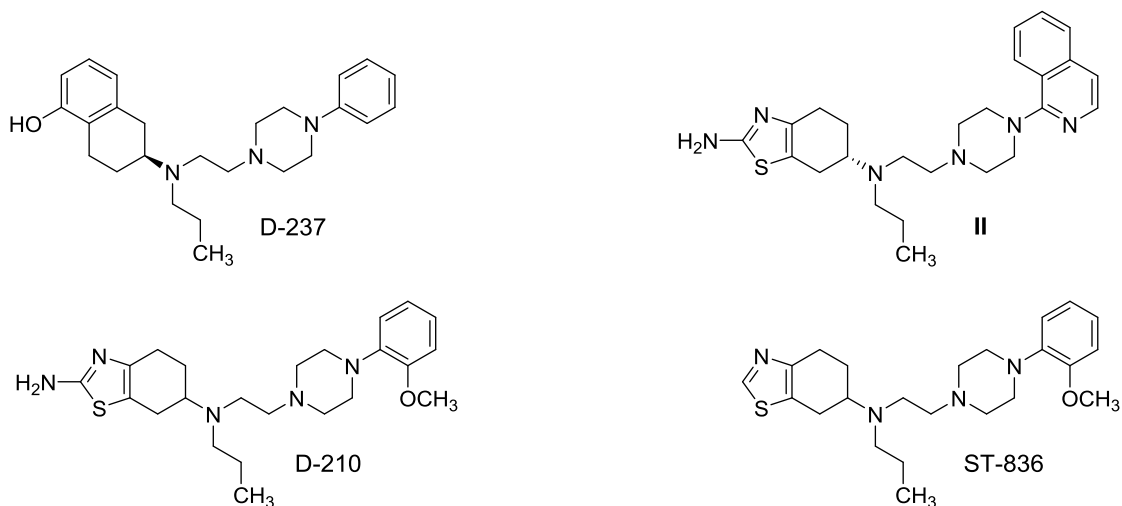
Aripiprazol (Abilify®) und Cariprazin (Reagila®) sind zwei Wirkstoffe zur antipsychotischen Therapie mit einem *N*-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-Rest. Beide weisen Affinitäten zu D₂-ähnlichen Dopaminrezeptoren im subnanomolaren Konzentrationsbereich und partialagonistische Eigenschaften am 5-HT_{1A}-Rezeptor auf [Kiss *et al.*, 2010]. Aripiprazol zeigt an D₂-/D₃-Dopaminrezeptoren eine funktionelle Selektivität, die sich in einem *biased agonism* äußert. Darunter versteht man die Eigenschaft eines Liganden, nach Bindung an einen Rezeptor die verschiedenen nachgeschalteten Signaltransduktionsketten unterschiedlich stark zu beeinflussen. Dadurch kann ein Ligand im Optimalfall selektiv die therapeutisch relevanten und nicht die für Nebenwirkungen verantwortlichen Signalkaskaden in Gang setzen [Klein Herenbrink *et al.*, 2016]. Bei Aripiprazol wurde festgestellt, dass es den vom G_{αi}-Protein der D₂-ähnlichen Rezeptoren ausgehenden Signalweg fördert, während es den vom G_{βγ}-Protein ausgehenden Signalweg hemmt [Brust *et al.*, 2015]. Bei erhöhter dopaminerger Transmission und einer damit einhergehenden Überaktivierung der G_{αi}- und G_{βγ}-Protein-Signalkaskaden wirkt sich somit bei Verdrängung des endogenen Liganden durch Aripiprazol vorrangig die Inaktivierung der G_{βγ}-Transduktionskette aus. Andererseits zeigt sich Aripiprazol in Arealen mit physiologisch normaler Dopaminkonzentration im Vergleich zu anderen Neuroleptika nicht als Hemmstoff dopaminerger Signalübertragung, da hier die Aktivierung des G_{αi}-Signalwegs durch Aripiprazol verstärkt wird. Es wird aufgrund seiner Wirkung in Abhängigkeit der dopaminerger Transmission als ‚Dopamin-Stabilisator‘ bezeichnet [Braus, 2005]. Dies erklärt, dass Aripiprazol nur den medizinisch gewollten Effekt einer Linderung der Positivsymptome bei Schizophrenie verursacht, selten jedoch den ungewünschten Effekt motorischer Einschränkungen herbeiführt. Zusätzlich führt die Wirkung an serotonergen Rezeptoren zu einer Besserung von Negativsymptomen [Stark *et al.*, 2007].

1.4.5 Bitopische Liganden

Die Erkenntnisse aus der Röntgenkristallstruktur des D₃-Rezeptors zeigten, dass D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren eine allosterische Bindetasche nahe der orthosterischen aufweisen. Bitopische Liganden, welche sich durch simultane Wechselwirkungen mit der orthosterischen und der allosterischen Bindetasche zugleich auszeichnen, können höhere Affinitäten und Subtypspezifitäten erreichen [Feng *et al.*, 2015; Mistry *et al.*, 2015]. Bei der Entwicklung solcher bivalenter Verbindungen werden häufig zwei Pharmakophormodelle, von denen das eine in der orthosterischen und das andere in der allosterischen Tasche binden sollen, über einen Alkyllinker miteinander verknüpft. Diese Strategie wird sowohl beim Design neuer Antagonisten als auch neuer Agonisten an Dopaminrezeptoren verfolgt (Kap. 1.4.4) [Lane *et al.*, 2013; Gogoi *et al.*, 2012; Newman *et al.*, 2012].

D-237 (Tab. 1.5) ist ein bitopischer Ligand, bei dem ein 5-Hydroxy-*N*-propylaminotetralin- und ein *N*-Phenylpiperazin-Pharmakophor über einen Ethyllinker miteinander verknüpft wurden. Es zeigt Affinität zum D₃-Dopaminrezeptor im subnanomolaren Konzentrationsbereich. Die absolute Konfiguration von D-237 stimmt dabei mit der des Dopaminrezeptoragonisten (*S*)-5-OH-DPAT überein, das jeweils andere Enantiomer zeigte deutlich geringere Affinitäten [Biswas *et al.*, 2008b]. Ausgehend von D-237 wurden weitere dualsterische Moleküle bestehend aus dem Pharmakophor eines Dopaminrezeptoragonisten und einem Arylpiperazinrest dargestellt.

Tabelle 1.5: Bitopische Dopaminrezeptorliganden.



| Verbindung | $K_i(D_2)$ [nM] | $K_i(D_3)$ [nM] |
|---------------------|-----------------|-----------------|
| D-237 ^a | 26.0 | 0.82 |
| II ^b | 269 | 2.23 |
| D-210 ^b | 166 | 5.09 |
| ST-836 ^c | 132 | 4.5 |

^a [Biswas *et al.*, 2008]

^b [Ghosh *et al.*, 2010]

^c [Saur, 2007]

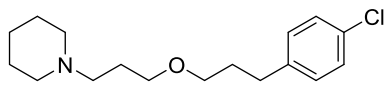
Der Austausch der 5-Hydroxy-*N*-propylaminotetralin- gegen eine Pramipexol-Partialstruktur und verschiedene Variationen des verbleibenden Phenylrests lieferte unter anderem die Verbindungen II und D-210. Mit 6-Hydroxydopamin vorbehandelte Ratten sprachen auf Substanz II besser an als auf den Dopaminrezeptoragonisten Ropinirol bei länger anhaltender Wirkdauer [Ghosh *et al.*, 2010].

Mit ST-836 (Tab. 1.5) existiert ein zu D-210 analoges L-Etrabaminderivat. Aus dem Vergleich der Affinitäten zu D₂- und D₃-Rezeptoren beider Substanzen geht hervor, dass eine Deaminierung des primären aromatischen Amins im Falle dieser bitopischen Liganden keine Affinitätsminderung zur Folge hat. Auch bei *in vivo* Studien zeigte ST-836 ein ausgeprägtes agonistisches Potential, ebenfalls bei lang anhaltender Wirkdauer [Saur, 2007]. Der Vergleich weiterer bitopischer Liganden mit Pramipexol- oder entsprechender L-Etrabamin-Teilstruktur bestätigt diese Tendenz [Eichelsbacher, 2014]. Weder für Affinität noch für agonistische Funktionalität an D₂/D₃-Rezeptoren scheint die Aminogruppe in 2-Thiazol-Position bei bivalenten Liganden essentiell zu sein.

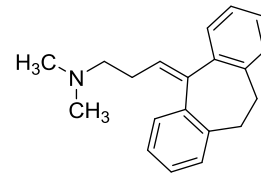
Die Verknüpfung von Pharmakophoren mit Einfluss auf verschiedene Neurotransmittersysteme ermöglicht zudem die gezielte Darstellung bivalenter Liganden mit *Multitargeting*-Eigenschaften. Für die zufriedenstellende Therapie dopaminbedingter multifaktorieller Erkrankungen sind *Multitargeting*-Strategien erforderlich [Li *et al.*, 2016], was sich etwa über die Therapieerfolge mit Neuroleptika der zweiten Generation abgezeichnet hat (Kap. 1.3.2.2). Diese weisen teils hohe Bindungsaffinitäten zu dopaminergen, histaminergen, muskarinergen und serotonergen Rezeptoren auf.

Antagonisten am H₃-Histaminrezeptor wie der 2016 als *Orphan*-Arzneimittel zur Therapie der Narkolepsie zugelassene Wirkstoff Pitolisant (Wakix[®], Tab. 1.6) werden in klinischen Studien für den Einsatz bei dopaminbedingten Krankheiten geprüft [Schwartz, 2011]. Eine Minderung der kognitiven Störungen bei Schizophrenie-Patienten und der Tagesmüdigkeit bei Morbus Parkinson wurde unter Therapie mit H₃-Histaminrezeptor-Antagonisten festgestellt [Raddatz *et al.*, 2010; Lin *et al.*, 2011]. Anstelle Pitolisant zusätzlich zu einem Dopaminrezeptorliganden zu verabreichen, soll nur ein Wirkstoff verwendet werden, welcher simultan histaminerge und dopaminerge Rezeptoren adressiert. Im Fall von Morbus Parkinson könnten damit sowohl die Kardinal- als auch ein Teil der Begleitsymptome oder bei Schizophrenie-Patienten Positiv- und kognitive Symptome mit nur einem Arzneistoff behandelt werden [Khanfar *et al.*, 2016]. Auch synergistische Effekte zwischen histaminergen und dopaminergen Wirkkomponenten sind möglich, weil der H₃-Histaminrezeptor an der Regulation zahlreicher Neurotransmitter im zentralen Nervensystem beteiligt ist [Saur, 2007].

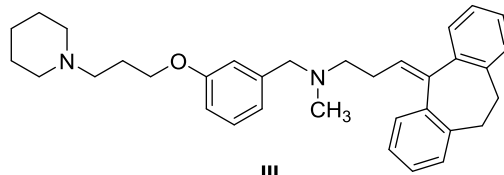
Tabelle 1.6: Strukturformeln und Bindungsdaten von Pitolisant, Amitriptylin und dem bivalenten Histamin-/Dopaminrezeptorligand **III**.



Pitolisant



Amitriptylin



III

| Verbindung | $K_i(D_1)$ [nM] | $K_i(D_2)$ [nM] | $K_i(D_3)$ [nM] | $K_i(H_3)$ [nM] |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Pitolisant ^a | | | | 2.5 |
| Amitriptylin ^b | 89 | 196 | 206 | >1000 |
| III ^b | 305 | 101 | 67 | 0.25 |

^a [Sander, 2010]

^b [Coburg et al., 2009]

Daher wurde die 3-(Piperidin-1-yl)prop-1-oxy-Teilstruktur des Pitolisants über einen Phenylring mit der Struktur des Psychopharmakons Amitriptylin (Tryptizol[®]) verknüpft, woraus der Histamin-/Dopaminrezeptorligand **III** hervorging [Coburg *et al.*, 2009]. Dieser zeigt gegenüber Amitriptylin eine stark erhöhte H₃-Histaminrezeptor-Affinität im subnanomolaren Konzentrationsbereich bei leicht erhöhter Affinität zu D₂-/D₃-Rezeptoren. Die D₂-/D₁-Rezeptorselektivität ist jedoch nur schwach ausgeprägt.

1.5 Zielsetzung

Für das *Drug-Design* von Dopaminrezeptoragonisten hat sich eine Rigidisierung der Ethanaminkette bewährt, welche eine essentielle Teilstruktur nahezu aller verfügbaren Dopaminrezeptoragonisten darstellt. Entlang der zur Arzneimitteltherapie zugelassenen Dopaminrezeptoragonisten mit rigider Ethanaminkette hat einzig das in Japan zugelassene Parkinsontherapeutikum Talipexol (Domnin[®]) die vorteilhafte Eigenschaft, dass es achiral ist. Es wirkt vorrangig an dopaminergen Autorezeptoren und denervierten postsynaptischen Dopaminrezeptoren. Mit diesem pharmakologischen Profil hilft es dabei, die dopaminerge Aktivität zu normalisieren. Dies unterstreicht seine Eignung zur Therapie komplexer neurodegenerativer Erkrankungen wie Morbus Parkinson und macht es zu einer vielversprechenden Leitstruktur für die Entwicklung neuer Arzneistoffkandidaten. Periphere Nebenwirkungen unter der Talipexol-Therapie führen für den Patienten jedoch

zu teils erheblichen Beeinträchtigungen. Modifikationen am Talipexol-Baustein können bewirken, dass die resultierende Verbindung eine höhere Wirksamkeit im zentralen Nervensystem entfaltet und somit unter Erhalt des therapeutischen Effekts niedriger dosiert werden kann. Auf diese Weise ließe sich das Risiko peripherer Nebenwirkungen verringern.

Ziel der Arbeit ist es, Talipexolderivate darzustellen und diese im Hinblick auf eine Optimierung des Arzneistoffcharakters zu bewerten. Dazu werden neben der Affinität zu D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren auch die physikochemischen Eigenschaften der Liganden bestimmt. Aussichtsreiche Modifikationen für das Talipexol-Grundgerüst mit dem Ziel einer Erhöhung der D₂-/D₃-Affinität und der ZNS-Gängigkeit gehen aus Derivaten des strukturverwandten Pramipexols hervor [Biswas *et al.*, 2008a; Eichelsbacher, 2014; Saur, 2007]. Vor allem die Kupplung von Pramipexol mit verschiedenen Arylpiperazinen und eine Deaminierung in 2-Position lieferten affine bivalente Dopaminrezeptorliganden (Tab. 1.5).

Ferner werden häufig die Vorzüge von *Dual-Targeting* Arzneistoffen zur Therapie komplexer neurologischer Erkrankungen hervorgehoben [Petzer *et al.*, 2009; Lu *et al.*, 2012; Hagenow *et al.*, 2017]. Aus dem Bereich der Dopaminrezeptorliganden gelten als Beispiel hierfür die zur Arzneimitteltherapie zugelassenen Wirkstoffe Piribedil (Clarium®) und Aripiprazol (Abilify®), welche sich durch (partial-)agonistische Wirkung an D₂-ähnlichen Rezeptoren und gleichzeitigen α_{1A} -Rezeptor-Antagonismus oder 5-HT_{1A}-Rezeptor-Partialagonismus auszeichnen, was sich jeweils als vorteilhaft erwiesen hat. Darüber hinaus sind potentielle synergistische Effekte von D₂-/D₃-Dopaminrezeptor-Agonisten und H₃-Histaminrezeptor-Antagonisten beziehungsweise MAO-B-Inhibitoren beschrieben worden [Khanfar *et al.*, 2016; deSouza & Schapira, 2017]. Die Kupplung eines Strukturelements vom H₃-Histaminrezeptorantagonisten Pitolisant (Wakix®) mit einem Amitriptylin-Baustein hat bereits einen aussichtsreichen Arzneistoffkandidaten mit D₁-/D₂-/D₃- und H₃-Rezeptoraffinität geliefert [Coburg *et al.*, 2009]. Angestrebt wird die Darstellung und Charakterisierung eines strukturell vergleichbaren *Dual-Targeting*-Liganden, bei dem ein Austausch des Amitriptylin- gegen einen Talipexol-Baustein erfolgt, da dieser eine höhere Selektivität für die therapeutisch relevanten D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren gegenüber dem D₁-Rezeptor aufweist.

Bei Morbus Parkinson zeigt die Gabe von MAO-B-Hemmern als *Add-on* zu Dopaminrezeptoragonisten eine Besserung der Motorsymptome [Riederer & Laux, 2011]. Weiterhin legen die Therapieerfolge mit Safinamid (Xadago®) einen klinischen Nutzen für eine bimodale Stimulation der dopaminergen Transmission nahe. Ein Arzneistoff, welcher dopaminerge Signale über eine Hemmung der MAO-B und simultane

D₂-/D₃-Rezeptoraffinität beeinflusst, könnte eine Kombinationstherapie aus MAO-Inhibitoren und Dopaminrezeptorliganden ersetzen und dadurch ein niedrigeres Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen sowie eine höhere Compliance aufweisen. Daher sollen im Rahmen der vorliegenden Arbeit Dopaminrezeptorliganden hervorgebracht werden, welche zusätzlich eine Inhibition der MAO aufweisen.

2 Chemischer Teil

Die in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen wurden ausgehend vom Arzneistoff Talipexol entwickelt. Dabei sind die Endverbindungen verglichen mit Talipexol in drei wesentlichen Positionen des Thiazoloazepan-Grundgerüsts chemisch modifiziert (Abb. 2.1).

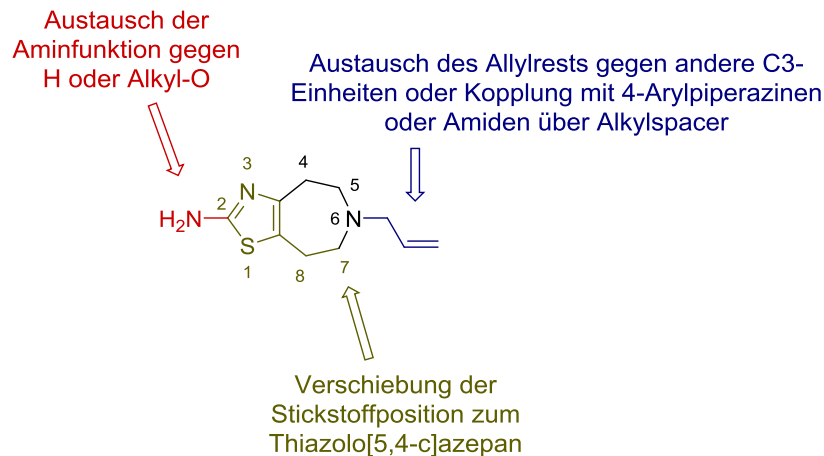


Abbildung 2.1: Leitstruktur Talipexol und synthetische Variationen.

Die Grundstruktur des Talipexols soll dabei einerseits im Hinblick auf eine Erhöhung des Arzneistoffcharakters und andererseits im Hinblick auf eine Steigerung der D₂-/D₃-Rezeptoraffinität optimiert werden. Neben den Modifikationen, welche wenig Einfluss auf die räumliche Ausdehnung des Liganden haben (Austausch der Aminfunktion gegen Wasserstoff in 2-Position, Austausch des Allylrests gegen andere C3-Einheiten in 6-Position sowie Verschiebung der Stickstoffposition) sind ergänzend in 2- und 6-Position Kupplungen mit weiteren Molekülbausteinen geplant. Abgesehen von einem *Dual-Targeting*-Effekt, also der Affinität des erhaltenen Liganden zu mehreren Rezeptor- oder Enzymfamilien gleichzeitig, ist hierdurch auch eine Erweiterung des D₂-/D₃-Pharmakophors denkbar. Die Röntgenstrukturanalysen der D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren haben dargelegt, dass sich ausgehend von der orthosterischen Bindetasche der Dopaminrezeptoren sowohl in Richtung des Extrazellulärraums [Chien *et al.*, 2010] als auch unmittelbar an die orthosterische Bindetasche angrenzend (nur beim D₂-Dopaminrezeptor) [Wang *et al.*, 2018] Kavitäten befinden, an denen der Ligand zusätzliche Interaktionen mit dem Rezeptor ausüben kann.

Zunächst lag der Fokus auf der Darstellung der Thiazoloazepan-Talipexol-Grundstruktur als Ausgangsverbindung für die Synthese der geplanten Struktur-Analoga. Dabei wurde eingangs das bisher zur Talipexolsynthese etablierte Verfahren bewertet.

2.1 Synthese von Thiazoloazepanen

2.1.1 Talipexol

Für den in Japan zugelassenen Arzneistoff Talipexol ist in einem Patent der Dr. Thomae GmbH aus dem Jahr 1970 erstmals eine Synthese beschrieben worden [Griss *et al.*, 1970]. Dort wird Talipexol aus *N*-Allylazepan-4-on (**F**, Abb. 2.2), Brom und Thioharnstoff dargestellt. Aus einem späteren Patent der Dr. Thomae GmbH geht hervor, dass *N*-Allylazepan-4-on analog zu Vorschriften von Yokoo und Morosawa hergestellt wurde [Griss *et al.*, 1971; Yokoo & Morosawa, 1956b, 1956a]. Dies umfasst die MICHAEL-Addition von Allylamin (**A**) an Ethylacrylat (**B**) zu *N*-Allylaminopropionsäureethylester (**C**), welcher über eine S_N2-Reaktion mit 4-Brombuttersäureethylester weiter umgesetzt wurde. Das Produkt, der Dicarbonsäureester **D**, reagierte mithilfe von Natriumethanolat über einen Zeitraum von über 16 Stunden in siedendem Xylen im Sinne einer DIECKMANN-Kondensation zum zyklischen β-Ketoester **E**, welcher noch im selben Ansatz mit konzentrierter Salzsäure unter Rückflussbedingungen zu *N*-Allylazepan-4-on (**F**) decarboxyliert wurde. Nach Literaturangaben wurde Verbindung **C** jedoch nur in 16%iger Ausbeute zum Heterozyklus **F** umgesetzt. Dieser wurde gemäß Patent mit Bromwasserstoffsäure und elementarem Brom in Eisessig zu Bromketon (**G**) umgesetzt, welches über eine Thiazolsynthese nach HANTZSCH [Hantzsch & Traumann, 1888] mit Thioharnstoff in Ethanol unter Rückflussbedingungen zu Talipexol kondensierte und als Dihydrochlorid-Salz gefällt wurde.

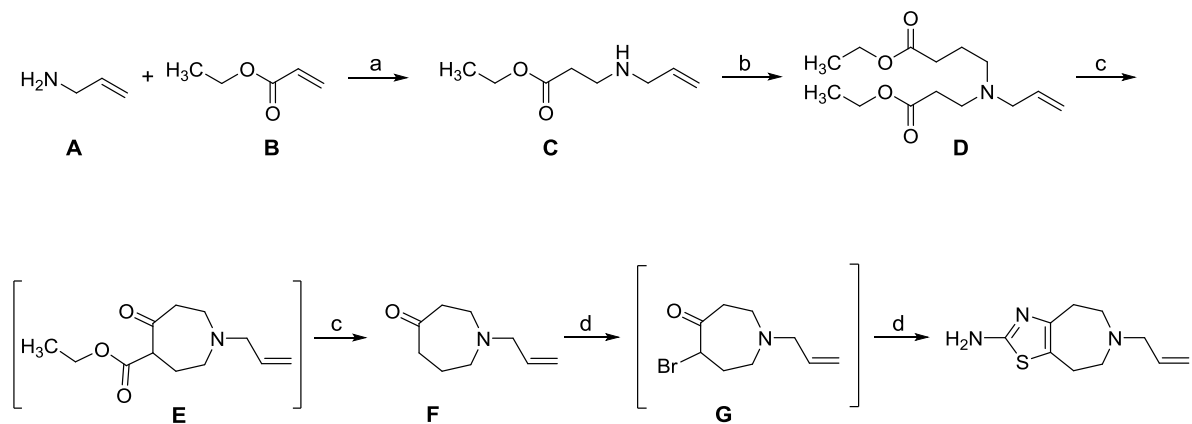


Abbildung 2.2: Darstellung von Talipexol nach Griss und Kollegen, 1970.

(a) Ethanol, RT; (b) 4-Brombuttersäureethylester, ohne Lösungsmittel; (c) i: NaOEt, Xylen, Rückfluss; ii: konz. HCl, Rückfluss; (d) i: Br₂, HBr in AcOH, RT; ii: Thioharnstoff, Ethanol, Rückfluss.

2.1.2 Darstellung des Azepanon-Bausteins

Da die Zielverbindungen der vorliegenden Arbeit überwiegend ein anelliertes Azepangerüst enthalten, bestand zunächst Bedarf an einem zu *N*-Allylazepan-4-on (**F**) analogem Azepan-4-on-Baustein. Eine gegenüber der Vorschrift aus dem Patent der Dr. Thomae GmbH effizientere Darstellung des Azepan-4-on-Bausteins war aufgrund des hohen Bedarfs gesucht. Verglichen mit Talipexol sollten die Zielverbindungen jedoch anstelle eines Allylrests teilweise mit einem zweiten basischen Baustein über eine konvergente Syntheseroute gekuppelt werden (Kap. 2.5). Daher war in der Synthesepanung vorgesehen, einen Azepan-4-on-Baustein darzustellen, der entweder über eine freie Stickstofffunktion oder eine Stickstofffunktion verfügt, welche unmittelbar vor der entsprechenden Kupplungsreaktion zugänglich gemacht werden und somit als Vorstufe für viele der geplanten Strukturmodifikationen dienen kann.

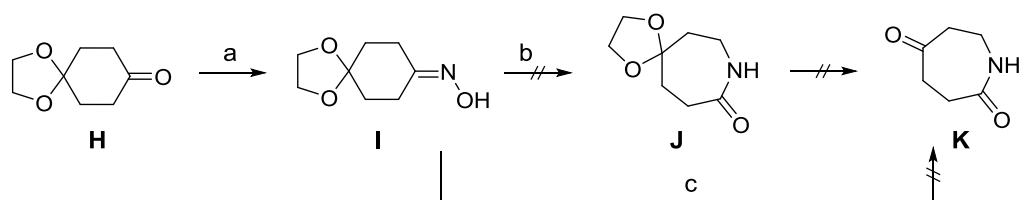


Abbildung 2.3: Geplante Syntheseroute für das Azepanon über BECKMANN-Umlagerung. (a) Hydroxylaminhydrochlorid, MeOH/Wasser, Rückfluss; (b) Methode A: NaOH/*p*-TsCl, Aceton, RT; Methode B: Cyanurchlorid/Zinkchlorid oder Iod, Acetonitril, Rückfluss; (c) H₂SO₄, 120 °C.

Zu diesem Zweck wurde 1,4-Cyclohexandionmonoethylenketal (**H**, Abb. 2.3) mit Hydroxylaminhydrochlorid in das entsprechende Oxim (**I**) überführt. Das Oxim sollte über eine BECKMANN-Umlagerung zu Azepan-2-on-5-ethylenketal (**J**) umgesetzt werden und nach Spaltung der Ketalschutzgruppe in wässriger Säure Azepan-2,5-dion **K** ergeben. Der Azepan-Stickstoff ist in diesem Fall in Form eines Amids geschützt und kann nach Ablauf der Folgeschritte durch Reduktion in das sekundäre Amin überführt werden können, sodass Kupplungen an dieser Position möglich sind.

Als erstes wurde versucht, das Oxim nach Vorschrift von Tarkin-Tas und Mathias mithilfe von Natriumhydroxid und Zugabe von 1,8 Äquivalenten *p*-Toluolsulfonsäurechlorid bei Raumtemperatur in das Azepanderivat zu überführen [Tarkin-Tas & Mathias, 2010]. Diese Methode versprach eine Umlagerung unter vergleichsweise milden Bedingungen und Erhalt der Ketalschutzgruppe. Werden die Ergebnisse von Tian und Kollegen auf die vorliegende Reaktion übertragen, so dient *p*-Toluolsulfonsäurechlorid hierbei als Initiator für die Bildung des Tosylats **M** (Abb. 2.4). Dieses lagert zu Verbindung **N** um, welche mit einem weiteren Molekül **L** den Komplex **O** bildet. Aus Komplex **O** geht einerseits Lactim **P** und andererseits Tosylat **M** hervor. Während Lactim **P** zum gewünschten Azepan **J**

tautomerisiert, kann das gebildete Tosylat **M** erneut reagieren. Somit handelt es sich um einen sich selbst erhaltenden Reaktionsmechanismus [Tian *et al.*, 2013].

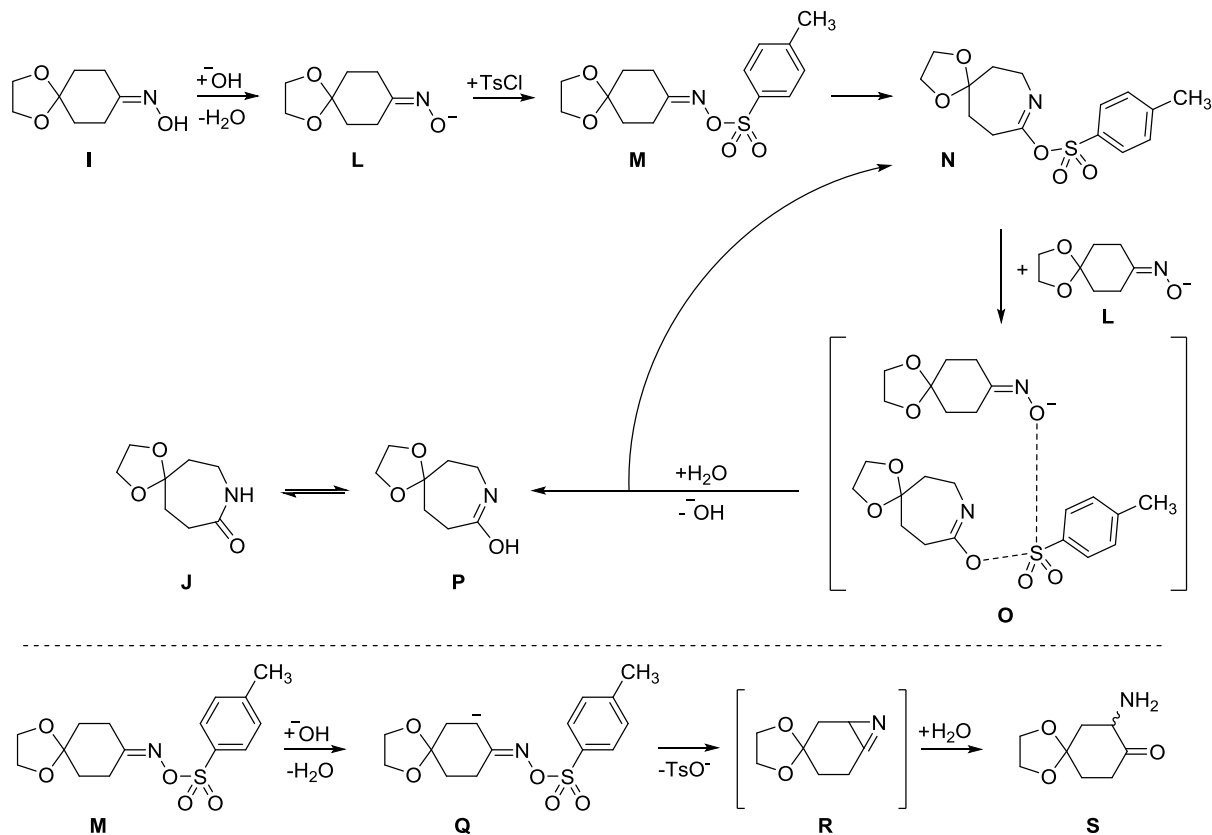


Abbildung 2.4: Mechanismus der BECKMANN-Umlagerung (oben), modifiziert nach [Tian *et al.*, 2013] und der Mechanismus der NEBER-Umlagerung (unten), modifiziert nach [[Harwood, 1995]].

Diese Methode konnte jedoch nicht das gewünschte Produkt hervorbringen. Die Ursache hierfür kann darin liegen, dass unter den Bedingungen anstelle der Umlagerung von einem stabilen sechsgliedrigen Ring zu einem weniger stabilen siebengliedrigen Ring stattdessen das Sulfonylchlorid durch die Lauge zu *p*-Toluolsulfonat umgesetzt wurde. Darüber hinaus kann sich unter diesen Reaktionsbedingungen das α -Aminoketon **S** über eine NEBER-Umlagerung als Konkurrenzreaktion bilden.

Die Versuche, das Oxim ohne Basenzusatz nach Vorschrift von Ganguly und Mondal beziehungsweise Furuya und Kollegen mit Iod oder Cyanurchlorid und Zink(II)chlorid als Lewis-Säuren in siedendem Acetonitril umzulagern [Ganguly & Mondal, 2010; Furuya *et al.*, 2005], konnten ebenso wenig das gewünschte Produkt hervorbringen. Daher wurde eine klassische Variante, welche auch zur Darstellung von ϵ -Caprolactam aus Cyclohexanonoxim beschrieben ist, verwendet [Schwetlick, 2000]. Hierbei wurde das Oxim in konzentrierter Schwefelsäure gelöst und tropfenweise zu 120 °C heißer

konzentrierter Schwefelsäure gegeben. Nach Neutralisation und anschließender Aufarbeitung blieb jedoch nur ein schwarzes Öl zurück. Dünnschichtchromatographie und anschließende Färbung mit Kaliumpermanganat zeigten viele Nebenprodukte, eine weitere Aufarbeitung war nicht vielversprechend.

Eine andere Syntheseroute wurde daher zur Darstellung des Azepan-4-on-Bausteins gewählt. Finney und Riley beschrieben erstmals 1980 die Synthese eines Azepans mit β -Ketoester-Funktion (analog zu Verbindung (E) aus Abb. 2.2) aus einem geschützten 4-Piperidonderivat und Diazoessigsäureethylester über eine Ringerweiterung nach der BÜCHNER-CURTIUS-SCHLOTTERBECK-Reaktion [Finney & Riley, 1980]. Bei dieser Reaktion erfolgt ein nukleophiler Angriff des Diazo-Kohlenstoffs an die Ketofunktion des 4-Piperidonderivats. Das gebildete Intermediat (V, Abb. 2.5) kann unter Stickstoffabspaltung als treibende Kraft in Form einer [1,2]-Verschiebung zum gewünschten Produkt umlagern oder durch Addition des Sauerstoffs zu einem Epoxid als Nebenprodukt reagieren. Die Zugabe von Bortrifluoriddiethyletherat als Lewis-Säure führt zu einer derart erhöhten Reaktivität des Carbonyls, dass die Reaktion selbst bei Verwendung der im Gegensatz zu Alkyldiazoverbindungen reaktionsträgeren Acyldiazoverbindung Diazoessigsäureethylester (2) auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt werden kann. Dies vermindert die Wahrscheinlichkeit für Nebenreaktionen und die Gefahr explosionsartiger Umlagerungen. Ferner senkt es die Nucleophilie des Sauerstoffs bei Intermediat V, sodass vor allem die Epoxidbildung vermieden wird [Tai & Warnhoff, 1964]. Der entstehende β -Ketoester 3a kann anschließend in Mineralsäuren oder Alkalihydroxiden zum gewünschten Azepan-4-on-Baustein 3 decarboxyliert werden.

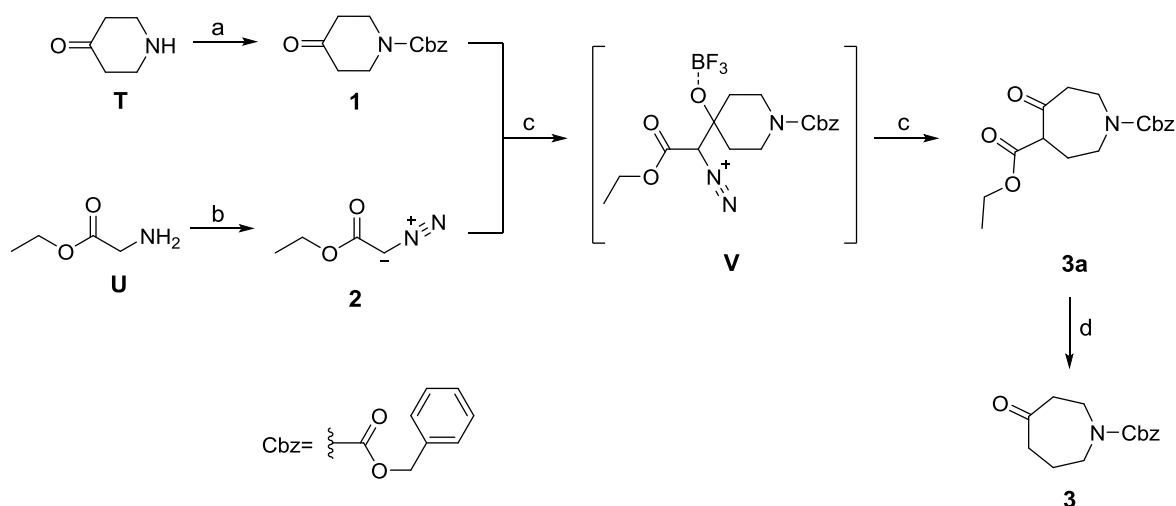


Abbildung 2.5: Synthese von Cbz-geschütztem Azepan-4-on.

(a) K₂CO₃, Chlorameisensäurebenzylester, Ethylacetat/Wasser, RT; (b) H₂SO₄, NaNO₂, DCM/Wasser, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$; (c) BF₃-Etherat, Et₂O, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; (d) KOH, EtOH/Wasser, Rückfluss.

Die Schützung von 4-Piperidon (**T**), die Ringerweiterung des erhaltenen 4-Piperidonderivats **1** und die direkt im Anschluss durchgeführte Decarboxylierung zu **3** erfolgten mit einer Gesamtausbeute von 74 %. Als Schutzgruppe wurde eine Benzylcarbamatsfunktion gewählt, da diese unter den im Syntheseverlauf auftretenden sauren und basischen Bedingungen stabil ist.

2.1.3 Kondensation zu Thiazoloazepanen

Das Cbz-geschützte Azepan-4-on (**3**) wurde im weiteren Syntheseverlauf als Vorstufe zur Darstellung von geschütztem 2-Aminothiazolo[4,5-*d*]azepan (**E**, Abb. 2.6), dem anellierten Grundgerüst von Talipexol, genutzt. Hierfür wurde nach Halogenierung in α -Stellung zur Ketogruppe (**A**) eine HANTZSCH-Thiazolsynthese [Hantzsch & Traumann, 1888] durchgeführt. Zur Darstellung von Tetrahydrobenzothiazol-Derivaten wurde dazu häufig auf eine leicht abgewandelte Variante der Vorschrift von Schneider und Mierau zurückgegriffen [Schneider & Mierau, 1987; Griffin, 2005; Saur, 2007; Stark, 1998]. Diese sah vor, dass ein entsprechendes Keton in einer Säure, etwa Essigsäure oder Bromwasserstoffsäure, gelöst und in einer Eintopf-Reaktion zunächst mit elementarem Brom und anschließend mit Thioharnstoff umgesetzt wurde. Während Schneider und Mierau den Ansatz sofort nach Zugabe des Thioharnstoffs auf Rückflusstemperatur erwärmten, erfolgte dies bei dem optimierten Verfahren erst mit dreißigminütiger Verzögerung [Stark, 1998]. Es soll ermöglichen, dass zunächst die S_N2 -Reaktion zwischen dem Bromketon und Thioharnstoff ohne Entstehung von Nebenprodukten abläuft und sich das Thiouroniumsalz bilden kann. Das Bromatom wird stets durch die Schwefelgruppe des Thioharnstoffs ersetzt, da Alkylbromide als ‚weiche‘ Elektrophile bekannt sind und vorrangig mit großen Nucleophilen wie Schwefel reagieren [Hantzsch & Traumann, 1888].

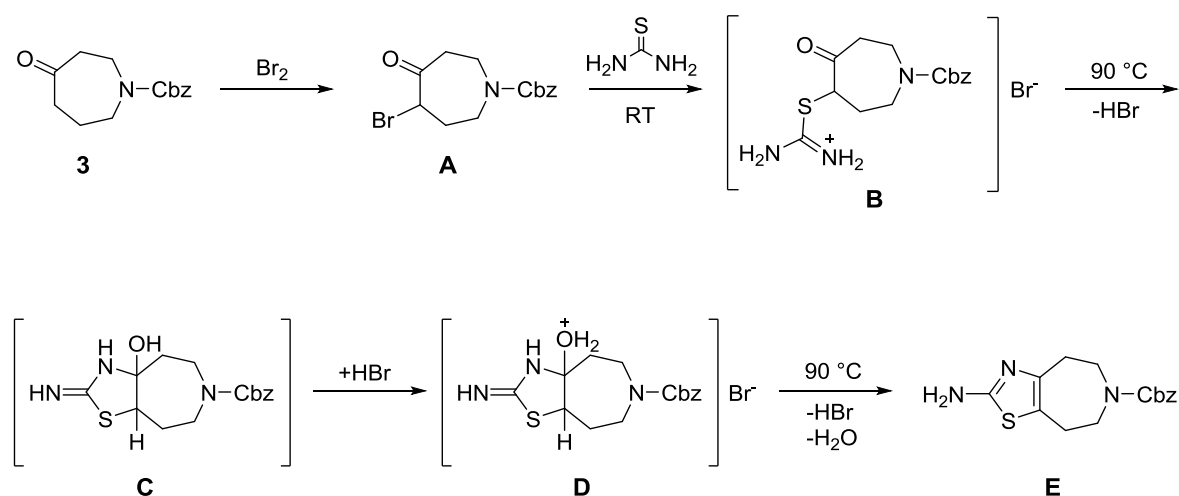


Abbildung 2.6: Bromierung und Mechanismus der anschließenden HANTZSCH-Thiazolsynthese am Beispiel von Cbz-geschütztem Azepan-4-on.

Das Thiouroniumsalz (**B**) konnte dann bei anschließendem Erhitzen über eine Halbaminal-ähnliche Struktur (**C**) zum 2-Aminothiazol (**E**) kondensieren. Das Kochen der Verbindung **3** in Säure hätte jedoch eine teilweise Entschützung der Cbz-Gruppe und somit die Entstehung von Nebenprodukten zur Folge. Daher wurden die Reaktionsbedingungen dahingehend angepasst. Für die Bromierung in α -Stellung zur Ketogruppe wurde das Azepanonderivat **3** in reichlich Chloroform anstelle der Säure gelöst und tropfenweise mit einer Bromlösung versetzt. Die Entfärbung des Reaktionsansatzes zeigte jeweils die erfolgreiche Umsetzung des elementaren Broms an. Die Zutropfgeschwindigkeit der Bromlösung wurde dabei derart eingestellt, dass der Ansatz stets entfärbt blieb. Gemeinsam mit der hohen Verdünnung des Ansatzes wurde dadurch die Konzentration des elementaren Broms im Reaktionsgemisch gering gehalten, um einer Mehrfachbromierung vorzubeugen. Während die Entfärbung nach Zugabe der ersten Tropfen Bromlösung lange dauerte, trat sie im Anschluss immer rascher ein. Die Bromierung in α -Keto-Position verläuft über das zum Keton tautomeren Enol (**F**, Abb. 2.7). Im Gegensatz zum bereits etablierten Verfahren wurde jedoch ohne Säurezugabe bromiert, sodass das Gleichgewicht der Tautomerie auf der Seite der Ketoform liegt und die Reaktion somit anfangs nur langsam abläuft. Im Verlauf der Reaktion wird jedoch über eine Oxoniumion-Zwischenstufe (**G**) Bromwasserstoffsäure freigesetzt. Diese bewegt das Gleichgewicht stärker in Richtung der Enolform **F**, weshalb die Reaktion in der Folge schneller abläuft. Erst wenn eine beinahe äquimolare Menge Brom zum Ansatz gegeben wurde, tritt die Entfärbung wieder langsamer ein, da weniger Edukt zum Abreagieren zur Verfügung steht. Insgesamt zeigte sich jedoch eine deutlich langsamere Umsetzung als bei dem bisher beschriebenen Verfahren [Saur, 2007]. Demnach musste im Vergleich zur Arbeitsvorschrift nach Saur auch auf eine Kühlung des Ansatzes verzichtet und bei Raumtemperatur gearbeitet werden. Darüber hinaus handelte es sich bei dem Edukt anders als bei vorigen Synthesen um ein asymmetrisches Keton. Denkbar ist, dass neben der Halogenierung in Position 5 des Azepanonderivats **3** zu Bromketon **A** auch noch über die Enolform **H** das in Position 3 halogenierte Bromketon **J** gebildet werden kann. Dies wurde bislang in der Literatur kontrovers diskutiert, manche Ergebnisse legten ausschließlich eine Bromierung in Position 5 (**A**) nahe [Proctor & Redpath, 1996]. Im Anschluss an die Reaktion wurde mit carbonathaltiger Lösung gewaschen, um die entstandene Bromwasserstoffsäure zu neutralisieren und den Erhalt der Cbz-Schutzgruppe im Folgeschritt zu gewährleisten. Es wurde ohne weitere Aufarbeitung direkt im Sinne einer HANTZSCH-Thiazolsynthese weiter umgesetzt (Abb. 2.8). Nach Zugabe des Thioharnstoffs wurde zunächst bei Raumtemperatur gerührt, um die Bildung des Thiouroniumsalzes zu ermöglichen. Danach wurde zum Rückfluss erhitzt, um die Kondensation zum Aminothiazol zu erzielen. Aus dem gelösten Rohprodukt konnte ein

Feststoff gefällt werden. Die Auswertung von $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopiedaten konnte belegen, dass es sich bei dem erhaltenen Feststoff um ein Gemisch aus zwei Regioisomeren, dem jeweils Cbz-geschütztem 2-Aminothiazolo[4,5-*d*]azepan (Abb. 2.8, aus Bromketon **A** hervorgegangen) und 2-Aminothiazolo[5,4-*c*]azepan (aus Bromketon **J** hervorgegangen), handelte. Dieses Gemisch wurde aus Azepanonderivat **3** in einer Ausbeute von 40 % gewonnen. Aus dem Ergebnis lässt sich folgern, dass die Bromierung im vorangegangenen Schritt in beiden α -Ketopositionen des Azepanonderivats, nämlich in Position 3 und 5, erfolgt sein muss. Bei dem erhaltenen Feststoff überwog das [4,5-*d*]-Derivat. Da sich die Isomere durch sehr ähnliche physikochemische Eigenschaften auszeichneten, etwa bei der Dünnschichtchromatographie fast identische R_f -Werte aufwiesen, wurde auf eine Isomerentrennung zunächst verzichtet und diese erst nach den Folgeschritten durch Säulenchromatographie erreicht. Bislang waren in der Literatur 2-Aminothiazolo[5,4-*c*]azepane als Nebenprodukte der Bromierung und HANTZSCH-Thiazolsynthese ausgehend von Azepan-4-on-Derivaten weder erwähnt noch isoliert worden [Proctor & Redpath, 1996; Griss *et al.*, 1970, 1971; Nirogi *et al.*].

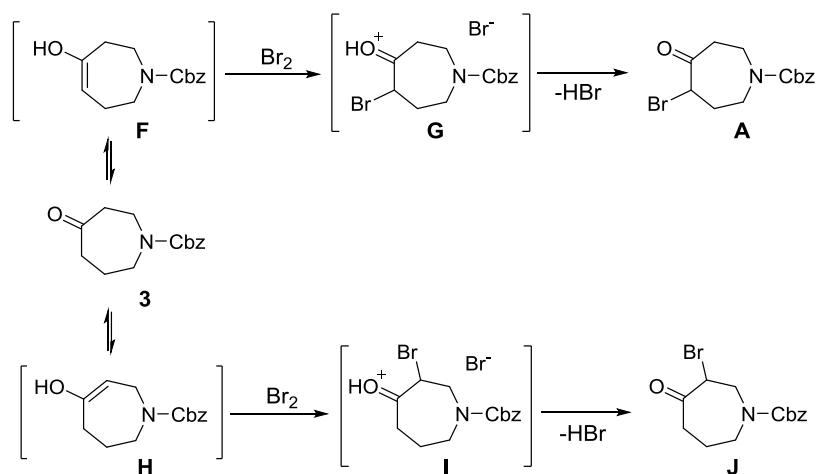


Abbildung 2.7: Mechanismus der Bromierung von Cbz-geschütztem Azepan-4-on und Bildung zweier möglicher Regioisomere.

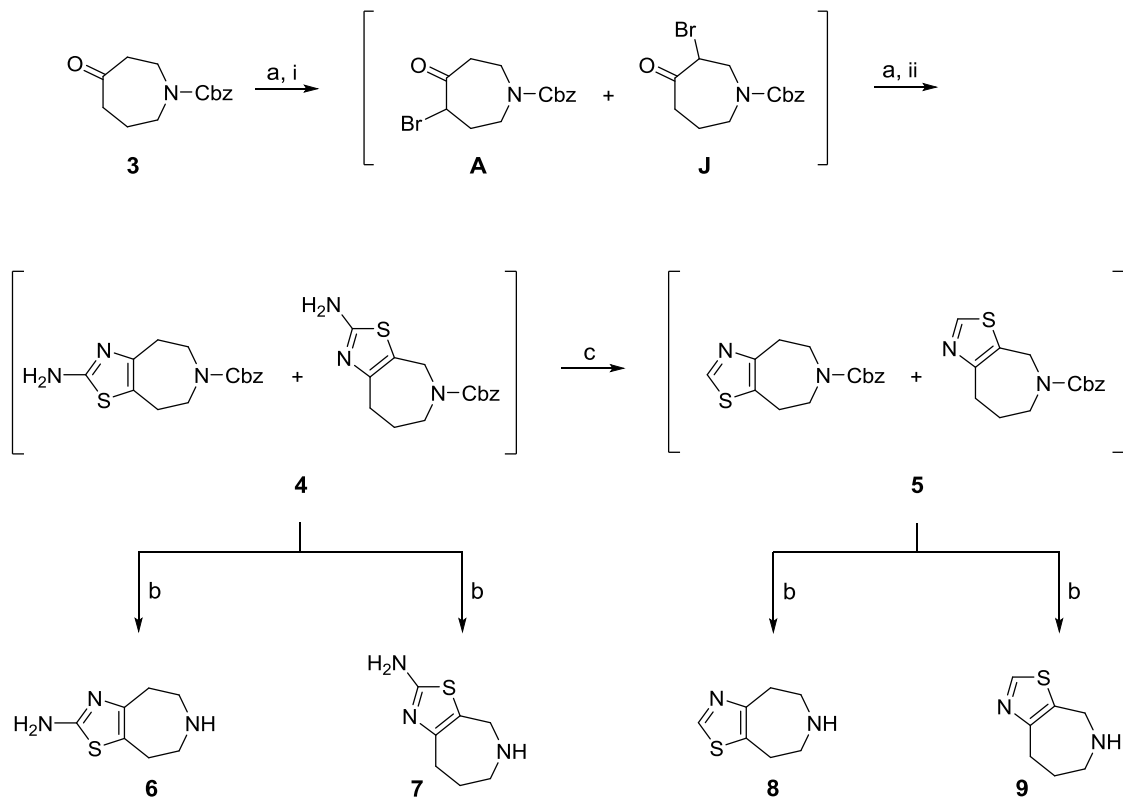


Abbildung 2.8: Synthese der Verbindungen 6–9.

(a) i: Br_2 , CHCl_3 ; ii: Thioharnstoff, EtOH, von RT auf Rückflusstemperatur; (b) 5–6M HCl, *i*-PrOH, Rückfluss; (c) Isopentylnitrit, THF, 60 °C.

Die gängige Spaltung der Cbz-Schutzgruppe durch Hydrierung unter Verwendung von Wasserstoff und eines Palladiumkatalysators war in diesem Fall ohne Erfolg, da vermutlich der Schwefel des Thiazolrings von 4 und 5 an das Palladium adsorbierte und den Katalysator somit vergiftete.

Das Isomerengemisch 4 wurde entweder in siedender isopropanolischer Salzsäure entschützt, was die 2-Aminothiazoloazepane 6 (42 % Ausbeute, bezogen auf 4) und 7 (7 % Ausbeute, bezogen auf 4) lieferte, oder vor der Entschützung in 41%iger Ausbeute deaminiert (5), woraus anschließend die Thiazoloazepane 8 (66 % Ausbeute, bezogen auf 5) und 9 (9 % Ausbeute, bezogen auf 5) hervorgingen. Die entschützten Isomere ließen sich jeweils wesentlich leichter chromatographisch trennen als ihre Cbz-geschützten Vorstufen.

Die Verbindungen 6–8 wurden im Anschluss mit Brompropan über eine nukleophile Substitution zu den Verbindungen 10–12 (Abb. 2.9) umgesetzt. Dabei wurden Ausbeuten zwischen 39 % und 65 % erzielt. Verbindung 10 wurde in der Vergangenheit bereits von Griss und Kollegen aus 1-Propylazepan-4-on über eine HANTZSCH-Thiazolsynthese in 56%iger Ausbeute dargestellt [Griss *et al.*, 1970]. Zur Darstellung der propargylierten Verbindung 13 aus Verbindung 8 und Propargylbromid mussten die Bedingungen

gegenüber Methode a angepasst werden. Die Reaktion verlief nur dann erfolgreich, wenn Amin **8** vor Zugabe des Alkylans bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Natriumhydrid deprotoniert worden war. Dann wurde das Propargyl-Derivat **13** in 53%iger Ausbeute erhalten.

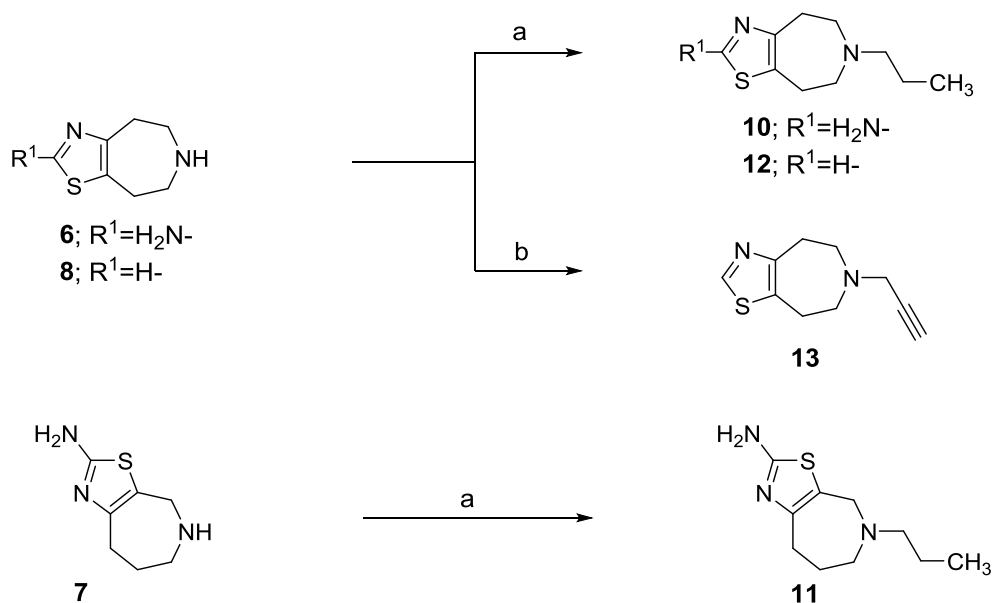


Abbildung 2.9: Alkylierungsreaktionen am Azepan-Stickstoff.

(a) 1-Brompropan, K_2CO_3 , Acetonitril, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$; (b) i: NaH, THF, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$; ii: 3-Brompropin, THF, RT.

2.1.4 Deaminierung

Zur Darstellung der deaminierten Talipexolderivate **5** wurden verschiedene Methoden in Betracht gezogen. Zunächst wäre es möglich gewesen, die α -Bromketone **A** direkt mit Thioformamid zu **5** umzusetzen. Thioformamid ist jedoch instabil und zerfällt leicht in Schwefelwasserstoff und Blausäure [Willstätter & Wirth, 1909]. Daher muss es entweder direkt vor der Reaktion oder aber *in situ* aus Formamid und Phosphor(V)-sulfid dargestellt werden, wobei hier Blausäure und *meta*-Phosphorsäure als Nebenprodukte anfallen können [Vernin, 2009]. Ferner zeigt die HANTZSCH-Thiazolsynthese mit Thioformamid niedrigere Ausbeuten als mit Thioharnstoff [Ganapathi & Venkataraman, 1945]. Bei der Thiazolsynthese mit Thioformamid muss im Gegensatz zu der mit Thioharnstoff bei Raumtemperatur gearbeitet werden, da bei höheren Temperaturen die Zerfallsgeschwindigkeit von Thioformamid in größerem Ausmaß zunimmt als die Reaktionsgeschwindigkeit der Thiazolbildung. Dadurch kommen erheblich längere Reaktionszeiten zustande, während derer sich Thioformamid zwangsläufig ebenfalls zersetzt [Rohály *et al.*, 1999; Griffin, 2005]. Die Reaktion mit Thioformamid wäre also mit hohem Aufwand und geringer Ausbeute verbunden. Dies führte zu dem Entschluss, zunächst die 2-Aminothiazole **4** herzustellen und diese bei Bedarf zu deaminieren. Für die Deaminierung wurden zwei Methoden angewandt und verglichen.

Zunächst wurde nach Saur das Isomerengemisch **4** in konzentrierter Salzsäure in der Kälte gerührt und eine wässrige Natriumnitritlösung unter anhaltender Kühlung zugetropft, sodass die Diazotierungsreaktion durch das entstehende Nitrosylkation abläuft [Saur, 2007]. Anschließend wurde als Reduktionsmittel hypophosphorige Säure hinzugefügt, damit sich unter Stickstoffabspaltung das 2-H-Thiazolderivat bildete. Für diesen Prozess wurde der Ansatz über Nacht kühl gelagert. Am Folgetag wurde unter erneuter Kühlung alkalisiert, das Produkt extrahiert und das Extrakt säulenchromatographisch aufgereinigt. Neben der 2-Chlor-Verbindung entstanden dabei auch weitere Nebenprodukte, die nicht isoliert wurden.

Als zweite Variante wurde das Isomerengemisch **4** analog zur Vorschrift von Gibson und Kollegen in Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von Isopentylnitrit für zwei Stunden bei 60 °C gerührt [Gibson *et al.*, 2009]. Anschließend wurde der Ansatz eingeeengt und säulenchromatographisch aufgereinigt. Über den genauen Reaktionsmechanismus gibt es verschiedene Theorien von Doyle und Kollegen [Doyle *et al.*, 1977] oder Ek und Kollegen [Ek *et al.*, 2002]. Beide Forschungsgruppen postulieren einen radikalischen Verlauf. Nach Ek und Kollegen bildet sich bei der Reaktion zwischen Amylnitrit **A** (Abb. 2.10) und dem 2-Aminothiazolderivat (**B**) unter Abspaltung von Amylalkohol die Zwischenstufe **C**. Letztere befindet sich in einem Gleichgewicht mit ihrem korrespondierenden Diazotat **D** und dem Diazoniumsalz **E**, welche zum Diazoanhydrid **F** reagieren. Aus diesem gehen nach Stickstoffabspaltung die Radikale **G** und **H** hervor. Die Radikale entziehen dem Lösungsmittel Tetrahydrofuran ein Wasserstoffradikal an dem zum Sauerstoff benachbarten Kohlenstoff [Cadogan & Molina, 1973]. Aus Verbindung **G** wird somit erneut die Zwischenstufe **C** gebildet, aus Verbindung **H** das gewünschte 2-H-Thiazol (**I**). Eine Dimerisierung von Thiazolradikalen oder Reaktionen mit den Radikalen des Tetrahydrofurans können zu Nebenprodukten führen. Das erklärt die Notwendigkeit einer säulenchromatographischen Aufreinigung, um Nebenprodukte von der Zielverbindung zu trennen.

Der Vergleich beider Methoden zeigte eine ähnliche Ausbeute von jeweils etwa 40 %. Kürzere Reaktionszeiten und eine einfachere Handhabung sowohl bei der Durchführung als auch bei der Isolierung des Reaktionsprodukts waren ausschlaggebend zugunsten der zweiten Methode.

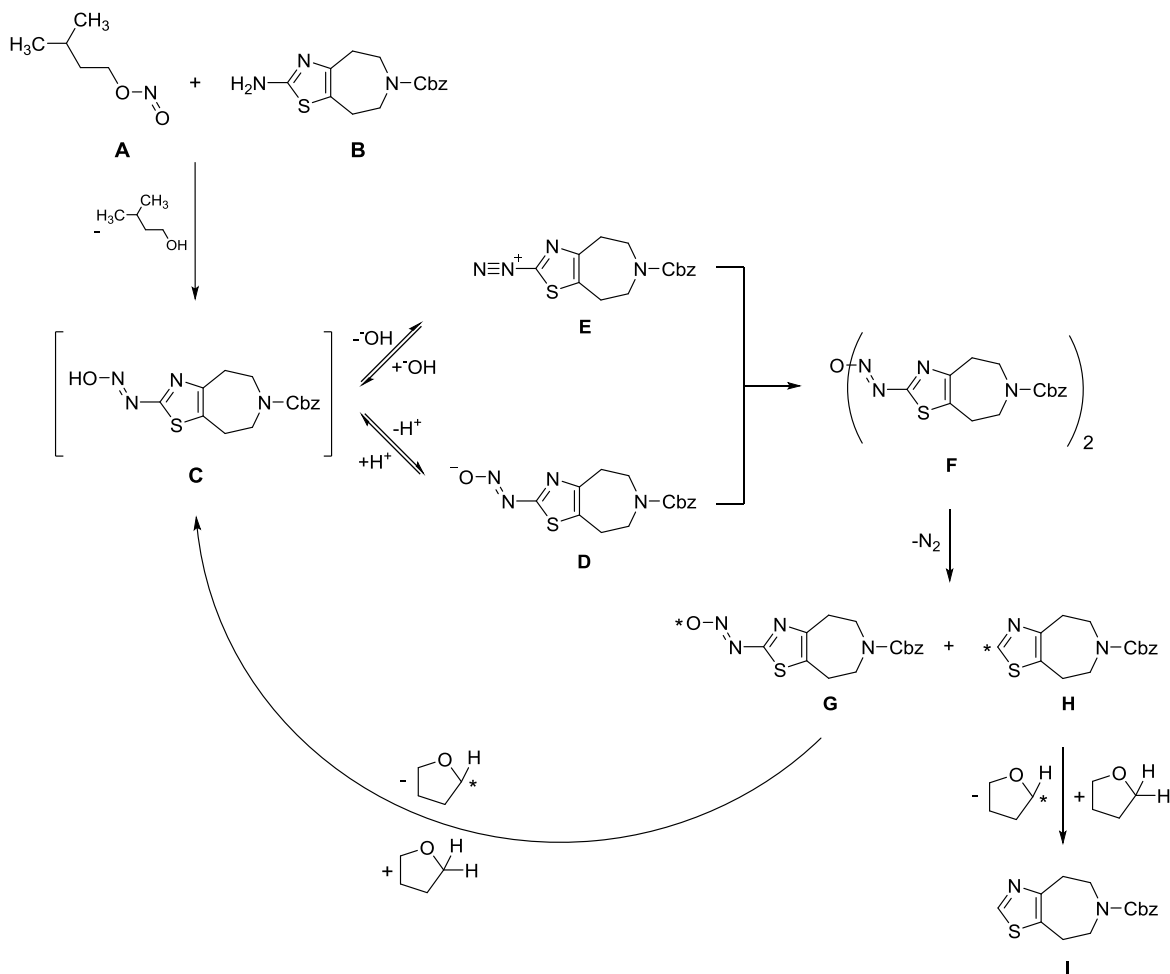


Abbildung 2.10: Mechanismus der radikalischen Deaminierung nach Ek und Kollegen, dargestellt am Beispiel des Cbz-geschützten 2-Aminothiazolo[4,5-d]azepan (**B**).

2.2 Thiazolylether

Über eine Etherfunktion in 2-Position des Thiazols sollte ein zum H₃-Rezeptorantagonisten Pitolisant analoges 3-(Piperidin-1-yl)prop-1-oxy-Strukturelement eingeführt werden. Zur Darstellung dieser 2-Thiazolylether wurden die 2-Aminothiazole **10** und **11** zunächst über eine SANDMEYER-Reaktion in die entsprechenden 2-Bromderivate **14a** (Abb 2.11, 27% Ausbeute) und **15a** (36% Ausbeute) überführt. Hierbei wurde zunächst in der Kälte in Bromwasserstoffsäure unter Natriumnitritzugabe das Diazoniumsalz gebildet und nach Zugabe von Kupfer(I)bromid unter Stickstoffabspaltung der Austausch gegen Bromid ermöglicht. Für die bevorstehende nukleophile aromatische Substitution wurde in einem separaten Ansatz zunächst der Aminoalkohol **A** unter Stickstoffatmosphäre mit einem 1,2-fachen Überschuss Natriumhydrid bei 90 °C gerührt, sodass sich das Alkoholat **B** bildete. Zu diesem Ansatz wurde dann jeweils das Halogenthiazol **14a** oder **15a** getropft und weiter gerührt. Ein fünffacher Überschuss des Aminoalkohols **A** und Bedingungen in Form von der Deprotonierung in der Hitze haben sich bei der nukleophilen aromatischen Substitution positiv auf die Ausbeute, bezogen auf

die deutlich schwerer zugänglichen Thiazoloazepane **14a** oder **15a**, ausgewirkt. So konnte der Thiazolylether **14** in 25%iger und der Thiazolylether **15** in 22%iger Ausbeute erhalten werden.

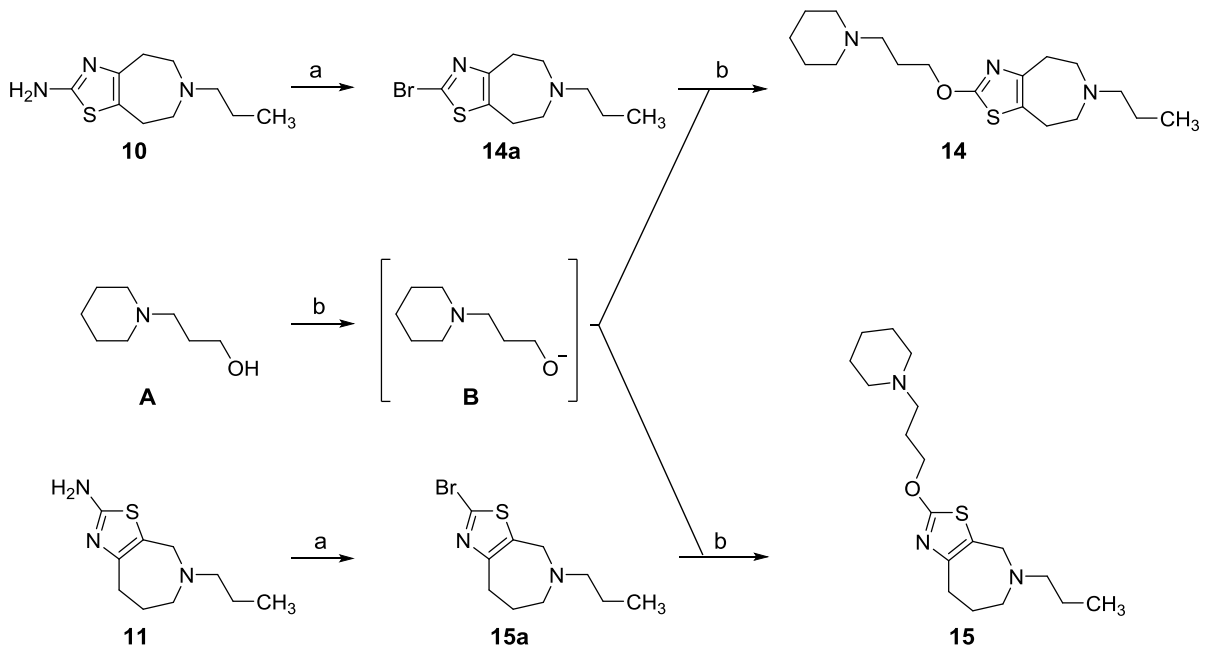


Abbildung 2.11: Darstellung der Thiazolylether.

(a) i: wässr. HBr, NaNO₂, -10 °C; ii: Cu(I)Br, -10 °C; (b) i: **A** in Dioxan, NaH, 90 °C; ii: Zugabe Halogenthiazol, 90 °C.

2.3 Synthese eines symmetrischen deaminierten Talipexol-Analogons

Zur Herstellung eines über einen Butyl-Spacer verknüpften Thiazolo[4,5-*d*]azepan-Dimers wurde zunächst das kommerziell erhältliche Acetal 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran **A** (Abb. 2.12) in 0,1 molarer Salzsäure erhitzt, um Succinaldehyd (**16a**) zu erhalten [Froehlich *et al.*, 2015]. Aufgrund seiner Instabilität muss es stets frisch vor dem jeweiligen Folgeschritt hergestellt werden, da Succinaldehyd leicht Tetrahydrofuran-haltige Polymere bildet [Hardy *et al.*, 1972]. Ähnliches gilt für die im Folgenden hergestellten Aldehyde (Kap. 2.3–2.6), welche ebenfalls aufgrund ihrer Reaktivität frisch hergestellt und direkt umgesetzt wurden.

Das getrocknete Succinaldehyd wurde im Sinne einer reduktiven Aminierung mit zwei Äquivalenten des Azepans **9** versetzt und mit etwas Verzögerung Natriumtriacetoxborhydrid hinzugefügt, um die gebildeten Enamin-Zwischenstufen zu tertiären Aminen zu reduzieren, sodass die Bis-Verbindung **16** in 21%iger Ausbeute (bezogen auf Azepan **9**) entstand.

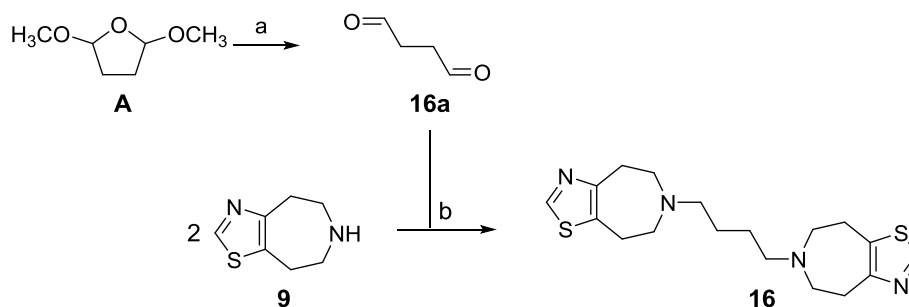


Abbildung 2.12: Darstellung der Bis-Verbindung **16**.

(a) 0,1 M HCl, 90 °C; (b) 1,2-Dichlorethan, Natriumtriacetoxyborhydrid, RT.

2.4 Amidsynthese

Zur Darstellung des Amids **17** (Abb. 2.13) wurde zunächst 1-Adamantancarbonsäure (**A**) in Thionylchlorid gerührt. Nach Abdestillieren des Thionylchlorids wurde das Rohprodukt mit 4,4-Diethoxybutylamin in einer Additions-Eliminierungs-Reaktion zu Amid **17a** umgesetzt. Anschließend wurde die Acetalfunktion von **17a** zum Aldehyd **17b** in quantitativer Ausbeute gespalten. Bedingt durch die schlechte Wasserlöslichkeit des Adamantylamids **17a** wurde die Acetalspaltung in einem Gemisch aus Wasser und Ethanol durchgeführt.

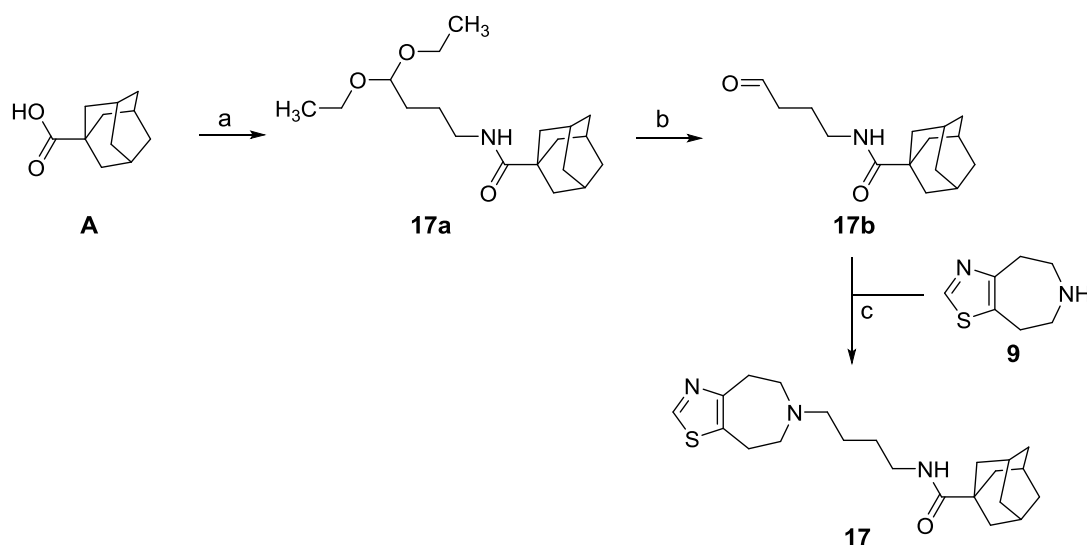


Abbildung 2.13: Synthese des Amids **17**.

(a) i: SOCl₂, 60 °C; ii: 4,4-Diethoxybutylamin, Et₃N, DCM, RT; (b) HCl, AcOH, EtOH, Wasser, RT; (c) 1,2-Dichlorethan, Natriumtriacetoxyborhydrid, RT.

Ähnlich der im vorigen Abschnitt dargestellten Synthese wurde der erhaltene Aldehyd **17b** mit Azepanderivat **9** im Sinne einer reduktiven Aminierung zu Verbindung **17** umgesetzt und in 54%iger Ausbeute erhalten.

2.5 Kupplung an Arylpiperazine

Hochaffine, bitopische Dopaminrezeptorliganden bestehend aus Pramipexol- oder Etrabaminbausteinen auf der einen Seite und verschiedenen Arylpiperazinen auf der anderen Seite wurden bereits beschrieben [Saur, 2007; Biswas *et al.*, 2008a]. Für die vorliegende Arbeit wurden Kupplungen mit den strukturverwandten Talipexolanaloga **6**, **8** und **9** anstelle des Pramipexols oder Etrabamins etabliert. Wie bereits bei der Darstellung des Amids **17** wurde hierfür keine lineare, sondern eine konvergente Synthesestrategie verfolgt. Auf diesem Wege musste nicht für jede geplante Endverbindung einzeln eine Azepan-, beziehungsweise Thiazolstruktur aufgebaut werden, was deutlich effizienter war. Die Amine **6**, **8** und **9** wurden über den in Kapitel 2.1 beschriebenen Syntheseweg in ausreichender Menge dargestellt und dann jeweils in einem letzten Syntheseschritt mit den separat synthetisierten Arylpiperazinoalkylaldehyden (**18b–19b** & **21b–23b**, Abb. 2.15) gekoppelt.

Die Arylpiperazine wurden zunächst mit einem Überschuss der jeweiligen Halogenalkohole 2-Bromethanol oder 3-Chlorpropan-1-ol in einer S_N2-Reaktion umgesetzt (Abb. 2.15). Hierbei wurde unter Zugabe von Kaliumiodid gearbeitet, um die damit einhergehende Überführung der Halogenalkohole in die reaktiveren Iodalkohole zu ermöglichen. Dennoch hat gerade die Umsetzung mit 3-Chlorpropan-1-ol lange Reaktionszeiten erfordert und eine schlechte Ausbeute (35 %) geliefert, sodass eine säulenchromatographische Aufarbeitung notwendig war. Für die Darstellung der Butylalkohole wurde daher eine andere Synthesestrategie gewählt. Auch hier war als Alkylans das entsprechende Chlorderivat, 4-Chlorbutan-1-ol kommerziell erhältlich. Allerdings stand mit 4-Brombutylacetat ein reaktiveres Alkylans zur Verfügung, welches beinahe quantitativ mit den Arylpiperazinen abreagierte und noch im selben Reaktionsschritt unter Verwendung von Natronlauge problemlos in den entsprechenden Alkohol überführt werden konnte, welcher jeweils durch Extraktion isoliert wurde (33–75 % Ausbeute). Diese Reaktion war gegenüber der Umsetzung mit einem Überschuss an Chloralkoholen in der Aufarbeitung, der Ausbeute, der Reaktionszeit und auch ökonomisch überlegen. Dank der konvergenten Synthesestrategie konnten derartige Syntheseoptimierungen im Vergleich zu einer linearen Strategie schneller durchgeführt werden und trugen nicht das Risiko, dass bei Misserfolg des Syntheseschritts schwer zugängliche Synthesestufen verloren gehen.

In der Folge wurden die erhaltenen Alkohole (**18a–19a**, **21a–23a**, Abb. 2.14) über eine SWERN-Oxidation [Mancuso & Swern, 1981] in die entsprechenden Aldehyde (**18b–19b**, **21b–23b**) überführt. Hierfür wurde zunächst Oxalylchlorid (**A**) bei Temperaturen von unter –50 °C tropfenweise mit Dimethylsulfoxid (**B**) versetzt. Der Sulfoxid-Sauerstoff greift an

einem der Oxalylchlorid-Kohlenstoffe an und reagiert über eine Additions-Eliminierungs-Reaktion zum Intermediat **C**. Dieses kann unter Abspaltung je einen Moleküls Kohlendioxid und Kohlenmonoxid Chlordimethylsulfoniumchlorid (**D**) bilden. Anschließend wurde unter anhaltender Kühlung der primäre Alkohol zugesetzt. Dieser kann sowohl **C** als auch **D** nukleophil angreifen. Für das Endresultat der Reaktion ist es jedoch unerheblich, mit welchem aktivierten Sulfoniumion der Alkohol reagiert. Bei der Reaktion des Alkohols mit Intermediat **C** kann aus der entstehenden Zwischenstufe **E** nämlich ebenso Kohlendioxid und Kohlenmonoxid freigesetzt werden. In jedem Fall wird Zwischenprodukt **F** erhalten. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde Triethylamin hinzugegeben, welches **F** zum Ylid **G** deprotoniert. Ylid **G** liefert nach β -Eliminierung Dimethylsulfid (**I**) und den gewünschten Aldehyd [Brückner, 2014]. Als Nebenprodukt kann durch einen intramolekularen Angriff des negativ geladenen Ylid-Kohlenstoffs das Thioacetal **H** als Nebenprodukt gebildet werden [Marx & Tidwell, 1984].

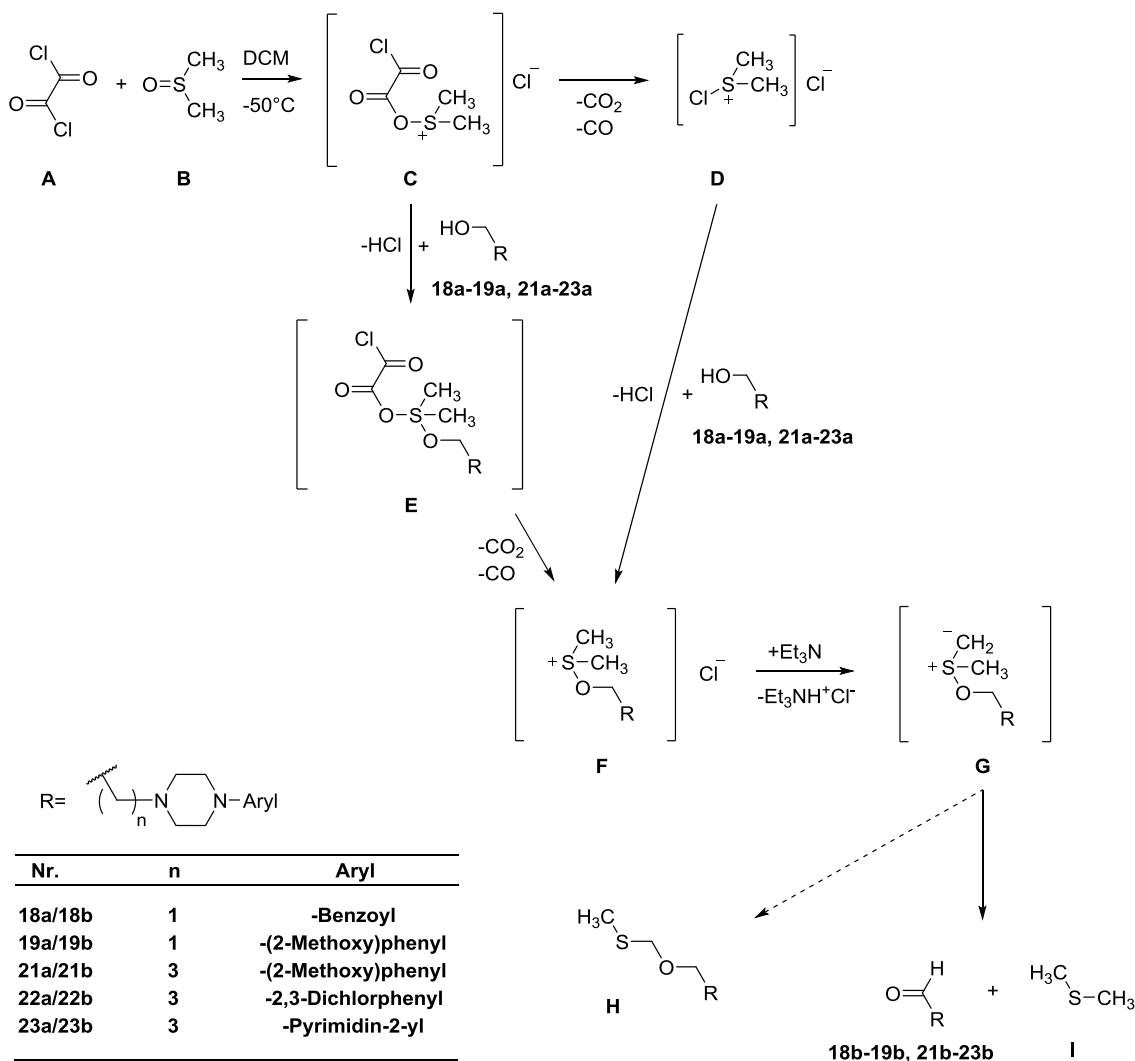
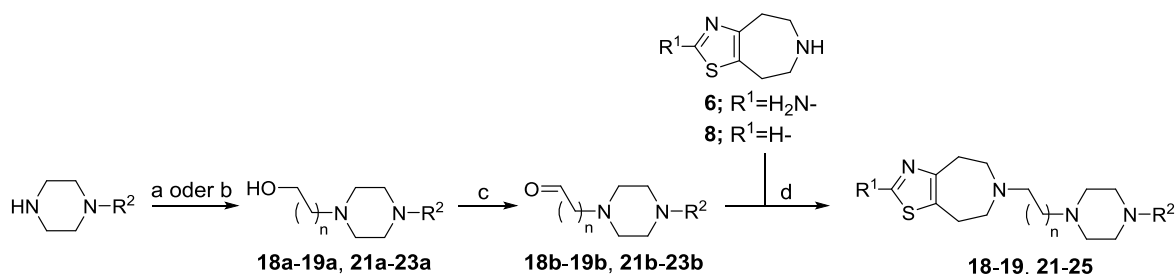


Abbildung 2.14: Mechanismus der SWERN-Oxidation am Beispiel der eingesetzten (4-Arylpiperazin-1-yl)alkanole, modifiziert nach [Brückner, 2014]; [Marx & Tidwell, 1984].

Das Arbeiten bei tiefen Temperaturen unter Schutzgasatmosphäre und die Verwendung von trockenen Lösungsmitteln waren für eine möglichst quantitative Umsetzung unabdinglich, da die Formen des aktivierten Dimethylsulfoxids instabil sind. Gegenüber anderen Oxidationsmethoden, etwa mit Pyridiniumdichromat, besteht bei der SWERN-Oxidation der Vorteil darin, dass ohne toxische Reagenzien gearbeitet werden kann. Zudem erfordert die Aufreinigung lediglich eine wässrige Aufarbeitung mit Carbonatlösung im Scheidetrichter und Trocknung der organischen Phase. Das erhaltene Rohprodukt enthielt im Gegensatz zu vorigen Berichten [Saur, 2007] nach Auswertung von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren keine Spuren von Dimethylsulfoxid oder Triethylamin mehr. Von sehr geringen Spuren des Thioacetals **H** abgesehen konnten keine weiteren Verunreinigungen im Spektrum ausgemacht werden, sodass einer weiteren Umsetzung nichts entgegen sprach. In der Literatur werden unterschiedliche Temperaturen von $-40\text{ }^\circ\text{C}$ bis $-80\text{ }^\circ\text{C}$ zur Durchführung der Reaktion empfohlen. [Brückner, 2014; Eriks *et al.*, 1992; Marx & Tidwell, 1984; Saur, 2007]. Temperaturen von unter $-70\text{ }^\circ\text{C}$ nach Zugabe der Base sollen verhindern, dass Thioacetal **H** gebildet wird [Saur, 2007]. Das Arbeiten bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$ brachte laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie keine nennenswerten Mengen des Nebenprodukts hervor. Die Aldehyde wurden direkt mit den aliphatischen Aminfunktionen der Amine **6** und **8** im Sinne einer reduktiven Aminierung umgesetzt (Abb. 2.15).



| Nr. | R ¹ | n | R ² | Nr. | R ¹ | n | R ² |
|------------|----------------|---|----------------|------------|-------------------|---|----------------|
| 18a | | 1 | | 22a | | 3 | |
| 18b | | 1 | | 22b | | 3 | |
| 18 | H- | 1 | | 22 | H- | 3 | |
| 19a | | 1 | | 24 | H ₂ N- | 3 | |
| 19b | | 1 | | 23a | | 3 | |
| 19 | H- | 1 | | 23b | | 3 | |
| 21a | | 3 | | 23 | H- | 3 | |
| 21b | | 3 | | 25 | H ₂ N- | 3 | |
| 21 | H- | 3 | | | | | |

Abbildung 2.15: Kupplung mit Arylpiperazinen über reduktive Aminierung.

(a) 2-Bromethanol, K_2CO_3 , Acetonitril, $40\text{ }^\circ\text{C}$; (b) i: 4-Brombutylacetat, K_2CO_3 , DMF, $60\text{ }^\circ\text{C}$; ii: KOH, MeOH, Rückfluss; (c) i: DMSO, Oxalylchlorid, DCM, $-50\text{ }^\circ\text{C}$; ii: Et_3N ; (d) Amin **6** oder **8**, Natriumtriacetoxborhydrid, 1,2-Dichlorethan, RT.

Die Verwendung eines Überschusses der Aldehyde gegenüber den Aminen hat sich bewährt, um möglichst hohe Ausbeuten an Endverbindungen, bezogen auf das jeweilige Amin, zu erzielen. Dies war insofern sinnvoll, da die Amine **6** und **8** aufwändiger in der Darstellung waren als die Aldehyde **18b–19b** und **21b–23b**. Die Verbindungen **18–19** und **21–25** konnten in 7-37%iger Ausbeute erhalten werden.

Als weitere Variante zur Gewinnung bitopischer Endverbindungen wurde die Alkylierung der Amine über ein Mesylatintermediat angewandt, da diese Methode gegenüber einer SWERN-Oxidation und anschließender reduktiver Aminierung weniger Aufwand bereitet. Dazu wurde der Alkohol **20a** (Abb. 2.16) mit Methansulfonylchlorid in das Mesylat **A** überführt und das erhaltene Rohprodukt mit den Aminen **8** und **9** umgesetzt. Über diese Methode ist es gelungen, die über einen Propylspacer verknüpften Verbindungen **20** und **26** in jeweils 28%iger Ausbeute auf einem effizienten Weg darzustellen.

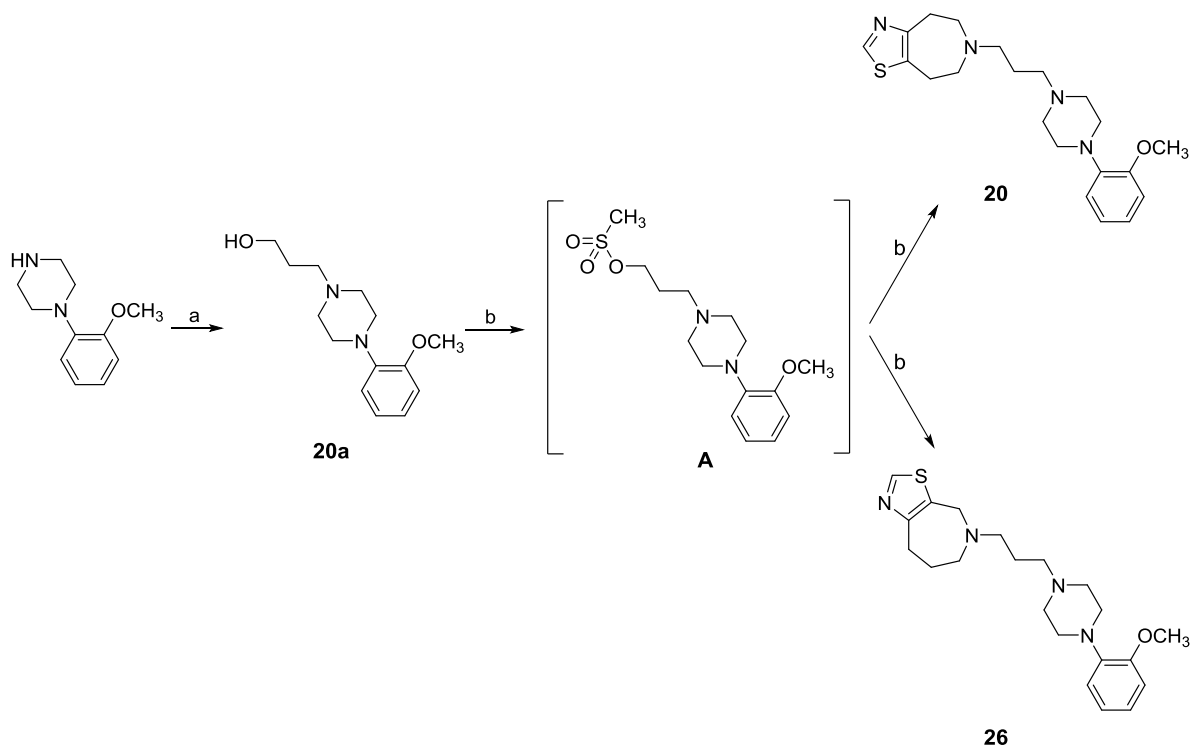


Abbildung 2.16: Kupplung mit Arylpiperazinen über Mesylate.

3-Chlorpropanol, K₂CO₃, Acetonitril, 40 °C; (b) i: Methansulfonylchlorid, Et₃N, DCM, -10 °C; ii: Amin **8** oder **9**, Acetonitril, K₂CO₃, 33 °C.

2.6 Synthese eines Etrabamin-Analogs

Die Kupplung von Talipexol-Analoga mit einem 1-(Pyrimidin-2-yl)piperazin-Rest (**23** und **25**) erfolgte im Rahmen eines *Dual-Targeting*-Konzepts. Das 1-(Pyrimidin-2-yl)piperazin-Pharmakophor zeigte als Bestandteil bivalenter Strukturen eine selektive Inhibition der MAO [Kaya *et al.*, 2017]. Verbindungen mit simultaner MAO-Inhibition und dopaminergem Affinität wurden angestrebt. Als Analogon zu den Talipexol-Derivaten **23** und **25** wurde das *N*-propylierte Etrabaminderivat **27** (Abb. 2.17) dargestellt. Hierzu wurde auf die von Saur etablierte Syntheseroute zurückgegriffen [Saur, 2007]. 1,4-Cyclohexandion-monoethylenketal (**A**, Abb. 2.17) wurde mit Propylamin reaktiv aminiert. Anschließend wurde in einem Eintopfverfahren die Schutzgruppenabspaltung, Bromierung und HANTZSCH-Thiazolsynthese durchgeführt [Stark, 1998], um racemisches Pramipexol (**27b**) zu gewinnen. Dieses wurde deaminiert, sodass das racemische Etrabamin-Analogon **27c** entstand, welches in der Folge mit Aldehyd **23b** zur Endverbindung **27** in 72%iger Ausbeute reaktiv alkyliert wurde.

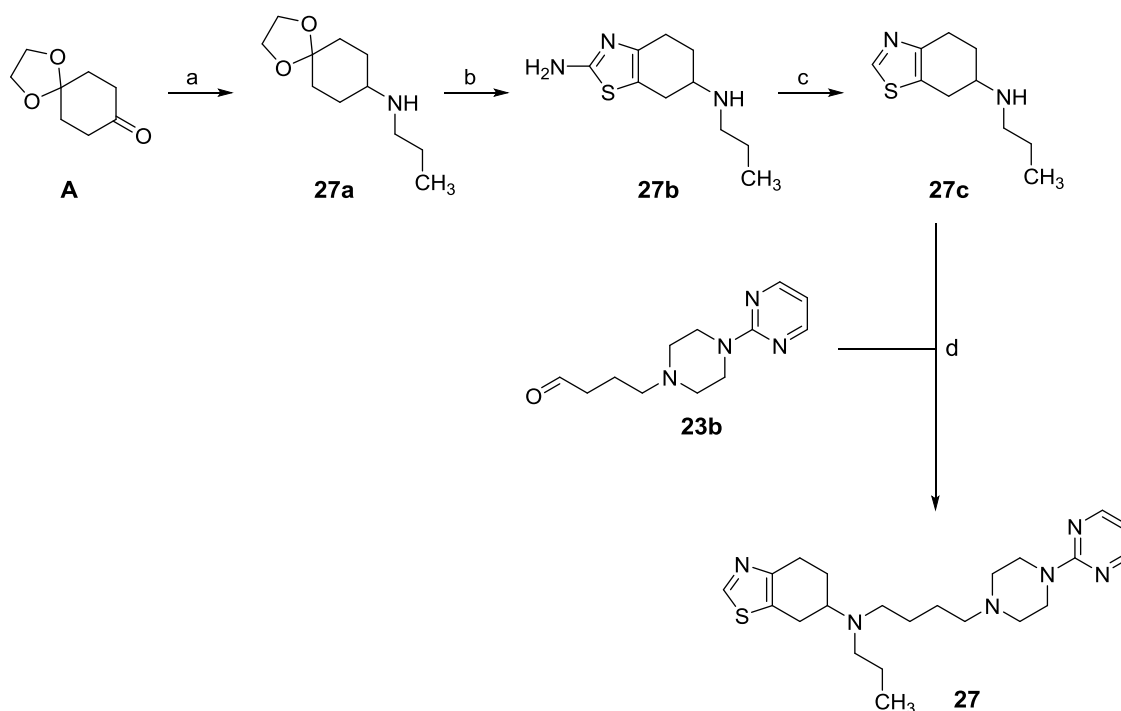


Abbildung 2.17: Synthese von Etrabaminderivat **27**.

(a) i: Propylamin, AcOH, 1,2-Dichlorethan, RT; ii: NaBH₄, *i*-PrOH, Wasser, RT; (b) i: HBr in AcOH, RT; ii: Br₂, HBr in AcOH, RT; iii: Thioharnstoff, HBr in AcOH, von RT auf 90 °C; (c) i: NaNO₂, HCl, -30 °C; ii: H₃PO₂, HCl, -30 °C auf 4 °C; (d) 1,2 Dichlorethan, Natriumtriacetoxylborhydrid, RT.

2.7 Resümee

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde mithilfe einer neuen Syntheseroute eine Reihe von Talipexolderivaten hergestellt. Über eine Ringerweiterung nach BÜCHNER-CURTIUS-SCHLOTTERBECK ist es gelungen, aus den kommerziell erhältlichen Verbindungen 4-Piperidon und Glycinethylester Cbz-geschütztes Azepan-4-on als Vorstufe für die Synthese von Talipexol-Analoga mit einer Gesamtausbeute von 74 % herzustellen. Dies stellt ein deutlich effizienteres Verfahren gegenüber der von Griss und Kollegen verwendeten Syntheseroute dar, welche das analoge Azepan-4-on-Derivat (*N*-Allylazepan-4-on, Kap. 2.1) aus *N*-Allylaminopropionsäureethylester in nur 16 %iger Ausbeute erhielten [Griss *et al.*, 1970]. Im Anschluss konnten aus dem Azepan-4-on-Derivat über eine Bromierung in α -Ketoposition, gefolgt von einer HANTZSCH-Thiazolsynthese Talipexolderivate dargestellt werden. Dabei entstand ein Isomerengemisch aus [4,5-*d*]-verknüpften und [5,4-*c*]-verknüpften Thiazoloazepanen, welches durch Kristallisation von den Reaktionsrückständen getrennt werden konnte. Die benötigten Talipexol-Vorstufen waren hierdurch deutlich einfacher als nach dem von Griss und Kollegen etablierten Verfahren zugänglich. Darüber hinaus ermöglichte die neue Syntheseroute, neben einer Deaminierung der aromatischen Aminogruppe zusätzlich Modifikationen am aliphatischen Stickstoff des Talipexols vorzunehmen.

Durch Spaltung der Cbz-Schutzgruppe, Trennung der [4,5-*d*]- und [5,4-*c*]-Isomere sowie Alkylierung am Azepan-Stickstoff konnten die niedermolekularen Verbindungen **10–13** (Kap. 2.1.3) synthetisiert werden. Ferner wurde die neu etablierte Syntheseroute genutzt, um in 2-Thiazol-Position des Talipexol-Grundgerüsts Kupplungen vorzunehmen, sodass bivalente Talipexol-Analoga entstanden. Über einen Austausch der aromatischen Aminogruppe gegen Bromid und anschließende WILLIAMSON-Ethersynthese wurden zwei bitopische Thiazolyleter (**14** und **15**, Kap. 2.2) dargestellt, welche Elemente von H_3 -Histaminrezeptor-Antagonisten und D_2 -/ D_3 -Rezeptoragonisten zugleich enthalten. Die Kupplung mit einem zweiten Talipexol-Baustein (**16**, Kap. 2.3), einem Adamantyl-Rest (**17**, Kap. 2.4) und mit Arylpiperazin-Pharmakophoren (**18–26**, Kap. 2.5) in 6-Position des Talipexol-Gerüsts über Alkylspacer lieferte weitere, neuartige Talipexol-Analoga. Dabei handelt es sich um Strukturen mit zwei D_2 -/ D_3 -Dopaminrezeptor-affinen Elementen oder im Fall der 1-(Pyrimidin-2-yl)piperazin-Derivate (**23** und **25**, Kap. 2.5) mit einem D_2 -/ D_3 -Dopaminrezeptor-affinen und einem MAO-inhibitorischen Element. Über eine konvergente Synthesestrategie wurde gewährleistet, dass vor allem an den Arylpiperazin-Pharmakophoren der bitopischen Verbindungen Strukturvariationen flexibel und effizient durchgeführt werden konnten. Für das Anfügen eines Butan-4-ol-Rests an die aliphatischen Piperazin-Stickstoffe (**21a–23a**) konnte gegenüber der von Saur verwendeten Methode durch Alkylierung mit 4-Brombutylacetat anstelle von

4-Chlorpropanol und anschließender Esterspaltung teils höhere Ausbeuten bei geringerem Aufwand erzielt werden. Neben der Kupplung der Pharmakophore über SWERN-Oxidation der Alkohol-Funktionen von **18a–19a** sowie **21a–23a** (Kap. 2.5) und reduktive Aminierung der Aldehyde (**18b–19b**, **21b–23b**) mit dem aliphatischen Talipexol-Stickstoff konnte die Überführung der Alkohol-Funktion von **20a** in ein Mesylatintermediat und anschließende nukleophile Substitution durch den Azepan-Stickstoff etabliert werden. Hierbei zeigte sich eine einfachere Handhabung in der Durchführung.

3 Pharmakologischer Teil

3.1 Methoden zur Charakterisierung

3.1.1 Affinitäten an D_{2S}- und D₃-Rezeptoren

Die im chemischen Teil dieser Arbeit beschriebenen Endverbindungen wurden zur Charakterisierung der Bindungsaffinitäten an D_{2S}- und D₃-Dopaminrezeptoren *in vitro* Verdrängungsstudien unterzogen. Die jeweilige Inhibitionskonstante an den Rezeptoren (K_i -Wert) drückt die Fähigkeit zur Verdrängung eines Radioliganden in Bezug zu dessen Affinität aus. Um den K_i -Wert errechnen zu können, wurden Membranproteinpräparate eingesetzt, welche aus CHO-Zellen stammen, die den humanen D_{2S}- beziehungsweise D₃- Rezeptor stabil exprimieren. Eine festgelegte Proteinmenge dieser Zubereitung wurde mit definierten Mengen sowohl von der zu untersuchenden Verbindung als auch vom Tritium-markierten Dopaminrezeptorliganden [³H]Spiperon inkubiert. Der Test- und der Radioligand konkurrierten daraufhin um die Bindestelle des entsprechenden Rezeptors. Je affiner die Testsubstanz, desto mehr [³H]Spiperon als Tritium-markierte Referenzsubstanz wurde vom Rezeptor verdrängt und lag ungebunden vor. Nach Filtration konnte über Radioaktivitätsmessung der ungebundene Radioligand quantifiziert und auf die am Rezeptor gebundene Menge zurückgeschlossen werden. Indem die Versuche mit unterschiedlichen Substanzkonzentrationen bei gleichbleibender Radioligand-konzentration wiederholt wurden, konnte die halbmaximale Verdrängung des Radioliganden (IC_{50} -Wert) graphisch erfasst werden. Unter Zuhilfenahme der Dissoziationskonstante (K_D -Wert) von [³H]Spiperon konnte aus dem IC_{50} -Wert der K_i -Wert errechnet werden. Die Bestimmungen erfolgten jeweils in mindestens zwei unabhängigen Experimenten als Triplikat.

D₂-ähnliche Rezeptoren besitzen hoch- und niedrigaffine Zustände, zwischen denen ihre Funktionalität und Affinität zu Dopaminrezeptoragonisten variieren. Ein Wechsel dieser beiden Zustände während der Verdrängungsstudie würde abweichende Inhibitionskonstanten zur Folge haben. Um dem vorzubeugen, wurde Kochsalz bei der Bestimmung zugegeben. Natriumionen stabilisieren die niedrigaffine Konformation der Dopaminrezeptoren über eine ionische Wechselwirkung mit einem negativ geladenen Carboxylrest der Asparaginsäure 80 in der zweiten transmembranären Domäne [Ericksen *et al.*, 2008].

Aufgrund der hohen Sequenzidentität und therapeutischen Bedeutung der D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren und der dahingegen geringen Expression von D₄-Rezeptoren wurden die synthetisierten Liganden ausschließlich auf ihre Affinität zu den D_{2S}- und D₃-Rezeptorsubtypen untersucht. Die im folgenden Kapitel aufgeführten Bindungsdaten beziehen sich im Falle der Bezeichnung „D₂“ stets auf die D_{2S}-Dopaminrezeptor-Isoform.

3.1.2 Affinitäten an H₃-Rezeptoren

Einige ausgewählte Endverbindungen wurden zusätzlich auf ihre Affinität an H₃-Histaminrezeptoren geprüft. Hierzu wurde analog der im vorigen Kapitel beschriebenen Verdrängungsstudie verfahren. Eine Membranproteinzubereitung, welche den humanen H₃-Rezeptor enthält und aus HEK-293-Zellen stammt, wurde mit der jeweiligen Testsubstanz und dem Radioliganden [³H]N^α-Methylhistamin inkubiert. Nach Filtration und Messung der Radioaktivität auf dem Filter über einen Szintillationszähler konnte wiederum der K_i-Wert der Testsubstanz ermittelt werden. Die Bestimmungen erfolgten jeweils in drei unabhängigen Experimenten als Duplikat.

3.1.3 Hemmung der MAO-A und MAO-B

Die Beeinflussung der MAO-A- und MAO-B-Aktivität durch die Substanzen **13**, **24** und **27** wurde bestimmt. Dazu wurden verschiedenen Konzentrationen der potentiellen MAO-Inhibitoren **13**, **24** beziehungsweise **27** mit dem MAO-A-/MAO-B-Substrat Kynuramin versetzt. Diesen Gemischen wurden Lösungen humaner, rekombinanter MAO-A oder MAO-B zum Start der Reaktion zugesetzt. Die MAO-Bindestelle kann daraufhin entweder von den Substraten oder den Testverbindungen besetzt werden. Bindet ein Substrat an das aktive Zentrum, so wird es oxidiert. Aus Kynuramin entsteht intermediär ein Aldehyd, welcher unter anderem spontan zu 4-Hydroxychinolin kondensiert (Abbildung 3.1), dessen Emission bei 405 nm bei einer Anregungswellenlänge von 320 nm gemessen werden kann.

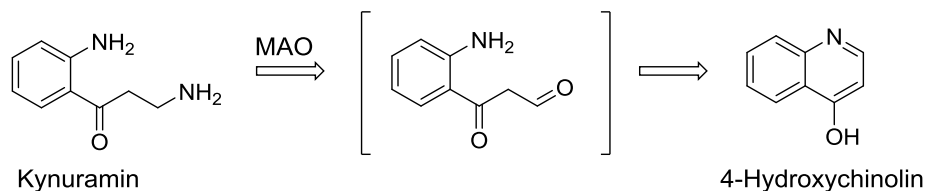


Abbildung 3.1: Umsetzung des Substrats Kynuramin durch die Monoaminoxidase.

Nach einer 15-minütigen Reaktionszeit bei 37 °C wurde die Reaktion durch Zusatz von Natronlauge gestoppt und die Entstehung des Produkts über eine fluorimetrische Messung in einem Mikroplattenlesers bestimmt. Dies lässt auf die enzymatische Aktivität bei unterschiedlichen Konzentration der Liganden **13**, **24** und **27** zurückschließen, wobei die verbleibende Aktivität relativ zu einer Kontrolle (ohne Inhibitor) berechnet werden kann. Die Bestimmung von **13**, **24** und **27** erfolgte in zwei bis drei unabhängigen Experimenten, jeweils in Duplikaten.

Sämtliche Bindungsstudien wurden in unserem Arbeitskreis mit freundlicher Unterstützung von Frau M.Sc. Stefanie Hagenow, Frau Apothekerin Annika Frank und

Herrn Apotheker David Reiner am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

3.1.4 Bestimmung der physikochemischen Eigenschaften und der *Ligand Efficiency Metrics*

Die physikochemischen Eigenschaften in Form von Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten und der polaren Moleküloberfläche der Verbindungen wurden über die Online-Programme der Firmen Molinspiration Cheminformatics und ChemAxon berechnet. Sie ermitteln thermodynamische und elektronische Parameter von Verbindungen anhand experimentell ermittelter Werte einzelner Atomgruppen, welche in Inkrementtabellen zusammengefasst sind. Als Maß für die Lipophilie der Verbindungen wurde der negative dekadische Logarithmus des Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten ($\log P$, bezogen auf die jeweilige Basenform) berechnet. Zusätzlich wurde der negative dekadische Logarithmus des Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient bei einem pH-Wert von 7,4 ($\log D_{\text{pH } 7,4}$) bestimmt, sodass auch der aufgrund unterschiedlicher Basenstärke divergierende Ionisierungsgrad der Verbindungen bei physiologischem pH-Wert bei Angabe der Verteilungskoeffizienten berücksichtigt ist. Die polare Oberfläche der Moleküle wurde als *Topological Polar Surface Area* (tPSA) berechnet, welche sich aus der Summe der Oberflächen aller polaren Atome eines Moleküls ergibt.

Zur Bestimmung der *Ligand Efficiency Metrics* wurden die *Surface-Binding Efficiency Indices* (SEI) der Verbindungen ermittelt. Der SEI setzt die Bindungsaffinität eines Liganden zu einem bestimmten Rezeptor (in diesem Fall die pK_i -Werte der Liganden für den D_3 -Dopaminrezeptor) ins Verhältnis zur tPSA. Entlang der verschiedenen, in der Literatur beschriebenen *Ligand Efficiency Indices* gilt der SEI als einer der zuverlässigsten Gradmesser, um aussichtsreiche Arzneistoffkandidaten auszumachen [Sugaya, 2014]. Da hohe pK_i -Werte und gleichzeitig eine niedrige tPSA der Verbindungen angestrebt werden, gilt ein möglichst hoher SEI als vorteilhaft.

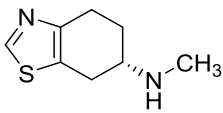
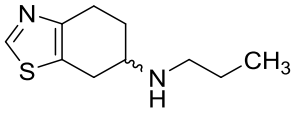
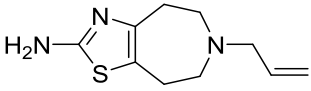
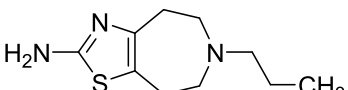
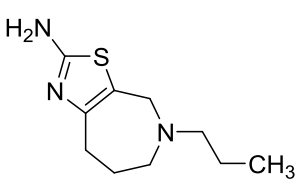
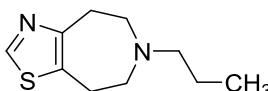
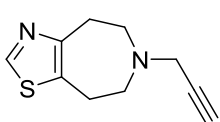
Die verwendete Software und Gleichungen sind in Kapitel 5.2 aufgeführt.

3.2 Ergebnisse der Bindungsstudien

3.2.1 Monovalente Dopaminrezeptorliganden

Bei der Darstellung von Talipexolderivaten galt die erste Überlegung der Wahl eines geeigneten Alkylrests am aliphatischen Stickstoff. Die Gegenüberstellung der Liganden MCL 203 und MCL 204 (Kap. 1.4.3) sowie L-Etrabamin und ST-581 (Tab. 3.1) zeigte eine gesteigerte D₃-Rezeptoraffinität der Liganden mit C₃-Einheit am aliphatischen Stickstoff gegenüber den Liganden mit kürzerem Alkylrest. Es entstand die Annahme, dass C₃-Substituenten die optimale Kettenlänge für eine gute Verankerung der D₃-Dopaminrezeptorliganden in der entsprechenden Bindetasche besitzen [Saur, 2007]. Demnach wurde für erste Modifikationen am Talipexol-Baustein nicht die Kettenlänge, sondern der Sättigungsgrad des Alkylrests variiert. 2-Aminothiazoloazepan **10** (Tab. 3.1) resultiert aus dem Austausch des Allylrests des Talipexols gegen einen Propylrest und zeigt im Vergleich zu Talipexol keine Affinität zu D₂-ähnlichen Dopaminrezeptoren.

Tabelle 3.1: Bindungsdaten monovalenter Verbindungen. ^a[Legeai *et al.*, 1996]; ^b[Griffin, 2005]; ^c[Millan *et al.*, 2002]

| Name/Nr. | | K _i (D ₂)[nM] | K _i (D ₃)[nM] | Ratio K _i (D ₂)/K _i (D ₃) |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| L-Etrabamin |  | 2620 ^a | 300 ^a | 9 |
| ST-581 |  | >10000 ^b | 93 ^b | |
| Talipexol |  | 617 ^c | 68 ^c | 9 |
| 10 |  | >10000 | 4826 | |
| 11 |  | >10000 | >10000 | |
| 12 |  | >10000 | >10000 | |
| 13 |  | >10000 | >10000 | |

^{a/c} humaner D_{2S}-/D₃-Rezeptor, CHO-Zellen, [¹²⁵I]Iodosulpirid

^b humaner D_{2S}-/D₃-Rezeptor, CHO-Zellen, [³H]Spiperon

Ausgehend von Verbindung **10** haben eine Umpositionierung des Azepan-Stickstoffs (**11**) und die Deaminierung der aromatischen Aminogruppe (**12**) keine wesentlichen Änderungen der Bindungsdaten herbeigeführt. Verbindung **13** mit einem Propargylrest am aliphatischen Stickstoff stellte eine synergistische dopaminerge Wirkung in Aussicht. Propargyl-Bausteine sind häufig Bestandteil von Strukturen, die sich als irreversible Inhibitoren der MAO auszeichnen, sodass durch **13** eine Dopaminrezeptoraktivierung bei gleichzeitiger MAO-Inhibition angestrebt wurde. Affinität zu D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren wurde für Verbindung **13** nicht festgestellt.

3.2.2 Bitopische Dopaminrezeptorliganden

Mit dem Ziel, Talipexolderivate mit höherer Affinität zu D₂-ähnlichen Dopaminrezeptoren darzustellen, wurden bitopische Liganden entwickelt. Dazu wurde der Allylrest des Talipexols durch einen Alkylspacer ersetzt, an dessen Ende sich ein zweites Pharmakophor mit Affinität zur D₂-Dopaminrezeptorfamilie befindet. Für dieses Pharmakophor wurden überwiegend Bausteine gewählt, die ebenfalls ein basisches Zentrum aufweisen und an L-Etrabamin-Strukturen gekoppelt bereits hervorragende Bindungseigenschaften zeigten [Saur, 2007; Ghosh *et al.*, 2010; Eichelsbacher, 2014]. Die deaminierte Talipexol-Partialstruktur stellt bei den vorgestellten bitopischen Verbindungen ein achirales Analogon zu L-Etrabamin dar.

Zunächst wurde das bivalente Bis-Talipexolderivat **16** (Tab. 3.2) hergestellt, um den Einfluss des deaminierten Talipexol-Pharmakophors auf die Affinität zu D₂-ähnlichen Dopaminrezeptoren besser zu erfassen. Vorangegangene Studien zu symmetrischen bivalenten Strukturen hatten bewiesen, dass diese bis zu 70-fach affiner zu D₂-ähnlichen Dopaminrezeptoren sein können als ihre monovalenten Gegenstücke [Huber *et al.*, 2012]. Im Falle der symmetrischen bivalenten Verbindung **16** wurde eine Affinitätssteigerung gegenüber dem monovalenten Analogon **12** an D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren beobachtet, welche sich durch Inhibitionskonstanten im einstelligen mikromolaren Bereich äußern.

Das Adamantan-1-carbonsäure-Derivat **17** und das N-Benzoylpiperazin-Derivat **18** wurden aufgrund der hohen Selektivität für den D₃-Dopaminrezeptorsubtyp ihrer analogen L-Etrabaminderivate ST-753 und ST-893 dargestellt. Verbindung **17** zeigt mit einer Inhibitionskonstante am D₃-Dopaminrezeptor im nanomolaren Bereich eine leichte Präferenz gegenüber dem D₂-Dopaminrezeptor. Für Verbindung **18** wurde gegenüber den monovalenten Talipexolderivaten keine Veränderungen der Inhibitionskonstanten an D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren beobachtet.

Bitopische Dopaminrezeptorliganden mit einer *N*-(Pyrimidin-2-yl)piperazin-Partialstruktur ähnlich Piribedil und Buspiron (Kap. 1.4.4) haben sich ebenfalls als aussichtsreich erwiesen. Hierzu wurde neben den Talipexolderivaten **23** und **25**, welche sich über das Vorhandensein einer aromatischen Aminogruppe am Thiazolring unterscheiden, das L-Etrabaminderivat **27** synthetisiert. Beide Talipexolderivate binden mit Inhibitions-konstanten im einstelligen mikromolaren Konzentrationsbereich an D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren, das L-Etrabaminderivat am D₂-Dopaminrezeptor im dreistelligen und am D₃-Dopaminrezeptor im zweistelligen nanomolaren Konzentrationsbereich.

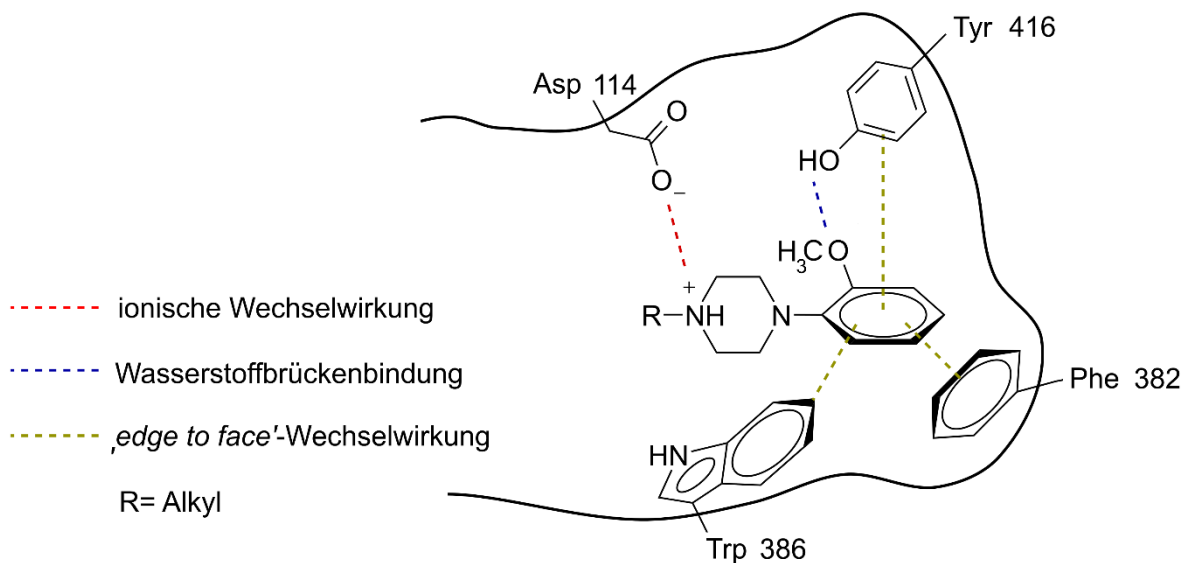


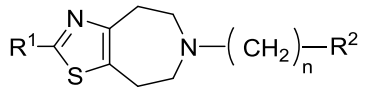
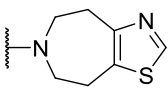
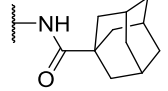
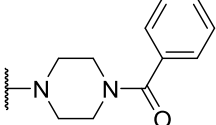
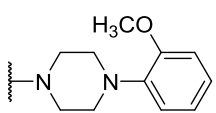
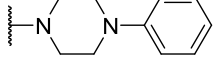

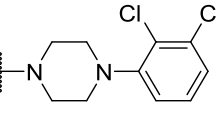
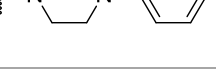
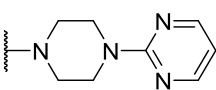
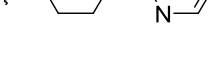
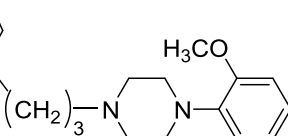
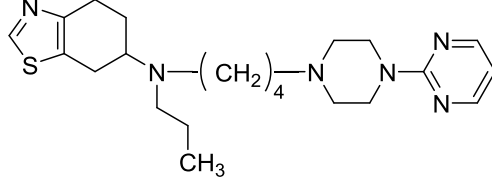
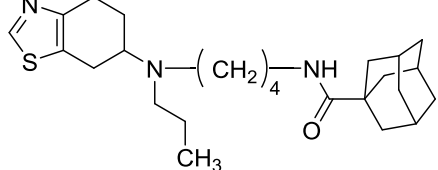
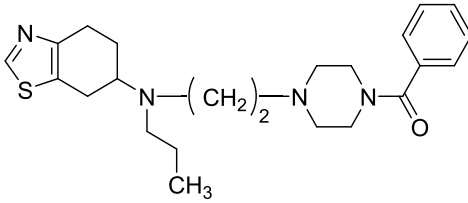
Abbildung 3.2: Schematische Darstellung der Wechselwirkungen eines *N*-(2-Methoxyphenyl)piperazin-Bausteins mit der Bindetasche des D₂-Dopaminrezeptors. Modifiziert nach [Soskic *et al.*, 2015].

Weitere geeignete Kandidaten für affine Arylpiperazine gingen unter anderem aus den *Docking*-Experimenten an einem Homologiemodell des D₂-Dopaminrezeptors von Soskic und Kollegen hervor, welches die Röntgenkristallstruktur des D₃-Dopaminrezeptors als Vorlage nutzt [Soskic *et al.*, 2015]. Über ihre Interaktionen mit der Bindetasche des Rezeptors (Abb. 3.2) wurden verschiedene, besonders affine Arylpiperazine beschrieben. Während alle Arylpiperazine über die Salzbrücke des unter physiologischen Bedingungen protonierten aliphatischen Stickstoffs über den entlang der Monoaminrezeptoren hochkonservierten Asparaginsäure-Rest in Position 114 (Asp114) mit dem Rezeptor interagieren, so tragen darüber hinaus die Substituenten am Phenylring über Van-der-Waals-Kräfte entscheidend zur Affinität bei. Ein *ortho*-Methoxy-Substituent erhöht über elektronenschiebende Effekte das negative elektrostatische Oberflächenpotential im Zentrum des aromatischen Systems und begünstigt dadurch π - π -Wechselwirkungen mit den aromatischen Resten von jeweils einem Phenylalanin- (Phe382), Tryptophan- (Trp386) und Tyrosin-Baustein (Tyr416) im Aminosäuregerüst des Rezeptors. Im

Gegensatz zu *meta*- oder *para*-Methoxygruppen kann eine *ortho*-Methoxygruppe zudem als Wasserstoffbrückenakzeptor mit Tryptophan 386 eine zusätzliche Wechselwirkung eingehen. Des Weiteren sind *N*-(2-Methoxyphenyl)piperazin-Partialstrukturen Bestandteil affiner Dopaminrezeptorliganden wie Fluanison (Kap. 1.4.4). Dies veranlasste die Darstellung des bivalenten Liganden **19–21**, welche sich durch die Länge der verwendeten Alkylspacer unterscheiden und allesamt eine gegenüber den monovalenten Talipexolderivaten deutlich gesteigerte Affinität zu D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren aufweisen. Zum affinsten Liganden aus dieser Serie, Verbindung **20**, wurde ein Analogon mit umpositioniertem Stickstoff (**26**) hergestellt.

Die *Docking*-Experimente von Feng und Kollegen zeigen, dass bei einem Austausch des *ortho*-Methoxy-Substituenten gegen *ortho*-, *meta*-Dichlor-Substituenten hydrophobe Wechselwirkungen der beiden Chloratome jeweils mit den Valin- (Val115) und Isoleucin-Resten (Ile183) der Bindetasche eine Affinitätssteigerung an D₂-ähnlichen Rezeptoren herbeiführen [Feng *et al.*, 2012]. *N*-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-Bausteine sind in den Strukturen der hochaffinen Dopaminrezeptorliganden Aripiprazol und Cariprazin (Kap.1.4.4) enthalten. Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten bivalenten Liganden mit *N*-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-Partialstruktur **22** und **24** weisen beide Inhibitionskonstanten an D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren im niedrigen zweistelligen nanomolaren Bereich auf.

Tabelle 3.2: Bindungsdaten bitopischer Ettrabamin- und Talipexolderivate.

| Nr. |  | | R ² | K _i (D ₂)[nM] (95 % CI) | K _i (D ₃)[nM] (95 % CI) | Ratio K _i (D ₂)/K _i (D ₃) |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| | R ¹ | n | | | | |
| 16 | H- | 4 |  | 6349 (422-95574) | 3807 (621-23346) | 1,7 |
| 17 | H- | 4 |  | 5486 (757-39761) | 444 (84-2343) | 12,4 |
| 18 | H- | 2 |  | >10000 | >10000 | |
| 19 | H- | 2 |  | 151 (2-11614) | 238 (52-1087) | 0,6 |
| 20 | H- | 3 |  | 64 (3-1182) | 165 (3-7858) | 0,4 |
| 21 | H- | 4 |  | 85 (42-173) | 312 (49-1976) | 0,3 |
| 22 | H- | 4 |  | 18 (13-26) | 28 (11-72) | 0,6 |
| 24 | H ₂ N- | 4 |  | 23 (12-44) | 26 (13-53) | 0,9 |
| 23 | H- | 4 |  | 2490 (1254-4944) | 3101 (675-14240) | 0,8 |
| 25 | H ₂ N- | 4 |  | 2747 (389-19384) | 3842 (146-101422) | 0,7 |
| 26 | | |  | 176 (37-847) | 258 (110-607) | 0,7 |
| 27 | | |  | 592 (142-2473) | 32 (19-53) | 18,5 |
| ST-893 | | |  | 2739 | 0,95 | 2879 |
| ST-753 | | |  | 5270 | 27,4 | 192 |

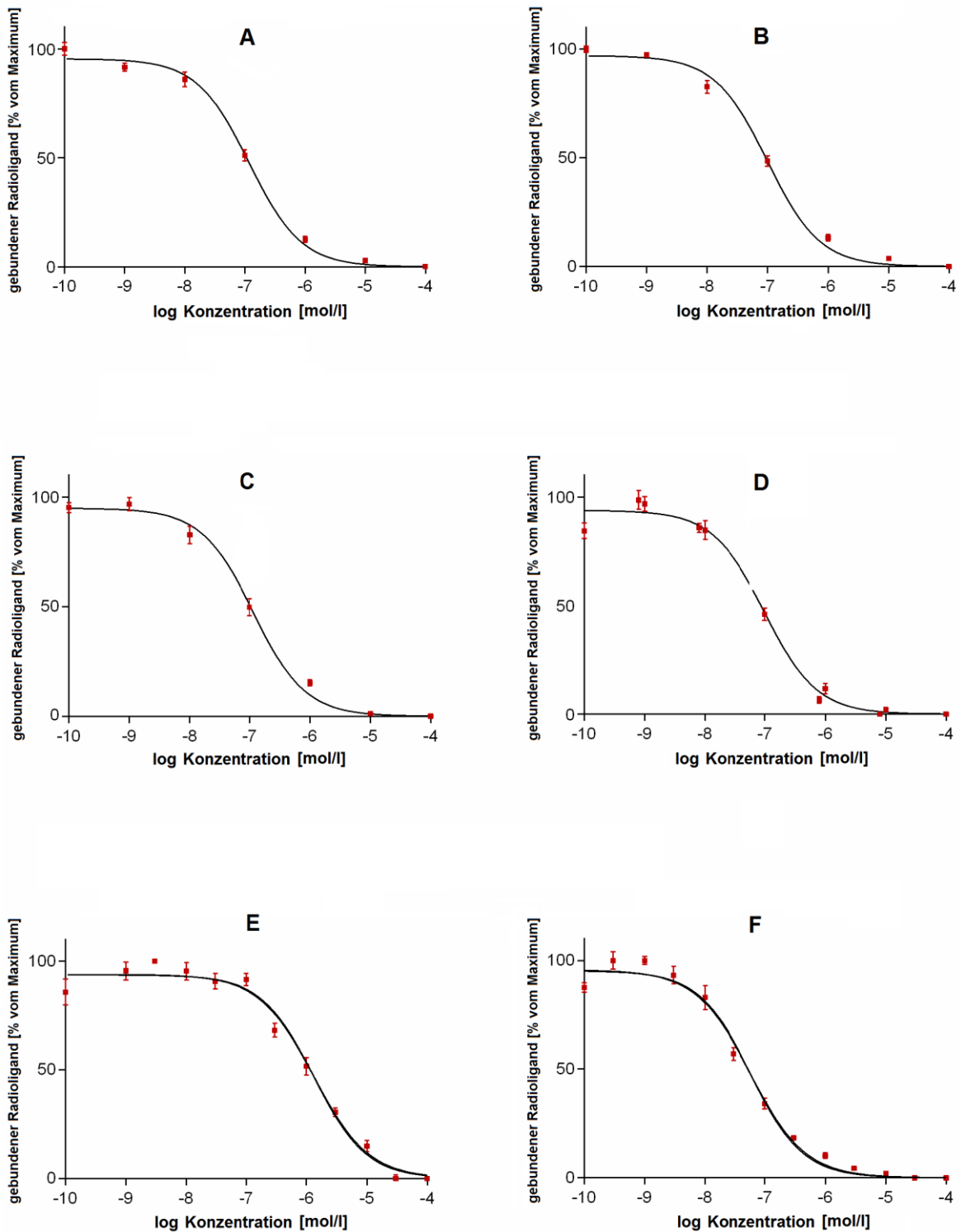


Abbildung 3.3: Bindungskurven aus den Verdrängungsstudien mit den Verbindungen **22**, **24** und **27** an *D₂*- und *D₃*-Dopaminrezeptoren.

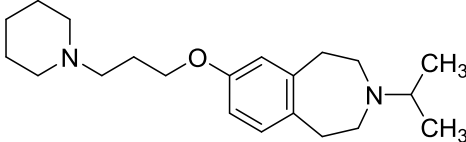
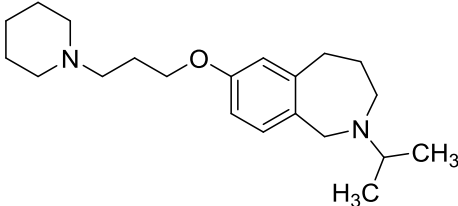
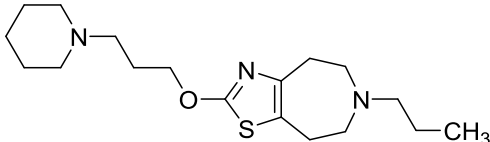
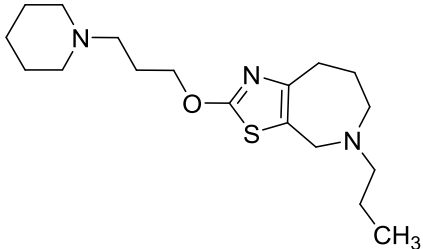
A: Verbindung **22**, *hD₂* Verdrängung global; B: Verbindung **22**, *hD₃* Verdrängung global
 C: Verbindung **24**, *hD₂* Verdrängung global; D: Verbindung **24**, *hD₃* Verdrängung global
 E: Verbindung **27**, *hD₂* Verdrängung global; F: Verbindung **27**, *hD₃* Verdrängung global

3.2.3 Thiazolylether

Die aus Pitolisant (Kap. 1.4.5) abgeleiteten Benzazepan-Derivate **I** und **II** (Tab. 3.3) weisen Affinitäten an H₃-Histaminrezeptoren im subnanomolaren Bereich auf. Im Gegensatz zu Pitolisant liegt hier die essentielle 3-(Piperidin-1-yl)prop-1-oxypartialstruktur als Phenoether vor, welcher mit einem Azepan anelliert ist. Durch Austausch des Phenylrings gegen einen Thiazolring wurden als neue Strukturklasse die Thiazolylether **14** und **15** erhalten, welche somit analog zu den H₃-Histaminrezeptoraffinen Verbindungen **I** und **II** aufgebaut sind und gleichzeitig das Dopaminrezeptoraffine Talipexol-Pharmakophor enthalten.

Für H₃-Histaminrezeptoren drücken sich die Bindungsdaten von **14** und **15** durch Inhibitionskonstanten im niedrigen zweistelligen nanomolaren Bereich aus. Eine Affinität zu D₂-ähnlichen Dopaminrezeptoren ließ sich für keine der Verbindungen feststellen.

Tabelle 3.3: Bindungsdaten der H₃-Histaminrezeptorliganden **I** und **II** sowie der Thiazolylether **14** und **15**. ^a[Jesudason *et al.*, 2006]

| Name/Nr. | $K_i(D_2)$ [nM] | $K_i(D_3)$ [nM] | $K_i(H_3)$ [nM] (95 % CI) | |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------|-------------------|
| I |  | n.b. | n.b. | 0,72 ^a |
| II |  | n.b. | n.b. | 0,20 ^a |
| 14 |  | >10000 | >10000 | 18 (3-115) |
| 15 |  | >10000 | >10000 | 38 (14-102) |

^a humaner H₃-Histaminrezeptor, CHO-Zellen, [³H]N- α -Methylhistamin

3.2.4 Hemmung der MAO-A/MAO-B-Aktivität

Da die günstigen Effekte sowohl von Dopaminrezeptoragonisten als auch von MAO-B-Hemmern bei der medikamentösen Behandlung des Morbus Parkinson belegt sind und sich die Kombinationstherapie bewährt [Kong *et al.*, 2015; Dezsai & Vecsei, 2017], ist ein *Dual-Targeting*-Ansatz besonders aussichtsreich. Mit Safinamid (Xadago®) ist ein Wirkstoff als Begleittherapie zu Levodopa bei Morbus Parkinson zugelassen, welcher einerseits die MAO-B reversibel hemmt und andererseits die dopaminerge Transmission durch eine Blockade der Dopamin-Wiederaufnahme fördert [deSouza & Schapira, 2017; Kandadai *et al.*, 2014].

Mit dem Ziel des *Dual-Targetings* wurde das Talipexol-Pharmakophor mit einem Propargylrest verknüpft. Die daraus hervorgegangene Verbindung **13** (Abb. 3.5) sollte simultan D₂-ähnliche Dopaminrezeptoren aktivieren und die MAO-B inhibieren. Sie ähnelt im strukturellen Aufbau dem zur Parkinson-Therapie zugelassenen MAO-B-Hemmer Selegilin (Xilopar®, Abb. 3.4). Beide Verbindungen enthalten einen Aromaten, welcher mit einer Ethanaminkette verbunden ist, die am Stickstoff einen Propargylrest trägt. Dieser Rest ist neben Selegilin auch Bestandteil des MAO-B-Hemmers Rasagilin (Azilect®). Der Propargyl-Baustein führt allgemein zu einer potenten Inhibition, da über ihn eine kovalente Bindung an den prosthetischen FAD-Kofaktor im aktiven Zentrum der MAO-B ausgebildet wird [Maycock *et al.*, 1976; Gerlach *et al.*, 1992]. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass der Propargylrest selbst unabhängig von der MAO-Inhibition neuroprotektive Wirkungen aufweist [Tabakman *et al.*, 2004].

In dem eingesetzten Testmodell zeigte Verbindung **13** eine signifikante Hemmung der MAO-B (Tab. 3.4), welche jedoch geringer ausfällt als die Hemmung durch Selegilin. Der Abstand zwischen dem Zentrum des Aromaten von Verbindung **13** und dem basischen Stickstoffatom liegt mit 4,1 Å zwischen den jeweils gemessenen Abständen bei den MAO-Inhibitoren Selegilin (4,7 Å) und Rasagilin (3,6 Å). Denkbar ist, dass der aliphatische Stickstoff und der Propargylrest bei **13** aufgrund des rigiden Ringsystems eine ungünstigere räumliche Orientierung für Wechselwirkungen mit dem aktiven Zentrum der Monoaminoxidase aufweisen, als es bei Selegilin und Rasagilin der Fall ist.

Verbindungen mit *N*-(Pyrimidin-2-yl)piperazin-Pharmakophor wurden ebenfalls eine selektive MAO-Inhibition nachgewiesen [Kaya *et al.*, 2017]. Daher wurde von den dargestellten dualsterischen Dopaminrezeptorliganden mit *N*-(Pyrimidin-2-yl)piperazin-Rest (**23**, **25**, **27**) Verbindung **27** als der Ligand mit der höchsten Affinität zu D₂-ähnlichen Dopaminrezeptoren entlang dieser Serie ebenfalls auf Hemmung der MAO-A und MAO-B getestet.

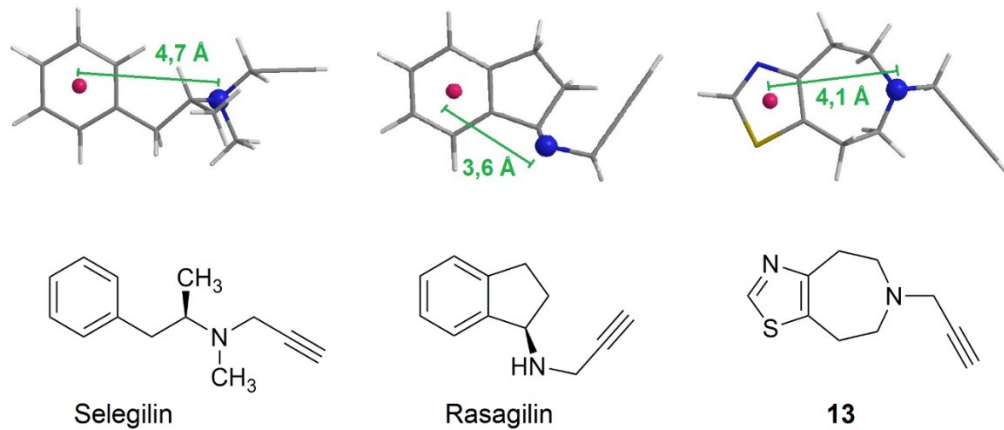
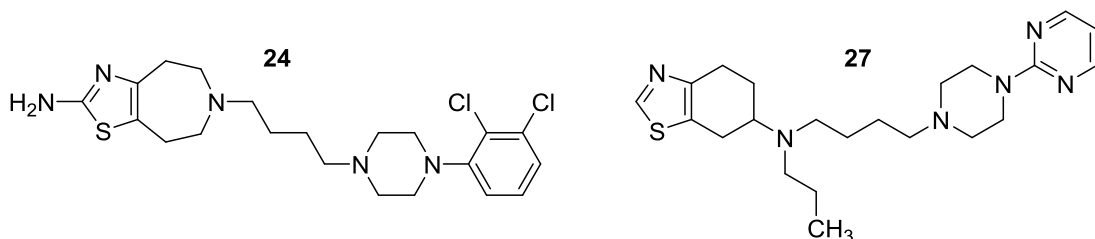
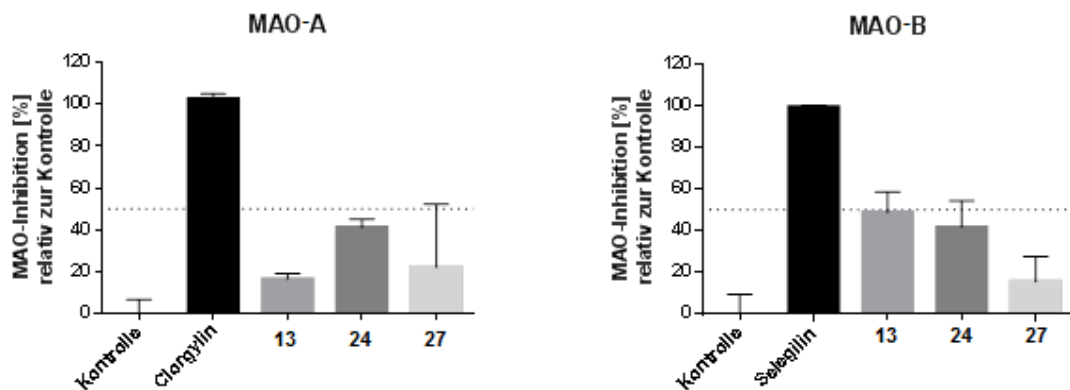


Abbildung 3.4: Im Chem3D-Modell (Firma PerkinElmer, USA) gemessene Abstände (grün hervorgehoben) zwischen den Zentren der Aromaten (roter Punkt) und aliphatischen Stickstoffen (blauer Punkt) bei Selegilin, Rasagilin und Verbindung **13**.

27 weist eine niedrigere MAO-B-Hemmung auf als **13**, während zwischen den beiden Endverbindungen eine vergleichbare Inhibition der MAO-A auftrat. Die aus einem Talipexol- und einem 2,3-Dichlorphenyl-Baustein aufgebaute Verbindung **24** weist hingegen neben D_2 -/ D_3 -Affinitäten im niedrigen zweistelligen Konzentrationsbereich (Kap. 3.2.2) zusätzlich eine deutliche MAO-A-/MAO-B-Hemmung ähnlich der MAO-B-Hemmung von Propargylderivat **13** auf.

Tabelle 3.4: MAO-Inhibition der Endverbindungen **13**, **24** und **27** sowie den MAO-Hemmern Clorgylin und Selegilin als jeweilige Positivkontrollen. Die Daten sind dargestellt als Mittelwerte \pm Standardabweichungen (SD).



3.3 Physikochemische Eigenschaften und *Ligand Efficiency Metrics*

Für die Therapie chronischer Krankheiten wie Morbus Parkinson ist eine orale Bioverfügbarkeit der täglich einzusetzenden Arzneistoffe unabdingbar, um eine hohe Patientencompliance und konstante Blutplasmaspiegel zu erreichen [Aungst, 2017]. Eine Einschätzung, ob Verbindungen mit hoher Wahrscheinlichkeit oral bioverfügbar sind, gibt die von Lipinski aufgestellte *Rule of Five* [Lipinski *et al.*, 2001]. Diese besagt, dass Verbindungen mit einem Molekulargewicht von nicht mehr als 500 g/mol, einem $\log P$ -Wert von maximal 5, nicht mehr als zehn Akzeptoren von Wasserstoffbrückenbindungen (nON) und nicht mehr als fünf Donoren von Wasserstoffbrückenbindungen (nOHNH) eine gute orale Bioverfügbarkeit erwarten lassen. Alle der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Endverbindungen erfüllen diese Bedingungen (Tab. 3.5).

Ferner muss ein Großteil der Arzneistoffe, deren Zielstrukturen im zentralen Nervensystem lokalisiert sind, die Blut-Hirn-Schranke über passiven, transzellulären Transport passieren, sodass sie in ausreichender Konzentration am Wirkort ankommen [Rankovic, 2015]. Dass das Ausmaß der Zentralgängigkeit eines Wirkstoffs einen erheblichen Einfluss auf dessen Wirksamkeit *in vivo* haben kann, wurde bereits am Beispiel von L-Etrabamin deutlich. Trotz mäßiger Bindungsdaten *in vitro* zeigte L-Etrabamin aufgrund seiner Lipophilie und der damit einhergehenden erleichterten Passage der Blut-Hirn-Schranke eine hohe dopaminerge Potenz (Kap. 1.4.2). Um dies auch bei künftigen Arzneistoffkandidaten zu erreichen, werden analog zur Vorhersage einer guten oralen Bioverfügbarkeit über die *Rule of Five* bestimmte physikochemische Eigenschaften der Zielverbindungen angestrebt, welche gemäß den bisherigen Erfahrungswerten in der medizinischen Chemie eine optimale Zentralgängigkeit der Moleküle prognostizieren. Neben der Forderung, dass zentralwirksame Arzneistoffe einen $\log D_{\text{pH } 7,4}$ -Wert größer eins aufweisen sollen [van de Waterbeemd *et al.*, 1998], wird in immer mehr Studien eine niedrige topologische polare Oberfläche und eine niedrige Anzahl an Wasserstoffbrücken-Donoren mit einer hohen Zentralgängigkeit in Verbindung gebracht [Ghose *et al.*, 2012; Wager *et al.*, 2010; Kharkar, 2014]. Eine polare Oberfläche von unter 60 Å² und weniger als zwei Wasserstoffbrücken-Donatoren gelten als Zielwerte [Ghose *et al.*, 2012; Wager *et al.*, 2010].

Um die Optimierung von Leitstrukturen zielführend vornehmen zu können, werden oft Indizes berechnet, welche sowohl das pharmakologische als auch das physikochemische Profil von Arzneistoffkandidaten berücksichtigen [Guo, 2013]. Die Relation aus Bindungsaffinitäten und physikochemischen Eigenschaften (*Ligand Efficiency Metrics*)

Tabelle 3.5: Physikochemische Eigenschaften und der SEI.

| Verbindung | MW [g/mol] | nON | nOHNH | log <i>P</i> | log <i>D</i> _{pH 7,4} | tPSA [Å ²] | SEI |
|------------|------------|------|-------|--------------|--------------------------------|------------------------|------|
| Zielwerte | ≤ 500 | ≤ 10 | < 2 | ≤ 5 | > 1 | < 60 | ≥ 17 |
| Talipexol | 209,3 | 3 | 2 | 1,9 | 1,0 | 42,2 | 17,0 |
| 10 | 211,3 | 3 | 2 | 2,1 | 0,2 | 42,2 | 12,6 |
| 11 | 211,3 | 3 | 2 | 2,0 | 0,4 | 42,2 | - |
| 12 | 196,3 | 2 | 0 | 2,5 | 0,3 | 16,1 | - |
| 13 | 192,3 | 2 | 0 | 1,8 | 0,8 | 16,1 | - |
| 14 | 337,5 | 4 | 0 | 3,9 | 1,1 | 28,6 | - |
| 15 | 337,5 | 4 | 0 | 3,7 | 1,6 | 28,6 | - |
| 16 | 362,6 | 4 | 0 | 3,4 | -0,3 | 32,3 | 16,8 |
| 17 | 387,6 | 4 | 1 | 4,5 | 1,9 | 45,2 | 14,0 |
| 18 | 370,5 | 5 | 0 | 2,1 | 0,9 | 39,7 | - |
| 19 | 372,5 | 5 | 0 | 3,2 | 1,5 | 31,8 | 20,8 |
| 20 | 386,6 | 5 | 0 | 3,5 | 1,4 | 31,8 | 21,2 |
| 21 | 400,6 | 5 | 0 | 3,8 | 1,1 | 31,8 | 20,5 |
| 22 | 439,5 | 4 | 0 | 5,0 | 2,8 | 22,6 | 33,4 |
| 23 | 372,5 | 6 | 0 | 2,5 | 0,1 | 48,4 | 11,4 |
| 24 | 454,5 | 5 | 2 | 4,6 | 2,5 | 48,6 | 15,6 |
| 25 | 387,6 | 7 | 2 | 2,1 | -0,1 | 74,4 | 7,3 |
| 26 | 386,6 | 5 | 0 | 3,4 | 1,7 | 31,8 | 20,7 |
| 27 | 414,6 | 6 | 0 | 3,6 | 0,1 | 48,4 | 15,5 |

MW: Molekulargewicht; nON: Anzahl Wasserstoffbrücken-Akzeptoren; nOHNH: Anzahl Wasserstoffbrücken-Donatoren; log *P*: Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient; log *D*_{pH 7,4}: Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient bei physiologischem pH-Wert; tPSA: *topological Polar Surface Area*; SEI: *Surface-Binding Efficiency Index*; Von den Zielwerten abweichende Werte sind rot hervorgehoben.

lässt eine bessere Einschätzung optimaler Strukturmodifikationen zu [Hopkins *et al.*, 2004]. Von den entwickelten Berechnungen im Rahmen der *Ligand Efficiency Metrics* hat sich anhand retrospektiver Auswertungen von Moleküldatenbanken der *Surface-Binding Efficiency Index* als zuverlässiger Gradmesser für aussichtsreiche Arzneistoffkandidaten gezeigt [Abad-Zapatero, 2007; Sugaya, 2014]. Dieser Index setzt den p*K*_i-Wert für den jeweiligen Zielrezeptor mit der polaren Oberfläche der Verbindung ins Verhältnis und soll idealerweise einen möglichst hohen Zahlenwert ergeben. Im Rahmen einer Optimierung

der Leitstruktur Talipexol (SEI 17,0) sollten aussichtsreiche Liganden einen *Surface-Binding Efficiency Index* von mindestens 17 aufweisen, was auf die Verbindungen **19–22** und **26** zutrifft.

3.4 Diskussion

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit synthetisierten Talipexolderivate zeigen in monovalenter Form (**10–13**) keine Affinität zu D₂-ähnlichen Dopaminrezeptoren. Das homobivalente Talipexolderivat **16** hat eine nichtsignifikante Tendenz für eine höhere Affinität zu D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren als sein monovalentes Gegenstück **12**, was zu der Vermutung führt, dass bitopische Talipexolderivate besser in der Bindetasche der Dopaminrezeptoren verankert sind. Über die Darstellung bivalenter Talipexolderivate (**14–26**) wurden affine Verbindungen erhalten. Dabei lieferte die Verknüpfung der Talipexol-Bausteine mit einem zweiten Pharmakophor über einen Alkylspacer am aliphatischen Stickstoff (**16–26**) Verbindungen mit höherer Affinität zu D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren als solche, die über die 2-Thiazol-Position verknüpft sind (**14** und **15**).

Der Vergleich der bitopischen Talipexol-Analoga mit Arylpiperazin-Pharmakophor (**18–26**) lässt eine Staffelung ihrer Affinitäten zu D₂-ähnlichen Dopaminrezeptoren nach dem jeweiligen Arylrest zu:

Keine Affinität zu den beiden getesteten Dopaminrezeptorsubtypen weist der Ligand mit Benzoyl-Rest (**18**) auf. Der in diesem Fall gegenüber den übrigen Arylpiperazin-Derivaten (**19–26**) vergrößerte Abstand zwischen dem Aromaten und dem Piperazin-Rest geht mit einem Affinitätsverlust einher. Die bivalenten Talipexolderivate mit Pyrimidin-2-yl-Rest (**23** und **25**) besitzen durchweg Inhibitionskonstanten im mikromolaren Bereich. Bei Liganden mit 2-Methoxyphenyl-Rest (**19–21**, **26**) liegen die Bindungskonstanten allesamt im nanomolaren Bereich, was mutmaßlich durch die von Soskic und Kollegen beschriebenen ‚*edge to face*‘-Wechselwirkungen mit der Rezeptorbindetasche begünstigt ist [Soskic *et al.*, 2015]. Letztlich ist es über die Darstellung der Verbindungen mit 2,3-Dichlorphenyl-Baustein (**22** und **24**) gelungen, eine hohe Affinität zu beiden Dopaminrezeptorsubtypen mit Inhibitionskonstanten im niedrigen zweistelligen nanomolaren Bereich zu erreichen, was sich womöglich über die Fähigkeit der Chlorsubstituenten, mit mehreren hydrophoben Aminosäureresten in der Bindetasche simultan Van-der-Waals-Kräfte einzugehen, erklären lässt [Feng *et al.*, 2012; Ehrlich *et al.*, 2009]. Insgesamt wird durch die Bindungsdaten der Verbindungen **18–26** der affinitätsvermittelnde Charakter der Arylpiperazin-Pharmakophore deutlich.

Der Einfluss der verschiedenen Arylreste auf die Basizität der entsprechenden Liganden ist bei physiologischem pH-Wert vernachlässigbar. Der aromatische Piperazin-Stickstoff ist sehr schwach basisch. Selbst beim Pyrimidin-2-yl-Baustein der Verbindungen **23** und **25**, welcher aufgrund der resultierenden Guanidin-Partialstruktur die höchste Basenstärke entlang der Serie der Talipexol-Analoga mit Arylpiperazin-Pharmakophor aufweist, beträgt der negative dekadische Logarithmus der Basenkonstante (pK_b -Wert) über 10. Ferner wird die Basenstärke der beiden stärker basischen, aliphatischen Stickstoffe der bivalenten Talipexol-Analoga durch die unterschiedlichen Arylreste nur marginal beeinflusst.

Der Vergleich der bitopischen Talipexolderivate **17**, **18** und **23** mit den dazu jeweils analogen Etrabaminderivaten ST-893, ST-753 und **27** zeigt erhebliche Abweichungen der D_3 -Dopaminrezeptoraffinität um zwei bis zweieinhalb log-Einheiten. Dies lässt einen anderen Bindungsmodus der vorgestellten bivalenten Talipexolderivate gegenüber den Etrabaminderivaten vermuten.

3.4.1.1 Einfluss der Spacerlänge

In vorangegangenen Studien zu bivalenten Liganden mit zwei basischen Zentren wiesen Dimethylen- und Tetramethylen-verknüpfte Bausteine höhere Affinitäten an D_2 -ähnlichen Rezeptoren bei gleichzeitig stärkerer D_3 -Dopaminrezeptorpräferenz aus als Trimethylen-verknüpfte [Dutta *et al.*, 2004; Saur, 2007]. Ein Großteil der bislang entdeckten D_3 -selektiven Liganden setzt sich aus einem Aminbaustein zusammen, welcher mit einem Butylamid verbunden ist [Murray *et al.*, 1995; Yuan *et al.*, 1998; Pilla *et al.*, 1999; Bettinetti *et al.*, 2002; Saur, 2007]. Propyl- oder Pentylamide zeigen hingegen geringere Affinitäten oder Subtypspezifitäten [Robarge *et al.*, 2001; Hackling *et al.*, 2003]. Der Vergleich zwischen den Proteinstrukturen des D_2 - und D_3 -Dopaminrezeptors ergab, dass sich zwar sowohl die orthosterische als auch die allosterische Bindetasche der beiden Rezeptorsubtypen stark ähneln, deren räumliche Entfernung voneinander jedoch unter den Dopaminrezeptorsubtypen divergiert [Chien *et al.*, 2010]. Dies bekräftigt die Annahme, dass bei bivalenten Liganden, welche die orthosterische und allosterische Bindetasche zugleich besetzen, die Spacerlänge maßgeblichen Einfluss auf die Subtypspezifität der Liganden hat. Aufgrund der aus den Studien von Hackling und Kollegen sowie von Saur und Mach hervorgegangenen Daten [Hackling *et al.*, 2003; Saur, 2007; Mach, 2007] wurde zunächst ein Großteil der geplanten bitopischen Endverbindungen über den am vielversprechendsten Butyl-Linker verknüpft. Um später den Einfluss des Alkyllinkers zu überprüfen, wurde in Form der Verbindungen **19–21** eine Serie von Liganden dargestellt, welche verschiedene Spacervariationen bei gleichbleibenden Pharmakophoren enthalten. Aus den daraus hervorgegangenen

Bindungsdaten zeichnet sich ein anderer Trend als bei den in der Literatur beschriebenen Verbindungen ab. Der über einen Trimethylen-Linker verknüpfte Ligand **20** zeigt eine nichtsignifikante Tendenz zu niedrigeren Inhibitionskonstanten am D₂- und auch am D₃-Rezeptor als die Dimethylen- und Tetramethylen-verknüpften Analoga **19** und **21**. Zudem bewirkt eine zunehmende Spacerlänge eine höhere D₂-Rezeptorpräferenz und aufgrund induktiver Effekte eine Steigerung der Basizität der Liganden. Letzteres führt trotz höherer log *P*-Werte aufgrund eines höheren Ionisierungsgrades der Liganden bei physiologischem pH-Wert zu niedrigeren log *D*_{pH7,4}-Werten (log *D*_{pH7,4} Verbindung **19**: 1,5; log *D*_{pH7,4} Verbindung **21**: 1,1).

3.4.1.2 Position des Azepan-Stickstoffs

An Thiazolo[5,4-*c*]azepanderivaten (**11**, **15** und **26**), welche Talipexolderivate mit einem umpositioniertem Azepan-Stickstoff darstellen, wurden Bindungsstudien durchgeführt, um die optimale Position des Azepan-Stickstoffs bei Thiazoloazepanderivaten zu prüfen. Bei den monovalenten Talipexolderivaten stellt Verbindung **11** das zu Verbindung **10** analoge [5,4-*c*]-anellierte Isomer dar, bei den Thiazolythern Verbindung **15** das entsprechende Analogon zu Verbindung **14** und bei den Arylpiperazin-Derivaten Verbindung **26** das Analogon zu Verbindung **20**. Während aus dem Vergleich der Verbindungen **10** und **11** zunächst kein Unterschied zwischen den gemessenen Bindungsdaten hervorgeht, so liefert der Vergleich zwischen **14** und **15** eine nichtsignifikante Tendenz zu verminderter Affinität an H₃-Histaminrezeptoren im Zuge der Umpositionierung des Azepan-Stickstoffs zum [5,4-*c*]Azepanderivat. Eine ähnliche Tendenz zeigt der Vergleich der Verbindungen **20** und **26** in Bezug auf die D₂/D₃-Dopaminrezeptoraffinität. Im Hinblick auf die physikochemischen Eigenschaften haben die [5,4-*c*]-anellierten Verbindungen **11**, **15** und **26** allesamt niedrigere log *P*-Werte, aber andererseits durchweg höhere log *D*_{pH 7,4}-Werte als ihre entsprechenden Regioisomere **10**, **14** und **20**. Dies lässt sich durch die niedrigere Basenstärke der [5,4-*c*]- gegenüber den [4,5-*d*]-anellierten Verbindungen erklären (p*K*_b-Wert Verbindung **11**: 5,2; p*K*_b-Wert Verbindung **10**: 4,8). Bei der Talipexol-Grundstruktur kann über eine Umpositionierung des Azepan-Stickstoffs demnach eine Erhöhung des log *D*_{pH7,4}-Werts erreicht werden, ohne Gefahr zu laufen, über eine simultane Erhöhung des log *P*-Werts die *Rule of Five* zu verletzen.

3.4.1.3 Einfluss der aromatischen Aminogruppe

Im Rahmen der Suche nach neuen optimierten Leitstrukturen wurden fast ausschließlich Talipexolderivate für die vorliegende Arbeit synthetisiert. Besonders aufgedrängt hat sich die Frage nach der Rolle der aromatischen Aminogruppe des Talipexols. Bisherige Untersuchungen geben ein heterogenes Bild zur Bedeutung der 2-Aminogruppe Thiazolhaltiger Dopaminrezeptorliganden ab [Kocjan, 1994; Legeai *et al.*, 1996; Saur, 2007]. Bei

diesen Studien wurde allerdings ausschließlich die Essentialität der aromatischen Aminogruppe des Pramipexols, welches dem Talipexol strukturell stark verwandt ist, thematisiert. Die vorliegende Arbeit soll die Rolle der genannten Aminogruppe näher erschließen. Es ist zu klären, ob sich zur Relevanz der 2-Aminogruppe bei Talipexol ähnliche Zusammenhänge abzeichnen wie bei Pramipexol.

Die Deaminierung in 2-Position bei den Talipexolderivaten **10**, **24** und **25** ist ohne einen signifikanten Affinitätsverlust an D_2 -ähnlichen Dopaminrezeptoren durchgeführt worden. Bei den bitopischen Liganden **22** und **23** ist sogar eine nichtsignifikante Tendenz zu höheren Affinitäten deaminierter Verbindungen im Vergleich zu ihren 2-Amino-Analoga **24** und **25** zu erkennen. Anhand der physikochemischen Parameter der Verbindungen **10**, **24** und **25** und ihrer deaminierten Analoga wird deutlich, dass im Vergleich jeweils die Verbindungen ohne aromatische Aminogruppe in 2-Thiazol-Position allesamt einen höheren $\log D_{pH7,4}$ -Wert und eine niedrigere Anzahl an Wasserstoffbrücken-Donorfunktionen sowie eine niedrigere tPSA aufweisen als die Verbindungen, welche die thematisierte Aminogruppe enthalten. Im Hinblick auf eine hohe Zentralgängigkeit der Arzneistoffkandidaten erfüllen die deaminierten Talipexolderivate im Gegensatz zu ihren jeweiligen 2-Amino-Analoga das ausgewiesene Ziel, weniger als zwei Wasserstoffbrücken-Donorfunktionen zu enthalten. Ferner wurde durch Deaminierung in 2-Position von Endverbindung **25** erreicht, dass die tPSA, welche mit $74,4 \text{ \AA}^2$ eine schlechte Zentralgängigkeit erwarten lässt, auf $48,6 \text{ \AA}^2$ gesenkt wurde (Verbindung **23**). Die Deaminierung in 2-Position der affinen Verbindung **24** lieferte darüber hinaus mit Verbindung **22** einen nicht minder affinen Dopaminrezeptorliganden, welcher einen hohen $\log D_{pH7,4}$ -Wert und hinsichtlich der *Ligand Efficiency Metrics* einen SEI von 33,4 aufweist. Verbindung **22** zeigt damit einen sehr hohen Arzneistoffcharakter mit einem beinahe doppelt so hohen SEI wie Talipexol. Insgesamt hat sich ähnlich der Ergebnisse zu Tetrahydrobenzothiazol-Derivaten (Kap. 1.4.2) [Saur, 2007; Eichelsbacher, 2014] auch bei bitopischen Talipexolderivaten eine deutliche Überlegenheit der Verbindungen ohne Aminogruppe in 2-Thiazol-Position erwiesen.

3.4.1.4 Dual Targeting

Die Verbindungen **13**, **14**, **15**, **24** und **27** wurden neben ihrer Affinität zu Dopaminrezeptoren auch hinsichtlich ihrer H_3 -Histaminrezeptor-Affinität (**14** und **15**) beziehungsweise MAO-Inhibition (**13**, **24** und **27**) charakterisiert. Das Talipexolpharmakophor hat in Verknüpfung mit dem 3-(Piperidin-1-yl)prop-1-oxy-Baustein bei den Verbindungen **14** und **15** hohe Affinitäten an H_3 -Histaminrezeptoren aufgewiesen, eine Affinität zu D_2 -ähnlichen Rezeptoren wurde nicht festgestellt. Während *N*-(Pyrimidin-2-yl)piperazin-Derivat **27** eine schwache Hemmung der MAO gezeigt hat, wurde bei den

Verbindungen **13** und **24** eine deutlich höhere MAO-Inhibition gemessen. Mit Ligand **24** ist es dabei gelungen, eine Verbindung mit MAO-A-/MAO-B-inhibitorischem Potential und gleichzeitig hoher D₂-/D₃-Dopaminrezeptoraffinität darzustellen. Denkbar ist, dass das 2,3-Dichlorphenyl-Pharmakophor als Bestandteil von Verbindung **24** neben der D₂-/D₃-Rezeptoraffinität zusätzlich Wechselwirkungen mit dem aktiven Zentrum der Monoaminoxidasen ausüben kann. Eine Stimulation der dopaminergen Transmission durch Bindung an D₂-ähnliche Dopaminrezeptoren und simultane MAO-B-Inhibition durch **24** ist möglich. Die für Verbindung **24** beobachtete moderate Hemmung der MAO-A kann sich zudem vorteilhaft auf die häufig als Nonmotorsymptom bei Morbus Parkinson auftretenden Depressionen auswirken [Borštnar *et al.*, 2011].

Insgesamt wurde eine Reihe erfolgversprechender Strukturvariationen am Talipexol-Grundgerüst durchgeführt. Die Talipexol-Analoga **19–22** und **26** zeigen anhand der physikochemischen Eigenschaften und *Ligand Efficiency Metrics* gegenüber der Leitstruktur Talipexol einen erhöhten Arzneistoffcharakter. In 2-Thiazol-Position wurde die aromatische Aminogruppe unter Erhalt der D₂-/D₃-Affinität gegen ein Wasserstoff-Atom ausgetauscht, was günstigere physikochemische Eigenschaften herbeiführt. Von den untersuchten Kupplungen in 2- und 6-Position hat sich die Verknüpfung des Talipexols mit Arylpiperazin-Bausteinen in 6-Position (mit Ausnahme der Verbindungen **18**, **23** und **25**) als D₂-/D₃-affinitätssteigernd gegenüber den monovalenten Analoga **10–13** herausgestellt. Mit den Dopaminrezeptorliganden **22** und **24** wurden zwei Verbindungen charakterisiert, die als potentielle Arzneistoffkandidaten zur Therapie dopaminbedingter Krankheiten herangezogen werden können.

4 Zusammenfassung

Dopamin ist ein Neurotransmitter aus der Gruppe der Katecholamine und der endogene Ligand an Dopaminrezeptoren. Diese sind Teil der Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und werden in die D₁- bis D₅-Rezeptorsubtypen unterteilt. Für die Therapie dopaminbedingter Krankheiten wie Schizophrenie oder Morbus Parkinson haben sich Liganden an D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren etabliert. Diese gehören zusammen mit dem im zentralen Nervensystem nur schwach exprimierten D₄-Rezeptorsubtyp zur Gruppe der D₂-ähnlichen Dopaminrezeptoren.

Die Therapie neurodegenerativer und neuropsychiatrischer Erkrankungen erfordert Wirkstoffe, welche nicht nur selektiv an die entsprechenden Zielstrukturen binden, sondern auch eine hohe Zentralgängigkeit besitzen. Mit Talipexol (Domnin[®]) steht ein Parkinsontherapeutikum zur Verfügung, das als 2-Aminothiazol-Derivat sowohl metabolisch stabil als auch D₂-/D₃-affin ist. Modifikationen am Talipexol-Pharmakophor, vorrangig in 2- und 6-Position, dienten nicht nur dem Aufbau von Struktur-Wirkungsbeziehungen, sondern gleichzeitig auch einer Erhöhung des Arzneistoffcharakters gegenüber Talipexol. Letzteres kann die unter Therapie mit Dopaminrezeptorliganden auftretenden peripheren Nebenwirkungen wie Hypotonie und Schwindel minimieren. Vergleichbare Arbeiten haben bereits äußerst vielversprechende Derivate des dem Talipexol strukturell stark verwandten Pramipexol (Sifrol[®]) hervorgebracht [Saur, 2007; Eichelsbacher, 2014]. In der direkten Gegenüberstellung besteht ein zusätzlicher Vorteil der dargestellten Talipexol-Analoga in ihrer Achiralität.

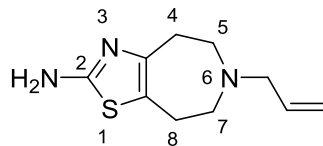
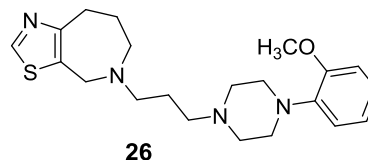
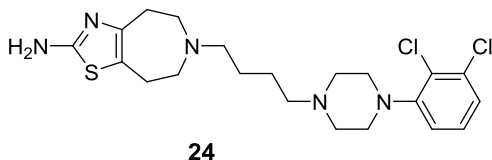
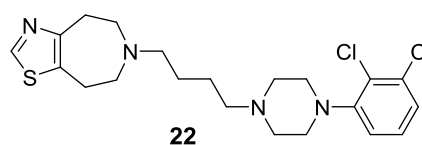
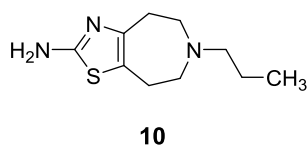


Abbildung 4.1: Leitstruktur Talipexol.

Bei der Darstellung des Talipexol-Grundgerüsts stand zunächst die Suche nach einer geeigneten Reaktion für den Aufbau eines Azepan-Bausteins im Vordergrund. Hierbei gelang unter den zahlreichen getesteten Methoden einzig die Ringerweiterung eines 4-Piperidon-Derivats nach der BÜCHNER-CURTIUS-SCHLOTTERBECK-Reaktion. Die Anellierung des erhaltenen Azepan-4-on-Derivats erfolgte über Bromierung in α -Position zur Ketofunktion und anschließende HANTZSCH-Thiazolsynthese mit Thioharnstoff. In dieser Arbeit wurden einige der dabei als Nebenprodukt anfallenden Thiazolo[5,4-c]azepane erstmals beschrieben. Das nach der Thiazolsynthese erhaltene Gemisch aus einem Thiazolo[4,5-d]- und einem Thiazolo[5,4-c]azepan-Derivat war der synthetische Ausgangspunkt nahezu aller in dieser Arbeit beschriebenen Endverbindungen. Zu den durchgeführten Modifikationen zählte die Deaminierung der

aromatischen Aminogruppe über einen radikalischen Reaktionsverlauf oder die Bildung von bivalenten Alkylarylethern über WILLIAMSON-Ethersynthese aus Alkoholaten und 2-Bromthiazoloazepanen. Die Mehrheit der dargestellten Liganden wurde in 6-Position in einer konvergenten Synthese mit einem zweiten D₂-/D₃-Rezeptor-affinen Pharmakophor über dessen primäre aliphatische Alkoholfunktion zu bitopischen Verbindungen verknüpft. Dabei lieferten einerseits die SWERN-Oxidation des Alkohols zum entsprechenden Aldehyd, mit dem das Azepanderivat reaktiv aminiert werden konnte, und andererseits die Mesylierung des Alkohols und anschließender nukleophilen Substitution mit dem Azepanderivat vergleichbare Ausbeuten. Im Vergleich zu einem linearen Syntheseverfahren erlaubte die konvergente Herangehensweise die einfachere und schnellere Darstellung von bitopischen Talipexolderivaten mit verschiedenen Arylpiperazin-Resten als zweitem Pharmakophor.

Tabelle 4.1: Übersicht einiger dargestellter Liganden und deren Bindungsdaten.



| Verbindung | K _i (D ₂)[nM] | K _i (D ₃)[nM] | MAO-B-Inhibition [%] bei 10 μM |
|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| Talipexol [Millan et al. 2002] | 617 | 68 | |
| 10 | >10000 | 4826 | |
| 22 | 18 | 28 | |
| 24 | 23 | 26 | 42 |
| 26 | 176 | 258 | |

Alle aufgeführten Endverbindungen wurden zur pharmakologischen *in vitro* Beurteilung einem Radioligandenbindungstest an CHO-Zellen, welche humane D_{2S}- beziehungsweise D₃-Rezeptoren exprimieren, unterzogen. Anhand der pharmakologischen *in vitro* Daten wurde zunächst beobachtet, dass bereits der Austausch des Allylrests der Talipexol-Struktur gegen einen Propylrest (**10**) zu einem fast vollständigen Verlust der Affinität zu D₂-ähnlichen Dopaminrezeptoren führte. Über die Durchführung weiterer Modifikationen, darunter die Umpositionierung des Azepan-Stickstoffs, die Deaminierung in 2-Position

und die Kupplung mit einem zweiten Pharmakophor, konnten dank des konvergenten Syntheseverfahrens ausgehend von Talipexol als Leitstruktur schrittweise vielversprechende Strukturveränderungen geprüft werden. Größere Molekülbausteine wurden in 6-Position unter signifikanter Erhöhung der Affinität zu D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren an die Grundstruktur gekuppelt. Auf diesem Weg wurden mit den Endverbindungen **22** und **24** letztlich zwei Strukturen mit einer deutlich gesteigerten Affinität gegenüber Talipexol erhalten. Von den untersuchten Modifikationen am Talipexol-Grundgerüst hat sich anhand physikochemischer Parameter die Entfernung der Aminogruppe in 2-Position als aussichtsreich erwiesen. Diese erfolgte im Vergleich zu ihren jeweiligen 2-Amino-Analoga unter Beibehaltung der D₂-/D₃-Affinität der entsprechenden Liganden. Gleichzeitig zeigte sich für die deaminierten Strukturen eine deutliche Senkung der tPSA und eine Erhöhung der log $D_{pH\ 7,4}$ -Werte sowie der *Ligand Efficiency Metrics*, gemessen am *Surface-Binding Efficiency Index*. Solche Ergebnisse liefern eine gute Prognose für eine höhere Zentralgängigkeit der Verbindungen [Ghose *et al.*, 2012; Young *et al.*, 1988], was deren Potenz maßgeblich steigert. Dies konnte Studien entnommen werden, bei denen im Fall der Tetrahydrobenzothiazole für deaminiertes Pramipexol gleiche *in vivo* Wirkungen wie für Pramipexol selbst beobachtet wurden, obwohl die deaminierte Form im Vergleich geringere Affinität zu Rezeptoren der D₂-Familie aufzeigt [Kocjan, 1994]. Die in 2-Thiazol-Position deaminierte Verbindung **22** ist daher aufgrund ihrer hohen Affinität zu D₂-/D₃-Rezeptoren sowie ihrer günstigen physikochemischen Eigenschaften ein aussichtsvoller Arzneistoffkandidat.

Weiterhin wurden *Multitargeting*-Liganden entwickelt, welche über simultane Interaktion mit Dopaminrezeptoren und der Monoaminoxidase B (MAO-B) synergistische Effekte für die dopaminerge Parkinsontherapie in Aussicht stellen. Mit dem Liganden **24** konnte eine Verbindung dargestellt werden, die einerseits Bindungskonstanten zu D₂-/D₃-Dopaminrezeptoren im niedrigen zweistelligen nanomolaren Konzentrationsbereich aufweist und andererseits eine signifikante Hemmung der MAO zeigt. Gegenüber dem Arzneistoff Talipexol besitzt Verbindung **24** nicht nur eine höhere D₂-/D₃-Rezeptoraffinität, sondern ist zusätzlich um einen möglichen dualen Wirkmechanismus über die MAO-B-Inhibition erweitert.

Somit ist es gelungen, erfolgversprechende Strukturvariationen am Talipexol-Grundgerüst durchzuführen und in Form der Dopaminrezeptorliganden **22** und **24** zwei Verbindungen zu erhalten, die potentielle Arzneistoffkandidaten zur Therapie dopaminbedingter Krankheiten darstellen.

Dopamine is a catecholamine neurotransmitter and the endogenous ligand at dopamine receptors, which are part of the GPCR receptor family and divided into the D₁ to D₅ dopamine receptor subtypes. Ligands that bind to D₂ and D₃ receptors have proven to be effective for the treatment of dopamine related diseases, such as schizophrenia or Parkinson's disease. Together with the dopamine D₄ receptor subtype, D₂ and D₃ receptors form the group of D₂-like dopamine receptors.

Prospective drug candidates for the treatment of neurodegenerative and neuropsychiatric diseases must bind selectively to their respective target receptors and also be able to reach the central nervous system. The marketed antiparkinsonian agent Talipexole (Domnin®) is a metabolically stable 2-aminothiazole derivative with an affinity towards dopamine D₂ and D₃ receptors. Modifications of the Talipexole lead structure, preferably in 2- or 6-position, were performed in order to investigate structure-affinity relationships and enhance the drug-likeness of those compounds. The latter can help to minimize peripheral side effects, such as hypotension and dizziness, of dopamine receptor ligands. Comparable efforts in the past delivered promising drug candidates based on Pramipexole as lead pharmacophore, which is structurally similar to Talipexole [Saur, 2007, Eichelsbacher, 2014]. Implementing a Talipexole- instead of a Pramipexole-moiety has the benefit of providing achiral compounds.

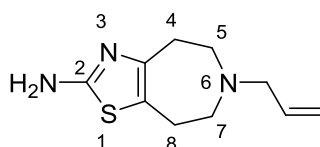
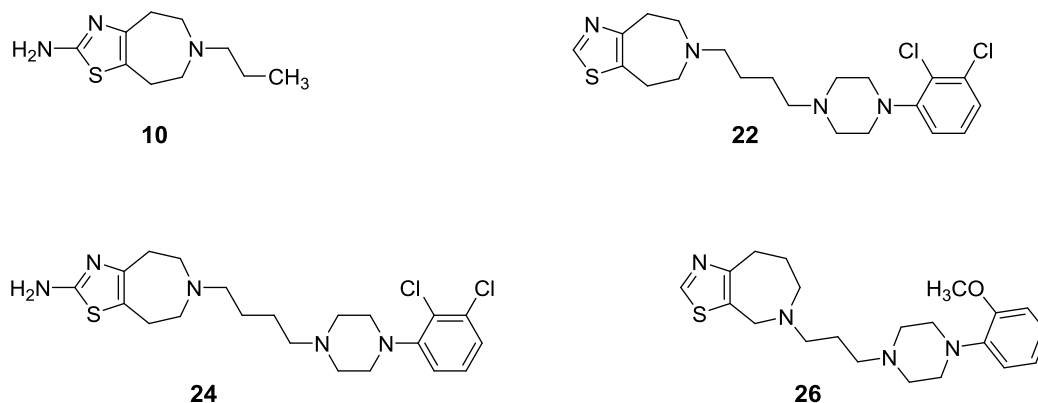


Figure 4.1: Lead structure Talipexole.

First, a suitable synthetic pattern to acquire an azepane derivative as a precursor for the synthesis of the Talipexole-moiety was needed. A BÜCHNER-CURTIUS-SCHLOTTERBECK ring expansion of a 4-piperidone analogue yielded the respective azepan-4-one derivative, which was annelated by bromination in α -keto position and subsequent HANTZSCH thiazole synthesis with thiourea. Some of the resulting thiazolo[5,4-c]azepane side products were described for the first time in this thesis. The mixture of thiazolo[4,5-d]- and thiazolo[5,4-c]azepane derivatives, which merged from the thiazole synthesis, was the precursor for nearly all of the final compounds described herein. The modifications performed included a deamination of the aromatic amino function in 2-position via a radical reaction mechanism or obtainment of alkyl aryl ethers by a WILLIAMSON ether synthesis, using alcoholates and 2-bromothiazoloazepanes. The majority of the depicted ligands contains a second pharmacophore, which was connected by its primary aliphatic alcohol moiety to the 6-position of the Talipexole pharmacophore with a convergent synthetic

strategy. SWERN oxidation of the second pharmacophores' alcohol group to the respective aldehyde that underwent reductive amination on the one side and mesylation of the alcohol group and subsequent nucleophilic substitution with the azepane derivative on the other side both proved to be suitable to form the desired target compounds. Compared to a linear synthetic strategy, the convergent route guaranteed an easier and more efficient approach in order to develop these bitopic Talipexole analogues.

Table 4.1: Overview of several synthesized ligands and their binding affinities.



| Verbindung | $K_i(D_2)$ [nM] | $K_i(D_3)$ [nM] | MAO-B-Inhibition [%] bei 10 μ M |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------|
| Talipexol [Millan et al. 2002] | 617 | 68 | |
| 10 | >10000 | 4826 | |
| 22 | 18 | 28 | |
| 24 | 23 | 26 | 42 |
| 26 | 176 | 258 | |

The depicted final compounds were pharmacologically evaluated *in vitro* by means of radioligand binding assays using CHO cells, which express human D_2 or D_3 receptors respectively. Based on the binding affinity, an exchange of the allyl-moiety of the Talipexole structure with a propyl-moiety almost completely abolished the affinity towards D_2 -like receptors. Further modifications of the lead compound Talipexole, among them the repositioning of the azepane nitrogen, the deamination in 2-position and the coupling with a second pharmacophore, were performed stepwise. Linking molecule fragments to the Talipexole lead structure in 6-position lead to an increased affinity towards D_2 and D_3 dopamine receptors. This ultimately resulted in compounds **22** and **24** that exhibited a significantly higher D_2/D_3 affinity than Talipexole itself. Among the assessed modifications of the lead structure, the deamination in 2-position was the most promising. Deaminated compounds maintained their D_2/D_3 affinity compared to their respective 2-amino-analogues. At the same time, the deaminated compounds showed a decrease of the

tPSA, an increase of the $\log D_{\text{pH } 7.4}$ -value and increased ligand efficiency metrics, measured via the Surface-Binding Efficiency Index. These results predict a high permeability of the blood-brain barrier for these compounds, which is essential for CNS-drugs and can enhance their potency [Ghose 2012, Young 1988]. Therefore, compound **22**, by virtue of its binding affinity towards dopamine D₂ and D₃ receptors and its favorable physicochemical properties, is a promising drug candidate.

On top of that, multitargeting ligands were synthesized with the prospective property to show a synergistic mode of action by simultaneously interacting with dopamine receptors and the monoamine oxidase B (MAO B). Via compound **24**, it was achieved to develop a ligand with binding affinities towards dopamine D₂ and D₃ receptors in the low two-digit nanomolar concentration range as well as a significant inhibition of MAO. Compared to the lead structure Talipexole, compound **24** not only showed a higher D₂/D₃ receptor affinity, but also features a prospective bimodal influence on dopaminergic transmission.

In summary, modifications of the Talipexole pharmacophore were successfully performed, which resulted in two potential drug candidates (compound **22** and **24**) for the therapy of dopamine related diseases.

5 Experimenteller Teil

5.1 Chemisch-experimenteller Teil

5.1.1 Allgemeine Angaben

Folgende Geräte und Materialien wurden für die Synthesen und analytischen Verfahren verwendet:

Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatographie-Aluminiumfolien, Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0,2 mm (Firma Merck, Darmstadt); Fließmittel: üblicherweise eine Mischung aus Dichlormethan und 0,5–5 % (ammoniakalisch gesättigtem) Methanol; Visualisierung der Chromatogramme über Fluoreszenzlöschung (254 nm) oder über Eintauchen in eine 1%ige (m/V) wässrige und alkalische Kaliumpermanganat-Lösung.

Säulenchromatographie

Adsorptionsmittel: Kieselgel der Korngröße 63–200 µm (Firma Macherey-Nagel, Düren).

Fließmittel: die jeweils verwendete Fließmittelzusammensetzung ist bei den entsprechenden Arbeitsvorschriften angegeben (Kap. 5.1.2).

Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunktbestimmungsapparatur Melting Point M-565 (Firma Büchi, Flawil, Schweiz), Durchführung in einseitig geschlossenen Schmelzpunktkapillaren, die Werte sind unkorrigiert.

Massenspektrometrie (MS)

- Elektronensprayionisations-Massenspektrometrie (ESI-MS):
UHR-QTOF maXis 4G (Firma Bruker Daltonics, Billerica, USA)
UHPLC-Anlage Ultimate 3000 RS (Firma Dionex, Sunnyvale, USA)
- Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (GC-MS):
GC/MS-System Finnigan Trace DSQ mit Finnigan Trace GC Ultra (Firma Thermo Electron Corporation, Waltham, USA)
Elektronenstoßionisation (EI), Quadrupoltrennsystem
- Atmosphärendruckionisations-Massenspektrometrie (APCI-MS):
Expression L CMS (Firma Advion, Ithaca, USA)

Angabe der Werte als Masse [M+H⁺] und relative Intensität.

Kernresonanz-Spektroskopie (NMR)

¹H-NMR-Spektren wurden mit Hilfe von Bruker Avance DRX 500 (500.13 MHz) und Bruker Avance III-600 (600.22 MHz) aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm angegeben. Statt eines Dezimalkommata wurde bei der Angabe ein Dezimalpunkt verwendet. In Klammern ist jeweils die Substanz angegeben, welche einerseits als Lösungsmittel sowie andererseits über das Restsignal des undeutierten Lösungsmittelanteils als Bezug für die Angabe der chemischen Verschiebung dient. Die Ermittlung der Protonenverhältnisse erfolgte durch Integration. Die Abkürzung der Signalmultiplizitäten erfolgt wie nachstehend beschrieben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett und m = Multiplett. Die Kopplungskonstanten J werden in Hertz (Hz) angegeben, für Spin-Spinsysteme höherer Ordnung nur bei vollständig aufgelösten Signalsätzen. Zyklische Molekülbausteine werden abgekürzt: Azep = Azepanyl,

Ph = Phenyl, Pip = Piperidinyl, Pipera = Piperazinyl, Pyrimid = Pyrimidinyl, Spidec = 1,4-Dioxyspiro[4,5]decyl, Thia = Thiazolyl.

Im Fall der Isomerengemische **4** und **5** wird jeweils dem [4,5-*d*]-Thiazoloazepanderivat der Indexbuchstabe **A** und dem [5,4-*c*]-Thiazoloazepanderivat der Indexbuchstabe **B** zugewiesen. Die Zuordnung der ¹H-NMR-Signale zu den jeweiligen Isomeren erfolgt unter Verwendung dieser Indices.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit Hilfe von Bruker Avance DRX 500 (125.76 MHz) und Bruker Avance III-600 (150.93 MHz) aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm angegeben. Statt eines Dezimalkommas wurde bei der Angabe ein Dezimalpunkt verwendet. Die als Lösungsmittel und als Bezug für die Angabe der chemischen Verschiebung dienende Substanz ist jeweils in Klammern angegeben.

Elementaranalysen (CHN)

Perkin-Elmer PE 2400 CHN Elemental Analyzer

vario MICRO cube Elemental Analyzer (Elementar Analysensysteme GmbH, Hanau)

HPLC (zur Reinheitsbestimmung)

Die Bestimmung der Reinheit wurde bei einigen Substanzen mittels HPLC durchgeführt. Hierfür stand ein Knauer HPLC System mit Knauer Azura P 6.1 L als Pumpe, Knauer K-2600 als UV-Detektor und Optimas™ Autosampler (Firma Knauer, Berlin) zur Verfügung.

Als Säule wurde Phenomenex Luna (Stationäre Phase: Fully Porous Silica C18 (2), 5 μ m Partikelgröße, 100 Å Porengröße; Maße: 250 mm Länge, 4,6 mm Innendurchmesser) kombiniert mit der Vorsäule Phenomenex Security Guard® cartridge kit C18 128 (4.0 mm Länge, 3.0 mm Innendurchmesser) (Firma Phenomenex, Torrance, USA) oder Knauer Vertex Plus (Stationäre Phase: Eurospher II C18 H, 5 μ m Partikelgröße, 100 Å Porengröße; Maße: 250 mm Länge, 4,6 mm Innendurchmesser) mit integrierter Vorsäule verwendet.

Für die Reinheitsbestimmungen wurden drei verschiedene Methoden verwendet, welche im Folgenden näher beschrieben sind. Die Fließmittelzusammensetzungen sind in Volumenprozent angegeben. Falls Trifluoressigsäure (TFA) im Fließmittel enthalten ist, so wurde eine Konzentration von 0,1 Volumenprozent gewählt. Die jeweils genutzte HPLC-Methode wird bei den analytischen Daten der entsprechenden Verbindung aufgeführt.

- Methode A

Säule: Knauer Vertex Plus

Elution:

| Zeit [min] | Wasser + TFA [%] | Acetonitril + TFA [%] |
|------------|------------------|-----------------------|
| initial | 90 | 10 |
| 0,5 | 85 | 15 |
| 30,0 | 65 | 35 |
| 31,0 | 0 | 100 |
| 39,0 | 0 | 100 |

Flussrate: 1 ml/min; Detektion: 254 nm

- Methode B
Säule: Knauer Vertex Plus
Elution:

| Zeit [min] | Wasser [%] | Acetonitril + TFA [%] |
|------------|------------|-----------------------|
| initial | 90 | 10 |
| 0,5 | 90 | 10 |
| 20,0 | 0 | 100 |
| 30,0 | 0 | 100 |

Flussrate: 1 ml/min; Detektion: 254 nm

- Methode C
Säule: Phenomenex Luna
Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril mit 0,1 % (V/V) Trifluoressigsäure
Elution:

| Zeit [min] | Wasser [%] | Acetonitril + TFA [%] |
|------------|------------|-----------------------|
| initial | 90 | 10 |
| 20,0 | 0 | 100 |
| 25,0 | 0 | 100 |

Flussrate: 1 ml/min; Detektion: 254 nm

Rotationsverdampfer

Rotavapor R II (Firma Büchi, Flawil, Schweiz) betrieben mit PC 3001 VARIO Chemie-Vakuumpumpstand (Firma Vacuubrand, Wertheim) mit CVC 3000 Vakuum-Controller.

Hochvakuumpumpe

Endverbindungen wurden unter Hochvakuum getrocknet an einer Vacuubrand Chemie-Hybrid-Pumpe RC 6 (Firma Vacuubrand, Wertheim).

Tieftemperaturreaktionen

Eintauchkühler EK90 (Firma Haake, Karlsruhe)

Pipettierroboter

Freedom Evo (Firma Tecan, Männedorf, Schweiz)

Mikroplattenleser

TriStar² Multimodeleser (Firma Berthold, Bad Wildbad)

Materialien

Verwendung von Reagenzien und Lösungsmitteln der Firmen ABCR (Karlsruhe), Acros Organics (Geel, Belgien), Alfa Aesar (Ward Hill, USA), Fluka (München), Merck (Darmstadt), Sigma-Aldrich (Steinheim) und VWR (Darmstadt); Einsatz von Glasgeräten und Verbrauchsmaterialien der Firmen Neolab (Heidelberg), Roth (Karlsruhe) und VWR (Darmstadt).

Anmerkungen

Die Auflistung der dargestellten Verbindungen ist an der Reihenfolge des Chemischen Teils orientiert. Die Ausbeuten wurden nur in Ausnahmefällen optimiert und beziehen sich bei mehrstufigen Synthesen auf die unmittelbar zuvor genannten Syntheseschritte. Die Strukturformeln wurden immer als freie Basen und nicht in ihrer Salzform dargestellt. Endverbindungen wurden häufig in Oxalate oder Maleate überführt. In diesen Fällen

wurden die Substanzen auch als Salze analytisch charakterisiert. Verbindung **18** kristallisierte mit Oxalsäure in nicht-äquimolaren Mengen. Hier wurde die Verbindung als ‚analysenrein‘ betrachtet, da nach erneuter Umkristallisation reproduzierbare analytische Ergebnisse vorlagen. Eine stereochemische Charakterisierung der Verbindungen aus Kapitel 5.1.3.5 fand nicht statt.

5.1.2 Allgemeine Synthesevorschriften

(A) Spaltung von Carboxybenzyl(Cbz)-Schutzgruppen

Ein Gemisch aus 4.85 mmol Carbamat und 25 ml 5–6 N isopropanolischer Salzsäure wurde für fünf Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wurde anschließend eingeeengt, in einem Gemisch aus gesättigter wässriger Kaliumcarbonatlösung und Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase gesammelt. Die Wasserphase wurde zwei weitere Male mit Ethylacetat im Scheidetrichter extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. Als Elutionsmittel wurde eine Mischung aus Dichlormethan und 5 % (V/V) Ammoniak-gesättigtem Methanol verwendet.

(B) Alkylierung von aliphatischen Aminen

0,644 mmol Amin, 0,27 g (1,95 mmol) Kaliumcarbonat und 0,17 ml (1,87 mmol) 1-Brompropan wurden in 7 ml Acetonitril bei 60 °C über Nacht gerührt. Der Ansatz wurde anschließend eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. Als Elutionsmittel wurde ein Gemisch aus Dichlormethan und 3 % (V/V) Ammoniak-gesättigtem Methanol verwendet.

(C) Darstellung von 2-Bromthiazolen

0,38 mmol 2-Aminothiazol wurden in 1 ml 48%iger (m/m) wässriger Bromwasserstoffsäure gelöst und mit einer Eis/Kochsalzmischung auf unter -10 °C gekühlt. Tropfenweise wurde eine vorgekühlte Lösung aus 0,039 g (0,57 mmol) Natriumnitrit in 0,5 ml Wasser hinzugegeben. Nach einer halben Stunde bei unter -10 °C wurde tropfenweise eine vorgekühlte Lösung aus 0,055 g (0,38 mmol) Kupfer(I)-bromid in 0,5 ml 48%iger (m/m) wässriger Bromwasserstoffsäure hinzugegeben. Daraufhin wurde erneut eine halbe Stunde bei unter -10 °C gerührt und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur. Der Ansatz wurde anschließend unter Kühlung mit gesättigter wässriger Kaliumcarbonatlösung auf einen pH-Wert von 12 gebracht, filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde im Scheidetrichter drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. Als Elutionsmittel wurde ein Gemisch aus Dichlormethan und 1 % Ammoniak-gesättigtem Methanol verwendet. Die erhaltenen Öle wurden ohne weitere Aufreinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt umgesetzt.

(D) Darstellung von Thiazol-Ethern

0,257 g (1,8 mmol) 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol und 0,086 g (2,16 mmol) Natriumhydrid (60 % m/m Dispersion in Mineralöl) wurden in 1,8 ml 1,4-Dioxan unter Stickstoffatmosphäre eine halbe Stunde bei 90 °C gerührt. Über ein Septum wurden zum heißen Ansatz 0,36 mmol des 2-Bromthiazols gegeben und weitere fünf Stunden bei 90 °C gerührt. Anschließend wurde auf RT abgekühlt, der Ansatz mit 3,6 ml Wasser verdünnt und auf etwa das halbe Ausgangsvolumen eingeeengt. Die verbleibende wässrige Mischung wurde drei Mal mit Dichlormethan im Scheidetrichter extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. Als Elutionsmittel wurde ein Gemisch aus Dichlormethan und 3 % Ammoniak-gesättigtem Methanol verwendet.

3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol wurde zuvor von Herrn Apotheker Sicheng Zhong synthetisiert und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

(E) Darstellung von Hydroxyalkanaminen [Saur, 2007]

Eine Mischung aus 26 mmol Amin, 2-3 Äquivalenten Halogenalkohol, 10,79 g (78 mmol) Kaliumcarbonat, 1,3 g Kaliumiodid und 250 ml Acetonitril wurden bei 40 °C gerührt. Bei Verwendung des Bromalkohols wurde eine Reaktionszeit von 16 Stunden, bei Verwendung des Chloralkohols eine Reaktionszeit von 72 Stunden gewählt. Nach Filtration wurde das Filtrat einrotiert und das zurückgebliebene Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt. Als Elutionsmittel wurde ein Gemisch aus Ethylacetat und Methanol im Verhältnis 4 zu 1 verwendet.

(F) Darstellung von Hydroxybutylaminen [Stieber & Wienke, 2010]

Ein Gemisch aus 3,5 mmol Amin, 7 mmol 4-Brombutylacetat und 0,96 g Kaliumcarbonat wurde in 7 ml Dimethylformamid über Nacht bei 60 °C gerührt. Am Folgetag wurde der Ansatz mit 30 ml Dichlormethan versetzt, in einen Scheidetrichter überführt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde im Vakuum eingeeengt und in einer Lösung aus 0,28 g Kaliumhydroxid in 5 ml Methanol aufgenommen und eine halbe Stunde zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung einrotiert und der Rückstand in Ethylacetat und 4 molarer wässriger Salzsäurelösung aufgenommen. Die organische Phase wurde zweimal mit 4 molarer wässriger Salzsäurelösung extrahiert. Die gesammelten Wasserphasen wurden mit Kaliumcarbonat auf pH 12 gebracht und daraufhin drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert.

(G) Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden [Eriks *et al.*, 1992]

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus 0,43 ml (5 mmol) Oxalylchlorid in 10 ml Dichlormethan auf unter $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Bei anhaltender Kühlung wurde ein Gemisch aus 0,75 ml (10,6 mmol) Dimethylsulfoxid und 2 ml Dichlormethan tropfenweise zum Ansatz gegeben und eine Viertelstunde gerührt. Dann wurden 4 mmol Alkohol in 4 ml Dichlormethan zum Ansatz getropft und eine halbe Stunde bei unter $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurden 3,05 ml (22 mmol) Triethylamin hinzugefügt und der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht. 12 ml Wasser wurden hinzugegeben und eine halbe Stunde gerührt. Die organische Phase wurde gesammelt und fünf Mal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das erhaltene Öl wurde ohne weitere Aufreinigung im folgenden Reaktionsschritt verwendet.

(H) Reduktive Aminierung von Aldehyden [Saur, 2007]

Ein Gemisch aus 1 mmol Amin und 1–1,5 mmol Aldehyd in 10 ml 1,2-Dichlorethan wurden unter Stickstoffatmosphäre für eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 0,375 g (1,75 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und für 15 Stunden weitergerührt. Anschließend wurde mit 15 ml 1 M wässriger Natriumhydroxidlösung gewaschen und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. Als Elutionsmittel wurde ein Gemisch aus Dichlormethan und 1–5 % Ammoniak-gesättigtem Methanol verwendet.

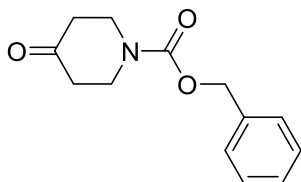
(I) Alkylierung von Aminen mit mesylierten Alkoholen [Bright & Coffman, 2004]

Ein Gemisch aus 0,54 mmol Alkohol, 3,8 ml Dichlormethan und 94,2 μl Triethylamin wurden mit einer Eis/Kochsalz-Mischung gekühlt. Unter Rühren wurden langsam 45,6 μl (5,9 mmol) Methansulfonylchlorid hinzugegeben und eine Viertelstunde bei anhaltender Kühlung weitergerührt. Im Anschluss wurden 10 ml einer 10%igen (m/V) vorgekühlten wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzugegeben und der Ansatz in einen Scheidetrichter überführt. Drei Mal wurde mit vorgekühltem Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Zugabe von 1,3 ml Toluol wurde das Dichlormethan im Vakuum abrotiert. Auf Verwendung eines warmen Wasserbads wurde verzichtet. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit 2 ml Acetonitril verdünnt und 0,33 mmol Amin sowie 106 mg Kaliumcarbonat hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für vier Stunden bei $33\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Am Folgetag wurde es im Vakuum eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. Als Elutionsmittel wurde ein Gemisch aus Dichlormethan und 3 % Ammoniak-gesättigtem Methanol verwendet.

5.1.3 Synthesevorschriften und Analytik einzelner Verbindungen

5.1.3.1 Thiazoloazepane

4-Oxo-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (1) [Carpino *et al.*, 1995]



Einem Gemisch aus 10,9 g (70,9 mmol) Piperidon Hydrochlorid Monohydrat und 39,5 g (285,8 mmol) Kaliumcarbonat in 140 ml Ethylacetat und 28 ml Wasser wurde über einen Zeitraum von zehn Minuten tropfenweise 10,7 ml (74,9 mmol) Chlorameisensäurebenzylester hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt, anschließend mit Wasser verdünnt und in den Scheidetrichter überführt. Die Wasserphase wurde entnommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert.

Ausbeute: 15,7 g (95 %)

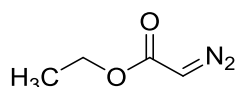
Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₃H₁₅N₁O₃

Molekulargewicht: 233,27 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.46 (t, *J* = 6,2 Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 3.80 (t, *J* = 6,3 Hz, 4H, Pip-2H, -6H), 5.18 (s, 2H, Ph-CH₂), 7.32 – 7.40 (m, 5H, Ph-5H).

Diazoessigsäureethylester (2) [Moore & Shuker, 2011]



12,8 g (91,7 mmol) Glycinethylester Hydrochlorid wurden in 23 ml Wasser und 82 ml Dichlormethan gerührt und mit einer Eis/Kochsalz-Mischung auf -10 °C gekühlt. Eine Lösung aus 7,1 g (102,9 mmol) Natriumnitrit in 23 ml Wasser wurde zum gekühlten Ansatz getropft, gefolgt von langsamer Zugabe von 8,4 ml wässriger Schwefelsäurelösung (5 % m/m). Nach zehnminütigem Rühren unter anhaltender Eiskühlung wurde der Ansatz auf eine vorgekühlte wässrige Natriumcarbonatlösung (5 % m/m) gegossen. Das Volumen der Natriumcarbonatlösung wurde so gewählt, dass ein basischer pH-Wert erreicht wurde. Das erhaltene Gemisch wurde in den Scheidetrichter überführt. Zunächst wurde die Wasserphase entnommen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und vorsichtig (Wasserbad nicht über 30 °C) im Vakuum einrotiert. Aufgrund der Flüchtigkeit, Instabilität und Toxizität des Produkts wurde auf eine weitere Trocknung verzichtet.

Ausbeute: 9,3 g (89 %)

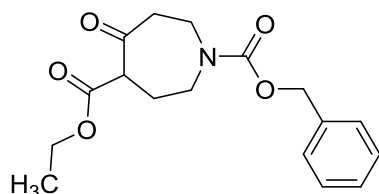
Aussehen: neongelbe Flüssigkeit

Summenformel: C₄H₇N₂O₂

Molekulargewicht: 115,11 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃), 4.20 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₃-CH₂), 4.72 (s, 1H, N₂-CH).

1-Benzyl-4-ethyl-5-oxoazepan-1,4-dicarboxylat (3a) [Davenport *et al.*, 2009]



16,4 g (70,3 mmol) 4-Oxopiperidin-1-carbonsäurebenzylester (**1**) wurden in einem Dreihalskolben in 140 ml Diethylether suspendiert und mit einem KPG-Rührer gerührt. Die Suspension wurde mithilfe eines Aceton/Flüssigstickstoff-Gemischs auf eine Temperatur von unter -70 °C gebracht. Über zwei Tropftrichter wurden unter fortlaufender Kühlung simultan und über einen Zeitraum von 30 Minuten 9,7 ml (75,4 mmol) Diazoessigsäureethylester (**2**) und 8,9 ml (72,1 mmol) Bortrifluoriddiethyletherat tropfenweise zum Ansatz gegeben. Nach einer Stunde wurde der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht und eine gesättigte wässrige Kaliumcarbonatlösung wurde so lange hinzuge tropft, bis keine Gasbildung mehr zu sehen war. Der Ansatz wurde in den Scheidetrichter überführt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Die Substanz wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt verwendet.

Ausbeute: 20,2 g (90 %)

Aussehen: gelbes Öl

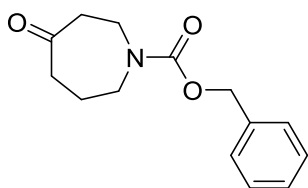
Summenformel: C₁₇H₂₁N₁O₅

Molekulargewicht: 319,36 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.01 – 2.11 (m, 2H, Azep-3H), 2.62 – 2.95 (m, 2H, Azep-6H), 3.35 – 3.96 (m, 5H, Azep-2H, -4H, -7H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₃-CH₂), 5.12 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H, Ph-CH₂), 7.30 – 7.42 (m, 5H, Ph-5H).

APCI-MS: 320 (M+H⁺, 100)

4-Oxoazepan-1-carbonsäurebenzylester (3) [Hester *et al.*, 2000]



24,0 g (75,1 mmol) 1-Benzyl-4-ethyl-5-oxoazepan-1,4-dicarboxylat (**3a**) wurden in 240 ml Ethanol gerührt. Zu der Lösung wurden 14,7 g (262,0 mmol) Kaliumhydroxid in 240 ml Wasser gegeben und der Ansatz zweieinhalb Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Ethanol abrotiert, der Rückstand mit 120 ml gesättigter Kochsalzlösung verdünnt und drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert.

Ausbeute: 16,0 g (86 %)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₄H₁₇N₁O₃

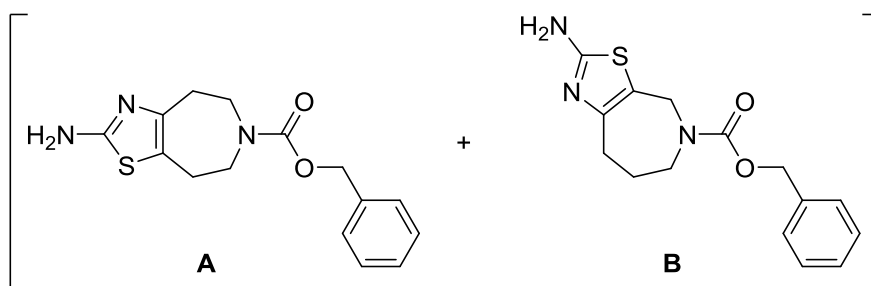
Molekulargewicht: 247,29 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.81 (dd, *J* = 11,9, 6,0 Hz, 2H, Azep-6H), 2.64 (dq, *J* = 11,5, 6,6, 5,7 Hz, 4H, Azep-3H, -5H), 3.65 (q, *J* = 5,6 Hz, 4H, Azep-2H, -7H), 5.12 (s, 2H, Ph-CH₂), 7.27 – 7.40 (m, 5H, Ph-5H).

APCI-MS: 248 (M+H⁺, 100)

2-Amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[4,5-d]azepin-6-carbonsäurebenzylester/

2-Amino-4,6,7,8-tetrahydro-5H-thiazolo[5,4-c]azepin-5-carbonsäurebenzylester (4)



20,5 g (82,9 mmol) 4-Oxoazepan-1-carbonsäurebenzylester (**3**) wurden in 700 ml Chloroform kräftig gerührt. Zum Ansatz wurden tropfenweise eine Bromlösung aus 4,25 ml Brom (82,9 mmol) in 80 ml Chloroform gegeben. Dabei wurde die Tropfgeschwindigkeit derart angepasst, dass der Ansatz möglichst entfärbt blieb. Nach beendeter Zugabe der Bromlösung wurde der Ansatz in einen Scheidetrichter überführt und mit wässriger Natriumthiosulfatlösung (10 % m/V) und wässriger Natriumcarbonatlösung (10 % m/V) gewaschen. Anschließend wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in Ethanol aufgenommen und mit

6,9 g (90.6 mmol) Thioharnstoff 15 Minuten gerührt und danach zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wurde nach dem Abkühlen filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde aus einem Gemisch aus Dichlormethan und Ethylacetat kristallisiert, der erhaltene Feststoff gesammelt und mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Methanol (Verhältnis 9:1) gewaschen. Durch Einengen der Mutterlaugen und Wiederholung des Kristallisiervorgangs konnte die Ausbeute erhöht werden. Das erhaltene Gemisch aus 2-Amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[4,5-*d*]azepin-6-carbonsäurebenzylester und 2-Amino-4,6,7,8-tetrahydro-5H-thiazolo[5,4-*c*]azepin-5-carbonsäurebenzylester (**5**) wurde ohne Trennung der Isomere im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt. In dem Gemisch liegt das [4,5-*d*]-Isomer (**A**) zum [5,4-*c*]-Isomer (**B**) in einem 58:42-Verhältnis vor.

Ausbeute: 10,1 g (40 %)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₁₅H₁₇N₃O₂S₁

Molekulargewicht: 303,38 g/mol

HPLC: Methode A

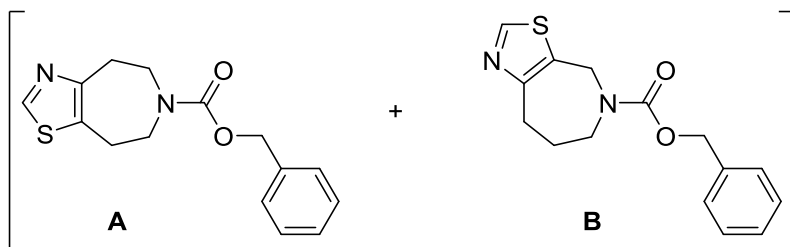
Retentionszeit: 17,65 min; AUC: 42,1 % (Isomer **B**)
18.93 min; AUC: 57,9 % (Isomer **A**)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.81 (q, J = 5.5 Hz, 2H, **B**-4-Thia-CH₂-CH₂), 2.68 – 2.82 (m, 6H, **A**-4-Thia-CH₂, **A**-5-Thia-CH₂, **B**-4-Thia-CH₂), 3.57 – 3.67 (m, 6H, **A**-4-Thia-CH₂-CH₂, **A**-5-Thia-CH₂-CH₂, **B**-4-Thia-CH₂-CH₂-CH₂), 4.41 (d, J = 9.3 Hz, 2H, **B**-5-Thia-CH₂), 5.07 (s, 2H, **A**-Ph-CH₂), 5.11 (s, 2H, **B**-Ph-CH₂), 7.26 – 7.42 (m, 5H, Ph-5H), 9.09 (s, 2H, Thia-NH₂).

ESI-MS: 304 (M+H⁺, 100)

4,5,7,8-Tetrahydro-6H-thiazolo[4,5-d]azepin-6-carbonsäurebenzylester/

4,6,7,8-Tetrahydro-5H-thiazolo[5,4-c]azepin-5-carbonsäurebenzylester (5)



1,8 g (5,94 mmol) **4** in 25 ml Tetrahydrofuran wurden mit 1,2 ml (8,91 mmol) Isopentylnitrit versetzt und zwei Stunden bei 60 °C gerührt. Danach wurde der Ansatz im Vakuum eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. Als Elutionsmittel wurde ein Gemisch aus Ethylacetat und *n*-Hexan (Verhältnis 4:6) verwendet. Die Substanz wurde ohne weitere Aufreinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 0,7 g (41 %)

Aussehen: rotes Öl

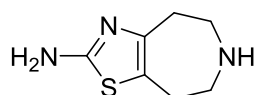
Summenformel: C₁₅H₁₆N₂O₂S₁

Molekulargewicht: 288,37 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H, **B**-4-Thia-CH₂-CH₂), 2.95 – 3.31 (m, 6H, **A**-4-Thia-CH₂, **A**-5-Thia-CH₂, **B**-4-Thia-CH₂), 3.66 – 3.85 (m, 6H, **A**-4-Thia-CH₂-CH₂, **A**-5-Thia-CH₂-CH₂, **B**-4-Thia-CH₂-CH₂-CH₂), 4.63 (d, J = 13.8 Hz, 2H, **B**-5-Thia-CH₂), 5.10 (s, 2H, **B**-Ph-CH₂), 5.19 (s, 2H, **A**-Ph-CH₂), 7.28 – 7.45 (m, 5H, Ph-5H), 8.48 – 8.58 (m, 1H, Thia-2H).

ESI-MS: 289 (M+H⁺, 100)

2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin (6) [Grell *et al.*, 1991]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (A) aus 2,65 g (8,73 mmol) **4** und 47 ml 5–6 N isopropanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 0,62 g (42 %)

Aussehen: gelbes Öl

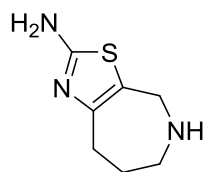
Summenformel: C₇H₁₁N₃S₁

Molekulargewicht: 169,25 g/mol

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.95 – 3.10 (m, 4H, 4-Thia-CH₂, 5-Thia-CH₂), 3.20 – 3.31 (m, 4H, 4-Thia-CH₂-CH₂, 5-Thia-CH₂-CH₂), 9.01 – 9.46 (m, 2H, Azep-NH₂) (HCl-Salz), 9.78 (s, 2H, Thia-NH₂).

ESI-MS: 170 (M+H⁺, 100)

2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[5,4-c]azepin (7) [Nakamoto *et al.*, 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (A) aus 2,65 g (8,73 mmol) **4** und 47 ml 5–6 N isopropanolischer Salzsäure. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

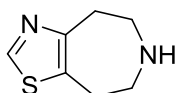
Ausbeute: 0,10 g (7 %)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₇H₁₁N₃S₁

Molekulargewicht: 169,25 g/mol

5,6,7,8-Tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin (8) [Heckel *et al.*, 1999]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (A) aus 1,4 g (4,85 mmol) **5** und 25 ml 5–6 N isopropanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 0,49 g (66 %)

Aussehen: braunes Öl

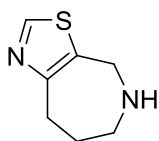
Summenformel: C₇H₁₀N₂S₁

Molekulargewicht: 154,23 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.21 (s, 1H, Azep-NH), 2.88 – 2.96 (m, 2H, 5-Thia-CH₂), 2.96 – 3.05 (m, 4H, 4-Thia-CH₂, 5-Thia-CH₂-CH₂), 3.06 – 3.14 (m, 2H, 4-Thia-CH₂-CH₂), 8.40 (s, 1H, Thia-2H).

ESI-MS: 155 (M+H⁺, 100)

5,6,7,8-Tetrahydro-4H-thiazolo[5,4-c]azepin (9)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (A) aus 1,4 g (4,85 mmol) **5** und 25 ml 5–6 N isopropanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 0,07 g (9 %)

Aussehen: braunes Öl

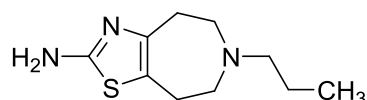
Summenformel: C₇H₁₀N₂S₁

Molekulargewicht: 154,23 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.75 (m, 2H, 4-Thia-CH₂-CH₂), 1.89 (s, 1H, Azep-NH), 3.05 – 3.11 (m, 2H, 4-Thia-CH₂), 3.15 – 3.22 (m, 2H, 4-Thia-CH₂-CH₂-CH₂), 3.99 (s, 2H, 5-Thia-CH₂), 8,38 (s, 1H, Thia-2H).

ESI-MS: 155 (M+H⁺, 100)

2-Amino-6-propyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin (10) [Griss *et al.*, 1970]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (B) aus 0,11 g (0,644 mmol) **6**, 0,27 g (1,95 mmol) Kaliumcarbonat und 1,7 ml (1,87 mmol) 1-Brompropan.

Ausbeute: 0,089 g (65 %)

Aussehen: blassbrauner Feststoff

Summenformel: C₁₀H₁₇N₃S₁

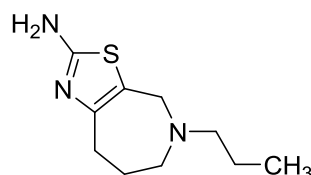
Molekulargewicht: 211,33 g/mol

HPLC: Methode B

Retentionszeit: 1,65 min; AUC: 90,1 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.48 – 1.63 (m, 2H, CH₃-CH₂), 2.55 – 2.64 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.70 – 2.95 (m, 8H, Azep-H), 4.78 (s, 2H, NH₂).

2-Amino-5-propyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[5,4-c]azepin (11)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (B) aus 0,47 g (2,79 mmol) **7**, 1,17 g (8,47 mmol) Kaliumcarbonat und 7,7 ml 1-Brompropan (8,45 mmol).

Ausbeute: 0,31 g (53 %)

Aussehen: gelber Feststoff

Summenformel: C₁₀H₁₇N₃S₁ x 0,15 C₁H₄O₁

Molekulargewicht: 211,33 g/mol

Schmelzpunkt: 107 °C (MeOH)

CHN: berechnet: C 56,36 H 8,21 N 19,43 S 14,82

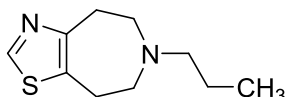
gefunden: C 56,52 H 8,37 N 19,47 S 14,65

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₃), 1.43 – 1.58 (m, 2H, CH₃-CH₂), 1.66 – 1.77 (m, 2H, 4-Thia-CH₂-CH₂), 2.43 – 2.53 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.73 – 2.82 (m, 2H, 4-Thia-CH₂), 3.08 – 3.16 (m, 2H, 4-Thia-CH₂-CH₂-CH₂), 3.79 (s, 2H, 5-Thia-CH₂), 4.89 (sbr, 2H, NH₂).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.0 (CH₃), 20,8 (CH₃-C), 22.4 (4-Thia-CH₂-C), 30.9 (4-Thia-C), 49.2 (5-Thia-C), 54.6 (4-Thia-CH₂-CH₂-C), 57.9 (CH₃-CH₂-C), 117.4 (Thia-C5), 151.1 (Thia-C4), 164,2 (Thia-C2).

ESI-MS: 212 (M+H⁺, 100)

6-Propyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin (12)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (B) aus 0,040 g (0,26 mmol) **8**, 0,11 g (0,80 mmol) Kaliumcarbonat und 0,07 ml (0,77 mmol) 1-Brompropan.

Ausbeute: 0,02 g (39 %)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₀H₁₆N₂S₁

Molekulargewicht: 196,31 g/mol

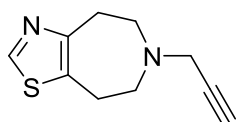
GC/MS: Totalionenstrom-Chromatogramm: Retentionszeit 7,26 min, AUC $\geq 99\%$, EI-Massenspektrum: 42 (C₂H₄N₁⁺, 48), 84 (C₅H₁₀N₁⁺, 54) 167 (C₈H₁₁N₂S₁⁺, 100), 196 (M⁺, 6)

HRMS: C₁₀H₁₇N₂S₁ berechnet: 197,1107; gefunden: 197,1107 Ionisierungsmethode: ESI

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH₃), 1.52 – 1.67 (m, 2H, CH₃-CH₂), 2.58 – 2.68 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.85 – 2.95 (m, 4H, 4-Thia-CH₂-CH₂, 5-Thia-CH₂-CH₂), 2.96 – 3.05 (m, 2H, 5-Thia-CH₂), 3.12 – 3.20 (m, 2H, 4-Thia-CH₂), 8.42 (s, 1H, Thia-2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.0 (CH₃), 20,1 (CH₃-C), 25.5 (5-Thia-C), 30.9 (4-Thia-C), 53.7 (5-Thia-CH₂-C), 54.8 (4-Thia-CH₂-C), 59.6 (CH₃-CH₂-C), 131.4 (Thia-C5), 148.2 (Thia-C4), 155.0 (Thia-C2).

6-(Prop-2-in-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin (13)



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 0,019 g (0,475 mmol) Natriumhydrid (60 % m/m Dispersion in Mineralöl) in 5 ml Tetrahydrofuran bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Hierzu wurde eine Lösung aus 0,060 g (0,389 mmol) **8** in 5 ml Tetrahydrofuran tropfenweise hinzugegeben. Nach zwei Stunden Rühren bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 0,052 ml (0,467 mmol) Propargylbromid (80 % m/m in Toluol) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Am nächsten Tag wurde der Ansatz im Vakuum eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. Als Elutionsmittel wurde ein Gemisch aus Dichlormethan und 1 % Ammoniak-gesättigtem Methanol verwendet. Die erhaltene Substanz wurde mit *n*-Hexan gewaschen.

Ausbeute: 0,04 g (53 %)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_1 \times 0,05 \text{C}_6\text{H}_{14}$

Molekulargewicht: 192,28 g/mol

CHN: berechnet: C 62,93 H 6,51 N 14,25 S 16,31

gefunden: C 62,83 H 6,20 N 13,97 S 16,02

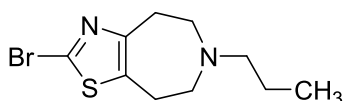
GC/MS: Totalionenstrom-Chromatogramm: Retentionszeit 7,49 min, AUC $\geq 99\%$, EI-Massenspektrum: 42 ($\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_1^+$, 100), 54 ($\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_1^+$, 40) 124 ($\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_1\text{S}_1^+$, 32), 192 (M^+ , 19)

HRMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}_1$ berechnet: 193,0794; gefunden: 193,0795 Ionisierungsmethode: ESI

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.24 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH), 2.79 – 2.88 (m, 4H, 4-Thia- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, 5-Thia- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.95 – 3.03 (m, 2H, 5-Thia- CH_2), 3.11 – 3.17 (m, 2H, 4-Thia- CH_2), 3.49 (dd, $J = 2.5, 0.9$ Hz, 2H, CH-C- CH_2), 8.41 (s, 1H, Thia-2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 26.3 (5-Thia-C), 31.7 (4-Thia-C), 49.0 (CH-C- CH_2), 53.7 (5-Thia- $\text{CH}_2\text{-C}$), 54.6 (4-Thia- $\text{CH}_2\text{-C}$), 73.4 (CH), 79.0 (CH-C), 131.2 (Thia-C5), 148.2 (Thia-C4), 154.9 (Thia-C2).

2-Brom-6-propyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin (14a)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (C) aus 0,081 g (0,38 mmol) **10**, 0,039 g (0,57 mmol) Natriumnitrit und 0,055 g (0,38 mmol) Kupfer(I)-bromid.

Ausbeute: 0,029 g (27 %)

Aussehen: braunes Öl

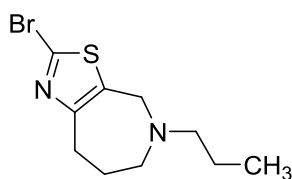
Summenformel: C₁₀H₁₅Br₁N₂S₁

Molekulargewicht: 275,21 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₃), 1.48 – 1.63 (m, 2H, CH₃-CH₂), 2.54 – 2.63 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.79 – 2.91 (m, 6H, 4-Thia-CH₂, 4-Thia-CH₂-CH₂, 5-Thia-CH₂-CH₂), 3.01 – 3.10 (m, 2H, 5-Thia-CH₂).

ESI-MS: 275 (M+H⁺, 98); 277 (M+H⁺, 100)

2-Brom-5-propyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]azepin (15a)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (C) aus 0,19 g (0,90 mmol) **11**, 0,093 g (1,35 mmol) Natriumnitrit und 0,129 g (0,90 mmol) Kupfer(I)-bromid.

Ausbeute: 0,09 g (36 %)

Aussehen: braunes Öl

Summenformel: C₁₀H₁₅Br₁N₂S₁

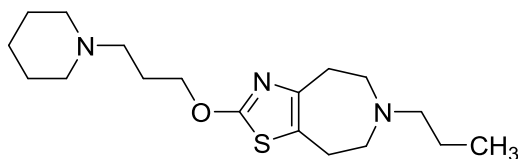
Molekulargewicht: 275,21 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.41 – 1.55 (m, 2H, CH₃-CH₂), 1.67 – 1.77 (m, 2H, 4-Thia-CH₂-CH₂), 2.39 – 2.47 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.96 – 3.04 (m, 2H, 4-Thia-CH₂), 3.10 – 3.17 (m, 2H, 4-Thia-CH₂-CH₂-CH₂), 3.89 (s, 2H, 5-Thia-CH₂).

APCI-MS: 275 (M+H⁺, 100); 277 (M+H⁺, 99)

5.1.3.2 Thiazolylether

2-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)-6-propyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin (14)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (D) aus 0,1 g (0,36 mmol) **14a**, 0,257 g (1,80 mmol) 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol und 0,086 g (2,16 mmol) Natriumhydrid (60 %).

Ausbeute: 0,03 g (25 %)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₈H₃₁N₃O₁S₁

Molekulargewicht: 337,53 g/mol

CHN: berechnet: C 64,05 H 9,26 N 12,45 S 9,50

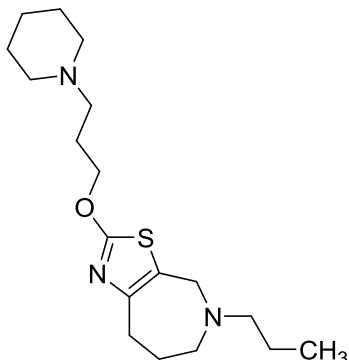
gefunden: C 63,87 H 9,35 N 12,30 S 9,35

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH₃), 1.43 (tt, J = 7,0, 2,8 Hz, 2H, Pip-4H), 1.47 – 1.64 (m, 6H, CH₃-CH₂, Pip-3H, -5H), 1.90 – 2.02 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 2.34 – 2.49 (m, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2H, -6H), 2.49 – 2.57 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.66 – 2.73 (m, 2H, 5-Thia-CH₂), 2.76 – 2.88 (m, 6H, 4-Thia-CH₂, 4-Thia-CH₂-CH₂, 5-Thia-CH₂-CH₂), 4.30 (t, J = 6,4 Hz, 2H, O-CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 12.0 (CH₃), 20.4 (CH₃-C), 24.4 (Pip-C4), 25.6 (5-Thia-C), 25.9 (Pip-C3, -C5), 26.5 (O-CH₂-C), 31.2 (4-Thia-C), 53.7 (4-Thia-CH₂-C), 54.6 (Pip-C2, -C6), 55.1 (5-Thia-CH₂-C), 55.8 (1-Pip-C), 59.1 (CH₃-CH₂-C), 69.8 (O-CH₂), 122.2 (Thia-C5), 147.4 (Thia-C4), 170.1 (Thia-C2).

ESI-MS: 170 (M+2H⁺, 100)

2-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)-5-propyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[5,4-c]azepin (15)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (D) aus 0,055 g (0,20 mmol) **15a**, 0,143 g (1,00 mmol) 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol und 0,048 g (1,21 mmol) Natriumhydrid (60 %).

Ausbeute: 0,015 g (22 %)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₈H₃₁N₃O₁S₁

Molekulargewicht: 337,53 g/mol

CHN: berechnet: C 64,05 H 9,26 N 12,45 S 9,50

gefunden: C 63,85 H 9,31 N 12,20 S 9,20

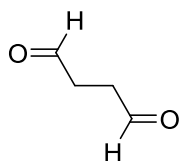
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH₃), 1.37 – 1.53 (m, 4H, CH₃-CH₂, Pip-4H), 1.60 (p, J = 5,6 Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.70 (ddt, J = 11,3, 8,0, 4,1 Hz, 2H, 4-Thia-CH₂-CH₂), 1.91 – 2.05 (m, 2H, O-CH₃-CH₂), 2.33 – 2.52 (m, 8H, 1-Pip-CH₂, CH₃-CH₂-CH₂, Pip-2H, -6H), 2.76 – 2.87 (m, 2H, 4-Thia-CH₂), 3.03 – 3.13 (m, 2H, 4-Thia-CH₂-CH₂-CH₂), 3.75 (s, 2H, 5-Thia-CH₂), 4.32 (t, J = 6,4 Hz, 2H, O-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 12.0 (CH₃), 20.9 (CH₃-C), 22.6 (4-Thia-CH₂-C), 24.4 (Pip-C4), 25.9 (Pip-C3, -C5), 26.5 (O-CH₂-C), 31.3 (4-Thia-C), 49.5 (5-Thia-C), 54.7 (Pip-C2, -C6), 54.7 (4-Thia-CH₂-CH₂-C), 55.8 (1-Pip-C), 58.0 (CH₃-CH₂-C), 70.0 (O-CH₂), 119.9 (Thia-C5), 149.3 (Thia-C4), 170.4 (Thia-C2).

ESI-MS: 170 (M+2H⁺, 100)

5.1.3.3 Bisverbindung

Succinaldehyd (**16a**) [Froehlich *et al.*, 2015]



2,0 g (15,1 mmol) 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran wurden in 10 ml 0,1 M wässriger Salzsäurelösung für eine Stunde bei 90 °C gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung neutralisiert und im Scheidetrichter drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Das erhaltene Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung sofort im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 0,2 g (15 %)

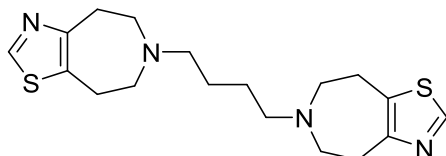
Aussehen: gelbe Flüssigkeit

Summenformel: C₄H₆O₂

Molekulargewicht: 86,09 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.80 (s, 4H, O=CH-CH₂), 9.82 (s, 2H, O=CH).

1,4-Bis(4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[4,5-d]azepin-6-yl)butan (**16**)



0,10 g (0,648 mmol) **9** wurden in 3 ml 1,2-Dichlorethan unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Tropfenweise wurde eine Lösung aus 0,028 g (0,325 mmol) **16a** in 1,5 ml 1,2-Dichlorethan hinzugegeben. Nach einer halben Stunde wurden 0,193 g (0,911 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zum Ansatz gegeben und über Nacht gerührt. Am Folgetag wurde der Ansatz eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. Als Elutionsmittel wurde ein Gemisch aus Dichlormethan und 3 % Ammoniak-gesättigtem Methanol verwendet. Die Substanz wurde anschließend aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 0,05 g (21 %)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₁₈H₂₆N₄S₂

Molekulargewicht: 362,55 g/mol

Schmelzpunkt: 112 °C (Et₂O)

CHN: berechnet: C 59,63 H 7,23 N 15,45 S 17,69

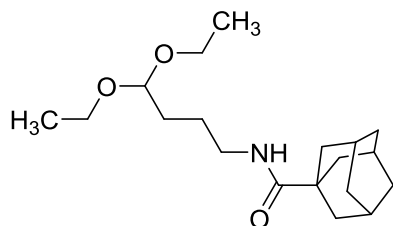
gefunden: C 59,86 H 7,52 N 15,29 S 17,49

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.53 – 1.70 (m, 4H, 1-Azep-CH₂-CH₂-CH₂), 2.68 (m, 4H, 1-Azep-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 2.82 – 2.95 (m, 8H, 4-Thia-CH₂, 5-Thia-CH₂), 2.99 (m, 4H, 5-Thia-CH₂-CH₂), 3.10 – 3.21 (m, 4H, 4-Thia-CH₂-CH₂), 8.43 (s, 2H, Thia-2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 25.0 (1-Azep-CH₂-CH₂-CH₂), 25.6 (5-Thia-C), 31,1 (4-Thia-C), 53.7 (5-Thia-CH₂-C), 54.9 (4-Thia-CH₂-C), 57.4 (1-Azep-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 131.4 (Thia-C5), 148.2 (Thia-C4), 155.0 (Thia-C2).

5.1.3.4 Bitopische Verbindungen

Adamantan-1-carbonsäure-(4,4-diethoxybutyl)amid (**17a**) [Saur, 2007]



0,47 g (2,6 mmol) Adamantan-1-carbonsäure wurden für anderthalb Stunden in 2 ml Thionylchlorid bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde das Thionylchlorid abdestilliert und der Rückstand in 2 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 1,5 ml Triethylamin versetzt und 0,46 ml (2,6 mmol) 4,4-Diethoxybutylamin tropfenweise hinzugefügt. Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am Folgetag wurden 5 ml Dichlormethan hinzugefügt und zwei Mal mit 1 molarer wässriger Salzsäurelösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 0,69 g (82 %)

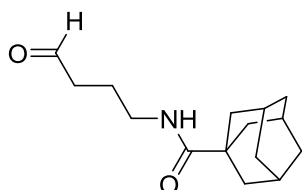
Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₉H₃₃N₁O₃

Molekulargewicht: 323,48 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (dt, *J* = 10.5, 7.0 Hz, 6H, CH₃), 1.35 – 1.68 (m, 4H, CONH-CH₂-CH₂-CH₂), 1.67 – 1.78 (m, 6H, Adamantyl-H), 1.80 – 1.87 (m, 6H, Adamantyl-H), 1.95 – 2.08 (m, 3H, Adamantyl-H), 3.21 – 3.32 (m, 2H, CONH-CH₂), 3.42 – 3.76 (m, 4H, CH₃-CH₂), 4.48 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, CONH-CH₂-CH₂-CH₂-CH), 5.75 (s, 1H, CONH).

Adamantan-1-carbonsäure-(4-oxobutyl)amid (**17b**)



0,053 g (0,16 mmol) **17a** wurden in 0,5 ml Ethanol gelöst und eine Mischung aus 0,2 ml Essigsäure und 0,2 ml 2 molare wässrige Salzsäure hinzugegeben. Nach zweieinhalb Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde im Vakuum auf etwa das halbe Ausgangsvolumen eingeeengt. Nach dem Hinzufügen von 5 ml Wasser wurde drei Mal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

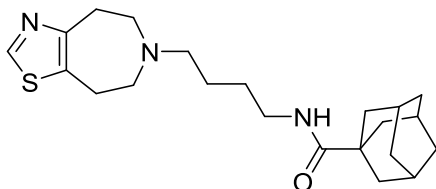
Ausbeute: 0,040 g (100 %)

Aussehen: klares Öl

Summenformel: C₁₅H₂₃N₁O₂

Molekulargewicht: 249,35 g/mol

***N*-(4-(4,5,7,8-Tetrahydro-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]azepin-6-yl)butyl)adamantan-1-carbonsäureamid (17)**



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (H) aus 0,040 g (0,26 mmol) **8** und 0,097 g (0,39 mmol) **17b**.

Ausbeute: 0,055 g (54 %)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₂₂H₃₃N₃O₅

Molekulargewicht: 387,59 g/mol

HRMS: ber.: 388.2417 gef.: 388.2420

HPLC: Methode B

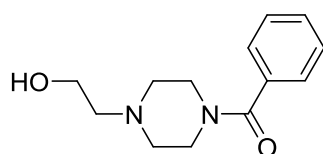
Retentionszeit: 8,37 min; AUC: ≥99 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48 – 1.63 (m, 4H, CONH-CH₂-CH₂-CH₂), 1.64 – 1.78 (m, 6H, Adamantyl-H), 1.84 (d, J = 2.9 Hz, 6H, Adamantyl-H), 2.03 (p, J = 3.0 Hz, 3H, Adamantyl-H), 2.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CONH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 2.84 – 2.93 (m, 4H, 4-Thia-CH₂, 5-Thia-CH₂), 2.94 – 3.01 (m, 2H, 5-Thia-CH₂-CH₂), 3.10 – 3.17 (m, 2H, 4-Thia-CH₂-CH₂), 3.27 (q, J = 6.5 Hz, 2H, CONH-CH₂), 5.71 (sbr, 1H, CONH), 8.42 (s, 1H, Thia-2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 24.2 (CONH-CH₂-CH₂-C), 25.2 (5-Thia-C), 27.7 (4-Thia-C), 28.3 (Adamantyl-C3,-C5,-C8), 30.7 (CONH-CH₂-C), 36.7 (Adamantyl-C4,-C9,-C10), 39.0 (Adamantyl-C1), 39.5 (Adamantyl-C2,-C6,-C7), 40.7 (CONH-C), 53.6 (5-Thia-CH₂-C), 54.8 (4-Thia-CH₂-C), 56.8 (CONH-CH₂-CH₂-CH₂-C), 131.3 (Thia-C5), 148.4 (Thia-C4), 154.9 (Thia-C2), 178.1 (CONH).

ESI-MS: 388 (M+H⁺, 100)

2-(4-Benzoylpiperazin-1-yl)ethanol (18a) [Cymerman-Craig *et al.*, 1955]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (E) aus 1,4 g (7,36 mmol) 1-Benzoylpiperazin und 1,56 ml (22,08 mmol) Bromethanol.

Ausbeute: 0,90 g (52 %)

Aussehen: gelbes Öl

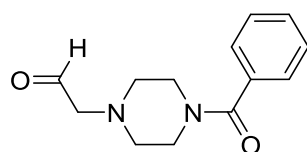
Summenformel: C₁₃H₁₈N₂O₂

Molekulargewicht: 234,30 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.18 – 2.88 (m, 6H, 1-Pipera-CH₂, Pipera-2H, -6H), 3.42 – 3.99 (m, 6H, O-CH₂, Pipera-3H, -5H), 7.32 – 7.46 (m, 5H, 5 Ph-H).

ESI-MS: 235 (M+H⁺, 100)

4-(Benzoylpiperazin-1-yl)acetaldehyd (18b) [Saur, 2007]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (G) aus 0,38 g (1,6 mmol) **18a**.

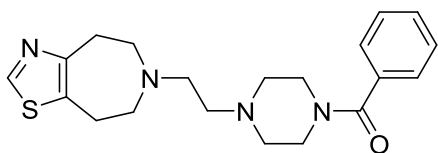
Ausbeute: 0,26 g (70 %)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₃H₁₆N₂O₂

Molekulargewicht: 232,28 g/mol

Phenyl(4-(2-(4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[4,5-d]azepin-6-yl)ethyl)piperazin-1-yl)methanon (18)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (H) aus 0,20 g (1,3 mmol) **8** und 0,26 g (1,1 mmol) **18b**.

Ausbeute: 0,08 g (13 %)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: $C_{20}H_{26}N_4O_1S_1 \times 2 C_2H_2O_4$

Molekulargewicht: 550,60 g/mol

Schmelzpunkt: 194 °C (EtOH)

CHN: berechnet: C 52,36 H 5,49 N 10,18 S 5,82

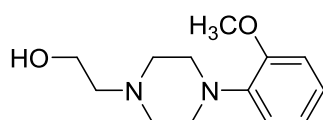
gefunden: C 51,99 H 5,33 N 10,04 S 5,63

¹H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 2.46 (sbr, 2H, Pipera-2H, -6H), 2.55 – 2.64 (m, 4H, 1-Pipera- CH_2 , Pipera-2H, -6H), 2.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, 1-Pipera- CH_2-CH_2), 2.90 – 2.94 (m, 2H, 5-Thia- CH_2), 2.94 – 2.99 (m, 4H, 4-Thia- CH_2 , 5-Thia- CH_2-CH_2), 3.10 – 3.16 (m, 2H, 4-Thia- CH_2-CH_2), 3.44 (s, 2H, Pipera-3H, -5H), 3.80 (s, 2H, Pipera-3H, -5H), 7.33 – 7.48 (m, 5H, 5-Ph-H), 8.42 (s, 1H, Thia-2H).

¹³C NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ 21.1 (5-Thia-C), 26.4 (4-Thia-C), 51.0 (5-Thia- CH_2-C), 52.0 (Pipera-C2, -C6), 52.1 (1-Pipera- CH_2-C), 52.2 (Pipera-C3, -C5), 52.4 (4-Thia- CH_2-C), 53.3 (1-Pipera-C), 127.1 (Thia-C5), 128.7 (Ph-C2, -C6), 129.9 (Ph-C3, -C5), 130.2 (Ph-C4), 135.7 (Ph-C1), 150.7 (Thia-C4), 152.9 (Thia-C2), 163.3 (COOH), 169.2 (Ph-CO).

ESI-MS: 371 ($M+H^+$, 100)

2-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)ethan-1-ol (19a) [Mann & Willcox, 1958]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (E) aus 5 g (26 mmol) 1-(2-Methoxyphenyl)-piperazin-Hydrochlorid und 3,1 ml (44 mmol) Bromethanol.

Ausbeute: 3,2 g (52 %)

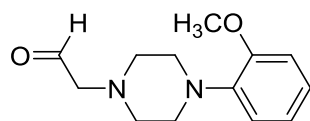
Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₁₃H₂₀N₂O₂

Molekulargewicht: 236,32 g/mol

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.08 (s, 2H, 1-Pipera-CH₂), 3.23 (sbr, 4H, Pipera-2H, -6H), 3.33 (sbr, 4H, Pipera-3H, -5H), 3.72 – 3.78 (m, 2H, O-CH₂), 3.79 (s, 4H, OCH₃), 6.85 – 7.08 (m, 5H, 4 Ph-H).

2-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)acetaldehyd (19b) [Saur, 2007]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (G) aus 0,13 g (5,6 mmol) **19a**.

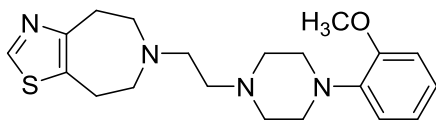
Ausbeute: 0,027 g (21 %)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₃H₁₈N₂O₂

Molekulargewicht: 234,30 g/mol

6-(2-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)ethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin (19)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (H) aus 0,015 g (0,097 mmol) **8** und 0,027 g (0,115 mmol) **19b**.

Ausbeute: 0,02 g (36 %)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: $C_{20}H_{28}N_4O_1S_1 \times 2,25 C_2H_2O_4$

Molekulargewicht: 575,12 g/mol

CHN: berechnet: C 51,17 H 5,70 N 9,74 S 5,57

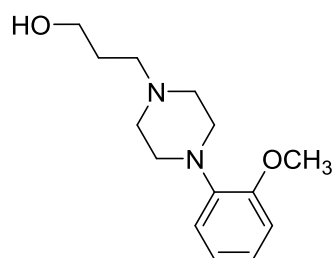
gefunden: C 51,00 H 5,91 N 9,62 S 5,70

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 3.22 – 3.40 (m, 4H, 1-Pipera-CH₂, 1-Pipera-CH₂-CH₂), 3.41 – 3.45 (m, 4H, 4-Thia-CH₂, 5-Thia-CH₂), 3.49 (sbr, 4H, Pipera-2H, -6H), 3.53 – 3.61 (m, 2H, 5-Thia-CH₂-CH₂), 3.69 (sbr, 4H, Pipera-3H, -5H), 3.73 – 3.83 (m, 2H, 4-Thia-CH₂-CH₂), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 7.00 – 7.22 (m, 2H, Ph-5H, -6H), 7.22 – 7.45 (m, 2H, Ph-3H, -4H), 8.83 (s, 1H, Thia-2H).

¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ 20.9 (5-Thia-C), 25.3 (4-Thia-C), 49.8 (Pipera-C2, -C6), 50.4 (5-Thia-CH₂-C), 50.7 (4-Thia-CH₂-C), 51.7 (Pipera-C3, -C5), 53.0 (1-Pipera-CH₂-C), 54.1 (1-Pipera-C), 55.5 (O-CH₃), 112.4 (Ph-C6), 119.5 (Ph-C3), 121.3 (Ph-C4), 127.8 (Ph-C5), 130.1 (Thia-C5), 134.5 (Ph-C1), 150.4 (Ph-C2), 151.7 (Thia-C4), 152.6 (Thia-C2), 165.9 (COOH).

ESI-MS: 187 (M+2H⁺, 100), 373 (M+H⁺, 51)

3-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)propan-1-ol (20a) [Holbert & Grote, 1956]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (E) aus 5 g (26 mmol) 1-(2-Methoxyphenyl)-piperazin-Hydrochlorid und 5,0 ml (60 mmol) 3-Chlorpropan-1-ol.

Ausbeute: 2,3 g (35 %)

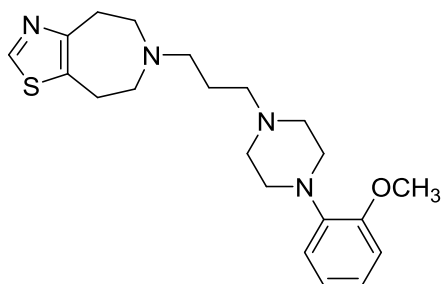
Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₁₄H₂₂N₂O₂

Molekulargewicht: 250,34 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.79 – 1.90 (m, 2H, 1-Pipera-CH₂-CH₂), 2.77 – 2.85 (m, 2H, 1-Pipera-CH₂), 2.89 (sbr, 4H, Pipera-2H, -6H), 3.18 (sbr, 4H, Pipera-3H, -5H), 3.81 – 3.90 (m, 5H, O-CH₂, OCH₃), 6.83 – 7.07 (m, 4H, 4 Ph-H).

6-(3-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin (20)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (I) aus 0,051 g (0,33 mmol) **8** und 0,135 g (0,54 mmol) **20a**.

Ausbeute: 0,058 g (28 %)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₂₁H₃₀N₄O₁S₁ x 2 C₄H₄O₄

Molekulargewicht: 618,70 g/mol

Schmelzpunkt: 166 °C (EtOH)

CHN: berechnet: C 56,30 H 6,19 N 9,06 S 5,18

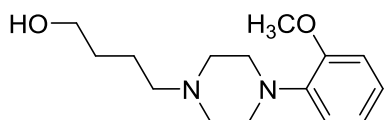
gefunden: C 56,05 H 6,41 N 8,80 S 5,08

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 2.27 (s, 2H, 1-Pipera-CH₂-CH₂), 3.31 (s, 12H, 1-Pipera-CH₂, 1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂, Pipera-H) (teilweise verdeckt vom MeOH-Signal), 3.44 (s, 4H, 4-Thia-CH₂, 5-Thia-CH₂), 3.52 (s, 4H, 4-Thia-CH₂-CH₂, 5-Thia-CH₂-CH₂), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.27 (s, 4H, CH-COOH), 6.88 – 7.14 (m, 4H, Ph-H), 8.75 (s, 1H, Thia-2H).

¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 20.7 (1-Pipera-CH₂-C), 22.6 (5-Thia-C), 27.6 (4-Thia-C), 49.6 (Pipera-C2, -C6), 53.7 (Pipera-C3, -C5), 54.0 (1-Pipera-CH₂-CH₂-C), 54.9 (5-Thia-CH₂-C), 55.0 (4-Thia-CH₂-C), 55.2 (1-Pipera-C), 56.0 (O-CH₃), 113.0 (Ph-C6), 120.0 (Ph-C3), 122.2 (Ph-C4), 125.6 (Ph-C5), 131.5 (Thia-C5), 135.9 (C-COOH), 140.5 (Ph-C1), 152.6 (Ph-C2), 153.3 (Thia-C4), 154.0 (Thia-C2), 170.8 (COOH).

ESI-MS: 194,4 (M+2H⁺, 50), 387,5 (M+H⁺, 100)

4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butan-1-ol (21a) [Parcell, 1959]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (F) aus 0,47 g 1-(2-Methoxyphenyl)piperazin-Hydrochlorid (2,05 mmol) und 0,60 ml (4,1 mmol) 4-Brombutylacetat.

Ausbeute: 0,21 g (39 %)

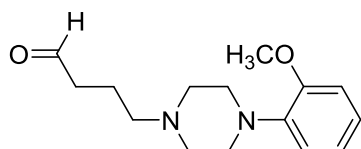
Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₁₅H₂₄N₂O₂

Molekulargewicht: 264,37 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.67 – 1.77 (m, 4H, 1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂), 2.48 – 2.55 (m, 2H, 1-Pipera-CH₂), 2.77 (sbr, 4H, Pipera-2H, -6H), 3.15 (sbr, 4H, Pipera-3H, -5H), 3.57 – 3.63 (m, 2H, O-CH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.81 – 7.04 (m, 4H, 4 Ph-H).

4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyraldehyd (21b) [Saur, 2007]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (G) aus 0,21 g (0,79 mmol) **21a**.

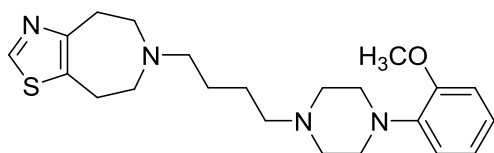
Ausbeute: 0,13 g (62 %)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₅H₂₂N₂O₂

Molekulargewicht: 262,35 g/mol

6-(4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin (21)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (H) aus 0,043 g (0,279 mmol) **8** und 0,113 g (0,431 mmol) **21b**.

Ausbeute: 0,053 g (33 %)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: $C_{22}H_{32}N_4O_1S_1 \times 2 C_2H_2O_4$

Molekulargewicht: 580,67 g/mol

Schmelzpunkt: 188 °C (Et₂O)

CHN: berechnet: C 53,78 H 6,25 N 9,65 S 5,52

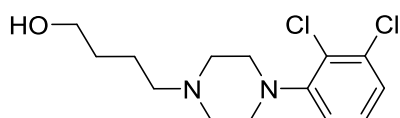
gefunden: C 53,54 H 6,49 N 9,38 S 5,37

¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 1.91 (s, 4H, 1-Pipera-CH₂-CH₂, 1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂), 3.24 – 3.28 (m, 4H, 1-Pipera-CH₂, 1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 3.33 – 3.50 (m, 12H, 4-Thia-CH₂, 4-Thia-CH₂-CH₂, 5-Thia-CH₂, 5-Thia-CH₂-CH₂, Pipera-2H, -6H) (teilweise verdeckt vom MeOH-Signal), 3.59 (d, J = 9.2 Hz, 4H, Pipera-3H, -5H), 3.86 (s, 3H, O-CH₃), 6.87 – 7.09 (m, 4H, Ph-H), 8.75 (s, 1H, Thia-2H).

¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 22.2 (1-Pipera-CH₂-CH₂-C), 22.5 (1-Pipera-CH₂-C), 25.3 (5-Thia-C), 27.1 (4-Thia-C), 48.9 (Pipera-C2, -C6) (teilweise verdeckt vom MeOH-Signal), 53.6 (Pipera-C3, C5), 53.8 (1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂-C), 54.9 (1-Pipera-C), 56.0 (O-CH₃), 57.0 (5-Thia-CH₂-C), 57.1 (4-Thia-CH₂-C), 112.9 (Ph-C6), 120.0 (Ph-C3), 122.2 (Ph-C4), 125.5 (Ph-C5), 131.4 (Thia-C5), 140.6 (Ph-C1), 152.6 (Ph-C2), 153.3 (Thia-C4), 154.0 (Thia-C2), 166.8 (COOH).

ESI-MS: 201 (M+2H⁺, 100), 401 (M+H⁺, 67)

4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butan-1-ol (22a) [Luo & Li, 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (F) aus 0,46 g (3,4 mmol) 1-(2,3-Dichlorphenyl)-piperazin und 1,0 ml (6,8 mmol) 4-Brombutylacetat.

Ausbeute: 0,34 g (33 %)

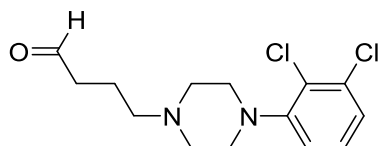
Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₄H₂₀Cl₂N₂O₁

Molekulargewicht: 303,23 g/mol

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 1.59 – 1.72 (m, 2H, 1-Pipera-CH₂-CH₂), 1.83 – 1.98 (m, 2H, 1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂), 3.09 – 3.75 (m, 12H, 1-Pipera-CH₂, O-CH₂, Pipera-H), 7.17 (dd, *J* = 6.2, 3.4 Hz, 1H, Ph-6H), 7.27 – 7.35 (m, 2H, Ph-4H, -5H).

4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyraldehyd (22b) [Saur, 2007]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (G) aus 0,43 g (1,42 mmol) **22a**.

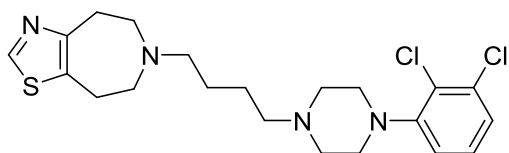
Ausbeute: 0,30 g (70 %)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₄H₁₈Cl₂N₂O₁

Molekulargewicht: 301,21 g/mol

6-(4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin (22)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (H) aus 0,016 g (0,10 mmol) **8** und 0,037 g (0,12 mmol) **22b**.

Ausbeute: 0,025 g (37 %)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: $C_{21}H_{28}Cl_2N_4S_1 \times 2 C_4H_4O_4$

Molekulargewicht: 671,58 g/mol

Schmelzpunkt: 157 °C (EE)

CHN: berechnet: C 51,86 H 5,40 N 8,34 S 4,77

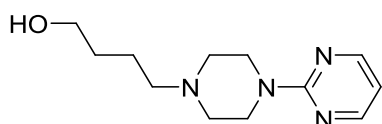
gefunden: C 51,59 H 5,37 N 8,04 S 4,37

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 1.94 (sbr, 4H, 1-Pipera-CH₂-CH₂, 1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂), 3.36 (sbr, 12H, Pipera-2H, -6H, 1-Pipera-CH₂, 1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, 4-Thia-CH₂, 5-Thia-CH₂), 3.48 (sbr, 4H, 4-Thia-CH₂-CH₂, 5-Thia-CH₂-CH₂), 3.53 – 3.64 (m, 4H, Pipera-3H, -5H), 6.27 (s, 4H, CH-COOH), 7.16 (dd, J = 6.3, 3.3 Hz, 1H, Ph-6H), 7.30 (q, J = 3.8, 2.9 Hz, 2H, Ph-4H, -5H), 8.75 (s, 1H, Thia-2H).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ 22.4 (5-Thia-C), 22.5 (1-Pipera-CH₂-CH₂-C), 22.6 (1-Pipera-CH₂-C), 27.3 (4-Thia-C), 49.7 (Pipera-C2, -C6), 53.6 (Pipera-C3, -C5), 53.9 (1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂-C), 55.0 (1-Pipera-C), 57.1 (5-Thia-CH₂-C), 57.3 (4-Thia-CH₂-C), 120.6 (Ph-C6), 127.1 (Thia-C5), 128.6 (Ph-C4), 129.4 (Ph-C5), 131.4 (Ph-C2), 135.1 (Ph-C3), 136.5 (C-COOH), 150.8 (Ph-C1), 152.7 (Thia-C4), 153.2 (Thia-C2), 170.9 (COOH).

APCI-MS: 439 (M+H⁺, 100), 441 (M+H⁺, 72)

4-(4-(Pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)butan-1-ol (23a) [Patoiseau *et al.*, 1998]



Die Synthese erfolgte aus 1,3 g (7,9 mmol) 1-(Pyrimidin-2-yl)piperazin und 2,3 ml (15,7 mmol) 4-Brombutylacetat.

Ausbeute: 1,4 g (75 %)

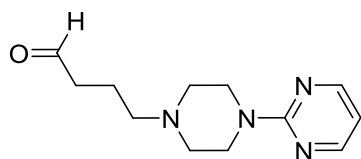
Aussehen: gelblicher Feststoff

Summenformel: C₁₂H₂₀N₄O₁

Molekulargewicht: 236,32 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.70 (p, *J* = 2.5 Hz, 4H, 1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂), 2.43 (td, *J* = 4.8, 4.1, 2.6 Hz, 2H, 1-Pipera-CH₂), 2.52 – 2.61 (m, 4H, Pipera-2H, -6H), 3.60 (ddd, *J* = 5.0, 3.4, 1.8 Hz, 2H, O-CH₂), 3.82 – 3.92 (m, 4H, Pipera-3H, -5H), 6.48 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, Pyrimid-5H), 8.29 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, Pyrimid-4H, -6H).

4-(4-(Pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)butyraldehyd (23b)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (G) aus 0,27 g (1,14 mmol) **23a**.

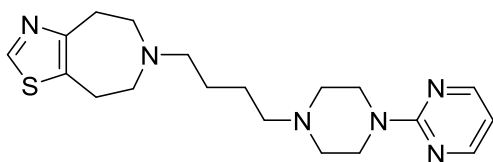
Ausbeute: 0,20 g (75 %)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₂H₁₈N₄O₁

Molekulargewicht: 234,30 g/mol

6-(4-(4-(Pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)butyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin (23)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (H) aus 0,072 g (0,47 mmol) **8** und 0,136 g (0,58 mmol) **23b**.

Ausbeute: 0,021 g (7 %)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₁₉H₂₈N₆S₁ x 2 C₄H₄O₄

Molekulargewicht: 604,68 g/mol

Schmelzpunkt: 176 °C (EE)

CHN: berechnet: C 53,63 H 6,00 N 13,90 S 5,30

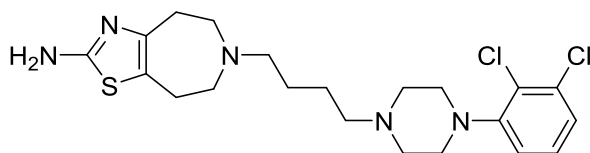
gefunden: C 53,43 H 6,15 N 13,97 S 5,25

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 1.92 (sbr, 4H, 1-Pipera-CH₂-CH₂, 1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂), 3.23 (sbr, 2H, 1-Pipera-CH₂), 3.32 – 3.41 (m, 10H, 1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, 4-Thia-CH₂, 4-Thia-CH₂-CH₂, 5-Thia-CH₂, 5-Thia-CH₂-CH₂), 3.56 – 3.64 (m, 4H, Pipera-2H, -6H), 4.12 (sbr, 4H, Pipera-3H, -5H), 6.26 (s, 4H, CH-COOH), 6.72 (t, J = 4.8 Hz, 1H, Pyrimid-5H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 2H, Pyrimid-4H, -6H), 8.75 (s, 1H, Thia-2H).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ 22.3 (1-Pipera-CH₂-C, 1-Pipera-CH₂-CH₂-C), 22.5 (5-Thia-C), 27.2 (4-Thia-C), 42.2 (Pipera-C2, -C6), 52.8 (Pipera-C3, -C5), 53.8 (1-Pipera-CH₂-CH₂-C), 55.0 (1-Pipera-C), 57.2 (4-Thia-CH₂-C, 5-Thia-CH₂-C), 112.8 (Pyrimid-C5), 131.4 (Thia-C5), 136.5 (C-COOH), 152.7 (Thia-C4), 153.1 (Thia-C2), 159.3 (Pyrimid-C4, -C6), 162.2 (Pyrimid-C2), 170.9 (COOH).

ESI-MS: 187 (M+2H⁺, 56), 373 (M+H⁺, 100)

6-(4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-amin (24)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (H) aus 0,13 g (0,77 mmol) **6** und 0,3 g (1,0 mmol) **22b**.

Ausbeute: 0,02 g (6 %)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₂₁H₂₉Cl₂N₅S₁

Molekulargewicht: 454,46 g/mol

Schmelzpunkt: 146 °C (Et₂O)

CHN: berechnet: C 55,50 H 6,43 N 15,41 S 7,05

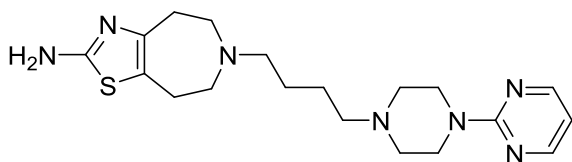
gefunden: C 55,30 H 6,44 N 15,33 S 6,79

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.54 (p, J = 3.3 Hz, 4H, 1-Pipera-CH₂-CH₂, 1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂), 2.38 – 2.47 (m, 2H, 1-Pipera-CH₂), 2.54 – 2.65 (m, 6H, 1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, Pipera-2H,-6H), 2.66 – 2.72 (m, 2H, 5-Thia-CH₂), 2.80 (s, 4H, 4-Thia-CH₂, 5-Thia-CH₂-CH₂), 2.82 – 2.89 (m, 2H, 4-Thia-CH₂-CH₂), 3.06 (s, 4H, Pipera-3H, -5H), 4.80 (s, 2H, NH₂), 6.94 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 1H, Ph-6H), 7.10 – 7.15 (m, 2H, Ph-4H, -5H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 24.9 (5-Thia-C), 25.3 (1-Pipera-CH₂-C, 1-Pipera-CH₂-CH₂-C), 31.0 (4-Thia-C), 51.4 (Pipera-C2, -C6), 53.4 (Pipera-C3, -C5), 53.7 (1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂-C), 55.2 (1-Pipera-C), 56.8 (5-Thia-CH₂-C), 58.6 (4-Thia-CH₂-C), 118.7 (Ph-C6), 120.5 (Thia-C5), 124.6 (Ph-C4), 127.5 (Ph-C5), 127.6 (Ph-C2), 134.1 (Ph-C3), 149.1 (Thia-C4), 151.4 (Ph-C1), 163.6 (Thia-C2).

ESI-MS: 228 (M+2H⁺, 100), 229 (M+2H⁺, 71), 455 (M+H⁺, 98), 457 (M+H⁺, 62)

6-(4-(4-(Pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)butyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-amin (25)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (H) aus 0,045 g (0,266 mmol) **6** und 0,08 g (0,341 mmol) **23b**.

Ausbeute: 0,011 g (11 %)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₁₉H₂₉N₇S₁

Molekulargewicht: 387,55 g/mol

Schmelzpunkt: 136 °C (Et₂O)

CHN: berechnet: C 58,89 H 7,54 N 25,30 S 8,27

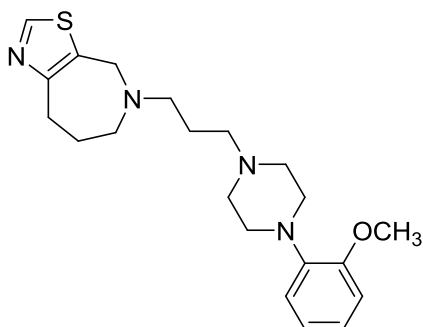
gefunden: C 58,67 H 7,40 N 25,01 S 8,02

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.55 (p, J = 3.4 Hz, 4H, 1-Pipera-CH₂-CH₂, 1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂), 2.39 (sbr, 2H, 1-Pipera-CH₂), 2.49 (t, J = 5.1 Hz, 4H, Pipera-2H, -6H), 2.59 (sbr, 2H, 1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 2.66 – 2.73 (m, 2H, 5-Thia-CH₂), 2.80 (sbr, 4H, 4-Thia-CH₂, 5-Thia-CH₂-CH₂), 2.82 – 2.91 (m, 2H, 4-Thia-CH₂-CH₂), 3.82 (t, J = 5.1 Hz, 4H, Pipera-3H, -5H), 4.66 (sbr, 2H, NH₂), 6.47 (t, J = 4.7 Hz, 1H, Pyrimid-5H), 8.29 (d, J = 4.7 Hz, 2H, Pyrimid-4H, -6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 24.9 (5-Thia-C), 25.3 (1-Pipera-CH₂-C, 1-Pipera-CH₂-CH₂-C), 30.9 (4-Thia-C), 43.8 (Pipera-C2, -C6), 53.2 (Pipera-C3, -C5), 53.7 (1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂-C), 55.2 (1-Pipera-C), 56.7 (5-Thia-CH₂-C), 58.7 (4-Thia-CH₂-C), 109.9 (Pyrimid-C5), 120.5 (Thia-C5), 149.1 (Thia-C4), 157.8 (Pyrimid-C4, -C6), 161.8 (Pyrimid-C5), 163.6 (Thia-C2).

ESI-MS: 195 (M+2H⁺, 100), 388 (M+H⁺, 21)

5-(3-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[5,4-c]azepin (26)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (I) aus 0,035 g (0,23 mmol) **8** und 0,114 g (0,46 mmol) **20a**.

Ausbeute: 0,04 g (28 %)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: $C_{21}H_{30}N_4O_1S_1 \times 2 C_4H_4O_4$

Molekulargewicht: 618,70 g/mol

Schmelzpunkt: 142 °C (EtOH)

CHN: berechnet: C 56,30 H 6,19 N 9,06 S 5,18

gefunden: C 56,04 H 6,41 N 8,92 S 5,03

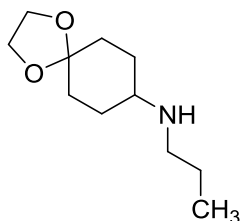
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 2.10 (s, 2H, 4-Thia-CH₂-CH₂), 2.25 (s, 2H, 1-Pipera-CH₂-CH₂), 3.13 – 3.23 (m, 4H, 1-Pipera-CH₂, 1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂), 3.31 (s, 6H, 4-Thia-CH₂, Pipera-2H, -6H), 3.45 (s, 4H, Pipera-3H, -5H), 3.61 – 3.70 (m, 2H, 4-Thia-CH₂-CH₂-CH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.66 (s, 2H, 5-Thia-CH₂), 6.27 (s, 4H, CH-COOH), 6.88 – 7.11 (m, 4H, Ph-H), 8.86 (s, 1H, Thia-2H).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ 20.8 (1-Pipera-CH₂-C), 23.5 (4-Thia-CH₂-C), 30.3 (4-Thia-C), 49.1 (Pipera-C2, -C6), 49.9 (4-Thia-CH₂-CH₂-C), 52.9 (1-Pipera-CH₂-CH₂-C), 53.7 (Pipera-C3, -C5), 55.3 (1-Pipera-C), 56.0 (O-CH₃), 59.1 (5-Thia-C), 113.0 (Ph-C6), 120.0 (Ph-C3), 122.2 (Ph-C4), 123.9 (Ph-C5), 125.6 (Thia-C5), 135.9 (C-COOH), 140.4 (Ph-C1), 153.9 (Ph-C2), 154.3 (Thia-C4), 159.5 (Thia-C2), 170.7 (COOH).

ESI-MS: 388 (M+H⁺, 100)

5.1.3.5 Etrabamin und Derivate

N-Propyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amin (27a) [Gupta *et al.*, 2004]



4,68 g (29,97 mmol) 1,4-Cyclohexandionmonoethylenketal, 1,72 ml (30,07 mmol) Essigsäure und 2,47 ml (30,04 mmol) Propylamin wurden in 50 ml 1,2-Dichlorethan über Nacht gerührt. Der Ansatz wurde im Scheidetrichter mit 2 N wässriger Natriumhydroxid-Lösung gewaschen und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus Wasser und Isopropanol im Verhältnis 1:1 gelöst und eine Stunde lang mit 3,40 g (89,88 mmol) Natriumborhydrid gerührt. Der Ansatz wurde daraufhin erneut eingengt, in einem Gemisch aus 2 N wässriger Natriumhydroxid-Lösung und Chloroform gelöst und im Scheidetrichter geschüttelt. Die Wasserphase wurde zwei Mal mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert.

Ausbeute: 4,42 g (74 %)

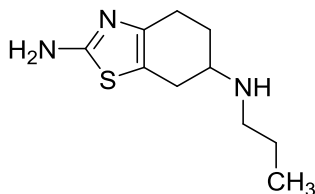
Aussehen: braunes Öl

Summenformel: C₁₁H₂₁N₁O₂

Molekulargewicht: 199,29 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.27 – 1.61 (m, 6H, CH₃-CH₂, Spidec-7H, -9H), 1.68 – 1.92 (m, 4H, Spidec-6H, -10H), 2.42 – 2.62 (m, 4H, Spidec-8H, CH₃-CH₂-CH₂), 3.91 (s, 4H, Spidec-2H, -3H).

N⁶-Propyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazole-2,6-diamin (27b) [Griss *et al.*, 1984]



4,38 g (21,98 mmol) **27a** wurden 20 Minuten in 40 ml 33 % (m/m) Bromwasserstoffsäure in Essigsäure gerührt. Dann wurden tropfenweise 1,15 ml (22,45 mmol) Brom in 5 ml 33 % (m/m) Bromwasserstoffsäure in Essigsäure hinzugefügt und eine halbe Stunde gerührt. Anschließend wurden 1,67 g (21,94 mmol) Thioharnstoff zum Ansatz gegeben und 20 Minuten gerührt. Daraufhin wurde der Ansatz anderthalb Stunden bei 90 °C gerührt und danach vorsichtig eingedampft. Der Rückstand wurde in Ethanol aufgenommen und aufgeköcht. Nach dem Abkühlen wurde der weiße Rückstand abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,10 g (13 %)

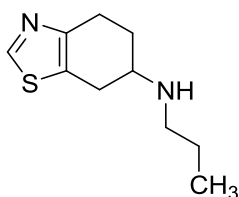
Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: $C_{10}H_{17}N_3S_1 \times 2 HBr$

Molekulargewicht: 373,15 g/mol

Schmelzpunkt: 264 °C

N-Propyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-6-amin (27c) [Kocjan, 1994]



0,53 g (1,42 mmol) **27b** wurden in 5 ml Wasser gerührt und auf -30 °C gekühlt. 8 ml vorgekühlte konzentrierte wässrige Salzsäure wurden hinzugegeben, gefolgt von tropfenweise Zugabe von 2,42 ml vorgekühlter 1 molarer wässriger Natriumnitritlösung. Nach einer Stunde bei -30 °C wurden 0,2 ml 50 % (m/m) wässrige Phosphinsäure zum Ansatz gegeben und zunächst für eine halbe Stunde bei -30 °C gerührt, dann über Nacht bei 4 °C stengelassen. Am Folgetag wurde der Ansatz erneut auf -30 °C gekühlt und mit tropfenweise Zugabe 40 % (m/V) wässriger Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von 14 gebracht. Der Ansatz wurde im Scheidetrichter fünf Mal mit einem Gemisch aus Chloroform und Ethanol im Verhältnis 9 zu 1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. Als Elutionsmittel wurde ein Gemisch aus Dichlormethan und 3 % Ammoniak-gesättigtem Methanol verwendet.

Ausbeute: 0,12 g (43 %)

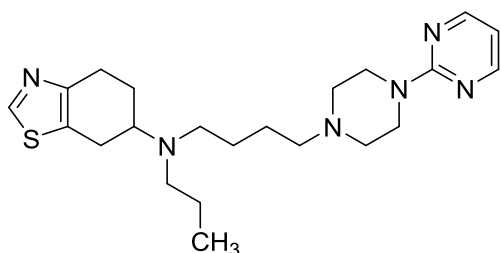
Aussehen: schwarzes Öl

Summenformel: $C_{10}H_{16}N_2S_1$

Molekulargewicht: 196,31 g/mol

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.51 (h, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_3-CH_2), 1.67 – 1.82 (m, 1H, 4-Thia- CH_2-CH), 2.03 – 2.13 (m, 1H, 4-Thia- CH_2-CH), 2.51 – 2.61 (m, 1H, 4-Thia-CH), 2.62 – 2.68 (m, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 2.74 – 2.88 (m, 1H, 5-Thia-CH), 2.90 – 3.14 (m, 3H, 4-Thia- CH_2 , 5-Thia-CH), 8.57 (s, 1H, Thia-2H).

N-Propyl-N-(4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)butyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-6-amin (27)



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift (H) aus 0,097 g (0,50 mmol) **27c** und 0,175 g (0,75 mmol) **23b**.

Ausbeute: 0,15 g (72 %)

Aussehen: rötliches Öl

Summenformel: C₂₂H₃₄N₆S₁

Molekulargewicht: 414,62 g/mol

HRMS: ber.: 415,2638 gef.: 415.2641

HPLC: Methode C

Retentionszeit: 8,10 min; AUC: 97,5 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.40 – 1.62 (m, 6H, CH₃-CH₂, 1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂), 1.68 – 1.82 (m, 1H, 4-Thia-CH₂-CH), 2.03 – 2.15 (m, 1H, 4-Thia-CH₂-CH), 2.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.43 – 2.61 (m, 8H, Pipera-2H, -6H, 1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 2.65 – 3.16 (m, 5H, 4-Thia-CH₂, 5-Thia-CH₂, 5-Thia-CH₂-CH₂) 3.79 – 3.83 (t, J = 4.9 Hz, 4H, Pipera-3H, -5H), 6.46 (t, J = 4.7 Hz, 1H, Pyrimid-5H), 8.28 (d, J = 4.8 Hz, 2H, Pyrimid-4H, -6H), 8.56 (s, 1H, Thia-2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 12.0 (CH₃), 22.2 (CH₃-C), 24.7 (1-Pipera-CH₂-C), 25.4 (1-Pipera-CH₂-CH₂-C), 25.7 (4-Thia-CH₂-C), 26.7 (4-Thia-C), 27.0 (5-Thia-C), 43.7 (Pipera-C2, -C6), 50.6 (1-Pipera-CH₂-CH₂-CH₂-C), 52.7 (Pipera-C3, -C5), 53.2 (1-Pipera-C), 57.5 (CH₃-CH₂-C), 58.7 (5-Thia-CH₂-C), 109.9 (Pyrimid-C5), 128.0 (Thia-C5), 150.5 (Thia-C4), 150.7 (Thia-C2), 157.8 (Pyrimid-C4, -C6), 161.7 (Pyrimid-C2).

ESI-MS: 208 (M+2H⁺, 88), 415 (M+H⁺, 100)

5.2 Pharmakologisch-experimenteller Teil

5.2.1 Verdrängungsstudien an humanen D_{2S}- und D₃-Rezeptoren

CHO-Zellen, welche den humanen D_{2S}- bzw. D₃-Rezeptor stabil exprimieren, wurden unter einer 5%igen CO₂-Atmosphäre und bei einer Temperatur von 37 °C in Dulbecco's Modified Eagle's Medium unter Zugabe von 10 % fötalem Rinderserum und 10 µl/ml Penicillin/Streptomycin kultiviert (Gibco™, Karlsruhe) [Hayes *et al.*, 1992; Sasse, 2006; Sokoloff *et al.*, 1992]. Nach Entfernen des Mediums wurden die Zellen mit 10 ml PBS-Puffer (mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂ und 1 mM MgCl₂, pH-Wert 7,4) bei 4 °C gewaschen, in 15 ml eisgekühltem PBS-Puffer abgeschabt und bei 4 °C für 10 min zentrifugiert (3000 U/min). Der Rückstand wurde in eisgekühltem Tris-HCl-Puffer (mit 5 mM MgCl₂, pH 7,4) resuspendiert, mit einem Ultra-Turrax® (IKA®-Werke GmbH, Staufen) zertrümmert und anschließend für 30 Minuten bei 4 °C zentrifugiert (20000 U/min). Mittels Ultraschall wurde das entstandene Zellmembranpellet in eisgekühltem Tris-HCl-Puffer (mit 5 mM MgCl₂, pH 7,4) resuspendiert und bei -80 °C aufbewahrt. Die Membranprotein-Konzentration wurde nach der Methode von Bradford ermittelt [Bradford, 1976]. Die jeweiligen Zellmembranen (*hD*_{2S}- bzw. *hD*₃-Rezeptor) wurden vor Durchführung der Experimente aufgetaut und mittels Ultraschall bei 4 °C in eisgekühltem Tris-HCl-Puffer (mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂ und 1 mM MgCl₂, pH-Wert 7,4) homogenisiert.

Für die Bindungsexperimente auf 96-Well-Mikrotiterplatten (TPP Techno Plastic Products AG, Trasadingen, Schweiz) wurden die Zellmembranen (25 µg/Well für *hD*_{2S}-Rezeptor bzw. 20 µg/Well für *hD*₃-Rezeptor) in 0,2 ml Bindungspuffer mit 0,2 nM des Radioliganden [³H]Spiperon (16,2 Ci/mmol, 1,0 mCi/ml, PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Rodgau) inkubiert. Das finale Inkubationsvolumen betrug 200 µl. Die Bindungsstudien erfolgten mindestens als Duplikate. Die Testsubstanzen wurden bei sieben verschiedenen Konzentrationen vermessen. Hierzu wurden serielle Verdünnungsreihen erstellt, beginnend mit einer Testsubstanz-Konzentration von 100 µM. Die Inkubation erfolgte für 120 min bei Raumtemperatur unter Schütteln. Der Anteil an nicht-spezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von Haloperidol (10 µM) bestimmt [Wermuth *et al.*, 1997]. Mittels rascher Filtration über einen GF/B-Glasfaserfilter (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Rodgau), welcher zuvor in 0,3 % Polyethylenimin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) getränkt worden war, wurde die Inkubation beendet. Für die Filtration wurde ein *Cell-Harvester* (Inotech AG, Dottikon, Schweiz) verwendet. Durch dreimaliges Waschen mit je 1 ml eisgekühltem vollentsalztem Wasser wurde ungebundener Radioligand entfernt. Nach einstündigem Trocknen der Filter bei 54 °C im Trockenschrank wurden diese in 9 ml Szintillatorflüssigkeit (Betaplate Scint, PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Rodgau) eingeweicht und daraufhin mit einem

Szintillationsspektrometer (MicroBeta Triflux, PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Rodgau) vermessen.

Die grafische Auswertung der Radioligandverdrängungsstudie erfolgte über GraphPad Prism® Version 6 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Die nicht-lineare logistische Regression der Daten lieferte die IC_{50} -Werte. Diese wurden nach der Cheng-Prusoff-Gleichung ($K_i = IC_{50}/(1+c/K_D)$) in die entsprechenden K_i -Werte umgerechnet, wobei c die Konzentration an [3H]Spiperon und K_D dessen Dissoziationskonstante angibt [Cheng & Prusoff, 1973]. K_i -Werte wurden als Mittelwerte und mit einem 95 % Konfidenzintervall angegeben, sofern mindestens zwei Werte ermittelt worden waren.

5.2.2 Verdrängungsstudien an humanen H_3 -Rezeptoren

Bei den Verdrängungsstudien an humanen H_3 -Rezeptoren wurde analog zum Verfahren aus Kap. 5.2.1 vorgegangen. Zur Gewinnung der Membranproteinzubereitung wurden HEK-293-Zellen eingesetzt, die den humanen H_3 -Rezeptor stabil exprimieren. Für die Kultivierung wurde als Medium ein HEPES 1 %-Puffer verwendet. Nach Entfernen des Mediums wurde der Prozess aus Waschen bei 4 °C mit Puffer, Abschaben in eisgekühltem PBS-Puffer und Zentrifugation bei 4 °C für 10 min zweimal durchgeführt. Die Membranprotein-Konzentration wurde nach der Methode von Bradford ermittelt [Bradford, 1976]. Die Membranzubereitungen (20–25 µg/Well in einem Gesamtvolumen von 0,2 ml Bindungspuffer) wurden mit 2 nM [3H]N^α-Methylhistamin (85 Ci/mmol, PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Rodgau) und verschiedenen Konzentrationen der Testliganden inkubiert. Die Verdünnungsreihe beinhaltete sieben verschiedene Konzentrationen des jeweiligen Testliganden, beginnend mit einer Testsubstanz-Konzentration von 100 µM. Um die unspezifische Bindung zu bestimmen, wurde Pitolisant (10 µM) verwendet. Die Daten der Verdrängungsstudie wurden mit GraphPad Prism® Version 6 ausgewertet. Der für die Berechnung des K_i -Wertes benötigte K_D -Wert wurde in vorherigen Sättigungsexperimenten bestimmt. Die Testverbindungen wurden in drei unabhängigen Experimenten als Duplikat vermessen.

5.2.3 Bestimmung der MAO-A- und MAO-B-Hemmung

Die Messung der Aktivitäten erfolgte an humaner, rekombinanter, membrangebundener MAO-A- und MAO-B (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA). Das Pipettieren wurde entweder von einem vollautomatischen Pipettierroboter bei einem Assay-Volumen von 100 µl oder von Hand durchgeführt. Die relative Inhibition wurde durch Messung der enzymatischen Umsatzrate vom Substrat Kynuramin (40 µM für MAO-A; 60 µM für

MAO-B Endkonzentration) ermittelt. Das Substrat wurde in einer Konzentration entsprechend seines zweifachen K_M -Wertes für das jeweilige Enzym zugesetzt. Für die Bestimmung der relativen Inhibition wurden die potentiellen Hemmstoffe in einer Konzentrationen von 10^{-5} M zur Substratlösung gegeben. Es wurde in einem Phosphatpuffer gearbeitet (50 mM, pH-Wert = 7,4). Die Reaktionen wurden durch Zugabe von 1.25 ng/ μ l MAO-A (900 U/mL) beziehungsweise 1,67 ng/ μ l (375 U/mL) MAO-B katalysiert. Nach 15 min bei 37 °C wurde die Reaktion durch Zugabe einer 2 M Natronlauge (35 μ L/Well) gestoppt. Die enzymatische Umsetzungsrate wurde fluorimetrisch über einen Mikroplattenleser bei 37 °C bestimmt, welcher die Umsetzung des Kynuramins zu 4-Hydroxychinolin (Anregungswellenlänge: 320 nm, Emissionswellenlänge: 405 nm) überprüft. Die grafische Darstellung der Daten erfolgte über GraphPad PRISM® Version 6 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Zur Bestimmung der relativen Inhibition wurden die enzymatischen Umsetzungsraten jedes Experiments prozentual zur Kontrolle (kein Inhibitor) normalisiert. Die Werte wurden über zwei bis drei unabhängige Experimente als Duplikat gemittelt (*global fit*) und die Standardabweichung bestimmt.

5.2.4 Berechnung der $\log P$ / $\log D_{\text{pH } 7,4}$ -Werte, der tPSA, der $\text{p}K_b$ -Werte und des SEI

Zur Ermittlung des negativen dekadische Logarithmus des Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten ($\log P$) und der *Topological Polar Surface Area* (tPSA) von Talipexol und von den Verbindungen **10–27** wurde das Molinspiration Online-Programm (Molinspiration Cheminformatics, Nova ulica, Slowakische Republik) auf der Website <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties> (zuletzt abgerufen am 26.01.2018) verwendet. Der negative dekadische Logarithmus des Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten bei physiologischem pH-Wert ($\log D_{\text{pH } 7,4}$) von Talipexol und von den Verbindungen **10–27** wurde mithilfe des Online-*log D Predictors* (ChemAxon, Budapest, Ungarn) auf der Website <https://disco.chemaxon.com/apps/demos/logd/> (zuletzt abgerufen am 26.01.2018) errechnet. $\text{p}K_b$ -Werte wurden anhand der *Chemical Properties*-Funktion des Programms ChemDraw Professional (Version 16.0.0.82, Firma PerkinElmer, USA) berechnet.

Der *Surface-Binding Efficiency Index* (SEI) wurde über die Gleichung:

$$\text{SEI} = \text{p}K_i (D_3) / (\text{tPSA}/100 \text{ \AA}^2)$$

aus den $\text{p}K_i$ -Werten der entsprechenden Liganden für den D_3 -Dopaminrezeptor und ihrer jeweiligen tPSA ermittelt [Abad-Zapatero, 2007].

6 Literaturverzeichnis

- Abad-Zapatero, C (2007) *Ligand efficiency indices for effective drug discovery*. *Expert Opin. Drug Discov.*, 2: S. 469–488.
- Ahlskog, JE; Muentner, MD (2001) *Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature*. *Mov. Disord.*, 16: S. 448–458.
- Alam, M; Schmidt, W (2002) *Rotenone destroys dopaminergic neurons and induces parkinsonian symptoms in rats*. *Behav. Brain Res.*, 136: S. 317–324.
- Ananth, J; Venkatesh, R; Burgoyne, K; Gadasalli, R; Binford, R; Gunatilake, S (2004) *Atypical antipsychotic induced weight gain*. *Ann. Clin. Psychiatry*, 16: S. 75–85.
- Andén, N-E; Nilsson, H; Ros, E; Thornström, U (1983) *Effects of B-HT 920 and B-HT 933 on dopamine and noradrenaline autoreceptors in the rat brain*. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 52: S. 51–56.
- Aungst, BJ (2017) *Optimizing oral bioavailability in drug discovery. An overview of design and testing strategies and formulation options*. *J. Pharm. Sci.*, 106: S. 921–929.
- Barger, G; Ewins, AJ (1910) *Some phenolic derivatives of β -phenylethylamine*. *J. Chem. Soc., Trans.*, 97: S. 2253–2261.
- Beaulieu, M; Itoh, Y; Tepper, P; Horn, AS; Keabian, JW (1984) *N,N-Disubstituted 2-aminotetralins are potent D2 dopamine receptor agonists*. *Eur. J. Pharmacol.*, 105: S. 15–21.
- Beitz, JM (2014) *Parkinson's disease: a review*. *Front. Biosci.*, 6: S. 65–74.
- Bergman, J; Roof, RA; Furman, CA; Conroy, JL; Mello, NK; Sibley, DR; Skolnick, P (2013) *Modification of cocaine self-administration by buspirone (buspar®). Potential involvement of D3 and D4 dopamine receptors*. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 16: S. 445–458.
- Betarbet, R; Sherer, TB; MacKenzie, G; Garcia-Osuna, M; Panov, AV; Greenamyre, JT (2000) *Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease*. *Nat. Neurosci.*, 3: S. 1301–1306.
- Bettinetti, L; Schlotter, K; Hübner, H; Gmeiner, P (2002) *Interactive SAR studies. Rational discovery of super-potent and highly selective dopamine D3 receptor antagonists and partial agonists*. *J. Med. Chem.*, 45: S. 4594–4597.
- Birkmayer, W; Riederer, P (1986) *Neurotransmitter und menschliches Verhalten*. Springer-Verlag GmbH, Wien; 1. Auflage, S. 56–80.
- Biswas, S; Hazeldine, S; Ghosh, B; Parrington, I; Kuzhikandathil, E; Reith, MEA; Dutta, AK (2008a) *Bioisosteric heterocyclic versions of 7-[[2-(4-phenyl-piperazin-1-yl)ethyl]propylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol. Identification of highly potent and selective agonists for dopamine D3 receptor with potent in vivo activity*. *J. Med. Chem.*, 51: S. 3005–3019.
- Biswas, S; Zhang, S; Fernandez, F; Ghosh, B; Zhen, J; Kuzhikandathil, E; Reith, MEA; Dutta, AK (2008b) *Further structure–activity relationships study of hybrid 7-[[2-(4-phenylpiperazin-1-yl)ethyl]propylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol analogues. Identification of a high-affinity D3-preferring agonist with potent in vivo activity with long duration of action*. *J. Med. Chem.*, 51: S. 101–117.
- Böckler, F (2006) *Rezeptor-vermittelte Parkinson-Therapeutika. Konkurrenz für den "Goldstandard" L-DOPA?* *PharmuZ.*, 35: S. 204–216.
- Boeckler, F; Gmeiner, P (2007) *Dopamine D3 receptor ligands—recent advances in the control of subtype selectivity and intrinsic activity*. *Biochim. Biophys. Acta*, 1768: S. 871–887.

- Borštnar, R; Repič, M; Kržan, M; Mavri, J; Vianello, R (2011) *Irreversible inhibition of monoamine oxidase B by the antiparkinsonian medicines rasagiline and selegiline. A computational study.* Eur. J. Org. Chem., 2011: S. 6419–6433.
- Bösel, RM (2006) *Das Gehirn.* W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart; 1. Auflage, S. 99–110.
- Braak, H; Del Tredici, K; Rub, U; Vos, R de; Jansen Steur, Ernst Nicolas Herman.; Braak, E (2003) *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.* Neurobiol. Aging, 24: S. 197–211.
- Braak, H; Tredici, KD (2010) *Pathophysiologie des sporadischen Morbus Parkinson.* Fortschr. Neurol., 78: S. 2–4.
- Bradford, MM (1976) *A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding.* Anal. Biochem., 72: S. 248–254.
- Braus, D (2005) *Schizophrenie: Bildgebung - Neurobiologie - Pharmakotherapie.* Schattauer-Verlag, Stuttgart; 1. Auflage, S. 156–157.
- Bright G, Coffman K (2004) *5HT7 Antagonists and inverse agonists (US20040229874A1).* Pfizer Inc.
- Brisch, R; Saniotis, A; Wolf, R; Bielau, H; Bernstein, H-G; Steiner, J; Bogerts, B; Braun, K; Jankowski, Z; Kumaratilake, J; Henneberg, M; Gos, T (2014) *The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective. Old fashioned, but still in vogue.* Front. Psych., 5: S. 47.
- Brückner, R (2014) *Reaktionsmechanismen. Organische Reaktionen, Stereochemie, Moderne Synthesemethoden.* Springer-Verlag GmbH, Berlin; 3. Auflage, S. 745.
- Brust, TF; Hayes, MP; Roman, DL; Watts, VJ (2015) *New functional activity of aripiprazole revealed. Robust antagonism of D2 dopamine receptor-stimulated Gβγ signaling.* Biochem. Pharmacol., 93: S. 85–91.
- Burnett DA, Greenlee WJ, Sasikumar TK, Wu W-L (2003) *Selective d1/d5 receptor antagonists for the treatment of obesity and CNS disorders (WO2004020442A1).* Schering Corporation.
- Caccia, S; Fong, MH; Guiso, G (1985) *Disposition of the psychotropic drugs buspirone, MJ-13805 and pibedil, and of their common active metabolite 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine in the rat.* Xenobiotica, 15: S. 835–844.
- Cadogan, JIG; Molina, GA (1973) *A simple and convenient deamination of aromatic amines.* J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,; S. 541–542.
- Cannon, JG (1983) *Structure-activity relationships of dopamine agonists.* Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 23: S. 103–129.
- Cannon, JG (1985) *Dopamine agonists: structure-activity relationships.* In: Jucker, E (Hrsg.) *Progress in drug research.* Birkhäuser Verlag, Basel; S. 303–414.
- Cannon, JG; Lee, T; Goldman, HD; Long, JP; Flynn, JR; Verimer, T; Costall, B; Naylor, RJ (1980) *Congeners of the beta conformer of dopamine derived from cis- and trans-octahydrobenzo[ff]quinoline and trans-octahydrobenzo[g]quinoline.* J. Med. Chem., 23: S. 1–5.
- Caraci, F; Leggio, GM; Salomone, S; Drago, F (2017) *New drugs in psychiatry. Focus on new pharmacological targets.* F1000Research, 6: S. 397.
- Carlsson, A (2002) *Birth of dopamine: a cinderella saga.* In: Di Chiara, G (Hrsg.) *Handbook of experimental pharmacology.* Springer-Verlag GmbH, Berlin; S. 23–41.

Carpino PA, Dasilva Jardine PA, Lefker BA, Ragan JA (1995) *Dipeptides which promote release of growth hormone* (WO1996038471A1). Pfizer Inc.

Carrupt, PA; Gaillard, P; Billois, F; Weber, P; Testa, B; Meyer, C; Pérez, S (2008) *The molecular lipophilicity potential. A new tool for log P calculations and docking and in comparative molecular field analysis*. In: Pliska, V; Testa, B; van de Waterbeemd, H; Mannhold, R; Kubinyi, H; Timmerman, H (Hrsg.) *Lipophilicity in drug action and toxicology*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim; S. 195–217.

Chai, C; Lim, K-L (2013) *Genetic insights into sporadic Parkinson's disease pathogenesis*. *Curr. Genomics*, 14: S. 486–501.

Cheng, Y; Prusoff, WH (1973) *Relationship between the inhibition constant (K₁) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I₅₀) of an enzymatic reaction*. *Biochem. Pharmacol.*, 22: S. 3099–3108.

Chhabria, MT; Patel, S; Modi, P; Brahmksatriya, PS (2016) *Thiazole: a review on chemistry, synthesis and therapeutic importance of its derivatives*. *Curr. Top. Med. Chem.*, 16: S. 2841–2862.

Chien, EYT; Liu, W; Zhao, Q; Katritch, V; Han, GW; Hanson, MA; Shi, L; Newman, AH; Javitch, JA; Cherezov, V; Stevens, RC (2010) *Structure of the human dopamine D₃ receptor in complex with a D₂/D₃ selective antagonist*. *Science*, 330: S. 1091–1095.

Chinta, SJ; Andersen, JK (2005) *Dopaminergic neurons*. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 37: S. 942–946.

Chipkin, RE; Iorio, LC; Coffin, VL; McQuade, RD; Berger, JG; Barnett, A (1988) *Pharmacological profile of SCH39166. A dopamine D₁ selective benzonaphthazepine with potential antipsychotic activity*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 247: S. 1093–1102.

Coburg, Y von; Kottke, T; Weizel, L; Ligneau, X; Stark, H (2009) *Potential utility of histamine H₃ receptor antagonist pharmacophore in antipsychotics*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19: S. 538–542.

Coward, D; Dixon, K; Enz, A; Shearman, G; Urwyler, S; White, T; Karobath, M (1989) *Partial brain dopamine D₂ receptor agonists in the treatment of schizophrenia*. *Psychopharmacol. Bull.*, 25: S. 393–397.

Cymerman-Craig, J; Rogers, WP; Warwick, GP (1955) *Chemical constitution and anthelmintic activity. Preparation of some analogues of phenothiazine*. *Austr. J. Chem.*, 8: S. 252–257.

Dal Toso, R; Sommer, B; Ewert, M; Herb, A; Pritchett, DB; Bach, A; Shivers, BD; Seeburg, PH (1989) *The dopamine D₂ receptor. Two molecular forms generated by alternative splicing*. *EMBO J.*, 8: S. 4025–4034.

Davenport AJ, Hallett DJ, Corsi M (2009) *Azetidines and cyclobutanes as histamine h₃ receptor antagonists* (EP2300422A1). Evotec Neurosciences GmbH.

deSouza, RM; Schapira, A (2017) *Safinamide for the treatment of Parkinson's disease*. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 18: S. 937–943.

Deuschl, G; Oertel, W; Reichmann, H (2016) *Idiopathisches Parkinson-Syndrom (S3-Leitlinie)*. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-010>. (02.10.2017)

Dezsi, L; Vecsei, L (2017) *Monoamine oxidase B inhibitors in Parkinson's disease*. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 16: S. 425–439.

Di Sciascio, G; Riva, MA (2015) *Aripiprazole. From pharmacological profile to clinical use*. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 11: S. 2635–2647.

- Doyle, MP; Dellaria, JF; Siegfried, B; Bishop, SW (1977) *Reductive deamination of arylamines by alkyl nitrites in N,N-dimethylformamide. A direct conversion of arylamines to aromatic hydrocarbons.* J. Org. Chem., 42: S. 3494–3498.
- Du, F; Li, R; Huang, Y; Li, X; Le, W (2005) *Dopamine D3 receptor-preferring agonists induce neurotrophic effects on mesencephalic dopamine neurons.* Eur. J. Neurosci., 22: S. 2422–2430.
- Dutta, AK; Venkataraman, SK; Fei, X-S; Kolhatkar, R; Zhang, S; Reith, ME (2004) *Synthesis and biological characterization of novel hybrid 7-[[2-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-propyl-amino]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ol and their heterocyclic bioisosteric analogues for dopamine D2 and D3 receptors.* Bioorg. Med. Chem., 12: S. 4361–4373.
- Ehrlich, K; Götz, A; Bollinger, S; Tschammer, N; Bettinetti, L; Härterich, S; Hübner, H; Lanig, H; Gmeiner, P (2009) *Dopamine D2, D3, and D4 selective phenylpiperazines as molecular probes to explore the origins of subtype specific receptor binding.* J. Med. Chem., 52: S. 4923–4935.
- Eichelsbacher, E (2014) *Synthese und Strukturwirkungsbeziehungen neuer Thiazolhaltiger Liganden am Dopamin-D2- und D3-Rezeptor.* Dissertation. Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main.
- Ek, F; Axelsson, O; Wistrand, L-G; Frejd, T (2002) *Aromatic allylation via diazotization. Metal-free C-C bond formation.* J. Org. Chem., 67: S. 6376–6381.
- Epstein, M (1999) *Diagnosis and management of hypertensive emergencies.* Clin. Cornerstone, 2: S. 41–54.
- Ericksen, SS; Cummings, DF; Weinstein, H; Schetz, JA (2008) *Ligand selectivity of D(2) dopamine receptors is modulated by changes in local dynamics produced by sodium binding.* J. Pharmacol. Exp. Ther., 328: S. 40–54.
- Eriks, JC; van der Goot, H; Sterk, GJ; Timmerman, H (1992) *Histamine H2-receptor agonists. Synthesis, in vitro pharmacology, and qualitative structure-activity relationships of substituted 4- and 5-(2-aminoethyl)thiazoles.* J. Med. Chem., 35: S. 3239–3246.
- Fabbri, M; Rosa, MM; Abreu, D; Ferreira, JJ (2015) *Clinical pharmacology review of safinamide for the treatment of Parkinson's disease.* Neurodegener. Dis. Manag., 5: S. 481–496.
- Feng, Z; Hou, T; Li, Y (2012) *Structure-based drug design for dopamine D3 receptor.* Comb. Chem. High Throughput Screen, 15: S. 775–791.
- Feng, Z; Hu, G; Ma, S; Xie, X-Q (2015) *Computational advances for the development of allosteric modulators and bitopic ligands in G protein-coupled receptors.* AAPS J., 17: S. 1080–1095.
- Feuillerat, J; Jaubert, F; Vedy, J; Chovet, M (1970) *EU 4200 (Piribedil) in current ophthalmologic practice. 1st results.* Med. Trop., 30: S. 215–235.
- Finney, ZG; Riley, TN (1980) *4-Anilidopiperidine analgesics. 3. 1-Substituted 4-(propananilido)perhydroazepines as ring-expanded analogs.* J. Med. Chem., 23: S. 895–899.
- Fornadi, F (2012) *Nebenwirkungen der Parkinson-Medikamente.* Gertrudis-Klinik & Deutsche Parkinson-Vereinigung, Biskirchen. http://www.parkinson-web.de/content/behandlung/nebenwirkungen_der_medikamente/index_ger.html (18.09.2017).
- Freeman, HS; McDermed, JD (1982) *Interaction of chiral agonists with dopamine receptors.* In: Creighton, AM; Turner, S (Hrsg.) *The chemical regulation of biological mechanisms.* Royal Society of Chemistry, London; S. 154–166.

- Froehlich, J; Lehmkuhl, K; Froehlich, R; Wuensch, B (2015) *Diastereoselective synthesis of cyclic five-membered trans,trans-configured nitrodiols by double Henry reaction of 1,4-dialdehydes*. Arch. d. Pharmazie, 348: S. 589–594.
- Furuya, Y; Ishihara, K; Yamamoto, H (2005) *Cyanuric chloride as a mild and active Beckmann rearrangement catalyst*. J. Am. Chem. Soc., 127: S. 11240–11241.
- Gaebel, W; Falkai, P; Wobrock, T; Weinmann, D (2005) *Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. In: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie (Hrsg.) *S3-Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie*. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-009k_S3_Schizophrenie_01.pdf (02.10.2017).
- Gaebel, W; Wölwer, W (2010) *Schizophrenie. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Schizophrenie.pdf?__blob=publicationFile (05.09.2017).
- Ganapathi, K; Venkataraman, A (1945) *Chemistry of the thiazoles*. Proc. Ind. Acad. Sci., 22: S. 362–378.
- Ganguly, NC; Mondal, P (2010) *Efficient iodine-mediated Beckmann rearrangement of ketoximes to amides under mild neutral conditions*. Synthesis, 2010: S. 3705–3709.
- Gaweska, H; Fitzpatrick, PF (2011) *Structures and mechanism of the monoamine oxidase family*. Biomol. Concepts, 2: S. 365–377.
- Georgiopoulos, C; Davidsson, A; Engstrom, M; Larsson, E-M; Zachrisson, H; Dizdar, N (2015) *The diagnostic value of dopamine transporter imaging and olfactory testing in patients with parkinsonian syndromes*. J. Neurol., 262: S. 2154–2163.
- Gerlach, M; Riederer, P; Youdim, MB (1992) *The molecular pharmacology of L-deprenyl*. Eur. J. Pharmacol., 226: S. 97–108.
- Ghose, AK; Herbertz, T; Hudkins, RL; Dorsey, BD; Mallamo, JP (2012) *Knowledge-based, central nervous system (CNS) lead selection and lead optimization for CNS drug discovery*. ACS Chem. Neurosci., 3: S. 50–68.
- Ghosh, B; Antonio, T; Zhen, J; Kharkar, P; Reith, MEA; Dutta, AK (2010) *Development of (S)-N(6)-(2-(4-(Isoquinolin-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl)-N(6)-propyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazole-2,6-diamine and its analogue as a D3 receptor preferring agonist. Potent in vivo activity in Parkinson's disease animal models*. J. Med. Chem., 53: S. 1023.
- Gibson, C; Schnatbaum, K; Pfeifer, JR; Locardi, E; Paschke, M; Reimer, U; Richter, U; Scharn, D; Faussner, A; Tradler, T (2009) *Novel small molecule bradykinin B2 receptor antagonists*. J. Med. Chem., 52: S. 4370–4379.
- Giros, B; Sokoloff, P; Martres, MP; Lannfelt, L; Andrieux, M; Besancon, R; Pilon, C; Bouthenet, ML; Souil, E; Schwartz, JC (2013) *The third dopamine receptor (D3): New perspectives in therapeutics*. In: Gram, LF; Balant, LP; Meltzer, HY; Dahl, SG (Hrsg.) *Pharmacology in psychiatry. Strategies in psychotropic drug development*. Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg; S. 82–93.
- Gogoi, S; Biswas, S; Modi, G; Antonio, T; Reith, MEA; Dutta, AK (2012) *Novel bivalent ligands for D2/D3 dopamine receptors. Significant cooperative gain in D2 affinity and potency*. ACS Med. Chem. Lett., 3: S. 991–996.
- Gomez-Sanchez, R; Bravo-San Pedro, JM; Niso-Santano, M; Soler, G; Fuentes, JM; Gonzalez-Polo, RA (2010) *The neuroprotective effect of talipexole from paraquat-induced cell death in dopaminergic neuronal cells*. Neurotoxicology, 31: S. 701–708.
- Granger, B (1999) *The discovery of haloperidol*. L'Encephale, 25: S. 59–66.

- Grell W, Hurnaus R, Reiffen M, Sauter R, Pichler L, Kobinger W, Entzeroth M, Schingnitz G, Mierau J (1991) *4,5,7,8-tetrahydro-6h-thiazolo[5,4-d]azepines, their preparation and their use as pharmaceuticals* (US07368753). Dr Karl Thomae GmbH.
- Griffin, PP (2005) *Neue Liganden einer modulatorischen Bindungsstelle an NMDA-Rezeptoren*. Dissertation. Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main.
- Griss G, Kleemann M, Grell W, Ballhause H (1970) *Neue Azepin-Derivate* (DE2040510A1). Dr Karl Thomae GmbH.
- Griss G, Kleemann M, Grell W, Ballhause H (1971) *Verfahren zur Herstellung neuer Thiazolo-azepine* (CH561730). Dr Karl Thomae GmbH.
- Griss G, Schneider C, Hurnaus R, Kobinger W, Pichler L, Bauer R, Mierau J (1984) *Tetrahydrobenzothiazoles, their preparation and their use as intermediates or as medicaments* (DE3447075A1). Dr Karl Thomae GmbH.
- Gschwandtner, U; Aston, J; Renaud, S; Fuhr, P (2001) *Pathologic gambling in patients with Parkinson's disease*. J. Neural. Transm., 24: S. 170–172.
- Guo, Z-R (2013) *Ligand efficiency and lead optimization*. Acta Pharm. Sin., 48: S. 1755–1762.
- Gupta AK, Aghav B, Tripathi AK, Gaitonde A (2004) *Process for the preparation of 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-aminobenzothiazoles from cyclohexanes and cyclohexanones as intermediates* (WO2004026850A1). Generics [Uk] Ltd.
- Gurevich, EV; Bordelon, Y; Shapiro, RM; Arnold, SE; Gur, RE; Joyce, JN (1997) *Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study*. Arch. Gen. Psychiatry., 54: S. 225–232.
- Gurevich, EV; Joyce, JN (1999) *Distribution of dopamine D3 receptor expressing neurons in the human forebrain. Comparison with D2 receptor expressing neurons*. Neuropsychopharmacology, 20: S. 60–80.
- Hackling, A; Ghosh, R; Perachon, S; Mann, A; Holtje, H-D; Wermuth, CG; Schwartz, J-C; Sippl, W; Sokoloff, P; Stark, H (2003) *N-(omega-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)alkyl)carboxamides as dopamine D2 and D3 receptor ligands*. J. Med. Chem., 46: S. 3883–3899.
- Hagenow, S; Stasiak, A; Ramsay, RR; Stark, H (2017) *Ciproxifan, a histamine H3 receptor antagonist, reversibly inhibits monoamine oxidase A and B*. Sci. Rep., 7: S. 1–5.
- Hahn, RA; Wardell, JR; Sarau, HM; Ridley, PT (1982) *Characterization of the peripheral and central effects of SK&F 82526, a novel dopamine receptor agonist*. J. Pharmacol. Exp. Ther., 223: S. 305–313.
- Hamik, A; Oksenberg, D; Fischette, C; Peroutka, SJ (1990) *Analysis of tandospirone (SM-3997) interactions with neurotransmitter receptor binding sites*. Biol. Psychiatry, 28: S. 99–109.
- Hammond, J; Shan D.; Meador-Woodruff, J; McCullumsmith, R (2014) *Evidence of glutamatergic dysfunction in the pathophysiology of schizophrenia*. In: Popoli, M; Diamond, D; Sanacora G. (Hrsg.) *Synaptic stress and pathogenesis of neuropsychiatric disorders*. Springer-Verlag GmbH, New York; S. 265–294.
- Hantzsch, A; Traumann, V (1888) *Amidothiazole aus Sulfoharnstoff und halogenisirten Ketonen, resp. Aldehyden*. Ber. d. Deu. Chem. Gesell., 21: S. 938–941.
- Hardy, PM; Nicholls, AC; Rydon, HN (1972) *The hydration and polymerisation of succinaldehyde, glutaraldehyde, and adipaldehyde*. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2,; S. 2270–2278.

- Hargrave, KD; Hess, FK; Oliver, JT (1983) *N-(4-substituted-thiazolyl)oxamic acid derivatives, a new series of potent, orally active antiallergy agents*. J. Med. Chem., 26: S. 1158–1163.
- Harsing, LG (2008) *Dopamine and the dopaminergic systems of the brain*. In: Lajtha, A; Vizi, ES (Hrsg.) *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology: neurotransmitter systems*. Springer Publishing, Boston; S. 149–170.
- Harwood, LM (1995) *Polare Umlagerungen*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim; 1. Auflage, S. 1–96.
- Hayes, G; Biden, TJ; Selbie, LA; Shine, J (1992) *Structural subtypes of the dopamine D2 receptor are functionally distinct. Expression of the cloned D2A and D2B subtypes in a heterologous cell line*. Mol. Endocrinol., 6: S. 920–926.
- Heckel A, Walter R, Grell W, van Meel J, Redemann N (1999) *Substituierte Indolinone, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel* (WO1999062882A1). Boehringer Ingelheim Pharma Kg.
- Hester JB, Rogers BN, Jacobsen EJ, Dalton Ennis M, Acker BA, Vander VSL, Frank KE (2000) *Tetracyclic azepinoindole compounds as 5-HT receptor ligands* (EP1173440A1). Pharmacia & Upjohn Company.
- Hillion, J; Canals, M; Torvinen, M; Casado, V; Scott, R; Terasmaa, A; Hansson, A; Watson, S; Olah, ME; Mallol, J; Canela, EI; Zoli, M; Agnati, LF; Ibanez, CF; Lluís, C; Franco, R; Ferre, S; Fuxe, K (2002) *Coaggregation, cointernalization, and codesensitization of adenosine A2A receptors and dopamine D2 receptors*. J. Biol. Chem., 277: S. 18091–18097.
- Hinzen, D; Hornykiewicz, O; Kobinger, W; Pichler, L; Piffl, C; Schingnitz, G (1986) *The dopamine autoreceptor agonist B-HT 920 stimulates denervated postsynaptic brain dopamine receptors in rodent and primate models of Parkinson's disease*. Eur. J. Pharmacol., 131: S. 75–86.
- Hokfelt, T; Ljungdahl, A; Fuxe, K; Johansson, O (1974) *Dopamine nerve terminals in the rat limbic cortex. Aspects of the dopamine hypothesis of schizophrenia*. Science, 184: S. 177–179.
- Holbert JM, Grote IW (1956) *Diuretic compounds* (CA509906A). Chattanooga Medicine Co.
- Hopkins, AL; Groom, CR; Alex, A (2004) *Ligand efficiency. A useful metric for lead selection*. Drug Discov. Today, 9: S. 430–431.
- Hu, X; Song, X; Yuan, Y; Li, E; Liu, J; Liu, W; Liu, Y (2015) *Abnormal functional connectivity of the amygdala is associated with depression in Parkinson's disease*. Mov. Disord., 30: S. 238–244.
- Huber, D; Lober, S; Hubner, H; Gmeiner, P (2012) *Bivalent molecular probes for dopamine D2-like receptors*. Bioorg. Med. Chem., 20: S. 455–466.
- Jaen, JC; Caprathe, BW; Wise, LD; Smith, SJ; Pugsley, TA; Heffner, TG; Meltzer, LT (1991) *Novel 4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazole dopamine agonists display very low stereoselectivity in their interaction with dopamine receptors*. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1: S. 189–192.
- Jesudason, CD; Beavers, LS; Cramer, JW; Dill, J; Finley, DR; Lindsley, CW; Stevens, FC; Gadski, RA; Oldham, SW; Pickard, RT; Siedem, CS; Sindelar, DK; Singh, A; Watson, BM; Hipkind, PA (2006) *Synthesis and SAR of novel histamine H3 receptor antagonists*. Bioorg. Med. Chem. Lett., 16: S. 3415–3418.

- Joyce, JN; Millan, MJ (2005) *Dopamine D3 receptor antagonists as therapeutic agents*. Drug Discov. Today, 10: S. 917–925.
- Kandadai, RM; Jabeen, SA; Kanikannan, MA; Borgohain, R (2014) *Safinamide for the treatment of Parkinson's disease*. Expert Review of Clinical Pharmacology, 7: S. 747–759.
- Karlsson, P; Smith, L; Farde, L; Harnryd, C; Sedvall, G; Wiesel, FA (1995) *Lack of apparent antipsychotic effect of the D1-dopamine receptor antagonist SCH39166 in acutely ill schizophrenic patients*. Psychopharmacology, 121: S. 309–316.
- Kaya, B; Yurttaş, L; Sağlık, BN; Levent, S; Özkay, Y; Kaplancikli, ZA (2017) *Novel 1-(2-pyrimidin-2-yl)piperazine derivatives as selective monoamine oxidase (MAO)-A inhibitors*. J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 32: S. 193–202.
- Kebabian, JW; Calne, DB (1979) *Multiple receptors for dopamine*. Nature, 277: S. 93–96.
- Kebabian, JW; Petzold, GL; Greengard, P (1972) *Dopamine-sensitive adenylate cyclase in caudate nucleus of rat brain, and its similarity to the "dopamine receptor"*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 69: S. 2145–2149.
- Kelly, PH; Miller, RJ; Neumeyer, JL (1975) *Proceedings. Effect of aporphine alkaloids on central dopamine receptors*. Br. J. Pharmacol., 54: S. 271.
- Khan, ZU; Mrzljak, L; Gutierrez, A; La Calle, A de; Goldman-Rakic, PS (1998) *Prominence of the dopamine D2 short isoform in dopaminergic pathways*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: S. 7731–7736.
- Khanfar, MA; Affini, A; Lutsenko, K; Nikolic, K; Butini, S; Stark, H (2016) *Multiple targeting approaches on histamine H(3) receptor antagonists*. Front. Neurosci., 10: S. 201.
- Kharkar, PS (2014) *Drugs acting on central nervous system (CNS) targets as leads for non-CNS targets*. F1000Research, 3: S. 40.
- Kim, M; Lee, S; Cho, J; Kim, G; Won, C (2017) *Dopamine D3 receptor-modulated neuroprotective effects of lisuride*. Neuropharmacology, 117: S. 14–20.
- Kiss, B; Horvath, A; Nemethy, Z; Schmidt, E; Laszlovszky, I; Bugovics, G; Fazekas, K; Hornok, K; Orosz, S; Gyertyan, I; Agai-Csongor, E; Domany, G; Tihanyi, K; Adham, N; Szombathelyi, Z (2010) *Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate*. J. Pharmacol. Exp. Ther., 333: S. 328–340.
- Klein Herenbrink, C; Sykes, DA; Donthamsetti, P; Canals, M; Coudrat, T; Shonberg, J; Scammells, PJ; Capuano, B; Sexton, PM; Charlton, SJ; Javitch, JA; Christopoulos, A; Lane, JR (2016) *The role of kinetic context in apparent biased agonism at GPCRs*. Nat. Comm., 7: S. 1–14.
- Knab, AM; Lightfoot, JT (2010) *Does the difference between physically active and couch potato lie in the dopamine system?* Int. J. Biol. Sci., 6: S. 133–150.
- Kocjan, D (1994) *On the interaction of the aromatic part of dopaminergic agonists with the receptor*. J. Med. Chem., 37: S. 2851–2855.
- Kong, P; Zhang, B; Lei, P; Kong, X; Zhang, S; Li, D; Zhang, Y (2015) *Neuroprotection of MAO-B inhibitor and dopamine agonist in Parkinson disease*. Int. J. Clin. Exp. Med., 8: S. 431–439.
- Kopin, IJ (1987) *MPTP. An industrial chemical and contaminant of illicit narcotics stimulates a new era in research on Parkinson's disease*. Environ. Health Perspect., 75: S. 45–51.

- Krämer, J; Düllmann, H (2016) *Pharmakotherapie des Morbus Parkinson: Safinamid als neue Behandlungsmöglichkeit*. In: Lange-Asschenfeldt, C (Hrsg.) *Fortbildungstelegramm Pharmazie.*, Düsseldorf; S. 91–111.
- Kuipers, W; Kruse, CG; van Wijngaarden, I; Standaar, PJ; Tulp, MTM; Veldman, N; Spek, AL; IJzerman, AP (1997) *5-HT_{1A}- versus D₂-receptor selectivity of flesinoxan and analogous N₄-substituted N₁-arylpiperazines*. *J. Med. Chem.*, 40: S. 300–312.
- Kujawa, K; Leurgans, S; Raman, L; Blasucci, L; Goetz, CG (2000) *Acute orthostatic hypotension when starting dopamine agonists in parkinson's disease*. *Arch. Neurol.*, 57: S. 1461–1463.
- Kulagowski, JJ; Broughton, HB; Curtis, NR; Mawer, IM; Ridgill, MP; Baker, R; Emms, F; Freedman, SB; Marwood, R; Patel, S; Ragan, CI; Leeson, PD (1996) *3-((4-(4-Chlorophenyl)piperazin-1-yl)-methyl)-1H-pyrrolo-2,3-b-pyridine. An antagonist with high affinity and selectivity for the human dopamine D₄ receptor*. *J. Med. Chem.*, 39: S. 1941–1942.
- Kvernmo, T; Sylte, JHal (2008) *Receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopaminergic agonists*. *Curr. Top. Med. Chem.*, 8: S. 1049–1067.
- Lane, JR; Chubukov, P; Liu, W; Canals, M; Cherezov, V; Abagyan, R; Stevens, RC; Katritch, V (2013) *Structure-based ligand discovery targeting orthosteric and allosteric pockets of dopamine receptors*. *Mol. Pharmacol.*, 84: S. 794–807.
- Langston, JW; Ballard, P; Tetrud, JW; Irwin, I (1983) *Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis*. *Science*, 219: S. 979–980.
- Langston, JW; Forno, LS; Tetrud, J; Reeves, AG; Kaplan, JA; Karluk, D (1999) *Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure*. *Ann. Neurol.*, 46: S. 598–605.
- Lee, SP; So, CH; Rashid, AJ; Varghese, G; Cheng, R; Lanca, AJ; O'Dowd, BF; George, SR (2004) *Dopamine D₁ and D₂ receptor co-activation generates a novel phospholipase C-mediated calcium signal*. *J. Biol. Chem.*, 279: S. 35671–35678.
- Lefkowitz, RJ; Caron, MG (1988) *Adrenergic receptors. Models for the study of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins*. *J. Biol. Chem.*, 263: S. 4993–4996.
- Legeai J, Le Eliane P, Renaud A, van Vo TV (1996) *Compositions pharmaceutiques contenant de la l-etraabamine, leurs utilisations et leurs procedes de preparation* (WO1996028157A1). Laboratoires Jacques Logeais.
- Levant, B; Ling, ZD; Carvey, PM (1999) *Dopamine D₃ Receptors*. *CNS Drugs*, 12: S. 391–402.
- Li, P; Snyder, GL; Vanover, KE (2016) *Dopamine targeting drugs for the treatment of schizophrenia. Past, Present and Future*. *Curr. Top. Med. Chem.*, 16: S. 3385–3403.
- Lin, J-S; Sergeeva, OA; Haas, HL (2011) *Histamine H₃ receptors and sleep-wake regulation*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 336: S. 17–23.
- Lipinski, CA; Lombardo, F; Dominy, BW; Feeney, PJ (2001) *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings PII of original article*. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 46: S. 3–26.
- Lipski, J; Nistico, R; Berretta, N; Guatteo, E; Bernardi, G; Mercuri, NB (2011) *L-DOPA. A scapegoat for accelerated neurodegeneration in Parkinson's disease?* *Prog. Neurobiol.*, 94: S. 389–407.
- Lu, J-J; Pan, W; Hu, Y-J; Wang, Y-T; Aggarwal, BB (2012) *Multi-target drugs. The trend of drug research and development*. *PLoS ONE*, 7: S. 1–6.

- Lüllmann, H; Mohr, K; Hein, L (2014) *Taschenatlas der Pharmakologie*. Thieme-Verlag, Stuttgart; 7. Auflage, S. 83.
- Luo J, Li X (2005) *New preparation method of aripiprazol* (CN1590376A). Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu.
- Mach, UR (2007) *Synthese und Struktur-Wirkungsbeziehungen neuer rezeptorselektiver Dopamin-D 2- und -D 3-Liganden*. Dissertation. Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main.
- Maillard J, Delaunay P, Legeai J (1978) *New benzo [d] thiazole derivatives, process for their preparation and their therapeutic applications* (US4208420A). Laboratoires Jacques Logeais.
- Maillard, J; Delauney, P; Langlois, M; Portevin, B; Legeai, J; Manuel, C (1984) *Synthèse de dérivés aminés du tétrahydro-4,5,6,7 benzothiazole. Amines et N-méthylamines en positions 4, 5, 6 et 7 à activité dopaminergique centrale*. Eur. J. Med. Chem., 19: S. 451–456.
- Mancuso, AJ; Swern, D (1981) *Activated dimethyl sulfoxide: Useful reagents for synthesis*. Synthesis, S. 165–184.
- Mandel, S; Weinreb, O; Amit, T; Youdim, MB (2005) *Mechanism of neuroprotective action of the anti-Parkinson drug rasagiline and its derivatives*. Brain Res. Rev., 48: S. 379–387.
- Mann, FG; Willcox, TJ (1958) *The synthesis of indolo(2':3'-1:2)- and indolo(3': 2'-1:2)-carbazole*. J. Chem. Soc., S. 1525–1529.
- Marsden, CA (2006) *Dopamine. The rewarding years*. Br. J. Pharmacol., 147: S. 136–144.
- Marx, M; Tidwell, TT (1984) *Reactivity-selectivity in the Swern oxidation of alcohols using dimethyl sulfoxide-oxalyl chloride*. J. Org. Chem., 49: S. 788–793.
- Matsumoto, I; Inoue, Y; Iwazaki, T; Pavey, G; Dean, B (2005) *5-HT_{2A} and muscarinic receptors in schizophrenia. A postmortem study*. Neurosci. Lett., 379: S. 164–168.
- Maycock, AL; Abeles, RH; Salach, JI; Singer, TP; Bernheim, MLC (1976) *The Action of acetylenic inhibitors on mitochondrial monoamine oxidase. Structure of the flavin site in the inhibited enzyme*. In: Wolstenholme, G; Knight, J (Hrsg.) *Monoamine oxidase and its inhibition*. Elsevier Verlag, Amsterdam; S. 33–47.
- McGuire, P; Howes, OD; Stone, J; Fusar-Poli, P (2008) *Functional neuroimaging in schizophrenia. Diagnosis and drug discovery*. Trends Pharmacol. Sci., 29: S. 91–98.
- Meiser, J; Weindl, D; Hiller, K (2013) *Complexity of dopamine metabolism*. Cell Comm. Signal., 11: S. 34.
- Millan, MJ (2000) *Improving the treatment of schizophrenia. Focus on serotonin (5-HT)_{1A} receptors*. J. Pharmacol. Exp. Ther., 295: S. 853–861.
- Millan, MJ; Maiorini, L; Cussac, D; Audinot, V; Boutin, J-A; Newman-Tancredi, A (2002) *Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes*. J. Pharmacol. Exp. Ther., 303: S. 791–804.
- Mishra, CB; Kumari, S; Tiwari, M (2015) *Thiazole. A promising heterocycle for the development of potent CNS active agents*. Eur. J. Med. Chem., 92: S. 1–34.
- Mistry, SN; Shonberg, J; Draper-Joyce, CJ; Klein Herenbrink, C; Michino, M; Shi, L; Christopoulos, A; Capuano, B; Scammells, PJ; Lane, JR (2015) *Discovery of a novel class of negative allosteric modulator of the dopamine D₂ receptor through fragmentation of a bitopic ligand*. J. Med. Chem., 58: S. 6819–6843.

Moore, SA; Shuker, DEG (2011) *Synthesis of deuterium and C-13-labelled ethyl glycolate and their subsequent use in the synthesis of labelled analogues of the DNA adduct O6-carboxymethyl-2'-deoxyguanosine*. J. Label. Compd. Rad., 54: S. 855–858.

Morrish, PK; Rakshi, JS; Bailey, DL; Sawle, GV; Brooks, DJ (1998) *Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with 18F-dopa PET*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 64: S. 314–319.

Mortimer, AM; Singh, P; Shepherd, CJ; Puthiryackal, J (2010) *Clozapine for treatment-resistant schizophrenia. National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance in the real world*. Clin. Schizophr. Relat. Psychoses, 4: S. 49–55.

Murray, JP; Harrison, LA; Johnson, MR; Robertson, GM; Scopes, DI; Bull, DR; Graham, EA; Hayes, AG; Kilpatrick, GJ; Daas, ID; Large, C; Sheehan, MJ; Stubbs, CM; Turpin, MP (1995) *A novel series of arylpiperazines with high affinity and selectivity for the dopamine D3 receptor*. Bioorg. Med. Chem. Lett., 5: S. 219–222.

Musshoff, F; Stamer, UM; Madea, B (2010) *Pharmacogenetics and forensic toxicology*. Forensic Sci. Int., 203: S. 53–62.

Nakamoto Y, Yoshino T, Naito H, Nagata T, Yoshikawa K, Suzuki M (2005) *Novel ethylenediamine derivatives* (WO2004058728A1). Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.

Neumeyer, J; McCarthy, M; Battista, S; Rosenberg, F; Teiger, D (1973) *Aporphines. 9. Synthesis and Pharmacological Evaluation of (±)9,10-Dihydroxyaporphine [(±)-Isoapomorphine], (±)-,(-)-, and (±)-1,2-Dihydroxyaporphine, and (+)-1,2,9,10-Tetrahydroxyaporphine*. J. Med. Chem., 16: S. 1228–1233.

Neumeyer, JL; Kula, NS; Bergman, J; Baldessarini, RJ (2003) *Receptor affinities of dopamine D1 receptor-selective novel phenylbenzazepines*. Eur. J. Pharmacol., 474: S. 137–140.

Neve, KA; Neve, RL (1997) *The dopamine receptors*. Humana Press, New York; 1. Auflage, S. 100–136.

Newman, AH; Beuming, T; Banala, AK; Donthamsetti, P; Pongetti, K; LaBounty, A; Levy, B; Cao, J; Michino, M; Luedtke, RR; Javitch, JA; Shi, L (2012) *Molecular determinants of selectivity and efficacy at the dopamine D3 receptor*. J. Med. Chem., 55: S. 6689–6699.

Newman-Tancredi, A; Gavaudan, S; Conte, C; Chaput, C; Touzard, M; Verrière, L; Audinot, V; Millan, MJ (1998) *Agonist and antagonist actions of antipsychotic agents at 5-HT1A receptors. A [35S]GTPγS binding study*. Eur. J. Pharmacol., 355: S. 245–256.

Nirogi R, Shinde AK, Kambhampati R, Namala R, Dwarampudi AR, Kota L, Gampa M, Kodru P, Tiriveedhi TNV, Kandikere VN, Muddana NR, Saralaya RS, Jayarajan P, Shanmuganathan D, Ahmad I, Jasti V *Heterocyclyl compounds as histamine H3 receptor ligands* (WO2012029070A1). Suven Life Sciences Limited.

Parcell RF (1959) *Substituted piperazine compounds and process for producing the same* (US3028390A). Parke Davis and Co.

Parkinson, J (1817) *An essay on the shaking palsy*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci., 14: S. 223–236.

Patoiseau J-F, Dupont-Passelaigue E, Koek W (1998) *3-Oxo-2(H)-1,2,4-triazine derivatives as ligands of 5-HT1A receptors* (US6303603B1). Pierre Fabre Medicament.

Peretti, CS; Gierski, F; Harrois, S (2004) *Cognitive skill learning in healthy older adults after 2 months of double-blind treatment with piribedil*. Psychopharmacology, 176: S. 176–182.

- Perreault, ML; Hasbi, A; O'Dowd, BF; George, SR (2013) *Heteromeric dopamine receptor signaling complexes. Emerging neurobiology and disease relevance*. *Neuropsychopharmacology*, 39: S. 156–168.
- Perreault, ML; O'Dowd, BF; George, SR (2010) *Dopamine receptor homooligomers and heterooligomers in schizophrenia*. *CNS Neurosci. Ther.*, 17: S. 52–57.
- Perrin, RJ; Woods, WS; Clayton, DF; George, JM (2000) *Interaction of human alpha-synuclein and Parkinson's disease variants with phospholipids. Structural analysis using site-directed mutagenesis*. *J. Biol. Chem.*, 275: S. 34393–34398.
- Petzer, JP; Castagnoli, N, JR; Schwarzschild, MA; Chen, J-F; van der Schyf, CJ (2009) *Dual-target-directed drugs that block monoamine oxidase B and adenosine A(2A) receptors for Parkinson's disease*. *Neurotherapeutics*, 6: S. 141–151.
- Pilla, M; Perachon, S; Sautel, F; Garrido, F; Mann, A; Wermuth, CG; Schwartz, JC; Everitt, BJ; Sokoloff, P (1999) *Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist*. *Nature*, 400: S. 371–375.
- Platania, CBM; Salomone, S; Leggio, GM; Drago, F; Bucolo, C (2012) *Homology modeling of dopamine D2 and D3 receptors. Molecular dynamics refinement and docking evaluation*. *PLoS ONE*, 7: S. 1–12.
- Poewe, W; Kleedorfer, B; Gerstenbrand, F; Oertel, WH (1989) *Die Behandlung von Parkinsonpatienten mit L-Dopa - Wirkungsfluktuation mittels subkutanen Apomorphingaben*. *Akt. Neurol.*, 16: S. 73–77.
- Polymeropoulos, MH; Lavedan, C; Leroy, E; Ide, SE; Dehejia, A; Dutra, A; Pike, B; Root, H; Rubenstein, J; Boyer, R; Stenroos, ES; Chandrasekharappa, S; Athanassiadou, A; Papapetropoulos, T; Johnson, WG; Lazzarini, AM; Duvoisin, RC; Di Iorio, G; Golbe, LI; Nussbaum, RL (1997) *Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease*. *Science*, 276: S. 2045–2047.
- Ponzio, F; Algeri, S; Garattini, S; Cioce, V; Rusconi, L; Sacchetti, G; Manuel, C; Notelle, C; Duvert, L; Legeai, J (1987) *Behavioural and biochemical studies on 6-methylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazole (14.839JL), a new potent dopaminergic agonist*. *Pharmacol. Res. Comm.*, 19: S. 555–565.
- Proctor, GR; Redpath, J (1996) *The chemistry of heterocyclic compounds, monocyclic azepines. The syntheses and chemical properties of the monocyclic azepines*. John Wiley & Sons Inc, Chichester; 1. Auflage, S. 222.
- Przedborski, S; Vila, M (2003) *The 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model. A tool to explore the pathogenesis of Parkinson's disease*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 991: S. 189–198.
- Raddatz, R; Tao, M; Hudkins, RL (2010) *Histamine H3 antagonists for treatment of cognitive deficits in CNS diseases*. *Curr. Top. Med. Chem.*, 10: S. 153–169.
- Rankovic, Z (2015) *CNS drug design. Balancing physicochemical properties for optimal brain exposure*. *J. Med. Chem.*, 58: S. 2584–2608.
- Rankovic Z, Bingham M, Nestler EJ, Hargreaves R (Hrsg., 2012) *Drug discovery for psychiatric disorders*. RSC Publishing.
- Riederer, P; Lachenmayer, L; Laux, G (2004) *Clinical applications of MAO-inhibitors*. *Curr. Med. Chem.*, 11: S. 2033–2043.
- Riederer, P; Laux, G (2011) *MAO-inhibitors in Parkinson's Disease*. *Exp. Neurol.*, 20: S. 1–17.

- Riederer, P; Sofic, E; Rausch, WD; Schmidt, B; Reynolds, GP; Jellinger, K; Youdim, MB (1989) *Transition metals, ferritin, glutathione, and ascorbic acid in parkinsonian brains*. J. Neurochem., 52: S. 515–520.
- Robarge, MJ; Husbands, SM; Kieltyka, A; Brodbeck, R; Thurkauf, A; Newman, AH (2001) *Design and synthesis of [(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]alkylfluorenylcarboxamides as novel ligands selective for the dopamine D3 receptor subtype*. J. Med. Chem., 44: S. 3175–3186.
- Rohály, J; Novák, L; Szántay, C (1999) *A convenient preparation of thioformamide. Synthesis of thiazole-4-carboxylic acid*. New J. Org. Synth., 31: S. 693–694.
- Saito, Y; Kawashima, A; N Ruberu, N; Fujiwara, H; Koyama, S; Sawabe, M; Arai, T; Nagura, H; Yamanouchi, H; Hasegawa, M; Iwatsubo, T; Murayama, S (2003) *Accumulation of phosphorylated α -synuclein in aging human brain*. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 62: S. 644–654.
- Sander, K (2010) *Development and characterization of histamine H3 and H4 receptor ligands as pharmacological tools*. Dissertation. Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main.
- Sasse, BC (2006) *Entwicklung von neuen Liganden zur Beeinflussung von Neurotransmittern im Zentralnervensystem*. Dissertation. Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main.
- Saur, O (2007) *Dopamin-D2- und -D3-Rezeptorliganden als pharmakologische Werkzeuge und potentielle Arzneistoffe*. Dissertation. Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main.
- Schäffer, EC (2016) *Verlauf und Diagnostik von Levodopa-induzierten Dyskinesien beim Idiopathischem Parkinsonsyndrom*. Dissertation. Eberhard Karls-Universität, Tübingen.
- Schmidt, N; Ferger, B (2001) *Neurochemical findings in the MPTP model of Parkinson's disease*. J. Neural Transm., 108: S. 1263–1282.
- Schneider, CS; Mierau, J (1987) *Dopamine autoreceptor agonists. Resolution and pharmacological activity of 2,6-diaminotetrahydrobenzothiazole and an aminothiazole analogue of apomorphine*. J. Med. Chem., 30: S. 494–498.
- Schober, A (2004) *Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease. 6-OHDA and MPTP*. Cell. Tissue Res., 318: S. 215–224.
- Schück, S; Bentue-Ferrer, D; Kleinermans, D; Reymann, J-M; Polard, E; Gandon, J-M; Allain, H (2002) *Psychomotor and cognitive effects of piribedil, a dopamine agonist, in young healthy volunteers*. Fundam. Clin. Pharmacol., 16: S. 57–65.
- Schwartz, J-C (2011) *The histamine H3 receptor. From discovery to clinical trials with pitolisant*. Br. J. Pharmacol., 163: S. 713–721.
- Schwetlick, K (2000) *Organikum*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim; 23. Auflage, S. 682.
- Seeman, P; Chau-Wong, M; Tedesco, J; Wong, K (1975) *Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine. Direct binding assays*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72: S. 4376–4380.
- Seiler, MP; Stoll, AP; Clossé, A; Frick, W; Jatón, A; Vigouret, JM (1986) *Structure-activity relationships of dopaminergic 5-hydroxy-2-aminotetralin derivatives with functionalized N-alkyl substituents*. J. Med. Chem., 29: S. 912–917.
- Shi, L; Javitch, JA (2002) *The binding site of aminergic G protein-coupled receptors. The transmembrane segments and second extracellular loop*. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 42: S. 437–467.

- Snyder, LA; Roberts, JL; Sealfon, SC (1991) *Alternative transcripts of the rat and human dopamine D3 receptor*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 180: S. 1031–1035.
- Sokoloff, P; Giros, B; Martres, MP; Andrieux, M; Besancon, R; Pilon, C; Bouthenet, ML; Souil, E; Schwartz, JC (1992) *Localization and function of the D3 dopamine receptor*. *Arzneimittelforschung*, 42: S. 224–230.
- Sokoloff, P; Giros, B; Martres, MP; Bouthenet, ML; Schwartz, JC (1990) *Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics*. *Nature*, 347: S. 146–151.
- Sokolov, BP (1998) *Expression of NMDAR1, GluR1, GluR7, and KA1 glutamate receptor mRNAs is decreased in frontal cortex of "neuroleptic-free" schizophrenics*. *J. Neurochem.*, 71: S. 2454–2464.
- Soskic, V; Kostic-Rajacic, V; Sukalovic, S (2015) *Exploration of N-arylpiperazine Binding Sites of D2 Dopaminergic Receptor*. *Mini Rev. Med. Chem.*, 15: S. 988–1001.
- Spillantini, MG; Schmidt, ML; Lee, VM; Trojanowski, JQ; Jakes, R; Goedert, M (1997) *Alpha-synuclein in Lewy bodies*. *Nature*, 388: S. 839–840.
- Stark, AD; Jordan, S; Allers, KA; Bertekap, RL; Chen, R; Mistry Kannan, T; Molski, TF; Yocca, FD; Sharp, T; Kikuchi, T; Burris, KD (2007) *Interaction of the novel antipsychotic aripiprazole with 5-HT1A and 5-HT 2A receptors. Functional receptor-binding and in vivo electrophysiological studies*. *Psychopharmacology*, 190: S. 373–382.
- Stark, H (1998) *Dopamin-D3-Rezeptorliganden als pharmakologische Werkzeuge und potentielle Arzneistoffe*. Habilitationsschrift. Freie Universität Berlin.
- Stern, MB (2004) *Dopamine agonists modify the course of Parkinson disease*. *Arch. Neurol.*, 61: S. 1969–1971.
- Stieber F, Wienke D (2010) *Sphingosine kinase inhibitors (WO2011082732A1)*. Merck GmbH.
- Strange, PG (2005) *Oligomers of D2 dopamine receptors. Evidence from ligand binding*. *J. Mol. Neurosci.*, 26: S. 155–160.
- Sugaya, N (2014) *Ligand efficiency-based support vector regression models for predicting bioactivities of ligands to drug target proteins*. *J. Chem. Inf. Model.*, 54: S. 2751–2763.
- Sweet, RD; Wasterlain, CG; McDowell, FH (1974) *Piribedil, a dopamine agonist, in Parkinson's disease*. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16: S. 1077–1082.
- Tabakman, R; Lecht, S; Lazarovici, P (2004) *Neuroprotection by monoamine oxidase B inhibitors. A therapeutic strategy for Parkinson's disease?* *BioEssays*, 26: S. 80–90.
- Tabor, A; Weisenburger, S; Banerjee, A; Purkayastha, N; Kaindl, JM; Hübner, H; Wei, L; Grömer, TW; Kornhuber, J; Tschammer, N; Birdsall, NJM; Mashanov, GI; Sandoghdar, V; Gmeiner, P (2016) *Visualization and ligand-induced modulation of dopamine receptor dimerization at the single molecule level*. *Sci. Rep.*, 6: S. 33233.
- Tai, WT; Warnhoff, EW (1964) *β -Keto esters from reaction of ethyl diazoacetate with ketones*. *Can. J. Chem.*, 42: S. 1333–1340.
- Tarkin-Tas, E; Mathias, LJ (2010) *Synthesis and ring-opening polymerization of 5-azepane-2-one ethylene ketal. A new route to functional aliphatic polyamides*. *Macromolecules*, 43: S. 968–974.
- Tian, B-X; An, N; Deng, W-P; Eriksson, LA (2013) *Catalysts or initiators? Beckmann rearrangement revisited*. *J. Org. Chem.*, 78: S. 6782–6785.
- Tiberi, M; Caron, MG (1994) *High agonist-independent activity is a distinguishing feature of the dopamine D1B receptor subtype*. *J. Biol. Chem.*, 269: S. 27925–27931.

- Tsai, R-S; El Tayar, N; Carrupt, P-A; Testa, B (1992) *Physicochemical properties and transport behaviour of piribedil. Considerations on its membrane-crossing potential*. Int. J. Pharm., 80: S. 39–49.
- Usiello, A; Baik, JH; Rouge-Pont, F; Picetti, R; Dierich, A; LeMeur, M; Piazza, PV; Borrelli, E (2000) *Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors*. Nature, 408: S. 199–203.
- van de Waterbeemd, H; Camenisch, G; Folkers, G; Chretien, JR; Raevsky, OA (1998) *Estimation of blood-brain barrier crossing of drugs using molecular size and shape, and H-bonding descriptors*. J. Drug Target., 6: S. 151–165.
- van Tol, HH; Bunzow, JR; Guan, HC; Sunahara, RK; Seeman, P; Niznik, HB; Civelli, O (1991) *Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine*. Nature, 350: S. 610–614.
- van Tol, HH; Wu, CM; Guan, HC; Ohara, K; Bunzow, JR; Civelli, O; Kennedy, J; Seeman, P; Niznik, HB; Jovanovic, V (1992) *Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population*. Nature, 358: S. 149–152.
- van Vliet, LA; Tepper, PG; Dijkstra, D; Damsma, G; Wikström, H; Pugsley, TA; Akunne, HC; Heffner, TG; Glase, SA; Wise, LD (1996) *Affinity for dopamine D2, D3, and D4 receptors of 2-aminotetralins. relevance of D2 agonist binding for determination of receptor subtype selectivity*. J. Med. Chem., 39: S. 4233–4237.
- Vernin, G (2009) *General synthetic methods for thiazole and thiazolium salts*. In: Metzger, JV (Hrsg.) *The chemistry of heterocyclic compounds, thiazole and its derivatives*. Wiley-VCH Verlag, ; S. 165–335.
- Wager, TT; Chandrasekaran, RY; Hou, X; Troutman, MD; Verhoest, PR; Villalobos, A; Will, Y (2010) *Defining desirable central nervous system drug space through the alignment of molecular properties, in vitro ADME, and safety attributes*. ACS Chem. Neurosci., 1: S. 420–434.
- Wang, S; Che, T; Levit, A; Shoichet, BK; Wacker, D; Roth, BL (2018) *Structure of the D2 dopamine receptor bound to the atypical antipsychotic drug risperidone*. Nature, 555: 269–273.
- Wermuth CG, Mann A, Garrido F, Lecomte J, Schwartz J-C, Sokoloff P (1997) *Novel 2-naphthamide derivatives and their use in therapy as D3 receptor agonists* (EP0779284A1). Institut National De La Sante Et De La Recherche Medicale.
- Widnell, K (2005) *Pathophysiology of motor fluctuations in Parkinson's disease*. Mov. Disord., 11: S. 17-22.
- Willstätter, R; Wirth, T (1909) *Über Thioformamid*. Ber. d. Deu. Chem. Gesell., 42: S. 1908–1922.
- Winklhofer, KF; Haass, C (2010) *Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease*. Biochim. Biophys. Acta, 1802: S. 29–44.
- Yokoo, A; Morosawa, S (1956a) *Studies on seven-membered heterocyclic compounds containing nitrogen. Synthesis of 1-azacycloheptan-4-one hydrochloride*. Bull. Chem. Soc. Jpn., 29: S. 631–632.
- Yokoo, A; Morosawa, S (1956b) *The preparation of some amino-acids and amino aldehydes. γ -(β -Carboxyethylamino)-butyric acid and its derivatives*. Nipp. Kag. Zasshi, 77: S. 599–602.
- Yoshimura, N; Kawamura, M; Masaoka, Y; Homma, I (2005) *The amygdala of patients with Parkinson's disease is silent in response to fearful facial expressions*. Neuroscience, 131: S. 523–534.

Young, RC; Mitchell, RC; Brown, TH; Ganellin, CR; Griffiths, R; Jones, M; Rana, KK; Saunders, D; Smith, IR; Sore, NE (1988) *Development of a new physicochemical model for brain penetration and its application to the design of centrally acting H2 receptor histamine antagonists*. J. Med. Chem., 31: S. 656–671.

Yuan, J; Chen, X; Brodbeck, R; Primus, R; Braun, J; Wasley, JW; Thurkauf, A (1998) *NGB 2904 and NGB 2849. Two highly selective dopamine D3 receptor antagonists*. Bioorg. Med. Chem. Lett., 8: S. 2715–2718.

7 Anhang

7.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Symbole

| | |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 5-HT | 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) |
| δ | Chemische Verschiebung (NMR) |
| Å | Angström (Längeneinheit) |
| Abb. | Abbildung |
| AC | Adenylylcyclase |
| AcOH | Essigsäure |
| Azep | Azepanyl |
| ber. | berechnet |
| BF ₃ -etherat | Bortrifluoriddiethyletherat |
| br | breit (NMR) |
| C ₂ H ₂ O ₄ | Oxalsäure |
| C ₄ H ₄ O ₄ | Maleinsäure |
| Cbz | Carboxybenzyl („Benzylloxycarbonyl“) |
| CDCl ₃ | deutertes Chloroform |
| CHCl ₃ | Chloroform |
| CHN | Elementaranalyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff |
| CHO-Zellen | <i>chinese hamster ovary</i> -Zellen („chinesische Hamster Ovarialzellen“) |
| CI | Konfidenzintervall |
| COMT | Catechol-O-Methyltransferase |
| ¹³ C-NMR | Kohlenstoff-Kernresonanzspektroskopie |
| d | Duplett (NMR) |
| D ₂ O | deutertes Wasser |
| DCM | Dichlormethan |
| dd | doppeltes Duplett (NMR) |
| DMF | Dimethylformamid |
| DMSO- <i>d</i> ₆ | deutertes Dimethylsulfoxid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| DPAT | di- <i>n</i> -Propylaminotetralin |
| ESI-MS | Massenspektrometrie (Elektronensprayionisation) |
| Et ₃ N | Triethylamin |
| Et ₂ O | Diethylether |
| EtOAc | Ethylacetat |
| EtOH | Ethanol |
| G-Protein | Guaninnukleotid-bindendes Protein |
| GABA | γ-Aminobuttersäure |
| gef. | gefunden |

| | |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| GTP | Guanosin-5'-triphosphat |
| h | Stunde(n) |
| HEK-Zellen | <i>human embryonic kidney</i> -Zellen („menschliche embryonale Nierenzellen“) |
| HR-MS | <i>high resolution</i> („hochaufgelöste“) Massenspektrometrie |
| ¹ H-NMR | Protonen-Kernresonanzspektroskopie |
| <i>J</i> | Kopplungskonstante (NMR) |
| <i>K_i</i> | Dissoziationskonstante des Ligand-Rezeptor-Komplexes |
| Kap. | Kapitel |
| L-DOPA | Levodopa, L-3,4-Dihydroxyphenylalanin |
| m | Multiplett |
| m | Masse (Formelzeichen) |
| M | Stoffmengenkonzentration in mol/Liter |
| MAO | Monoaminoxidase |
| MeOD | deuteriertes Methanol |
| MeOH | Methanol |
| MHz | Megahertz |
| min | Minute(n) |
| MPTP | 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin |
| N | Äquivalentkonzentration in mol/Liter |
| n.b. | nicht bestimmt |
| NaBH(OAc) ₃ | Natriumtriacetoxyborhydrid |
| NaOEt | Natriumethanolat |
| NMDA | <i>N</i> -Methyl-D-Aspartat |
| Nr. | Nummer |
| 6-OHDA | 6-Hydroxydopamin |
| Oxa | Oxazolyl |
| Ph | Phenyl |
| Pip | Piperidinyl |
| Pipera | Piperazinyl |
| p.o. | peroral |
| <i>i</i> -PrOH | 2-Propanol |
| Pyrimid | Pyrimidinyl |
| p-TsCl | Para-Toluolsulfonsäurechlorid |
| q | Quadruplett (NMR) |
| quin | Quintett (NMR) |
| Ratio | Selektivitätskoeffizient |
| RT | Raumtemperatur |
| s | Singulett (NMR) |

| | |
|--------|--------------------------|
| Spidec | 1,4-Dioxaspiro[4,5]decyl |
| t | Triplett (NMR) |
| Tab. | Tabelle |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| Thia | Thiazolyl |
| V | Volumen (Formelzeichen) |

7.2 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides Statt, dass die Dissertation von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. Außerdem versichere ich, dass die vorgelegte elektronische mit der schriftlichen Version der Dissertation übereinstimmt und die Abhandlung in dieser oder ähnlicher Form noch nicht anderweitig als Promotionsleistung vorgelegt und bewertet wurde.

Lars Stank

Düsseldorf, den 06.04.2018

7.3 Publikationen

Stank, L; Stark, H (2017) *Genetische Aspekte bei Morbus Parkinson*. In: Klein, HG; Haen, E (Hrsg.), *Pharmakogenetik und Therapeutisches Drug Monitoring*. S. 380–400. De Gruyter (Berlin)

Brueckmann, H; Stank, L; Stark, H (2016) *Morbus Parkinson – Therapie in Bewegung*. *Pharmazeutische Zeitung*. 38: S. 22–31

Brueckmann, H; Stank, L; Stark, H (2016) *Morbus Parkinson – Bekannte Arzneistoffe Neu Entdeckt*. *Pharmazeutische Zeitung*. 43: S. 26–33

7.4 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der *Online-Version* aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.