

**Modifikationen chemischer Sonden zur
Synthese neuartiger Multitarget-Liganden an
Histamin-H₃-Rezeptoren und Monoaminoxidase B**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Kiril Lutsenko

aus Feodossija (Krim, Ukraine)

Düsseldorf, Januar 2021

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

Berichterstatter:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Holger Stark
2. Univ. Prof. Dr. Thomas Kurz

Tag der mündlichen Prüfung: 22.03.2021

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Holger Stark angefertigt.

Für das von ihm entgegengebrachte Vertrauen, die Auswahl eines interessanten Themas und seine vielseitige Unterstützung danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Holger Stark herzlich. Zudem bedanke ich mich für die zahlreichen wissenschaftlichen Anregungen und Ideen sowie das Korrekturlesen der Artikel und dieser Arbeit.

Darüber hinaus richtet sich mein Dank an die Arbeitskreiskollegen/innen Frau Mariam Dubiel, Herrn David Reiner-Link, Frau Dr. Stefanie Hagenow und Frau Frauke Stölting für die Durchführung pharmakologischer Experimente.

Frau Dr. Aleksandra Zivkovic gilt mein herzlicher Dank für Ihre Ideen, Anregungen und Vorschläge, die meine Synthese und Laborarbeit erleichtert haben. Den Laborkollegen/innen Frau Milica Elek, Herrn Sicheng Zhong, Frau Dr. Hjördis Brückmann, Herrn Dr. Lars Stank, Frau Dr. Anna Affini, Herrn Markus Falkenstein, Herrn Jens Hagenow sowie Frau Kathrin Grau danke ich für die zahlreichen konstruktiven Gespräche und Hilfestellungen sowie die hervorragende Arbeitsatmosphäre.

Besonderer Dank gilt meinem Mentor, Herrn Prof. Dr. Thomas Kurz, für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Frau Gabriele Zerta danke ich für die Anfertigung der Elementaranalysen und ihre zahlreichen Ratschläge, Herrn Dr. Klaus Schaper, Frau Maria Beuer sowie Herrn Mohanad Aian für die Aufnahme der Kernspinresonanzspektren, Herrn Dr. Peter Tommes und Herrn Ralf Bürgel für die Durchführung der Massenspektrometrie.

Jennifer Wetzels und Vanessa Grote danke ich besonders für die mentale Unterstützung und das Korrekturlesen.

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

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Histamin und histaminerge Neurotransmission | 2 |
| 1.1.1 | Histamin-Rezeptorfamilie..... | 5 |
| 1.1.2 | Histamin-H ₃ -Rezeptor | 9 |
| 1.1.3 | H ₃ R-Liganden | 11 |
| 1.2 | Monoaminoxidasen..... | 19 |
| 1.2.1 | Isoformen und klinische Anwendung..... | 20 |
| 1.3 | Multitarget-Liganden | 23 |
| 1.3.1 | MTL basierend auf dem H ₃ R-Pharmakophor..... | 26 |
| 1.4 | Chemische Sonden..... | 30 |
| 1.5 | Zielsetzung | 32 |
| 2 | Chemischer Teil..... | 35 |
| 2.1 | Allgemeiner Überblick..... | 36 |
| 2.2 | Synthese der allgemeinen Bausteine und Arylcarboxamide..... | 37 |
| 2.3 | Synthese der Nitroalkene | 40 |
| 2.4 | Synthese der Thiazolderivate | 43 |
| 2.4.1 | Thiazolidindion und Thioxothiazolidinon | 43 |
| 2.4.2 | Thiazole und Benzothiazole | 44 |
| 2.5 | Propargylamine | 54 |
| 2.6 | Diskussion..... | 56 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 3 | Pharmakologischer Teil | 59 |
| 3.1 | Methoden zur pharmakologischen Charakterisierung | 60 |
| 3.1.1 | Affinitäten am Histamin-H ₃ -Rezeptor..... | 60 |
| 3.1.2 | Bestimmung der MAO-A- und MAO-B-Aktivität..... | 61 |
| 3.2 | Ergebnisse der Bindungsstudien..... | 63 |
| 3.2.1 | Arylcarboxamide | 63 |
| 3.2.2 | Nitroalkene | 66 |
| 3.2.3 | Thiazolderivate | 67 |
| 3.2.4 | Propargylamine | 71 |
| 3.3 | Diskussion..... | 75 |
| 4 | Zusammenfassung | 79 |
| 5 | Experimenteller Teil | 85 |
| 5.1 | Chemisch-experimenteller Teil | 86 |
| 5.2 | Synthesevorschriften..... | 90 |
| 5.3 | Synthesevorschriften und Analytik einzelner Verbindungen | 97 |
| 5.3.1 | Arylcarboxamide | 97 |
| 5.3.2 | Nitroalkene | 115 |
| 5.3.3 | Thiazolderivate | 122 |
| 5.3.4 | Propargylamine | 145 |
| 5.4 | Pharmakologisch-experimenteller Teil..... | 150 |
| 5.4.1 | Verdrängungsstudien an humanen Histamin-H ₃ -Rezeptoren | 150 |
| 5.4.2 | Bestimmung der MAO-A- und MAO-B-Hemmung | 150 |

| | | |
|-----|---------------------------------|-----|
| 6 | Abkürzungsverzeichnis | 153 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 159 |
| 8 | Anhang..... | 191 |
| 8.1 | Publikationen | 192 |
| 8.2 | Eidesstattliche Erklärung | 193 |

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Histamin und histaminerge Neurotransmission

2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethanamin, besser bekannt unter dem Trivialnamen Histamin, ist ein Naturstoff und ähnlich wie Serotonin (5-HT), Dopamin (DA), Adrenalin oder Noradrenalin (NA) ein biogenes Amin und ein biochemischer Botenstoff. Es ist in allen Lebensformen verbreitet und wurde bereits vor über einem Jahrhundert von Sir Henry Dale entdeckt [Dale und Laidlaw 1910]. Sein Potenzial anaphylaktische Reaktion und akutes respiratorisches Distress-Syndrom durch Injektionen an Labortieren auszulösen, wurde einige Jahre später beschrieben [Dale und Laidlaw 1919]. Viele Pflanzen, Insekten und Tiere nutzen Histamin als Abwehrstoff. Es ist unter anderem als Bestandteil in Bienengift oder in den Nesselzellen der Brennnessel enthalten, hinterlässt beim vermeintlichen Angreifer starkes Brennen und verursacht eine allergische Reaktion [Habermann 1972, Oliver et al. 1991].

Bei Bedarf wird Histamin durch Decarboxylierung aus der Aminosäure Histidin durch das Enzym L-Histidin-Decarboxylase (HDC; EC 4.1.1.22) oder durch die weniger spezifische Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase, auch als DOPA-Decarboxylase (DDC; EC 4.1.1.28) bekannt, gebildet (s. Abb. 1-1) [Taylor und Snyder 1972, Schwartz et al. 1991]. Im menschlichen Organismus wird Histamin hauptsächlich in Mastzellen, Zellen der Epidermis, der Magenschleimhaut und in Nervenzellen gebildet. Es wird an Heparin gebunden in Vesikeln gespeichert, aus denen es beim Eintreten eines Aktionspotenzials sofort durch das Immunglobulin E (IgE) aus den Mastzellen freigesetzt wird [Ishizaka et al. 1970]. Die Synthese und Freisetzung von Histamin wird im zentralen Nervensystem (ZNS) durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus an den Histamin-H₃-Autorezeptoren gesteuert (vgl. Kapitel 1.1.2). [Arrang et al. 1983]. Auch α 2-adrenerge [Gulat-Marnay et al. 1989b], κ -Opioid- [Gulat-Marnay et al. 1990] und m1-Muskarin-Rezeptoren [Gulat-Marnay et al. 1989a, Prast et al. 1994] können Einfluss auf die Histaminfreisetzung haben.

Nach der Freisetzung wird Histamin im Organismus innerhalb kürzester Zeit abgebaut. Der Abbau erfolgt über zwei verschiedene Wege (s. Abb. 1-1). Insbesondere im ZNS erfolgt eine Inaktivierung zum *N*^r-Methylhistamin durch das Enzym Histamin-*N*^r-Methyltransferase (HMT; EC 2.1.1.8). *N*^r-Methylhistamin wird nachfolgend oxidativ über Diaminoxidase (DAO; EC 1.1.3.22) und anschließend über Aldehyddehydrogenase

(ALDH; EC 1.2.1.3) zur N^τ -Methylimidazolyl-essigsäure abgebaut. Im peripheren Nervensystem (PNS) kann Histamin auf einem alternativen Weg ohne Methylierung direkt durch DAO und ALDH zu 1*H*-Imidazol-4-yl-essigsäure oxidiert werden. Im letzten Schritt wird der N^τ -Stickstoff durch die Imidazolessigsäurephosphoribosyltransferase (ImAAPRT) und Phosphatase mit Ribose gekoppelt. Die entstehende (1-Ribosyl-1*H*-imidazol-4-yl)essigsäure sowie die N^τ -Methylimidazol-4-yl-essigsäure werden renal ausgeschieden [Schwartz et al. 1991, Hill et al. 1997, Haas et al. 2008].

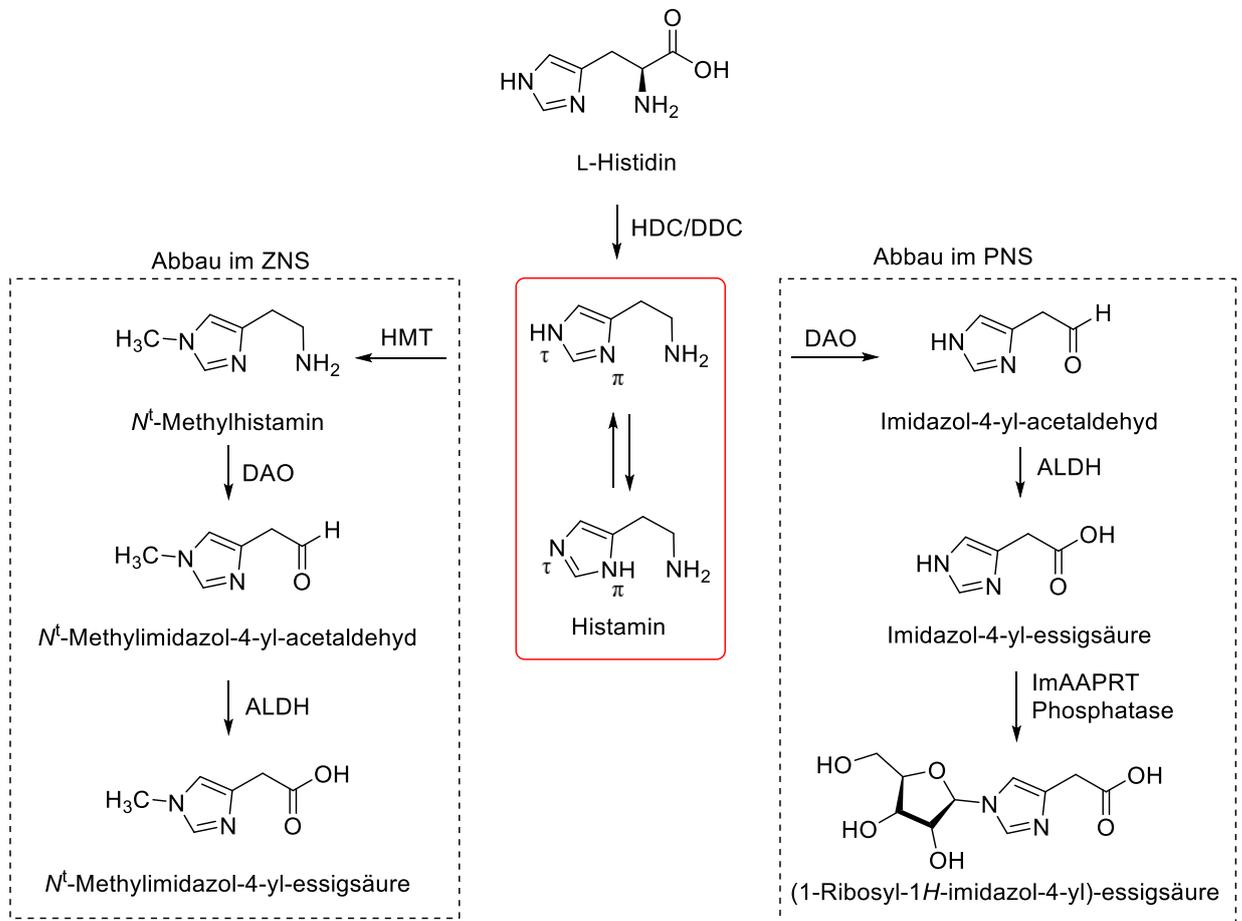


Abbildung 1-1: Biosynthese und Abbau von Histamin.

HDC: L-Histidin-Decarboxylase; DDC: DOPA-Decarboxylase; HMT: N^τ -Histamin-Methyltransferase; DAO: Diaminoxidase; ALDH: Aldehyddehydrogenase; ImAAPRT: Imidazolessigsäurephosphoribosyltransferase.

Histamin findet sich in jeweils unterschiedlichen Konzentrationen im Gehirn, Lunge, Magen, Dünn- und Dickdarm, Gebärmutter, Harnleiter und basophilen Granulozyten im Blut [Fernández-Nova und Cacabelos 2001]. Im Gehirn von Menschen und Säugetieren

kommt Histamin in histaminergen Neuronen vor. Die höchste Dichte an histaminergen Fasern konnte in der ventralen Hälfte des hinteren Hypothalamus im tuberomamillären Nukleus (TMN) gezeigt werden. Von dort aus senden histaminerge Fasern ihre Axone über das gesamte zentrale Nervensystem und Teile des Rückenmarks (s. Abb. 1-2) [Garbarg et al. 1974, Panula et al. 1990, Haas et al. 2008].

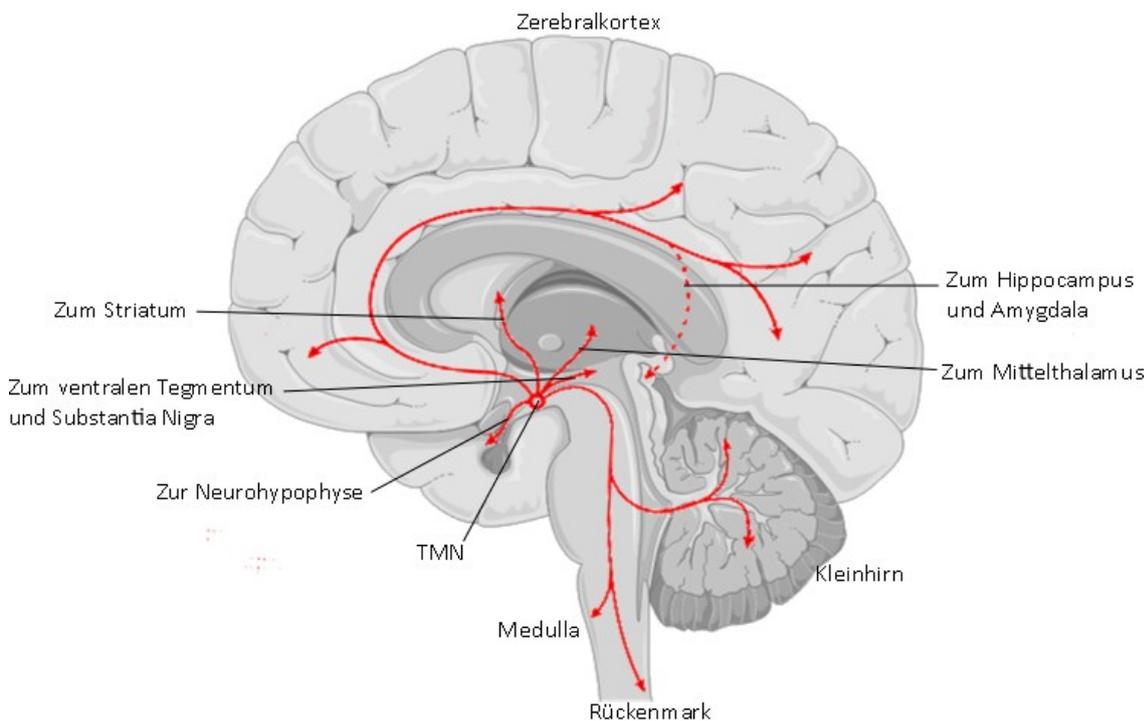


Abbildung 1-2: Das histaminerge System im menschlichen Gehirn: Ursprung der histaminergen Fasern im TMN und ihre Projektion im Gehirn und im ZNS (verändert nach Haas et al. 2008).

In der Haut, im Darm und auf das Immunsystem wirkt Histamin als lokaler Mediator, während es im ZNS und PNS als Neurotransmitter fungiert. Histamin spielt eine wichtige Rolle bei einer Vielzahl komplexer physiologischer Prozesse, einschließlich Neurotransmission, Entzündung, Erweiterung der Kapillaren, Kontraktion der glatten Muskulatur, Chemotaxis, Zytokinproduktion, Magensäuresekretion und Motilität [Subramanian und Bray 1987, Fernández-Novoa und Cacabelos 2001, Panula et al. 2015]. Seine Beteiligung an Immun- und Entzündungsprozessen und dessen Zusammenhang mit Neurodegeneration wie Morbus Alzheimer (AD) wurden bereits Anfang der neunziger Jahre entdeckt [Cacabelos et al. 1992, Fernández-Novoa und Cacabelos 1995].

1.1.1 Histamin-Rezeptorfamilie

Histamin erreicht seine physiologische Wirkung auf molekularer Ebene über eine agonistische Modulation an den metabotropen Histamin-Rezeptoren. Die Familie der Histamin-Rezeptoren gehört zur Klasse A, den Rhodopsin-ähnlichen Rezeptoren und ist ein Vertreter der Superfamilie der Transmembrandomänen-Rezeptoren, auch bekannt als G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) [Hill et al. 1997]. Mit mehr als 1000 identifizierten Vertretern ist es die größte Proteinsuperfamilie, die ihre Signaltransduktion ins Zellinnere über Guanosintriphosphat (GTP)-bindende Proteine (G-Proteine) ausführt. Typisch beim Aufbau der GPCR ist die helikale Anordnung von sieben transmembranäre Domänen, die über je drei extrazelluläre und drei intrazelluläre Schleifen miteinander verbunden sind. Der *N*-Terminus des Proteins befindet sich an der extrazellulären Seite, das *C*-terminale Ende liegt innerhalb der Zelle (s. Abb. 1-3) [Hackling et al. 2003, Strange 2005, Haas et al. 2008].

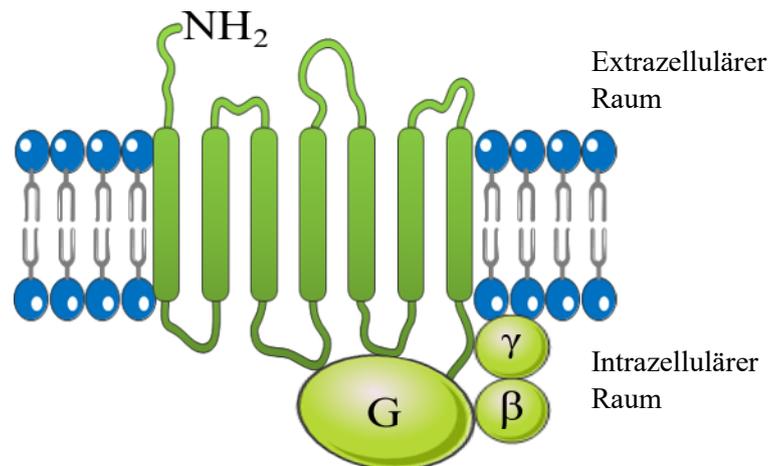


Abbildung 1-3: G-Protein-gekoppelter Rezeptor in Zellmembran, schematisch dargestellt.

Zu den metabotropen Histamin-Rezeptoren zählen vier Subtypen: H₁-Rezeptor (H₁R), H₂-Rezeptor (H₂R), H₃-Rezeptor (H₃R) und H₄-Rezeptor (H₄R). Alle Rezeptor-Subtypen dieser Klasse zeigen im unterschiedlich starken Ausmaß eine konstitutive Aktivität, welche durch Agonismus am Rezeptor verstärkt oder durch inversen Agonismus und Antagonismus herabgesetzt werden kann [Smit et al. 1996, Bakker et al. 2001, Gbahou et al. 2003].

Die Subtypen weisen eine große Heterogenität bezüglich ihrer Verbreitung, Ligandenaffinität sowie ihrem Aufbau und ihrer Funktionsweise auf [Panula et al. 2015]. Die größte Dichte der Rezeptortypen H₁R - H₃R wird im Gehirn exprimiert. Während H₁R und H₂R hauptsächlich die Erregbarkeit und Plastizität steuern, fungiert H₃R als inhibitorischer Auto- und Heterorezeptor. Der H₄R kommt hauptsächlich in peripheren Geweben vor und ist maßgeblich an der Steuerung der Immun- und Entzündungsprozesse beteiligt [de Esch et al. 2005, Haas et al. 2008]. H₁R und H₂R zeichnen sich meist durch eine anregende rezeptorvermittelte Wirkung aus und weisen im Unterschied zu H₃R und H₄R eine relativ geringe Affinität zu Histamin auf. Sowohl lokale Histaminkonzentration als auch Verteilung bestimmter Rezeptorsubtypen im Körper kann die jeweilige Antwort auf Histamin und deren Folgen in der Neurotransmission stark beeinflussen [Haas et al. 2008, Panula et al. 2015].

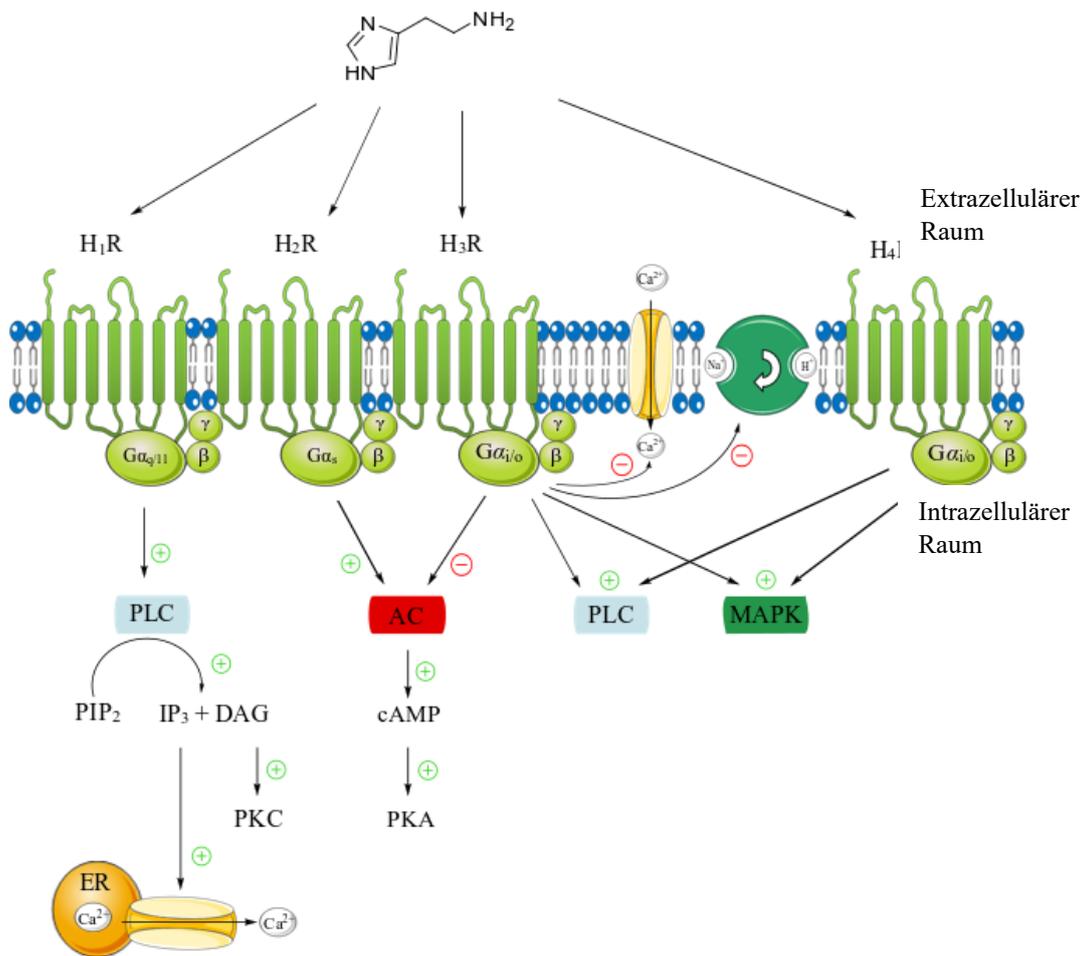


Abbildung 1-4: Die wichtigsten Signalübertragungswege der Histaminrezeptoren (modifiziert nach Panula et al. 2015).

H₁R wurde bereits seit den späten 1930er Jahren identifiziert und hat in den folgenden Jahren zum Verständnis der Histamin-induzierten allergischen Reaktionen und zur Entwicklung der ersten Klasse der Histamin-H₁-Rezeptorantagonisten, der sogenannten Antihistaminika, beigetragen [Baraniuk 1997]. H₁R ist ein 56 kDa schweres, aus 487 Aminosäuren bestehendes Peptid und wird beim Menschen durch ein Gen auf dem Chromosom 3q25 codiert [de Backer et al. 1993, Haas et al. 2008]. Durch seine intrazelluläre G $\alpha_{q/11}$ -Kopplung entfaltet H₁R seine Wirkung über die Aktivierung der Phospholipase C (PLC). Die PLC spaltet im intrazellulären Raum Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) in Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃) und Diacylglycerin (DAG). Dadurch wird IP₃-abhängige Freisetzung von Calciumionen aus dem endoplasmatischen Retikulum (ER) im Zellinneren begünstigt, was zu einer Erhöhung der Calciumionenkonzentration im Zytoplasma führt. Außerdem aktiviert H₁R auf diesem Weg die DAG-empfindliche Proteinkinase C (PKC) (s. Abb. 1-4) [Leurs et al. 1994, Selbach et al. 1997, Bakker et al. 2004]. H₁R ist im menschlichen Körper fast ubiquitär vertreten mit der größten Verteilung des Rezeptors im ZNS, in den Blutgefäßen und in der Lunge und ist für eine Vielzahl der Körperfunktionen wie Bronchokonstriktion, Vasodilatation, Schlaf-Wach-Regulation und Nahrungsaufnahme verantwortlich. H₁R Modulatoren finden Anwendung bei der Behandlung von allergischen Reaktionen, Erbrechen und zeigen sedative Eigenschaften [Bovet 1950, Reiner und Kamondi 1994].

Der Histamin-H₂-Rezeptor wurde von Sir James Black und seiner Arbeitsgruppe in den 1970er Jahren entdeckt und klassisch pharmakologisch definiert. Diese Entdeckung führte zur Entwicklung von H₂R-Antagonisten und revolutionierte die Behandlung von Magengeschwüren und anderen, mit Magensäure verbundenen, Erkrankungen [Black et al. 1972]. H₂R wird durch ein Gen auf dem Chromosom 5q35.5 codiert, umfasst beim Menschen 360 Aminosäuren und besitzt eine molare Masse von 40 kDa [Panula et al. 2015]. Er zeigt eine hohe Homologie (bis zu 83 %) zu den tierischen Varianten in Maus, Ratte, Meerschweinchen und Hund [Traiffort et al. 1995]. Er ist hauptsächlich im Magen, mäßig im Gehirn und Herz und in geringen Mengen in der Leber exprimiert, spielt eine wichtige Rolle bei der Magensäureregulation, Steuerung der Herzfrequenz und besitzt einen relaxierenden Effekt auf Blutgefäße. H₂R ist ein G α_s -gekoppelter Rezeptor und wirkt über Stimulation der Adenylylcyclase (AC) und die damit verknüpfte, hohe intrazelluläre

Konzentration des cyclischen Adenosinmonophosphat (cAMP). Dadurch wird die cAMP-abhängige Proteinkinase A (PKA) aktiviert. PKA ist der Schlüsselfaktor für die Regulation der neuronalen Physiologie und Plastizität (s. Abb. 1-4) [Traiffort et al. 1992, Pedarzani und Storm 1995]. Eine Besonderheit, welche H₂R von den anderen Histamin-Rezeptoren unterscheidet, ist ihre zeit- und dosisabhängige Hochregulation der Rezeptordichte bei Exposition gegenüber inversen Agonisten, was zu einer schnellen Toleranzentwicklung bei der Behandlung mit H₂R-Antagonisten führt [Takeuchi et al. 1999]. Dieser Effekt scheint H₂R-vermittelt und spezifisch für inversen Agonismus zu sein, da nach Behandlung mit H₁R- oder H₃R-Antagonisten oder nach Inkubation mit einem neutralen Antagonist Burimamid keine Änderung der Rezeptordichte beobachtet wurde. [Smit et al. 1996] Die Abwesenheit von Histamin in Folge einer HDC-Fehlfunktion oder bei Histidinmangel reguliert dagegen die H₂R-Expression herunter. Die Expression von H₁R ist davon nicht betroffen [Fitzsimons et al. 2001].

Das codierende Gen für H₃R befindet sich beim Menschen auf dem Chromosom 20q13.33 [Cogé et al. 2001a, Tardivel-Lacombe et al. 2001]. Das Peptid besteht beim Menschen aus 445 Aminosäuren, hat eine Masse von 70 kDa, und liefert wegen mehrerer Introns und vielen Spleißvarianten eine große Anzahl von Rezeptorisoformen mit unterschiedlicher Verteilung und Pharmakologie, weshalb er sich deutlich von H₁R und H₂R unterscheidet [Lovenberg et al. 2000, Drutel et al. 2001, Bakker et al. 2006]. Die Homologie zum H₁R beträgt 22 % und zum H₂R lediglich 21,4 %, beim H₄R sind es dagegen mehr als 40 % Sequenzhomologie (bis zu 58 % in den Transmembrandomänen) [Lovenberg et al. 1999, Cogé et al. 2001b]. Eine weitere Ähnlichkeit zwischen H₃R und H₄R ist der genomische Aufbau mit zwei Introns und drei Exons sowie die G_{α_{i/o}}-gekoppelter Aufbau [Cogé et al. 2001a, Tardivel-Lacombe et al. 2001, Hancock et al. 2003, Leurs et al. 2005]. Durch diese Form der G_{i/o}-Protein-Kopplung inhibiert der Histamin-H₃-Rezeptor die AC, was zu einer Verringerung der intrazellulären cAMP-Konzentration führt. H₃R aktiviert die PLC, inhibiert den Na⁺/H⁺-Austauscher und verhindert den Transport der extrazellulären Calciumionen ins Zellinnere (s. Abb. 1-4) [Leurs et al. 2005, Panula et al. 2015, Sadek und Stark 2016]. Die Aktivierung der Rezeptoren vom Typ G_{α_{i/o}} hat einen direkten Einfluss auf die Aktivierung der Stoffwechselwege der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) [Drutel et al. 2001].

Als letztes in dieser Rezeptor-Familie wurde 1999 der H₄R entdeckt und im Zeitraum zwischen 2000 und 2002 von mehreren unabhängigen Arbeitsgruppen kloniert [Nakamura et al. 2000, Nguyen et al. 2001, O'Reilly et al. 2002]. Der Rezeptor wird von einem Gen auf dem Chromosom 18q11.2 codiert und ähnelt aufgrund seines Aufbaus dem Gen des H₃R [Cogé et al. 2001a, b]. Seine Länge beträgt beim Menschen 390 Aminosäuren und die Masse variiert zwischen 46 kDa im glykosylierten und 44 kDa im nicht glykosylierten Zustand. Es wird angenommen, dass der Rezeptor auch dimere und oligomere Isoformen mit Masse bis > 250 kDa bilden kann, jedoch konnten diese Formen nur in einem immunoblotting Essay gezeigt werden und der Nachweis in Primärzellen fehlt [Nguyen et al. 2001, van Rijn et al. 2006]. Wie H₃R gehört auch H₄R zur Klasse der Gα_{i/o}-gekoppelter GPCR [Cogé et al. 2001b]. Der Agonismus führt zu intrazellulärer Calcium-Mobilisation über PLC und IP₃ Mechanismus, blockiert, ähnlich wie H₃R, die Freisetzung von cAMP und aktiviert die MAPK (s. Abb. 1-4) [Kottke et al. 2011, Panula et al. 2015]. H₄R wird überwiegend in den blutbildenden und immunkompetenten Zellen im Knochenmark exprimiert, reguliert dort die Produktion von Cytokinen und Chemokinen und ist beteiligt an der Steuerung der Degranulation in den Mastzellen sowie an der zielgerichteten Wanderung von Immunzellen in Richtung der Histaminquellen [Thurmond et al. 2004, Bäumer et al. 2008, Glatzer et al. 2013, Jemima et al. 2014]. H₄-Rezeptorantagonismus hebt die Histamin-induzierte Chemotaxis auf. [Hofstra et al. 2003]. Dieses Potenzial ist maßgeblich, um Immunreaktionen und Entzündungsprozesse besser verstehen zu können und ist von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung von entzündungshemmenden Arzneimittel, Asthma-Therapeutika und Wirkstoffen, die auf das immunologische System wirken. [Coward et al. 2008, Simon et al. 2012].

1.1.2 Histamin-H₃-Rezeptor

Der Histamin-H₃-Rezeptor wurde 1983 von der Gruppe von Jean-Charles Schwartz in Paris entdeckt und zuerst als Autorezeptor charakterisiert, der hauptsächlich in den histaminergen Neuronen im TMN im menschlichen Gehirn lokalisiert ist [Arrang et al. 1983, Lovenberg et al. 1999]. Von dort aus projizieren seine Bahnen durch das gesamte zentrale und periphere Nervensystem, wo er die Aktivität histaminergener Neuronen beeinflusst und die Histamin-Biosynthese sowie dessen Freisetzung steuert [Drutel et al. 2001]. Es wurde gezeigt, dass der Histamin-H₃-Rezeptor als präsynaptischer

Autorezeptor an Somata, Dendriten und Axonen von TMN-Neuronen die Synthese von Histamin im hinteren Hypothalamus und die histaminerge Neurotransmission über einen negativen Rückkopplungs-Mechanismus hemmt, was ihn pharmakologisch deutlich von den bis dato charakterisierten histaminergen Rezeptoren (H_1R und H_2R) unterscheidet [Arrang et al. 1983, 1987]. Die Unterschiede in der Verteilung der H_3 -Rezeptor-Bindungsstellen und der Histidin-Decarboxylase-Spiegel deuteten darauf hin, dass die H_3 -Rezeptoren nicht ausschließlich auf histaminerge Neuronen im ZNS von Säugetieren beschränkt sind [Arrang et al. 1988, van der Werf und Timmerman, 1989].

Ein besseres Verständnis erfolgte durch die Klonierung des H_3R [Lovenberg et al. 1999]. Das ermöglichte den Vergleich zwischen H_3 -Rezeptorbindung und Expression der Messenger Ribonukleinsäure (mRNA) des Rezeptors in unterschiedlichen Bereichen des Gehirns [Drutel et al. 2001]. H_3R zeigt sowohl eine molekulare als auch funktionelle Heterogenität, die durch diverse Transkriptions- und Spleißvarianten in unterschiedlichen Bereichen des Gehirns zu finden ist [Leurs et al. 2005]. Die mRNA des Rezeptors ist im Locus coeruleus und in den Raphekernen, hauptsächlich in Perikarya der noradrenergen und serotonergen Neuronen, zu finden [Pillot et al. 2002, Jin et al. 2002, Jin und Panula 2005]. Schon zuvor wurden H_3R -vermittelte Effekte an serotonergen, noradrenergen, dopaminergen, acetylcholinergen, GABAergen und glutamatergen Neuronen postuliert, die sich nun bestätigen ließen (s. Abb. 1-5) [Schlicker et al. 1988, 1989, 1993, Blandina et al. 1996, Garcia et al. 1997, Jang et al., 2001, Doreulee et al. 2001].

Die Gesamtheit der neuen Erkenntnisse über die Beeinflussung des Neurotransmittergleichgewichts durch die Histamin- H_3 -Rezeptoren öffnet Türen für viele potenzielle therapeutische Indikationen [Sadek und Stark 2016]. Mit seiner Funktionsweise als inhibitorischer Autorezeptor, durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus, kann H_3R histaminerge Synthese und seine Freisetzung hemmen [Berlin et al. 2011]. Als inhibitorischer Heterorezeptor reguliert er zusätzlich Neurotransmission anderer Neuronen sowie Synthese und Freisetzung der Prostaglandine und der Arachidonsäure [Morisset et al. 2000a, Rouleau et al. 2002, Berlin et al. 2011].

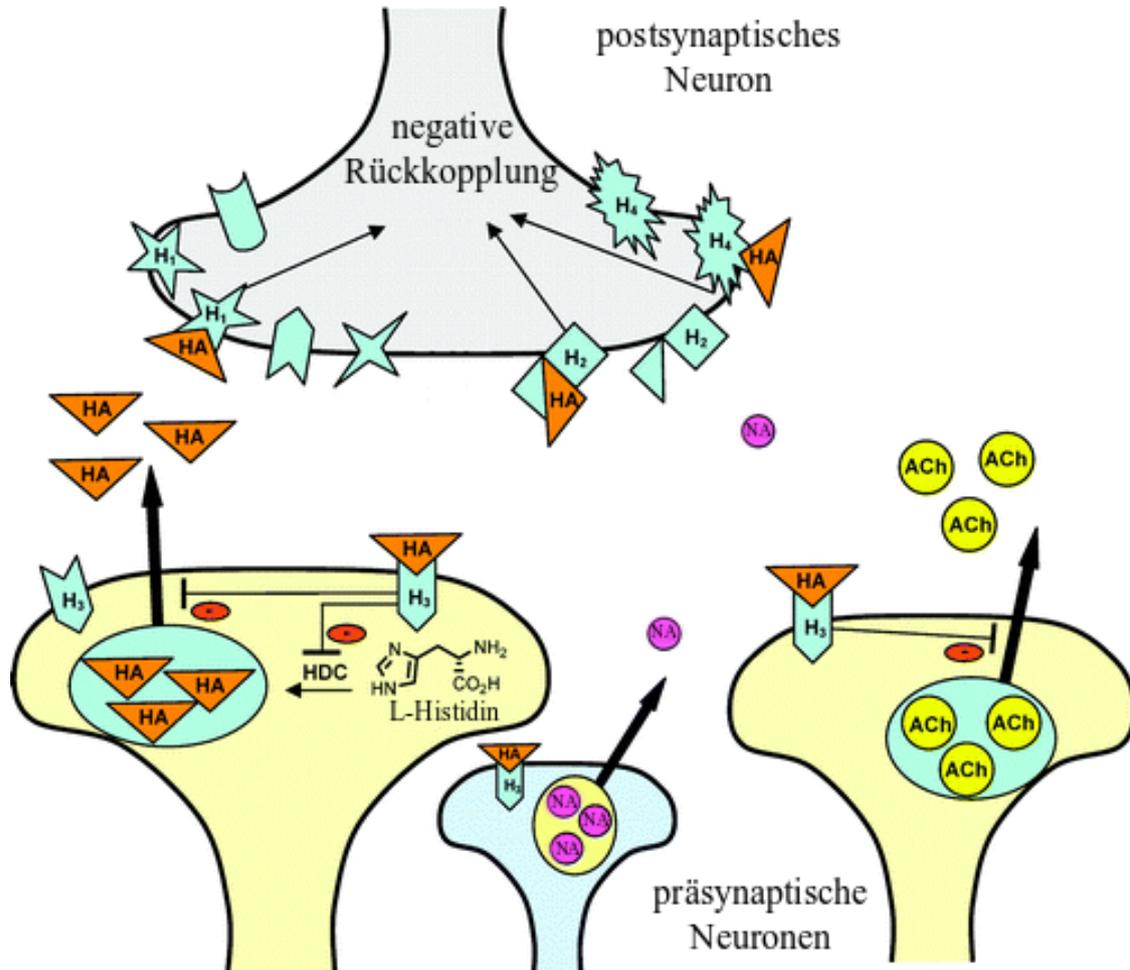


Abbildung 1-5: Neuronale Targets histaminerger Neuronen (modifiziert nach Berlin et al. 2011).

HDC: L-Histidin-Decarboxylase; HA: Histamin; NA: Noradrenalin; ACh: Acetylcholin.

Folglich kann Antagonismus/inverser Agonismus des H₃R zu einer erhöhten Neurotransmitterfreisetzung führen, was einen großen Einfluss auf die Regulation von vielen körperlichen Funktionen einschließlich Schlaf-Wach-Rhythmus, Kognition, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Lernverhalten und Ernährungsverhalten hat [Esbenshade et al. 2008, Haas et al. 2008, Gemkow et al. 2009, Lin et al. 2011].

1.1.3 H₃R-Liganden

Heutzutage ist H₃R ein anerkanntes Wirkstoffziel und dient als wichtiger Rezeptor bei der Wirkstoffentwicklung für eine Vielzahl von Störungen des ZNS und PNS, wie kognitiver Beeinträchtigungen, Demenz, AD, Schizophrenie, Schlaf-/Wachstörungen;

Narkolepsie, Kataplexie, Tremor als Symptom bei Morbus Parkinson (PD), Epilepsie, neuropathischer Schmerz, Juckreiz, allergische Rhinitis, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Stimmungsschwankungen, Angstzustände, Depression, Alkoholabhängigkeit, Fettleibigkeit, Diabetes, Schlaganfall, Energiehomöostase und Krebs [Coward et al. 2005a, Fox et al. 2005, Berlin et al. 2011, Bitner et al. 2011, Panula et al. 2015, Sadek und Stark 2016]. H₃R ist hauptsächlich im zentralen und in Teilen von peripheren Nervensystems exprimiert und ist einer der wenigen GPCRs der eine Agonisten-unabhängige, konstitutive Aktivität *in vivo* zeigt. Seine Charakterisierung und sein Verständnis erwiesen sich aus diesem Grund anfangs als schwierig [Morisset et al. 2000b, Rouleau et al. 2002]. Die Klonierung des Rezeptors brachte neue molekularbiologische Erkenntnisse in das Forschungsfeld [Lovenberg et al. 1999]. Das Ersetzen der Imidazol-Funktionalität durch tertiäre Amine (vgl. Abb. 1-9) brachte ein besseres Verständnis der Struktur-Wirkungsbeziehungen (SAR) und ermöglichte eine bessere Abgrenzung zum H₄R [Leurs et al. 2005].

Die erste Generation der Liganden leitete sich von der Grundstruktur des endogenen Liganden Histamin ab und besaß einen Imidazolring (s. Abb. 1-6). Das am α -Stickstoff methylierte Analogon *N* ^{α} -Methylhistamin zeigte eine hohe Affinität zu dem H₃R, allerdings eine mangelnde Selektivität gegenüber Histamin-H₁- und Histamin-H₂-Rezeptorisoformen. Aufgrund seiner hohen Affinität am Ratten-H₃R und seiner leicht verfügbaren Tritium-markierten Form [³H]*N* ^{α} -Methylhistamin hat er eine Verwendung in Histamin-Radioliganden Verdrängungsstudien gefunden [Arrang et al. 1983, 1987]. Methylierung in α -Position des Histamins lieferte (*R*)- α -Methylhistamin, einen potenten H₃R-Agonisten, der sich gut für *in vitro* Modelle eignete [Arrang et al. 1987]. Aufgrund seiner hohen Basizität, des starken First-Pass-Effekts und der damit verbundenen geringen Bioverfügbarkeit war (*R*)- α -Methylhistamin nicht für *in vivo* Testung geeignet. Dieses Problem wurde umgangen indem das Azomethin BP2.94 als Prodrug des (*R*)- α -Methylhistamins entwickelt wurde [Krause et al. 2001, Stark et al. 2001]. Im weiteren Verlauf der Entwicklung führte das Ersetzen der Aminogruppe in Histamin durch Thioharnstoff zur Entdeckung des weniger basischen und lipophileren Imetit mit einer vierfach höheren Affinität verglichen mit (*R*)- α -Methylhistamin und einer 60-fach höheren Affinität verglichen mit Histamin sowie einer verbesserten Selektivität gegenüber H₁- und H₂-Rezeptorsubtypen [Garbarg et al. 1992]. Durch die Verlängerung

und Rigidisierung der Seitenkette mittels eines Piperidin-Rings wurde Immepip entdeckt. Immepip zeigte verbesserte pharmakologische Eigenschaften und eine bessere Penetration durch die Blut-Hirn-Schranke [Vollinga et al. 1994]. Nach der Entdeckung und Charakterisierung des Histamin-H₄-Rezeptors beobachtete man für die obengenannten Liganden eine hohe Affinität zu diesem Rezeptor-Subtyp. Die Suche nach Wirkstoffen mit einem besseren Selektivitätsprofil gegenüber H₄R war die nächste Herausforderung [Lim et al. 2005]. Durch die Methylierung des Stickstoffs im Piperidin-Ring des Immepips wurde das Derivat Methimepip entwickelt, welches eine hohe Histamin-H₃-Rezeptor-Affinität mit einer hervorragenden Selektivität gegenüber den anderen Subtypen (> 2000-fach gegenüber H₄R, > 10000-fach gegenüber H₁R und H₂R) vereinte und *in vivo* eine Reduktion des basalen Histamin-Pegels im Rattenhirn nach intraperitonealer Applikation zeigte [Kitbunnadaj et al. 2005].

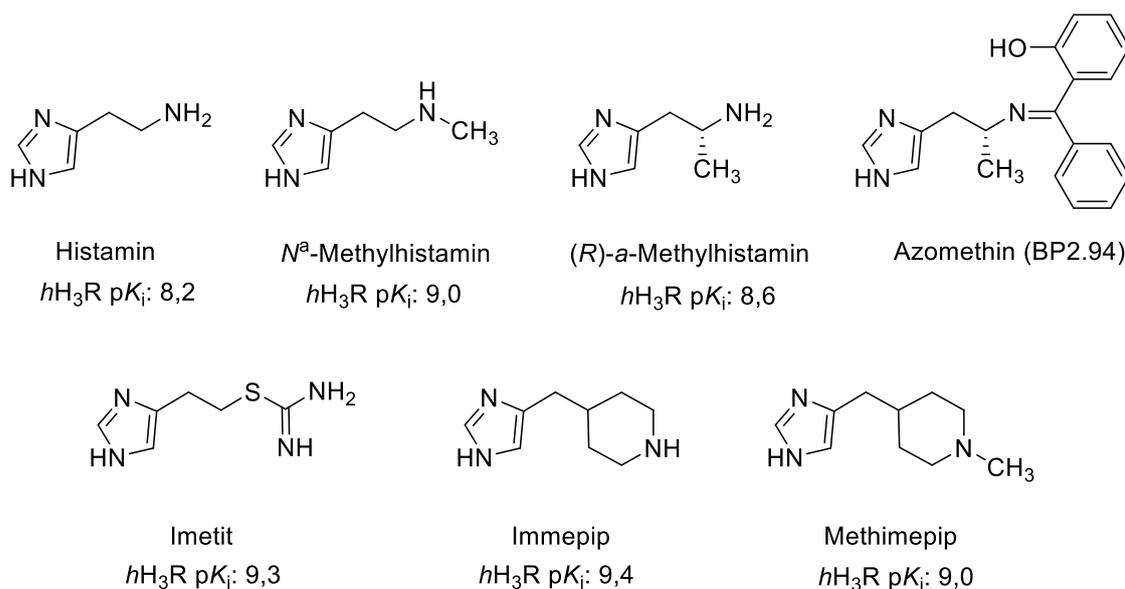


Abbildung 1-6: Vertreter der ersten Generation Imidazol-haltiger H₃R-Liganden (p*K*_i-Werte nach Panula et al. 2015).

Aufgrund des komplexen genetischen Bauplans und der daraus resultierenden Vielzahl der Splice-Isoformen kann H₃R, sowohl zwischen den Spezies, als auch innerhalb eines bestimmten Zielorganismus, eine unterschiedlich hohe konstitutive Aktivität aufweisen. Der Einfluss der Liganden auf diesen Rezeptor-subtyp ist daher schwieriger zu charakterisieren als bei den sonstigen Vertretern dieser Rezeptorfamilie

[Morisset et al. 2000b, Rouleau et al. 2002, Schwartz et al. 2003, Hancock 2006]. Mit der Entdeckung der Klasse der Proteus-Agonisten konnte das fluktuierende Verhalten gegenüber bestimmten Liganden je nach Testmodell und die komplexen SAR besser untersucht und verstanden werden. Je nach Konformation des Rezeptors können die Proteus-Liganden eine komplette Bandbreite der Rezeptorwechselwirkung von einem vollständigen oder partiellen Agonismus, über neutralen Antagonismus, bis hin zum partiellen oder vollständigen inversen Agonismus vorweisen [Kenakin 2001, Chidiac 2002]. Zu den wichtigen Vertretern dieser Liganden-Klasse zählen Verbindungen Ciprolisant (GT-2331) und Proxyfan (s. Abb. 1-7) [Gbahou et al. 2003, Ito et al. 2006, Tiligada et al. 2009].

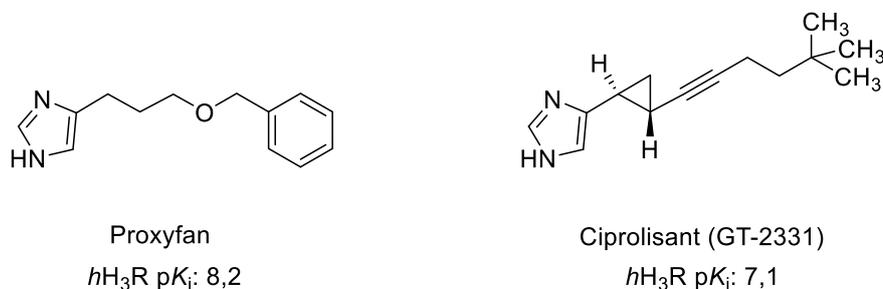


Abbildung 1-7: Vertreter der Proteus-Agonisten (pK_i -Werte nach Panula et al. 2015).

Als erster Vertreter der Histamin- H_3 -Rezeptorantagonisten der ersten Generation, mit einem Imidazolring (s. Abb. 1-8), hat Thioperamid maßgeblich zur Charakterisierung von diesem Rezeptorsubtyp beigetragen [Arrang et al. 1987]. Mit seiner Selektivität für H_3R gegenüber H_1 - und H_2 -Rezeptoren und seiner Wirksamkeit in diversen Nagetier-Modellen galt Thioperamid vor der Identifizierung des H_4R lange Zeit als Referenzwirkstoff für den H_3R . Aufgrund der Hepatotoxizität seiner Thioharnstoff-Einheit war es für die Anwendung am Menschen jedoch uninteressant [Tozer und Kalindjian 2000]. Als Isothioharnstoff-Derivat zeigte Clobenpropit *in vitro* eine hohe Affinität zum H_3R und wurde *in vivo* in Tiermodellen des Krampfanfalls und AD eingesetzt [Yokoyama et al. 1994, Zhang et al. 2003, Patnaik et al. 2018]. Dennoch zeigte Clobenpropit, ähnlich wie Thioperamid eine hohe Affinität zum H_4R und 5-HT $_3$, was zu einer schlechten H_3R -Selektivität führte [Lim et al. 2006, Gbahou et al. 2006, Barocelli et al. 1999]. Ciproxifan hat sich in Tiermodellen als ein selektiver und hochwirksamer

Antagonist erwiesen, der beim Menschen zwar eine geringere Affinität zum H₃R zeigt als bei Nagetieren, allerdings eine gute Selektivität gegenüber H₄R aufweist [Ligneau et al. 1998, 2000, Stark et al. 2000].

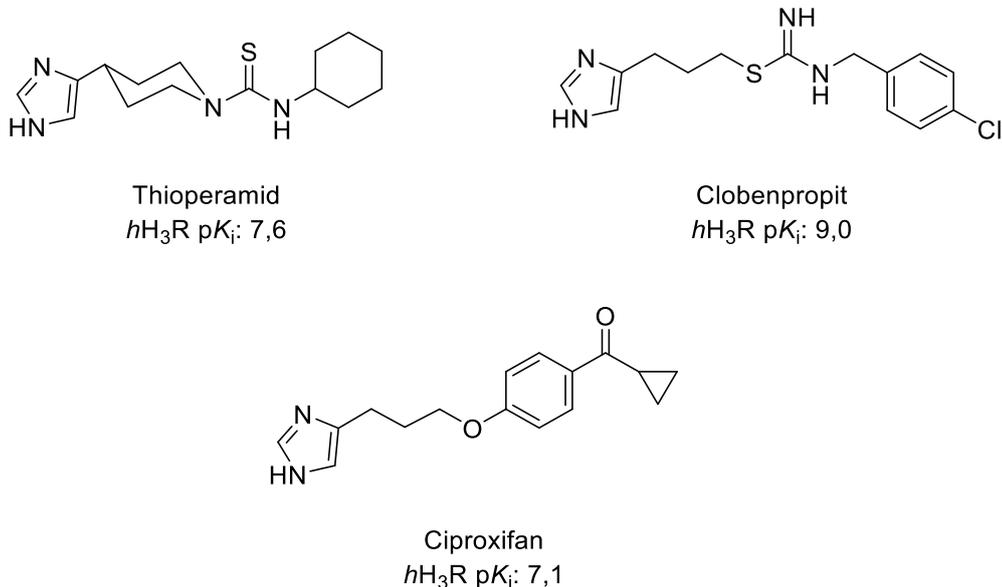


Abbildung 1-8: Vertreter Imidazol-haltiger H₃R-Antagonisten der ersten Generation (p*K*_i-Werte nach Panula et al. 2015).

Im weiteren Entwicklungsverlauf zeigten Liganden auf Imidazol-Basis jedoch unerwünschte metabolische Eigenschaften aufgrund der potenziellen Interaktion mit der Klasse der Cytochrom P450 (CYP450)-Isoenzyme, insbesondere CYP3A4 [Sadek und Stark 2016]. Durch die Hemmung dieser Enzymklasse greifen Imidazol-haltige Wirkstoffe in den Stoffwechsel vieler Arzneimittel ein, was zu zahlreichen metabolischen Interaktionen und extrapyramidalen Symptomen sowie Lebertoxizität führen kann [Ganellin et al. 1998, Celanire et al. 2005]. Im Rahmen der chemischen Optimierung konnten viele dieser Probleme durch das Ersetzen der Imidazol-Funktionalität mit Piperidin oder mit anderen tertiären Aminen gelöst werden [Ganellin et al. 1998, Leurs et al. 2005]. Darüber hinaus konnte auch die schlechte orale Bioverfügbarkeit und eingeschränkte ZNS-Penetration, die mit den Wasserstoffbrücken-Donor und Akzeptor-Eigenschaften des Imidazolrings zusammenhing, umgangen werden. [Cowart et al. 2004, Celanire et al. 2005, 2009, Berlin et al. 2011]. Zusätzlich weisen die Nicht-Imidazol

H₃R-Antagonisten eine verbesserte Selektivität gegenüber H₁, H₂ und H₄-Rezeptoren auf [Hancock 2006].

Der Nachweis einer H₃R-antagonistischen Aktivität des marinen Naturprodukts Aplysamin-1 (s. Abb. 1-9) war der Startschuss zur Entwicklung der Antagonisten basierend auf dem Phenoxyalkyl-*N,N*-dialkylamin-Element, welches sich später als ein wichtiges Strukturmotiv etabliert hat [Pompni et al. 1994, Celanire et al. 2005]. Im Rahmen einer systematischen SAR-Untersuchung beschrieben Ganellin und seine Arbeitsgruppe *N*-(5-*p*-Nitrophenoxypentyl)pyrrolidin, welches später unter der Abkürzung UCL-1972 bekannt geworden ist (s. Abb. 1-9). Diese Verbindung zeigte eine gute Wirksamkeit, ein günstiges pharmakokinetisches Profil und *in vivo* Aktivität in einem Mäuse-Modell [Ganellin et al. 1998, Leurs et al. 2005]. Weitere Beispiele folgten, so auch UCL-2190 (s. Abb. 1-9), welches sich strukturell von Ciproxifan und UCL-1972 ableitet. Mit einem verlängerten Linker und Pyrrolidin anstelle des Imidazolrings in der *para*-Position zum Phenyl-cyclopropylmethanon wurden hier die chemischen Vorzüge beider Strukturen verwendet.

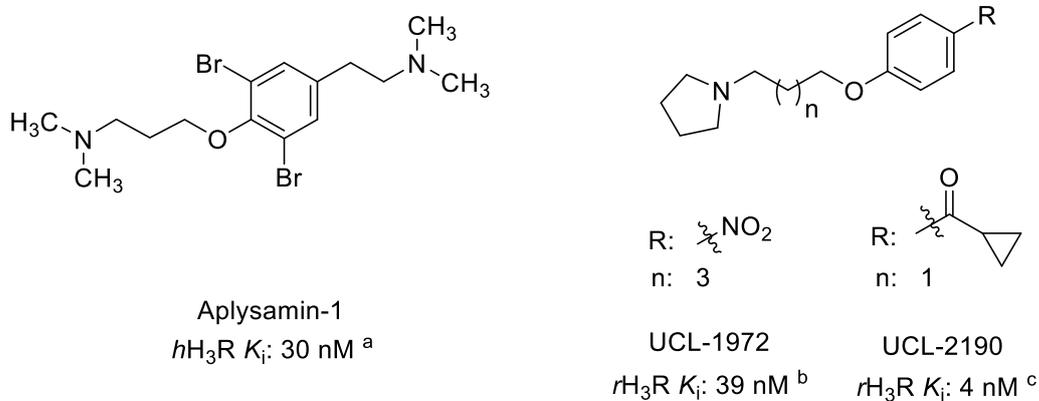


Abbildung 1-9: Ausgewählte Vertreter der Nicht-Imidazol H₃R-Antagonisten (K_i -Werte nach: a: Swanson et al. 2006, b: Ganellin et al. 1998, c: Meier et al. 2001).

Die Wiederentdeckung des Conessins (s. Abb. 1-10), eines Naturstoffs mit einer antagonistischen Wirkung auf den H₃R und einer guten Selektivität gegenüber den anderen Vertretern dieser Rezeptorfamilie, lieferte einen neuen Blueprint für die Entwicklung neuartiger H₃R-Liganden. Der Einsatz von Conessin selbst als Wirkstoff galt wegen seiner Affinität zu den adrenergen Rezeptoren jedoch als bedenklich [Coward et al. 2004, Santora et al. 2008, Zhao et al. 2008]. ABT-239 der Firma Abbott

(s. Abb. 1-10) wurde eine lange Zeit als Standard-Antagonist in einer Vielzahl *in vivo* Tiermodelle zu Wachsamkeit, alkoholbedingtem Lerndefizit, Kognition, Schizophrenie, AD und Schmerz eingesetzt [Cowart et al. 2005b, Fox et al. 2005, Hsieh et al. 2010, Varaschin et al. 2010, Bitner et al. 2011].

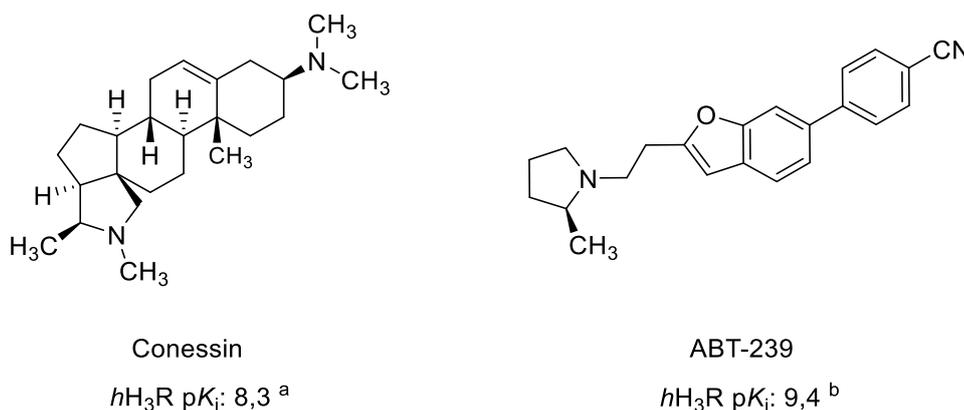


Abbildung 1-10: Ausgewählte Vertreter der Nicht-Imidazol H_3R -Antagonisten (pK_i -Werte nach: a: Panula et al. 2015, b: Esbenshade et al. 2005).

Die Variation der Länge des Alkyloxy-Linkers und Einführen des Piperidins anstelle des Imidazols lieferte Pitolisant (s. Abb. 1-11), welcher Einfluss auf DA und Acetylcholin (ACh)-Level im Gehirn der Ratten zeigte und das Gedächtnis sowie die Lernfähigkeit verbesserte, ohne lebertoxische Effekte zu zeigen. Zusätzlich zeigte Pitolisant signifikante Aktivität im Mäusemodell der Schizophrenie [Meier et al. 2001, Ligneau et al. 2007, Wijtmans et al. 2007, Schwartz 2011]. Im März 2016 wurde Pitolisant in der EU unter dem Namen Wakix[®] zur Behandlung der exzessiven Tagschläfrigkeit (EDS) bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie zugelassen [Syed 2016]. Narkolepsie ist durch übermäßige Tagesschläfrigkeit gekennzeichnet und kann allein oder als Teil anderer neurologischer Störungen (z. B. PD) auftreten. In präklinischen Studien konnte im Gegensatz zum Goldstandard Modafinil gezeigt werden, dass Pitolisant kein Missbrauchspotenzial in Nagetier- und Primatenmodellen zeigt [Uguen et al., 2013]. Im weiteren Verlauf der Erforschung konnte in Anlehnung an Aplysamin-1 eine Serie der 4-(Aminoalkoxy)benzylamine entwickelt werden. Die Verbindung JNJ-5207852 (s. Abb. 1-11) als Vertreter dieser Serie, zeigte eine hohe Affinität zum H_3R , eine gute Selektivität gegenüber anderen Rezeptorsubtypen, orale Bioverfügbarkeit sowie

ZNS-Gängigkeit. In Tiermodellen wies JNJ-5207852, ähnlich wie Pitolisant, eine erhöhte Wachsamkeit und reduzierte kataplexische Episoden auf. Zusätzlich konnte Wirksamkeit bei Lern- und Gedächtnistests gezeigt werden, ohne dabei die Bewegungsaktivität zu beeinträchtigen. Eine weitere Entwicklung als Arzneistoff blieb aufgrund ungünstiger pharmakologischer Effekte, wie einer langen Plasma-Halbwertszeit (15-17 h) und einer vollen Rezeptor-Blockade im Striatum (bis zu 24 h bei einer peroralen Gabe von 30 mg/kg Körpergewicht bei Ratten) jedoch aus [Apodaca et al. 2003, Letavik et al. 2006, Berlin et al. 2011].

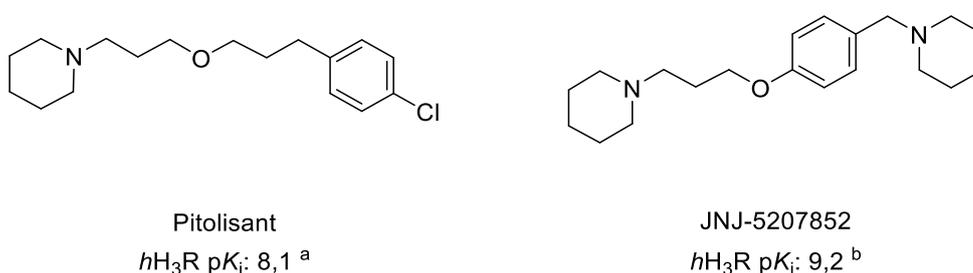


Abbildung 1-11: Ausgewählte Vertreter der Nicht-Imidazol H_3R -Antagonisten (pK_i -Werte nach: a: Panula et al. 2015, b: Berlin et al. 2011).

Das derzeit allgemein akzeptierte Modell eines H_3R -Pharmakophors enthält ein basisches Amin-Motiv, das durch mehrere Kohlenstoffatome vom zentralen, typischerweise hydrophoben Kern getrennt ist. Auf der anderen Seite des hydrophoben Kerns befindet sich eine strukturell variable Region in Form eines weiteren basischenamins oder einer polaren, nichtbasischen Anordnung (z. B. Amid). Der basische Aminanteil des Pharmakophors, der historisch durch ein 4-substituiertes Imidazol dargestellt wurde, wird durch das *N,N*-Dialkylaminomotiv ersetzt. Am häufigsten wird ein substituiertes Pyrrolidin oder Piperidin verwendet. In einigen Fällen können auch abweichende Strukturelemente wie beispielsweise die 1-Alkyl-4-acylpiperazin-Funktionalität in der Verbindung 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-[4-(1-ethylpropyl)piperazin-1-yl]butan-1,4-dion (**A**) oder die 1-Alkyl-4-acyldiazepin-Funktionalität bei GSK-334429 (s. Abb. 1-12). In diesen Verbindungen sorgen solche Motive ebenfalls für eine hohe, zum Teil sogar subnanomolare, Affinität am H_3R [Zaragoza et al. 2004, Medhurst et al. 2007].

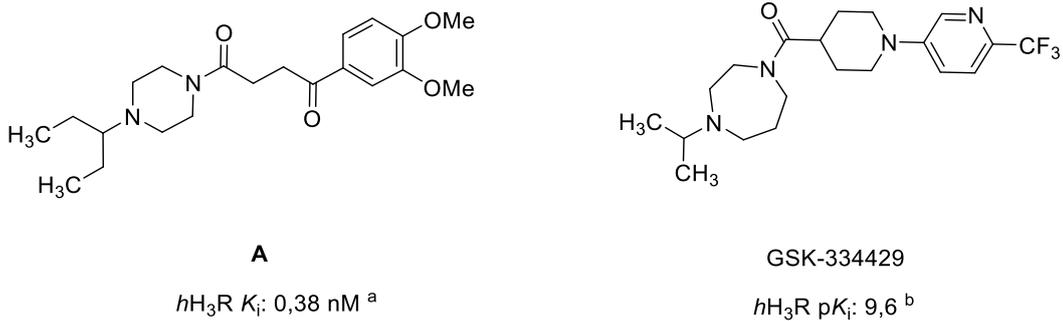


Abbildung 1-12: Ausgewählte Vertreter der Acylpiperazin und Acyldiazepin H_3R -Antagonisten (K_i/pK_i -Werte nach a: Zaragoza et al. 2004, b: Medhurst et al. 2007).

1.2 Monoaminoxidasen

Die 1938 von Zeller benannte Monoaminoxidase (MAO; EC 1.4.3.4) ist ein im Tierreich weit verbreitetes Flavinadenindinukleotid (FAD)-haltiges Enzym. MAO ist an der äußeren Membran der Mitochondrien in allen Geweben im Körper in unterschiedlicher Konzentration vorhanden und oxidiert viele biogene und xenobiotische Amine [Youdim und Riederer 2007]. Es existieren zwei Isoformen des Enzyms, MAO-A und MAO-B, die sich in ihrer Gewebeverteilung, Substratpräferenz und Spezifität der Inhibition unterscheiden [Denney und Denney 1985, Carradori und Silvestri 2015]. Sie werden von zwei unterschiedlichen, nebeneinander auf dem X-Chromosom vorliegenden, Genen mit dem Genlocus Xp11.23-11.4 codiert. Aufgrund der ähnlichen Exon-Intron-Organisation ihrer Gene (16 Exons bei MAO-A, 18 Exons bei MAO-B) stimmen beide Isoformen zu 70 % in ihrer Aminosäuresequenz überein. MAO-A besteht aus 527 Aminosäuren und MAO-B aus 520 Aminosäuren [Bach et al. 1988, Carradori und Silvestri 2015]. Während MAO-A bevorzugt Serotonin, Adrenalin, und Noradrenalin abbaut, verstoffwechselt MAO-B hauptsächlich β -Phenylethylamin und Benzylamin. Beide Isoformen bauen gleichermaßen DA, Tyramin und Tryptamin ab [Kalgutkar et al. 2001, Youdim und Bakhle 2006]. Der erste Schritt bei der Metabolisierung vieler biogenen Amine ist eine oxidative Deaminierung. Die Amin-Funktionalität wird durch die Monoaminoxidase zu dem entsprechenden Aldehyd oxidiert (s. Abb. 1-13). Als Edukte dienen Wasser und Sauerstoff und als Nebenprodukte dieser Reaktion werden Ammoniak und Wasserstoffperoxid gebildet [Youdim und Bakhle 2006].

Einleitung

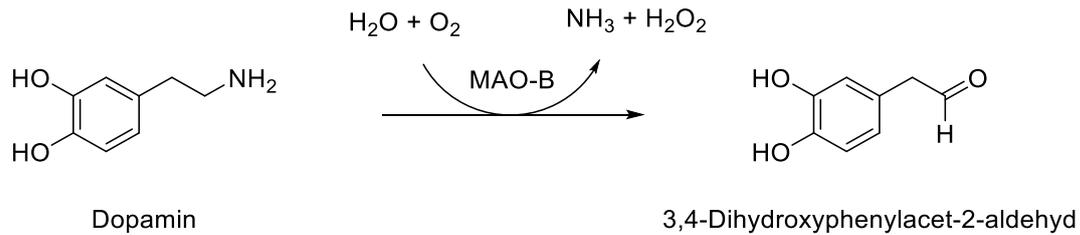


Abbildung 1-13: Abbau biogener Amine durch MAO-B am Beispiel des DA.

Aufgrund ihrer Rolle beim Abbau eine Vielzahl der Neurotransmitter beeinflussen MAOs die meisten physiologischen Prozesse im Körper und sind an der Pathogenese verschiedener Krankheiten beteiligt.

1.2.1 Isoformen und klinische Anwendung

Schon früh wurde das Potenzial der MAO-Inhibition erkannt und bei der Behandlung mehrerer psychiatrischer und neurologischer Störungen eingesetzt [Riederer et al. 2004, Youdim und Buccafusco 2005]. Ende der 50er Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts wurden MAO-Inhibitoren (MAOI) bei Depressionen eingesetzt. Die erste Generation der MAOI leitete sich vom Anti-Tuberkulose-Medikament Isoniazid ab. In Experimenten konnte gezeigt werden, dass Isoniazid ein Inhibitor von MAO war. Iproniazid war der erste MAO-Hemmer, der erfolgreich zur Behandlung depressiver Erkrankungen eingesetzt wurde (s. Abb. 1-14).

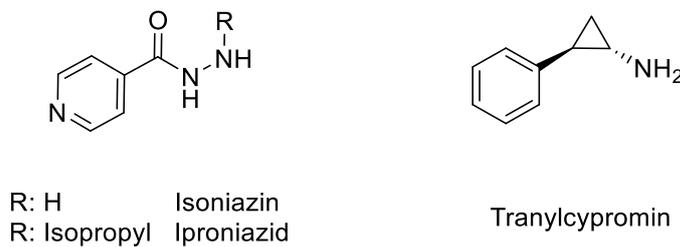


Abbildung 1-14: Strukturen erster prominenter Vertreter der MAOI.

Jedoch verursachte er schwerwiegende Nebenwirkungen wie Lebertoxizität, welche mit dem Hydrazinstruktur einhergingen, was die klinische Anwendung erschwerte [Youdim und Bakhle 2006]. Dieses Problem konnte durch Austausch der reaktiven Hydrazin-

Funktionalität umgangen werden. Tranylcypromin (s. Abb. 1-14) war ein Vertreter der MAOI ohne die Hydrazin-Funktionalität und weniger lebertoxisch. Trotz der besseren Verträglichkeit verursachte dieser Arzneistoff eine hypertensive Krise, die sogenannte „Cheese-reaction“, wenn es mit der Aufnahme von Tyramin kombiniert wurde, welches in Käse und fermentierten Getränken wie Bier oder Wein enthalten ist [Youdim und Bakhle 2006]. Durch MAOI wird der Abbau von Tyramin und anderen diätetischen Monoaminen in der Darmwand und in der Leber inaktiviert. Stattdessen gelangen diese unverändert in den Blutkreislauf und haben Zugang zu peripheren adrenergen Neuronen, wo sie eine signifikante Freisetzung von NA induzieren können. [Finberg und Tenne 1982, Salter und Kenney 2018]. Mit der Entdeckung und Charakterisierung von Clorgilin (s. Abb. 1-15) konnte gezeigt werden, dass MAO ein binäres System von Enzymen ist, MAO-A und MAO-B, von denen jedes eine nachweisbar unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Clorgilin aufwies [Johnston 1968, Hall et al. 1969]. Das Problem der „Cheese-reaction“ blieb allerdings weiterhin bestehen und MAOI mussten als Antidepressiva bis zur Entdeckung des Moclobemids (s. Abb. 1-15) den trizyklischen Antidepressiva und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) weichen [Stefanis et al. 1982]. Moclobemid war der erste reversible MAO-A Hemmer, der eine kompetitive Besetzung der MAO in der Leber und im Darm zuließ und damit einen besseren Abbau der Monoamine, die aus der Nahrung aufgenommen werden, ermöglichte.

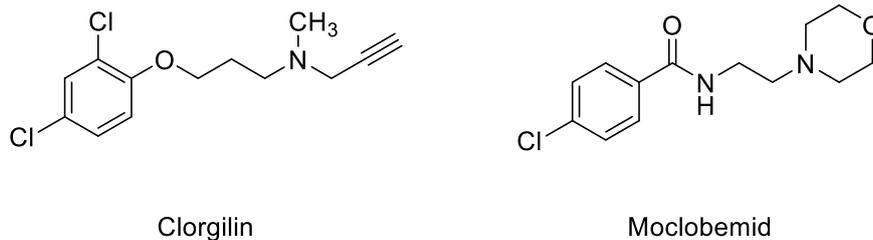


Abbildung 1-15: Strukturen MAO-A Inhibitoren Clorgilin und Moclobemid.

Aufgrund der relativen Selektivität der MAO-A für Noradrenalin, ist der Einsatz der MAO-A Hemmer bei DA-bedingten Erkrankungen wie PD nicht ratsam, da es zusätzlich zu einem erhöhten Noradrenalin Spiegel führen kann [Kalgutkar et al. 2001]. Der Abbau des DA in den striatalen Neuronen wird hauptsächlich durch MAO-B katalysiert [Collins et al. 1970, Riederer et al. 2004]. Selektive Hemmung der MAO-B spielt daher eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese des PD [Youdim und Riederer 2007]. Als

erster selektiver irreversibler MAO-B Hemmer wurde Selegilin entdeckt [Knoll und Magyar 1972]. Einige Jahre folgte ein weiterer irreversibler Inhibitor Rasagilin, ein selektiver potenter irreversibler MAO-B Inhibitor mit 10–15-facher Potenz von Selegilin [Kalir et al. 1981, Youdim et al. 2001]. Im Gegensatz zu Selegilin wird Rasagilin nicht zu Methamphetamin-verwandten Metaboliten derivatisiert und zeigt auch keine sympathomimetische Aktivität oder kardiovaskuläre Komplikationen, die in Verbindung mit Selegilin gebracht werden [Finberg et al. 1999, Abassi et al. 2004]. Irreversible MAO-B Inhibitoren werden häufig in Verbindung mit L-DOPA oder DA-Agonisten eingesetzt. Sie stoppen die Aktivität der MAO, blockieren den Abbau von DA und verlangsamen die Degenerationsrate in dopaminergen Neuronen was zu einer höheren Verfügbarkeit von DA und einer Verbesserung der dopaminergen Neurotransmission führt [Birkmayer et al. 1985].

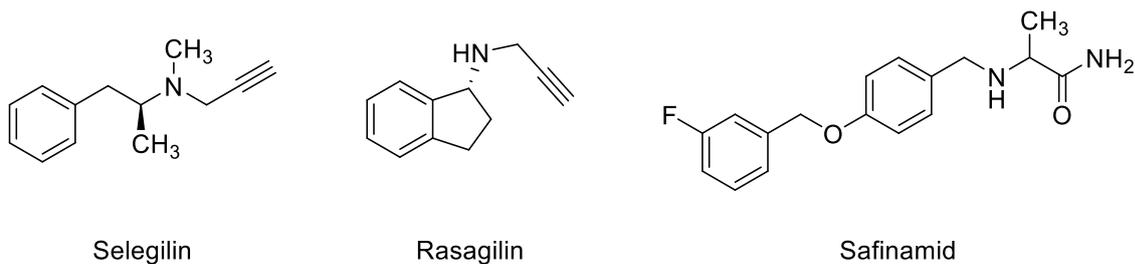


Abbildung 1-16: Strukturen der MAO-B Hemmer Selegilin, Rasagilin und Safinamid.

Neben der direkten Wirkung auf die betroffenen Neuronen wird auch die Relevanz indirekter Effekte diskutiert. In Tiermodellen zeigten MAO-B Inhibitoren Neuroprotektion und reduzierten den oxidativen Stress, was eine positive Wirkung bei neurodegenerativen Erkrankungen wie PD zeigen kann [Szökő et al. 2018]. Zwei Substanzen erwiesen sich in Studien zur Entwicklung und Fortschreiten der Krankheit und damit zur Neuroprotektion als besonders wertvoll: 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) und N-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) [Gerlach et al. 2000]. Beide schädigen selektiv dopaminerge Neuronen in der Substantia Nigra (SN). 6-OHDA kann aufgrund seiner Hydrophilie die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden, wird allerdings bei direkter Injektion ins Gehirn über Dopamintransporter (DAT) in die Neurone geschleust und sammelt sich in den Mitochondrien, wo es den Zelltod induziert

[Jeon et al. 1995]. MPTP fällt als Verunreinigung bei der unsauberen Synthese künstlicher Opiate an und löst selbst bei jungen Konsumenten PD-ähnliche Symptome aus [Langston et al. 1983]. MPTP wird über die MAO-B in den Astrozyten zu 1-Methyl-4-phenyl-2,3-dihydropyridiniumion (MPDP⁺) umgewandelt, welches spontan zu 1-Methyl-4-phenylpyridiniumion (MPP⁺) weiter oxidiert. MPP⁺ wird wie 6-OHDA über den DAT in die Neuronen transportiert und sammelt sich ebenfalls in den Mitochondrien an [Przedborski und Vila 2003]. MPTP-induzierte Neurodegeneration ist als Tiermodell in Mäusen, Goldfischen und Primaten etabliert worden [Youdim und Riederer 2007]. Alle MAO-B-Inhibitoren schützen DA-Neuronen vor MPTP und 6-OHDA, indem sie deren Aktivierung und die neuronale Aufnahme hemmen. Dies wurde in Tiermodellen für Selegilin und Rasagilin *in vitro* und *in vivo* gezeigt [Youdim und Riederer 2007]. Entscheidend dafür ist der Propargylamin-Rest, der den Kofaktor FAD irreversibel hemmt [Weinreb et al. 2005]. Rasagilin zeigte darüber hinaus sogar eine neurorestorative Wirkung [Sagi et al. 2007]. Daher ist die MAO-B ein wichtiges Zielprotein und die genauere Untersuchung seiner Rolle bei der Pathogenese der Parkinson-Krankheit ist ein wichtiger Schritt für die Entwicklung neuer wirksamer Arzneimittel. Irreversible Inhibitoren der MAO-B zeigen eine hohe Effizienz und eine geringere Empfindlichkeit gegenüber pharmakokinetischen Parametern. Sie wirken länger aufgrund ihrer kovalenten Bindung an das Enzym [Carradori und Silvestri 2015]. Nach der MAO-Inhibition durch irreversible Inhibitoren muss das Enzym neu synthetisiert werden, weshalb diese oft „suicide“-Inhibitoren genannt werden [Kalir et al. 1981]. Reversible Inhibitoren zeigen dagegen keine kovalente Bindung und besetzen das Enzym nur vorübergehend, was ihr pharmakologisches Profil sicherer macht [Carradori und Silvestri 2015]. In neuester Zeit sind zahlreiche reversible MAO-B Inhibitoren in der Entwicklung. Safinamid (s. Abb. 1-16) ist ein Vertreter der reversiblen MAO-B Inhibitoren [Marzo et al. 2004]. Seit 2015 ist es durch die EMA und seit 2017 durch die FDA unter dem Namen Xadago® zur Therapie von PD zugelassen.

1.3 Multitarget-Liganden

Das fortschreitende Verständnis der Pathogenese von Krankheiten macht das „Ein-Molekül-Ein-Ziel“-Paradigma nach und nach hinfällig. Auch wenn es für manche Erkrankungen immer noch ein Mittel der Wahl ist, sollte beachtet werden, dass ein

hochselektiver *in vitro* Ligand für ein bestimmtes molekulares Ziel (Target) nicht immer zu einem klinisch wirksamen Arzneimittel führen wird. Das kann mehrere Ursachen haben. Der Ligand kann den Wirkort aufgrund falscher pharmakologischer Eigenschaften nicht erreichen oder das Zielprotein kann *in vivo* nicht erkannt oder nicht angegriffen werden [Cavali et al. 2008]. Bei bestimmten Erkrankungen wie beispielsweise Krebs, ADHS, Schizophrenie, AD oder PD kann es auch sein, dass die Wechselwirkung mit dem jeweiligen Target nicht genügend Einfluss auf das erkrankte System hat [Youdim und Buccafusco 2005, Cavali et al. 2007]. Vielmehr liegt hier die Ursache in einem komplexen Zusammenspiel verschiedenster Faktoren, man spricht von multifaktoriellen Erkrankungen. Die Entwicklung moderner Arzneimittel und Therapiemethoden erfordert eher ein „Magic Shotgun“-Ansatz anstelle eines „Magic Bullet“-Ansatz (s. Abb. 1-17) [Roth et al. 2004]. Das bedeutet, ein einzelnes Arzneimittelmolekül, welches gleichzeitig mit mehreren relevanten Targets interagieren kann, anstatt nur ein Ziel vollständig zu blockieren oder zu hemmen.

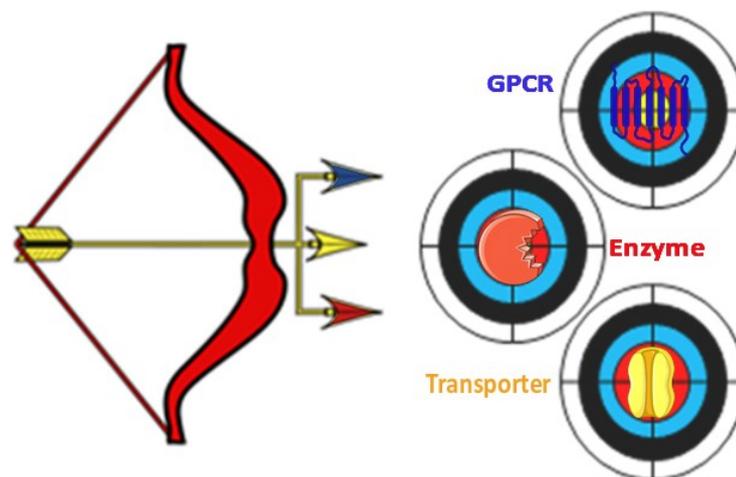


Abbildung 1-17: Ein Wirkstoff - viele potenzielle Targets (modifiziert nach Bolognesi und Cavali 2016).

Das Konzept der Polypharmakologie, bei dem eine Kombination von zwei oder mehreren GPCR oder von einem GPCR mit anderen Targets spezifisch moduliert wird, rückt immer mehr in den Vordergrund bei der Entwicklung moderner Arzneistoffkandidaten [Huang et al. 2015]. Dabei kann die Verwendung eines Einzelmoleküls mit vereinigten Multitarget-Eigenschaften Vorteile verglichen mit einem Medikamenten-Cocktail oder

einer Koformulation zweier Medikamente in einer Arzneiform bringen. Das einheitliche pharmakologische Profil sorgt für weniger Arzneimittel-Wechselwirkungen aufgrund unterschiedlicher Kinetik koformulierter Wirkstoffe [Anighoro et al. 2014]. Doch das rationale Design solcher Arzneistoffe stellt immer noch eine erhebliche Herausforderung für die Medizinische Chemie dar. Einerseits müssen die Multitarget-Liganden (MTL) hinsichtlich der Gewichtung einzelner Targets fein abgestimmt werden, um eine optimale Wirkung zu erzielen, andererseits muss die mögliche Promiskuität, aufgrund der Interaktionen mit ungewollten Targets und den damit verbundenen Nebenwirkungen, reduziert werden. Zusätzlich ist die Beibehaltung Arzneimittel-ähnlicher Eigenschaften, wie Abwesenheit reaktiver Funktionalitäten und niedriges Molekulargewicht von elementarer Bedeutung [Hopkins 2008, Reddy und Zhang 2013, Anighoro et al. 2014].

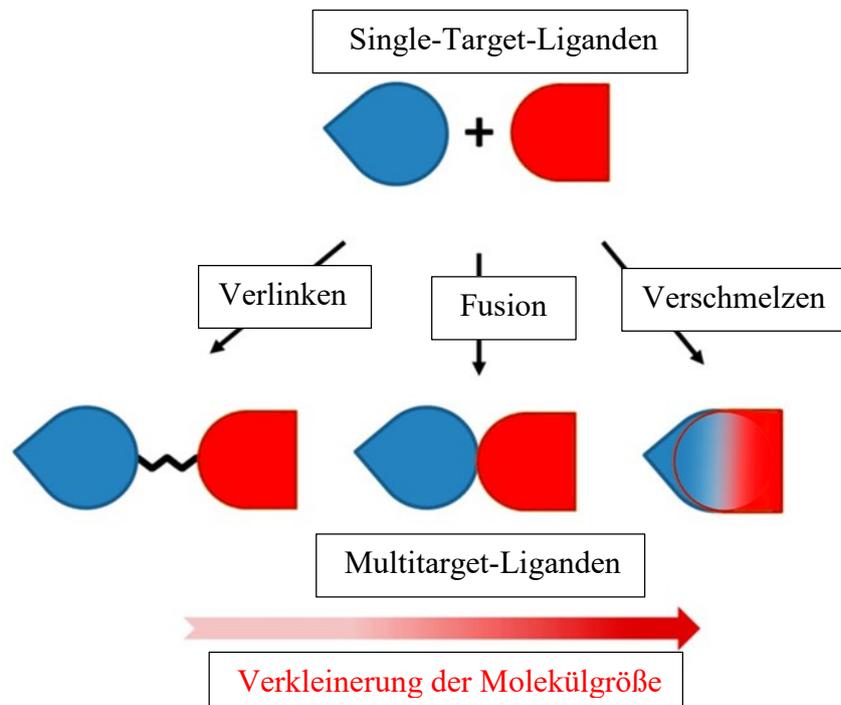


Abbildung 1-18: Gerüstvariationen von zwei Single-Target-Liganden beim Aufbau eines MTL (modifiziert nach Prati et al. 2016).

Es existieren mehrere Möglichkeiten, wie die Pharmakophorelemente miteinander verknüpft werden können, dabei unterscheidet man drei Varianten (s. Abb. 1-18). Bei der ersten Methode können die Pharmakophore mit einem Linker miteinander verknüpft werden, der wahlweise spaltbar (z. B.: Ester) oder nicht spaltbar (z. B.: Alkylkette) sein

kann. Verkürzt man den Linker oder verzichtet gänzlich darauf, erhält man direkt aneinander gekoppelte Liganden. Bei dieser Methode sind die beiden Pharmakophore direkt miteinander verknüpft, was sich positiv auf die arzneimittel-ähnlichen Eigenschaften des Kombinationswirkstoffs auswirkt. Eine weitere Überlappung der Pharmakophore führt zu einer Verschmelzung der Liganden. Der Vorteil der Verschmelzung gegenüber direkter Kopplung oder Kopplung über einen Linker ist eine sukzessive Verkleinerung der Größe und des Molekulargewichts. Der Nachteil ist, dass sich nicht alle Pharmakophore beliebig überlappen lassen.

1.3.1 MTL basierend auf dem H₃R-Pharmakophor

Wie bereits im Kapitel 1.1.3 beschrieben, tolerieren H₃R-Antagonisten unterschiedliche Modifikationen an dem Pharmakophor, solange ein bestimmtes Grundmotiv erhalten bleibt (s. Abb.1-19) [Celanire et al. 2009, Ghamari et al. 2019]. Entscheidend ist dabei das basische Amin, was im Laufe der Entwicklung den Imidazol-Ring ersetzt hat. Dieses kann dabei über einen Linker einer variablen Länge mit dem hydrophoben Kern (meist in Form eines aromatischen Rings) verknüpft werden.

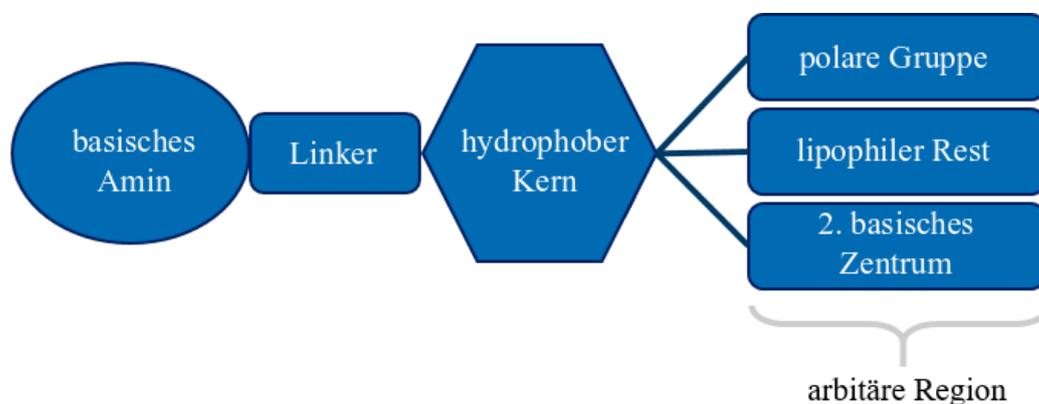


Abbildung 1-19: Allgemeines Aufbauschema für Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten (verändert nach Ghamari et al. 2016).

Als Linker hat sich eine Alkyloxy-Einheit bewährt, wobei die Alkylkette zwischen zwei und sechs Kohlenstoffatomen variieren kann. Auf der anderen Seite des hydrophoben Kerns werden unterschiedliche Funktionalitäten toleriert, weshalb sich dieses Pharmakophor besonders gut für eine Überlagerung mit anderen Single-Target Pharmakophoren beim

MTL-Design eignet. In der Vergangenheit wurden zahlreiche MTL mit H₃R-Antagonisten an verschiedenen GPCRs, Enzymen oder Transportern beschrieben [Stark 2003, Khanfar et al. 2016]. In solchen Strukturen übernimmt häufig Piperidin die Rolle des basischenamins, eine Propyloxy-Kette fungiert als Linker und Phenylring als hydrophober Kern. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird für die 4-(3-Piperidin-1-ylpropoxy)-Einheit die Abkürzung „Piprop“ benutzt. Der große Spielraum in der arbiträren Region des H₃R-Motivs ermöglicht unterschiedliche Modi beim Zusammenfügen der Pharmakophore.

Tacrin (Cognex®) war der erste Acetylcholinesterase (AChE)-Hemmer von der Firma Parke Davis gegen AD und Demenz im Handel. In umfangreichen Studien zeigte er jedoch eine unzureichende Wirksamkeit und war mit signifikanten Nebenwirkungen einschließlich Hepatotoxizität verbunden [Birks und Grimley Evans 2015].

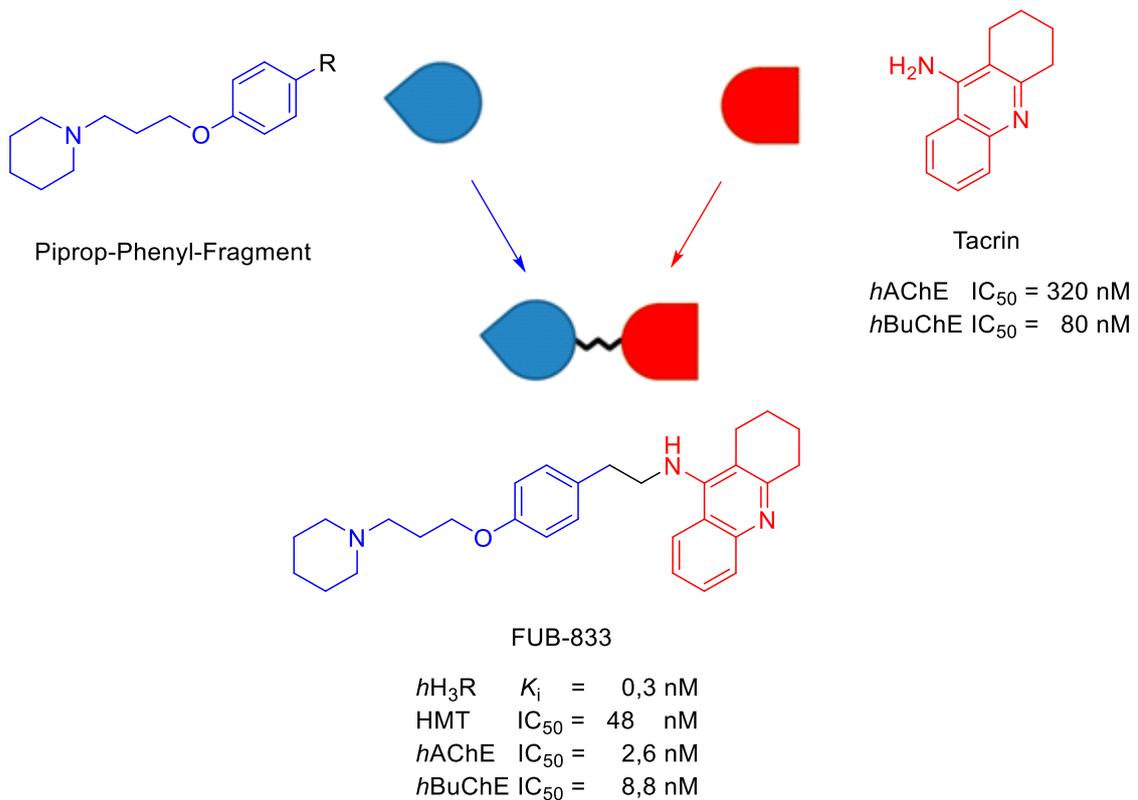


Abbildung 1-20: Verlinkung von Piprop-Phenyl und Tacrin.

Durch das Verlinken des Tacrins mit dem Piprop-Phenyl-Fragment konnte eine Reihe Verbindungen synthetisiert werden, die beide Cholinesterase (ChE)-Isoformen im

nanomolaren Konzentrationsbereich hemmen und 5- bis 40-mal wirksamer als Tacrin sind und gleichzeitig eine nano- bis subnanomolaren Aktivitäten am H₃R zeigen [Petroianu et al. 2006]. FUB-833, ein Vertreter dieser Reihe zeigte ein ideales MTL Profil und besaß darüber hinaus eine nanomolare Histamin-N^r-Methyltransferase (HMT)-Affinität (s. Abb. 1-20) [Apelt et al. 2002].

Amitriptylin ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva. Es wird hauptsächlich zur langfristigen Schmerzbehandlung und Behandlung von Depressionen eingesetzt und wurde in einer Übersichtsstudie als „Goldstandard-Antidepressivum“ bezeichnet [Barbui und Hotopf 2001]. Mögliche Nebenwirkungen von Amitriptylin wie Sedierung und Gewichtszunahme können auf seine Interaktion mit dem H₁R zurückgeführt werden [von Coburg et al. 2009, Lian et al. 2016].

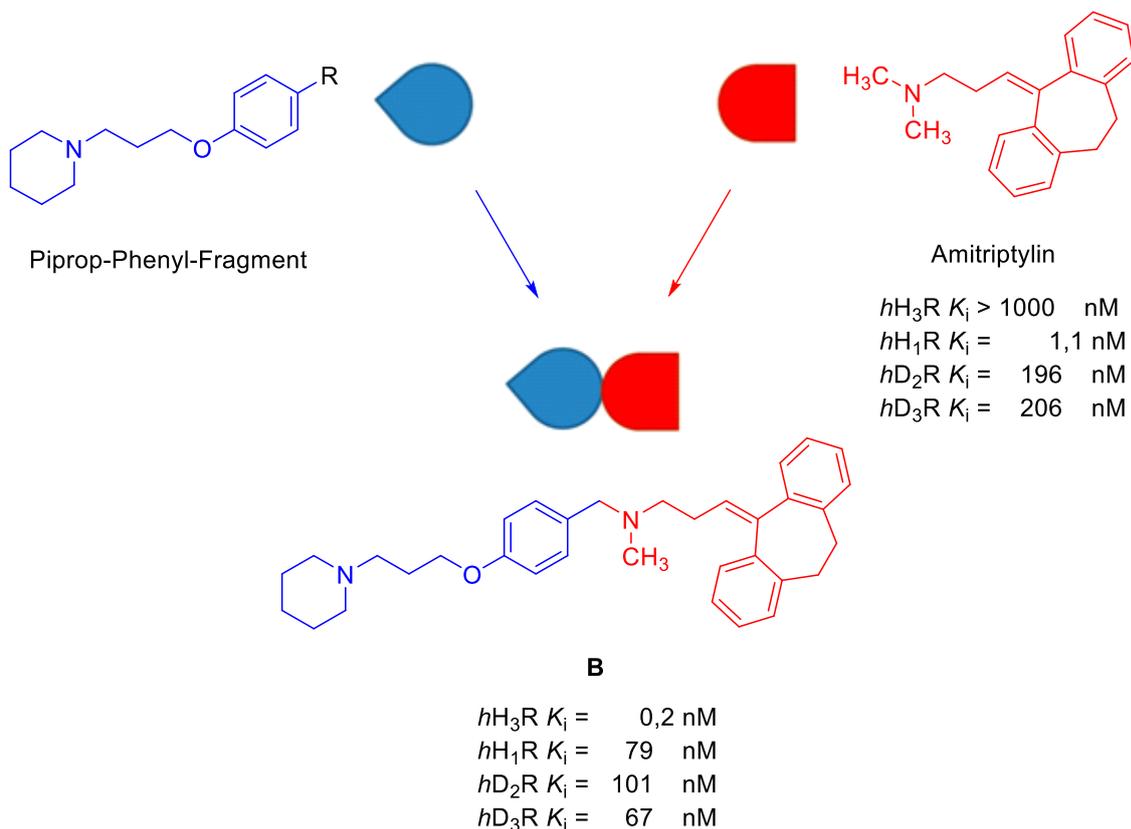


Abbildung 1-21: Fusion von Piprop-Phenyl und Amitriptylin.

Fusion des Piprop-Phenyl-Fragments mit Amitriptylin führte zu einer reduzierten H₁R-Affinität, während die Affinitäten an D₂-ähnlichen Rezeptorsubtypen beibehalten

bzw. gesteigert werden konnten. Auch in diesem Beispiel konnte eine subnanomolare H₃R-Affinität eingeführt werden (s. Abb. 1-21) [von Coburg et al. 2009].

Rasagilin (vgl. Kap. 1.2.1) ist ein irreversibler MAO-B Hemmer mit einer Propargylamin-Funktionalität. In mehreren Fällen wurde gezeigt, dass der Propargyl-Rest für eine kovalente Bindung an der N-5-Position der Isoalloxazin-Gruppe des FAD-Kofaktors im aktiven Zentrum der MAO-B verantwortlich ist und dadurch zu einer irreversiblen Hemmung der MAO-B führt [Maycock et al. 1976, Youdim 1978, Gerlach et al. 2000]. Darüber hinaus zeigen Verbindungen mit einer Propargylamin-Funktionalität ein neuroprotektives und neuroregeneratives Potenzial [Youdim und Riederer 2007, Sagi et al. 2007].

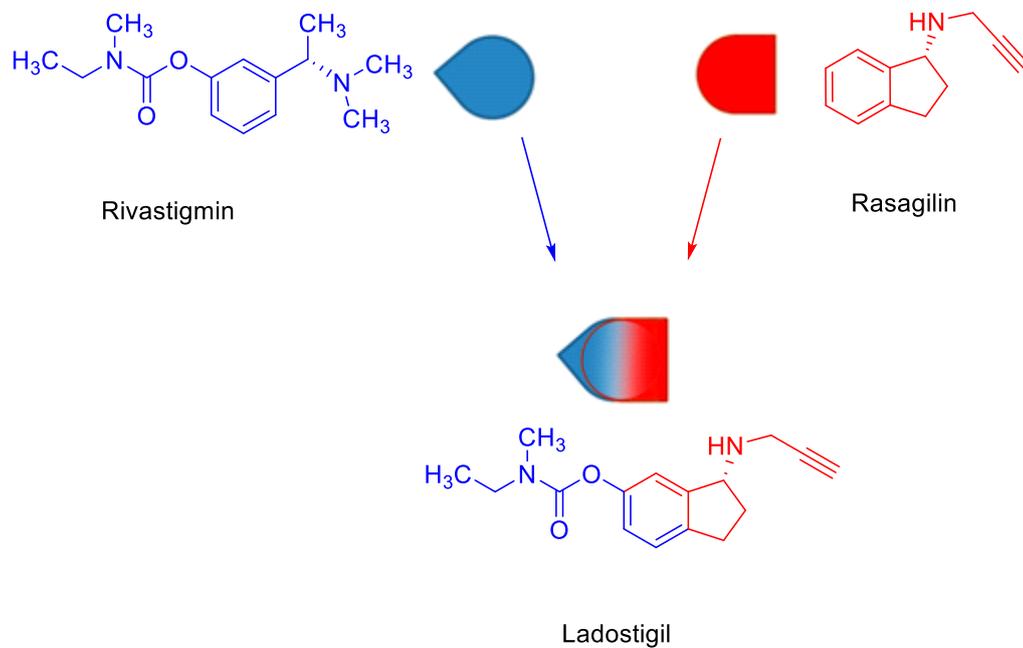


Abbildung 1-22: Verschmelzen von Rivastigmin mit Rasagilin.

Die Einführung der Carbamatgruppe von Rivastigmin in die 6-Position des Rasagilinmoleküls brachte eine zusätzliche Cholinesterase-Hemmung. Das auf diese Weise entstandene MTL Ladostigil (s. Abb. 1-22) konnte zur Behandlung der kognitiven, extrapyramidalen und depressiven Symptome der Demenz bei Ratten eingesetzt werden [Youdim 2013].

1.4 Chemische Sonden

Wissenschaftliche Erfolge der letzten Jahre in der chemischen Biologie und der aktuelle Fortschritt der biochemischen Technologien machten den Weg frei für die Entwicklung neuer Forschungsmethoden in der Genomsequenzierung und neuer Assay Systeme. Diese Aspekte brachten Wirkstoffforschung und Arzneimittelentwicklung erheblich voran. Entdeckung neuer Screeningmethoden lieferte eine große Anzahl potenzieller Wirkstofftargets [Martinez Molina et al. 2013]. Bedauerlicherweise sind viele dieser Targets bisher nicht oder nur unvollständig pharmakologisch charakterisiert. Die pharmazeutische und medizinische Chemie machte es sich zum Ziel, chemische Sonden zu entwickeln, mit denen die Rolle und die Interaktion der Zielproteine in gesunden oder erkrankten Zellen und Geweben aufgeklärt werden kann. Chemische Sonden sind leistungsstarke, zumeist niedermolekulare Werkzeuge mit immer wichtiger werdenden Auswirkung auf die akademische biomedizinische und pharmazeutische Wirkstoffforschung [Arrowsmith et al. 2015]. Sie sind selektive Modulatoren der Funktion eines Proteins, die dem Benutzer in biochemischen, zellbasierten oder tierexperimentellen Studien Antworten auf mechanistische und phänotypische Fragen zu dem molekularen Ziel geben können [Garbaccio und Parmee 2016]. Sie können in nahezu jedem Zelltyp verwendet werden und ein Protein oder eine Proteindomäne in Zellen oder Tieren schnell und reversibel oder irreversibel modulieren und dabei die Merkmale der Zielhemmung aufdecken [Sweis 2015, Arrowsmith et al. 2015]. Sie sind in der Lage, die erwünschte Pharmakologie bei der Entwicklung eines Arzneimittels nachzuahmen und können so unser Verständnis von Zielen und Signalkaskaden verbessern.

Chemische Sonden unterscheiden sich in vielen Merkmalen von den Arzneimitteln. Beispielsweise muss ein Arzneimittel kein selektives Aktivitätsprofil aufweisen. Tatsächlich manifestieren viele Arzneimittel ihre klinischen Wirkungen durch unvollständig aufgeklärte Mechanismen und polypharmakologische Effekte [Arrowsmith et al. 2015]. Chemische Sonden müssen wiederum nicht die gleichen Anforderungen wie erfolgreich zugelassene Medikamente erfüllen. Sie müssen beispielsweise keine gute Pharmakokinetik bei *in vivo* Versuchen und auch keine orale Bioverfügbarkeit zeigen, da diese Faktoren für die Charakterisierung auf zellulärer Ebene keine große Bedeutung haben [Arrowsmith et al. 2015]. Wichtige Auswahlkriterien für eine gute chemische Sonde sind dagegen eine hohe Wirksamkeit bei einem biologisch

definierten Zielprotein, eine bekannte Selektivität gegenüber verwandten Targets und Isoformen und ein nachgewiesener und zielgerichteter Wirkmechanismus [Arrowsmith et al. 2015, Garbaccio und Parmee 2016]. Diese Anforderungen an die Zielmoleküle müssen bei der Syntheseplanung bedacht werden. Die SAR bestimmter Elemente müssen bei der Motivauswahl und bei der Wahl der Substitutionsmuster stets beachtet werden, um nützliche Werkzeuge zur Beantwortung biologischer Fragestellungen zu kreieren.

Eine weitere Anwendung finden chemischen Sonden häufig in der pharmazeutischen Industrie, wo sie eingesetzt werden, um die klinische Übersetzbarkeit eines Ziels festzustellen. Während Sonden zu Beginn einer Target-Findung und Identifikation eher grundlegende Fragen zu einem Ziel von Interesse beantworten und seine Funktionsweise charakterisieren, treten während der fortschreitenden Wirkstoffentdeckung häufig tiefere und definiertere Fragestellungen zur Übersetzbarkeit des Targets auf [Workman und Collins 2010, Garbaccio und Parmee 2016]. Für diese Fragestellungen ist es ebenso wichtig, über angepasste Tools zu verfügen, mit denen man die Strukturwirkungsbeziehungen eines Zielproteins besser untersuchen kann. Chemische Sonden ermöglichen ein besseres Verständnis der Pharmakodynamik und helfen bei der detaillierten Identifizierung von Biomarkern und Zielproteinen, deren genaue Aktivitätsmechanismen für die klinische Entscheidungsfindung unentbehrlich sind. Eine hochwertige chemische Sonde bedarf erheblicher chemischer Optimierung, um arzneimittel-ähnliche Eigenschaften zu erzielen, welche für den experimentellen Zweck geeignet und erwünscht sind [Cook et al. 2004]. Ein Aufwand, der sich schnell rentiert, denn durch gezielte Modifikationen an bestimmten Strukturelementen, erhält man schnelle und kostengünstige Antworten über deren Einfluss auf die Funktionsweise des Zielproteins. So lassen sich affinere strukturverwandte oder abgewandelte Verbindungen finden und die Wirkung möglicher Metabolite bereits in frühen und kostengünstigen Entwicklungsstadien der Arzneimittelentwicklung genauer untersuchen. Diese frühen Erkenntnisse sind hilfreich für den weiteren Verlauf und die nachfolgende Erfolgswahrscheinlichkeit einer späteren Medikamententwicklung [Cook et al. 2014].

Auch auf der Suche nach potenzieller Polypharmakologie bei der Wirkstoffentwicklung, können chemische Sonden eine wichtige Rolle spielen, indem sie bereits in *in vitro* Tests

zeigen, was sich *in vivo*, aufgrund des komplexen Stoffwechsels oft nur schlecht oder unvollständig charakterisieren lässt. [Arrowsmith et al. 2015].

Es kann mehrere Gründe haben, weshalb es ungünstig ist, eine vermeintliche Target-Kombinationen bei der Entwicklung der MTL direkt in Tiermodellen zu untersuchen. Zum einen können komplexe Tierkrankheitsmodelle eine unvorteilhafte Pharmakokinetik aufweisen, welche zu falsch negativen Ergebnissen bei den einzelnen Targets führen kann. Zum anderen, wäre durch die vielen Kombinationen an Strukturen, sowie durch die unterschiedlichen Dosiskombinationen eine zu hohe Anzahl der Tiere notwendig. Aus diesen Gründen eignen sich chemische Sonden ideal, um solche Untersuchungen in Zell-, Gewebe- oder Nicht-Säugetier-Tiermodellen durchzuführen und potenzielle synergistische Ziele zu identifizieren, bevor eine Verbindungskombination in einem Tiermodell getestet wird [Naidu et al. 2009, Proschak et al. 2019].

1.5 Zielsetzung

Eine Reihe von Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten befinden sich für diverse Indikationen bereits in der Phase-I-III klinischen Studien, unter anderem zur Behandlung von kognitiven Defiziten bei ZNS-Erkrankungen wie Morbus Parkinson (PD), Morbus Alzheimer (AD), Schizophrenie, Epilepsie und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) [Sander et al. 2010, Panula et al. 2015]. Mit der Marktzulassung von Pitolisant (Wakix[®]) im Jahr 2016 von der EMA und 2019 von der FDA als Orphan Drug gegen Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ist nun ein erstes Medikament auf Basis von Histamin-H₃R-Antagonisten erschienen [Syed 2016, Guevarra et al. 2020]. Das zeigt das Potential und die vielversprechende Zukunft dieser Rezeptorklasse und hat das Interesse an der Entwicklung neuartiger Arzneimittel auf ihrer Basis deutlich gesteigert. Als eine zuverlässige chemische Sonde kann dieses Pharmakophor als eigenständige Leitstruktur oder in Kombination mit anderen Targets dabei helfen, das Wissen über Neurotransmitter-Interaktionen zu erweitern und Mechanismen komplexer neurodegenerativer Erkrankungen besser zu verstehen, was bei dem rationalen Design neuer Wirkstoffkandidaten von Nutzen sein kann.

Therapieerfolge mit Selegilin (Xilopar[®]), Rasagilin (Azilect[®]) oder Safinamid (Xadago[®]) legen den klinischen Nutzen für die Klasse der MAO-B Hemmer zur

Stimulation der dopaminergen Transmission und als add-on Therapie zur Besserung der Motorsymptome bei PD nahe [Riederer und Laux 2011, Perez-Lloret und Rascol 2016]. Multitarget-Liganden (MTL) sind vielversprechende pharmakologische Werkzeuge für die Entwicklung neuer Arzneistoffkandidaten zur Behandlung multifaktorieller Erkrankungen des ZNS. Dabei führt die Verschmelzung beider Pharmakophore zu einer Verkleinerung der Molekülgröße und damit zur Steigerung der arzneimittel-ähnlichen Eigenschaften. Das im Kapitel 1.3.1 dargestellte Motiv hat sich für die Entdeckung und Verständnis vielseitiger H₃R-Antagonisten mit einer großen Bandbreite gewünschter polypharmakologischer Profile und Eigenschaften bewährt. In diesem Strukturmotiv wird eine Vielzahl von Modifikationen am Benzolring sowie eine Kupplung diverser Liganden über unterschiedlichsten Linker toleriert, ohne dass dabei die Affinität am H₃R vermindert wird. Vergleicht man dieses Motiv mit den wesentlichen Merkmalen des MAO-B-Inhibitorpharmakophors (vgl. Kap. 1.2.1), kann man die Ähnlichkeit der beiden Grundgerüste und viel Spielraum für die Überlappung beider Pharmakophore erkennen. Eine Kombination der MAO-B Hemmung mit dem H₃R-Antagonismus könnte sich daher durch positive Interaktionen beider einzelner Targets vorteilhaft auf dopaminerge Neurotransmission auswirken und zusätzlich viele Faktoren bei PD wie Narkolepsie und Kataplexie in gewünschter Weise beeinflussen. Darüber hinaus werden sowohl den MAOI als auch H₃R-Antagonisten neuroprotektive Effekte zugeschrieben. Verschmelzen der einzelnen Pharmakophore zu einem MTL macht es möglich, kleine Moleküle mit sehr guten, ‘drug-like‘ Eigenschaften zu kreieren.



Abbildung 1-23: Kombination der H₃R- mit MAO-B-Pharmakophore beim MTL-Design.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Synthese und Charakterisierung neuartiger MTL durch das Verschmelzen des H₃R-Pharmakophors mit dem MAO-B-Pharmakophor. Der Einfluss des basischen Substituenten auf die Affinität zum H₃R sollte untersucht werden. Dazu sollten Piprop- und *N*-Methylpiperazin-Derivate als chemische Sonden fungieren und mit verschiedenen, in der Literatur beschriebenen, Strukturelementen der MAO-B Hemmer hergestellt werden. Diese sollen anschließend im Hinblick auf ihre Struktur-Wirkungsbeziehungen bewertet, mit der Intention eine Optimierung des Multitarget-Charakters zu erreichen. Als Leitstrukturen für MAO-B Inhibitoren sollten sowohl beschriebene chemische Sonden, als auch Bestandteile bekannter Arzneistoffe Selegilin und Rasagilin, welche bereits zur Begleit- und Monotherapie des PD eingesetzt werden, ausgesucht. Die synthetisierten Substanzen sollten auf ihre Affinität zu dem H₃R und auf ihre Fähigkeit MAO-B zu hemmen untersucht werden. Im Rahmen der SAR-Studien sollte für besonders aktive Kandidaten die Hemmung der MAO-A Isoform zusätzlich bestimmt und der Selektivitätsindex (SI) MAO-B/MAO-A errechnet werden.

2 Chemischer Teil

2.1 Allgemeiner Überblick

Die Verbindungen, die im folgenden Abschnitt beschrieben sind, wurden basierend auf dem Histamin-H₃-Pharmakophorelement Piprop-Phenyl entwickelt oder ausgehend davon modifiziert. Als bewährter Bestandteil der zweiten Generation Nicht-Imidazol H₃R-Liganden wird dieses Strukturelement in einer Vielzahl MTL toleriert [Stark. 2003, Khanfar et al. 2016, Bautista-Aguilera et al. 2017]. Das Pharmakophor wurde in der arbiträren Region (vgl. Abb. 1-16, Kap. 1.3.1) mit Strukturelementen fusioniert oder verschmolzen, die inhibitorisches Potenzial der MAO-B zeigen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden vier Variationen der arbiträren Region vorgenommen (s. Abb. 2-1).

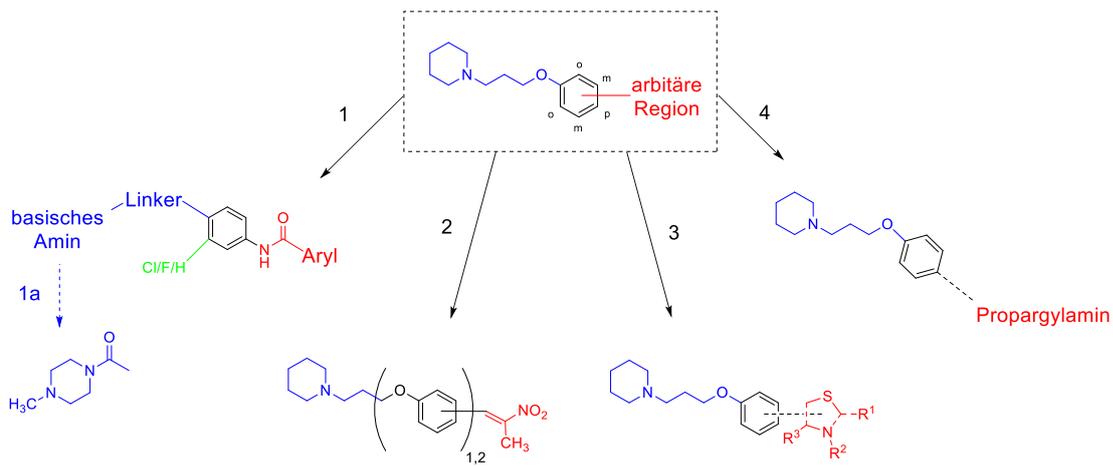


Abbildung 2-1: H₃R-Leitstruktur und synthetische Modifikationen im Rahmen dieser Arbeit.

Die erste Modifikation war die Einführung einer Carboxamid-gebundenen Aryl-Funktionalität in der *para*-Position zum basischen Amin. Die *ortho*-Position wurde bei allen Beispielen dieser Klasse zusätzlich mit Chlor- und in einigen Fällen mit Fluoratom anstelle eines Wasserstoffs derivatisiert. Darüber hinaus wurden das basische Amin und der Linker durch *N*-Methylpiperazin-carboxamid-Gruppe ausgetauscht, um dessen Einfluss zu untersuchen. 1-Alkyl-4-acylpiperazine und 1-Alkyl-4-acyldiazepine zeigten im Entwicklungsverlauf der vergangenen Zeit bereits subnanomolare Affinität am H₃R [Zaragoza et al. 2004, Keith et al. 2007].

Als zweite Modifikation wurde in der *meta*- und *para*-Position des Benzolrings ein Nitroalken-Element eingeführt. Zusätzlich wurde in dieser Serie die Größe des zentralen hydrophoben Kerns um einen Benzyloxy-Linker verlängert (vgl. Abb. 1-19 und 1-23]. 3-Benzyloxy- β -nitroalkene zeigten als Strukturmotiv nanomolare MAO-Hemmung mit einer guten Selektivität an der MAO-B [van der Walt et al. 2016]

Eine weitere Variation der arbiträren Region war die Einführung der Thiazolidinone und unterschiedlich substituierter Thiazole über Benzyliden- und Alkyl-Linker in der *para*-Position des Benzolrings. In einigen Beispielen wurde der hydrophobe Kern und die arbiträren Region in Analogie zu dem Indol-Heterozyklus zu einem Benzothiazol-Element erweitert, der in der 2-Position substituiert war [Bautista-Aguilera et al. 2017].

Beide hydrophoben Kerne wurden mit einer *N*-Propargylamin- bzw. *N*-Methyl-*N*-Propargylamin-Gruppe substituiert. Diese funktionellen Gruppen sind Bestandteil der Arzneistoffe Selegilin (Xilopar®) und Rasagilin (Azilect®). Sie tragen als Strukturelement wesentlich zur irreversiblen MAO-B Inhibition bei und sind verantwortlich für neuroprotektive Eigenschaften. In den letzten Jahren wurden oft Propargylamine als Pharmakophorelement im Rahmen des rationalen MTL-Designs beschrieben [Youdim 2006, Bautista-Aguilera et al. 2017].

Bei der Synthesepaltung kamen sowohl konvergente als auch lineare Synthesestrategien zum Einsatz. Dementsprechend wurde in einigen Syntheserouten sukzessive, auf dem bereits im Arbeitskreis etablierten Piprop-Grundgerüst, linear aufgebaut und in einigen Fällen wurde Piperidin oder das Piprop-Fragment an die konvergent hergestellten Bausteine geknüpft. Die Auswahl der passenden Synthesestrategie ergab sich aus den jeweiligen Syntheseproblemen und wird im Detail bei den jeweiligen Beispielen beschrieben.

2.2 Synthese der allgemeinen Bausteine und Arylcarboxamide

Zu Beginn wurde Piperidin mit 3-Chlor-propan-1-ol über nukleophile Substitution (S_N) zum 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol **1** umgesetzt, welches nach der Vakuumdestillation ein farbloses Öl mit einer Ausbeute von 89 % lieferte. Im nächsten Schritt wurde die Hydroxylgruppe des Alkyl-Linkers mit Thionylchlorid aktiviert [Apelt et al. 2005] und

das entstandene *N*-(3-Chlorpropyl)piperidin **2** als Hydrochlorid-Salz aus Diethylether umkristallisiert. Die Ausbeute war mit 95 % nahezu quantitativ und das Produkt wurde ein Baustein für viele weitere Synthesen (s. Abb. 2-2).

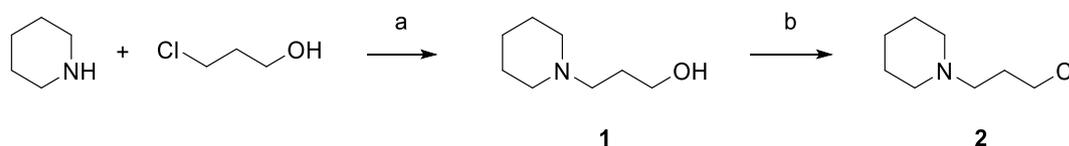


Abbildung 2-2: Synthese der Grundbausteine **1** und **2**.

(a) K_2CO_3 , KI, Aceton, Rückfluss, 20 h; (b). SOCl_2 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 60\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h.

Aus **1** und **2** wurde eine Reihe 1-(3-(4-Nitrophenoxy)propyl)piperidine synthetisiert. Mit Hilfe der *Williamson*-Ethersynthese [Williamson 1851, Apelt et al. 2005] erhielt man die *para*-Nitroderivate **3** in 89 % und **4** in 82 % Ausbeute (s. Abb. 2-3). Zum Darstellen von 1-(3-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)propyl)piperidin wurde im ersten Schritt der Alkohol 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol **1** mit Natriumhydrid deprotoniert und im zweiten Schritt zu dieser Suspension 1,2-Difluor-4-nitrobenzen zugetropft [US2009/197866 A1, 2009 Aventis Praha S.A.]. Das gewünschte Nitro-Derivat **5** ließ sich mit 87 % Ausbeute herstellen. Aus *para*-Nitrobenzoesäure wurde nach der Herstellung des Carbonsäurechlorids mit Thionylchlorid [Chu et al. 2005] und einer anschließenden Addition von *N*-Methylpiperazin ein *para*-substituiertes Nitroderivat **6**. Dieser besitzt eine entsprechende Variation des basischen Amins und des Linkers und wurde in einer Ausbeute von 78 % erhalten. Nitrobenzenderivate **3** und **5** wurden durch eine Palladium-katalysierte Reduktion mit Wasserstoff in nahezu quantitativen Ausbeuten von 92 % und 97 % zu den entsprechenden Anilin-Derivaten **7** und **9** überführt. Bei dem chlorierten Analogon 1-(3-(2-Chlor-4-nitrophenoxy)propyl)piperidin **4** führte dieser Weg zu einer teilweisen hydrogenolytischen Spaltung des aromatischen Chlors, weshalb hier auf eine Reduktionsmethode mit Zinn(II)chlorid in salzsaurer Lösung zurückgegriffen wurde, um **8** zu erhalten [Reverdin et al. 1899]. Die Ausbeute dieser Reaktion betrug 64 %. Diese Methode wurde ebenfalls für die Reduktion von **6** zu **10** verwendet und lieferte eine Ausbeute von 52 % (s. Abb. 2-3).

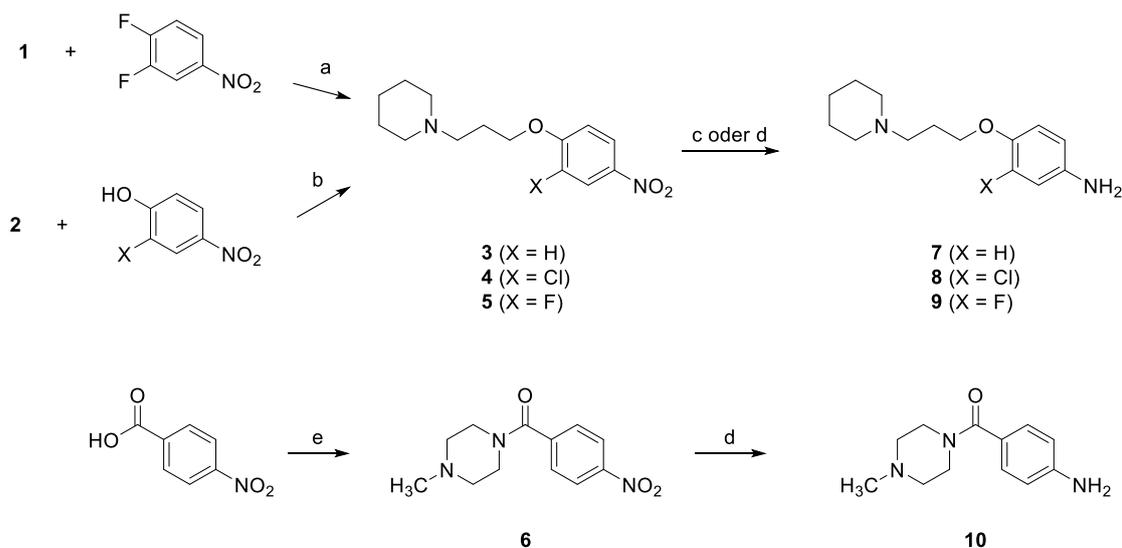


Abbildung 2-3: Synthese der Anilin-Synthons **7-10**.

(a) NaH, NaHCO₃, DMF, Rückfluss, 1 h; (b) K₂CO₃, KI, Aceton, Rückfluss, 20 h; (c) H₂, Pd/C, NH₃-ges. MeOH, rt, 20-24 h; (d) Sn(II)Cl₂, HCl, Methanol/Wasser, rt, 20 h; (e) i) SOCl₂, DCM, 0 °C - 40 °C, 2 h, ii) *N*-Methylpiperazin, DCM, 0 °C - 40 °C, 20 h.

Aus den Anilin-Synthonen **7-10** wurde mittels Acylierung mit einer Auswahl kommerziell erhältlicher Carbonsäuren eine Reihe Arylcarboxamide **11-21** mit unterschiedlichen Substitutionsmustern hergestellt (s. Abb. 2-4). Die entsprechenden Carbonsäuren wurden durch die Aktivierung mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC) und einer anschließenden Umsetzung mit dem Kupplungsreagenz 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) [nach Tzvetkov et al. 2014] (**11**, **12**, **14-16**), durch die Aktivierung mit Thionylchlorid [Chu et al. 2005] (**13**, **17-20**) oder mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol [Paul et al. 1960] (**21**) für den Angriff der Anilinderivate **7-10** aktiviert. Die Methode mit EDC und HOBT verlief unter milden Reaktionsbedingungen bei Raumtemperatur und ermöglichte eine einfache Aufarbeitung, lieferte jedoch mit 6-45 % eine eher mäßige Ausbeute. Die Aktivierung mit Thionylchlorid eignete sich besonders gut für die 6-Benzothiazol- und 2-Indol-Carbonsäure und verbesserte die Ausbeuten auf 14-62 %. Bei den Indazol-Carbonsäuren wurde die Kupplung mit EDC/HOBT bevorzugt durchgeführt, da diese mit Säurechloriden unerwünschte Addukte bildeten, was die Aufreinigung erschwerte. *N,N'*-Carbonyldiimidazol eignete sich besonders gut für die Kupplung von dem Anilin-Synthon **10** zum Arylcarboxamid **21** und lieferte eine Ausbeute von 61 %.

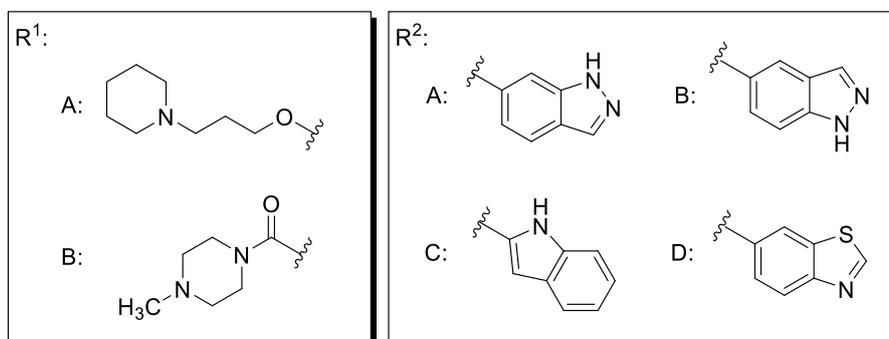
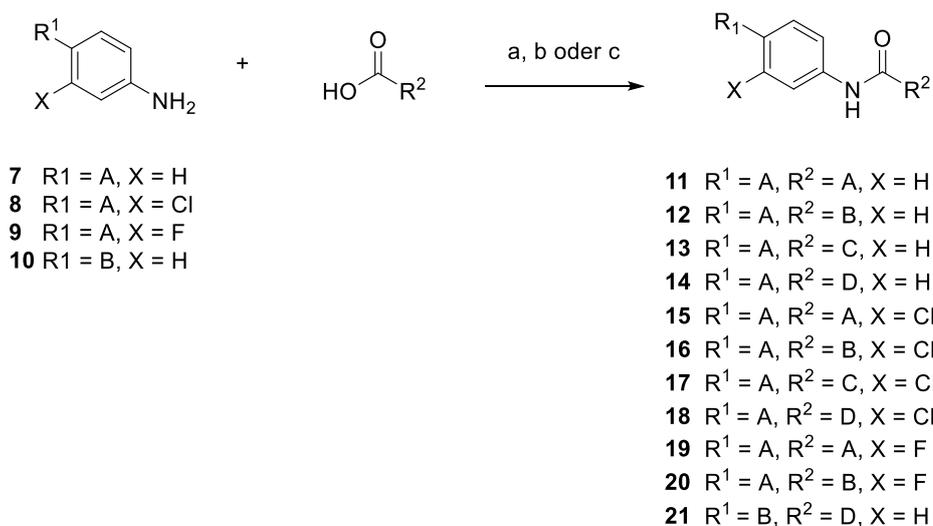


Abbildung 2-4: Synthese der Arylcarboxamide **11-21**.

(a) i) Carbonsäure, EDC, HOBT, DCM, rt, 30 min, ii) Anilin-Derivat, DCM, rt, 20 h; (b) i) SOCl₂, DCM, 0 °C - 40 °C, 2 h, ii) Anilin-Derivat, DCM, 0 °C - 40 °C, 20 h; (c) i) Carbonsäure, CDI, THF, rt, 30 min, ii) Anilin-Derivat, THF, rt, 12 h.

2.3 Synthese der Nitroalkene

Aldehyde sind kommerziell verfügbare Bausteine und bieten aufgrund des aktiven Carbonylkohlenstoffs ein ideales Strukturelement, um als Ausgangsstoff für Kondensationsreaktionen wie z. B. *Henry*-Reaktion oder *Knoevenagel*-Kondensation eingesetzt zu werden [Sander et al. 2010, Frichert et al. 2016]. Für das nachfolgende Projekt wurden 3- und 4-Hydroxybenzaldehyd mit *N*-(3-Chlorpropyl)piperidin **2**, nach *Williamson*-Ethersynthese, in guten Ausbeuten von 64-72 % zu den Aldehyden **22** und **23** verknüpft.

Chemischer Teil

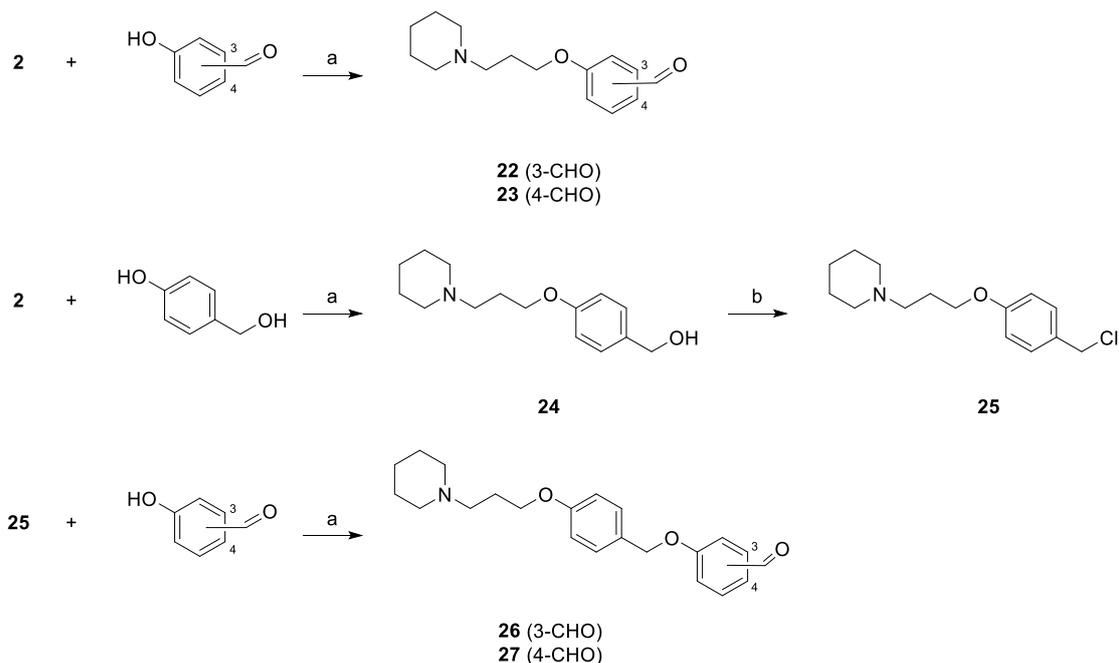


Abbildung 2-5: Synthese der Aldehyde als Vorstufen für die Kondensationsreaktion.

(a) K_2CO_3 , KI, Aceton, Rückfluss, 18-24 h; (b) SOCl_2 , DCM, 0 °C - 40 °C, 2 h.

Eine Verlängerung dieser Bausteine um eine 4-Benzyloxy-Einheit wurde ausgehend von 4-Hydroxymethylphenol synthetisiert (s. Abb. 2-5). Dieses wurde ebenfalls mit **2** umgesetzt und der so entstandene Alkohol **24** mit Thionylchlorid in das 1-(3-(4-(Chlormethyl)phenoxy)propyl)piperidin **25** überführt und für eine weitere nukleophile Substitution aktiviert. Eine abschließende Umsetzung mit 3- und 4-Hydroxybenzaldehyd lieferte **26** und **27** in 43-54 % Gesamtausbeute.

Die *Henry*-Reaktion ist eine Reaktion vom Typ einer Aldol-Reaktion und eine klassische Methode zur C-C-Bindungsknüpfung. Als Ausgangsverbindungen dienen hierbei zum einen elektrophile Carbonyl-Verbindungen, wie Aldehyde oder Ketone, und zum anderen Nitroalkane, welche die Rolle des Nucleophils übernehmen. Im ersten Schritt wird der α -Kohlenstoffatom einer aliphatischen Nitroverbindung mit einer Carbonyl-Verbindung unter Ausbildung einer C-C-Bindung zu einem β -Nitroalkohol verknüpft. Der Mechanismus verläuft analog zur Aldol-Addition, wobei das Nitroalkan zum Nitronat-Anion deprotoniert wird und die Rolle der CH-aciden Komponente übernimmt. Nachdem der nukleophile Angriff erfolgt ist, reprotoniert das entstehende Alkoholat zum Alkohol (s. Abb. 2-6).

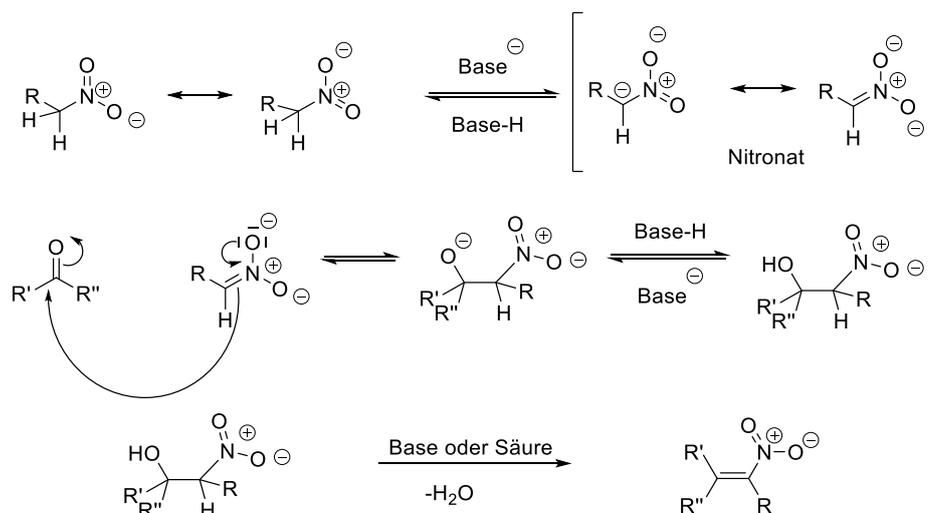


Abbildung 2-6: Mechanismus der *Henry*-Reaktion.

Die Reaktionsbedingungen für diesen Schritt wurden an den Mikrowellenreaktor angepasst, was sowohl zu einer Verkürzung der Reaktionszeit gegenüber dem konventionellen Heizen als auch zum Einsparen des Lösungsmittels beigetragen hat. Die Aldehyde **22**, **23** und **26** wurden mit Nitroethan zu den Nitropropen-Derivaten, **28-30** umgesetzt und in guten bis sehr guten Ausbeuten von 43-86 % isoliert (s. Abb. 2-7).

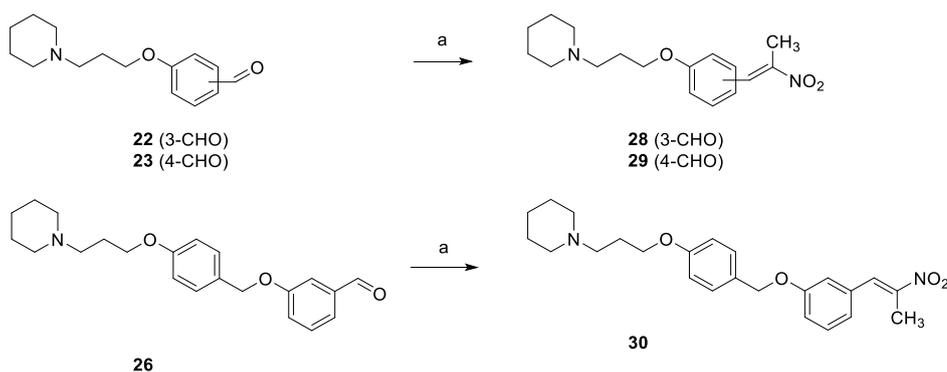


Abbildung 2-7: Synthese der Nitroalkene **28-30**.

(a) Nitroethan, Cyclohexylamin, HOAc, MW 120 °C, 30 min.

2.4 Synthese der Thiazolderivate

2.4.1 Thiazolidindion und Thioxothiazolidinon

In Rahmen einer *Knoevenagel*-Kondensation diente der Aldehyd **23** als Grundbaustein für die Darstellung von Benzyliden-2,4-thiazolidindion-Derivat **31** bzw. von Benzyliden-thioxothiazolidinon-Derivat **32**, welche anschließend mit einer Ethylenamin-Gruppe weiter derivatisiert wurden (s. Abb. 2-8).

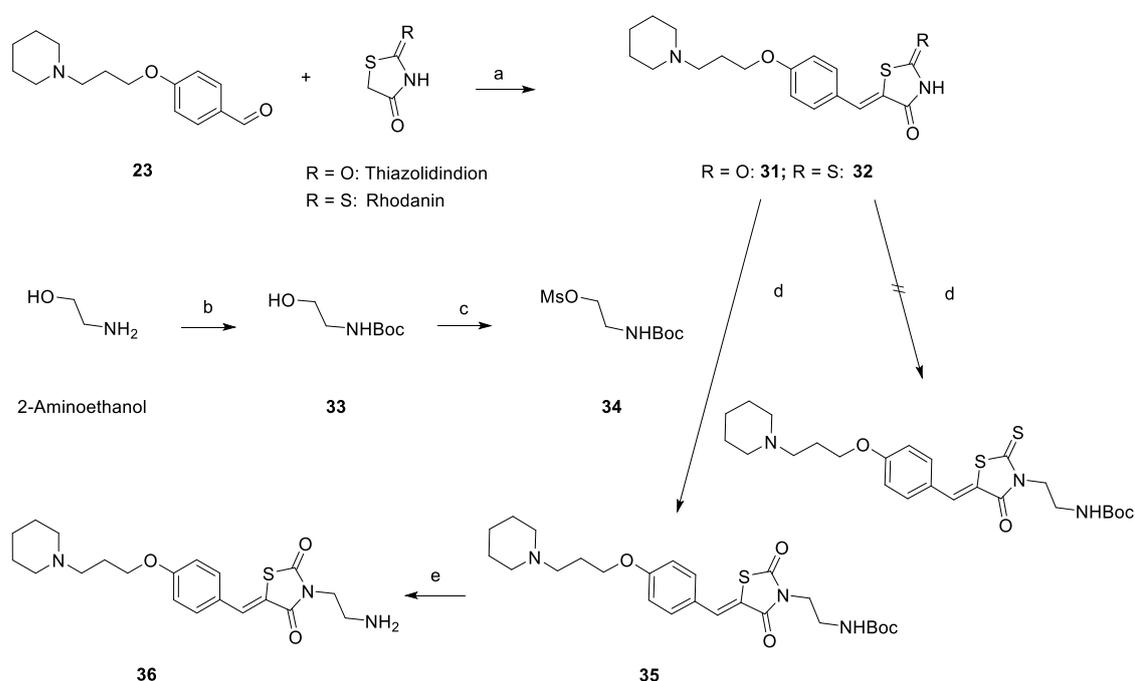


Abbildung 2-8: Synthese vom Benzylidenthiazolidindion **36**.

(a) Piperidin, Eisessig, Toluol, Rückfluss, 6 h; (b) Boc_2O , Amidosulfonsäure, US-Bad, rt, 0,25 h; (c) Et_3N , Ms-Cl, DCM, rt, 0,33 h; (d) **34**, K_2CO_3 , KI, Aceton, Rückfluss, 20 h; (e) HCl, Dioxan, rt, 20 h.

Die Synthese erfolgte aus Thiazolidindion bzw. Rhodanin und lieferte die gewünschten Zwischenprodukte mit einer Ausbeute von 73 bzw. 59 %. Wie bereits im Arbeitskreis beschrieben, weist die Stereochemie der exozyklischen Doppelbindung beider Verbindungen eine (*Z*)-Konfiguration auf, was durch die thermodynamische Stabilität dieser Konfiguration bedingt ist [Sander et al. 2010]. Die (*Z*)-Konfiguration lässt sich mittels zweidimensionalen NOESY NMR-Methode nachweisen.

Für die Einführung von 2-Aminoethyl-Funktionalität wurde zuerst das Amin von 2-Aminoethanol mit der *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc)-Schutzgruppe geschützt [Upadhyaya et al. 2007]. Die Hydroxy-Gruppe des Boc-geschützten Amins **33** wurde anschließend mit Methansulfonsäurechlorid zu **34** umgesetzt [Crossland et al. 1970]. Das aktivierte Mesylat lieferte nach der nukleophilen Substitution mit **31** das gewünschte Produkt **35**, welches nach der Boc-Entschützung [Li et al. 2009] in quantitativer Ausbeute zu **36** umgesetzt werden konnte. Beim analogen Thioxothiazolidindion **32** erwies sich auf Grund schlechter Löslichkeit und unerwünschter Nebenproduktbildung die Aufreinigung als besonders schwierig, sodass dieses nicht isoliert werden konnte (s. Abb. 2-8). Als ein wichtiger Faktor für die Bildung der Nebenprodukte konnte bei diesem Schritt die Nucleophilie des Schwefels im Thioxothiazolidindion **32** ausgemacht werden. Der Schwefel griff **34** zusätzlich zu der freien Aminogruppe des Thioxothiazolidindions an, was man mittels APCI-Massenspektroskopie zeigen konnte.

2.4.2 Thiazole und Benzothiazole

Der nachfolgende Teil der Arbeit widmete sich der Fusionierung des Piprop-Elements mit einer substituierten Thiazol- bzw. Benzothiazol-Funktionalität (s. Abb. 2-9). Als Schlüsselreaktion bei der Darstellung der Thiazolderivate diente die *Hantzsch*-Thiazolsynthese [Wiley et al. 1951, Hantzsch und Traumann 1888], bei der ein α -Halogenketon mit dem entsprechenden Thioamid reagiert.

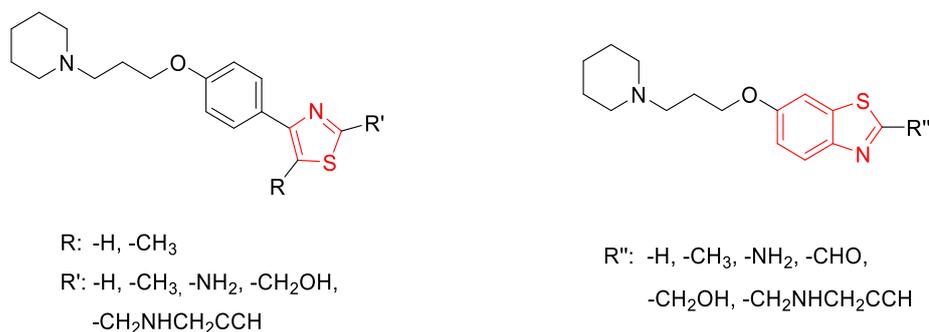


Abbildung 2-9: H₃R-Pharmakophor mit Thiazol- und Benzothiazol-Funktionalität.

Um die Benzothiazole mit einem gewünschten Funktionalitätsspektrum zu generieren, kamen unterschiedliche Strategien zum Einsatz. Sowohl die Auswahl der Vorstufen als

auch die Reihenfolge der Syntheseschritte war für diese Substanzklasse von einer entscheidenden Bedeutung. Synthetische Bestrebungen und Strategien dieser Serie werden bei den jeweiligen Beispielen beschrieben.

In der *Hantzsch*-Thiazolsynthese wird zunächst ein α -Bromketon mit einem Thioamid in einer S_N2 -Reaktion angegriffen. Dabei wird nach HSAB-Konzept das ‘weiche’ Kohlenstoffatom am Bromatom durch das größere Nukleophil, nämlich die Schwefelgruppe, angegriffen. Anschließender intramolekularer Angriff der Amino-Gruppe an der Carbonyl-Position mit nachfolgender Aromatisierung unter Wasserabspaltung liefert das gewünschte Produkt. Der vollständige Mechanismus der *Hantzsch*-Thiazolsynthese ist in der Abbildung 2-10 dargestellt.

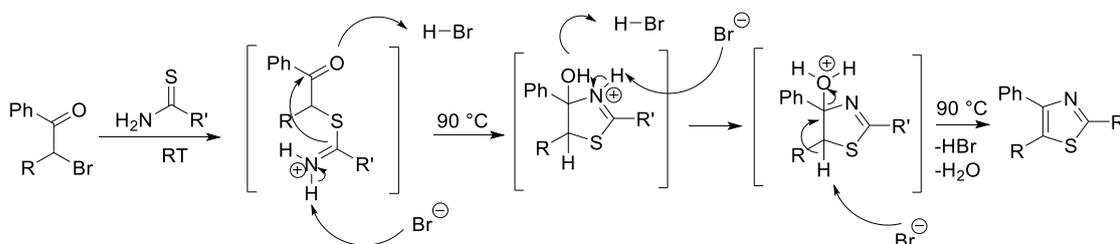


Abbildung 2-10: Mechanismus der *Hantzsch*-Thiazolsynthese.

2.4.2.1 Thiazole

Um die erforderlichen α -Bromketone zu synthetisieren, wurden im ersten Schritt 4-Hydroxyacetophenon und 4-Hydroxypropiofenon mit *N*-(3-Chlorpropyl)piperidin **2** zu ihren Piprop-Analoga **37** und **38** umgesetzt und anschließend mit elementarem Brom bromiert [Clive et al. 2003]. Die Zugabe des Broms erfolgt dabei in stark verdünnter Chloroformlösung und die Tropfgeschwindigkeit musste stets an die Entfärbung des Ansatzes angepasst werden, um die aromatische Substitution zu minimieren. Die Initiation der Bromierung konnte beschleunigt werden, indem man in einigen Fällen zusätzlich HBr zugeben hat [Clive et al. 2003].

Für das Design der Benzothiazole mit einem gewünschten Funktionalitätsspektrum kamen unterschiedliche Strategien zum Einsatz. Sowohl die Auswahl der Vorstufen als auch die Reihenfolge der Syntheseschritte war für diese Substanzklasse von einer entscheidenden Bedeutung.

Nach Detektion durch Dünnschichtchromatographie und APCI-Massenspektroskopie wurden die α -Bromketone ohne vorherige Isolierung und Aufreinigung direkt mit Thioacetamid bzw. Thioharnstoff unter konventionellen Bedingungen umgesetzt. Neben der herkömmlichen, kommerziell erhältlichen Thioamide wurde zusätzlich 2-Hydroxyethan-thioamid **39** synthetisiert, um weitere Variationen zu ermöglichen (s. Abb. 2-11) [Bagley et al. 2004]. Die Anwesenheit des basischenamins im Molekül erschwerte die Umsetzung, sodass bei dieser Synthesesequenz kein Ringschluss im zweiten Schritt detektiert und die gewünschten Endprodukte nicht isoliert und aufgereinigt werden konnten.

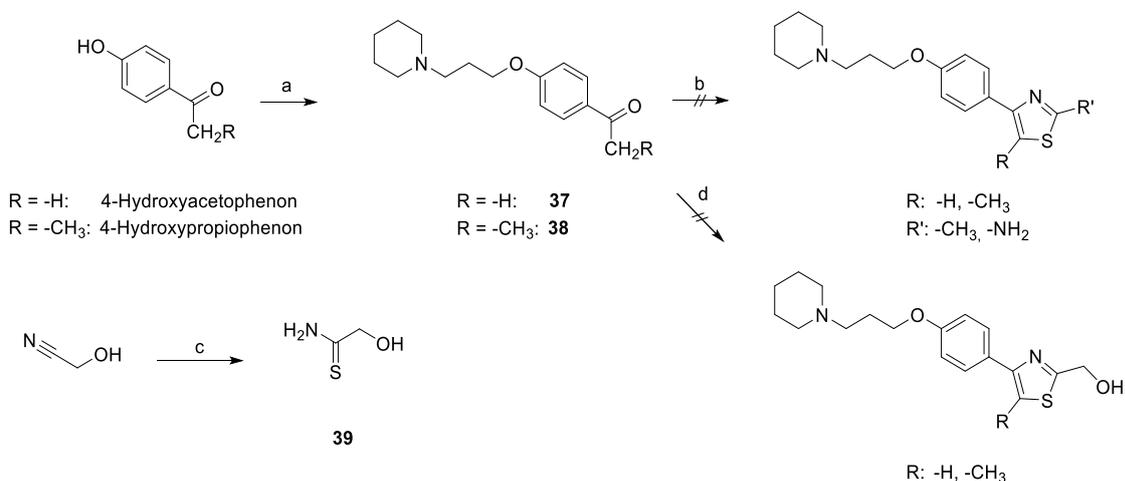


Abbildung 2-11: Synthese der Thiazole, Weg A.

(a) **2**, K_2CO_3 , KI, Aceton, Rückfluss, 20 h; (b) i) Br_2 , CHCl_3 , rt-50 °C, 2h, ii) Thioamid-Derivat, K_2CO_3 , DMF, rt-90 °C, 5-15 h; (c) $(\text{NH}_4)_2\text{S}$, MeOH, MW, 80 °C, 15 min; (d) i) Br_2 , CHCl_3 , rt-50 °C, 2h, ii) **39**, K_2CO_3 , DMF, rt-90 °C, 15 h.

Dieses Problem konnte umgangen werden, indem man die Reihenfolge der Reaktionsschritte in der Synthesestrategie veränderte. Das basische Amin wurde im letzten Schritt, nach der Addition des Broms und nach dem Ringschluss, eingeführt.

Chemischer Teil

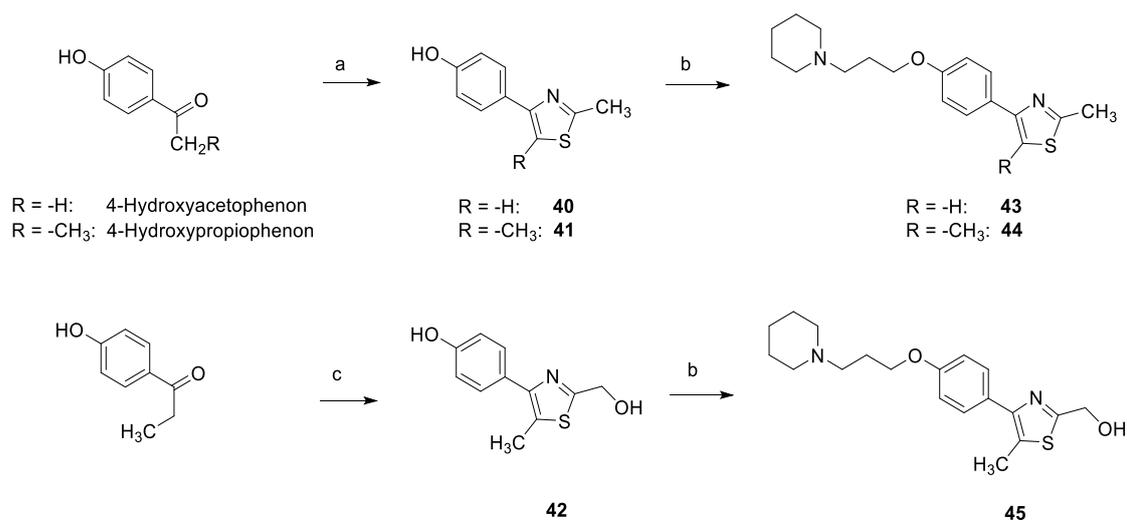


Abbildung 2-12: Synthese der Thiazole, Weg B.

(a) i) Br_2 , $CHCl_3$, rt-50 °C, 2h, ii) Thioamid-Derivat, K_2CO_3 , DMF, rt-90 °C, 5-15 h; (b) **2**, K_2CO_3 , KI, Aceton, Rückfluss, 18-24 h; c) i) Br_2 , $CHCl_3$, rt-50 °C, 2h, ii) **39**, K_2CO_3 , DMF, rt-90 °C, 15 h.

Ausgehend von 4-Hydroxyacetophenon und 4-Hydroxypropiophenon konnten die entsprechenden 4-Hydroxybenzol-substituierte Thiazol-Bausteine **40** und **41** in sehr guten Ausbeuten von 75-85 % und **42** mit einer Ausbeute von 21 % synthetisiert werden. Die Thiazole **40-42** konnten, im Rahmen der *Williamson*-Ethersynthese, in die entsprechend substituierten 4-(4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)thiazole **43-45** in sehr guten Ausbeuten von 78-80 % synthetisiert werden (s. Abb. 2-12).

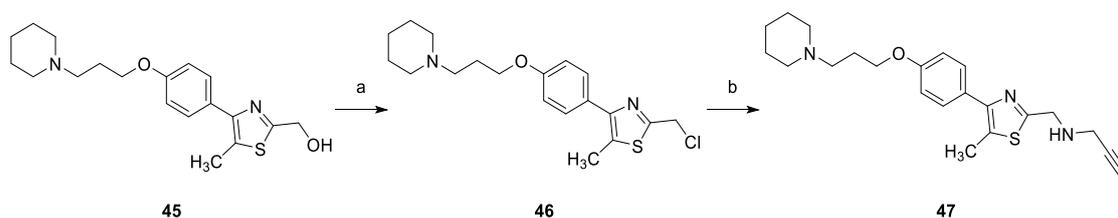


Abbildung 2-13: Synthese des 2-(Prop-2-yn-1-ylamino)methyl-thiazols **47**.

(a) $SOCl_2$, DCM, 0 °C - 40 °C, 1 h; (b) Propargylamin, DMF, MW 120 °C, 1 h.

Aus der Verbindung **45** wurde, nach dem Überführen des Alkohols in das entsprechende Alkylchlorid **46** mittels Thionylchlorid in quantitativer Ausbeute, das Propargylamin-

Derivat **47** mit einer Ausbeute von 36 % synthetisiert (s. Abb. 2-13). Das Propargylamin wurde dabei im Überschuss eingesetzt und ersetzt in diesem Fall Kaliumcarbonat, welches üblicherweise als Hilfsbase bei dieser Reaktion eingesetzt wird. Die Synthese erfolgte im Mikrowellenreaktor (vgl. Kap. 2.4.2.2).

2.4.2.2 Benzothiazole

Die Synthese der 6-substituierten Benzothiazole begann ausgehend von 4-Aminophenol bzw. 6-Hydroxy-2-methylbenzothiazol. 4-Aminophenol wurde zunächst unter sauren Bedingungen mit Kaliumthiocyanat in nahezu quantitativer Ausbeute zum 4-Hydroxyphenylthioharnstoff **48** umgesetzt [Li et al. 2017]. Der Thioharnstoff konnte nach aromatischer Bromierung mit einem anschließenden intramolekularen Ringschluss zu 6-Hydroxybenzothiazol-2-amin **49** in einer guten Ausbeute von 78 % synthetisiert werden. Das kommerziell erhältliche 2-Methylbenzothiazol-6-ol und **49** reagierten, unter den bereits beschriebenen Bedingungen der *Williamson*-Ethersynthese, zu den gewünschten Produkten **50** und **51** mit einer Ausbeute von 72 % bzw. 77 % (s. Abb. 2-14).

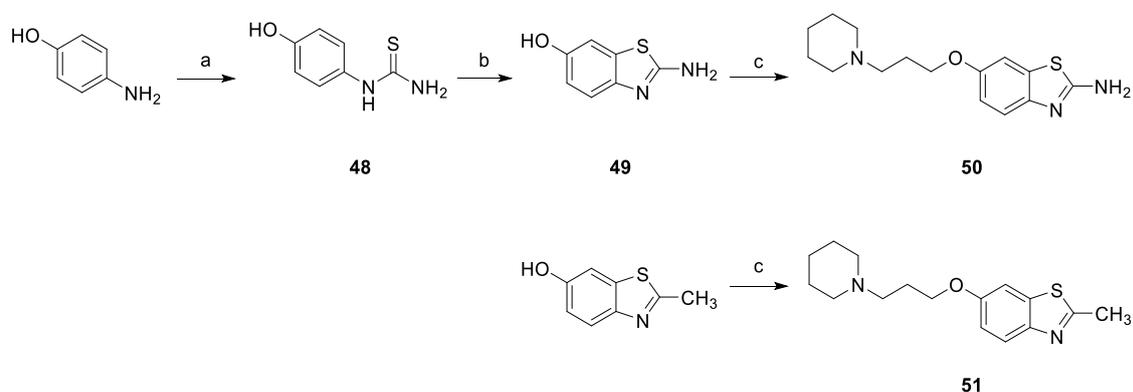


Abbildung 2-14: Synthese der Benzothiazole **50** und **51**.

(a) KSCN, HCl, H₂O, MW, 100 °C, 1 h; (b) Br₂, CHCl₃, 0 °C → Rückfluss, 4 h; (c) **2**, K₂CO₃, KI, Aceton, Rückfluss, 18-20 h.

Die Aktivierung der 2-Methyl-Position von **51** für einen weiteren Angriff sollte als nächstes durchgeführt werden. Die Oxidation der Methyl-Gruppe zum Aldehyd kann weitere Angriffe wie reduktive Aminierung oder Kondensation ermöglichen. Die

Oxidationsmethode mit seleniger Säure lieferte bei Shaik und Kollegen das gewünschte Aldehyd für vergleichbare Strukturen [Shaik et al. 2017]. Beim Versuch diese Methode der Oxidation durchzuführen, entstand eine Vielzahl von unerwünschten Nebenprodukten mit ähnlicher Polarität, was die Aufreinigung besonders schwierig machte. Die Bromierung mit elementarem Brom führte zu Mehrfachbromierung. Ein Versuch Brom durch *N*-Bromsuccinimid zu ersetzen, wurde ebenfalls unternommen [Mylari et al. 1991]. Das Problem der Mehrfachbromierung konnte hier ebenfalls nicht verhindert werden und die Aufreinigung gelang nicht. Eine Chlorierung mit Trichlorisocyanursäure (TCCA) wurde für ähnliche Strukturen beschrieben [Russel et al. 2005], allerdings blieb auch diese in dem genannten Beispiel erfolglos, sodass für die Aktivierung der Methylgruppe und der 2-Position eine bessere Methode gesucht werden musste.

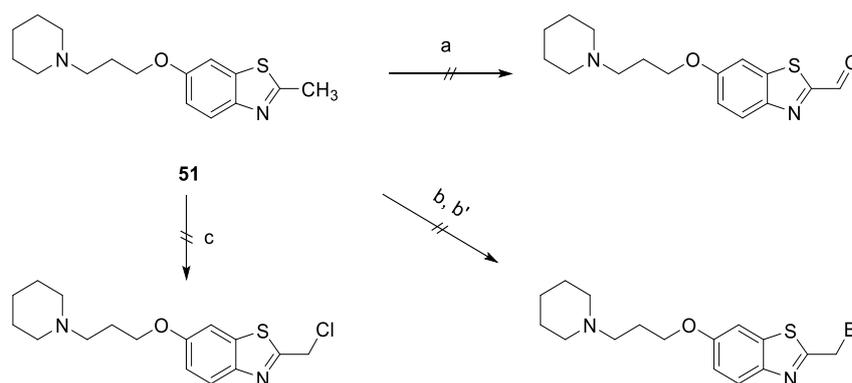


Abbildung 2-15: Versuche 2-Thiazol-Methylgruppe zu aktivieren.

(a) H_2SeO_3 , Dioxan, Rückfluss, 12 h; (b) Br_2 , CCl_4 , Rückfluss, 12 h; (b') NBS, DBPO, CCl_4 , Rückfluss, 14 h; c) TCCA, CHCl_3 , Rückfluss, 20 h.

Beim alternativen Syntheseweg wurde die Piprop-Funktionalität erst im späteren Verlauf der Synthese eingeführt. Zusätzlich wurden Alternativen zur Methyl-gruppe in der 2-Position gesucht, weil die Aktivierung dieser Gruppe meist drastische Bedingungen, extreme Temperaturen und lange Reaktionszeiten mit sich brachte. Ausgehend von 1,4-Benzochinon und L-Cystein Ethylester Hydrochlorid konnte unter milden Bedingungen 2-Ethylcarboxylat **52** mit einer Ausbeute von 58 % hergestellt werden [Ciuffreda et al. 2013]. **52** lieferte nach der Ester-Verseifung und anschließender Decarboxylierung Benzothiazol-6-ol **53** mit einer Ausbeute von 74 % (s. Abb. 2-16). Die

Decarboxylierung kann verhindert werden, wenn man während der Reaktionszeit und der Aufarbeitung unter 20 °C arbeitet. In diesem Fall war das Abspalten der Carbonsäure-Gruppe jedoch beabsichtigt und liefert eine zusätzliche Option, um die Syntheseprobleme bei der Aktivierung der 2-Thiazolmethyl-Position zu umgehen. So kann die 2-Position über einen Metallierungs-Schritt zum Aldehyd aktiviert werden (vgl. Abb. 2-18).

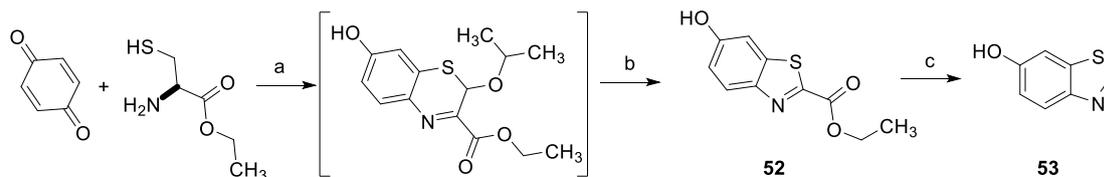


Abbildung 2-16: Syntheseweg zur Aktivierung der 2-Position der Benzothiazole.

(a) i) MeOH, 0°C - rt, 1,5h, ii) $K_3[Fe(CN)_6]$, NaOH/PrOH, rt, 1h; (b) HCl, H₂O/PrOH, rt, 24h; (c) NaOH, H₂O/Dioxan, 0 - 60°C, 1 h.

Mit einer Kombination aus Natriumborhydrid und Methanol [Costa et al. 2006] in Tetrahydrofuran ließ sich das 2-Ethylcarboxylat **52**, ohne den Umweg über die Carbonsäure, zu 2-Hydroxymethylbenzothiazol **54** reduzieren. Das sparte einen zusätzlichen Reaktionsschritt ein und verlief in einer fast quantitativen Ausbeute von 93 % [Costa et al. 2006]. Die Hydroxyl-Gruppe lieferte, nach dem Aktivieren mit Thionylchlorid, eine Möglichkeit, die gewünschte 2-(Prop-2-yn-1-ylamino)methyl-Funktionalität im Sinne einer S_N2-Substitution einzuführen. Die Ausbeute dieser Reaktion betrug 34 %, weshalb auch hier nach besseren Alternativen gesucht wurde (s. Abb. 2-17).

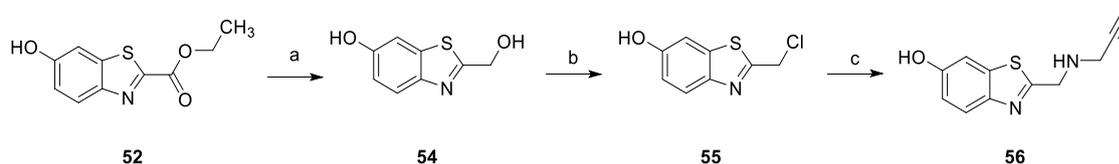


Abbildung 2-17: Alternativer Syntheseweg zur Aktivierung der 2-Position der Benzothiazole.

(a) NaBH₄/MeOH, THF, 0°C - rt; (b) SOCl₂, DCM, 0 °C - 40 °C, 1 h; (c) Propargylamin, Aceton, Rückfluss, 18-20 h.

Die Reaktion von Metall-Organen wie Grignard oder Lithium-Organen mit Dimethylformamid ist die weniger bekannte *Bouveault*-Reaktion [Bouveault 1904, Sice 1953]. Bei dieser Methode wird Dimethylformamid von dem, zuvor *in situ* synthetisiertem, Lithiumorganyl angegriffen. Sowohl die Bildung des Metallorganyls als auch der Angriff am Dimethylformamid (DMF) erfordert kinetische Kontrolle. Aus diesem Grund wird das Reaktionsgemisch bei diesen beiden Schritten mittels eines Thermostats auf -78 bzw. -50 °C abgekühlt. Die anschließende saure Hydrolyse führt zur Spaltung des Amids und liefert das gewünschte Produkt in guten bis quantitativen Ausbeuten. Der Mechanismus der *Bouveault*-Reaktion ist in der Abbildung 2-18 beschrieben.

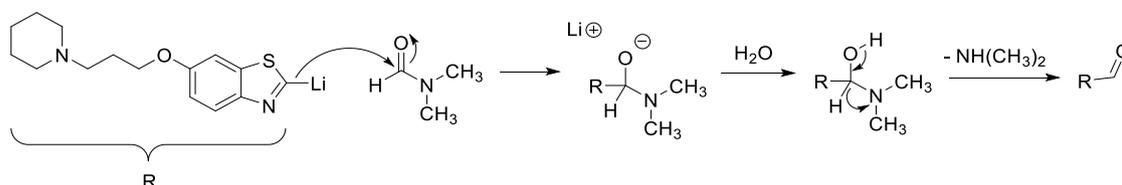


Abbildung 2-18: Mechanismus der Bouveault-Reaktion.

Retrosynthetisch betrachtet, lassen sich substituierte Amine, wie z.B. Propargylamin, mittels reduktiver Aminierung aus Aldehyden und Ketonen herstellen [Abdel-Magid et al. 1996]. Zu diesem Zweck wurde Benzothiazol-6-ol **53** zu einem 2-Carbaldehyd umgesetzt. Phenole koordinieren aufgrund der hohen Affinität zu Lithium die Lithiierung in der *ortho*-Position zu der Hydroxy-Gruppe. Um die Lithiierung in der gewünschten 2-Thiazol-Position zu gewährleisten und die Zahl der ungewünschten Nebenprodukte zu minimieren, wurde Benzothiazol-6-ol mit **2** zu **57** substituiert, bevor die Umsetzung mit *n*-Butyllithium (*n*-BuLi) durchgeführt wurde. Die Ausbeute dieser Reaktion betrug 76 %. Nach der Substitution der Hydroxy-Gruppe konnte das Benzothiazol in nahezu quantitativer Ausbeute von 98 % mit *n*-BuLi und DMF zu dem gewünschten 2-Carbaldehyd-Derivat **58** umgesetzt werden (s. Abb. 2-19) [Hrobárik et al. 2005].

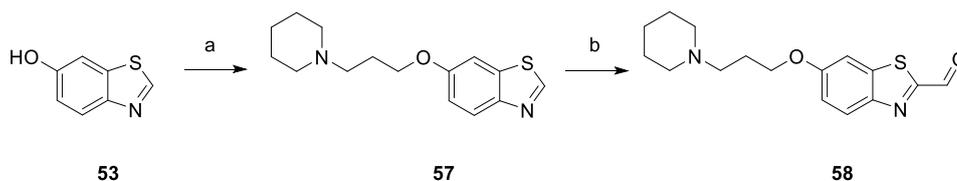


Abbildung 2-19: Aktivierung der 2-Position des Benzothiazole als Carbaldehyd **58**.

(a) **2**, K₂CO₃, KI, Aceton, Rückfluss, 20 h; (b) *n*-BuLi, DMF, THF, -78 → -50 °C, 2 h.

Um herauszufinden, welche Synthesemethode effizienter zum gewünschten Propargylamin-Derivat führt, wurde als eine alternative Route zur reduktiven Aminierung am Aldehyd **58** zusätzlich eine S_N2-Substitution am 2-Chlormethyl-benzothiazol **60** durchgeführt. Die Synthese erfolgte gemäß bereits beschriebener Methoden (vgl. Abb. 2-17). 2-Hydroxymethylbenzothiazol **54** ließ sich in sehr guter Ausbeute von 84 % mit *N*-(3-Chlorpropyl)piperidin **2** zu **59** umsetzen. Die Aktivierung des Alkohols zum Chlorid erfolgte, wie bei den vorherigen Beispielen, mittels Thionylchlorid.

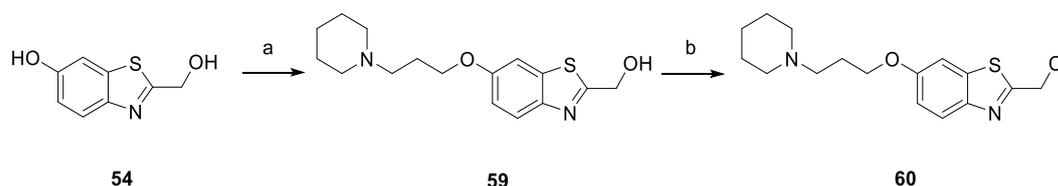


Abbildung 2-20: Aktivierung der 2-Position des Benzothiazols als 2-Chlormethyl **60**.

(a) **2**, K₂CO₃, KI, Aceton, Rückfluss, 20 h; (b) SOCl₂, DCM, 0 °C - 40 °C, 1 h.

Die reduktive Aminierung am Aldehyd **58** war nicht zielführend. Der Aldehyd war sehr reaktiv und bildete viele Nebenprodukte, was die Aufarbeitung und Isolation des gewünschten Produkts sehr erschwerte. Der starke Elektronenzug aus der 2-Position des Benzothiazols kann das bereits reaktive Aldehyd zusätzlich aktivieren, sodass es mit jedem zur Verfügung stehenden Nukleophil bereitwillig reagiert. Die genauen Nebenprodukte konnten nicht isoliert und charakterisiert werden. Die Addition von Propargylamin an das 2-Chlormethyl-benzothiazol **60** mit Kaliumcarbonat als Base lieferte unerwarteterweise das 5-Methylthiazol-2-yl **61**. Die Strukturaufklärung erfolgte mittels HSQC/HMBC/NOESY NMR-Methode. Austausch von Kaliumcarbonat durch

Piperidin als eine Kalium-freie Base und die Wahl milderer Reaktionsbedingungen lieferten letzten Endes das gewünschte Propargylamin-Derivat **62** mit einer Ausbeute von 27 % (s. Abb. 2-21). Die Schwierigkeit war in diesem Fall ebenfalls die Aufreinigung des Produkts mit zwei unterschiedlichen Aminofunktionalitäten, sodass eine bessere Ausbeute durch ein geeignetes Trennverfahren bei diesem Schritt möglich ist.

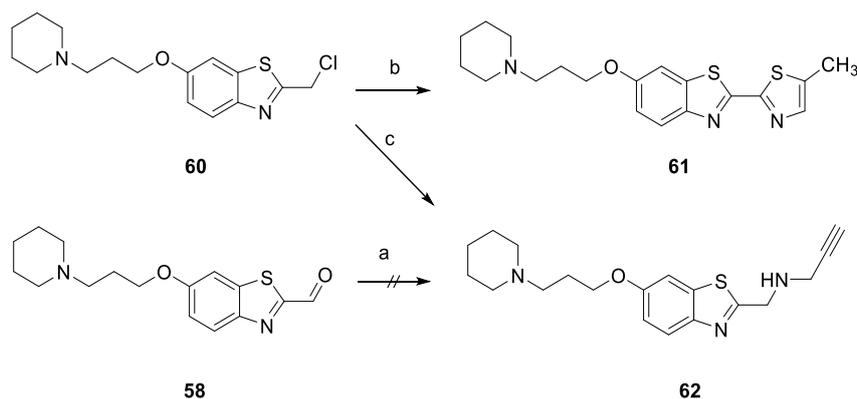


Abbildung 2-21: Angriff mit Propargylamin an der aktivierten 2-Position des Benzothiazols.

(a) Propargylamin, NaBH₃CN, HOAc, DCE, MW, 110 °C, 15 min; (b) Propargylamin, K₂CO₃, KI, MeCN, MW, 120 °C, 2 h; (c) Propargylamin, Piperidin, DMF, MW, 100 °C, 1 h.

Der postulierte Mechanismus, welcher zu Bildung dieses Produkts **61** führt, leitet sich von der Thio-Claisen Umlagerung ab [Anisimov und Viktorova 1980] und wurde für vergleichbare Strukturen bei ähnlichen Bedingungen beschrieben. [Moghaddam und Zali-Boinee 2003]. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Kaliumcarbonat und Erhitzen in der Mikrowelle ebenfalls zu einer Cyclisierung führt. Kalium-Kation begünstigt dabei die Umlagerung, indem es die Elektronendichte vom Schwefel zieht. *Claisen*-Umlagerung ist eine [3,3] sigmatrope Umlagerung und prinzipiell reversibel. Erst der anschließende Angriff an dem elektrophilen Halogenalkan lieferte das gewünschte 5-Methylthiazol-2-yl **61**. Bisher waren Umlagerungen zu 5-Methylthiazolen als Nebenreaktion der Alkylierung ausgehend 2-Chlormethylbenzothiazolderivaten nicht beschrieben oder aufgeklärt worden. Folgender Mechanismus wurde für die Entstehung vorgeschlagen (s. Abb. 2-22).

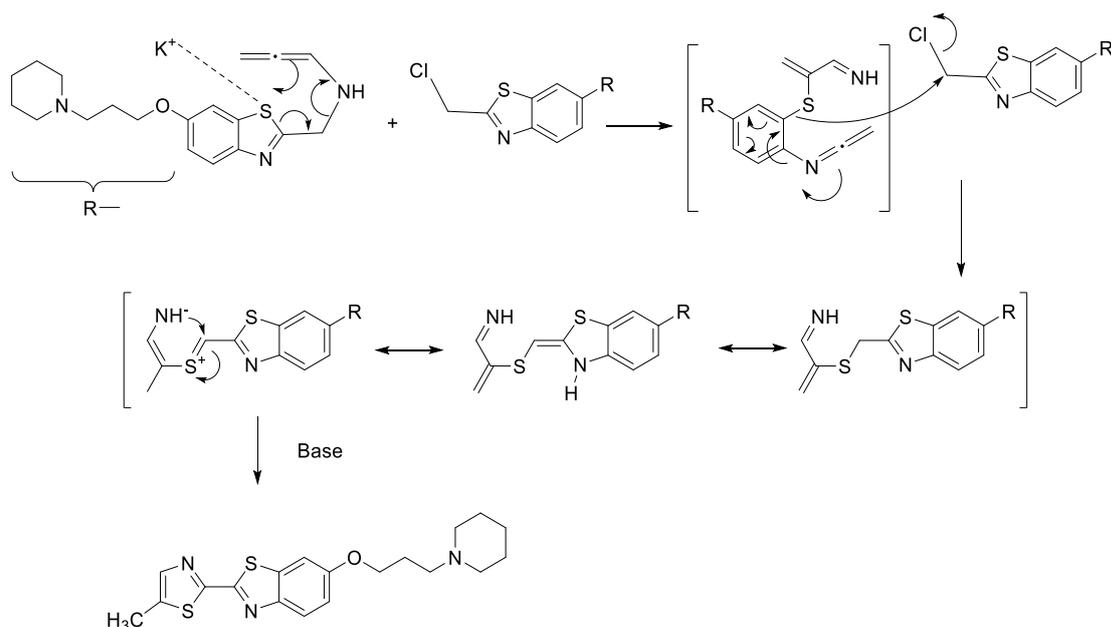


Abbildung 2-22: Vorgeschlagener Mechanismus der Umlagerung zu 5-Methylthiazol-2-yl **62**.

2.5 Propargylamine

Im weiteren Teil der Arbeit lag der Fokus auf der Synthese der Propargylamin-Derivate, welche sich von den bestehenden Arzneistoffen Rasagilin und Selegilin ableiten. Diese Strukturelemente wurden ebenfalls mit dem Piprop-Pharmakophor gekoppelt. Bei diesem Projekt wurde Piperidin, wie es sich bereits zuvor bewährt hat, erst nach der reduktiven Aminierung eingeführt.

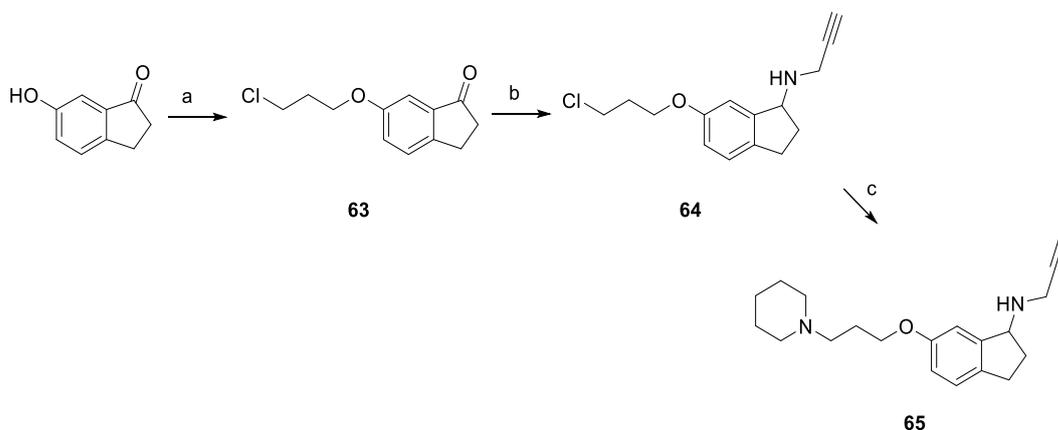


Abbildung 2-23: Synthese des Rasagilin-Derivats **65**.

(a) 1-Brom-3-chlorpropan, K_2CO_3 , Aceton, MW, 100 °C, 1 h. (b) Propargylamin, $NaBH_3CN$, HOAc, DCE, MW, 110 °C, 15 min; (c) Piperidin, KI, Aceton, Rückfluss, 20 h.

Die neu gewählte Reihenfolge führte zu einer deutlichen Verbesserung der Gesamtausbeute (vgl. Kap. 2.4.2). Die Synthese des Rasagilin-Analogons startete ausgehend von 6-Hydroxy-1-indanon. Um die Bildung von Zwitterionen zu vermeiden, wurde die Hydroxy-Gruppe vor der reduktiven Aminierung mit 1-Brom-3-chlorpropan substituiert und lieferte 3-Chlorpropoxy-Derivat **63** in 90 % Ausbeute. Wie angenommen verlief die reduktive Aminierung mit einer deutlich besseren Ausbeute von 74 %. Im letzten Schritt wurde Propargylamin-Derivat **64** mit einem Überschuss von Piperidin zur Rasagilin-Derivat **65** umgesetzt. Die Ausbeute war mit 95 % nahezu quantitativ (s. Abb. 2-23).

Für die Darstellung des Selegilin-Analogons diente 4-Hydroxyphenylaceton als Ausgangsstoff. Hier markierte ebenfalls eine Substitution der Hydroxy-Gruppe mit 1-Brom-3-chlorpropan den ersten Syntheseschritt. Das 3-Chlorpropoxy-Derivat **66** konnte in 70 % Ausbeute isoliert werden. Dieses wurde mit *N*-Methylpropargylamin reduktiv aminiert.

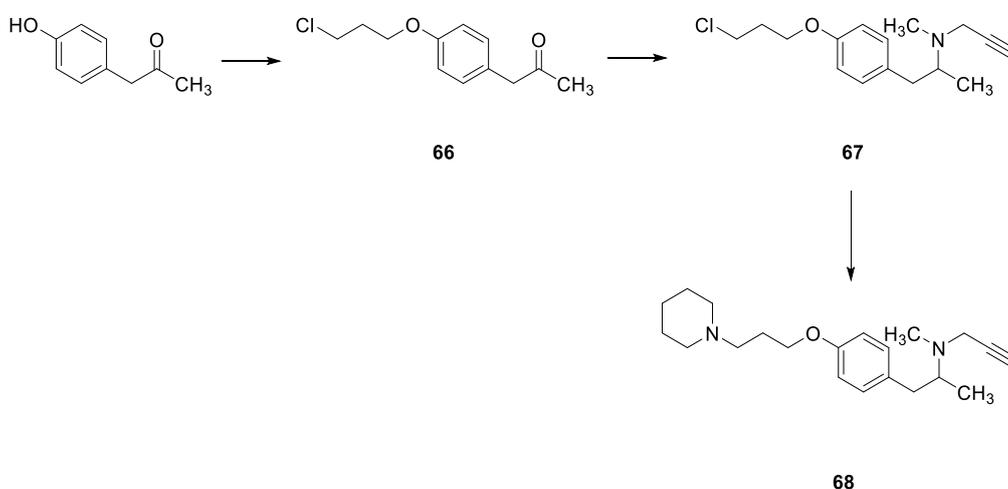


Abbildung 2-24: Synthese des Selegilin-Derivats **68**.

(a) 1-Brom-3-chlorpropan, K_2CO_3 , Aceton, MW, 100 °C, 1 h. (b) *N*-Methylpropargylamin, NaBH_3CN , HOAc, DCE, MW, 110 °C 15 min; (c) Piperidin, KI, Aceton, Rückfluss, 20 h.

Die Ausbeute dieser Reaktion betrug 27 %. Letzter Schritt dieser Synthese war, ähnlich wie beim Rasagilin-Derivat, die Umsetzung mit Piperidin. Das entsprechende Selegilin-Derivat **68** konnte in 96 % Ausbeute erhalten werden (s. Abb. 2-24). Bei den Propargylamin-Derivaten handelt es sich jeweils um racemische Verbindungen, die nicht einer chiralen Trennung unterzogen wurde

substituiert. Im Anschluss erfolgte hier ebenfalls *Williamson*-Ethersynthese mit dem *N*-(3-Chlorpropyl)piperidin **2** (s. Abb. 2-26).

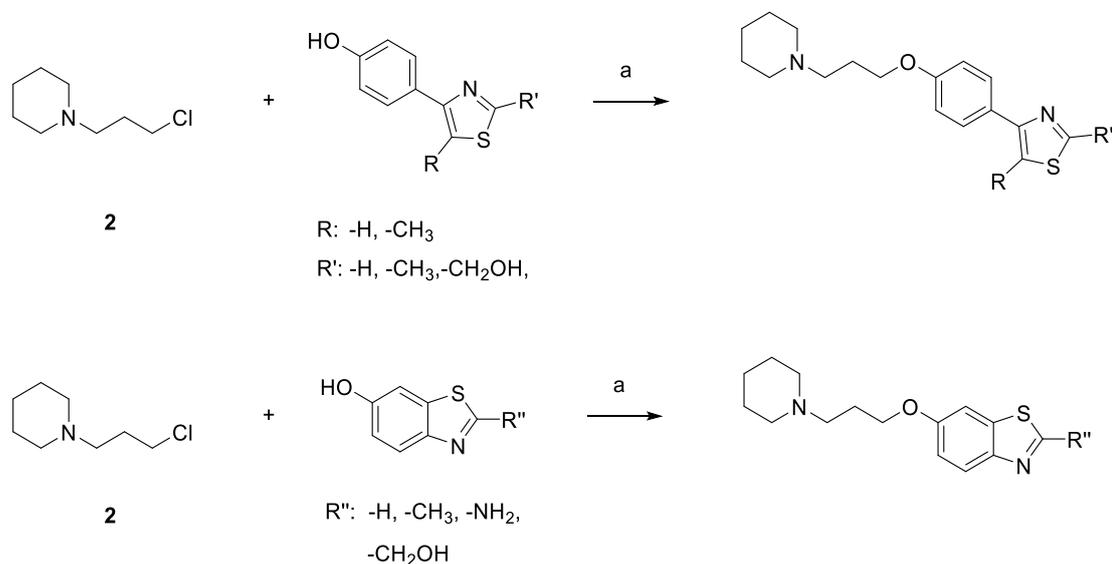


Abbildung 2-26: Aufbau der Thiazol- und Benzothiazolderivaten.

(a) K₂CO₃, KI, Aceton, Rückfluss, 18-24 h.

In der Synthese der MTL auf Grundlage von Selegilin und Rasagilin wurde Propargylamin bzw. *N*-Methylpropargylamin über die reduktive Aminierung an den entsprechenden Ketonen durchgeführt. Die Einführung des Piperidins im letzten Schritt konnte die Ausbeute dieser Syntheserouten deutlich verbessern und die Aufreinigung vereinfachen (s. Abb. 2-23 und 2-24).

3 Pharmakologischer Teil

3.1 Methoden zur pharmakologischen Charakterisierung

3.1.1 Affinitäten am Histamin-H₃-Rezeptor

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden *in vitro* bezüglich ihrer Affinität am Histamin-H₃-Rezeptor (H₃R) charakterisiert. Hierfür wurden Verdrängungsstudien des Tritium-markierten Histamin-Radioliganden [³H]N^α-Methylhistamin durchgeführt [Kottke et al. 2011]. Die Fähigkeit der Testsubstanzen den Radioliganden zu verdrängen, gibt die Inhibitionskonstante (*IC*₅₀ und *K*_i-Wert) dieser Verbindungen an. Um diese Konstante bestimmen zu können, wurde ein, aus den HEK-293-Zellen stammendes, Membranproteinpräparat eingesetzt. Die HEK-293-Zellen exprimieren die 445 Aminosäuren lange Gensequenz des rekombinanten menschlichen Histamin-H₃-Rezeptors (*h*H₃R) [Reiner und Stark 2019]. Eine bestimmte Menge dieser Membranzubereitung wurde zusammen mit festgelegten Mengen des radioaktiv markierten Liganden [³H]N^α-Methylhistamin und der jeweiligen Testverbindung inkubiert. Dabei konkurrieren der Radioligand und die Testsubstanz um die Bindungsstelle an den membranständigen Rezeptoren. Je stärker die Affinität der Testsubstanz, desto mehr Radioligand wird vom Rezeptor verdrängt. Nach Filtration und Waschen des Membranrückstands kann durch die Detektion der radioaktiven Strahlung die Menge des gebundenen Radioligands bestimmt und so auf die verdrängte Menge zurückgeschlossen werden [Bylund et al. 2004]. Die Variation der Testsubstanzkonzentration bei gleichbleibender Konzentration des Radioligands gibt Aufschluss über die halbmaximale Verdrängung des Radioliganden (*IC*₅₀-Wert). Unter Zuhilfenahme der Dissoziationskonstante (*K*_D-Wert) von [³H]N^α-Methylhistamin kann aus dem *IC*₅₀-Wert mittels Cheng-Prusoff Gleichung der *K*_i-Wert errechnet werden [Cheng und Prusoff 1973].

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_d}}$$

Cheng-Prusoff-Gleichung für die Rezeptorbindung.

Die Bestimmungen erfolgten, bis auf die Ausnahme von **21** (*n* = 2), jeweils in mindestens drei unabhängigen Experimenten als Triplikat bei sieben verschiedenen Konzentrationen

der Testsubstanz oder als Duplikat bei elf unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanz. Bindungsaffinitäten als K_i -Werte wurden mit Konfidenzintervall 95 % (CI 95 %) angegeben.

3.1.2 Bestimmung der MAO-A- und MAO-B-Aktivität

Die Fähigkeit der Substanzen MAO-A- und MAO-B-Aktivität zu hemmen, wurde für die meisten der synthetisierten Substanzen bestimmt. Dazu wurde humane, rekombinante, membrangebundene MAO-A und MAO-B mit verschiedenen Konzentrationen der potentiellen MAO-Inhibitoren mit Kynuramin, einem Substrat beider Isoformen der Monoaminoxidase, versetzt und inkubiert. Es wurde davon ausgegangen, dass das Substrat orthosterisch zu Kynuramin um die MAO-Bindestelle konkurriert. Bindet Kynuramin an das aktive Zentrum, wird das aliphatische Amin zum Aldehyd oxidiert. Ein darauffolgender Ringschluss nach einer spontanen Kondensation liefert 4-Hydroxychinolin, dessen Entstehung fluorimetrisch oder spektrophotometrisch vermessen werden kann (s. Abb. 3-1). Bei der spektrophotometrischen Methode wird die kontinuierliche Entstehung des 4-Hydroxychinolins über einen Zeitverlauf gemessen. Bei dessen Anregung bei 320 nm Wellenlänge emittiert es Licht der Wellenlänge 405 nm, welches mit einem Fluoreszenzreader detektiert werden kann.

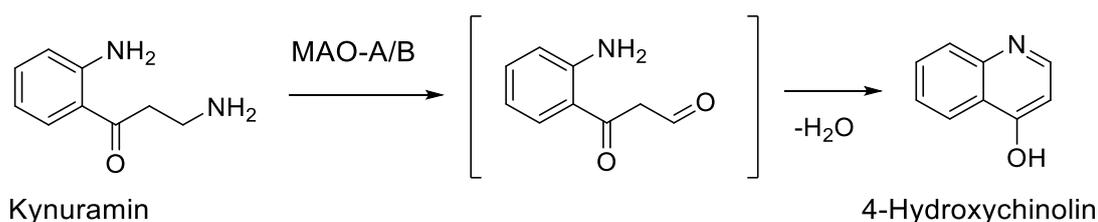


Abbildung 3-1: Umsetzung des Kynuramins durch MAO und anschließende Kondensation zum 4-Hydroxychinolin.

Beim diskontinuierlichen fluorimetrischen Assay wird die Reaktion nach 20 Minuten bei 37 °C durch Zugabe der 2N Natronlauge abgebrochen und die entstandene Endkonzentration des 4-Hydroxychinolins nach dieser Zeit gemessen. Aus der

Quantifizierung des umgesetzten Substrates lässt sich auf die enzymatische Aktivität in Anwesenheit unterschiedlicher Konzentrationen an Testsubstanz zurückschließen und diese in Relation zu einer Inhibitor-freien Kontrolle setzen. Die Bestimmung erfolgte jeweils in Duplikaten. Die Anzahl der unabhängigen Experimente sind jeweils bei den Ergebnissen angegeben.

Einige Testsubstanzen, welche die Fluoreszenz beeinträchtigen können, indem sie als Folge der Anregung im Absorptionsbereich des 4-Hydroxychinolins oder durch die Eigenfluoreszenz eine Emission im Emissionsbereich des 4-Hydroxychinolins zeigen, stören die oben genannte Messmethode und können zu fehlerhaften Messwerten führen. Um dieses Problem zu umgehen wurden IC_{50} -Werte einiger Substanzen anstelle des Verfahrens mit Kynuramin mittels Ampliflu™ Methode bestimmt. Bei dieser Methode wird H_2O_2 aus der Umsetzung des Tyramins durch die Monoaminoxidase genutzt. Meerrettich-peroxidase (HRP) oxidiert mit dem entstehenden Wasserstoffperoxid Amplex Red zu Resorufin (s. Abb. 3-2). Resorufin zeigt nach Anregung bei 550 nm eine deutliche Fluoreszenz bei 585 nm. Amplex Red fluoresziert dagegen nicht.

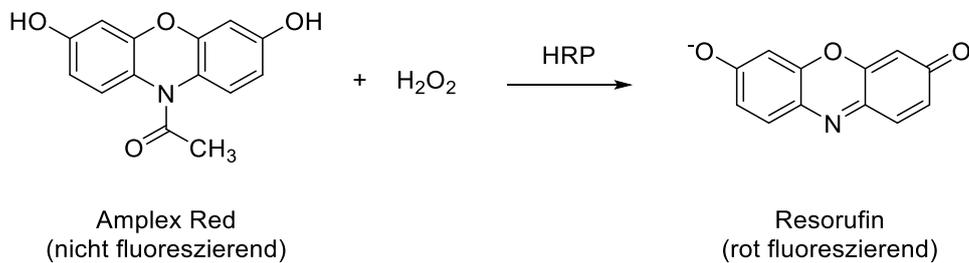


Abbildung 3-2: Umsetzung von Amplex Red durch Meerrettichperoxidase (HRP) zu Resorufin.

Auch bei dieser Methode muss die Autofluoreszenz der Testsubstanzen, sowie deren potenzielle Interaktionen mit HRP, Amplex Red und Resorufin berücksichtigt werden [Mohanty et al. 1997, Zhou et al. 1997, Zhu et al. 2010, Hroch et al. 2017]. Die Werte der prozentualen Hemmung aus den Ein-Punkt-Messungen wurden mit der Standardabweichung (SD) angegeben. Die inhibitorische Aktivität als IC_{50} wurde, soweit vorhanden, im CI 95 % aufgeführt.

Sämtliche Testungen wurden in unserem Arbeitskreis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie freundlicherweise von Dr. Stefanie Hagenow, David Reiner-Link, Mariam Dubiel und Frauke Stölting durchgeführt.

3.2 Ergebnisse der Bindungsstudien

3.2.1 Arylcarboxamide

Die Ergebnisse von Tzvetkov und seiner Arbeitsgruppe zeigten für 5-Indazol-Carboxamide eine sehr gute nano- bis subnanomolare Affinität zu MAO-B sowie eine sehr gute Selektivität gegenüber MAO-A [Tzvetkov et al. 2014]. Dabei waren die, in der 3- und 4-Position des Benzenrings substituierten, Fluor- und Chlor-Derivate besonders aktiv (vgl. Abb. 3-3, Motiv D). Indol-basierte Verbindungen zeigten in unterschiedlichen Studien ebenfalls gute bis sehr gute MAO Affinitäten (vgl. Abb. 3-3, Motiv E) [La Regina et al. 2008, Geldenhuys et al. 2012, Sasidharan et al. 2016]. Benzothiazole sind in der Synthese und Entwicklung der Monoaminoxidase Hemmer mittlerweile kein unbekanntes Strukturelement mehr [Azam und Suresh 2012]. Substanzen mit diesem Motiv zeigen submikromolare Hemmung sowie eine gute Selektivität gegenüber MAO-A (vgl. Abb. 3-3, Motiv F) [Tripathi und Ayyannan 2016, Ilgin et al. 2017].

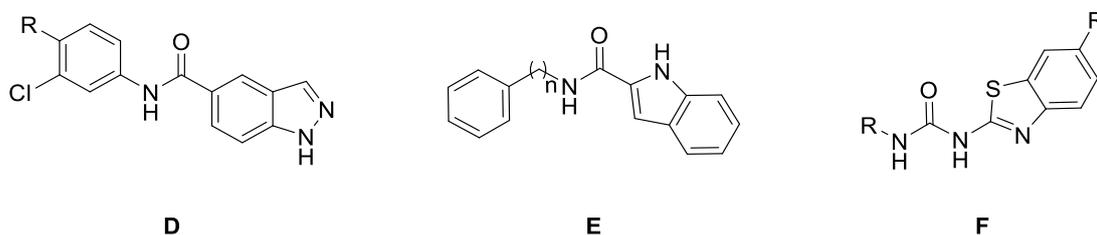


Abbildung 3-3: Leitmotive für die Entwicklung der Klasse der Arylcarboxamide.

Ausgehend von dieser Überlegung wurde eine Reihe MTL mit dem Histamin-H₃-Rezeptor-Pharmakophor Piprop-Phenyl oder *N*-Methylpiperazin mit Arylcarboxamid-Element der *para*-Position und Fluor- oder Chlor-Substituent in der *ortho*-Position synthetisiert. Zusätzlich zu den 5- und 6-Indazol-Derivaten wurden 2-Indol- und 6-Benzothiazol-Sonden hergestellt und ihr Einfluss untersucht. Die Arylcarboxamid-Derivate wurden bezüglich ihrer Bindungsaffinität am H₃R, sowie ihrer Fähigkeit beide MAO-Isoformen zu hemmen, charakterisiert. Für die besonders aktiven Derivate wurde zusätzlich der *IC*₅₀-Wert bestimmt.

Tabelle 3-1: Bindungsaffinitäten der Arylcarboxamide am *h*H₃R und MAO-A/B.

| Struktur | # | <i>h</i> H ₃ R | MAO-A | MAO-B | MAO-A | MAO-B |
|----------|----|-----------------------------|--|--|--|--|
| | | <i>K_i</i> [nM] | % Inhibition bei 10 μ M {1 μ M} | | <i>IC</i> ₅₀ [μ M] | |
| | | [95 % CI] (n) | [\pm SD] (n) | | [95 % CI] (n) | |
| | 11 | 0,66 [0,15; 2,88] (5) | 8,7 ^a \pm 3,9 (6) | 39,1 ^a \pm 11,4 (6) | nb | nb |
| | 12 | 2,79 [1,23; 6,34] (4) | 40,0 ^a \pm 32,0 (5) | 59,8 ^a \pm 23,0 (5) | nb | 17,7 ^b (3) |
| | 13 | 12,0 [2,95; 48,9] (5) | 27,1 ^b \pm 6,7 (3) | 39,0 ^b \pm 6,7 (6) | 292 ^c [161; 532] (3) | 1,22 ^c [0,86; 1,75] (3) |
| | 14 | 3,23 [1,43; 7,29] (4) | 6,6 ^a \pm 2,5 (6) | 46,8 ^a \pm 5,5 (6) | nb | nb |
| | 15 | 30,1 [7,05; 129] (3) | 22,0 ^a \pm 11,6 (6) | 52,5 ^a \pm 17,5 (6) | nb | nb |
| | 16 | 10,7 [3,16; 36,2] (3) | 21,2 ^b \pm 4,2 (4) | 90,0 ^b \pm 6,3 (4) | nb | 3,26 ^a (1) |
| | 17 | 87,5 [29,5; 262] (6) | {18,9 ^b \pm 6,2} (4) | {13,5 ^b \pm 5,1} (4) | 307 ^c [171; 549] (3) | 3,58 ^c [0,97; 13,2] (3) |
| | 18 | 55,0 [35,5; 85,1] (4) | {48,7 ^b \pm 24,7} (4) | {22,5 ^b \pm 14,1} (4) | 159 ^c [89,2; 285] (3) | 2,46 ^c [1,47; 4,11] (3) |
| | 19 | 14,3 [3,44; 59,1] (3) | 24,5 ^a \pm 19,8 (6) | 46,2 ^a \pm 14,9 (5) | nb | nb |
| | 20 | 11,1 [2,95; 41,8] (3) | 19,4 ^a \pm 4,0 n = 6 | 74,5 ^a \pm 9,6 n = 6 | nb | 3,84 ^b [1,30; 11,3] (4) |
| | 21 | 4944 [3665; 6670] (2) | 10,2 ^a \pm 7,4 (6) | 18,8 ^a \pm 14,0 (6) | nb | nb |

a: Spektrophotometrische Methode mit Kynuramin, b: Fluorimetrische Methode mit Kynuramin, c: Ampliflu™ Methode, nb: nicht bestimmt.

Hinsichtlich der H₃R-Affinitäten dieser Substanzklasse schnitten alle Substanzen bis auf eine Ausnahme (**21**) im nano- bis subnanomolaren Bereich ab. Die Verbindung **21**, der einzige Vertreter der *N*-Methylpiperazine, zeigte eine deutlich schlechtere Affinität von 4,94 µM und wurde deshalb nicht weiterverfolgt. Ähnlicher Affinitätsverlust wurde bei Khanfar et al. ebenfalls beschrieben. Dort verschlechterte sich die Affinität ebenfalls in den mikromolaren Bereich, wenn *N*-Methylpiperazin als basisches Amin verwendet wurde [Khanfar et al. 2018]. Bei den Piperidin-1-ylpropoxy-Derivaten zeigen die Substanzen mit Fluor und Chlor eine schlechtere Affinität als ihre halogenfreien Analoga. Dieser Affinitätsreduktion an H₃R kann mit einer möglichen sterischen Hinderung der Halogen-Substituenten erklärt werden. Darüber hinaus wird durch die Elektonegativität des Chlors und des Fluors die Elektronendichte im Aromaten verändert. Bei den Aryl-Substituenten zeigen beide Indazol-Varianten eine vergleichbare Affinität, während Benzothiazol-6-yl eine etwas schlechtere Affinität zeigt. Als die Verbindung mit der schlechtesten Affinität aus dieser Serie ist das 2-Indol-Derivat **17** mit 87,5 nM zu nennen. Die beste Verbindung der Reihe ist **11** mit dem einzigen subnanomolaren *K_i*-Wert von 0,66 nM.

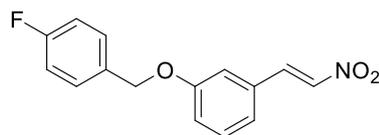
Bei der Monoaminoxidase wurde zunächst die prozentuale Hemmung beider Isoformen bei 10 µM der Testsubstanz bestimmt. Die chlorhaltigen Substanzen schnitten am besten ab, gefolgt von den fluorierten Derivaten. Am schlechtesten schnitten hier die halogenfreien Verbindungen ab. Im Vergleich zeigten die 5-substituierten Indazole bessere Hemmung als ihre 6-substituierten Analoga. Die Hemmung der Verbindungen, z.B. **17** und **18** wurde im weiteren Zeitverlauf bei 1 µM bestimmt und damit können ihre Werte sich nicht bei der Tendenz der 10 µM Hemmung einreihen. Da sie allerdings bereits bei 1 µM eine Hemmung beider Isoformen zeigen, wurden hier ebenfalls *IC*₅₀-Werte bestimmt.

Für die Substanzen, die eine Hemmung von > 50 % bei 10 µM bzw. eine Hemmung bei 1 µM gezeigt haben, wurden zusätzlich *IC*₅₀-Werte ermittelt. Von den getesteten Substanzen zeigt die Verbindung **13** sowohl die beste Hemmung der MAO-B mit 1,22 µM als auch den besten Selektivitätsindex ($SI = IC_{50(MAO-A)}/IC_{50(MAO-B)}$) gegenüber MAO-A von 239. Verbindungen **17** und **18** zeigen *IC*₅₀-Werte im ähnlichen Bereich, allerdings einen schlechteren Selektivitätsindex (SI) gegenüber MAO-A, nämlich 86 für die Verbindung **17** und 65 für die Verbindung **18**. Für Verbindung **20** wurde keine

Bestimmung der IC_{50} -Werte bei MAO-A durchgeführt und deshalb ist keine Aussage über ihre Selektivität möglich. Ihre Hemmung der MAO-B liegt allerdings ebenfalls im einstelligen mikromolaren Bereich. Das Ziel der nanomolaren Hemmung konnte hier zwar nicht erreicht werden, allerdings gewann man durch die Fusion beider Pharmakophore die Verbindung **13**. Diese zeigte Multitarget-Wirkung an H_3R sowie an der MAO-B und Selektivität gegenüber MAO-A. Die eingebüßte MAO-Aktivität verglichen mit den Verbindungen von Tzvetkov lässt sich hier mit der möglichen sterischen Hinderung sowie mit der Veränderung der Lipophilie und Basizität durch die Einführung des Histamin- H_3 -Rezeptorharmakophors Piperidin-1-ylpropoxy- anstelle des Chlor- bzw. des Fluor-Substituenten in der 4-Position des Benzolrings erklären.

3.2.2 Nitroalkene

In einer Studie konnte van der Walt zeigen, dass die 3-Benzyloxy- β -nitroalkene und Ihre Analoga potente Inhibitoren der Monoaminoxidase. Der IC_{50} -Wert des Motivs G bei MAO-B lag im nanomolaren Bereich (39 nM). Darüber hinaus zeigte es einen Selektivitätsindex von bis zu 166 gegenüber MAO-A (s. Abb. 3-4, Motiv G) [van der Walt et al. 2016].

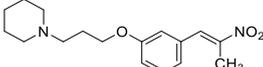
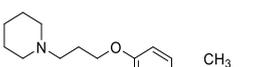
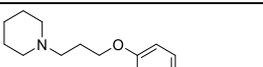


G

Abbildung 3-4: Leitmotiv zur Entwicklung der Klasse der Nitroalkene.

Eine Anellierung dieser chemischen Sonde an das bereits vorhin erwähnte Piprop-Pharmakophor sowie eine Modifikation des Benzyloxy-Linkers lieferte eine kleine Serie der Nitroalkene **28-30**. Diese pharmazeutischen Tools wurden ebenfalls auf ihre Bindungsaffinität am H_3R sowie auf ihren Hemmungspotenzial der MAO bei 1 μM Konzentration inklusive der Bestimmung ihrer IC_{50} -Werte charakterisiert.

Tabelle 3-2: Bindungsaffinitäten der Nitroalkene am *h*H₃R und MAO-A/B.

| Struktur | # | <i>h</i> H ₃ R | MAO-A | MAO-B | MAO-A | MAO-B |
|---|----|--|--|-----------------------|--|--|
| | | <i>K_i</i> [nM] [95 % CI] (n) | % Inhibition bei 1 μM ^a [±SD] (n) | | <i>IC</i> ₅₀ [μM] ^a [95 % CI] (n) | |
|  | 28 | 210 [120; 370] (4) | 21,4 ± 10,7 (4) | 25,7 ± 18,8 (5) | 2,54 ^b [1,36; 4,75] (4) | 2,05 ^b [1,44; 2,92] (3) |
|  | 29 | 4,37 [1,78; 10,8] (5) | 11,3 ± 7,1 (4) | 48,0 ± 4,6 (4) | 15,0 ^b [13,2; 17,2] (3) | 1,34 ^b [1,24; 1,45] (3) |
|  | 30 | 110 [19,8; 660] (5) | 15,9 ± 10,5 (4) | 41,2 ± 7,9 (4) | 7,82 ^b [2,14; 28,5] (3) | 1,59 ^b [0,38; 6,64] (3) |

a: Fluorimetrische Methode mit Kynuramin, b: Die Verbindung erreicht bei der höchsten verwendeten Konzentration nicht das untere Plateau. Daten sind extrapolierte Werte.

Wie man aus den Testergebnissen erkennen kann, verschlechterte die Einführung des H₃R-Pharmakophors die Hemmung der Monoaminoxidase, sodass auch hier der Spitzenwert für die Verbindung **29** bei > 1,34 μM liegt. Die Selektivität gegenüber MAO-A leidet ebenfalls unter der Einführung der Piperidin-1-ylpropoxy-Funktionalität. Da die *IC*₅₀-Werte für diese Reihe extrapoliert werden mussten, lassen sich jedoch die Daten nur unter Vorbehalt nutzen. Die beste Selektivität dieser Serie zeigte die Verbindung **29** mit SI = 11. Es war ferner auch die Verbindung aus dieser Serie mit der besten H₃R-Affinität von 4,37 nM. Für die beiden Verbindungen in der *meta*-Position verschlechterten sich diese Werte bis in den dreistelligen nanomolaren Bereich. Eine Weiterentwicklung dieser Serie durch den 4-Benzyloxy-β-nitroalken nach Vorbild der Verbindung **30**, sowie Verzicht auf die Methylgruppe in der β-Position, könnte interessante Einsichten über den Einfluss der Substituenten und des Substitutionsmusters bei dieser Klasse chemischer Sonden liefern. Leider konnte dieses Ziel im Rahmen der Arbeit nicht mehr erreicht werden.

3.2.3 Thiazolderivate

Kürzlich wurde gezeigt, dass das Antidiabetikum Pioglitazon im MPTP-Parkinson-Mausmodell eine neuroprotektive Aktivität aufweist [Braidert et al. 2002]. Weitere

Studien deuteten darauf hin, dass diese Schutzaktivität nicht mit dem Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor- γ (PPAR γ)-Mechanismus der Klasse der Thiazolidindione zusammenhängt. Die neuroprotektive Wirkung von Pioglitazon beinhaltet vielmehr die Hemmung von MAO-B, dem Schlüsselenzym im Toxizitätsweg von MPTP [Quinn et al. 2008]. In einer weiteren Publikation zeigten Geldenhuys et al. für Pioglitazon, einen Vertreter der Klasse der Thiazolidindione, die Fähigkeit MAO-B zu hemmen. Der IC_{50} -Wert dieser Verbindung betrug 298 nM (s. Abb. 3-5). Eine Modifikation des Grundgerüsts in der 3-Position des Thiazolidindions durch die Einführung einer 2-Aminoethyl-Funktionalität führte zu einem Anstieg der Aktivität und verbesserte den IC_{50} -Wert auf 82 nM. (s. Abb. 3-5, Motiv H) [Geldenhuys et al. 2010, Carradori und Silvestri 2015]. Thiazole, die in der 4-Position substituierten Benzolring tragen, liefern ein weiteres Strukturelement, welches in vielen MAO hemmenden Substanzen zu finden ist (vgl. Abb. 3-5, Motiv I). Die beste Verbindung dieser Klasse zeigt Affinität an MAO-B von 1,7 nM und eine sehr gute Selektivität gegenüber MAO-A (SI > 58820) [Distinto et al. 2012, Secci et al. 2012, Carradori und Silvestri 2015].

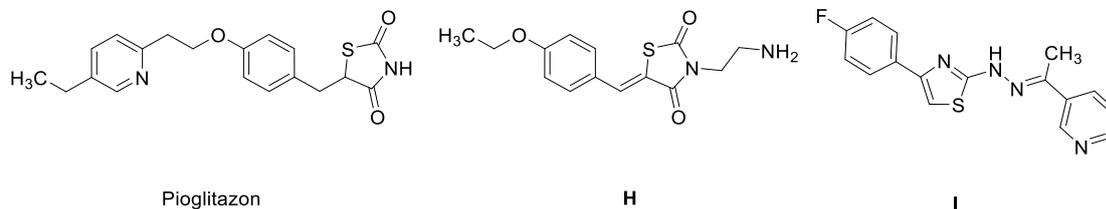


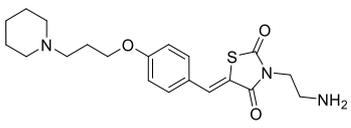
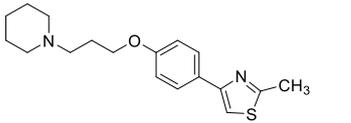
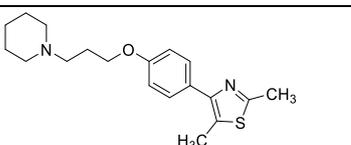
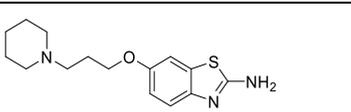
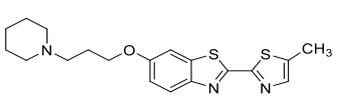
Abbildung 3-5: Leitmotive für die Synthese der Thiazolderivate.

Die obengenannten Motive wurden ebenfalls an das Piprop-Pharmakophor geknüpft und ihre Bindungsaffinität am H₃R sowie ihr Hemmungspotenzial der Monoaminoxidase wurden charakterisiert. Für die Verbindungen **43** und **62** wurde zusätzlich der IC_{50} -Wert für die MAO-B bestimmt.

Verbindung **36** zeigte eine H₃R-Affinität im zweistelligen nanomolaren Bereich und lag damit im Durchschnitt aller bisher diskutierten Verbindungen mit Piprop-Funktionalität bei 18,6 nM. Wie bei den vorher diskutierten Beispielen führte auch in diesem Fall die Einführung des H₃R-Pharmakophors zur Reduktion der Affinität an beiden MAO Isoformen. Der Wert lag mit 26,8 % Hemmung der MAO-B bei 10 μ M deutlich unter dem Durchschnitt. Die Hemmung der MAO-A bei 10 μ M betrug 11,0 %. Aus diesem

Grund wurde kein IC_{50} -Wert bestimmt. Verbindung **43** zeigte eine gute Affinität am H_3R sowie eine gute Hemmung der Monoaminoxidase B. Der K_i -Wert betrug am Histamin-Rezeptor 12,8 nM und der IC_{50} -Wert der MAO-B lag bei 3,26 μ M. Wegen der schlechten Hemmung der MAO-A bei 10 μ M wurde darauf verzichtet den IC_{50} -Wert für MAO-A zu bestimmen, sodass in diesem Beispiel kein Selektivitätsindex bestimmt werden konnte. Verbindung **44** zeigte einen K_i -Wert von 22,7 nM am H_3R und war damit die schlechteste Verbindung aus dieser Reihe, lag bei allen Serien dennoch im Durchschnitt der getesteten Werte. Sie zeigte eine Hemmung der MAO-B von 23,9 % und der MAO-A von 6,4 % bei 1 μ M Konzentration der Testsubstanz. Diese Werte lassen sich nicht direkt mit der prozentualen Hemmung der Verbindung **43** direkt vergleichen, deutet jedoch darauf hin, dass ein subnanomolarer IC_{50} -Wert für beide MAO-Isoformen unwahrscheinlich ist.

Tabelle 3-3: Bindungsaffinitäten der Thiazo-Derivate am hH_3R und MAO-A/B.

| Struktur | # | hH_3R | MAO-A | MAO-B | MAO-A | MAO-B |
|---|----|--------------------------------|---|---|---------------------------------------|--|
| | | K_i [nM] [95 % CI] (n) | % Inhibition bei 10 μ M {1 μ M} [\pm SD] (n) | | IC_{50} [μ M] [95 % CI] (n) | |
|  | 36 | 18,6 [4,50; 77,2] (4) | 11,0 ^a \pm 7,7 (6) | 26,8 ^a \pm 14,0 (6) | nb | nb |
|  | 43 | 12,8 [1,38; 118] (4) | 15,3 ^b \pm 7,8 (6) | 63,9 ^b \pm 7,7 (6) | nb | 3,26 ^b [1,84; 5,76] (4) |
|  | 44 | 22,7 [6,52; 79,2] (4) | {6,4 ^b \pm 4,7} (4) | {23,9 ^b \pm 2,6} (4) | nb | nb |
|  | 50 | 21,6 [2,44; 191] (3) | {9,1 ^b \pm 5,0} (4) | {5,9 ^b \pm 3,5} (4) | nb | nb |
|  | 62 | 6,30 [1,84; 21,6] (4) | {12,4 ^b \pm 3,4} (4) | {15,9 ^b \pm 2,2} (4) | nb | 1,65 ^b (2) |

a: Spektrophotometrische Methode mit Kynuramin, b: Fluorimetrische Methode mit Kynuramin, nb: nicht bestimmt.

Verbindung **50** zeigte einen K_i -Wert von 21,6 nM am H₃R und eine schlechte Hemmung der MAO. Die Inhibition lag bei beiden Fällen Isoformen unter 10 % bei 1 μ M Konzentration.

Verbindung **62** zeigte mit 6,3 nM die beste H₃R-Affinität unter den Verbindungen aus dieser Reihe und eine von den sechs Verbindungen mit einem eistelligen nanomolaren Wert aus dieser Arbeit. In der 1-Punkt-Bestimmung bei 1 μ M Konzentration hemmte **62** die MAO-A zu 12,4 % und die MAO-B zu 15,9 %. Der IC_{50} -Wert der MAO-B Hemmung wurde mit $n = 2$ bestimmt und ist als $> 1,65 \mu\text{M}$ angegeben, da weitere Daten für die Bestimmung des Konfidenzintervalls fehlen. Zusätzlich zu den angegebenen Daten zeigte die Verbindung **62** eine Fluoreszenz, welche auf die strukturelle Ähnlichkeit zum D-Luciferin-Strukturelement zurückgeführt werden kann [White et al. 1963]. Das Absorptionsmaximum der Verbindung liegt bei 356 nm mit einem niedrigeren lokalen Maximum bei 274 nm, das Emissionsmaximum liegt bei 440 nm (s. Abb. 3-6) und der Stokes-Shift beträgt 84 nm.

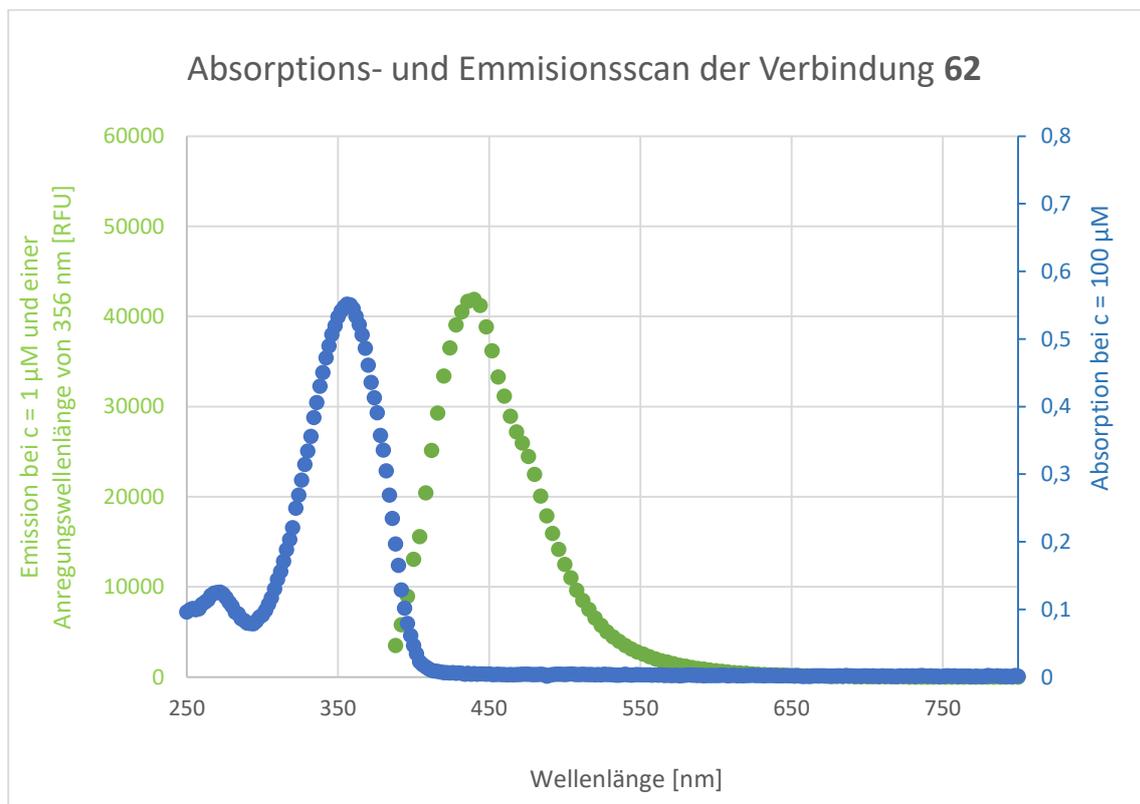


Abbildung 3-6: Absorptionsscan der Verbindung **62**.

Absorption bei $c = 100 \mu\text{M}$ in KPi Puffer, abzüglich Blank (10 % DMSO in KPi-Puffer). Emission bei einer Anregungswellenlänge von 356 nm bei $c = 1 \mu\text{M}$ in KPi Puffer, abzüglich Blank (1 % DMSO in KPi-Puffer).

3.2.4 Propargylamine

Propargylamin-Funktionalität ist ein Baustein von zahlreichen bekannten Substanzen, die inhibitorisches Potenzial der Monoaminoxidase aufweisen. In mehreren Fällen wurde gezeigt, dass der Propargyl-Rest für eine kovalente Bindung an der *N*-5-Position der Isoalloxazin-Gruppe des FAD-Kofaktors im aktiven Zentrum der MAO-B verantwortlich ist und dadurch zu einer irreversiblen Hemmung der MAO-B führt [Maycock et al. 1976, Youdim 1978, Gerlach et al. 2000]. Einige prominente Vertreter dieser Klasse sind Selegilin (Xilopar®) oder Rasagilin (Azilect®) mit Bindungsaffinitäten zu MAO-B im ein- bis zweistelligen nanomolaren Bereich (s. Kapitel 1.2.1) [Weinreb et al. 2010]. Ferner wurde gezeigt, dass der Propargylrest neuroprotektive Eigenschaften aufweist, selbst wenn keine MAO-Hemmung vorliegt [Blandini et al. 2004, Weinreb et al. 2012]. Infolgedessen ist Propargylamin-Element eine häufig eingesetzte funktionelle Gruppe in der Entwicklung neuartiger MTLs (s. Abb. 3-7), in denen eine Hemmung der MAO oder neuroprotektive Eigenschaften zusätzlich erwünscht sind [Youdim 2006, Liu et al. 2016, Bautista-Aguilera et al. 2017]. Ladostigil vereint das Rasagilin-Motiv mit der Struktur des AChE-Hemmer Rivastigmin in einem Molekül. Neben seiner Hemmung der ChE und MAO verhinderte Ladostigil *in vivo* in einem Mäusemodell die Zerstörung von nigrostriatalen Neuronen durch das Parkinson-Neurotoxin MPTP [Sagi et al. 2003] und zeigte in kultivierten neuronalen Zellen eine neuroprotektive Aktivität gegen Ischämie- und Peroxynitrit-induzierte Zytotoxizität [Weinstock et al. 2001, Youdim 2006]. Durch Verknüpfen des Eisenchelators 8-Hydroxychinolin mit der *N*-Methyl-*N*-propargylamin-Funktionalität des Selegilins konnte M30 erhalten werden. M30 ist ein MTL mit einer guten *in vitro* und *in vivo* Hemmung der MAO und neuroprotektiven Eigenschaften, ähnlich wie Rasagilin und Ladostigil. Es verringerte die Apoptose der SH-SY5Y-Neuroblastomzellen in einem Serumentzug-Neurorescue-Modell, was auf seine Eisen-Chelatbildung und seine Eigenschaften als Radikalfänger zurückgeführt werden kann [Youdim 2006]. Contilisant ist ein durch Weiterentwicklung des neuroprotektiven Wirkstoffs ASS234 entwickelter MTL, welcher ausgewogene Aktivitäten an MAO, ChE und H₃R im einstelligen mikromolekularen bis nanomolaren Konzentrationsbereich zeigt [Bolea et al. 2011, Bautista-Aguilera et al. 2017]. Contilisant zeigte eine gute Penetration der Blut-Hirn-Schranke und konnte *in vitro* antioxidative neuroprotektive Wirkungen vorweisen [Bautista-Aguilera et al. 2017].

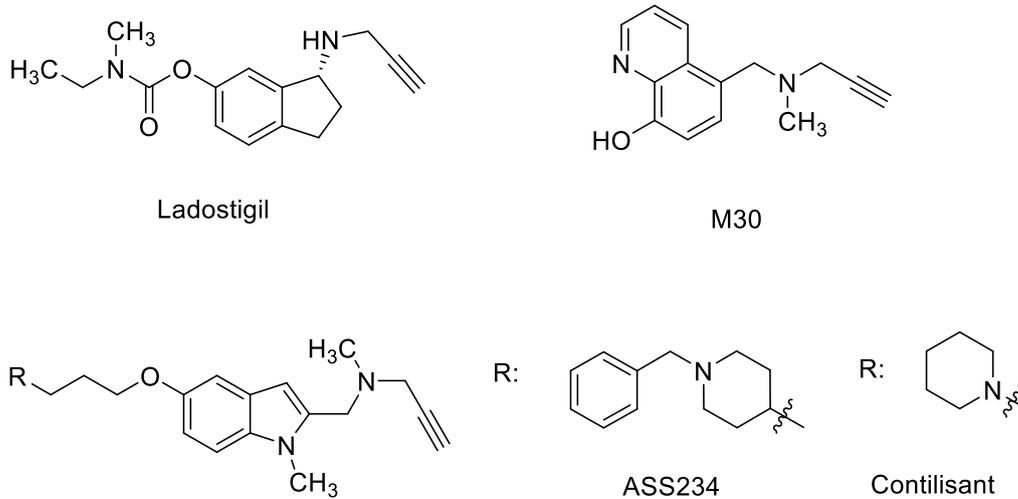


Abbildung 3-7: prominente MTL-Vertreter mit eine Propargylamin-Funktionalität.

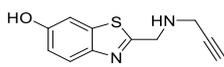
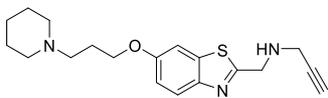
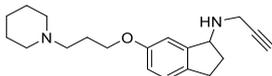
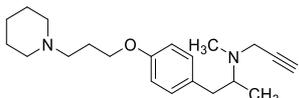
Eine Reihe von Propargylamin-Derivaten mit dem integrierten H₃R-Pharmakophor wurde synthetisiert, um den Einfluss der Propargylamin-Gruppe auf die MAO-Hemmung in diesen MTLs zu untersuchen. Die Verbindung **56** wurde ohne das H₃R-Pharmakophor als eine Ergänzung zu der Verbindung **61** hergestellt und auf ihre Affinität gegenüber beiden MAO-Isoformen untersucht, um den Einfluss der Piprop-Funktionalität auf die MAO-Hemmung bei dem 2-Propargylbenzothiazol-Motiv zu untersuchen. Verbindung **65** leitet sich von Rasagilin ab und trägt das H₃R-Pharmakophor in der 6-Position. Die Verbindung **68** stellt ein Selegilin-Derivat dar, bei dem die Piprop-Funktionalität in der *para*-Stellung zur Propargylamin-Gruppe positioniert ist. Bei den Verbindungen **65** und **68** wurde auf eine Trennung der Stereoisomere verzichtet und beide Beispiele jeweils als Racemate getestet.

Bezüglich Ihrer H₃R-Affinität bei dieser Substanzklasse schnitten alle getesteten Substanzen im ein- bis zweistelligen nanomolaren Bereich ab. Das beste Ergebnis von 6,7 nM zeigte die Verbindung **65**. Substanzen **61** und **68** zeigten mit 14,8 nM und 24,5 nM ebenfalls sehr gute Werte. Alle getesteten Substanzen zeigten in der Ein-Punkt-Bestimmung bei 1 µM Konzentration die Fähigkeit Monoaminoxidase zu hemmen. Die beste Hemmung der MAO-B zeigte Verbindung **56** mit 13,2 %, gefolgt von 9,3 % Hemmung für **61**, die schlechteste Verbindung **68** zeigte lediglich 5,6 % Hemmung. Für die MAO-A Hemmung sah das Bild genau umgekehrt aus. Verbindung **68** lag hier vorne

mit 34,2 %, gefolgt von **61** mit 21,7 % und **56** mit 10,0 % Hemmung. Für die Verbindung **68** mussten die IC_{50} -Werte aus den Daten extrapoliert werden. Sie betragen für MAO-A $> 34 \mu\text{M}$ und für MAO-B $> 15 \mu\text{M}$ und lagen damit im hinteren Feld aller bestimmten IC_{50} -Werte für diese Verbindungsklasse.

Für die Verbindung **61** konnte nach einer 30-minütigen Präinkubation ein IC_{50} -Wert für MAO-B bestimmt werden, wegen einmaliger Wiederholung ist dieser Wert als $> 1 \mu\text{M}$ angegeben. Verbindung **65** zeigte eine Hemmung der MAO-B bei $7,92 \mu\text{M}$ sowie den besten SI-Wert von 13 gegenüber MAO-A. Diese Verbindung wurde zusätzlich im Rahmen einer Publikation mit einer Verbindung verglichen, die in unserer Arbeitsgruppe synthetisiert wurde und das H_3R -Pharmakophor abweichend in der 5-Position des Indanon-Grundgerüsts trägt. Der Verlust der MAO-Aktivität in den mikromolaren Bereich in Abhängigkeit von der Position der Alkyloxy-Gruppe ist bei diesen beiden Verbindungen gut sichtbar [Lutsenko et al. 2019].

Tabelle 3-4: Bindungsaffinitäten der Propargylamin-Derivate am hH_3R und MAO-A/B.

| Struktur | # | hH_3R | MAO-A | MAO-B | MAO-A | MAO-B |
|---|-----------------|--|---|---------------------------------------|--|---|
| | | K_i [nM] [95 % CI] (n) | % Inhibition $1 \mu\text{M}$ [\pm SD] (n) | | IC_{50} [μM] [95 % CI] (n) | |
|  | 56 | nb (4) | 10,0 ^a $\pm 5,3$ (4) | 13,2 ^a $\pm 4,0$ (4) | nb | nb |
|  | 61 | 14,8 [2,89; 75,8] (4) | 21,7 ^a $\pm 5,5$ (4) | 9,3 ^a $\pm 4,7$ (4) | nb | $> 1,00$ ^{ab} (1) |
|  | 65 ^c | 6,70 ^c [2,30; 20,0] (3) | nb | nb | > 100 ^{ac} (2) | 7,92 ^{ac} [5,52; 11,4] (4) |
|  | 68 | 24,5 [13,2; 45,7] (3) | 34,2 ^a $\pm 32,7$ (6) | 5,6 ^a $\pm 6,2$ (6) | 34,1 ^{ad} [12,8; 91,3] (3) | 15,0 ^{ad} [9,63; 23,3] (3) |

a: Fluorimetrische Methode mit Kynuramin, b: Bestimmung nach 30 min Präinkubationszeit, c: Lutsenko et al. 2019, d: Die Verbindung erreicht bei der höchsten verwendeten Konzentration nicht das untere Plateau. Daten sind extrapolierte Werte, nb: nicht bestimmt.

Die sterische Hinderung aufgrund der Verschiebung des Propargyl-Pharmakophors aus der 5- in die 6-Position führte zur Abnahme der Affinität. Der IC_{50} -Wert erhöhte sich von 991 nM auf 7,92 μ M. Nach einer Präinkubationszeit von 30 Minuten zeigte sich sogar eine noch deutlichere Differenz zwischen den beiden Verbindungen. Der IC_{50} -Wert lag für die 5-Position bei 256 nM für die 6-Position bei $> 10 \mu$ M [Lutsenko et al. 2019]. Im Rahmen dieser Bestimmung wurden zusätzlich die Bindungsmodi dieser beiden Verbindungen durch ein Verdünnungsverfahren mit einem Überschuss an Substrat verifiziert. Ungewöhnlich für Vertreter der Propargylamine zeigte Verbindung **65** eine reversible Hemmung, während ihr 5-substituierter Analogon als irreversibler Hemmer klassifiziert wurde [Lutsenko et al. 2019]. Dieser Mangel an Irreversibilität zusammen mit einer etwa 40-fach niedrigeren MAO-B Inhibition nach der Präinkubation im Vergleich zum 5-substituierten Analogon ließ annehmen, dass **65** das FAD im aktiven Zentrum von MAO-B möglicherweise nicht oder nur unvollständig erreicht. Ähnliche Ergebnisse wurden von Manley-King und Kollegen bei Styrylisatinverbindungen (s. Abb. 3-8) veröffentlicht, bei denen die Verschiebung des Styryl-Rests aus der C5- in die C6-Position zu einer 68-fachen Abnahme der MAO-B Hemmung von $IC_{50} = 9 \text{ nM}$ auf $IC_{50} = 617 \text{ nM}$ führten [Manley-King et al. 2011].

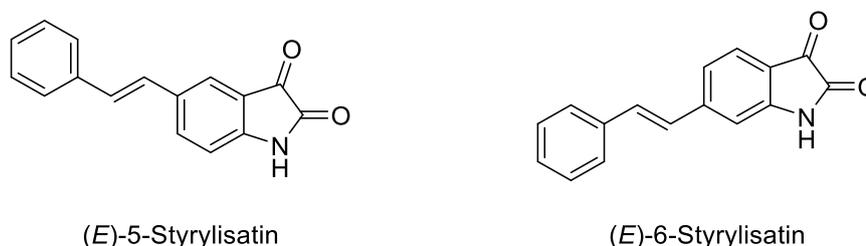


Abbildung 3-8: Styrylisatinderivate.

Erkenntnisse über den Einfluss des Liganden in der 5- und 6-Position der Indanone sind ebenfalls von der Arbeitsgruppe Petzer im Jahr 2015 thematisiert worden. In dieser Studie waren die 6-substituierten Indanone potenter als ihre 5-substituierten Analoga. Bei der Wahl der Substituenten wurden allerdings keine basischen Funktionalitäten berücksichtigt [Mostert et al. 2015].

Von den getesteten Verbindungen zeigte kein synthetisiertes Propargylamin-Derivat nanomolare Hemmung der MAO. Die Verbindung **65** lieferte mit $K_i = 6,7$ nM am H_3R sowie mit dem IC_{50} -Wert von $7,92$ μ M an der MAO-B mit einer moderaten Selektivität gegenüber MAO-A ($SI = 13$) und einem reversiblen Bindungsmodus an MAO-B, welcher für die Klasse der Propargylamine untypisch ist, eine vielversprechende chemische Sonde für weitere Untersuchungen an dieser Rezeptorkombination.

3.3 Diskussion

Das Design von MTL ist nach wie vor von großem wissenschaftlichen Interesse. Dabei stellt sowohl die Suche nach affinen und miteinander kompatiblen Strukturmotiven als auch die Art und Weise der Verknüpfung dieser Motive eine Herausforderung dar. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 23 Verbindungen, mit unterschiedlichen Substitutionsmustern, synthetisiert.

Die hergestellten Verbindungen wurden auf ihre Affinität zum H_3R und ihre Fähigkeit MAO-B selektiv zu inhibieren, getestet. Diese Verbindungen lassen sich in vier Klassen einteilen. Arylcarboxamide, Nitroalkene, Thiazolderivate und Propargylamine. Außer der Klasse der Propargylamine ist jede Klasse zum ersten Mal als MTL auf der Kombination dieser beiden Targets synthetisiert und charakterisiert. Ebenfalls zum ersten Mal wurde eine Benzothiazol mit einem Propargylamin synthetisiert worden. Der beste Vertreter der jeweiligen Klasse ist in der Abbildung 3-9 mit der negativen logarithmischen Auftragung ihrer K_i - und IC_{50} -Werte zu sehen. Für den Vergleich sind die ausgewählten Referenzsubstanzen Pitolisant, Rasagilin und Selegilin dargestellt.

Neuartige Strukturen, basierend auf dem bereits etablierten Piprop-Phenyl-Element, zeigten, bis auf wenige Ausnahmen, wie erwartet eine niedrige nanomolare bis subnanomolare Affinität. *N*-Methylpiperazin-Element im Pharmakophor schnitt dabei an dem H_3R deutlich schlechter im mikromolaren Bereich ab.

Das Arylcarboxamid **11** war die affinste Verbindung dieser Arbeit am H_3R ($K_i (hH_3R) = 0,66$ nM). Diese Verbindung konnte jedoch keine gute Inhibition von MAO-B zeigen (39 % bei 10 μ M). Aus derselben Klasse stammte die Verbindung **13** (s. Abb. 3-9), die am besten dem Anforderungsprofil dieser Arbeit entsprach. Sie zeigt sowohl eine gute und selektive Hemmung der MAO-B ($IC_{50 (MAO-B)} = 1,22$ μ M; $SI = 239$) als auch eine,

mit Pitolisant vergleichbare H₃R-Affinität von 12,0 nM. Mit dieser Kombination der Aktivitäten ist sie eine vielversprechende chemische Sonde für die Weiterentwicklung von dieser Targetkombination. Bei dieser Verbindungsklasse konnte man für alle Verbindungen mit Chlorsubstituenten in der *ortho*-Position zum Piprop-Fragment, sofern getestet, eine einstellige mikromolare Hemmung der MAO-B messen. Gleichzeitig verschlechterte sich die Affinität zum H₃R durch die Einführung des Chlorsubstituenten. Für Fluorsubstituenten ist bei den getesteten Verbindungen eine ähnliche Tendenz erkennbar (vgl. Kap. 3.2.1). Weitere Untersuchungen der SAR wie z. B. eine Verlängerung des Propyloxy-Linkers, ein Austausch der basischen Piperidin-Funktionalität durch Pyrrolidin bzw. 2-Methylpyrrolidin oder eine Einführung weiterer Substituenten in der *ortho*-Position anstelle des Fluors oder Chlors können das Potenzial dieser Klasse weiter beleuchten. Strukturelle Änderungen an MTL sind jedoch nicht einfach, da sie für beide Ziele simultan optimiert werden müssen.

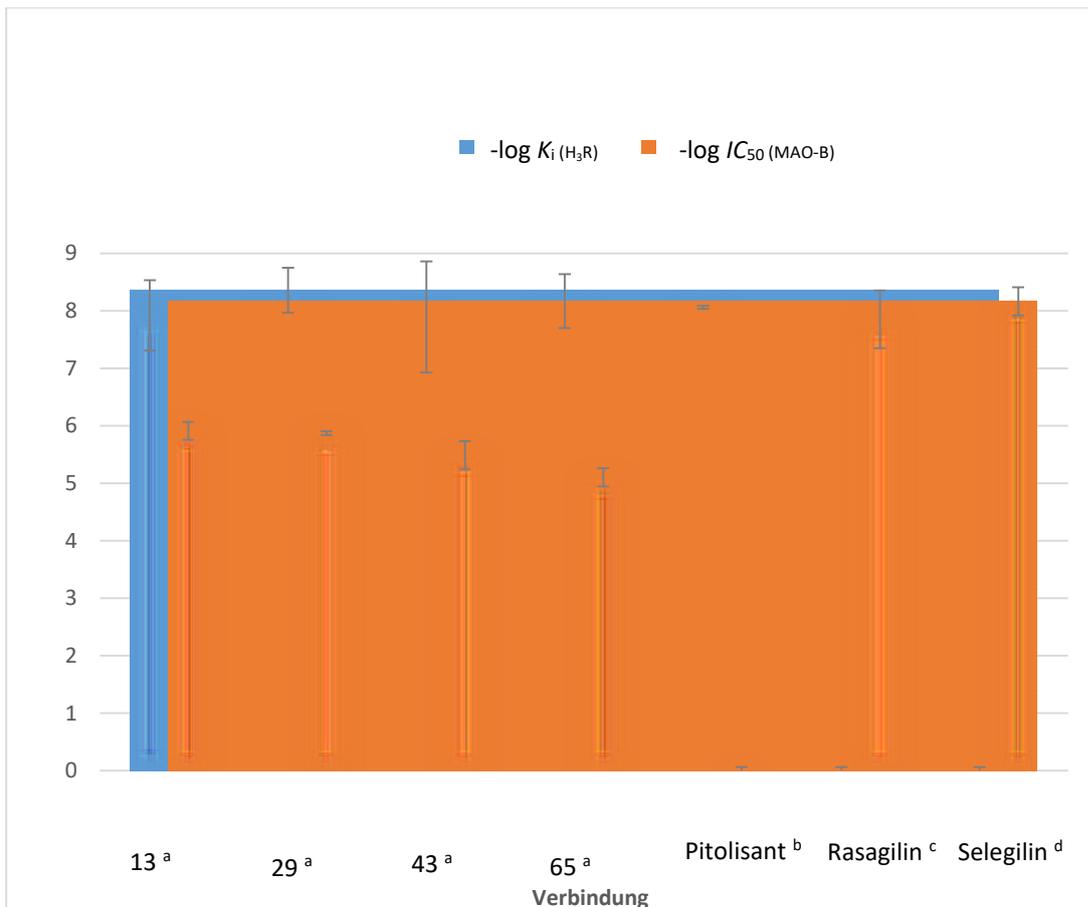


Abbildung 3-9: Zusammenstellung ausgewählter Verbindungen und Referenzen.

a: logarithmische Auftragung der Werte (vgl. Tab. 3-1 bis 3-4), b: Panula et al. 2015, c: logarithmische Auftragung der Werte von Łazewska et al. 2018, d: logarithmische Auftragung der Werte von Lutsenko et al. 2019

Die beste Verbindung aus der Klasse der Nitroalkene war **29**. Der IC_{50} -Wert lag hier bei $1,34 \mu\text{M}$ und die Selektivität gegenüber MAO-A war mit $SI = 11$ geringerer als bei der Verbindung **13**, dafür war die H_3R -Affinität mit $4,37 \text{ nM}$ etwas besser als bei dem Arylcarboxamid. Von den synthetisierten Verbindungen zeigten die *meta*-substituierten Analoga verminderte Affinitäten an beiden Targets. Die Synthese des *para*-substituierten Äquivalents zur Verbindung **30** (vgl. Kap. 3.2.2) und die Variation der Methylgruppe sind notwendig, um diese Strukturklasse besser verstehen zu können.

Die Klasse der Thiazolderivate zeigte meist eine geringe prozentuelle Hemmung der MAO, weshalb hier nicht überall die IC_{50} -Werte bestimmt wurden, bzw. bei einigen Verbindungen noch die Testwerte fehlen. Der beste Vertreter war Verbindung **43** mit einer guten H_3R -Affinität ($K_i (hH_3R) = 12,8 \text{ nM}$) sowie einer guten Inhibition der MAO-B ($IC_{50 (MAO-B)} = 3,26$). Die Variation des Substituenten in der 2- und in der 5-Position des Thiazolrings sowie eine Erweiterung der Verbindung **43** zum Benzothiazol sind notwendig für das Verständnis von SAR dieser Substanzklasse.

Propargylamin-Derivat **65** lag mit $K_i = 6,70 \text{ nM}$ am H_3R sowie mit dem IC_{50} -Wert von $7,92 \mu\text{M}$ an der MAO-B und mit einer moderaten Selektivität gegenüber MAO-A ($SI = 13$) eher im unteren Mittelfeld. Interessant ist jedoch der reversible Bindungsmodus an MAO-B, der für Propargylamine normalerweise untypisch ist. Der Einfluss der Position der Piprop-Gruppe in Abhängigkeit zur Propargylamin-Gruppe und die Variation der Länge des Linkers kann weitere Erkenntnisse über diese Strukturklasse liefern. Eine lineare Struktur könnte bevorzugt werden, in die MAO-B-Bindetasche zu passen, während die nichtlineare und rigidere Struktur von **65** die Bindung an das aktive Zentrum behindern könnte. Ähnliche Erkenntnisse über Linearität und Rigidität wurden bereits 2015 beschrieben [Carradori und Silvestri 2015].

4 Zusammenfassung

Zusammenfassung

Während es nach wie vor Bestrebungen gibt ein Medikament der Wahl für bestimmte Krankheiten zu finden, zeigen viele Krankheiten vielmehr ein komplexes Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren. Ein Medikament, das sich auf ein bestimmtes Ziel bezieht, hat möglicherweise nicht genügend Einfluss auf solche multifaktoriellen Erkrankungen. Multitarget Liganden MTL, die mehrere pharmakologische Wirkstoffprofile vereinen, können synergistische Effekte haben und gleichzeitig Nebenwirkungen reduzieren. MTL können erheblich zum hohen therapeutischen Erfolg bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer (AD) oder Morbus Parkinson (PD) beitragen. Während ihre Identifizierung lange Zeit ein Ergebnis von Zufall war, wird die Polypharmakologie heutzutage gezielt entworfen. Moderne pharmakologische *in vitro* Methoden und chemische Sonden ermöglichen eine systematische Suche nach rationalen Zielkombinationen. Chemische Sonden sind niedermolekulare Werkzeuge und ein wichtiger Bestandteil der akademischen und pharmazeutischen Wirkstoffforschung. Sie helfen dabei die Rolle der Zielproteine in gesunden und erkrankten Zellen und Geweben aufzuklären und die Übersetzbarkeit und Steuerbarkeit eines bestimmten therapeutischen Ziels zu erkennen.

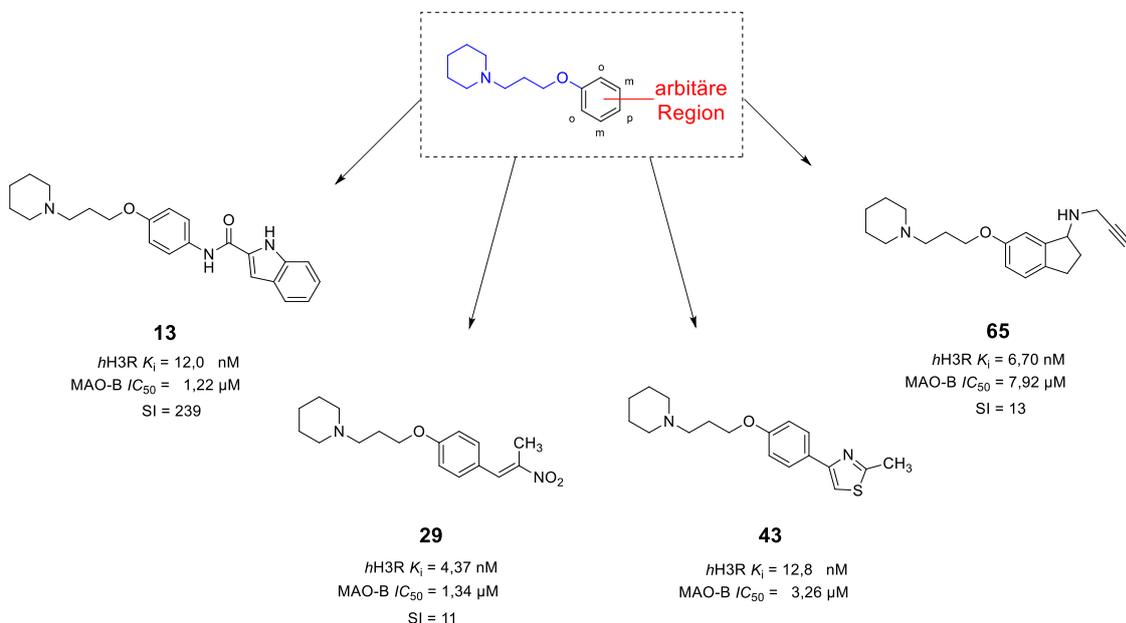


Abbildung 4-1: Übersicht ausgewählter Liganden und ihre Bindungsdaten.

Histamin ist ein Transmitter im Nervensystem und als Hauptmediator für mehrere physiologische Wirkungen im Körper verantwortlich. Histamin-H₃-Rezeptor (H₃R) und seine vielfältigen Interaktionen mit anderen Transmittersystemen helfen dabei Wachsamkeit und Aufmerksamkeit beizubehalten und andere Neurotransmitter z.B. Dopamin auszuschütten. Monoaminoxidase B (MAO-B) Inhibitoren wurden *in vitro* mit mehreren krankheitsmodifizierenden Wirkungen in verschiedenen PD Modellen beschrieben. Die Kombination der zuverlässigen chemischen Sonden eines H₃R-Antagonisten mit einem MAO-B Inhibitor kann dem Design von MTL neue Impulse geben.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden, ausgehend von einem bewährten Motiv des H₃R-Pharmakophors, vier Klassen von MTL mit einer zusätzlichen Inhibition von MAO-B synthetisiert und charakterisiert. Diese MTL zeigen nanomolare Affinität zum H₃R und eine niedrige mikromolare Hemmung der MAO-B mit einer guten Selektivität gegenüber MAO-A.

Das ausgewogene Design von MTL bedarf einer sinnvollen Auswahl und einer präzisen Abstimmung der jeweiligen Targets und stellt chemisch und pharmazeutisch gesehen eine große Herausforderung dar. Die vorliegenden Forschungsergebnisse liefern neue Kombinationen von Strukturelementen wie Nitroalkene oder Propargylamin-Thiazole, die zum ersten Mal in einem kleinen Molekül mit guten arzneimittelähnlichen Eigenschaften und dem bewährten H₃R-Pharmakophor 4-(3-Piperidin-1-ylpropoxy)-Benzen beschrieben werden. Diese bedarfsgerechten Kombinationen können als Leitstrukturen für das zukünftige Design von Multitarget Liganden auf Basis von H₃R und MAO-B dienen und ebnen den Weg für ein besseres Verständnis und bessere Therapiemöglichkeiten neurodegenerativer Erkrankungen wie Morbus Parkinson.

While efforts are still being made to find a drug of choice for certain diseases, many diseases show a complex interaction of different factors. A drug that targets a specific target may not have enough impact on such multifactorial diseases. Multitarget ligands (MTL) combining different pharmacological drug profiles can have synergistic effects while reducing side effects and significantly contribute to the high therapeutic success of neurodegenerative diseases like Alzheimer's Disease (AD) or Parkinson's Disease (PD). While their identification has long been the result of serendipity, polypharmacology is now designed on purpose. Modern *in vitro* pharmacological methods and chemical probes allow a systematic search for rational target combinations. Chemical probes are small-molecule tools and represent an important component of both academic and pharmaceutical drug discovery research. They help clarify the roles of the targeted proteins in healthy and diseased cells and tissues and to realize their potential impact in elucidating the tractability and translation of a given therapeutic target.

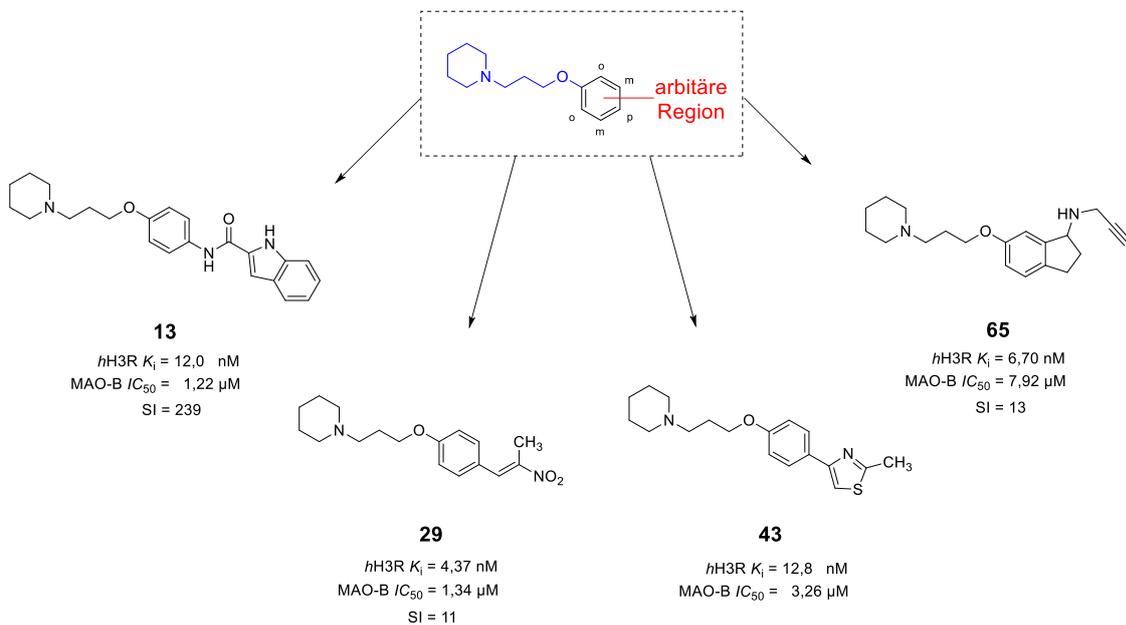


Figure 4-1: Overview of selected ligands and their binding affinities.

Histamine is a transmitter in the nervous system and a principle mediator of multiple physiological effects in the body. Histamin- H_3 -Rezeptor (H_3R) and its mutual interactions with other transmitter systems help maintain wakefulness and attention and release other neurotransmitters. e.g. dopamine. Monoamine oxidase B (MAO-B) inhibitors have been

described with multiple disease modifying effects *in vitro* on models of PD. The combination of these reliable chemical probes which show H₃R-antagonism and inhibit MAO-B can give new impetus to the design of MTL.

Within the scope of this work four classes of MTL were synthesized and characterized based on a proven motif of the H₃R-pharmacophore with an additional inhibition of MAO-B. These MTL show nanomolar affinity for the H₃R and a low micromolar inhibition of MAO-B with a good selectivity over MAO-A.

Balanced design of MTL requires a sensible selection and precise coordination of the respective targets and represents a great challenge from a chemical and pharmaceutical point of view. The present research results provide new combinations of structural elements such as nitroalkenes or propargylamine-thiazoles, which are described for the first time in a small molecule with good drug-like properties and the established H₃R pharmacophore 4-(3-Piperidin-1-ylpropoxy)-benzene. These well-designed combinations can serve as lead structures for the future design of H₃R-MAO-B multitarget ligands and pave the way for a better understanding and better Treatment options for neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease.

5 Experimenteller Teil

5.1 Chemisch-experimenteller Teil

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

Chemikalien und Lösungsmittel

Alle kommerziell verfügbaren Chemikalien und Lösungsmittel wurden von ABCR (Karlsruhe, Deutschland), Acros Organics (Geel, Belgien), Alfa Aesar (Ward Hill, USA), Fluka (München), Macherey-Nagel (Düren, Deutschland), Merck (Darmstadt, Deutschland), Sigma-Aldrich (Steinheim, Deutschland) TCI (Portland, USA), Maybridge (Cornwall, UK), und VWR (Darmstadt, Deutschland) bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Rotationsverdampfer

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

Hochvakuumpumpe

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

Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatographie-Aluminiumfolien, Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator F₂₅₄, Schichtdicke 0,2 mm (Firma Merck, Darmstadt); Fließmittelgemische aus Dichlormethan und Methanol oder Ethylacetat und n-Hexan eventuell mit Zusatz von ammoniakalisch gesättigtem Methanol; Detektion: UV-Licht (254 nm und 365 nm), wässrige Kaliumpermanganat-Lösung (1,5 g KMnO₄, 10 g K₂CO₃, 1,25 ml 10%ige NaOH-Lösung, 200 ml Wasser), ethanolische Ninhydrin-Lösung (1 g Ninhydrin, 100 ml Ethanol), ethanolische 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung (12 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 60 ml Schwefelsäure, 80 ml Wasser, 200 ml 96 % Ethanol), wässrige Bromcresolgrün-Lösung (0,04 g Bromkresolgrün, 100 ml 96 % Ethanol, einige Tropfen 10%ige NaOH-Lösung).

Experimenteller Teil

Säulenchromatographie

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

Fließmittel: die jeweils verwendete Fließmittelzusammensetzung ist bei den entsprechenden Arbeitsvorschriften angegeben (Kap. 4.3).

Flashchromatographie

Isolera™ Spektra Systems with ACI™ and Assist (Biotage, Uppsala, Schweden)

Säulen: SNAP KP-Sil, ZIP® (Biotage, Uppsala, Schweden).

Fließmittelgemische: Dichlormethan / Methanol, Ethylacetat / n-Hexan.

Mikrowellensynthese

Initiator+ Microwave System EU (Biotage, Uppsala, Schweden).

Tieftemperaturreaktionen

Eintauchkühler EK90 (Firma Haake, Karlsruhe, Deutschland).

Schmelzpunktbestimmung

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

Massenspektrometrie (MS)

Atmosphärendruckionisations-Massenspektrometrie (APCI-MS): Expression L CMS (Firma Advion, Ithaca, USA). Angabe der Werte als Masse $[M+H^+]$ und relative Intensität.

Elektronensprayionisations-Massenspektrometrie (ESI-MS): UHR-QTOF maXis 4G (Firma Bruker Daltonics, Billerica, USA).

UHPLC-Anlage Ultimate 3000 RS (Firma Dionex, Sunnyvale, USA). Angabe der Werte als Masse $[M+H^+]$ und relative Intensität.

Experimenteller Teil

Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung

LC-System: Elute SP (HPG 700), Bruker Daltronics mit Vakuum-Entgaser, Autosampler, Säulenofen. Säule: Intensity Solo 2 C18 RP 100 mm * 2.1 mm, Temperatur: 50 °C.

Probenvorbereitung: DMSO Stammlösung der Probe (ca. 1 mg/mL) wurde mit Methanol für LC-MS auf die Konzentration von 0,1-0,2 mg/mL verdünnt, Einspritzvolumen betrug 2 µl.

Elutionsmittel: A: Acetonitril (LC-MS-Grade, Sigma Aldrich, St. Louis, USA), B: Wasser (LC-MS-Grade, Sigma Aldrich, St. Louis, USA) mit 0,1 % Ameisensäure (Merck). Die Flussrate betrug 0,2 mL/min.

Folgende Methoden wurden verwendet:

| Methode 1 | Analyse | | | Rekonditionierung | |
|-----------|---------|--------|--------|-------------------|---------|
| | Minuten | 0 - 4 | 4 - 16 | 16 - 17 | 17 - 18 |
| % A | 95 | 95 → 5 | 5 → 0 | 0 → 95 | 95 |

| Methode 2 | Analyse | | | Rekonditionierung | |
|-----------|---------|--------|--------|-------------------|---------|
| | Minuten | 0 - 4 | 4 - 16 | 16 - 17 | 17 - 18 |
| % A | 95 | 95 → 5 | 5 → 0 | 0 → 95 | |

| Methode 3 | Analyse | | | Rekonditionierung | |
|-----------|---------|--------|--------|-------------------|---------|
| | Minuten | 0 - 2 | 2 - 24 | 24 - 25 | 25 - 26 |
| % A | 40 | 40 → 2 | 2 → 0 | 0 → 40 | |

MS-System: amaZon speed ETD ion Trap LC/MSn System (ESI-MS), Bruker Daltronics. Polarität: positiv; Scanbereich: m/z: 80-1200; Zeerstäuber: Stickstoff, 15 Psi; Dry Gas: Nitrogen, 8 L/min, 200°C; Massenbereich Mode: UltraScan. Angabe der Werte erfolgte als Masse [M+H⁺] und relative Intensität.

Kernresonanz-Spektroskopie (NMR)

¹H-NMR-Spektren wurden mit Hilfe von Bruker Avance III-300 (300 MHz) und 600 (600 MHz) aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm angegeben. Statt eines Dezimalkommas wurde bei der Angabe ein Dezimalpunkt verwendet. In Klammern ist jeweils die Substanz angegeben, welche einerseits als Lösungsmittel sowie andererseits über das Restsignal des undeuterten Lösungsmittelanteils als Bezug für

Experimenteller Teil

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 = Triplett, 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: Ph = Phenyl, Pip = Piperidinyl, Pipera = Piperazinyl, Thia = Thiazolyl.

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit Hilfe von Bruker Avance III 300 (75 MHz) und Bruker Avance III-600 (151 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, Deutschland).

5.2 Synthesevorschriften

[A.1] Alkylierung von Aminen

Das entsprechende Chloralkan (1 Äq.) wurde mit dem entsprechenden Aminderivat (1,5 Äq.), Kaliumcarbonat (1,5 Äq.) und Kaliumiodid (10 Mol-%) in Aceton 20 h zum Rückfluss erhitzt. Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wurde anschließend mit 1N Natronlauge, Wasser und ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer eingeengt. Die Aufreinigung ist bei den jeweiligen Substanzen beschrieben [modifiziert nach Apelt et al. 2005].

[A.2] Williamson-Ethersynthese

Das entsprechende Hydroxyaryl Derivat (2 Äq.) wurde mit Alkylchlorid (1 Äq.), Kaliumcarbonat (4 Äq.) und Kaliumiodid (10 Mol-%) in Aceton gelöst und 20 h zum Rückfluss erhitzt. Aceton wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wurde anschließend mit 1N Natronlauge, Wasser und ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer eingeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (spezielle Zusammensetzung ist bei den jeweiligen Substanzen beschrieben) [modifiziert nach Apelt et al. 2005].

[A.3] Alkylierung von 1,2-Difluor-4-nitrobenzen

Zu einer Lösung von 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol (3 Äq.) in DMF wurde unter Kühlung in kleinen Portionen Natriumhydrid (3 Äq.) zugegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde diese Suspension tropfenweise zu einer Suspension von 1,2-Difluor-4-nitrobenzen (1 Äq.) und Natriumhydrogencarbonat (3 Äq.) in DMF zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf 90 °C erhitzt und eine weitere Stunde gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat und Wasser verdünnt und mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat

Experimenteller Teil

(anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer eingeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol. [modifiziert nach Patent US2009/197866 A1, 2009 Aventis Praha S.A.].

[B.1] Chlorierung von primären Alkoholen

Zu einer Lösung des Alkohols (1 Äq.) in Dichlormethan wurde unter Eiskühlung Thionylchlorid (3 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 2 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert und das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung umgesetzt (Ausnahmen sind bei den jeweiligen Substanzen beschrieben) [modifiziert nach Apelt et al. 2005].

[B.2] Chlorierung von Carbonsäuren

Zu einer Lösung der Carbonsäure (1 Äq.) in Dichlormethan wurde unter Eiskühlung Thionylchlorid (3 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 2 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert und das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung umgesetzt. Ausnahmen sind bei den jeweiligen Substanzen beschrieben [modifiziert nach Apelt et al. 2005].

[C.1] Reduktion von Nitrobenzenderivaten zu Anilinderivaten

Eine 1M Lösung von (1 Äq.) 4-Nitrobenzenderivat in mit NH₃-ges. Methanol wurde unter Zugabe von (10 Mol-%) Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff 20 h lang bei Raumtemperatur hydriert. Nach Filtration über Celite wurde im Vakuum eingeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (spezielle Zusammensetzung ist bei den jeweiligen Substanzen beschrieben) [modifiziert nach Apelt et al. 2005].

[C.2] Reduktion von 2-Chlor-4-nitrobenzenderivaten zu 2-Chlor-4-anilinderivaten

Eine Lösung von (1 Äq.) 2-Chlor-4-nitrobenzenderivat in 100 mL Methanol/Wasser (1:1) wurde unter Zugabe von (4 Äq.) Zinn(II)chlorid und (4 Äq.) HCl 30 h lang bei Raumtemperatur hydriert. Die Lösung wurde mit 1N Natronlauge basisch gestellt und der

Experimenteller Teil

entstehende Niederschlag über Celite abfiltriert. Nach der Filtration wurde das Celite mehrmals mit Dichlormethan nachgewaschen, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (spezielle Zusammensetzung ist bei den jeweiligen Substanzen beschrieben) [Reverdin et al. 1899].

[D.1] Acylierung von Aminen mit Carbonsäurechloriden

Das Amin (1 Äq.) wurde in Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Das Carbonsäurechlorid (1,2 Äq.) wurde langsam zugetropft. Anschließend wurde die Reaktion auf Raumtemperatur gebracht und 20 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Quenchen der Reaktion mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde sie mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1N Natronlauge, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und nach Trocknen über Magnesiumsulfat (anh.) im Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (97:3) [modifiziert nach Chu et al. 2005].

[D.2] Acylierung von Aminen mit EDC und HOBT

Die Carbonsäure (1 Äq.) wurde in Dichlormethan gelöst und mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC; 1,2 Äq.) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT x H₂O; 1,2 Äq.) versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das in Dichlormethan gelöste Amin (1,1 Äq.) zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und ges. Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (97:3) [modifiziert nach Tzvetkov et al. 2014].

[D.3] Acylierung von Aminen mit CDI

Die Carbonsäure (1 Äq.) wurde in THF (anh.) gelöst und mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI; 1,1 Äq.) versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das Amin (1,1 Äq.) zugegeben und weitere 12 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde THF im Rotations-verdampfer entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit 1N Natronlauge, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und ges. Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (97:3) [Paul et al. 1960].

[E] Henry Aldol Kondensation

Zum entsprechenden Benzaldehyd (1 Äq.) in Eisessig wurde das entsprechende Nitroalkan (2 Äq.) sowie Cyclohexylamin (1 Äq.). Das Reaktionsgemisch wurde 30 min in dem Mikrowellenreaktor bei 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktion wurde Wasser zugegeben und das entsprechende Nitroalkan mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (98:2) [modifiziert nach Frichert et al. 2016].

[F] Knoevenagel Reaktion

In einer Dean-Stark Apparatur wurden der entsprechende Aldehyd (1 Äq.), die entsprechende C-acide Methylen-Verbindung (1,1 Äq.), Piperidin (15 Mol-%) und Essigsäure (13 Mol-%) in Toluol zum Rückfluss erhitzt. Die Umsetzung wurde abgebrochen nachdem sich 1 Äq. Wasser im Wasserabscheider abgesetzt hat. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, der Feststoff filtriert und mit Methanol gewaschen [Sander et al. 2010].

Experimenteller Teil

[G.1] N-Boc Schützung von Aminen im US-Bad

Das entsprechende Amin (1 Äq.), Di-*tert*-butyldicarbonat (1,1 Äq.) und Amidosulfonsäure (5 mol-%) wurden in Dichlormethan suspendiert und bei Raumtemperatur im Ultraschallbad 15 min lang umgesetzt. Nach erfolgter Umsetzung desamins, welche mittels DC Kontrolle detektiert wurde, wurde Wasser zugegeben und das Produkt mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt [modifiziert nach Upadhyaya et al. 2007].

[G.2] N-Boc Entschützung von Aminen

Das Boc-geschützte Edukt (1 Äq.) wurde in Dioxan gelöst und mit einem Überschuss HCl in Dioxan (ca. 20 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Das Rohprodukt (HCl-Salz) wurde aus Isopropanol umkristallisiert [Li et al. 2009].

[H] Darstellung von Mesylaten aus Alkoholen

Das entsprechende Alkoholderivat wurde in Dichlormethan gelöst und mit Triethylamin (1,5 Äq.) versetzt. Dem Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung über einen Zeitraum von 10 min Methansulfonsäurechlorid (1,1 Äq.) zugetropft. Nach weiteren 30 min bei Raumtemperatur wurde der Ansatz mit Dichlormethan verdünnt und mit Eiswasser, eisgekühlter verdünnter Salzsäure (10 %), eisgekühlter ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und eisgekühlter ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat (anh.) wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung umgesetzt [Crossland et al. 1970].

[I] Bromierung von aromatischen Ketonen in α -Position

Zu einer 1M Lösung des Ketonderivats (1 Äq.) in Chloroform mit einer katalytischen Menge HBr wurde 1M Lösung elementaren Broms (1 Äq.) in Chloroform bei ca. 50 °C zugetropft und nach dem ersten Tropfen bis zur vollständigen Entfärbung des Ansatzes

Experimenteller Teil

gewartet. Anschließend wurde die Reaktion bei 50 °C weitergeführt und die Tropfgeschwindigkeit an die Entfärbung der Reaktion angepasst. Sobald keine Entfärbung mehr zu beobachten war, wurde der Ansatz mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt ohne weitere Reinigung für den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt [modifiziert nach Clive et al. 2003].

[J] Darstellung von Thiazolen nach Hantzsch

Das in α -Position bromierte Keton und das Thioacetamid (je 1 Äq.) wurden mit (1,4 Äq.) K_2CO_3 in trockenem DMF gelöst für 2 h auf 100 °C erhitzt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit Diethylether und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung verdünnt. Die wässrige Phase erneut dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit 1N Natronlauge, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer aus Isopropanol und Diethylether umkristallisiert [modifiziert nach Grassmann et al. 2002].

[K] Darstellung von Aryl-thioharnstoff

Das entsprechende Anilin-Derivat (1 Äq.), konz. HCl (1 Äq.) und Wasser wurden im Mikrowellenreaktor bei 100 °C für 30 min gerührt. Anschließend erfolgte eine Zugabe von Kaliumthiocyanat (1 Äq.) und die Reaktion wurde weitere 2 h im Mikrowellenreaktor bei 100 °C gerührt. Reaktionsgemisch wurde auf Eis geschüttet, abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Anschließend erfolgte eine Umkristallisation aus Ethanol [modifiziert nach Li et al. 2017].

[L] Darstellung von 1,3-Benzothiazol- 2-amin

Die entsprechende Aryl-thiourea (1 Äq.) wurde in Chloroform vorgelegt. Es wurde langsam und unter Eiskühlung elementares Brom (1 Äq.) in Chloroform zugetropft. Nach der vollständigen Umsetzung von Brom wurde das Reaktionsgemisch für weitere 6 h zum Rückfluss erhitzt. Der resultierende Niederschlag wurde mit Eis versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde mit wässriger NH_3 -Lösung neutralisiert. Der weiße Niederschlag wurde

Experimenteller Teil

abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert [modifiziert nach Li et al.2017].

[M] Reduktion eines Esters zum Alkohol

Natriumborhydrid (6 Äq.) wurde in trockenem THF suspendiert und das jeweilige Ester (1 Äq.) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde langsam Tropfenweise Methanol (50 Äq.) zugegeben und weitere 1 h gerührt. Nach vollständiger Umsetzung laut DC wurde mit Ammoniumchlorid gequencht, mit Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Elutionsmittel aus n-Hexan und Ethylacetat (2:1) [Costa et al. 2006].

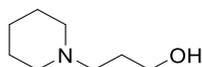
[N] Reduktive Aminierung

Das entsprechende Keton (1 Äq.) und das Amin (1,1 Äq.) wurden in 1,2-Dichlorethan gelöst und es wurde Essigsäure (1 Äq.) hinzugegeben. Nach dem Rühren des Reaktionsansatzes für 5 min bei 110 °C im Mikrowellenreaktor, wurde in zwei Portionen Natriumcyanoborhydrid (1,4 Äq.) zugegeben und zwei Mal für 5 min bei 110 °C im Mikrowellenreaktor gerührt und dabei der Druck beobachtet (evtl. mit einer Kanüle belüftet). Die Reaktion wurde mit Natronlauge (1M) gequencht und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer zur Trockene eingeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Elutionsmittel aus [modifiziert nach Abdel-Magid et al. 1996].

5.3 Synthesevorschriften und Analytik einzelner Verbindungen

5.3.1 Arylcarboxamide

3-(Piperidin-1-yl)propan-1-ol (1) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.1** aus 3-Chlorpropanol (2,36 g, 25,0 mmol), Piperidin (3,75 mL, 37,5 mmol), K₂CO₃ (5,13 g, 37,5 mmol) und KI (0,42 g, 2,5 mmol). Das Rohprodukt wurde unter vermindertem Druck destilliert. Badtemperatur 145-150 °C bei 10 mbar. Übergangstemperatur 101 °C

Ausbeute: 89 % (3,18 g)

Aussehen: klares Öl

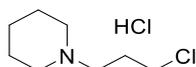
Summenformel: C₈H₁₇NO

Molekulargewicht: 143,23 g/mol

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.42 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, O-CH₂), 2.27 (ddd, *J* = 7.5, 5.6, 3.7 Hz, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2*H*, -6*H*), 1.56 (dt, *J* = 7.9, 6.5 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.46 (p, *J* = 5.1 Hz, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.41 – 1.31 (m, 2H, Pip-4*H*).

APCI-MS[+]: m/z = 144,1 [M+H]⁺

1-(3-Chlorpropyl)piperidin Hydrochlorid (2) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Darstellung erfolgte nach Vorschrift **B.1** aus **1** (1,43 g, 10,0 mmol) und SOCl₂ (2,15 mL, 30,0 mmol). Das Rohprodukt wird aus Et₂O umkristallisiert.

Ausbeute: 95 % (1,88 g)

Aussehen: beiger Feststoff

Summenformel: C₈H₁₇Cl₂N

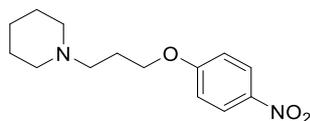
Molekulargewicht: 198,1 g/mol

Experimenteller Teil

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.00 (s, 1H, NH^+), 3.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2Cl), 3.47 (s, 2H, Pip- $2H_{\text{äq}}$, Pip- $6H_{\text{äq}}$), 3.10 (s, 2H, 1-Pip- CH_2), 2.86 (s, 2H, Pip- $2H_{\text{ax}}$, Pip- $6H_{\text{ax}}$), 2.17 (p, $J = 6.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 1.76 (d, $J = 5.0$ Hz, 5H, Pip- $3H$, Pip- $4H_{\text{äq}}$, Pip- $5H$), 1.39 (s, 1H, Pip- $4H_{\text{ax}}$).

APCI-MS[+]: $m/z = 162,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

1-(3-(4-Nitrophenoxy)propyl)piperidin (**3**) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.2** aus **2** (1,59 g, 8,0 mmol), 4-Nitrophenol (2,23 g, 16,0 mmol), K_2CO_3 (4,38 g, 32,0 mmol) und KI (0,13 g, 0,8 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH_3 -ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 89 % (1,87 g)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$

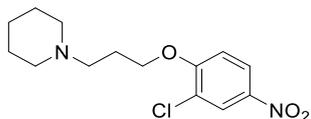
Molekulargewicht: 264,33 g/mol

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.19 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, Ph- $3H$, - $5H$), 7.13 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, Ph- $2H$, - $6H$), 4.14 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, O- CH_2), 2.34 (dt, $J = 15.0, 6.3$ Hz, 6H, 1-Pip- CH_2 , Pip- $2H$, - $6H$), 1.95 - 1.80 (m, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1.48 (dq, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 4H, Pip- $3H$, - $5H$), 1.37 (q, $J = 7.7, 6.5$ Hz, 2H, Pip- $4H$).

APCI-MS[+]: $m/z = 265,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Experimenteller Teil

1-(3-(2-Chlor-4-nitrophenoxy)propyl)piperidin (4) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift A.2 aus **2** (1,00 g, 5,0 mmol), 2-Chlor-4-nitrophenol (1,74 g, 10,0 mmol), K₂CO₃ (3,42 g, 25,0 mmol) und KI (0,09 g, 0,5 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 82 % (1,22 g)

Aussehen: gelbes Öl

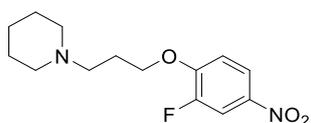
Summenformel: C₁₄H₁₉ClN₂O₃

Molekulargewicht: 298,77 g/mol

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.31 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, Ph-3*H*), 8.23 (dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 1H, Ph-5*H*), 7.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, Ph-6*H*), 4.27 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, O-CH₂), 2.68 – 2.51 (m, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2*H*, -6*H*), 2.00 (p, *J* = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.54 (p, *J* = 5.4 Hz, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.41 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H, Pip-4*H*).

APCI-MS[+]: m/z = 299,1 [M+H]⁺

1-(3-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)propyl)piperidin (5) [Patent US2009/197866 A1, 2009 Aventis Prahma S.A.]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift A.3 aus **1** (1,51 g, 10,5 mmol) NaH (0,42 g, 10,5 mmol, 60 % in Paraffinöl), 1,2-Difluor-4-nitrobenzen (0,56 g, 3,5 mmol) und NaHCO₃ (0,89 g, 10,5 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 87 % (0,86 g)

Aussehen: gelbes Öl

Experimenteller Teil

Summenformel: $C_{14}H_{19}FN_2O_3$

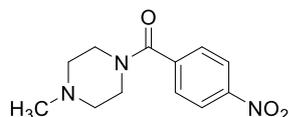
Molekulargewicht: 282,32 g/mol

1H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.12 (dd, $J = 11.0, 2.8$ Hz, 1H, Ph-5H), 8.09 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 1H, Ph-3H), 7.39 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ph-6H), 4.23 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, O-CH₂), 2.45 – 2.26 (m, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2H, -6H), 1.93 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.48 (p, $J = 5.6$ Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.37 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H, Pip-4H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 152.6 (d, $J = 9.9$ Hz, Ph-C1), 150.4 (d, $J = 248.1$ Hz, Ph-C2), 140.0 (d, $J = 7.7$ Hz, Ph-C4), 121.5 (d, $J = 3.3$ Hz, Ph-C5), 114.1 (d, $J = 2.8$ Hz, Ph-C6), 111.9 (d, $J = 23.1$ Hz, Ph-C3), 68.0 (O-CH₂), 54.7 (1-Pip-C), 54.0 (Pip-C2, -C6), 25.8 (O-CH₂-C), 25.4 (Pip-C3, -C5), 24.0 (Pip-C4).

APCI-MS[+]: $m/z = 283,1 [M+H]^+$

(4-Methylpiperazin-1-yl)(4-nitrophenyl)methanon (6) [modifiziert nach Chu et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **D.1** aus 4-Nitrobenzoesäure (1,02 g, 6,0 mmol.), die zuvor nach Vorschrift **B.2** mit SOCl₂ (6 mL) umgesetzt wurde, und 1-Methylpiperazin (0,51 g, 5,0 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 78 % (0,98 g)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: $C_{12}H_{15}N_3O_3$

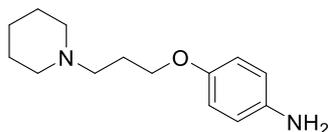
Molekulargewicht: 249,27 g/mol

1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ph-3H, -5H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ph-2H, -6H), 3.39 (br, 4H, Piperazin-2H, -6H), 3.19 (br, 4H, Piperazin-3H, -5H), 2.76 (s, 3H, CH₃).

APCI-MS[+]: $m/z = 250,1 [M+H]^+$

Experimenteller Teil

4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)anilin (**7**) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift C.1 aus **3** (0,69 g, 2,6 mmol), Pd/C (0,26 g, 10 Mol-%) und H₂. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (97:3).

Ausbeute: 92 % (0,67 g)

Aussehen: braunes Öl

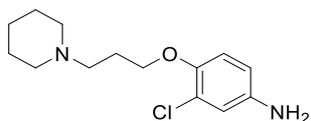
Summenformel: C₁₄H₂₂N₂O

Molekulargewicht: 234,34 g/mol

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6.78 – 6.63 (m, 2H, Ph-3*H*, -5*H*), 6.61 – 6.48 (m, 2H, Ph-2*H*, -6*H*), 4.62 (s, 2H, NH₂), 3.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂), 2.53 – 2.27 (m, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2*H*, -6*H*), 1.93 - 1.73 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.55 (p, *J* = 5.6 Hz, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, Pip-4*H*).

APCI-MS[+]: *m/z* = 235,2 [M+H]⁺

3-Chlor-4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)anilin (**8**) [Reverdin et al. 1899]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift C.2 aus **4** (1,45 g, 5,0 mmol), (3,79 g, 20,0 mmol) Sn(II)Cl₂ und (1,7 mL, 20,0 mmol) HCl konz. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 64 % (0,84 g)

Aussehen: braunes Öl

Summenformel: C₁₄H₂₁ClN₂O

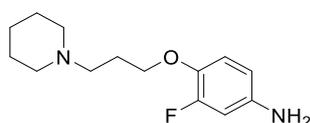
Experimenteller Teil

Molekulargewicht: 268,79 g/mol

^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ : 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ph-2H), 6.76 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, Ph-6H), 6.61 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H, Ph-5H), 3.96 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, O- CH_2), 2.61 – 2.42 (m, 6H, 1-Pip- CH_2 , Pip-2H, -6H), 2.02 – 1.89 (m, 2H, O- CH_2 - CH_2), 1.62 (p, $J = 5.8$ Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.55 – 1.43 (m, 2H, Pip-4H).

APCI-MS[+]: $m/z = 269,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

3-Fluor-4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)anilin (9) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift C.1 aus **5** (0,31 g, 1,1 mmol), Pd/C (0,11 g, 10 Mol-%) und H_2 . Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH_3 -ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 97 % (0,27 g)

Aussehen: braunes Öl

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}$

Molekulargewicht: 252,33 g/mol

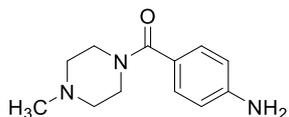
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.81 (dd, $J = 9.9, 8.6$ Hz, 1H, Ph-6H), 6.38 (dd, $J = 13.7, 2.6$ Hz, 1H, Ph-5H), 6.28 (ddd, $J = 8.7, 2.6, 1.3$ Hz, 1H, Ph-3H), 4.90 (s, 2H; NH_2), 3.87 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, O- CH_2), 2.35 (ddd, $J = 10.9, 7.0, 4.4$ Hz, 6H, 1-Pip- CH_2 , Pip-2H, -6H), 1.79 (dt, $J = 8.0, 6.6$ Hz, 2H, O- CH_2 - CH_2), 1.48 (dq, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.37 (q, $J = 7.6, 5.3$ Hz, 2H, Pip-4H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 153.1 (d, $J = 240.7$ Hz, Ph-C3), 144.0 (d, $J = 9.9$ Hz, Ph-C1), 136.6 (d, $J = 11.3$ Hz, Ph-C4), 118.1 (d, $J = 3.3$ Hz, Ph-C6), 109.4 (d, $J = 2.8$ Hz, Ph-C5), 102.0 (d, $J = 20.9$ Hz, Ph-C2), 68.7 (O- CH_2), 55.1 (1-Pip-C), 54.0 (Pip-C2, -C6), 26.4 (O- CH_2 -C), 25.5 (Pip-C3, -C5), 24.1 (Pip-C4).

APCI-MS[+]: $m/z = 253,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Experimenteller Teil

(4-Aminophenyl)(4-methylpiperazin-1-yl)methanon (10) [Reverdin et al. 1899]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift C.2 aus **6** (0,98 g, 3,9 mmol), (3,00g, 15,6 mmol) Sn(II)Cl₂ und (1,4 mL, 15,6 mmol) HCl konz. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 52 % (0,44 g)

Aussehen: oranges Öl

Summenformel: C₁₂H₁₇N₃O

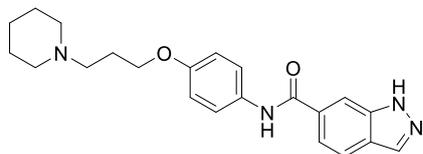
Molekulargewicht: 219,29 g/mol

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.20 – 7.01 (m, 2H, Ph-2*H*, -6*H*), 6.62 – 6.48 (m, 2H, Ph-3*H*, -5*H*), 5.49 (s, 2H, NH₂), 3.59 – 3.34 (m, 4H, Piperazin-2*H*, -6*H*), 2.28 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H, Piperazin-3*H*, -5*H*), 2.18 (s, 3H, CH₃).

APCI-MS[+] *m/z* = 220,14 [M+H]⁺

Experimenteller Teil

***N*-(4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)-1*H*-indazol-6-carboxamid (11)** [modifiziert nach Tzvetkov et al. 2014]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **D.2** aus 1*H*-Indazol-6-carbonsäure (0,17 g, 1,0 mmol.), EDC (0,20 mL, 1,2 mmol), HOBT x H₂O (0,15 g, 1,0 mmol.) und **7** (0,26 g, 1,1 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (97:3).

Ausbeute: 13 % (0,05 g)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₂₂H₂₆N₄O₂

Molekulargewicht: 378,49 g/mol

Schmelzpunkt: 209,3 - 214,1 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 13.43 (s, 1H, Indazol-NH), 10.24 (s, 1H, CONH), 8.16 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 2H, Indazol-3*H*,7*H*), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Indazol-4*H*), 7.71-7.67 (m, 2H, Ph-3*H*, -5*H*), 7.68 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H, Indazol-5*H*), 6.95 – 6.89 (m, 2H, Ph-2*H*, -6*H*), 3.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂), 2.35 (dt, J = 13.2, 6.2 Hz, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2*H*, -6*H*), 1.84 (p, J = 6.7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.49 (p, J = 5.5 Hz, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.37 (q, J = 6.7, 6.2 Hz, 2H, Pip-4*H*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.4 (CONH), 154.9 (Ph-C4), 139.4 (Indazol-C7a), 133.5 (Ph-C1), 132.8 (Indazol-C3), 132.3 (Indazol-C6), 124.3 (Indazol-C4), 122.0 (Ph-C3, -C5), 120.4 (Indazol-C5), 119.6 (Indazol-C3a), 114.3 (Ph-C2, -C6), 110.0 (Indazol-C7), 66.1 (O-CH₂), 55.2 (1-Pip-C), 54.1 (Pip-C2, -C6), 26.4 (O-CH₂-C), 25.6 (Pip-C3, -C5), 24.2 (Pip-C4).

APCI-MS[+]: m/z = 379,2 [M+H]⁺

CHN berechnet: C 69,82 H 6,92 N 14,80

gefunden: C 69,55 H 6,76 N 14,51

Experimenteller Teil

***N*-(4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)-1*H*-indazol-5-carboxamid (12)** [modifiziert nach Tzvetkov et al. 2014]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **D.2** aus 1*H*-Indazol-5-carbonsäure (0,34 g, 2,0 mmol.) in CH₂Cl₂ mit EDC (0,4 mL, 2,4 mmol) und HOBT x H₂O (0,30 g, 2,0 mmol) und **7** (0,70 g, 3 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (97:3).

Ausbeute: 16 % (0,13 g)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₂₂H₂₆N₄O₂

Molekulargewicht: 378,49 g/mol

Schmelzpunkt: 233,6 - 235,6 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 13.34 (s, 1H, Indazol-NH), 10.13 (s, 1H, CONH), 8.45 (s, 1H, Indazol-3H), 8.25 (s, 1H, Indazol-7H), 7.94 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H, Indazol-4H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 2H, Ph-3H, -5H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Indazol-5H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H, Ph-2H, -6H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂), 2.35 (dt, J = 10.0, 6.2 Hz, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2H, -6H), 1.84 (p, J = 6.7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.49 (dq, J = 10.6, 5.3 Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.37 (dd, J = 10.1, 4.7 Hz, 2H, Pip-4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.4 (CONH), 154.8 (Ph-C4), 141.0 (Indazol-C7a), 134.9 (Ph-C1), 132.5 (Indazol-C3), 127.5 (Indazol-C6), 125.6 (Indazol-C4), 122.4 (Indazol-C5), 121.9 (Ph-C3, -C5), 121.0 (Indazol-C3a), 114.4 (Ph-C2, -C6), 110.0 (Indazol-C7), 66.1 (O-CH₂), 55.2 (1-Pip-C), 54.2 (Pip-C2, -C6), 26.4 (O-CH₂-C), 25.6 (Pip-C3, -C5), 24.2 (Pip-C4).

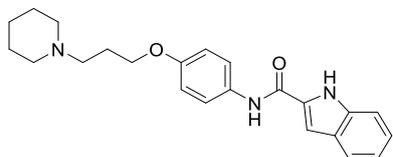
APCI-MS[+]: m/z = 379,2 [M+H]⁺

CHN berechnet: C 69,82 H 6,92 N 14,80

gefunden: C 69,63 H 6,95 N 14,87

Experimenteller Teil

***N*-(4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)-1*H*-indol-2-carboxamid (13)** [modifiziert nach Chu et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **D.1** aus 1*H*-Indol-2-carboxsäure (0,39 g, 2,4 mmol), welche zuvor nach Vorschrift **B.2** mit SOCl₂ (2,4 mL) ins Säurechlorid überführt wurde, und **7** (0,47 g, 2,0 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (97:3).

Ausbeute: 47 % (0,28 g)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₂₃H₂₇N₃O₂

Molekulargewicht: 377,49 g/mol

Schmelzpunkt: 191,9-194,2 °C

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-d₄) δ: 10.37 – 10.17 (br, 1H, CONH), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Indol-4*H*), 7.49 (d, J = 9.1 Hz, 2H, Ph-3*H*, -5*H*), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Indol-7*H*), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H, Indol-6*H*), 7.10 (s, 1H, Indol-3*H*), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Indol-5*H*), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H, Ph-2*H*, -6*H*), 3.90 (t, J = 6.1 Hz, 2H, O-CH₂), 2.48 (ddd, J = 14.9, 9.0, 5.4 Hz, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2*H*, -6*H*), 2.02 – 1.87 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.57 (p, J = 5.5 Hz, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.41 (q, J = 7.2, 6.8 Hz, 2H, Pip-4*H*).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD-d₄) δ: 160.3 (CONH), 155.8 (Ph-C₄), 136.8 (Ph-C₁), 131.0 (Indol-C_{7a}), 130.9 (Indol-C_{3a}), 127.6 (Indol-C₂), 124.6 (Indol-C₆), 122.4 (Ph-C₃, -C₅), 122.0 (Indol-C₅), 120.6 (Indol-C₄), 114.8 (Ph-C₂, -C₆), 112.1 (Indol-C₇), 103.6 (Indol-C₃), 66.5 (O-CH₂), 55.9 (1-Pip-C), 54.3 (Pip-C₂, -C₆), 26.0 (O-CH₂-C), 25.0 (Pip-C₃, -C₅), 23.8 (Pip-C₄).

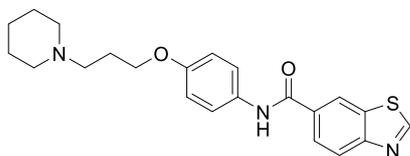
LC-MS Analyse: Reinheit 96,10 %, Retentionszeit: 14,9 min,

ESI-MS[+]: 378,14 [M+H]⁺ (Methode 1)

Experimenteller Teil

N-(4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)benzo[d]thiazol-6-carboxamid (**14**) [modifiziert nach

Tzvetkov et al. 2014]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **D.2** aus Benzothiazol-6-carbonsäure (0,09 g, 0,5 mmol.), EDC (0,10 mL, 0,6 mmol), HOBT x H₂O (0,08 g, 0,5 mmol.) und **7** (0,13 g, 0,55 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (97:3).

Ausbeute: 45 % (0,09 g)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₂₂H₂₅N₃O₂S

Molekulargewicht: 395,52 g/mol

Schmelzpunkt: 173,3-174,1 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.29 (s, 1H, CONH), 9.56 (s, 1H, Bzthia-2H), 8.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Bzthia-7H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Bzthia-4H), 8.11 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H, Bzthia-5H), 7.74 – 7.65 (m, 2H, Ph-3H, -5H), 6.97 – 6.87 (m, 2H, Ph-2H, -6H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂), 2.35 (dt, J = 28.0, 6.6 Hz, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2H, -6H), 1.85 (p, J = 6.6 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.48 (p, J = 5.7 Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.37 (q, J = 5.9, 5.4 Hz, 2H, Pip-4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.6 (CONH), 158.9 (Bzthia-C2), 155.0 (Ph-C4), 154.7 (Bzthia-C3a), 133.6 (Ph-C1), 132.3 (Bzthia-C7a), 132.2 (Bzthia-C6), 125.7 (Bzthia-C5), 122.7 (Bzthia-C4), 122.4 (Bzthia-C7), 121.9 (Ph-C3, -C5), 114.4 (Ph-C2, -C6), 66.1 (O-CH₂), 55.2 (1-Pip-C), 54.1 (Pip-C2, -C6), 26.3 (O-CH₂-C), 25.6 (Pip-C3, -C5), 24.1 (Pip-C4).

APCI-MS[+]: m/z = 396,2 [M+H]⁺

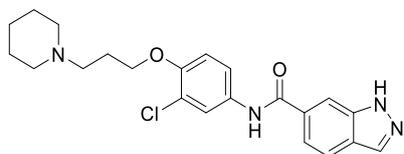
CHN berechnet: C 66,81 H 6,37 N 10,62 S 8,11

gefunden: C 66,73 H 6,50 N 10,62 S 7,93

Experimenteller Teil

N-(3-Chlor-4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)-1*H*-indazol-6-carboxamid (**15**) ^[modifiziert]

nach Tzvetkov et al. 2014]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **D.2** aus 1*H*-Indazol-6-carbonsäure (0,34 g, 2,0 mmol.) in Dichlormethan mit EDC (0,4 mL, 2,4 mmol) und HOBT x H₂O (0,30 g, 2,0 mmol) und **8** (0,80 g, 3 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (97:3).

| | |
|-------------------|---|
| Ausbeute: | 6 % (0,05 g) |
| Aussehen: | weißer Feststoff |
| Summenformel: | C ₂₂ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ |
| Molekulargewicht: | 412,92 g/mol |
| Schmelzpunkt: | 211,9 - 212,4 °C |

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-d₄) δ: 8.08 (s, 2H, Indazol-3*H*, 7*H*), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Indazol-4*H*), 7.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H, Ph-2*H*), 7.61 (dd, J = 112.0, 8.8 Hz, 1H, Indazol-5*H*), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H, Ph-6*H*), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Ph-5*H*), 4.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H, O-CH₂), 3.63 – 3.50 (m, 2H, Pip-6*H*), 3.35 – 3.26 (m, 2H, Pip-2*H*), 2.92 (td, J = 12.3, 2.9 Hz, 2H, 1-Pip-CH₂), 2.22 (dq, J = 7.8, 5.6 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.97 – 1.80 (m, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.58 – 1.38 (m, 2H, Pip-4*H*).

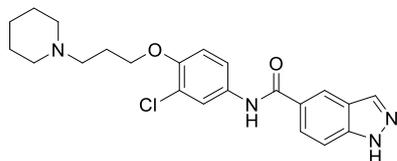
¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD-d₄) δ: 169.0 (CONH), 152.1 (Ph-C₄), 141.1 (Indazol-C_{7a}), 134.9 (Ph-C₁), 134.5 (Indazol-C₃), 134.3 (Indazol-C₆), 126.2 (Indazol-C₄), 124.3 (Indazol-C₅), 123.6 (Ph-C₂), 122.1 (Indazol-C_{3a}), 122.0 (Ph-C₃), 120.7 (Ph-C₆), 115.0 (Ph-C₅), 111.4 (Indazol-C₇), 67.7 (O-CH₂), 56.1 (1-Pip-C), 54.6 (Pip-C₂, -C₆), 25.2 (O-CH₂-C), 24.4 (Pip-C₃, -C₅), 22.7 (Pip-C₄).

| | |
|----------------|--------------------------------|
| APCI-MS[+]: | m/z = 413,2 [M+H] ⁺ |
| CHN berechnet: | C 63,99 H 6,10 N 13,57 |
| gefunden: | C 63,99 H 6,29 N 13,42 |

Experimenteller Teil

***N*-(3-Chlor-4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)-1*H*-indazol-5-carboxamid (16)** [modifiziert]

nach Tzvetkov et al. 2014]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **D.2** aus 1*H*-Indazol-5-carbonsäure (0,34 g, 2,0 mmol.) in Dichlormethan mit EDC (0,4 mL, 2,4 mmol) und HOBT x H₂O (0,30 g, 2,0 mmol) und **8** (0,80 g, 3 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (97:3).

Ausbeute: 8 % (0,07 g)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₂₂H₂₅ClN₄O₂

Molekulargewicht: 412,92 g/mol

Schmelzpunkt: 262,4 °C

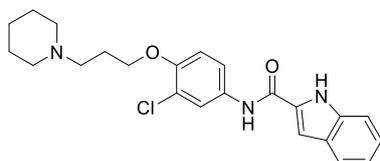
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.45 (s, 1H, Indazol-NH), 10.36 (s, 1H, CONH), 8.18 (s, 1H, Indazol-4H), 8.17 – 8.10 (m, 1H, Indazol-3H), 7.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, Ph-2H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Ph-6H), 7.69 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H, Indazol-6H), 7.66 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, Indazol-7H), 7.16 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, Ph-5H), 4.07 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, O-CH₂), 2.44 – 2.25 (m, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2H, -6H), 1.87 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.49 (p, *J* = 5.6, 5.2 Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.42 – 1.28 (m, 2H, Pip-4H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.6 (CONH), 150.2 (Ph-C4), 139.3 (Indazol-C7a), 133.6 (Ph-C1), 132.9 (Indazol-C3), 132.4 (Indazol-C5), 124.4 (Indazol-C6), 121.9 (Ph-C2), 120.9 (Indazol-C3a), 120.5 (Ph-C3), 120.2 (Ph-C6), 119.6 (Indazol-C4), 114.0 (Ph-C5), 110.1 (Indazol-C7), 67.3 (O-CH₂), 55.0 (1-Pip-C), 54.1 (Pip-C2, -C6), 26.2 (O-CH₂-C), 25.6 (Pip-C3, -C5), 24.1 (Pip-C4).

APCI-MS[+]: *m/z* = 413,2 [M+H]⁺

Experimenteller Teil

***N*-(3-Chlor-4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)-1*H*-indol-2-carboxamid (17)** [modifiziert nach Chu et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **D.1** aus 1*H*-Indol-2-carbonsäure (0,39 g, 2,4 mmol), welche zuvor nach Vorschrift **B.2** mit SOCl₂ (2,4 mL) ins Säurechlorid überführt wurde, und **8** (0,54 g, 2,0 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (97:3).

Ausbeute: 37 % (0,30 g)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₂₃H₂₆ClN₃O₂

Molekulargewicht: 411,93 g/mol

Schmelzpunkt: 303,8 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (s, 1H, Indol-NH), 8.99 (s, 1H, CONH), 7.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H, Ph-2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Indol-4H), 7.45 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H, Ph-6H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Indol-7H), 7.23 – 7.18 (m, 1H, Indol-6H), 7.11 (s, 1H, Indol-3H), 7.07 (t, J = 7.0 Hz, 1H, Indol-5H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H, Ph-5H), 4.00 (t, J = 6.1 Hz, 2H, O-CH₂), 2.65 – 2.36 (m, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2H, -6H), 2.00 (dq, J = 12.3, 6.0 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.59 (p, J = 5.5 Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.42 (q, J = 6.4 Hz, 2H, Pip-4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.2 (CONH), 151.2 (Ph-C4), 136.8 (Indol-C7a), 131.7 (Ph-C1), 130.7 (Indol-C3a), 127.6 (Indol-C2), 124.7 (Indol-C5), 123.0 (Indol-C6), 122.9 (Ph-C2), 122.0 (Indol-C4), 120.6 (Ph-C3), 120.1 (Ph-C6), 113.8 (Ph-C5), 112.1 (Indol-C7), 104.0 (Indol-C3), 67.8 (O-CH₂), 55.9 (1-Pip-C), 54.4 (Pip-C2, -C6), 26.1 (O-CH₂-C), 25.2 (Pip-C3, -C5), 24.0 (Pip-C4).

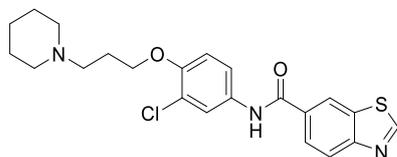
LC-MS Analyse: Reinheit 98,12 %, Retentionszeit: 15,3 min,

ESI-MS[+]: 412,4 [M+H]⁺ (Methode 2)

Experimenteller Teil

N-(3-Chlor-4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)benzo[d]thiazol-6-carboxamid (**18**)

[modifiziert nach Chu et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **D.1** aus Benzothiazol-6-carbonsäure (0,39 g, 2,4 mmol), welche zuvor nach Vorschrift **B.2** mit SOCl_2 (2,4 mL) ins Säurechlorid überführt wurde, und **8** (0,54 g, 2,0 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH_3 -ges. Methanol (97:3).

Ausbeute: 62 % (0,53 g)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$

Molekulargewicht: 429,96 g/mol

Schmelzpunkt: 305,7 °C

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.12 (s, 1H, Bzthia-2H), 8.54 (d, $J = 1.8$ Hz, Bzthia-7H), 8.19 (s, 1H, CONH), 8.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Bzthia-4H), 7.96 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H, Bzthia-5H), 7.72 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, Ph-2H), 7.49 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H, Ph-5H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, Ph-6H), 4.06 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, O- CH_2), 2.68 – 2.30 (m, 6H, 1-Pip- CH_2 , Pip-2H, -6H), 2.17 - 1.95 (m, 2H, O- CH_2 - CH_2), 1.61 (p, $J = 5.7$ Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.45 (q, $J = 7.5, 6.7$ Hz, 2H, Pip-4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.2 (CONH), 157.0 (Bzthia-C2), 155.4 (Bzthia-C3a), 151.8 (Ph-C4), 134.4 (Ph-C1), 132.1 (Bzthia-C7a), 131.6 (Bzthia-C6), 124.9 (Bzthia-C5), 123.8 (Bzthia-C7), 123.3 (Bzthia-C4), 123.2 (Ph-C3), 122.1 (Ph-C2), 120.4 (Ph-C6), 113.9 (Ph-C5), 68.0 (O- CH_2), 55.9 (1-Pip-C), 54.7 (Pip-C2, -C6), 26.5 (O- CH_2 -C), 25.7 (Pip-C3, -C5), 24.3 (Pip-C4).

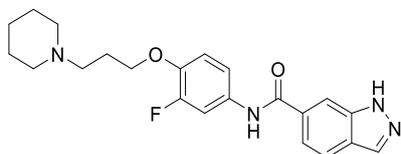
LC-MS Analyse: Reinheit 99,29 %, Retentionszeit: 14,7 min,

ESI-MS[+]: 430,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Methode 2)

Experimenteller Teil

N-(3-Fluor-4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)-1*H*-indazol-6-carboxamid (**19**) ^[modifiziert]

nach Chu et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **D.1** aus 1*H*-Indazol-6-carbonsäure (0,20 g, 1,2 mmol), welche zuvor nach Vorschrift **B.2** mit SOCl₂ (1,2 mL) ins Säurechlorid überführt wurde, und **9** (0,25 g, 1,0 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (97:3).

Ausbeute: 33 % (0,13 g)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₂₂H₂₅FN₄O₂

Molekulargewicht: 396,47 g/mol

Schmelzpunkt: 219,5 - 220,4 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.48 (s, 1H, Indazol-NH), 10.39 (s, 1H, CONH), 8.18 (d, J = 1.1 Hz, 1H, Indazol-3H), 8.16 (d, J = 1.1 Hz, 1H, Indazol-7H), 7.88 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H, Indazol-5H), 7.77 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H, Ph-6H), 7.67 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H, Indazol-4H), 7.51 (ddd, J = 8.9, 2.5, 1.4 Hz, 1H, Ph-2H), 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 1H, Ph-5H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂), 2.37 (dt, J = 15.3, 6.4 Hz, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2H, -6H), 1.86 (p, J = 6.7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.48 (p, J = 5.6 Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.37 (q, J = 6.7, 6.4 Hz, 2H, Pip-4H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.7 (CONH), 151.1 (d, J = 241.6 Hz, Ph-C3), 142.5 (d, J = 10.9 Hz, Ph-C4), 139.4 (Indazol-C7a), 133.5 (Indazol-C3), 132.8 (d, J = 9.6 Hz, Ph-C1), 132.5 (Indazol-C6), 124.4 (Indazol-C5), 120.5 (Indazol-C4), 119.6 (Indazol-C3a), 116.3 (d, J = 3.4 Hz, Ph-C6), 115.3 (d, J = 2.8 Hz, Ph-C5), 110.1 (Indazol-C7), 108.7 (d, J = 22.9 Hz, Ph-C2), 67.5 (O-CH₂), 55.0 (1-Pip-C), 54.1 (Pip-C2, -C6), 26.3 (O-CH₂-C), 25.6 (Pip-C3, -C5), 24.2 (Pip-C4).

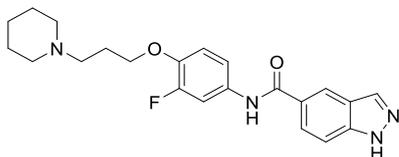
APCI-MS[+]: m/z = 297,2 [M+H]⁺

CHN berechnet: C 66,65 H 6,36 N 14,13

gefunden: C 66,38 H 6,10 N 14,05

Experimenteller Teil

***N*-(3-Fluor-4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)-1*H*-indazol-5-carboxamid (20)** [modifiziert
nach Chu et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **D.1** aus 1*H*-Indazol-5-carbonsäure (0,39 g, 2,4 mmol), welche zuvor nach Vorschrift **B.2** mit SOCl₂ (2,4 mL) ins Säurechlorid überführt wurde, und **9** (0,49 g, 2,0 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (97:3).

Ausbeute: 14 % (0,11 g)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₂₂H₂₅FN₄O₂

Molekulargewicht: 396,47 g/mol

Schmelzpunkt: 217,6 - 218,8 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.36 (s, 1H, Indazol-NH), 10.28 (s, 1H, CONH), 8.46 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H, Indazol-4H), 8.26 (d, J = 0.9 Hz, 1H, Indazol-3H), 7.93 (dd, J = 9.3, 1.6 Hz, 1H, Indazol-6H), 7.77 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H, Ph-6H), 7.64 (dt, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H, Indazol-7H), 7.50 (ddd, J = 8.8, 2.5, 1.4 Hz, 1H, Ph-2H), 7.15 (t, J = 9.3 Hz, 1H, Ph-5H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂), 2.37 (dt, J = 15.3, 6.4 Hz, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2H, -6H), 1.87 (p, J = 6.7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.49 (p, J = 5.5 Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.38 (q, J = 6.8, 6.2 Hz, 2H, Pip-4H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.6(CONH), 151.1 (d, J = 241.5 Hz, Ph-C3), 142.3 (d, J = 10.8 Hz, Ph-C4), 141.1 (Indazol-C7a), 134.9 (Indazol-C3), 133.0 (d, J = 9.6 Hz, Ph-C1), 127.1 (Indazol-C6), 125.6 (Indazol-C5), 122.3 (Indazol-C3a), 121.2 (Indazol-C4), 116.2 (d, J = 3.5 Hz, Ph-C6), 115.3 (d, J = 2.7 Hz, Ph-C5), 110.0 (Indazol-C7), 108.6 (d, J = 22.6 Hz, Ph-C2), 67.5 (O-CH₂), 55.0 (1-Pip-C), 54.1 (Pip-C2, -C6), 26.3 (O-CH₂-C), 25.5 (Pip-C3, -C5), 24.1 (Pip-C4).

APCI-MS[+]: m/z = 297,2 [M+H]⁺

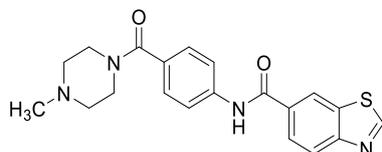
CHN berechnet: C 66,65 H 6,36 N 14,13

gefunden: C 66,36 H 6,48 N 14,08

Experimenteller Teil

N-(4-(4-Methylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)benzo[d]thiazol-6-carboxamid (**21**) ^[modifiziert]

nach Chu et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **D.3** aus Benzothiazol-6-carbonsäure (0,17 g, 1,0 mmol), CDI (0,19 g, 1,1 mmol) und **10** (0,24 g, 1,1 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 61 % (0,23 g)

Aussehen: Gelblicher Feststoff

Summenformel: C₂₀H₂₀N₄O₂S

Molekulargewicht: 380,47 g/mol

Schmelzpunkt: 186,1 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H, CONH), 9,59 (s, 1H, Bzthia-2H), 8,81 (dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1H, Bzthia-7H), 8,23 (dd, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H, Bzthia-5H), 8,12 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H, Bzthia-4H), 7,90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-3H, -5H), 7,43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-2H, -6H), 3,75 – 3,53 (m, 4H, Piperazin-2H, -6H), 2,44 (s, 4H, Piperazin-3H, -5H), 2,34 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.8 (CON-Pip), 165.3 (CONH), 159.3 (Bzthia-C2), 154.9 (Bzthia-3a), 140.4 (Ph-C4), 133.7 (Bzthia-C7a), 131.9 (Ph-C1), 130.7 (Bzthia-C6), 127.9 (Ph-C2, -C6), 125.8 (Bzthia-C7), 122.8 (Bzthia-C5), 122.7 (Bzthia-C4), 119.7 (Ph-C3, -C5), 59.7 (Piperazin-C2, -C6), 54.4 (Piperazin-C3, -C5), 45.4 (CH₃).

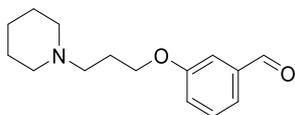
APCI-MS[+]: *m/z* = 381,1 [M+H]⁺

CHN berechnet: C 63,14 H 5,30 N 14,73 S 8,41

gefunden: C 62,92 H 5,41 N 14,62 S 8,28

5.3.2 Nitroalkene

3-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzaldehyd (22) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.2** aus **2** (1,99 g, 10,0 mmol), 3-Hydroxybenzaldehyd (2,45 g, 20,0 mmol), K_2CO_3 (5,48 g, 40,0 mmol) und KI (0,17 g, 1 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH_3 -ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 64 % (1,56 g)

Aussehen: gelbes Öl

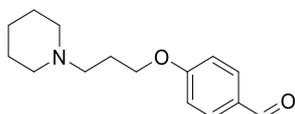
Summenformel: $C_{15}H_{21}NO_2$

Molekulargewicht: 247,34 g/mol

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.97 (s, 1H, -CHO), 7.54 – 7.45 (m, 2H, Ph-4H, -5H), 7.45 – 7.37 (m, 1H, Ph-2H), 7.26 (dt, $J = 6.7, 2.7$ Hz, 1H, Ph-4H), 4.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, O- CH_2), 2.41 – 2.22 (m, 6H, 1-Pip- CH_2 , Pip-2H, -6H), 1.87 (dq, $J = 8.0, 6.6$ Hz, 2H, O- CH_2-CH_2), 1.48 (dq, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.41 – 1.31 (m, 2H, Pip-4H).

APCI-MS[+]: $m/z = 248,2 [M+H]^+$

4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzaldehyd (23) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.2** aus **2** (1,99 g, 10,0 mmol), 4-Hydroxybenzaldehyd (2,46 g, 20,0 mmol), K_2CO_3 (5,48 g, 40,0 mmol) und KI (0,17 g, 1 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH_3 -ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 72 % (1,78 g)

Experimenteller Teil

Aussehen: gelbes Öl

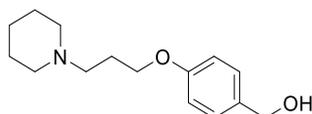
Summenformel: $C_{15}H_{21}NO_2$

Molekulargewicht: 247,34 g/mol

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (s, 1H, -CHO), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ph-2H, -6H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ph-3H, -5H), 4.11 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, O-CH₂), 2.42 – 2.24 (m, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2H, -6H), 1.87 (tt, $J = 6.7, 5.7$ Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.48 (p, $J = 5.8, 5.2$ Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.44 – 1.30 (m, 2H, Pip-4H).

ESI-MS[+]: $m/z = 248,5 [M+H]^+$

(4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)methanol (24) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.2** aus **2** (1,99 g, 10,0 mmol), 4-Hydroxymethylphenol (2,48 g, 20,0 mmol), K_2CO_3 (5,48 g, 40,0 mmol) und KI (0,17 g, 1 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH_3 -ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 80 % (1,97 g)

Aussehen: klares Öl

Summenformel: $C_{15}H_{23}NO_2$

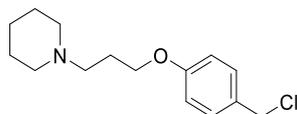
Molekulargewicht: 249,35 g/mol

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ph-2H, -6H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ph-3H, -5H), 4.59 (s, 2H, -CH₂OH), 3.96 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, O-CH₂), 2.50 – 2.34 (m, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2H, -6H), 2.01 – 1.88 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.59 (p, $J = 5.6$ Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.44 (td, $J = 7.4, 6.7, 3.5$ Hz, 2H, Pip-4H).

APCI-MS[+]: $m/z = 250,2 [M+H]^+$

Experimenteller Teil

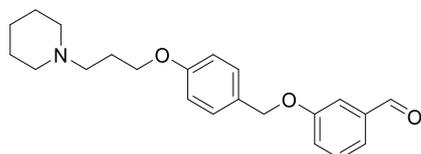
1-(3-(4-(Chlormethyl)phenoxy)propyl)piperidin (**25**) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **B.1** aus **24** (0,51 g, 2,0 mmol) und SOCl_2 (0,45 mL, 6,0 mmol). Die Substanz wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt verwendet.

| | |
|-------------------|---|
| Aussehen: | klares Öl |
| Summenformel: | $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClNO}$ |
| Molekulargewicht: | 267,80 g/mol |
| APCI-MS[+]: | $m/z = 269,1$ [M+H] ⁺ |

3-((4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzyl)oxy)benzaldehyd (**26**) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.2** aus **25** (0,54 g, 2,0 mmol), 3-Hydroxybenzaldehyd (0,49 g, 4,0 mmol), K_2CO_3 (1,11 g, 8,0 mmol) und KI (0,04 g, 0,2 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH_3 -ges. Methanol (98:2).

| | |
|-------------------|---|
| Ausbeute: | 67 % (0,47 g) |
| Aussehen: | gelbes Öl |
| Summenformel: | $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ |
| Molekulargewicht: | 353,46 g/mol |

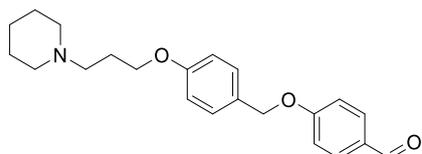
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.95 (s, 1H, -CHO), 7.47 – 7.42 (m, 3H, Benzaldehyd-2H, -5H, -6H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ph-2H, -6H), 7.06 – 7.02 (m, 1H, Benzaldehyd-4H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ph-3H, -5H), 5.03 (s, 2H, O- CH_2 -Ph), 3.97 (t,

Experimenteller Teil

$J = 6.2$ Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 2.64 – 2.50 (m, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2H, -6H), 1.97 (tt, $J = 6.7, 5.7$ Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.65 (p, $J = 5.8, 5.2$ Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.50 - 1.42 (m, 2H, Pip-4H).

APCI-MS[+]: $m/z = 354,2$ [M+H]⁺

4-((4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzyl)oxy)benzaldehyd (27) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.2** aus **25** (0,27 g, 1,0 mmol), 4-Hydroxybenzaldehyd (0,25 g, 2,0 mmol), K₂CO₃ (0,56 g, 4,0 mmol) und KI (0,01 g, 0,1 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 54 % (0,19 g)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₅H₂₁NO₂

Molekulargewicht: 353,46 g/mol

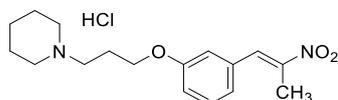
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.88 (s, 1 H, -CHO), 7.83 (m, 2H, Benzaldehyd-2H, -6H), 7.37 (m, 2H, Ph-2H, -6H), 7.00-7.06 (m, 4 H, Benzaldehyd-3H, -5H, Ph-3H, -5H) (s, 1H, -CHO), 5.33 (s, 2H, O-CH₂-Ph), 3.97 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 2.64 – 2.50 (m, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2H, -6H), 1.97 (tt, $J = 6.7, 5.7$ Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.65 (p, $J = 5.8, 5.2$ Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.50 - 1.42 (m, 2H, Pip-4H).

APCI-MS[+]: $m/z = 354,2$ [M+H]⁺

Experimenteller Teil

(E)-1-(3-(3-(2-Nitroprop-1-en-1-yl)phenoxy)propyl)piperidin Hydrochlorid (28) ^[modifiziert]

nach Frichert et al. 2016]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift E aus **22** (0,45 g, 1,8 mmol), Nitroethan (0,26 mL, 3,6 mmol) und Cyclohexylamin (0,4 mL, 3,6 mmol) in Essigsäure (4 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (99:1) und anschließend als HCl Salz aus Et₂O/iPrOH umkristallisiert.

Ausbeute: 57 % (0,35 g)

Aussehen: gelblicher Feststoff

Summenformel: C₁₇H₂₅ClN₂O₃

Molekulargewicht: 340,84 g/mol (304,39 g/mol als freie Base)

Schmelzpunkt: 112,4 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.09 (br, 1H, -CH-C-NO₂), 8.00 (s, 1H, -CH-C-NO₂), 7.47 – 7.29 (m, 1H, Ph-5H), 7.09 – 7.01 (m, 1H, Ph-4H), 7.00 – 6.82 (m, 2H, Ph-2H, -6H), 4.11 (t, J = 5.5 Hz, 2H, O-CH₂), 3.79 – 3.47 (m, 2H, Pip-2H_{äq}, Pip-6H_{äq}), 3.20 (m, 2H, 1-Pip-CH₂), 2.73 (m, 2H, Pip-2H_{ax}, Pip-6H_{ax}), 2.48 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 2.42 (s, 3H, -CH₃), 2.13 – 1.79 (m, 5H, Pip-3H, Pip-4H_{äq}, Pip-5H), 1.61 – 1.33 (m, 1H, Pip-4H_{ax}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.5 (Ph-C1), 148.1 (-CH-C-NO₂), 133.8 (Ph-C3), 133.2 (-CH-C-NO₂), 130.2 (Ph-C5), 122.8 (Ph-C6), 116.2 (Ph-C4), 115.8 (Ph-C2), 65.6 (O-CH₂), 55.7 (1-Pip-C), 54.0 (Pip-C2, -C6), 24.1 (O-CH₂-C), 22.7 (Pip-C3, -C5), 22.3 (Pip-C4), 14.3 (-CH₃).

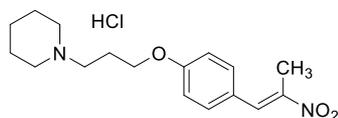
LC-MS Analyse: Reinheit 99,33 %, Retentionszeit: 14,8 min,

ESI-MS[+]: 305,1 [M+H]⁺ (Methode 2)

Experimenteller Teil

(E)-1-(3-(4-(2-Nitroprop-1-en-1-yl)phenoxy)propyl)piperidin Hydrochlorid (29) ^[modifiziert]

nach Frichert et al. 2016]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift E aus **23** (0,45 g, 1,8 mmol), Nitroethan (0,26 mL, 3,6 mmol) und Cyclohexylamin (0,4 mL, 3,6 mmol) in Essigsäure (4 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (99:1) und anschließend als HCl Salz aus Et₂O/iPrOH umkristallisiert.

Ausbeute: 86 % (0,53 g)

Aussehen: gelblicher Feststoff

Summenformel: C₁₇H₂₅ClN₂O₃

Molekulargewicht: 340,84 g/mol (304,39 g/mol als freie Base)

Schmelzpunkt: 156,3 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.32 (s, 1H, NH⁺), 8.06 (s, 1H, -CH-C-NO₂), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph-3H, -5H), 7.04 – 6.81 (m, 2H, Ph-2H, -6H), 4.17 (t, J = 5.5 Hz, 2H, O-CH₂), 3.87 – 3.44 (m, 2H, Pip-2H_{äq}, Pip-6H_{äq}), 3.19 (p, J = 5.2 Hz, 2H, 1-Pip-CH₂), 2.70 (q, J = 11.4, 10.2 Hz, 2H, Pip-2H_{ax}, Pip-6H_{ax}), 2.52 (dd, J = 10.8, 5.1 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H, -CH₃), 2.46 – 2.16 (m, 2H, Pip-3H_{äq}, Pip-5H_{äq}), 1.89 (d, J = 16.4 Hz, 3H, Pip-3H_{ax}, Pip-4H_{äq}, Pip-5H_{ax}), 1.61 – 1.33 (m, 1H, Pip-4H_{ax}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.7 (Ph-C1), 145.9 (-CH-C-NO₂), 133.5 (-CH-C-NO₂), 132.1 (Ph-C3, -C5), 125.1 (Ph-C4), 114.8(Ph-C2, -C6), 65.1 (O-CH₂), 55.0 (1-Pip-C), 53.5 (Pip-C2, -C6), 23.8 (O-CH₂-C), 22.6 (Pip-C3, -C5), 21.9 (Pip-C4), 14.0 (-CH₃).

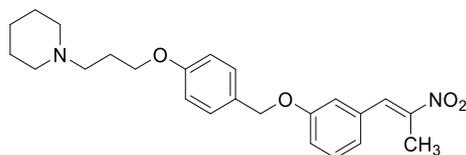
LC-MS Analyse: Reinheit 99,38 %, Retentionszeit: 14,7 min,

ESI-MS[+]: 305,1 [M+H]⁺ (Methode 2)

Experimenteller Teil

(*E*)-1-(3-(4-((3-(2-Nitroprop-1-en-1-yl)phenoxy)methyl)phenoxy)propyl)piperidin (30)

[modifiziert nach Frichert et al. 2016]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift E aus **26** (0,47 g, 1,3 mmol), Nitroethan (0,19 mL, 2,6 mmol) und Cyclohexylamin (0,29 mL, 2,6 mmol) in Essigsäure (3 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (99:1)

Ausbeute: 43 % (0,23 g)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₂₄H₃₀N₂O₄

Molekulargewicht: 410,51 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ph-5*H*), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph'-2*H*, -6*H*), 7.06 – 6.97 (m, 3H, Ph-2*H*, -4*H*, -6*H*), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph'-3*H*, -5*H*), 5.01 (s, 2H, O-CH₂-Ph), 4.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂), 2.54 – 2.34 (m, 9H, 1-Pip-CH₂, Pip-2*H*, -6*H*, -CH₃), 2.05 – 1.91 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.60 (p, *J* = 5.6 Hz, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.45 (td, *J* = 6.4, 3.4 Hz, 2H, Pip-4*H*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.2 (Ph-C1), 159.1 (Ph'-C1), 148.1 (-CH-C-NO₂), 133.8 (Ph-C3), 133.6 (-CH-C-NO₂), 130.1(Ph'-C4), 129.3 (Ph'-C3, -C5), 128.4 (Ph-C5), 122.7(Ph-C4), 116.6 (Ph-C2), 116.5 (Ph-C6), 114.8 (Ph'-C2, -C6), 70.2 (O-CH₂-Ph), 66.7 (O-CH₂), 56.1 (1-Pip-C), 54.8 (Pip-C2, -C6), 26.9 (O-CH₂-C), 26.0 (Pip-C3, -C5), 24.5 (Pip-C4), 14.2 (-CH₃).

ESI-MS[+]: 411,6 [M+H]⁺

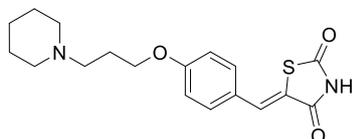
CHN berechnet: C 70,22 H 7,37 N 6,82

gefunden: C 70,39 H 7,43 N 6,59

5.3.3 Thiazolderivate

5.3.3.1 Thiazolidine

(Z)-5-(4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzyliden)thiazolidin-2,4-dion (31) ^[Sander et al. 2010]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **F** aus **23** (1,00 g, 4,0 mmol), 2,4-Thiazolidindion (0,49 g, 4,4 mmol), Piperidin (0,25 mL) und Essigsäure (0,25 mL). Das Rohprodukt wurde mit Methanol gewaschen.

Ausbeute: 73 % (1,01 g)

Aussehen: beiger Feststoff

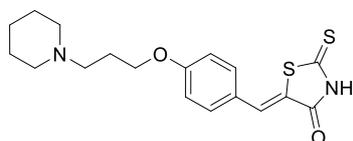
Summenformel: C₁₈H₂₂N₂O₃S

Molekulargewicht: 346,45 g/mol

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph-2*H*, -6*H*), 7.42 (s, 1H, CH=C), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph-3*H*, -5*H*), 4.07 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, O-CH₂), 2.84 – 2.72 (m, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2*H*, -6*H*), 2.00 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.61 (m, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.46 (m, 2H, Pip-4*H*).

APCI-MS[+]: *m/z* = 347,1 [M+H]⁺

(Z)-5-(4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzyliden)-2-thioxothiazolidin-4-on (32) ^[Sander et al. 2010]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **F** aus **23** (1,00 g, 4,0 mmol), Rhodanin (0,59 g, 4,4 mmol), Piperidin (0,25 mL) und Essigsäure (0,25 mL). Das Rohprodukt wurde mit Methanol gewaschen.

Ausbeute: 50 % (0,79 g)

Aussehen: beiger Feststoff

Summenformel: C₁₈H₂₂N₂O₂S₂

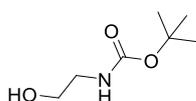
Experimenteller Teil

Molekulargewicht: 362,51 g/mol

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.37 (d, 2H, $^3J = 8.8$ Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.07 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.97 (d, 2H, $^3J = 8.8$ Hz, Ph-2-H, -6-H), 4.09 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, O- CH_2), 3.09-3.14 (m, 6H, 1-Pip- CH_2 , Pip-2H, -6H), 2.09 (m, 2H, O- CH_2 - CH_2), 1.71 (m, 4H, Pip-3H, -5H), 1.52 (m, 2H, Pip-4H).

APCI-MS[+]: $m/z = 363,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

***N*-tert-Butyloxycarbonylethanolamin (33)** [modifiziert nach Upadhyaya et al. 2007]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **G** aus Ethanolamin (0,60 mL, 10,0 mmol), Boc_2O (2,4 mL, 11,0 mmol), und Amidosulfonsäure (0,10 g, 1,0 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Hexan und Ethylacetat (9:1).

Ausbeute: 98 % (1,01 g)

Aussehen: farbloses Öl

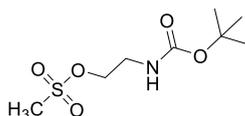
Summenformel: $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3$

Molekulargewicht: 161,20 g/mol

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.34 – 4.14 (m, 2H, - CH_2 -OH), 3.96 – 3.74 (m, 2H, CH_2 -NH), 1.46 (s, 9H, -Boc).

APCI-MS[+]: $m/z = 162,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

2-(*N*-tert-Butoxycarbonyl)amino)ethylmethansulfonat (34) [Crossland et al.1970]

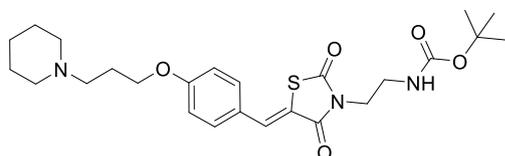


Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **H** aus **33** (0,80 g, 5,0 mmol), Triethylamin (1,04 mL, 7,5 mmol) und Methansulfonsäurechlorid (0,43 mL, 5,5 mmol). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt verwendet.

Experimenteller Teil

| | |
|-------------------|--|
| Ausbeute: | quant. |
| Aussehen: | gelbliches Öl |
| Summenformel: | C ₈ H ₁₇ NO ₅ S |
| Molekulargewicht: | 239,29 g/mol |
| APCI-MS[+]: | m/z = 240,1 [M+H] ⁺ |

***N*-tert-Butyl-(*Z*)-(2-(2,4-dioxo-5-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)benzyliden)thiazolidin-3-yl)ethyl)carbammat (35)** [Sander et al.2010]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.1** aus **31** (0,69 g, 2,0 mmol), **34** (0,96 g, 4,0 mmol), K₂CO₃ (0,83 g, 6,0 mmol) und KI (0,07 g, 0,4 mmol). Die säulenchromatographische Vorreinigung vor der Boc-Entschützung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (99:1).

| | |
|-------------------|---|
| Ausbeute: | 53 % (0,52 g) |
| Aussehen: | farbloses Öl |
| Summenformel: | C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₅ S |
| Molekulargewicht: | 489,63 g/mol |

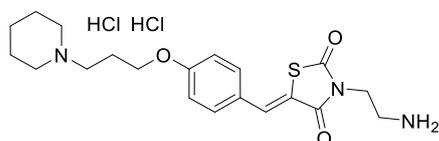
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH=C), 7.39 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 2H, Ph-2*H*, -6*H*), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ph-3*H*, -5*H*), 4.09 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, O-CH₂), 3.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂-Thia), 3.38 (q, *J* = 7.0, 6.0 Hz, 2H, CH₂-NHBoc), 3.06 – 2.75 (m, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2*H*, -6*H*), 2.30 (dq, *J* = 11.8, 5.9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.90 (p, *J* = 5.8 Hz, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Pip-4*H*), 1.35 (s, 9H, -Boc).

| | |
|-------------|--------------------------------|
| APCI-MS[+]: | m/z = 490,2 [M+H] ⁺ |
|-------------|--------------------------------|

Experimenteller Teil

(Z)-3-(2-Aminoethyl)-5-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)benzyliden)thiazolidin-2,4-dion

Dihydrochlorid (36) [Li et al. 2009]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **G.2** aus **35** (0,49 g, 1,0 mmol) und 1M HCl in 1,4-Dioxan (20 mL). Das Rohprodukt aus Isopropanol umkristallisiert

| | |
|-------------------|---|
| Ausbeute: | 97 % (0,46 g) |
| Aussehen: | weißer Feststoff |
| Summenformel: | C ₂₀ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ O ₃ S |
| Molekulargewicht: | 462,43 g/mol (389,51 g/mol als freie Base) |
| Schmelzpunkt: | 265,1 – 267,9 °C |

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.91 (s, 1H, CH=C), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph-2H, -6H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph-3H, -5H), 4.20 (t, J = 5.7 Hz, 2H, O-CH₂), 4.07 (m, 2H, CH₂-Thia), 3.61 (m, 2H, CH₂-NH₂), 3.35 (m, 2H, Pip-2H_{äq}, Pip-6H_{äq}), 3.26 (t, J = 5.7 Hz, 2H, 1-Pip-CH₂), 2.99 (t, J = 11.8 Hz, 2H, Pip-2H_{ax}, Pip-6H_{ax}), 2.30 (dq, J = 11.3, 5.8 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 2.02 – 1.75 (m, 5H, Pip-3H, Pip-4H_{äq}, Pip-5H), 1.63 - 1.44 (m, 1H, Pip-4H_{ax}).

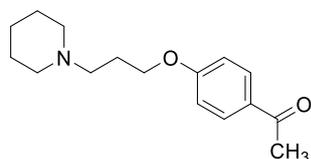
¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 169.7 (Thia-C4), 168.0 (Thia-C2), 162.0 (Ph-C4), 135.0 (Ph-C2, -C6), 133.6 (CH=C), 127.6 (Ph-C1), 119.7 (Thia-C5), 116.5 (Ph-C3, -C5), 66.5 (O-CH₂), 55.8 (1-Pip-C), 54.5 (Pip-C2, -C6), 40.2 (CH₂-Thia), 39.3 (CH₂-NH₂), 25.2 (O-CH₂-C), 24.3 (Pip-C3, -C5), 22.7 (Pip-C4).

| | |
|----------------|------------------------------|
| ESI-MS[+]: | 390,2 [M+H] ⁺ |
| CHN berechnet: | C 51,95 H 6,32 N 9,09 S 6,93 |
| gefunden: | C 51,73 H 6,58 N 8,80 S 6,63 |

Experimenteller Teil

5.3.3.2 Thiazole

1-(4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)ethan-1-on (37) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.2** aus **2** (1,99 g, 10,0 mmol), 4-Hydroxyacetophenon (2,73 g, 20,0 mmol), K₂CO₃ (5,48 g, 40,0 mmol) und KI (0,17 g, 1,0 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 68 % (1,77 g)

Aussehen: klares Öl

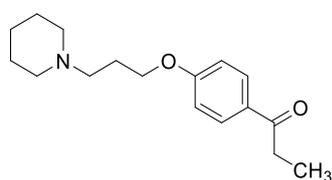
Summenformel: C₁₆H₂₃NO₂

Molekulargewicht: 261,35 g/mol

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ph-2*H*, -6*H*), 7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ph-3*H*, -5*H*), 4.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂), 2.51 (s, 3H, -CH₃), 2.42 – 2.32 (m, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2*H*, -6*H*), 2.01 – 1.88 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.49 (p, *J* = 5.6 Hz, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.38 (q, *J* = 7.6, 6.4, Hz, 2H, Pip-4*H*).

APCI-MS[+]: *m/z* = 262,2 [M+H]⁺

1-(4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)propan-1-on (38) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.2** aus **2** (1,99 g, 10,0 mmol), 4-Hydroxypropiophenon (3,00 g, 20,0 mmol), K₂CO₃ (5,48 g, 40,0 mmol) und KI (0,17 g, 1,0 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (98:2).

Experimenteller Teil

Ausbeute: 74 % (2,03 g)

Aussehen: klares Öl

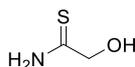
Summenformel: C₁₇H₂₅NO₂

Molekulargewicht: 275,39 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ph-2*H*, -6*H*), 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ph-3*H*, -5*H*), 4.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂), 2.97 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH₂CH₃), 2.43 – 2.22 (m, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2*H*, -6*H*), 1.93 – 1.80 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.49 (p, *J* = 5.8 Hz, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.44 (td, *J* = 7.4, 6.7, 3.5 Hz, 2H, Pip-4*H*) 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH₂CH₃).

APCI-MS[+]: *m/z* = 276,2 [M+H]⁺

2-Hydroxyethanthioamid (39) ^[Bagley et al. 2004]



Zu einer Lösung von Glycolnitril (0,75 mL, 10 mmol, 70 % in H₂O) in MeOH wurde (NH₄)₂S (0,68 g, 10 mmol) zugegeben und für 15 min im Mikrowellenreaktor bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wurde anschließend mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt verwendet.

Ausbeute: quant.

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₂H₅NOS

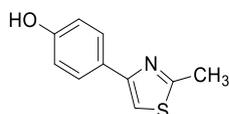
Molekulargewicht: 91,13 g/mol

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.73 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, -CH₂), 2.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, -OH), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, -NH₂).

APCI-MS[+]: *m/z* = 92,1 [M+H]⁺

Experimenteller Teil

4-(2-Methylthiazol-4-yl)phenol (40) [modifiziert nach Clive et al. 2003]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **I** und **J** aus 4-Hydroxyacetophenon (0,68 g, 5 mmol), Br₂ (0,26 mL, 5 mmol), Thioacetamid (0,38 g, 10 mmol) und K₂CO₃ (0,93 g, 6,7 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und Methanol (95:5).

Ausbeute: 75 % (0,71 g)

Aussehen: gelber Feststoff

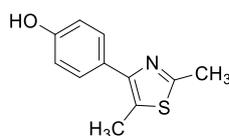
Summenformel: C₁₀H₉NOS

Molekulargewicht: 191,25 g/mol

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.56 (s, 1H, Thiazol-*H*5), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ph-3*H*, -5*H*), 7.63 (s, 1H, -*OH*), 6.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ph-2*H*, -6*H*), 2.68 (s, 3H, -*CH*₃).

APCI-MS[+]: *m/z* = 192,1 [M+H]⁺

4-(2,5-Dimethylthiazol-4-yl)phenol (41) [modifiziert nach Clive et al. 2003]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **I** und **J** aus 4-Hydroxypropiophenon (1,50 g, 10 mmol), Br₂ (0,52 mL, 10 mmol), Thioacetamid (0,76 g, 10 mmol) und K₂CO₃ (1,86 g, 13,4 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und Methanol (95:5).

Ausbeute: 85 % (1,72 g)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₁H₁₁NOS

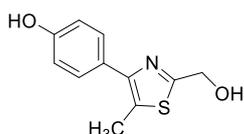
Experimenteller Teil

Molekulargewicht: 205,28 g/mol

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ph-3H, -5H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ph-2H, -6H), 2.61 (s, 3H, - CH_3), 2.39 (s, 3H, - CH_3).

APCI-MS[+]: $m/z = 206,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

4-(2-(Hydroxymethyl)-5-methylthiazol-4-yl)phenol (42) [modifiziert nach Clive et al. 2003]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **I** und **J** aus 4-Hydroxypropiophenon (0,75 g, 5,0 mmol), Br_2 (0,26 mL, 5,0 mmol), **39** (0,45 g, 5,0 mmol) und K_2CO_3 (0,93 g, 6,7 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und Methanol (95:5).

Ausbeute: 21 % (0,23 g)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$

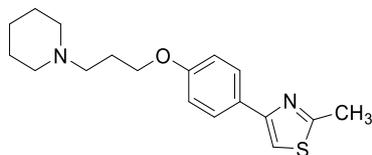
Molekulargewicht: 221,27 g/mol

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph-3H, -5H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph-2H, -6H), 4.76 (s, 2H, 2-Thia- CH_2OH), 2.44 (s, 3H, - CH_3).

APCI-MS[+]: $m/z = 222,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Experimenteller Teil

2-Methyl-4-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)thiazol (43) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.2** aus **40** (0,13 g, 0,66 mmol), **2** (0,07 g, 0,44 mmol), K_2CO_3 (0,27 g, 1,98 mmol) und KI (0,01 g, 0,04 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH_3 -ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 78 % (0,16 g)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: $C_{18}H_{24}N_2OS$

Molekulargewicht: 316,46 g/mol

Schmelzpunkt: 67,8 - 69,1 °C

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ph-3H, -5H), 7.07 (s, 1H, Thia-5H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ph-2H, -6H), 3.96 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, O- CH_2), 2.68 (s, 3H, 2-Thia- CH_3), 2.49 – 2.17 (m, 6H, 1-Pip- CH_2 , Pip-2H, -6H), 1.91 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, O- CH_2 - CH_2), 1.52 (p, $J = 5.7$ Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.37 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H, Pip-4H).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7 (Thia-C2), 159.1 (Ph-C4), 155.1 (Thia-C4), 127.6 (Ph-C2, -C6), 127.5 (Ph-C1), 114.8 (Ph-C3, -C5), 110.5 (Thia-C5), 66.7 (O- CH_2), 56.1 (1-Pip-C), 54.8 (Pip-C2, -C6), 27.0 (O- CH_2 -C), 26.1 (Pip-C3, -C5), 24.6 (Pip-C4), 19.4 (2-Thia- CH_3).

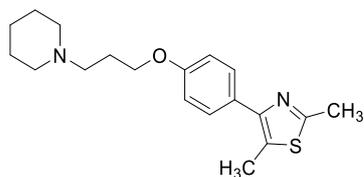
APCI-MS[+]: $m/z = 317,5 [M+H]^+$

CHN berechnet: C 68,32 H 7,64 N 8,85 S 10,13

gefunden: C 68,18 H 7,65 N 8,55 S 10,45

Experimenteller Teil

2,5-Dimethyl-4-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)thiazol (44) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.2** aus **41** (0,41 g, 2,0 mmol), **2** (0,22 g, 1,32 mmol), K_2CO_3 (0,83 g, 5,98 mmol) und KI (0,02 g, 0,13 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH_3 -ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 77 % (0,51 g)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: $C_{18}H_{24}N_2OS$

Molekulargewicht: 330,49 g/mol

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 – 7.39 (m, 2H, Ph-3H, -5H), 7.09 – 6.83 (m, 2H, Ph-2H, -6H), 4.04 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, O- CH_2), 2.66 (s, 3H, 2-Thia- CH_3), 2.47 (s, 3H, 5-Thia- CH_3), 2.55 – 2.22 (m, 6H, 1-Pip- CH_2 , Pip-2H, -6H), 2.20 – 1.84 (m, 2H, O- CH_2 - CH_2), 1.60 (p, $J = 5.6$ Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.50 – 1.37 (m, 2H, Pip-4H).

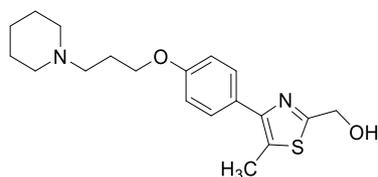
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.0 (Thia-C2), 158.4 (Ph-C4), 150.3 (Thia-C4), 129.8 (Ph-C2, -C6), 127.6 (Ph-C1), 126.3 (Thia-C5), 114.4 (Ph-C3, -C5), 66.5 (O- CH_2), 56.1 (1-Pip-C), 54.6 (Pip-C2, -C6), 26.5 (O- CH_2 -C), 25.6 (Pip-C3, -C5), 24.3 (Pip-C4), 18.9 (2-Thia- CH_3), 12.5 (5-Thia- CH_3).

LC-MS Analyse: Reinheit 96,49 %, Retentionszeit: 14,9 min,

ESI-MS[+]: 331,21 $[M+H]^+$ (Methode 2)

Experimenteller Teil

(5-Methyl-4-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)thiazol-2-yl)methanol (45) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.2** aus **42** (0,23 g, 1,0 mmol), **2** (0,30 g, 1,5 mmol), K_2CO_3 (0,41 g, 3,0 mmol) und KI (0,03 g, 0,15 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH_3 -ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 80 % (0,26 g)

Aussehen: gelbes Öl

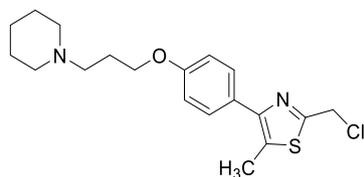
Summenformel: $C_{19}H_{26}N_2O_2S$

Molekulargewicht: 330,49 g/mol

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ph-3H, -5H), 6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ph-2H, -6H), 4.82 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H, 2-Thia- CH_2OH), 3.95 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, O- CH_2), 2.53 – 2.33 (m, 9H, 1-Pip- CH_2 , Pip-2H, -6H, 5-Thia- CH_3), 1.87 – 1.73 (m, 2H, O- CH_2-CH_2), 1.61 (p, $J = 5.4$ Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.47 – 1.37 (m, 2H, Pip-4H).

ESI-MS[+]: 331,21 $[M+H]^+$

2-(Chlormethyl)-5-methyl-4-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)thiazol (46) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



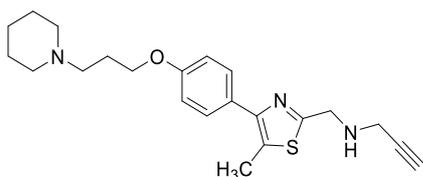
Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **B.1** aus **45** (0,23 g, 0,7 mmol) und $SOCl_2$ (0,20 mL, 2,5 mmol). Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt verwendet.

Aussehen: gelbliches Öl

Experimenteller Teil

| | |
|-------------------|---|
| Summenformel: | C ₁₉ H ₂₅ ClN ₂ OS |
| Molekulargewicht: | 364,93 g/mol |
| APCI-MS[+]: | m/z = 365,2 [M+H] ⁺ |

N-((5-Methyl-4-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)thiazol-2-yl)methyl)prop-2-yn-1-amin
(47) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach modifizierter Vorschrift **A.1** aus **46** (0,26 g, 0,7 mmol), Propargylamin (0,15 mL, 2,4 mmol), ohne zusätzliche Base in DMF im Mikrowellenreaktor. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 36 % (0,09 g)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₂₂H₂₉N₃OS

Molekulargewicht: 383,55 g/mol

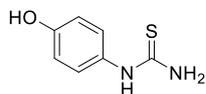
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ph-3*H*, -5*H*), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ph-2*H*, -6*H*), 4.08 (s, 2H, 2-Thia-CH₂), 3.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂), 3.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, -NH-CH₂-C-CH), 2.49 – 2.26 (m, 9H, 1-Pip-CH₂, Pip-2*H*, -6*H*, 5-Thia-CH₃), 2.18 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, -NH-CH₂-C-CH), 1.98 – 1.85 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.57 – 1.45 (m, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.42 – 1.30 (m, 2H, Pip-4*H*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.8 (Thia-C2), 158.5 (Ph-C4), 150.7 (Thia-C4), 129.7 (Ph-C2, -C6), 127.7 (Ph-C1), 126.8 (Thia-C5), 114.4 (Ph-C3, -C5), 81.5 (-NH-CH₂-C-CH), 72.1 (-NH-CH₂-C-CH), 66.6 (O-CH₂), 56.1 (1-Pip-C), 54.7 (Pip-C2, -C6), 49.7 (2-Thia-CH₂-NH), 37.7 (-NH-CH₂-C-CH), 26.9 (O-CH₂-C), 26.0 (Pip-C3, -C5), 24.5 (Pip-C4), 12.8 (5-Thia-CH₃).

APCI-MS[+]: 384,2 [M+H]⁺

5.3.3.3 Benzothiazole

1-(4-Hydroxyphenyl)thioharnstoff (48) ^[Li et al. 2017]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **K** aus 4-Aminophenol (1.1 g, 10 mmol), HCl konz. (0,9 mL) und KSCN (0,97 g, 10 mmol). Das Rohprodukt wurde mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 93 % (1,56 g)

Aussehen: beiger Feststoff

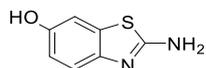
Summenformel: C₇H₈N₂OS

Molekulargewicht: 168,21 g/mol

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.39 (s, 1H, -OH), 9.36 (s, 1H, -NH), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ph-3*H*, -5*H*), 6.78 – 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ph-2*H*, -6*H*).

APCI-MS[+]: *m/z* = 169,2 [M+H]⁺

2-Amino-benzothiazol-6-ol (49) ^[Li et al. 2017]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **L** aus **48** (0,84 g, 5 mmol) und Brom (0,13 mL, 5 mmol). Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 78 % (0,64 g)

Aussehen: gelblicher Feststoff

Summenformel: C₇H₆N₂OS

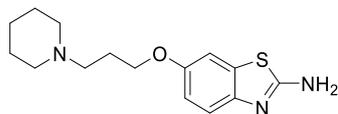
Molekulargewicht: 166,20 g/mol

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H, -OH), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Bzthia-4*H*), 7.08 (s, 2H, -NH₂), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, Bzthia-7*H*), 6.66 (dd, *J* = 2.6, 8.6 Hz, 1H, Bzthia-5*H*).

APCI-MS[+]: *m/z* = 167,1 [M+H]⁺

Experimenteller Teil

6-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzo[d]thiazol-2-amin (50) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.2** aus **49** (0,58 g, 3,5 mmol), **2** (0,79 g, 4,0 mmol), K_2CO_3 (1,45 g, 10,5 mmol) und KI (0,07 g, 0,4 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH_3 -ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 72 % (0,73 g)

Aussehen: beiger Feststoff

Summenformel: $C_{15}H_{21}N_3OS$

Molekulargewicht: 291,41 g/mol

Schmelzpunkt: 150,9 °C

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Bzthia-4H), 7.07 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, Bzthia-7H), 6.84 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, Bzthia-5H), 3.95 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, O- CH_2), 2.77 (s, 2H, - NH_2), 2.64 – 2.31 (m, 6H, 1-Pip- CH_2 , Pip-2H, -6H), 2.12 – 1.84 (m, 2H, O- CH_2-CH_2), 1.59 (p, $J = 5.7$ Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.43 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H, Pip-4H).

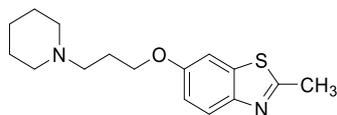
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.0 (Bzthia-C2), 154.9 (Bzthia-C6), 146.0 (Bzthia-C3a), 132.2 (Bzthia-C7a), 119.3 (Bzthia-C4), 114.3 (Bzthia-C5), 106.3 (Bzthia-C7), 67.3 (O- CH_2), 56.1 (1-Pip-C), 54.6 (Pip-C2, -C6), 26.6 (O- CH_2-C), 25.6 (Pip-C3, -C5), 24.2 (Pip-C4).

LC-MS Analyse: Reinheit 96,64 %, Retentionszeit: 12,9 min,

ESI-MS[+]: 292,13 $[M+H]^+$ (Methode 2)

Experimenteller Teil

2-Methyl-6-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)benzo[d]thiazol (51) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift A.2 aus 2-Methylbenzothiazol (1,65 g, 10.0 mmol), **2** (0,99 g, 5,0 mmol), K₂CO₃ (2,76 g, 20,0 mmol) und KI (0,17 g, 1,0 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 77 % (1,12 g)

Aussehen: gelbes Öl

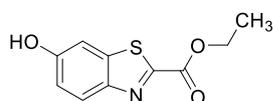
Summenformel: C₁₆H₂₂N₂OS

Molekulargewicht: 290,43 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, Bzthia-4*H*), 7.06 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, Bzthia-7*H*), 6.83 (dt, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H, Bzthia-5*H*), 3.95 (td, *J* = 6.2, 1.6 Hz, 2H, O-CH₂), 3.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H, -CH₃), 2.49 (dd, *J* = 18.2, 9.2 Hz, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2*H*, -6*H*), 2.18 – 1.87 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.60 (p, *J* = 6.1, 5.7 Hz, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.43 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, Pip-4*H*).

APCI-MS[+]: *m/z* = 291,2 [M+H]⁺

2-Ethylcarboxylat-benzothiazol-6-ol- (52) [Ciuffreda et al. 2013]



Zu einer Lösung von 1,4-Benzochinon (2,0 g, 18,4 mmol) in MeOH (40 mL) wurde unter Eiskühlung eine Lösung von L-Cystein Ethylester Hydrochlorid (3,7 g, 18,4 mmol) in MeOH (20 mL) zugegeben und die Reaktion wurde 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in ⁱPrOH (120 mL) aufgenommen. Unter Eiskühlung wurde eine 1M wässrige Lösung von K₃Fe(CN)₆ (72,0 mL) und 4M wässrige Lösung von NaOH (5,0 mL) zugegeben und die Reaktion für weitere 2h gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert

Experimenteller Teil

und das Filtrat mit Ethylacetat extrahiert, mit Wasser und ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Elutionsmittel aus n-Hexan und Ethylacetat (2:1).

Ausbeute: 58 % (2,37 g)

Aussehen: dunkelbrauner Feststoff

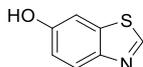
Summenformel: $C_{10}H_9NO_3S$

Molekulargewicht: 223,25 g/mol

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (dd, $J = 9.0, 0.6$ Hz, 1H, Bzthia-4H), 7.32 (dd, $J = 2.5, 0.6$ Hz, 1H Bzthia-7H), 7.09 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H Bzthia-5H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $-CH_2$), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $-CH_3$).

APCI-MS[+]: $m/z = 224,1 [M+H]^+$

Thiazol-6-ol (53) [Ciuffreda et al. 2013]



Zu einer Lösung von **52** (1,0 g, 4,5 mmol) in Ethylacetat wurde mit 2 M NaOH (50 mL) zugesetzt, die wässrige Phase mit 3 M HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Beim Verdampfen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer bei 60 °C carboxylierte die instabile Carbonsäure zu dem gewünschten Produkt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und Methanol (95:5).

Ausbeute: 74 % (0,11 g)

Aussehen: gelblicher Feststoff

Summenformel: C_7H_5NOS

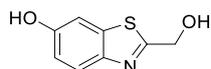
Molekulargewicht: 151,18 g/mol

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H, Bzthia-2H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Bzthia-4H), 7.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, Bzthia-7H), 7.01 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H, Bzthia-5H).

APCI-MS[+]: $m/z = 152,1 [M+H]^+$

Experimenteller Teil

2-(Hydroxymethyl)benzo[d]thiazol-6-ol (**54**) [Costa et al. 2006]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **M** aus **52** (1,11 g, 4,5 mmol), NaBH₄ (1,02 g, 26,9 mmol) und MeOH. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und Methanol (95:5).

Ausbeute: 93 % (0,76 g)

Aussehen: gelber Feststoff

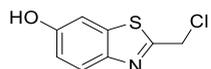
Summenformel: C₈H₇NO₂S

Molekulargewicht: 181,21 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Bzthia-4*H*), 7.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, Bzthia-7*H*), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, Bzthia-5*H*), 6.62 (s, 1H, Ph-OH), 4.60 (s, 2H, -CH₂-OH), 3.35 (s, 1H, -CH₂-OH).

APCI-MS[+]: *m/z* = 182,0 [M+H]⁺

2-(Chlormethyl)benzo[d]thiazol-6-ol (**55**) [modifiziert nach Florio und Troisi 1992]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **B.1** aus **54** (0,27 g, 1,5 mmol) und SOCl₂ (0,32 mL, 4,5 mmol). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: quant.

Aussehen: gelbes Öl

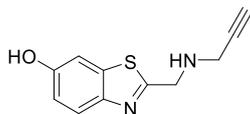
Summenformel: C₈H₆ClNOS

Molekulargewicht: 199,65 g/mol

APCI-MS[+]: *m/z* = 200,1 [M+H]⁺

Experimenteller Teil

2-(Prop-2-yn-1-amino)methyl)benzo[d]thiazol-6-ol (56) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.1** aus **55** (0,30 g, 1,5 mmol), Propargylamin (0,60 mL, 9,0 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und Methanol (95:5).

Ausbeute: 34 % (0,11 g)

Aussehen: gelblicher Feststoff

Summenformel: C₁₁H₁₀N₂OS

Molekulargewicht: 218,27 g/mol

Schmelzpunkt: 141,0 °C

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Bzthia-4*H*), 7.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, Bzthia-7*H*), 6.96 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H, Bzthia-5*H*), 4.21 (s, 2H, Ar-CH₂-NH), 3.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, CH₂-C-CH), 2.63 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH₂-C-CH).

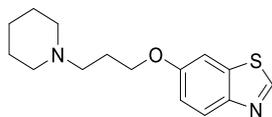
¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 170.9 (Bzthia-C2), 156.9 (Bzthia-C6), 147.6 (Bzthia-C3a), 137.6 (Bzthia-C7a), 123.6 (Bzthia-C4), 116.7 (Bzthia-C5), 107.6 (Bzthia-C7), 81.9 (CH₂-C-CH), 73.5 (CH₂-C-CH), 50.3 (Ar-CH₂-NH), 38.1 (CH₂-C-CH).

LC-MS Analyse: Reinheit 96,03 %, Retentionszeit: 7,8 min,

ESI-MS[+]: 218,93 [M+H]⁺ (Methode 3)

Experimenteller Teil

6-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzo[d]thiazol (57) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift A.2 aus **53** (0,11 g, 3,3 mmol), **2** (0,69 g, 3,5 mmol), K₂CO₃ (1,38 g, 10,0 mmol) und KI (0,06 g, 0,35 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 76 % (0,69 g)

Aussehen: weißer Feststoff

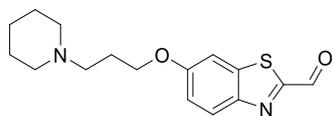
Summenformel: C₁₅H₂₀N₂OS

Molekulargewicht: 276,40 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H, Bzthia-2H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, Bzthia-4H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, Bzthia-7H), 7.10 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H, Bzthia-5H), 4.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂), 2.55 – 2.33 (m, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2H, -6H), 2.06 – 1.95 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.64 – 1.54 (p, *J* = 5.7 Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.44 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H, Pip-4H).

APCI-MS[+]: *m/z* = 277,2 [M+H]⁺

6-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzo[d]thiazol-2-carbaldehyd (58) [Hrobárik et al. 2005]



Zu einer Lösung von **57** (0,69 g, 2,5 mmol) in 15 mL THF bei -78 °C wurde tropfenweise *n*-BuLi (1,66 mL 1.6 M in Hexan, 2.7 mmol) zugegeben, sodass die Temperatur -70 °C nicht überschreitet. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 30 min bei -78 °C gerührt und mit DMF (0,19 mL, 2,5 mmol) in 1 mL THF versetzt. Nach 1,5 bei -78 °C wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und mit konz. NH₄Cl gequencht. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Et₂O extrahiert, mit MgSO₄ anh. Getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

Experimenteller Teil

Ausbeute: 98 % (0,75 g)

Aussehen: gelbes Öl

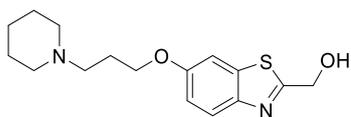
Summenformel: C₁₆H₂₀N₂O₂S

Molekulargewicht: 304,41 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.05 (s, 1H, -CHO), 8.14 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, Bzthia-4*H*), 7.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, Bzthia-7*H*), 7.26 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H, Bzthia-5*H*), 4.12 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, O-CH₂), 2.37 (dt, *J* = 18.2, 6.2 Hz, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2*H*, -6*H*), 1.98 – 1.82 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.48 (p, *J* = 5.2 Hz, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.36 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H, Pip-4*H*).

APCI-MS[+]: *m/z* = 305,2 [M+H]⁺

(6-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzo[d]thiazol-2-yl)methanol (59) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.2** aus **2** (0,66 g, 3,3 mmol), **54** (0,49 g, 2,7 mmol), K₂CO₃ (1,12 g, 8,1 mmol) und KI (0,06 g, 0,33 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 84 % (0,69 g)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₆H₂₂N₂O₂S

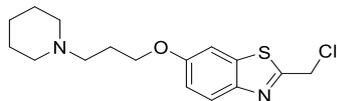
Molekulargewicht: 306,42 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, Bzthia-4*H*), 7.20 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, Bzthia-7*H*), 6.97 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H, Bzthia-5*H*), 4.97 (s, 2H, Ar-CH₂-OH), 3.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂), 2.53 – 2.25 (m, 6H, 1-Pip-CH₂, Pip-2*H*, -6*H*), 2.08 – 1.80 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.60 (p, *J* = 5.7 Hz, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.51 – 1.33 (m, 2H, Pip-4*H*).

APCI-MS[+]: *m/z* = 307,2 [M+H]⁺

Experimenteller Teil

2-(Chlormethyl)-6-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)benzo[d]thiazol (60) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



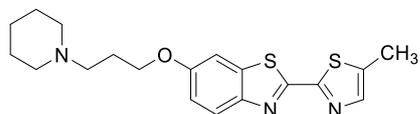
Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **B.1** aus **59** (0,69 g, 2,3 mmol) und SOCl_2 (0,49 mL, 6,9 mmol). Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

| | |
|-------------------|---|
| Ausbeute: | quant. |
| Aussehen: | gelbes Öl |
| Summenformel: | $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{OS}$ |
| Molekulargewicht: | 324,87 g/mol |
| APCI-MS[+]: | $m/z = 325,1 [\text{M}+\text{H}]^+$ |

Experimenteller Teil

2-(5-Methylthiazol-2-yl)-6-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)benzo[d]thiazol (61) [modifiziert nach

Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift A.2 aus Propargylamin (0,64 mL, 10,0 mmol), **53** (1,62 g, 5,0 mmol), K₂CO₃ (2,07 g, 15,0 mmol) und KI (0,08 g, 0,5 mmol). Die Reaktionszeit fand abweichend in MeCN in einem Mikrowellenreaktor bei 120 °C statt. Die Reaktionszeit betrug 2 h. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 43 % (0,80 g)

Aussehen: gelber Feststoff

Summenformel: C₁₉H₂₃N₃OS₂

Molekulargewicht: 373,53 g/mol

Schmelzpunkt: 139,6 - 141,8 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, Bzthia-4H), 7.56 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, Thia-4H), 7.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, Bzthia-7H), 7.07 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H, Bzthia-5H), 4.06 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂), 2.53 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, -CH₃), 2.43 (dt, *J* = 22.0, 6.3 Hz, 6H, 1 Pip-CH₂, Pip-2H, -6H), 2.09 – 1.91 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.57 (q, *J* = 5.4 Hz, 4H, Pip-3H, -5H), 1.50 – 1.34 (m, 2H, Pip-4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.1 (Bzthia-C6), 159.1 (Bzthia-C2), 158.0 (Thia-C2), 148.0 (Bzthia-C3a), 142.1 (Thia-C4), 137.2 (Bzthia-C7a), 136.8 (Thia-C5), 124.1 (Bzthia-C4), 116.8 (Bzthia-C5), 104.8 (Bzthia-C7), 67.2 (O-CH₂), 56.0 (1-Pip-C), 54.8 (Pip-C2, -C6), 26.9 (O-CH₂-C), 26.1 (Pip-C3, -C5), 24.5 (Pip-C4), 12.4 (-CH₃).

ESI-MS[+]: *m/z* = 374,3 [M+H]⁺

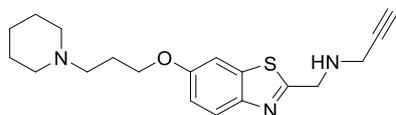
CHN berechnet: C 61,09 H 6,21 N 11,25 S 17,17

gefunden: C 61,06 H 6,12 N 11,11 S 16,97

Experimenteller Teil

N-((6-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzo[d]thiazol-2-yl)methyl)prop-2-yn-1-amin (**62**)

[modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.2** aus Propargylamin (0,45 mL, 6,9 mmol), **53** (0,75 g, 2,3 mmol). Die Reaktionszeit fand abweichend in DMF in dem Mikrowellenreaktor bei 100 °C statt. Die Reaktionszeit betrug 2 h. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 27 % (0,21 g)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₉H₂₅N₃OS

Molekulargewicht: 343,49 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, Bzthia-4*H*), 7.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, Bzthia-7*H*), 7.03 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H, Bzthia-5*H*), 4.27 (s, 2H, 2-Bzthia-CH₂-NH), 4.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂), 3.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, -NH-CH₂-C-CH), 2.43 (ddd, *J* = 22.7, 7.4, 4.4 Hz, 6H, 1 Pip-CH₂, Pip-2*H*, -6*H*), 2.26 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, -NH-CH₂-C-CH), 2.11 – 1.88 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.58 (p, *J* = 5.5 Hz, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.51 – 1.34 (m, 2H, Pip-4*H*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.2 (Bzthia-C2), 157.1 (Bzthia-C6), 147.8 (Bzthia-C3a), 136.4 (Bzthia-C7a), 123.3 (Bzthia-C4), 115.8 (Bzthia-C5), 105.2 (Bzthia-C7), 81.4 (-NH-CH₂-C-CH), 72.3 (-NH-CH₂-C-CH), 67.3 (O-CH₂), 56.0 (1-Pip-C), 54.8 (Pip-C2, -C6), 50.1 (Ar-CH₂-NH), 37.9 (-NH-CH₂-C-CH), 27.9 (O-CH₂-C), 26.1 (Pip-C3, -C5), 24.6 (Pip-C4).

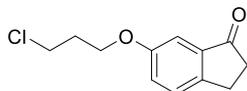
ESI-MS[+]: *m/z* = 344,2 [M+H]⁺

CHN berechnet: C 66,44 H 7,34 N 12,23 S 9,33

gefunden: C 66,34 H 7,35 N 11,85 S 8,97

5.3.4 Propargylamine

6-(3-Chlorpropoxy)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one (63) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.2** aus 6-Hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on (2,96 g, 20 mmol), 1-Brom-3-chlorpropan (2,16 mL, 22,0 mmol) und K₂CO₃ (5,53 g, 40,0 mmol) im Mikrowellenreaktor bei 100 °C. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und Methanol (95:5).

Ausbeute: 90 % (4,04 g)

Aussehen: gelbes Öl

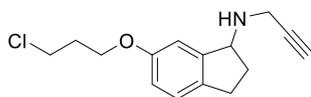
Summenformel: C₁₂H₁₃ClO₂

Molekulargewicht: 224,68 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Inden-7*H*), 7.20 (m, 1H, Inden-4*H*), 7.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, Inden-5*H*), 4.19 – 4.12 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, O-CH₂), 3.74 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, Cl-CH₂), 3.10 – 3.04 (m, 2H, Inden-3*H*), 2.76 – 2.65 (m, 2H, Inden-2*H*), 2.27 – 2.23 (m, 2H, O-CH₂-CH₂).

APCI-MS[+]: *m/z* = 225,1 [M+H]⁺

6-(3-Chlorpropoxy)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-amin (64) [modifiziert nach Abdel-Magid, et al. 2006]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **N** aus **53** (1,12 g, 5 mmol), Propargylamin (0,35 mL, 5,5 mmol), Essigsäure (0,29 mL, 5,0 mmol) und NaBH₃CN (0,44 g, 7,0 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (99:1).

Ausbeute: 74 % (0,98 g)

Aussehen: gelbes Öl

Experimenteller Teil

Summenformel: $C_{15}H_{18}ClNO$

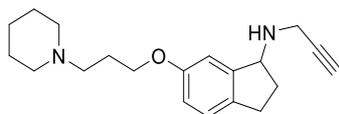
Molekulargewicht: 263,77 g/mol

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Inden-4H), 6.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, Inden-7H), 6.77 (ddd, $J = 8.2, 2.5, 0.6$ Hz, 1H, Inden-5H), 4.36 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, Inden-1H), 4.10 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, Cl- CH_2), 3.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, O- CH_2), 3.53 (t, $J = 2.2$ Hz, 2H, -NH- CH_2 -C-CH), 2.95 (ddd, $J = 16.4, 8.8, 5.8$ Hz, 1H, Inden-3H), 2.83 – 2.64 (m, 1H, Inden-3'H), 2.43 (dddd, $J = 12.3, 8.2, 6.9, 5.3$ Hz, 1H, Inden-2H), 2.26 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, -NH- CH_2 -C-CH), 2.25 – 2.15 (m, 2H, O- CH_2 - CH_2), 1.92 – 1.77 (m, 1H, Inden-2'H).

APCI-MS[+]: $m/z = 264,1 [M+H]^+$

6-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-amin (65)

[modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.1** aus **54** (0,53 g, 2,0 mmol), Piperidin (0,40 mL, 4,0 mmol), K_2CO_3 (0,55 g, 4,0 mmol) und KI (0,03 g, 0,2 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH_3 -ges. Methanol (97:3).

Ausbeute: 95 % (0,58 g)

Aussehen: gelbes Öl (als freie Base), weißer Feststoff (als Oxalat)

Summenformel: $C_{20}H_{28}N_2O$ ($C_{24}H_{32}N_2O_9$ als Oxalat)

Molekulargewicht: 312,46 g/mol (492,53 g/mol als Oxalat)

Schmelzpunkt: 182,6 °C (als Oxalat)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Inden-4H), 6.88 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, Inden-7H), 6.74 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1H, Inden-5H), 4.33 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, Inden-1H), 3.96 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, O- CH_2), 3.49 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H, -NH- CH_2 -C-CH),

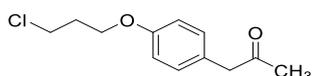
Experimenteller Teil

3.03 – 2.83 (m, 1H, Inden-3*H*), 2.80 – 2.62 (m, 1H, Inden-3'*H*), 2.54 – 2.32 (m, 7H, 1 Pip-*CH*₂, Pip-2*H*, -6*H*, Inden-2*H*), 2.24 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, -NH-*CH*₂-*C-CH*), 2.01 – 1.89 (m, 2H, O-*CH*₂-*CH*₂), 1.88 – 1.76 (m, 1H, Inden-2'*H*), 1.68 – 1.51 (m, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.50 – 1.32 (m, 2H, Pip-4*H*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.2 (Inden-C6), 145.9 (Inden-C7a), 135.5 (Inden-C3a), 125.3 (Inden-C4), 114.5 (Inden-C5), 110.1 (Inden-C7), 82.5 (-NH-*CH*₂-*C-CH*), 71.5 (-NH-*CH*₂-*C-CH*), 66.8 (O-*CH*₂), 62.2 (Inden-C1), 56.1 (1-Pip-*C*), 54.7 (Pip-C2, -C6), 36.2 (-NH-*CH*₂-*C-CH*), 33.9 (Inden-C3), 29.6 (Inden-C2), 26.9 (O-*CH*₂-*C*), 26.0 (Pip-C3, -C5), 24.5 (Pip-C4).

LC-MS Analyse: Reinheit 96,56 %, Retentionszeit: 12,2 min,
ESI-MS[+]: 313,18 [M+H]⁺ (Methode 1)

1-(4-(3-Chlorpropoxy)phenyl)propan-2-on (66) [modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift A.2 aus 4-Hydroxyphenylaceton (1,50 g, 10,0 mmol), 1-Brom-3-chlorpropan (1,08 mL, 11,0 mmol) und K₂CO₃ (3,04 g, 22,0 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und Methanol (97:3).

Ausbeute: 70 % (2,08 g)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₂H₁₅ClO₂

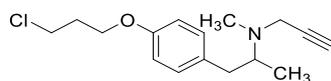
Molekulargewicht: 226,70 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.17 – 7.07 (m, 2H, Ph-2*H*, -6*H*), 6.95 – 6.80 (m, 2H, Ph-3*H*, -5*H*), 4.10 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, Cl-*CH*₂), 3.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, O-*CH*₂), 3.63 (s, 2H, Ph-*CH*₂-CO), 2.23 (p, *J* = 6.1 Hz, 2H, O-*CH*₂-*CH*₂), 2.14 (s, 3H, -*CH*₃).

APCI-MS[+]: m/z = 227,4 [M+H]⁺

Experimenteller Teil

***N*-(1-(4-(3-Chlorpropoxy)phenyl)propan-2-yl)-*N*-methylprop-2-yn-1-amin (67)** [modifiziert nach Abdel-Magid et al. 1996.]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **N** aus **56** (0,28 g, 1,2 mmol), *N*-Methylpropargylamin (0,12 mL, 2,4 mmol), Essigsäure (0,07 mL, 1,2 mmol) und NaBH₃CN (0,11 g, 1,8 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH₃-ges. Methanol (99:1).

Ausbeute: 27 % (0,09 g)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₁₆H₂₂ClNO

Molekulargewicht: 279,81 g/mol

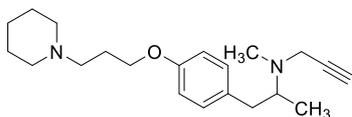
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz 2H, Ph-2*H*, -6*H*), 6.88 – 6.83 (m, 2H, Ph-3*H*, -5*H*), 4.09 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, Cl-CH₂), 3.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂), 3.42 (m, 2H, -NH-CH₂-C-CH), 3.00-2.86 (m, 2H CH₂-CHN-CH₃), 2.44 (s, 3H, N-CH₃), 2.38 - 2.26 (m, 3H, -CH₂-CHN-CH₃, O-CH₂-CH₂), 2.24 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, -NH-CH₂-C-CH), 0.97 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, -CH₃).

APCI-MS[+]: *m/z* = 280,4 [M+H]⁺

Experimenteller Teil

N-Methyl-*N*-(1-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)propan-2-yl)prop-2-yn-1-amin (68)

[modifiziert nach Apelt et al. 2005]



Die Synthese erfolgte nach Vorschrift **A.1** aus **54** (0,09 g, 0,3 mmol), Piperidin (0,12 mL, 1,2 mmol), K_2CO_3 (0,17 g, 1,2 mmol) und KI (0,01 g, 0,03 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Elutionsmittel aus Dichlormethan und mit NH_3 -ges. Methanol (98:2).

Ausbeute: 96 % (0,09 g)

Aussehen: weißer Feststoff (als Oxalat), gelbes Öl (als freie Base)

Summenformel: $C_{21}H_{32}N_2O$ ($C_{25}H_{36}N_2O_9$ als Oxalat)

Molekulargewicht: 328,50 g/mol (508,57 g/mol als Oxalat)

Schmelzpunkt: 124,3 °C (als Oxalat)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ph-2*H*, -6*H*), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ph-3*H*, -5*H*), 3.97 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, O-*CH*₂), 3.41 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, -NH-*CH*₂-C-*CH*), 3.00 – 2.85 (m, 2H-*CH*₂-CHN-*CH*₃), 2.57 – 2.43 (m, 6H, 1 Pip-*CH*₂, Pip-2*H*, -6*H*), 2.40 (s, 3H, N-*CH*₃), 2.37 – 2.27 (m, 1H, -*CH*₂-CHN-*CH*₃), 2.23 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, -NH-*CH*₂-C-*CH*), 2.05 – 1.95 (m, 2H, O-*CH*₂-*CH*₂), 1.63 (p, $J = 5.3$ Hz, 4H, Pip-3*H*, -5*H*), 1.45 (h, $J = 5.2, 4.2$ Hz, 2H, Pip-4*H*), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, -*CH*₃).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2 (Ph-C4), 131.6 (Ph-C1), 129.7 (Ph-C2, -C6), 116.0 (Ph-C3, -C5), 80.6 (-NH-*CH*₂-C-*CH*), 74.1 (-NH-*CH*₂-C-*CH*), 66.0 (O-*CH*₂), 63.4(-*CH*₂-CHN-*CH*₃), 55.8 (1-Pip-C), 54.5 (Pip-C2, -C6), 44.3 (-NH-*CH*₂-C-*CH*), 37.3 (-*CH*₂-CHN-*CH*₃), 36.3 (N-*CH*₃), 25.2 (O-*CH*₂-C), 24.3 (Pip-C3, -C5), 22.8 (Pip-C4), 13.2 (-*CH*₃).

LC-MS Analyse: Reinheit 95.15 %, Retentionszeit: 12,2 min,

ESI-MS[+]: 329,18 [M+H]⁺ (Methode 1)

5.4 Pharmakologisch-experimenteller Teil

5.4.1 Verdrängungsstudien an humanen Histamin-H₃-Rezeptoren

Zur Gewinnung der Membranproteinzubereitung wurden HEK-293-Zellen (Bioprojet, Frankreich) eingesetzt, die den 445 Aminosäuren langes humanen H₃-Rezeptorgen stabil exprimieren. Für die Kultivierung wurde ein Dulbecco modifiziertes Eagle Medium unter Zusatz von 2 mM Glutamin, 10 mM HEPES, 10 % fötalem Rinderserum und 10 µL/mL einer Penicillin/Streptomycin-Mischung verwendet. Die Zellen wuchsen im Inkubator (Binder, Tuttlingen, Deutschland) unter 5 % CO₂ Atmosphäre bei 37 °C. Nach Erreichen der Konfluenz wurde das Medium entfernt und der Prozess aus Waschen bei 4 °C mit Puffer, Abschaben in eisgekühltem PBS-Puffer (140 mM NaCl, 3 mM KCl, 1.5 mM KH₂PO₄, 8 mM Na₂HPO₄, pH 7.4) und Zentrifugation bei 4 °C für 10 min bei 3000 x g 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 bestehend aus 12.5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl and 75 mM Tris/HCl, pH 7.4) wurden mit 2 nM [³H]N^α-Methylhistamin (45-90 Ci/mmol, PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Rodgau) und unterschiedlichen Testligand-Konzentrationen inkubiert. Die Verdünnungsreihe bestand aus sieben verschiedene Konzentrationen des jeweiligen Testliganden. Die Startkonzentration betrug 100 µM. Für die Bestimmung der unspezifischen Bindung wurde Pitolisant mit einer Konzentration von 10 µM verwendet. Der für die Berechnung des K_i-Wertes benötigte K_D-Wert wurde in vorherigen Sättigungsexperimenten bestimmt. Die Daten der Verdrängungsstudie wurden mit GraphPad Prism® Version 6 ausgewertet. Die Testverbindungen wurden in mindestens zwei unabhängigen Experimenten mindestens als Duplikat vermessen. [Kottke et al. 2011]

5.4.2 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 Pipettiergerät bei einem Assay-Volumen von 100 µl oder von Hand durchgeführt. Die relative Inhibition wurde durch Messung der

Experimenteller Teil

enzymatischen Umsetzungsrate 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 Konzentration von 10^{-5} M bzw. 10^{-6} 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/ μl MAO-A 0,25 nM bei 1-Punkt-Bestimmung (900 U/mL) beziehungsweise 1,67 ng/ μl (375 U/mL) MAO-B 0,33 nM bei 1-Punkt-Bestimmung katalysiert. Die enzymatische Umsetzungsrate wurde spektrophotometrisch oder fluorimetrisch über einen Mikroplattenleser bei 37 °C bestimmt, welcher die Umsetzung des Kynuramins zu 4-Hydroxychinolin überprüft (Anregungswellenlänge: 320 nm, Emissionswellenlänge: 405 nm). Bei der spektrophotometrischen Methode wurde die zeitabhängige Umsetzung des Kynuramins zu 4-Hydroxychinolin nach der Zugabe des Enzyms gemessen [Hagenow et al. 2017, Affini et al. 2018]. Beim diskontinuierlichen fluorimetrischen Assay wird die Reaktion durch die Zugabe des Enzyms gestartet, nach 20 Minuten bei 37 °C durch Zugabe der 2N Natronlauge (35 μL /Well) abgebrochen und die entstandene Endkonzentration des 4-Hydroxychinolins nach dieser Zeit gemessen [Meiring et al. 2013]. Bei der Präinkubationsmethode wurde die Testsubstanz 30 min mit dem Enzym bei 37 °C in einem vorgewärmten Phosphatpuffer (50 mM, pH-Wert = 7,4) gelassen, bevor die Reaktion durch die Zugabe des Substrats gestartet wurde. Um die Reversibilität der Inhibition zu bestimmen, wurden (10ng/mL) MAO-B mit (10x IC_{50}) des Substrats für 0, 30 oder 60 min bei 37 °C präinkubiert und anschließend 50-fach mit dem Phosphatpuffer (50 mM, pH-Wert = 7,4) auf die Endkonzentration vom Inhibitor (0.05x IC_{50}) verdünnt [Lutsenko et al. 2019]. 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 bei der Ein-Punkt-Bestimmung sind als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) aus zwei Messungen als Duplikat in % angegeben. Die IC_{50} -Werte wurden über zwei bis drei unabhängige Experimente als Duplikat gemessen und als Mittelwert in einem Konfidenzintervall innerhalb der 95 % (CI 95 %) bestimmt

Die Messung der Aktivitäten mittels Ampliflu™ -Methode erfolgte an humaner, rekombinanter, membrangebundener MAO-A und MAO-B (Sigma-Aldrich, UK) wurde

Experimenteller Teil

aus der Produktion von Wasserstoffperoxid bestimmt, das an den Farbstoff Amplex Red (Sigma-Aldrich, UK) gekoppelt war. Die Messung fand in Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH-Wert = 7,5) bei einer Endkonzentration von 50 μ M der Meerrettichperoxidase (HRP, 2,5 U/mL) statt. HRP bildet das fluoreszierende Resorufin, das in einem Fluoreszenzplattenleser (Molecular Devices FilterMax F5) bei 30 °C gemessen wurde. Unter den verwendeten Bedingungen betrug die K_m für Tyramin mit MAO-A 0,4 mM und für MAO-B 0,16 mM. Die Verbindungen löschten weder die Fluoreszenz des Produkts Resorufin noch hemmten sie das Kopplungsenzym Meerrettichperoxidase. Die IC_{50} -Werte für MAO-A und B wurden für die Verbindungen in mindestens 10 unterschiedlichen Konzentrationen in Duplikaten ohne und mit 30-minütiger Vorinkubation bei 30 °C bestimmt. IC_{50} -Werte wurden aus dem variierenden Anteil der Inhibitorkonzentrationen in Gegenwart einer Substratkonzentration von $2 \times K_m$ bestimmt, wobei durch die Zugabe des Enzyms die Reaktion gestartet wurde, oder das Substrat- und Farbstoffgemisch als letztes nach der Präinkubation von Enzym und Inhibitor für 30 min zugegeben wurde. Die Daten wurden unter Verwendung der in GraphPad Prism 4 (San Diego, USA) implementierten Drei-Parameter-Gleichung analysiert. Für jeden angegebenen Wert wurden mindestens zwei getrennte Bestimmungen durchgeführt. Die Reversibilität der Inhibition bei ausgewählten Verbindungen wurde durch Inkubation von mit MAO-A oder MAO-B ($10 \times IC_{50}$) bei 30 °C für 30 oder 60 min, bevor die Mischung 50-fach mit dem Phosphatpuffer (50 mM, pH-Wert = 7,4) verdünnt wurde, um eine Endkonzentration von $0.5 \times IC_{50}$ Inhibitor 1 mM Tyraminsubstrat, 50 μ M Amplex Red und Meerrettichperoxidase als Kopplungsenzym zu ergeben, bestimmt [Lutsenko et al. 2019].

6 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------------|--|
| Abb. | Abbildung |
| AC | Adenylylcyclase |
| ACh | Acetylcholin |
| AChE | Acetylcholinesterase |
| AD | Morbus Alzheimer |
| ADHS | Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung |
| ALDH | Aldehydehydrogenase |
| anh. | Anhydrus (wasserfrei) |
| APCI | Atmospheric pressure chemical ionization |
| Äq. | Äquivalent |
| ber. | berechnet |
| Boc | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl |
| Boc ₂ O | Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat |
| Bzthia | Benzothiazolyl |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| cAMP | cyclisches Adenosinmonophosphat |
| CCL ₄ | Tetrachlorkohlenstoff |
| CD ₃ OD | deuterierter Methanol |
| CDCl ₃ | deutertes Chloroform |
| CDI | <i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol |
| ChE | Cholinesterase |
| CHN | Elementaranalyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff |
| CI 95 % | Konfidenzintervall 95 % |
| CYP450 | Cytochrom P450 |
| ¹³ C-NMR | Kohlenstoff-Kernresonanzspektroskopie |
| d | Duplett (NMR) |
| DA | Dopamin |
| DAT | Dopamintransporter |
| DAG | Diacylglycerin |
| DAO | Diaminoxidase |
| DAT | Dopamintransporter |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------------------------|---|
| DBPO | Dibenzoylperoxid |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DCE | 1,2-Dichlorethan |
| DCM | Dichlormethan |
| dd | doppeltes Duplett (NMR) |
| DDC | DOPA-Decarboxylase |
| DMF | Dimethylformamid |
| DMSO- <i>d</i> ₆ | deutrieretes Dimethylsulfoxid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| EDC | 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid |
| EMA | European Medical Agency |
| ER | endoplasmatischen Retikulum |
| ESI-MS | Massenspektrometrie (Elektronensprayionisation) |
| Et ₃ N | Triethylamin |
| Et ₂ O | Diethylether |
| EtOH | Ethanol |
| FAD | Flavinadenindinukleotid |
| FDA | Food and drug administration |
| GABA | γ-Aminobuttersäure |
| gef. | gefunden |
| ges. | gesättigt |
| G-Protein | Guanosintriphosphat -bindendes Protein |
| GPCR | G-Protein-gekoppelter Rezeptor |
| GTP | Guanosintriphosphat |
| h | Stunde/n |
| H ₁ R | Histamin-H ₁ -Rezeptor |
| H ₂ R | Histamin-H ₂ -Rezeptor |
| H ₂ SeO ₃ | Selenige Säure |
| H ₃ R | Histamin-H ₃ -Rezeptor |
| H ₄ R | Histamin-H ₄ -Rezeptor |
| HCl | Salzsäure |
| HDC | L-Histidin-Decarboxylase |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|--|
| HEK | human embryonic kidney |
| HMT | Histamin- N^t -Methyltransferase |
| HOAc | Eisessig |
| HOBT | 1-Hydroxybenzotriazol |
| $^1\text{H-NMR}$ | Protonen-Kernresonanzspektroskopie |
| HPLC | high performance liquid chromatography |
| HRP | Meerrettichperoxidase |
| 5-HT | Serotonin (<i>5-Hydroxytryptamin</i>) |
| IgE | Immunglobulin E |
| iPrOH | Isopropanol |
| IP ₃ | Inositol-1,4,5-trisphosphat |
| J | Kopplungskonstante (NMR) |
| K_i | Dissoziationskonstante des Ligand-Rezeptor-Komplexes nach CHENG und PRUSOFF angegeben als $K_i \pm \text{SEM}$ |
| konz. | konzentriert |
| LC | Flüssigchromatographie (liquid chromatography) |
| LC-MS | Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung |
| L-DOPA | L-3,4-Dihydroxyphenylalanin |
| m | Multipllett |
| M | mol/L |
| MAO | Monoaminoxidase |
| MAOI | MAO-Inhibitor |
| MAPK | Mitogen-aktivierte Proteinkinase |
| MeCN | Acetonitril |
| MeO | Methoxy |
| MeOH | Methanol |
| min | Minuten |
| MPDP ⁺ | 1-Methyl-4-phenyl-2,3-dihydropyridiniumion |
| MPP ⁺ | 1-Methyl-4-phenylpyridiniumion |
| MPTP | 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin |
| MTL | Multitarget-Ligand |
| mRNA | Messenger Ribonukleinsäure |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------------|---|
| MS | Massenspektrum |
| Ms-Cl | Methansulfonsäurechlorid |
| MW | Mikrowellenstrahlung |
| nb | nicht bestimmt |
| <i>n</i> -BuLi | <i>n</i> -Butyllithium |
| NA | Noradrenalin |
| NaBH(OAc) ₃ | Natriumtriacetoxyborhydrid |
| NaOH | Natriumhydroxid |
| NBS | <i>N</i> -Bromsuccinimid |
| NH ₃ | Ammoniak |
| NMDA | <i>N</i> -Methyl-D-Aspartat |
| 6-OHDA | 6-Hydroxydopamin |
| Pd/C | Palladium auf Aktivkohle |
| PD | Morbus Parkinson |
| Ph | Phenyl |
| Pip | Piperidinyl |
| PIP ₂ | Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat |
| Pipera | Piperazinyl |
| PKC | Proteinkinase C |
| PLC | Phospholipase C |
| PNS | peripheres Nervensystem |
| PPAR γ | Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor- γ |
| q | Quadruplett (NMR) |
| rt | Raumtemperatur |
| s | Singulett (NMR) |
| SAR | Struktur-Wirkungsbeziehungen |
| SD | Standardabweichung |
| SEM | Standardfehler des Mittelwertes (<i>standard error of the mean</i>) |
| SI | Selektivitätsindex |
| SN | Substantia Nigra |
| SSRI | Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer |
| t | Triplet (NMR) |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|------------------------------------|
| Tab. | Tabelle |
| TCCA | Trichlorisocyanursäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| Thia | Thiazolyl |
| TMN | tuberomamillären Nukleus |
| UV | Ultraviolettes Licht |
| vgl. | vergleiche |
| z. B. | zum Beispiel |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |
| δ | Chemische Verschiebung [ppm] (NMR) |

7 Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

Abassi ZA, Binah O, Youdim MB. Cardiovascular activity of rasagiline, a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B: comparison with selegiline. *Br J Pharmacol.* **2004**, 143, 371-378. doi: 10.1038/sj.bjp.0705962. PMID: 15339864.

Abdel-Magid AF, Carson KG, Harris BD, Maryanoff CA, Shah RDJ. Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. studies on direct and indirect reductive amination procedures (1). *Org Chem.* **1996**, 61, 3849-3862. doi: 10.1021/jo960057x. PMID: 11667239.

Abdel-Magid AF, Mehrman SJA. Review on the use of sodium triacetoxyborohydride in the reductive amination of ketones and aldehydes. *Org Process Res Dev.* **2006**, 10, 971-1031. doi: 10.1021/op0601013.

Affini A, Hagenow S, Zivkovic A, Marco-Contelles J, Stark H. Novel indanone derivatives as MAO B/H₃R dual-targeting ligands for treatment of Parkinson's disease. *Eur J Med Chem.* **2018**, 148, 487-497. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.02.015. PMID: 29477889.

Anighoro A, Bajorath J, Rastelli G. Polypharmacology: challenges and opportunities in drug discovery. *J Med Chem.* **2014**, 57, 7874-7887. doi: 10.1021/jm5006463. PMID: 24946140.

Anisimov AV, Viktorova EA. Thio-claisen rearrangement in the synthesis of sulfur-containing heterocyclic compounds (review). *Chem Heterocycl Compd.* **1980**, 16, 321-333. doi: 10.1007/BF00552768.

Apelt J, Ligneau X, Pertz HH, Arrang JM, Ganellin CR, Schwartz JC, Schunack W, Stark H. Development of a new class of non-imidazole histamine-H₃-receptor ligands with combined inhibitory histamine N-methyltransferase activity. *J Med Chem.* **2002**, 45, 1128-1141. doi: 10.1021/jm0110845. PMID: 11855993.

Apelt J, Grassmann S, Ligneau X, Pertz HH, Ganellin CR, Arrang JM, Schwartz JC, Schunack W, Stark H. Search for histamine H₃ receptor antagonists with combined inhibitory potency at N^T-methyltransferase: ether derivatives. *Pharmazie.* **2005**, 60, 97-106. PMID: 15739896.

Apodaca R, Dvorak CA, Xiao W, Barbier AJ, Boggs JD, Wilson SJ, Lovenberg TW, Carruthers NI. A new class of diamine-based human histamine-H₃-receptor antagonists:

Literaturverzeichnis

4-(aminoalkoxy)benzylamines. *J Med Chem.* **2003**, 46, 3938-3944. doi: 10.1021/jm030185v.

Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H₃) of histamine receptor. *Nature.* **1983**, 302, 832-837. doi: 10.1038/302832a0.

Arrang JM, Garbarg M, Lancelot JC, Lecomte JM, Pollard H, Robba M, Schunack W, Schwartz JC. Highly potent and selective ligands for histamine-H₃-receptors. *Nature.* **1987**, 327, 117-123. doi: 10.1038/327117a0. PMID: 3033516.

Arrang JM, Garbarg M, Lancelot JC, Lecomte JM, Pollard H, Robba M, Schunack W, Schwartz JC. Highly potent and selective ligands for a new class H₃ of histamine receptor. *Invest Radiol.* **1988**, 23, 130-132. doi: 10.1097/00004424-198809001-00017. PMID: 2848779.

Arrowsmith CH, Audia JE, Austin C, Baell J, Bennett J, Blagg J, Bountra C, Brennan PE, Brown PJ, Bunnage ME, Buser-Doepner C, Campbell RM, Carter AJ, Cohen P, Copeland RA, Cravatt B, Dahlin JL, Dhanak D, Edwards AM, Frederiksen M, Frye SV, Gray N, Grimshaw CE, Hepworth D, Howe T, Huber KV, Jin J, Knapp S, Kotz JD, Kruger RG, Lowe D, Mader MM, Marsden B, Mueller-Fahrnow A, Müller S, O'Hagan RC, Overington JP, Owen DR, Rosenberg SH, Roth B, Ross R, Schapira M, Schreiber SL, Shoichet B, Sundström M, Superti-Furga G, Taunton J, Toledo-Sherman L, Walpole C, Walters MA, Willson TM, Workman P, Young RN, Zuercher WJ. The promise and peril of chemical probes. *Nat Chem Biol.* **2015**, 11, 536-541. doi: 10.1038/nchembio.1867. Erratum in: *Nat Chem Biol.* **2015**, 11, 541. Roth, Brian [Corrected to Roth, Bryan] and Frederiksen, Mathias [Added]. Erratum in: *Nat Chem Biol.* **2015**, 11, 887. PMID: 26196764.

Azam MA, Suresh B. Biological activities of 2-mercaptobenzothiazole derivatives: a review. *Sci Pharm.* **2012**, 80, 789-823. doi: 10.3797/scipharm.1204-27.

Bach AWJ, Lan NC, Johnson DL, Abell CW, Bembenek ME, Kwan SW, Seeburg PH, Shih JC. cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymatic properties. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* **1988**, 85, 4934-4938. doi: 10.1073/pnas.85.13.4934.

Literaturverzeichnis

Bagley MC, Chapaneri K, Glover C, Merritt EA. Simple microwave-assisted method for the synthesis of primary thioamides from nitriles. *Synlett*. **2004**, 14, 2615-2617. doi: 10.1055/s-2004-834812.

Bakker RA, Schoonus SB, Smit MJ, Timmerman H, Leurs R. Histamine-H₁-receptor activation of nuclear factor- κ B: roles for G $\beta\gamma$ - and G $\alpha_{q/11}$ -subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol*. **2001**, 60, 1133-1142. doi: 10.1124/mol.60.5.1133. PMID: 11641442.

Bakker RA, Casarosa P, Timmerman H, Smit MJ, Leurs R. Constitutively active G_{q/11}-coupled receptors enable signaling by co-expressed G_{i/o}-coupled receptors. *J Biol Chem*. **2004**, 279, 5152-5161. doi: 10.1074/jbc.M309200200.

Bakker RA, Lozada AF, van Marle A, Shenton FC, Drutel G, Karlstedt K, Hoffmann M, Lintunen M, Yamamoto Y, van Rijn RM, Chazot PL, Panula P, Leurs R. Discovery of naturally occurring splice variants of the rat histamine-H₃-receptor that act as dominant-negative isoforms. *Mol Pharmacol*. **2006**, 69, 1194-1206. doi: 10.1124/mol.105.019299. PMID: 16415177.

Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. **1997**, 99, 763-772. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70125-8. PMID: 9042069.

Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. **2001**, 178, 129-144. doi: 10.1192/bjp.178.2.129. PMID: 11157426.

Barocelli E, Ballabeni V, Bertoni S, Silva C, Impicciatore M. Interactions of new and conventional H₃-antagonists with non-histaminergic receptors involved in neurogenic and myogenic contractile responses of guinea-pig ileum. *J Auton Pharmacol*. **1999**, 19, 7-17. doi: 10.1046/j.1365-2680.1999.00111.x. PMID: 10385265.

Bäumer W, Wendorff S, Gutzmer R, Werfel T, Dijkstra D, Chazot P, Stark H, Kietzmann M. Histamine-H₄-receptors modulate dendritic cell migration through skinimmunomodulatory role of histamine. *Allergy*. **2008**, 63, 1387-1394. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01720.x. PMID: 18782117.

Bautista-Aguilera ÓM, Hagenow S, Palomino-Antolin A, Farré-Alins V, Ismaili L, Joffrin PL, Jimeno ML, Soukup O, Janočková J, Kalinowsky L, Proschak E, Iriepa I,

Literaturverzeichnis

Moraleda I, Schwed JS, Romero Martínez A, López-Muñoz F, Chioua M, Egea J, Ramsay RR, Marco-Contelles J, Stark H. Multitarget-Directed ligands combining cholinesterase and monoamine oxidase inhibition with histamine H₃R antagonism for neurodegenerative diseases. *Angew Chem Int Ed Engl.* **2017**, 56, 12765-12769. doi: 10.1002/anie.201706072. PMID: 28861918.

Berlin M, Boyce CW, Ruiz Mde L. Histamine-H₃-receptor as a drug discovery target. *J Med Chem.* **2011**, 54, 26-53. doi: 10.1021/jm100064d. PMID: 21062081.

Birkmayer W, Knoll J, Riederer P, Youdim MB, Hars V, Marton J. Increased life expectancy resulting from addition of L-deprenyl to Madopar treatment in Parkinson's disease: a longterm study. *J Neural Transm.* **1985**, 64, 113-127. doi: 10.1007/BF01245973. PMID: 3935752.

Birks JS, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* **2015**, 10, CD001191. doi: 10.1002/14651858.CD001191.pub3. PMID: 25858345.

Bitner RS, Markosyan S, Nikkel AL, Brioni JD. *In-vivo* histamine-H₃-receptor antagonism activates cellular signaling suggestive of symptomatic and disease modifying efficacy in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* **2011**, 60, 460-466. doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.10.026.

Black JW, Duncan WA, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. Definition and antagonism of histamine-H₂-receptors. *Nature.* **1972**, 236, 385-390. doi: 10.1038/236385a0. PMID: 4401751.

Blandina P, Giorgetti M, Bartolini L, Cecchi M, Timmerman H, Leurs R, Pepeu G, Giovannini MG. Inhibition of cortical acetylcholine release and cognitive performance by histamine-H₃-receptor activation in rats. *Br J Pharmacol.* **1996**, 119, 1656-1664. doi: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb16086.x. PMID: 8982515.

Blandini F, Armentero MT, Fancellu R, Blaugrund E, Nappi G. Neuroprotective effect of rasagiline in a rodent model of Parkinson's disease. *Exp Neurol.* **2004**, 187, 455-459.

Bolea I, Juárez-Jiménez J, de Los Ríos C, Chioua M, Pouplana R, Luque FJ, Unzeta M, Marco-Contelles J, Samadi A. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of Donepezil and N-[(5-(benzyloxy)-1-methyl-1H-indol-2-yl)methyl]-N-methylprop-2-

Literaturverzeichnis

yn-1-amine hybrids as new multipotent cholinesterase/monoamine oxidase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *J Med Chem.* **2011**, 54, 8251-8270. doi: 10.1021/jm200853t. PMID: 22023459.

Bolognesi ML, Cavalli A. Multitarget drug discovery and polypharmacology. *ChemMedChem.* **2016** 11:1190-1192. doi: 10.1002/cmdc.201600161.

Bongers G, Bakker RA, Leurs R. Molecular aspects of the histamine-H₃-receptor. *Biochem Pharmacol.* **2007**;73(8):1195-1204. doi: 10.1016/j.bcp.2007.01.008.

Bouveault L. Novel general synthetic method for preparing aldehydes. *Bull Soc Chim Fr.* **1904**, 31, 1322-1327.

Bovet D. Introduction to antihistamine agents and antergan derivative. *Ann NY Acad Sci.* **1950**, 50, 1089-1126. doi: 10.1111/j.1749-6632.1950.tb39905.x.

Breidert T, Callebert J, Heneka MT, Landreth G, Launay JM, Hirsch EC. Protective action of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist pioglitazone in a mouse model of Parkinson's disease. *J Neurochem.* **2002**, 82, 615-624. doi: 10.1046/j.1471-4159.2002.00990.x. PMID: 12153485.

Bylund DB, Deupree JD, Toews M. Radioligand-binding methods for membrane preparations and intact cells. *Methods Mol Biol.* **2004**, 259, 1-28. doi: 10.1385/1-59259-754-8:001. PMID: 15250483.

Cacabelos R, Fernández-Novoa L, Franco-Maside, X.A. Alvarez. Neuroimmune function of brain histamine: implications for neurotrophic activity and neurotoxicity. *Ann Psychiatr.* **1992**, 3, 147-200.

Carradori S, Silvestri R. New frontiers in selective human MAO-B inhibitors. *J Med Chem.* **2015**, 58, 6717-6732. doi: 10.1021/jm501690r. PMID: 25915162.

Cavalli A, Bolognesi ML, Capsoni S, Andrisano V, Bartolini M, Margotti E, Cattaneo A, Recanatini M, Melchiorre C. A small molecule targeting the multifactorial nature of Alzheimer's disease. *Angew Chem Int Ed Engl.* **2007**, 46, 3689-3692. doi: 10.1002/anie.200700256. PMID: 17397121.

Literaturverzeichnis

Cavalli A, Bolognesi ML, Minarini A, Rosini M, Tumiatti V, Recanatini M, Melchiorre C. Multi-target-directed ligands to combat neurodegenerative diseases. *J Med Chem.* **2008**, 51, 347-372. doi: 10.1021/jm7009364.

Celanire S, Wijtmans M, Talaga P, Leurs R, de Esch IJ. Keynote review: histamine-H₃-receptor antagonists reach out for the clinic. *Drug Discov Today.* **2005**, 10, 1613-1627. doi: 10.1016/S1359-6446(05)03625-1.

Célanire S, Wijtmans M, Christophe B, Collart P, de Esch I, Dassel D, Delaunoy C, Denonne F, Durieu V, Gelens E, Gillard M, Lallemand B, Lamberty Y, Lebon F, Nicolas JM, Quéré L, Snip E, Vanbellinghen A, Van Houtvin N, Verbois V, Timmerman H, Talaga P, Leurs R, Provins L. Discovery of a new class of non-imidazole oxazoline-based histamine-H₃-receptor (H₃R) inverse agonists. *ChemMedChem.* **2009**, 4, 1063-1068. doi: 10.1002/cmdc.200900055. PMID: 19405064.

Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K_I) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I_{50}) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol.* **1973**, 22, 3099-3108.

Chidiac P. Considerations in the evaluation of inverse agonism and protean agonism at G protein-coupled receptors. *Methods Enzymol.* **2002**, 343, 3-16. doi: 10.1016/s0076-6879(02)43124-2.

Chu W, Tu Z, McElveen E, Xu J, Taylor M, Luedtke RR, Mach RH. Synthesis and in vitro binding of N-phenyl piperazine analogs as potential dopamine D₃ receptor ligands. *Bioorg Med Chem.* **2005**, 13, 77-87. doi: 10.1016/j.bmc.2004.09.054.

Ciuffreda P, Casati S, Meroni G, Santaniello E. A new synthesis of dehydroluciferin [2-(6'-hydroxy-2'-benzothiazolyl)-thiazole-4-carboxylic acid] from 1,4-benzoquinone. *Tetrahedron.* **2013**, 69, 5893-5897. doi: 10.1016/j.tet.2013.05.019.

Clark EA, Hill SJ. Sensitivity of histamine-H₃-receptor agonist-stimulated [³⁵S]GTP γ S binding to pertussis toxin. *Eur J Pharmacol.* **1996**, 296, 223-225. doi: 10.1016/0014-2999(95)00800-4.

Clive DL, Hisaindee S, Coltart DM. Derivatized amino acids relevant to native peptide synthesis by chemical ligation and acyl transfer. *J Org Chem.* **2003**, 68, 9247-9254. doi: 10.1021/jo030192r.

Literaturverzeichnis

Cogé F, Guénin SP, Rique H, Boutin JA, Galizzi JP. Structure and expression of the human histamine-H₄-receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun.* **2001a**, 284, 301-309. doi: 10.1006/bbrc.2001.4976.

Cogé F, Guénin SP, Audinot V, Renouard-Try A, Beauverger P, Macia C, Ouvry C, Nagel N, Rique H, Boutin JA, Galizzi JP. Genomic organization and characterization of splice variants of the human histamine-H₃-receptor. *Biochem J.* **2001b**, 355, 279-288. doi: 10.1042/0264-6021:3550279. PMID: 11284713.

Collins GG, Sandler M, Williams ED, Youdim MB. Multiple forms of human brain mitochondrial monoamine oxidase. *Nature.* **1970**, 225, 817-820. doi: 10.1038/225817a0. PMID: 5415111.

Cook D, Brown D, Alexander R, March R, Morgan P, Satterthwaite G, Pangalos MN. Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework. *Nat Rev Drug Discov.* **2014**, 13, 419-431. doi: 10.1038/nrd4309. PMID: 24833294.

Costa JCS, Pais KC, Fernandes EL, Oliveira PSM, Mendonça JS, Marcus V. N. de Souza MVN, Peralta MA, Vasconcelos TRA. Simple reduction of ethyl, isopropyl and benzyl aromatic esters to alcohols using sodium borohydride-methanol system. *ARKIVOC.* **2006**, 1, 128-133.

Cowart M, Altenbach R, Black L, Faghih R, Zhao C, Hancock AA. Medicinal chemistry and biological properties of non-imidazole histamine H₃ antagonists. *Mini Rev Med Chem.* **2004**, 4, 979-992. doi: 10.2174/1389557043403215.

Cowart M, Faghih R, Curtis MP, Gfesser GA, Bennani YL, Black LA, Pan L, Marsh KC, Sullivan JP, Esbenshade TA, Fox GB, Hancock AA. 4-(2-[2-(2(R)-methylpyrrolidin-1-yl)ethyl] benzofuran-5-yl)benzotrile and related 2-aminoethylbenzofuran H₃-receptor antagonists potently enhance cognition and attention. *J Med Chem.* **2005a**, 48, 38-55. doi: 10.1021/jm040118g.

Cowart M, Faghih R, Gfesser G, Curtis M, Sun M, Zhao C, Bennani Y, Wetter J, Marsh K, Miller TR, Krueger K, Pan JB, Drescher K, Fox GB, Esbenshade TA, Hancock AA. Achievement of behavioral efficacy and improved potency in new heterocyclic analogs

Literaturverzeichnis

of benzofuran H₃ antagonists. *Inflamm Res.* **2005b**, 54, 25-26. doi: 10.1007/s00011-004-0411-0.

Cowart MD, Altenbach RJ, Liu H, Hsieh GC, Drizin I, Milicic I, Miller TR, Witte DG, Wishart N, Fix-Stenzel SR, McPherson MJ, Adair RM, Wetter JM, Bettencourt BM, Marsh KC, Sullivan JP, Honore P, Esbenshade TA, Brioni JD. Rotationally constrained 2,4-diamino-5,6-disubstituted pyrimidines: a new class of histamine-H₄-receptor antagonists with improved druglikeness and in vivo efficacy in pain and inflammation models. *J Med Chem.* **2008**, 51, 6547-57. doi: 10.1021/jm800670r. PMID: 18817367.

Crossland RK, Servis KL. Facile synthesis of methanesulfonate esters. *J Org Chem.* **1970**, 35, 3195-3196. doi: 10.1021/jo00834a087.

Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of beta-iminazolyethylamine. *J Physiol.* **1910**, 41, 318-344. doi: 10.1113/jphysiol.1910.sp001406.

Dale HH, Laidlaw PP. Histamine shock. *J Physiol.* **1919**, 52, 355-390. doi: 10.1113/jphysiol.1919.sp001837. PMID: 16993403.

de Backer MD, Gommeren W, Moereels H, Nobels G, Van Gompel P, Leysen JE, Luyten WH. Genomic cloning, heterologous expression and pharmacological characterization of a human histamine-H₁-receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* **1993**, 197, 1601-1608. doi: 10.1006/bbrc.1993.2662. PMID: 8280179.

de Esch IJ, Thurmond RL, Jongejan A, Leurs R. The histamine-H₄-receptor as a new therapeutic target for inflammation. *Trends Pharmacol Sci.* **2005**, 26, 462-469. doi: 10.1016/j.tips.2005.07.002.

Denney RM, Denney CB. An update on the identity crisis of monoamine oxidase: new and old evidence for the independence of MAO A and B. *Pharmacol Ther.* **1985**, 30, 227-258. doi: 10.1016/0163-7258(85)90050-6. PMID: 3916286.

Distinto S, Yáñez M, Alcaro S, Cardia MC, Gaspari M, Sanna ML, Meleddu R, Ortuso F, Kirchmair J, Markt P, Bolasco A, Wolber G, Secci D, Maccioni E. Synthesis and biological assessment of novel 2-thiazolylylhydrazones and computational analysis of their recognition by monoamine oxidase B. *Eur J Med Chem.* **2012**, 48, 284-295. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.12.027. PMID: 22222137.

Literaturverzeichnis

Doreulee N, Yanovsky Y, Flagmeyer I, Stevens DR, Haas HL, Brown RE. Histamine-H₃-receptors depress synaptic transmission in the corticostriatal pathway. *Neuropharmacology*. **2001**, 40, 106-113. doi: 10.1016/s0028-3908(00)00101-5. PMID: 11077076.

Drutel G, Peitsaro N, Karlstedt K, Wieland K, Smit MJ, Timmerman H, Panula P, Leurs R. Identification of rat H₃ receptor isoforms with different brain expression and signaling properties. *Mol Pharmacol*. **2001**, 59, 1-8. PMID: 11125017.

Esbenshade TA, Fox GB, Krueger KM, Miller TR, Kang CH, Denny LI, Witte DG, Yao BB, Pan L, Wetter J, Marsh K, Bennani YL, Cowart MD, Sullivan JP, Hancock AA. Pharmacological properties of ABT-239 [4-(2-{2-[(2R)-2-Methylpyrrolidinyl]ethyl}-benzofuran-5-yl)benzotrile]: I. Potent and selective histamine-H₃-receptor antagonist with drug-like properties. *J Pharmacol Exp Ther*. **2005**, 313, 165-175. doi: 10.1124/jpet.104.078303. PMID: 15608078.

Esbenshade TA, Browman KE, Bitner RS, Strakhova M, Cowart MD, Brioni JD. The histamine-H₃-receptor: an attractive target for the treatment of cognitive disorders. *Br J Pharmacol*. **2008**, 154, 1166–1181. doi: 10.1038/bjp.2008.147.

Fernández-Novoa L, Cacabelos R. The histaminergic system in Alzheimer's disease. *Ann Psychiatr*. **1995**, 5, 127-158.

Fernández-Novoa L, Cacabelos R. Histamine function in brain disorders. *Behav Brain Res*. **2001**, 124, 213-233. doi: 10.1016/s0166-4328(01)00215-7.

Finberg JP, Tenne M. Relationship between tyramine potentiation and selective inhibition of monoamine oxidase types A and B in the rat vas deferens. *Br J Pharmacol*. **1982**, 77 13-21. doi: 10.1111/j.1476-5381.1982.tb09263.x. PMID: 6127132.

Finberg JP, Lamensdorf I, Weinstock M, Schwartz M, Youdim MB. Pharmacology of rasagiline (*N*-propargyl-1*R*-aminoindan). *Adv Neurol*. **1999**, 80, 495-499. PMID: 10410762.

Fitzsimons CP, Lazar-Molnar E, Tomoskozi Z, Buzás E, Rivera ES, Falus A. Histamine deficiency induces tissue-specific down-regulation of histamine-H₂-receptor expression in histidine decarboxylase knockout mice. *FEBS Lett*. **2001**, 508, 245-248. doi: 10.1016/s0014-5793(01)03070-8.

Literaturverzeichnis

- Florio S, Troisi L. 2-Benzothiazolylchloromethylithium: Synthesis of oxiranes. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7953-7956. doi: 10.1016/S0040-4039(00)74787-3.
- Fox GB, Esbenshade TA, Pan JB, Browman KE, Zhang M, Ballard ME, Radek RJ, Miner H, Bitner RS, Krueger KM, Yao BB, Faghih R, Rueter LE, Komater VA, Drescher KU, Buckley MJ, Sullivan JP, Cowart MD, Decker MW, Hancock AA. Selective H₃ receptor (H₃R) blockade: broad efficacy in cognition and schizophrenia. *Inflamm Res.* **2005**, 54, 23-24. doi: 10.1007/s00011-004-0410-1.
- Frichert A, Jones PG, Lindel T. Enantioselective total synthesis of Terreumols A and C from the mushroom *Tricholoma terreum*. *Angew Chem Int Ed Engl.* **2016**, 55, 2916-2919. doi: 10.1002/anie.201510709.
- Ganellin CR, Leurquin F, Piripitsi A, Arrang JM, Garbarg M, Ligneau X, Schunack W, Schwartz JC. Synthesis of potent non-imidazole histamine-H₃-receptor antagonists. *Arch Pharm (Weinheim).* **1998**, 331, 395-404. doi: 10.1002/(sici)1521-4184(199812)331:12<395::aid-ardp395>3.0.co;2-7.
- Garbaccio RM, Parmee ER. The impact of chemical probes in drug discovery: a pharmaceutical industry perspective. *Cell Chem Biol.* **2016**, 23, 10-17. doi: 10.1016/j.chembiol.2015.11.011.
- Garbarg M, Barbin G, Feger J, Schwartz JC. Histaminergic pathway in rat brain evidenced by lesions of the medial forebrain bundle. *Science.* **1974**, 186, 833-835. doi: 10.1126/science.186.4166.833.
- Garbarg M, Arrang JM, Rouleau A, Ligneau X, Tuong MD, Schwartz JC, Ganellin CR. S-[2-(4-imidazolyl)ethyl]isothiourea, a highly specific and potent histamine-H₃-receptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther.* **1992**, 263, 304-310. PMID: 1383495.
- Garcia M, Floran B, Arias-Montaña JA, Young JM, Aceves J. Histamine-H₃-receptor activation selectively inhibits dopamine D₁ receptor-dependent [³H]GABA release from depolarization-stimulated slices of rat substantia nigra pars reticulata. *Neuroscience.* **1997**, 80, 241-249. doi: 10.1016/s0306-4522(97)00100-0.
- Gbahou F, Rouleau A, Morisset S, Parmentier R, Crochet S, Lin JS, Ligneau X, Tardivel-Lacombe J, Stark H, Schunack W, Ganellin CR, Schwartz JC, Arrang JM. Protean

Literaturverzeichnis

agonism at histamine-H₃-receptors in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2003**, 100, 11086-11091. doi: 10.1073/pnas.1932276100. PMID: 12960366.

Gbahou F, Vincent L, Humbert-Claude M, Tardivel-Lacombe J, Chabret C, Arrang JM. Compared pharmacology of human histamine H₃- and H₄-receptors: structure-activity relationships of histamine derivatives. *Br J Pharmacol*. **2006**, 147, 744-754. doi: 10.1038/sj.bjp.0706666. PMID: 16432504; PMCID: PMC1751501.

Geldenhuis WJ, Darvesh AS, Funk MO, Van der Schyf CJ, Carroll RT. Identification of novel monoamine oxidase B inhibitors by structure-based virtual screening. *Bioorg Med Chem Lett*. **2010**, 20, 5295-5298. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.06.128.

Geldenhuis WJ, Funk MO, Van der Schyf CJ, Carroll RT. A scaffold hopping approach to identify novel monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. **2012**, 22, 1380-1383. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.12.056.

Gemkow MJ, Davenport AJ, Harich S, Ellenbroek BA, Cesura A, Hallett D. The histamine-H₃-receptor as a therapeutic drug target for CNS disorders. *Drug Discov Today* **2009**, 14, 509-515. doi: 10.1016/j.drudis.2009.02.011.

Gerlach M, Double KL, Youdim MB, Riederer P. Strategies for the protection of dopaminergic neurons against neurotoxicity. *Neurotox Res*. **2000**, 2, 99-114. doi: 10.1007/BF03033788. PMID: 16787835.

Ghamari N, Zarei O, Reiner D, Dastmalchi S, Stark H, Hamzeh-Mivehroud M. Histamine-H₃-receptor ligands by hybrid virtual screening, docking, molecular dynamics simulations, and investigation of their biological effects. *Chem Biol Drug Des*. **2019**, 93, 832-843. doi: 10.1111/cbdd.13471. PMID: 30586225.

Glatzer F, Gschwandtner M, Ehling S, Rossbach K, Janik K, Klos A, Bäumer W, Kietzmann M, Werfel T, Gutzmer R. Histamine induces proliferation in keratinocytes from patients with atopic dermatitis through the histamine 4 receptor. *J Allergy Clin Immunol*. **2013**, 132, 1358-1367. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.023. PMID: 23932072.

Grassmann S, Sadek B, Ligneau X, Elz S, Ganellin CR, Arrang JM, Schwartz JC, Stark H, Schunack W. Progress in the proxifan class: heterocyclic congeners as novel potent and selective histamine-H₃-receptor antagonists. *Eur J Pharm Sci*. **2002**, 15, 367-378. doi: 10.1016/s0928-0987(02)00024-6. PMID: 11988398.

Literaturverzeichnis

- Guevarra JT, Hiensch R, Varga AW, Rapoport DM. Pitolisant to treat excessive daytime sleepiness and cataplexy in adults with narcolepsy: rationale and clinical utility. *Nat Sci Sleep*. **2020**, 12, 709-719. doi: 10.2147/NSS.S264140
- Gulat-Marnay C, Lafitte A, Arrang JM, Schwartz JC. Regulation of histamine release and synthesis in the brain by muscarinic receptors. *J Neurochem*. **1989a**, 52, 248-254. doi: 10.1111/j.1471-4159.1989.tb10924.x. PMID: 2462019.
- Gulat-Marnay C, Lafitte A, Arrang JM, Schwartz JC. Modulation of histamine release and synthesis in the brain mediated by alpha 2-adrenoceptors. *J Neurochem* **1989b**, 53, 513-518. doi: 10.1111/j.1471-4159.1989.tb07363.x.
- Gulat-Marnay C, Lafitte A, Arrang JM, Schwartz JC. Modulation of histamine release in the rat brain by κ -opioid receptors. *J Neurochem*. **1990**, 55, 47-53. doi: 10.1111/j.1471-4159.1990.tb08819.x. PMID: 1693948.
- Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev*. **2008**, 88, 1183-1241. doi: 10.1152/physrev.00043.2007
- Habermann E. Bee and wasp venoms. *Science*. **1972**, 177, 314-322. doi: 10.1126/science.177.4046.314
- Hackling A, Ghosh R, Perachon S, Mann A, Höltje HD, Wermuth CG, Schwartz JC, Sippl W, Sokoloff P, Stark H. *N*-(omega-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)alkyl)carboxamides as dopamine D₂ and D₃ receptor ligands. *J Med Chem*. **2003**, 46, 3883-3899. doi: 10.1021/jm030836n. PMID: 12930150.
- Hagenow S, Stasiak A, Ramsay RR, Stark H. Ciproxifan, a histamine-H₃-receptor antagonist, reversibly inhibits monoamine oxidase A and B. *Sci Rep*. **2017**, 7, 40541. doi: 10.1038/srep40541. PMID: 28084411.
- Hall DW, Logan BW, Parsons GH. Further studies on the inhibition of monoamine oxidase by M and B 9302 (clorgyline). I. Substrate specificity in various mammalian species. *Biochem Pharmacol*. **1969**, 18, 1447-1454. doi: 10.1016/0006-2952(69)90258-5 PMID: 5799116.

Literaturverzeichnis

Hancock AA, Esbenshade TA, Krueger KM, Yao BB. Genetic and pharmacological aspects of histamine-H₃-receptor heterogeneity. *Life Sci.* **2003**, 73, 3043-3072. doi: 10.1016/j.lfs.2003.06.003.

Hancock AA. The challenge of drug discovery of a GPCR target: analysis of preclinical pharmacology of histamine H₃ antagonists/inverse agonists. *Biochem Pharmacol.* **2006**, 71, 1103-1113. doi: 10.1016/j.bcp.2005.10.033.

Hantzsch A, Traumann V. Amidothiazole aus Sulfoharnstoff und halogenisierten Ketonen, resp. Aldehyden. *Ber Dt Chem Ges.* **1888**, 21, 938-941.

Herzig Y, Lerman L, Goldenberg W, Lerner D, Gottlieb HE, Nudelman A. Hydroxy-1-aminoindans and derivatives: preparation, stability, and reactivity. *J Org Chem.* **2006**, 71, 4130-4140. doi: 10.1021/jo052621m.

Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, Schunack W, Levi R, Haas HL. International union of pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev.* **1997**, 49, 253-278. PMID: 9311023.

Hofstra CL, Desai PJ, Thurmond RL, Fung-Leung WP. Histamine-H₄-receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. *J Pharmacol Exp Ther.* **2003**, 305, 1212-1221. doi: 10.1124/jpet.102.046581.

Hopkins, AL Network Pharmacology: The next paradigm in drug discovery *Nat Chem Biol.* **2008**, 4, 682-690. doi: 10.1038/nchembio.118. PMID: 18936753.

Hrobárik P, Sigmundová I, Zahradní, P. Preparation of novel push-pull benzothiazole derivatives with reverse polarity: compounds with potential non-linear optic application. *Synthesis.* **2005**, 4, 600-604.

Hroch L, Guest P, Benek O, Soukup O, Janockova J, Dolezal R, Kuca K, Aitken L, Smith TK, Gunn-Moore F, Zala D, Ramsay RR, Musilek K. Synthesis and evaluation of frentizole-based indolyl thiourea analogues as MAO/ABAD inhibitors for Alzheimer's disease treatment. *Bioorg Med Chem.* **2017**, 25, 1143-1152. doi: 10.1016/j.bmc.2016.12.029. PMID: 28082069.

Hsieh GC, Honore P, Pai M, Wensink EJ, Chandran P, Salyers AK, Wetter JM, Zhao C, Liu H, Decker MW, Esbenshade TA, Cowart MD, Brioni JD. Antinociceptive effects of

Literaturverzeichnis

histamine-H₃-receptor antagonist in the preclinical models of pain in rats and the involvement of central noradrenergic systems. *Brain Res.* **2010**, 1354, 74-84. doi: 10.1016/j.brainres.2010.07.083.

Huang, G., Nimczick, M., and Decker, M.. Rational modification of the biological profile of GPCR ligands through combination with other biologically active moieties: GPCR ligand combinations. *Arch Pharm (Weinheim)*. **2015**, 348, 531–540. doi: 10.1002/ardp.201500079.

Ilgın S, Osmaniye D, Levent S, Sağlık BN, Acar Çevik U, Çavuşoğlu BK, Özkay Y, Kaplancıklı ZA. Design and synthesis of new benzothiazole compounds as selective hMAO-B inhibitors. *Molecules*. **2017**, 22, 2187. doi: 10.3390/molecules22122187. PMID: 29232838.

Ishizaka T, Ishizaka K, Orange RP, Austen KF. The capacity of human immunoglobulin E to mediate the release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) from monkey lung. *J Immunol*. **1970**, 104, 335-43. PMID: 4189671.

Ito S, Yoshimoto R, Miyamoto Y, Mitobe Y, Nakamura T, Ishihara A, MacNeil DJ, Kanatani A, Tokita S. Detailed pharmacological characterization of GT-2331 for the rat histamine-H₃-receptor. *Eur J Pharmacol*. **2006**, 529, 40-46. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.10.066. PMID: 16316645.

Ito C. Histamine-H₃-receptor inverse agonists as novel antipsychotics. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. **2009**, 9, 132-136. doi: 10.2174/187152409788452036i.

Jang IS, Rhee JS, Watanabe T, Akaike N, Akaike N. Histaminergic modulation of GABAergic transmission in rat ventromedial hypothalamic neurones. *J Physiol*. **2001**, 534, 791–803.

Jemima EA, Prema A, Thangam EB. Functional characterization of histamine-H₄-receptor on human mast cells. *Mol Immunol*. **2014**, 62, 19-28. doi: 10.1016/j.molimm.2014.05.007.

Jeon, B.; Jackson-Lewis, V.; Burke, R. 6-Hydroxydopamine lesion of the rat substantia nigra: time course and morphology of cell death. *Neurodegeneration*. **1995**, 4, 131-137. doi: 10.1006/neur.1995.0016.

Literaturverzeichnis

Jin CY, Kalimo H, Panula P. The histaminergic system in human thalamus: correlation of innervation to receptor expression. *Eur J Neurosci.* **2002**, 15, 1125-1138. doi: 10.1046/j.1460-9568.2002.01951.x.

Jin CY, Panula P. The laminar histamine receptor system in human prefrontal cortex suggests multiple levels of histaminergic regulation. *Neuroscience.* **2005**, 132, 137-149. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.12.017.

Johnston JP. Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue. *Biochem Pharmacol.* **1968**, 17, 1285-1297. doi: 10.1016/0006-2952(68)90066-x. PMID: 5659776.

Kalgutkar AS, Dalvie DK, Castagnoli N, Taylor TJ. Interactions of nitrogen-containing xenobiotics with monoamine oxidase (MAO) isozymes A and B: SAR studies on MAO substrates and inhibitors. *Chem Res Toxicol.* **2001**, 14, 1139-1162. doi: 10.1021/tx010073b.

Kalir A, Sabbagh A, Youdim MB. Selective acetylenic 'suicide' and reversible inhibitors of monoamine oxidase types A and B. *Br J Pharmacol.* **1981**, 73, 55-64. doi: 10.1111/j.1476-5381.1981.tb16771.x. PMID: 7284698.

Keith JM, Gomez LA, Letavic MA, Ly KS, Jablonowski JA, Seierstad M, Barbier AJ, Wilson SJ, Boggs JD, Fraser IC, Mazur C, Lovenberg TW, Carruthers NI. Dual serotonin transporter/histamine H₃ ligands: optimization of the H₃ pharmacophore. *Bioorg Med Chem Lett.* **2007**, 17, 702-706. doi: 10.1016/j.bmcl.2006.10.089. PMID: 17107798.

Kenakin T. Inverse, protean, and ligand-selective agonism: matters of receptor conformation. *FASEB J.* **2001**, 15, 598-611. doi: 10.1096/fj.00-0438rev.

Khanfar MA, Affini A, Lutsenko K, Nikolic K, Butini S, Stark H. Multiple targeting approaches on histamine-H₃-receptor antagonists. *Front Neurosci.* **2016**, 10, 201. doi: 10.3389/fnins.2016.00201. PMID: 27303254.

Khanfar MA, Reiner D, Hagenow S, Stark H. Design, synthesis, and biological evaluation of novel oxadiazole- and thiazole-based histamine H₃R ligands. *Bioorg Med Chem.* **2018**, 26, 4034-4046. doi: 10.1016/j.bmc.2018.06.028.

Literaturverzeichnis

Kitbunnadaj R, Hashimoto T, Poli E, Zuiderveld OP, Menozzi A, Hidaka R, de Esch IJ, Bakker RA, Menge WM, Yamatodani A, Coruzzi G, Timmerman H, Leurs R. N-substituted piperidinyl alkyl imidazoles: discovery of methimepip as a potent and selective histamine-H₃-receptor agonist. *J Med Chem.* **2005**, 48, 2100-2107. doi: 10.1021/jm049475h. PMID: 15771452.

Knoll J, Magyar K. Some puzzling pharmacological effects of monoamine oxidase inhibitors. *Adv Biochem Psychopharmacol.* **1972**, 5, 393-408. PMID: 5066229.

Kottke T, Sander K, Weizel L, Schneider EH, Seifert R, Stark H. Receptorspecific functional efficacies of alkyl imidazoles as dual histamine-H₃/H₄-receptor ligands. *Eur J Pharmacol.* **2011**, 654, 200-208. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.12.033.

Krause M, Stark H, Schunack W. Azomethine prodrugs of (*R*)-alpha-methylhistamine, a highly potent and selective histamine-H₃-receptor agonist. *Curr Med Chem.* **2001**, 8, 1329-1340. doi: 10.2174/0929867013372274.

La Regina G, Silvestri R, Gatti V, Lavecchia A, Novellino E, Befani O, Turini P, Agostinelli E. Synthesis, structure-activity relationships and molecular modeling studies of new indole inhibitors of monoamine oxidases A and B. *Bioorg Med Chem.* **2008**, 16, 9729-9740. doi: 10.1016/j.bmc.2008.09.072.

Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science.* **1983**, 219, 979-980. doi: 10.1126/science.6823561. PMID: 6823561.

Łażewska D, Olejarz-Maciej A, Kaleta M, Bajda M, Siwek A, Karcz T, Doroz-Płonka A, Cichoń U, Kuder K, Kieć-Kononowicz K. 4-*tert*-Pentylphenoxyalkyl derivatives – histamine-H₃-receptor ligands and monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* **2018**, 28, 3596-3600. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.10.048. PMID: 30404719.

Letavic MA, Barbier AJ, Dvorak CA, Carruthers NI. Recent medicinal chemistry of the histamine-H₃-receptor. *Prog Med Chem.* **2006**, 44, 181-206. doi: 10.1016/S0079-6468(05)44405-7.

Leurs R, Traiffort E, Arrang JM, Tardivel-Lacombe J, Ruat M, Schwartz JC. Guinea pig histamine-H₁-receptor. II. Stable expression in Chinese hamster ovary cells reveals the

Literaturverzeichnis

interaction with three major signal transduction pathways. *J Neurochem.* **1994**, 62, 519-527. doi: 10.1046/j.1471-4159.1994.62020519.x.

Leurs R, Bakker RA, Timmerman H, de Esch IJ. The histamine-H₃-receptor: from gene cloning to H₃ receptor drugs. *Nat Rev Drug Discov.* **2005**, 4, 107-120. doi: 10.1038/nrd1631.

Li Q, Al-Ayoubi A, Guo T, Zheng H, Sarkar A, Nguyen T, Eblen ST, Grant S, Kellogg GE, Zhang S. Structure-activity relationship (SAR) studies of 3-(2-amino-ethyl)-5-(4-ethoxy-benzylidene)-thiazolidine-2,4-dione: development of potential substrate-specific ERK1/2 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* **2009**, 19, 6042-6046. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.09.057.

Li GY, Vaulina DD, Li JJ, Fedorova OS, Wang HE, Liu RS, Krasikova RN, Chen CL. Synthesis and biological evaluation of 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-(2-[¹⁸F]fluoroethoxy) benzothiazole ([¹⁸F]FEDBT) for PET imaging of breast cancer. *Bioorg Med Chem Lett.* **2017**, 27, 3460-3463. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.05.079.

Lian J, Huang XF, Pai N, Deng C. Ameliorating antipsychotic-induced weight gain by betahistidine: Mechanisms and clinical implications. *Pharmacol Res.* **2016**, 106, 51-63. doi: 10.1016/j.phrs.2016.02.011. PMID: 26892184.

Ligneau X, Lin J, Vanni-Mercier G, Jouvet M, Muir JL, Ganellin CR, Stark H, Elz S, Schunack W, Schwartz J. Neurochemical and behavioral effects of ciproxifan, a potent histamine-H₃-receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* **1998**, 287, 658-666. PMID: 9808693.

Ligneau X, Morisset S, Tardivel-Lacombe J, Gbahou F, Ganellin CR, Stark H, Schunack W, Schwartz JC, Arrang JM. Distinct pharmacology of rat and human histamine-H₃-receptors: role of two amino acids in the third transmembrane domain. *Br J Pharmacol.* **2000**, 131, 1247-1250. doi: 10.1038/sj.bjp.0703712. PMID: 11090094.

Ligneau X, Perrin D, Landais L, Camelin JC, Calmels TP, Berrebi-Bertrand I, Lecomte JM, Parmentier R, Analet C, Lin JS, Bertaina-Anglade V, la Rochelle CD, d'Aniello F, Rouleau A, Gbahou F, Arrang JM, Ganellin CR, Stark H, Schunack W, Schwartz JC. BF2.649 [1-{3-[3-(4-Chlorophenyl)propoxy]propyl}piperidine, hydrochloride], a nonimidazole inverse agonist/antagonist at the human histamine-H₃-receptor: preclinical

Literaturverzeichnis

pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther.* **2007**, 320, 365-375. doi: 10.1124/jpet.106.111039. Epub 2006 Sep 27. PMID: 17005916.

Lim HD, van Rijn RM, Ling P, Bakker RA, Thurmond RL, Leurs R. Evaluation of histamine H₁-, H₂-, and H₃-receptor ligands at the human histamine-H₄-receptor: identification of 4-methylhistamine as the first potent and selective H₄ receptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther.* **2005**, 314, 1310-1321. doi: 10.1124/jpet.105.087965.

Lim HD, Istyastono EP, van de Stolpe A, Romeo G, Gobbi S, Schepers M, Lahaye R, Menge WM, Zuiderveld OP, Jongejan A, Smits RA, Bakker RA, Haaksma EE, Leurs R, de Esch IJ. Clobenpropit analogs as dual activity ligands for the histamine-H₃- and H₄-receptors: synthesis, pharmacological evaluation, and cross-target QSAR studies. *Bioorg Med Chem.* **2009**, 17, 3987-3994. doi: 10.1016/j.bmc.2009.04.007. PMID: 19414267.

Lin JS, Sergeeva OA, Haas HL. Histamine-H₃-receptors and sleep-wake regulation. *J Pharmacol Exp Ther.* **2011**, 336, 17-23. doi: 10.1124/jpet.110.170134.

Liu W, Lang M, Youdim MBH, Amit T, Sun Y, Zhang Z, Wang Y, Weinreb O. Design, synthesis and evaluation of novel dual monoamine-cholinesterase inhibitors as potential treatment for Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* **2016**, 109, 376-385. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.06.013. PMID: 27318273.

Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SJ, Jiang X, Pyati J, Huvar A, Jackson MR, Erlander MG. Cloning and functional expression of the human histamine-H₃-receptor. *Mol Pharmacol.* **1999**, 55, 1101-1107. PMID: 10347254.

Lovenberg TW, Pyati J, Chang H, Wilson SJ, Erlander MG. Cloning of rat histamine-H₃-receptor reveals distinct species pharmacological profiles. *J Pharmacol Exp Ther.* **2000**, 293, 771-778.

Lutsenko K, Hagenow S, Affini A, Reiner D, Stark H. Rasagiline derivatives combined with histamine-H₃-receptor properties. *Bioorg Med Chem Lett.* **2019**, 29, 126612. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.08.016.

Manley-King CI, Bergh JJ, Petzer JP. Inhibition of monoamine oxidase by selected C5- and C6-substituted isatin analogues. *Bioorg Med Chem.* **2011**, 19, 261-274. doi: 10.1016/j.bmc.2010.11.028. PMID: 21134756.

Literaturverzeichnis

Martinez Molina D, Jafari R, Ignatushchenko M, Seki T, Larsson EA, Dan C, Sreekumar L, Cao Y, Nordlund P. Monitoring drug target engagement in cells and tissues using the cellular thermal shift assay. *Science*. **2013**, 341, 84-87. doi: 10.1126/science.1233606. PMID: 23828940.

Marzo A, Dal Bo L, Monti NC, Crivelli F, Ismaili S, Caccia C, Cattaneo C, Fariello RG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of safinamide, a neuroprotectant with antiparkinsonian and anticonvulsant activity. *Pharmacol Res*. **2004**, 50, 77-85. doi: 10.1016/j.phrs.2003.12.004. PMID: 15082032.

Maycock AL, Abeles RH, Salach JI, Singer TP. The structure of the covalent adduct formed by the interaction of 3-dimethylamino-1-propyne and the flavine of mitochondrial amine oxidase. *Biochemistry*. **1976**, 15, 114-125.

Medhurst AD, Atkins AR, Beresford IJ, Brackenborough K, Briggs MA, Calver AR, Cilia J, Cluderay JE, Crook B, Davis JB, Davis RK, Davis RP, Dawson LA, Foley AG, Gartlon J, Gonzalez MI, Heslop T, Hirst WD, Jennings C, Jones DN, Lacroix LP, Martyn A, Ociepka S, Ray A, Regan CM, Roberts JC, Schogger J, Southam E, Stean TO, Trail BK, Upton N, Wadsworth G, Wald JA, White T, Witherington J, Woolley ML, Worby A, Wilson DM. GSK189254, a novel H₃ receptor antagonist that binds to histamine-H₃-receptors in Alzheimer's disease brain and improves cognitive performance in preclinical models. *J Pharmacol Exp Ther*. **2007**, 321, 1032-1045. doi: 10.1124/jpet.107.120311. PMID: 17327487.

Meiring L, Petzer JP, Petzer A. Inhibition of monoamine oxidase by 3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*. **2013**, 23, 5498-5502. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.08.071. PMID: 24012182.

Meier G, Apelt J, Reichert U, Grassmann S, Ligneau X, Elz S, Leurquin F, Ganellin CR, Schwartz JC, Schunack W, Stark H. Influence of imidazole replacement in different structural classes of histamine-H₃-receptor antagonists. *Eur J Pharm Sci*. **2001**, 13, 249-259. doi: 10.1016/s0928-0987(01)00106-3. PMID: 11384847.

Moghaddam FM, Zali-Boinee H. A versatile one-pot synthesis of 2,3,5-tri-substituted thiophenes from thiomorpholides. *Tetrahedron Lett*. **2003**, 44, 6253-6255. doi: 10.1016/S0040-4039(03)01548-X.

Literaturverzeichnis

Mohanty JG, Jaffe JS, Schulman ES, Raible DG. A highly sensitive fluorescent micro-assay of H₂O₂ release from activated human leukocytes using a dihydroxyphenoxazine derivative. *J Immunol Methods*. **1997**, 202, 133-141.

doi: 10.1016/s0022-1759(96)00244-x.

Morisset S, Traiffort E, Arrang JM, Schwartz JC. Changes in histamine-H₃-receptor responsiveness in mouse brain. *J Neurochem*. **2000a**, 74, 339-346. doi: 10.1046/j.1471-4159.2000.0740339.x.

Morisset S, Rouleau A, Ligneau X, Gbahou F, Tardivel-Lacombe J, Stark H, Schunack W, Ganellin CR, Schwartz JC, Arrang JM. High constitutive activity of native H₃ receptors regulates histamine neurons in brain. *Nature*. **2000b**, 408, 860-864. doi: 10.1038/35048583. PMID: 11130725.

Mostert S, Petzer A, Petzer JP. Indanones as high-potency reversible inhibitors of monoamine oxidase. *ChemMedChem*. **2015**, 10, 862-873. doi: 10.1002/cmdc.201500059. PMID: 25820651.

Mylari BL, Larson ER, Beyer TA, Zembrowski WJ, Aldinger CE, Dee MF, Siegel TW, Singleton DH. Novel, potent aldose reductase inhibitors: 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl] methyl]-1-phthalazineacetic acid (zopolrestat) and congeners. *J Med Chem*. **1991**, 34, 108-122. doi: 10.1021/jm00105a018. PMID: 1899452.

Naidu PS, Booker L, Cravatt BF, Lichtman AH. Synergy between enzyme inhibitors of fatty acid amide hydrolase and cyclooxygenase in visceral nociception. *J Pharmacol Exp Ther*. **2009**, 329, 48-56. doi: 10.1124/jpet.108.143487. PMID: 19118134.

Nakamura T, Itadani H, Hidaka Y, Ohta M, Tanaka K. Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, hH₄R. *Biochem Biophys Res Commun*. **2000**, 279, 615-620. doi: 10.1006/bbrc.2000.4008. PMID: 11118334.

Nguyen T, Shapiro DA, George SR, Setola V, Lee DK, Cheng R, Rauser L, Lee SP, Lynch KR, Roth BL, O'Dowd BF. Discovery of a novel member of the histamine receptor family. *Mol Pharmacol*. **2001**, 59, 427-433. doi: 10.1124/mol.59.3.427. PMID: 11179435.

Literaturverzeichnis

O'Reilly M, Alpert R, Jenkinson S, Gladue RP, Foo S, Trim S, Peter B, Trevethick M, Fidock M. Identification of a histamine-H₄-receptor on human eosinophils - role in eosinophil chemotaxis. *J Recept Signal Transduct Res.* **2002**, 22, 431-448. doi: 10.1081/rrs-120014612. PMID: 12503632.

Oliver F, Amon EU, Breathnach A, Francis DM, Sarathchandra P, Black AK, Greaves MW. Contact urticaria due to the common stinging nettle (*Urtica dioica*) - histological, ultrastructural and pharmacological studies. *Clin Exp Dermatol.* **1991**, 16, 1-7. doi: 10.1111/j.1365-2230.1991.tb00282.x. PMID: 2025924.

Panula P, Airaksinen MS, Pirvola U, Kotilainen E. A histamine-containing neuronal system in human brain. *Neuroscience.* **1990**, 34, 127-132. doi: 10.1016/0306-4522(90)90307-p.

Panula P, Chazot PL, Cowart M, Gutzmer R, Leurs R, Liu WL., Stark H, Thurmond RL, Haas HL. International union of basic and clinical pharmacology. XCVIII. Histamine receptors. *Pharmacol. Rev.* **2015**, 67, 601–655. doi: 10.1124/pr.114.010249.

Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *Br J Pharmacol.* **2006**, 147, 127-135. doi: 10.1038/sj.bjp.0706440.

Patnaik R, Sharma A, Skaper SD, Muresanu DF, Lafuente JV, Castellani RJ, Nozari A, Sharma HS. Histamine H₃ inverse agonist BF 2649 or antagonist with partial H₄ agonist activity Clobenpropit reduces amyloid beta peptide-induced brain pathology in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* **2018**, 55, 312-321. doi: 10.1007/s12035-017-0743-8. PMID: 28861757.

Paul R, Anderson WJ. *N,N'*-Carbonyldiimidazole, a new peptide forming reagent. *Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4596-4600. <https://doi.org/10.1021/ja01502a038>.

Pedarzani P, Storm JF. Protein kinase A-independent modulation of ion channels in the brain by cyclic AMP. *Proc Natl Acad Sci USA.* **1995**, 92, 11716-11720. doi: 10.1073/pnas.92.25.11716.

Perez-Lloret S, Rascol O. The safety and efficacy of safinamide mesylate for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* **2016**, 16, 245-258. doi: 10.1586/14737175.2016.1150783. Epub 2016 Feb 19. PMID: 26849427.

Literaturverzeichnis

Petroianu G, Arafat K, Sasse BC, Stark H. Multiple enzyme inhibitions by histamine-H₃-receptor antagonists as potential procognitive agents. *Pharmazie*. **2006**, 61,179-182. PMID: 16599255.

Pillot C, Heron A, Cochois V, Tardivel-Lacombe J, Ligneau X, Schwartz JC, Arrang JM. A detailed mapping of the histamine-H₃-receptor and its gene transcripts in rat brain. *Neuroscience*. **2002**, 114, 173-193. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00135-5. PMID: 12207964.

Prast H, Prast M, Philippu A. H₃ autoreceptors and muscarinic acetylcholine receptors modulate histamine release in the anterior hypothalamus of freely moving rats. *Agents Actions*. **1994**, 41, 64-65. doi: 10.1007/BF02007769. PMID: 7526662.

Prati F, Cavalli A, Bolognesi ML. Navigating the chemical space of multitarget-directed ligands: from hybrids to fragments in Alzheimer's disease. *Molecules*. **2016**, 21, 466. doi: 10.3390/molecules21040466.

Proschak E, Stark H, Merk D. Polypharmacology by design: a medicinal chemist's perspective on multitargeting compounds. *J Med Chem*. **2019**, 62, 420-444. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00760. PMID: 30035545.

Przedborski S, Vila M. 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*. **2003**, 991, 189-198. PMID: 12846987.

Quinn LP, Crook B, Hows ME, Vidgeon-Hart M, Chapman H, Upton N, Medhurst AD, Virley DJ. The PPAR γ agonist pioglitazone is effective in the MPTP mouse model of Parkinson's disease through inhibition of monoamine oxidase B. *Br J Pharmacol*. **2008**, 154, 226-233. doi: 10.1038/bjp.2008.78. PMID: 18332857.

Reddy AS, Zhang S. Polypharmacology: drug discovery for the future. *Expert Rev Clin Pharmacol*. **2013**, 6, 41-47. doi: 10.1586/ecp.12.74. PMID: 23272792.

Reiner D, Stark H. Ligand binding kinetics at histamine-H₃-receptors by fluorescence-polarization with real-time monitoring. *Eur J Pharmacol*. **2019**, 848, 112-120. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.041.

Literaturverzeichnis

Reiner PB, Kamondi A. Mechanisms of antihistamine-induced sedation in the human brain: H₁ receptor activation reduces a background leakage potassium current. *Neuroscience*. **1994**, 59, 579-588. doi: 10.1016/0306-4522(94)90178-3.

Reverdin F, Eckhard F., Ueber einige Chloranisidine und über das Metachloranisol. *Ber Dtsch Chem Ges*. **1899**, 32, 2622-2627. doi: 10.1002/cber.18990320315.

Riederer, P.; Lachenmayer, L.; Laux, G. Clinical applications of MAO-Inhibitors. *Curr Med Chem*. **2004**, 11, 2033-2043. doi: 10.2174/0929867043364775. PMID: 15279566.

Riederer P, Laux G. MAO-inhibitors in Parkinson's disease. *Exp Neurobiol*. **2011**, 20, 1-17. doi: 10.5607/en.2011.20.1.1. PMID: 22110357.

Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov*. **2004**, 3, 353-359. doi: 10.1038/nrd1346. PMID: 15060530.

Rouleau A, Ligneau X, Tardivel-Lacombe J, Morisset S, Gbahou F, Schwartz JC, Arrang JM. Histamine-H₃-receptor-mediated [³⁵S]GTP γ S binding: evidence for constitutive activity of the recombinant and native rat and human H₃ receptors. *Br J Pharmacol*. **2002**, 135, 383-392. doi: 10.1038/sj.bjp.0704490. PMID: 11815373.

Russell MG, Carling RW, Atack JR, Bromidge FA, Cook SM, Hunt P, Isted C, Lucas M, McKernan RM, Mitchinson A, Moore KW, Narquizian R, Macaulay AJ, Thomas D, Thompson SA, Wafford KA, Castro JL. Discovery of functionally selective 7,8,9,10-tetrahydro-7,10-ethano-1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazines as GABA A receptor agonists at the α 3 subunit. *J Med Chem*. **2005**, 48, 1367-1383. doi: 10.1021/jm040883v. PMID: 15743180.

Sadek B, Stark H. Cherry-picked ligands at histamine receptor subtypes. *Neuropharmacology*. **2016**, 106, 56-73. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.11.005.

Sadek B, Schwed JS, Subramanian D, Weizel L, Walter M, Adem A, Stark H. Non-imidazole histamine-H₃-receptor ligands incorporating antiepileptic moieties. *Eur J Med Chem*. **2014**, 77, 269-279. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.03.014. PMID: 24650714.

Literaturverzeichnis

Sagi Y, Weinstock M, Youdim MB. Attenuation of MPTP-induced dopaminergic neurotoxicity by TV3326, a cholinesterase-monoamine oxidase inhibitor. *J Neurochem.* **2003**, 86, 290-7. doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.01801.x. PMID: 12871570.

Sagi Y, Mandel S, Amit T, Youdim MB. Activation of tyrosine kinase receptor signaling pathway by rasagiline facilitates neurorescue and restoration of nigrostriatal dopamine neurons in post-MPTP-induced parkinsonism. *Neurobiol Dis.* **2007**, 25, 35-44. doi: 10.1016/j.nbd.2006.07.020. PMID: 17055733.

Sander K, von Coburg Y, Camelin JC, Ligneau X, Rau O, Schubert-Zsilavec M, Schwartz JC, Stark H. Acidic elements in histamine-H₃-receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett.* **2010**, 20, 1581-1584. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.01.089.

Santora VJ, Covell JA, Hayashi R, Hofilena BJ, Ibarra JB, Pulley MD, Weinhouse MI, Sengupta D, Duffield JJ, Semple G, Webb RR, Sage C, Ren A, Pereira G, Knudsen J, Edwards JE, Suarez M, Frazer J, Thomsen W, Hauser E, Whelan K, Grottick AJ. A new family of H₃ receptor antagonists based on the natural product Conessine. *Bioorg Med Chem Lett.* **2008**, 18, 1490-1494. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.12.059. PMID: 18194865.

Sasidharan R, Manju SL, Uçar G, Baysal I, Mathew B. Identification of indole-based chalcones: rediscovery of a potent, selective, and reversible class of MAO-B inhibitors. *Arch Pharm.* **2016**, 349, 627-637. doi: 10.1002/ardp.201600088.

Schlicker E, Betz R, Göthert M. Histamine-H₃-receptor-mediated inhibition of serotonin release in the rat brain cortex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **1988**, 337, 588-590. doi: 10.1007/BF00182737.

Schlicker E, Fink K, Hinterthaler M, Göthert M. Inhibition of noradrenaline release in the rat brain cortex via presynaptic H₃ receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **1989**, 340, 633-638. doi: 10.1007/BF00717738.

Schlicker E, Fink K, Detzner M, Göthert M. Histamine inhibits dopamine release in the mouse striatum via presynaptic H₃ receptors. *J Neural Transm Gen Sect.* **1993**, 93, 1-10. doi: 10.1007/BF01244933.

Schwartz JC, Arrang JM, Garbarg M, Pollard H, Ruat M. Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiol Rev.* **1991**, 71, 1-51. doi: 10.1152/physrev.1991.71.1.1.

Literaturverzeichnis

Schwartz JC, Morisset S, Rouleau A, Ligneau X, Gbahou F, Tardivel-Lacombe J, Stark H, Schunack W, Ganellin CR, Arrang JM. Therapeutic implications of constitutive activity of receptors: the example of the histamine-H₃-receptor. *J Neural Transm Suppl.* **2003**, 64, 1-16. doi: 10.1007/978-3-7091-6020-6_1. PMID: 12830926.

Schwartz JC. The histamine-H₃-receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *Br J Pharmacol.* **2011**, 163, 713-721. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01286.x.

Secci D, Bolasco A, Carradori S, D'Ascenzio M, Nescatelli R, Yáñez M. Recent advances in the development of selective human MAO-B inhibitors: (hetero) arylidene-(4-substituted-thiazol-2-yl)hydrazines. *Eur J Med Chem.* **2012**, 58, 405-417. doi: 10.1016/j.ejmech.2012.10.032. PMID: 23153812.

Selbach O, Brown RE, Haas HL. Long-term increase of hippocampal excitability by histamine and cyclic AMP. *Neuropharmacology.* **1997**, 36, 1539-1548. doi: 10.1016/s0028-3908(97)00144-5.

Shaik TB, Hussaini SMA, Nayak VL, Sucharitha ML, Malik MS, Kamal A. Rational design and synthesis of 2-anilinopyridinyl-benzothiazole Schiff bases as antimetabolic agents. *Bioorg Med Chem Lett.* **2017**, 27, 2549-2558. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.03.089.

Sice, J. Preparation and reactions of 2-methoxythiophene. *J Am Chem Soc.* **1953**, 75, 3697-3700. doi: 10.1021/ja01111a027.

Simon T, Semsei AF, Ungvári I, Hadadi E, Virág V, Nagy A, Vangor MS, László V, Szalai C, Falus A. Asthma endophenotypes and polymorphisms in the histamine receptor *hH₄R* gene. *Int Arch Allergy Immunol.* **2012**, 159, 109-120. doi: 10.1159/000335919. PMID: 22653292.

Smit MJ, Leurs R, Alewijnse AE, Blauw J, Van Nieuw Amerongen GP, Van De Vrede Y, Roovers E, Timmerman H. Inverse agonism of histamine H₂ antagonist accounts for upregulation of spontaneously active histamine-H₂-receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **1996**, 93, 6802-6807. doi: 10.1073/pnas.93.13.6802. PMID: 8692899.

Stark H, Purand K, Huels A, Ligneau X, Garbarg M, Schwartz J-C, and Schunack W. [¹²⁵I]Iodoproxyfan and related compounds: A reversible radioligand and novel classes of antagonists with high affinity and selectivity for the histamine-H₃-receptor. *J Med Chem.* **1996**, 39, 1220-1226. doi: 10.1021/jm9504767.

Literaturverzeichnis

Stark H, Sadek B, Krause M, Hüls A, Ligneau X, Ganellin CR, Arrang JM, Schwartz JC, Schunack W. Novel histamine-H₃-receptor antagonists with carbonyl-substituted 4-(3-(phenoxy)propyl)-1*H*-imidazole structures like ciproxifan and related compounds. *J Med Chem.* **2000**, 43, 3987-3994. doi: 10.1021/jm000966l.

Stark H, Krause M, Rouleau A, Garbarg M, Schwartz JC, Schunack W. Enzyme catalyzed prodrug approaches for the histamine-H₃-receptor agonist (*R*)-alpha-methylhistamine. *Bioorg Med Chem.* **2001**, 9, 191-198. doi: 10.1016/s0968-0896(00)00237-6.

Stark H. Recent advances in histamine H₃/H₄ receptor ligands. *Expert Opin Ther Patents.* **2003**, 13, 851-865, doi: 10.1517/13543776.13.6.851.

Stefanis CN, Alevizos BH, Papadimitriou GN. Antidepressant effect of Ro 11-1163, a new MAO inhibitor. *Int Pharmacopsychiatry.* **1982**, 17, 43-48. doi: 10.1159/000468556. PMID: 7045018.

Strange PG. Oligomers of D2 dopamine receptors: evidence from ligand binding. *J Mol Neurosci.* **2005**, 26, 155-160. doi: 10.1385/JMN:26:2-3:155.

Subramanian N, Bray MA. Interleukin 1 releases histamine from human basophils and mast cells in vitro. *J Immunol.* **1987**, 138, 271-275.

Swanson DM, Wilson SJ, Boggs JD, Xiao W, Apodaca R, Barbier AJ, Lovenberg TW, Carruthers NI. Aplysamine-1 and related analogs as histamine-H₃-receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett.* **2006**, 16, 897-900. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.11.003. PMID: 16300945.

Sweis RF. Target (In)Validation: a critical, sometimes unheralded, role of modern medicinal chemistry. *ACS Med Chem Lett.* **2015**, 6, 618-621. doi: 10.1021/acsmchemlett.5b00183. PMID: 26101559.

Syed YY. Pitolisant: first global approval. *Drugs.* **2016**, 76, 1313-1318. doi: 10.1007/s40265-016-0620-1. PMID: 27438291.

Szökő É, Tábi T, Riederer P, Vécsei L, Magyar K. Pharmacological aspects of the neuroprotective effects of irreversible MAO-B inhibitors, selegiline and rasagiline, in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* **2018**, 125, 1735-1749. doi: 10.1007/s00702-018-1853-9. PMID: 29417334.

Literaturverzeichnis

Takeuchi K, Kajimura M, Kodaira M, Lin S, Hanai H, Kaneko E. Up-regulation of H₂ receptor and adenylate cyclase in rabbit parietal cells during prolonged treatment with H₂ receptor antagonists. *Dig Dis Sci.* **1999**, 44, 1703-1709. doi: 10.1023/a:1026652119166. PMID: 10492156.

Tardivel-Lacombe J, Morisset S, Gbahou F, Schwartz JC, Arrang JM. Chromosomal mapping and organization of the human histamine-H₃-receptor gene. *Neuroreport.* **2001**, 12, 321-324. doi: 10.1097/00001756-200102120-00028.

Tatton WG, Ju WY, Holland DP, Tai C, Kwan M. (-)-Deprenyl reduces PC12 cell apoptosis by inducing new protein synthesis. *J Neurochem.* **1994**, 63, 1572-1575. doi: 10.1046/j.1471-4159.1994.63041572.x. PMID: 7931312.

Taylor KM, Snyder SH. Isotopic microassay of histamine, histidine, histidine decarboxylase and histamine methyltransferase in brain tissue. *J Neurochem.* **1972**, 19, 1343-1358. doi: 10.1111/j.1471-4159.1972.tb01459.x.

Thurmond RL, Desai PJ, Dunford PJ, Fung-Leung WP, Hofstra CL, Jiang W, Nguyen S, Riley JP, Sun S, Williams KN, Edwards JP, Karlsson L. A potent and selective histamine-H₄-receptor antagonist with anti-inflammatory properties. *J Pharmacol Exp Ther.* **2004**, 309, 404-413. doi: 10.1124/jpet.103.061754. PMID: 14722321.

Tiligada E, Zampeli E, Sander K, Stark H. Histamine-H₃- and H₄-receptors as novel drug targets. *Expert Opin Investig Drugs.* **2009**, 18, 1519-1531. doi: 10.1517/14728220903188438.

Tozer MJ, Kalindjian SB. Histamine-H₃-receptor antagonists. *Expert Opin Ther Patents.* **2000**, 10, 1045-1055.

Traiffort E, Ruat M, Arrang JM, Leurs R, Piomelli D, Schwartz JC. Expression of a cloned rat histamine-H₂-receptor mediating inhibition of arachidonate release and activation of cAMP accumulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **1992**, 89, 2649-2653. doi: 10.1073/pnas.89.7.2649.

Traiffort E, Vizuete ML, Tardivel-Lacombe J, Souil E, Schwartz JC, Ruat M. The guinea pig histamine-H₂-receptor: gene cloning, tissue expression and chromosomal localization of its human counterpart. *Biochem Biophys Res Commun.* **1995**, 211, 570-577. doi: 10.1006/bbrc.1995.1851.

Literaturverzeichnis

Tripathi RK, Ayyannan SR. Design, synthesis, and evaluation of 2-Amino-6-nitrobenzothiazole-derived hydrazones as MAO inhibitors: role of the methylene spacer Group. *Chem. Med. Chem.* **2016**, 11, 1551-1567. doi: 10.1002/cmdc.201600202.

Tzvetkov NT, Hinz S, Küppers P, Gastreich M, Müller CE. Indazole- and indole-5-carboxamides: selective and reversible monoamine oxidase B inhibitors with subnanomolar potency. *J Med Chem.* **2014**, 57, 6679-6703. doi: 10.1021/jm500729a.

Uguen M, Perrin D, Belliard S, Ligneau X, Beardsley PM, Lecomte JM, Schwartz JC. Preclinical evaluation of the abuse potential of Pitolisant, a histamine-H₃-receptor inverse agonist/antagonist compared with Modafinil. *Br J Pharmacol.* **2013** Jun;169(3):632-644. doi: 10.1111/bph.12149. PMID: 23472741.

Upadhyaya DJ, Barge A, Stefaniab R, Cravotto G. Efficient, solventless *N*-Boc protection of amines carried out at room temperature using sulfamic acid as recyclable catalyst. *Tetrahedron Letters.* **2007**, 48, 8318–8322. doi: 10.1016/j.tetlet.2007.09.126.

van der Walt MM, Terre'Blanche G, Petzer JP, Petzer A. Benzyloxynitrostyrene analogues - A novel class of selective and highly potent inhibitors of monoamine oxidase B. *Eur J Med Chem.* **2017**, 125, 1193-1199. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.11.016.

van der Werf JF, Timmerman H. The histamine-H₃-receptor: a general presynaptic histaminergic regulatory system? *Trends Pharmacol Sci.* **1989**, 10, 159-162. doi: 10.1016/0165-6147(89)90169-7.

van Rijn RM, Chazot PL, Shenton FC, Sansuk K, Bakker RA, Leurs R. Oligomerization of recombinant and endogenously expressed human histamine-H₄-receptors. *Mol Pharmacol.* **2006**, 70, 604-615. doi: 10.1124/mol.105.020818.

Varaschin RK, Akers KG, Rosenberg MJ, Hamilton DA, Savage DD. Effects of the cognition-enhancing agent ABT-239 on fetal ethanol-induced deficits in dentate gyrus synaptic plasticity. *J Pharmacol Exp Ther.* **2010**, 334, 191-198. doi: 10.1124/jpet.109.165027.

Vollinga RC, de Koning JP, Jansen FP, Leurs R, Menge WM, Timmerman H. A new potent and selective histamine-H₃-receptor agonist, 4-(1*H*-imidazol-4-ylmethyl) piperidine. *J Med Chem.* **1994**, 37, 332-333. doi: 10.1021/jm00029a002

Literaturverzeichnis

von Coburg Y, Kottke T, Weizel L, Ligneau X, Stark H. Potential utility of histamine-H₃-receptor antagonist pharmacophore in antipsychotics. *Bioorg Med Chem Lett*. **2009**, 19, 538-542. doi: 10.1016/j.bmcl.2008.09.012. PMID: 19091563.

Weinreb O, Amit T, Bar-Am O, Chillag-Talmor O, Youdim MB. Novel neuroprotective mechanism of action of rasagiline is associated with its propargyl moiety: interaction of Bcl-2 family members with PKC pathway. *Ann N Y Acad Sci*. **2005**, 1053, 348-355. doi: 10.1196/annals.1344.030. PMID: 16179541.

Weinreb O, Amit T, Bar-Am O, Youdim MB. Rasagiline: a novel anti-Parkinsonian monoamine oxidase-B inhibitor with neuroprotective activity. *Prog Neurobiol*. **2010**, 92, 330-344. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.06.008.

Weinreb O, Amit T, Bar-Am O, Youdim MB. Ladostigil: a novel multimodal neuroprotective drug with cholinesterase and brain-selective monoamine oxidase inhibitory activities for Alzheimer's disease treatment. *Curr Drug Targets*. **2012**, 13, 483-494.

Weinstock M, Kirschbaum-Slager N, Lazarovici P, Bejar C, Youdim MB, Shoham S. Neuroprotective effects of novel cholinesterase inhibitors derived from rasagiline as potential anti-Alzheimer drugs. *Ann N Y Acad Sci*. **2001**, 939, 148-161. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03622.x. PMID: 11462767.

White EH, McCapra F, Field GF. The structure and synthesis of firefly luciferin. *J Am Chem Soc*, **1963**, 85, 337-343.

Wijtmans M, Leurs R, de Esch I. Histamine-H₃-receptor ligands break ground in a remarkable plethora of therapeutic areas. *Expert Opin Investig Drugs*. **2007**, 16, 967-985. doi: 10.1517/13543784.16.7.967.

Wiley RH, England DC, Behr LC. The preparation of thiazoles. *Org React*. **1951**, 6, 367-375.

Williamson A. Ueber die Theorie der Aetherbildung, *Liebigs Ann Chem*. **1851**, 77, 37-49. doi: 10.1002/jlac.18510770104.

Workman P, Collins I. Probing the probes: fitness factors for small molecule tools. *Chem Biol*. **2010**, 17, 561-77. doi: 10.1016/j.chembiol.2010.05.013. PMID: 20609406.

Literaturverzeichnis

Yokoyama H, Onodera K, Maeyama K, Sakurai E, Iinuma K, Leurs R, Timmerman H, Watanabe T. Clobenpropit (VUF-9153), a new histamine-H₃-receptor antagonist, inhibits electrically induced convulsions in mice. *Eur J Pharmacol.* **1994**, 260, 23-28. doi: 10.1016/0014-2999(94)90005-1. PMID: 7957622.

Youdim MBH, Collins GG, Sandler M, Bevan Jones AB, Pare CM, Nicholson WJ. Human brain monoamine oxidase: multiple forms and selective inhibitors. *Nature.* **1972**, 236, 225-228. doi: 10.1038/236225b0. PMID: 4553640.

Youdim MBH. The active centers of monoamine oxidase types "A" and "B": binding with (¹⁴C)-clorgyline and (¹⁴C)-deprenyl. *J Neural Transm.* **1978**, 43, 199-208. doi: 10.1007/BF01246956. PMID: 745012.

Youdim MB, Gross A, Finberg JP. Rasagiline [*N*-propargyl-1*R*(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B. *Br J Pharmacol.* **2001**, 132, 500-506. doi: 10.1038/sj.bjp.0703826. PMID: 11159700.

Youdim MBH, Buccafusco JJ. Multi-functional drugs for various CNS targets in the treatment of neurodegenerative disorders. *Trends Pharmacol Sci.* **2005**, 26, 27-35. doi: 10.1016/j.tips.2004.11.007. PMID: 15629202.

Youdim MBH. The path from anti Parkinson drug selegiline and rasagiline to multifunctional neuroprotective anti Alzheimer drugs ladostigil and m30. *Curr Alzheimer Res.* **2006**, 3, 541-550. doi: 10.2174/156720506779025288.

Youdim MBH, Bakhle YS. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *Br J Pharmacol.* **2006**, 147, 287-296. doi: 10.1038/sj.bjp.0706464. PMID: 16402116.

Youdim MBH, Riederer PF. Monoamine oxidase A and B inhibitors in Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol.* **2007**, 84, 93-120. doi: 10.1016/S0072-9752(07)84034-6. PMID: 18808943.

Youdim MB. Multi target neuroprotective and neurorestorative anti-Parkinson and anti-Alzheimer drugs ladostigil and M30 derived from rasagiline. *Exp Neurobiol.* **2013**, 22, 1-10. doi: 10.5607/en.2013.22.1.1.

Literaturverzeichnis

Zaragoza F, Stephensen H, Knudsen SM, Pridal L, Wulff BS, Rimvall K. 1-alkyl-4-acylpiperazines as a new class of imidazole-free histamine-H₃-receptor antagonists. *J Med Chem.* **2004**, 47, 2833-2838. doi: 10.1021/jm031028z.

Zhang L, Chen Z, Ren K, Leurs R, Chen J, Zhang W, Ye B, Wei E, Timmerman H. Effects of clobenpropit on pentylenetetrazole-kindled seizures in rats. *Eur J Pharmacol.* **2003**, 482, 169-175. doi: 10.1016/j.ejphar.2003.09.066. PMID: 14660019.

Zhao C, Sun M, Bennani YL, Gopalakrishnan SM, Witte DG, Miller TR, Krueger KM, Browman KE, Thiffault C, Wetter J, Marsh KC, Hancock AA, Esbenshade TA, Cowart MD. The alkaloid conessine and analogues as potent histamine-H₃-receptor antagonists. *J Med Chem.* **2008**, 51, 5423-30. doi: 10.1021/jm8003625. PMID: 18683917.

Zhou M, Panchuk-Voloshina NA. One-step fluorometric method for the continuous measurement of monoamine oxidase activity. *Anal Biochem.* **1997**, 253, 169–174. doi: 10.1006/abio.1997.2392.

Zhu A, Romero R, Petty HR. A sensitive fluorimetric assay for pyruvate. *Anal Biochem.* **2010**, 396, 146-151. doi: 10.1016/j.ab.2009.09.017.

Patent US2009/197866 A1, **2009** Aventis Prahma S.A.

Pompni, S. A.; Gullo, V. P.; Horan, A. C.; Patel, M. G.; Coval, S. U.S. Patent 5,352,707 **1994**.

8 Anhang

8.1 Publikationen

Khanfar MA, Affini A, Lutsenko K, Nikolic K, Butini S, Stark H. Multiple targeting approaches on histamine-H₃-receptor antagonists. *Front Neurosci.* **2016**, 10, 201. doi: 10.3389/fnins.2016.00201.

Spittler M, Lutsenko K, Czekelius C. Total synthesis of (+)-Mesembrine applying asymmetric gold catalysis. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6100-6105. doi: 10.1021/acs.joc.6b00985.

Görge née Boersch C, Lutsenko K, Merkul E, Frank W, Müller TJJ. Catalytic one-pot synthesis of 4-(hetero)aryl substituted 5-(2-oxoethyl) oxazol-2(3*H*)-ones by coupling-isomerization-elimination (CIE) sequence. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 887-896. doi: 10.1039/C6QO00138F.

Lutsenko K, Hagenow S, Affini A, Reiner D, Stark H. Rasagiline derivatives combined with histamine-H₃-receptor properties. *Bioorg Med Chem Lett.* **2019**, 29, 126612. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.08.016.

8.2 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt wurde.

Die Dissertation wurde in der vorliegenden oder in ähnlicher Form bei keiner anderen Fakultät eingereicht.

Düsseldorf, Januar 2021

(Kiril Lutsenko)