

**Substituierte Benzothiazole
als allosterische Modulatoren an
NMDA-Rezeptoren**

**Synthese, Analytik und
Struktur-Wirkungsbeziehungen**

INAUGURAL-DISSERTATION

**vorgelegt am Fachbereich
Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main**

Holger Kubas

geb. in Hagen

Frankfurt am Main 2007

(D 30)

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Schwalbe

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. H. Stark

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. M. Schubert-Zsilavec

Tag der Disputation: 26.07.2007

Für Sandra

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazeutische Chemie des Fachbereichs Biochemie, Chemie und Pharmazie der Johann Wolfgang Goethe-Universität auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Stark angefertigt.

Herrn Prof. Dr. H. Stark danke ich sehr herzlich für die Überlassung des interessanten Themas, die hilfreichen wissenschaftlichen Anregungen und Ratschläge, die ständige Hilfs- und Diskussionsbereitschaft sowie die intensive und freundschaftliche Förderung.

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. J.-C. Schwartz, Herrn Dr. J.-M. Arrang und weiteren Mitarbeitern der Unité de Neurobiologie et Pharmacologie Moléculaire, Centre Paul Broca de l'INSERM in Paris bzw. der Firma Bioprojet-BIOTECH in Rennes, danke ich für die Bestimmung der NMDA-Rezeptoraktivitäten. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. R. Faucard für die Durchführung der pharmakologischen Experimente.

Für die Unterstützung bei der Gewinnung der analytischen Daten danke ich allen beteiligten Mitarbeitern, insbesondere Frau I. Prieß, Frau H. Brill, Frau M. Christoph, Frau E. Roos und Herrn S. Bihler. Für die zuverlässige Besorgung und Bereitstellung von Chemikalien und Reagenzien bin ich Herrn U. Moelter und Herrn D. Engelhard sehr dankbar.

Für eine ausgezeichnete Arbeitsatmosphäre danke ich meinem Laborkollegen Herrn Apotheker M. Schübler und meinen weiteren Kollegen Frau Dipl.-Chem. Y. Schmidt, Herrn Apotheker T. Kottke, Frau Apothekerin K. Isensee, Frau Apothekerin K. Sander, Frau B. Hütter, Frau C. Richter, Herrn Apotheker O. Saur, Herrn Dipl.-Chem. M. Amon, Frau Apothekerin B. Sasse, Frau Dr. A. Živković und Frau Apothekerin E. Wenzel. Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meinen ehemaligen Kollegen Herrn Dr. U. Mach, Herrn Dr. J. Leppänen, Frau Apothekerin C. Hertzsch und ganz besonders bei meinem ehemaligen Laborkollegen Herrn Dr. P. P. Griffin für ihre überaus große und fruchtbare Hilfs- und Diskussionsbereitschaft bedanken.

Herrn Prof. Dr. H. Stark, Herrn Prof. Dr. M. Schubert-Zsilavec, Frau Dr. B. Firla, Frau Dr. Y. Syha, Frau Dipl.-Chem. L. Popescu und meinen Assistentenkollegen danke ich für die reibungslose und freundschaftliche Zusammenarbeit bei der Durchführung des Praktikums „Pharmazeutische Chemie I“ (Arzneistoffsynthese) und der praktikumsbegleitenden Seminare.

Den Mitgliedern der Frankfurter Pharmazieschule, allen voran Herrn W. Eckard und Herrn Prof. Dr. M. Schubert-Zsilavec, danke ich für die tolle Gestaltung der Sommer- und Winterschulen.

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE:	VII
--	-----

1 Einleitung	1
---------------------------	----------

1.1 DIE FAMILIE DER GLUTAMATREZEPTOREN.....	2
1.1.1 L-Glutamat – gemeinsamer endogener Ligand.....	2
1.1.2 Klassifikation der Glutamatrezeptoren.....	3
1.2 DER NMDA-REZEPTOR – EIN BESONDERER IONENKANAL.....	5
1.2.1 Aufbau, Heterogenität und Lokalisation im ZNS.....	6
1.2.2 Die Bedeutung der NR2B-Untereinheit	11
1.2.3 Funktion.....	12
1.2.3.1 Synaptische Plastizität	13
1.2.3.2 Exzitotoxizität.....	14
1.2.4 Aktivierung – Zusammenspiel von L-Glutamat und Glycin	14
1.2.5 Allosterische Modulation	18
1.2.5.1 Endogene allosterische Modulatoren.....	18
1.2.5.2 Synthetische allosterische Modulatoren	26
1.2.6 Der NMDA-Rezeptor als Target für Arzneistoffe.....	34
1.2.6.1 Demenz.....	35
1.2.6.2 Zerebrale Ischämie	36
1.2.6.3 Morbus Parkinson.....	36
1.2.6.4 Schizophrenie	37
1.2.6.5 Neuropathischer Schmerz.....	38
1.2.6.6 Epilepsie	39
1.2.6.7 Chorea Huntington	39
1.2.6.8 Weitere potentielle Indikationen	40
1.3 ZIELSETZUNG	41

2 Chemischer Teil.....	43
-------------------------------	-----------

2.1 LEITSTRUKTUREN.....	44
-------------------------	----

2.1.1 „In-House“-Leitstrukturen	44
2.1.1.1 FUBn 293 und FUBn 247	44
2.1.1.2 ST-562	44
2.1.2 Externe Leitstrukturen.....	45
2.1.2.1 NMDA-Liganden von Warner-Lambert	45
2.1.2.2 NMDA-Liganden von Merck&Co	45
2.2 STRATEGIE ZUR OPTIMIERUNG VON FUBn 293	46
2.3 SYNTHESE DER VERBINDUNGEN DES DIMEREN TYPES.....	47
2.3.1 „Dimere“ 2-Aminobenzothiazole.....	47
2.3.2 Deaminierung der „dimeren“ Verbindung 8	50
2.4 SYNTHESE DER DIPHENYLALK(EN)YLDERIVATE	51
2.5 SYNTHESE VON VERBINDUNGEN MIT NICHT-AROMATISCHEN LIPOPHILEN RESTEN	56
2.5.1 Ersatz der Phenylgruppe durch einen Cyclohexanring	56
2.5.2 Ersatz der Phenylgruppe durch Piperidin.....	57
2.6 SYNTHESE DES 2-METHOXY-ANALOGONS VON FUBn 293	61
2.7 SYNTHESE DER TETRAHYDROISOCHINOLIN-DERIVATE	62
2.8 SYNTHESE WEITERER AMIDE.....	67
2.9 SYNTHESE DER STRUKTUREN MIT RIGIDISIERTEM SPACER II	68
2.9.1 Verbindungen mit rigidisierter Kohlenwasserstoff-Seitenkette	69
2.9.2 4-Phenylcyclohexanamin-Derivate	73
2.9.3 Verbindungen mit rigidisierter Seitenkette mit Heteroatom(en) („Indan-Analoga“)	75
2.10 SYNTHESE DER VERBINDUNGEN MIT RIGIDISIERTEM SPACER I	81
2.10.1 Rigidisierung des Spacers I durch Einführung einer Doppelbindung.....	81
2.10.2 Dihydroindeno-thiazol-Derivate.....	82
2.10.3 Tetrahydrothiazoloisochinolin-Derivate	83
2.11 SYNTHESE DER BEIDSEITIG RIGIDISIERTEN VERBINDUNG	85
2.12 SYNTHESE DER AMIDIN-VERBINDUNGEN	86

2.13 ENTWICKLUNG VON FLUORESZENZLIGANDEN.....	87
2.13.1 Synthese.....	88
2.13.2 Fluoreszenzeigenschaften.....	89
2.14 SYNTHESE DER ETHER-VERBINDUNGEN.....	89
2.14.1 Naphthyloxy-Derivate.....	90
2.14.2 Benzyloxybenzyl-Derivat 70	90
2.14.3 Benzhydryloxy-Derivat 71	91
2.14.4 ST-562 -Analoge und Radioligand-Entwicklung.....	92
2.15 DISKUSSION DES CHEMISCHEN TEILS.....	94
3 Pharmakologischer Teil.....	95
3.1 ALLGEMEINE ANGABEN.....	96
3.1.1 <i>In-vitro</i> -Testmodell zur Bestimmung der [³ H]NA-Freisetzung.....	97
3.1.2 <i>In-vivo</i> -Testmodell (MK-801-induzierte Hyperaktivität).....	99
3.1.3 Pharmakokinetische Studien bezüglich Distribution.....	100
3.1.4 <i>In-vitro</i> -Testmodelle zur Bestimmung der Affinität zu „Non-Targets“.....	100
3.2 PHARMAKOLOGISCHE ERGEBNISSE DER TESTS AN NMDA-REZEPTOREN.....	101
3.2.1 Ergebnisse der <i>In-vitro</i> -Tests und Struktur-Wirkungsbeziehungen.....	101
3.2.1.1 Variation der Aminogruppe in 2-Position des Thiazolrings.....	101
3.2.1.2 Rigidisierung des Spacers I – Variation der Substruktur „b“.....	103
3.2.1.3 Ersatz der sekundären Aminofunktion – Variation der Substruktur „c“.....	106
3.2.1.4 Optimierung des Spacers II in Kombination mit dem lipophilen Rest.....	109
3.2.1.4.1 Verbindungen des „dimeren Typs“.....	110
3.2.1.4.2 Diphenylalk(en)yl-Derivate.....	111
3.2.1.4.3 Verbindungen mit nicht-aromatischem lipophilen Rest.....	112
3.2.1.4.4 Tetrahydroisochinoline.....	114
3.2.1.4.5 Verbindungen mit rigidisiertem Spacer II.....	115
3.2.1.4.6 Fluoreszenzliganden.....	121
3.2.1.4.7 Benzylalkylether & iodierte Derivate als potentielle Radioliganden.....	121

3.2.1.5 Struktur-Wirkungsbeziehungen anhand intramolekularer Distanzmessungen	124
3.2.2 Pharmakologische Ergebnisse der <i>in vivo</i> -Tests	128
3.3 PHARMAKOLOGISCHE ERGEBNISSE DER TESTS AN „NON-TARGETS“	131
3.3.1 Affinitäten zu humanen α_1 -, D_2 - und D_3 - sowie H_3 -Rezeptoren	131
3.3.2 Affinität zum hERG-Kanal – toxikologische Aspekte	133
3.3.3 Hemmung von Cytochrom-P450-Enzymen	136
3.4 PHARMAKOKINETISCHE EIGENSCHAFTEN DER VERBINDUNG 62	137
3.5 DISKUSSION DER PHARMAKOLOGISCHEN ERGEBNISSE	138
4 Zusammenfassung	141
5 Experimenteller Teil	149
5.1 CHEMISCH-EXPERIMENTELLER TEIL	150
5.1.1 Allgemeine Angaben	150
5.1.1.1 Geräte und Materialien	150
5.1.1.2 Zusammensetzung der Fließmittel für die DC	151
5.1.2 Synthesen	152
5.1.2.1 Allgemeine Synthesevorschriften	152
5.1.2.1.1 Amidierung	152
5.1.2.1.2 Reduktion aromatischer Nitrogruppen	153
5.1.2.1.3 Ringschluss zum 2-Aminobenzothiazol	153
5.1.2.1.4 Reduktion von Amidinen zu Aminen mit Boran-THF-Komplex	154
5.1.2.1.5 Alkylierung von Aminen	154
5.1.2.1.6 Reduktive Aminierung	155
5.1.2.1.7 Etherbildung	155
5.1.2.2 Synthese der Verbindungen des dimeren Typs (1-12)	156
5.1.2.2.1 Amide (1-5)	156
5.1.2.2.1.1 Geradkettige Amide (1-4)	156
5.1.2.2.1.2 Verzweigt-kettiges Amid (5)	161
5.1.2.2.2 Amine (6-12)	163

5.1.2.2.2.1 Geradkettige 2-Aminobenzothiazole (6-9)	163
5.1.2.2.2.2 Verzweigt-kettiges 2-Aminobenzothiazol (10)	165
5.1.2.2.2.3 In 2-Position mit Chlor bzw. nicht substituierte Benzothiazole (11-12)	166
5.1.2.3 Synthese der Diphenylalk(en)yl-derivate (13-21)	167
5.1.2.3.1 Amide (13-15)	167
5.1.2.3.2 Amine (16-21)	171
5.1.2.4 Synthese der Verbindungen mit nicht-aromatischer Seitenkette (22-29)	178
5.1.2.4.1 Cyclohexan-Derivat (22)	178
5.1.2.4.2 Piperidin-Derivate (23-29)	181
5.1.2.5 Synthese des 2-Methoxy-Analogons von FUBn 293 (30)	189
5.1.2.6 Synthese der Tetrahydroisochinolin-Derivate (31-34)	191
5.1.2.7 Synthese weiterer Amide (35-37)	197
5.1.2.7.1 Weitere Amide mit verschiedenen lipophilen Seitenketten (35-36)	197
5.1.2.7.2 "inverses" Amid (37)	199
5.1.2.8 Synthese der Verbindungen mit rigidisierter lipophiler Seitenkette (38-53)	201
5.1.2.8.1 Verbindungen mit rigidisierter Kohlenwasserstoff-Seitenkette (38-48)	201
5.1.2.8.2 4-Phenylcyclohexanamin-Derivate (49-51)	219
5.1.2.8.3 Verbindungen mit rigidisierter Seitenkette mit Heteroatom(en) (52-56)	224
5.1.2.9 Synthese der Verbindungen mit rigidisiertem Spacer I (57-61)	232
5.1.2.9.1 Propen-Derivat (57)	232
5.1.2.9.2 Indenothiazol-Derivate (58-59)	234
5.1.2.9.3 Tetrahydrothiazoloisochinolin-Derivate (60-61)	238
5.1.2.10 Synthese der beidseitig rigidisierten Verbindung (62)	242
5.1.2.11 Synthese der Amidin-Verbindungen (63-64)	244
5.1.2.12 Synthese der Fluoreszenzliganden (65-67)	246
5.1.2.13 Synthese der Ether-Verbindungen (68-83)	252
5.1.2.13.1 Naphthyloxy-Derivate (68-69)	252
5.1.2.13.2 Benzyloxybenzyl-Derivat (70)	255
5.1.2.13.3 Benzhydryloxy-Derivat (71)	257
5.1.2.13.4 Benzyloxyalkyl-Derivate (ST-562-Analoga) (72-83)	258
5.2 PHARMAKOLOGISCH-EXPERIMENTELLER TEIL	270
5.2.1 Bestimmung der NMDA-induzierten [³ H]NA-Freisetzung	270

5.2.1.1 Pariser Testsystem.....	270
5.2.1.2 Rennes-Testsystem.....	271
5.2.2 Bestimmung der MK-801-induzierten Hyperaktivität	271
5.2.3 <i>In-vitro</i> -Testmodelle zur Bestimmung der Affinität zu „Non-Targets“	272
5.2.3.1 Affinität zum humanen α_1 -Rezeptor	272
5.2.3.2 Affinität zu humanen Dopamin-D ₂ - und -D ₃ -Rezeptoren.....	272
5.2.3.3 Affinität zum humanen Histamin-H ₃ -Rezeptor.....	273
5.2.3.4 Affinität zum hERG-Kanal	273
5.2.3.5 Affinität zu Cytochrom-P450-Enzymen	274
5.2.3.6 Pharmakokinetische Tests	276
6 Literaturverzeichnis.....	277
Anhang	291

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Symbole:

δ	Chemische Verschiebung (ppm)
Å	Angström (Längeneinheit)
^{13}C -NMR	Kohlenstoff-Kernresonanzspektroskopie
^1H -NMR	Protonen-Kernresonanzspektroskopie
Abb.	Abbildung
abs.	absolut (wasserfrei)
ACE-Cl	1-Chlorethylchlorformiat
Aminoind	2-Aminoindan
Aminophe	Aminophenyl
arom	aromatisch
AUC	Fläche unter der Kurve (<i>area under the curve</i>)
Benzimid	Benzo[<i>d</i>]imidazol
Benzofur	Benzofuran
Benzothi	Benzo[<i>d</i>]thiazol
Benzox	Benzoxazol
ber.	berechnet
Biphe	Biphenyl
br	breit
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
CHN	Elementaranalyse
CTPI	(Cyanomethyl)trimethylphosphoniumiodid
Cyclohex	Cyclohexan
Cycloprop	Cyclopropan
d	Dublett
d. Th.	der Theorie
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DEE	Diethylether
DHB	2,5-Dihydroxybenzoesäure
Dibenzocyclohept	10,11-Dihydro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>a,d</i>]cyclohepten-5-yliden
Dihybenzofur	Dihydrobenzofuran
DIPEA	<i>N</i> -Ethyl-diisopropylamin
DMAE	<i>N,N</i> -Dimethylaminoethanol
DMSO	Dimethylsulfoxid
EC ₅₀	Molare Konzentration eines Agonisten, die einen halbmaximalen Effekt bewirkt

EE	Essigsäureethylester
ESI-MS	Elektronensprayionisations-Massenspektrometrie
EtOH	Ethanol
Ethanoanth	9,10-Ethanoanthracen
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
H _a	Wasserstoffsubstituent eines Cyclohexanrings in axialer Stellung
H _e	Wasserstoffsubstituent eines Cyclohexanrings in equatorialer Stellung
i.a.	intrinsische Aktivität; Verhältnis zwischen dem maximalen Effekt der Testsubstanz und dem eines vollen Agonisten (in %)
IC ₅₀	Molare Konzentration eines Antagonisten, die eine halbmaximale Hemmung bewirkt
Ind	Indan
Indenothi	6,7-Dihydro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>]thiazol
i.p.	intraperitoneal (innerhalb des Bauchfellraums)
Isochi	Isochinolin
Isoind	Isoindol(in)-1,3-dion
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
kDa	Kilodalton
<i>K_i</i>	Dissoziationskonstante des Ligand-Rezeptor-Komplexes
konz.	konzentriert
LC	Liquid Chromatography (Flüssigkeitschromatographie)
m	Multiplett
M	mol/L
MALDI-MS	Matrix-Unterstützte-Laser-Desorption/Ionisation-Massenspektrometrie
MeOH	Methanol
Meth.	Methode
min	Minute(n)
N	Äquivalent/L
NA	Noradrenalin
Naph	Naphthalen
NH ₃ -ges.	mit Ammoniak gesättigt
Nitroind	Nitroindan
Nitrophe	Nitrophenyl
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PEI	Polyethylenimin
Phe	Phenyl
Pip	Piperidin
p.o.	per os (perorale Applikation)

Pos.	Position
q	Quartett
R _f -Wert	Wert des Retentionsfaktors (Dünnschichtchromatographie)
rpm	rounds per minute (Umdrehungszahl pro Minute)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Schmelzp.	Schmelzpunkt/ Festpunkt
SEM	Standardfehler des Mittelwertes (<i>standard error of the mean</i>)
SOP	Standard Operating Procedure
Summenf.	Summenformel
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TBAHS	Tetrabutylammoniumhydrogensulfat
TEA	Triethylamin
Tetrahydronaph	Tetrahydronaphthalen
THF	Tetrahydrofuran
Thiazoloisochi	7,8-Dihydrothiazoloisochinolin
TOTU	<i>O</i> -(Cyan(ethoxycarbonyl)methylenamino)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat
Zers.	Zersetzung
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Die Familie der Glutamatrezeptoren

Glutamatrezeptoren sind Mitglieder der großen Gruppe der membranständigen Aminosäurerezeptoren, Zielstruktur des endogenen Liganden L-Glutamat und damit Teil des exzitatorischen (erregenden) Reizleitungssystems.

1.1.1 L-Glutamat – gemeinsamer endogener Ligand

Die Aminosäure L-Glutamat (bzw. L-Glutaminsäure) ist nicht nur – zusammen mit L-Asparaginsäure – Hauptbestandteil der Hirnproteine sondern auch der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im Zentralnervensystem (ZNS) von Säugern. Die Konzentration an L-Glutamat im Gehirn liegt in etwa um drei Zehnerpotenzen höher als die der aminergen Neurotransmitter Noradrenalin und Dopamin. Die Biosynthese erfolgt aus L-Glutamin, der quantitativ bedeutendsten Aminosäure im menschlichen Körper, innerhalb des zerebralen Glutamat-Glutamin-Zyklus. Hierbei wird L-Glutamin mit Hilfe von Glutamintransportern aus Astrozyten in glutamaterge Neurone befördert, wo die Umsetzung zu L-Glutamat durch eine Phosphat-aktivierte mitochondriale Glutaminase (PAG) und die anschließende Speicherung in Vesikeln stattfindet. Nach präsynaptischer Freisetzung während der Neurotransmission wird L-Glutamat durch verschiedene spezifische und unspezifische Transportsysteme vom synaptischen Spalt in Astrozyten transportiert, wo es mittels einer spezifischen, in Astroglia vorkommenden Glutamin-Synthetase zu L-Glutamin verstoffwechselt wird^{1,2}. Eine weitere Quelle für L-Glutamat ist α -Ketoglutarat, das aus dem Citrat-Zyklus (auch Krebs-Zyklus genannt) stammt und durch Transaminierung in L-Glutamat überführt werden kann³.

Lange Zeit galt es als sicher, dass ein bestimmtes Neuron nur einen einzigen klassischen Neurotransmitter freisetzt. Neuere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die meisten Neuronenpopulationen mehr als einen Neurotransmitter freisetzen. Beispiele hierfür sind die Freisetzung von L-Glutamat und Acetylcholin aus spinalen Motoneuronen sowie die Freisetzung von L-Glutamat als Kotransmitter von monoaminergen Neuronen⁴.

Als Neurotransmitter bindet L-Glutamat an verschiedene Rezeptoren, die Glutamatrezeptoren. Diese sind in eine Vielzahl von physiologischen Funktionen wie zum Beispiel Informationsverarbeitung⁵, Gedächtnisbildung⁶, Schmerzwahrnehmung⁷ und Neurotoxizität⁸ involviert. Hieraus ergibt sich die Beteiligung glutamaterger Neurone an zahlreichen neuropathologischen Prozessen wie beispielsweise Morbus Alzheimer,

Schlaganfall, Morbus Parkinson, Schizophrenie, Neuropathischem Schmerz, Epilepsie und Chorea Huntington (s. Abschnitt 1.2.6), weshalb Glutamatrezeptoren wichtige und vielversprechende Targets für Arzneistoffe darstellen.

1.1.2 Klassifikation der Glutamatrezeptoren

Je nach intrazellulärer Signaltransduktion und Aufbau werden die Glutamatrezeptoren entweder zur Klasse der metabotropen (mGluRs) oder zur Klasse der ionotropen Glutamatrezeptoren (iGluRs) gezählt (Abb. 1.1)^{9,10}.

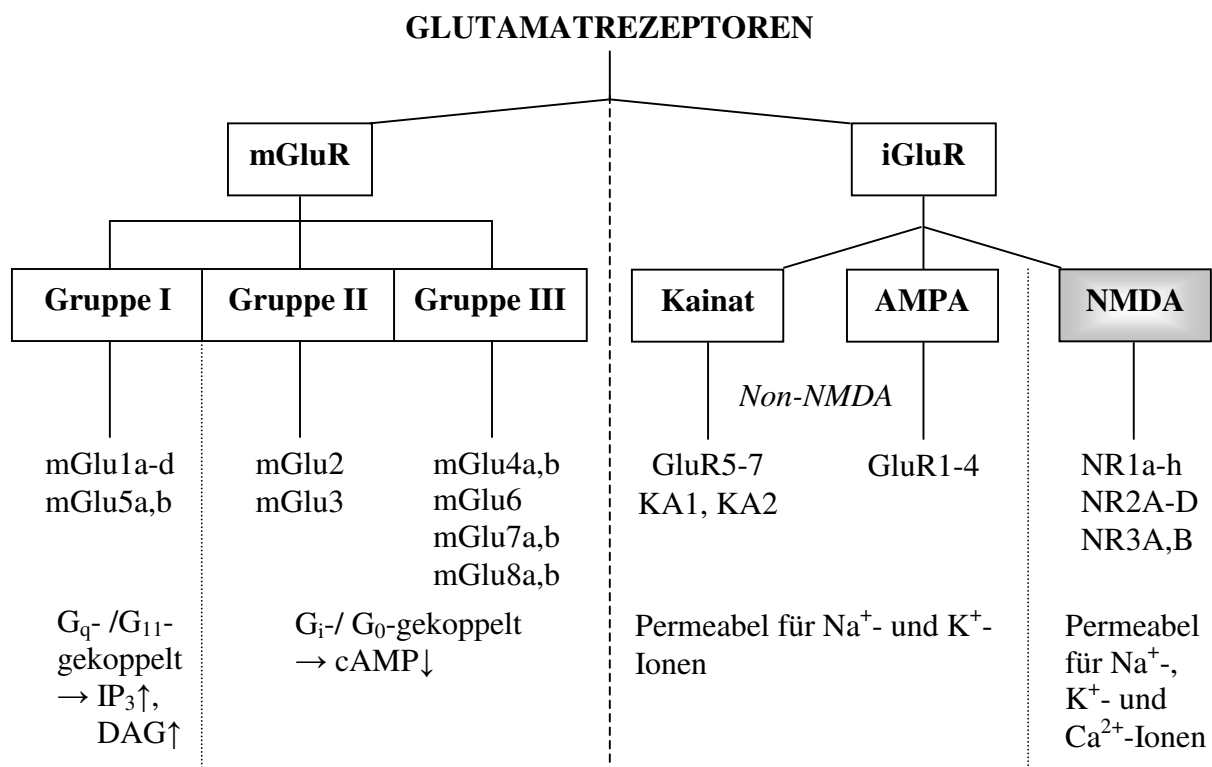


Abb. 1.1: Klassifizierung der Glutamatrezeptor-Familie.

Bei den mGluRs handelt es sich um Guanylnukleotid-bindende (G-Protein-gekoppelte) Rezeptoren, die aus den für diese Klasse typischen sieben transmembranären Domänen bestehen. Sie sind unter anderem für die Aktivierung von langsamen exzitatorischen postsynaptischen Potentialen zuständig, übernehmen jedoch hauptsächlich eine modulierende Funktion, zum Beispiel auf die Aktivität von Ionenkanälen und die Freisetzung von Neurotransmittern¹¹. Die acht bekannten metabotropen Glutamatrezeptoren, von denen zum Teil mehrere Splicevarianten existieren, werden wiederum nach Art der Signalweiterleitung, der molekularen Homologie sowie der

pharmakologischen Eigenschaften in drei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe I, bestehend aus den Rezeptoren mGluR1 und mGluR5, zeichnet sich durch die Kopplung an G_q - bzw. G_{11} -Proteine aus, so dass nach Aktivierung des entsprechenden Rezeptors die Stimulation der Phospholipase C (PLC) mit nachfolgender Generierung der *second messenger* Inositoltrisphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG) erfolgt. Im Gegensatz dazu sind die Rezeptoren der Gruppe II, die aus mGluR2 und mGluR3 gebildet wird, sowie der Gruppe III, zu der mGluR4, mGluR6, mGluR7 und mGluR8 gehören, G_i / G_o -gekoppelt, wodurch nach Aktivierung eine Hemmung der Adenylylcyclase mit anschließender Senkung des cAMP-Spiegels die Folge ist¹². Mit Ausnahme von mGluR6, der in der Retina vorkommt¹³, sind alle metabotropen Glutamatrezeptoren im zentralen Nervensystem (ZNS) von Säugern, und zwar sowohl in Neuronen als auch in Gliazellen, lokalisiert, wobei die Rezeptoren der Gruppe I in der Regel postsynaptisch und die Rezeptoren der Gruppen II und III hauptsächlich präsynaptisch vorkommen. Darüber hinaus sind metabotrope Glutamatrezeptoren auch in der Peripherie, wie zum Beispiel im nozizeptiven System, nachgewiesen worden¹⁴.

Bei den ionotropen Glutamatrezeptoren (iGluRs) handelt es sich um ligandengesteuerte Kationenkanäle, die vor allem für die schnelle synaptische Transmission zuständig sind. Die drei Subtypen dieser Klasse werden nach den folgenden, für sie jeweils selektiven Agonisten benannt: (S)-2-Amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl)propionsäure (propionic acid) (AMPA), 2-(2-Carboxy-4-(2-propenyl)pyrrolidin)acetat (Kainat) und N-Methyl-D-aspartat (NMDA)¹⁵. Diese synthetischen (AMPA und NMDA) bzw. natürlich vorkommenden (Kainat, ein Naturstoff aus der Rotalge *Digenia Simplex*) Aminosäuren stellen Analoga des endogenen Liganden L-Glutamat dar (Abb. 1.2), zeigen überraschenderweise allerdings keine einheitliche Konfiguration am Stereozentrum der Aminosäuregruppen¹.

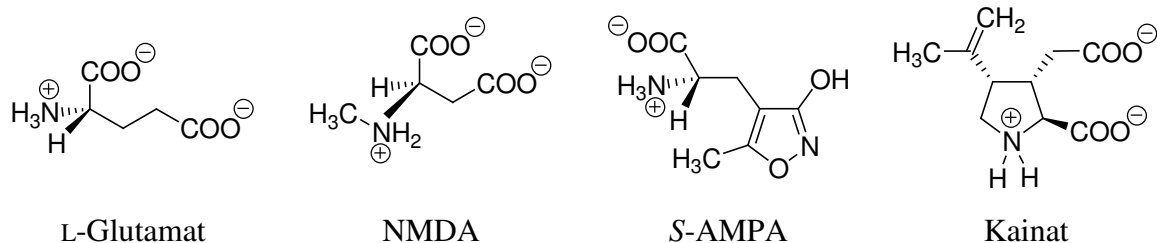


Abb. 1.2: Endogene und namensgebende Liganden der ionotropen Glutamatrezeptoren.

Obwohl die Aminosäuresequenz der drei Subtypen nur zu 20 bis 30% übereinstimmt, können trotzdem Gemeinsamkeiten festgestellt werden¹⁶. Ionotrope Glutamatrezeptoren bestehen aus homo- oder heteromeren Proteinkomplexen, die aus jeweils vier Untereinheiten aufgebaut sind, welche bestimmte funktionelle Regionen aufweisen und die Kanalpore bilden. AMPA- und Kainat-Rezeptoren, die auch als „Non-NMDA-Rezeptoren“ zusammengefasst werden, grenzen sich vom NMDA-Rezeptor dahingehend ab, dass sie in der Regel für die einfach positiv geladenen Na⁺- und K⁺-Ionen durchlässig und hauptsächlich für die schnelle Rezeptorantwort zuständig sind. Der NMDA-Rezeptor lässt zusätzlich zweifach geladene Ca²⁺-Ionen passieren und fungiert als vergleichsweise langsame Komponente der glutamatergen exzitatorischen postsynaptischen Reizleitung (*excitatory postsynaptic current*, EPSC)¹⁷. Der NMDA-Rezeptor ist einzigartig unter den Ionenkanälen, da neben L-Glutamat die Bindung eines zweiten Liganden, nämlich des Koagonisten Glycin, erforderlich ist. Des Weiteren weist der NMDA-Rezeptor bei Ruhepotential eine spannungsabhängige Mg²⁺-Ionen-Blockade auf, die vor Aktivierung des Ionenkanals zunächst aufgehoben werden muss. Durch diese Eigenschaften werden zum Beispiel neuronale Adaptionsvorgänge ermöglicht, die unter dem Begriff *Synaptische Plastizität* zusammengefasst werden und für Lern- und Gedächtnisvorgänge essentiell sind (s. Abschnitt 1.2.3.1)¹⁸.

Ionotrope Glutamatrezeptoren werden vor allem im ZNS exprimiert, kommen allerdings auch in peripheren Geweben vor. So wurden sie zum Beispiel auf Inselzellen des Pankreas entdeckt, wo sie die Insulinsekretion modulieren¹⁹. Ferner wurden sie auf Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten von Knochengewebe nachgewiesen. Hier haben sie als autokrine und/ oder parakrine Mediatoren Einfluss auf die zelluläre Homöostase²⁰. Schließlich findet man ionotrope Glutamatrezeptoren an weiteren, nicht-neuronalen Zellen und Geweben wie Haut (unmyelinisierte sensorische Nervenendigungen)²¹, Herz (Ganglien)²² und Mastzellen²³.

1.2 Der NMDA-Rezeptor – ein besonderer Ionenkanal

Der *N*-Methyl-D-aspartat-Rezeptor ist auf Grund seiner Struktur, des einzigartigen Aktivierungsmodus und seiner speziellen physiologischen Funktionen ein Exot sowohl unter den Glutamatrezeptoren als auch unter den Ionenkanälen. Im Folgenden werden die wichtigsten Eigenschaften dieses besonderen Ionenkanals vorgestellt.

1.2.1 Aufbau, Heterogenität und Lokalisation im ZNS

NMDA-Rezeptoren sind ligandengesteuerte Ionenkanäle von großer funktioneller Diversität²⁴. Dies liegt begründet in der unterschiedlichen Zusammensetzung der tetrameren Proteinkomplexe (der früher postulierte pentamere Aufbau wird in der aktuellen Literatur nicht mehr beschrieben). Sie sind obligat heteromer und können aus den drei verschiedenen Untereinheiten NR1, NR2 und NR3 bestehen. Diese Untereinheiten sind Makromoleküle, die aus 883 bis 1456 Aminosäuren bestehen, und bilden durch Zusammenlagerung zum Tetramer bzw. zum Dimer eines Dimers²⁵ eine zentrale Kanalpore mit einem Innendurchmesser von ungefähr 0,5 nm¹⁵.

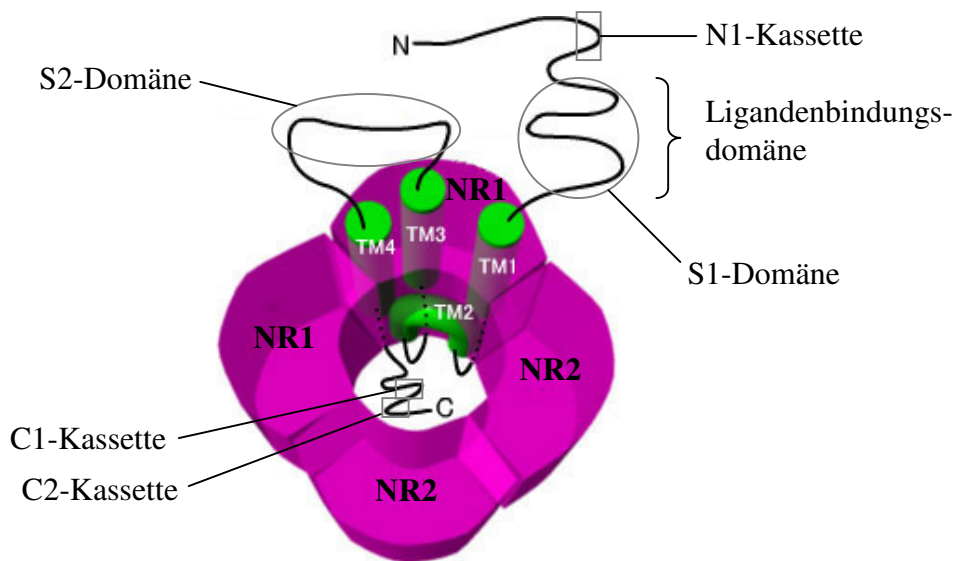


Abb. 1.3²⁶: Möglicher Aufbau eines tetrameren NMDA-Rezeptor-Komplexes (Aufsicht) (modifiziert).

Die NR1-Untereinheit, die die Bindungsstelle des Koagonisten Glycin enthält, ist essentiell für einen funktionsfähigen NMDA-Rezeptor. Durch alternatives Splicen an drei Exons eines einzigen Gens werden acht verschiedene NR1-Varianten (NR1a-h) generiert. Das Exon 5 codiert für einen aus 21 Aminosäuren bestehenden Einschub innerhalb der N-terminalen Domäne, der sogenannten N1-Kassette, während die Exons 21 und 22 die genetische Information für zwei benachbarte, aus 37 bzw. 38 Aminosäuren bestehende Sequenzen am C-Terminus liefert (C1 bzw. C2)²⁷. Für die Untereinheit NR2, auf der sich die Glutamat-Bindungsstelle befindet, existieren vier separate Gene (NR2A-D)²⁸. Darüber hinaus sind zwei von verschiedenen Genen codierte Untereinheiten des Subtyps NR3, der wie NR1 eine Glycin-Bindungsstelle aufweist, bekannt (NR3A und NR3B)^{29,30}. Diese weisen nur eine 24 bis 29%ige Identität bezüglich der Aminosäuresequenzen von NR1-

und NR2-Untereinheiten auf und haben einen negativ-modulierenden Einfluss auf die Ca^{2+} -Ionenleitfähigkeit des Rezeptors³¹. Die Expression von funktionellen, rekombinanten NMDA-Rezeptoren in Säugerzellen erfordert die Koexpression von mindestens einem NR1- und einem NR2-Subtyp, wobei Rezeptoren mit je zwei gleichen oder unterschiedlichen NR1- und NR2-Untereinheiten, die zu einem doppelten Heterodimer kombiniert sind, am häufigsten vorkommen (Abb. 1.3)¹⁵. Daneben werden in Zellen, die die Untereinheit NR3 exprimieren, auch ternäre tetramere Komplexe aus allen drei Subtypen gebildet³². Interessanterweise konnten NR3A- und NR3B-Untereinheiten nach Expression in *Xenopus*-Oozyten zusammen mit NR1-Untereinheiten Rezeptoren bilden, die keinen NR2-Subtyp enthielten und allein durch Glycin aktiviert werden konnten, impermeabel für Ca^{2+} -Ionen so wie resistent gegen eine Mg^{2+} -Blockade waren (s. auch Abschnitt 1.2.4)³³. Als Bestandteil von klassischen NMDA-Rezeptoren beeinflussen die NR3-Untereinheiten die Oberflächenexpression und die Ca^{2+} -Permeabilität³⁴.

Tab. 1.1: Subtypspezifische Unterschiede ausgewählter Eigenschaften bei verschiedenen NMDA-Rezeptorzusammensetzungen³⁵.

Eigenschaft	NR1+NR2A	NR1+NR2B	NR1+NR2C	NR1+NR2D
Deaktivierungsrate (ms)	118	400	382	4800
Ca^{2+} -abhängige Deaktivierung	++	–	–	++
Spannungsabhängige Mg^{2+} -Blockade	+++	+++	+	+
L-Glutamat-Affinität	++	+++	+++	++++
NMDA-Affinität	++	+++	+++	++++
Glycin-Affinität	+	++	+++	++++

Die Anzahl der „+“-Zeichen ist ein relatives Maß für die Ausprägung der jeweiligen Eigenschaft.

Die stöchiometrischen Verhältnisse der NMDA-Rezeptoren sind zwar noch nicht definitiv geklärt, jedoch konnte für eine Vielzahl von aus NR1- und NR2-Untereinheiten zusammengesetzten NMDA-Rezeptorkomplexen eine Abhängigkeit zwischen der Kombination der Subtypen der jeweiligen Untereinheiten und der Ausprägung verschiedener physiologischer und pharmakologischer Rezeptoreigenschaften, wie zum Beispiel die Stärke der spannungsabhängigen Mg^{2+} -Ionen-Blockade oder die Affinität zu endogenen Agonisten und Modulatoren, gezeigt werden (Tab. 1.1)³⁶. So vermittelt zum

Beispiel die NR2D-Untereinheit eine deutlich langsamere Kanalöffnungskinetik als die anderen NR2-Untereinheiten³⁷.

Die verschiedenen NMDA-Rezeptoruntereinheiten sowie die Untereinheiten der beiden anderen ionotropen Glutamaterezeptoren (AMPA- und Kainatrezeptoren) zeigen alle eine einheitliche Struktur, die durch einen großen extrazellulären N-Terminus, drei transmembranäre Domänen (M1, M3 und M4), eine Kanalpore-formende Domäne (M2), eine extrazelluläre Schleife zwischen den Domänen M3 und M4 und einen zytoplasmatischen C-Terminus charakterisiert ist (Abb. 1.4)³⁸.

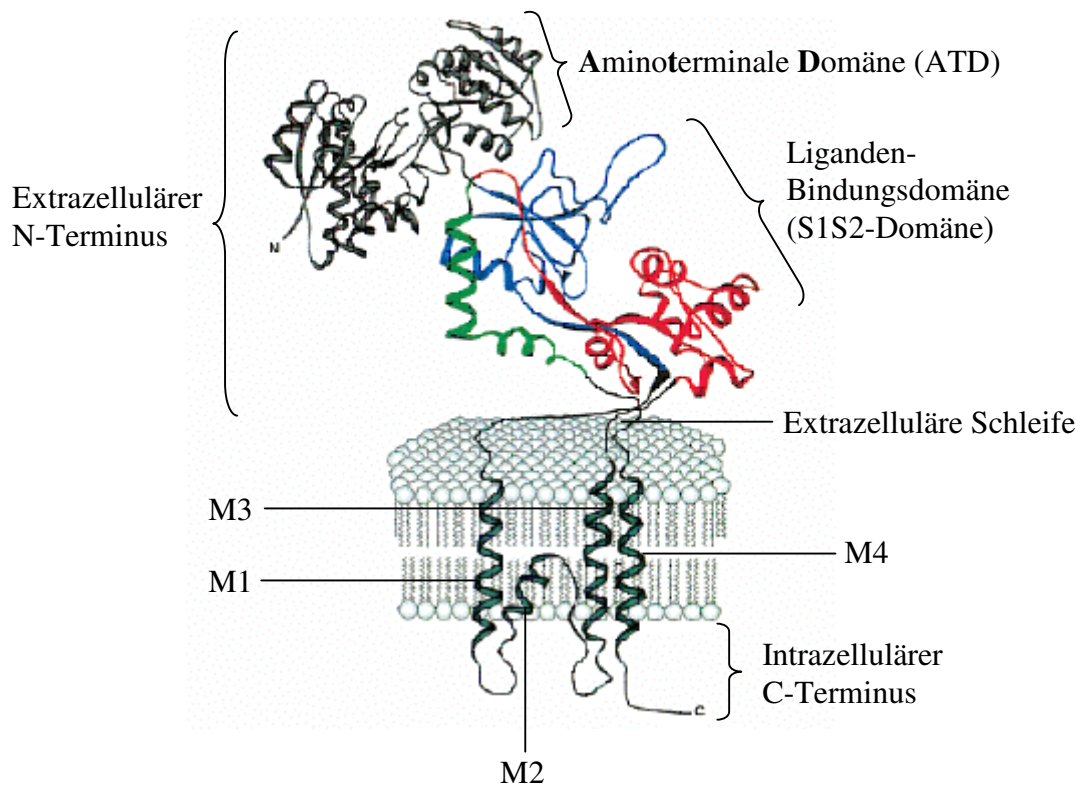


Abb. 1.4³⁹: Struktur einer einzelnen Untereinheit von ionotropen Glutamaterezeptoren (modifiziert).

Der große N-Terminus besteht aus einer an die Zellmembran angrenzenden Ligandenbindungsdomäne und einer entfernteren aminoterminalen Domäne (ATD). Letztere weist eine diskrete Homologie sowohl zum Leucin-Isoleucin-Valin-bindenden Protein (LIVBP), einem bakteriellen periplasmatischen Bindungsprotein, als auch zur strukturell verwandten Glutamat-Bindungsdomäne von metabotropen Rezeptoren auf⁴⁰. Allerdings bindet die ATD von ionotropen Glutamaterezeptoren nicht Glutamat. Sie ist vielmehr für die Bildung von Dimeren zuständig, die Oligomerisierungen nur zwischen iGluR vom selben Subtyp zulassen und dadurch eine wichtige limitierende

Kontrollfunktion übernehmen⁴¹. Auf den aminoterminalen Domänen von NMDA-Rezeptoren befinden sich zahlreiche modulatorische Bindungsstellen. So bindet die ATD der NR2A-Untereinheit Zn^{2+} -Ionen⁴² und die ATD der NR2B-Untereinheit den synthetischen allosterischen Liganden Ifenprodil⁴³ (s. Abschnitt 1.2.5).

Die bei Studien an bakteriellen zytoplasmatischen ligandenbindenden Proteinen⁴⁴ und später bei AMPA-Rezeptoren⁴⁵ gefundenen Agonist-Bindungsareale, die jeweils aus einem Teil der langen N-terminalen Schleife und der extrazellulären Schleife zwischen den Domänen M3 und M4 gebildet werden, konnten auch für NMDA-Rezeptoren beschrieben werden⁴⁶. Als Polypeptidsegmente, die mit S1 und S2 bezeichnet werden, formen sie muschelschalenähnliche Bindungsstellen für die endogenen Agonisten L-Glutamat (NR2-Untereinheit) und Glycin (NR1-Untereinheit), die S1-S2-Domänen genannt werden (Abb. 1.5a). Das Bindungsareal für die γ -Carboxylgruppe der Liganden wird von einer Arginin-Seitenkette auf der sogenannten Helix D gebildet, die essentiell für die hohe Affinität sowohl für Glutamat als auch für Glycin ist. Dies konnte durch Mutationsstudien gezeigt werden, bei denen sogar der Austausch gegen die vergleichbare Aminosäure Lysin einen dramatischen Affinitätsverlust zur Folge hatte⁴⁰. Bei simultaner Bindung von Agonist L-Glutamat und Koagonist Glycin wird durch Ausbildung einer bestimmten Konformation die Kanalpore durch eine scherenartige Auswärtsbewegung der S1-S2-Domänen der Rezeptor-Dimere geöffnet, so dass ein Auswärtsstrom von K^+ -Ionen aus der Zelle sowie ein Einstrom von Na^+ - und Ca^{2+} -Ionen in die Zelle ermöglicht wird (s. Abschnitt 1.2.4).

Die Ionenkanalpore wird hauptsächlich von Resten der M2-Domäne gebildet. Die Ca^{2+} -Ionen-Permeabilität wird sowohl durch eine Aminosäure an der Spitze der Porenschleife als auch durch eine spezielle Sequenz im Linker zwischen der M2-Domäne und des S2-Segments ermöglicht⁴⁷. Zwar konnte die Struktur und der genaue Bauplan der Pore auf molekularer Ebene noch nicht geklärt werden, jedoch weist sie eine erstaunliche Sequenzhomologie zu der Pore von bakteriellen Kaliumkanälen auf (Abb. 1.5b), so dass deren Struktur bei gleichzeitiger Annahme von ausgeprägten strukturellen Überschneidungen als Vorlage für weitere Untersuchungen herangezogen werden⁴⁸.

Der intrazelluläre C-Terminus ist für die Membranverankerung zuständig und kann an bestimmten Arealen phosphoryliert werden. Dadurch wirkt er modulierend auf die Rezeptoraktivität, vor allem im Hinblick auf die synaptische Plastizität (s. Abschnitt 1.2.3.1)⁴⁹. Phosphorylierung durch die Proteinkinase A (PKA) erfolgt zum Beispiel am

Serin 879 und die der Proteinkinase C (PKC) an den Serinresten 890 und 896 der C1-Kassette der NR1-Untereinheit⁵⁰.

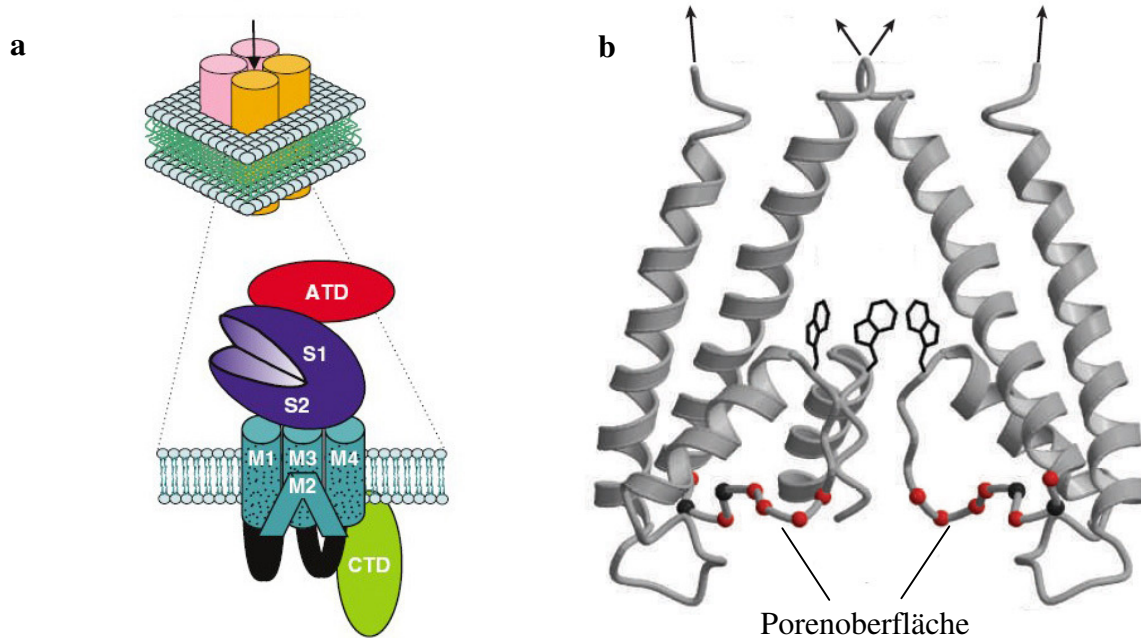


Abb. 1.5: Schema einer Rezeptoruntereinheit (a)¹⁷ und Struktur einer Kanalpore (b)⁴⁰ (modifiziert).

a: Die ligandenbindenden Segmente S1 und S2 bilden eine muschelschalenähnliche Bindungstasche (ATD: Aminoterminal Domäne, CTD: Carboxyterminale Domäne). b: Struktur der Kanalpore eines KcsA-Kaliumkanals.

Die Komposition und Lokalisation von NMDA-Rezeptoren ist sehr heterogen. Während die NR1-Untereinheit ubiquitär im ZNS mit hohen Dichten im Zerebralcortex und Hippocampus zu finden ist, sind die Expressionsdichten der vier verschiedenen NR2-Untereinheiten sowie der beiden NR3-Untereinheiten abhängig vom Areal und vom jeweiligen Entwicklungsstadium. In frühen Entwicklungsphasen werden auf Neuronen vor allem NR2B- und NR2D-Untereinheiten gefunden. Später kommen sukzessive die NR2A- und NR2C-Untereinheiten hinzu^{51,52}. Zum Beispiel beginnt die Expression der NR2A-Untereinheit im ZNS von Ratten sechs bis zehn Tage nach der Geburt, eine Phase, die von einer dynamischen Periode der Synapsenentwicklung geprägt ist⁵³. Im adulten Gehirn wird die NR2A-Untereinheit schließlich ubiquitär exprimiert⁵⁴, wohingegen die NR2B-Untereinheit hauptsächlich auf vordere Hirnbereiche beschränkt ist (s. Abschnitt 1.2.2). Für die NR2C-Untereinheit ist eine hohe Anreicherung im Kleinhirn nachzuweisen. Die in der geringsten Dichte vorkommende NR2D-Untereinheit liegt vor allem im Diencephalon (Zwischenhirn) und im Hirnstamm vor⁵⁵. Die NR3A-Untereinheit⁵⁶ ist in vielen Arealen

anzutreffen (unter anderem auch in der Retina⁵⁷) und hat einen abschwächenden Einfluss auf die NMDA-Rezeptoraktivität, während die NR3B-Untereinheit vor allem auf Motoneuronen des Rückenmarks zu finden ist³⁰.

Zusätzlich zu Neuronen, wo sie sowohl prä-⁵⁸ als auch postsynaptisch lokalisiert sein können, befinden sich NMDA-Rezeptoren auch in Astrozyten sowie in Oligodendrozyten, welche für die Myelinisierung zuständig sind⁵⁹. Des Weiteren befinden sich NMDA-Rezeptoren auch in Zellen und Organen, die außerhalb des Zentralnervensystems liegen, wie zum Beispiel Mastzellen, Knochengewebe und Haut (s. Abschnitt 1.1.2). Auf diese Areale wird hier nicht weiter eingegangen.

Auf Grund der räumlichen Heterogenität der Rezeptorzusammensetzung wird durch die Entwicklung von subtypselektiven Liganden versucht, eine gerichtete Beeinflussung der NMDA-Rezeptoraktivität zu erzielen und damit eine möglichst spezifische, nebenwirkungsarme Therapie von NMDA-Rezeptor-assoziierten Krankheitsbildern zu ermöglichen (s. Abschnitt 1.2.5.2)⁶⁰.

1.2.2 Die Bedeutung der NR2B-Untereinheit

Die NR2B-Untereinheit von NMDA-Rezeptoren wurde Anfang der 1980er Jahre ursprünglich als 180 kDa schweres Glykoprotein beschrieben, das in der postsynaptischen Dichte (*postsynaptic density*, PSD) als Substrat für verschiedene Kinasen, zum Beispiel Tyrosinkinasen, diente⁶¹. Seitdem konnte die herausragende Stellung der NR2B-Untereinheit für die funktionellen und pharmakologischen Eigenschaften von NMDA-Rezeptoren durch zahlreiche Forschungsarbeiten verdeutlicht werden. Darunter zählen die modulierende Funktion bei komplexen Gehirnvorgängen wie Lernen, Gedächtnis und Ernährungsverhalten sowie die Bedeutung bei der Schmerzwahrnehmung und verschiedenen neurologischen Erkrankungen⁶².

Bezüglich der Gen-⁶³ sowie der Proteinexpression⁶⁴ zeigt das NR2B-Gen innerhalb der NR2-Subtypengruppe ein einzigartiges regionales und zellspezifisches Profil. Im adulten Gehirn beobachtet man eine besonders hohe Dichte im Cortex, olfaktorischen Bulbus, Hippocampus, Striatum und Hirnstamm⁶⁵. Im Cerebellum hingegen herrscht eine vergleichsweise geringe Konzentration. Letzteres lässt vermuten, dass durch NR2B-selektive Arzneistoffe ein verbessertes therapeutisches Profil hinsichtlich motorischer Nebenwirkungen erzielt werden kann. Diese Hypothese wurde in verschiedenen Studien mit unterschiedlichen NR2B-selektiven Verbindungen untermauert⁶⁶.

NMDA-Rezeptoren werden immer häufiger mit der neuronalen Differenzierung in Zusammenhang gebracht. Die Anwesenheit von NMDA-Rezeptoren auf differenzierenden Neuronen und auf Vorläuferzellen des Gyrus dentatus im adulten Hippocampus wurde erst kürzlich bestätigt. Durch spezifische Antikörper konnte nachgewiesen werden, dass diese Rezeptoren aus NR1- und NR2B-Untereinheiten aufgebaut sind. Ob die NMDA-Rezeptoren dieser Zellen einen direkten oder nur einen indirekten Einfluss auf die Neurogenese haben, ist noch nicht hinreichend geklärt⁶⁷.

In Tierversuchen an Mäusen konnte gezeigt werden, dass bei Überexpression des NR2B-Gens eine deutliche Verbesserung des Lern- und Gedächtnisvermögens erfolgt⁶⁸, wohingegen ein Mangel an NR2B-Untereinheiten zum Verlust von NMDA-Rezeptoraktivität und Langzeitdepression (LTD) (s. Abschnitt 1.2.3.1) im Hippocampus führt, so dass es zu einer dramatischen Abnahme der synaptischen Plastizität kommt⁶⁹.

Mit Hilfe von elektrophysiologischen Experimenten wurde für NMDA-Rezeptoren, die NR2B-Untereinheiten enthielten, eine geringere Desensibilisierung⁷⁰ sowie eine längere Erholungsphase⁷¹ im Vergleich zu NR2A-enthaltenden Rezeptoren festgestellt. Dadurch ergibt sich eine spezielle Deaktivierungskinetik, die die exzitatorische synaptische Transmission entscheidend beeinflusst.

Diese und weitere Entdeckungen unterstreichen die zentrale Rolle der NR2B-Untereinheit in der Ausbildung neuronaler Strukturen.

1.2.3 Funktion

NMDA-Rezeptoren sind als Schaltstelle des exzitatorischen synaptischen Systems entscheidend in Funktionen des Zentralnervensystems involviert. Dazu gehören die Beteiligung an der Entwicklung von Synapsen während der embryonalen und adulten Neurogenese⁷², an der für Lern- und Gedächtnisvorgänge essentiellen synaptischen Plastizität (s. Abschnitt 1.2.3.1) sowie an der Einleitung von Apoptose durch massiven Ca^{2+} -Ioneneinstrom in die Zelle, der sogenannten Exzitotoxizität (s. Abschnitt 1.2.3.2). Vor allem die letzten beiden Prozesse spielen eine wichtige Rolle bei akuten und chronischen neurodegenerativen Erkrankungen und werden daher in den folgenden Abschnitten näher erläutert.

Darüber hinaus üben NMDA-Rezeptoren je nach Zusammensetzung subtypspezifische Einflüsse auf bestimmte physiologische Prozesse aus. So wird zum Beispiel vor allem die NR2B-Untereinheit mit bestimmten Schmerzzuständen⁷³ und die NR3A-Untereinheit mit

Schäden in der weißen Hirnsubstanz⁷⁴ in Verbindung gebracht. Diese spezifischen Unterschiede eröffnen die Möglichkeit, durch subtypselektive NMDA-Rezeptorliganden gezielt in einzelne pathologische Abläufe einzugreifen und gleichzeitig physiologisch notwendige Funktionen der NMDA-Rezeptoren weitgehend unbeeinflusst zu lassen.

1.2.3.1 Synaptische Plastizität

Die synaptische Plastizität liefert die Basis für die meisten Modelle zur Beschreibung von Lernvermögen, Gedächtnis und Entwicklung in neuronalen Schaltkreisen^{75,76}. Ein maßgeblicher Anteil hieran wird den beiden Formen der von der NMDA-Rezeptoraktivität abhängigen synaptischen Plastizität zugesprochen: der Langzeitpotenzierung (*long-term potentiation*, LTP) sowie deren Gegenstück, der Langzeitdepression (*long-term depression*, LTD). Die im Jahr 1949 von HEBB⁷⁷ aufgestellte Hypothese („Hebb’sche Regel“), dass häufig frequentierte Stimulationen (sogenannte *tetanische* Reizungen) von neuronalen Verbindungen zur Verstärkung der Reizleitung an den betreffenden Synapsen führen und die Reaktivierung dieser Verbindungen daraufhin bedeutend erleichtern, konnte zum Beispiel durch Untersuchungen in der CA1-Region des Hippocampus für NMDA-Rezeptoren bestätigt werden⁷⁸. Letzteren kommt hierbei die Aufgabe des sogenannten Koinzidenzdetektors zu, da die Voraussetzung für die LTP eine gleichzeitige prä- und postsynaptische Aktivität ist⁷⁹. Hierfür muss wiederum sowohl eine ausreichende präsynaptische Konzentration an Glutamat als auch eine beträchtliche Teildepolarisation der postsynaptischen Membran gewährleistet sein (s. Abschnitt. 1.2.4). Treten diese Ereignisse nicht simultan auf, kommt es zur Abschwächung der Reizleitung dieser Synapsen und im weiteren Verlauf zur LTD⁸⁰. Diese flexible Modulation bestimmter Neuronenpopulationen ermöglicht eine differenzierte und regional begrenzte Neuronenvernetzung, die über eine längere Zeit erhalten bleiben kann.

Erst kürzlich wurde ein endogener Modulator der synaptischen Plastizität identifiziert. Dabei handelt es sich um die Phosphatase STEP (**S**Triatal **E**nriched tyrosine **P**hosphatase, auch PTPN5 genannt). Dieses Enzym beeinflusst unter anderem die synaptische Plastizität durch Kontrolle der Tyrosinphosphorylierung der NR2B-Untereinheit von NMDA-Rezeptoren, denn die Phosphorylierung am Tyrosin 1472 der NR2B-Untereinheit ist für die Translokation des Rezeptors in die Membran essentiell⁸¹.

Die synaptische Plastizität ist ein komplexes System, das im gesunden Organismus im Gleichgewicht gehalten wird. Störungen innerhalb dieses Systems können schwerwiegende

Folgen haben und werden für verschiedene neurodegenerative Erkrankungen verantwortlich gemacht⁸², so dass die Entwicklung von modulierend eingreifenden NMDA-Rezeptorliganden als Therapieoption erfolgversprechend ist⁸³.

1.2.3.2 Exzitotoxizität

Die meisten Neuronen und Gliazellen enthalten hohe Konzentrationen an Glutamat (ca. 10 mM)⁸⁴. Nach Speicherung in den synaptischen Vesikeln kann dieses rasch (im Bereich von Millisekunden) freigesetzt werden. Eine extrazelluläre Glutamatkonzentration von bereits 2 bis 5 μM wird als ausreichend angenommen, um eine Überaktivierung von NMDA-Rezeptoren (und anderen Glutamatrezeptoren) und damit einen massiven Einstrom von Ca^{2+} -Ionen durch die Ionenkanäle in die Zelle zu verursachen⁸⁵. Gründe für die hohen Glutamatspiegel können eine zu hohe Freisetzungsmenge, eine zu lange Verweildauer des Transmitters im synaptischen Spalt durch mangelnde Wiederaufnahme oder für „reguläre“ extrazelluläre Glutamatkonzentrationen (ca. 0,6 μM , s. Abschnitt 1.2.4) empfindlich gewordene postsynaptische Neuronen sein. Die Folge der hohen intrazellulären Calciumkonzentration ist eine Aktivierung von toxischen Zellenzymen sowie die Ausbildung einer mitochondrialen Dysfunktion, welche die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies nach sich zieht⁸⁶. Diese Ereignisse führen zum Absterben des postsynaptischen Neurons und werden unter dem Begriff *Exzitotoxizität*⁸⁷ zusammengefasst.

Akute Konzentrationsspitzen von Glutamat können zum Beispiel durch letale Beschädigungen von Nervenzellen und Astrozyten verursacht werden, wie sie bei pathologischen Ereignissen wie Schlaganfall, Status epilepticus und Hirntrauma auftreten. Eine chronische und eher moderate Erhöhung der Glutamatkonzentration wird hingegen mit der Induktion von Exzitotoxizität in betroffenen Neuronenpopulationen bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Amyotrophe Lateralsklerose assoziiert. Arzneistoffen, die der Überaktivierung von NMDA-Rezeptoren entgegenwirken und damit die neuronale Apoptose vermindern, werden daher neuroprotektive Eigenschaften zugesprochen⁸³.

1.2.4 Aktivierung – Zusammenspiel von L-Glutamat und Glycin

Die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren ist ein komplexer und innerhalb der Gruppe der Ionenkanäle einzigartiger Vorgang. Denn zur Öffnung der Kanalpore reicht die

Anwesenheit von nur einem Agonisten nicht aus. Erst die gleichzeitige Bindung von L-Glutamat und des Koagonisten Glycin ermöglicht durch Änderung der Konformation innerhalb des Rezeptorkomplexes den Einstrom von Natrium- und Calciumionen sowie den Ausstrom von Kaliumionen (Abb. 1.6)⁸⁸.

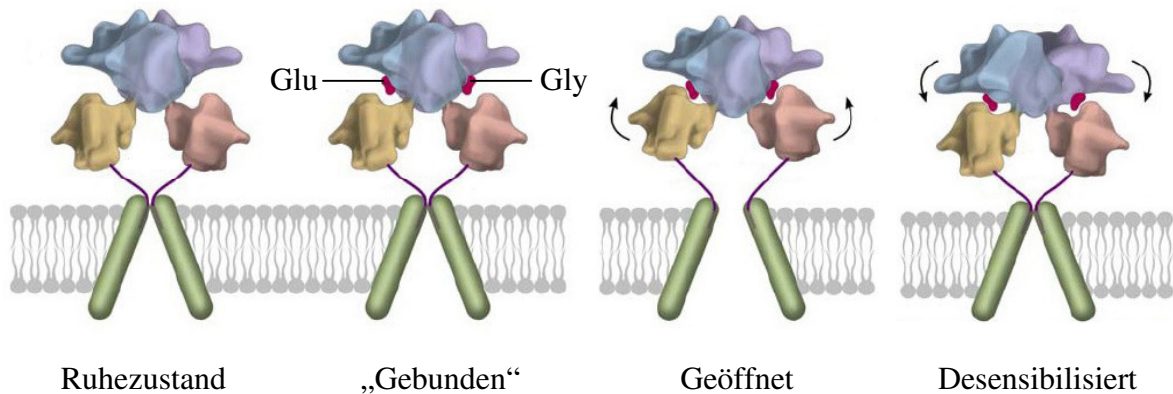


Abb. 1.6⁸⁹: Konformationsänderung der Ligandenbindungsdomänen während der NMDA-Rezeptoraktivierung (Glu: L-Glutamat, Gly: Glycin) (modifiziert).

Dabei bindet L-Glutamat an die S1-S2-Domäne der NR2-Untereinheit⁹⁰ und Glycin an die S1-S2-Domäne der NR1-Untereinheit^{38,91}. Bei NMDA-Rezeptoren, die aus je zwei NR1- und NR2-Untereinheiten aufgebaut sind, müssen demnach jeweils zwei Moleküle der beiden Liganden binden^{46,92}. Bei Rezeptoren, in denen eine NR2-Untereinheit gegen eine NR3-Untereinheit ausgetauscht ist, bindet ein weiteres Glycinmolekül, während nur noch eine an der verbleibenden NR2-Untereinheit befindliche Bindungsstelle für L-Glutamat vorhanden ist³². Im Anschluss an die Öffnung der Kanalpore als Antwort auf die Ligandenbindung kann der NMDA-Rezeptor in eine langlebige desensibilisierte Konformation übergehen, in der die Transmittermoleküle mit hoher Affinität gebunden sind, der Kanal jedoch geschlossen bleibt⁹³. Dieser Zustand wird dadurch ermöglicht, dass NMDA-Rezeptoren bei Ruhepotential durch Mg^{2+} -Ionen blockiert werden, die eine Bindungsstelle an der M2-Domäne im Inneren des Kanals besetzen und eine Rezeptoraktivierung trotz Anwesenheit beider Agonisten verhindern (s. auch Abschnitt 1.2.5.1). Erst durch eine Teildepolarisation, die zum Beispiel durch die Aktivierung benachbarter AMPA- oder Kainatrezeptoren zustande kommen kann, wird dieser Mg^{2+} -Block aufgehoben. Die Stärke der Blockade ist abhängig von der jeweiligen Zusammensetzung des Rezeptors. NR2A- und NR2B-Untereinheiten führen zu stärkeren Blockaden als NR2C- und NR2D-Untereinheiten⁹⁴.

Somit durchlaufen NMDA-Rezeptoren während einer synaptischen Aktivierungsperiode folgende Stadien:

- Aufhebung der Mg^{2+} -Ionenblockade durch Teildepolarisation der Zellmembran
- Simultane Bindung der Liganden L-Glutamat und Glycin
- Öffnung der Kanalpore mit anschließendem Kationenfluss und Depolarisation der Membran
- Schließen der Kanalpore
- Blockade durch Mg^{2+} -Ionen und Desensibilisierung

Die Kombination dieser Prozesse bedingt den charakteristischen Zeitverlauf der durch NMDA-Rezeptoren vermittelten synaptischen Reizleitung. Im Vergleich zu den Non-NMDA-Rezeptoren öffnen sie zum Beispiel mindestens um eine Zehnerpotenz langsamer (ca. 10 ms) und bleiben für eine besonders lange Periode im aktiven Zustand (50 – 500 ms), obwohl die Glutamatkonzentration im synaptischen Spalt für nur ein bis zwei Millisekunden auf das Maximum von ungefähr 1 mM ansteigt und dann wieder auf den Normwert im Ruhestadium von ca. 0,6 μ M abfällt⁹⁵. Die Komplexität der Aktivierung wird durch die unterschiedliche Expression der verschiedenen Rezeptoruntereinheiten sowie der variierenden zellulären und synaptischen Umgebungen noch weiter erhöht⁹⁶.

Der Koagonist Glycin (Abb. 1.7) bindet an einer sogenannten Strychnin-insensitiven Glycinbindungsstelle (auch Glycin_B-Bindungsstelle genannt), die sich auf der NR1-Untereinheit befindet und sich von der Strychnin-sensitiven Glycin_A-Bindungsstelle an inhibitorischen Glycinrezeptoren unterscheidet. Die Affinität von Glycin zum NMDA-Rezeptor variiert je nach Rezeptorsubtyp deutlich (EC_{50} : 0,1 – 2 μ M)⁷⁴. Um eine NMDA-Rezeptoraktivierung durch L-Glutamat oder auch NMDA zu ermöglichen, muss die Konzentration von Glycin im mittleren nanomolaren Bereich liegen⁹⁷. Diese Konzentration liegt in der zerebrospinalen Flüssigkeit zwar üblicherweise vor⁹⁸, kann jedoch durch die Aktivierung spezieller Glycintransporter von Gliazellen unterschritten werden⁹⁹. Die Entwicklung von selektiven Inhibitoren dieser Transporter ist ein vielversprechender Ansatz für die Therapie der Schizophrenie, da sie die Verweildauer von Glycin im synaptischen Spalt erheblich verlängert (s. Abschnitt 1.2.6.4)¹⁰⁰.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche synthetische Liganden für die Glycinbindungsstelle an NMDA-Rezeptoren entwickelt. Darunter zählen zum Beispiel die Glycin_B-Antagonisten 7-Chlorkynurensäure (Abb. 1.7)¹⁰¹, ein synthetisches Derivat des Tryptophan-Metaboliten Kynurensäure, sowie die Verbindung MRZ 2/576 (Merz,

Grünenthal), die unter anderem für die Behandlung von Schmerz und zur Neuroprotektion entwickelt wurde. Letztere zeigte zwar im Gegensatz zu vielen anderen Glycin_B-Liganden eine ausreichende Penetrationsrate ins Gehirn, aber gleichzeitig auch eine nur kurze Wirkdauer¹⁰². Neuere Entwicklungen bezüglich der Beeinflussung der Glycin-vermittelten NMDA-Rezeptoraktivierung lassen eine gewisse Orientierung in Richtung partieller Agonisten (zum Beispiel D-Cycloserin¹⁰³, Abb. 1.7) und Modulatoren der Glycintransporter (s.o.) erkennen¹⁰⁴.

Seit kurzem ist ein weiterer endogener Transmitter bekannt, der an die Glycin_B-Bindungsstelle bindet: die Aminosäure D-Serin (Abb. 1.7)^{105,106}. Sie wird in Astrozyten synthetisiert¹⁰⁷ und durch eine Glutamatrezeptor-Stimulierung freigesetzt¹⁰⁸. Bemerkenswert ist die für Aminosäuren von Säugern untypische D-Konfiguration, die durch spezielle Serinracemasen erzeugt wird. Die auffällige Anreicherung in der Umgebung von NMDA-Rezeptoren, die beobachtete Reduktion von NMDA-assoziierten Wirkungen, die Beseitigung von NMDA-induzierter Neurotoxizität gefolgt vom enzymatischen Abbau sowie weitere Beobachtungen führten zu dem Schluss, dass D-Serin ein einflussreicher endogener Ligand an NMDA-Rezeptoren sein muss¹⁰⁹.

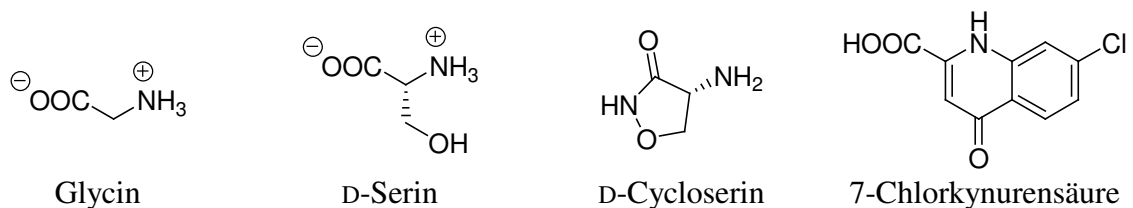


Abb. 1.7: Liganden der Glycin_B-Bindungsstelle.

Die Bindungsstelle von L-Glutamat wurde durch kristallographische Methoden für die NR2A-Untereinheit eingehend charakterisiert⁴⁶. Während die Koordinierung der α -Carboxylgruppe des Glutamats in der Agonist-Bindungsdomäne bei allen ionotropen Glutamatrezeptoren vergleichbar ist, zeigt die Koordinierung der α -Aminogruppe an der NR2A-Untereinheit besondere strukturelle Eigenschaften auf. Anstelle einer speziellen Salzbrücke zwischen der α -Aminogruppe und eines Carboxylatrests findet man ein Netzwerk aus Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den beteiligten Peptidsegmenten. Diese spezielle Anordnung hat eine bedeutende pharmakologische Konsequenz, da hierdurch genügend Raum für die Bindung des synthetischen und namensgebenden NMDA-Rezeptoragonisten *N*-Methyl-D-aspartat geschaffen wird⁷⁴.

Die Entwicklung von selektiven Antagonisten der Glutamatbindungsstelle, wie zum Beispiel der kompetitive Antagonist Selfotel (Novartis AG, Abbruch der klinischen Studie in Phase III)¹¹⁰, sowie generell von „direkten“ NMDA-Rezeptorliganden (volle Agonisten und Antagonisten der Glutamat- bzw. Glycinbindungsstelle), als potentielle Arzneistoffe für die Therapie von neurologischen Erkrankungen tritt auf Grund eines häufig zu drastischen Eingriffs in die NMDA-Rezeptor-vermittelte Neurotransmission und daraus resultierender zu geringer therapeutischer Breiten immer weiter in den Hintergrund und wird daher an dieser Stelle nicht weiter beschrieben⁸³. Neuere Konzepte fokussieren sich auf nicht-kompetitive, unselektive Antagonisten mit geringer Affinität (Kanalblocker wie zum Beispiel Memantin; Merz&Co und andere), Inhibitoren der Glutamatfreisetzung¹¹¹ (zum Beispiel Lamotrigin; Glaxo Wellcome und andere) sowie allosterische subtypselektive Modulatoren (zum Beispiel CP 101,606; Pfizer) (s. Abschnitt 1.2.5.2). Zu letzteren zählen unter anderem auch die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Verbindungen.

1.2.5 Allosterische Modulation

Neben der Bindung von Agonist L-Glutamat und Koagonist Glycin wird die NMDA-Rezeptoraktivität von zahlreichen weiteren, allosterischen Modulationen beeinflusst. Dabei können die Modulationsbereiche sowohl an intra- als auch an extrazellulären Domänen oder auch im Inneren des Ionenkanals lokalisiert sein (s. Abb. 1.8).

1.2.5.1 Endogene allosterische Modulatoren

Mg²⁺-Ionen

Die spannungsabhängige Blockade von NMDA-Rezeptoren bei Ruhepotential wurde bereits in Abschnitt 1.2.4 erwähnt. Sie kann sowohl durch intra- als auch durch extrazelluläre Mg²⁺-Ionen erfolgen¹¹², wobei der extrazelluläre Mg²⁺-Block für die physiologische Funktion des NMDA-Rezeptors als Koinzidenzdetektor der prä- und postsynaptischen Aktivität ausschlaggebend ist¹¹³ und eine stärkere Spannungsabhängigkeit zeigt. Dadurch, dass sich die Bindungsareale von intra- und extrazellulärem Magnesium innerhalb der porenformenden M2-Domäne überlappen, wird allerdings eine klare Zuordnung des jeweiligen Blockmechanismus erschwert. Die Dissoziationskonstante für die Bindung der Mg²⁺-Ionen ist mit etwa 8 mM bei 0 mV auf beiden Seiten vergleichbar¹⁵. Durch den spannungsabhängigen Block wird die Affinität des Rezeptors zum Koagonisten Glycin erhöht.

Zusätzlich zu der spannungsabhängigen Blockade wurden auch spannungsunabhängige Wechselwirkungen von NMDA-Rezeptoren mit Mg^{2+} -Ionen beobachtet. Dazu zählt zum Beispiel eine subtypspezifische Potenzierung der NMDA-Rezeptoraktivität bei positiven Membranpotentialen, die bei NR1-NR2B-Rezeptorsubtypen auftritt¹¹⁴.

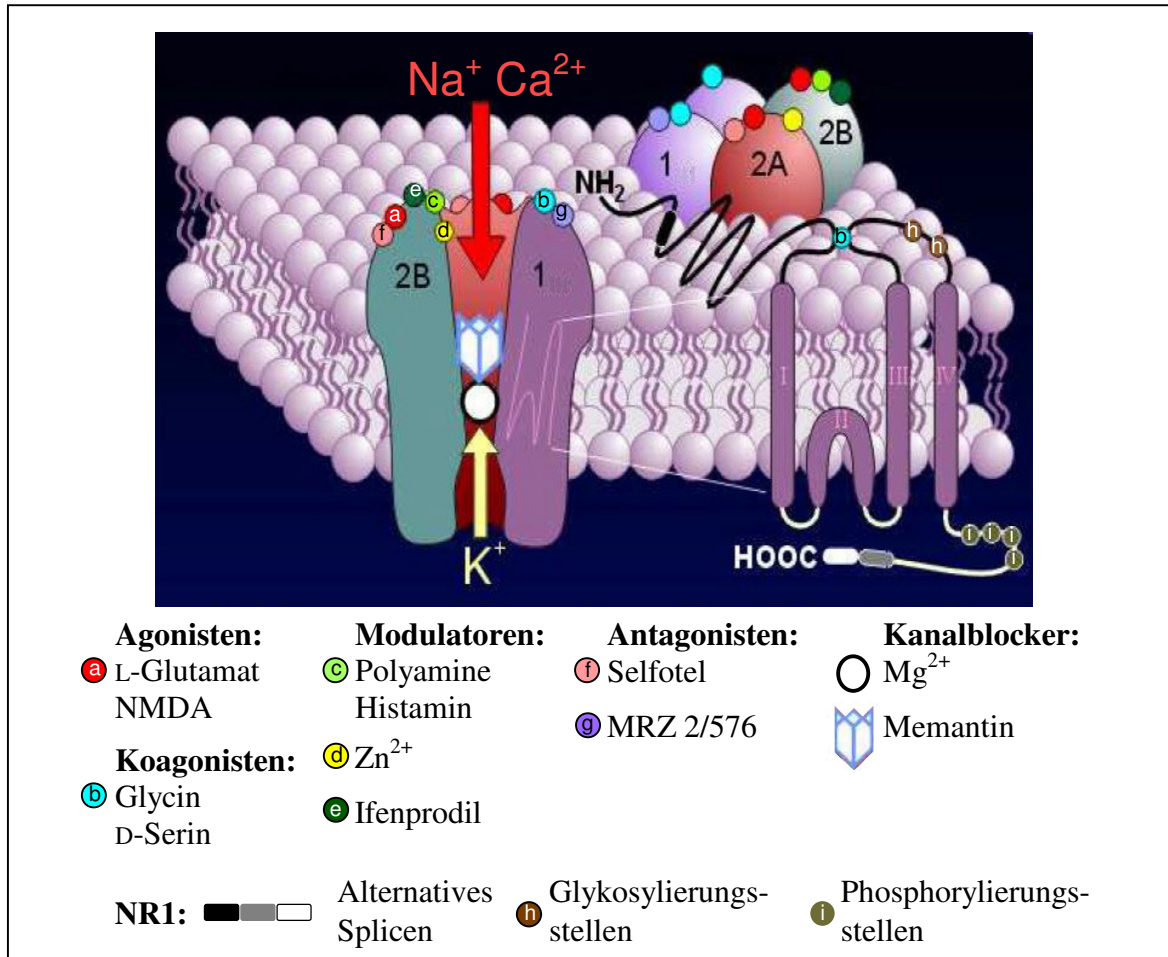


Abb. 1.8³⁵: Schematische Darstellung eines NMDA-Rezeptors mit einigen wichtigen Bindungs- und Modulationsstellen (modifiziert).

Zn^{2+} -Ionen

Zink kommt in synaptischen Vesikeln von zahlreichen Neuronenpopulationen wie zum Beispiel in den glutamatergen Nervenendigungen des Hippocampus vor¹¹⁵ und übt einen hemmenden Effekt auf NMDA-Rezeptoren aus, wobei die Wirkung sowohl spannungsabhängig als auch -unabhängig sein kann^{116,117}. Die spannungsabhängige Blockade der wie Mg^{2+} -Ionen zweiwertigen Zn^{2+} -Kationen ist bei allen NMDA-Rezeptorsubtypen zu beobachten und wird durch spezielle Reste in der porenformenden M2-Domäne ermöglicht. Sie ist im Vergleich zur Mg^{2+} -Blockade deutlich schwächer. Die

Bindungsstelle wird zwar unter anderem durch dieselben Reste gebildet wie die von Mg^{2+} -Ionen, jedoch liegt sie wahrscheinlich tiefer in der Pore⁴².

Die spannungsunabhängige Zn^{2+} -Ionenhemmung zeigt hingegen eine gewisse Rezeptorsubtypselektivität, da sie eine etwa 50-fach höhere Affinität zu NR1-NR2A-Rezeptoren aufweist als zum NR1-NR2B-Subtyp^{42,118}. Dadurch werden NR2A-enthaltende NMDA-Rezeptoren schon bei sehr geringen Zn^{2+} -Konzentrationen gehemmt. Jedoch ist diese Blockade mit einer maximal 40 bis 80%igen Hemmung der NMDA-Rezeptor-induzierten Aktivität nicht vollständig und abhängig vom vorliegenden pH-Wert¹¹⁹. Die Bindungsstelle für diese Wechselwirkung scheint innerhalb der aminoterminalen Domäne der NR1-Untereinheit zu liegen. Durch Mutationen in der mutmaßlichen Zn^{2+} -bindenden Region konnte ein Verlust der zinkabhängigen, schnellen Desensibilisierung von NR1-NR2A-Rezeptoren beobachtet werden¹²⁰. Des Weiteren wurden Hinweise darauf gefunden, dass nach Bindung von Zn^{2+} -Ionen an die NR1-Untereinheit die Affinität des Rezeptors zu Glutamat erhöht wurde. Im Umkehrschluss könnte die Bindung von Glutamat wiederum die Rezeptoraffinität zu Zink erhöhen. Hierfür spricht, dass die Sensibilität von NR1-NR2A-Rezeptoren zu Zinkionen bei Ruhepotential ca. 2,5 mal höher ist als bei maximaler Rezeptoraktivität^{120,121}.

H⁺-Ionen

Zusätzlich zu den oben genannten zweiwertigen Kationen kann eine Überaktivierung von NMDA-Rezeptoren auch effektiv durch die physiologische extrazelluläre Protonenkonzentration limitiert werden¹²². Die in Neuronen des Vorder- und Kleinhirns exprimierten NMDA-Rezeptoren werden durch H^+ -Ionen mit einem IC_{50} -Wert von 50 bis 126 nM gehemmt¹²³. Das entspricht einem pH-Wert-Bereich von 6,9 bis 7,3. Bei physiologischem pH-Wert beträgt die Hemmung etwa 50%, während eine vollständige Hemmung bei einer H^+ -Konzentration von ca. 1 μ M erreicht wird¹²⁴. Schon geringe Änderungen der physiologischen Protonenkonzentration können sich dramatisch auf die Rezeptoraktivität auswirken. Der interstitiale pH-Wert durchläuft während einer synaptischen Transmission eine multiphasische Änderung, die bei pathologischen Prozessen wie Krampfanfällen und ischämischen Zuständen besonders ausgeprägt ist, da hier der pH-Wert um bis zu 0,6 Einheiten absinken kann¹²⁵. Diese Erniedrigung des pH-Werts als physiologische Reaktion auf pathologische Ereignisse, die mit der Überaktivität von NMDA-Rezeptoren einhergehen, ist sinnvoll, da mit steigender Protonenkonzentration

die Hemmung der Rezeptoren verstärkt und damit die Überaktivierung reduziert wird. Die daraus resultierende neuroprotektive Wirkung konnte in verschiedenen Modellen von Glutamat-induzierten neuronalen Schäden nachgewiesen werden¹²⁶.

Es wird vermutet, dass andere allosterische Modulatoren, wie zum Beispiel Zn^{2+} -Ionen¹²⁷ an der NR2A-Untereinheit oder Polyamine¹²⁸ und Ifenprodil¹²⁹ (s.u.) an der NR2B-Untereinheit, ihre hemmende Wirkung auf die NMDA-Rezeptoraktivität dadurch ausüben, dass sie den pK_a -Wert des Protonensensors verändern. Letzterer scheint entweder durch einen einzigen Rest oder aber durch einige wenige Reste mit vergleichbarem pK_a -Wert gebildet zu werden, die in einem bestimmten extrazellulären Bereich des Rezeptors – wahrscheinlich innerhalb des Linkers, der die Ligandenbindungsdomäne mit der M3- bzw. M4-Domäne verbindet – zu finden sind, also in einem Areal, der an der Öffnung der Kanalpore beteiligt ist¹³⁰. Für NR1-NR2B-Rezeptoren konnte kürzlich gezeigt werden, dass der Rezeptor nach Bindung von Protonen an einen oder mehrere dieser Reste in einem „nicht-leitenden Zustand gefangen ist“¹²⁴.

Die Protonensensitivität hängt stark vom jeweiligen Rezeptorsubtyp ab. Dabei variiert sie sowohl auf Grund verschiedener Splicevarianten der NR1-Untereinheit (hier ist die Anwesenheit der N1-Kassette ausschlaggebend, die vermutlich den Protonensensor abschirmen kann) als auch bei Anwesenheit verschiedener NR2-Untereinheiten. Ein Beispiel ist die deutlich schwächere Ansprechbarkeit der NR2C-enthaltenden Rezeptoren auf pH-Wert-Änderungen im Vergleich zu den übrigen NR2-Subtypen¹²⁸.

Oxidierende und reduzierende Substanzen

NMDA-Rezeptoren enthalten Cysteinreste, die durch redoxaktive Substanzen modifiziert werden können¹³¹. Dabei bewirkt die Reduktion der Sulfhydrylgruppen eine Verstärkung und die Oxidation eine Abschwächung der NMDA-Rezeptorantwort. Sind die betroffenen Cysteinreste benachbart angeordnet, kann es zum Bruch bzw. zur Neubildung von Disulfidbrücken kommen. Zu den reduzierenden Agenzien zählen zum Beispiel Dithiothreitol (DTT) und Glutathion, während 5,5'-Dithio-bis-(2-nitrobenzoesäure) (DTNB)¹³², freie Sauerstoffradikale¹³³ sowie Liponsäure¹³⁴ Oxidationsmittel für Sulfhydrylgruppen darstellen. Die Stärke und Art der Redox-Modulation ist abhängig von der jeweiligen Rezeptorzusammensetzung. Die rekombinanten NR2B-, NR2C- und NR2D-enthaltenden Rezeptoren sind vorwiegend für die langsame und anhaltende Redox-Modulation verantwortlich. Hier befinden sich die entsprechenden Cysteinreste (Cys 744

und Cys 798) auf der NR1-Untereinheit^{135,136}. Der N-Terminus der NR2A-Untereinheit scheint dagegen eine schnelle und reversible Redox-Modulation der NR2A-Rezeptorsubtypen zu bewirken¹³⁷.

Weitere endogene Redox-Modulatoren an NMDA-Rezeptoren sind Stickstoffmonoxid (NO) und abgeleitete Spezies wie NO^- und NO^+ , die in verschiedenen Neuronenpopulationen mit Hilfe der neuronalen NO-Synthase (nNOS) gebildet werden. Das Nitrosylkation ist in der Lage, Sulfhydrylgruppen durch Transnitrosylierung zu modifizieren. NO und NO^- vermögen nach Reaktion mit verschiedenen Sauerstoffspezies zu Peroxynitrit freie Thiole zu Disulfiden zu oxidieren¹³⁸.

Durch Mutationsstudien konnte gezeigt werden, dass die an der Redox-Modulation beteiligten Cysteinreste auch bei der allosterischen Regulation der NMDA-Rezeptoraktivität durch weitere Modulatoren, wie H^+ -Ionen, Polyaminen und Ifenprodil, eine Rolle spielen¹³⁵. Durch die Möglichkeit der Chelatkomplexbildung von Thiolen mit Schwermetallionen wird die Beeinflussung der hemmenden Wirkung von Zn^{2+} -Ionen auf die NMDA-Rezeptoraktivität verursacht⁴². Diese Zusammenhänge lassen vermuten, dass zahlreiche Modulatoren von NMDA-Rezeptoren einen gemeinsamen molekularen Weg besitzen.

Die Regulierung der extrazellulären Redox-Region von NMDA-Rezeptoren durch oxidierende Verbindungen stellt eine vielversprechende potentielle Option für die Therapie von neuronalen Erkrankungen dar, weil der Rezeptor durch Oxidation nicht vollständig inhibiert wird, so dass womöglich ein verbessertes Nebenwirkungsprofil erhalten werden kann. Erste Erfolge konnten bereits in präklinischen Studien bezüglich der Wirkung bei Ischämie- und Schmerzzuständen beobachtet werden¹³⁹.

Polyamine

Die Erforschung der Wechselwirkungen von endogenen Polyaminen und Polyamintoxinen mit Ionenkanälen ist sowohl für die Neurophysiologie als auch für die Entwicklung von potentiellen Arzneistoffen von Bedeutung. Endogene Polyamine – die prominentesten Vertreter sind Putrescin, Spermidin und Spermin (Abb. 1.9) – sind in hoher Konzentration im Gehirn von Säugern zu finden, liegen im physiologischen Milieu als protonierte Kationen vor und spielen eine wichtige Rolle in physiologischen Vorgängen wie Zellwachstum und -differenzierung, Modulation von Enzymaktivitäten, Kontrolle der DNA- und Proteinsynthese sowie Regulation von Ionenkanälen^{140,141}. Ein Einfluss auf das

Lernen und die Gedächtnisbildung¹⁴² konnte für sie ebenso nachgewiesen werden wie antinozizeptive¹⁴³, neuroprotektive¹⁴⁴ und antioxidative¹⁴⁵ Eigenschaften. Dabei können die Polyamine ihre Wirkung am NMDA-Rezeptor durch mindestens vier verschiedene Mechanismen entfalten, die sowohl abhängig als auch unabhängig von der Spannung sowie der Glycinkonzentration sein können¹⁴⁶. Ob die Wirkung auf den NMDA-Rezeptor aktivierend oder hemmend ist, hängt von der jeweiligen Glycin- und Polyaminkonzentration sowie der Rezeptorzusammensetzung ab^{128,147}. Für die durch Polyamine verursachte Erhöhung der NMDA-Rezeptoraktivität sind NR1-Untereinheiten ohne N1-Splice-kassette essentiell. So wird zum Beispiel vermutet, dass die Kontrolle der glycinunabhängigen Potenzierung der NMDA-Rezeptoraktivität, welche bei Glycinkonzentrationen im Sättigungsbereich beobachtet wird, durch bestimmte Reste an NR1a- und NR2B-Untereinheiten übernommen wird, die im Falle der NR1a-Untereinheit zwischen den transmembranären Domänen M3 und M4 sowie innerhalb beider Untereinheiten in der aminoterminalen Domäne zu finden sind. Die spannungsabhängige Blockade, die bei hohen Polyaminkonzentrationen auftritt, scheint durch Bindung an diejenigen Regionen innerhalb der Pore hervorgerufen zu werden, wie sie für Mg²⁺- und Zn²⁺-Ionen beschrieben wurden¹⁴⁸. Die betroffenen Rezeptoren für spannungsabhängige Interaktionen enthalten NR2A- oder NR2B-Untereinheiten.

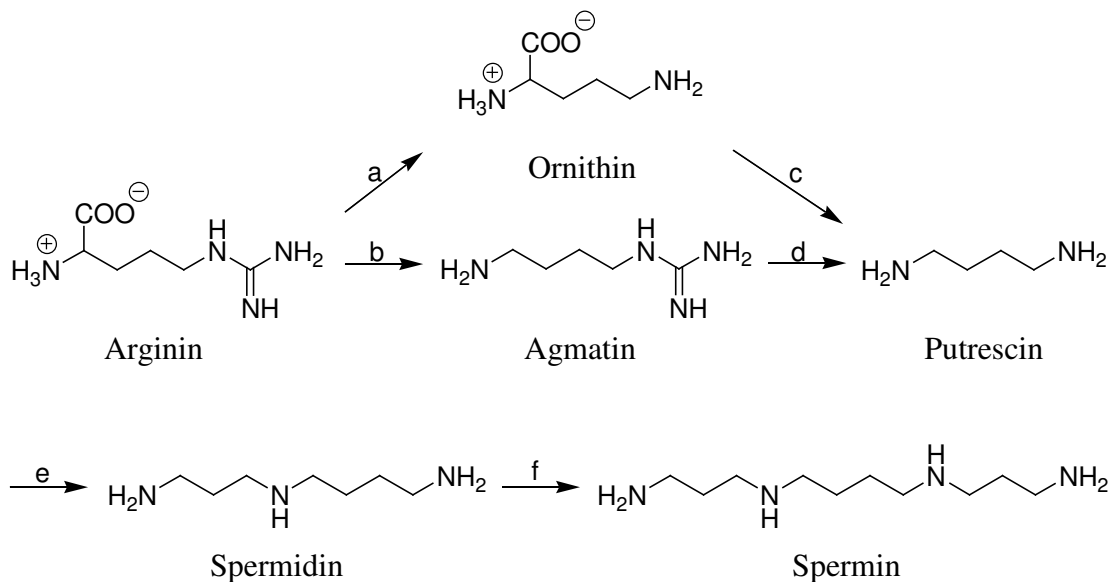


Abb. 1.9: Synthesesequenz endogener (Poly-)Amine (unprotonierte Formen)¹⁴⁹.

a: Arginase; b: Arginindecarboxylase; c: Ornithindecarboxylase; d: Agmatinase; e: Spermidinsynthetase; f: Sperminsynthase.

Die Biosynthese startet ausgehend von der endogenen Aminosäure Arginin, aus der mit Hilfe der Arginase Ornithin gebildet wird. Letzteres wird von einer spezifischen Synthase in Spermidin umgewandelt, wobei decarboxyliertes S-Adenosylmethionin als Propylamindonor fungiert. Spermidin wird schließlich mittels Sperminsynthase zu Spermin umgesetzt (Abb. 1.9)¹⁴¹.

Das endogene Amin Agmatin, das ebenfalls im ZNS vorkommt und durch Decarboxylierung der Aminosäure Arginin gebildet wird, kann ebenfalls als synthetische Vorstufe von Putrescin dienen (Abb. 1.9)¹⁴⁹ und übt eine hemmende Wirkung auf NMDA-Rezeptoren¹⁵⁰ sowie die NO-Synthase¹⁵¹ aus. Daneben wird eine Verringerung der Öffnungswahrscheinlichkeit von weiteren ligandengesteuerten Ionenkanälen wie zum Beispiel von 5-HT₃-Rezeptoren¹⁵² diskutiert. Auf Grund der beobachteten Hemmung von Hyperalgesien, die unter anderem durch Entzündungen oder Schädigungen von Nerven verursacht wurden, wird Agmatin eine antiglutamaterge, neuromodulatorische Funktion im Rückenmark zugeschrieben¹⁵³.

Histamin

Es ist bereits seit einiger Zeit bekannt, dass der endogene Neurotransmitter Histamin (Abb. 1.10) die NMDA-Rezeptoraktivität modulieren kann¹⁵⁴. Histamin-freisetzende Neuronen sind in hoher Dichte im Hypothalamus lokalisiert, von wo aus sie in praktisch alle Hirnregionen, jedoch vor allem in Areale mit hoher NMDA-Rezeptordichte, wie Hippocampus und vordere Hirnbereiche, projizieren^{155,156}. Dass die Histaminwirkung auf NMDA-Rezeptoren nicht nur auf indirektem Weg über die klassischen Histaminrezeptoren sondern auch durch direkte Bindung an NMDA-Rezeptoren geschieht, wurde erst 1993 nachgewiesen. So konnten zwei Forschergruppen unabhängig voneinander eine massive Verstärkung der NMDA-Rezeptoraktivität in Pyramidalzellen des Rattenhippocampus zeigen, die durch selektive NMDA-Rezeptorantagonisten wieder aufgehoben werden konnte^{157,158}. Die Gruppe um HAAS ermittelte dabei einen EC₅₀-Wert für Histamin von 1,7 µM. Dieser Effekt wurde nachweislich nicht durch indirekte Einflüsse hervorgerufen, da die Wirkung weder durch Zugabe selektiver Histaminrezeptor-antagonisten (für H₁-, H₂- und H₃-Rezeptoren) noch durch eine sättigende Glycinkonzentration aufgehoben werden konnte und unabhängig von der Ca²⁺-Ionenkonzentration war. Bei sehr hohen Histaminkonzentrationen wandelt sich die Aktivierung in einen hemmenden Effekt um, ein

Phänomen, das auch schon bei den Polyaminen beobachtet wurde. Der IC_{50} -Wert liegt hier bei $803 \mu\text{M}$.

Die strukturelle Verwandtschaft von Histamin mit dem Polyamin Spermin sowie die Entdeckung, dass die Wirkung von Histamin am NMDA-Rezeptor von Spermin nicht verstärkt wird, ihre Effekte damit nicht additiv sind, führte zu der Vermutung, dass die Bindungsareale für Histamin und die Polyamine identisch oder zumindest überlappend sein können¹⁵⁸.

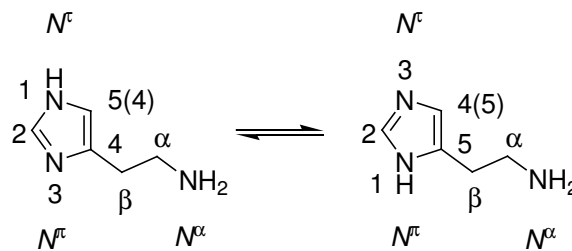


Abb. 1.10: Histamin im Tautomerengleichgewicht¹⁵⁹.

Ferner wurde ermittelt, dass für die Potenzierung durch Histamin die NR2B-Untereinheit notwendig ist, während die Untereinheiten NR2A, NR2C und NR2D keine Rolle spielen¹⁶⁰. Außerdem ist eine klare Abhängigkeit der Histaminwirkung von der Protonenkonzentration zu erkennen. Dabei steigt der aktivierende Effekt bei bereits moderat fallendem pH-Wert von 7,4 auf 7,2 enorm¹⁶¹. Damit reduzieren Histamin und auch die oben genannten Polyamine als Agonisten an der Polyaminbindungsstelle die Senkung der Öffnungswahrscheinlichkeit von NMDA-Rezeptoren, die durch eine Acidose ausgelöst wird, und können auf diese Weise regulierend in die Rezeptoraktivität eingreifen¹²⁸.

Die Histaminbindungsstelle – als wahrscheinlich eine der Polyaminbindungsstellen – ist mutmaßliches Bindungsareal für die in dieser Arbeit hergestellten Verbindungen. Zur Festigung dieses Sachverhalts ist die Entwicklung von potenten und selektiven Substanzen unerlässlich, wobei vor allem den Fluoreszenz- und Radioliganden eine große Bedeutung zukommt.

Sulfatierte Neurosteroid

Sulfatierte Neurosteroid wie Pregnenolonsulfat (PS) oder 3α -Hydroxy- 5β -pregnan-20-onsulfat (PregaS) sind ebenfalls in die Regulation von NMDA-Rezeptoren (und anderen ionotropen Glutamatrezeptoren) involviert. Dabei hemmt letzteres die Aktivität von allen

iGluRs und PS die Aktivität der Non-NMDA-Rezeptoren. Die Wirkung von PS auf NMDA-Rezeptoren kann hingegen unterschiedlich sein¹⁶². Es gehört zu den aktivsten Neurosteroiden bezüglich der Potenzierung von NMDA-Rezeptoren, die NR2A- bzw. NR2B-Untereinheiten enthalten, während NR2C- bzw. NR2D-Rezeptorsubtypen negativ reguliert werden. Als Bindungsstelle an der NR2B-Untereinheit wurde ein Bereich identifiziert, der Areale der extrazellulären S2-Domäne sowie der vierten transmembranären Region umfasst¹⁶³.

Phosphorylierende Enzyme

Die Phosphorylierung von Ionenkanälen ist ein wichtiger Regulationsmechanismus, der unter anderem in der Ausbildung der synaptischen Plastizität eine Rolle spielt⁴⁹. NMDA-Rezeptoren können von zahlreichen Enzymen phosphoryliert werden, von denen die Proteinkinase A (PKA), die Proteinkinase C (PKC), die α -Calcium/Calmodulin-abhängige Proteinkinase II (CaMKII) und verschiedene Tyrosinkinasen die wichtigsten Vertreter darstellen¹⁵. Durch die Phosphorylierung wird die molekulare und funktionale Heterogenität der NMDA-Rezeptoren erhöht, wobei die Kanalöffnungswahrscheinlichkeit, die Rezeptoraktivierung sowie die zelluläre Verteilung modifiziert werden kann.

Die Angriffspunkte für die PKA und die PKC befinden sich sowohl auf der NR1- (C1-Kassette) als auch auf der NR2A- und der NR2B-Untereinheit. Die PKC phosphoryliert unter anderem zwei Serinreste am C-Terminus der NR2B-Untereinheit¹⁶⁴. Die Phosphorylierung bewirkt eine Verstärkung der NMDA-Rezeptorfunktion, indem die Öffnungswahrscheinlichkeit erhöht und die Affinität für extrazelluläre Mg^{2+} -Ionen gesenkt wird. Die CaMKII vermag ebenfalls einen Serinrest der NR2B-Untereinheit zu phosphorylieren¹⁶⁵ und ist an Prozessen wie Langzeitverstärkung und Langzeitdepression beteiligt¹⁶⁶. Die Phosphorylierung von Tyrosinresten des NMDA-Rezeptors durch Tyrosinkinasen kann zusätzlich zu einer Verstärkung der Rezeptoraktivität führen¹⁶⁷.

1.2.5.2 Synthetische allosterische Modulatoren

Die Entdeckung von zahlreichen modulatorischen Bindungsstellen an NMDA-Rezeptoren hat zur Entwicklung von nicht-kompetitiven, allosterischen Liganden als (potentielle) Arzneistoffe zur Therapie von verschiedenen neurologischer Krankheiten in Gang gebracht, von denen man sich verspricht, dass sie bei vergleichbarer Wirksamkeit weniger unerwünschte Nebenwirkungen als kompetitive Antagonisten bzw. Agonisten verursachen,

da sie den Rezeptor nicht vollständig blockieren oder aktivieren sondern „nur“ modulieren sollen. Zwei der bedeutendsten Gruppen dieser synthetischen allosterischen Modulatoren an NMDA-Rezeptoren werden im Folgenden näher vorgestellt.

„Offene-Kanal-Blocker“

Eine Vielzahl von organischen Molekülen hemmen NMDA-Rezeptoren durch Bindung innerhalb der Ionenkanalpore³⁵. Diese Verbindungen stellen nicht-kompetitive Antagonisten dar, weil sie den Rezeptor nur blockieren können, wenn dieser zuvor aktiviert und der Ionenkanal dadurch geöffnet wurde. Daher werden sie auch „Offene-Kanal-Blocker“ genannt. Ihre Wirkung ist folglich in solchen Regionen am stärksten ausgeprägt, in denen die NMDA-Rezeptoraktivität besonders erhöht ist, wie es in bestimmten pathologischen Prozessen der Fall ist, und zeigt außerdem eine ausgeprägte Spannungsabhängigkeit. Dieses Wirkprofil begründet den therapeutischen Vorteil von Kanalblockern gegenüber kompetitiven Antagonisten an der Glutamat- bzw. Glycinbindungsstelle, die im Allgemeinen eine höhere Aktivität bei physiologischer Rezeptorfunktion zeigen¹⁶⁸. Trotz zum Teil großer struktureller Unterschiede sind alle Kanalblocker im physiologischen Milieu positiv geladen und – mit Ausnahme bestimmter Spinnentoxine, *N*¹-Dansylspermin oder Argiotoxin-636, die eine etwa 50fache Präferenz für NR2A- und NR2B-enhaltende Rezeptoren aufweisen – wenig subtypeselektiv⁷⁴. Eine einheitliche Bindungsstelle innerhalb der Pore scheint nicht zu existieren, aber eine Interaktion mit solchen Asparaginresten der M2-Domäne, die auch für die Bindung von Mg²⁺-Ionen verantwortlich sind, ist wahrscheinlich^{15,169}.

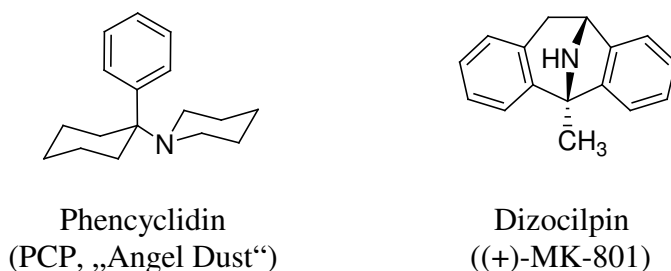


Abb. 1.11: Hoch affine „Offene-Kanal-Blocker“.

Prinzipiell muss zwischen niedrig und hoch affinen Vertretern der Gruppe der Kanalblocker unterschieden werden. Zu letzteren gehören Dizocilpin (MK-801; $K_i = 1,26$ nM)¹⁷⁰ und Phencyclidin (PCP, „Angel Dust“; $K_d = 27$ nM)¹⁷¹ (Abb. 1.11), die beide an die sogenannte PCP-Bindungsstelle innerhalb des Ionenkanals binden und den bedeutenden

Nachteil haben, dass sie sich nur langsam aus der Kanalpore entfernen („slow off-rate“) und den Rezeptor damit massiv und langanhaltend blockieren, was zu teilweise dramatischen neurotoxischen Nebenwirkungen wie Halluzination, Somnolenz und sogar Koma führen kann⁸³. Diese Verbindungen kommen somit trotz nachgewiesener Verminderung von exzitotoxischer Neurodegeneration für einen therapeutischen Einsatz nicht in Betracht, finden aber als Modellsubstanzen für pharmakologische Testmodelle (und im Fall von Phencyclidin als illegales Rauschmittel) Verwendung.

Weniger affine Verbindungen wie Ketamin, Dextromethorphan, Amantadin und vor allem Memantin (Abb. 1.12) werden klinisch deutlich besser toleriert. Sie zeigen ein vergleichsweise rasches An- und Abflutverhalten und eine starke Spannungsabhängigkeit¹⁷².

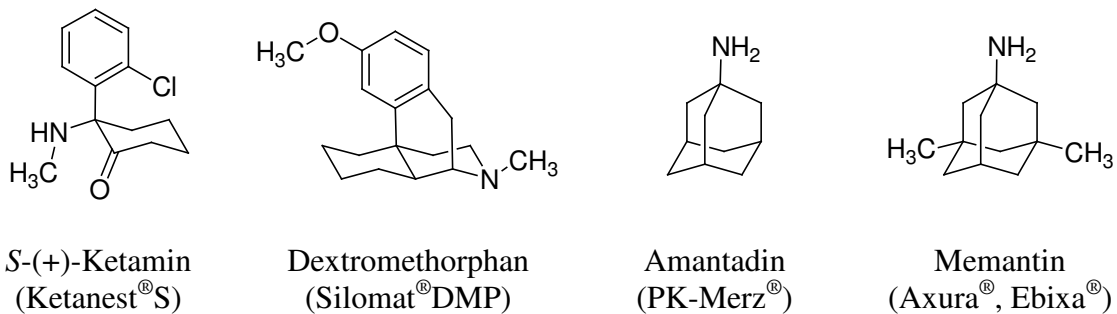


Abb. 1.12: Niedrig affine „Offene-Kanal-Blocker“.

Das strukturell mit Phencyclidin verwandte Ketamin dient als Anästhetikum in der Human- und vor allem in der Veterinärmedizin. Außerdem nimmt es einen festen Platz in der Notfall- und Katastrophenmedizin ein. Es hat analgetische aber auch bewusstseinsverändernde Eigenschaften, die von einer im Vergleich zu Phencyclidin zwar kürzeren aber immer noch recht starken Bindung an die PCP-Bindungsstelle innerhalb der Kanalpore von NMDA-Rezeptoren hervorgerufen werden⁸³. Da sich der Patient während der Narkose von seiner Umgebung abgekoppelt fühlt, wird Ketamin als sogenanntes „dissoziatives Anästhetikum“ bezeichnet. Dieser Zustand wird durch eine Dämpfung des thalamoneocortikalen Systems bei gleichzeitiger Aktivierung des limbischen Systems erzeugt und geht mit einer ausgeprägten Analgesie und Amnesie einher, wobei die Reflextätigkeit weitgehend erhalten bleibt¹⁷³. Auf Grund der halluzinogenen Neben- und Nachwirkungen, die beim S-Enantiomer bei zusätzlich schnellerer postnarkotischer Erholung deutlich schwächer ausgeprägt sind, wird Ketamin in der Anästhesie im Allgemeinen mit Tranquilizern (zum Beispiel mit Benzodiazepinen) kombiniert. Wie PCP

spielt es aus den selben Gründen aber auch eine Rolle beim Drogenmissbrauch. Zusätzlich zu den analgetischen und anästhesierenden Eigenschaften scheint Ketamin auch anxiolytische und antidepressive Wirkungen zu haben, die überraschend schnell eintreten, so dass sich ein Vorteil gegenüber den bisherigen Antidepressiva bieten könnte, da mit diesen üblicherweise erst nach Wochen eine ausreichende Wirkung erzielt werden kann¹⁷⁴. Das strukturell den Opioiden analoge Dextromethorphan zeigt als rechtsdrehendes Enantiomer nur eine geringe opioide und praktisch keine suchterzeugende Wirkung. Es dient hauptsächlich als Antitussivum in verschreibungsfreien Fertigarzneimitteln wie zum Beispiel Silomat[®]DMP, wird aber darüber hinaus in klinischen Studien auf Wirksamkeit in der Schmerztherapie getestet¹⁷⁵.

Die beiden Adamantanderivate Amantadin und Memantin werden ebenfalls erfolgreich als Arzneistoffe vermarktet. Das ursprünglich als antiviraler Wirkstoff entwickelte Amantadin (zum Beispiel InfectoFlu[®] zur Prophylaxe und Behandlung der Virusgrippe Typ A bei Kindern und Jugendlichen) wird zusätzlich in der Parkinsontherapie eingesetzt (zum Beispiel PK-Merz[®]), da es als niedrig affiner Kanalblocker NMDA-Rezeptoren inhibiert und außerdem die synaptische Dopaminkonzentration durch Steigerung der Freisetzung sowie Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin erhöht¹⁷⁶. Memantin ist ein dimethyliertes Amantadin-Analogon und der zur Zeit einzige Arzneistoff, der für die Behandlung von moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz zugelassen ist (Axura[®] bzw. Ebixa[®]). Zuvor wurde es unter anderem auch bei Morbus Parkinson und spastischen Leiden eingesetzt. Durch die zusätzlichen Methylgruppen im Vergleich zu Amantadin wird die Bindung von Memantin innerhalb der Kanalpore von NMDA-Rezeptoren verstärkt, wobei die Affinität aber weiterhin im mikromolaren Bereich liegt. Da selektiv nur die exzessiv aktivierten NMDA-Rezeptoren blockiert werden, während die physiologische Funktion weitgehend erhalten bleibt, hat Memantin ein vergleichsweise günstiges Nebenwirkungsprofil. Dazu trägt ferner eine relativ kurze Verweildauer innerhalb der Kanalpore („rapid off-rate“) bei, die außerdem für die neuroprotektiven Eigenschaften verantwortlich zu sein scheint¹⁷⁷. Die spezielle Kinetik an NMDA-Rezeptoren sowie Interaktionen mit weiteren Zielstrukturen im ZNS tragen neben pharmakokinetischen Unterschieden vermutlich dazu bei, dass sich das Wirkprofil von Memantin von dem anderer Kanalblocker, wie zum Beispiel Ketamin, unterscheidet¹⁷⁸. In klinischen Studien wird Memantin zur Zeit auf Wirksamkeit bei der Therapie von weiteren Formen der Demenz sowie von neuropathischem Schmerz untersucht⁸³.

Neuere Entwicklungen in der Gruppe der „Offene-Kanal-Blocker“ sind sogenannte „Second-Generation“- bzw. „NitroMemantin“-Derivate, die als NO-Donatoren spezifisch S-Nitrosylierungen von NMDA-Rezeptoren verursachen und dadurch die neuroprotektive Potenz von Memantin durch „Downregulation“ der Rezeptoraktivität zusätzlich erhöhen sollen⁸³, sowie verschiedene Cyclophane, die durch eine besondere Bindungsstelle eine günstigere Dissoziationskinetik aufweisen, jedoch durch ihre hohe Affinität bisher noch eine klinisch inakzeptable Toxizität zeigen¹⁷⁹.

NR2B-selektive NMDA-Rezeptorliganden

Trotz der großen Erfolge, die bisher mit einzelnen Kanalblockern in der Therapie von neurologischen Erkrankungen erzielt wurden, sind die häufig auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen nachteilig zu bewerten. Diese werden vor allem durch die mangelnde Selektivität der Substanzen bezüglich der NMDA-Subtypen verursacht, wodurch das glutamaterge System der von der jeweiligen Krankheit unbetroffenen Areale des ZNS ebenfalls und unnötig beeinflusst wird. Durch die Entwicklung von subtypeselektiven NMDA-Rezeptorliganden wird versucht, dieses Problem weitgehend zu verhindern, da einzelne Rezeptoruntereinheiten ein auf bestimmte Hirn- und Rückenmarkareale begrenztes Expressionsmuster aufweisen. Ein besonderes Augenmerk liegt hierbei auf der NR2B-Untereinheit, die in hohen Konzentrationen in solchen Bereichen zu finden ist, die mit glutamatvermittelten Erkrankungen in Zusammenhang stehen (zum Beispiel Hippocampus, Cortex, Striatum; s. Abschnitt 1.2.2). Im Kleinhirn, das eine zentrale Rolle bei der Steuerung der Motorik spielt, ist ihre Dichte hingegen vernachlässigbar, so dass motorische Dysfunktionen bei Gabe von NR2B-selektiven NMDA-Rezeptorliganden möglicherweise vermieden oder zumindest reduziert werden können. In einigen Fällen konnte diese Vermutung – selbst bei für die neuroprotektive Wirkung maximalen Dosen – bereits bestätigt werden^{66,180}. Hinzu kommt die überaus nützliche Eigenschaft der NR2B-selektiven Verbindungen, dass sie gerade an dauerhaft aktivierten NMDA-Rezeptoren und bei sauren pH-Werten, die während exzitotoxischen Vorgängen üblicherweise vorliegen, ihren maximalen Effekt entfalten^{181,182}.

Prototypen von NR2B-selektiven, inhibitorisch wirkenden Liganden sind neben Haloperidol vor allem Eliprodil und Ifenprodil (Abb. 1.13). Letzteres weist eine pharmakophore Struktur auf, die aus einem substituierten aromatischen Ring (Phenolgruppe) besteht, der durch einen basischen, stickstoffhaltigen Linker an einen

zweiten Phenylring gebunden ist¹⁸³. Dieses Strukturmuster wurde für weitere Entwicklungen beibehalten. Für die Bindungsstelle von Ifenprodil konnte eine nicht-kompetitive, allosterische Interaktion mit der Spermin-/ Mg^{2+} -Bindungsstelle durch die Beobachtung nachgewiesen werden, dass die Bindung von Spermin an die modulatorische Polyaminbindungsstelle des NMDA-Rezeptors zu einer Reduktion der Rezeptoraffinität von Ifenprodil führt. Dasselbe gilt für die Sperminaffinität nach Bindung von Ifenprodil¹⁸⁴. PERIN-DUREAU et al.⁴³ konnten zeigen, dass Ifenprodil an die N-terminale Lysin/Isoleucin/Valin- bzw. LIVBP-artige Domäne bindet, und zwar möglicherweise nach einem Mechanismus, der mit der Bindung von Zn^{2+} -Ionen an die LIVBP-Domäne der NR2A-Untereinheit vergleichbar ist¹²⁰.

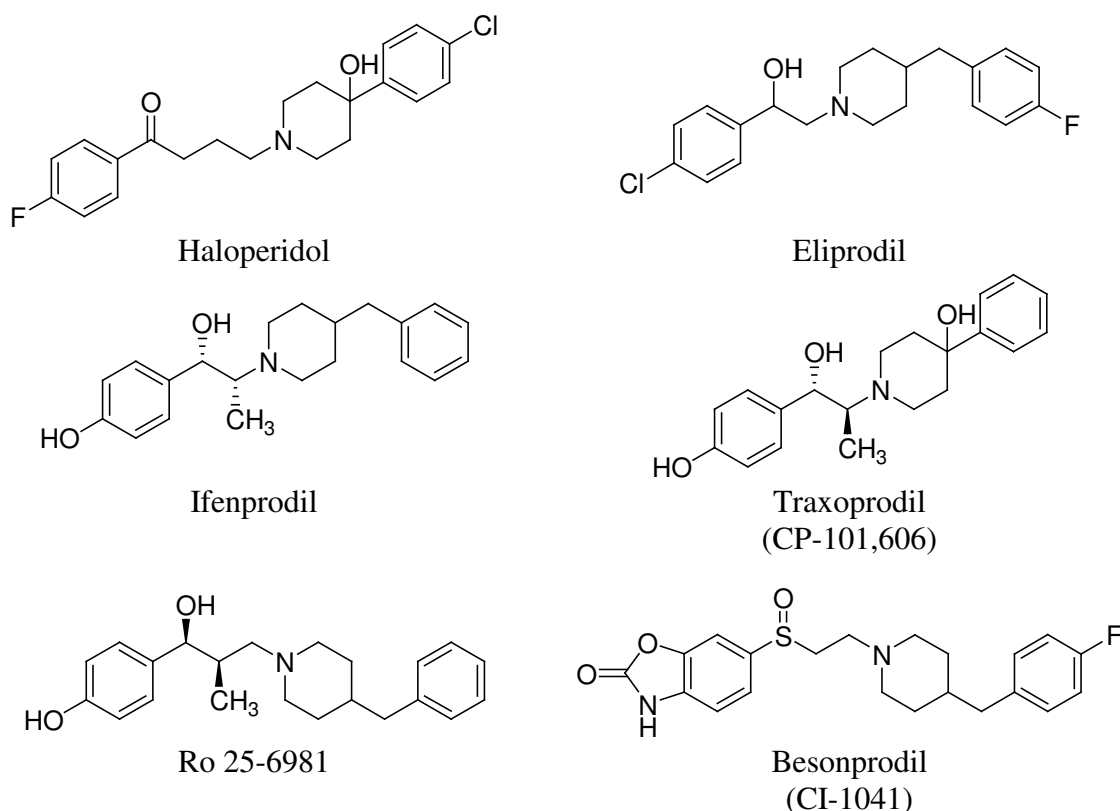


Abb. 1.13: NR2B-selektive NMDA-Rezeptorantagonisten der 1. und 2. Generation.

Auf Grund der ungünstigen pharmakokinetischen Eigenschaften und der mangelnden Selektivität, die sich durch zusätzliche Affinität zu anderen Zielstrukturen (zum Beispiel α_1 -Rezeptoren und hERG-Kanal) bemerkbar macht, sind die NR2B-selektiven Antagonisten der 1. Generation wie Ifenprodil allerdings für den Gebrauch als Arzneistoff kaum geeignet, dienen aber als wertvolle Werkzeuge für die Charakterisierung der Rezeptorstruktur und -verteilung. Nachfolgende Verbindungen (NR2B-selektive Antagonisten der 2. Generation) wie Traxoprodil (Pfizer) und strukturell verwandte

Analoga wie Ro 25-6981 (Roche) (Abb. 1.13) konnten die unerwünschten Eigenschaften der frühen Leitstrukturen zum Teil minimieren. Für Traxoprodil ist die Phase II der klinischen Studien für die Indikationen Schlaganfall und neuropathischer Schmerz beendet, die Ergebnisse sind jedoch der Öffentlichkeit noch nicht zugänglich gemacht worden¹⁸⁵.

Die Strategie zur Entwicklung von therapeutisch geeigneteren NR2B-selektiven Liganden ausgehend vom Pharmakophor des Ifenprodil-Typs bestand zunächst aus dem Ersatz des Phenolrings gegen heteroaromatische isostere Gruppen sowie die Modifikation des Linkers¹⁸⁶. Dies führte unter anderem zur Struktur von Besonprodil (Warner-Lambert und CoCensys), das statt des Phenols eine Benzoxazolongruppe trägt (Abb. 1.13).

Durch die immer deutlicher werdenden therapeutischen Vorteile der NR2B-selektiven Liganden gegenüber herkömmlichen NMDA-Rezeptorantagonisten sind diese in den Fokus zahlreicher pharmazeutischer Firmen (Pfizer, Roche, Merck&Co, Synthelabo, Warner-Lambert/CoCensys, Gedeon Richter, etc.) gerückt¹⁸⁷. Dabei wurden unter anderem mittels „Screening“ von großen Substanzbibliotheken neue Leitstrukturen identifiziert, die dem Pharmakophormodell von Ifenprodil nicht mehr entsprechen und die die pharmakokinetischen Eigenschaften bezüglich der oralen Bioverfügbarkeit sowie die therapeutische Sicherheit im Hinblick auf Kardiotoxizität, die durch die Bindung an den hERG-Kaliumkanal verursacht wird, verbessern sollen¹⁸⁵.

Zu den Neuentwicklungen gehören zum Beispiel Verbindungen mit Benzimidazol-¹⁸⁸ (**I**) oder Amidinstruktur¹⁸⁹ (**II**) sowie Strukturen mit nicht-basischer Amidgruppe anstelle der Aminfunktion¹⁹⁰ wie Verbindung **III** (Abb. 1.14). Mit letzteren, von Merck&Co (WO2004048364) bzw. von Pfizer (WO2005080317) entwickelten Verbindungen konnte eine deutliche Verminderung der hERG-Aktivität bei gleichzeitig sehr guter NR2B-Selektivität und -aktivität erzielt werden (NR2B: $K_i(\text{II}) = 0,82 \text{ nM}$; $\text{IC}_{50}(\text{III}) = 7,6 \text{ nM}$; hERG: $\text{IP}(\text{II}) = 3000 \text{ nM}$; $\text{IC}_{50}(\text{III}) > 100 \text{ }\mu\text{M}$)^{185,190}. Entgegen der ursprünglichen Vermutung, dass eine basische N-haltige Gruppe essentiell für die Wirkung ist, wurden mit den Vertretern der Amid-Verbindungen wirksame nicht-basische Liganden entwickelt.

Ferner konnte mit der Strukturklasse der Dihydroimidazoline (zum Beispiel **IV**, Abb. 1.14) ermittelt werden, dass nur einer der beiden Phenylringe des Ifenprodil-Pharmakophors als Strukturelement benötigt wird¹⁹¹.

Die erst kürzlich von Merck&Co veröffentlichte Carbamatstruktur **V** (Abb. 1.14) weist neben einem verbesserten Selektivitätsprofil zusätzlich eine akzeptable orale Bioverfügbarkeit (> 20%) sowie eine gute Hirngängigkeit auf. Erste Testungen an Nagern

bezüglich ihrer Wirksamkeit bei neuropathischem Schmerz und Morbus Parkinson waren laut Merck&Co erfolgversprechend¹⁹².

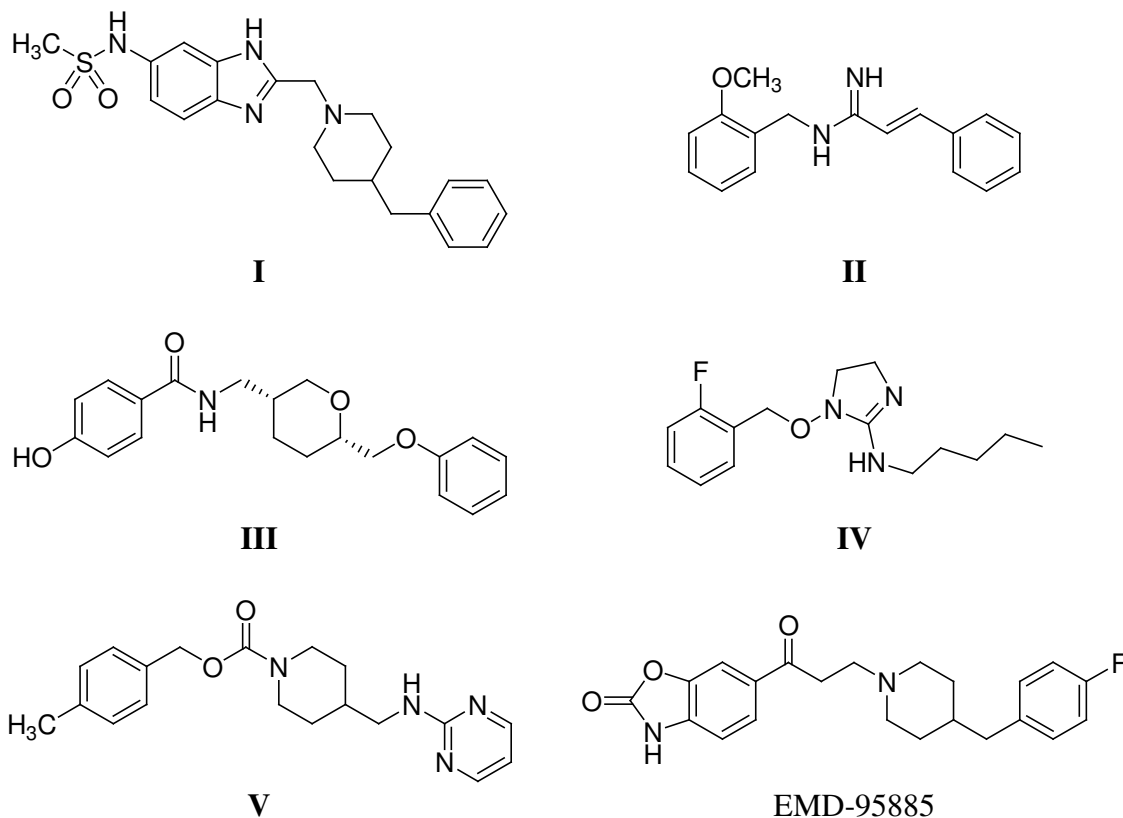


Abb. 1.14: Weiterentwicklungen von NR2B-selektiven NMDA-Rezeptorantagonisten.

Vielversprechend sind ebenfalls die oral bioverfügbaren NR2B-selektiven Antagonisten EVT-101 und dessen Nachfolger EVT-103 sowie die für die parenterale Applikation bestimmte Verbindung EVT-102 von Evotec (Strukturen unbekannt). Während EVT-101 demnächst in die klinische Phase II für die Behandlung von Morbus Alzheimer bzw. neuropathischem Schmerz eintreten soll, befinden sich die beiden anderen Substanzen noch in präklinischer Entwicklung. Mögliche Indikation für EVT-102 sollen postoperative Schmerzen sein¹⁹³.

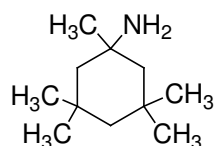
Im Bereich der Radioligandentwicklung sind ebenfalls Fortschritte zu verzeichnen. Frühere NR2B-selektive Substanzen, zu denen das Besonprodil-Analogon EMD-95885 (Abb. 1.14) zu zählen ist und die in *In-vitro*-Studien sehr erfolgversprechend waren, zeigten *in vivo* eine nur schlechte Penetration ins Gehirn sowie eine unzureichende Selektivität und waren daher als radioaktive *Tracer* nur wenig brauchbar¹⁹⁴. Mit kürzlich entwickelten NR2B-Liganden vom Amidin-Typ (zum Beispiel [¹¹C]II, Abb. 1.14) konnten diese Nachteile

teilweise behoben werden. Diese sind jedoch auf Grund eines zu schnellen metabolischen Abbaus nicht zum *In-vivo*-Einsatz geeignet¹⁹⁵. Somit besteht auch auf dem Gebiet der PET-Ligandenentwicklung noch weitreichender Forschungsbedarf.

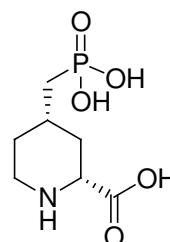
Einige weitere industriell entwickelte NR2B-selektive Antagonisten dienen für die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen als Leitstrukturen bzw. strukturelle Vorlagen. Diese werden in Abschnitt 2.1 vorgestellt.

1.2.6 Der NMDA-Rezeptor als Target für Arzneistoffe

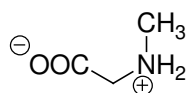
Einer Vielzahl von Erkrankungen des Zentralnervensystems liegt ein Ungleichgewicht von Neurotransmittern zu Grunde, wobei die exzitatorische Aminosäure L-Glutamat häufig eine zentrale Rolle einnimmt. Durch die Beteiligung an den hierfür relevanten pathologischen Prozessen, insbesondere an der Exzitotoxizität, ist der NMDA-Rezeptor mit seinen zahlreichen Modulationsstellen eine wichtige und vielversprechende Zielstruktur für Arzneistoffe. Dabei können je nach Pathogenese sowohl die neuroprotektiven Eigenschaften von Antagonisten (bzw. partiellen Agonisten) als auch die antipsychotische Wirkung von (partiellen) Agonisten im Vordergrund stehen. Im Folgenden werden die wichtigsten (potentiellen) Indikationsgebiete für NMDA-Rezeptorliganden vorgestellt.



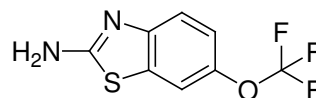
Neramexan (MRZ 2/579)



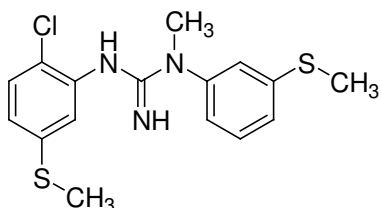
Selfotel (CGS-19755)



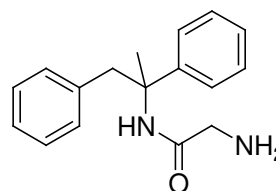
Sarcosin (*N*-Methylglycin)



Riluzol



CNS-5161



Remacemid

Abb. 1.15: Strukturen verschiedener Entwicklungssubstanzen.

1.2.6.1 Demenz

Demenzkrankungen gehen mit einem diffusen Untergang von Neuronen einher. Je nach Ursache werden sie in verschiedene Formen unterteilt. Die prominenteste und häufigste Form der Demenz ist die Alzheimersche Krankheit, die weltweit bei ungefähr der Hälfte der geschätzten 37 Millionen Demenzpatienten vorliegt¹⁹⁶. Die folgenden Ausführungen beziehen sich daher nur auf diese Demenzart. Experimentelle Funde haben gezeigt, dass der neurodegenerative Prozess unter anderem durch erhöhte Konzentrationen von Glutamat bzw. anderen endogenen Glutamatrezeptoragonisten verursacht wird. Hinzu kommt die Bildung sogenannter β -Amyloidplaques, die ihrerseits NMDA-Rezeptoren aktivieren oder deren Sensibilität erhöhen können. Als Folge der dadurch ausgelösten Überaktivierung von Glutamatrezeptoren kommt es zu einem massiven Einstrom von Calciumionen in Neurone und damit schließlich zur Apoptose. Somit bieten antagonistisch wirkende NMDA-Rezeptorliganden mit neuroprotektiven Eigenschaften einen erfolgversprechenden Therapieansatz¹⁹⁷. Mit dem nicht-kompetitiven, niedrig affinen NMDA-Rezeptorblocker Memantin (Axura[®], Ebixa[®], s. Abb. 1.12) steht seit kurzem ein Wirkstoff zur Verfügung, der als bislang einziger für die Therapie von mittelschweren bis schweren Formen der Alzheimerdemenz zugelassen ist. Bereits nach zwei Wochen kann mit Memantin eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten des Patienten festgestellt werden. Auch die Langzeitprogression der Erkrankung wird positiv beeinflusst, kann jedoch nicht vollständig aufgehalten werden. Um diesem Ziel näher zu kommen, ist die Erforschung weiterer Wirkstoffe – insbesondere auf dem Gebiet der NMDA-Rezeptorliganden – unabdingbar. Mit Neramexan (s. Abb. 1.15) steht ein Nachfolger von Memantin in Phase III der klinischen Studien zur Anwendung bei moderaten bis schweren Formen von Morbus Alzheimer. Der ebenfalls von Merz (&Co) entwickelte Kanalblocker wird zusätzlich auf Wirksamkeit bei neuropathischem Schmerz, Tinnitus und Alkoholabhängigkeit getestet¹⁹⁶.

Der Einsatz von NR2B-selektiven NMDA-Rezeptorliganden könnte eine weitere Therapieoption bieten, da in bestimmten Hirnarealen verstorbener Alzheimerpatienten, wie zum Beispiel im Hippocampus, eine deutliche Reduktion der NR2B-Expression beobachtet wurde. Außerdem war die Phosphorylierung durch Tyrosinkinasen erheblich vermindert⁶².

1.2.6.2 Zerebrale Ischämie

Schlaganfälle als Folge von zerebraler Mangel durchblutung gehören zu den häufigsten Todesursachen in den Industrieländern. Der Fund, dass der hoch affine, nicht-kompetitive NMDA-Rezeptorblocker Dizocilpin (MK-801, s. Abb. 1.11) eine signifikante Reduktion von Zellschäden bei Gabe vor oder bis zu zwei Stunden nach Induktion gezielter zerebraler Ischämien in Nagern bewirkt¹⁹⁸, hat den Startschuss für die Entwicklung von NMDA-Rezeptorantagonisten für die Behandlung von Schlaganfällen gegeben. Bisher schlugen zahlreiche Studien auf Grund mangelnder Wirkung oder inakzeptabler Nebenwirkungen fehl. Darunter fallen zum Beispiel Studien mit Selfotel (s. Abb. 1.15), einem kompetitiven NMDA-Rezeptorantagonist, und mit Aptiganel (strukturell verwandt mit CNS-5161, s. Abb. 1.15), einem hoch affinen Kanalblocker¹⁷⁶. Daher nehmen die NR2B-selektiven Liganden eine wichtige Position für zukünftige Entwicklungen ein, da sie neben einem vergleichsweise günstigeren Sicherheitsprofil vor allem dann eine hohe Wirksamkeit zeigen, wenn eine pathologisch erhöhte Aktivierung von NMDA-Rezeptoren vorliegt – ein Vorgang, der durch die Mangel durchblutung während eines Schlaganfalls induziert wird. Ob sich hieraus ein neuer Therapieansatz ergibt, muss durch weitere Studien manifestiert werden¹⁹⁹.

1.2.6.3 Morbus Parkinson

Die Parkinsonsche Erkrankung ist von einem fortschreitenden Verlust von dopaminergen Neuronen in der *Substantia nigra* des Mittelhirns gekennzeichnet, wobei erste Symptome erst dann in Erscheinung treten, wenn bereits ca. 70% der betroffenen Nervenzellen abgestorben sind. In frühen Stadien kann mit L-DOPA (meist in Kombinationstherapie) eine symptomatische Behandlung von Krankheitssymptomen wie Tremor, Rigor, Akinese und posturale Instabilität, die durch den Dopaminmangel sowie das Ungleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern verursacht werden, erfolgreich sein. Die Wirkung nimmt allerdings nach einiger Zeit dramatisch ab, während Phasen mit Dyskinesien zunehmen²⁰⁰. Daher sind weitere therapeutische Ansatzpunkte für die Behandlung von Morbus Parkinson-Patienten nötig geworden. Die Anwendung von antagonistisch wirkenden NMDA-Rezeptorliganden wird dadurch plausibel, dass die Pathogenese der Parkinsonschen Krankheit von einer Überaktivität glutamaterger Nervenbahnen im Striatum und in den Basalganglien bestimmt wird, die zum Absterben der Neuronen führt. Der nicht-kompetitive, niedrig affine Kanalblocker Amantadin (PK-

Merz[®], s. Abb. 1.12), der neben seiner antiglutamatergen Wirkung zusätzlich die synaptische Dopaminkonzentration erhöht, ist zur Zeit der einzige in den Markt eingeführte NMDA-Rezeptorantagonist für diese Indikation¹⁷⁶. Neuere Erkenntnisse haben das Interesse an NR2B-selektiven Verbindungen geweckt, da beobachtet wurde, dass die Funktion und die Zellmembranexpression von striatalen NMDA-Rezeptoren vom NR2B-Subtyp mit der dopaminergen Aktivität verknüpft ist, was im Fall des Morbus Parkinson mit den L-DOPA-induzierten Dyskinesien in Verbindung gebracht wird²⁰¹. Einige Vertreter dieser Substanzklasse (zum Beispiel die Verbindung c-6161 von Merck&Co, Struktur unbekannt) befinden sich bereits in der klinischen Phase I¹⁹³.

1.2.6.4 Schizophrenie

Viele verschiedene Anzeichen deuten darauf hin, dass neben einer dopaminergen Überstimulation eine Dysfunktion in der glutamatergen NMDA-Rezeptor-vermittelten Neurotransmission an der Entstehung bzw. Aufrechterhaltung der Schizophrenie beteiligt ist. Darunter fällt die Beobachtung, dass Phencyclidin und Ketamin als NMDA-Rezeptorblocker schizophrenieartige Psychosen induzieren können, die sowohl negative als auch positive Symptome sowie kognitive Störungen einschließen²⁰². Außerdem wurden in Postmortem-Studien abnormale Glutamatrezeptordichten und -zusammensetzungen in solchen Hirnarealen identifiziert, die für kognitive Störungen bei Schizophreniepatienten verantwortlich gemacht werden, wie präfrontaler Cortex und Thalamus (s.u.). Retrospektive Analysen haben ergeben, dass NMDA-Rezeptoragonisten wirksam gegen anhaltende negative Symptome bei Schizophrenie sind. Bezüglich der Beeinflussung der Koagonist-Bindungsstelle hat sich dabei herausgestellt, dass der volle Agonist Glycin wirksamer als der partielle Agonist D-Serin (s. Abb. 1.7) zu sein scheint. Inhibitoren des Glycintransporters GlyT-1 (zum Beispiel Sarcosin von Prestwick Pharmaceuticals, Phase II, s. Abb. 1.15) sind daher ein vielversprechender Therapieansatz²⁰³. Des Weiteren befinden sich Wirkstoffe in Entwicklung, die sowohl als Ionenkanalblocker als auch als Inhibitoren der Glutamatfreisetzung fungieren. Dies steht auf den ersten Blick zunächst im Widerspruch zu Therapieansätzen, die eine Verstärkung der glutamatvermittelten Neurotransmission verfolgen. Ob eine NMDA-Rezeptorüber- oder -unterfunktion vorliegt, scheint von regionalen Faktoren abzuhängen²⁰⁴. Diese schließen sowohl bestimmte Hirnbereiche als auch die prä- bzw. postsynaptische Lokalisation an betroffenen Synapsen ein. Lamotrigin (Lamictal[®], GlaxoSmithKline) und Riluzol (Rilutek[®], Aventis Pharma AG,

s. Abb. 1.15), die bei Epilepsie und Amyotrophe Lateralsklerose eingesetzt werden (s.u.), befinden sich beide in Phase II der klinischen Prüfungen und sollen vor allem durch die Hemmung von exzessiver präsynaptischer Glutamatfreisetzung den Symptomen der Schizophrenie entgegenwirken²⁰².

Auch bei der Schizophrenie scheint die NR2B-Untereinheit eine besondere Rolle einzunehmen. Durch Bindungsstudien mit dem selektiven Radioliganden [³H]Ifenprodil²⁰⁵ bzw. mittels Western-Blot-Verfahren²⁰⁶ wurde entdeckt, dass NMDA-Rezeptoren des NR2B-Typs in bestimmten Bereichen des temporalen Cortex und des Thalamus von Schizophreniepatienten hochreguliert sind. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist derzeit noch unklar.

1.2.6.5 Neuropathischer Schmerz

Neuropathischer Schmerz resultiert aus Schäden des peripheren oder aber des zentralen Nervensystems. Er ist charakterisiert durch spontan auftretenden brennenden Schmerz mit einhergehender Hyperalgesie und Allodynie. Die aktuelle Therapie dieser chronischen Krankheit umfasst den Einsatz von Antidepressiva, lokalen Anästhetika, krampflösenden Mitteln und Opioiden. Oft können hierdurch aber nur unzureichende Erfolge erzielt werden, wodurch die Suche nach alternativen Wirkstoffklassen unabdingbar wird. Vieles deutet darauf hin, dass NMDA-Rezeptoren eine Schlüsselrolle in der Sensibilisierung von zentralen Schmerzleitungen bei neuropathischen Schmerzen einnehmen. Memantin und andere Kanalblocker haben bereits analgetische Eigenschaften in Tierversuchen bestätigt¹⁷⁵. Über die Wirksamkeit, die in klinischen Studien am Menschen beobachtet wurde, findet man gegensätzliche Informationen^{7,207}. Allerdings spricht die Tatsache, dass erste Kanalblocker in die Phase II (CNS-5161 von CeNeS Pharmaceuticals, s. Abb. 1.15) bzw. Phase III (AVP-923 vom „Centre for Neurologic Study“, Struktur unbekannt) der klinischen Studien für die Indikation „Neuropathischer Schmerz“ eingetreten sind, eher für optimistisch stimmende Ergebnisse²⁰⁷.

Auf dem Gebiet der NR2B-selektiven Liganden befinden sich ebenfalls einige Vertreter in klinischer Prüfung. Darunter zählen Traxoprodil (Pfizer), RGH-896 (Gedeon Richter, Struktur unbekannt) und EVT-101 (Evotec, Struktur unbekannt)^{193,207}. Die Überlegenheit gegenüber nicht-selektiven NMDA-Rezeptorantagonisten soll sich bei dieser Substanzklasse vor allem dadurch bemerkbar machen, dass die NR2B-Untereinheit gerade in solchen Arealen des Zentralnervensystems in hoher Dichte vorkommt, die an der

Pathogenese des neuropathischen Schmerzes beteiligt sind. Im Vordergrund stehen hier bestimmte Bereiche des Rückenmarks⁶⁶ und des Vorderhirns²⁰⁸. Eine selektive Modulation der dort befindlichen NR2B-Rezeptorsubtypen ist daher erfolgversprechend. Hinzu kommt eine durch die heterogene Verteilung der NR2B-Untereinheit im ZNS bedingte größere therapeutische Breite.

1.2.6.6 Epilepsie

Die Epilepsie ist eine neurologische Störung, die durch wiederkehrende Krampfanfälle charakterisiert ist. Als Ursache hierfür wird ein Ungleichgewicht zwischen dem exzitatorischen und dem inhibitorischen System diskutiert, wobei NMDA-Rezeptoren maßgeblich involviert zu sein scheinen. NMDA-Rezeptorantagonisten können bei langanhaltenden Krampfstadien nachweislich vor neuronalen Schäden schützen²⁰⁹ und sogar direkt antiepileptisch wirken²⁰⁰. Ferner sind NMDA-Rezeptoren vermutlich an der Initiierung bzw. Aufrechterhaltung von epileptischen Anfällen beteiligt. Der Natriumkanalblocker Remacemid (s. Abb. 1.15) befindet sich zur Zeit in klinischer Entwicklung für die Therapie der Epilepsie. Sein Hauptmetabolit – Remacemiddesglycin – ist ein nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptorantagonist mit niedriger Affinität. Im Rahmen von klinischen Prüfungen konnte eine signifikante Reduktion der Krampfanfallshäufigkeit gezeigt werden. Jedoch waren auch negative Aspekte, wie das Auftreten von Schwindel und pharmakokinetische Interaktionen mit weiteren Antiepileptika, zu verzeichnen¹⁷⁶.

1.2.6.7 Chorea Huntington

Die Huntington-Krankheit ist eine autosomal-dominant vererbare, neurodegenerative Erkrankung, die sich durch extrapyramidale Bewegungsstörungen und der Änderung der kognitiven Funktion sowie des Verhaltens äußert. Ursache ist das auf die Genveränderung zurückzuführende Protein *Huntingtin*, das eine selektive Degeneration von vornehmlich striatalen Neuronen verursacht. In Zellen, die Huntingtin exprimieren, ist die NMDA-Rezeptoraktivität erhöht, die Calciumhomöostase gestört und die Anfälligkeit für NMDA-vermittelte Exzitotoxizität verstärkt²¹⁰. Diese, in frühen Phasen der Krankheit auftretenden Ereignisse scheinen vornehmlich mit NR2B-Rezeptorsubtypen im Striatum in Verbindung zu stehen²¹¹. In verschiedenen kleineren Studien wurden allerdings zunächst unselektive, nicht-kompetitive NMDA-Rezeptorliganden wie Memantin, Amantadin und Remacemid auf Wirksamkeit überprüft. Hier konnten bereits einige positive Effekte auf den

Krankheitsverlauf bestätigt werden¹⁷⁶. Studien mit NR2B-selektiven Substanzen werden sicherlich folgen.

1.2.6.8 Weitere potentielle Indikationen

Als weitere mögliche Einsatzgebiete von NMDA-Rezeptorliganden sind Erkrankungen wie Amyotrophe Lateralsklerose²¹², traumatische Hirnschäden¹⁷⁶, AIDS-assoziierte Demenz²¹³, Depression²¹⁴, Alkoholabhängigkeit²¹⁵ und hepatische Enzephalopathie²¹⁶ zu nennen.

1.3 Zielsetzung

Die Beteiligung von NMDA-Rezeptoren an wichtigen physiologischen Prozessen, die mit der exzitatorischen synaptischen Transmission einhergehen, wie zum Beispiel das Lernen und die Gedächtnisbildung, begründet ihre herausragende Stellung im funktionsfähigen Zentralnervensystem. Eine Überaktivierung dieser ligandengesteuerten, Ca^{2+} -leitenden Ionenkanäle trägt jedoch erheblich zu pathologischen Prozessen bei, die zahlreichen neurologischen Erkrankungen zugrunde liegen. Dadurch werden NMDA-Rezeptoren zu bedeutenden Zielstrukturen für Arzneistoffe.

Die Entwicklung von sowohl kompetitiven als auch nicht-kompetitiven, nicht-selektiven Liganden hat gezeigt, dass bei diesen Verbindungen häufig mit inakzeptablen Nebenwirkungen gerechnet werden muss. Neuere Ansätze fokussieren sich daher auf subtypselektive Substanzen, deren Zielrezeptoren auf bestimmte Hirnareale beschränkt sind. Vielversprechend sind hierbei die NR2B-Subtyp-selektiven Verbindungen, für die ein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil, v.a. hinsichtlich motorischer Dysfunktionen, gezeigt werden konnte. Ein weiterer Ansatzpunkt ist der Einsatz von partiellen Agonisten anstelle von vollen Antagonisten bzw. Agonisten an modulatorischen Bindungsstellen, da hierdurch die für physiologische Funktionen essentielle Grundaktivität der NMDA-Rezeptoren gewährleistet bleibt, was wiederum zur Minimierung von Nebenwirkungen beitragen könnte.

Die NR2B-Untereinheit bietet eine Vielzahl von modulatorischen Bindungsstellen, von denen die Polyamin- bzw. Histaminbindungsstelle die mutmaßliche Zielstruktur der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Verbindungen darstellt. Primäres Ziel dieser Arbeit war es, die gegebene Leitstruktur **FUBn 293** hinsichtlich ihrer NMDA-Rezeptoraktivität zu verbessern, wobei die submaximale intrinsische Aktivität und damit die Wirkqualität des partiellen Agonismus beibehalten werden sollte. Solche Liganden, die bei den *In-vitro*-Messungen am NMDA-Rezeptor sehr gute Aktivitäten zeigten, sollten zusätzlich durch einen *In-vivo*-Test auf ihre Wirkung im lebenden Organismus überprüft werden. Daneben wurden möglichst günstige Selektivitäts- sowie Toxizitätsprofile angestrebt, welche bei vielversprechenden Substanzen mit Hilfe von entsprechenden *In-vitro*-Testmodellen überprüft werden sollten.

Zur weiteren Charakterisierung von Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen und der Bindungsstelle(n) sollten außerdem hoch affine Fluoreszenz- und potentielle Radioliganden als pharmakologische Werkzeuge entwickelt werden.

2 Chemischer Teil

2.1 Leitstrukturen

Für die Entwicklung neuer potenter Modulatoren der Histamin-Bindungsstelle an NMDA-Rezeptoren wurden folgende Verbindungen als Leitstrukturen gewählt (Pharmakologische Daten in kursiver Schrift beziehen sich auf Ergebnisse, die durch Messung mit Hilfe eines älteren Testsystems erhalten wurden, das später modifiziert wurde. Näheres dazu wird im Pharmakologischen Teil erläutert.):

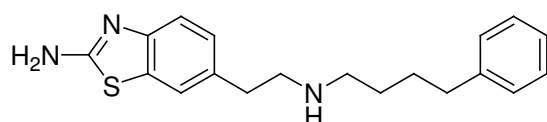
2.1.1 „In-House“-Leitstrukturen

Die folgenden partiell-agonistischen NMDA-Rezeptorliganden wurden im eigenen Arbeitskreis in vorausgegangenen Dissertationen entwickelt:

2.1.1.1 FUBn 293 und FUBn 247

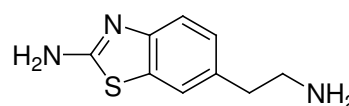
Das 2-Aminobenzothiazol-Derivat **FUBn 293** (Abb. 2.1) wurde von NUSS et al.²¹⁷ in Berlin entwickelt und war zu Beginn der vorliegenden Arbeit der potenteste interne partielle Agonist. Daher diente diese Verbindung als Leitstruktur für den Großteil der hier vorgestellten neuen Liganden. Das Benzothiazol-Ringsystem wurde bei sämtlichen Verbindungen beibehalten.

Die Verbindung **FUBn 247** (Abb. 2.1) stellt eine Vorläufersubstanz von **FUBn 293** dar. Auf diese Substanz beziehen sich die synthetisierten Verbindungen, die keine lipophile Seitenkette aufweisen.



FUBn 293

EC_{50} : 18 nM (4 nM); i.a.: 38% (38%)



FUBn 247

EC_{50} : 83 nM (24 nM); i.a.: 56% (52%)

Abb. 2.1: Strukturen, EC_{50} -Werte und intrinsische Aktivitäten der Leitstrukturen **FUBn 293** und **FUBn 247**.

2.1.1.2 ST-562

Die Benzylether-Struktur **ST-562** (Abb. 2.2) wurde von GRIFFIN et al.²¹⁸ in Frankfurt aus **FUBn 293** hergeleitet und diente in der vorliegenden Arbeit vor allem als Leitstruktur bei der Entwicklung von potentiellen iodierten Radioliganden mit 2-, 3- oder 4-Iodbenzylether-Substruktur.

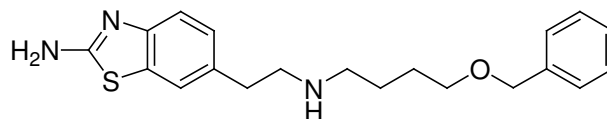
**ST-562**EC₅₀: 5 nM; i.a.: 20%

Abb. 2.2: Struktur, EC₅₀-Wert und intrinsische Aktivität der Leitstruktur **ST-562**.

2.1.2 Externe Leitstrukturen

Bei der Recherche nach bereits publizierten potenten und selektiven NR1/NR2B-Rezeptorliganden wurden Substrukturen aus folgenden Verbindungen als Vorlage für eigene Weiterentwicklungen ausgewählt¹⁸⁷:

2.1.2.1 NMDA-Liganden von Warner-Lambert

Die von Warner-Lambert entwickelten Liganden **WL1** und **WL2** (Abb. 2.3) sind strukturell mit **FUBn 293** verwandt: Ein polar substituierter, und dadurch zur Wasserstoffbrückenbildung fähiger Phenylring ist über eine Ethylenbrücke mit einem sekundären Stickstoff verknüpft, der über einen lipophilen Spacer an einen weiteren Phenylrest gebunden ist.

Für eigene Verbindungen wurden die nicht-basische Amidgruppe von **WL1** sowie der lipophile 4-Phenylcyclohexylrest von **WL2** übernommen.

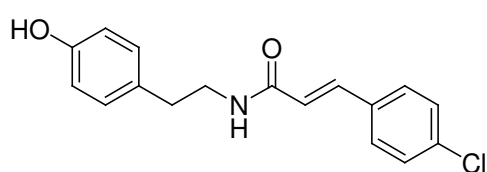
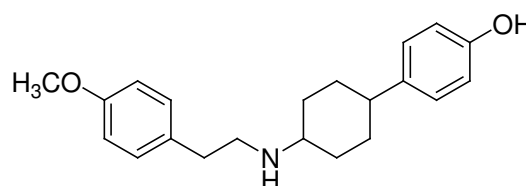
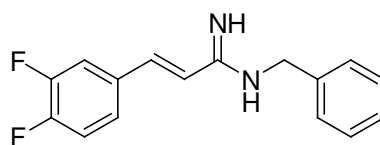
**WL1** (Warner-Lambert)²¹⁹IC₅₀: 170 nM**WL2** (Warner-Lambert)²²⁰IC₅₀ (*cis*): 2400 nM; IC₅₀ (*trans*): 240 nM

Abb. 2.3: Strukturen und IC₅₀-Werte der Leitstrukturen **WL1** und **WL2** von Warner-Lambert.

2.1.2.2 NMDA-Liganden von Merck&Co

Merck&Co veröffentlichte die in Abb. 2.4 gezeigte, hoch affine Amidin-Struktur **M**, die als Vorlage für eigene Amidin-Strukturen diente. Der formale Aufbau ist dem der Verbindungen von Warner-Lambert analog. Jedoch erwies sich hier ein für die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen geeigneter substituierter Phenylring als nicht-essentiell.



M (Merck&Co)²²¹
 K_i : 1,7 nM

Abb. 2.4: Struktur und K_i -Wert der Leitstruktur **M** von Merck&Co.

2.2 Strategie zur Optimierung von FUBn 293

Da die von NUSS et al.²¹⁷ entwickelte hoch potente Verbindung **FUBn 293** die weitaus wichtigste Leitstruktur für die vorliegende Arbeit darstellte, wird im Folgenden näher auf die verschiedenen Optimierungsstrategien eingegangen.

In Abb. 2.5 ist die Struktur von **FUBn 293** in fünf verschiedene Strukturelemente unterteilt:

(A) (Substituierter) Benzothiazol-Ring

(B) Spacer I

(C) N-haltige polare Gruppe

(D) Spacer II

(E) Lipophiler Rest

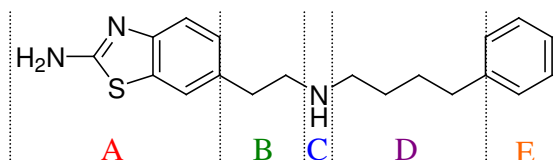


Abb. 2.5: Unterteilung der Leitstruktur **FUBn 293**.

Durch systematische Variationen von in der Regel jeweils einer – in einigen Fällen auch gleichzeitig mehrerer – Substrukturen wurde beabsichtigt, die Herleitung von neuen Struktur-Wirkungsbeziehungen zu ermöglichen und die Potenz sowie das Selektivitäts- und Toxizitätsprofil bezüglich der Leitstruktur zu optimieren. Hierbei wurde der Benzothiazolring als gemeinsames Strukturmerkmal bei allen Verbindungen beibehalten. In Abb. 2.6 sind die vorgenommenen Modifikationen zusammengefasst.

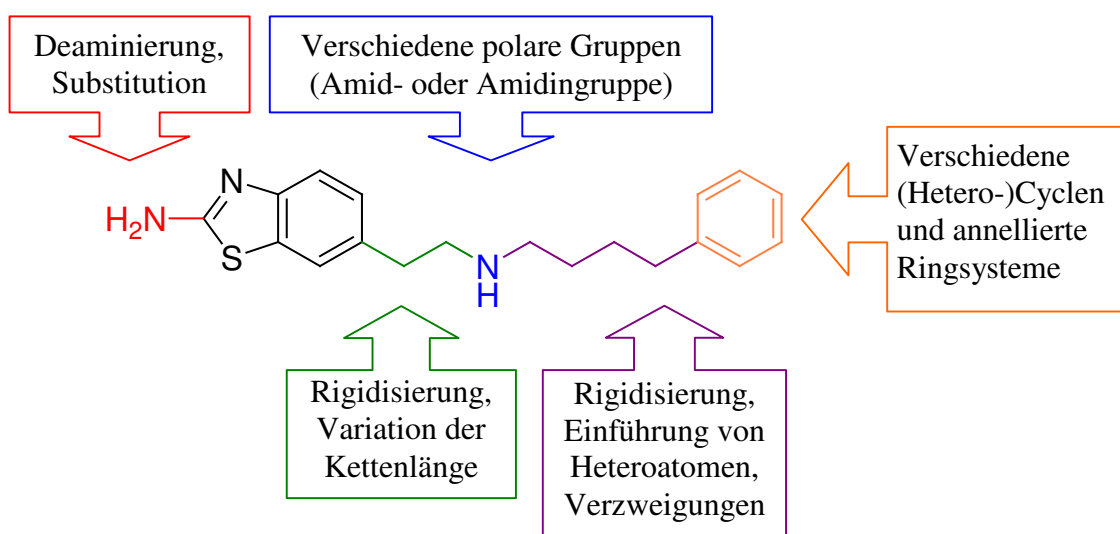


Abb. 2.6: An der Leitstruktur **FUBn 293** vorgenommene Modifikationen.

2.3 Synthese der Verbindungen des dimeren Typs

In Anlehnung an erfolgreiche, häufig an Biomoleküle orientierte Wirkstoffoptimierungen, bei denen dimere Verbindungen hohe Aktivitäten zeigten²²²⁻²²⁴, wurden verschiedene „dimere“ Verbindungen hergestellt. Hierbei wird der Begriff „dimer“ auch auf Strukturen angewandt, die keine Symmetrieebene bzw. zweizählige Symmetrieachse besitzen, jedoch durch das Vorhandensein von gegenüberliegenden, endständigen Benzothiazolgruppen, die durch Linker an ein Stickstoffatom geknüpft sind, an Dimere erinnern.

2.3.1 „Dimere“ 2-Aminobenzothiazole

Folgende „dimere“ Strukturen weisen jeweils zwei endständige 2-Aminobenzothiazol-Gruppen auf. Das Strukturelement von **FUBn 247** innerhalb der Leitstruktur **FUBn 293** wurde beibehalten, während der endständige Phenylring durch eine 2-Aminobenzothiazol-Gruppe ersetzt und die Länge sowie die Verzweigung des Spacers II variiert wurde.

Für die Synthese der Verbindungen **1**, **3** und **5** waren die entsprechenden 4-Nitrophenylalkansäuren **B** kommerziell erhältlich. Diese wurden nach Aktivierung mit dem entsprechenden Kopplungsreagenz (DCC bzw. CDI) in sehr guten Ausbeuten an 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (**A**) gekoppelt. Katalytische Reduktion der aromatischen Nitrogruppen führte zu den entsprechenden Anilinderivaten **1b**, **3b** und **5b** (Abb. 2.7).

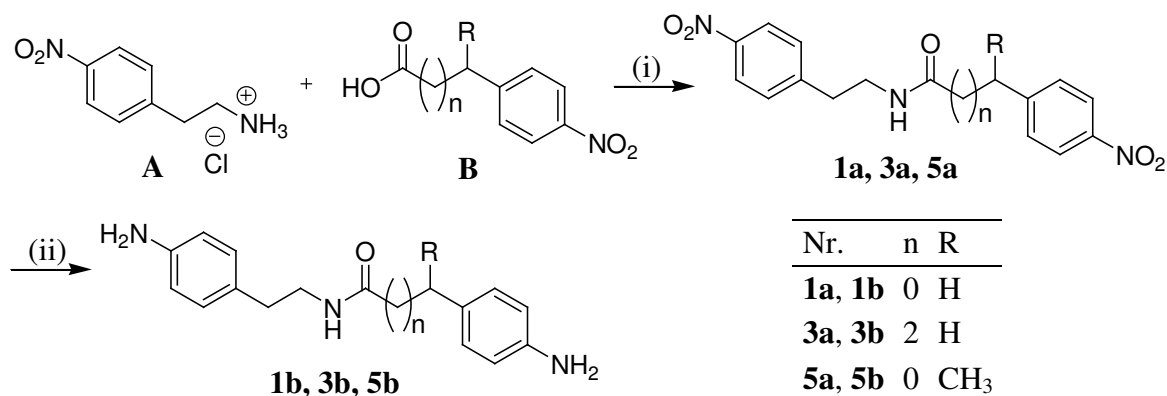


Abb. 2.7: Synthese der Zwischenprodukte **1b**, **3b** und **5b**.

(i) DCC bzw. CDI, abs. THF, RT, 2 – 3 h. (ii) 10% Pd/C, H₂ (3 bar), AcOH, MeOH, RT, 1.5 – 2 h.

Für die Darstellung der Verbindungen **2** und **4** dienten 4-Nitrozimtsäure **C** bzw. die zuvor durch eine Knoevenagel-Doebner-Reaktion²²⁵ aus 4-Nitrozimtaldehyd (**A**) synthetisierte, doppelt ungesättigte Carbonsäure **4a** (Abb. 2.8). Da es bei der weiteren Umsetzung zum Amid unter Verwendung des Kopplungsreagenzes CDI zur Addition von Imidazol an die Doppelbindung kam, wurde die jeweilige Säure zunächst mit Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid umgesetzt. Kopplung an das zuvor mit NaOH in die Base überführte Nitrophenethylaminhydrochlorid (**B**) ergab die Amide **2a** bzw. **4b**. Die Hydrierung mit 10% Pd/C in MeOH führte zu den gesättigten Anilin-Derivaten **2b** und **4c**.

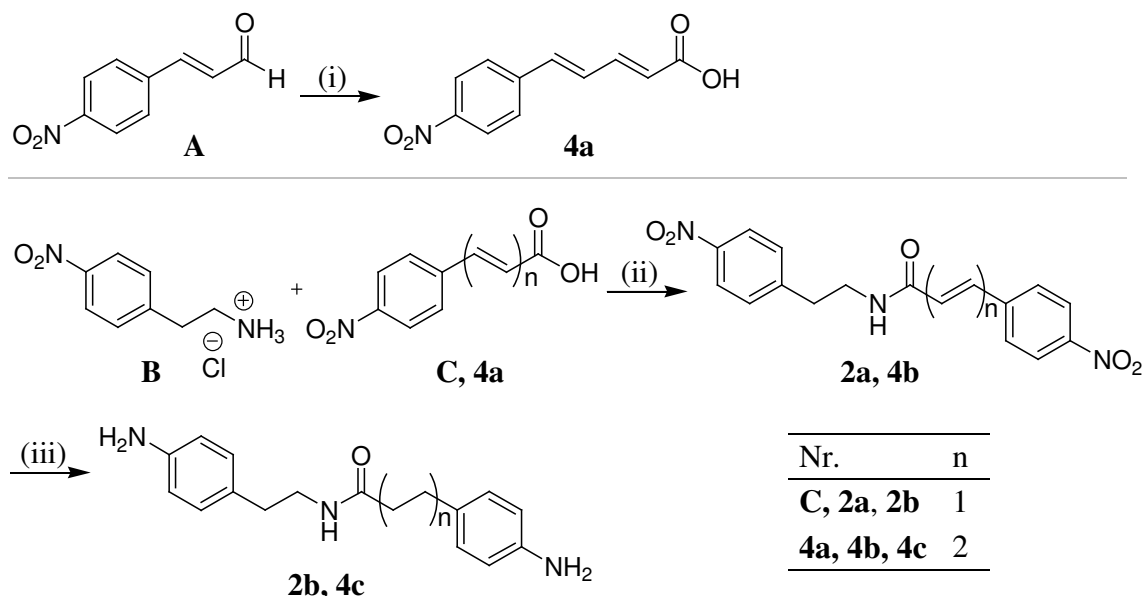


Abb. 2.8: Synthese der Zwischenprodukte **2b** und **4c**.

(i) Malonsäure, abs. Pyridin, Piperidin, 90 – 100 °C, 1.5 h. (ii) 1. Nitrophenethylaminhydrochlorid (**B**), NaOH, H₂O; 2. **C** bzw. **4a**, SOCl₂, abs. THF; 3. K₂CO₃, abs. THF, RT, 2 h. (iii) 10% Pd/C, H₂ (3 bar), AcOH, MeOH, RT, 1.5 – 2 h.

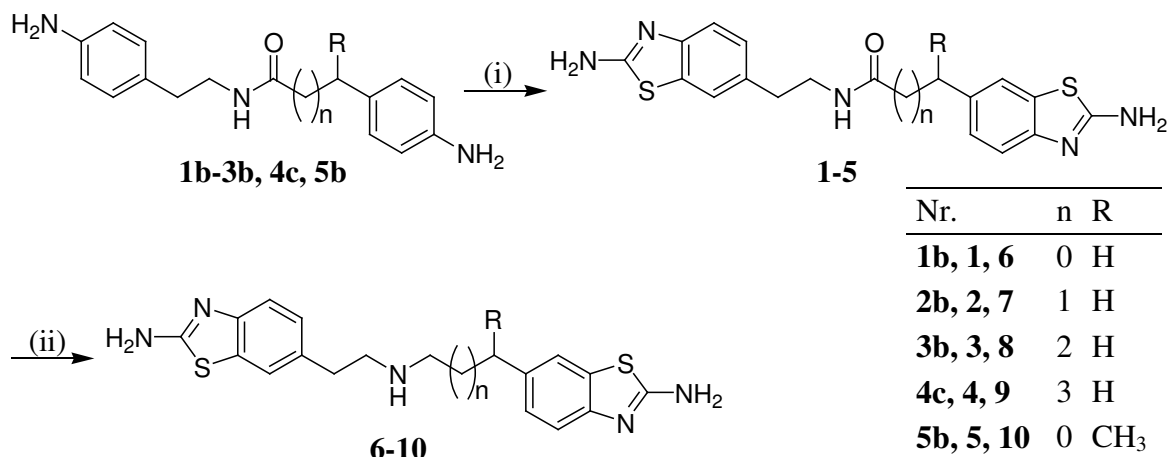


Abb. 2.9: Synthese der „dimeren“ Amide **1 – 5** und „dimeren“ Amine **6 – 10**.

(i) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 – 20 h. (ii) 1M BH₃-THF-Komplex-Lösung, abs. THF, Rückfluss, 1.5 – 3 h → RT, 15 h.

Die so erhaltenen Anilin-Derivate ließen sich in guten Ausbeuten von etwa 60 bis 70% in die jeweiligen 2-Aminobenzothiazole **1 – 5** überführen (Abb. 2.9). Auf diese Ringschluss-Reaktion wird im Folgenden näher eingegangen.

In *p*-Position substituierte Aniline **B** (Abb. 2.10) lassen sich in der Regel in guten Ausbeuten mit Hilfe von Brom und Kaliumthiocyanat in die entsprechenden 2-Aminobenzothiazol-Derivate **G** überführen. Bei dieser nach KAUFMANN und OEHRING²²⁶ modifizierten Synthese dient Brom als Oxidationsmittel von Thiocyanat-Ionen, welche *in situ* zum zur Polymerisation neigenden Pseudohalogen Dirhodanid **A** umgesetzt werden. Dieses ist in der Lage, eine elektrophile Substitutionsreaktion mit dem aktivierten Aromaten unter Bildung des mesomeriestabilisierten Zwischenprodukts **C** einzugehen. Hierbei dirigiert die aromatische Aminogruppe als Substituent 1. Ordnung den Zweitsubstituenten in eine der freien *o*-Positionen. Nach Protonierung kommt es zum nucleophilen Angriff des freien Elektronenpaares des Amin-Stickstoffs an den partiell positiv geladenen Kohlenstoff der Thiocyanat-Gruppe (**D**). Die nun ringgeschlossene Struktur **E** reagiert unter Protonabspaltung zu den Tautomeren **F** und **G**, wobei letztere die gewünschte 2-Aminobenzothiazol-Struktur darstellt.

Als geeignete Lösungsmittel haben sich sowohl Eisessig als auch mit Kochsalz gesättigter Methanol erwiesen. Beide führen zu einer Verstärkung der Polarisierung des Dirhodanids und vermögen das jeweilige Edukt im Allgemeinen gut in Lösung zu bringen. Ist die *p*-Position des Anilins nicht substituiert, erfolgt der Angriff des Dirhodanids bevorzugt an diese Position. Dadurch kommt es nicht zum gewünschten Ringschluss.

In Anlehnung an die Amid-Leitstruktur **WL1** wurden die Verbindungen **1 – 5**, die als Vorstufen der jeweiligen sekundären Amine **6-10** dienten, ebenfalls auf Aktivität getestet. Die Amine **6 – 10** wurden durch Reduktion der Amidgruppe mit Hilfe einer 1M Boran-THF-Komplex-Lösung in der Siedehitze erhalten (Abb. 2.9). Die Spaltung der Boran-Produkt-Komplexe erfolgte während der säulenchromatographischen Aufreinigung unter Verwendung von NH_3 -gesättigtem Methanol nicht in allen Fällen quantitativ. Auf effektivere Spaltungsmethoden wird in den nächsten Abschnitten eingegangen.

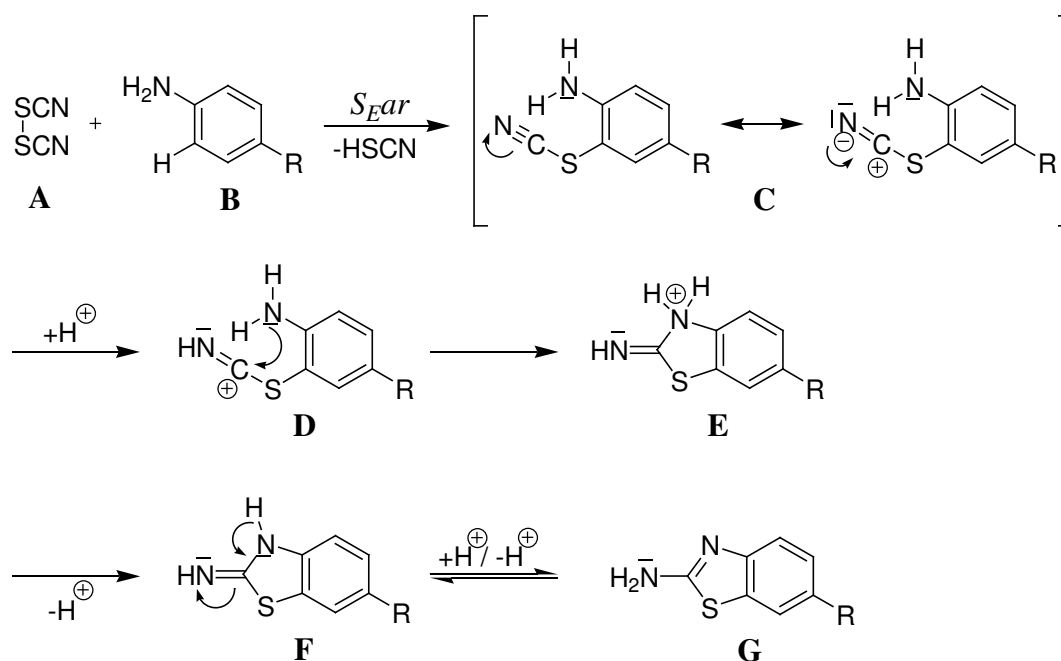


Abb. 2.10: Mechanismus der Synthese von 2-Aminobenzo[1,3]thiazolen aus Anilin-Derivaten.

2.3.2 Deaminierung der „dimeren“ Verbindung **8**

Um die Notwendigkeit eines basischen Substituenten in 2-Position des Thiazolrings zu überprüfen, wurde die Verbindung **8**, die in der Reihe der Strukturen **6 – 10** auf Grund des Butyl-Spacers der Leitstruktur **FUBn 293** am ehesten entspricht, deaminiert.

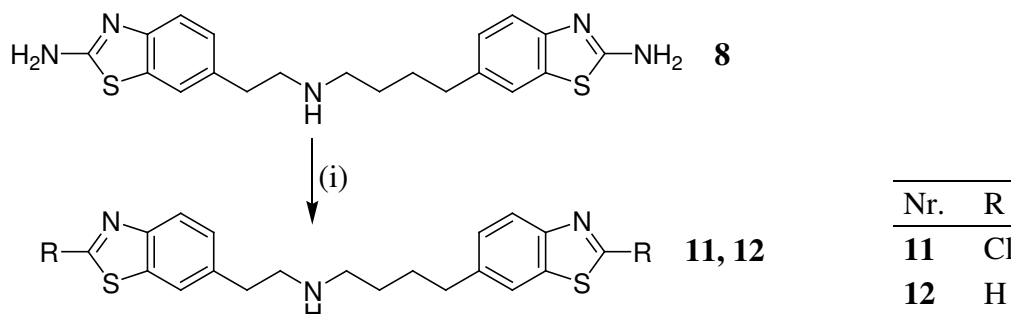


Abb. 2.11: Deaminierung von Verbindung **8**.

(i) 1. konz. HCl, 1M NaNO_2 -Lösung, -10°C , 1 h; 2. 50%ige H_3PO_2 , 6°C , 72 h.

Im ersten Schritt werden die in 2-Position der Benzothiazol-Strukturen befindlichen Aminogruppen in salzsaurer Lösung mit Hilfe von salpetriger Säure diazotiert. Die in der Lösung befindlichen Chloridionen können nun die Diazogruppe unter Stickstoffabspaltung substituieren. Durch die Zugabe von hypophosphoriger Säure werden Hydridionen generiert, die die Chloridionen durch Substitution wieder freisetzen und damit den Deaminierungsprozess beenden. Ferner ist der Weg über einen S_N1 -artigen Mechanismus denkbar, bei dem nach erfolgter Diazotierung ein Thiazolyl-Kation durch Stickstoffabspaltung generiert wird, das im folgenden Schritt von einem Chlorid- bzw. Hydridion angegriffen werden kann²²⁷.

Da der letzte Schritt trotz eines Überschusses an hypophosphoriger Säure nicht quantitativ verlief, konnten sowohl die chlorierte Verbindung **11** als auch das unsubstituierte Produkt **12** isoliert werden. Daneben entstand zusätzlich das Isomerengemisch aus den jeweils einseitig chlorierten Substanzen. Diese ließen sich jedoch auf Grund identischer R_f -Werte chromatographisch nicht in die Einzelverbindungen auftrennen.

2.4 Synthese der Diphenylalk(en)yllderivate

Für die Darstellung der Diphenylalkylamide **13** und **14** bzw. -amine **16** und **17** wurde dieselbe Synthesestrategie wie in Abschnitt 2.3.1 gewählt (Abb. 2.12). Nach Kopplung von Diphenylacetylchlorid **A** bzw. 3,3-Diphenylpropionsäure **B** an 4-Nitrophenethylamin wurde jeweils die aromatische Nitrogruppe katalytisch zur Aminogruppe reduziert. Es folgten der Ringschluss zum 2-Aminobenzothiazol und die Reduktion der Amidgruppe zum sekundären Amin.

Für den Aufbau der Diphenylbutylkette (s. Verbindung **19**, Abb. 2.14) wurde zunächst versucht, die ungesättigte Struktur **B** über eine Knoevenagel-Doebner-Reaktion aus Diphenylacetaldehyd **A** mit Malonsäure herzustellen (Abb. 2.13). Hierbei kam es jedoch zu einer Umlagerung der Doppelbindung zum stabileren Produkt **15b** mit konjugiertem π -Elektronensystem. Das Zwischenprodukt **15b** wurde an das primäre Amin **15a** (**FUBn 247**) gekoppelt, das in einem Schritt aus 4-(2-Aminoethyl)anilin hergestellt werden konnte, wobei die ungesättigte Verbindung **15** entstand.

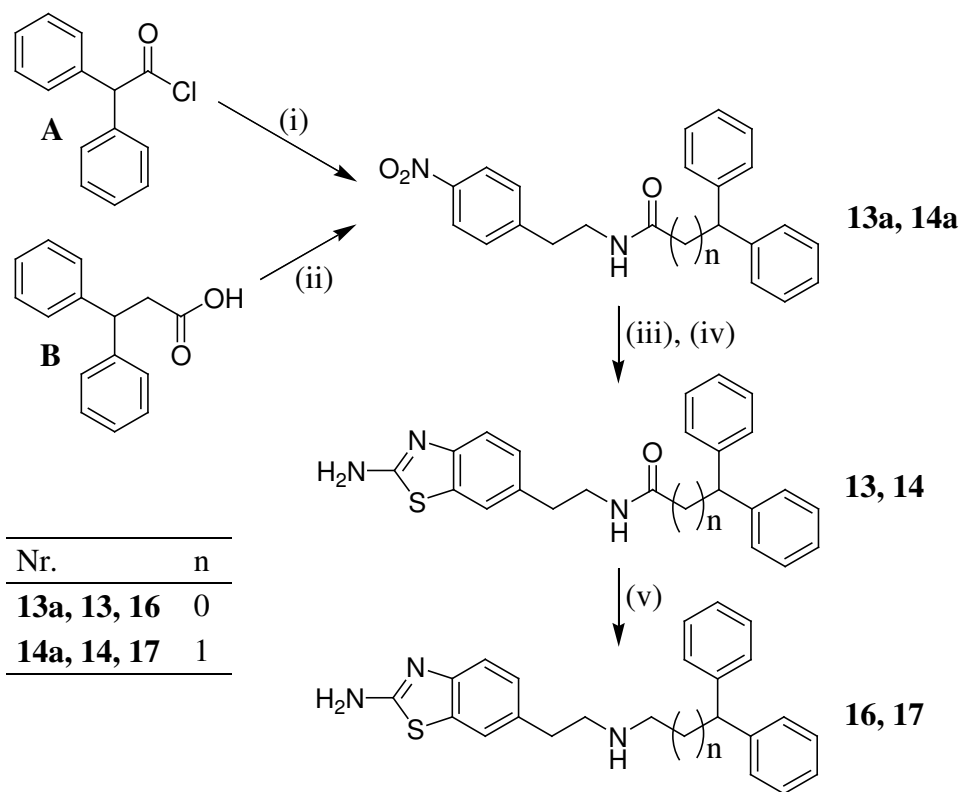


Abb. 2.12: Darstellung der Diphenylalkylderivate **13**, **14**, **16** und **17**.

(i) 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid, TEA, abs. THF, 0 °C → RT, 2 h. (ii) 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid, TOTU, TEA, abs. DCM, 0 °C → RT, 15 h. (iii) 10% Pd/C, H₂ (3 bar), AcOH, MeOH, RT, 2 h. (iv) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 – 20 h. (v) 1M BH₃-THF-Komplex-Lösung, abs. THF, Rückfluss, 2 h → RT, 15 h.

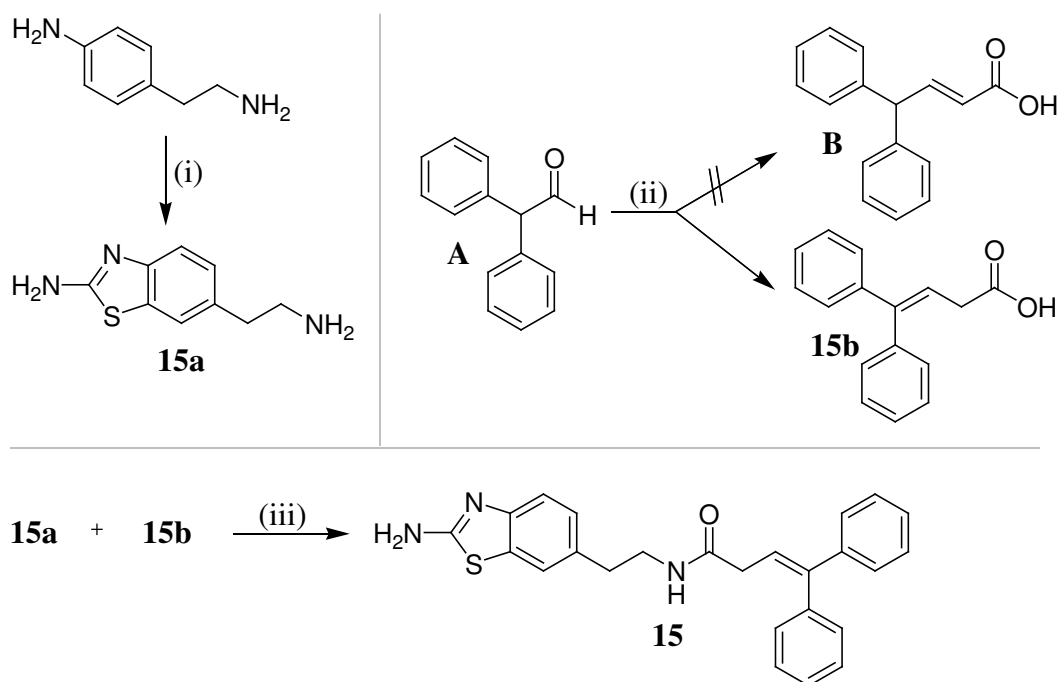


Abb. 2.13: Darstellung von **15a** (FUBn 247) und Diphenylalkenylamid **15**.

(i) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 – 20 h. (ii) Malonsäure, Piperidin, abs. Pyridin, 110 °C, 3 h, 140 °C, 30 min. (iii) 1. **15b**, SOCl₂, abs. THF; 2. **15a**, K₂CO₃, abs. THF, RT, 3 h.

Da die Reduktion der Doppelbindung von **15b** mit Palladium auf Aktivkohle selbst bei relativ hohem Wasserstoffdruck (6 bar) und langen Reaktionszeiten (> 72 Stunden) misslang, wurde für die Darstellung der gesättigten Verbindung **19** eine andere Strategie gewählt, durch die gleichzeitig das zu **15** analoge sekundäre Amin **18** zugänglich war (Abb. 2.14).

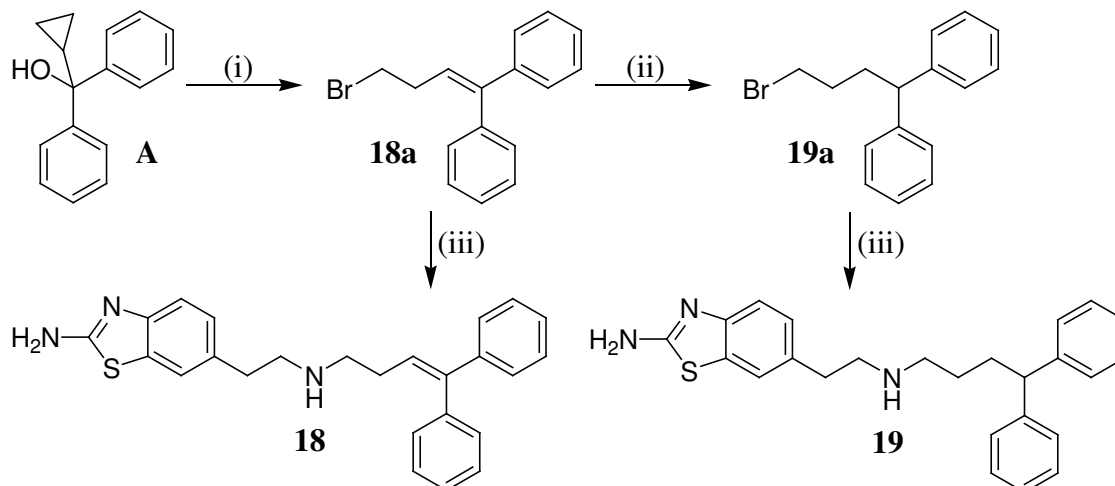


Abb. 2.14: Synthese der Verbindungen **18** und **19**.

(i) HBr (48%), 0 – 5 °C, 2,5 h. (ii) 10% Pd/C, H₂ (5 bar), AcOH, MeOH, RT, 4,5 h. (iii) **15a**, K₂CO₃, abs. EtOH, Rückfluss, 15 h.

Eine elegante Methode zur Darstellung der Diphenylalkenylverbindung **18a** ist die Umsetzung von Cyclopropyldiphenylcarbinol (**A**) in 48%iger Bromwasserstoffsäure unter Kühlung im Eisbad (Abb. 2.14)^{228,229}. Ein möglicher Mechanismus ist in Abb. 2.15 dargestellt.

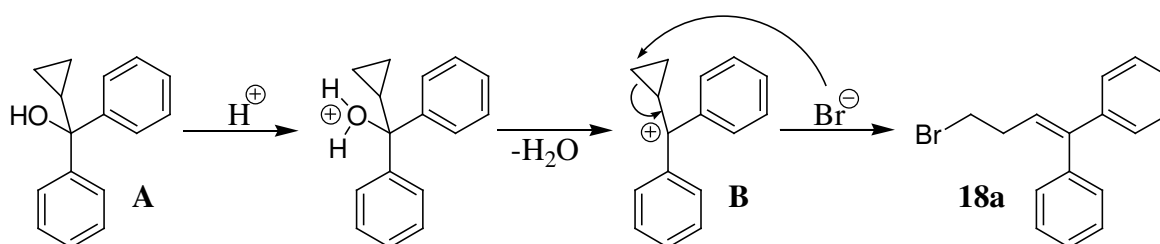


Abb. 2.15: Möglicher Mechanismus der Reaktion zur Darstellung von **18a** aus Cyclopropyldiphenylcarbinol mit Hilfe von Bromwasserstoffsäure.

Nach Protonierung der Alkoholfunktion von **A** durch Bromwasserstoffsäure kommt es zur Eliminierung von Wasser unter Bildung des Carbokations **B**. Dieses reagiert durch Öffnung des Cyclopropanrings und gleichzeitiger Addition eines Bromidions zum gewünschten Produkt **18a**.

Die ungesättigte Verbindung **18a** ließ sich katalytisch bei 5 bar Wasserstoffdruck zur gesättigten Verbindung **19a** reduzieren. Die Alkylierung von **15a** (FUBn 247) mit den Bromiden **18a** und **19a** führte schließlich in mäßigen Ausbeuten zur Bildung der Produkte **18** (11% d. Th.) und **19** (33% d. Th.) (Abb. 2.14). Auf Grund der schlechten Löslichkeit von **15a** in polar-aprotischen Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Acetonitril, musste in siedendem Ethanol gearbeitet werden, was zur Bildung von Nebenprodukten führte. Die hohen Temperaturen begünstigten außerdem eine Eliminierung von HBr aus **18a** und **19a**. Die im Vergleich zu **19** deutlich schlechtere Ausbeute von **18** kann dadurch erklärt werden, dass nach HBr-Eliminierung ein durchweg konjugiertes π -Elektronensystem entsteht, wodurch die Eliminierung nochmals begünstigt wird.

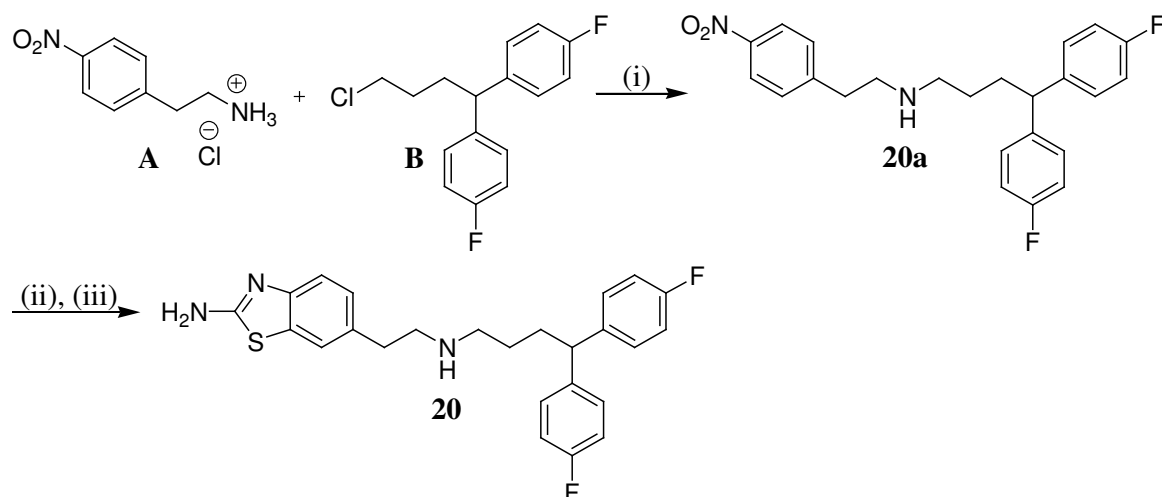


Abb. 2.16: Darstellung der fluorierten Verbindung **20**.

(i) K_2CO_3 , NaI, DMF, 80 °C, 22 h. (ii) 10% Pd/C, H_2 (3 bar), AcOH, MeOH, RT, 2.5 h. (iii) KSCN, Br_2 , AcOH, 0 °C \rightarrow RT, 15 h.

Die zweifach fluorierte Verbindung **20** konnte durch Alkylierung von 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (**A**) mit dem kommerziell erhältlichen Alkylchlorid **B** und nachfolgenden, zuvor beschriebenen Syntheseschritten (Reduktion der aromatischen Nitrogruppe, Ringschluss zum 2-Aminobenzothiazol) erhalten werden (Abb. 2.16).

Da sich die Propylkette in Verbindung **17** (Abb. 2.12) als geeignetster Spacer im Hinblick auf die NMDA-Rezeptoraktivität erwies, wurde zusätzlich die Position eines der beiden Phenylringe variiert.

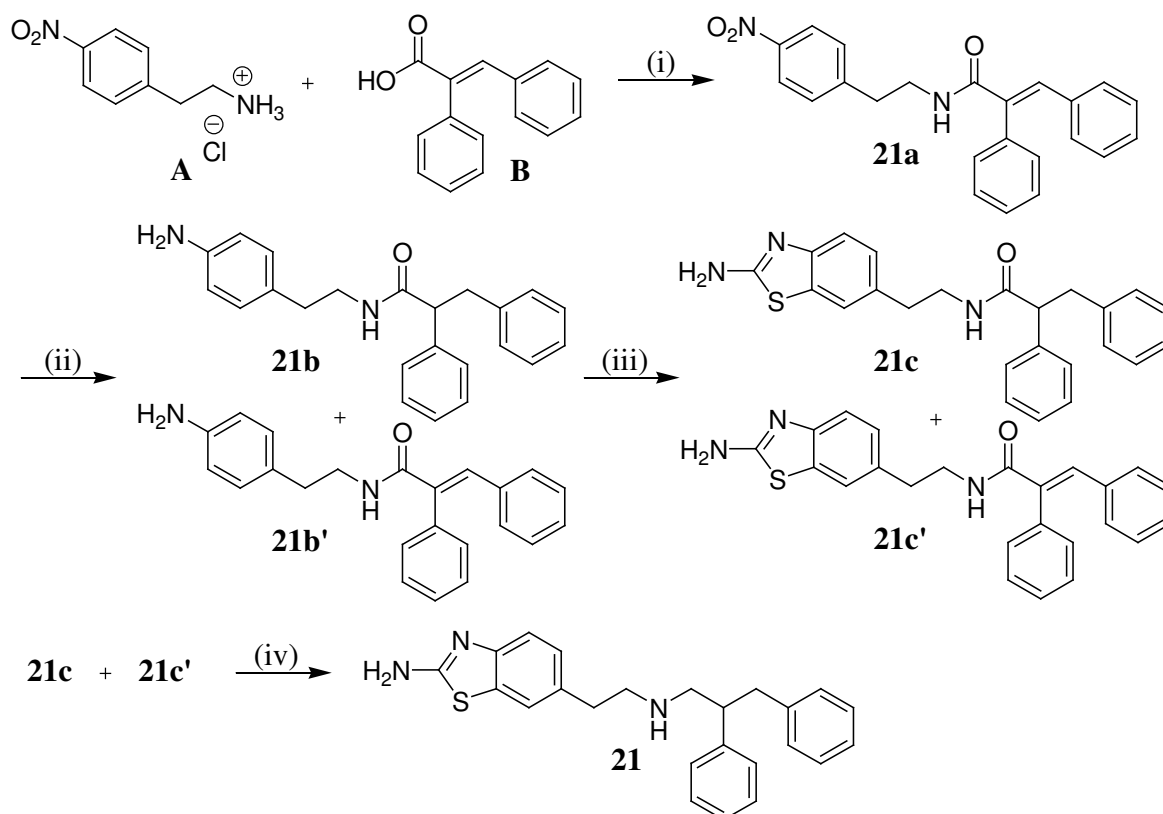


Abb. 2.17: Synthese des 2,3-Diphenylpropyl-Derivats **21**.

(i) 1. α -Phenylzimtsäure (**B**), SOCl₂, abs. THF; 2. Nitrophenethylaminhydrochlorid (**A**), TEA, abs. THF. (ii) 10% Pd/C, H₂ (5 bar), AcOH, MeOH, RT, 3 h. (iii) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h. (iv) 1M Boran-THF-Komplex-Lösung, abs. THF, Rückfluss, 4,5 h → RT, 15 h.

Nach Acylierung von Nitrophenethylaminhydrochlorid (**A**) mit dem zuvor aus **B** mittels Thionylchlorid gebildeten Säurechlorid wurde katalytisch bei 5 bar Wasserstoffdruck hydriert, und zwar mit dem Ziel, sowohl die aromatische Nitrogruppe als auch die Doppelbindung zu reduzieren. Nach drei Stunden hatte sich laut Massenspektrum ein Gemisch aus **21b** und **21b'** gebildet. Um beide Zwischenverbindungen getrennt für die Endproduktsynthese zu nutzen, wurde versucht, diese chromatographisch zu trennen, was auf Grund ihrer nahezu identischen R_F-Werte aber misslang. Daraufhin wurde entschieden, die Synthesefolge mit dem Gemisch fortzusetzen. Da sich nach Ringschluss die Produkte **21c** und **21c'** ebenfalls chromatographisch nicht trennen ließen, wurde die Reduktion der Amidgruppen ebenfalls mit dem Produktgemisch durchgeführt, wobei sich herausstellte, dass die ungesättigte Verbindung **21c'** unter den Reduktionsbedingungen nicht stabil war und unter anderem durch Amidspaltung zerfiel, worauf reines Endprodukt **21** erhalten wurde (Abb. 2.17). Die im letzten Schritt als Rohprodukt erhaltenen Produkt-Borankomplexe wurden hier nicht – wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben – durch einfache, aber oft ineffektive Säulenchromatographie mit Ammoniak-gesättigtem Methanol zerstört,

sondern durch einstündiges Kochen in 0,5M Salzsäure²³⁰, wodurch eine quantitative Komplexspaltung erreicht wurde. Erst danach erfolgte die säulenchromatographische Reinigung.

2.5 Synthese von Verbindungen mit nicht-aromatischen lipophilen Resten

Um die Notwendigkeit des aromatischen Elektronensystem der endständigen Phenylgruppe in **FUBn 293** zu beurteilen, wurden verschiedene Analoga mit nicht-aromatischem lipophilen Rest synthetisiert.

2.5.1 Ersatz der Phenylgruppe durch einen Cyclohexanring

Formale Hydrierung des Phenylrings in **FUBn 293** führt zur gesättigten Cyclohexylbutylamin-Struktur der Verbindung **22**.

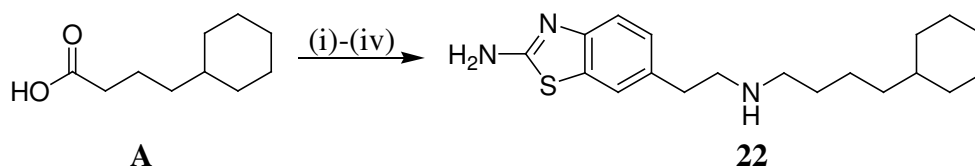


Abb. 2.18: Darstellung des Cyclohexylbutylamin-Derivats **22**.

(i) CDI, 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid, TEA, abs. THF, RT, 1.5 h. (ii) 10% Pd/C, H₂ (3 bar), AcOH, MeOH, RT, 3 h. (iii) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h. (iv) 1M Boran-THF-Komplex-Lösung, abs. THF, Rückfluss, 3.5 h → RT, 15 h.

Die Synthese erfolgte ausgehend von 4-Cyclohexylbuttersäure **A** über die vier beschriebenen Stufen: Kopplung an eine aliphatische Aminogruppe, Reduktion der aromatischen Nitrogruppe, Ringschluss zum 2-Aminobenzothiazol und Reduktion der Amidgruppe zum sekundären Amin, wobei nach letzterer Reaktion eine dritte Methode zur Boran-Komplexspaltung Anwendung fand (vgl. Abschnitt 2.3.1 und 2.4). Das Rohprodukt wurde in einer Mischung aus Methanol und THF (1:1) unter Zusatz eines dreifachen Überschusses von *N,N*-Dimethylaminoethanol für vier Stunden zum Sieden erhitzt²³¹. Hierdurch wurde zwar eine nahezu vollständige Komplexspaltung erreicht, jedoch färbte sich die Lösung intensiv gelb, so dass selbst nach der anschließenden säulenchromatographischen Aufreinigung leicht gelbgefärbte Produkte erhalten wurden. Somit stellte sich letztendlich die oben beschriebene „Salzsäure-Methode“ für die hier

gezeigten Substanzserien als effektivste Methode zur Produkt-Boran-Komplexspaltung heraus.

2.5.2 Ersatz der Phenylgruppe durch Piperidin

Mit der Leitstruktur **ST-562** (Abb. 2.2) konnte gezeigt werden, dass Sauerstoff als ein Heteroatom, das als Wasserstoffbrückenakzeptor fungieren kann, in der lipophilen Seitenkette toleriert wird. Der Stickstoff im Piperidinring kann diese Aufgabe ebenfalls übernehmen. Allerdings ist seine Position innerhalb des Moleküls mit der des Sauerstoffs in **ST-562** durch den Einbau in einen Ring nicht direkt vergleichbar. Des Weiteren hat der Piperidinring im Vergleich zur Etherstruktur ausgeprägte basische Eigenschaften, die das Bindungsverhalten an den Rezeptor beeinflussen können. Aus diesem Grund wurden neben der Verbindung **24** auch die entsprechenden Amidstrukturen synthetisiert, in denen die Basizität eines (Verbindungen **23** und **25**) oder beider Stickstoffe (Verbindung **26**) der Aminogruppen durch Ersatz gegen Amidgruppen aufgehoben wurde (Abb. 2.19).

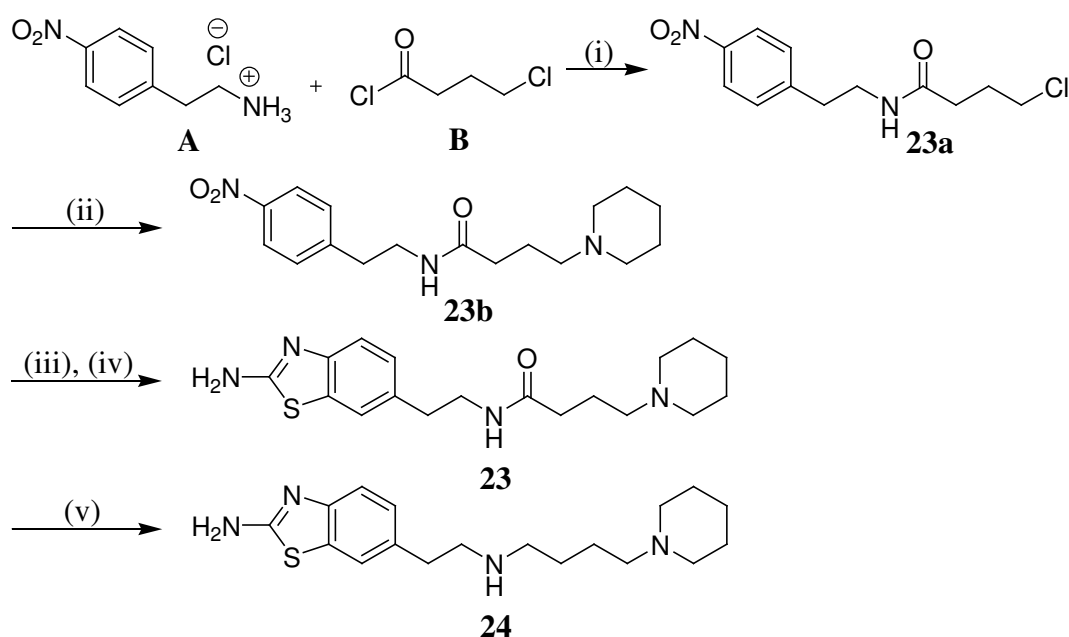


Abb. 2.19: Synthese der Piperidin-Verbindungen **23** und **24**.

(i) TEA, abs. THF, RT, 1.5 h. (ii) Piperidin, K_2CO_3 , KI, abs. Aceton, Rückfluss, 19 h. (iii) 10% Pd/C, H_2 (3 bar), AcOH, MeOH, RT, 2.5 h. (iv) KSCN, Br_2 , AcOH, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 15 h. (v) 1M Boran-THF-Komplex-Lösung, abs. THF, Rückfluss, 3 h \rightarrow RT, 15 h.

Ausgehend von 4-Chlorbuttersäurechlorid (**B**) wurde nach Acylierung von 4-Nitrophenethylamin (**A**) das Zwischenprodukt **23a** erhalten, mit dem anschließend Piperidin alkyliert wurde (**23b**). Nach Reduktion und Ringschluss wurde Verbindung **23** erhalten, aus der durch Reduktion der Amidgruppe Verbindung **24** entstand (Abb. 2.19).

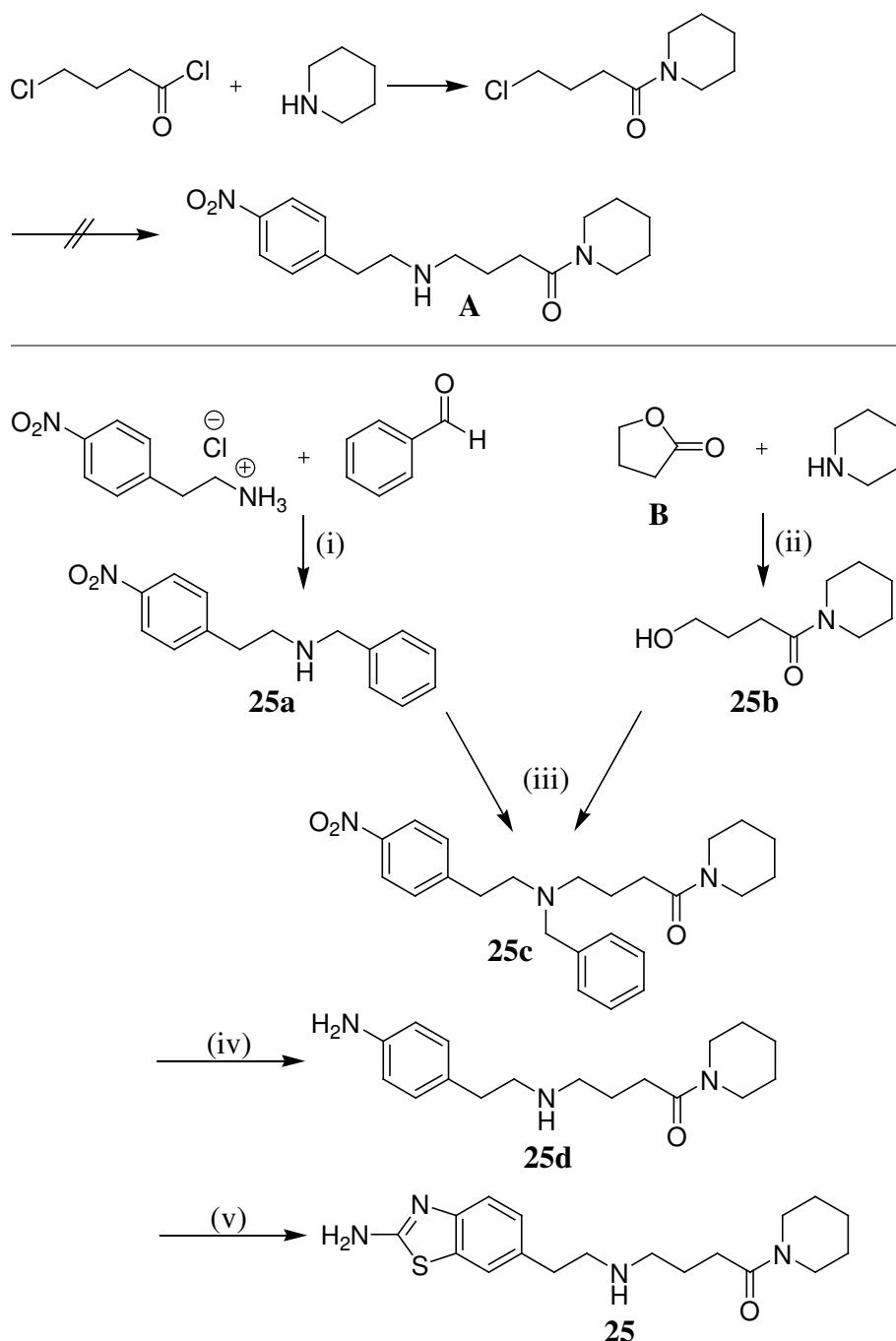


Abb. 2.20: Synthese des Piperidin-Derivats **25**.

(i) 1. TEA, abs. MeOH, RT, 4 h; 2. NaBH₄, 10 min. (ii) TEA, AlCl₃, abs. DCM, 15 - 25 °C, 1 h. (iii) DIPEA, CTPI, abs. Propionitril, 90 °C, 2 h. (iv) 10% Pd/C, HCO₂NH₄, abs. MeOH, Rückfluss, 10 min. (v) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h.

Die Synthese der Piperidinamid-Struktur **25** (Abb. 2.20) bereitete einige Schwierigkeiten, da die Amidgruppe unter den üblichen Bedingungen einer Alkylierungsreaktion nicht stabil war, so dass die Zwischenverbindung **A** nicht erhalten wurde. Hier musste eine alternative Synthesestrategie entwickelt werden.

Aus Lacton **B**, das durch die Lewisäure Aluminiumtrichlorid aktiviert wurde, und Piperidin ließ sich zunächst der Alkohol **25b** generieren (Abb. 2.20). Da die direkte ZARAGOZA-Kopplung²³² von **25b** an 4-Nitrophenethylamin misslang, musste letzteres zunächst zum reaktiveren sekundären Benzylaminderivat **25a** mittels reduktiver Aminierung von Benzaldehyd umgesetzt werden. Die folgende ZARAGOZA-Reaktion nutzt die im Vergleich zur Hydroxylgruppe deutlich bessere Abgangsgruppeneigenschaft von Iodid während einer nucleophilen Substitution. In einem ersten Schritt wird das (Cyanomethyl)trimethylphosphonium-Ion **A** zunächst durch die Base DIPEA deprotoniert, wobei es zur Bildung des mesomeriestabilisierten Ylids **B** kommt (Abb. 2.21). Dieses wird auf Grund der stabilen Phosphor-Sauerstoff-Bindung trotz Anwesenheit von sekundären Aminen bevorzugt von Alkoholen angegriffen. Das Zwischenprodukt **C** zerfällt bei Anwesenheit von Iodwasserstoff und 90 °C Reaktionstemperatur unter Abspaltung von Acetonitril zum Alkoxyphosphoniumiodid **D**, welches ebenfalls instabil ist und unter Abspaltung von wasserlöslichem Trimethylphosphinoxid **F** das Alkylidodid **E** freigibt. Letzteres kann in einer S_N2-Reaktion mit einem sekundären Amin *in situ* zum gewünschten Produkt umgesetzt werden.

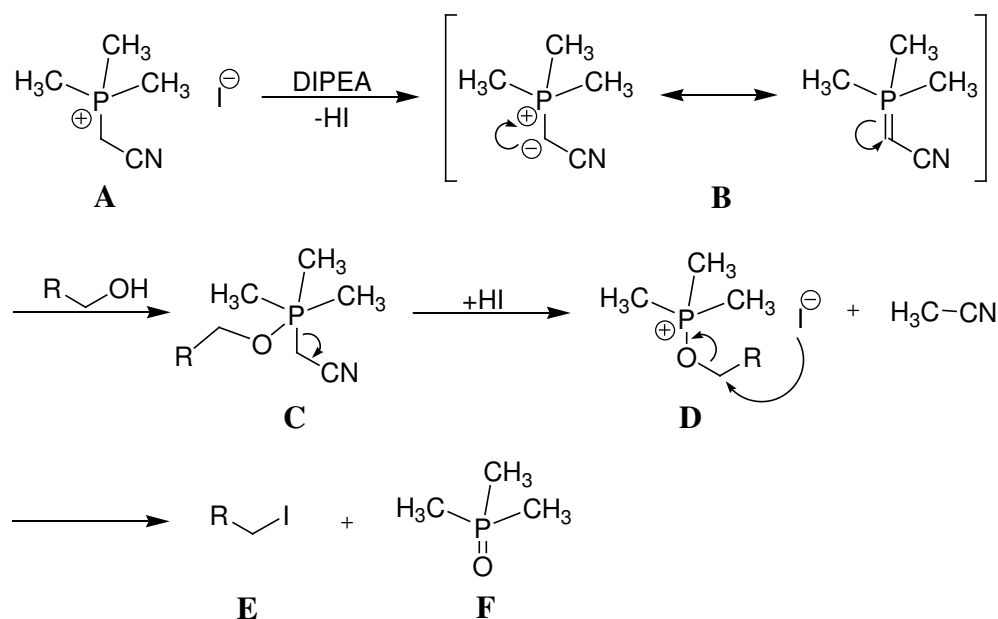


Abb. 2.21: Mechanismus der ZARAGOZA-Reaktion.

Das auf diese Weise gebildete Zwischenprodukt **25c** (Abb. 2.20) konnte mit Hilfe von 10% Palladium auf Aktivkohle und Ammoniumformiat in einem Schritt sowohl debenzilyliert als auch zum aromatischen Amin umgesetzt werden (**25d**). Dabei wird der in siedendem Methanol aus Ammoniumformiat gebildete, nascierende Wasserstoff als reduktives Agens

genutzt. Neben kurzen Reaktionszeiten hat diese Reaktion den weiteren Vorteil, dass keine Rückstände von Reagenzien entfernt werden müssen, da Ammoniak und Kohlendioxid als Gase entweichen. Zur Aufarbeitung muss lediglich der Katalysator abfiltriert sowie das Lösungsmittel verdampft werden.

Als letzter Schritt folgte der Ringschluss zum 2-Aminobenzothiazol, wodurch Verbindung **25** erhalten wurde.

Die analoge „Diamid“-Struktur **26** wurde durch eine vierstufige Synthese ausgehend von 4-Nitrophenethylamin und Bernsteinsäureanhydrid **A** dargestellt (Abb. 2.22).

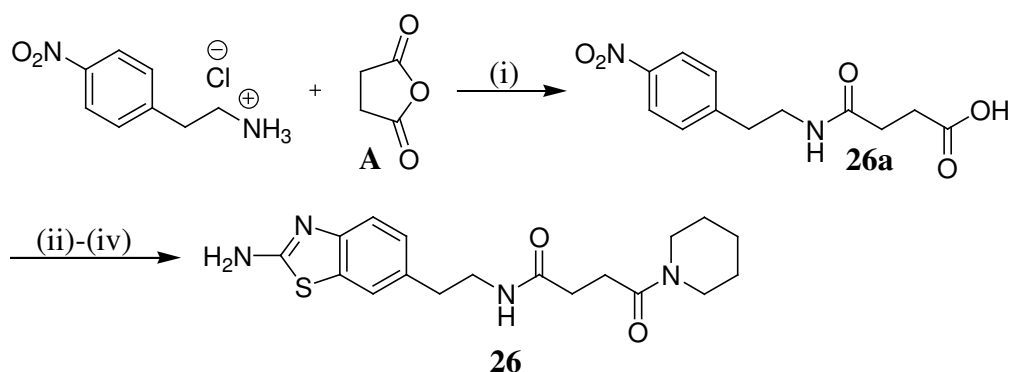


Abb. 2.22: Darstellung der „Diamid“-Verbindung **26**.

(i) TEA, abs. THF, 0 °C → RT, 15 h. (ii) CDI, Piperidin, abs. THF, RT, 2 h. (iii) 10% Pd/C, H₂ (2 bar), AcOH, MeOH, RT, 2 h. (iv) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h.

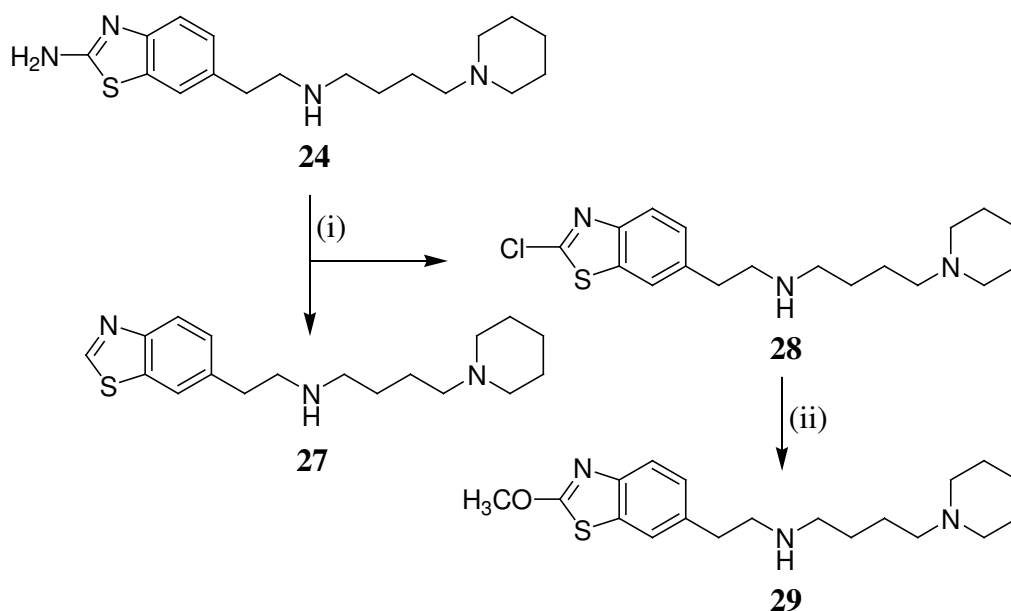


Abb. 2.23: Herstellung der in 2-Position substituierten Verbindungen **27-29**.

(i) 1. konz. HCl, 1M NaNO₂-Lösung, -10 bzw. -20 °C, 1 h; 2. 50%ige H₃PO₂, 6 °C, 72 h. (ii) NaOCH₃, abs. MeOH, Rückfluss, 3 h.

Analog der „dimeren“ Verbindungen **11** und **12** (s. Abb. 2.11) wurde das Piperidin-Derivat **24** einer Deaminierungsreaktion unterzogen, wobei die unsubstituierte Benzothiazol-Struktur **27** sowie das 2-Chlor-Derivat **28** erhalten wurden (Abb. 2.23). Auffällig war hier, dass bei einer Reaktionstemperatur von $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ der Anteil der chlorierten Verbindungen deutlich überwog, sich die Ausbeute an unsubstituiertem Produkt jedoch durch tiefere Temperaturen ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) erhöhen ließ.

Zusätzlich wurde der Chlorsubstituent in Struktur **28** gegen eine Methoxygruppe ausgetauscht, was in moderater Ausbeute (56% d. Th.) zur Bildung der Verbindung **29** führte (Abb. 2.23)

2.6 Synthese des 2-Methoxy-Analogons von FUBn 293

Um den Einfluss der Methoxygruppe in 2-Position direkt mit der Leitstruktur FUBn **293** vergleichen zu können, wurde Verbindung **30** nach bekanntem Schema synthetisiert, wobei die Deaminierungsreaktion statt in konzentrierter Salzsäure in 48%iger Bromwasserstoffsäure und unter Verzicht von hypophosphoriger Säure durchgeführt wurde (Abb. 2.24).

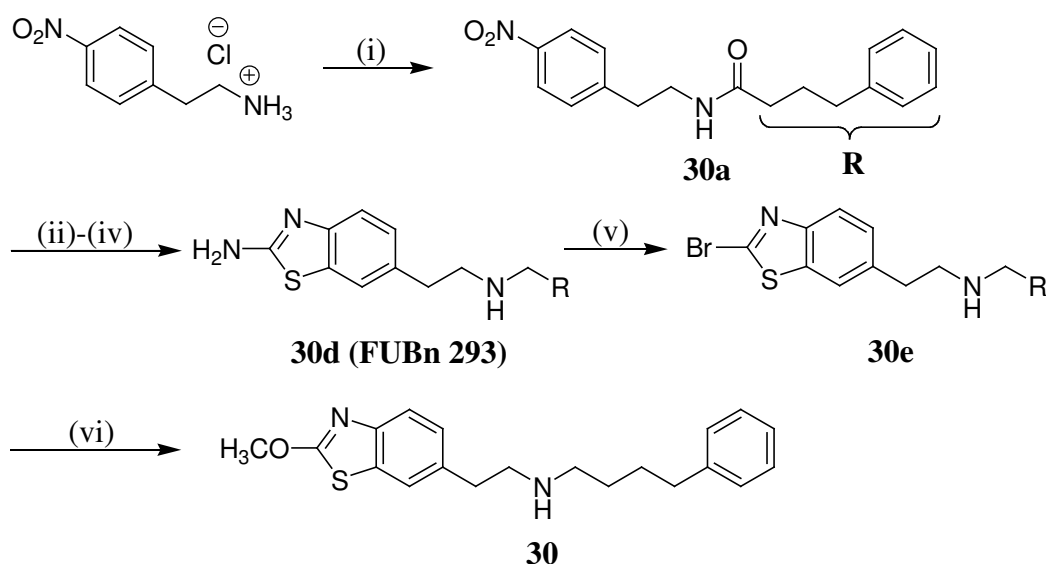


Abb. 2.24: Synthese des 2-Methoxy-Analogons von FUBn **293** (**30**).

(i) 4-Phenylbuttersäure, CDI, TEA, abs. THF, RT, 2 h. (ii) 10% Pd/C, H_2 (5 bar), AcOH, MeOH, RT, 3.5 h. (iii) KSCN, Br_2 , AcOH, $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 15 h. (iv) 1M Boran-THF-Komplex-Lösung, abs. THF, Rückfluss, 3.5 h $\rightarrow \text{RT}$, 15 h. (v) HBr (48%), 1N NaNO_2 -Lösung, EtOH, $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. (vi) NaOCH_3 , abs. MeOH, Rückfluss, 4 h.

Dadurch wurde die alleinige Bildung des 2-Brom-Zwischenproduktes **30e** gewährleistet, das im nächsten Schritt die Substitution des Halogens gegen eine Methoxygruppe im

Vergleich zu einer 2-Chlor-substituierten Zwischenstufe (vgl. Verbindung **28**, Abb. 2.23) erleichterte, da das Bromidion die bessere Abgangsgruppe darstellt (Abb. 2.24).

2.7 Synthese der Tetrahydroisochinolin-Derivate

Die Kombination von nicht-aromatischem Piperidin und aromatischem Benzen führte zur Entwicklung der Tetrahydroisochinolin-Derivate. Der Butylspacer wurde wiederum in Analogie zur Leitstruktur **FUBn 293** beibehalten. Wie schon bei den Piperidin-Derivaten wurden jeweils eine oder zwei Aminofunktionen durch Amidgruppen ersetzt, um die Zahl der basischen Zentren zu minimieren bzw. der Anzahl in der Leitstruktur anzupassen.

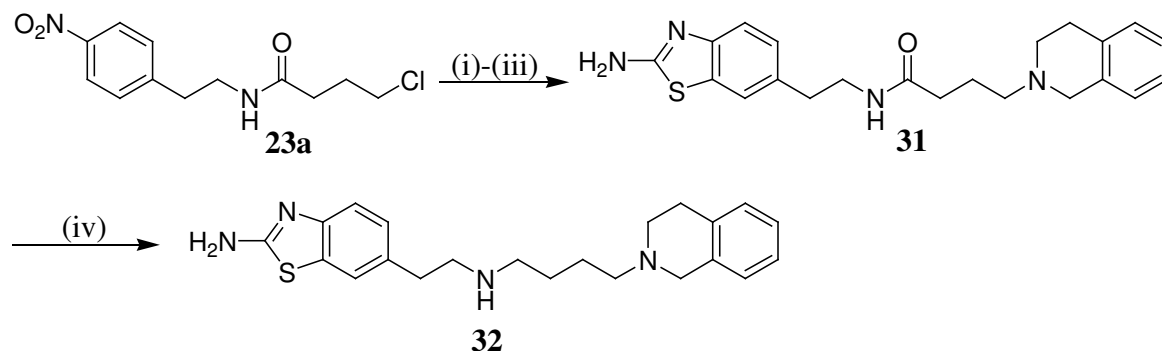


Abb. 2.25: Synthese der Tetrahydroisochinolin-Derivate **31** und **32**.

(i) Tetrahydroisochinolin, K_2CO_3 , KI, abs. Aceton, Rückfluss, 59 h. (ii) 10% Pd/C, H_2 (1 – 2 bar), AcOH, MeOH, RT, 2 h. (iii) KSCN, Br_2 , AcOH, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 15 h. (iv) 1M Boran-THF-Komplex-Lösung, abs. THF, Rückfluss, 3.5 h \rightarrow RT, 15 h.

Die Produkte **31** und **32** wurden analog der Synthese der Verbindungen **23** und **24** aus deren Vorstufe **23a** und Tetrahydroisochinolin hergestellt (Abb. 2.25).

Die Synthese der Verbindung **33** wurde aus den gleichen Gründen erschwert wie die Darstellung des entsprechenden Piperidin-Derivats **25** (Abb. 2.20). Auch hier hielt die Amidgruppe den Bedingungen der Alkylierungsreaktion nicht stand. Daher wurde ebenfalls der Umweg über den Alkohol (**33a**, vgl. **25b**) gewählt (Abb. 2.26). Die anschließende SWERN-Oxidation²³³ lieferte den Aldehyd **33b**, der durch reduktive Aminierung an 4-Nitrophenethylamin gekoppelt wurde (**33c**). Hierbei wurde zunächst innerhalb von vier Stunden das entsprechende Imin aus dem Aldehyd und dem primären Amin gebildet, welches in einem zweiten Schritt mit Hilfe von Natriumborhydrid zum sekundären Amin reduziert wurde. Hierdurch wurde eine zweifache Alkylierung des primären Amins verhindert. Reduktion der aromatischen Nitrogruppe und Ringschluss zum 2-Aminobenzothiazol führten zum gewünschten Produkt **33** (Abb. 2.26).

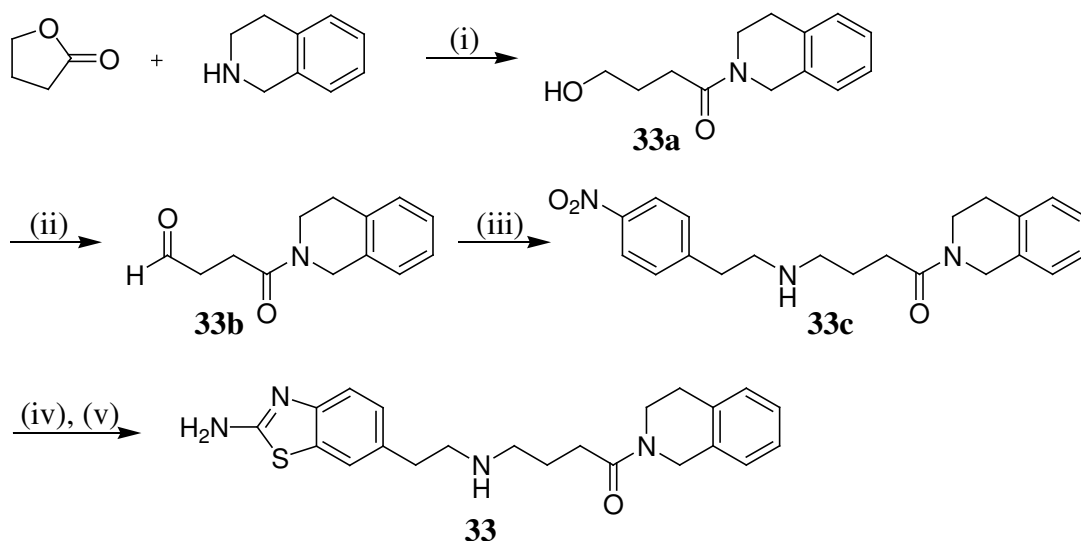


Abb. 2.26: Synthese der Tetrahydroisochinolin-Verbindung **33**.

(i) TEA, AlCl_3 , abs. DCM, 15 – 25 °C, 1h. (ii) 1. Oxalylchlorid, abs. DMSO, abs. DCM, –50 °C, 10 min; 2. **33a**, –55 °C, 15 min; 3. TEA, –55 °C → RT, 45 min. (iii) 1. 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid, TEA, abs. MeOH, RT, 4h; 2. NaBH_4 , RT, 10 min. (iv) 10% Pd/C, H_2 (2 bar), AcOH, MeOH, RT, 2.5 h. (v) KSCN, Br_2 , AcOH, 0 °C → RT, 15 h.

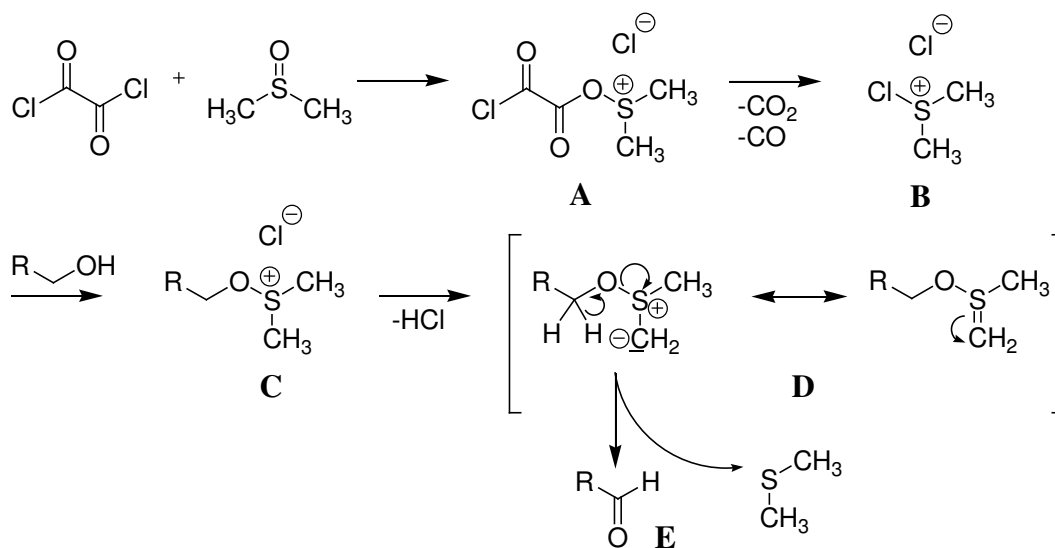


Abb. 2.27: Mechanismus der SWERN-Oxidation.

Die im zweiten Schritt durchgeführte SWERN-Oxidation (Abb. 2.27) nutzt die oxidativen Eigenschaften des aus Oxalylchlorid und Dimethylsulfoxid schon bei sehr tiefen Temperaturen gebildeten Dimethylsulfoniumchlorids **B**, das durch spontane Decarboxylierung und Decarbonylierung des Primäradduktes **A** entsteht. Der nun positiv geladene Schwefel in Struktur **B** wird von der Hydroxylfunktion des Alkohols unter Bildung des Alkoxysulfoniumsalzes **C** angegriffen. Der Elektronenzug des positiven Zentrums bewirkt eine C-H-Acidität der Wasserstoffe an den Methylgruppen. Dadurch kann nach Zugabe einer Base (zum Beispiel Triethylamin) ein Proton an einer der

Methylgruppen abgespalten werden. Dieser Schritt wird außerdem durch die Mesomerie-Stabilisierung des Deprotonierungsprodukts **D** erleichtert. Die folgende β -Eliminierung von Dimethylsulfid beendet die Reaktion unter Bildung des gewünschten Aldehyds **E** (Abb. 2.27).

Die „Diamid“-Verbindung **34** wurde analog **26** (Abb. 2.22) ausgehend von **26a** dargestellt (Abb. 2.28).

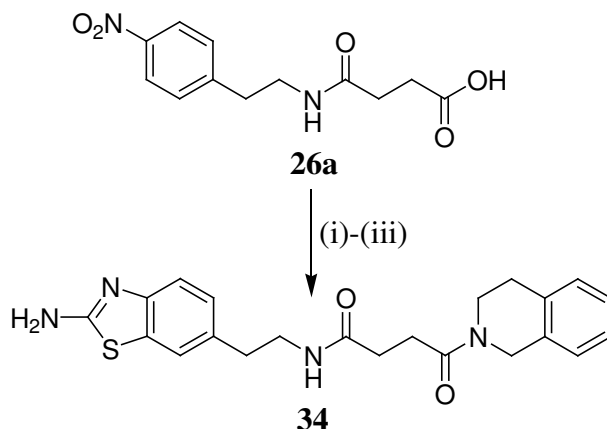


Abb. 2.28: Synthese der „Diamid“-Verbindung **34**.

(i) 1. CDI, abs. THF, RT, 30 min; 2. Tetrahydroisochinolin, RT, 1 h. (ii) 10% Pd/C, H₂ (1 – 2 bar), AcOH, MeOH, RT, 2 h. (iii) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h.

Bei der Strukturaufklärung der Verbindungen **33** und **34** und deren Vorstufen mittels ¹H-NMR fiel auf, dass die Signale der Protonen in 1- bzw. in 4-Position der Tetrahydroisochinolingruppe jeweils aufgespalten waren. Bei den Verbindungen **31** und **32**, in denen der Tetrahydroisochinolin-Stickstoff nicht Teil einer Amidgruppe ist, wurde hingegen nur je ein Signal gefunden. Grund für die Signalaufspaltung bei **33** und **34** ist vermutlich die Stabilisierung einer bestimmten Konformation des hydrierten Teils des Ringsystems durch die benachbarte Carbonylgruppe, die unter anderem durch den partiellen Doppelbindungscharakter der C-N-Bindung der Amidgruppe (s. Struktur **B**, Abb. 2.29) verursacht werden könnte. Zur Festigung dieser Vermutung wurde zunächst die Referenzsubstanz **A** (Abb. 2.29) aus Acetylchlorid und Tetrahydroisochinolin synthetisiert und das entsprechende ¹H-NMR-Spektrum zum Vergleich angefertigt. Letzteres zeigte, dass die Signale für die Protonenpaare an Position **1** und **4** im acetylierten Tetrahydroisochinolin **A** ebenfalls aufgespalten sind (Abb. 2.29). Die Protonen **1a** und **4a** werden durch den Elektronezug des Sauerstoffatoms der Amidgruppe stärker entschirmt als die vom Sauerstoff weiter entfernten Protonen **1b** und **4b**.

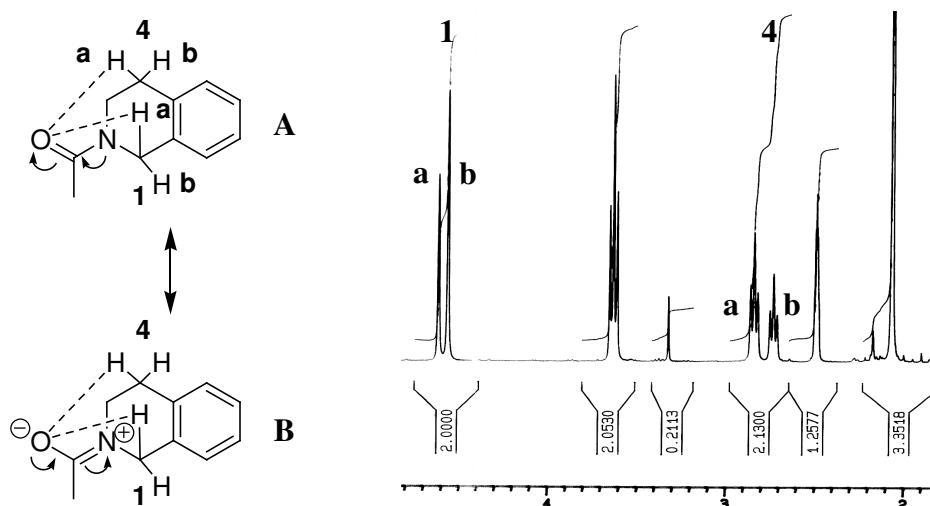


Abb. 2.29: Referenzsubstanz **A** und Ausschnitt aus deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

Als weitere Maßnahme zur Sicherung der Strukturen wurden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Verbindung **34** (s. Abb. 2.28) bei verschiedenen Temperaturen (Erhöhung der Messtemperatur in 10 °C-Schritten ausgehend von 295 K bzw. 22 °C) gemessen. Durch Energiezufuhr sollte die Barriere gebrochen werden, die die bei Raumtemperatur vorliegende Konformation stabilisiert. Danach war zu erwarten, dass sich die jeweiligen Signale bei steigender Temperatur annähern und dass ab einer bestimmten Temperatur jeweils nur noch ein Signal erhalten wird. Dieses Phänomen wurde beobachtet (s. Abb. 2.30), wobei eine Kohärenztemperatur von 345 K (72 °C) ermittelt werden konnte.

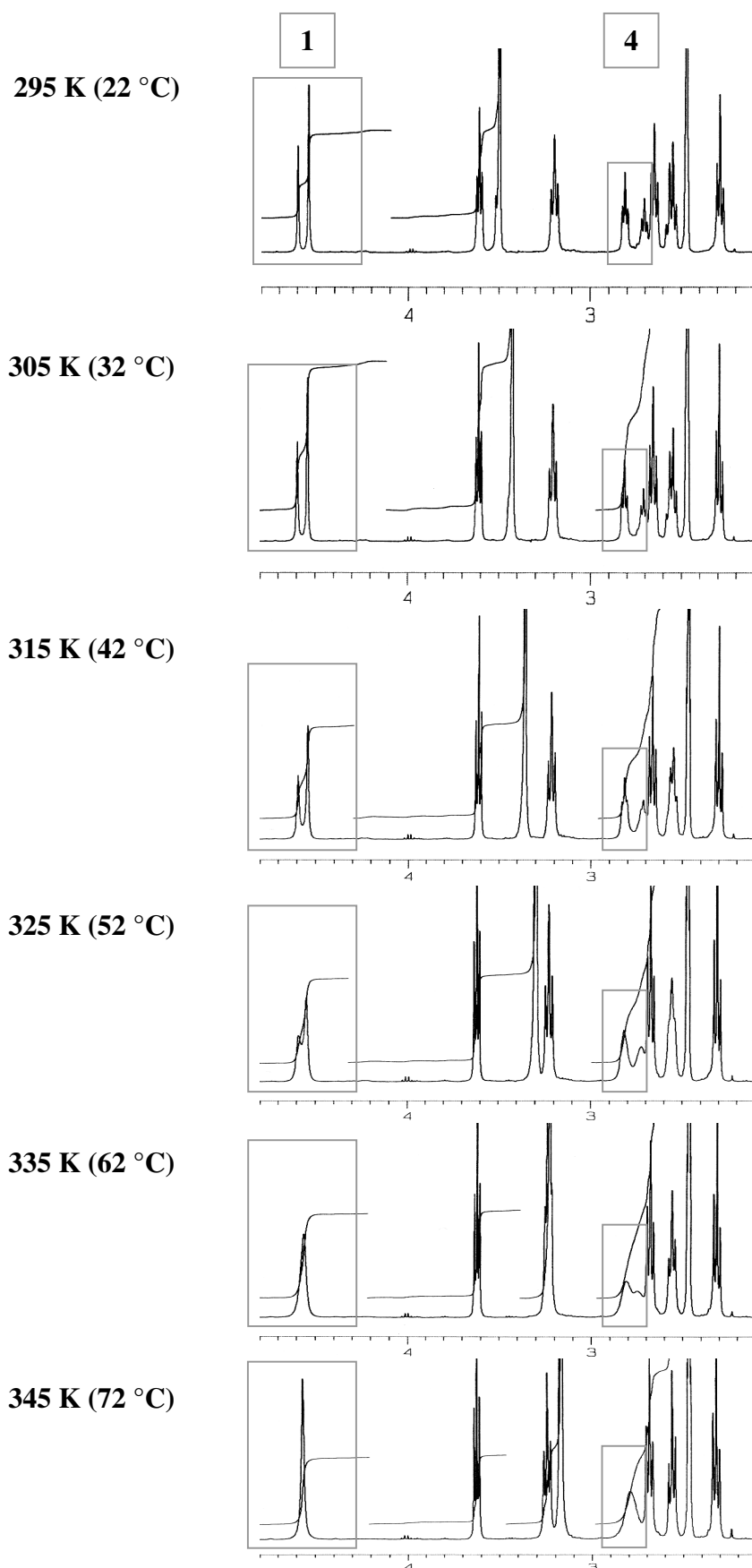


Abb. 2.30: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Ausschnitte) von Verbindung **34** bei verschiedenen Temperaturen.

2.8 Synthese weiterer Amide

In Anlehnung an die Leitstruktur **WL1** (Abb. 2.3) wurden neben den bereits vorgestellten Amiden drei weitere Amidverbindungen synthetisiert, um die Variationsbreite in dieser Strukturklasse weiter zu vergrößern.

Die Amide **35** und **36** wurden durch Acylierung von **15a** (**FUBn 247**) mit der entsprechenden Carbonsäure erhalten.

Kommerziell erhältliche Zimtsäure **A** wurde vor der Kopplung zunächst mit Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid überführt, da bei Verwendung von modernen Kopplungsreagenzien (wie zum Beispiel CDI) Additionen an Doppelbindungen beobachtet wurden (s.o.). Die Kopplung zum Amid lieferte Verbindung **35** nur in geringer Ausbeute (7%), da es zur Bildung von Nebenprodukten kam (Abb. 2.31). Aus diesem Grund wurde für die überwiegende Zahl der synthetisierten Verbindungen, bei denen eine Acylierung der Phenethylamino-Struktur notwendig war, der mehrstufige Umweg über die entsprechende Nitroverbindung sowie die Folgereaktionen (Reduktion und Ringschluss) auf Grund höherer Ausbeuten in Kauf genommen.

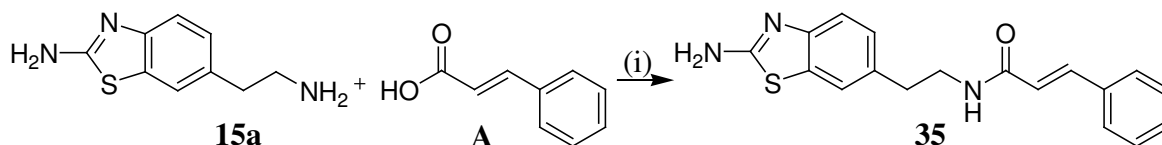


Abb. 2.31: Darstellung des Zimtsäureamids **35**.

(i) 1. Zimtsäure (**A**), SOCl_2 , abs. THF; 2. **15a**, K_2CO_3 , abs. THF.

Die Carbonsäure **36a** musste zunächst durch Kondensation von Glutarsäure **B** mit 2-Aminothiophenol **C** bei 210 °C hergestellt werden, bevor sie mittels TOTU aktiviert und an die Verbindung **15a** gekoppelt werden konnte (Abb. 2.32).

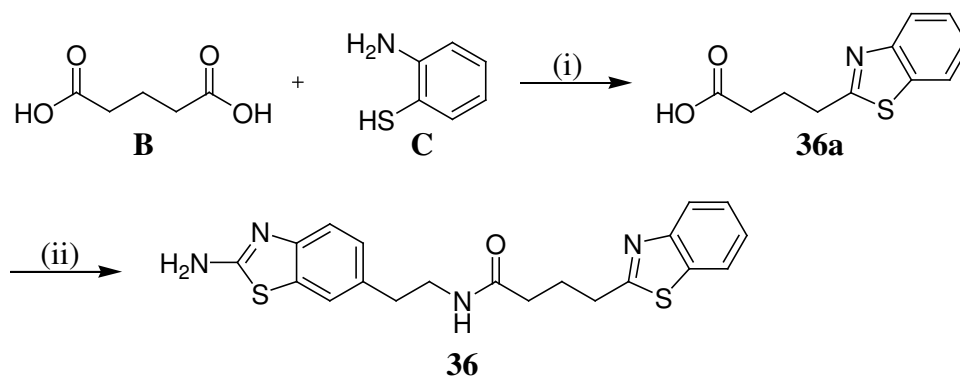


Abb. 2.32: Herstellung des 4-(Benzo[*d*]thiazolyl)buttersäureamids **36**.

(i) 210 °C, 40 min. (ii) 1. TOTU, abs. DCM, 0 – 5 °C, 15 min; 2. **15a** (s. Abb. 2.31), RT, 15 h.

Das „inverse“ Amid **37** sollte darüber Klarheit verschaffen, welche der beiden möglichen Positionen der Carbonylgruppe in der Amidfunktion sich günstiger auf die Aktivität am NMDA-Rezeptor auswirkt. Es wurde durch die übliche 3-Stufen-Synthese (Acylierung, Reduktion, Ringschluss) ausgehend von 4-Nitrophenyllessigsäure (**A**) und 4-Phenylbutylamin synthetisiert (Abb. 2.33).

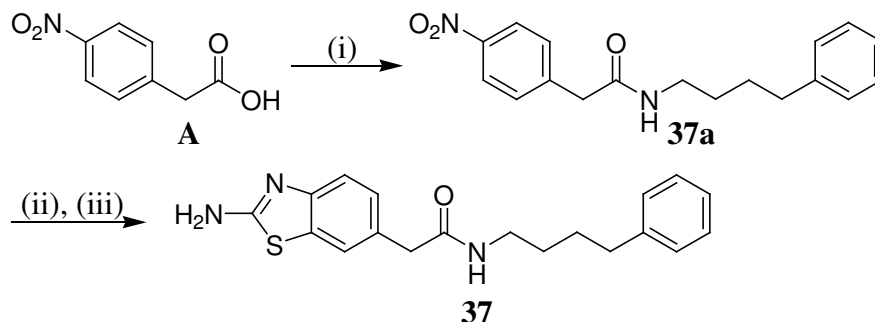


Abb. 2.33: Synthese des „inversen“ Amids **37**.

(i) 1. CDI, abs. THF, RT, 30 min; 2. 4-Phenylbutylamin, RT, 3 h. (ii) 10% Pd/C, H₂ (1 – 2 bar), AcOH, MeOH, RT, 16 h. (iii) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h.

Da die pharmakologischen Ergebnisse sämtlicher synthetisierter Amide nur schwache oder gar keine Aktivität am NMDA-Rezeptor zeigten, wurden keine weiteren ähnlichen Amide pharmakologischen Testungen unterzogen, selbst wenn sie als Zwischenprodukte für die jeweiligen sekundären Amine auftraten.

2.9 Synthese der Strukturen mit rigidisiertem Spacer II

In der Arbeit von NUSS et al. hatte sich gezeigt²¹⁷, dass die Butylkette zwischen der sekundären Aminfunktion und dem Phenylring in **FUBn 293** der geeignetste Alkylspacer ist. Dieser erlaubt dem Molekül zahlreiche Freiheitsgrade. Um die Ausrichtung der lipophilen Seitenkette stärker zu fixieren und verschiedene Abstände zwischen polarer Gruppe und lipophilem Rest zu generieren, wurde eine Reihe von Verbindungen hergestellt, die in diesem Bereich rigidisiert sind, indem Doppelbindungen oder verschiedene, linear verknüpfte oder anellierte Ringsysteme eingefügt wurden. Somit geht die Rigidisierung häufig gleichzeitig mit einer Variation des lipophilen Rests einher. Zusätzlich wurde teilweise auch die Spacerlänge verändert.

Die folgenden Strukturen lassen sich in drei Gruppen unterteilen:

- 1) Verbindungen mit reinen Kohlenwasserstoff-Seitenketten
- 2) Verbindungen mit lipophilen Resten, welche Heteroatome enthalten
- 3) 4-Phenylcyclohexanamin-Derivate.

Die letzte Gruppe müsste in die beiden erstgenannten Gruppen aufgeteilt werden und wird daher als eigene Verbindungsklasse zusammengefasst werden.

2.9.1 Verbindungen mit rigidisierter Kohlenwasserstoff-Seitenkette

Die Cinnamylamin-Struktur **38** (Abb. 2.34) konnte in einem Schritt aus Cinnamylbromid **A** und **15a (FUBn 247)** erhalten werden. Zur Vermeidung von Doppelalkylierungen des primären Amins wurde die Methode nach JUNG²³⁴ gewählt, bei der Cäsiumhydroxid in abs. DMF benutzt wird. Durch Komplexierung des entstehenden sekundären Amins durch das Cäsium-Kation soll der Angriff eines zweiten Halogenids weitgehend verhindert werden. Dadurch können die Reaktanden in äquimolaren Mengen eingesetzt werden, was zur Einsparung des für gewöhnlich im Überschuss eingesetzten Amins führt. Durch Zusatz von Molekularsieb (4Å) wird dem Reaktionsansatz Wasser entzogen, das aus dem stark hygroskopischen Cäsiumhydroxid sowie dem Lösungsmittel stammen kann. Da die Reaktion schon bei Raumtemperatur abläuft, handelt es sich zusätzlich um eine schonende Alkylierungsmethode.

Trotz des Einsatzes von Cäsiumhydroxid im Überschuss wurde bei der Synthese von **38** auch die zweifach alkylierte Verbindung **39** erhalten (Abb. 2.34). Beide Verbindungen wurden in geringen Ausbeuten erhalten (Verbindung **38**: 2%, Verbindung **39**: 4%).

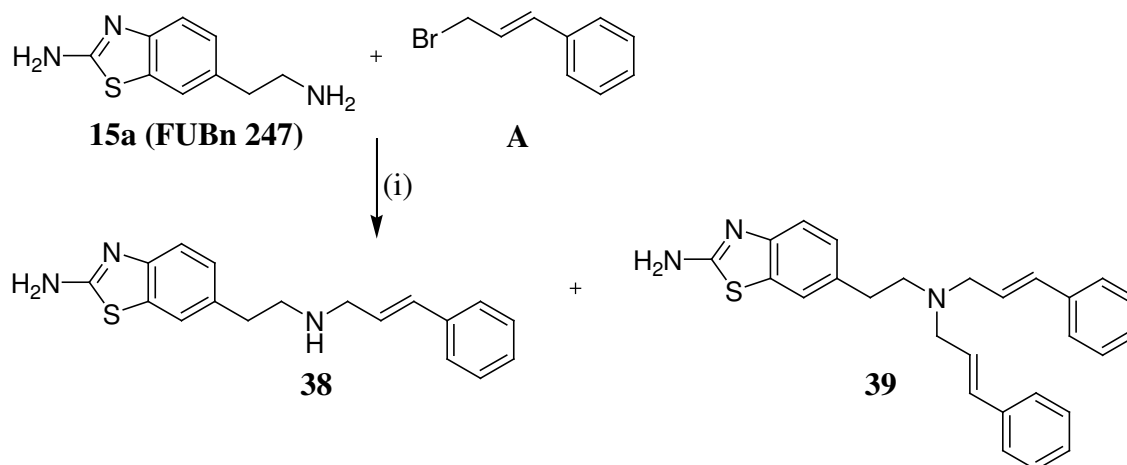
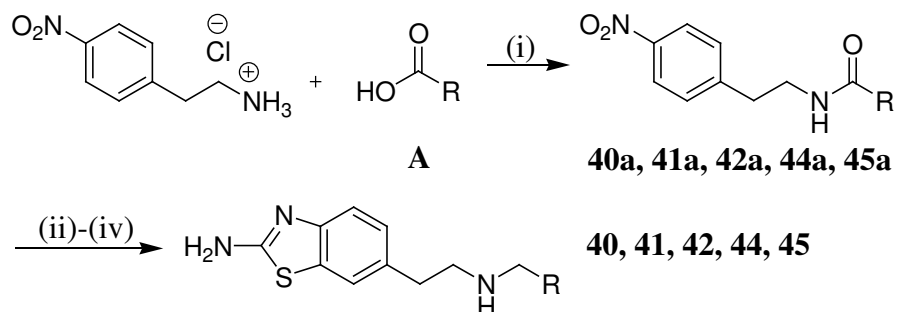


Abb. 2.34: Alkylierungsreaktion zur Darstellung der Cinnamyl-Verbindungen **38** und **39**.
(i) CsOH, Molekularsieb (4Å), abs. DMF, RT, 17 h.

Die Verbindungen **40**, **41** und **42** sowie **44** und **45** wurden nach der bereits vorgestellten „klassischen“ Synthesesequenz ausgehend von der jeweiligen kommerziell erhältlichen Carbonsäure **A** und 4-Nitrophenethylamin dargestellt (2.35).



Nr.	40a, 40	41a, 41	42a, 42	44a, 44	45a, 45
R					

Abb. 2.35: Synthese der Verbindungen **40**, **41**, **42**, **44** und **45**.

(i) CDI, TEA, abs. THF, RT, 1 – 2.5 h. (ii) 10% Pd/C, H₂ (3 bar), AcOH, MeOH, RT, 1.5 – 2.5 h. (iii) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h. (iv) 1M Boran-THF-Komplex-Lösung, abs. THF, Rückfluss, 3.5 – 4 h → RT, 15 h.

Auf Grund der begrenzten Menge an Ausgangsmaterial wurde für die Synthese des Tetrahydronaphthalen-Derivats **43** der kürzere Weg über die direkte Kopplung der Säure **A** an **15a** (**FUBn 247**) mit Hilfe von CDI und anschließender Boranreduktion gewählt (Abb. 2.36). Jedoch wurde auch hier beobachtet, dass die Ausbeute im ersten Schritt (33% d. Th.) weitaus schlechter war als bei den häufiger benutzten, nahezu quantitativ verlaufenden Acylierungen von Nitrophenethylamin (vgl. **35**, Abb. 2.31). Dies lässt sich durch das Vorhandensein einer weiteren nucleophilen Gruppe im 2-Aminobenzothiazolring sowie der schlechten Löslichkeit von **15a** in THF erklären.

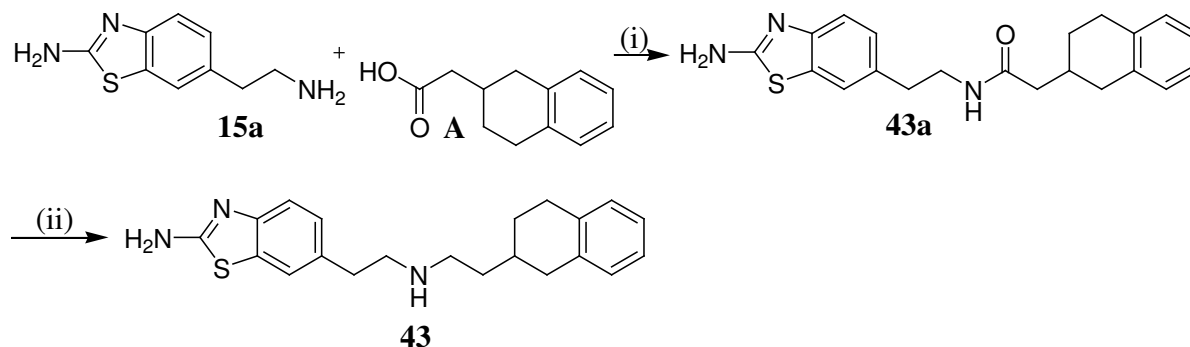


Abb. 2.36: Darstellung des Tetrahydronaphthalen-Derivats **43**.

(i) CDI, abs. THF, RT, 18 h. (ii) 1M Boran-THF-Komplex-Lösung, abs. THF, Rückfluss, 3.5 h → RT, 15 h.

Die benötigte Carbonsäure **A** (racemische (1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-2-yl)essigsäure) wurde freundlicherweise von der Firma Bioprojet-BIOTECH (Frankreich) zur Verfügung gestellt.

In Anlehnung an die 3,3-Diphenylpropyl-Substruktur von **17** (Abb. 2.12) wurden neben dem Fluorenyl-Rest in Verbindung **45** (Abb. 2.35) noch weitere große und sperrige lipophile Gruppen eingefügt, um zu ermitteln, welche Dimensionen die lipophile Tasche der Rezeptorbindungsstelle aufweist und bis zu welchem Ausmaß voluminöse Reste toleriert werden.

Für die Darstellung der Verbindung **46** musste zunächst die Carbonsäure **C** mittels einer DIELS-ALDER-Reaktion²³⁵ aus Anthracen (**A**) und Acrylsäure (**B**) bei 160 °C im Autoklaven hergestellt werden (Abb. 2.37). Die Folgereaktionen entsprechen den Syntheseschritten in Abb. 2.35. Bei den Zwischenprodukten sowie dem Endprodukt **46** handelt es sich jeweils um das Racemat.

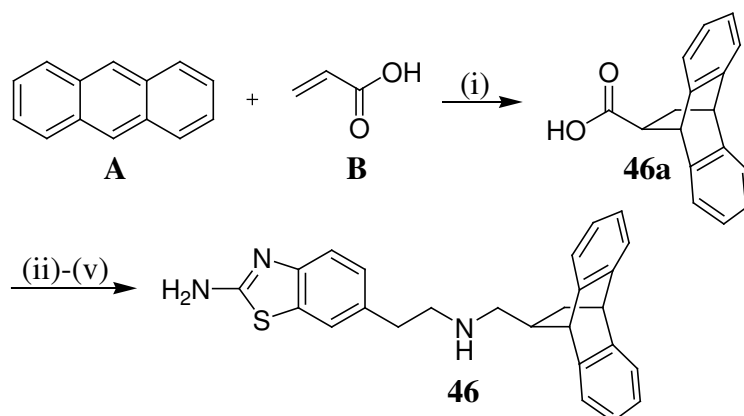


Abb. 2.37: DIELS-ALDER-Reaktion zu Zwischenprodukt **46a** und Folgereaktionen zum Endprodukt **46**.

(i) Hydrochinon, *p*-Xylol, 160 °C, Autoklav, 22 h. (ii) CDI, TEA, abs. THF, RT, 2 h. (iii) 10% Pd/C, H₂ (3–4 bar), AcOH, MeOH, RT, 1.5 h. (iv) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h. (v) 1M Boran-THF-Komplex-Lösung, abs. THF, Rückfluss, 3.5 h → RT, 15 h.

Die Dihydrodibenzocycloheptyliden-Struktur in **47** (Abb. 2.38) wurde von dem trizyklischen Antidepressivum Nortriptylin²³⁶ übernommen, dessen Hydrochlorid-Salz (**B**) als Ausgangsmaterial diente. Die sekundäre Aminogruppe konnte in guten Ausbeuten (76% d. Th.) mit 4-Nitrophenethylbromid (**A**) unter Entstehung des tertiärenamins **47a** alkyliert werden. Nachfolgende Demethylierungsreaktion mittels α -Chlorethylchlorformiat (ACE-Cl) in 1,2-Dichlorethan lieferte Zwischenprodukt **47b** in mäßigen Ausbeuten (28% d. Th.), das durch Reduktion der aromatischen Nitrogruppe sowie Ringschluss zum 2-

Aminobenzothiazol erfolgreich in das Endprodukt **47** überführt werden konnte (Abb. 2.38).

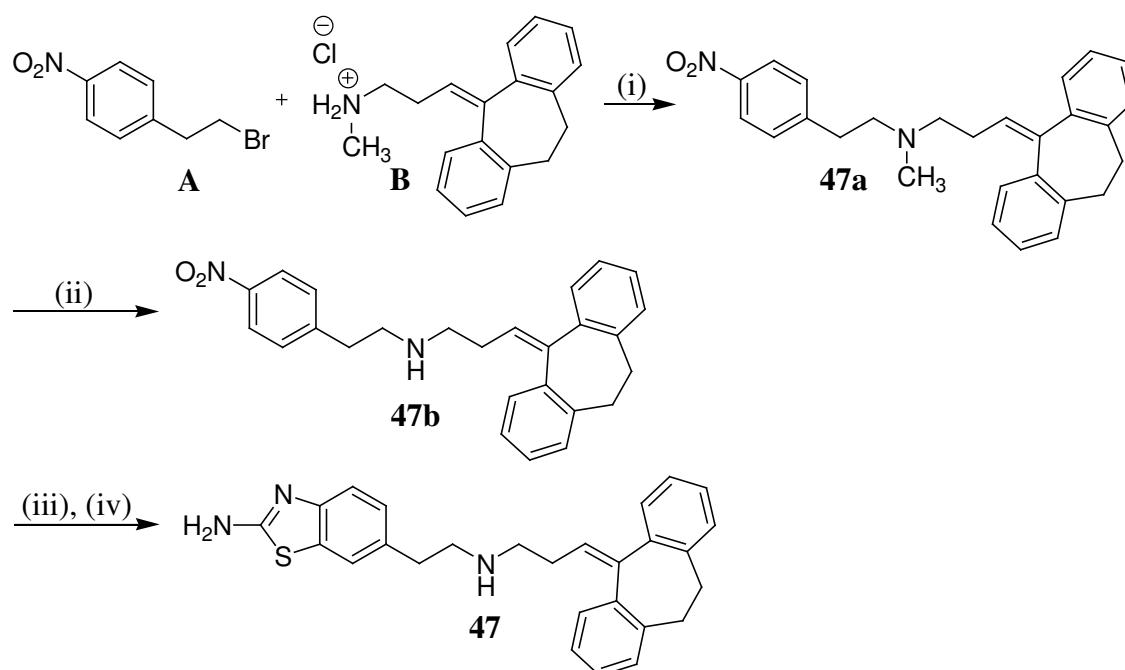


Abb. 2.38: Synthese des Nortriptylin-Derivats **47**.

(i) TEA, K_2CO_3 , KI, abs. EtOH, Rückfluss, 15 h. (ii) 1. ACE-Cl, abs. DCE, 85 °C, 24 h; 2. MeOH, 50 °C, 2 h. (iii) 10% Pd/C, H_2 (2 – 3 bar), AcOH, MeOH, RT, 45 min. (iv) KSCN, Br_2 , AcOH, 0 °C → RT, 15 h.

Die Demethylierung eines tertiärenamins mit Hilfe von ACE-Cl, die im zweiten Schritt Anwendung fand, ist in Abb. 2.39 am Beispiel von *N*-Methylpiperidin (**A**) dargestellt.

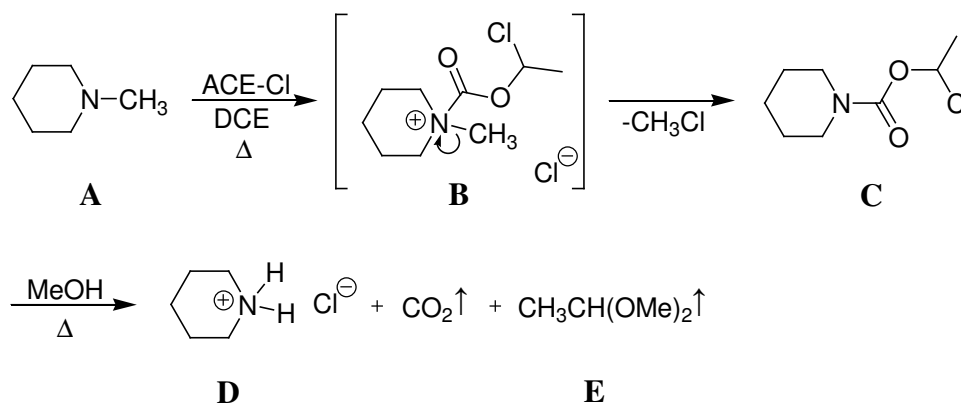


Abb. 2.39: Mechanismus der Demethylierungsreaktion mit ACE-Cl (nach OLOFSON²³⁷).

Nach nucleophilem Angriff von **A** an α -Chlorethylchlorformiat bildet sich das Carbamat-Salz **B**, das durch Abspaltung von Methylchlorid zu ACE-Piperidin (**C**) weiter reagiert. Letzteres kann nach Entfernen des Lösungsmittels ohne Zugabe von Säure in Methanol bei 50 °C zum Hydrochloridsalz des Demethylierungsprodukts (**D**) umgesetzt werden, wobei Kohlendioxid und das Acetal **E** entweichen. Diese Reaktion ist nicht auf

Demethylierungen beschränkt, sondern kann unter anderem auch für länger-kettige Derivate eingesetzt werden.

Die Darstellung der Biphenylmethylamin-Verbindung **48** war in drei Synthesestufen ausgehend von kommerziell erhältlichem Aldehyd **A** möglich (Abb. 2.40). Die zunächst durchgeführte reduktive Aminierung wurde zur Vermeidung von Doppelalkylierungen auch hier in zwei Schritten über das entsprechende Imin aus **A** und 4-Nitrophenethylamin sowie anschließender Reduktion mittels Natriumborhydrid durchgeführt (vgl. **33c**, Abb. 2.26). Reduktion der aromatischen Nitrogruppe mit nachfolgendem Ringschluss zum 2-Aminobenzothiazol führte zum gewünschten Endprodukt **48** (Abb. 2.40).

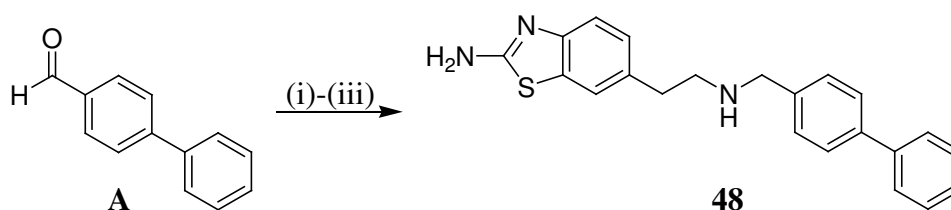


Abb. 2.40: Synthesesequenz zur Darstellung des Biphenylmethylamin-Derivats **48**.

(i) 1. 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid, TEA, abs. MeOH, RT, 4 h; 2. NaBH₄, RT, 10 min. (ii) 10% Pd/C, H₂ (3 bar), AcOH, MeOH, RT, 1.5 h. (iv) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h.

2.9.2 4-Phenylcyclohexanamin-Derivate

Die 4-Phenylcyclohexan-Substruktur wurde von der Leitstruktur **WL2** von Warner-Lambert (Abb. 2.3) übernommen. Zur Klärung der Notwendigkeit bzw. des Einflusses der Hydroxylgruppe in 4-Position des Phenylrings in **WL2** bzw. Verbindung **50** wurde zusätzlich das entsprechende unsubstituierte Derivat **49** sowie das Methoxy-Analogon **51** hergestellt. Die Synthesestrategie ist mit der oben beschriebenen Darstellung von Verbindung **48** (Abb. 2.40) vergleichbar. Für Verbindung **51** musste zunächst das Keton **51a** aus 4-(4-Hydroxyphenyl)cyclohexanon (**B**) durch Alkylierung der Alkoholfunktion mit Methyljodid hergestellt werden (Abb. 2.41).

Die reduktive Aminierung wurde nicht – wie für Verbindung **48** beschrieben – in zwei Schritten unter Verwendung von Natriumborhydrid durchgeführt. Hier wurde das mildere und selektivere Reduktionsmittel Natriumtriacetoxylborhydrid gewählt, das direkt zum Reaktionsansatz gegeben werden konnte. Die Bildung des entsprechenden Iminium-Ions aus dem primären Amin und dem Keton unter Zugabe von Eisessig verlief schnell genug, um die Reduktion des Ketons zum Alkohol zu vermeiden bzw. zu minimieren. Eine zweifache Alkylierung desamins wurde nicht beobachtet.

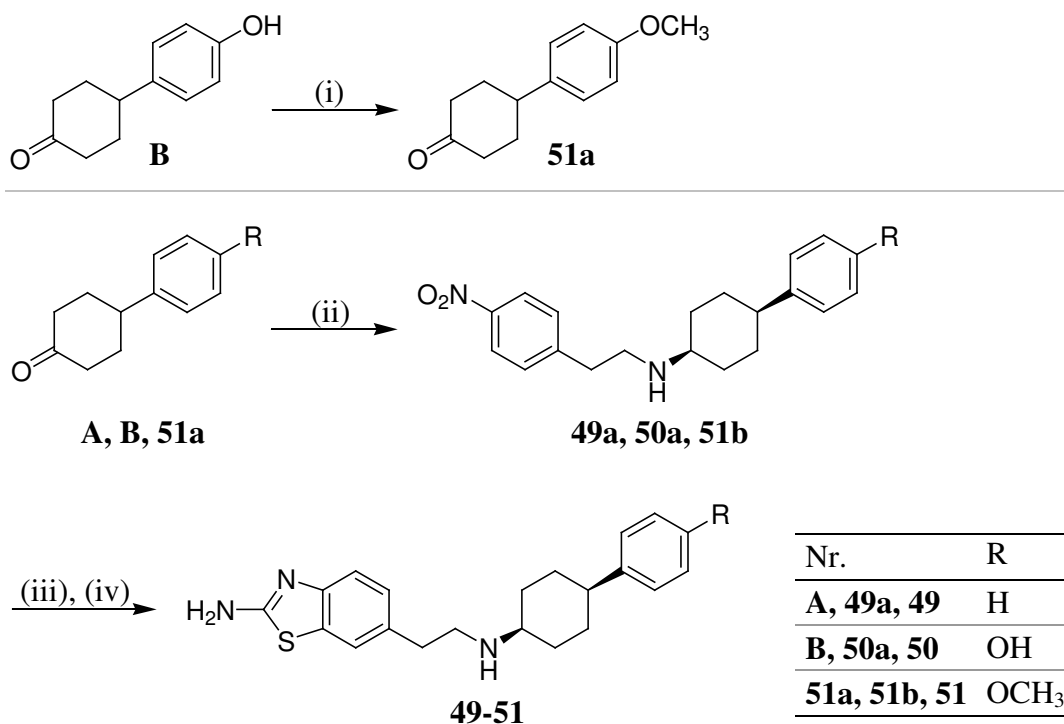


Abb. 2.41: Synthese der 4-Phenylcyclohexan-Derivate **49** – **51**.

(i) K₂CO₃, CH₃I, DMF, H₂O, EtOH, Rückfluss, 15 h. (ii) TEA, NaBH(OAc)₃, AcOH, DCE, RT, 16 – 24 h. (iii) 10% Pd/C, H₂ (3 – 4 bar), AcOH, MeOH, RT, 1.75 h. (iv) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h.

Bemerkenswert ist die bei der reduktiven Aminierung beobachtete selektive Bildung der *cis*-Isomere (**49a**, **50a** bzw. **51b**), die jeweils anhand typischer Kopplungskonstanten im ¹H-NMR identifiziert werden konnten. Theoretischer Hintergrund ist hierfür die Abhängigkeit der vicinalen Kopplungskonstanten ³*J* vom Diederwinkel im Cyclohexanring nach der KARPLUS-Gleichung²³⁸. Hiernach ist ³*J* zwischen zwei axialen Protonen in der Sesselkonformation größer als ³*J* zwischen zwei äquatorialen Protonen sowie zwischen einem axialen und einem äquatorialen Proton. Durch die jeweiligen, sterisch relativ anspruchsvollen Phenylsubstituenten in 4-Position des Cyclohexanrings, die die konformative Beweglichkeit durch Einnehmen der bevorzugten äquatorialen Stellung ausreichend beeinträchtigten und damit die Ringinversion erschwerten, war die Auswertung der bei Raumtemperatur gemessenen Spektren möglich. Die vicinalen Kopplungskonstanten der jeweiligen Methin-Protonen an 4-Position des Cyclohexanrings mit Werten $J \geq 11$ Hz wiesen auf eine axiale Stellung hin, während die Kopplungskonstanten der Protonen in 1-Position so klein waren, dass das jeweilige Signal als Singulett erschien und nur durch Spreizen des Spektrums eine Aufspaltung erkennen ließ. Dies deutete auf die äquatoriale Stellung und damit insgesamt auf das *cis*-Isomer hin (Abb. 2.42). Die entsprechenden *trans*-Isomere wurden auf Grund des geringen Anteils im

Produktgemisch nicht isoliert und konnten daher nicht zur Strukturaufklärung beitragen. Die zweidimensionale heteronuklear (^1H , ^{13}C)-korrelierte NMR-Spektroskopie (H,C-COSY) sowie der Vergleich mit den NMR-Daten von **WL2** (als *cis*- bzw. *trans*-Isomer²³⁹) bestätigten einwandfrei die Zuordnung der Signale der Protonen in 1- bzw. 4-Position des Cyclohexanrings.

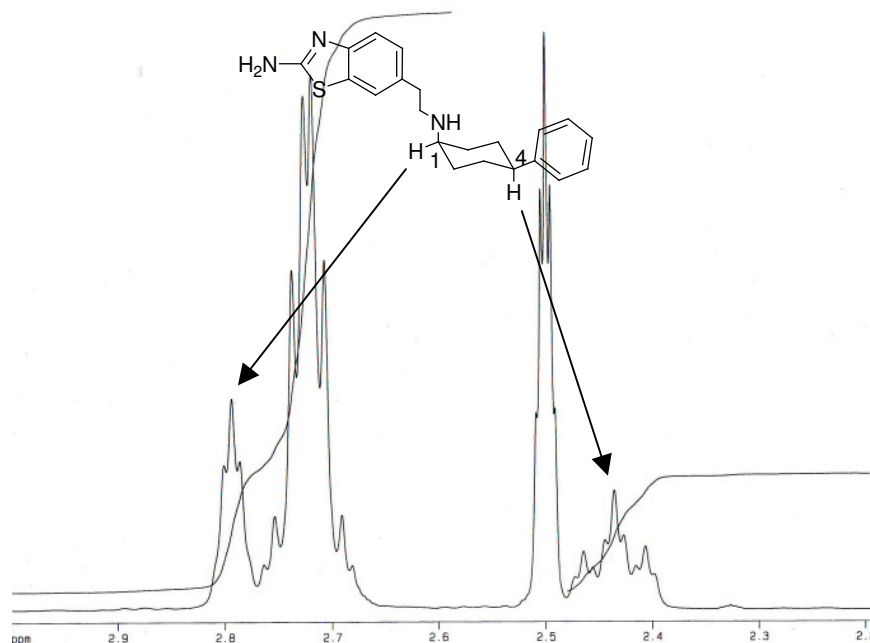


Abb. 2.42: ^1H -NMR des Endprodukts **49** (gespreizter Ausschnitt).

In der Literatur werden vergleichbare Fälle von diastereoselektiven Synthesen beschrieben. So wird zum Beispiel laut ABDEL-MAGID et al.²⁴⁰ bezüglich der reduktiven Aminierung von 4-*tert*-Butylcyclohexanon mit Cyclohexylamin ein *cis*-/*trans*-Verhältnis von 8:2 angegeben. Die Bildung des thermodynamisch weniger begünstigten *cis*-Isomers wird durch den sterisch geringer gehinderten äquatorialen Angriff des Hydrid-Reagenzes am intermediär gebildeten Imin verursacht, wodurch es zu einer axialen Stellung der Aminogruppe im Produkt kommt.

2.9.3 Verbindungen mit rigidisierter Seitenkette mit Heteroatom(en) („Indan-Analoga“)

Neben den 4-Phenylcyclohexan-Derivaten **50** und **51** (Abb. 2.41) wurden weitere rigidisierte Verbindungen entwickelt, die ein oder mehrere Heteroatome im lipophilen Rest enthalten. Diese leiten sich allesamt von der Indanylethylamin-Struktur **44** (Abb. 2.35) ab. Durch Einführung von Heteroatomen sollte die Zahl der zu Wasserstoffbrückenbindungen

befähigten Positionen im Molekül erhöht werden, wodurch die Bindung innerhalb der Bindungstasche am Rezeptor möglicherweise verstärkt werden kann. Außerdem galt es, die Affinität zu sogenannten „Non-Targets“ zu schwächen, die lipophile Liganden bzw. Substrate bevorzugen, wie zum Beispiel der am Herzen lokalisierte hERG-Kanal sowie die Enzyme des Cytochrom-P450-Systems. Hierdurch würden neben einem verbesserten pharmakologischen Profil die toxikologischen Eigenschaften optimiert.

Durch formalen Austausch einer Methylengruppe des Indan-Ringsystems von **44** gegen ein Sauerstoffatom erhält man das Dihydrobenzofuran-Derivat **52** (Abb. 2.44). Zur Synthese dieser Verbindung wurde zunächst eine durch PAL²⁴¹ modifizierte Tandem-SONOGASHIRA-Kopplungs-/ Cyclisierungsreaktion aus 1-Butyn-3-ol (**A**) und *o*-Iodphenol (**E**) zum 2-(Benzofuran-2-yl)ethanol **52a** durchgeführt (Abb. 2.43). Der erste Schritt besteht aus einer mit der Stille-Kopplung²⁴² vergleichbaren, elektrophilen Substitution am Aromaten (SONOGASHIRA-Kopplung²⁴³). Vorteil gegenüber des Verfahrens nach Stille ist, dass keine toxischen Organozinnverbindungen zum Einsatz kommen, sondern weniger problematische Palladium-Organyle *in situ* erzeugt werden. Hierbei macht man sich die für die Deprotonierung mittels Aminen ausreichende Acidität der Wasserstoffe an terminalen Alkinen zunutze. Vermutlich kommt es zunächst zur Bildung des Bis-(triphenylphosphin)dialkynylpalladium(II)-Komplexes **B** mit Hilfe des Pd/C-CuI-PPh₃-Katalysatorsystems und einer organischen Base (hier *S*-Prolinol) unter Verbrauch des Edukts **A**, welches daher in einem zwei- bis dreifachen Überschuss eingesetzt werden muss. Die Funktion von CuI ist noch nicht hinreichend geklärt. Fest steht jedoch, dass es als Katalysator die initiale Substitutionsreaktion erleichtert. Die reduktive Eliminierung des aus zwei Molekülen Edukt **A** homogekoppelten Nebenprodukts **C** führt zu katalytisch aktivem Bis-(triphenylphosphin)palladium(0) (**D**), das im Folgeschritt eine oxidative Addition mit dem Arylhalogenid **E** unter Bildung des Palladium(II)komplexes **F** eingeht. Das durch die Base deprotonierte und durch Kupferionen komplexierte Alkin **A** wird in einer Transmetallierungsreaktion im Austausch gegen Iodid an Palladium (**F**) gebunden. Letztlich regeneriert die gebildete Spezies **G** durch reduktive Eliminierung des Substitutionsprodukts **H** zum Katalysator **D**. Im zweiten Schritt cyclisiert das Zwischenprodukt **H** zum Benzofuran-Derivat **52a** (Abb. 2.43). Neben den sehr guten Ausbeuten von über 80% sind die relativ kurze Reaktionszeit von drei bis vier Stunden und die angenehme Durchführung in wässrigem Milieu hervorzuheben.

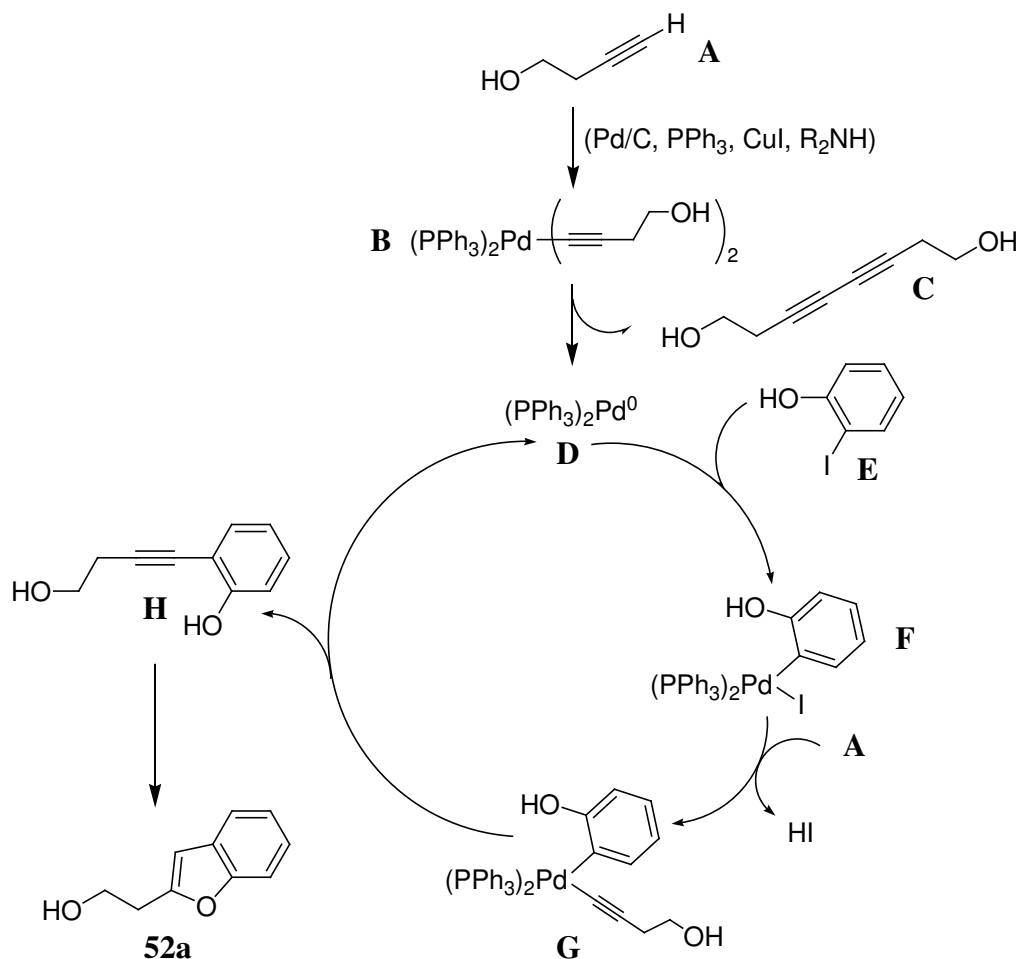


Abb. 2.43: Tandem-SONOGASHIRA-Kopplungs-/ Cyclisierungsreaktion am Beispiel der Zwischenverbindung **52a**.

Reaktionsbedingungen: 1. *o*-Iodphenol (**E**), 10% Pd/C, PPh₃, CuI, *S*-Prolinol, H₂O, RT, 1 h; 2. 1-Butyn-3-ol (**A**), 80 °C, 3 h.

Die katalytische Hydrierung des Benzofuran-Ringsystems²⁴⁴ in **52a** gefolgt von der Umsetzung zum entsprechenden Mesylat²⁴⁵ **52c** ermöglichte die Alkylierung von **15a** (**FUBn 247**) zum gewünschten Endprodukt **52** als racemisches Gemisch (Abb. 2.44). Durch Einsatz eines zweifachen Überschusses an primärem Amin konnte eine Doppelalkylierung im letzten Schritt weitgehend vermieden werden.

Als ungesättigte Variante der Verbindung **52** wurde das Benzofuran-Derivat **53** aus **52a** hergestellt. Die Synthese erfolgte analog der Darstellung von **52**, jedoch ohne Reduktionsschritt (Abb. 2.45).

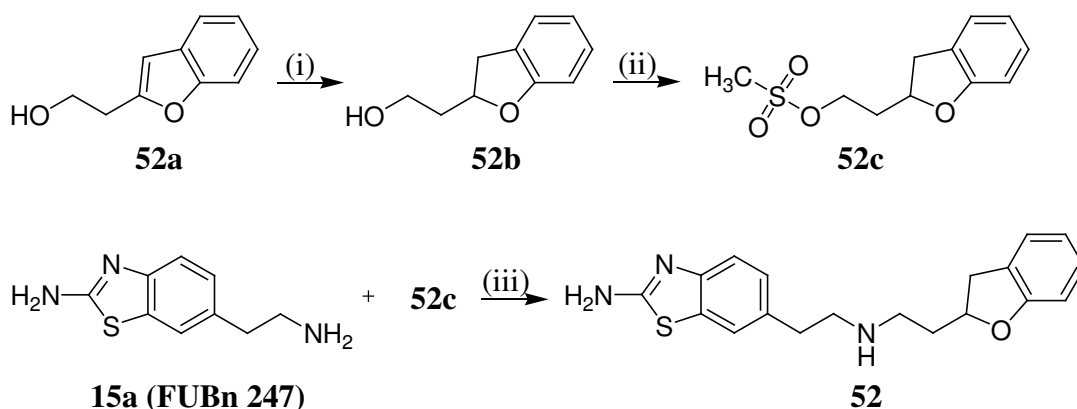


Abb. 2.44: Umsetzung des Zwischenprodukts **52a** zur Endverbindung **52**.

(i) 10% Pd/C, H₂ (3 – 5 bar), AcOH, MeOH, RT, 60 h. (ii) Methansulfonylchlorid, TEA, DCM, 0 °C → RT, 30 min. (iii) K₂CO₃, KI, abs. EtOH, Rückfluss, 15 h.

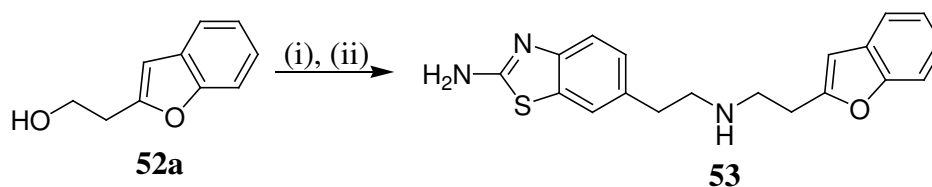


Abb. 2.45: Darstellung des Benzofuran-Derivates **53** aus **52a**.

(i) Methansulfonylchlorid, TEA, DCM, 0 °C → RT, 15 min. (ii) **15a**, K₂CO₃, KI, abs. EtOH, Rückfluss, 15 h.

Der Ersatz des C-Atoms in 3-Position des Benzofurans gegen Stickstoff führte zum Benzoxazol-Derivat **54** (Abb. 2.46). Da die Synthesesequenz auf Grund der besseren Zugänglichkeit über das primäre Amin **54f** und nicht über den entsprechenden Alkohol (vgl. **52a**, Abb. 2.45) gewählt wurde, konnte hier die Verbindung **15a** (FUBn 247) nicht als Alkylierungspartner dienen. Daher wurde die analoge Hydroxy-Verbindung **54b** ausgehend von 2-(4-Nitrophenyl)ethanol (**A**) hergestellt und anschließend in das Mesylat **54c** überführt. Durch Kondensation von β -Alanin (**B**), dessen Aminogruppe zuvor mit Phthalsäureanhydrid geschützt werden musste²⁴⁶, und *o*-Aminophenol in Polyphosphorsäure konnte die Benzoxazol-Gruppe in guten Ausbeuten aufgebaut werden²⁴⁷. Das Entfernen der Schutzgruppe lieferte das primäre Amin **54f**, das im letzten Schritt mit dem zuvor synthetisierten Mesylat **54c** alkyliert wurde (Abb. 2.46).

Im Gegensatz zur Benzoxazolyethylamin-Struktur **54f** (Abb. 2.46) konnte die analoge Benzimidazol-Verbindung **55a** in einem Schritt aus β -Alanin (**A**) durch direkte Cyclokondensation mit *o*-Phenylendiamin (**B**) in verdünnter Salzsäure gewonnen werden (Abb. 2.47)²⁴⁸.

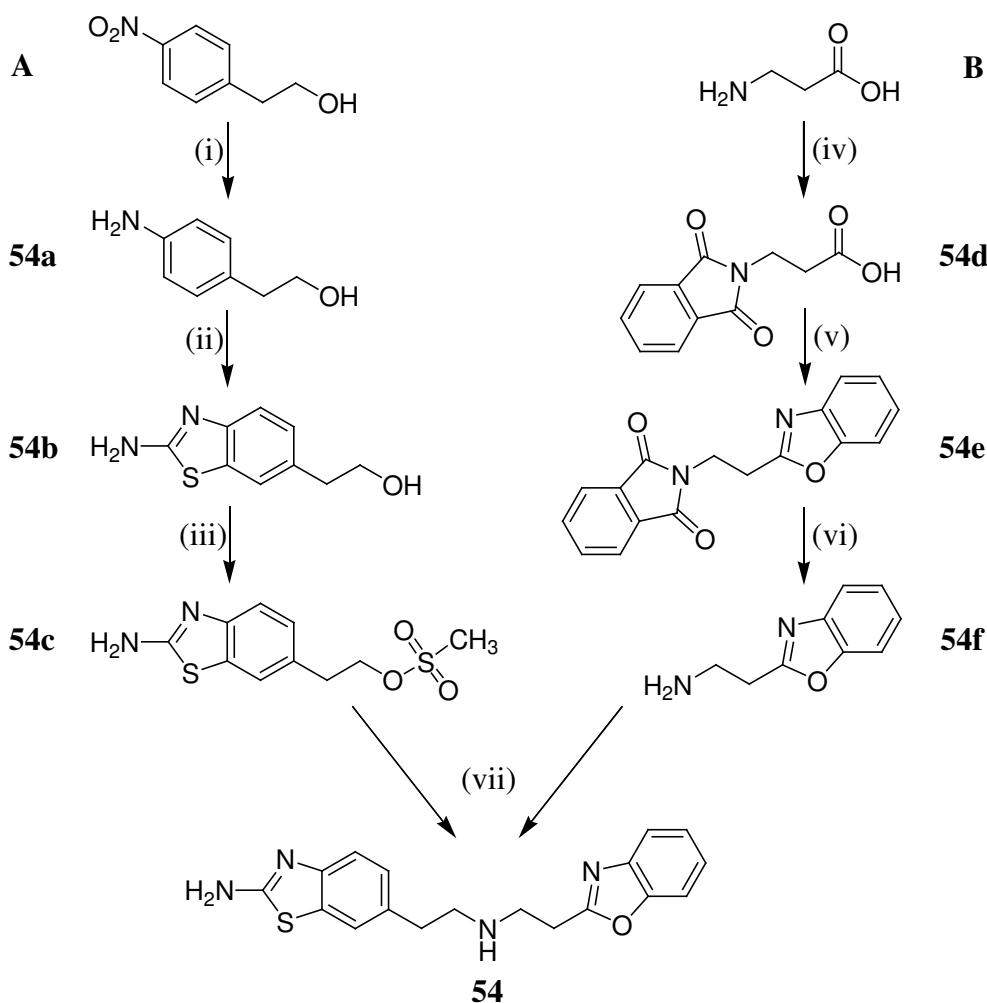


Abb. 2.46: Darstellung des Benzoxazol-Derivats **54**.

(i) 10% Pd/C, H₂ (3 bar), AcOH, MeOH, RT, 2 h. (ii) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h. (iii) Methansulfonylchlorid, TEA, DCM, 0 °C → RT, 1 h. (iv) Phthalsäureanhydrid, abs. Toluene, Wasserabscheider, Rückfluss, 5 h. (v) *o*-Aminophenol, Polyphosphorsäure, 180 °C, 1.5 h. (vi) Hydrazinhydrat, abs. MeOH, Rückfluss, 3 h. (vii) K₂CO₃, KI, abs. EtOH, Rückfluss, 15 h.

Vorheriges Schützen der Aminogruppe von **A** war nicht notwendig. Da die Alkylierung des primärenamins zu keinen ausreichenden Ausbeuten führte, wurde es mittels reduktiver Aminierung benzyliert (**55b**) und auf diese Weise für den nucleophilen Angriff an 4-Nitrophenethylbromid aktiviert (vgl. Abb. 2.20, Synthese der Verbindung **25**). Simultane Reduktion der aromatischen Nitrogruppe und Debenzylierung der tertiären Aminofunktion von **55c** mit Hilfe von Ammoniumformiat und 10% Palladium auf Aktivkohle sowie nachgeschaltetem Ringschluss zum 2-Aminobenzothiazol resultierte in Verbindung **55** als Endprodukt (Abb. 2.47).

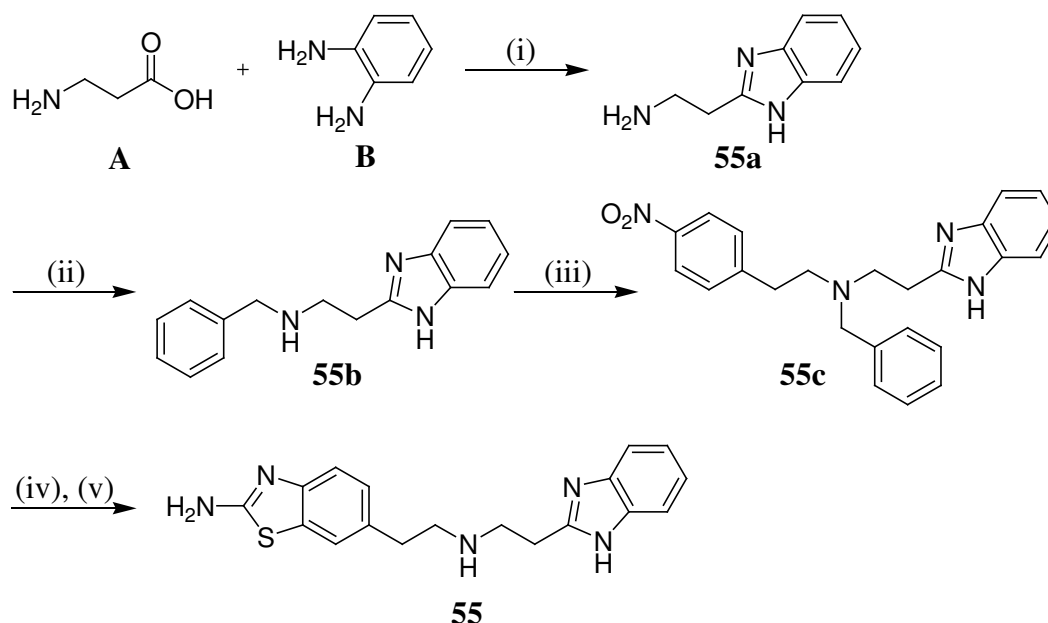


Abb. 2.47: Syntheseweg für die Darstellung des Benzimidazol-Derivats **55**.

(i) 5.5N Salzsäure, Rückfluss, 26 h. (ii) 1. Benzaldehyd, TEA, abs. MeOH, RT, 4 h; 2. NaBH₄, RT, 10 min. (iii) K₂CO₃, KI, abs. EtOH, Rückfluss, 15 h. (iv) 10% Pd/C, HCO₂NH₄, abs. MeOH, Rückfluss, 1 h. (v) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h.

Durch den formalen Austausch des Sauerstoffs im Benzoxazol **54** durch eine NH-Gruppe wurde eine cyclische Amidin-Struktur und damit ein zusätzliches basisches Zentrum geschaffen.

Um beispielhaft die Effekte von Substituenten am Fünfring des Ringsystems auf die NMDA-Rezeptor-Aktivität zu ermitteln und auf Grund der erwarteten leichten Zugänglichkeit wurde zusätzlich das Isoindolin-1,3-dion-Derivat **56** synthetisiert, das in einem Schritt durch Alkylierung des primären Amins **15a** (**FUBn 247**) mit dem kommerziell erhältlichen 2-(2-Bromethyl)phthalimid dargestellt werden konnte (Abb. 2.48). Die üblichen Reaktionsbedingungen führten jedoch durch mangelnde Reaktivität der Edukte bzw. wegen Bildung von Nebenprodukten zu nicht ausreichenden Ausbeuten, so dass diese vor allem im Hinblick auf die Reaktionstemperatur und -dauer sowie die Art des Lösungsmittels systematisch variiert werden mussten. Als günstigste Variante stellte sich letztlich die Durchführung in siedendem Acetonitril unter Zugabe von Kaliumcarbonat und einer katalytischen Menge Kaliumiodid für zehn Stunden heraus, wobei die Aminkomponente im 1,5-fachen Überschuss eingesetzt wurde. Selbst bei diesen optimierten Bedingungen war die Ausbeute (12% d. Th.) nicht befriedigend, lieferte aber dennoch ausreichend Produkt.

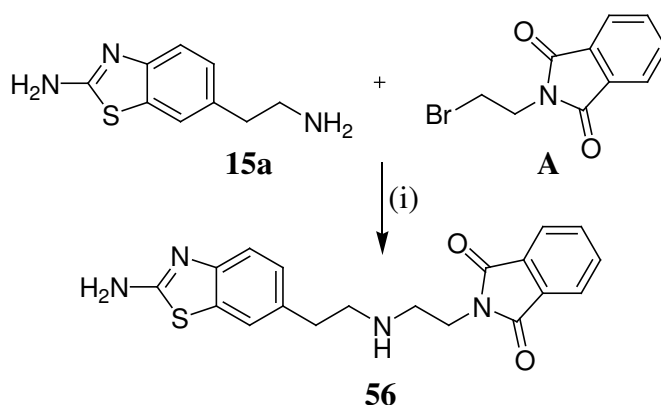


Abb. 2.48: Synthese der Isoindolindion-Verbindung **56**.

(i) K_2CO_3 , KI, abs. Acetonitril, Rückfluss, 10 h.

2.10 Synthese der Verbindungen mit rigidisiertem Spacer I

Durch Variation der Kettenlänge des Spacers I zwischen Benzothiazolring und sekundärer Aminofunktion durch NUSS et al.²¹⁷ konnte gezeigt werden, dass die Ethylenkette im Hinblick auf die NMDA-Rezeptor-Aktivität den optimalen Alkylspacer darstellt, was zur Leitstruktur **FUBn 293** führte.

Durch Einschränkung der Flexibilität dieser Spacerregion mittels Einführung einer Doppelbindung bzw. Rigidisierung sollte die Anzahl der möglichen Positionen des Aminstickstoffs im Raum auf Grund von Konformationsänderungen minimiert werden, um nähere Informationen zur Ausrichtung des Moleküls innerhalb der Bindungstasche sowie zur Lokalisation des zu Wasserstoffbrücken- bzw. Ionenbindung fähigen Zentrums zu bekommen.

2.10.1 Rigidisierung des Spacers I durch Einführung einer Doppelbindung

Um die Spacerlänge durch Einfuhr einer Doppelbindung nicht zu stark zu verkürzen und um die Basizität der Aminogruppe durch Delokalisierung der Elektronen des freien Elektronenpaares am Stickstoff nicht zu beeinträchtigen, wurde eine Propen-Kette als Spacervariante gewählt. Die Nitroverbindung **57a** war leicht durch reduktive Aminierung von 4-Nitrozimtaldehyd (**A**) mit 4-Phenylbutylamin zugänglich (Abb. 2.49). Hierfür war das Reduktionsmittel Natriumborhydrid geeignet, weil die Doppelbindung bei der Reaktion nicht reduziert wurde. Da die aromatische Nitrogruppe ebenfalls nicht reduktiv

angegriffen wurde, musste sie im Folgeschritt zum Amin umgesetzt werden. Dies wurde zum Schutz der Doppelbindung nicht wie üblich mittels Wasserstoffgas und Palladium-Katalysator sondern mit Eisen(II)sulfat unter ammoniakalischen Bedingungen durchgeführt²⁴⁹. Hierdurch konnte die ungesättigte Verbindung **57b** in exzellenten Ausbeuten erhalten werden. Finaler Ringschluss zum 2-Aminobenzothiazol lieferte das Endprodukt **57** (Abb. 2.49).

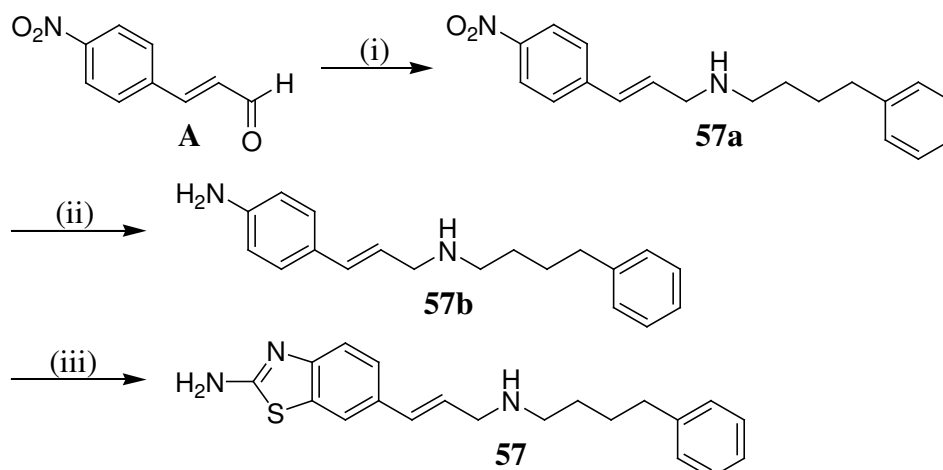


Abb. 2.49: Synthesesequenz zur Darstellung der Aminopropen-Verbindung **57**.

(i) 1. 4-Phenylbutylamin, abs. MeOH, RT, 4 h; 2. NaBH₄, RT, 10 min. (ii) FeSO₄ · H₂O, konz. NH₃-Lösung, H₂O, EtOH, 75 °C, 10 min. (iii) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h.

2.10.2 Dihydroindenthiazol-Derivate

Die Ausrichtung der sekundären Aminogruppe in Verbindung **57** (Abb. 2.49) ist durch Konformationsänderungen – bedingt durch die freie Drehbarkeit der Einfachbindung im Propenspacer – immer noch sehr variabel. Die Rigidisierung dieses Molekülteils zum Dihydroindenthiazol-Ringsystem beeinträchtigt dies, so dass die Freiheitsgrade der Aminogruppe in den Verbindungen **58** und **59** (Abb. 2.50 bzw. 2.51) deutlich eingeschränkt sind.

Verbindung **58** (Abb. 2.50) stellt die rigidisierte Form der Leitstruktur **FUBn 247** (Abb. 2.1) dar. Zur Darstellung musste zunächst die primäre Aminofunktion von Indan-2-amin (**A**) durch Acylierung geschützt werden (**58a**), bevor das Ringsystem selektiv in 5-Position nitriert werden konnte (**58b**). Nach Hydrolyse der Schutzgruppe wurde die eingeführte Nitrogruppe katalytisch reduziert. Überraschender Weise führte die anschließende Ringschlussreaktion nicht zu einem Isomerengemisch, wie man es auf Grund der beiden nicht äquivalenten *ortho*-Positionen im Anilin-Derivat **58d** erwarten würde, sondern selektiv zum gewünschten Endprodukt **58** (Abb. 2.50), das ¹H-NMR-spektroskopisch

leicht von seinem entsprechenden Stellungsisomer **B** anhand der Singulett-Signale der Protonen in 4- und 8-Position unterschieden werden konnte. Für die Bevorzugung der 6-Position in Struktur **58d** durch das angreifende Reagenz Dirhodan zu Beginn der elektrophilen Substitutionsreaktion ist vermutlich vor allem die sterische Abschirmung der 4-Position durch die benachbarte Methylengruppe des Fünfrings verantwortlich.

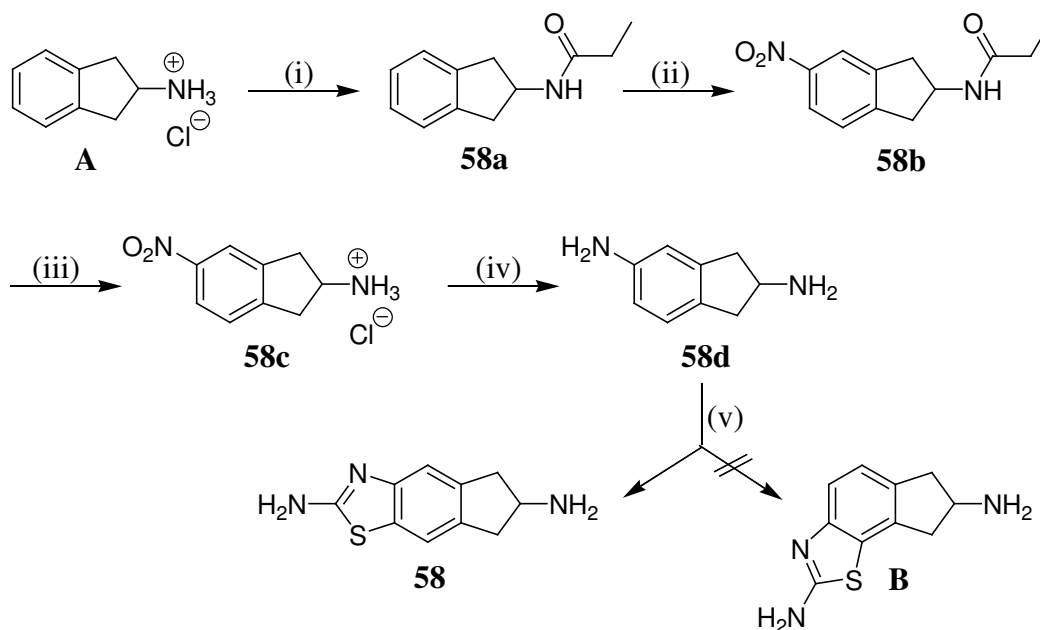


Abb. 2.50: Synthese des Dihydroindenothiazols **58**.

(i) Propionylchlorid, TEA, abs. THF, 0 °C → RT, 3.5 h. (ii) HNO₃ (rauchend), konz. H₂SO₄, H₂O, Nitromethan, 0 °C → RT, 3 h. (iii) 4M H₂SO₄, Dioxan, 0 °C → Rückfluss, 4 h. (iv) 10% Pd/C, H₂ (3 bar), AcOH, MeOH, RT, 1.5 h. (v) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h.

Ausgehend von der Zwischenverbindung **58c** (Abb. 2.50) konnte das entsprechende 4-Phenylbutylamin-Derivat **59** – ein rigidisiertes Analogon der Leitstruktur **FUBn 293** – anhand der bereits vorgestellten Synthesesequenz hergestellt werden (Abb. 2.51).

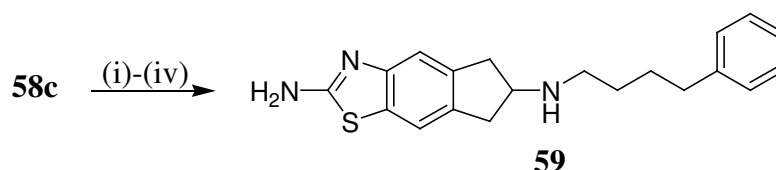


Abb. 2.51: Darstellung der Verbindung **59** aus **58a**.

(i) 4-Phenylbuttersäure, CDI, TEA, abs. THF, RT, 1 h. (ii) 10% Pd/C, H₂ (2 – 3 bar), AcOH, MeOH, RT, 1.5 h. (iii) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h. (iv) 1M Boran-THF-Komplex-Lösung, abs. THF, Rückfluss, 3.5 h → RT, 15 h.

2.10.3 Tetrahydrothiazoloisochinolin-Derivate

Die Integration des primären Stickstoffatoms von **58** (Abb. 2.50) in das Ringsystem sollte die Position der basischen Komponente noch deutlicher definieren und führte zur Entwicklung eines Tetrahydrothiazoloisochinolin-Ringsystems.

Die Synthese begann zunächst mit dem Aufbau des Dihydroisochinolin-1(2*H*)-ons **60b** (Abb. 2.52) nach einer Methode von DECKER²⁵⁰ ausgehend von Phenethylamin (**A**), das mit Chlorameisensäureethylester (**B**) zum Carbamat **60a** umgesetzt wurde. Durch Erhitzen in Phosphorylchlorid mit Phosphorpentoxid gelang der Ringschluss zu **60b** in moderater Ausbeute (40% d. Th.). Die anschließende Nitrierung verlief selektiv in 7-Position zum Zwischenprodukt **60c** (grauer Kasten, Abb. 2.52).

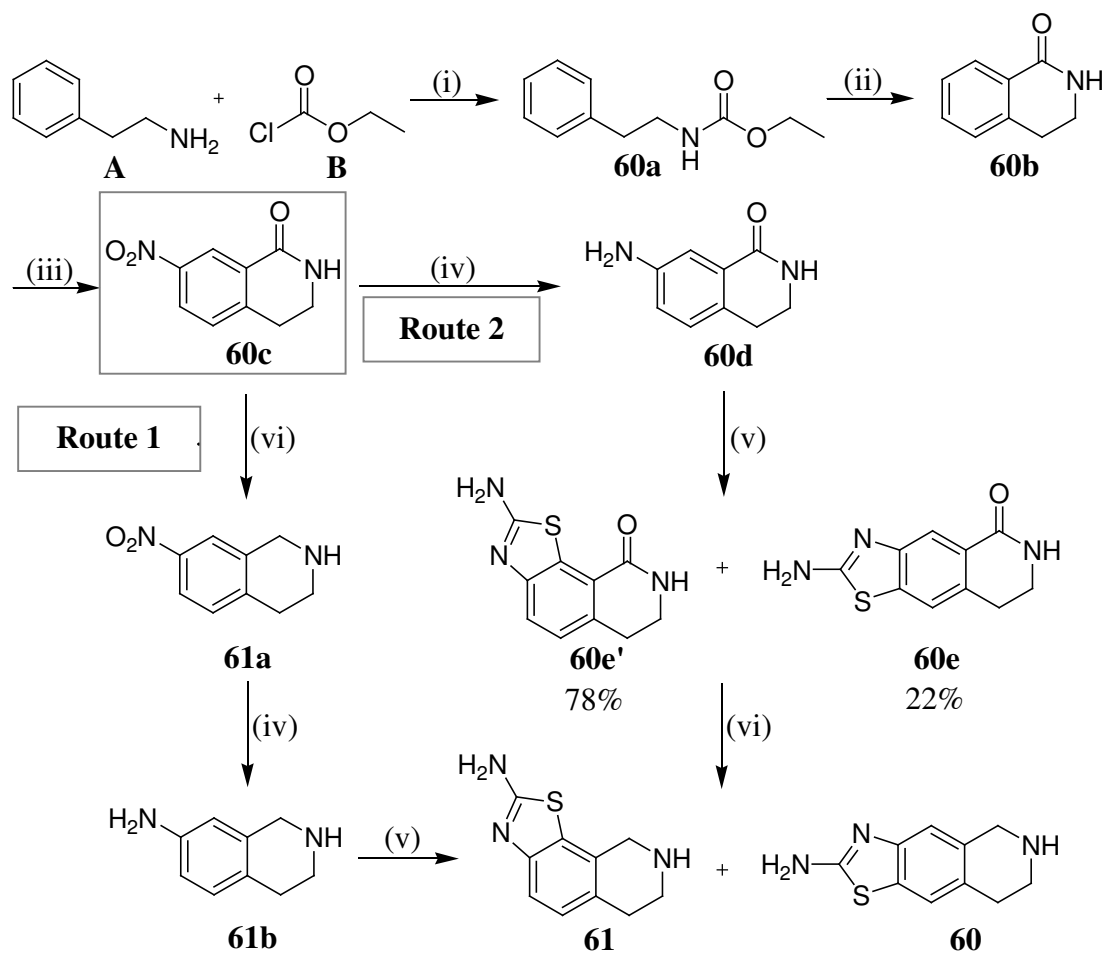


Abb. 2.52: Synthesefolge zur Herstellung der Tetrahydrothiazoloisochinoline **60** und **61**. (i) Abs. DEE, 0 °C → RT, 2 h. (ii) POCl₃, P₂O₅, Rückfluss, 2 h. (iii) HNO₃ (rauchend), konz. H₂SO₄, Nitromethan, -5 – 0 °C, 30 min. (iv) 10% Pd/C, H₂ (3 bar), AcOH, MeOH, RT, 1.5 h. (v) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h. (vi) 1M Boran-THF-Komplex-Lösung, abs. THF, Rückfluss, 6 – 8 h → RT, 15 h.

Ausgehend von Zwischenprodukt **60c** ergaben sich zwei mögliche Strategien zur Fortsetzung der Synthesesequenz, die sich nur in der Reihenfolge der entsprechenden Synthesestufen unterschieden. Wurde zuerst die Amidgruppe und dann die Nitrogruppe reduziert, führte der nachfolgende Ringschluss ausschließlich zum Produkt **61**, obwohl ein Isomerengemisch erwartet werden konnte (Route 1, Abb. 2.52). Vergleicht man den letzten Schritt mit dem der Synthese von **58** (Abb. 2.50), so hätte sogar ein Überschuss an Produkt

60 entstehen müssen. Hier scheinen elektronische Einflüsse gegenüber sterischen Effekten eine größere Rolle zu spielen.

Die Verbindung **61** wurde bereits 1989 von Girard et al. (Smith Kline & French Laboratories) im Rahmen der Entwicklung von Inhibitoren der Phenylethanolamin-*N*-methyltransferase beschrieben²⁵¹. Die Synthese gelang hier durch selektive Reduktion der Pyridin-Substruktur der entsprechenden Isochinolin-Vorstufe²⁵² mit Natriumcyanoborhydrid zum Tetrahydroisochinolin-Analogon in nur geringer Ausbeute (15% d. Th.).

Produkt **60** wurde über Route 2 erhalten, bei der zunächst die aromatische Nitrogruppe in Struktur **60c** reduziert wurde (Abb. 2.52). Der nun mögliche Ringschluss führte zum erwarteten Gemisch aus den Stellungsisomeren **60e** und **60e'**, obgleich sich die 8-Position im Vergleich zur 6-Position für den elektrophilen Angriff des Dirhodans auch hier als weitaus günstiger erwies, was zu ungleichen Produktanteilen zugunsten von **60e'** (78% gegenüber 22% **60e**) führte. Durch säulenchromatographische Aufreinigung konnte nur das Isomer **60e'** rein gewonnen werden, während **60e** noch mit seinem Isomer verunreinigt war. Das Mengenverhältnis konnte jedoch leicht aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Isomerengemisches erhalten werden, da die beiden Signale der aromatischen Protonen sich jeweils in Multiplizität (Singulett bzw. Dublett) und chemischer Verschiebung unterschieden. Nach Reduktion der Amidgruppen im Isomerengemisch gelang die chromatographische Auftrennung, so dass reines Produkt **60** isoliert werden konnte (Abb. 2.52).

2.11 Synthese der beidseitig rigidisierten Verbindung

Die Rigidisierung von beiden Spacern durch Integration von Indangerüsten lieferte Verbindung **62** (Abb. 2.53), die durch Kombination der Strukturen von **44** und **59** entwickelt wurde. Hierdurch wurden weitere Freiheitsgrade, die durch Drehung um Einfachbindungen in den Alkylketten der Spacer zustande kommen, eliminiert und gleichzeitig der Abstand zwischen den Moleküleenden verkürzt. Die Synthese gelang durch Acylierung der für die Darstellung von **58** (Abb. 2.50) benötigten Zwischenverbindung **58c** mit 2-Indanylessigsäure sowie den üblichen, bereits beschriebenen Folgeschritten (Abb. 2.53).

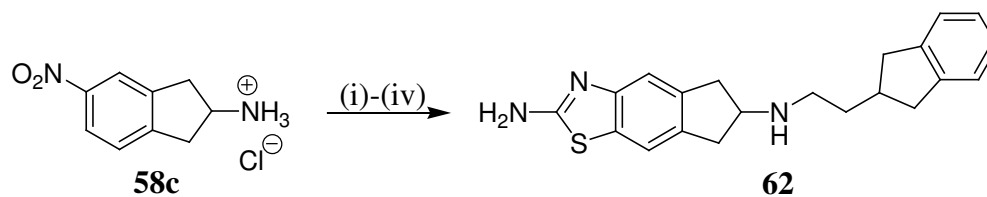


Abb. 2.53: Darstellung der beidseitig rigidisierten Verbindung **62**.

(i) 2-Indanylessigsäure, CDI, TEA, abs. THF, RT, 2.5 h. (ii) 10% Pd/C, H₂ (3 bar), AcOH, MeOH, RT, 2 h. (iii) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h. (iv) 1M Boran-THF-Komplex-Lösung, abs. THF, Rückfluss, 3.5 h → RT, 15 h.

2.12 Synthese der Amidin-Verbindungen

Merck&Co hatte mit ihrer Struktur **M** (s. Abb. 2.4) gezeigt, dass eine Amidinogruppe anstelle einer Aminofunktion als polare Gruppe ebenfalls zu hoch affinen NMDA-Rezeptorliganden führen kann. Daher wurden die Verbindungen **63** und **64** (Abb. 2.55) hergestellt, um zu überprüfen, welchen Einfluss der Austausch der sekundären Aminogruppe in Leitstruktur **FUBn 293** gegen eine Amidinogruppe auf die NMDA-Rezeptoraktivität hat.

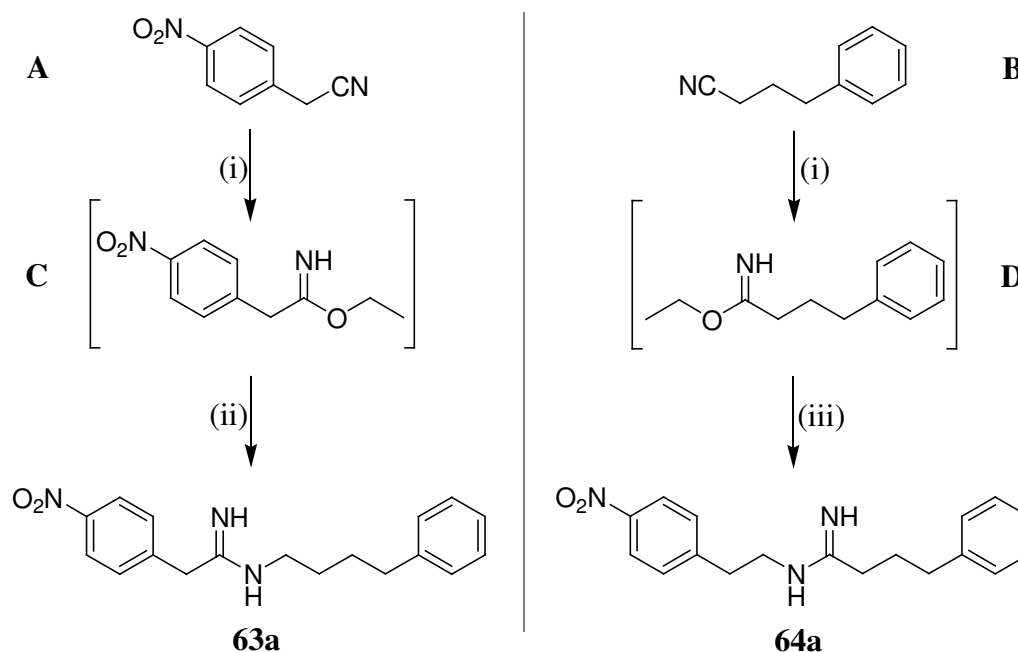


Abb. 2.54: Herstellung der Amidin-Zwischenprodukte **63a** und **64a**.

(i) abs. EtOH, HCl (g), 0 – 25 °C, 30 min. (ii) TEA, 4-Phenylbutylamin, abs. EtOH, RT, 4 h. (iii) TEA, 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid, abs. EtOH, RT, 4 h.

Die Amidin-Vorstufen **63a** und **64a** konnten aus den Nitrilen **A** bzw. **B** und dem entsprechenden primären Amin hergestellt werden. Dabei wurden die Nitrile durch Einleiten von HCl-Gas in die ethanolische Lösung im Eisbad zunächst in die Imidoester **C**

bzw. **D** überführt. In einer nucleophilen Substitutionsreaktion konnten diese durch Zugabe des entsprechendenamins zu den Amidinen **63a** bzw. **64a** umgesetzt werden (Abb. 2.54). Durch katalytische Reduktion der aromatischen Nitrogruppen und Ringschluss zur 2-Aminobenzothiazol-Struktur wurden die Endprodukte **63** und **64** erhalten (Abb. 2.55).

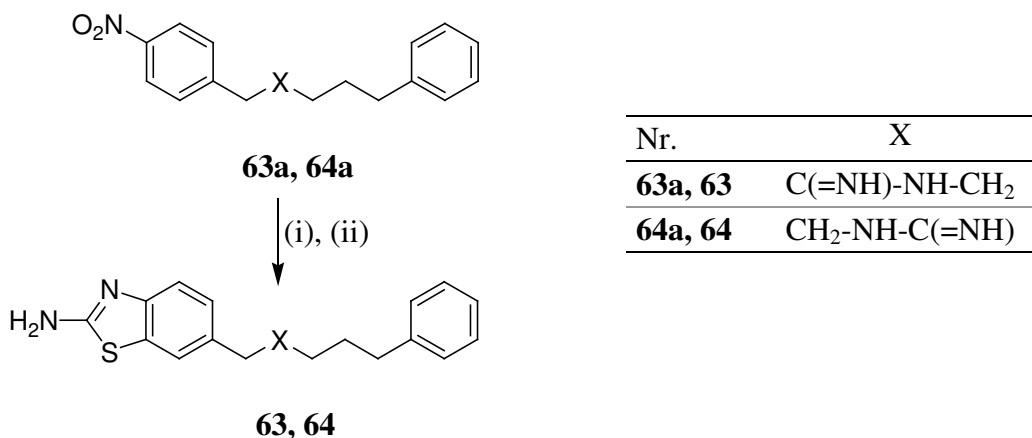


Abb. 2.55: Folgereaktionen zu den Amidin-Endprodukten **63** und **64**.

(i) 10% Pd/C, H₂ (3 bar), AcOH, MeOH, RT, 1.5 – 2 h. (ii) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h.

Die niedrigen Ausbeuten bei der Bildung der Amidinfunktion (25% d. Th. für **63a** bzw. **64a**) und beim Ringschluss (20% d. Th. für **63** bzw. 5% d. Th. für **64**) wurden nicht durch die Reaktionen an sich, sondern durch die hohe Hydrophilie und Polarität der Amidingruppe verursacht, die die säulenchromatographische Aufreinigung erschwerten. Bei Verwendung von mit Ammoniak gesättigtem Methanol im Fließmittelgemisch (DCM/MeOH) wurden nicht-stöchiometrische Mengen NH₃-Moleküle eingelagert, die auch durch mehrfaches Lösen der Substanz und Einengen im Vakuum nicht entfernt werden konnten. Der Verzicht auf Ammoniak im Fließmittel führte zu sehr langsamen Auswaschgeschwindigkeiten, so dass extrem geringe Säulenfüllhöhen (von 10 cm bis zu 0,7 cm) verwendet werden mussten. Da die Aufreinigung dadurch in ausreichenden Ausbeuten und Reinheiten gelang, wurde auf den Einsatz von kostenintensiven RP18-Säulen verzichtet.

2.13 Entwicklung von Fluoreszenzliganden

Für die Charakterisierung von Bindungsstellen und Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen ist die Entwicklung von pharmakologischen Werkzeugen unerlässlich. Hierzu zählen unter anderem hoch affine Fluoreszenzliganden, die nach Binden an den Rezeptor durch

Einstrahlen von Licht einer bestimmten Wellenlänge angeregt werden können (Absorption) und die aufgenommene Energie durch Abgabe von elektromagnetischer Strahlung einer bestimmten Wellenlänge wieder freigeben (Emission).

2.13.1 Synthese

Ein oft verwendetes Fluorophor ist die 2*H*-Isoindol-1-carbonitril-Gruppe²⁵³. Vorteil gegenüber vielen anderen Fluorophoren ist die geringe Größe, wodurch der Austausch gegen lipophile Gruppen (zum Beispiel Phenylgruppen) in der Leitstruktur im Vergleich zu stärker raumerfüllenden Strukturen unproblematischer ist. Nachteilig sind die geringen Wellenlängen der Absorptions- bzw. Emissionsmaxima zu bewerten. Für das Emissionsmaximum sind Wellenlängen im Bereich des sichtbaren Lichts (> 400 nm) wünschenswert, die mit dieser Art Fluorophor nicht erreicht werden.

In Abb. 2.56 ist die Synthese der Fluoreszenzliganden **65** bis **67** dargestellt. Hier wurde formal die Phenylgruppe in Leitstruktur **FUBn 293** gegen das Fluorophor ausgetauscht. Da der lipophile Rest dabei leicht vergrößert wurde, sollte durch Variation der Kettenlänge die Spacerlänge optimiert werden.

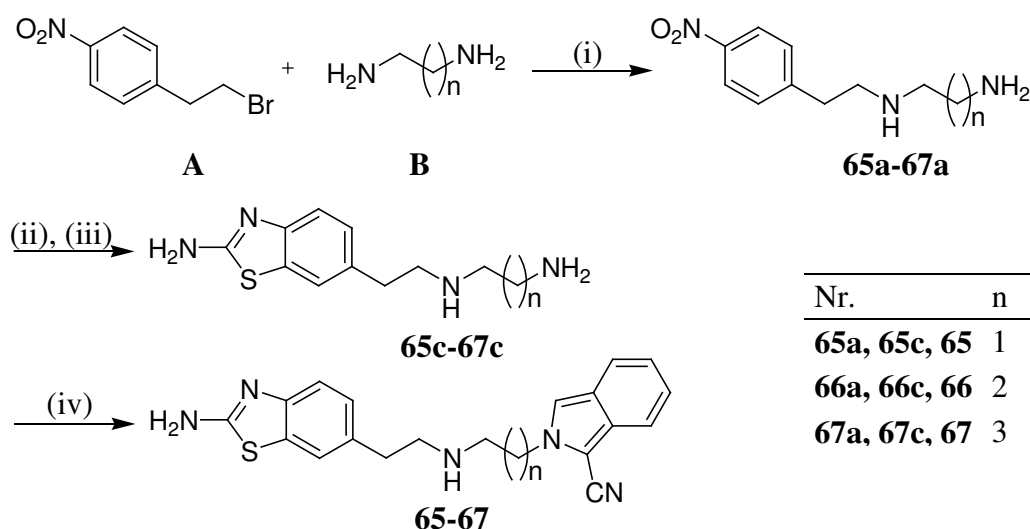


Abb. 2.56: Synthese der Fluoreszenzliganden **65**, **66** und **67**.

(i) KI, abs. EtOH, Rückfluss, 15 h. (ii) 10% Pd/C, H₂ (3 bar), AcOH, MeOH, RT, 1.5 – 2 h. (iii) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h. (iv) Na₂B₄O₇, NaCN, *o*-Phthaldialdehyd, MeOH, RT, Lichtausschluss, 5 – 15 h.

Die Synthesefolge wurde so geplant, dass das lichtempfindliche Fluorophor erst im letzten Schritt aufgebaut wurde (Abb. 2.56). Durch Alkylierung des entsprechenden Diamins **B** mit 4-Nitrophenethylbromid (**A**) sowie Reduktion der Nitrogruppe und Ringschluss mit Hilfe von Kaliumthiocyanat und Brom wurden die Zwischenprodukte **65c** bis **67c** in guten

Ausbeuten erhalten. Anschließend erfolgte die Generierung der 2-Cyanoisindol-Struktur durch cyclische Kondensation der primären Aminofunktion mit *o*-Phthaldialdehyd und Natriumcyanid unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur. Der pH-Wert wurde durch Zugabe der Puffersubstanz Natriumtetraborat bei Werten über 7 gehalten. Die Anwesenheit von weiteren nucleophilen Aminogruppen im jeweiligen Edukt führte zur Bildung von zahlreichen, hauptsächlich dunkel gefärbten Nebenprodukten, wodurch die Aufreinigung des ausgefällten Rohprodukts mittels Kieselgelsäule notwendig wurde.

2.13.2 Fluoreszenzeigenschaften

Stellvertretend für die oben beschriebene Gruppe der Fluoreszenzliganden wurden Absorptions- und Emissionsdaten von Verbindung **67** ermittelt. Dazu wurde eine 10^{-4} M Lösung von **67** in wasserfreiem Ethanol hergestellt und an einem Aminco-Bowman-Spektrometer vermessen (Abb. 2.57).

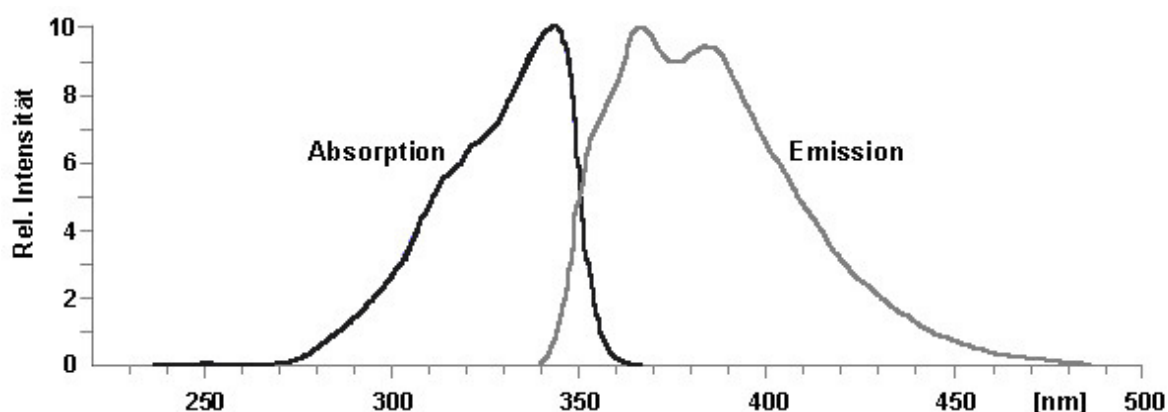


Abb. 2.57: Fluoreszenzspektrum der Verbindung **67**.

Neben einem Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 343 nm wurden zwei Emissionsmaxima (366 nm bzw. 383 nm) beobachtet, die erwartungsgemäß im oberen Bereich von ultraviolettem Licht zu finden sind.

2.14 Synthese der Ether-Verbindungen

Intregation eines Sauerstoffatoms in den Spacer II sollte einerseits die Polarität der lipophilen Seitenkette erhöhen, um die Affinität zu physiologischen Strukturen zu vermindern, die lipophile Verbindungen bevorzugen (zum Beispiel CYP-Enzyme),

andererseits weitere Möglichkeiten zur Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen schaffen.

2.14.1 Naphthyloxy-Derivate

Durch formales Einfügen einer Etherbrücke in die Naphthalen-Derivate **41** und **42** (Abb. 2.35) wurden die Naphthyloxyethylamine **68** und **69** erhalten (Abb. 2.58). Die Etherfunktion musste hierfür nicht synthetisch generiert werden, da die entsprechenden Naphthyloxyessigsäuren **A** bzw. **B** kommerziell erhältlich waren. Die Endprodukte waren so durch die gewohnte vierstufige Sequenz zugänglich (Abb. 2.58).

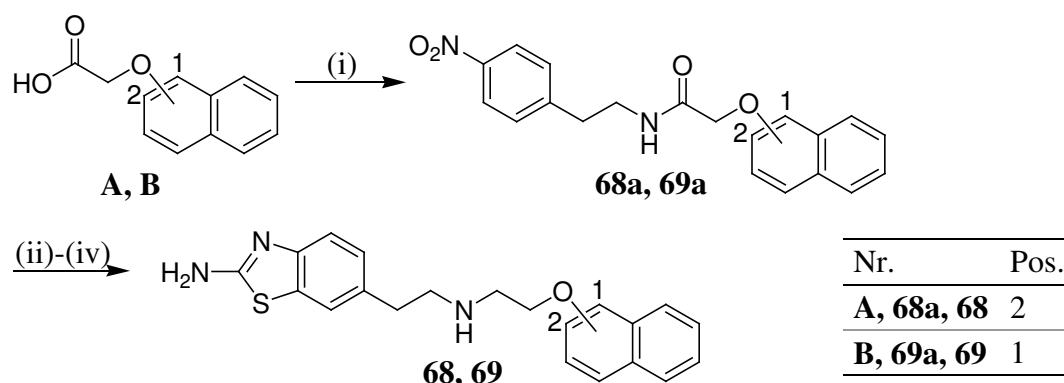


Abb. 2.58: Synthese der Naphthyloxyethylamin-Derivate **68** und **69**.

(i) 1. CDI, abs. THF, RT, 30 min; 2. 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid, TEA, RT, 1.5 – 2 h. (ii) 10% Pd/C, H₂ (2 – 3 bar), AcOH, MeOH, RT, 2 h. (iii) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h. (iv) 1M Boran-THF-Komplex-Lösung, abs. THF, Rückfluss, 4 h → RT, 15 h.

2.14.2 Benzyloxybenzyl-Derivat 70

Das Benzyloxybenzyl-Derivat **70** wurde von der Biphenylstruktur der Verbindung **48** (Abb. 2.40) abgeleitet.

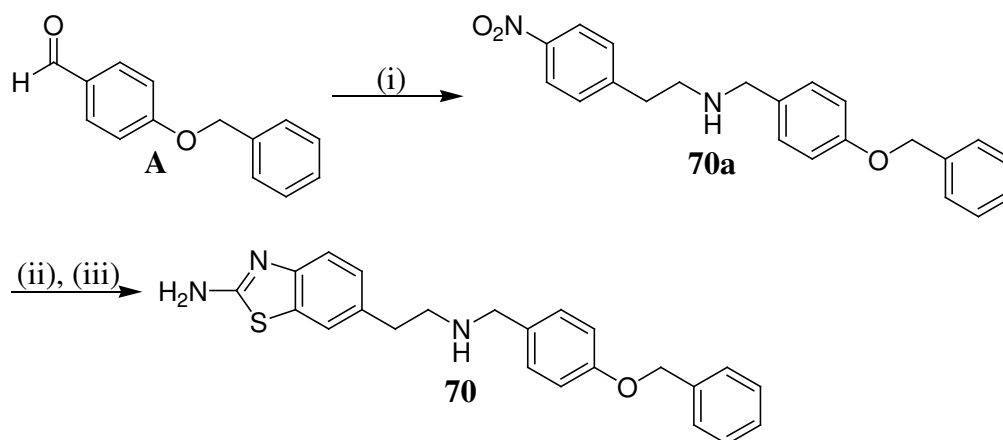


Abb. 2.59: Darstellung des Benzyloxybenzylamins **70**.

(i) 1. 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid, TEA, abs. MeOH, RT, 4 h; 2. NaBH₄, RT, 10 min. (ii) FeSO₄·H₂O, konz. NH₃-Lösung, H₂O, EtOH, 75 °C, 10 min. (iii) KSCN, Br₂, AcOH, 0 °C → RT, 15 h.

Wie schon bei den Naphthyloxy-Derivaten konnte auch hier die Ether-Partialstruktur als Ausgangsmaterial käuflich erworben werden. Statt der Carbonsäure wurde hier der Aldehyd **A** gewählt, da so die Synthesefolge um einen Schritt verkürzt werden konnte (Abb. 2.59). Durch reduktive Aminierung wurde zunächst das sekundäre Amin **70a** in sehr guter Ausbeute (84% d. Th.) erhalten. Da die katalytische Reduktion der aromatischen Nitrogruppe mit Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoffgas zur *O*-Debenzylierung von **70a** führte, musste hier auf die Reduktionsalternative mit Eisen(II)sulfat zurückgegriffen werden (vgl. Verbindung **57**, Abb. 2.49). Abschließende Cyclisierung führte zum 2-Aminobenzothiazol-Produkt **70** (Abb. 2.59).

2.14.3 Benzhydryloxy-Derivat **71**

Verschiedene Diphenylalkylderivate wurden in Kapitel 2.4 vorgestellt. Das Einfügen einer Etherbrücke in den Alkylspacer der Verbindung **17** (Abb. 2.12) führte zur Benzhydryloxy-Struktur **71** (Abb. 2.61). Die Darstellung gelang über eine im sauren Milieu durchgeführte Ethersynthese (Abb. 2.60)²⁵⁴. Hierbei macht man sich zunutze, dass das nach Protonierung der Alkoholfunktion (**B**) von Diphenylcarbinol (**A**) und anschließender Dehydratisierung entstehende Carbokation **C** durch Mesomerie stabilisiert wird (**D**).

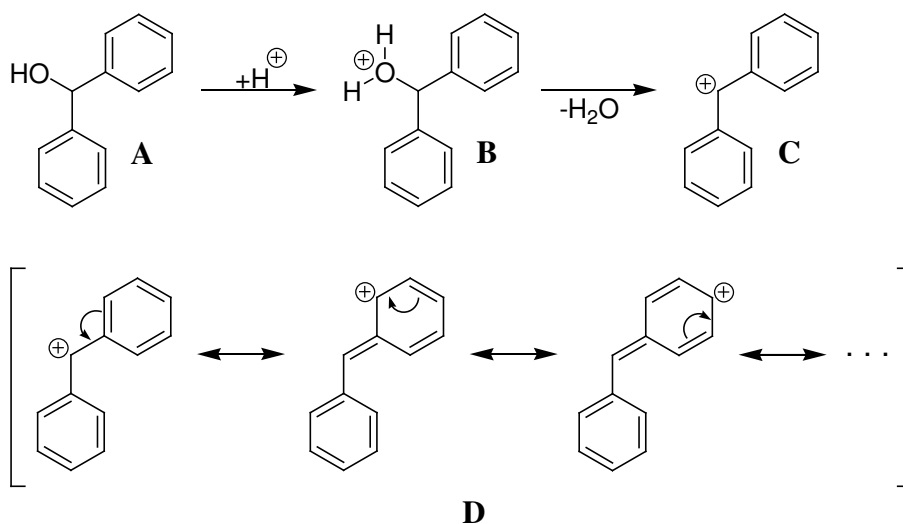


Abb. 2.60: Entstehung und Mesomeriestabilisierung des Carbokations **C**.

Im nächsten Schritt kann ein freies Elektronenpaar der Hydroxylgruppe vom Reaktionspartner 2-Bromethanol nucleophil am Carbeniumion **C** unter Bildung des Ethers **71a** (Abb. 2.61) angreifen. Demnach verläuft die Reaktion nach einem klassischen $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus.

Die Ausbeuten schwankten auffällig bei Variation der Reaktionstemperatur. So wurde bei Temperaturen unter 70 °C sowie über 90 °C nur wenig gewünschtes Produkt erhalten (< 10% d. Th.). Zu geringe Energiezufuhr scheint für die Eliminierungsreaktion zu Carbokation **C** nicht auszureichen, während zu hohe Temperaturen zur Eliminierung von Bromwasserstoff aus dem bereits gebildeten Produkt **71a** führen könnte. Die besten Ausbeuten wurden in einem Temperaturbereich von 80 bis 90 °C erhalten (32% d. Th.). Neben der Temperatur war auch die Reaktionszeit entscheidend. Der Produktanteil nahm nach etwa einer Stunde zugunsten des Eliminierungsprodukts wieder ab.

Das Zwischenprodukt **71a** konnte erfolgreich zur Alkylierung von Verbindung **15a** (**FUBn 247**) verwendet werden, wobei das Amin in zweifachem Überschuss eingesetzt wurde, um mögliche Doppelalkylierungen zu minimieren. Die zweistufige Synthesesequenz ist in Abb. 2.61 dargestellt (die Darstellung von **15a** wurde bereits in Kapitel 2.4, Abb. 2.13 beschrieben).

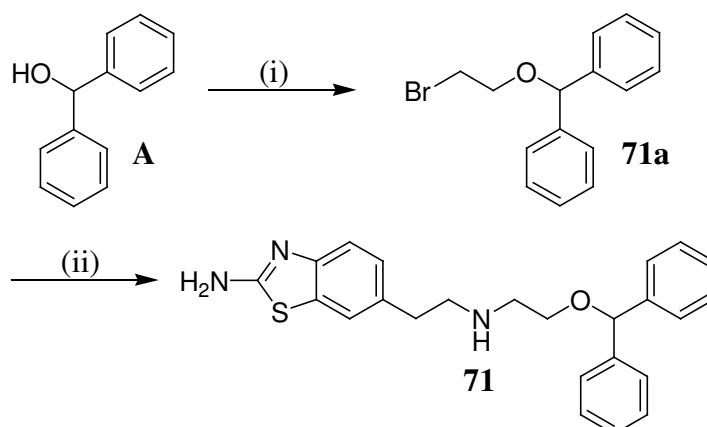


Abb. 2.61: Synthese des Benzhydryloxyethylamins **71**.

(i) 2-Bromethanol, konz. H_2SO_4 , Toluol, 80 – 90 °C, 1 h. (ii) **15a** (Abb. 2.13), K_2CO_3 , KI, abs. EtOH, Rückfluss, 15 h.

2.14.4 ST-562-Analoga und Radioligand-Entwicklung

Im Hinblick auf die sehr gute NMDA-Rezeptoraktivität der von GRIFFIN et al.²¹⁸ entwickelten Leitstruktur **ST-562** (Abb. 2.2) wurden auf Grund der leichten Zugänglichkeit von Benzylalkylethern verschiedene homologe Verbindungen hergestellt, da die Alkylkette zwischen der sekundären Aminofunktion und des Ethersauerstoffs bisher noch nicht optimiert wurde.

Zu den in Kapitel 2.12 genannten pharmakologischen Werkzeugen zur Charakterisierung von Ligand-Rezeptor-Interaktionen gehören neben Fluoreszenz- auch potente Radioliganden, die zum Beispiel mit ^{125}I markiert sind. Da die in 2-, 3- und 4-Position

iodierten Benzylalkohole kommerziell erhältlich sind, wurden zusätzlich zu den nicht-iodierten Benzylethern auch die potentiellen, „kalten“ Radioliganden hergestellt. Auch hier wurde der Alkylspacer jeweils in der Länge variiert.

Für die Synthese der Benzyloxyalkylbromid-Zwischenprodukte **72a** bis **83a** (Abb. 2.63) wurden zwei verschiedene Varianten der Etherdarstellung verwendet. Die zunächst benutzte Phasen-Transfer-Methode mit Hilfe von Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in Natronlauge²⁵⁵ scheiterte bei der Darstellung der entsprechenden Benzyloxyethylbromide wahrscheinlich auf Grund der zu kurzen lipophilen Ethylenkette. Hier fand die „saure“ Variante, die im vorherigen Kapitel beschrieben wurde, Anwendung, die zu ausreichenden Produktausbeuten führte. Allerdings wurden mit dem *m*-substituierten Iodbenzylalkohol auffällig weniger Produkt (5% **74a**) erhalten als mit den *o*- oder *p*-substituierten Edukten (26% **73a** und 33% **75a**). Daraus lässt sich schließen, dass die bei der Reaktion entstehenden Carbokationen unterschiedliche Stabilitäten aufweisen. Das *o*- und das *p*-Iodbenzylkation werden durch den Iodsubstituenten jeweils besser stabilisiert als das *m*-Analogon, da die positive Ladung durch den +M-Effekt ausgeglichen und dadurch eine weitere mesomere Grenzformel formuliert werden kann.

Da das unsubstituierte Zwischenprodukt **72a** (Abb. 2.62) ebenfalls in höherer Ausbeute (32%) erhalten wurde, scheint der *meta*-ständige Iodsubstituent nicht einen schwächer aktivierenden sondern sogar einen deaktivierenden Einfluss auf die Reaktion zu haben.

Die Ethersynthese im sauren Milieu lieferte bei der Herstellung der Propyl-Analoga allerdings zum Teil nicht akzeptable Ausbeuten (< 5%), so dass erneut die „basische“ Variante herangezogen wurde, die hier zu weitaus besseren Ergebnissen führte. Bei der längeren lipophilen Kette gelingt die Anreicherung der Edukte in der Phasengrenze. Diese Annahme wurde durch die moderate Steigerung der Ausbeuten bei weiterer Kettenverlängerung noch bestärkt. Als lipophile Phase diente hier ein fünf- bis sechsfacher Überschuss des verwendeten Dibromalkans. Die hydrophile Phase bildete eine konzentrierte Lösung von Natriumhydroxid in Wasser. Nach Deprotonierung des Benzylalkohols in der wässrigen Phase erfolgte eine S_N2-Reaktion mit dem entsprechenden Dibromalkan. Der Phasentransfer wurde durch Tetrabutylammoniumhydrogensulfat ermöglicht.

Nach Herstellung der Zwischenprodukte **72a** bis **83a** aus dem entsprechenden Bromalkylalkohol bzw. Dibromalkan **A** und dem unsubstituierten bzw. mit Iod

substituierten Benzylalkohol **B** erfolgte die Alkylierung von **15a** (FUBn **247**) wie oben beschrieben (Abb. 2.63).

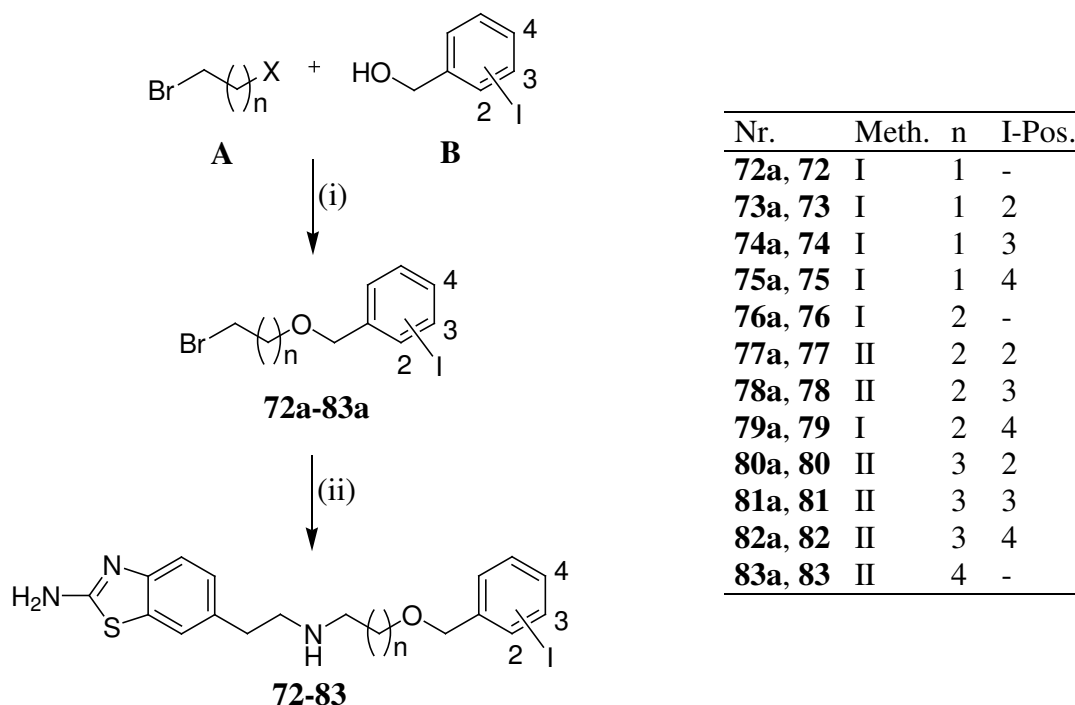


Abb. 2.62: Synthese der Benzylether **72 – 83**.

(i) *Methode I:* X = OH, konz. H₂SO₄, Toluol, 60 – 90 °C, 30 min – 2.5 h. *Methode II:* X = Br, TBAHS, NaOH, H₂O, RT, 15 – 20 h. (ii) **15a**, K₂CO₃, KI, abs. EtOH, Rückfluss, 15 h.

2.15 Diskussion des chemischen Teils

Ausgehend von ausgewählten Leitstrukturen wurde eine Vielzahl von ähnlichen Zielverbindungen mit substituierter Benzothiazol-Substruktur synthetisiert, die mittels verschiedener Methoden bzw. Methodenvariationen zugänglich waren. Neben Amidierungsreaktionen mit Hilfe von unterschiedlichen Kopplungsreagenzien spielten *N*- und *O*-Alkylierungen, (katalytische) Reduktionen sowie die Synthese von verschiedenartigen Heterobi- und -tricyclen die größte Rolle. Die Ausbeuten wurden in der Regel nicht optimiert, da der Strukturvarianz eine größere Bedeutung zugesprochen wurde als der Höhe der jeweiligen Ausbeute. Die Endprodukte wurden entweder in fester Form isoliert oder mit Oxalsäure bzw. Maleinsäure in das entsprechende Salz überführt. Die erhaltenen Feststoffe wurden anschließend verschiedenen pharmakologischen Testungen unterzogen.

3 Pharmakologischer Teil

3.1 Allgemeine Angaben

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden in einem funktionellen *In-vitro*-Test auf Aktivität am NMDA-Rezeptor des NR2B-Subtyps getestet, wobei die Freisetzung von mit Tritium markiertem Noradrenalin an noradrenergen Synaptosomen von Ratten quantitativ erfasst wurde (s. Abschnitt 3.1.1). Zusätzlich wurden vielversprechende Substanzen bezüglich ihrer Wirkung im lebenden Organismus mit Hilfe eines *In-vivo*-Testsystems (s. Abschnitt 3.1.2) und hinsichtlich Selektivität und Toxizität mittels verschiedener *In-vitro*-Testmodelle (s. Abschnitt 3.1.3) charakterisiert. In Tabelle 3.1 sind die verwendeten Testmodelle zusammengefasst. Die jeweiligen Versuchsbedingungen werden in Abschnitt 5.2 näher erläutert.

Tab. 3.1: Übersicht über die verwendeten Testmodelle.

Rezeptor/ Zielstruktur	Spezies	Expressions- umgebung	Gemessener Effekt	Kenngroße
<i>in vitro</i>				
NMDA	Ratte	Hippo- campus	[³ H]-NA-Freisetzung	EC ₅₀ , i.a.; IC ₅₀
Noradrenalin				
α ₁	Mensch	HEK 293	[³ H]-Prazosin-Verdrängung	K _i
Dopamin				
D ₂	Mensch	CHO	[³ H]-Spiperon-Verdrängung	K _i
D ₃	Mensch	CHO	[³ H]-Spiperon-Verdrängung	K _i
Histamin				
H ₃	Mensch	HEK 293	[¹²⁵ I]-Iodproxifyfan-Verdrängung	K _i
hERG	Mensch	HEK 293	[³ H]-Dofetilid-Verdrängung (bzw. Patch-Clamp-Methode)	K _i bzw. %
CYP 450- Enzyme	Mensch	Sf9	Hemmung im Vergleich zu spezifischen Inhibitoren	%
<i>in vivo</i>				
NMDA	Maus	Gehirn	Hyperaktivität	%

Die pharmakologischen Tests wurden sämtlich im Arbeitskreis von Herrn Dr. J.-M. Arrang an der *Unité de Neurobiologie et Pharmacologie Moléculaire, Centre Paul Broca de l'INSERM* in Paris bzw. bei *Bioprojet-BIOTECH* in Rennes durchgeführt. Durch den Wechsel des Arbeitskreises von Paris nach Rennes und der gleichzeitig durchgeführten Modifizierung des *In-vitro*-Testmodells zur Bestimmung der NMDA-Rezeptoraktivität (s. Abschnitt 3.1.1 und 5.2) wird im Folgenden zwischen „alten“ und „neuen“ Aktivitätsdaten unterschieden, da durch *Crossover*-Studien keine kongruenten Ergebnisse ermittelt werden konnten. Zu diesem Zweck werden die aus dem älteren Testsystem stammenden Daten in der vorliegenden Arbeit mittels kursiver Schrift kenntlich gemacht. Auf mögliche Ursachen, die für die heterogenen Ergebnisse verantwortlich sein könnten, wird im nächsten Abschnitt näher eingegangen.

Zu den EC_{50} - bzw. IC_{50} - sowie den K_i -Werten wird jeweils – wenn vorhanden – der entsprechende SEM („standard error of the mean“) angegeben.

3.1.1 *In-vitro*-Testmodell zur Bestimmung der [³H]NA-Freisetzung

Die Anwesenheit von NMDA-Rezeptoren auf noradrenergen Nervenendigungen des Hippocampusgewebe von Rattenhirnen – einer Region mit hoher Dichte an NMDA-Rezeptoren des NR2B-Subtyps – wurde erstmals von PITTALUGA und RAITERI²⁵⁶ beschrieben. Die präsynaptisch lokalisierten NMDA-Rezeptoren bewirkten nach Aktivierung eine von der NMDA-Konzentration abhängige Freisetzung des Neurotransmitters Noradrenalin. Zusätzlich zum Agonisten NMDA war die Anwesenheit des Koagonisten Glycin erforderlich. Die Wirkung konnte durch selektive Antagonisten der Glutamat- (D-AP5) bzw. der Glycinbindungsstelle (7-Chlorkynurensäure) sowie durch den Kanalblocker MK-801 aufgehoben werden. Ferner wurde die [³H]Noradrenalin-Freisetzung durch Mg^{2+} -Ionen blockiert und war unabhängig von Strychnin. All diese Beobachtungen zusammengenommen sprechen eindeutig für die Anwesenheit von präsynaptischen NMDA-Rezeptoren.

In Anlehnung an die Arbeit von PITTALUGA und RAITERI beruht das verwendete *In-vitro*-Testmodell zur Bestimmung der NMDA-Rezeptoraktivität der hergestellten Verbindungen auf der Messung der Freisetzung von [³H]Noradrenalin an Synaptosomen des Hippocampusgewebe männlicher Wistar-Ratten. Messparameter war dabei die freigesetzte Radioaktivität, die nach Inkubation mit [³H]NA sowie NMDA zusammen mit der jeweiligen Testsubstanz als Zählrate pro Minute und Milligramm Protein erhalten wurde.

Als Medium wurde eine magnesiumfreie Krebs-Ringer-Lösung verwendet. Zu jeder Probe wurden außerdem konstante Konzentrationen an Glycin und Thioperamid (Paris) bzw. Ciproxifan (Rennes) gegeben. Letztere dienten als selektive H₃-Rezeptorantagonisten zur Maskierung von eventuell durch Bindung an Histamin-H₃-Rezeptoren ausgelösten Effekten, da dieser Rezeptortyp ebenfalls präsynaptisch an betreffenden Synaptosomen zu finden ist. Als Vergleichsgrößen wurden die jeweiligen EC₅₀- bzw. IC₅₀-Werte basierend auf der Differenz der gemessenen Effekte von NMDA (200 µM) mit und ohne Zusatz der Testsubstanz bestimmt. Der EC₅₀-Wert stellt ein Maß für die agonistische Aktivität eines Liganden dar, während der IC₅₀-Wert die hemmende Eigenschaft eines Antagonisten beschreibt. Die bei partiellen Agonisten angegebene intrinsische Aktivität (i.a.) in Prozent bezieht sich auf den vollen Agonisten **FUBn 207**²⁵⁷, dessen Aktivität als 100%-Wert festgelegt wurde. Für Werte i.a. ≥ 20% konnte der jeweilige EC₅₀-Wert bestimmt werden. Wie bereits erwähnt, wurde das Testmodell während der praktischen Phase dieser Doktorarbeit modifiziert, so dass die Ergebnisse einiger Verbindungen aus dem alten Testsystem (INSERM, Paris) stammen, während der Hauptanteil aus dem neuen Modell (Bioprojet-BIOTECH, Rennes) erhalten wurde. Bezüglich aussagekräftiger Struktur-Wirkungsbeziehungen sind diese Daten jeweils nur unter Vorbehalt vergleichbar, da in *Crossover*-Studien teilweise erhebliche Abweichungen (i.A. um den Faktor 3 bis 6) in den Aktivitäten festgestellt wurden, wobei diejenigen Aktivitäten, die mittels neuem Testsystem bestimmt wurden, in der Regel geringer ausgeprägt waren. Die folgende Tabelle fasst die grundlegenden Änderungen von Modellparametern zusammen.

Tab. 3.2: Vergleich von altem und neuem Testsystem bezüglich modifizierter Parameter.

Parameter	INSERM (Paris)	Bioprojet (Rennes)
Testbehältnisse	Röhrchen (<i>Tubes</i>)	96-Well-Mikroplatten
[³ H]NA-Freisetzungszeit [min]	3	5
Testvolumen [µL]	500	250
Reaktionsabbruch durch	Zentrifugation	Filtration
Detektion der Radioaktivität in	Phiolen (5 mL)	96-Well-Mikroplatten (200 µL)

Ziel der durchgeführten Modifikationen war, die *Screening*-Leistung des Testmodells bei gleichzeitiger Beibehaltung der Rattenspezies und Synaptosomenkonzentration zu erhöhen.

Dabei war es nötig, das Testvolumen soweit zu erniedrigen, dass der Gebrauch von 96-Well-Mikroplatten möglich wurde. Gleichzeitig wird mit letzteren aber auch eine geringere Temperatur während der Testdurchführung erreicht, was vermutlich für die unterschiedlichen Ergebnisse, die bei der Messung von ein und derselben Substanz in den verschiedenen Testmodellen erhalten wurden, verantwortlich ist. Ausschlaggebend ist hierbei, dass der NA-Freisetzungsprozess ATP-abhängig ist und ATP-abhängige Prozesse wiederum von der Temperatur abhängen, wobei das Optimum bei einer Umgebungstemperatur von 37 °C liegt. Geringere Temperaturen haben eine Reduktion der Aktivität zur Folge, so dass die verminderten Aktivitätswerte, die beim modifizierten Testmodell erhalten wurden, plausibel erscheinen. Als weitere Ursachen kommen geringfügige Abweichungen bezüglich anderer Parameter wie Proteinkonzentration, Kinetik und Detektion von Tritium in kleineren Mengen in Frage.

3.1.2 *In-vivo*-Testmodell (MK-801-induzierte Hyperaktivität)

Eine Verbindung, die im *In-vitro*-Test vielversprechende Aktivität am NMDA-Rezeptor gezeigt hatte, wurde zusätzlich im Tiermodell auf ihre *In-vivo*-Wirksamkeit getestet. Dabei wurde die Hemmung der durch die Gabe des nicht-kompetitiven NMDA-Rezeptorantagonisten MK-801 (Dizocilpin, s. Abb. 1.11, Abschnitt 1.2.5.2) induzierten motorischen Hyperaktivität von Mäusen bei verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz gemessen²⁵⁸.

MK-801 vermag die Krampfanfälle auslösende Wirkung von NMDA in Mäusen aufzuheben und verursacht bei alleiniger Gabe dosisabhängig komplexe motorische Syndrome wie zum Beispiel einen erhöhten Fortbewegungsdrang. Daher eignet sich diese Verbindung als Modellsubstanz zur gezielten Induktion von motorischer Hyperaktivität.

Für die Messung der motorischen Aktivität wurden die Mäuse bereits 50 bis 60 Minuten vor Gabe der Testsubstanz in dem mit Bewegungsmeldern ausgestatteten Aktimeter-Käfig platziert, um eine gewisse Gewöhnung zu erreichen. Nach intraperitonealer Applikation der in einem physiologischen Medium gelösten Testsubstanz wurde zehn Minuten gewartet, bis schließlich der Antagonist MK-801 (0,3 mg/kg) ebenfalls i.p. verabreicht wurde. Die Bewegungen der Mäuse wurden photoelektronisch in Serien von fünf Minuten durch Infrarotstrahlen quantifiziert und mit den Ergebnissen, die bei alleiniger Gabe von MK-801 erhalten wurden, verglichen. Die Resultate wurden in „Bewegungsmeldungen pro 5 min“ bzw. in „Prozent der Änderung“ angegeben.

Die Messung der Inhibition spontaner motorischer Aktivität wurde analog ohne Gabe von MK-801 durchgeführt.

3.1.3 Pharmakokinetische Studien bezüglich Distribution

Für eine ausreichende Wirksamkeit bei möglichst niedrigen Dosen ist die Gängigkeit durch die Blut-Hirn-Schranke ein entscheidender Faktor. Die Messung der jeweiligen Konzentrationen in Plasma, Herz und Gehirn von einer Verbindung mit besonders hoher Aktivität am NMDA-Rezeptor sollte Aufschluss darüber geben, ob diese Eigenschaft in ausreichendem Maße gewährleistet ist. Dazu wurde männlichen *Swiss* Mäusen jeweils eine Dosis von 10 mg/kg verabreicht und die entsprechenden Konzentrationen nach 30 min, 1,5 h, 3 h und 8 h bestimmt. Für jedes Zeitintervall wurden drei Mäuse verwendet.

3.1.4 *In-vitro*-Testmodelle zur Bestimmung der Affinität zu „Non-Targets“

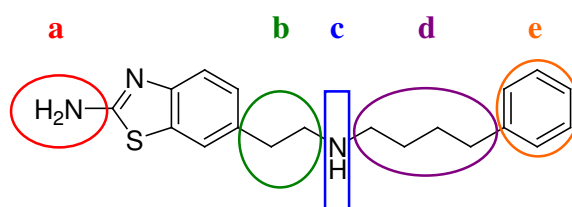
Ifenprodil und weitere NR2B-selektive NMDA-Rezeptorliganden zeigen die ungünstige Eigenschaft, dass sie zusätzlich zu NMDA-Rezeptoren des NR2B-Subtyps auch an weitere Zielstrukturen wie α_1 -Rezeptoren und hERG-Kaliumkanäle binden. Hierdurch resultiert häufig ein für den therapeutischen Einsatz untragbares Nebenwirkungsprofil. Daher wurden zur Beurteilung der Selektivitäts- bzw. Toxizitätseigenschaften ausgewählte Verbindungen auf ihre Affinität zu weiteren Rezeptoren sowie auf Hemmung von Cytochrom-P450-Enzymen getestet. Die Bestimmung der jeweiligen Affinität an humanen α_1 -, Dopamin-D₂- und -D₃- und Histamin-H₃-Rezeptoren sowie am hERG-Kanal wurde mit Hilfe von verschiedenen *In-vitro*-Bindungsassays durchgeführt, bei denen die Verdrängung von radioaktiv markierten Tritium-Modellverbindungen quantitativ erfasst wurde. Die Messung der CYP-Enzym-Hemmung erfolgte anhand eines Fluoreszenzassays. Die verwendeten Testmodelle werden im einzelnen in Abschnitt 5.2 beschrieben.

3.2 Pharmakologische Ergebnisse der Tests an NMDA-Rezeptoren

3.2.1 Ergebnisse der *In-vitro*-Tests und Struktur-Wirkungsbeziehungen

Die in den vorausgegangenen Dissertationen von NUSS²¹⁷ und GRIFFIN²¹⁸ erarbeiteten hoch potenten NMDA-Rezeptorliganden **FUBn 293** (bzw. deren Substruktur **FUBn 247**) und **ST-562** sollten in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich ihrer Rezeptoraktivität und ihrer pharmakologischen Profile weiter optimiert werden. Durch systematische Strukturabwandlungen, die zum Teil von bereits veröffentlichten Strukturen abgeleitet wurden, sollten ferner weitere Struktur-Wirkungsbeziehungen herausgearbeitet werden, um wertvolle Erkenntnisse für die Charakterisierung der betreffenden Bindungsstelle am NMDA-Rezeptor zu erlangen.

Zur besseren Übersicht der Ergebnisse und zur klaren Zuordnung von Struktur-Wirkungsbeziehungen wurden die Verbindungen in diesem Kapitel nach der jeweiligen Substruktur (**a**: Aminogruppe in 2-Position des Thiazolrings; **b**: Spacer I; **c**: N-haltige polare Gruppe; **d**: Spacer II; **e**: lipophiler Rest) von **FUBn 293** geordnet, an der Variationen durchgeführt wurden (Abb. 3.1).



FUBn 293 (EC₅₀: 18 nM (4 nM); i.a.: 38% (38%))

Abb. 3.1: Substrukturen von **FUBn 293**, an denen Variationen durchgeführt wurden.

3.2.1.1 Variation der Aminogruppe in 2-Position des Thiazolrings

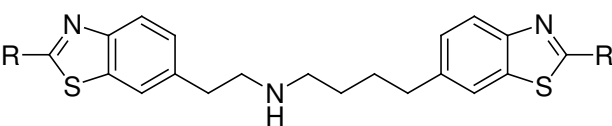
Die Deaminierung der 2-Aminobenzothiazol-Struktur (Substruktur „a“) von **FUBn 293** (EC₅₀: 4 nM bzw. 18 nM, i.a.: 0,38 bzw. 0,38), die von GRIFFIN durchgeführt wurde, führte zu keiner nennenswerten Änderung der NMDA-Rezeptoraktivität (**ST-563**: EC₅₀: 7 nM bzw. 21 nM, i.a.: 0,50 bzw. 0,39)²¹⁸. Dadurch konnte gezeigt werden, dass die durch die Aminogruppe bedingte Basizität des Benzothiazolrings für die Rezeptoraktivität nicht essentiell ist. Die Substitution durch Chlor hatte jedoch einen deutlichen Aktivitätsverlust zur Folge (**ST-575**: EC₅₀: 300 nm, i.a.: 0,40)²¹⁸, so dass die Art des Substituenten sehr

wohl eine größere Rolle zu spielen scheint. Die Eigenschaft des partiellen Agonismus blieb dagegen durchweg erhalten.

„Dimere“ Verbindungen

Bei den synthetisierten „dimeren“ Verbindungen wurden vergleichbare Ergebnisse beobachtet (Tab. 3.3).

Tab. 3.3: In 2-Position des Thiazolrings substituierte „dimere“ Verbindungen.



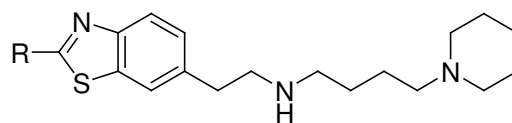
Nr.	R	EC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
8	H ₂ N		100 ± 20	
11	Cl	367 ± 41		31
12	H	74 ± 8		≈ 25

Während Verbindung **8** vermutlich durch das weitere basische Zentrum im Vergleich zu **FUBn 293** (EC₅₀: 4 nM bzw. 18 nM, i.a.: 0,38 bzw. 0,38) keine intrinsische Aktivität aufweist und damit antagonistisch wirkt, führt die Beseitigung der Basizität der Aminothiazolgruppen durch Austausch der Aminogruppen in 2-Position gegen Chlor- bzw. Wasserstoffsubstituenten zu partiellen Agonisten. Dabei ist die unsubstituierte Benzothiazol-Struktur **12** ca. fünffach aktiver als das entsprechende Chlorderivat **11**, bezüglich der Leitstruktur **FUBn 293** jedoch ungefähr vier Mal schwächer aktiv.

Piperidin-Derivate

Bei den Piperidin-Derivaten sind derartige Tendenzen auf Grund der sehr schwachen Aktivität der 2-Aminobenzothiazol-Struktur **24** nur schwer abzulesen (Tab. 3.4).

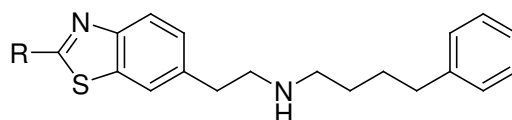
Die drei basische Gruppen tragende Verbindung **24** zeigt wie Verbindung **8** keine intrinsische Aktivität und wirkt nur schwach antagonistisch. Auch hier löst die Substitution der aromatischen Aminogruppe gegen nicht-basische Gruppen einen Wechsel zu partiellem Agonismus aus. Allerdings werden nur Werte im mikromolaren Bereich erreicht. Die basische Piperidingruppe bewirkt einen dermaßen starken Aktivitätsabfall, dass durch Variation der 2-Position kaum Veränderungen messbar sind.

Tab. 3.4: Piperidin-Derivate.

Nr.	R	EC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
24	H ₂ N		> 500	
27	H	> 10000		n.b.
28	Cl	11000 ± 40		n.b.
29	H ₃ CO	12000 ± 600		n.b.

Methoxy-Analogon von FUBn 293

Vergleicht man die Ergebnisse von **FUBn 293** mit seinem Methoxy-Analogon **30**, so stellt man lediglich einen Aktivitätsverlust um den Faktor 2 fest (Tab. 3.5). Demnach scheinen basische Eigenschaften in diesem Molekülbereich für eine hohe Potenz am NMDA-Rezeptor nicht notwendig zu sein.

Tab. 3.5: Methoxy-Analogon von **FUBn 293**.

Nr.	R	EC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
FUBn 293	H ₂ N	18 ± 2	38
30	H ₃ CO	39 ± 7	45

3.2.1.2 Rigidisierung des Spacers I – Variation der Substruktur „b“

FUBn 247-Analoga

Die Rigidisierung der Aminoethylkette von **FUBn 247** zum Fünf- bzw. Sechsring hat einen drastischen Abfall der NMDA-Rezeptoraktivität zur Folge (Tab. 3.6).

Während die Leitstruktur eine zweistellige nanomolare Aktivität zeigt, werden mit den rigidisierten Verbindungen **58** und **60** nur Werte im mikromolaren Bereich erhalten, wobei die Integration eines Cyclopentanrings (**58**) zum Verlust der intrinsischen Aktivität führt.

Verbindung **61**, das Stellungsisomer von **60**, ist sogar gänzlich inaktiv. Somit scheint die Ligand-Rezeptor-Wechselwirkung durch die jeweilige Ausrichtung der Aminogruppe mit gleichzeitiger Einschränkung der Freiheitsgrade abgeschwächt zu werden.

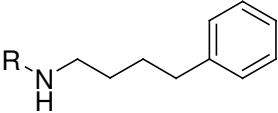
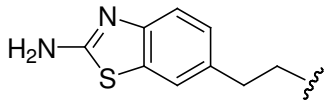
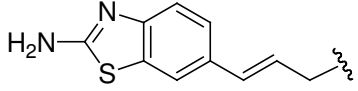
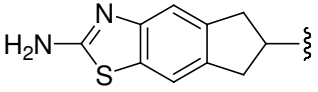
Tab. 3.6: Zu **FUBn 247** analoge Verbindungen mit rigidisiertem Spacer I.

Nr.	Struktur	EC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
FUBn 247		83 ± 3		65
58			789 ± 33	
60		> 1000		n.b.
61		inaktiv	inaktiv	

FUBn 293-Analoga

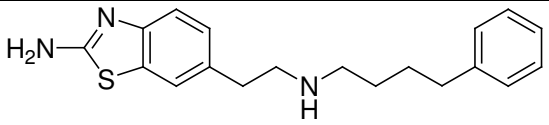
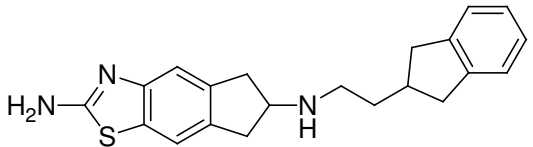
Durch die Rigidisierung des Spacers I in der Leitstruktur **FUBn 293** zum Aminopropenderivat **57** wird die intrinsische Aktivität vollständig aufgehoben (Tab. 3.7). Es resultiert ein Antagonist mit einem IC₅₀-Wert im dreistelligen nanomolaren Bereich. Hierfür könnte unter anderem die Änderung der Spacerlänge verantwortlich sein. Das Dihydroindenothiazolderivat **59** zeigt im Gegensatz zu seinem Analogon **58** (Tab. 3.6) eine deutliche intrinsische Aktivität und damit partiellen Agonismus mit im Vergleich zu **FUBn 293** um den Faktor 3 abgeschwächter Aktivität (Tab. 3.7). Der Grund für den höheren EC₅₀-Wert ist wahrscheinlich wieder in der nicht optimalen Ausrichtung des Amin-Stickstoffs zu suchen. Jedoch kann festgestellt werden, dass die Alkylierung der primären aliphatischen Aminogruppe der Struktur von **58** sich allerdings als überaus günstig für die Aktivität am NMDA-Rezeptor erweist.

Tab. 3.7: Zu **FUBn 293** analoge Verbindungen mit rigidisiertem Spacer I.

Nr.	R	EC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
				
FUBn 293		18 ± 2		38
57			253 ± 26	
59		50 ± 18		30

Wird dagegen statt des Phenylbutylrests eine Indan-2-ylethylgruppe als lipophile Seitenkette gewählt, erhält man die hoch potente, beidseitig rigidisierte Verbindung **62**, deren Aktivität die der Leitstruktur um das Neunfache übersteigt, während die intrinsische Aktivität auf vergleichbarem Niveau gehalten wird (Tab. 3.8).

Tab. 3.8: Beidseitig rigidisierte Verbindung **62**.

Nr.	Struktur	EC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
FUBn 293		18 ± 2	38
62		2 ± 0,3	45

Dieses exzellente Ergebnis überrascht, da das ausschließlich linksseitig rigidisierte Analogon **59** (s.o.) eine im Vergleich zu **FUBn 293** deutlich niedrigere Aktivität aufweist. Auf die Struktur-Wirkungsbeziehungen sowie auf weitere pharmakologische Ergebnisse der Verbindung **62** wird in folgenden Kapiteln noch näher eingegangen.

3.2.1.3 Ersatz der sekundären Aminofunktion – Variation der Substruktur „c“

Amide

Die von der Leitstruktur **WL1** von Warner-Lambert in zahlreiche Strukturen übernommene Amidgruppe bewirkt in sämtlichen Fällen einen dramatischen Wirkverlust (Tab. 3.9).

Tab. 3.9: Verbindungen mit Amidfunktion als zentrale polare Gruppe (Carbonylgruppe in Spacer II) im Vergleich mit den entsprechenden sekundären Aminen.

Nr.	X	R	EC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
1	C=O			25000 ± 6000	
6	CH ₂			1600 ± 500	
2	C=O			> 10000	
7	CH ₂			200 ± 100	
3	C=O			> 10000	
8	CH ₂			100 ± 20	
4	C=O			> 10000	
9	CH ₂			64 ± 10	
5	C=O			65000 ± 18000	
10	CH ₂			300 ± 100	
13	C=O		20000 ± 2000		25
16	CH ₂			42 ± 3	
14	C=O		> 1000	> 10000	
17	CH ₂		9 ± 5		43
15	C=O		inaktiv	inaktiv	
18	CH ₂		43 ± 19		25

Tab. 3.9: Verbindungen mit Amidfunktion als zentrale polare Gruppe (Carbonylgruppe in Spacer II) im Vergleich mit den entsprechenden sekundären Aminen (Fortsetzung).

Nr.	X	R	EC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
23	C=O			> 1000	
24	CH ₂			> 500	
26	C=O		inaktiv	inaktiv	
25	CH ₂		n.b.	n.b.	
31	C=O			> 1000	
32	CH ₂		> 1000		
34	C=O			> 1000	
33	CH ₂		108 ± 37		22
35	C=O			> 1000	
38	CH ₂		37 ± 5		26
36	C=O		> 1000	> 1000	10

Das von GRIFFIN synthetisierte Amid-Analogon von **FUBn 293 (ST-580)**²¹⁸ ließ die beobachtete Auswirkung, die durch den Austausch der sekundären Aminogruppe gegen eine Amidfunktion verursacht wird, bereits vermuten. Das entsprechende „inverse“ Amid **37** ist ebenfalls gänzlich inaktiv (Tab. 3.10).

Tab. 3.10: „Inverses“ Amid **37** (mit der Carbonylgruppe in Spacer I).

Nr.	X	EC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
FUBn 293	CH ₂ -NH-CH ₂	18 ± 2		38
ST-580	CH ₂ -NH-C(=O)	inaktiv	inaktiv	
37	C(=O)-NH-CH ₂	inaktiv	inaktiv	

Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass das Vorhandensein einer polaren Gruppe mit basischen Eigenschaften essentiell für die Erfassung von NMDA-Rezeptoraktivität im verwendeten Testmodell ist. Offen bleibt, warum die Amidfunktion in Leitstruktur **WL1**, die laut Literatur ein potenter NMDA-Rezeptorligand ist, vom Rezeptor akzeptiert wird, ohne dass zumindest ein basisches Zentrum im Molekül vorhanden ist. Mögliche Ursachen könnten Unterschiede bezüglich der Testsysteme sowie ein weiteres Bindungsareal des Rezeptors sein.

Tertiäre Amine

Der Austausch der sekundären Aminogruppe in der Leitstruktur **FUBn 293** gegen eine tertiäre Aminofunktion wurde unter anderem bereits von GRIFFIN²¹⁸ durchgeführt. Die Substitution des Wasserstoffs der sekundären Aminogruppe durch eine Methylgruppe bewirkte dabei den Verlust der intrinsischen Aktivität, wobei mit einem IC₅₀-Wert von 38 nM eine hohe antagonistische Aktivität erreicht wurde.

Tab. 3.11: Austausch gegen eine tertiäre Aminogruppe.

Nr.	R ¹	R ²	EC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
FUBn 293		H	18 ± 2		38
38		H	37 ± 5		26
39				516 ± 55	

Der IC₅₀-Wert im dreistelligen nanomolaren Bereich von Verbindung **39** lässt vermuten, dass im Vergleich zur Methylgruppe größere Substituenten – wie der Cinnamylrest – von der Bindungstasche des Rezeptors weniger akzeptiert werden (Tab. 3.11). Der zweite Cinnamylrest entspricht zwar nicht exakt der Phenylbutylkette der Leitstruktur, jedoch zeigt das einfach substituierte Analogon **38** (s. auch Abschnitt 3.2.1.4) nur eine um die

Hälfte reduzierte Aktivität gegenüber **FUBn 293**, so dass die Hauptursache für den Aktivitätsverlust beim Drittsubstituenten (R^2) zu suchen ist.

Amidine

Der Einsatz einer N-haltigen basischen Amidinfunktion als polare Gruppe sollte nun im Vergleich zu den nicht-basischen Amiden zu besseren Ergebnissen hinsichtlich der NMDA-Rezeptoraktivität führen, zumal die von Merck&Co entwickelte Amidinverbindung **M** laut Literatur eine sehr hohe Affinität im einstelligen nanomolaren Bereich zeigt (Abb. 2.4). Umso überraschender ist es, dass die Amidin-Analoga der Leitstruktur **FUBn 293** keine Aktivität am NMDA-Rezeptor zeigen (Tab. 3.12). Auf Grund ihrer hohen Hydrophilie und Polarität wären sie für Arzneistoffe zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen durch mangelndes Penetrationsvermögen durch die Blut-Hirn-Schranke eventuell wenig geeignet, könnten jedoch interessante pharmakologische Testsubstanzen oder Ausgangsverbindungen für die Entwicklung von Prodrugs darstellen. Wie bei der Verbindungsklasse der Amide könnte auch hier das verwendete Testmodell für die Erfassung der Aktivität ungeeignet sein.

Tab. 3.12: Amidin-Analoga von **FUBn 293**.

Nr.	X	EC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
FUBn 293	CH ₂ -NH-CH ₂	18 ± 2		38
63	C(=NH)-NH-CH ₂	inaktiv	inaktiv	
64	CH ₂ -NH-C(=NH)	inaktiv	inaktiv	

3.2.1.4 Optimierung des Spacers II in Kombination mit dem lipophilen Rest

Da die Variationen des Spacers II (Substruktur „d“) häufig mit Änderungen im lipophilen, endständigen Rest (Substruktur „e“) einhergehen, werden die betroffenen Verbindungen im folgenden Abschnitt gemeinsam behandelt. Dabei werden hier mit Ausnahme der Piperidin- und Tetrahydroisochinolin-Derivate nur diejenigen Substanzen vorgestellt, die

eine sekundäre Aminofunktion als N-haltige polare Substruktur „c“ tragen. Die pharmakologischen Ergebnisse der Verbindungen mit Amid-, tertiärer Amino- und Amidinfunktion als zentrale polare Gruppe sind im Abschnitt 3.2.1.3 beschrieben.

3.2.1.4.1 Verbindungen des „dimeren Typs“

Die Ergebnisse der „dimeren“ Aminverbindungen sind in Tabelle 3.13 zusammengefasst. Wie schon bei den zuvor vorgestellten „dimeren“ Amidverbindungen (**1** – **5**) wird bei Vorhandensein beider Aminogruppen in 2-Position der Benzothiazolringe keine intrinsische Aktivität beobachtet. Die antagonistische Potenz steigt mit der Länge des Spacers *n* und erreicht mit der Pentamethylenkette in Verbindung **9** einen zweistelligen nanomolaren Wert (IC_{50} : 64 nM). Die Methylverzweigung in Verbindung **10** verbessert die Aktivität um das Fünffache im Vergleich zum unverzweigten Analogon **6**.

Durch Austausch der endständigen Aminogruppen gegen Chlor- bzw. Wasserstoffsubstituenten werden partielle Agonisten mit intrinsischen Aktivitäten im Bereich von 30% erhalten (s. auch Abschnitt 3.2.1.1). Bezüglich der Leitstruktur **FUBn 293** (EC_{50} : 4 nM bzw. 18 nM, i.a.: 0,38 bzw. 0,38) zeigt die deaminierte Verbindung **12** einen EC_{50} -Wert in vergleichbarer Größenordnung (EC_{50} : 74 nM).

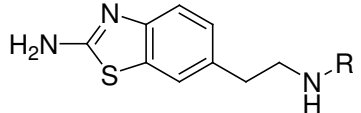
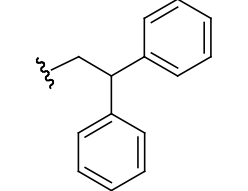
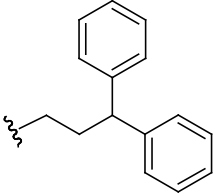
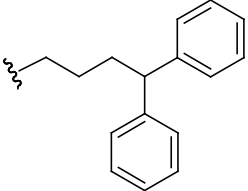
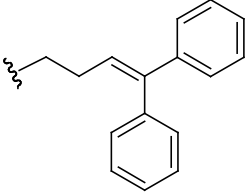
Tab. 3.13: Verbindungen des „dimeren“ Typs.

Nr.	<i>n</i>	R ¹	R ²	EC_{50} [nM]	IC_{50} [nM]	i.a. [%]
6	1	NH ₂	H		1600 ± 500	< 20
7	2	NH ₂	H		200 ± 100	< 20
8	3	NH ₂	H		100 ± 20	
9	4	NH ₂	H		64 ± 10	
10	1	NH ₂	CH ₃		300 ± 100	
11	3	Cl	H	367 ± 41		31
12	3	H	H	74 ± 8		≈ 25

3.2.1.4.2 Diphenylalk(en)yl-Derivate

Fügt man formal einen weiteren Phenylrest in die 4-Position der Tetramethylenkette von **FUBn 293** ein (Verbindung **19**, Tab. 3.14), zieht dies einen Verlust der Wirksamkeit um eine log-Einheit mit sich. Fluorsubstituenten in *para*-Position der Phenylreste reduzieren die Aktivität nochmals um ca. eine Zehnerpotenz. Das um eine Methyleneinheit reduzierte Nor-Derivat **17** jedoch zeigt nur einen geringen Aktivitätsverlust von 4 auf 9 nM. Ähnliches gilt für die ungesättigte Verbindung **18**, bei der der Spacer II im Vergleich zu **19** durch die Doppelbindung verkürzt ist. Der kurze Dimethylenspacer in Verbindung **16** führt unter Verlust der intrinsischen Aktivität zu antagonistischer Wirkung, die mit einem IC₅₀-Wert von 42 nM einen beachtlichen Wert erreicht.

Tab. 3.14: Diphenylalk(en)yl-Derivate und Analoga im Vergleich mit **FUBn 293**.

Nr.	R	EC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
FUBn 293		4 ± 2 18 ± 2		38 38
16			42 ± 3	
17		9 ± 5		43
19		182 ± 68		25
18		43 ± 19		25

Tab. 3.14: Diphenylalk(en)yl-Derivate und Analoga im Vergleich mit **FUBn 293** (Fortsetzung).

Nr.	R	EC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
20		1200 ± 400		64
21		244 ± 7		30

Fluorsubstituenten in *para*-Position der Phenylringe in Struktur **20** bewirken einen drastischen Wirkverlust im Vergleich zum unsubstituierten Analogon **19**, führen jedoch zu einer beachtlichen intrinsische Aktivität von 64%, die von keiner weiteren in dieser Arbeit vorgestellten Verbindung erreicht wird. Verschiebt man einen Phenylring in Struktur **17** von der 3- in die 2-Position, erhält man mit Verbindung **21** – formal eine Kombination der Diphenylreste von **16** und **17** – weiterhin einen partiellen Agonisten, jedoch mit deutlich schwächerer Aktivität (EC₅₀: 244 nM) (Tab. 3.14).

Die Verbindungen **45**, **46** und **47** stellen rigidisierte Weiterentwicklungen der Diphenylalk(en)yl-Derivate dar und werden in Abschnitt 3.2.1.4.5 beschrieben.

3.2.1.4.3 Verbindungen mit nicht-aromatischem lipophilen Rest

Zur Klärung der Notwendigkeit von aromatischen Eigenschaften innerhalb des lipophilen Restes sollten π -Elektronen-freie Substrukturen in diesem Molekülbereich Aufschluss geben. Im Rahmen der Entwicklung von NR2B-selektiven Liganden wurden bereits mit den Dihydroimidazolin aktive Strukturen entwickelt, die nur eine aromatische Gruppe statt der üblichen zwei Phenylringe aufweisen (s. Abschnitt 1.2.5.2).

Austausch des Phenylrests gegen einen Cyclohexanring

Der Ersatz der Phenylgruppe in der Leitstruktur **FUBn 293** gegen einen Cyclohexanring führt zu keinem nennenswerten Verlust der Aktivität. Die EC₅₀-Werte weisen keinen

signifikanten Unterschied auf. Für eine hohe NMDA-Rezeptoraktivität ist ein aromatisches System im lipophilen Rest folglich nicht essentiell. Lediglich die intrinsische Aktivität ist reduziert, so dass Verbindung **22** nur schwache agonistische Eigenschaften besitzt (Tab. 3.15).

Tab. 3.15: Cyclohexylgruppe als lipophiler Rest.

Nr.	R	EC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
FUBn 293		18 ± 2	38
22		21 ± 4	22

Austausch des Phenylrests gegen Piperidin

Der formale Austausch des Phenylrings gegen Piperidin (**24**) hat jedoch eine dramatische Verminderung der Aktivität zur Folge. Das zusätzliche basische Zentrum führt zum totalen Verlust der intrinsischen Aktivität, wobei der resultierende IC₅₀-Wert nunmehr im mikromolaren Bereich liegt (Tab. 3.16).

Tab. 3.16: Piperidin-Derivate.

Nr.	R	X	Y	EC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
24	NH ₂	CH ₂	CH ₂		> 500	
25	NH ₂	CH ₂	C=O	846 ± 33		25
23	NH ₂	C=O	CH ₂		> 1000	
26	NH ₂	C=O	C=O	inaktiv	inaktiv	
27	H	CH ₂	CH ₂	> 10000		n.b.
28	Cl	CH ₂	CH ₂	11000 ± 40		n.b.
29	OCH ₃	CH ₂	CH ₂	12000 ± 600		n.b.

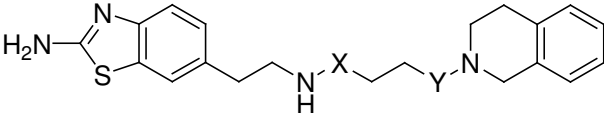
Amid **23** und Diamid **26** zeigen ebenfalls keine nennenswerten Aktivitäten. Verbindung **25**, bei der die Basizität des Piperidinring aufgehoben ist, während die zentrale sekundäre Aminfunktion erhalten bleibt, stellt mit einem EC₅₀-Wert im dreistelligen nanomolaren Bereich den potentesten partiellen Agonisten dieser Substanzklasse dar. Dieses Ergebnis verdeutlicht dennoch, dass die Einfuhr der polaren Amidgruppe in die lipophile Seitenkette des Cyclohexylbutyl-Derivats **22** (s. Tab. 3.15) mit massiven Einbußen der Aktivität am Rezeptor einhergeht.

Die an 2-Position des Benzothiazolrings substituierten Piperidin-Derivate wurden bereits in Abschnitt 3.2.1.1 behandelt.

3.2.1.4.4 Tetrahydroisochinoline

Das formale Anfügen eines Benzenrests an einige Piperidin-Verbindungen führt im Allgemeinen nicht zu Steigerungen der Aktivität (Tab. 3.17).

Tab. 3.17: Tetrahydroisochinolin-Derivate.



Nr.	X	Y	EC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
32	CH ₂	CH ₂	> 1000		n.b.
33	CH ₂	C=O	108 ± 40		22
31	C=O	CH ₂		> 1000	
34	C=O	C=O		> 1000	

Innerhalb der Gruppe fällt jedoch auf, dass nur diejenige Verbindung, in der die Basizität des lipophilen Rests durch eine Amidfunktion aufgehoben ist, während die zentrale polare Gruppe als sekundäres Amin basische Eigenschaften aufweist, eine partiell agonistische Aktivität im nanomolaren Bereich erreicht (s. Verbindung **33**, Tab. 3.17). Im Vergleich zum Piperidin-Analogon **25** (s. Tab. 3.16) scheint sich der anellierte Benzenring günstig auf die Rezeptorbindung auszuwirken, da eine Aktivitätssteigerung um den Faktor 8 zu beobachten ist.

3.2.1.4.5 Verbindungen mit rigidisiertem Spacer II

Verbindungen mit rigidisierter Kohlenwasserstoff-Seitenkette

Die Rigidisierung der lipophilen Seitenkette führt zum Teil zu hochpotenten Analoga der Leitstruktur **FUBn 293**. Mit der Naphthalen-Struktur **41** und dem Indan-Derivat **44** wird letztere bezüglich ihrer Aktivität sogar übertroffen (Tab. 3.18).

Tab. 3.18: Verbindungen mit rigidisierter Kohlenwasserstoff-Seitenkette.

Nr.	R	EC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
FUBn 293		18 ± 2	38
38		37 ± 5	26
40		127 ± 25	25
41		12 ± 1	30
42		64 ± 8	30
43		130 ± 23	≈ 30
44		4 ± 1	27
45		46 ± 9	30
46		43 ± 4	30

Tab. 3.18: Verbindungen mit rigidisierter Kohlenwasserstoff-Seitenkette (Fortsetzung).

Nr.	R	EC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
18		43 ± 19	25
47		> 500	n.b.
48		143 ± 58	20
49		182 ± 35	30

Die Rigidisierung und gleichzeitige Verkürzung des Spacers II wird im Fall der ungesättigten Verbindung **38** recht gut toleriert, das Anfügen eines Cyclopropanrings (**40**) führt jedoch zu einer Erhöhung des EC₅₀-Wertes um den Faktor 7. Behält man die Kettenlänge formal bei und bezieht die beiden terminalen Methylengruppen in ein Naphthalengerüst ein, so erhält man mit Verbindung **41** einen hoch potenten partiellen Agonisten (EC₅₀ = 12 nM; i.a.: 30%), der die Leitstruktur **FUBn 293** bezüglich der EC₅₀ noch übertrifft. Durch Veränderung der Substitutionsposition des Naphthalenrings von 2 auf 1 (**42**) sowie durch partielle Hydrierung zum Tetrahydronaphthalengerüst (**43**) wird diese Überlegenheit wieder deutlich eingebüßt. Umso bemerkenswerter ist es, dass Verbindung **44**, die statt des Tetrahydronaphthalens in der Struktur von **43** ein Indangerüst und damit ein um nur eine Methylengruppe verkleinertes Ringsystem besitzt, einen einstelligen nanomolaren EC₅₀-Wert (EC₅₀ = 4 nM) zeigt und damit nicht nur das Analogon **43** sondern auch die Leitstruktur sowie Verbindung **41** deutlich übertrifft. Die hoch potenten Verbindungen **41** und **44** stellen somit interessante neue Leitstrukturen für

weitere Entwicklungssubstanzen dar, da sie z.B. durch Substitutionen an der aromatischen Gruppe viele Möglichkeiten für Optimierungen bieten.

In der Gruppe der rigidisierten Diphenyle (**18**, **45** – **47**) werden – mit Ausnahme der Nortriptylin-Substruktur von **47** – eine Vielzahl von raumgreifenden Substrukturen innerhalb des lipophilen Restes geduldet, was in vergleichbaren Ergebnissen in zweistelligem nanomolaren Bereich resultiert. Die mit den Strukturen von **48** und **49** erreichte stabilisierte gestreckte Konformation des lipophilen Rests scheint für die Rezeptorbindung weniger günstig zu sein, da mit EC₅₀-Werten von 143 bzw. 182 nM nur moderate Aktivitäten zu verzeichnen sind.

Verbindung 62

Zu den Strukturen mit rigidisierter Kohlenwasserstoffseitenkette gehört ebenfalls die in Abschnitt 3.2.1.2 bereits vorgestellte und mit der Struktur von **44** verwandte, beidseitig rigidisierte Verbindung **62** (s. Tab. 3.8).

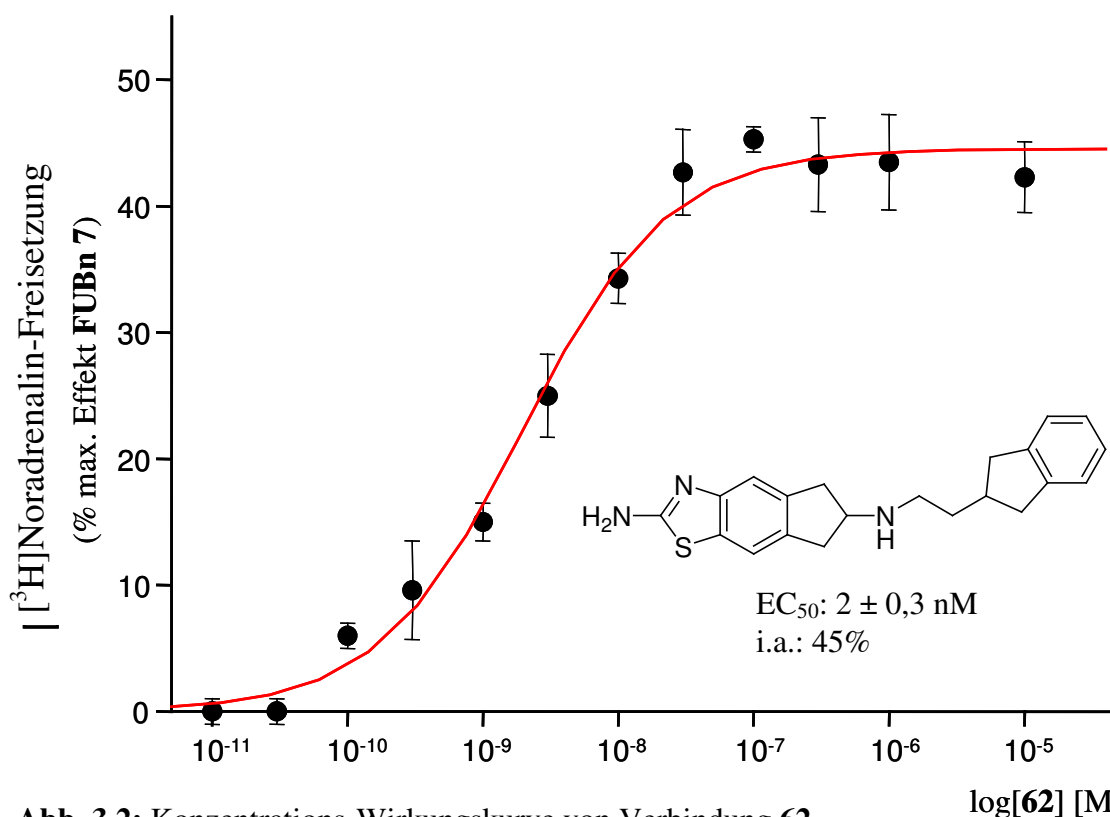


Abb. 3.2: Konzentrations-Wirkungskurve von Verbindung **62**.

Sie stellt mit einem EC₅₀-Wert von 2 nM die bisher potenteste Substanz dieses Projekts dar. Die entsprechende Konzentrations-Wirkungskurve ist in Abb. 3.2 dargestellt. Im

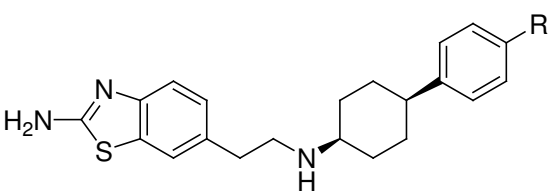
Bezug auf Struktur-Wirkungsbeziehungen wird Verbindung **62** in Abschnitt 3.2.1.5 näher beleuchtet. Des Weiteren werden in folgenden Abschnitten das Selektivitäts- und Toxizitätsprofil (s. Abschnitt 3.3) sowie pharmakokinetische Eigenschaften (s. Abschnitt 3.4) beschrieben.

4-Phenylcyclohexanamine

Die von der Struktur der von Warner-Lambert entwickelten Verbindung **WL2** (Abb. 2.3) abgeleiteten 4-Phenylcyclohexanamine **49** – **51** verdeutlichen mit ihren Testergebnissen, welchen großen Einfluss ein Substituent in 4-Position des endständigen Phenylrings auf die NMDA-Rezeptoraktivität haben kann (Tab. 3.19).

Während der in dieser Position unsubstituierte Vertreter **49** eine moderate, partiell agonistische Aktivität zeigt, bewirkt ein Austausch des Wasserstoffs gegen eine Hydroxylgruppe zwar den Verlust der ohnehin bereits geringen intrinsischen Aktivität, verleiht der Verbindung **50** aber mit einem IC_{50} -Wert von 62 nM ein beachtliches antagonistisches Potential. Die Methylierung der OH-Gruppe, die mit dem Verlust der Fähigkeit, als Wasserstoffbrückendonator zu fungieren, einhergeht, führt zum inaktiven Derivat **51** (Tab. 3.19).

Tab. 3.19: 4-Phenylcyclohexanamine.



Nr.	R	EC_{50} [nM]	IC_{50} [nM]	i.a. [%]
49	H	182 ± 35		20
50	OH		62 ± 10	
51	OCH ₃	inaktiv	n.b.	

Im Fall der Leitstruktur **WL2** konnte Warner-Lambert berichten, dass das *trans*-Isomer eine zehnfach höhere Potenz im Vergleich zum *cis*-Isomer aufweist. Ob diese Beziehung auch bei den hier vorgestellten Analoga besteht, könnte eine interessante Fragestellung für eine nachfolgende Arbeit sein.

Verbindungen mit Heteroatom(en) innerhalb des lipophilen Rests

Durch Hinzufügen von Heteroatomen, insbesondere von Sauerstoff und Stickstoff, in den lipophilen Rest sollte die Ligandenbindungstasche nach möglichen Wasserstoffbrückenbindungsdonatoren bzw. -akzeptoren „abgesucht“ werden. Dabei wurden die Heteroatome entweder als Substituent an den Rest angefügt oder in das jeweilige Ringsystem bzw. in den Spacer II eingliedert (Tab. 3.20).

Tab. 3.20: Verbindungen mit Heteroatom(en) innerhalb des rigidisierten Rests.

Nr.	R	EC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
52		279 ± 53		≈ 50
53		62 ± 11		≈ 50
54		461 ± 51		≈ 55
55		≈ 330		≈ 30
56		276 ± 45		≈ 30
68		195 ± 96		30
69		238 ± 90		30
70		> 1000		n.b.

Die Verbindungen **52** bis **56** stellen Weiterentwicklungen des hoch potenten Indan-Derivats **44** (EC_{50} : 4 nM, i.a.: 27%) dar. Überraschenderweise bewirkt der alleinige Austausch einer Methylen- Einheit des Indan-Ringsystems von **44** gegen ein Sauerstoffatom (**52**) einen dramatischen Verlust an Aktivität um den Faktor 70. Gleichzeitig steigt jedoch die intrinsische Aktivität auf den doppelten Wert an. Die analoge ungesättigte Struktur **53** zeigt mit einem zweistelligen nanomolaren EC_{50} -Wert ein deutlich besseres Ergebnis. Ersetzt man jedoch das Benzofuran-Ringsystem gegen ein vergleichbares Benzoxazol-Gerüst (**54**), wird eine stark reduzierte Aktivität erhalten. Eine Benzimidazol-Gruppe (**55**) führt zwar nicht – wie auf Grund der Ergebnisse anderer Verbindungen, die ein zusätzliches basisches Zentrum aufweisen, vermutet – zu einem antagonistischen Wirkprofil. Die Basizität der Benzimidazol-Struktur ist jedoch auch deutlich geringer als die des alkylierten Piperidinrings. Verbindung **55** ist ein partieller Agonist mit einer intrinsischen Aktivität von 30% und relativ geringer Wirksamkeit. Der EC_{50} -Wert des Phthalimids **56** liegt mit 276 nM ebenfalls nur im moderaten Bereich. Hier scheint die Anwesenheit von drei Heteroatomen sowie die durch die beiden Ketogruppen stark beeinflusste räumliche Struktur einen ungünstigen Effekt auf die Rezeptorbindung auszuüben.

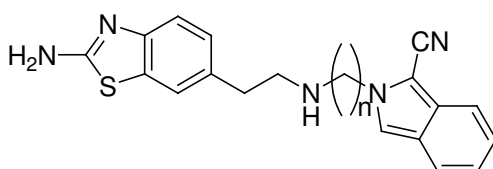
Das formale Einfügen einer Etherbrücke in den Spacer II der Naphthalen-Derivate **41** und **42** (s. Tab. 3.18) hat in beiden Fällen einen deutlichen Verlust an Aktivität zur Folge. Die resultierenden Verbindungen **68** und **69** weisen lediglich EC_{50} -Werte im dreistelligen nanomolaren Bereich auf. Diese Ergebnisse stehen nicht im Einklang mit der von FRIEDMAN²⁵⁹ hergeleiteten Beziehung, dass die Erweiterung eines Linkers um ein Sauerstoffatom in der Regel keinen Affinitätsverlust mit sich bringt. Auffällig ist außerdem, dass die Substitutionsposition am Naphthalen-Ringsystem bei den Etherverbindungen **68** und **69** keinen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit hat, während dies bei den aliphatischen Analoga **41** und **42** mit einem Verhältnis der EC_{50} -Werte von 1:5 sehr wohl der Fall ist. Das auf Basis der Biphenylstruktur **48** (s. Tab. 3.18) entwickelte Benzyloxybenzyl-Derivat **70** ist nahezu inaktiv.

Die ebenfalls in diese Gruppe fallenden dimeren Verbindungen **6** – **10** sowie die 4-Phenylcyclohexanamine **50** und **51** wurden bereits in Abschnitt 3.2.1.4.1 bzw. Abschnitt 3.2.1.4.5 beleuchtet.

3.2.1.4.6 Fluoreszenzliganden

Als Werkzeuge für die Charakterisierung von Ligand-Rezeptorwechselwirkungen und zur Ermittlung der Rezeptorverteilung (v.a. im Hinblick auf Rezeptorsubtypen) sind hoch affine und selektive Fluoreszenzliganden besonders nützlich. Ein erster Versuch zur Entwicklung von fluoreszierenden NR2B-selektiven NMDA-Rezeptorliganden verlief über die Cyanisindole **65**, **66** und **67**, die auf Grund der relativ leichten synthetischen Zugänglichkeit und der Ähnlichkeit zum potenten Indan-Derivat **44** gewählt wurden (Tab. 3.21). Unglücklicherweise zeigen die Ergebnisse der Aktivitätsmessungen keine bzw. keine ausreichende Wirkung. Festzuhalten ist jedoch, dass sich die Propylenkette von **66** als geeignetste Spacerlänge erweist.

Tab. 3.21: Cyanisindole als potentielle Fluoreszenzliganden.



Nr.	n	EC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
65	2	inaktiv	
66	3	177 ± 84	< 20
67	4	370 ± 25	30

Auch wenn der EC₅₀-Wert von Verbindung **66** mit 177 nM einen respektablen Wert erreicht, muss in folgenden Arbeiten versucht werden, die Aktivität mit anderen klassischen Fluorophorgruppen (zum Beispiel mehrfach nitrierte Aromaten oder Benzofurazane) weiter zu erhöhen. Dabei ist die Größe des Fluorophors jedoch vermutlich der limitierende Faktor, da extrem sperrige Reste, die bei fluorophoren Strukturen häufig vorkommen, möglicherweise vom Rezeptor nicht mehr toleriert werden.

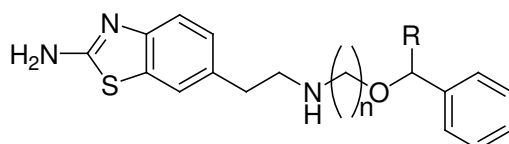
3.2.1.4.7 Benzylalkylether & iodierte Derivate als potentielle Radioliganden

Die mit einem EC₅₀-Wert von 5 nM hoch potente Leitstruktur **ST-562** diente den folgenden Benzylether-Verbindungen als Vorbild.

Analoga der Leitstruktur ST-562

Da die Kettenlänge des Alkylspacers zwischen Ether- und Aminogruppe bisher noch nicht variiert wurde, sollte sie anhand der Verbindungen **72**, **76** und **83** optimiert werden (Tab. 3.22). Hierbei wird im Vergleich zu den aus dem alten Testsystem erhaltenen Ergebnissen der Leitstruktur **ST-562** deutlich, dass sowohl eine Dimethylenkette (**72**) als auch eine Trimethylenkette (**76**) zu einem deutlichen Wirkverlust führt. Das Anfügen eines weiteren Phenylrests in den Spacer von **72** unter Bildung des Benzhydrylethers **71** verstärkt diese Tendenz weiter, so dass keine weiteren Diphenylderivate hergestellt wurden. Fünf Methyleneinheiten als Alkylspacer in Verbindung **83** bewirken letztlich einen vollständigen Potenzverlust, so dass von einer weiteren Kettenverlängerung abgesehen wurde.

Tab. 3.22: ST-562-Analoga.



Nr.	n	R	EC ₅₀ [nM]	i.a. [%]
71	2	Phenyl	262 ± 45	25
72	2	H	191 ± 22	25
76	3	H	196 ± 65	35
ST-562 ^a	4	H	5 ± 3	20
83	5	H	inaktiv	

^aDas vorläufige Ergebnis aus dem neuen Testmodell (EC₅₀: 268 ± 43 nM; i.a.: 45%) muss noch näher überprüft werden.

Die erst kürzlich erhaltenen, am neuen Testmodell gemessenen Aktivitätsdaten von **ST-562** stellen vorläufige Ergebnisse dar und müssen noch eingehender untersucht und evaluiert werden. Bei einer möglichen Bestätigung dieser Werte würden sich letztendlich entgegen der obigen Resultate die kürzeren Alkylspacer als günstiger erweisen.

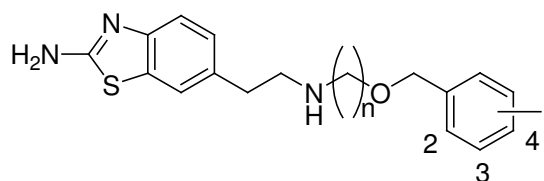
Iod-substituierte Benzylalkylether – Potentielle Radioliganden

Wie Fluoreszenzliganden ermöglichen auch hoch affine und selektive Radioliganden das Erforschen von wertvollen physiologischen und pharmakologischen Zusammenhängen

bezüglich ihrer Zielstruktur. Hierzu dienen unter anderem mit [125 I]Iod markierte Liganden, die in Radioimmunoassays und Rezeptorbindungsstudien Verwendung finden können. Basierend auf der Leitstruktur **ST-562** wurde eine Serie von (zunächst nicht-radioaktiven) iodierten Benzylethern hergestellt, wobei sowohl die Länge des Alkylspacers als auch die Position des Iodsubstituenten variiert wurde (Tab. 3.23).

Die pharmakologischen Ergebnisse machen deutlich, dass – analog zu den nicht-iodierten Benzylether-Derivaten – die Dimethylen- und auch die Trimethylenkette in den Strukturen von **73**, **74** und **75** bzw. von **77**, **78** und **79** zu keinen ausreichenden Aktivitäten am NMDA-Rezeptor führen. Bei Verbindung **73** erweist sich allerdings der Iodsubstituent in *ortho*-Position im Vergleich zum Wasserstoff im unsubstituierten Analogon **72** (s. Tab. 3.22) auf Grund der moderaten Verbesserung der EC_{50} als geeignete Variation. Bei den Verbindungen mit Trimethylenspacer sind die *meta*- und *para*-Positionen des Iodsubstituenten ebenbürtig (**78**, **79**), während der *ortho*-Iodsubstituent in der Struktur von **77** überraschenderweise zum vollständigen Aktivitätsverlust führt.

Tab. 3.23: Iodierte Benzylalkylether-Derivate als potentielle Radioliganden.



Nr.	n	I-Position	EC_{50} [nM]	i.a. [%]
73	2	2	160 ± 43	25
74	2	3	n.b.	< 20
75	2	4	220 ± 20	25
77	3	2	inaktiv	
78	3	3	330 ± 30	30
79	3	4	336 ± 42	25
80	4	2	n.b.	< 20
81	4	3	n.b.	< 20
82	4	4	95 ± 24	45

Die Verbindungen **80** bis **82** unterscheiden sich lediglich durch den Iodsubstituenten von der Leitstruktur **ST-562**. Die *o*- und *m*-Iod-Derivate zeigen eine sehr geringe intrinsische Aktivität, weshalb der jeweilige EC_{50} -Wert nicht bestimmt werden konnte. Das *p*-Iod-

Analogon **82** erreicht hingegen eine beachtliche intrinsische Aktivität von 45% und eine für diese Substanzgruppe hervorragende Aktivität mit einem EC₅₀-Wert im zweistelligen nanomolaren Bereich. Dennoch sollte durch weitere Strukturmodifikationen ein Wert unterhalb von 10 nM angestrebt werden, um brauchbare Radioliganden zu erhalten.

3.2.1.5 Struktur-Wirkungsbeziehungen anhand intramolekularer Distanzmessungen

In einer Publikation von KORNBERG et al.²⁶⁰ aus dem Jahr 2004 werden NR1/NR2B-selektive Ifenprodil-Analoga beschrieben, die strukturell mit den im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Liganden verwandt sind. Das Pharmakophor besteht aus einer Aminogruppe (hier tertiär), die über zwei Linker an Arylreste gekoppelt ist, wobei einer von diesen unpolar ist, während der andere eine polare Gruppe trägt, die zugleich Wasserstoffbrückendonator ist (Abb. 3.3).

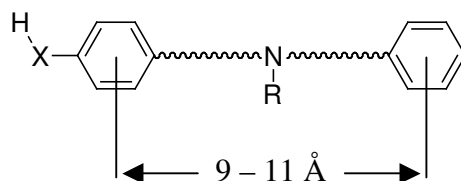


Abb. 3.3: Optimaler Abstand zwischen den Phenylresten der Strukturen von Ifenprodil-Analoga (nach KORNBERG²⁶⁰).

Molecular-Modeling-Untersuchungen haben ergeben, dass bei den potentesten Liganden ein Abstand zwischen den Arylresten im Bereich von 9 bis 11 Å vorliegt, während die Längen der Linker zwischen dem Amin-Stickstoff und der Arylreste variabel sind und nicht näher definiert werden können. Zur Überprüfung der Übertragbarkeit dieser Beziehung zwischen intramolekularen Abständen und pharmakologischen Aktivitäten wurden analoge Abstandsmessungen bei zunächst vier ausgewählten Verbindungen mit Hilfe eines modifizierten PyMOL-Programms durchgeführt. Verwendet wurden die Leitstruktur **FUBn 293** sowie die strukturell vergleichbaren, aber unterschiedlich rigidisierten Verbindungen **44**, **59** und **62**, da deren Aktivitäten am NMDA-Rezeptor überraschten (Abb. 3.4). Für die beidseitig rigidisierte Verbindung **62** wurde nämlich ein EC₅₀-Wert erwartet, der zwischen den Werten der links- und der rechtsseitig rigidisierten Verbindungen liegt. Statt dessen zeigte sie die höchste NMDA-Rezeptoraktivität. Zur

Erklärung dieser Beobachtung sollte die Messung der intramolekularen Abstände beitragen.

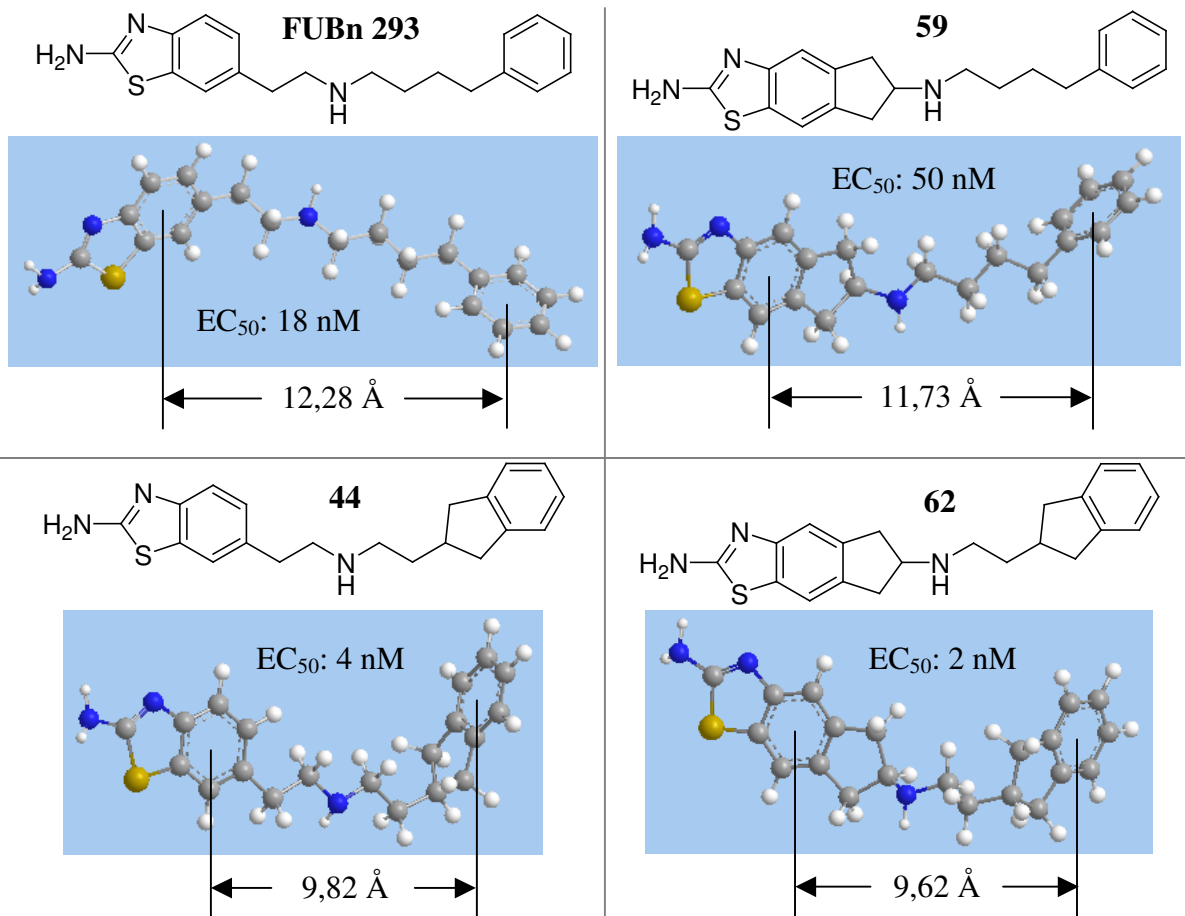


Abb. 3.4: 2D- und 3D-Strukturen der Verbindungen **FUBn 293**, **44**, **59** und **62** sowie entsprechende EC_{50} -Werte und intramolekulare Abstände zwischen den jeweiligen Benzenringen (Konformationen mit minimaler Energie, berechnet mittels MOPAC).

Vor der Messung der Distanzen zwischen den Benzenringen der Benzothiazolgruppe und des lipophilen Rests wurden die Strukturen zunächst mittels Chem3D Ultra 9.0²⁶¹ hinsichtlich der minimalen Energie optimiert, wobei zwei verschiedene Verfahren – MOPAC²⁶² bzw. MM2²⁶¹ – zum Einsatz kamen, die jeweils unterschiedliche Parameter zur Berechnung der minimalen Energie verwenden. In der Veröffentlichung von KORNBERG wird die dort verwendete Methode der Konformationsoptimierung nicht genannt, so dass eine direkte Vergleichbarkeit kaum gewährleistet ist, zumal bei der Auswertung der eigenen Ergebnisse auffällt, dass die Distanzen bei ein und derselben aber mittels verschiedener Verfahren optimierten Struktur jeweils sowohl nahezu identisch als auch deutlich verschieden sein können. Während zum Beispiel bei der Leitstruktur **FUBn 293** die Abstände mit 12,28 Å (MOPAC) und 12,45 Å (MM2) vergleichbar sind, weichen sie

bei der hochpotenten Verbindung **44** um rund 2,5 Å voneinander ab. Die in Abbildung 3.4 angegebenen Distanzen beziehen sich auf die Konformationsberechnungen nach MOPAC. Die erhaltenen Distanzwerte lassen erkennen, dass die beiden potentesten Verbindungen **44** und **62** tatsächlich einen intramolekularen Abstand zwischen den Benzenringen aufweisen, der innerhalb des von KORNBERG vorgeschlagenen Bereichs von 9 bis 11 Å liegen, während sich die Distanzwerte der weniger aktiven Verbindungen **FUBn 293** und **59** außerhalb dieses Bereiches befinden. Dieser Befund könnte die hohen Aktivitäten von **44** und vor allem für **62** erklären. Führt man jedoch die analogen Messungen nach Konformationsoptimierung mittels MM2 durch, erhält man ausschließlich Abstände über 11 Å und damit Werte, die außerhalb des „optimalen“ Bereichs liegen (s. Tab. 3.22). Um möglicherweise eindeutiger Ergebnisse zu erhalten, wurden weitere Verbindungen mit Kohlenwasserstoff-Seitenkette und aromatischem lipophilem Rest für analoge Messungen herangezogen. Die Resultate sämtlicher Distanzmessungen sowie die entsprechenden EC₅₀-Werte sind in Tabelle 3.24 zusammengefasst.

Tab. 3.24: Intramolekulare Abstände und EC₅₀-Werte ausgewählter Verbindungen. (Distanz: a ↔ b; Werte im Bereich von 9 bis 11 Å sind in fetter blauer Schrift gekennzeichnet.)

Nr.	Struktur und Distanzpunkte (a, b bzw. b')	Distanz [Å] (MOPAC)		Distanz [Å] (MM2)		EC ₅₀ [nM]
		a – b	a – b'	a – b	a – b'	
FUBn 293		12,28		12,45		18
62		9,62		11,77		2
44		9,82		12,33		4
17		8,96	11,17	9,34	11,47	9
41		11,86		11,95		12

Tab. 3.24: Intramolekulare Abstände und EC₅₀-Werte ausgewählter Verbindungen (Fortsetzung).

Nr.	Struktur und Distanzpunkte (a, b bzw. b')	Distanz [Å] (MOPAC)		Distanz [Å] (MM2)		EC ₅₀ [nM]
		a – b	a – b'	a – b	a – b'	
18		11,57	11,76	11,49	12,29	43
59		11,73		12,32		50
43		12,40		12,18		130
48		13,14		13,27		143
19		11,28	12,19	11,12	12,40	182
49		10,26		10,92		182
47		10,85	11,98	11,51	12,20	> 500

Abschließend muss festgestellt werden, dass die von KORNBERG hergeleitete Relation zwischen intramolekularem Abstand und Rezeptoraktivität für die hier ausgewählten Verbindungen nur teilweise bestätigt werden kann. Distanzen im Bereich von 9 bis 11 Å werden zwar für die potentesten Verbindungen **62** und **44** erhalten, jedoch nur nach Minimierung der Energie mit Hilfe von MOPAC und nicht mittels MM2. Außerdem findet man sie auch bei den deutlich weniger aktiven Verbindungen **49** und **47**. Somit sind klare

Struktur-Wirkungsbeziehungen durch die vorgestellten Distanzmessungen nur schwer herzuleiten. Eine mögliche Ursache hierfür könnten die zahlreichen Freiheitsgrade sowie die protonierbaren basischen Zentren sein, die die Vorhersagbarkeit der Ligand-Konformation innerhalb des Ligand-Rezeptor-Komplexes erschweren. Hinzu kommt, dass sich die Konformation des Rezeptorproteins bei der Ligandenbindung verändern kann („Induced-fit-Theorie“)²⁶³. Die mittels MOPAC bzw. MM2 ermittelten Konformationen können daher erheblich von den tatsächlichen Konformationen abweichen.

3.2.2 Pharmakologische Ergebnisse der *in vivo*-Tests

Die Verbindung **44** wurde auf Grund ihrer hervorragenden *In-vitro*-Potenz zusätzlich auf *In-vivo*-Wirksamkeit in Mäusen getestet. In Abb. 3.5 ist die jeweilige, durch den nicht-kompetitiven NMDA-Rezeptorantagonisten MK-801 induzierte motorische Hyperaktivität gegen die Zeit bei verschiedenen Dosen der verabreichten Testsubstanz aufgetragen. Die Graphen lassen erkennen, dass die Hemmung dieser induzierten Hyperaktivität mit steigenden Dosen von **44** deutlich zunimmt, die Bewegung der Mäuse demnach sukzessive abnimmt. Dieser Effekt ist bereits bei einer Dosis von 1 mg/kg merklich ausgeprägt. Bei Gabe der Maximaldosis von 10 mg/kg der Testsubstanz werden so gut wie keine Bewegungen mehr detektiert. Dies lässt auf eine exzellente *In-vivo*-Aktivität von **44** schließen.

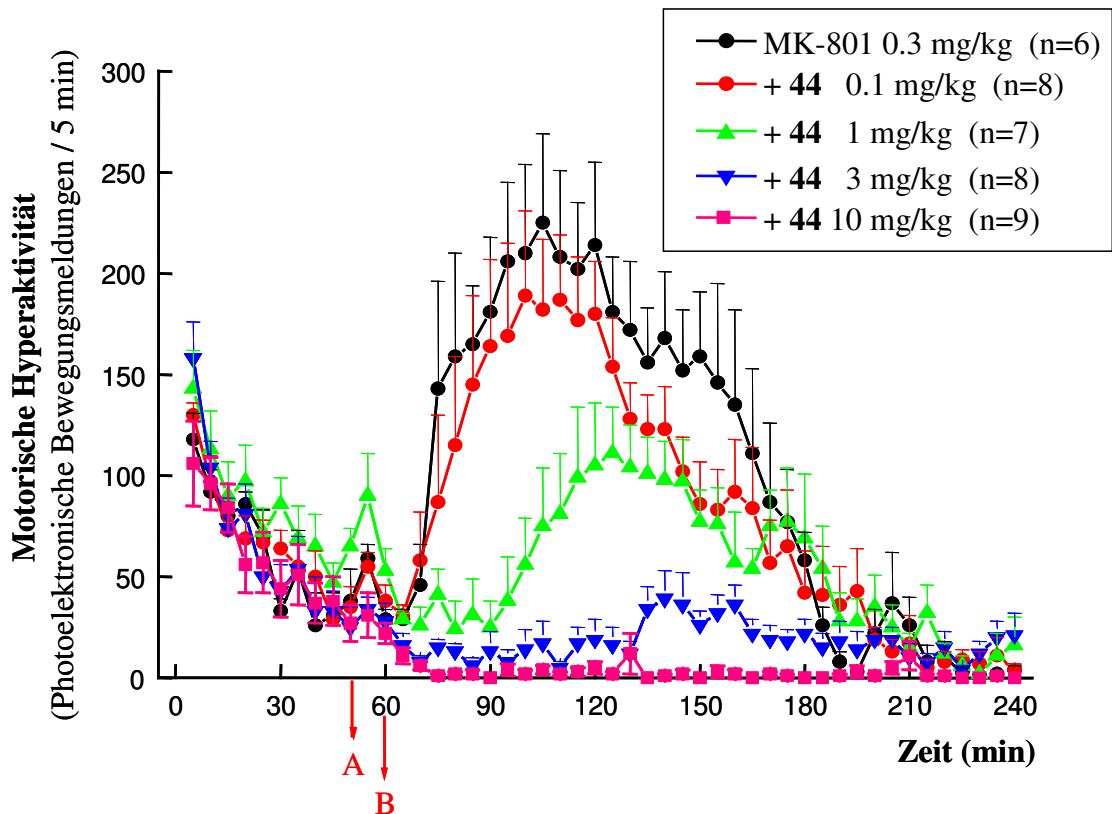


Abb. 3.5: Zeitabhängige Hemmung der MK-801-induzierten motorischen Hyperaktivität in Mäusen durch Verbindung **44** (A: Verbindung **44** oder Vehikel (5% DMSO) i.p.; B: MK-801 i.p.)

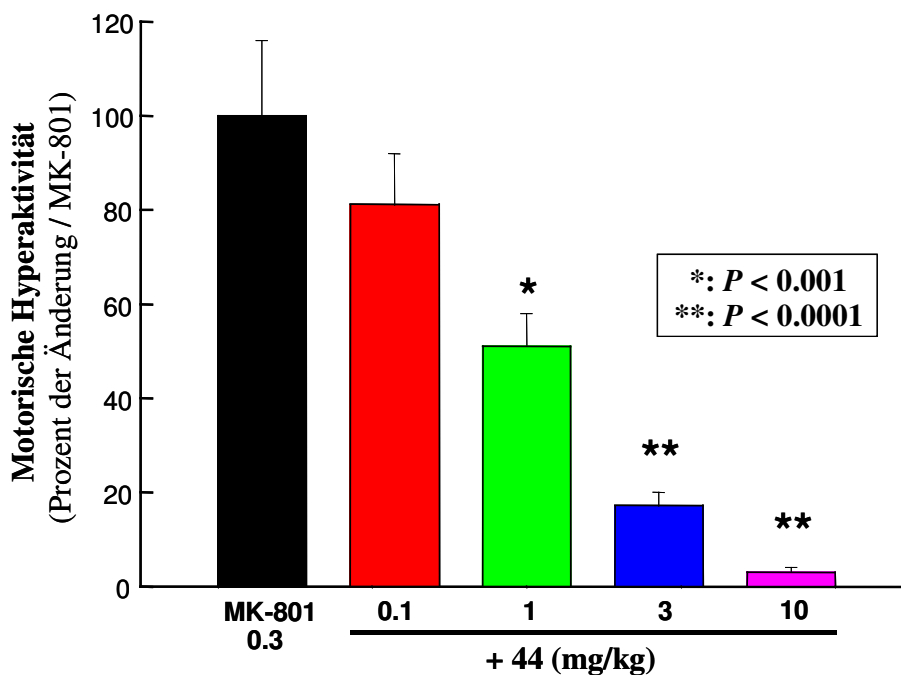


Abb. 3.6: Hemmung der MK-801-induzierten motorischen Hyperaktivität in Mäusen durch Verbindung **44** (Flächen unter den Kurven, AUC).

Die in Abb. 3.6 gezeigten, als Säulendiagramm dargestellten Flächen unter den Kurven (AUCs) als quantitatives Maß für die jeweilige Bewegungsintensität bestätigt obige Ausführungen. Entscheidend für die Qualität des gezeigten Effekts ist die Eigenschaft des partiellen Agonismus, der trotz relativ geringer Ausprägung im Falle der Testsubstanz **44** (27%) für die Aufhebung der antagonistischen Wirkung des Kanalblockers MK-801 ausreichend zu sein scheint.

Die Hemmung der spontanen motorischen Aktivität durch die Verbindung **44** ist deutlich weniger ausgeprägt (Abb. 3.7). Dieser Fund ist allerdings positiv zu bewerten, da ein geeigneter Arzneistoff nur diejenigen Rezeptoren positiv beeinflussen sollte, deren Aktivität pathologisch verändert ist (wie im Falle der durch MK-801 blockierten NMDA-Rezeptoren), während die physiologische NMDA-Rezeptoraktivität weitgehend erhalten bleibt.

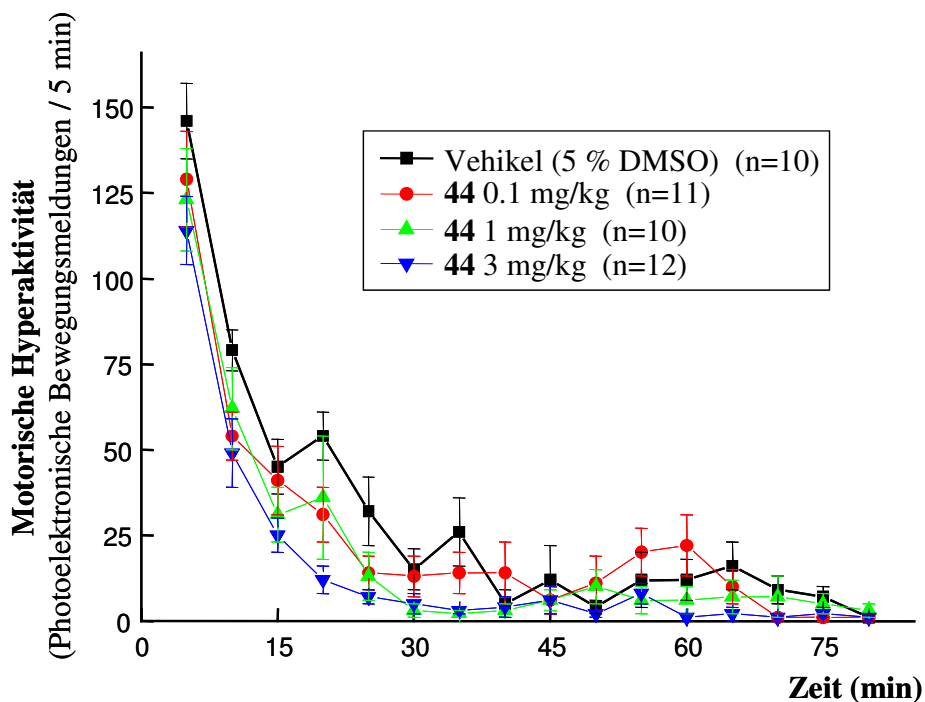


Abb. 3.7: Zeitabhängige Hemmung der spontanen motorischen Aktivität in Mäusen durch Verbindung **44**.

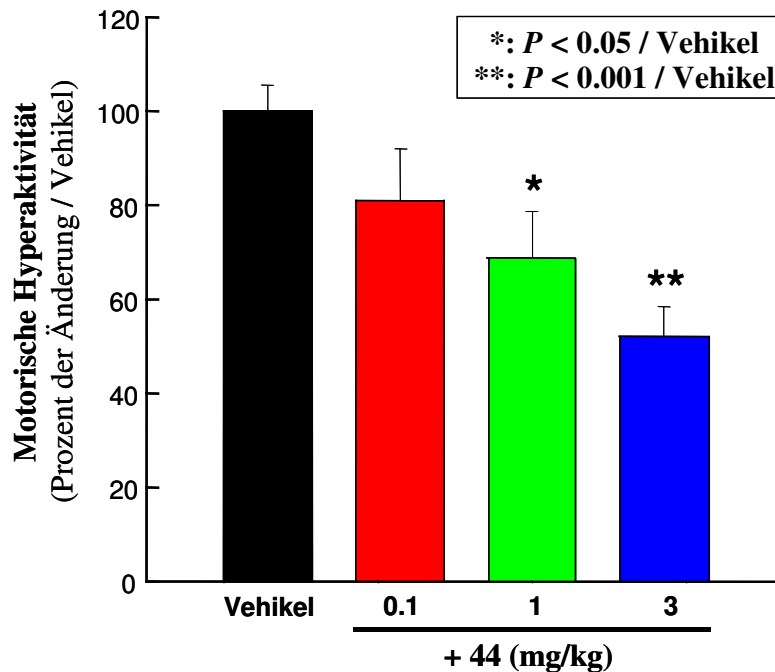


Abb. 3.8: Hemmung der spontanen motorischen Aktivität in Mäusen durch Verbindung **44** (Flächen unter den Kurven, AUC).

Die quantitative Auswertung mit Hilfe der Abb. 3.8 lässt dennoch eine – wenn auch geringere – Reduktion der motorischen Aktivität der Testmäuse erkennen.

3.3 Pharmakologische Ergebnisse der Tests an „Non-Targets“

Anhand von Affinitätsmessungen an weiteren Rezeptortypen sollten für ausgewählte Verbindungen Rückschlüsse auf die Ausprägung ihrer Selektivität gezogen werden, da sich bei industriell entwickelten NR2B-selektiven Liganden (zum Beispiel Ifenprodil) die Bindung an sogenannte „Non-“ bzw. „Off-Targets“ nachweislich negativ auf das pharmakologische und toxikologische Profil ausgewirkt hat. Toxikologische Aspekte wurden zusätzlich durch Messung der Affinität zum hERG-Kanal sowie der Hemmung von wichtigen Cytochrom-P450-Enzymen beleuchtet.

3.3.1 Affinitäten zu humanen α_1 -, D_2 - und D_3 - sowie H_3 -Rezeptoren

Die Ergebnisse der Bindungsstudien am humanen adrenergen α_1 -Rezeptor lassen eine gewisse Korrelation zu den jeweiligen Aktivitäten am NMDA-Rezeptor erkennen. Danach

zeigen unglücklicherweise gerade die am NMDA-Rezeptor potentesten Verbindungen gleichzeitig eine hohe Affinität am α_1 -Rezeptor (Tab. 3.25). So weisen die Verbindungen **44** und **62** als wirksamste Vertreter unter den im eigenen Arbeitskreis entwickelten NMDA-Liganden mit K_i -Werten im zweistelligen nanomolaren Bereich die höchsten Affinitäten auf.

Tab. 3.25: Affinitätsdaten ausgesuchter Verbindungen an humanen α_1 -, D₂-, D₃- und H₃-Rezeptoren (K_i - und EC₅₀-Werte in [nM]).

Nr.	Struktur	EC ₅₀		K _i		
		NMDA	h α_1	hD ₂	hD ₃	hH ₃
FUBn 293		18	135 ± 19	392 ± 156	6607	> 10 ⁴
FUBn 247		83	> 10 ⁴	n.b.	n.b.	n.b.
12		74	401 ± 11	n.b.	n.b.	n.b.
17		9	131 ± 18	n.b.	n.b.	n.b.
22		21	525 ± 158	n.b.	n.b.	n.b.
44		4	49 ± 8	221	> 10 ⁴	> 10 ⁴
62		2	36	93,6	7,2	n.b.

Bezüglich der humanen Dopaminrezeptoren vom D₂- und D₃-Subtyp wird ebenfalls keine Verbesserung der Selektivität im Vergleich zur Leitstruktur **FUBn 293** erreicht. Auffällig ist hier besonders die enorme Affinität der Verbindung **62** zum hD₃-Rezeptor ($K_i = 7,2$ nM). Trotz enger struktureller Verwandtschaft zeigt Verbindung **44** überraschenderweise

keine Affinität, was auf Unterschiede in der räumlichen Ausrichtung zurückzuführen sein könnte. Der humane H₃-Rezeptor spielt bei den getesteten Verbindungen keine Rolle.

Die Ergebnisse der Affinitätstests an den oben genannten Rezeptoren zeigen, dass bezüglich der Selektivität noch ein gewisser Optimierungsbedarf besteht, um möglichen unerwünschten Wirkungen bei klinischer Anwendung vorzubeugen. Dies gilt insbesondere für die humanen α_1 -, D₂- und D₃-Rezeptoren.

3.3.2 Affinität zum hERG-Kanal – toxikologische Aspekte

Beim hERG-Kanal handelt es sich um den humanen *ether-a-go-go-related gene*-Kaliumkanal, der im Herzwesen vorkommt, wo er wichtige Funktionen für die Erhaltung der Regelmäßigkeit des Herzschlags übernimmt. Durch Inhibition dieser Kanäle kann es zu einer gefährlichen Verlängerung des QT-Zeitintervalls mit folgenden Herzrhythmusstörungen kommen, so dass es bezüglich der Voraussage von toxischen Eigenschaften überaus sinnvoll ist, potentielle Arzneistoffe im Vorfeld auf Affinität zum hERG-Kanal zu testen²⁶⁴.

Die Affinitätsmessung erfolgte im Allgemeinen mit Hilfe eines *In-vitro*-Bindungsassays. Für die Verbindung **62** wurde zusätzlich mittels Patch-Clamp-Methode die Hemmung von hERG-Kanälen quantifiziert.

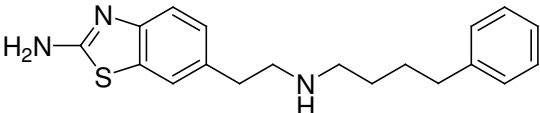
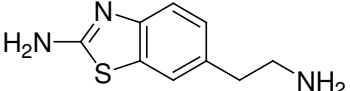
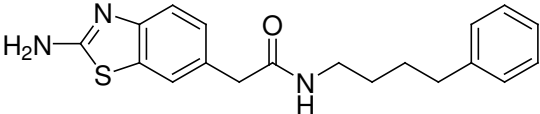
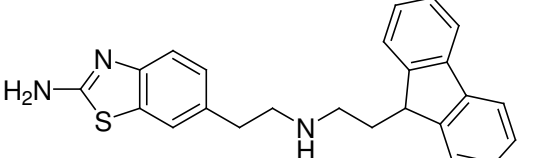
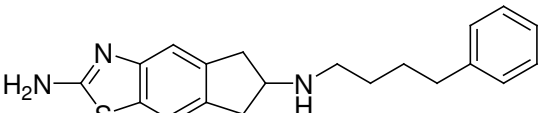
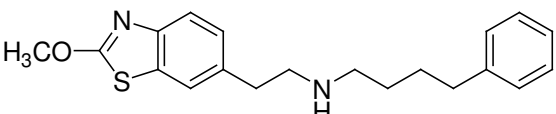
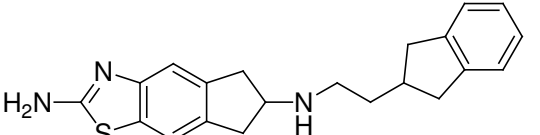
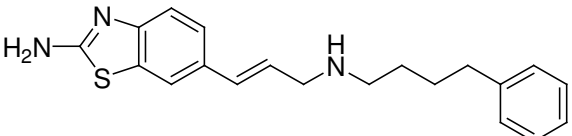
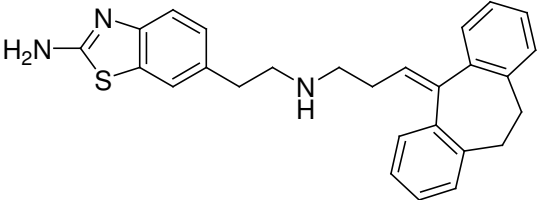
[³H]Dofetilid-Verdrängung

Die Resultate der Bindungsstudien als absolute Werte zeigen zunächst keine signifikanten Verbesserungen verglichen mit der hERG-Affinität der Leitstruktur **FUBn 293** (Tab. 3.26). Auch lassen sich keine klaren Struktur-Wirkungsbeziehungen herleiten. Lediglich Verbindung **37**, die eine nicht-basische Amidfunktion als zentrale polare Gruppe trägt, scheint hinsichtlich kardiotoxischer Aspekte wenig problematisch zu sein, zeigt aber auch am NMDA-Rezeptor ebenfalls keine Aktivität. Die übrigen ermittelten K_i -Werte liegen im oberen nanomolaren bis unteren mikromolaren Bereich, was dafür spricht, dass die entsprechenden Substanzen bei klinischer Anwendung am Menschen in bestimmten Konzentrationen toxische Effekte am Herzen auslösen könnten. Der Fluoreszenzligand **67** weist eine besonders hohe Affinität zum hERG-Kanal auf ($K_i = 78$ nM), ist allerdings primär nicht für *In-vivo*-Zwecke bestimmt.

Nach Bildung des jeweiligen Verhältnisses aus Affinität zum hERG-Kanal (K_i (hERG)) und Aktivität am NMDA-Rezeptor (EC_{50} (NMDA)) wird deutlich, dass die hoch

wirksamen Verbindungen **44** und **62** mit Ratio-Werten von 116 bzw. 430 die besten Selektivitätsprofile aufweisen und die Leitstruktur **FUBn 293** (K_i / EC_{50} : 27) damit deutlich übertreffen (Tab. 3.26). Bei den übrigen Verbindungen findet man vorwiegend K_i / EC_{50} -Verhältnisse mit Werten im unteren zwei- bzw. im einstelligen Bereich.

Tab. 3.26: Aktivitäten am NMDA-Rezeptor und Affinitäten am hERG-Kanal von ausgesuchten Verbindungen (EC_{50} - und K_i -Werte in [nM]).
(Eigene Verbindungen sind nach steigender hERG-Affinität sortiert!)

Nr.	Struktur	EC_{50} (NMDA)	K_i (hERG)	Verhältnis K_i / EC_{50}
FUBn 293		18 ± 2	477 ± 8	27
FUBn 247		83 ± 3	> 10000	-
37		inaktiv	> 10000	-
45		46 ± 9	1892 ± 565	41
59		50 ± 18	1181	24
30		39 ± 7	1103	28
62		$2 \pm 0,3$	859	430
57		253 ± 26	797	3
47		> 500	744	< 1,5

Tab. 3.26: Aktivitäten am NMDA-Rezeptor und Affinitäten am hERG-Kanal von ausgesuchten Verbindungen (EC_{50} - und K_i -Werte in [nM]) (Fortsetzung).

Nr.	Struktur	EC_{50} (NMDA)	K_i (hERG)	Verhältnis K_i / EC_{50}
44		4 ± 1	462 ± 104	116
33		108 ± 37	427 ± 33	4
22		21 ± 4	340 ± 81	16
46		43 ± 4	202	5
17		9 ± 5	170 ± 15	19
67		370 ± 25	78 ± 40	0,2

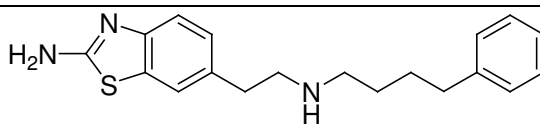
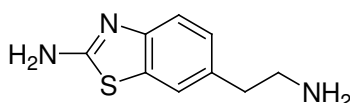
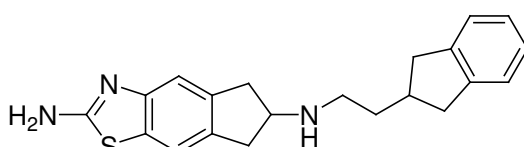
Patch-Clamp-Methode

Zusätzlich zur Affinität am hERG-Kanal wurde für Verbindung **62** die Hemmung des hERG-Kanals bei zwei verschiedenen Konzentrationen mittels Patch-Clamp-Technik ermittelt. Die Messung ergab für die Konzentration von 1 μ M, bei der keine nennenswerten Effekte zu verzeichnen sein sollten, eine Inhibition von $63 \pm 2\%$. In einer Konzentration von 10 μ M bewirkte **62** sogar eine Hemmung um $95 \pm 2\%$. Diese Ergebnisse lassen erkennen, dass die Testsubstanz, die bezüglich der Wirksamkeit am NMDA-Rezeptor überaus vielversprechend ist, für den Einsatz als Arzneistoff noch weiterer Optimierung hinsichtlich der Verminderung der hERG-Kanalaktivität bedarf. Ferner zeigen sie auf, dass das inhibitorische Potential bei vergleichsweise geringer Affinität (859 nM, s. Tab. 3.26) bereits stark ausgeprägt sein kann.

3.3.3 Hemmung von Cytochrom-P450-Enzymen

Zahlreiche Wirkstoffe führen durch Hemmung oder Induktion von Enzymen der Cytochrom-P450-Gruppe zu Arzneimittelinteraktionen²⁶⁵ oder werden von bestimmten Lebensmitteln hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik beeinflusst²⁶⁶. Zur Abschätzung des Risikos dieser Problematik wurde die bisher potenteste Verbindung **62** an den hinsichtlich des Arzneimittelmetabolismus wichtigsten CYP-Enzymen CYP3A4, CYP2C9 und CYP2D6 getestet. Die Menge bzw. Aktivität der beiden letztgenannten Isoenzyme werden vor allem durch Erbfaktoren bestimmt. Dieses als genetischer Polymorphismus bezeichnete Phänomen hat je nach Beitrag des entsprechenden Metabolisierungsweges zur Gesamtelimination und der therapeutischen Breite des Wirkstoffs hohe klinische Relevanz. Die Aktivität des CYP-Enzyms 3A4 wird hingegen unabhängig von genetischen Faktoren durch Induktion reguliert. Daher kann es bei gleichzeitiger Gabe eines Enzyminduktors bzw. -inhibitors zu schwerwiegenden Veränderungen der Wirkstoff-Plasmaspiegel kommen, wenn der Wirkstoff überwiegend über das 3A4-Isoenzym verstoffwechselt wird. In Tab. 3.27 sind die Ergebnisse im Vergleich zu den Leitstrukturen **FUBn 293** und **FUBn 247** zusammengefasst.

Tab. 3.27: Hemmung von CYP-Enzymen bei einer Konzentration von 1 μ M.

Nr.	Struktur	Hemmung bei 1 μ M [%]		
		CYP3A4	CYP2C9	CYP2D6
FUBn 293		52,2	33,5	75
FUBn 247		28	33,7	0
62		43,7	34,6	12,9

Während die Stärke der Hemmung des CYP2C9-Enzyms trotz großer Unterschiede in Lipophilie, Größe und räumlicher Struktur bei allen drei Verbindungen nahezu identisch ist, ergeben sich vor allem für das CYP2D6-Enzym erhebliche Unterschiede. Hier kann ein klarer Fortschritt durch die Entwicklung der Verbindung **62** verzeichnet werden, da die Hemmung des Enzyms durch die strukturelle Veränderung um den Faktor 6 gegenüber der

Leitstruktur **FUBn 293** reduziert werden konnte. Bezüglich des CYP3A4-Isoenzym kann ebenfalls eine – wenn auch geringere – Abnahme des Inhibitions potentials beobachtet werden, wenngleich hier noch weiter optimiert werden muss, da gerade dieses Isoenzym eine besondere Rolle bei Arzneimittelinteraktionen spielt²⁶⁷. Die Hemmung verschiedener CYP-Isoenzyme weist zwar auf alternative Metabolisierungswege hin, birgt jedoch die Gefahr für das Auftreten der oben genannten Arzneimittelinteraktionen.

3.4 Pharmakokinetische Eigenschaften der Verbindung 62

Arzneistoffe, deren Wirkort im Gehirn lokalisiert ist, müssen nach Aufnahme in den Organismus die Blut-Hirn-Schranke überwinden, ohne sich zuvor in anderen Organen und Geweben anzureichern.

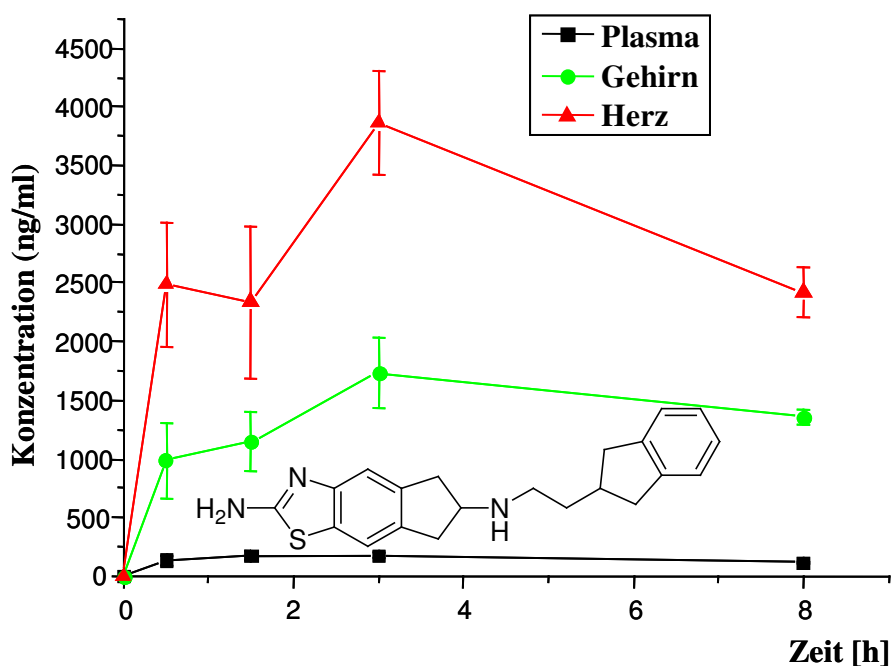


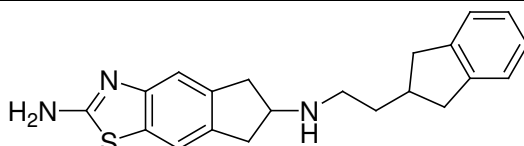
Abb. 3.9: Zeitabhängige Verteilung von **62** in Plasma, Gehirn und Herz von *Swiss Mice* (10 mg/kg p.o.).

Die zeitabhängige Verteilung der Verbindung **62** in Plasma, Gehirn und Herz von *Swiss Mäusen* nach oraler Gabe einer Dosis von 10 mg/kg ist in Abb. 3.9 graphisch dargestellt. Während die Plasmakonzentration kontinuierlich gering bleibt, steigt die Konzentration im Gehirn und vor allem im Herz bereits nach 30 Minuten rasch an. Maximale Werte werden nach drei Stunden erreicht. Danach nehmen die Konzentrationen langsam wieder ab, wobei

nach acht Stunden immer noch ein großer Anteil der jeweiligen Maximalkonzentration zu messen ist.

Die entsprechenden Bioverfügbarkeiten als Flächen unter den Kurven (AUCs) sind in Tab. 3.27 angegeben. Daraus ergibt sich ein günstiges Verhältnis der Bioverfügbarkeiten von Gehirn zu Plasma von 9,4. Eine akzeptable Penetrationsrate durch die Blut-Hirn-Schranke ist somit gewährleistet. Das entsprechende Verhältnis für die Konzentrationen in Herz und Plasma ist mit einem Wert von 19,6 zu Gunsten des Herzgewebes eher problematisch zu bewerten, da hier durch das ohnehin schon große Inhibitionspotential der Testsubstanz an hERG-Kanälen (s. Abschnitt 3.3.2) ein nicht unerhebliches kardiotoxisches Potential besteht.

Tab. 3.27: Bioverfügbarkeit von **62** in Plasma, Gehirn und Herz von *Swiss* Mäusen als Fläche unter der Kurve (10 mg/kg p.o., 0 – 8 h).

Nr.	Struktur	AUC _{0-8 h} [ng/ml·h]		
		Plasma	Gehirn	Herz
62		1195,3	11193,8	23381,2

3.5 Diskussion der pharmakologischen Ergebnisse

Die Ergebnisse der Verbindungen mit zentraler Amid- sowie derjenigen mit zentraler Amidgruppe zeigen mit schwachen bzw. fehlenden Aktivitäten, dass die zunächst vielversprechenden Substrukturen der industriellen Vorbilder nicht ohne Weiteres auf die Struktur von **FUBn 293** und die hier verwendeten Testsysteme übertragbar sind. Die 4-Phenylcyclohexanamine lassen jedoch mit der Möglichkeit der Herstellung der jeweiligen – mutmaßlich aktiveren – *trans*-Isomere noch Raum für eine erfolgreiche Weiterentwicklung.

Die Substitution der Aminogruppe in 2-Position der Benzothiazolgruppe sowie die Rigidisierung des Spacers I haben in allen Fällen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Verminderung der Aktivität im Vergleich zu den Leitstrukturen **FUBn 293** bzw. **FUBn 247** zur Folge. Eine Methoxygruppe scheint die Aminogruppe jedoch zumindest ein Stück weit ersetzen zu können. Auch mit den „dimeren“ Verbindungen und den

Diphenylalk(en)yl-Derivaten kann keine Steigerung der Wirksamkeit erreicht werden, obgleich in einigen Fällen sehr gute EC₅₀- bzw. IC₅₀-Werte im zweistelligen nanomolaren Bereich zu verzeichnen sind.

Die Aromatizität des lipophilen Restes ist nicht essentiell für die hohe Aktivität von **FUBn 293**. Ein Cyclohexanring ist ein ebenbürtiger Ersatz für die Phenylgruppe. Ein zusätzliches polares (basisches) Zentrum führt in dieser Substruktur jedoch zu einem dramatischen Wirkverlust.

Mit der Rigidisierung des Spacers II der Struktur von **FUBn 293** werden zum Teil hoch potente NMDA-Liganden erhalten. Dabei können die zu dieser Gruppe gehörenden Verbindungen mit Naphthalen- bzw. Indan-Substruktur die Leitstruktur in ihrer Aktivität sogar deutlich übertreffen. Das Indan-Derivat **44** zeigt zusätzlich eine überaus vielversprechende Wirksamkeit im *In-vivo*-Test an Mäusen.

Die beidseitig zum Indangerüst rigidisierte Verbindung **62** stellt den neuen (bis dato) aktivsten partiellen NMDA-Rezeptoragonisten des Arbeitskreises dar. Die Eingliederung eines oder mehrerer Heteroatome in den lipophilen Rest führt nicht – wie erhofft – zu weiteren Aktivitätssteigerungen, sondern zu zum Teil deutlichen Wirkverlust. Lediglich das Benzofuran-Derivat **53** zeigt einen akzeptablen zweistelligen EC₅₀-Wert.

Die hergestellten Fluoreszenzliganden und potentiellen Radioliganden sind für den Einsatz als pharmakologische Werkzeuge auf Grund von nur moderaten Aktivitäten nicht geeignet, stellen aber brauchbare Leitstrukturen für weitere Entwicklungen dar. Eine Senkung des EC₅₀-Werts der jeweils besten Verbindung um den Faktor 10 sollte hierbei bereits ausreichend sein.

Hinsichtlich des Selektivitäts- und Toxizitätsprofil einiger vielversprechender Verbindungen muss festgestellt werden, dass trotz der hohen *In-vitro*-Aktivität (und der für eine Substanz gemessenen deutlichen *In-vivo*-Wirksamkeit) am NMDA-Rezeptor der sichere Einsatz als Arzneimittel zur Zeit noch nicht gegeben ist. Grund hierfür ist zum einen die zu hohe Affinität zu weiteren Zielstrukturen, wie zum Beispiel zu α_1 - sowie D_{2/3}-Rezeptoren und vor allem zu hERG-Kaliumkanälen, und zum anderen die messbare Hemmung von wichtigen CYP-P450-Isoenzymen. All diese Eigenschaften können zu unerwünschten Neben- und Wechselwirkungen führen, die bei einem potentiellen Arzneistoff schon möglichst in frühen Phasen der Entwicklung ausgeschlossen werden sollten. Die neu erworbenen Struktur-Wirkungsbeziehungen in diesem Bereich sind jedoch überaus nützlich für die weitere Entwicklung.

4 Zusammenfassung

Innerhalb der großen Familie der Glutamaterezeptoren nehmen die im ZNS weit verbreiteten *N*-Methyl-D-aspartat-Rezeptoren eine herausragende Rolle ein. Die ligandengesteuerten Ionenkanäle sind für die Kationen Na^+ , K^+ und Ca^{2+} leitfähig und benötigen für die Öffnung der Kanalpore neben L-Glutamat als Agonisten zusätzlich den Koagonisten Glycin. Ferner ist für ihre Aktivierung eine gewisse Teildepolarisation der Membran erforderlich, die die spannungsabhängige Mg^{2+} -Blockade aufzuheben vermag. Diese Regulationsmechanismen sowie zahlreiche Bindungs- und Modulationsstellen ermöglichen den NMDA-Rezeptoren, an äußerst komplexen physiologischen Vorgängen teilzunehmen. So sind sie maßgeblich für die Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression – essentielle Prozesse für das Lernen und die Gedächtnisbildung – verantwortlich. Eine übermäßige Aktivierung führt jedoch durch massiven Einstrom von Ca^{2+} -Ionen in die Zelle zur Apoptose. Dieses als *Exzitotoxizität* bezeichnete Phänomen ist in den Krankheitsverlauf vieler neurologischer Erkrankungen involviert, weshalb der NMDA-Rezeptor eine bedeutende Zielstruktur in der Therapie sowie in der aktuellen Arzneistoffentwicklung darstellt. Die Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass durch unselektive kompetitive NMDA-Rezeptorantagonisten ein mehr oder weniger ungünstiges Nebenwirkungsprofil erzeugt wird, da neben den an der Pathogenese beteiligten NMDA-Rezeptoren auch solche beeinflusst werden, die sich außerhalb der betroffenen Areale befinden. Daher gewinnt die Entwicklung von subtypelektiven allosterischen Liganden eine immer größere Bedeutung, wobei NMDA-Rezeptoren des NR2B-Subtyps eine Schlüsselrolle einnehmen. Der Grund hierfür liegt in der heterogenen Expression der NR2B-Untereinheit innerhalb des Zentralnervensystems mit hohen Konzentrationen in Hirnarealen wie Striatum, Hippocampus und Hypothalamus und niedrigen Konzentrationen im Cerebellum. Da erstere an Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Schizophrenie beteiligt sind, letzteres jedoch für wichtige physiologische Funktionen wie die Motorik möglichst nicht beeinflusst werden sollte, könnte der Einsatz von NR2B-selektiven NMDA-Rezeptorliganden mit weitaus weniger unerwünschten Wirkungen verbunden sein. Dies konnte zum Beispiel mit dem Prototypen Ifenprodil bereits weitgehend bestätigt werden. Hinzu kommt, dass es sich bei diesen Verbindungen um allosterische, nicht-kompetitive Liganden handelt, die eine gewisse Grundaktivität der Rezeptoren erhalten. Mit der Eigenschaft des *partiellen Agonismus* könnte die Arzneimittelsicherheit noch weiter erhöht werden, da Liganden mit submaximaler intrinsischer Aktivität die NMDA-Rezeptorfunktion abhängig vom

Aktivierungsstatus modulieren. Im Rahmen dieser Arbeit sollten daher potente und NR2B-selektive Liganden ausgehend von ausgewählten Leitstrukturen hergestellt werden. Zur weiteren Charakterisierung der allosterischen Bindungsstelle, bei der es sich vermutlich um die zu den Polyaminbindungsarealen zählenden Histaminbindungsstelle handelt, sollten ferner hoch affine und selektive Fluoreszenzliganden sowie Vorläufer von Radioliganden entwickelt werden.

Als Ausgangspunkt für das Design von neuen potentiellen NMDA-Rezeptorliganden diente die Struktur der im eigenen Arbeitskreis entwickelten, hoch potenten Verbindung **FUBn 293** sowie deren Vorgänger **FUBn 247** und deren Weiterentwicklung **ST-562**. Daneben wurden verschiedene industriell entwickelte, NR2B-selektive NMDA-Rezeptorantagonisten als Vorlage für Substrukturen herangezogen. All diese Verbindungen (mit Ausnahme von **FUBn 247**) weisen einen einheitlichen strukturellen Aufbau auf: ein substituierter Aromat oder Heteroaromat ist über einen Alkylspacer an ein Stickstoffatom geknüpft, das wiederum über einen Spacer mit einem weiteren Aromaten verbunden ist. Ziel war es, durch systematische Modifikationen an den einzelnen Strukturelementen eine möglichst große Vielfalt vergleichbarer Verbindungen und Verbindungsklassen zu generieren, um neue Struktur-Wirkungsbeziehungen ableiten zu können. Dabei wurde die Benzothiazolgruppe von **FUBn 293** als gemeinsames Strukturelement durchweg beibehalten.

Zur Klärung der Notwendigkeit des basischen Charakters der polaren N-haltigen Gruppe wurde nach Vorlage der Verbindung **WL1** von Warner-Lambert eine Reihe von Amidverbindungen synthetisiert (**1 – 5**, **13 – 15**, **35 – 37**). Hierbei kam in der Regel eine 3-Schritt-Synthesesequenz zum Einsatz, die auch bei der Herstellung verschiedener weiterer Verbindungen Anwendung fand. Nach Kopplung des primären Amins an die entsprechende Carbonsäure mit Hilfe eines Kopplungsreagenzes (zum Beispiel CDI) oder an das entsprechende Carbonsäurechlorid wurde die aromatische Nitrogruppe katalytisch reduziert. Das resultierende *p*-substituierte Anilinderivat wurde schließlich durch Ringschluss in das korrespondierende 2-Aminobenzothiazol überführt. Der überwiegende Teil der so erhaltenen Amide wurde in einem vierten Schritt durch Reduktion mit Boran-THF-Komplex zusätzlich in die entsprechenden sekundären Amine überführt. Mit dieser Synthesestrategie wurden unter anderem Vertreter der „dimeren“ Verbindungen (der Begriff „dimer“ bezieht sich hier auf das Vorhandensein von zwei endständigen

Benzothiazol-6-yl-Gruppen) sowie der Diphenyl-, Cyclohexylbutyl-, Piperidin- und Tetrahydroisochinolinderivate hergestellt. Einzelne Verbindungen dieser Strukturklassen erforderten jedoch alternative Synthesewege. Auf Grund der nur schwachen Aktivität der Amide wurde fortan außerdem häufig der direkte Weg zum sekundären Amin über Alkylierungsreaktionen oder reduktive Aminierungen gewählt.

Für den Aufbau der 4,4-Diphenylbutylsubstruktur von **19** wurde eine elegante Methode ausgehend von Cyclopropyldiphenylcarbinol gewählt. Hierdurch war zusätzlich zur gesättigten Verbindung das ungesättigte Analogon **18** zugänglich.

Die Herstellung der Verbindungen **25** und **33** war auf Grund der gegenüber üblichen Alkylierungsbedingungen labilen Piperidin- bzw. Tetrahydroisochinolinamidfunktion eine besondere Herausforderung. Bezüglich Verbindung **25** wurde dieses Problem umgangen, indem die entsprechende Alkoholvorstufe mit Hilfe der ZARAGOZA-Reaktion an die zuvor benzylierte Aminstruktur gekoppelt wurde. Der anschließende Schritt ermöglichte sowohl die Debenzylierung als auch die Reduktion der aromatischen Nitrogruppe unter milden Bedingungen, so dass nur noch der Ringschluss zum 2-Aminobenzothiazol erforderlich war. Im Falle der Verbindung **33** wurde die entsprechende Alkoholvorstufe mittels SWERN-Oxidation in die korrespondierende Aldehydstruktur überführt, die in einer folgenden reduktiven Aminierungsreaktion erfolgreich eingesetzt werden konnte.

Die Substitution der Aminogruppe in 2-Position der Benzothiazolgruppe verschiedener Verbindungen gegen Wasserstoff oder Chlor gelang bei tiefen Temperaturen mit einer Natriumnitritlösung in Halogenwasserstoffsäure unter Zusatz von hypophosphoriger Säure. Das 2-Methoxy-Analogon von **FUBn 293 (30)** wurde durch die Reaktion der entsprechenden chlorierten Vorstufe mit Natriummethanolat gewonnen.

Da der Butylspacer in der Struktur von **FUBn 293** eine Vielzahl von Freiheitsgraden und damit zahlreiche Konformationsisomere mit sich bringt, wurde eine Reihe von Verbindungen entwickelt, die in diesem Bereich rigidisiert sind (**38 – 56**). Die Rigidisierung wurde entweder durch Einführung einer Doppelbindung bzw. eines aromatischen oder aliphatischen Cyclus oder durch Eingliederung des Spacers in das Ringsystem erreicht. Viele Vorstufen konnten als Carbonsäuren oder Halogenide käuflich erworben werden, wodurch die oben beschriebene 3- bzw. 4-Schritt-Synthesefolge angewandt werden konnte. Einige *Building Blocks* mussten jedoch zunächst hergestellt bzw. modifiziert werden. Dazu zählt zum Beispiel das Ethanoanthracen-Gerüst von **46**, das über eine Diels-Alder-Reaktion zugänglich war. Innerhalb der Synthesesequenz des

Nortriptylin-Derivats **47** war eine Demethylierungsreaktion zum sekundären Amin erforderlich, und für die Herstellung des 4-Methoxyphenylcyclohexylamins **51** musste zunächst die entsprechende Phenolvorstufe alkyliert werden.

Eine besondere Herausforderung stellte die Darstellung der rigidisierten Verbindungen mit Heterocyclus dar (**52** – **56**). Die Herstellung der Benzofuran-Analoga **52** und **53** konnte über eine initiale Tandem-SONOGASHIRA-Reaktion realisiert werden. Das resultierende Benzofuran-2-ylethanol wurde entweder direkt in das korrespondierende Mesylat überführt oder zunächst katalytisch mit Wasserstoffgas zum dihydrierten Derivat reduziert. Die Mesylate ließen sich problemlos mit der Verbindung **FUBn 247** zu den entsprechenden Endverbindungen umsetzen. Der Benzoxazolring von **54** wurde durch Kondensation von *o*-Aminophenol mit zuvor geschütztem β -Alanin erhalten. Die nachfolgende Hydrazinolyse entfernte die Phthalimidgruppe und ergab das primäre Amin, das mit dem zu **FUBn 247** analogen Mesylat zur Zielverbindung umgesetzt werden konnte. Die Einführung der Phthalimid-Schutzgruppe war bei der Darstellung der analogen Benzimidazolstruktur (**55**) nicht notwendig. Nach Benzylierung der primären aliphatischen Aminogruppe wurde diese mit 4-Nitrophenethylbromid alkyliert. Debenzylierung und Ringschluss führten zum gewünschten Produkt. Für die Synthese der Verbindung **56** mussten die Alkylierungsbedingungen durch zahlreiche kleine Ansätze optimiert werden, um brauchbare Ausbeuten zu erhalten.

Auch die Rigidisierung des Dimethylenspacers von **FUBn 293** erwies sich als problematisch. Die Reduktion der aromatischen Nitrogruppe in einer Vorstufe von Verbindung **57** musste mit Eisen(II)sulfat erfolgen, da die katalytische Hydrierung auch die Doppelbindung reduzieren würde. Das Dihydroindenthiazolgerüst von **58** bzw. **59** wurde ausgehend von Indan-2-amin in fünf Schritten erhalten, wobei überraschenderweise keine Regioisomere auftraten. Dies war jedoch bei der Darstellung der Tetrahydrothiazoloisochinolin-Derivate der Fall. Durch geschickte Variation der Reihenfolge der Syntheseschritte konnten die isomeren Verbindungen **60** und **61** beide isoliert werden. Die formale Kombination der Verbindungen **44** und **59** führte zur beidseitig rigidisierten Struktur **62**.

Der Austausch der zentralen sekundären Aminfunktion von **FUBn 293** gegen eine Amidgruppe wurde nach Vorlage der Leitstruktur **M** von Merck&Co realisiert. Die Synthese aus Nitril und primärem Amin gefolgt von Reduktion und Ringschluss verlief relativ problemlos. Schwierigkeiten bereitete allerdings die säulenchromatographische

Aufreinigung auf Grund der hohen Hydrophilie sowie dem Einschluss von Ammoniakmolekülen in die Struktur.

Als Fluorophor für Fluoreszenzliganden wurde die Cyanoisindolgruppe gewählt, da sie besonders für die Einfuhr in Vorstufen mit primärer Aminogruppe geeignet ist (**65** – **67**). Eventuell könnten die kurzwelligen Absorptions- und Emissionsmaxima nachteilig sein.

Die Verbindung **ST-562** diente als Leitstruktur zahlreicher Benzylether (**72** – **83**). Darunter befinden sich verschieden substituierte Iod-Analoga, die für die Entwicklung potentieller Radioliganden hergestellt wurden. Die Darstellung gelang je nach Kettenlänge des Spacers mit Hilfe einer sauren bzw. basischen Variante der Ethersynthese. Dabei war die saure Variante mit Schwefelsäure für die kurzkettingen Verbindungen und die basische *Phasen-Transfer*-Methode für die langkettigen Strukturen geeigneter.

Die synthetisierten Verbindungen wurden zunächst in einem funktionellen [³H]Noradrenalin-Freisetzungstestmodell auf Aktivität am NMDA-Rezeptor überprüft.

Die Ergebnisse der in 2-Position substituierten Verbindungen wiesen darauf hin, dass die Aminogruppe der Leitstruktur bereits außerordentlich günstige Eigenschaften hinsichtlich der Rezeptorbindung für einen Substituenten in dieser Position mit sich bringt. Als erfolgreichster Vertreter zeigte die Methoxy-Verbindung **30** (EC₅₀: 39 nM, i.a.: 45%) eine immerhin um etwa die Hälfte reduzierte Aktivität gegenüber der Leitstruktur **FUBn 293** (EC₅₀: 18 nM, i.a.: 38%). Ferner stellte sich heraus, dass sowohl die basische Amidfunktion als auch die nicht-basische Amidgruppe als zentrale polare Gruppe zu keiner bzw. nur schwacher Aktivität führt. Die sekundäre Aminfunktion scheint hier für einen potenten partiellen Agonisten wichtig zu sein. Bezüglich des lipophilen Rests wurden erheblich größere Strukturveränderungen vom NMDA-Rezeptor akzeptiert. Allerdings war diese Beobachtung mit der Bedingung verknüpft, dass hier kein weiteres basisches Zentrum eingefügt wurde, da hierdurch ein drastischer Verlust an Potenz bzw. intrinsischer Aktivität zu beobachten war. Eine Ausnahme bildete hier lediglich das Benzimidazol-Derivat **55** mit einer intrinsischen Aktivität von 30%. Mit der „dimeren“ Verbindung **9** (IC₅₀: 64 nM) wurde ein potenter, antagonistisch wirkender NMDA-Rezeptorligand in der Substanzreihe mit zusätzlichem basischen Zentrum entwickelt. Unter den Strukturen mit nicht-basischem lipophilen Rest fiel unter anderem das Diphenylderivat **17** mit einem EC₅₀-Wert im unteren nanomolaren Bereich positiv auf. Die gleichzeitige Rigidisierung mit Hilfe von reinen Kohlenwasserstoff-Ringsystemen führte häufig zu hoch

aktiven Verbindungen, unter denen das Naphthalenderivat **41** und das Indanderivat **44** mit EC₅₀-Werten von 12 bzw. 4 nM die erfolgreichsten Vertreter darstellten. Die Eingliederung eines oder mehrerer Heteroatome in das Indangerüst hatte einen mehr oder weniger ausgeprägten Verlust an Aktivität zur Folge. Lediglich das Benzofuran-Derivat **53** konnte mit einem zweistelligen nanomolaren EC₅₀-Wert überzeugen. Die intrinsische Aktivität dieser Strukturen war allerdings im Allgemeinen mit Werten um 50% erhöht.

Durch die simultane Rigidisierung beider Spacer konnte mit der Verbindung **62** (EC₅₀: 2 nM; i.a.: 45%) der bisher potenteste partielle Agonist dieses Projekts entwickelt werden. Die Überlegenheit dieser Verbindung (und auch der Verbindung **44**) gegenüber der Leitstruktur **FUBn 293** könnte mit dem markanten intramolekularen Abstand zwischen den entständigen Benzenringen von knapp 10 Å in Zusammenhang gebracht werden.

Die Ergebnisse der potentiellen Fluoreszenz- und Radioliganden fordern weitere Optimierungsschritte, wenngleich zum Teil erste nützliche Leitstrukturen entwickelt werden konnten.

Die hoch potente Verbindung **44** wurde zusätzlich in einem *In-vivo*-Test auf Wirksamkeit im lebenden Organismus charakterisiert. Hierbei konnte eine effektive Hemmung der MK-801-induzierten Hyperaktivität in Mäusen und damit eine deutlich ausgeprägte *In-vivo*-Aktivität nachgewiesen werden.

Außerdem wurden für besonders aktive Verbindungen Affinitätsmessungen an weiteren Zielstrukturen wie α_1 -, D₂-, D₃- und H₃-Rezeptoren durchgeführt, um ein Selektivitätsprofil zu erstellen. Neben positiven Ergebnissen hinsichtlich des Histamin-H₃-Rezeptors mussten gerade mit den potentesten NMDA-Rezeptorliganden deutliche Affinitäten zum adrenergen bzw. zu den beiden dopaminergen Rezeptoren in Kauf genommen werden.

Die Beurteilung der toxikologischen Eigenschaften einiger ausgewählter Verbindungen wurde mit Hilfe von Bindungsstudien am hERG-Kaliumkanal ermöglicht. Der Großteil der Affinitätswerte lag unglücklicherweise im bedenklichen nano- bis mikromolaren Bereich.

Durch Messung des Inhibitions potentials an drei wichtigen humanen Cytochrom-P450-Isoenzymen wurde das potentielle Interaktionsrisiko für die bezüglich des NMDA-Rezeptors aktivste Verbindung **62** ermittelt. Bezogen auf das Isoenzym CYP2D6 war eine deutliche Verbesserung im Vergleich zum Inhibitions potential der Leitstruktur **FUBn 293** zu erkennen. Die Bioverfügbarkeitsdaten von **62** für Plasma, Herz und Gehirn von Mäusen ließen auf eine gute Hirngängigkeit schließen, zeigten jedoch auch eine ungünstige Anreicherung im Herzgewebe.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass zahlreiche Verbindungen mit zweistelligen nanomolaren Aktivitätswerten (zum Beispiel die Verbindungen **18**, **22**, **38**, **41**, **53** und **59**) bzw. einstelligen nanomolaren Aktivitätswerten (Verbindungen **44** und **62**) und verschiedene Grundstrukturen entwickelt wurden. Die Substanzen sind größtenteils partielle Agonisten mit intrinsischen Aktivitäten von 20 bis 64%. Einige Verbindungen konnten als Antagonisten charakterisiert werden. Außerdem konnten neue und wertvolle Struktur-Wirkungsbeziehungen für diese Substanzklassen hergeleitet werden. Weitergehende pharmakologische *In-vitro*- sowie *In-vivo*-Testungen offenbarten neben guter Wirksamkeit allerdings Entwicklungsprobleme hinsichtlich Selektivitäts- und Toxizitätsprofilen, die auf die Notwendigkeit für weitere Optimierungen hinweisen.

5 Experimenteller Teil

5.1 Chemisch-experimenteller Teil

5.1.1 Allgemeine Angaben

5.1.1.1 Geräte und Materialien

Für die Synthesen und analytischen Verfahren wurden folgende Geräte und Materialien verwendet:

Überdruckhydrierungen

Hochdruck-Haberautoklav Modell IV Typ 50S (Roth, Karlsruhe) (2 – 199 bar).

Dünnschicht-Chromatographie (DC)

Kieselgelfolien 60 F₂₅₄ mit einer Schichtdicke von 0,2 mm (Merck, Darmstadt). Die Zusammensetzung der Fließmittel sind in Kapitel 5.1.1.2 beschrieben. Zur Detektion wurden Standardmethoden verwendet (UV-Licht, ethanolische Ninhydrin-Lösung oder ethanolische Molybdätdiphosphorsäure-Lösung)

Säulenchromatographie

Säulen-Füllmaterial: Kieselgel der Korngröße 63-200 µm (Merck, Darmstadt). Das verwendete Fließmittel ist jeweils angegeben.

Rotationschromatographie

7924T Chromatotron (Harrison-Research, USA). Glasplatten beschichtet mit Kieselgel 60 F₂₅₄ (VWR), gipshaltig und mit einer Schichtdicke von 4 mm.

Schmelzpunkt-Bestimmung

Schmelzpunktbestimmungsapparatur Büchi B-530 (Büchi, Flawil, Schweiz). Bei den angegebenen Werten handelt es sich um unkorrigierte Werte.

Massenspektrometrie

Elektron-Spray-Ionisation-Massenspektrometrie (ESI-MS):

Fisons Instruments VG Platform II (Manchester).

Matrix-Assisted-Laser-Desorption/Ionisation-Massenspektrometrie (MALDI-MS):

Fisons Instruments VG TOF Spec (Manchester); Matrix: DHB. MALDI-MS wurde nur in den Fällen verwendet, in denen das ESI-MS-Gerät nicht zur Verfügung stand.

Kernresonanz-Spektroskopien (NMR)

¹H-NMR: Bruker AMX 300 Spektrometer (300 MHz) (Bruker, Reinstädten).

¹³C-NMR: Bruker AC 200 Spektrometer (50 MHz) (Bruker, Reinstädten).

Sämtliche Spektren wurden in deuteriertem DMSO aufgenommen. Die chemische Verschiebung (δ) ist in ppm bezogen auf den internen Standard Tetramethylsilan (TMS) bei 24°C angegeben (Zuordnung unter Vorbehalt). Bei den angegebenen Kopplungskonstanten (J) handelt es sich um gerundete Werte in Hz. Zum Teil musste zwischen vicinalen und über vier Bindungen bestehende Kopplungen (*meta*- bzw. *long*-

range-Kopplung, 4J) unterschieden werden. In diesen Fällen wurde für die vicinalen Kopplungskonstanten statt „ J “ „ 3J “ verwendet.

Elementaranalysen (CHN)

CHN-Rapid (Heraeus, Hanau).

Fluoreszenz-Spektroskopie

Aminco-Bowman Luminescence Spectrometer Series 2

Anmerkungen

Die Reihenfolge der dargestellten Verbindungen ist grob an der Reihenfolge des chemischen Teils orientiert. Aus Gründen der besseren Übersicht wurde im folgenden Kapitel das Dezimalkomma durch einen Dezimalpunkt ersetzt.

Die Ausbeuten wurden nur in Ausnahmen optimiert. Einige Verbindungen kristallisierten mit organischen Säuren in nicht-äquimolaren Mengen. In diesen Fällen wurden die Substanzen dann als analysenrein betrachtet, wenn nach Umkristallisieren übereinstimmende analytische Resultate erhalten wurden.

5.1.1.2 Zusammensetzung der Fließmittel für die DC

FM 1: DCM, NH₃-Atmosphäre

FM 2: DCM / MeOH 95:5, NH₃-Atmosphäre

FM 3: DCM / MeOH 9:1, NH₃-Atmosphäre

FM 4: DCM / MeOH 85:15, NH₃-Atmosphäre

FM 5: DCM

FM 6: DCM / MeOH 95:5

FM 7: DCM / MeOH 9:1

FM 8: DCM / MeOH 9:1, Eisessig (0.5% V/V)

FM 9: DCM / MeOH 85:15, Eisessig (0.5% V/V)

5.1.2 Synthesen

5.1.2.1 Allgemeine Synthesevorschriften

5.1.2.1.1 Amidierung

Methode A²⁶⁸: CDI als Kopplungsreagenz

Die Carbonsäure wurde zunächst mit dem Kopplungsreagenz 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) in abs. Tetrahydrofuran (THF) bei RT unter Feuchtigkeitsausschluss innerhalb 30 min aktiviert. Anschließend wurde das Amin in abs. THF gelöst, die Lösung bei RT zugetropft und der Ansatz für 2 – 3 Stunden bei RT gerührt. Falls das Amin als Hydrochlorid vorlag, wurden 1 – 1.2 Äquivalente Triethylamin (TEA) zugesetzt. Nach Reaktionsende wurde das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (DCM) aufgenommen und nacheinander 1x mit Wasser, 2x mit verdünnter Salzsäure (pH 2) und nochmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt war in der Regel hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Methode B²⁶⁹: DCC als Kopplungsreagenz

Die Carbonsäure wurde zunächst mit dem Kopplungsreagenz *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in abs. THF bei RT unter Feuchtigkeitsausschluss innerhalb 30 min aktiviert. Anschließend wurde das Amin in abs. THF gelöst, bei RT zugetropft und der Ansatz für 3 Stunden bzw. über Nacht bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wurde der Ansatz filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, verdünnter Salzsäure (pH 2) und nochmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Methode C²⁷⁰: TOTU als Kopplungsreagenz

Die Carbonsäure und das Amin (bzw. das Hydrochloridsalz desamins) wurden zusammen mit dem Kopplungsreagenz *O*-(Cyan(ethoxycarbonyl)methylenamino)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TOTU) unter Eiskühlung in abs. DCM gelöst bzw. suspendiert. Falls das Amin in Hydrochloridform vorlag, wurde die jeweils angegebene Menge TEA zugetropft. Der Ansatz wurde für 15 min bei 0 – 5 °C gerührt. Nach Entfernen des Eisbades wurde über Nacht bei RT unter Feuchtigkeitsausschluss rühren lassen. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und nacheinander 1x mit Wasser, 2x mit verdünnter Salzsäure (pH 2) und nochmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Methode D²⁷¹: Überführung in das Carbonsäurechlorid mittels SOCl₂

Teil I: Herstellung des Carbonsäurechlorids:

Zu einer Lösung der Säure in abs. THF wurde ein Überschuss (ca. 5 Äquivalente) Thionylchlorid getropft und der Ansatz für 1.5 h bei 50 °C unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel sowie der Überschuss Thionylchlorid unter Vakuum abdestilliert. Nach Zugabe von wenig Toluol wurde erneut zur Trockene einrotiert.

Teil II: Kopplung des Carbonsäurechlorids mit dem Amin:

Das Amin wurde in wenig abs. THF gelöst bzw. suspendiert und Kaliumcarbonat bzw. TEA zum Ansatz zugefügt. Das Carbonsäurechlorid wurde ebenfalls in wenig abs. THF gelöst und unter Eiskühlung langsam zum Amin zugetropft. Anschließend wurde unter Feuchtigkeitsausschluss für 2 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wurde der Ansatz filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, verdünnter Salzsäure (pH 2) und nochmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

5.1.2.1.2 Reduktion aromatischer Nitrogruppen**Methode A²⁷²: Katalytische Hydrierung mit Wasserstoff und Palladium/ Aktivkohle**

Die Nitroverbindung wurde in MeOH gelöst bzw. suspendiert und 10 – 15% (m/m) Palladium auf Aktivkohle (10%) sowie einige Tropfen Eisessig (ca. 0.5 mL) zugefügt. Im Autoklaven wurde für 2 – 3 h (in Ausnahmefällen auch länger) bei 2 – 5 bar Wasserstoffgasdruck hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt konnte in der Regel ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt werden.

Methode B²⁴⁹: Reduktion mit Eisen(II)sulfat

Zu einer auf 75 °C erwärmten Lösung von FeSO₄·H₂O in einer Mischung aus konz. Ammoniaklösung und Wasser (1:1) wurde eine Lösung der Nitroverbindung in auf 75 °C erwärmtem EtOH zügig zugetropft. Nach kurzem Rühren wurde der schwarze Niederschlag über Celite abfiltriert, mit wenig EtOH nachgewaschen und das Filtrat 4x mit EE ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

5.1.2.1.3 Ringschluss zum 2-Aminobenzothiazol²⁷³

Das substituierte Anilin wurde in Eisessig gelöst und mit KSCN (5 Äquivalente pro Anilingrouppe) versetzt. Nach vollständigem Lösen wurde der Ansatz im Eisbad abgekühlt und eine Lösung aus Brom (1 – 1.1 Äquivalente) in Eisessig langsam zugetropft. Dabei wurde die Temperatur unterhalb von 15 °C gehalten. Anschließend wurde für 15 – 20 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Ansatz auf Eiswasser gegossen, mit konz. Ammoniak auf pH 10 gestellt (in Einzelfällen wurde 1N Natronlauge verwendet) und mehrmals mit einer Mischung aus DCM und Isopropanol (3:1) ausgeschüttelt (in Einzelfällen wurde Essigsäureethylester als Extraktionsmittel verwendet). Die vereinigten

organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingengt. Das meist gelbe, harzige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

5.1.2.1.4 Reduktion von Amiden zu Aminen mit Boran-THF-Komplex²⁷⁴

Zu 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (4 Äquivalente) in Argonatmosphäre wurde eine Lösung bzw. Suspension der Amidverbindung in abs. THF langsam zugetropft (Gasentwicklung). Anschließend wurde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt (1 – 4 h). Die Aufarbeitung erfolgte mit einer der folgenden Methoden:

Methode A: Nach dem Abkühlen wurde wenig Wasser zugefügt und für 30 min bei RT gerührt (Gelbfärbung der Lösung). Anschließend wurde das Lösungsmittel vollständig abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Methode B²³¹: Nach dem Abkühlen wurde wenig Wasser zugefügt und für 30 min bei RT gerührt (Gelbfärbung der Lösung). Anschließend wurde das Lösungsmittel vollständig abdestilliert und der Rückstand in einer Mischung aus MeOH und THF (1:1) unter Zusatz von 3 Äquivalenten *N,N*-Dimethylaminoethanol (DMAE) für 4 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz unter Vakuum vollständig eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Methode C²³⁰: Nach dem Abkühlen wurde wenig MeOH zugegeben, kurz weiter gerührt und der Ansatz unter Vakuum vollständig eingengt. Es wurde erneut MeOH zugegeben und das Lösungsmittel unter Vakuum vollständig abdestilliert. Anschließend wurde für 1 h in 0.5N Salzsäure unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Diethylether (DEE) extrahiert und der pH-Wert der wässrigen Phase mit 1N Natronlauge auf 10 gestellt. Nun wurde die wässrige Phase mehrmals mit einer Mischung aus DCM und Isopropanol (3:1) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

5.1.2.1.5 Alkylierung von Aminen

Methode A²⁷⁵: Unter Zusatz von K_2CO_3 und KI in EtOH, Acetonitril oder Aceton

Eine Lösung des Amins im angegebenen abs. Lösungsmittel wurde mit K_2CO_3 und KI versetzt. Nach Zugabe der Bromid-Verbindung bzw. des Mesylats wurde in Argonatmosphäre für 15 – 20 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz filtriert und unter Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in der Regel säulenchromatographisch gereinigt.

Methode B: Unter Zusatz von K_2CO_3 und NaI in DMF

Eine Suspension des Aminhydrochlorids zusammen mit dem entsprechenden Alkylhalogenid in abs. DMF wurde mit K_2CO_3 und NaI versetzt und für ca. 24 h unter Rückfluss bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde Wasser und DEE zugegeben, die wässrige Phase abgetrennt und mehrmals mit DEE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 2x mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter

Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Methode C²³⁴: Unter Zusatz von CsOH und Molekularsieb in DMF

Eine Lösung des Amins in abs. DMF wurde mit Molekularsieb (4Å), CsOH und der Bromid-Verbindung versetzt und bei RT für 15 – 20 h gerührt. Anschließend wurde der Ansatz filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

5.1.2.1.6 Reduktive Aminierung²⁴⁰

Methode A: Reduktive Aminierung von Aldehyden mit NaBH₄

Amin und Aldehyd wurden in abs. MeOH für 4 h in Argonatmosphäre bei RT gerührt (bei Aminhydrochloriden als Edukt wurden zusätzlich 1.5 Äquivalente TEA zugefügt). Nach vorsichtiger Zugabe von kleinen Portionen NaBH₄ wurde für 10 min weiter gerührt. Anschließend wurde mit 1N Natronlauge gequench und der Ansatz mehrmals mit DEE ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in der Regel säulenchromatographisch gereinigt.

Methode B: Reduktive Aminierung von Ketonen mit NaBH(OAc)₃

Amin und Keton wurden in abs. DCE gelöst und mit AcOH und NaBH(OAc)₃ versetzt (bei Aminhydrochloriden als Edukt wurden zusätzlich 1.5 Äquivalente TEA zugefügt). Der Ansatz wurde in Argonatmosphäre bei RT für 16 – 24 h gerührt. Anschließend wurde mit 1N Natronlauge gequench und der Ansatz mehrmals mit DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in der Regel säulenchromatographisch gereinigt.

5.1.2.1.7 Etherbildung

Methode A²⁵⁴: Saure Etherbildung

Zu einer auf 70 – 80 °C erwärmten Mischung aus konz. Schwefelsäure und Toluol wurde nacheinander die Bromverbindung und der Alkohol zugegeben. Der Ansatz wurde wie angegeben in Argonatmosphäre unter Rückfluss gerührt (60 – 90 °C, 0.5 – 2 h). Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit Toluol verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Methode B²⁵⁵: Basische Etherbildung

Eine auf 0 °C abgekühlte Lösung von NaOH in Wasser wurde mit dem Alkohol und der Bromverbindung sowie mit TBAHS versetzt. Der Ansatz wurde bei RT für 15 – 20 h gerührt und anschließend in Wasser (50 – 100 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit *n*-Hexan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

5.1.2.2 Synthese der Verbindungen des dimeren Typs (1-12)

5.1.2.2.1 Amide (1-5)

5.1.2.2.1.1 Geradkettige Amide (1-4)

2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-(2-(2-aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)acetamid (1)

N-(4-Nitrophenethyl)-2-(4-nitrophenyl)acetamid (1a). Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode B) aus 4-Nitrophenylelessigsäure (1.47 g, 8.11 mmol), DCC (2.01 g, 9.73 mmol) und 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.49 g, 7.36 mmol) in abs. THF (60 mL). Letzteres wurde zunächst wie folgt in die Base überführt. Nach Lösen in wenig Wasser wurde Natriumhydroxid (0.324 g, 1.1 Äquivalente) zugefügt und für 10 min gerührt. Anschließend wurde das Wasser am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Da laut DC nach 20 h noch Amin vorhanden war, wurden weitere 0.668 g (3.68 mmol) 4-Nitrophenylelessigsäure und 0.835 g (3.68 mmol) DCC zugefügt. Nach 6 h wurde der Ansatz filtriert, das Filtrat vollständig unter Vakuum eingengt und so das Produkt in ausreichender Reinheit erhalten.

Ausbeute 2.42 g (100% d. Th.)

Summenf. C₁₆H₁₅N₃O₅

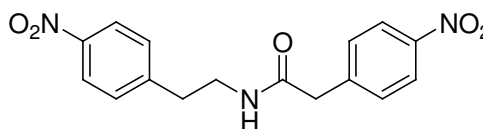
Molmasse 329.32 g/mol

Aussehen Hellbrauner Feststoff

R_f-Wert 0.64 (FM 3)

¹H-NMR δ = 2.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂-CH₂-NHCO), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂-NHCO), 3.51 (s, 2H, NHCO-CH₂), 7.41-7.45 (m, 4H, Phe-2-H, -6-H), 8.07-8.18 (m, 4H, Phe-3-H, -5-H), 8.24 (t, 1H, NHCO)

ESI-MS 330.0 (M+H⁺, 100), 352.0 (M+Na⁺, 49), 225.1 (76), 246.9 (19)



N-(4-Aminophenethyl)-2-(4-aminophenyl)acetamid (1b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **1a** (2.42 g, 7.35 mmol) mit Pd/C (0.363 g) in MeOH (50 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 1.5 h.

Ausbeute 1.98 g (100% d. Th.)

Summenf. C₁₆H₁₉N₃O

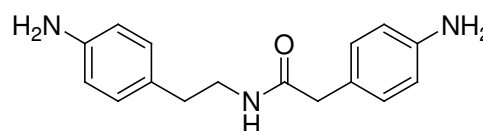
Molmasse 269.35 g/mol

Aussehen Rotbraunes zähes Öl

R_f-Wert 0.51 (FM 3)

¹H-NMR δ = 2.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-NHCO), 3.11 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-NHCO), 3.14 (s, 2H, NHCO-CH₂), 4.89 (s, br, 4H, NH₂), 6.46 (d, J = 7.8 Hz, 4H, Phe-3-H, -5-H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Phe-2-H, -6-H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Phe-2-H, -6-H), 7.80 (t, 1H, NHCO)

ESI-MS 269.8 (M+H⁺, 100), 292.0 (M+Na⁺, 33), 225.0 (52), 314.0 (28), 492.3 (26)



2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-(2-(2-aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)acetamid (1)

Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **1b** (1.70 g, 6.31 mmol), KSCN (6.13 g, 63.1 mmol) und Brom (0.70 mL, 2.22 g, 13.9 mmol) in Eisessig (50 mL). Das gelbliche, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 9:1).

Ausbeute 0.655 g (27% d. Th.)

Summenf. C₁₈H₁₇N₅OS₂

Molmasse 383.50 g/mol

Aussehen Blassgelber Feststoff

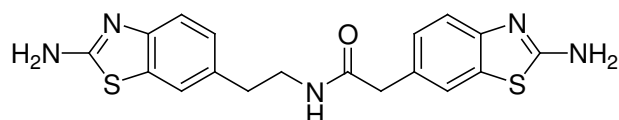
Schmelzpt. 256 °C

R_f-Wert 0.49 (FM 4)

¹H-NMR δ = 2.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂-CH₂-NHCO), 3.24 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂-NHCO), 3.36 (s, 2H, NHCO-CH₂), 6.95-6.98 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.01-7.04 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.18-7.23 (m, 2H, Benzothi-4-*H*), 7.36 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.39 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.43 (d, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.47 (d, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 8.02 (t, 1H, NHCO)

¹³C-NMR δ = 34.56 (CH₂-CH₂-NHCO), 40.49 (NHCO-CH₂), 42.01 (CH₂-NHCO), 117.36 (Benzothi-4-*C*), 117.44 (Benzothi-4-*C*), 120.67 (Benzothi-7-*C*), 121.05 (Benzothi-7-*C*), 126.33 (Benzothi-5-*C*), 126.51 (Benzothi-5-*C*), 129.02 (NHCO-CH₂-Benzothi-6-*C*), 130.73 (Benzothi-7a-*C*), 130.79 (Benzothi-7a-*C*), 132.27 (CH₂-CH₂-Benzothi-6-*C*), 150.82 (Benzothi-3a-*C*), 151.06 (Benzothi-3a-*C*), 166.08 (Benzothi-2-*C*), 166.26 (Benzothi-2-*C*), 170.74 (NHCO)

ESI-MS 192.3 (M+2H⁺/2, 100), 383.9 (M+H⁺, 47)



CHN ber. C 56.37 H 4.47 N 18.26

gef. C 56.09 H 4.49 N 18.09

3-(2-Aminobenzothiazol-6-yl)-N-(2-(2-aminobenzothiazol-6-yl)ethyl)propanamid (2)

(E)-N-(4-Nitrophenethyl)-3-(4-nitrophenyl)acrylamid (2a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode D) aus 4-Nitrozimtsäure (2.00 g, 10.4 mmol), Thionylchlorid (3.77 ml, 6.18 g, 52.0 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.40 g, 6.91 mmol), welches zunächst, wie bei **1a** beschrieben, in die Base überführt wurde, und K₂CO₃ (1.43 g, 10.4 mmol) in abs. THF (30 mL).

Ausbeute 1.41 g (60% d. Th.)

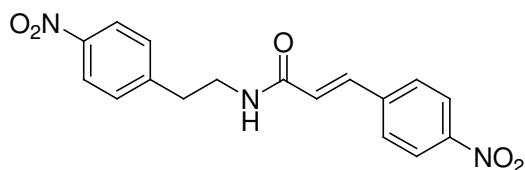
Summenf. C₁₇H₁₅N₃O₅

Molmasse 341.33 g/mol

Aussehen Orangebrauner Feststoff

R_f-Wert 0.73 (FM 3)

ESI-MS 342.1 (M+H⁺, 25), 162.8 (100), 179.9 (51), 184.7 (20), 246.8 (17)



N-(4-Aminophenethyl)-3-(4-aminophenyl)propanamid (2b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **2a** (1.40 g, 4.10 mmol) mit Pd/C (0.210 g) in MeOH (50 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 80 min.

Ausbeute 1.15 g (99% d. Th.)

Summenf. $C_{17}H_{21}N_3O$

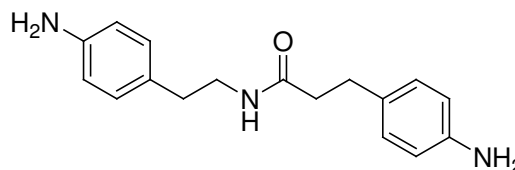
Molmasse 283.38 g/mol

Aussehen Gelbes zähes Öl

R_f -Wert 0.53 (FM 3)

1H -NMR $\delta = 2.2$ (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, NHCO- CH_2), 2.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, NHCO- CH_2 - CH_2), 2.60 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH_2 - CH_2 -NHCO), 3.11 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H, CH_2 -NHCO), 4.88 (s, br, NH_2), 6.44-6.48 (m, 4H, Phe-3- H , -5- H), 6.79-6.85 (m, 4H, Phe-2- H , -6- H), 7.78 (t, 1H, NHCO)

ESI-MS 284.0 ($M+H^+$, 100), 306.1 ($M+Na^+$, 35), 256.0 (32)



3-(2-Aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)-*N*-(2-(2-aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)ethyl)propanamid (2). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **2b** (1.15 g, 4.06 mmol), KSCN (3.95 g, 40.6 mmol) und Brom (0.45 mL, 1.42 g, 8.93 mmol) in Eisessig (50 mL). Das gelbe, klebrig-feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH_3 -ges. MeOH, 9:1).

Ausbeute 0.272 g (17% d. Th.)

Summenf. $C_{19}H_{19}N_5OS_2$

Molmasse 397.52 g/mol

Aussehen Blassgelber Feststoff

Schmelzpt. 262 °C

R_f -Wert 0.54 (FM 4)

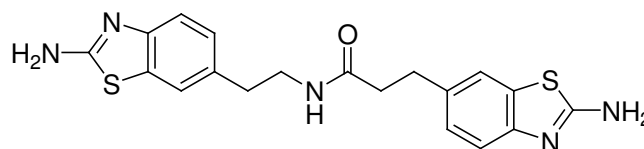
CHN ber. C 57.41 H 4.82 N 17.62

gef. C 57.26 H 5.02 N 17.42

1H -NMR $\delta = 2.33$ (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, NHCO- CH_2), 2.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2 - CH_2 -NHCO), 2.78 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, NHCO- CH_2 - CH_2), 3.22 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2 -NHCO), 6.91-6.94 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, Benzothi-5- H), 6.99-7.02 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, Benzothi-5- H), 7.18-7.26 (m, 2H, Benzothi-4- H), 7.35 (s, 4H, Benzothi- NH_2), 7.41 (d, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, Benzothi-7- H), 7.44 (d, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, Benzothi-7- H), 7.88 (t, 1H, NHCO)

^{13}C -NMR $\delta = 30.86$ (NHCO- CH_2 - CH_2), 34.71 (CH_2 - CH_2 -NHCO), 37.45 (NHCO- CH_2), 40.36 (CH_2 -NHCO), 117.45 (Benzothi-4- C), 120.28 (Benzothi-7- C), 120.63 (Benzothi-7- C), 125.90 (Benzothi-5- C), 126.27 (Benzothi-5- C), 130.71 (Benzothi-7a- C), 132.34 (Benzothi-6- C), 134.12 (Benzothi-6- C), 150.60 (Benzothi-3a- C), 150.71 (Benzothi-3a- C), 166.06 (Benzothi-2- C), 166.13 (Benzothi-2- C), 171.89 (NHCO)

ESI-MS 397.7 ($M+H^+$, 100)



4-(2-Aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)-*N*-(2-(2-aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)ethyl)butanamid (3)

***N*-(4-Nitrophenethyl)-4-(4-nitrophenyl)butanamid (3a).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus 4-(4-Nitrophenyl)buttersäure (1.29 g, 6.16 mmol), CDI (1.10 g, 6.76 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.13 g, 5.58 mmol) und TEA (0.570 g, 5.63 mmol) in abs. THF (120 mL). Die Reaktionszeit betrug 3 h.

Ausbeute 1.45 g (73% d. Th.)

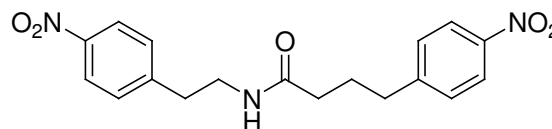
Summenf. C₁₈H₁₉N₃O₅

Molmasse 357.37 g/mol

Aussehen Blassgelber Feststoff

R_f-Wert 0.83 (FM 3)

ESI-MS 358.0 (M+H⁺, 100), 379.9 (M+Na⁺, 56), 184.7 (52)



N-(4-Aminophenethyl)-4-(4-aminophenyl)butanamid (3b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **3a** (1.45 g, 4.00 mmol) mit Pd/C (0.210 g) in MeOH (50 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 1.5 h.

Ausbeute 1.19 g (100% d. Th.)

Summenf. C₁₈H₂₃N₃O

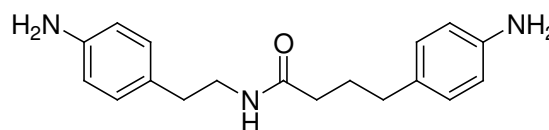
Molmasse 297.40 g/mol

Aussehen Gelbes zähes Öl

R_f-Wert 0.38 (FM 3)

¹H-NMR δ = 1.66 (m, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, NHCO-CH₂), 2.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, NHCO-(CH₂)₂-CH₂), 2.50 (m, 2H, CH₂-CH₂-NHCO), 3.12 (m, 2H, CH₂-NHCO), 4.90 (s, br, NH₂), 6.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H, Phe-3-*H*, -5-*H*), 6.78-6.83 (m, 4H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 7.77 (t, 1H, NHCO)

ESI-MS 297.9 (M+H⁺, 100), 595.3 (Dimer+H⁺, 13), 161.6 (28)



4-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-(2-(2-aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)butanamid (3). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **3b** (1.21 g, 4.07 mmol), KSCN (3.96 g, 40.7 mmol) und Brom (0.42 mL, 1.30 g, 8.14 mmol) in Eisessig (70 mL). Das hellgelbe, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 9:1).

Ausbeute 0.295 g (18% d. Th.)

Summenf. C₂₀H₂₁N₅OS₂

Molmasse 411.55 g/mol

Aussehen Blassgelber Feststoff

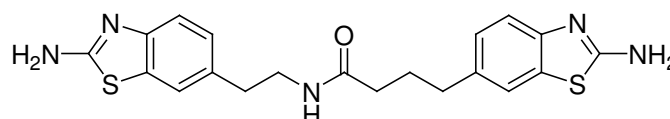
Schmelzpt. 264 °C (Zers.)

R_f-Wert 0.54 (FM 4)

¹H-NMR δ = 1.70-1.80 (m, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.03 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, NHCO-CH₂), 2.50 (t, 2H, NHCO-(CH₂)₂-CH₂), 2.68 (t, *J* = 7.2 Hz, CH₂-CH₂-NHCO), 3.24 (q, *J* = 6.6 Hz, CH₂-NHCO), 6.95-6.98 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.00-7.03 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.20-7.23 (m, 2H, Benzothi-4-*H*), 7.34 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.35 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.41 (d, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.45 (d, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.85 (t, 1H, NHCO)

¹³C-NMR δ = 27.86 (CH₂-CH₂-CH₂), 34.67 (NHCO-(CH₂)₂-CH₂), 35.11 (CH₂-CH₂-NHCO), 35.28 (NHCO-CH₂), 40.69 (CH₂-NHCO) 117.96 (Benzothi-4-*C*), 120.82 (Benzothi-7-*C*), 121.19 (Benzothi-7-*C*), 126.51 (Benzothi-5-*C*), 126.27 (Benzothi-5-*C*), 131.23 (Benzothi-7a-*C*), 132.89 (Benzothi-6-*C*), 135.26 (Benzothi-6-*C*), 150.94 (Benzothi-3a-*C*), 151.22 (Benzothi-3a-*C*), 166.59 (Benzothi-2-*C*), 166.66 (Benzothi-2-*C*), 173.07 (NHCO)

ESI-MS 412.1 (M+H⁺, 100), 206.2 (M+2H⁺/2, 73), 469.0 (20), 163.7 (12)



CHN ber. C 58.37 H 5.14 N 17.02

gef. C 58.10 H 5.15 N 16.81

5-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-(2-(2-aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)pentanamid (4)

(2E,4E)-5-(4-Nitrophenyl)penta-2,4-diensäure (4a)²²⁵. Malonsäure (2.85 g, 27.4 mmol) wurde in abs. Pyridin (40 mL) gelöst. Nach Zugabe von Piperidin (0.194 g, 2.28 mmol) und 4-Nitrozimtaldehyd (4.04 g, 22.8 mmol) wurde für 1.5 h bei 90 – 100 °C unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz auf eine Mischung aus Eis und konz. Salzsäure (9:1) (200 mL) gegossen und für 30 min gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Das so erhaltene Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter verarbeitet.

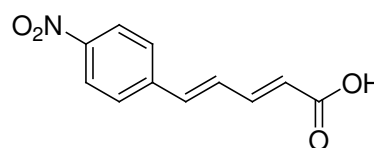
Ausbeute 3.58 g (72% d. Th.)

Summenf. C₁₁H₉NO₄

Molmasse 219.19 g/mol

Aussehen Braune Kristalle

¹H-NMR δ = 6.12 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH-COOH), 7.14-7.20 (m, 2H, Phe-CH, Phe-[D₆]DMSO CH=CH), 7.32-7.37 (m, 1H, CH=CH-COOH), 7.77-7.82 (m, 2H, Phe-2-H, -6-H), 8.20-8.24 (m, 2H, Phe-3-H, -5-H), 12.45 (s, br, COOH)



(2E,4E)-N-(4-Nitrophenethyl)-5-(4-nitrophenyl)penta-2,4-dienamid (4b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode D) aus **4a** (3.46 g, 15.8 mmol), Thionylchlorid (5.73 mL, 9.39 g, 79.0 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (2.28 g, 11.3 mmol), welches zunächst, wie bei **1a** beschrieben, in die Base überführt wurde, und K₂CO₃ (3.27 g, 23.7 mmol) in abs. THF (50 mL).

Ausbeute 1.97 g (48% d. Th.)

Summenf. C₁₉H₁₇N₃O₅

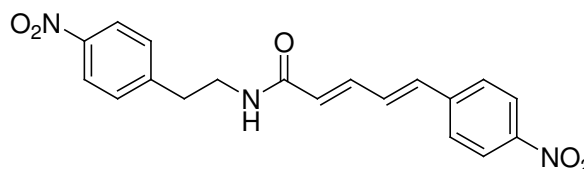
Molmasse 367.36 g/mol

Aussehen Gelber Feststoff

R_f-Wert 0.80 (FM 3)

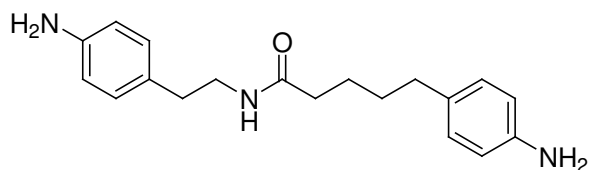
¹H-NMR δ = 6.22 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, NHCO-CH), 7.05-7.10 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, CH-Phe), 7.16-7.33 (m, 2H, CH=CH-Phe, NHCO-CH=CH), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH₂-Phe-2-H, -6-H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH-Phe-2 H, -6-H), 8.14-8.21 (m, Phe-3-H, -5-H), 8.29 (t, 1H, NHCO)

MALDI-MS 367.6 (M+H⁺, 85), 201.6 (100), 286.5 (35), 336.9 (33), 176.1 (32)



N-(4-Aminophenethyl)-5-(4-aminophenyl)pentanamid (4c). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **4b** (1.95 g, 5.31 mmol) mit Pd/C (0.292 g) in MeOH (50 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 2 h.

Ausbeute 1.61 g (97% d. Th.)
 Summenf. C₁₉H₂₅N₃O
 Molmasse 311.42 g/mol
 Aussehen Gelbbraunes zähes Öl
 R_f-Wert 0.68 (FM 3)

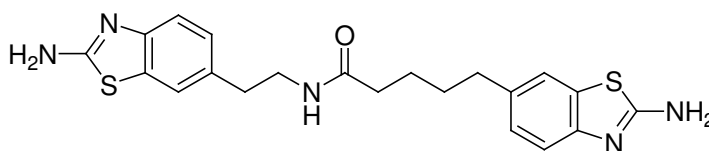


¹H-NMR δ = 1.42-1.44 (m, 4H, CH₂-(CH₂)₂-CH₂), 2.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, NHCO-CH₂), 2.39 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, NHCO-(CH₂)₃-CH₂), 2.45 (m, 2H, CH₂-CH₂-NHCO), 3.09-3.16 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂-NHCO), 6.45-6.48 (m, 4H, Phe-3-*H*, -5-*H*), 6.79-6.83 (m, 4H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 7.76 (t, 1H, NHCO)

MALDI-MS 311.2 (M+H⁺, 100), 333.4 (M+Na⁺, 44), 419.3 (21), 349.0 (17), 435.5 (14)

5-(2-Aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)-*N*-(2-(2-aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)ethyl)pentanamid (4). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **4c** (1.60 g, 5.14 mmol), KSCN (4.99 g, 51.4 mmol) und Brom (0.58 mL, 1.81 g, 11.3 mmol) in Eisessig (50 mL). Das gelbe, teils feste und teils ölige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 9:1).

Ausbeute 0.441 g (20% d. Th.)
 Summenf. C₂₁H₂₃N₅OS₂
 · 0.5 CH₄O
 Molmasse 441.60 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff



Schmelzpt. 255 °C (Zers.)
 R_f-Wert 0.53 (FM 3)

CHN ber. C 58.48 H 5.71 N 15.86
 gef. C 58.43 H 5.37 N 15.56

¹H-NMR δ = 1.46-1.48 (m, 4H, CH₂-(CH₂)₂-CH₂), 2.04 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, NHCO-CH₂), 2.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, NHCO-(CH₂)₃-CH₂), 2.67 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₂-NHCO), 3.20-3.26 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂-NHCO, CH₃OH), 6.97-7.02 (m, 2H, Benzothi-5-*H*), 7.19-7.23 (m, 2H, Benzothi-4-*H*), 7.32 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.35 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.42 (d, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.45 (d, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.82 (t, 1H, NHCO)

¹³C-NMR δ = 24.90 (NHCO-CH₂-CH₂), 30.93 (NHCO-(CH₂)₂-CH₂), 34.61 (NHCO-(CH₂)₂-CH₂), 34.97 (CH₂-CH₂-NHCO), 35.28 (NHCO-CH₂), 40.38 (CH₂-NHCO), 117.42 (Benzothi-4-*C*), 120.20 (Benzothi-7-*C*), 120.61 (Benzothi-7-*C*), 125.79 (Benzothi-5-*C*), 126.13 (Benzothi-5-*C*), 130.96 (Benzothi-7a-*C*), 132.14 (Benzothi-6-*C*), 134.79 (Benzothi-6-*C*), 150.85 (Benzothi-3a-*C*), 151.16 (Benzothi-3a-*C*), 165.69 (Benzothi-2-*C*), 165.85 (Benzothi-2-*C*), 171.86 (NHCO)

ESI-MS 426.1 (M+H⁺, 100), 213.4 (M+2H⁺/2, 41), 466.1 (28), 233.4 (12)

5.1.2.2.1.2 Verzweigt-kettiges Amid (5)

(rac)-2-(2-Aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)-*N*-(2-(2-aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)ethyl)propanamid Hydrogenoxalat (5)

(rac)-*N*-(4-Nitrophenethyl)-2-(4-nitrophenyl)propanamid (5a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus 2-(4-Nitrophenyl)propionsäure (2.22 g, 11.4 mmol), CDI (2.21 g, 13.6 mmol), 4-

Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.77 g, 8.74 mmol) und TEA (0.884 g, 8.74 mmol) in abs. THF (50 mL). Die Reaktionszeit betrug 3 h.

Ausbeute 3.00 g (100% d. Th.)

Summenf. $C_{17}H_{17}N_3O_5$

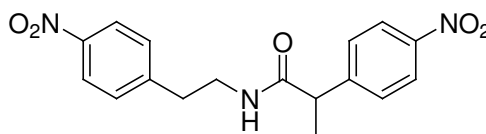
Molmasse 343.33 g/mol

Aussehen orangebraunes zähes Öl

R_f -Wert 0.76 (FM 3)

1H -NMR $\delta = 1.30$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.81 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2-CH_2-NHCO), $[D_6]DMSO$ 3.19-3.32 (m, 2H, CH_2-NHCO), 3.63-3.74 (m, 1H, $NHCO-CH$), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 8.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*), 8.21 (m, 1H, $NHCO$)

ESI-MS 344.1 ($M+H^+$, 100), 365.8 ($M+Na^+$, 35), 186.9 (19)



(rac)-N-(4-Aminophenethyl)-2-(4-aminophenyl)propanamid (5b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **5a** (3.20 g, 9.32 mmol) mit Pd/C (0.480 g) in MeOH (50 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 2.25 h.

Ausbeute 2.63 g (99% d. Th.)

Summenf. $C_{17}H_{21}N_3O$

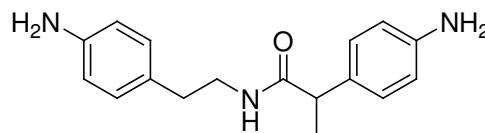
Molmasse 283.37 g/mol

Aussehen Hellgelbes zähes Öl

R_f -Wert 0.42 (FM 3)

1H -NMR $\delta = 1.22$ (d, $J = 7.0$, 3H, CH_3), 2.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2-CH_2-NHCO), 3.10 $[D_6]DMSO$ (m, 2H, CH_2-NHCO), 3.29-3.36 (m, 1H, $NHCO-CH$), 5.00 (s, br, 4H, NH_2), 6.43-6.51 (m, 4H, Phe-3-*H*, -5-*H*), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 7.74 (t, 1H, $NHCO$)

ESI-MS 284.0 ($M+H^+$, 100)



(rac)-2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-(2-(2-aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-propanamid Hydrogenoxalat (5). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **5b** (2.63 g, 9.28 mmol), KSCN (9.02 g, 92.8 mmol) und Brom (1.02 mL, 3.26 g, 20.4 mmol) in Eisessig (60 mL). Das hellgelbe feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH_3 -ges. MeOH, 9:1) und mit Oxalsäure aus abs. EtOH gefällt. Anschließend wurde in abs. MeOH umkristallisiert.

Ausbeute 0.440 g (17% d. Th.)

Summenf. $C_{19}H_{19}N_5OS_2 \cdot 1.5 C_2H_2O_4$

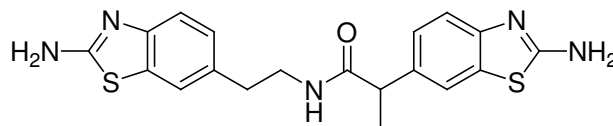
Molmasse 532.58 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

Schmelzpt. 208 °C

R_f -Wert 0.48 (FM 4)

1H -NMR $\delta = 1.27$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 2.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2-CH_2-NHCO), $[D_6]DMSO$ 3.16-3.22 (m, 2H, CH_2-NHCO), 3.49-3.56 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, $NHCO-CH$), 6.87-6.92 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.09-7.26 (m, 3H, Benzothi-5-*H*, Benzothi-4-*H*), 7.37 (d, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.43-7.47 (m, 4H, Benzothi- NH_2), 7.55 (d, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.95 (t, 1H, $NHCO$)



CHN ber. C 49.62 H 4.16 N 13.15
gef. C 49.61 H 4.05 N 13.00

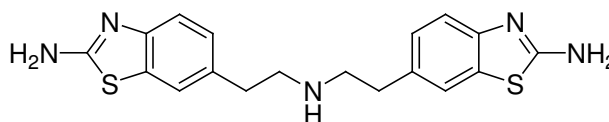
¹³C-NMR	$\delta = 18.84$ (CH ₃), 34.88 (CH ₂ -CH ₂ -NHCO), 40.57 (CH ₂ -NHCO), 45.14 (NHCO-CH), 117.36 (Benzothi-4-C), 119.82 (Benzothi-7-C), 121.21 (Benzothi-7-C), 125.48 (Benzothi-5-C), 126.88 (Benzothi-5-C), 130.42 (Benzothi-7a-C), 130.53 (Benzothi-7a-C), 133.00 (Benzothi-6-C), 135.70 (Benzothi-6-C), 149.82 (Benzothi-3a-C), 150.34 (Benzothi-3a-C), 161.34 ((COOH) ₂), 166.63 (Benzothi-2-C), 166.87 (Benzothi-2-C), 174.01 (NHCO)
ESI-MS	398.1 (M+H ⁺ , 100), 199.3 (M+2H ⁺ /2, 63)

5.1.2.2.2 Amine (6-12)

5.1.2.2.2.1 Geradkettige 2-Aminobenzothiazole (6-9)

6-(2-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Oxalat (6). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode A) aus **1** (0.640 g, 1.67 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (6.68 mL, 6.68 mmol) in abs. THF (20 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 1.5 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1) und mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt.

Ausbeute 0.105 g (11% d. Th.)
 Summenf. C₁₈H₁₉N₅S₂ · 1.5 C₂H₂O₄
 · 0.75 C₃H₈O



Molmasse 549.64 g/mol

Aussehen Blassgelber Feststoff

Schmelzpt. 231 °C

R_f-Wert 0.86 (FM 4)

CHN ber. C 50.81 H 5.13 N 12.74
 gef. C 50.93 H 4.98 N 12.92

¹H-NMR $\delta = 1.03$ (d, (CH₃)₂-CHOH), 2.89 (m, 4H, CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂), 3.17 (m, 4H, CH₂-NH-CH₂), 3.76 (m, (CH₃)₂-CHOH), 6.95-6.99 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 2H, Benzothi-5-H), 7.25 (d, 2H, Benzothi-4-H), 7.45 (s, 4H, Benzothi-NH₂), 7.54 (d, ⁴J = 1.2 Hz, 2H, Benzothi-7-H), 8.80 (s, br, 2H, NH₂⁺)

¹³C-NMR $\delta = 25.16$ ((CH₃)₂-CHOH), 31.32 (CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂), 48.12 (CH₂-NH-CH₂), 61.99 ((CH₃)₂-CHOH), 117.29 (Benzothi-4-C), 120.80 (Benzothi-7-C), 126.13 (Benzothi-5-C), 129.04 (Benzothi-7a-C), 131.28 (Benzothi-6-C), 151.70 (Benzothi-3a-C), 163.68 ((COOH)₂), 170.26 (Benzothi-2-C)

ESI-MS 370.1 (M+H⁺, 100), 185.4 (M+2H⁺/2, 88), 235.8 (26), 383.8 (24)

6-(3-(2-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethylamino)propyl)benzo[d]thiazol-2-amin Oxalat (7). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode A) aus **2** (0.630 g, 1.58 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (6.34 mL, 6.34 mmol) in abs. THF (30 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 2 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1) und mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt.

Ausbeute 0.195 g (22% d. Th.)
 Summenf. $C_{19}H_{21}N_5S_2 \cdot 1.5 C_2H_2O_4$
 $\cdot 0.75 C_3H_8O$

Molmasse 563.67 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff

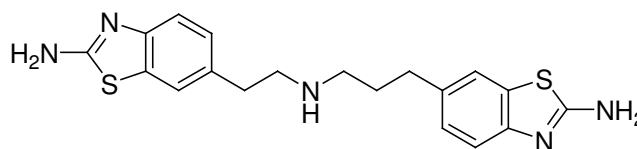
Schmelzpt. 192 °C

R_f-Wert 0.83 (FM 4)

¹H-NMR $\delta = 1.03$ (d, (CH₃)₂-CHOH), 1.86 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.62 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, NH-(CH₂)₂-CH₂), 2.91 (m, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂-NH, NH-CH₂-(CH₂)₂), 3.11 (t, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂-NH), 3.76 (m, (CH₃)₂-CHOH), 7.02-7.10 (m, 2H, Benzothi-5-*H*), 7.24 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, Benzothi-4-*H*), 7.28 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, Benzothi-4-*H*), 7.39 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.44 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.49 (d, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.53 (d, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 8.96 (s, br, 2H, NH₂⁺)

¹³C-NMR $\delta = 25.18$ ((CH₃)₂-CHOH), 27.19 (CH₂-CH₂-CH₂), 31.09 (NH-(CH₂)₂-CH₂), 31.43 (Benzothi-CH₂-CH₂-NH), 46.04 (NH-CH₂-(CH₂)₂), 47.72 (Benzothi-CH₂-CH₂-NH), 61.71 ((CH₃)₂-CHOH), 117.25 (Benzothi-4-*C*), 117.36 (Benzothi-4-*C*), 119.99 (Benzothi-7-*C*), 120.49 (Benzothi-7-*C*), 125.48 (Benzothi-5-*C*), 125.82 (Benzothi-5-*C*), 129.58 (Benzothi-6-*C*), 131.10 (Benzothi-7a-*C*), 131.21 (Benzothi-7a-*C*), 133.26 (Benzothi-6-*C*), 151.16 (Benzothi-3a-*C*), 151.66 (Benzothi-3a-*C*), 163.99 ((COOH)₂), 165.93 (Benzothi-2-*C*), 166.22 (Benzothi-2-*C*)

ESI-MS 383.9 (M+H⁺, 100), 192.6 (M+2H⁺/2, 50), 235.8 (21), 398.1 (13)



CHN ber. C 51.67 H 5.36 N 12.42
 gef. C 51.53 H 5.56 N 12.45

6-(2-(4-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)butylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Oxalat (8). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode A) aus **3** (0.380 g, 0.923 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (3.70 mL, 3.70 mmol) in abs. THF (30 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 3 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1) und mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt.

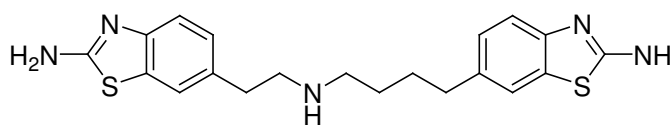
Ausbeute 0.110 g (21% d. Th.)
 Summenf. $C_{20}H_{23}N_5S_2 \cdot 1.5$
 $C_2H_2O_4 \cdot 0.75 C_3H_8O$

Molmasse 577.69 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff

Schmelzpt. 134 °C

R_f-Wert 0.57 (FM 3)

¹H-NMR $\delta = 1.02$ (d, (CH₃)₂-CHOH), 1.56 (s, br, 4H, CH₂-(CH₂)₂-CH₂), 2.57 (s, br, 2H, NH-(CH₂)₃-CH₂), 2.90 (m, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂-NH, NH-CH₂-(CH₂)₃), 3.06 (m, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂-NH), 3.75 (m, (CH₃)₂-CHOH), 7.02-7.10 (m, 2H, Benzothi-5-*H*), 7.22-7.29 (m, 2H, Benzothi-4-*H*), 7.37 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.44 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.45 (s, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.51 (s, 1H, Benzothi-7-*H*), 8.90 (s, br, 2H, NH₂⁺)

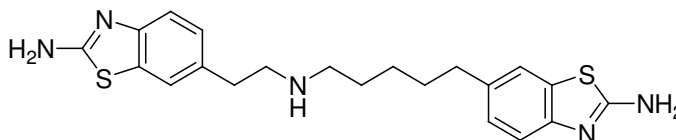


CHN ber. C 52.50 H 5.58 N 12.12
 gef. C 52.19 H 5.55 N 12.35

¹³C-NMR	$\delta = 24.69$ (NH-(CH ₂) ₂ -CH ₂ -CH ₂), 25.18 ((CH ₃) ₂ -CHOH), 27.82 (NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 31.04 (NH-(CH ₂) ₃ -CH ₂), 33.91 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂ -NH), 46.36 (NH-CH ₂ -(CH ₂) ₂), 47.79 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂ -NH), 61.71 ((CH ₃) ₂ -CHOH), 117.16 (Benzothi-4-C), 117.38 (Benzothi-4-C), 120.01 (Benzothi-7-C), 120.48 (Benzothi-7-C), 125.56 (Benzothi-5-C), 125.80 (Benzothi-5-C), 129.61 (Benzothi-6-C), 131.00 (Benzothi-7a-C), 131.23 (Benzothi-7a-C), 134.23 (Benzothi-6-C), 150.99 (Benzothi-3a-C), 151.67 (Benzothi-3a-C), 164.08 ((COOH) ₂), 165.79 (Benzothi-2-C), 166.23 (Benzothi-2-C)
ESI-MS	397.8 (M+H ⁺ , 47), 199.2 (M+2H ⁺ /2, 100)

6-(5-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethylamino)pentyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (9). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode A) aus **4** (0.360 g, 0.846 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (3.39 mL, 3.39 mmol) in abs. THF (30 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 3 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1) und mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt.

Ausbeute 0.103 g (17% d. Th.)
 Summenf. C₂₁H₂₅N₅S₂ · 3 C₂H₂O₄
 · 0.5 C₃H₈O



Molmasse 711.75 g/mol

Aussehen Blassgelber Feststoff

Schmelzpt. 207 °C

CHN ber. C 48.10 H 4.96 N 9.84

R_f-Wert 0.69 (FM 4)

gef. C 48.15 H 5.12 N 10.03

¹H-NMR $\delta = 1.02$ (d, (CH₃)₂-CHOH), 1.31 (m, 2H, NH-(CH₂)₂-CH₂), 1.58 (m, br, 4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, NH-(CH₂)₄-CH₂), 2.90 (m, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂-NH, NH-CH₂-(CH₂)₄), 3.10 (s, br, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂-NH), 3.75 (m, (CH₃)₂-CHOH), 7.01-7.09 (m, 2H, Benzothi-5-*H*), 7.21-7.28 (m, 2H, Benzothi-4-*H*), 7.36 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.45 (s, 3H, Benzothi-NH₂, Benzothi-7-*H*), 7.58 (s, 1H, Benzothi-7-*H*), 8.83 (s, br, 2H, NH₂⁺)

¹³C-NMR $\delta = 25.13$ (NH-(CH₂)₂-CH₂), 25.18 ((CH₃)₂-CHOH), 25.35 (NH-(CH₂)₃-CH₂), 30.62 (NH-CH₂-CH₂-CH₂), 31.17 (NH-(CH₂)₄-CH₂), 34.46 (Benzothi-CH₂-CH₂-NH), 46.54 (NH-CH₂-(CH₂)₄), 47.86 (Benzothi-CH₂-CH₂-NH), 61.99 ((CH₃)₂-CHOH), 117.34 (Benzothi-4-C), 117.63 (Benzothi-4-C), 120.24 (Benzothi-7-C), 120.78 (Benzothi-7-C), 125.88 (Benzothi-5-C), 126.17 (Benzothi-5-C), 129.62 (Benzothi-6-C), 130.93 (Benzothi-7a-C), 131.21 (Benzothi-7a-C), 134.67 (Benzothi-6-C), 150.14 (Benzothi-3a-C), 151.63 (Benzothi-3a-C), 163.18 ((COOH)₂), 165.75 (Benzothi-2-C), 166.23 (Benzothi-2-C)

ESI-MS 412.2 (M+H⁺, 47), 484.2 (24), 445.1 (16)

5.1.2.2.2 Verzweigt-kettiges 2-Aminobenzothiazol (10)

(rac)-6-(1-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethylamino)propan-2-yl)benzo[d]thiazol-2-amin Oxalat (10). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode A) aus **5** (0.920 g, 2.31 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (9.26 mL, 9.26 mmol) in abs. THF (25 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 3 h. Das

Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1) und mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt.

Ausbeute 0.120 g (9% d. Th.)
 Summenf. C₁₉H₂₁N₅S₂ · 1.5 C₂H₂O₄
 · 0.75 C₃H₈O

Molmasse 563.67 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff

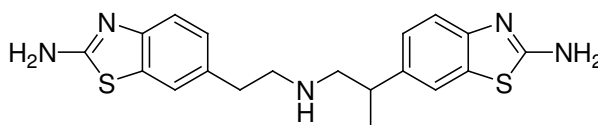
Schmelzpt. 206 °C

R_f-Wert 0.35 (FM 3)

¹H-NMR δ = 1.02 (d, (CH₃)₂-CHOH), 1.19-1.27 (m, 3H, CH₃), 2.88-2.92 (m, 2H, CH₂-CH₂-NH), 3.09-3.38 (m, 5H, CH(CH₃), NH-CH₂-CH, CH₂-CH₂-NH), 3.77 (m, (CH₃)₂-CHOH), 7.00 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, Benzothi-5-*H*), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.24-7.32 (m, 2H, Benzothi-4-*H*), 7.44 (s, 4H, Benzothi-NH₂), 7.49 (s, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.59 (s, 1H, Benzothi-7-*H*), 8.71 (s, br, 2H, NH₂⁺)

¹³C-NMR δ = 19.93 (CH₃), 25.43 ((CH₃)₂-CHOH), 31.01 (CH₂-CH₂-NH), 36.29 (CH(CH₃)), 48.71 (CH₂-CH₂-NH), 53.13 (NH-CH₂-CH), 61.95 ((CH₃)₂-CHOH), 117.62 (Benzothi-4-*C*), 117.70 (Benzothi-4-*C*), 119.30 (Benzothi-7-*C*), 120.70 (Benzothi-7-*C*), 124.69 (Benzothi-5-*C*), 126.01 (Benzothi-5-*C*), 129.67 (Benzothi-6-*C*), 131.23 (Benzothi-7a-*C*), 131.33 (Benzothi-7a-*C*), 135.30 (Benzothi-6-*C*), 151.63 (Benzothi-3a-*C*), 151.89 (Benzothi-3a-*C*), 163.93 ((COOH)₂), 166.22 (Benzothi-2-*C*), 166.28 (Benzothi-2-*C*)

ESI-MS 383.9 (M+H⁺, 100), 192.4 (M+2H⁺/2, 15), 235.8 (15)

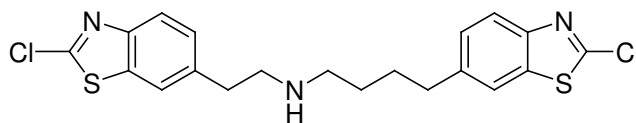


CHN ber. C 51.67 H 5.36 N 12.42
 gef. C 51.44 H 5.30 N 12.55

5.1.2.2.3 In 2-Position mit Chlor bzw. nicht substituierte Benzothiazole (11-12)

4-(2-Chlorbenzo[d]thiazol-6-yl)-N-(2-(2-chlorbenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)butan-1-amin Hydrogenoxalat (11)²²⁷. Die Lösung von **8** (0.800 g, 2.01 mmol) in konz. Salzsäure (22.7 mL) wurde im Eis-Kochsalz-Bad auf -10 °C abgekühlt. Eine auf -5 °C gekühlte 1M wässrige Natriumnitritlösung (6.86 mL, 6.86 mmol) wurde langsam zugetropft, wobei die Temperatur unter -5 °C gehalten wurde. Nach dem Zutropfen wurde für 1 h bei -8 bis -5 °C weiter gerührt und anschließend eine 50%ige wässrige Lösung von hypophosphoriger Säure (0.57 mL, 5.44 mmol) zugetropft. Der Ansatz wurde für 72 h bei 6.5 °C im Kühlschrank gelagert. Zur Aufarbeitung wurde der pH-Wert mit 6N NaOH-Lösung bei -5 bis -10 °C auf 10 gestellt und 6x mit einer Mischung aus DCM / EtOH (4:1) (50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und vollständig unter Vakuum am Rotationsverdampfer eingengt. Das rotbraune ölige Rohprodukt wurde mittels Chromatotron aufgereinigt (FM: DCM / MeOH, 98:2 → 95:5) und mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt.

Ausbeute 0.077 g (7% d. Th.)
 Summenf. C₂₀H₁₉Cl₂N₃S₂ · C₂H₂O₄
 Molmasse 526.46 g/mol
 Aussehen Hellbeiger Feststoff
 Schmelzpt. 170 °C
 R_f-Wert 0.84 (FM 3)

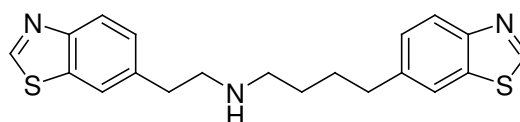


CHN ber. C 50.19 H 4.02 N 7.98
 gef. C 49.96 H 3.90 N 8.03

¹H-NMR	$\delta = 1.64$ (s, br, 4H, CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H, NH-(CH ₂) ₃ -CH ₂), 2.96 (m, 2H, NH-CH ₂ -(CH ₂) ₃), 3.05 (m, 2H, Benzothi-CH ₂ -CH ₂ -NH), 3.15 (m, 2H, Benzothi-CH ₂ -CH ₂ -NH), 7.39-7.46 (m, 2H, Benzothi-5- <i>H</i>), 7.86-7.97 (m, 4H, Benzothi-4- <i>H</i> , Benzothi-7- <i>H</i>), 8.90 (s, br, 2H, NH ₂ ⁺)
¹³C-NMR	$\delta = 24.91$ (NH-(CH ₂) ₂ -CH ₂ -CH ₂), 27.76 (NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 31.49 (NH-(CH ₂) ₃ -CH ₂), 34.33 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂ -NH), 46.52 (NH-CH ₂ -(CH ₂) ₃), 47.60 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂ -NH), 121.39 (Benzothi-4- <i>C</i>), 122.04 (Benzothi-4- <i>C</i>), 122.11 (Benzothi-7- <i>C</i>), 122.42 (Benzothi-7- <i>C</i>), 127.81 (Benzothi-5- <i>C</i>), 127.97 (Benzothi-5- <i>C</i>), 135.53 (Benzothi-6- <i>C</i>), 135.79 (Benzothi-7a- <i>C</i>), 135.93 (Benzothi-7a- <i>C</i>), 140.02 (Benzothi-6- <i>C</i>), 148.77 (Benzothi-3a- <i>C</i>), 149.30 (Benzothi-3a- <i>C</i>), 151.66 (Benzothi-2- <i>C</i>), 152.35 (Benzothi-2- <i>C</i>), 164.30 ((COOH) ₂)
MALDI-MS	438.2 (M+H ⁺ , 100), 404.5 (13)

4-(Benzo[*d*]thiazol-6-yl)-*N*-(2-(benzo[*d*]thiazol-6-yl)ethyl)butan-1-amin Hydrogenoxalat (12). 12 entstand als weiteres Produkt bei der Synthese von 11. Nach rotationschromatographischer Abtrennung wurde das Reinprodukt mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt.

Ausbeute	0.017 g (2% d. Th.)
Summenf.	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ S ₂ · 1.5 C ₂ H ₂ O ₄
Molmasse	526.46 g/mol
Aussehen	Hellbeiger Feststoff
Schmelzpt.	163 °C
R _f -Wert	0.74 (FM 3)



CHN ber.	C 54.97 H 4.81 N 8.36
gef.	C 54.95 H 4.66 N 8.44

¹H-NMR	$\delta = 1.65$ (m, br, 4H, CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂), 2.76 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H, NH-(CH ₂) ₃ -CH ₂), 2.97 (t, 2H, NH-CH ₂ -(CH ₂) ₃), 3.06 (t, 2H, Benzothi-CH ₂ -CH ₂ -NH), 3.19 (t, 2H, Benzothi-CH ₂ -CH ₂ -NH), 7.38-7.44 (m, 2H, Benzothi-5- <i>H</i>), 7.98 (s, 2H, Benzothi-7- <i>H</i>), 8.01-8.05 (m, 2H, Benzothi-4- <i>H</i>), 8.85 (s, br, 2H, NH ₂ ⁺), 9.31 (s, 1H, Benzothi-2- <i>H</i>), 9.36 (s, 1H, Benzothi-2- <i>H</i>)
¹³C-NMR	$\delta = 24.93$ (NH-(CH ₂) ₂ -CH ₂ -CH ₂), 27.87 (NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 31.46 (NH-(CH ₂) ₃ -CH ₂), 34.29 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂ -NH), 46.61 (NH-CH ₂ -(CH ₂) ₃), 47.75 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂ -NH), 121.51 (Benzothi-4- <i>C</i>), 122.17 (Benzothi-4- <i>C</i>), 122.69 (Benzothi-7- <i>C</i>), 123.01 (Benzothi-7- <i>C</i>), 127.07 (Benzothi-5- <i>C</i>), 127.20 (Benzothi-5- <i>C</i>), 133.73 (Benzothi-6- <i>C</i>), 133.91 (Benzothi-7a- <i>C</i>), 134.80 (Benzothi-7a- <i>C</i>), 139.34 (Benzothi-6- <i>C</i>), 151.53 (Benzothi-3a- <i>C</i>), 152.04 (Benzothi-3a- <i>C</i>), 155.15 (Benzothi-2- <i>C</i>), 155.84 (Benzothi-2- <i>C</i>), 163.70 ((COOH) ₂)
MALDI-MS	368.3 (M+H ⁺ , 100), 390.7 (M+Na ⁺ , 12)

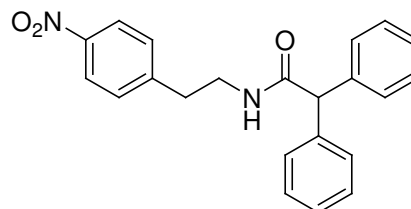
5.1.2.3 Synthese der Diphenylalk(en)ylderivate (13-21)

5.1.2.3.1 Amide (13-15)

N-(2-(2-Aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)ethyl)-2,2-diphenylacetamid Hydrogenoxalat (13)

***N*-(4-Nitrophenethyl)-2,2-diphenylacetamid (13a)**²⁷⁶. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode D, Teil II) aus Diphenylacetylchlorid (2.30 g, 9.98 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.69 g, 8.32 mmol) und TEA (2.1 g, 20.8 mmol) in abs. THF (80 mL). Die Reaktionszeit betrug 3 h.

Ausbeute 2.81 g (94% d. Th.)
 Summenf. C₂₂H₂₀N₂O₃
 Molmasse 360.41 g/mol
 Aussehen blassorangerosa Feststoff
 R_f-Wert 0.83 (FM 3)

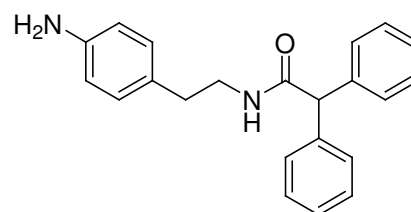


¹H-NMR δ = 2.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂-CH₂-NHCO), 3.38 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂-NHCO), 4.85 (s, 1H, NHCO-CH), 7.17-7.33 (m, 10H, CH-Phe-*H*), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH₂-Phe-2-*H*, -6-*H*), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH₂-Phe-3-*H*, -5-*H*), 8.34 (t, 1H, NHCO)

ESI-MS 361.0 (M+H⁺, 100), 382.9 (M+Na⁺, 18), 398.8 (17)

***N*-(4-Aminophenethyl)-2,2-diphenylacetamid (13b)**. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **13a** (2.80 g, 7.77 mmol) mit Pd/C (0.420 g) in MeOH (70 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 2 h.

Ausbeute 2.56 g (100% d. Th.)
 Summenf. C₂₂H₂₂N₂O
 Molmasse 330.42 g/mol
 Aussehen Hellorangefarbenes zähes Öl
 R_f-Wert 0.75 (FM 3)

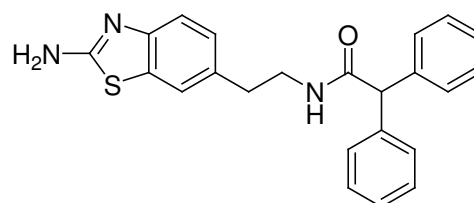


¹H-NMR δ = 2.51 (m, 2H, CH₂-CH₂-NHCO), 3.18 (m, 2H, CH₂-NHCO), 4.90 (s, 1H, NHCO-CH), 6.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH₂-Phe-3-*H*, -5-*H*), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH₂-Phe-2-*H*, -6-*H*), 7.17-7.36 (m, 10H, CH-Phe-*H*), 8.25 (t, 1H, NHCO)

ESI-MS 331.1 (M+H⁺, 100), 661.4 (Dimer+H⁺, 31), 417.1 (32)

***N*-(2-(2-Aminobenzothiazol-6-yl)ethyl)-2,2-diphenylacetamid Hydrogenoxalat (13)**. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **13b** (2.57 g, 7.78 mmol), KSCN (3.78 g, 38.9 mmol) und Brom (0.44 mL, 1.37 g, 8.55 mmol) in Eisessig (70 mL). Das hellgelbe, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1) und anschließend mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt.

Ausbeute 0.560 g (15% d. Th.)
 + 1.41 g Base (47% d. Th.)
 Summenf. C₂₃H₂₁N₃OS · C₂H₂O₄
 Molmasse 477.53 g/mol
 Aussehen Weißer Feststoff
 Schmelzpt. 184 °C
 R_f-Wert 0.64 (FM 3)
 CHN ber. C 62.88 H 4.85 N 8.80
 gef. C 62.62 H 4.87 N 8.85

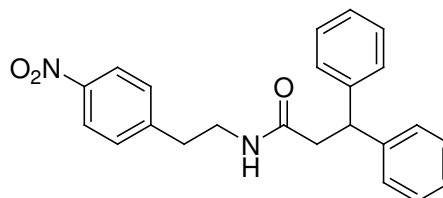


¹H-NMR	$\delta = 2.70$ (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, Benzothi-CH ₂), 3.30 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH ₂ -NHCO), 4.88 (s, 1H, NHCO-CH), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.19-7.30 (m, 11H, Benzothi-4-H, CH-Phe-H), 7.34 (s, 1H, Benzothi-7-H), 7.43 (s, 2H, Benzothi-NH ₂), 8.28 (t, 1H, NHCO)
¹³C-NMR	$\delta = 34.61$ (Benzothi-CH ₂), 40.60 (CH ₂ -NHCO), 56.52 (NHCO-CH), 117.30 (Benzothi-4-C), 120.78 (Benzothi-7-C), 126.30 (Benzothi-5-C), 126.52 (CH-Phe-4-C), 128.13 (CH-Phe-2-C, -6-C), 128.48 (CH-Phe-3-C, -5-C), 130.73 (Benzothi-7a-C), 132.14 (Benzothi-6-C), 140.35 (CH-Phe-1-C), 150.74 (Benzothi-3a-C), 161.10 ((COOH) ₂), 166.02 (Benzothi-2-C), 170.85 (NHCO)
ESI-MS	388.0 (M+H ⁺ , 100), 775.2 (Dimer+H ⁺ , 11)

***N*-(2-(2-Aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)ethyl)-3,3-diphenylpropanamid (14)**

***N*-(4-Nitrophenethyl)-3,3-diphenylpropanamid (14a).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode C) aus 3,3-Diphenylpropionsäure (2.18 g, 9.63 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.62 g, 8.00 mmol), TOTU (3.16 g, 9.63 mmol) und TEA (4.05 g, 40.0 mmol) in abs. DCM (60 mL).

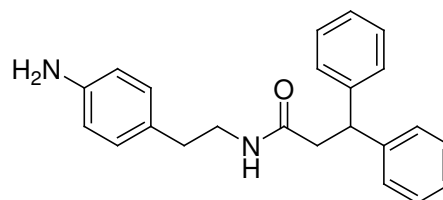
Ausbeute	2.99 g (100% d. Th.)
Summenf.	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃
Molmasse	374.43 g/mol
Aussehen	Rosa Feststoff
R _f -Wert	0.79 (FM 2)



¹H-NMR	$\delta = 2.68$ (t, 2H, CH ₂ -CH ₂ -NHCO), 2.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, NHCO-CH ₂), 3.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH ₂ -NHCO), 4.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH ₂ -CH), 7.11-7.24 (m, 10H, CH-Phe-H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, CH ₂ -Phe-2-H, -6-H), 7.96 (t, 1H, NHCO), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, CH ₂ -Phe-3-H, -5-H)
ESI-MS	264.9 (M+H ⁺ , 100), 139.0 (16)

***N*-(4-Aminophenethyl)-3,3-diphenylpropanamid (14b).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **14a** (3.00 g, 8.01 mmol) mit Pd/C (0.450 g) in MeOH (60 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 2 h.

Ausbeute	2.76 g (100% d. Th.)
Summenf.	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O
Molmasse	344.45 g/mol
Aussehen	Hellgelbes zähes Öl
R _f -Wert	0.69 (FM 2)

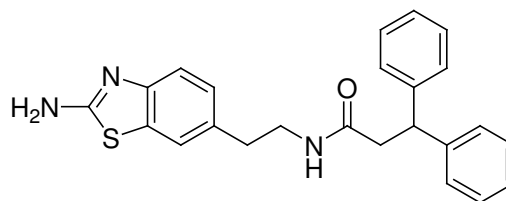


¹H-NMR	$\delta = 2.33$ (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, Phe-CH ₂), 2.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, NHCO-CH ₂), 3.00-3.12 (m, 2H, CH ₂ -NHCO), 4.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH ₂ -CH), 6.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, CH ₂ -Phe-3-H, -5-H), 6.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, CH ₂ -Phe-2-H, -6-H), 7.12-7.30 (m, 10H, CH-Phe-H), 7.87 (t, 1H, NHCO)
ESI-MS	345.2 (M+H ⁺ , 100), 367.1 (M+Na ⁺ , 49), 689.4 (Dimer+H ⁺ , 15), 292.9 (30), 282.1 (13), 138.8 (11), 256.8 (11)

***N*-(2-(2-Aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)ethyl)-3,3-diphenylpropanamid (14).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **14b** (2.76 g, 8.01 mmol), KSCN

(3.90 g, 40.1 mmol) und Brom (0.45 mL, 1.41 g, 8.81 mmol) in Eisessig (80 mL). Das orangefarbene, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1).

Ausbeute 1.45 g (45% d. Th.)
 Summenf. C₂₄H₂₃N₃OS · 0.5 H₂O
 Molmasse 410.54 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff
 Schmelzpt. 214 °C
 R_f-Wert 0.64 (FM 3)
 CHN ber. C 70.22 H 5.89 N 10.24
 gef. C 70.38 H 5.88 N 10.18



¹H-NMR [D₆]DMSO δ = 2.51 (m, 2H, Benzothi-CH₂), 2.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, NHCO-CH₂), 3.11-3.20 (m, 2H, CH₂-NHCO), 3.34 (s, H₂O), 4.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH₂-CH), 6.86-6.91 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.11-7.27 (m, 11H, Benzothi-4-*H*, CH-Phe-*H*), 7.29 (s, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.36 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.93 (t, 1H, NHCO)

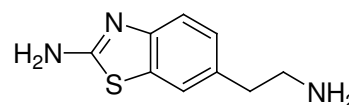
¹³C-NMR [D₆]DMSO δ = 34.85 (Benzothi-CH₂), 40.45 (CH₂-NHCO), 41.16 (NHCO-CH₂), 46.69 (CH₂-CH), 117.39 (Benzothi-4-*C*), 120.51 (Benzothi-7-*C*), 126.00 (Benzothi-5-*C*, CH-Phe-4-*C*), 127.51 (CH-Phe-2-*C*, -6-*C*), 128.24 (CH-Phe-3-*C*, -5-*C*), 130.92 (Benzothi-7a-*C*), 132.11 (Benzothi-6-*C*), 144.34 (CH-Phe-1-*C*), 151.15 (Benzothi-3a-*C*), 165.84 (Benzothi-2-*C*), 169.94 (NHCO)

ESI-MS 402.1 (M+H⁺, 100)

N-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-4,4-diphenylbut-3-enamid (15)

6-(2-Aminoethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (15a)²⁷⁷. Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus 2-(4-Aminophenyl)ethylamin (3.52 g, 25.9 mmol), KSCN (12.6 g, 130 mmol) und Brom (1.46 mL, 4.55 g, 28.5 mmol) in Eisessig (80 mL). Der Ansatz wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde der pH-Wert mit 1N wässriger NaOH-Lösung auf 10 gestellt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Ausbeute 3.99 g (80% d. Th.)
 Summenf. C₉H₁₁N₃S
 Molmasse 193.27 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff
 R_f-Wert 0.29 (FM 3)



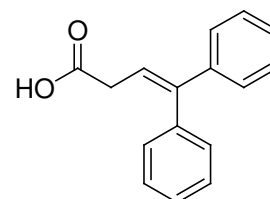
¹H-NMR [D₆]DMSO δ = 1.30 (s, br, CH₂-NH₂), 2.62 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, Benzothi-CH₂), 2.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂-NH₂), 7.00-7.03 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-*H*), 7.33 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.45 (d, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*)

ESI-MS 193.6 (M+H⁺, 83), 176.6 (M⁺-NH₂, 100)

(*E*)-4,4-Diphenylbut-3-ensäure (15b)²⁷⁸. Die Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß **4a** aus Malonsäure (8.37 g, 80.4 mmol), Diphenylacetaldehyd (5.26 g, 26.8 mmol) und Piperidin (0.685 g, 8.04 mmol) in abs. Pyridin (25 mL). Es wurde zunächst für 3 h bei 110 °C und dann für 30 min bei 140 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde nicht, wie bei **4a**,

abgesaugt, sondern 4x mit EE (50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum am Rotationsverdampfer vollständig eingengt.

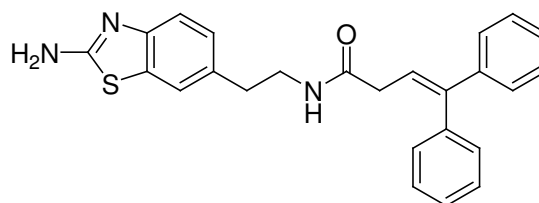
Ausbeute 6.38 g (100% d. Th.)
 Summenf. C₁₆H₁₄O₂
 Molmasse 238.28 g/mol
 Aussehen Beiger Feststoff



¹H-NMR δ = 3.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂-COOH), 6.22 (t, 1H, CH₂-CH), 7.12-7.19 [D₆]DMSO (m, 4H, Phe-3-*H*, -5-*H*), 7.26-7.30 (m, 4H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 7.35-7.45 (m, 2H, Phe-4-*H*), 12.26 (s, br, COOH)

***N*-(2-(2-Aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)ethyl)-4,4-diphenylbut-3-enamid (15).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode D) aus **15a** (3.59 g, 18.6 mmol), **15b** (6.64 g, 27.9 mmol), Thionylchlorid (8.08 ml, 13.26 g, 111.5 mmol) und K₂CO₃ (5.77 g, 41.8 mmol) in abs. THF (40 mL). Die Reaktionszeit betrug 3 h. Das hellbraune, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1).

Ausbeute 2.76 g (36% d. Th.)
 Summenf. C₂₅H₂₃N₃OS · 0.25 H₂O
 Molmasse 418.05 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff
 Schmelzpt. 85 °C
 R_f-Wert 0.57 (FM 3)
 CHN ber. C 71.83 H 5.67 N 10.05
 gef. C 71.64 H 5.78 N 9.76



¹H-NMR δ = 2.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, Benzothi-CH₂), 2.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, NHCO-CH₂), 3.23-3.30 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂-NHCO), 3.34 (s, H₂O), 6.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH₂-CH), 7.00-7.03 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.13 (d, 4H, CH=C-Phe-3-*H*, -5-*H*), 7.20-7.42 (m, 9H, CH=C-Phe-2-*H*, -6-*H*, Benzothi-4-*H*, CH=C-Phe-4-*H*, Benzothi-NH₂), 7.45 (s, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.88 (t, 1H, NHCO)

¹³C-NMR δ = 34.75 (NHCO-CH₂), 36.68 (Benzothi-CH₂), 40.54 (CH₂-NHCO), 117.43 [D₆]DMSO (Benzothi-4-*C*), 120.61 (Benzothi-7-*C*), 123.20 (CH₂-CH-*C*), 126.16 (Benzothi-5-*C*), 126.89 (CH=C-Phe-2-*C*, -6-*C*), 128.25 (CH=C-Phe-3-*C*, -5-*C*), 129.45 (CH=C-Phe-4-*C*), 131.03 (Benzothi-7a-*C*), 132.13 (Benzothi-6-*C*), 139.07 (CH₂-CH-*C*), 141.91 (CH=C-Phe-1-*C*), 142.51 (CH=C-Phe-1-*C*), 151.22 (Benzothi-3a-*C*), 165.91 (Benzothi-2-*C*), 169.83 (NHCO)

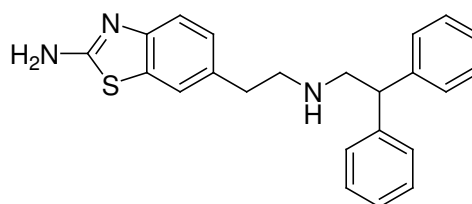
ESI-MS 414.2 (M+H⁺, 100)

5.1.2.3.2 Amine (16-21)

6-(2-(2,2-Diphenylethylamino)ethyl)benzo[*d*]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (16). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode A) aus **13** (1.36 g, 3.51 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (14.0 mL, 14.0 mmol) in abs. THF (30 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 2 h. Das Rohprodukt wurde

säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1), mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol / DEE gefällt und in abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute 0.142 g (8% d. Th.)
 Summenf. C₂₃H₂₃N₃S · 1.5 C₂H₂O₄ · 0.25 H₂O
 Molmasse 513.08 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff
 Schmelzpt. 211 °C
 R_f-Wert 0.67 (FM 3)
CHN ber. C 60.87 H 5.21 N 8.19
 gef. C 60.92 H 5.12 N 8.51



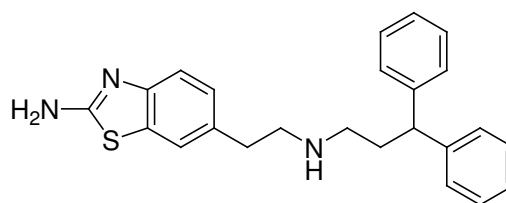
¹H-NMR [D₆]DMSO δ = 2.90 (m, 2H, Benzothi-CH₂), 3.12 (m, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.73 (d, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH), 4.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH₂-CH), 7.00-7.04 (d, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.24-7.39 (m, 11H, Benzothi-4-H, CH-Phe-H), 7.47 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 2H, Benzothi-NH₂), 7.47 (s, 1H, Benzothi-7-H)

¹³C-NMR [D₆]DMSO δ = 30.95 (Benzothi-CH₂), 47.62 (CH₂-CH), 48.97 (Benzothi-CH₂-CH₂), 50.24 (NH-CH₂-CH), 117.66 (Benzothi-4-C), 120.73 (Benzothi-7-C), 126.04 (Benzothi-5-C), 127.05 (CH-Phe-4-C), 127.78 (CH-Phe-2-C, -6-C), 128.78 (CH-Phe-3-C, -5-C), 129.74 (Benzothi-7a-C), 131.25 (Benzothi-6-C), 141.10 (CH-Phe-1-C), 150.64 (Benzothi-3a-C), 163.57 ((COOH)₂), 166.28 (Benzothi-2-C)

ESI-MS 374.2 (M+H⁺, 100)

6-(2-(3,3-Diphenylpropylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (17). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode A) aus **14** (1.07 g, 2.67 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (10.7 mL, 10.7 mmol) in abs. THF (30 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 2 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1), mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol / DEE gefällt und in abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute 0.250 g (17% d. Th.)
 + 0.420 g Base (41% d. Th.)
 Summenf. C₂₄H₂₅N₃S · 1.75 C₂H₂O₄
 Molmasse 545.11 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff
 Schmelzpt. 141 °C
 R_f-Wert 0.67 (FM 3)
CHN ber. C 60.59 H 5.27 N 7.71
 gef. C 60.42 H 5.53 N 7.78



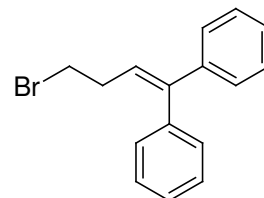
¹H-NMR [D₆]DMSO δ = 2.39 (q, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH), 2.87 (t, J = 8.0 Hz, 2H, Benzothi-CH₂), 3.11 (t, J = 8.0 Hz, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 4.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H, CH₂-CH), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.14-7.20 (m, 3H, Benzothi-4-H, CH-Phe-4-H), 7.24-7.27 (m, 8H, CH-Phe-2-H, -3-H, -5-H, -6-H), 7.44 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.50 (s, 1H, Benzothi-7-H), 9.03 (s, br, 2H, NH₂⁺)

¹³C-NMR	$\delta = 30.70$ (CH ₂ -CH ₂ -CH), 31.43 (Benzothi-CH ₂), 45.66 (CH ₂ -CH ₂ -CH), 47.67 (CH ₂ -CH), 47.86 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 117.61 (Benzothi-4-C), 120.79 (Benzothi-7-C), 126.14 (Benzothi-5-C), 126.40 (CH-Phe-4-C), 127.44 (CH-Phe-2-C, -6-C), 128.58 (CH-Phe-3-C, -5-C), 129.59 (Benzothi-7a-C), 131.21 (Benzothi-6-C), 143.82 (CH-Phe-1-C), 151.64 (Benzothi-3a-C), 163.17 ((COOH) ₂), 166.26 (Benzothi-2-C)
ESI-MS	388.1 (M+H ⁺ , 100)

6-(2-(4,4-Diphenylbut-3-enylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (18)

(4-Brombut-1-en-1,1-diyl)dibenzen (18a)²²⁸. Cyclopropyldiphenylcarbinol (5.0 g, 22.3 mmol) wurde unter Eiskühlung in 48%iger HBr (10 mL) suspendiert und für 2.5 h kräftig gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit Wasser verdünnt und 4x mit DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

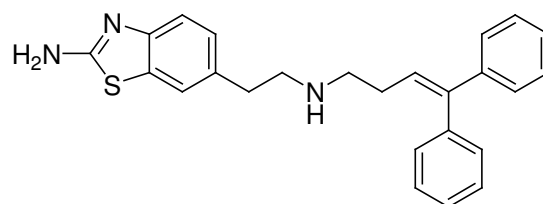
Ausbeute	6.04 g (94% d. Th.)
Summenf.	C ₁₆ H ₁₅ Br
Molmasse	287.19 g/mol
Aussehen	Hellgelbes Öl
R _f -Wert	0.91 (FM 6)



¹H-NMR	$\delta = 2.55$ -2.62 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, Br-CH ₂ -CH ₂), 3.58 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, Br-CH ₂), 6.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH ₂ -CH), 7.15-7.19 (m, 4H, Phe-3-H, -5-H), 7.24-7.30 (m, 4H, Phe-2-H, -6-H), 7.35-7.42 (m, 2H, Phe-4-H)
--------------------------	---

6-(2-(4,4-Diphenylbut-3-enylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (18). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (1.00 g, 5.18 mmol), **18a** (0.743 g, 2.59 mmol) und K₂CO₃ (0.715 g, 5.18 mmol) in abs. EtOH (30 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute	0.120 g (11% d. Th.)
Summenf.	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ S · 0.25 H ₂ O
Molmasse	404.06 g/mol
Aussehen	Weißer Feststoff
Schmelzp.	121 °C
R _f -Wert	0.54 (FM 2)



CHN	ber. C 74.31 H 6.36 N 10.40
	gef. C 74.53 H 6.33 N 10.45

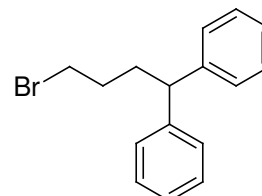
¹H-NMR	$\delta = 1.54$ (s, br, 1H, CH ₂ -NH), 2.12-2.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH ₂ -CH ₂ -CH), 2.62 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH ₂ -CH ₂ -CH), 2.66 (m, 4H, Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 3.32 (s, H ₂ O), 6.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH ₂ -CH), 7.02 (d, 1H, Benzothi-5-H), 7.10-7.13 (m, 4H, CH=C-Phe-3-H, -5-H), 7.19-7.39 (m, 9H, CH=C-Phe-2-H, -6-H, Benzothi-4-H, CH=C-Phe-4-H, Benzothi-NH ₂), 7.44 (s, 1H, Benzothi-7-H)
--------------------------	---

$^{13}\text{C-NMR}$	$\delta = 30.12$ ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 35.53 (Benzothi- CH_2), 48.92 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 51.08 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 117.36 (Benzothi- 4-C), 120.51 (Benzothi- 7-C), 126.05 (Benzothi- 5-C), 126.70 ($\text{CH}=\text{C-Phe-}2\text{-C}$, -6-C), 126.95 ($\text{CH}_2\text{-CH-C}$), 127.90 ($\text{CH}=\text{C-Phe-}3\text{-C}$, -5-C), 129.43 ($\text{CH}=\text{C-Phe-}4\text{-C}$), 130.94 (Benzothi- 7a-C), 133.14 (Benzothi- 6-C), 139.60 ($\text{CH}_2\text{-CH-C}$), 141.64 ($\text{CH}=\text{C-Phe-}1\text{-C}$), 142.05 ($\text{CH}=\text{C-Phe-}1\text{-C}$), 151.00 (Benzothi- 3a-C), 165.76 (Benzothi- 2-C)
ESI-MS	400.2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100)

6-(2-(4,4-Diphenylbutylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (19)

(4-Bromobutan-1,1-diyl)dibenzen (19a)²²⁸. **19a** wurde in EtOH (40 mL) gelöst und analog der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) für 4.5 h bei 5 bar Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

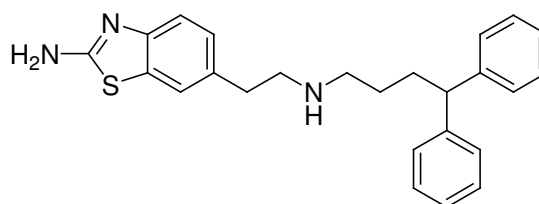
Ausbeute	1.90 g (94% d. Th.)
Summenf.	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Br}$
Molmasse	289.21 g/mol
Aussehen	Orangegelbes Öl
R_f -Wert	0.82 (FM 5)



$^1\text{H-NMR}$	$\delta = 1.64\text{-}1.74$ (m, 2H, $\text{Br-CH}_2\text{-CH}_2$), $2.09\text{-}2.17$ (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 3.54 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, Br-CH_2), 3.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), $7.13\text{-}7.18$ (m, 2H, $\text{Phe-}4\text{-H}$), $7.25\text{-}7.31$ (m, 8H, $\text{Phe-}2\text{-H}$, -6-H , $\text{Phe-}3\text{-H}$, -5-H)
------------------------------------	---

6-(2-(4,4-Diphenylbutylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (19). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (1.00 g, 5.18 mmol), **19a** (0.749 g, 2.59 mmol) und K_2CO_3 (0.715 g, 5.18 mmol) in abs. EtOH (30 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH_3 -ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute	0.345 g (33% d. Th.)
Summenf.	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$
Molmasse	401.57 g/mol
Aussehen	Weißer Feststoff
Schmelzpt.	130 °C
R_f -Wert	0.57 (FM 2)
CHN	ber. C 74.77 H 6.78 N 10.46 gef. C 74.62 H 6.80 N 10.39



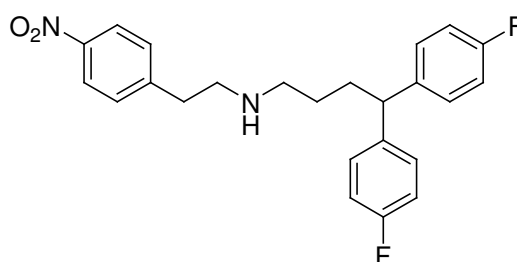
$^1\text{H-NMR}$	$\delta = 1.22\text{-}1.32$ (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.45 (s, br, 1H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), $1.95\text{-}2.03$ (q, $J = 7.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 2.53 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-(CH}_2)_2$), 2.65 (m, 4H, Benzothi- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.87 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 7.02 (d, 1H, Benzothi- 5-H), $7.02\text{-}7.15$ (m, 2H, $\text{Phe-}4\text{-H}$), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Benzothi- 4-H), 7.25 (m, 8H, $\text{Phe-}2\text{-H}$, -6-H , $\text{Phe-}3\text{-H}$, -5-H), 7.33 (s, 2H, Benzothi- NH_2), 7.44 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, Benzothi- 7-H)
------------------------------------	---

¹³C-NMR	$\delta = 37.97$ (CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 32.55 (CH ₂ -CH ₂ -CH), 35.60 (Benzothi-CH ₂), [D ₆]DMSO 48.88 (NH-CH ₂ -(CH ₂) ₂), 50.45 (CH ₂ -CH), 51.32 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 117.35 (Benzothi-4-C), 120.51 (Benzothi-7-C), 125.86 (CH-Phe-4-C), 126.04 (Benzothi-5-C), 127.52 (CH-Phe-2-C, -6-C), 128.29 (CH-Phe-3-C, -5-C), 130.92 (Benzothi-7a-C), 133.24 (Benzothi-6-C), 145.26 (CH-Phe-1-C), 150.98 (Benzothi-3a-C), 165.76 (Benzothi-2-C)
ESI-MS	402.2 (M+H ⁺ , 100)

6-(2-(4,4-Bis(4-fluorphenyl)butylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (20)

4,4-Bis(4-fluorphenyl)-N-(4-nitrophenethyl)butan-1-amin (20a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode B) aus 4,4'-(4-Chlorbutan-1,1-diyl)bis(fluorbenzen) (3.42 g, 12.2 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (2.47 g, 12.2 mmol) und K₂CO₃ (1.68 g, 12.2 mmol) in DMF (40 mL). Die Reaktionszeit betrug 22 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 9:1 → 95:5).

Ausbeute	1.21 g (24% d. Th.)
Summenf.	C ₂₄ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₂
Molmasse	410.46 g/mol
Aussehen	Dunkelrotes Öl
R _F -Wert	0.86 (FM 3)

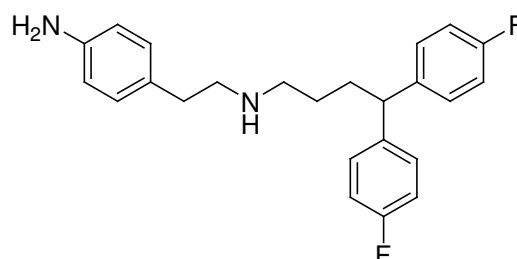


¹H-NMR	$\delta = 1.22-1.32$ (m, 2H, CH ₂ -CH ₂ -CH), 1.91-1.99 (q, 2H, CH ₂ -CH), 2.49 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H, CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH), 2.70 (m, 2H, Phe-CH ₂ -CH ₂), 2.78 (t, 2H, Phe-CH ₂ -CH ₂), 3.92 (m, 1H, CH ₂ -CH), 7.04-7.12 (m, 4H, CH-Phe-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7.26-7.33 (m, 4H, CH-Phe-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, CH ₂ -Phe-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, CH ₂ -Phe-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>)
--------------------------	--

ESI-MS	411.1 (M+H ⁺ , 17), 290.1 (100)
---------------	--

4-(2-(4,4-Bis(4-fluorphenyl)butylamino)ethyl)benzenamin (20b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **20a** (1.21 g, 2.95 mmol) mit Pd/C (0.282 g) in MeOH (40 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 2.5 h.

Ausbeute	1.12 g (100% d. Th.)
Summenf.	C ₂₄ H ₂₆ F ₂ N ₂
Molmasse	380.47 g/mol
Aussehen	Gelbbraunes zähes Öl
R _F -Wert	0.84 (FM 3)



¹H-NMR	$\delta = 1.26-1.34$ (m, 2H, CH ₂ -CH ₂ -CH), 1.92-1.97 (m, 2H, CH ₂ -CH), 2.55 (t, 2H, CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH), 2.64-2.74 (m, 4H, Phe-CH ₂ -CH ₂ , Phe-CH ₂ -CH ₂), 3.95 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, CH ₂ -CH), 6.47 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H, CH ₂ -Phe-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H, CH ₂ -Phe-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7.05-7.12 (m, 4H, CH-Phe-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7.28-7.34 (m, 4H, CH-Phe-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>)
--------------------------	---

ESI-MS 381.2 (M+H⁺, 17), 290.1 (81)

6-(2-(4,4-Bis(4-fluorphenyl)butylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (20). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **20b** (1.10 g, 2.89 mmol), KSCN (1.40 g, 14.4 mmol) und Brom (0.16 mL, 0.510 g, 3.18 mmol) in Eisessig (35 mL). Als Extraktionsmittel wurde EE gewählt. Das gelbe, harzige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5), mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt und anschließend in abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute 0.235 g (14% d. Th.)
 Summenf. C₂₅H₂₅F₂N₃S · 1.5 C₂H₂O₄
 · 0.5 H₂O

Molmasse 581.62 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff

Schmelzpt. 193 °C

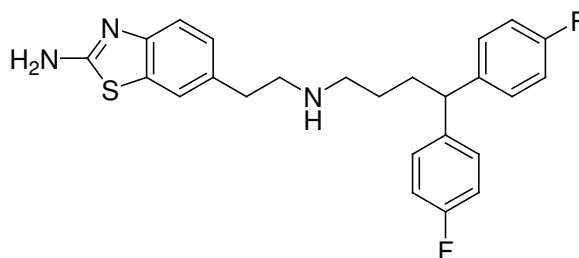
R_f-Wert 0.64 (FM 3)

CHN ber. C 57.82 H 5.03 N 7.22
 gef. C 57.63 H 4.93 N 7.60

¹H-NMR [D₆]DMSO δ = 1.47 (s, br, 2H, CH₂-CH₂-CH), 2.01 (s, br, 2H, CH₂-CH), 2.89-2.93 (m, br, 4H, NH-CH₂-(CH₂)₂, Benzothi-CH₂), 3.06 (s, br, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.98 (t, 7.0 Hz, 1H, CH₂-CH), 7.04-7.13 (m, 5H, Benzothi-5-H, CH-Phe-3-H, -5-H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.30-7.35 (m, 4H, CH-Phe-2-H, -6-H), 7.44 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.50 (s, 1H, Benzothi-7-H), 8.89 (s, br, 2H, NH₂⁺)

¹³C-NMR [D₆]DMSO δ = 24.09 (CH₂-CH₂-CH₂), 31.26 (Benzothi-CH₂), 31.73 (CH₂-CH), 46.53 (NH-CH₂-(CH₂)₂), 48.07 (Benzothi-CH₂-CH₂), 48.21 (CH₂-CH), 114.91 (CH-Phe-3-C, -5-C), 115.33 (CH-Phe-3-C, -5-C), 117.62 (Benzothi-4-C), 120.74 (Benzothi-7-C), 126.07 (Benzothi-5-C), 129.19 (CH-Phe-2-C, -6-C), 129.34 (CH-Phe-2-C, -6-C), 129.61 (Benzothi-7a-C), 131.21 (Benzothi-6-C), 140.71 (CH-Phe-1-C), 151.64 (Benzothi-3a-C), 163.52 ((COOH)₂), 166.24 (Benzothi-2-C)

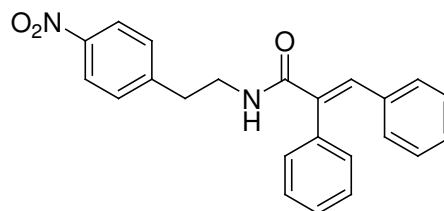
ESI-MS 438.2 (M+H⁺, 100)



(rac)-6-(2-(2,3-Diphenylpropylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (21)

(E)-N-(4-Nitrophenethyl)-2,3-diphenylacrylamid (21a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode D) aus α-Phenylzimtsäure (1.23 g, 5.50 mmol), Thionylchlorid (2.00 ml, 3.27 g, 27.5 mmol), 4-Nitrophenetylaminhydrochlorid (1.01 g, 5.00 mmol) und TEA (1.52 g, 15.0 mmol) in abs. THF (30 mL).

Ausbeute 1.77 g (95% d. Th.)
 Summenf. $C_{23}H_{20}N_2O_3$
 Molmasse 372.42 g/mol
 Aussehen Orangefarbenes zähes Öl
 R_f -Wert 0.84 (FM 2)

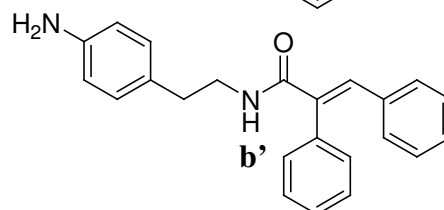
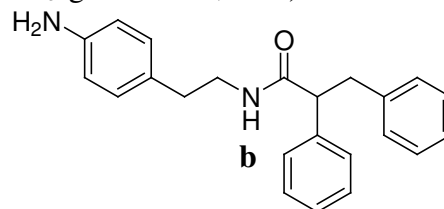


1H -NMR $\delta = 2.90$ (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2-CH_2-NHCO), 3.40-3.46 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2-NHCO), 7.08-7.11 (m, 2H, CH-Phe-4-H, C-Phe-4-H), 7.15-7.17 (m, 2H, CH-Phe-3-H, -5-H, C-Phe-3-H, -5-H), 7.34-7.38 (m, 5H, CH-Phe-2-H, -6-H, C-Phe-2-H, -6-H, C=CH), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_2 -Phe-2-H, -6-H), 8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_2 -Phe-3-H, -5-H)

ESI-MS 372.8 ($M+H^+$, 100), 279.8 (17)

(rac)-N-(4-Aminophenethyl)-2,3-diphenylpropanamid (21b) und (E)-N-(4-Aminophen-ethyl)-2,3-diphenylacrylamid (21b'). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **21a** (1.80 g, 4.83 mmol) mit Pd/C (0.180 g) in MeOH (50 mL) bei 5 bar Wasserstoffdruck für 3 h. Das gelbe, harzige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH_3 -ges. MeOH, 95:5).

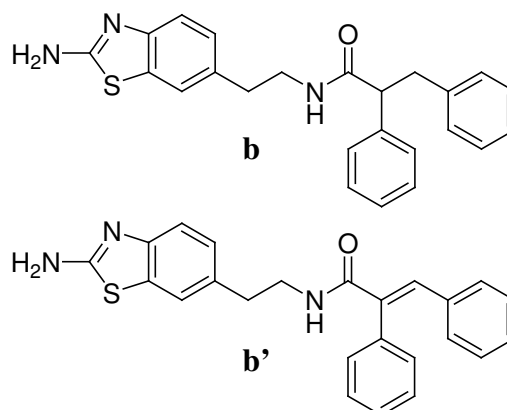
Ausbeute 1.21 g (73% d. Th.)
 Summenf. A: $C_{23}H_{24}N_2O$
 B: $C_{23}H_{22}N_2O$
 Molmasse A: 344.45 g/mol
 B: 342.43 g/mol
 Aussehen Hellgelbes Harz
 R_f -Wert 0.81 (FM 2)



ESI-MS 345.1 (A, $M+H^+$, 31), 342.8 (B, $M+H^+$, 100), 206.4 (38), 685.0 (B, Dimer+ H^+ , 26), 178.6 (21), 180.2 (12)

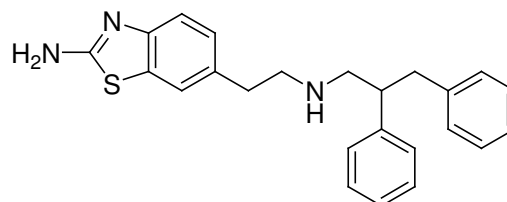
(rac)-N-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-2,3-diphenylpropanamid (21c) und (E)-N-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-2,3-diphenylacrylamid (21c'). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **21b** + **21b'** (0.730 g, 2.12 mmol), KSCN (1.03 g, 10.6 mmol) und Brom (0.11 mL, 0.340 g, 2.12 mmol) in Eisessig (30 mL). Das hellgelbe, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH_3 -ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute	0.720 g (85% d. Th.)
Summenf.	A: C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O B: C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O
Molmasse	A: 401.52 g/mol B: 399.51 g/mol
Aussehen	Weißer fester Schaum
R _f -Wert	0.45 (A, FM 2) 0.49 (B, FM 2)



(rac)-6-(2-(2,3-Diphenylpropylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (21). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode C) aus **21c** + **21c'** (0.720 g, 1.80 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (7.20 mL, 7.20 mmol) in abs. THF (25 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 4.5 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute	0.151 g (22% d. Th.)
Summenf.	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ S
Molmasse	387.54 g/mol
Aussehen	Blassgelber Feststoff
Schmelzpt.	140 °C
R _f -Wert	0.47 (FM 2)
CHN	ber. C 74.38 H 6.50 N 10.84 gef. C 74.47 H 6.57 N 10.64



¹ H-NMR	δ = 1.24 (s, br, 1H, CH ₂ -NH), 2.57-2.65 (m, 4H, Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 2.69-2.78 (m, 3H, Phe-CH ₂ , Phe-CH), 2.94-3.01 (m, 2H, NH-CH ₂ -CH), 6.93 (d, 1H, Benzothi-5-H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Phe-4-H), 7.11-7.18 (m, 9H, Phe-2-H, -6-H, Phe-3-H, -5-H, Benzothi-4-H), 7.32 (s, 2H, Benzothi-NH ₂), 7.35 (d, ⁴ J = 1.1 Hz, 1H, Benzothi-7-H)
¹³ C-NMR	δ = 35.15 (Benzothi-CH ₂), 39.51 (Phe-CH ₂), 46.96 (CH ₂ -CH), 50.82 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 54.29 (NH-CH ₂ -CH), 117.37 (Benzothi-4-C), 120.48 (Benzothi-7-C), 125.57 (CH-Phe-4-C), 126.02 (CH ₂ -Phe-4-C), 126.06 (Benzothi-5-C), 127.71 (CH-Phe-2-C, -6-C), 127.91 (CH ₂ -Phe-2-C, -6-C), 128.06 (CH-Phe-3-C, -5-C), 128.81 (CH ₂ -Phe-3-C, -5-C), 130.90 (Benzothi-7a-C), 132.98 (Benzothi-6-C), 140.47 (CH ₂ -Phe-1-C), 143.61 (CH-Phe-1-C), 150.98 (Benzothi-3a-C), 165.75 (Benzothi-2-C)
ESI-MS	387.9 (M+H ⁺ , 100)

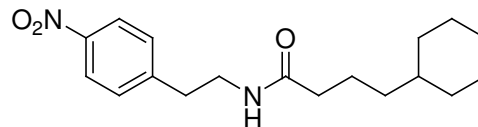
5.1.2.4 Synthese der Verbindungen mit nicht-aromatischer Seitenkette (22-29)

5.1.2.4.1 Cyclohexan-Derivat (22)

6-(2-(4-Cyclohexylbutylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (22)

4-Cyclohexyl-*N*-(4-nitrophenethyl)butanamid (22a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus 4-Cyclohexylbuttersäure (2.35 g, 13.8 mmol), CDI (2.47 g, 15.2 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (2.54 g, 12.6 mmol) und TEA (2.80 g, 27.6 mmol) in abs. THF (40 mL). Die Reaktionszeit betrug 1.5 h.

Ausbeute 4.00 g (100% d. Th.)
 Summenf. C₁₈H₂₆N₂O₃
 Molmasse 318.41 g/mol
 Aussehen Blossorangefarbener Feststoff
 R_f-Wert 0.84 (FM 3)

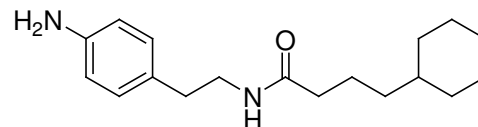


¹H-NMR [D₆]DMSO δ = 0.68-0.85 (m, 2H, Cyclohex-2-*H*_a, -6-*H*_a), 0.97-1.03 (m, 2H, Cyclohex-*CH*₂), 1.08-1.22 (m, 4H, Cyclohex-4-*H*_a, Cyclohex-3-*H*_a, -5-*H*_a, Cyclohex-1-*H*), 1.34-1.42 (m, 2H, NHCO-*CH*₂-*CH*₂), 1.52-1.69 (m, 5H, Cyclohex-*H*_c), 1.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, NHCO-*CH*₂), 2.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, Phe-*CH*₂), 3.29-3.36 (m, 2H, *CH*₂-NHCO), 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 7.83 (t, 1H, NHCO), 8.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*)

ESI-MS 318.9 (M+H⁺, 28), 220.9 (100), 252.9 (15), 334.1 (15), 181.7 (12), 132.8 (10)

***N*-(4-Aminophenethyl)-4-cyclohexylbutanamid (22b).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **22a** (4.00 g, 12.6 mmol) mit Pd/C (0.400 g) in MeOH (50 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 3 h.

Ausbeute 3.62 g (100% d. Th.)
 Summenf. C₁₈H₂₈N₂O
 Molmasse 288.43 g/mol
 Aussehen Blossorangerotes Öl
 R_f-Wert 0.68 (FM 3)

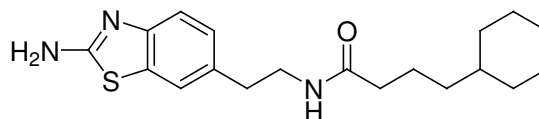


¹H-NMR [D₆]DMSO δ = 0.72-0.89 (m, 2H, Cyclohex-2-*H*_a, -6-*H*_a), 1.05-1.19 (m, 6H, Cyclohex-*CH*₂, Cyclohex-4-*H*_a, Cyclohex-3-*H*_a, -5-*H*_a, Cyclohex-1-*H*), 1.40-1.51 (m, 2H, NHCO-*CH*₂-*CH*₂), 1.54-1.70 (m, 5H, Cyclohex-*H*_c), 1.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, NHCO-*CH*₂), 2.46-2.50 (m, 2H, Phe-*CH*₂), 3.09-3.16 (m, 2H, *CH*₂-NHCO), 6.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*), 6.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 7.76 (t, 1H, NHCO)

ESI-MS 289.0 (M+H⁺, 100), 181.0 (54), 357.0 (45), 310.9 (36), 577.4 (29), 361.1 (20), 599.3 (20), 509.4 (11)

***N*-(2-(2-Aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)ethyl)-4-cyclohexylbutanamid (22c).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **22b** (2.50 g, 8.67 mmol), KSCN (4.21 g, 43.4 mmol) und Brom (0.49 mL, 1.52 g, 9.54 mmol) in Eisessig (60 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 9:1).

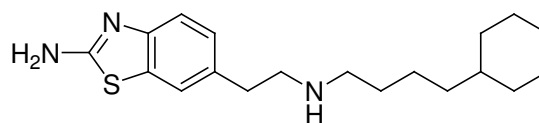
Ausbeute 1.93 g (64% d. Th.)
 Summenf. C₁₉H₂₇N₃OS
 Molmasse 345.50 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff
 R_f-Wert 0.61 (FM 3)



¹H-NMR [D₆]DMSO δ = 0.72-0.89 (m, 2H, Cyclohex-2-H_a, -6-H_a), 1.00-1.22 (m, 6H, Cyclohex-CH₂, Cyclohex-4-H_a, Cyclohex-3-H_a, -5-H_a, Cyclohex-1-H), 1.36-1.48 (m, 2H, NHCO-CH₂-CH₂), 1.52-1.66 (d, 5H, Cyclohex-H_e), 1.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, NHCO-CH₂), 2.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, Benzothi-CH₂), 3.20-3.27 (q, 2H, CH₂-NHCO), 6.99-7.03 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.34 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.44 (d, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H, Benzothi-7-H), 7.79 (t, 1H, NHCO)
 ESI-MS 345.9 (M+H⁺, 100), 368.0 (M+Na⁺, 67), 691.3 (Dimer+H⁺, 59), 309.9 (52), 135.8 (38), 180.7 (18), 655.4 (13)

6-(2-(4-Cyclohexylbutylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (22).
 Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode B) aus **22c** (1.92 g, 5.56 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (22.2 mL, 22.2 mmol) in abs. THF (35 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 3.5 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5), mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt und 2x in abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute 0.248 g (9% d. Th.)
 + 0.630 g Base (34% d. Th.)
 Summenf. C₁₉H₂₉N₃S · 2 C₂H₂O₄
 Molmasse 511.59 g/mol
 Aussehen Weißer Feststoff
 Schmelzpt. 224 °C



R_f-Wert 0.64 (FM 3)

CHN ber. C 54.00 H 6.25 N 8.12
 gef. C 53.81 H 6.50 N 8.21

¹H-NMR [D₆]DMSO δ = 0.72-0.93 (m, 2H, Cyclohex-2-H_a, -6-H_a), 1.02-1.21 (m, 6H, Cyclohex-CH₂, Cyclohex-4-H_a, Cyclohex-3-H_a, -5-H_a, Cyclohex-1-H), 1.21-1.32 (m, 2H, Cyclohex-CH₂-CH₂), 1.49-1.68 (d, 7H, NH-CH₂-CH₂-CH₂, Cyclohex-H_e), 2.80-2.98 (m, 4H, Benzothi-CH₂, NH-CH₂-(CH₂)₃), 3.10 (t, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.44 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.53 (s, 1H, Benzothi-7-H), 8.95 (s, br, 2H, NH₂⁺), 11.88 (s, br, 2H, COOH)
¹³C-NMR [D₆]DMSO δ = 23.26 (Cyclohex-CH₂-CH₂), 25.66 (Cyclohex-4-C), 25.76 (Cyclohex-3-C, -5-C), 26.12 (NH-CH₂-CH₂-CH₂), 31.31 (Benzothi-CH₂), 32.69 (Cyclohex-2-C, -6-C), 36.25 (Cyclohex-CH₂), 36.74 (Cyclohex-1-C), 46.73 (NH-CH₂-(CH₂)₃), 48.01 (Benzothi-CH₂-CH₂), 117.60 (Benzothi-4-C), 120.74 (Benzothi-7-C), 126.06 (Benzothi-5-C), 129.67 (Benzothi-7a-C), 131.21 (Benzothi-6-C), 151.63 (Benzothi-3a-C), 163.51 ((COOH)₂), 166.22 (Benzothi-2-C)

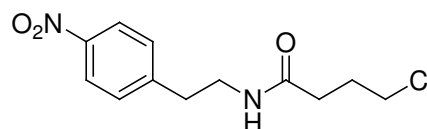
MALDI-MS 331.9 (M+H⁺, 100)

5.1.2.4.2 Piperidin-Derivate (23-29)

***N*-(2-(2-Aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)ethyl)-4-(piperidin-1-yl)butanamid Hydrogenmaleinat (23)**

4-Chlor-*N*-(4-nitrophenethyl)butanamid (23a)²⁷⁹. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode D, Teil II) aus 4-Chlorbuttersäurechlorid (5.42 g, 38.4 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (5.99 g, 29.6 mmol) und TEA (6.58 g, 65.0 mmol) in abs. THF (60 mL). Die Reaktionszeit betrug 1.5 h. Als Extraktionsmittel wurde EE gewählt.

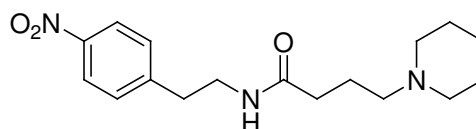
Ausbeute 8.00 g (100% d. Th.)
 Summenf. C₁₂H₁₅ClN₂O₃
 Molmasse 270.71 g/mol
 Aussehen beiger Feststoff
 R_f-Wert 0.79 (FM 3)



¹H-NMR δ = 1.84-1.91 (m, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, NHCO-CH₂), 2.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, Phe-CH₂), 3.29-3.33 (m, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂-NHCO), 3.54 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂-Cl), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 7.98 (t, 1H, NHCO), 8.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*)
 ESI-MS 270.9 (M+H⁺, 100), 234.9 (M+H⁺-Cl, 84), 135.9 (45), 257.0 (36), 293.0 (35), 294.9 (12)

***N*-(4-Nitrophenethyl)-4-(piperidin-1-yl)butanamid (23b)**. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **23a** (8.00 g, 29.6 mmol), Piperidin (3.02 g, 35.5 mmol), KI (4.90 g, 29.6 mmol) und K₂CO₃ (16.31 g, 118 mmol) in abs. Aceton (50 mL). Die Reaktionszeit bei Siedehitze betrug 19 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

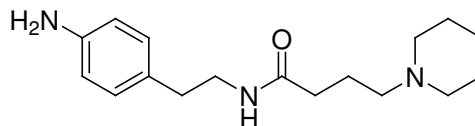
Ausbeute 6.35 g (67% d. Th.)
 Summenf. C₁₇H₂₅N₃O₃
 Molmasse 319.40 g/mol
 Aussehen Orangefelbes Öl
 R_f-Wert 0.58 (FM 3)



¹H-NMR δ = 1.34 (s, br, 2H, Pip-4-*H*₂), 1.42 (s, br, 4H, Pip-3-*H*₂, -5-*H*₂), 1.54 (m, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, NHCO-CH₂), 2.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, Pip-CH₂), 2.21 (s, br, 4H, Pip-2-*H*₂, -6-*H*₂), 2.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, Phe-CH₂), 3.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂-NHCO), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 7.86 (s, br, 1H, NHCO), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*)
 ESI-MS 320.0 (M+H⁺, 100), 239.0 (24)

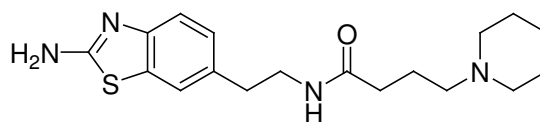
***N*-(4-Aminophenethyl)-4-(piperidin-1-yl)butanamid (23c)**. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **23b** (2.65 g, 8.30 mmol) mit Pd/C (0.265 g) in MeOH (50 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 2.5 h.

Ausbeute	2.40 g (100% d. Th.)
Summenf.	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O
Molmasse	289.42 g/mol
Aussehen	Hellgelbes zähes Öl
R _f -Wert	0.48 (FM 3)
¹ H-NMR [D ₆]DMSO	δ = 1.35 (d, br, 2H, Pip-4-H ₂), 1.45 (d, br, 4H, Pip-3-H ₂ , -5-H ₂), 1.59 (m, J = 7.2 Hz, 2H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 2.02 (t, J = 7.4 Hz, 2H, NHCO-CH ₂), 2.16 (t, J = 7.2 Hz, 2H, Pip-CH ₂), 2.26 (s, br, 4H, Pip-2-H ₂ , -6-H ₂), 2.48 (m, 2H, Phe-CH ₂), 3.13 (t, 2H, CH ₂ -NHCO), 6.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Phe-3-H, -5-H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Phe-2-H, -6-H), 7.78 (t, 1H, NHCO)
ESI-MS	290.1 (M+H ⁺ , 100)



N-(2-(2-Aminobenzol[*d*]thiazol-6-yl)ethyl)-4-(piperidin-1-yl)butanamid Hydrogenmaleinat (23). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **23c** (2.40 g, 8.29 mmol), KSCN (4.03 g, 41.5 mmol) und Brom (0.45 mL, 1.46 g, 9.14 mmol) in Eisessig (50 mL). Als Extraktionsmittel wurde EE gewählt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1) und mit Maleinsäure aus abs. Isopropanol gefällt.

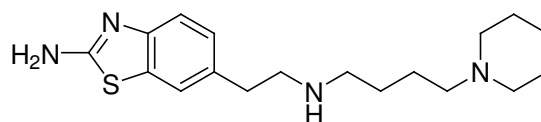
Ausbeute	0.055 g (1% d. Th.) + 1,60 g Base (56% d. Th.)
Summenf.	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ OS · 2 C ₄ H ₄ O ₄
Molmasse	578.64 g/mol
Aussehen	Blassgelber Feststoff
Schmelzpt.	142 °C
R _f -Wert	0.59 (FM 3)
¹ H-NMR [D ₆]DMSO	δ = 1.33-1.40 (m, 1H, Pip-4-H _a), 1.52-1.67 (m, br, 3H, Pip-4-H _e , Pip-3-H _a , -5-H _a), 1.75-1.78 (m, 4H, Pip-3-H _e , -5-H _e , CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 2.14 (t, J = 6.9 Hz, 2H, NHCO-CH ₂), 2.70 (t, 2H, Benzothi-CH ₂), 2.77 (s, br, 2H, Pip-2-H _a , -6-H _a), 2.90 (t, J = 7.9 Hz, 2H, Pip-2-H _e , -6-H _e), 3.25-3.38 (m, 4H, Benzothi-CH ₂ -CH ₂ , Pip-CH ₂), 6.16 (s, 4H, H ₂ C ₂ (COOH) ₂), 7.01-7.04 (dd, ³ J = 8.1 Hz, ⁴ J = 1.4 Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.41 (s, 2H, Benzothi-NH ₂), 7.47 (d, ⁴ J = 1.2 Hz, 1H, Benzothi-7-H), 8.03 (t, 1H, NHCO), 9.04 (s, br, 1H, Pip, NH ⁺)
¹³ C-NMR [D ₆]DMSO	δ = 19.47 (CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 21.22 (Pip-4-C), 22.64 (Pip-3-C, -5-C), 32.05 (NHCO-CH ₂), 34.84 (Benzothi-CH ₂), 40.37 (CH ₂ -NHCO), 52.10 (Pip-2-C, -6-C), 55.64 (Pip-CH ₂), 117.34 (Benzothi-4-C), 120.73 (Benzothi-7-C), 126.24 (Benzothi-5-C), 130.83 (Benzothi-7a-C), 132.12 (Benzothi-6-C), 132.82 (H ₂ C ₂ (COOH) ₂), 150.89 (Benzothi-3a-C), 166.02 (Benzothi-2-C), 166.88 (H ₂ C ₂ (COOH) ₂), 171.00 (NHCO)
MALDI-MS	347.9 (M+H ⁺ , 100)



CHN ber. C 53.97 H 5.92 N 9.68
gef. C 53.72 H 5.97 N 9.40

6-(2-(4-(Piperidin-1-yl)butylamino)ethyl)benzo[*d*]thiazol-2-amin Hydrogenmaleinat (24). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode B) aus **23** (1.47 g, 4.24 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (17.0 mL, 17.0 mmol) in abs. THF (40 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 3 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1) und mit Maleinsäure aus abs. EtOH / abs. DEE gefällt.

Ausbeute 0.170 g (6% d. Th.)
 + 0.830 g Base (59% d. Th.)
 Summenf. $C_{18}H_{28}N_4S \cdot 3 C_4H_4O_4 \cdot 0.75 H_2O$
 Molmasse 694.25 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff
 Schmelzpt. 89 °C
 R_f-Wert 0.58 (FM 3)



CHN ber. C 51.90 H 6.03 N 8.07
 gef. C 51.80 H 6.30 N 7.74

¹H-NMR [D₆]DMSO δ = 1.36 (m, br, 1H, Pip-4-*H_a*), 1.56-1.64 (m, br, 7H, Pip-4-*H_e*, Pip-3-*H_a*, -5-*H_a*, CH₂-(CH₂)₂-CH₂), 1.77-1.81 (m, br, 2H, Pip-3-*H_e*, -5-*H_e*), 2.75-2.98 (m, 8H, Pip-2-*H_a*, -6-*H_a*, Pip-CH₂, NH-CH₂-(CH₂)₂, Benzothi-CH₂), 3.08-3.17 (m, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.29-3.42 (m, 2H, Pip-2-*H_e*, -6-*H_e*), 6.14 (s, 6H, H₂C₂(COOH)₂), 7.07-7.11 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Benzothi-4-*H*), 7.46 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.54 (d, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 8.48 (s, br, 2H, NH₂⁺), 9.05 (s, br, 1H, Pip-NH⁺)

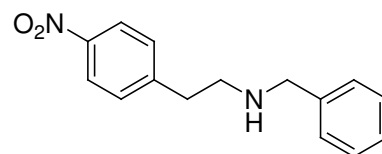
¹³C-NMR [D₆]DMSO δ = 20.53 (Pip-CH₂-CH₂), 21.24 (Pip-4-*C*), 22.50 (Pip-3-*C*, -5-*C*), 22.69 (NH-CH₂-CH₂-CH₂), 31.38 (Benzothi-CH₂), 46.10 (NH-CH₂-(CH₂)₂), 47.96 (Benzothi-CH₂-CH₂), 52.04 (Pip-2-*C*, -6-*C*), 55.01 (Pip-CH₂), 117.68 (Benzothi-4-*C*), 120.83 (Benzothi-7-*C*), 126.12 (Benzothi-5-*C*), 129.37 (Benzothi-7a-*C*), 131.27 (Benzothi-6-*C*), 133.92 (H₂C₂(COOH)₂), 151.70 (Benzothi-3a-*C*), 166.32 (Benzothi-2-*C*), 167.01 (H₂C₂(COOH)₂)

MALDI-MS 332.6 (M+H⁺, 100)

4-(2-(2-Aminobenzothiazol-6-yl)ethylamino)-1-(piperidin-1-yl)butan-1-ol (25)

N-Benzyl-2-(4-nitrophenyl)ethanamin (25a)²⁸⁰. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.6 aus 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.50 g, 7.40 mmol), Benzaldehyd (0.786 g, 7.40 mmol), TEA (1.87 g, 18.5 mmol) und NaBH₄ (0.560 g, 14.8 mmol) in abs. MeOH (30 mL). Das Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Ausbeute 1.86 g (98% d. Th.)
 Summenf. C₁₅H₁₆N₂O₂
 Molmasse 256.30 g/mol
 Aussehen Gelbes Öl
 R_f-Wert 0.88 (FM 2)



¹H-NMR [D₆]DMSO δ = 2.13 (s, br, 1H, NH), 2.75 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, Phe-CH₂-CH₂), 2.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, Phe-CH₂-CH₂), 3.69 (s, 2H, Phe-CH₂-NH), 7.19 (m, 1H, NH-CH₂-Phe-4-*H*), 7.26-7.31 (m, 4H, NH-CH₂-Phe-2-*H*, -3-*H*, -5-*H*, -6-*H*), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH₂-CH₂-Phe-2-*H*, -6-*H*), 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH₂-CH₂-Phe-3-*H*, -5-*H*)

ESI-MS 257.0 (M+H⁺, 100)

4-Hydroxy-1-(piperidin-1-yl)butan-1-ol (25b)²⁸¹. Eine Lösung von TEA (3.46 g, 34.2 mmol) in abs. DCE wurde unter Eiskühlung zu einer Suspension von AlCl₃ (3.34 g, 25.1 mmol) in abs. DCE (30 mL) getropft, wobei die Temperatur zwischen 15 und 25 °C gehalten wurde. Anschließend wurde eine Lösung von Piperidin (2.14 g, 25.1 mmol) und γ -Butyrolacton (1.96 g, 22.8 mmol) in abs. DCE (20 mL) langsam zugetropft, für 1 h bei

RT weitergerührt und mit Eiswasser gequenchet. Nach 30 min Rühren wurde über Celite abfiltriert und die wässrige Phase 2x mit DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Ausbeute 1.94 g (50% d. Th.)

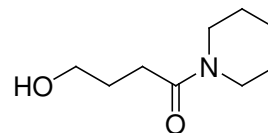
Summenf. $C_9H_{17}NO_2$

Molmasse 171.24 g/mol

Aussehen Orangebraunes zähes Öl

1H -NMR $\delta = 1.34$ - 1.42 (m, 2H, Pip-3-H, -5-H), 1.42 - 1.52 (m, 2H, Pip-3-H, -5-H), 1.52 - 1.66 (m, 4H, Pip-4-H₂, CO-CH₂-CH₂), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CO-CH₂), 3.35 - 3.41 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, CH₂-OH), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, OH)

ESI-MS 171.9 (M+H⁺, 100)



4-(Benzyl(4-nitrophenethyl)amino)-1-(piperidin-1-yl)butan-1-on (25c)²³². Eine Lösung von **25a** (0.350 g, 1.37 mmol), **25b** (0.352 g, 2.06 mmol) und DIPEA (0.301 g, 2.33 mmol) in abs. Propionitril (4 mL) wurde mit CTPI (0.565 g, 2.33 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde für 2 h in Argonatmosphäre bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Rohprodukt-Lösung ohne weitere Aufarbeitung direkt säulenchromatographisch gereinigt (DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.515 g (92% d. Th.)

Summenf. $C_{24}H_{31}N_3O_3$

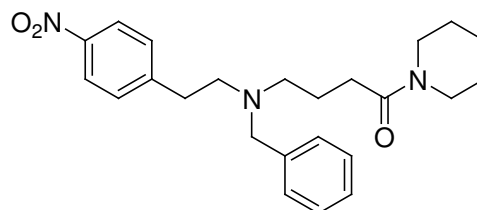
Molmasse 409.52 g/mol

Aussehen Gelbes zähes Öl

R_f-Wert 0.84 (FM 1)

1H -NMR $\delta = 1.33$ - 1.38 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 1.51 - 1.58 (m, 4H, Pip-4-H₂, CH₂-CH₂), 2.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CO-CH₂), 2.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, N-CH₂-(CH₂)₂), 2.69 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, Phe-CH₂-CH₂), 2.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, Phe-CH₂-CH₂), 3.19 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, Pip-2-H, -6-H), 3.31 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, Pip-2-H, -6-H), 3.71 (s, 2H, Phe-CH₂-N), 7.15 - 7.28 (m, 5H, N-CH₂-Phe-H), 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, (CH₂)₂-Phe-2-H, -6-H), 8.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, (CH₂)₂-Phe-3-H, -5-H)

ESI-MS 410.2 (M+H⁺, 100), 257.1 (Edukt, 23)



4-(4-Aminophenethylamino)-1-(piperidin-1-yl)butan-1-on (25d)²⁸². **25c** (0.180 g, 0.440 mmol) wurde in abs. MeOH (20 mL) gelöst und mit 10% Pd/C (0.180 g) versetzt. Nach Zugabe von Ammoniumformiat (0.222 g, 3.52 mmol) wurde in Argonatmosphäre für 10 min unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Ausbeute 0.116 g (100% d. Th.)

Summenf. $C_{17}H_{27}N_3O$

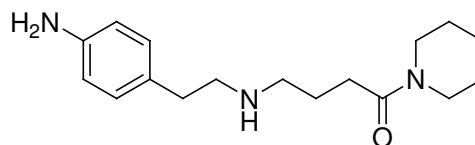
Molmasse 289.42 g/mol

Aussehen Blassgelbes zähes Harz

R_f -Wert 0.73 (FM 3)

1H -NMR $\delta = 1.38$ -1.47 (m, 4H, Pip-3- H_2 , -5- H_2), 1.54-1.56 (m, 2H, Pip-4- H_2), 1.65 (m, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_2), 2.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CO- CH_2), 2.56-2.64 (m, 4H, NH- CH_2 -(CH_2) $_2$, Phe- CH_2), 2.71 (m, 2H, Phe- CH_2 - CH_2), 3.33-3.41 (m, 4H, Pip-2- H_2 , -6- H_2), 6.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Phe-3- H , -5- H), 6.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Phe-2- H , -6- H)

ESI-MS 290.0 ($M+H^+$, 100), 304.1 (10)



4-(2-(2-Aminobenzothiazol-6-yl)ethylamino)-1-(piperidin-1-yl)butan-1-on (25).

Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **25d** (0.090 g, 0.311 mmol), KSCN (0.181 g, 1.87 mmol) und Brom (0.016 mL, 0.050 g, 0.311 mmol) in Eisessig (10 mL). Das Rohprodukt wurde 2x säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH_3 -ges. MeOH, 95:5, 9:1).

Ausbeute 0.086 g (80% d. Th.)

Summenf. $C_{18}H_{26}N_4OS \cdot 0.25 CH_4O$

Molmasse 354.51 g/mol

Aussehen Blassgelber Feststoff

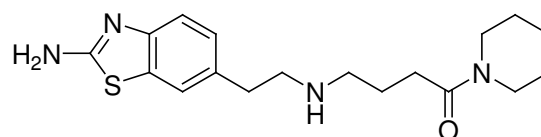
Schmelzpt. 153 °C

R_f -Wert 0.41 (FM 2)

1H -NMR $\delta = 1.37$ -1.45 (m, 4H, Pip-3- H_2 , -5- H_2), 1.53-1.61 (m, 4H, Pip-4- H_2 , CH_2 - CH_2), 2.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CO- CH_2), 2.48-2.54 (m, 2H, NH- CH_2 -(CH_2) $_2$), 2.70 (m, 4H, Benzothi- CH_2 - CH_2), 3.16 (s, CH_3OH), 3.31-3.40 (m, 4H, Pip-2- H_2 , -6- H_2), 7.00-7.04 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, Benzothi-5- H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Benzothi-4- H), 7.34 (s, 2H, Benzothi-NH $_2$), 7.46 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, Benzothi-7- H)

^{13}C -NMR $\delta = 24.05$ (Pip-4- C), 25.06 (CH_2 - CH_2 - CH_2), 25.28 (Pip-3- C), 26.08 (Pip-5- C), 30.14 (CO- CH_2), 35.41 (Benzothi- CH_2), 41.78 (Pip-2- C), 45.81 (Pip-6- C), 48.49 (NH- CH_2 -(CH_2) $_2$), 51.12 (Benzothi- CH_2 - CH_2), 117.36 (Benzothi-4- C), 120.52 (Benzothi-7- C), 126.04 (Benzothi-5- C), 130.94 (Benzothi-7a- C), 133.01 (Benzothi-6- C), 151.02 (Benzothi-3a- C), 165.78 (Benzothi-2- C), 170.18 ($C=O$)

ESI-MS 347.0 ($M+H^+$, 100)

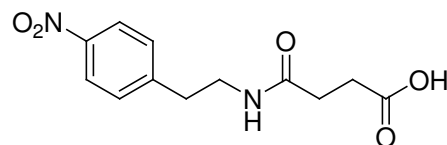


CHN ber. C 61.83 H 7.68 N 15.80
gef. C 62.05 H 7.71 N 15.51

N-(2-(2-Aminobenzothiazol-6-yl)ethyl)-4-oxo-4-(piperidin-1-yl)butanamid (26)

4-(4-Nitrophenethylamino)-4-oxobutansäure (26a)²⁸³. 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.50 g, 7.40 mmol) wurde in abs. THF (30 mL) suspendiert und mit TEA (1.65 g, 16.3 mmol) versetzt. Unter Eiskühlung wurde eine Lösung von Bernsteinsäureanhydrid (0.89 g, 8.88 mmol) in abs. THF (20 mL) zugetropft und der Ansatz unter Feuchtigkeitsausschluss über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure (pH 2) versetzt und 4x mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

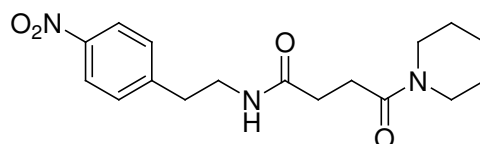
Ausbeute 1.97 g (100% d. Th.)
 Summenf. $C_{12}H_{14}N_2O_5$
 Molmasse 266.25 g/mol
 Aussehen Hellorangefarbener Feststoff
 R_f -Wert 0.50 (FM 8)



1H -NMR $\delta = 2.26$ (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, NHCO- CH_2), 2.38 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2 -COOH), 2.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, Benzothi- CH_2), 3.29 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2 -NHCO), 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Phe-2- H , -6- H), 7.95 (t, 1H, NHCO), 8.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Phe-3- H , -5- H), 12.07 (s, br, 1H, COOH)

***N*-(4-Nitrophenethyl)-4-oxo-4-(piperidin-1-yl)butanamid (26b).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus **26a** (1.00 g, 3.75 mmol), CDI (0.669 g, 4.13 mmol) und Piperidin (0.320 g, 3.75 mmol) in abs. THF (40 mL). Die Reaktionszeit betrug 2 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH_3 -ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.930 g (74% d. Th.)
 Summenf. $C_{17}H_{23}N_3O_4$
 Molmasse 333.38 g/mol
 Aussehen Hellgelber Feststoff
 R_f -Wert 0.67 (FM 3)

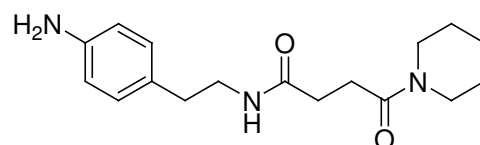


1H -NMR $\delta = 1.38$ (d, br, 2H, Pip-3- H , -5- H), 1.46 (d, br, 2H, Pip-3- H , -5- H), 1.55 (t, br, 2H, Pip-4- H_2), 2.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, NHCO- CH_2), 2.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, NHCO- CH_2 - CH_2), 2.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, Phe- CH_2), 3.26-3.44 (m, 6H, CH_2 -NHCO, Pip-2- H_2 , -6- H_2), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Phe-2- H , -6- H), 7.91 (s, br, 1H, NHCO), 8.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Phe-3- H , -5- H)

MALDI-MS 334.3 ($M+H^+$, 29), 358.2 ($M+Na^+$, 37), 319.6 (100), 342.5 (65), 304.3 (18)

***N*-(4-Aminophenethyl)-4-oxo-4-(piperidin-1-yl)butanamid (26c).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **26b** (0.920 g, 2.76 mmol) mit Pd/C (0.092 g) in MeOH (40 mL) bei 2 bar Wasserstoffdruck für 2 h.

Ausbeute 0.837 g (100% d. Th.)
 Summenf. $C_{17}H_{25}N_3O_2$
 Molmasse 303.40 g/mol
 Aussehen Hellorangefarbenes zähes Öl
 R_f -Wert 0.64 (FM 3)



1H -NMR $\delta = 1.38$ (d, br, 2H, Pip-3- H , -5- H), 1.47 (d, br, 2H, Pip-3- H , -5- H), 1.56 (t, br, 2H, Pip-4- H_2), 2.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, NHCO- CH_2), 2.46 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, NHCO- CH_2 - CH_2), 3.11 (m, 2H, Phe- CH_2), 3.34-3.44 (m, 6H, CH_2 -NHCO, Pip-2- H_2 , -6- H_2), 6.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Phe-3- H , -5- H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Phe-2- H , -6- H), 7.82 (s, br, 1H, NHCO)

MALDI-MS 303.1 ($M+H^+$, 100), 325.2 (20)

***N*-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-4-oxo-4-(piperidin-1-yl)butanamid (26).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **26c** (0.837 g, 2.76 mmol), KSCN (1.34 g, 13.8 mmol) und Brom (0.16 mL, 0.486 g, 3.04 mmol) in Eisessig

(30 mL). Das hellgelbe, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.553 g (56% d. Th.)

Summenf. C₁₈H₂₄N₄O₂S

Molmasse 360.47 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

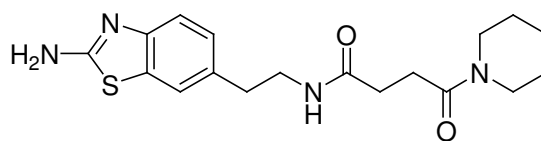
Schmelzpt. 88 °C

R_F-Wert 0.41 (FM 3)

¹H-NMR δ = 1.38 (d, br, 2H, Pip-3-H, -5-H), 1.47 (d, br, 2H, Pip-3-H, -5-H), 1.55 (d, br, 2H, Pip-4-H₂), 2.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, NHCO-CH₂), 2.46 (m, 2H, NHCO-CH₂-CH₂), 2.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, Benzothi-CH₂), 3.22 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂-NHCO), 3.32-3.40 (m, 4H, Pip-2-H₂, -6-H₂), 7.00-7.04 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.35 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.46 (d, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, Benzothi-7-H), 7.87 (s, 1H, NHCO)

¹³C-NMR δ = 24.05 (Pip-4-C), 25.27 (Pip-3-C), 25.95 (Pip-5-C), 27.94 (NHCO-CH₂-CH₂), 30.64 (NHCO-CH₂), 34.92 (Benzothi-CH₂), 40.52 (CH₂-NHCO), 41.95 (Pip-2-C), 45.67 (Pip-6-C), 117.42 (Benzothi-4-C), 120.68 (Benzothi-7-C), 126.15 (Benzothi-5-C), 131.01 (Benzothi-7a-C), 132.20 (Benzothi-6-C), 151.20 (Benzothi-3a-C), 165.91 (Benzothi-2-C), 169.39 (Pip-CO), 171.34 (NHCO)

ESI-MS 361.0 (M+H⁺, 100), 721.3 (Dimer+H⁺, 25), 167.9 (25)



CHN ber. C 59.97 H 6.71 N 15.54
gef. C 59.80 H 6.95 N 15.29

N-(2-(Benzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-4-(piperidin-1-yl)butan-1-amin Hydrogenoxalat (27). Synthese und Aufreinigung erfolgten analog **11** aus **24** (0.970 g, 2.92 mmol), konz. Salzsäure (17.0 mL), 1N Natriumnitrit-Lösung (5.13 mL) und 50%iger hypophosphoriger Säure (0.50 mL) bei -20 °C. Das rote, ölige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 97:3), mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt und in abs. Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute 0.056 g (3% d. Th.)

Summenf. C₁₈H₂₇N₃S · 2.5 C₂H₂O₄ · 0.25 C₃H₈O

Molmasse 557.61 g/mol

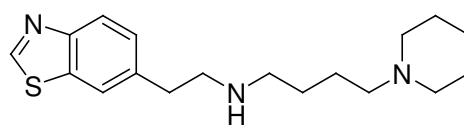
Aussehen Hellbeiger Feststoff

Schmelzpt. 148 °C

R_F-Wert 0.64 (FM 3)

¹H-NMR δ = 1.03 (d, (CH₃)₂CHOH), 1.51 (s, br, 2H, Pip-4-H₂), 1.71 (s, br, 8H, Pip-3-H₂, -5-H₂, CH₂-(CH₂)₂-CH₂), 2.96 (s, br, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 3.08 (s, br, 4H, NH-CH₂-(CH₂)₃, Benzothi-CH₂), 3.17 (s, br, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.75 (m, (CH₃)₂CHOH), 7.45 (d, 1H, Benzothi-5-H), 8.05 (s, br, 2H, Benzothi-4-H, Benzothi-7-H), 9.35 (s, 1H, Benzothi-2-H), 10.18 (s, br, 3H, NH₂⁺, Pip-NH⁺)

¹³C-NMR δ = 20.44 (Pip-CH₂-CH₂), 21.47 (Pip-4-C), 22.43 (Pip-3-C, -5-C), 22.74 (NH-CH₂-CH₂-CH₂), 25.47 ((CH₃)₂CHOH), 31.45 (Benzothi-CH₂), 45.96 (NH-CH₂-(CH₂)₃), 47.77 (Benzothi-CH₂-CH₂), 51.89 (Pip-2-C, -6-C), 55.02 (Pip-CH₂), 122.14 (Benzothi-4-C), 122.99 (Benzothi-7-C), 127.20 (Benzothi-5-C), 133.90 (Benzothi-7a-C), 134.97 (Benzothi-6-C), 152.01 (Benzothi-3a-C), 155.77 (Benzothi-2-C), 164.70 ((COOH)₂)

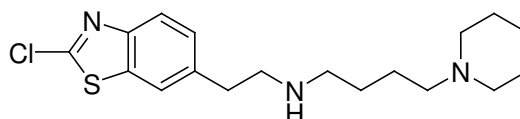


CHN ber. C 51.16 H 6.15 N 7.54
gef. C 51.47 H 6.11 N 7.41

ESI-MS 318.1 (M+H⁺, 100), 352.0 (11)

N-(2-(2-Chlorbenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-4-(piperidin-1-yl)butan-1-amin Hydrogenmaleinat (28). Synthese und Aufreinigung erfolgten analog **11** aus **24** (1.00 g, 3.01 mmol), konz. Salzsäure (17.0 mL), 1N Natriumnitrit-Lösung (5.13 mL) und 50%iger hypophosphoriger Säure (0.42 mL) bei -10 °C. Das rotbraune, ölige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5) und mit Maleinsäure aus abs. Isopropanol gefällt.

Ausbeute 0.140 g (8% d. Th.)
 Summenf. C₁₈H₂₆ClN₃S · 2 C₄H₄O₄
 Molmasse 584.08 g/mol
 Aussehen Weißer Feststoff



Schmelzpt. 133 °C

CHN ber. C 53.46 H 5.87 N 7.19

R_f-Wert 0.81 (FM 3)

gef. C 53.19 H 5.78 N 7.44

¹H-NMR [D₆]DMSO δ = 1.37 (s, br, 1H, Pip-4-H_a), 1.60 (s, br, 7H, Pip-4-H_e, Pip-3-H_a, -5-H_a, CH₂-(CH₂)₂-CH₂), 1.77 (s, br, 2H, Pip-3-H_e, -5-H_e), 2.81 (s, br, 2H, Pip-2-H_a, -6-H_a), 2.92-3.05 (m, 6H, Pip-CH₂, NH-CH₂-(CH₂)₃, Benzothi-CH₂), 3.19 (t, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.34 (s, br, 2H, Pip-2-H_e, -6-H_e), 6.09 (s, 4H, H₂C₂(COOH)₂), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 8.00 (s, 1H, Benzothi-7-H), 8.55 (s, br, 2H, NH₂⁺), 9.05 (s, br, 1H, Pip-NH⁺)

¹³C-NMR [D₆]DMSO δ = 20.55 (Pip-CH₂-CH₂), 21.26 (Pip-4-C), 22.52 (Pip-3-C, -5-C), 22.73 (NH-CH₂-CH₂-CH₂), 31.55 (Benzothi-CH₂), 46.17 (NH-CH₂-(CH₂)₃), 47.53 (Benzothi-CH₂-CH₂), 52.05 (Pip-2-C, -6-C), 55.03 (Pip-CH₂), 122.11 (Benzothi-4-C), 122.49 (Benzothi-7-C), 127.97 (Benzothi-5-C), 135.26 (Benzothi-6-C), 135.68 (H₂C₂(COOH)₂), 136.03 (Benzothi-7a-C), 149.43 (Benzothi-3a-C), 152.51 (Benzothi-2-C), 167.20 H₂C₂(COOH)₂)

ESI-MS 352.0 (M+H⁺, ³⁵Cl, 100), 354.0 (M+H⁺, ³⁷Cl, 39), 332.0 (12), 390.1 (10)

N-(2-(2-Methoxybenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-4-(piperidin-1-yl)butan-1-amin Hydrogenmaleinat (29)²⁸⁴. Die Lösung von **28** (0.500 g, 1.42 mmol) in abs. MeOH (20 mL) wurde mit Natriummethanolat (0.084 g, 1.56 mmol) versetzt und unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss für 3 h zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von weiterem Natriummethanolat (0.084 g, 1.56 mmol) wurde für 2 h weiter refluxiert. Nach Abkühlen wurde der Ansatz mit Wasser versetzt und 3x mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingeengt. Das gelbe, harzige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5) und mit Maleinsäure aus abs. Isopropanol gefällt.

Ausbeute 0.090 g (11% d. Th.)
 + 0.220 g Base (45% d. Th.)

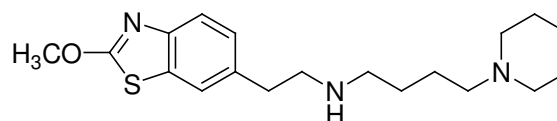
Summenf. C₁₉H₂₉N₃OS · 2 C₄H₄O₄

Molmasse 579.66 g/mol

Aussehen Blassgelber Feststoff

Schmelzpt. 129 °C

R_f-Wert 0.69 (FM 3)



CHN ber. C 55.94 H 6.43 N 7.25

gef. C 55.87 H 6.67 N 7.06

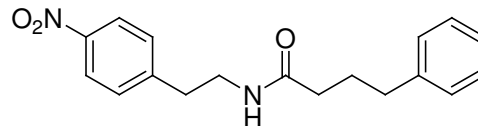
¹H-NMR	$\delta = 1.39$ (s, br, 1H, Pip-4- <i>H_a</i>), 1.62 (s, br, 9H, Pip-4- <i>H_e</i> , Pip-3- <i>H_a</i> , -5- <i>H_a</i> , CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ , Pip-3- <i>H_e</i> , -5- <i>H_e</i>), 2.98 (d, br, 8H, Pip-2- <i>H_a</i> , -6- <i>H_a</i> , Pip-CH ₂ , NH-CH ₂ -(CH ₂) ₃ , Benzothi-CH ₂), 3.20 (t, 2H, Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 3.36 (s, br, 2H, Pip-2- <i>H_e</i> , -6- <i>H_e</i>), 4.14 (s, 3H, OCH ₃), 6.03 (s, 4H, H ₂ C ₂ (COOH) ₂), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, Benzothi-5- <i>H</i>), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, Benzothi-4- <i>H</i>), 7.78 (s, 1H, Benzothi-7- <i>H</i>), 8.54 (s, br, 2H, NH ₂ ⁺), 9.05 (s, br, 1H, Pip-NH ⁺)
¹³C-NMR	$\delta = 20.60$ (Pip-CH ₂ -CH ₂), 21.31 (Pip-4- <i>C</i>), 22.57 (Pip-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 22.75 (NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 31.48 (Benzothi-CH ₂), 46.16 (NH-CH ₂ -(CH ₂) ₃), 47.76 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 52.08 (Pip-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 55.07 (Pip-CH ₂), 58.93 (OCH ₃), 120.59 (Benzothi-4- <i>C</i>), 121.90 (Benzothi-7- <i>C</i>), 127.01 (Benzothi-5- <i>C</i>), 131.73 (Benzothi-7a- <i>C</i>), 132.56 (Benzothi-6- <i>C</i>), 135.97 (H ₂ C ₂ (COOH) ₂), 147.77 (Benzothi-3a- <i>C</i>), 167.21 (H ₂ C ₂ (COOH) ₂), 172.73 (Benzothi-2- <i>C</i>)
ESI-MS	348.0 (M+H ⁺ , 100)

5.1.2.5 Synthese des 2-Methoxy-Analogons von FUBn 293 (30)

N-(2-(2-Methoxybenzo[*d*]thiazol-6-yl)ethyl)-4-phenylbutan-1-amin Hydrogenoxalat (30)

***N*-(4-Nitrophenethyl)-4-phenylbutanamid (30a).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus 4-Phenylbuttersäure (8.0 g, 48.7 mmol), CDI (8.69 g, 53.6 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (8.23 g, 40.6 mmol) und TEA (4.52 g, 44.7 mmol) in abs. THF (80 mL). Die Reaktionszeit betrug 2 h.

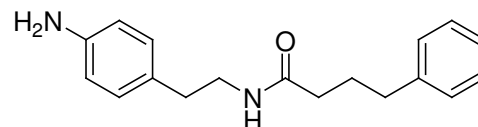
Ausbeute	12.7 g (100% d. Th.)
Summenf.	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃
Molmasse	312.36 g/mol
Aussehen	Orangegelber Feststoff
R _f -Wert	0.80 (FM 3)



ESI-MS 312.8 (M+H⁺, 92), 214.7 (100), 329.9 (24), 260.9 (18)

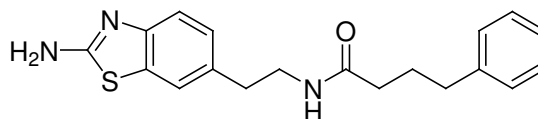
***N*-(4-Aminophenethyl)-4-phenylbutanamid (30b).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **30a** (12.7 g, 40.6 mmol) mit Pd/C (1.27 g) in MeOH (60 mL) bei 5 bar Wasserstoffdruck für 3.5 h.

Ausbeute	11.46 g (100% d. Th.)
Summenf.	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O
Molmasse	282.38 g/mol
Aussehen	Blassbraunes zähes Öl
R _f -Wert	0.70 (FM 3)



***N*-(2-(2-Aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)ethyl)-4-phenylbutanamid (30c).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **30b** (11.5 g, 40.6 mmol), KSCN (19.7 g, 200 mmol) und Brom (2.08 mL, 6.49 g, 40.6 mmol) in Eisessig (120 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1).

Ausbeute 9.64 g (70% d. Th.)
 Summenf. C₁₉H₂₁N₃OS
 Molmasse 339.45 g/mol
 Aussehen Hellgelber Feststoff
 R_f-Wert 0.44 (FM 3)

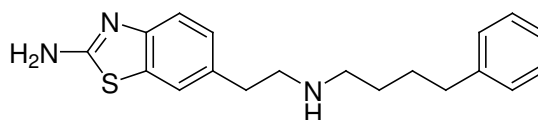


¹H-NMR δ = 1.70-1.79 (m, 2H, NHCO-CH₂-CH₂), 2.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, NHCO-CH₂), 2.47-2.52 (m, 2H, Phe-CH₂), 2.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, Benzothi-CH₂), 3.22-3.30 (q, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 7.01-7.04 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.12-7.18 (m, 3H, Phe-2-*H*, -4-*H*, -6-*H*), 7.21-7.26 (m, 3H, Phe-3-*H*, -5-*H*, Benzothi-4-*H*), 7.35 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.46 (d, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.84 (t, 1H, CONH)

MALDI-MS 341.0 (M+H⁺, 100), 525.3 (15), 503.0 (14)

6-(2-(4-Phenylbutylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (30d, FUBn 293). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode B) aus **30c** (4.82 g, 14.2 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (56.8 mL, 56.8 mmol) in abs. THF (40 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 3.5 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5), mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt und in abs. Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute 1.04 g (24% d. Th.)
 Summenf. C₁₉H₂₃N₃S · 2 C₂H₂O₄
 Molmasse 505.54 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff



CHN ber. C 54.64 H 5.38 N 8.31
 gef. C 54.37 H 5.40 N 8.15

R_f-Wert 0.86 (FM 2)
¹H-NMR δ = 1.59 (s, 4H, CH₂-(CH₂)₂-CH₂), 2.58 (s, 2H, Phe-CH₂), 2.92 (s, 4H, Benzothi-CH₂, NH-CH₂-(CH₂)₃), 3.10 (s, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 7.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.16-7.20 (m, 3H, Phe-2-*H*, -4-*H*, -6-*H*), 7.25-7.30 (m, 3H, Phe-3-*H*, -5-*H*, Benzothi-4-*H*), 7.46 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.52 (s, 1H, Benzothi-7-*H*), 8.89 (s, br, 2H, NH₂⁺), 12.72 (s, br, 2H, COOH)

¹³C-NMR δ = 25.01 (Phe-CH₂-CH₂), 27.76 (NH-CH₂-CH₂-CH₂), 31.29 (Benzothi-CH₂), [D₆]DMSO 34.44 (Phe-CH₂), 46.56 (NH-CH₂-(CH₂)₃), 48.05 (Benzothi-CH₂-CH₂), 117.60 (Benzothi-4-*C*), 120.76 (Benzothi-7-*C*), 125.76 (Phe-4-*C*), 126.09 (Benzothi-5-*C*), 128.25 (Phe-2-*C*, -3-*C*, -5-*C*, -6-*C*), 129.66 (Benzothi-7a-*C*), 131.18 (Benzothi-6-*C*), 141.55 (Phe-1-*C*), 151.56 (Benzothi-3a-*C*), 162.91 ((COOH)₂), 166.27 (Benzothi-2-*C*)

ESI-MS 325.8 (M+H⁺, 100)

N-(2-(2-Brombenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-4-phenylbutan-1-amin (30e). Synthese und Aufreinigung erfolgten analog **11** aus **30d** (Base) (0.800 g, 2.46 mmol), 48%iger Bromwasserstoffsäure (20.0 mL) und 1N Natriumnitrit-Lösung (4.22 mL) in EtOH (20 mL) bei -15 °C (keine Zugabe von hypophosphoriger Säure!). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.170 g (18% d. Th.)

Summenf. C₁₉H₂₁BrN₂S

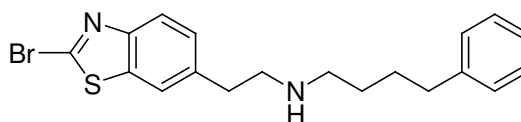
Molmasse 389.35 g/mol

Aussehen Gelbes zähes Öl

R_f-Wert 0.93 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.35-1.43 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂), 1.49-1.57 (m, 4H, CH₂-(CH₂)₂-CH₂), 2.48-2.55 (m, 4H, Phe-CH₂, NH-CH₂-(CH₂)₃), 2.73-2.83 (m, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂), 7.12-7.19 (m, 3H, Phe-2-H, -6-H, Phe-4-H), 7.22-7.27 (m, 2H, Phe-3-H, -5-H), 7.35-7.39 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.91 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, Benzothi-7-H)

ESI-MS 390.9 (M+H⁺, ⁸¹Br, 100), 388.7 (M+H⁺, ⁷⁹Br, 96), 311.8 (M⁺-Br, 92), 442.0 (73), 395.9 (24)



N-(2-(2-Methoxybenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-4-phenylbutan-1-amin Hydrogenoxalat (30). Synthese und Aufreinigung erfolgten analog **29** aus **30e** (0.150 g, 0.385 mmol) und Natriummethanolat (0.042 g, 0.770 mmol) in abs. MeOH (15 mL). Nach 2 h wurde weiteres Natriummethanolat (0.042 g, 0.770 mmol) zugefügt und für weitere 2 h zum Sieden erhitzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 97:3) und mit Oxalsäure aus abs. Acetonitril gefällt.

Ausbeute 0.040 g (24% d. Th.)

Summenf. C₂₀H₂₄N₂OS · C₂H₂O₄

Molmasse 430.52 g/mol

Aussehen Blossrosa Feststoff

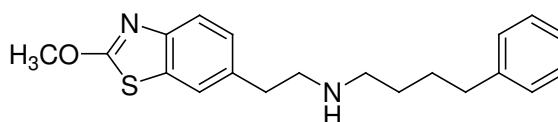
Schmelzpt. 193 °C

R_f-Wert 0.86 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.60 (s, 4H, CH₂-(CH₂)₂-CH₂), 2.58 (s, 2H, Phe-CH₂), 2.94 (s, 4H, Benzothi-CH₂, NH-CH₂-(CH₂)₃), 3.14 (s, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 4.13 (s, 3H, OCH₃), 7.10-7.35 (m, 6H, Benzothi-5-H, Phe-H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.75 (s, 1H, Benzothi-7-H)

¹³C-NMR δ = 25.00 (Phe-CH₂-CH₂), 27.71 (NH-CH₂-CH₂-CH₂), 31.38 (Benzothi-CH₂), 34.40 (Phe-CH₂), 46.57 (NH-CH₂-(CH₂)₃), 47.79 (Benzothi-CH₂-CH₂), 58.84 (OCH₃), 120.48 (Benzothi-4-C), 121.81 (Benzothi-7-C), 125.74 (Phe-4-C), 126.95 (Benzothi-5-C), 128.23 (Phe-2-C, -3-C, -5-C, -6-C), 131.61 (Benzothi-7a-C), 132.78 (Benzothi-6-C), 141.51 (Phe-1-C), 147.63 (Benzothi-3a-C), 164.30 ((COOH)₂), 172.62 (Benzothi-2-C)

ESI-MS 340.8 (M+H⁺, 100), 191.4 (15)



CHN ber. C 61.38 H 6.09 N 6.51
gef. C 61.12 H 6.01 N 6.54

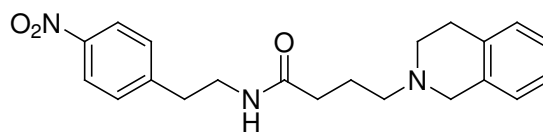
5.1.2.6 Synthese der Tetrahydroisochinolin-Derivate (31-34)

N-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-4-(3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)butanamid Hydrogenmaleinat (31)

4-(3,4-Dihydroisochinolin-2(1H)-yl)-N-(4-nitrophenethyl)butanamid (31a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **23a** (4.00 g, 14.8 mmol), Tetrahydroisochinolin (1.97 g, 14.8 mmol), KI (2.45 g, 14.8 mmol) und K₂CO₃ (8.16 g, 59.2 mmol) in abs. Aceton (50 mL). Die Reaktionszeit bei Siedehitze

betrug 59 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1).

Ausbeute 1.08 g (20% d. Th.)
 Summenf. C₂₁H₂₃N₃O₃
 Molmasse 367.44 g/mol
 Aussehen Hellgelbes zähes Öl
 R_f-Wert 0.67 (FM 3)

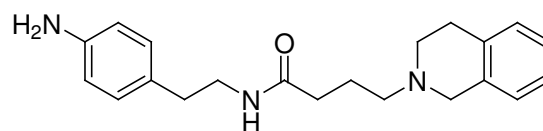


¹H-NMR δ = 1.62-1.69 (m, 2H, NHCO-CH₂-CH₂), 2.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, NHCO-CH₂), 2.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, Isochi-CH₂), 2.56 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, Isochi-4-H₂), 2.72 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, Isochi-3-H₂), 2.80 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, Phe-CH₂), 3.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂-NHCO), 3.41 (s, 2H, Isochi-1-H₂), 6.96-7.07 (m, 4H, Isochi-5-H, -6-H, -7-H, -8-H), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Phe-2-H, -6-H), 7.90 (t, 1H, NHCO), 8.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Phe-3-H, -5-H)

MALDI-MS 367.6 (M+H⁺, 56), 352.4 (100), 375.3 (18)

N-(4-Aminophenethyl)-4-(3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)butanamid (31b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **31a** (1.06 g, 2.88 mmol) mit Pd/C (0.106 g) in MeOH (50 mL) bei 1 – 2 bar Wasserstoffdruck für 2 h.

Ausbeute 0.971 g (100% d. Th.)
 Summenf. C₂₁H₂₇N₃O
 Molmasse 337.46 g/mol
 Aussehen Grüngelbes zähes Öl
 R_f-Wert 0.64 (FM 3)

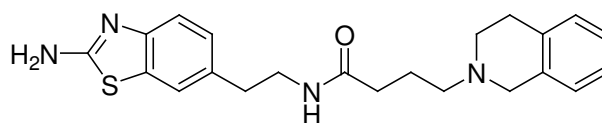


¹H-NMR δ = 1.66-1.73 (m, 2H, NHCO-CH₂-CH₂), 2.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, NHCO-CH₂), 2.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, Isochi-CH₂), 2.49 (m, 2H, Phe-CH₂), 2.60 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, Isochi-4-H₂), 2.78 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, Isochi-3-H₂), 3.12 (m, 2H, CH₂-NHCO), 3.41 (s, 2H, Isochi-1-H₂), 6.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Phe-3-H, -5-H), 6.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Phe-2-H, -6-H), 7.02-7.10 (m, 4H, Isochi-5-H, -6-H, -7-H, -8-H), 7.80 (t, 1H, NHCO)

MALDI-MS 338.9 (M+H⁺, 100), 144.9 (14)

N-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-4-(3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)butanamid Hydrogenmaleinat (31). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **31b** (0.972 g, 2.88 mmol), KSCN (1.40 g, 14.4 mmol) und Brom (0.16 mL, 0.510 g, 3.18 mmol) in Eisessig (30 mL). Das gelbe, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5) und mit Maleinsäure aus abs. Isopropanol gefällt.

Ausbeute 0.075 g (4% d. Th.)
 + 0.320 g Base (28% d. Th.)
 Summenf. C₂₂H₂₆N₄OS · 2 C₄H₄O₄
 Molmasse 626.68 g/mol
 Aussehen Weißer Feststoff
 Schmelzpt. 149 °C
 R_f-Wert 0.56 (FM 3)

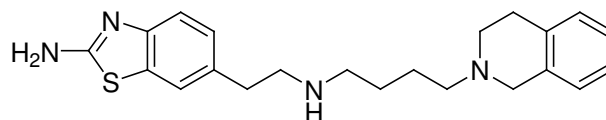


CHN ber. C 57.50 H 5.47 N 8.94
 gef. C 57.28 H 5.21 N 8.66

¹H-NMR	$\delta = 1.90-1.98$ (m, 2H, NHCO-CH ₂ -CH ₂), 2.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, NHCO-CH ₂), 2.70 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, Benzothi-CH ₂), 3.07 (s, br, 2H, Isochi-4-H ₂), 3.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, Isochi-CH ₂), 3.25-3.32 (q, 2H, Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 3.33-3.55 (s, br, 2H, Isochi-3-H ₂), 4.39 (s, br, 2H, Isochi-1-H ₂), 6.14 (s, 4H, H ₂ C ₂ (COOH) ₂), 7.01-7.05 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.20-7.30 (m, 5H, Benzothi-4-H, Isochi-5-H, -6-H, -7-H, -8-H), 7.42 (s, 2H, Benzothi-NH ₂), 7.48 (d, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Benzothi-7-H), 8.06 (t, 1H, NHCO), 9.82 (s, br, 1H, Isochi-NH ⁺), 15.25 (s, br, 2H, COOH)
¹³C-NMR	$\delta = 19.72$ (NHCO-CH ₂ -CH ₂), 24.92 (Isochi-4-C), 31.34 (NHCO-CH ₂), 34.87 (Benzothi-CH ₂), 40.46 (CH ₂ -NHCO), 48.91 (Isochi-3-C), 52.18 (Isochi-CH ₂), 54.97 (Isochi-1-C), 117.37 (Benzothi-4-C), 120.72 (Benzothi-7-C), 126.21 (Benzothi-5-C), 126.72 (Isochi-7-C, Isochi-6-C), 127.81 (Isochi-5-C), 128.37 (Isochi-8a-C), 128.57 (Isochi-8-C), 130.90 (Benzothi-7a-C), 131.19 (Benzothi-6-C), 132.11 (Isochi-4a-C), 133.07 (H ₂ C ₂ (COOH) ₂), 150.96 (Benzothi-3a-C), 166.02 (Benzothi-2-C), 166.89 (H ₂ C ₂ (COOH) ₂), 171.00 (NHCO)
ESI-MS	395.1 (M+H ⁺ , 100)

6-(2-(4-(3,4-Dihydroisochinolin-2(1H)-yl)butylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenmaleinat (32). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode B) aus **31** (0.310 g, 0.786 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (3.14 mL, 3.14 mmol) in abs. THF (20 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 3.5 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 9:1) und mit Maleinsäure aus abs. Isopropanol gefällt.

Ausbeute 0.110 g (6% d. Th.)
 Summenf. C₂₂H₂₈N₄S · 3 C₄H₄O₄ · 0.5 H₂O



Molmasse 737.79 g/mol
 Aussehen Weißer Feststoff
 Schmelzpt. 122 °C
 R_f-Wert 0.56 (FM 3)

CHN ber. C 55.35 H 5.60 N 7.59
 gef. C 55.15 H 5.52 N 7.33

¹H-NMR	$\delta = 1.64$ (m, 2H, NH-(CH ₂) ₂ -CH ₂), 1.77 (m, 2H, NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 2.90 (t, 2H, Benzothi-CH ₂), 2.98 (s, br, 2H, Isochi-4-H ₂), 3.09 (t, 2H, NH-CH ₂ -(CH ₂) ₃), 3.18-3.21 (m, 4H, Isochi-CH ₂ , Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 3.51 (s, br, 2H, Isochi-3-H ₂), 4.39 (s, br, 2H, Isochi-1-H ₂), 6.10 (s, 6H, H ₂ C ₂ (COOH) ₂), 7.08-7.11 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.21 (d, 1H, Benzothi-4-H), 7.25-7.30 (m, 4H, Isochi-5-H, -6-H, -7-H, -8-H), 7.46 (s, 2H, Benzothi-NH ₂), 7.55 (s, 1H, Benzothi-7-H), 8.50 (s, br, 2H, NH ₂ ⁺)
¹³C-NMR	$\delta = 20.80$ (NH-(CH ₂) ₂ -CH ₂), 22.61 (NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 24.86 (Isochi-4-C), 31.34 (Benzothi-CH ₂), 46.07 (NH-CH ₂ -(CH ₂) ₃), 47.91 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 48.90 (Isochi-3-C), 52.13 (Isochi-CH ₂), 54.38 (Isochi-1-C), 117.63 (Benzothi-4-C), 120.77 (Benzothi-7-C), 126.06 (Benzothi-5-C), 126.57 (Isochi-7-C), 126.69 (Isochi-6-C), 127.79 (Isochi-5-C), 128.38 (Isochi-8a-C), 128.57 (Isochi-8-C), 129.31 (Benzothi-7a-C), 131.23 (Isochi-4a-C, Benzothi-6-C), 133.99 (H ₂ C ₂ (COOH) ₂), 151.68 (Benzothi-3a-C), 166.26 (Benzothi-2-C), 166.96 (H ₂ C ₂ (COOH) ₂)
ESI-MS	381.1 (M+H ⁺ , 100), 187.8 (49), 247.9 (25)

4-(2-(2-Aminobenzof[d]thiazol-6-yl)ethylamino)-1-(1,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)-butan-1-on Hydrogenoxalat (33)

1-(3,4-Dihydroisochinolin-2(1H)-yl)-4-hydroxybutan-1-on (33a)²⁸⁵. Synthese und Aufreinigung erfolgten analog **25b** aus TEA (3.46 g, 34.2 mmol), AlCl₃ (3.34 g, 25.1 mmol), Tetrahydroisochinolin (3.34 g, 25.1 mmol) und γ -Butyrolacton (1.96 g, 22.8 mmol) in abs. DCE (55 mL). Das Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Ausbeute 4.99 g (100% d. Th.)

Summenf. C₁₃H₁₇NO₂

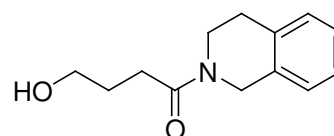
Molmasse 219.28 g/mol

Aussehen Hellbraunes Öl

R_f-Wert 0.52 (FM 7)

¹H-NMR δ = 1.63-1.69 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CO-CH₂), 2.73 (t, J = 5.9 Hz, 1H, Isochi-4-*H*), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 1H, Isochi-4-*H*), 3.38-3.44 (q, 2H, CH₂-OH), 3.65 (t, J = 5.9 Hz, 2H, Isochi-3-*H*₂), 4.46 (t, J = 5.0 Hz, 1H, OH), 4.58 (s, 1H, Isochi-1-*H*), 4.63 (s, 1H, Isochi-1-*H*), 7.16-7.18 (m, 4H, Isochi-5-*H*, -6-*H*, -7-*H*, -8-*H*)

ESI-MS 219.9 (M+H⁺, 100), 242.0 (M+Na⁺, 20), 439.2 (Dimer+H⁺, 48), 460.9 (Dimer+Na⁺, 47), 348.5 (29), 680.3 (26)



4-(3,4-Dihydroisochinolin-2(1H)-yl)-4-oxobutanal (33b)²³³. Eine auf -50 °C abgekühlte Lösung von Oxalylchlorid (5.79 g, 45.6 mmol) wurde tropfenweise mit abs. DMSO (4.27 g, 54.7 mmol) versetzt, wobei die Temperatur unter -48 °C gehalten wurde, und für 10 min weiter gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von **33a** (5.00 g, 22.8 mmol) bei einer Temperatur von -55 °C langsam zugetropft und der Ansatz für weitere 15 min gerührt. Nach Zutropfen von TEA (9.80 g, 96.8 mmol) bei gleicher Temperatur wurde die Kühlung entfernt und innerhalb 45 min auf RT erwärmt. Der Ansatz wurde in Wasser (200 mL) gegeben und die wässrige Phase 3x mit DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingeeengt. Das braune, ölige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ MeOH, 95:5).

Ausbeute 1.42 g (29% d. Th.)

Summenf. C₁₃H₁₅NO₂

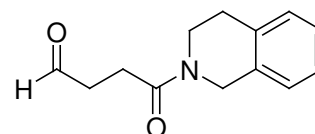
Molmasse 217.26 g/mol

Aussehen Hellgelbes Öl

R_f-Wert 0.57 (FM 7)

¹H-NMR δ = 2.61 (m, 2H, CH₂-CON), 2.70-2.76 (m, 3H, Isochi-4-*H*, HCO-CH₂), 2.85 (m, 1H, Isochi-4-*H*), 3.62-3.70 (m, 2H, Isochi-3-*H*₂), 4.58 (s, 1H, Isochi-1-*H*), 4.63 (s, 1H, Isochi-1-*H*), 7.17-7.19 (m, 4H, Isochi-5-*H*, -6-*H*, -7-*H*, -8-*H*), 9.66 (s, 1H, CHO)

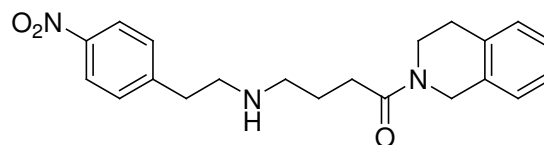
ESI-MS 217.9 (M+H⁺, 24), 231.8 (100), 285.8 (43), 264.0 (39)



1-(3,4-Dihydroisochinolin-2(1H)-yl)-4-(4-nitrophenethylamino)butan-1-on (33c).

Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.6 (Methode A) aus **33b** (1.25 g, 5.75 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.28 g, 6.33 mmol), TEA (0.960 g, 9.49 mmol) und NaBH₄ (0.345 g, 9.20 mmol) in abs. MeOH (40 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.515 g (24 d. Th.)
 Summenf. $C_{21}H_{25}N_3O_3$
 Molmasse 367.44 g/mol
 Aussehen Hellgelbes zähes Öl
 R_f-Wert 0.80 (FM 3)

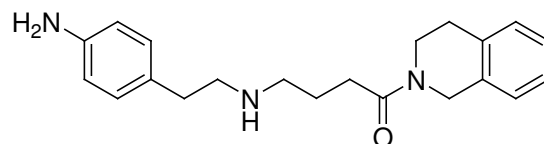


¹H-NMR $\delta = 1.63$ (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 2.35-2.42 (m, 2H, CH_2-CO), 2.50-2.54 (m, 2H, $NH-CH_2-(CH_2)_2$), 2.71-2.82 (m, 6H, Isochi-4-*H*₂, Phe- CH_2-CH_2), 3.60-3.66 (m, 2H, Isochi-3-*H*₂), 4.59 (s, 1H, Isochi-1-*H*), 4.61 (s, 1H, Isochi-1-*H*), 7.15 (s, 4H, Isochi-5-*H*, -6-*H*, -7-*H*, -8-*H*), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*)

ESI-MS 368.0 (M+H⁺, 100)

4-(4-Aminophenethylamino)-1-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)butan-1-on (33d). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **33c** (0.500 g, 1.36 mmol) mit Pd/C (0.050 g) in MeOH (40 mL) bei 2 bar Wasserstoffdruck für 2.5 h.

Ausbeute 0.458 g (100% d. Th.)
 Summenf. $C_{21}H_{27}N_3O$
 Molmasse 337.46 g/mol
 Aussehen Farbloses zähes Öl
 R_f-Wert 0.67 (FM 3)

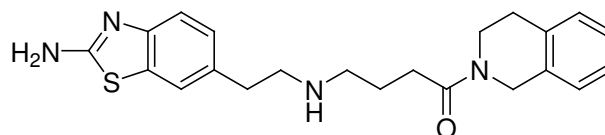


¹H-NMR $\delta = 1.68$ (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 2.40-2.44 (m, 2H, CH_2-CO), 2.54-2.64 (m, 4H, $NH-CH_2-(CH_2)_2$, Phe- CH_2), 2.67-2.73 (m, 3H, Phe- CH_2-CH_2 , Isochi-4-*H*), 2.83 (t, 1H, Isochi-4-*H*), 3.62-3.67 (m, 2H, Isochi-3-*H*₂), 4.58 (s, 1H, Isochi-1-*H*), 4.63 (s, 1H, Isochi-1-*H*), 6.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*), 6.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*), 7.16 (s, 4H, Isochi-5-*H*, -6-*H*, -7-*H*, -8-*H*)

ESI-MS 338.1 (M+H⁺, 100)

4-(2-(2-Aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)ethylamino)-1-(1,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)butan-1-on Hydrogenoxalat (33). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **33d** (0.450 g, 1.33 mmol), KSCN (0.646 g, 6.65 mmol) und Brom (0.075 mL, 0.233 g, 1.46 mmol) in Eisessig (20 mL). Das gelbe, harzige Rohprodukt wurde rotationschromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 96:4) und mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol / abs. Acetonitril gefällt.

Ausbeute 0.367 g (48% d. Th.)
 Summenf. $C_{22}H_{26}N_4OS \cdot 2 C_2H_2O_4$
 Molmasse 574.60 g/mol
 Aussehen Weißer Feststoff
 Schmelzpt. 162 °C
 R_f-Wert 0.67 (FM 3)



CHN ber. C 54.35 H 5.26 N 9.75
 gef. C 54.19 H 5.50 N 9.75

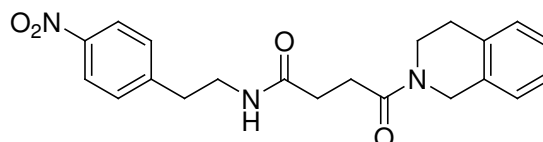
¹H-NMR	$\delta = 1.85$ (m, 2H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 2.49 (m, 2H, CH ₂ -CO), 2.75 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, Isochi-4- <i>H</i>), 2.83-2.96 (m, 5H, Isochi-4- <i>H</i> , Benzothi-CH ₂ , NH-CH ₂ -(CH ₂) ₂), 3.12 (t, 2H, Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 3.62-3.67 (m, 2H, Isochi-3- <i>H</i>), 4.58 (s, 1H, Isochi-1- <i>H</i>), 4.62 (s, 1H, Isochi-1- <i>H</i>), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Benzothi-5- <i>H</i>), 7.16 (s, 4H, Isochi-5- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , -7- <i>H</i> , -8- <i>H</i>), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Benzothi-4- <i>H</i>), 7.44 (s, 2H, Benzothi-NH ₂), 7.54 (s, 1H, Benzothi-7- <i>H</i>), 8.90 (s, br, 2H, NH ₂ ⁺)
¹³C-NMR	$\delta = 21.07$ (CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 27.91 (Isochi-4- <i>C</i>), 28.55 (Isochi-4- <i>C</i>), 29.48 (CH ₂ -CO), 29.82 (CH ₂ -CO), 31.33 (Benzothi-CH ₂), 39.07 (Isochi-3- <i>C</i>), 42.38 (Isochi-3- <i>C</i>), 43.51 (Isochi-1- <i>C</i>), 46.15 (Isochi-1- <i>C</i>), 46.50 (NH-CH ₂ -(CH ₂) ₂), 48.00 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 117.61 (Benzothi-4- <i>C</i>), 120.78 (Benzothi-7- <i>C</i>), 126.11 (Benzothi-5- <i>C</i>), 126.36 (Isochi-7- <i>C</i>), 126.46 (Isochi-6- <i>C</i>), 128.29 (Isochi-5- <i>C</i>), 128.47 (Isochi-8- <i>C</i>), 129.57 (Benzothi-7a- <i>C</i>), 131.20 (Benzothi-6- <i>C</i>), 133.31 (Isochi-8a- <i>C</i>), 133.58 (Isochi-8a- <i>C</i>), 134.52 (Isochi-4a- <i>C</i>), 134.74 (Isochi-4a- <i>C</i>), 151.62 (Benzothi-3a- <i>C</i>), 162.91 ((COOH) ₂), 166.23 (Benzothi-2- <i>C</i>), 170.11 (CON)
ESI-MS	395.1 (M+H ⁺ , 100)

***N*-(2-(2-aminobenzothiazol-6-yl)ethyl)-4-(3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-yl)-4-oxobutanamid (34)**

4-(3,4-Dihydroisochinolin-2(1*H*)-yl)-*N*-(4-nitrophenethyl)-4-oxobutanamid (34a).

Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus **26a** (1.00 g, 3.75 mmol), CDI (0.670 g, 4.13 mmol) und Tetrahydroisochinolin (0.500 g, 3.75 mmol) in abs. THF (40 mL). Die Reaktionszeit betrug 1 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute	1.07 g (75% d. Th.)
Summenf.	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₄
Molmasse	381.43 g/mol
Aussehen	Hellgelber Feststoff
R _f -Wert	0.78 (FM 3)



¹H-NMR	$\delta = 2.31$ (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, NHCO-CH ₂), 2.55-2.61 (m, 2H, NHCO-CH ₂ -CH ₂), 2.73 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, Isochi-4- <i>H</i>), 2.80-2.85 (m, 3H, Isochi-4- <i>H</i> , Phe-CH ₂), 3.26-3.33 (m, 2H, CH ₂ -NHCO), 3.63-3.67 (m, 2H, Isochi-3- <i>H</i>), 4.57 (s, 1H, Isochi-1- <i>H</i>), 4.63 (s, 1H, Isochi-1- <i>H</i>), 7.16-7.20 (m, 4H, Isochi-5- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , -7- <i>H</i> , -8- <i>H</i>), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Phe-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7.94 (t, 1H, NHCO), 8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Phe-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>)
MALDI-MS	382.8 (M+H ⁺ , 29), 406.2 (M+Na ⁺ , 16), 154.7 (Matrix, 100), 227.9 (35), 367.6 (26), 390.7 (14), 282.4 (12), 218.2 (12)

***N*-(4-Aminophenethyl)-4-(3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-yl)-4-oxobutanamid (34b).**

Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **34a** (1.06 g, 2.78 mmol) mit Pd/C (0.106 g) in MeOH (50 mL) bei 1 – 2 bar Wasserstoffdruck für 2 h.

Ausbeute 0.977 g (100% d. Th.)

Summenf. $C_{21}H_{25}N_3O_2$

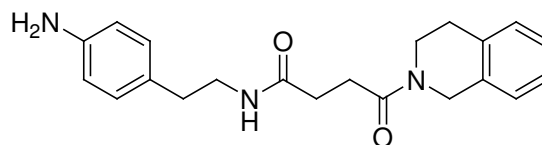
Molmasse 351.44 g/mol

Aussehen Hellgelbes zähes Öl

R_f -Wert 0.65 (FM 3)

1H -NMR $\delta = 2.32$ (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, NHCO- CH_2), 2.46-2.50 (m, 2H, Phe- CH_2), 2.56-2.60 (m, 2H, NHCO- CH_2-CH_2), 2.74 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, Isochi-4- H), 2.85 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, Isochi-4- H), 3.09-3.16 (m, 2H, CH_2 -NHCO), 3.62-3.70 (m, 2H, Isochi-3- H_2), 4.57 (s, 1H, Isochi-1- H), 4.64 (s, 1H, Isochi-1- H), 6.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Phe-3- H , -5- H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Phe-2- H , -6- H), 7.16-7.20 (m, 4H, Isochi-5- H , -6- H , -7- H , -8- H), 7.84 (t, 1H, NHCO)

MALDI-MS 353.4 ($M+H^+$, 53), 375.8 ($M+Na^+$, 100), 392.1 (19)



N-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-4-(3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)-4-oxobutanamid (34). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **34b** (0.977 g, 2.78 mmol), KSCN (1.35 g, 13.9 mmol) und Brom (0.15 mL, 0.489 g, 3.06 mmol) in Eisessig (30 mL). Das gelbe, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH_3 -ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.562 g (50% d. Th.)

Summenf. $C_{22}H_{24}N_4O_2S$

Molmasse 408.52 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

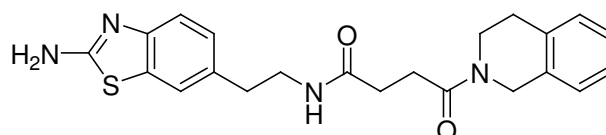
Schmelzpt. 98 °C

R_f -Wert 0.58 (FM 3)

1H -NMR $\delta = 2.32$ (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, NHCO- CH_2), 2.58 (m, 2H, NHCO- CH_2-CH_2), 2.65-2.73 (m, 3H, Benzothi- CH_2 , Isochi-4- H), 2.84 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, Isochi-4- H), 3.19-3.24 (q, 2H, Benzothi- CH_2-CH_2), 3.64 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, Isochi-3- H_2), 4.57 (s, 1H, Isochi-1- H), 4.63 (s, 1H, Isochi-1- H), 7.00-7.03 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, Benzothi-5- H), 7.16-7.19 (m, 4H, Isochi-5- H , -6- H , -7- H , -8- H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Benzothi-4- H), 7.36 (s, 2H, Benzothi- NH_2), 7.46 (s, 1H, Benzothi-7- H), 7.90 (t, 1H, NHCO)

^{13}C -NMR $\delta = 28.00$ (Isochi-4- C , NHCO- CH_2-CH_2), 28.42 (NHCO- CH_2-CH_2), 28.60 (Isochi-4- C), 30.37 (NHCO- CH_2), 34.89 (Benzothi- CH_2), 39.05 (Isochi-3- C), 40.50 (CH_2 -NHCO), 42.37 (Isochi-3- C), 43.51 (Isochi-1- C), 46.12 (Isochi-1- C), 117.37 (Benzothi-4- C), 120.63 (Benzothi-7- C), 126.10 (Benzothi-5- C), 126.27 (Isochi-6- C , Isochi-7- C), 128.29 (Isochi-5- C), 128.41 (Isochi-8- C), 130.96 (Benzothi-7a- C), 132.15 (Benzothi-6- C), 133.27 (Isochi-8a- C), 133.71 Isochi-8a- C), 134.58 (Isochi-4a- C), 134.76 (Isochi-4a- C), 151.16 (Benzothi-3a- C), 165.86 (Benzothi-2- C), 170.22 (Pip-CO), 171.24 (NHCO)

ESI-MS 409.0 ($M+H^+$, 100), 431.0 ($M+Na^+$, 11), 216.0 (21)



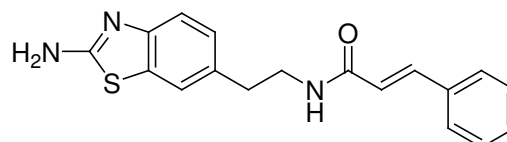
CHN ber. C 64.68 H 5.92 N 13.71
gef. C 64.46 H 5.74 N 13.45

5.1.2.7 Synthese weiterer Amide (35-37)

5.1.2.7.1 Weitere Amide mit verschiedenen lipophilen Seitenketten (35-36)

(E)-N-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)zimtsäureamid (35). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode D) aus Zimtsäure (0.920 g, 6.21 mmol), Thionylchlorid (2.25 ml, 3.69 g, 31.0 mmol), **15a** (1.00 g, 5.17 mmol) und K_2CO_3 (1.07 g, 7.75 mmol) in abs. THF (30 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH_3 -ges. MeOH, 9:1) und mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt.

Ausbeute 0.150 g (7% d. Th.)
 Summenf. $C_{18}H_{17}N_3OS \cdot C_2H_2O_4$
 Molmasse 413.45 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff
 Schmelzpt. 206 °C
 R_f -Wert 0.63 (FM 3)



CHN ber. C 58.10 H 4.63 N 10.16
 gef. C 57.86 H 4.69 N 9.98

1H -NMR $[D_6]DMSO$ $\delta = 2.77$ (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, Benzothi- CH_2), 3.37-3.44 (q, 2H, Benzothi- CH_2 - CH_2), 6.58-6.63 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, $NHCO-CH$), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Benzothi-5- H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Benzothi-4- H), 7.33-7.46 (m, 6H, Phe-3- H , -4- H , -5- H , Benzothi- NH_2 , Phe- CH), 7.51-7.55 (m, 3H, Phe-2- H , -6- H , Benzothi-7- H), 8.18 (t, 1H, $NHCO$)

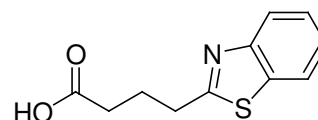
^{13}C -NMR $[D_6]DMSO$ $\delta = 34.87$ (Benzothi- CH_2), 40.64 (Benzothi- CH_2-CH_2), 117.33 (Benzothi-4- C), 120.70 (Benzothi-7- C), 122.21 ($NHCO-CH$), 126.19 (Benzothi-5- C), 127.43 (Phe-2- C , -6- C), 128.87 (Phe-3- C , -5- C), 129.34 (Phe-4- C), 130.80 (Benzothi-7a- C), 132.19 (Benzothi-6- C), 134.91 (Phe-1- C), 138.46 (Phe- CH), 150.75 (Benzothi-3a- C), 161.08 ($(COOH)_2$), 164.86 ($NHCO$), 166.04 (Benzothi-2- C)

ESI-MS 324.0 ($M+H^+$, 100), 647.2 (Dimer+ H^+ , 18)

N-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-4-(benzo[d]thiazol-2-yl)butanamid (36)

4-(Benzo[d]thiazol-2-yl)butansäure (36a)²⁸⁶. 2-Aminothiophenol (3.00 g, 24.0 mmol) und Glutarsäure (1.58 g, 12.0 mmol) wurden in Stickstoff-Atmosphäre für 40 min bei 210 °C gerührt. Nach dem Erkalten wurde das rotbraune Öl in wenig EtOH durch Aufkochen gelöst und bei RT wenig *n*-Hexan zugegeben. Der Ansatz wurde für 72 h bei 8 °C im Kühlschrank gelagert. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet (0.460 g beiger Feststoff). Das Filtrat wurde auf die Hälfte des Volumens unter Vakuum eingengt, mit einigen Tropfen *n*-Hexan versetzt und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet (0.143 g beiger Feststoff). Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Ausbeute 0.603 g (23% d. Th.)
 Summenf. $C_{11}H_{11}NO_2S$
 Molmasse 221.28 g/mol
 Aussehen Beiger Feststoff



1H -NMR $[D_6]DMSO$ $\delta = 1.99$ -2.07 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 2.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2-COOH), 3.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, Benzothi- CH_2), 7.36-7.42 (m, 1H, Benzothi-6- H), 7.45-7.50 (m, 1H, Benzothi-5- H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Benzothi-7- H), 8.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Benzothi-4- H), 12.15 (s, br, 1H, $COOH$)

ESI-MS 222.0 ($M+H^+$, 100), 204.0 (10)

N-(2-(2-Aminobenzothiazol-6-yl)ethyl)-4-(benzothiazol-2-yl)butanamid (36).

Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode C) aus **36a** (0.460 g, 2.08 mmol), TOTU (0.750 g, 2.29 mmol) und **15a** (0.335 g, 1.73 mmol) in DCM (30 mL). Die Reaktionszeit betrug 3 h. Das gelbe, harzige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1), mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt und anschließend in abs. EtOH / abs. DEE umkristallisiert.

Ausbeute 0.083 g (9% d. Th.)

Summenf. C₂₀H₂₀N₄OS₂ · 1.75
C₂H₂O₄ · 0.25 H₂O

Molmasse 558.60 g/mol

Aussehen Blassgelber Feststoff

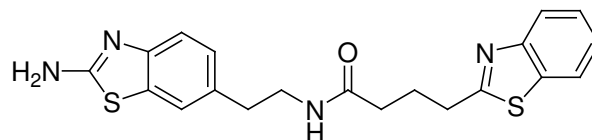
Schmelzpt. 142 °C

R_f-Wert 0.60 (FM 3)

¹H-NMR δ = 1.95-2.04 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H, NHCO-CH₂),
[D₆]DMSO 2.69 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₂-NHCO), 3.05 (t, J = 7.4 Hz, 2H, NHCO-
(CH₂)₂-CH₂), 3.22-3.30 (q, 2H, CH₂-NHCO), 7.02-7.05 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J =
1.1 Hz, 1H, NH₂-Benzothi-5-H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH₂-Benzothi-4-H),
7.39-7.49 (m, 5H, (CH₂)₃-Benzothi-5-H, -6-H, Benzothi-NH₂, NH₂-Benzothi-
7-H), 7.89-7.94 (m, 2H, NHCO, (CH₂)₃-Benzothi-7-H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz,
1H, (CH₂)₃-Benzothi-4-H)

¹³C-NMR δ = 24.89 (CH₂-CH₂-CH₂), 32.77 (NHCO-(CH₂)₂-CH₂), 34.30 (NHCO-CH₂),
[D₆]DMSO 34.88 (CH₂-CH₂-NHCO), 40.37 (CH₂-NHCO), 117.23 (NH₂-Benzothi-4-C),
120.69 (NH₂-Benzothi-7-C), 121.99 ((CH₂)₃-Benzothi-4-C), 122.11 ((CH₂)₃-
Benzothi-7-C), 124.72 ((CH₂)₃-Benzothi-5-C), 125.94 ((CH₂)₃-Benzothi-6-C),
126.21 (NH₂-Benzothi-5-C), 130.69 (NH₂-Benzothi-7a-C), 132.31 (NH₂-
Benzothi-6-C), 134.65 ((CH₂)₃-Benzothi-7a-C), 150.57 (NH₂-Benzothi-3a-C),
152.81 ((CH₂)₃-Benzothi-3a-C), 161.12 ((COOH)₂), 166.04 (NH₂-Benzothi-2-
C), 171.24 ((CH₂)₃-Benzothi-2-C, NHCO)

ESI-MS 397.1 (M+H⁺, 100)



CHN ber. C 50.53 H 4.33 N 10.03

gef. C 50.48 H 4.16 N 9.95

5.1.2.7.2 "inverses" Amid (37)**2-(2-Aminobenzothiazol-6-yl)-N-(4-phenylbutyl)acetamid (37)**

2-(4-Nitrophenyl)-N-(4-phenylbutyl)acetamid (37a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus 2-(4-Nitrophenyl)essigsäure (0.638 g, 3.52 mmol), CDI (0.628 g, 3.87 mmol) und 4-Phenylbutylamin (0.477 g, 3.20 mmol) in abs. THF (20 mL). Die Reaktionszeit betrug 3 h.

Ausbeute 0.876 g (88% d. Th.)

Summenf. C₁₈H₂₀N₂O₃

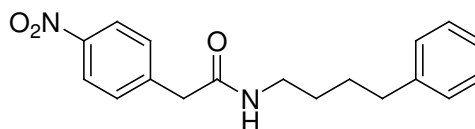
Molmasse 312.36 g/mol

Aussehen Orangegelber Feststoff

R_f-Wert 0.82 (FM 3)

¹H-NMR δ = 1.36-1.44 (m, 2H, CONH-CH₂-CH₂), 1.46-1.54 (m, 2H, CONH-(CH₂)₂-CH₂), 2.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CONH-(CH₂)₃-CH₂), 3.93-3.10 (q, 2H, CONH-CH₂), 3.55 (s, 2H, CH₂-CONH), 7.11-7.16 (m, 3H, (CH₂)₄-Phe-2-*H*, -4-*H*, -6-*H*), 7.21-7.26 (t, 2H, (CH₂)₄-Phe-3-*H*, -5-*H*), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 4-Nitrophe-2-*H*, -6-*H*), 8.14-8.18 (m, 3H, 4-Nitrophe-3-*H*, -5-*H*, CONH)

ESI-MS 312.9 (M+H⁺, 30), 128.4 (100), 509.3 (48), 452.8 (47), 410.9 (34), 397.1 (30), 144.7 (29), 242.5 (21), 278.0 (16), 637.4 (14), 175.7 (13), 185.9 (12), 322.9 (10)



2-(4-Aminophenyl)-N-(4-phenylbutyl)acetamid (37b)²⁸⁷. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **37a** (0.860 g, 2.75 mmol) mit Pd/C (0.086 g) in MeOH (30 mL) bei 1 – 2 bar Wasserstoffdruck für 16 h.

Ausbeute 0.776 g (100% d. Th.)

Summenf. C₁₈H₂₂N₂O

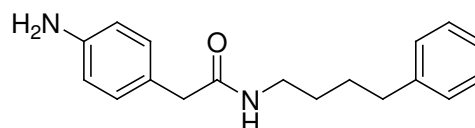
Molmasse 282.38 g/mol

Aussehen Blassbraunes zähes Öl

R_f-Wert 0.72 (FM 3)

¹H-NMR δ = 1.32-1.42 (m, 2H, CONH-CH₂-CH₂), 1.46-1.56 (m, 2H, CONH-(CH₂)₂-CH₂), 2.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CONH-(CH₂)₃-CH₂), 2.99-3.06 (q, 2H, CONH-CH₂), 3.16 (s, 2H, CH₂-CONH), 4.90 (s, br, 2H, Phe-NH₂), 6.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 4-Aminophe-3-*H*, -5-*H*), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 4-Aminophe-2-*H*, -6-*H*), 7.13-7.17 (m, 3H, (CH₂)₄-Phe-2-*H*, -4-*H*, -6-*H*), 7.23-7.28 (m, 2H, (CH₂)₄-Phe-3-*H*, -5-*H*), 7.80 (t, 1H, CONH)

ESI-MS 282.9 (M+H⁺, 100), 565.3 (Dimer+H⁺, 19)



2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-(4-phenylbutyl)acetamid (37). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **37b** (0.760 g, 2.69 mmol), KSCN (1.31 g, 13.5 mmol) und Brom (0.14 mL, 0.430 g, 2.69 mmol) in Eisessig (30 mL). Das hellgelbe, harzige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.680 g (74% d. Th.)

Summenf. C₁₉H₂₁N₃OS

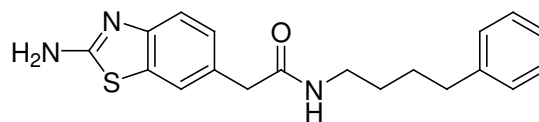
Molmasse 339.45 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

Schmelzpt. 127 °C

R_f-Wert 0.53 (FM 3)

¹H-NMR δ = 1.35-1.43 (m, 2H, CONH-CH₂-CH₂), 1.46-1.54 (m, 2H, Phe-CH₂-CH₂), 2.52 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, Phe-CH₂), 3.02-3.08 (q, 2H, CONH-CH₂), 3.36 (s, 2H, Benzothi-CH₂), 7.05-7.08 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.10-7.16 (m, 3H, Phe-2-*H*, -4-*H*, -6-*H*), 7.21-7.26 (m, 3H, Phe-3-*H*, -5-*H*, Benzothi-4-*H*), 7.39 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.49 (d, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.95 (t, 1H, CONH)



CHN ber. C 67.23 H 6.24 N 12.38
gef. C 67.34 H 6.00 N 12.45

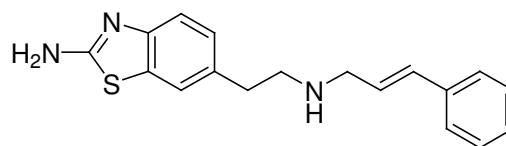
¹³C-NMR	$\delta = 28.31$ (Phe-CH ₂ -CH ₂), 28.74 (CONH-CH ₂ -CH ₂), 34.75 (Phe-CH ₂), 38.27 (CONH-CH ₂), 42.16 (Benzothi-CH ₂), 117.31 (Benzothi-4-C), 120.96 (Benzothi-7-C), 125.58 (Phe-4-C), 126.37 (Benzothi-5-C), 128.17 (Phe-2-C, -6-C), 128.22 (Phe-3-C, -5-C), 129.18 (Benzothi-7a-C), 130.91 (Benzothi-6-C), 142.09 (Phe-1-C), 151.40 (Benzothi-3a-C), 166.05 (Benzothi-2-C), 170.21 (CONH)
ESI-MS	339.8 (M+H ⁺ , 100), 679.2 (Dimer+H ⁺ , 11)

5.1.2.8 Synthese der Verbindungen mit rigidisierter lipophiler Seitenkette (38-53)

5.1.2.8.1 Verbindungen mit rigidisierter Kohlenwasserstoff-Seitenkette (38-48)

(E)-6-(2-(Cinnamylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (38). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode C) aus **15a** (2.00 g, 10.4 mmol), Cinnamylbromid (2.04 g, 10.4 mmol) und CsOH (1.91 g, 11.4 mmol) in abs. DMF (40 mL). Die Reaktionszeit betrug 17 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5), mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt und in abs. Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute	0.115 g (2% d. Th.)
Summenf.	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ S · 2 C ₂ H ₂ O ₄
Molmasse	489.50 g/mol
Aussehen	Hellbeiger Feststoff
Schmelzpt.	148 °C (Zers.)
R _f -Wert	0.71 (FM 3)



CHN ber.	C 53.98 H 4.74 N 8.58
gef.	C 53.72 H 4.77 N 8.36

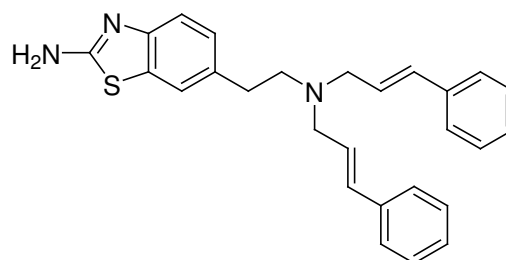
¹H-NMR $\delta = 2.92$ (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, Benzothi-CH₂), 3.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂-CH), 6.26-6.36 (tt, $J_1 = 16.0$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H, CH₂-CH), 6.75-6.81 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, Phe-CH), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.28-7.46 (m, 8H, Phe-H, Benzothi-NH₂), 7.54 (s, 1H, Benzothi-7-H), 9.26 (s, br, 2H, NH₂⁺)

¹³C-NMR $\delta = 31.36$ (Benzothi-CH₂), 47.36 (Benzothi-CH₂-CH₂), 48.31 (CH₂-CH), 117.64 (Benzothi-4-C), 120.02 (Phe-CH), 120.80 (Benzothi-7-C), 126.13 (Benzothi-5-C), 126.54 (Phe-2-C, -6-C), 128.39 (Phe-4-C), 128.74 (Phe-3-C, -5-C), 129.61 (Benzothi-7a-C), 131.22 (Benzothi-6-C), 135.54 (Phe-1-C), 136.47 (NH-CH₂-CH), 151.63 (Benzothi-3a-C), 163.02 ((COOH)₂), 166.26 (Benzothi-2-C)

ESI-MS 309.7 (M+H⁺, 100)

6-(2-(Dicinnamylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (39). **39** entstand als weiteres Produkt bei der Synthese von **38** und wurde bei der säulenchromatographischen Aufreinigung abgetrennt. Das Reinprodukt wurde mit Oxalsäure aus abs. Acetonitril gefällt und in abs. Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute 0.140 g (4% d. Th.)
 Summenf. $C_{27}H_{27}N_3S \cdot 2 C_2H_2O_4$
 Molmasse 605.66 g/mol
 Aussehen Hellbeiger Feststoff
 Schmelzpt. 115 °C
 R_f-Wert 0.79 (FM 3)



CHN ber. C 61.48 H 5.16 N 6.94
 gef. C 61.21 H 5.23 N 7.17

¹H-NMR $\delta = 3.06$ (m, 2H, Benzothi-CH₂), 3.28 (m, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH₂-CH), 6.43-6.50 (m, 4H, CH₂-CH), 6.87-6.92 (d, $J = 15.8$ Hz, 2H, Phe-CH), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.32-7.38 (m, 4H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.40 (m, 2H, Phe-4-H), 7.46 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.46-7.51 (m, 4H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.53 (s, 1H, Benzothi-7-H), 10.90 (s, br, CH₂-NH⁺)

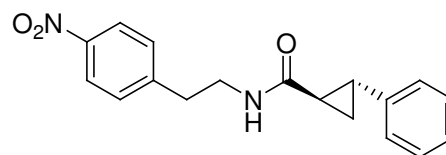
¹³C-NMR $\delta = 29.48$ (Benzothi-CH₂), 52.86 (Benzothi-CH₂-CH₂), 53.77 (CH₂-CH), [D₆]DMSO 117.60 (Benzothi-4-C), 118.80 (Phe-CH), 120.84 (Benzothi-7-C), 126.20 (Benzothi-5-C), 126.77 (Phe-2-C, -6-C), 128.49 (Phe-4-C), 128.68 (Phe-3-C, -5-C), 129.81 (Benzothi-7a-C), 131.20 (Benzothi-6-C), 135.60 (Phe-1-C), 137.97 (N-CH₂-CH), 151.58 (Benzothi-3a-C), 162.80 ((COOH)₂), 166.23 (Benzothi-2-C)

ESI-MS 426.3 (M+H⁺, 100)

(trans)-6-(2-((2-Phenylcyclopropyl)methylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (40)

(trans)-N-(4-Nitrophenethyl)-2-phenylcyclopropancarboxamid (40a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus 2-Phenylcyclopropylcarbonsäure (1.16 g, 7.15 mmol), CDI (1.28 g, 7.87 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.32 g, 6.50 mmol) und TEA (0.724 g, 7.15 mmol) in abs. THF (30 mL). Die Reaktionszeit betrug 2 h.

Ausbeute 1.74 g (86% d. Th.)
 Summenf. $C_{18}H_{18}N_2O_3$
 Molmasse 310.35 g/mol
 Aussehen Hellorangefarbener Feststoff
 R_f-Wert 0.76 (FM 2)

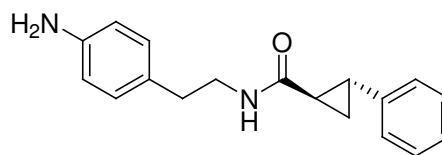


¹H-NMR $\delta = 1.14$ -1.19 (m, 1H, Cycloprop-3-H), 1.28-1.34 (m, 1H, Cycloprop-3-H), [D₆]DMSO 1.76-1.82 (m, 1H, Cycloprop-1-H), 2.15-2.20 (m, 1H, Cycloprop-2-H), 2.82-2.89 (m, 2H, CH₂-CH₂-NHCO), 3.35 (t, 2H, CH₂-NHCO), 7.03-7.06 (m, 2H, Cycloprop-Phe-2-H, -6-H), 7.11-7.16 (m, 1H, Cycloprop-Phe-4-H), 7.21-7.26 (m, 2H, Cycloprop-Phe-3-H, -5-H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH₂-Phe-2-H, -6-H), 8.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH₂-Phe-3-H, -5-H), 8.20 (t, 1H, NHCO)

ESI-MS 310.8 (M+H⁺, 100), 126.5 (40)

(trans)-N-(4-Aminophenethyl)-2-phenylcyclopropancarboxamid (40b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **40a** (1.72 g, 5.54 mmol) mit Pd/C (0.172 g) in MeOH (40 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 1.75 h.

Ausbeute 1.55 g (100% d. Th.)
 Summenf. C₁₈H₂₀N₂O
 Molmasse 280.36 g/mol
 Aussehen Hellgelbbraunes zähes Öl
 R_f-Wert 0.64 (FM 2)

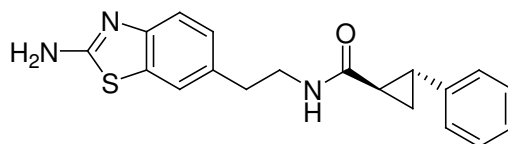


¹H-NMR δ = 1.13-1.19 (m, 1H, Cycloprop-3-H), 1.29-1.35 (m, 1H, Cycloprop-3-H), [D₆]DMSO 1.78-1.85 (m, 1H, Cycloprop-1-H), 2.17-2.22 (m, 1H, Cycloprop-2-H), 2.49-2.51 (m, 2H, CH₂-CH₂-NHCO), 3.16-3.22 (m, 2H, CH₂-NHCO), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CH₂-Phe-3-H, -5-H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CH₂-Phe-2-H, -6-H), 7.08-7.12 (m, 2H, Cycloprop-Phe-2-H, -6-H), 7.15-7.17 (m, 1H, Cycloprop-Phe-4-H), 7.23-7.28 (m, 2H, Cycloprop-Phe-3-H, -5-H), 8.13 (t, 1H, NHCO)

ESI-MS 280.8 (M+H⁺, 100), 561.2 (Dimer+H⁺, 23), 136.6 (11)

(trans)-N-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-2-phenylcyclopropanecarboxamid (40c). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **40b** (1.53 g, 5.46 mmol), KSCN (2.65 g, 27.3 mmol) und Brom (0.28 mL, 0.872 g, 5.46 mmol) in Eisessig (30 mL). Das gelbe, harzige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 1.42 g (77% d. Th.)
 Summenf. C₁₉H₁₉N₃OS
 Molmasse 337.44 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff
 R_f-Wert 0.35 (FM 2)

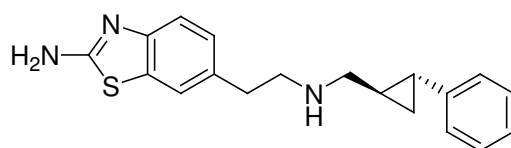


¹H-NMR δ = 1.13-1.16 (m, 1H, Cycloprop-3-H), 1.30-1.33 (m, 1H, Cycloprop-3-H), [D₆]DMSO 1.79-1.83 (m, 1H, Cycloprop-1-H), 2.17-2.22 (m, 1H, Cycloprop-2-H), 2.71 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₂-NHCO), 3.26-3.31 (q, 2H, CH₂-NHCO), 7.01-7.05 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.08-7.13 (m, 2H, Phe-2-H, -6-H), 7.15-7.28 (m, 4H, Phe-4-H, Benzothi-4-H, Phe-3-H, -5-H), 7.35 (s, 1H, Benzothi-NH₂), 7.46 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 2H, Benzothi-7-H), 8.16 (t, 1H, NHCO)

ESI-MS 338.1 (M+H⁺, 100), 675.1 (Dimer+H⁺, 10), 251.5 (65), 176.5 (15)

(trans)-6-(2-((2-Phenylcyclopropyl)methylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (40). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode B) aus **40c** (0.640 g, 1.90 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (7.60 mL, 7.60 mmol) in abs. THF (20 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 4 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5), mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt und in abs. Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute 0.090 g (9% d. Th.)
 Summenf. C₁₉H₂₁N₃S · 2 C₂H₂O₄
 Molmasse 545.11 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff
 Schmelzp. 187 °C
 R_f-Wert 0.49 (FM 2)



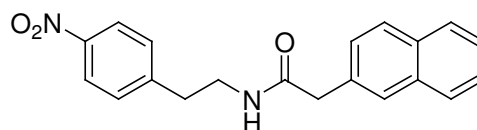
CHN ber. C 54.86 H 5.00 N 8.35
 gef. C 54.58 H 5.18 N 8.31

¹H-NMR	$\delta = 1.01-1.11$ (m, 2H, Cycloprop-3- <i>H</i>), $1.31-1.41$ (m, 1H, Cycloprop-1- <i>H</i>), [D ₆]DMSO $2.00-2.04$ (m, 1H, Cycloprop-2- <i>H</i>), $2.93-3.10$ (m, 4H, Benzothi-CH ₂ , NH-CH ₂ -Cycloprop), $3.15-3.19$ (m, 2H, Benzothi-CH ₂ -CH ₂), $7.08-7.18$ (m, 4H, Benzothi-5- <i>H</i> , Phe-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , Benzothi-4- <i>H</i>), $7.25-7.29$ (m, 3H, Phe-3- <i>H</i> , -4- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7.45 (s, 2H, Benzothi-NH ₂), 7.53 (s, 1H, Benzothi-7- <i>H</i>), 9.12 (s, br, 2H, NH ₂ ⁺)
¹³C-NMR	$\delta = 14.28$ (Cycloprop-3- <i>C</i>), 18.63 (Cycloprop-1- <i>C</i>), 21.71 (Cycloprop-2- <i>C</i>), [D ₆]DMSO 31.30 (Benzothi-CH ₂), 47.65 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 50.33 (NH-CH ₂ -Cycloprop), 117.65 (Benzothi-4- <i>C</i>), 120.74 (Benzothi-7- <i>C</i>), 125.68 (Phe-4- <i>C</i>), 125.79 (Phe-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 126.07 (Benzothi-5- <i>C</i>), 128.22 (Phe-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 129.69 (Benzothi-7a- <i>C</i>), 131.22 (Benzothi-6- <i>C</i>), 141.66 (Phe-1- <i>C</i>), 151.62 (Benzothi-3a- <i>C</i>), 163.14 ((COOH) ₂), 166.27 (Benzothi-2- <i>C</i>)
ESI-MS	323.9 (M+H ⁺ , 100), 130.5 (37), 154.4 (16), 193.7 (16)

6-(2-(2-(Naphthalen-2-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (41)

2-(Naphthalen-2-yl)-*N*-(4-nitrophenethyl)acetamid (41a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus 2-Naphthylessigsäure (1.33 g, 7.15 mmol), CDI (1.28 g, 7.87 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.32 g, 6.50 mmol) und TEA (0.724 g, 7.15 mmol) in abs. THF (30 mL). Die Reaktionszeit betrug 2.5 h.

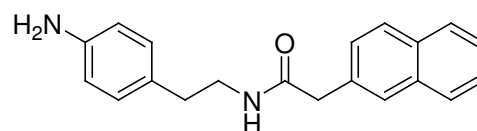
Ausbeute	2.17 g (100% d. Th.)
Summenf.	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃
Molmasse	334.37 g/mol
Aussehen	Orangegelbes zähes Öl
R _f -Wert	0.73 (FM 2)



¹H-NMR	$\delta = 2.84$ (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, Phe-CH ₂), $3.32-3.39$ (q, 2H, CH ₂ -NHCO), 3.52 (s, 2H, NHCO-CH ₂), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Naph-3- <i>H</i>), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Phe-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), $7.43-7.50$ (m, 2H, Naph-6- <i>H</i> , -7- <i>H</i>), 7.67 (s, 1H, Naph-1- <i>H</i>), $7.76-7.79$ (m, 2H, Naph-4- <i>H</i> , -8- <i>H</i>), $7.81-7.87$ (m, 1H, Naph-5- <i>H</i>), 8.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Phe-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 8.16 (t, 1H, NHCO)
ESI-MS	334.5 (M+H ⁺ , 100), 668.6 (Dimer+H ⁺ , 11), 258.4 (16), 172.6 (15), 356.9 (13)

***N*-(4-Aminophenethyl)-2-(naphthalen-2-yl)acetamid (41b).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **41a** (2.10 g, 6.28 mmol) mit Pd/C (0.210 g) in MeOH (40 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 1.5 h.

Ausbeute	1.91 g (100% d. Th.)
Summenf.	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O
Molmasse	304.39 g/mol
Aussehen	Hellgelber Feststoff
R _f -Wert	0.61 (FM 2)

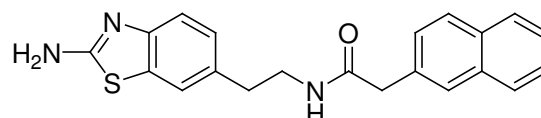


¹H-NMR	$\delta = 2.51$ (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, Phe-CH ₂), $3.15-3.22$ (q, 2H, CH ₂ -NHCO), 3.55 (s, 2H, NHCO-CH ₂), 6.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Phe-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Phe-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Naph-3- <i>H</i>), $7.45-7.49$ (m, 2H, Naph-6- <i>H</i> , -7- <i>H</i>), 7.71 (s, 1H, Naph-1- <i>H</i>), $7.81-7.88$ (m, 3H, Naph-4- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , -8- <i>H</i>), 8.11 (t, 1H, NHCO)
--------------------------	---

ESI-MS 304.7 (M+H⁺, 100), 609.2 (Dimer+H⁺, 13), 120.2 (23)

N-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-2-(naphthalen-2-yl)acetamid (41c). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **41b** (1.90 g, 6.24 mmol), KSCN (3.03 g, 31.2 mmol) und Brom (0.32 mL, 0.997 g, 6.24 mmol) in Eisessig (40 mL). Das gelbe, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 1.52 g (67% d. Th.)
 Summenf. C₂₁H₁₉N₃OS
 Molmasse 361.46 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff
 R_f-Wert 0.32 (FM 2)

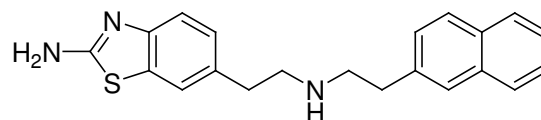


¹H-NMR δ = 2.71 (t, 2H, Benzothi-CH₂), 3.29 (t, 2H, CH₂-NHCO), 3.54 (s, 2H, NHCO-CH₂), 7.00 (d, 1H, Benzothi-5-H), 7.20 (d, 1H, Benzothi-4-H), 7.34-7.53 (m, 6H, Benzothi-NH₂, Naph-3-H, -6-H, -7-H, Benzothi-7-H), 7.66 (s, 1H, Naph-1-H), 7.76-7.91 (m, 3H, Naph-4-H, -5-H, -8-H), 8.19 (t, 1H, NHCO)

MALDI-MS 361.6 (M+H⁺, 100), 383.7 (29)

6-(2-(2-(Naphthalen-2-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (41). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode B) aus **41c** (0.520 g, 1.44 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (5.75 mL, 5.75 mmol) in abs. THF (20 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 4 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.130 g (26% d. Th.)
 Summenf. C₂₁H₂₁N₃S · 0.25 H₂O
 Molmasse 351.99 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff
 Schmelzpt. 129 °C
 R_f-Wert 0.47 (FM 2)



CHN ber. C 71.66 H 6.16 N 11.94
 gef. C 71.59 H 6.18 N 11.57

¹H-NMR δ = 1.67 (s, br, 1H, CH₂-NH), 2.70 (t, 2H, Benzothi-CH₂), 2.79 (t, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 2.86 (s, 4H, Naph-CH₂, Naph-CH₂-CH₂), 3.32 (s, br, H₂O), 7.00-7.04 (dd, 1H, Benzothi-5-H), 7.20 (d, 1H, Benzothi-4-H), 7.35-7.53 (m, 6H, Benzothi-NH₂, Naph-3-H, -6-H, -7-H, Benzothi-7-H), 7.67 (s, 1H, Naph-1-H), 7.73-7.88 (m, 3H, Naph-4-H, -5-H, -8-H)

¹³C-NMR δ = 35.62 (Benzothi-CH₂), 35.99 (Naph-CH₂), 50.71 (Naph-CH₂-CH₂), 51.21 (Benzothi-CH₂-CH₂), 117.36 (Benzothi-4-C), 120.55 (Benzothi-7-C), 125.13 (Naph-6-C), 125.86 (Naph-7-C), 126.07 (Benzothi-5-C), 126.47 (Naph-1-C), 127.24 (Naph-4-C), 127.39 (Naph-8-C), 127.57 (Naph-5-C, Naph-3-C), 130.95 (Benzothi-7a-C), 131.56 (Benzothi-6-C), 133.10 (Naph-4a-C), 133.13 (Naph-8a-C), 138.20 (Naph-2-C), 151.02 (Benzothi-3a-C), 165.79 (Benzothi-2-C)

ESI-MS 347.8 (M+H⁺, 100)

6-(2-(2-(Naphthalen-1-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (42)

2-(Naphthalen-1-yl)-N-(4-nitrophenethyl)acetamid (42a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus 1-Naphthyllessigsäure (1.33 g, 7.15 mmol), CDI (1.28 g, 7.87 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.32 g, 6.50 mmol) und TEA (0.724 g, 7.15 mmol) in abs. THF (30 mL). Die Reaktionszeit betrug 2 h.

Ausbeute 2.05 g (94% d. Th.)

Summenf. C₂₀H₁₈N₂O₃

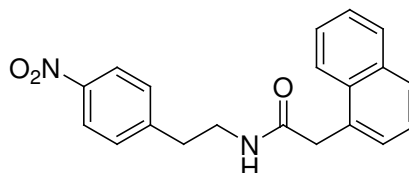
Molmasse 334.37 g/mol

Aussehen Blassorangefarbener Feststoff

R_f-Wert 0.79 (FM 2)

¹H-NMR δ = 2.80 (t, 2H, Phe-CH₂), 3.29-3.40 (q, 2H, CH₂-NHCO), 3.78 (s, 2H, NHCO-CH₂), 7.31-7.48 (m, 6H, Phe-2-H, -6-H, Naph-2-H, -3-H, -6-H, -7-H), 7.75 (d, 1H, Naph-4-H), 7.87 (d, 1H, Naph-5-H), 7.98 (d, 1H, Naph-8-H), 8.03 (d, 2H, Phe-3-H, -5-H), 8.12 (t, 1H, NHCO)

MALDI-MS 335.0 (M+H⁺, 32), 319.8 (100), 342.5 (39), 304.0 (37), 358.0 (30), 652.2 (21), 636.5 (19), 495.1 (15), 604.3 (14), 472.2 (14), 619.9 (13)



N-(4-Aminophenethyl)-2-(naphthalen-1-yl)acetamid (42b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **42a** (2.00 g, 5.98 mmol) mit Pd/C (0.200 g) in MeOH (40 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 2 h.

Ausbeute 1.82 g (100% d. Th.)

Summenf. C₂₀H₂₀N₂O

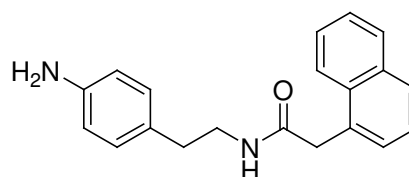
Molmasse 304.39 g/mol

Aussehen Hellgelbes zähes Öl

R_f-Wert 0.66 (FM 2)

¹H-NMR δ = 2.48 (m, 2H, Phe-CH₂), 3.13 (m, 2H, CH₂-NHCO), 3.86 (s, 2H, NHCO-CH₂), 6.45 (d, 2H, Phe-3-H, -5-H), 6.82 (d, 2H, Phe-2-H, -6-H), 7.33-7.51 (m, 4H, Naph-2-H, -3-H, -6-H, -7-H), 7.75 (d, 1H, Naph-4-H), 7.86 (d, 1H, Naph-5-H), 8.02-8.14 (m, 2H, Naph-8-H, NHCO)

MALDI-MS 305.8 (M+H⁺, 100), 328.1 (33), 609.0 (17), 440.9 (13), 630.7 (11)



N-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-2-(naphthalen-1-yl)acetamid (42c). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **42b** (1.80 g, 5.91 mmol), KSCN (2.87 g, 29.6 mmol) und Brom (0.30 mL, 0.945 g, 5.91 mmol) in Eisessig (30 mL). Das gelbe, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 1.24 g (58% d. Th.)

Summenf. C₂₁H₁₉N₃OS

Molmasse 361.46 g/mol

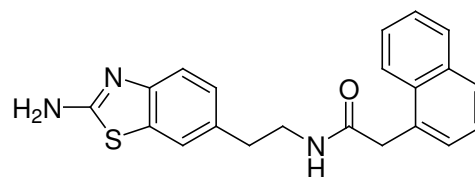
Aussehen Blassgelber Feststoff

R_f-Wert 0.49 (FM 2)

¹H-NMR δ = 2.68 (t, 2H, Benzothi-CH₂), 3.27 (m, 2H, CH₂-NHCO), 3.81 (s, 2H, NHCO-CH₂), 6.98 (d, 1H, Benzothi-5-H), 7.18 (d, 1H, Benzothi-4-H), 7.30-7.49 (m, 7H, Benzothi-NH₂, Naph-2-H, -3-H, -6-H, -7-H, Benzothi-7-H), 7.74 (d, 1H, Naph-4-H), 7.88 (d, 1H, Naph-5-H), 8.01 (d, 1H, Naph-8-H), 8.10 (t, 1H, NHCO)

MALDI-MS 361.9 (M+H⁺, 100), 383.7 (47)

MS



6-(2-(2-(Naphthalen-1-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (42). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode B) aus **42c** (1.24 g, 3.43 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (13.7 mL, 13.7 mmol) in abs. THF (25 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 3.5 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.650 g (55% d. Th.)

Summenf. C₂₁H₂₁N₃S

Molmasse 347.48 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

Schmelzpt. 154 °C

R_f-Wert 0.48 (FM 2)

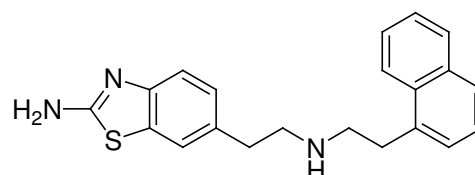
CHN ber. C 72.59 H 6.09 N 12.09

gef. C 72.38 H 6.37 N 11.92

¹H-NMR δ = 1.66 (s, br, 1H, CH₂-NH), 2.71 (t, 2H, Benzothi-CH₂), 2.77 (t, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 2.84 (t, 2H, Naph-CH₂), 3.12 (t, 2H, Naph-CH₂-CH₂), 7.00-7.04 (dd, 1H, Benzothi-5-H), 7.21 (d, 1H, Benzothi-4-H), 7.33-7.53 (m, 7H, Benzothi-NH₂, Naph-2-H, -3-H, -6-H, -7-H, Benzothi-7-H), 7.70 (d, 1H, Naph-4-H), 7.90 (d, 1H, Naph-5-H), 8.10 (d, 1H, Naph-8-H)

¹³C-NMR δ = 32.99 (Naph-CH₂), 36.20 (Benzothi-CH₂), 50.39 (Naph-CH₂-CH₂), 51.26 (Benzothi-CH₂-CH₂), 117.38 (Benzothi-4-C), 120.55 (Benzothi-7-C), 123.74 (Naph-2-C), 125.48 (Naph-8-C, Naph-6-C), 125.85 (Naph-7-C, Naph-4-C), 126.10 (Benzothi-5-C), 126.40 (Naph-3-C), 128.50 (Naph-5-C), 130.95 (Benzothi-7a-C), 131.54 (Naph-8a-C), 133.12 (Naph-4a-C), 133.39 (Benzothi-6-C), 136.57 (Naph-1-C), 151.03 (Benzothi-3a-C), 165.78 (Benzothi-2-C)

ESI-MS 347.8 (M+H⁺, 100)



6-(2-(2-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-2-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (43)

N-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)acetamid (43a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus (1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-2-yl)essigsäure (0.270 g, 1.42 mmol), CDI (0.253 g, 1.56 mmol) und **15a** (0.274 g, 1.42 mmol) in abs. THF (25 mL). Die

Reaktionszeit betrug 18 h in Argonatmosphäre. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.170 g (33% d. Th.)

Summenf. C₂₁H₂₃N₃OS

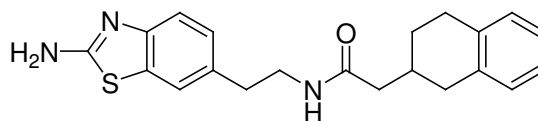
Molmasse 365.49 g/mol

Aussehen Blassgelber Feststoff

R_f-Wert 0.45 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.27-1.33 (m, 1H, Tetrahydronaph-3-H), 1.75-1.79 (m, 1H, [D₆]DMSO Tetrahydronaph-3-H), 1.98-2.07 (m, 3H, Tetrahydronaph-2-H, NHCO-CH₂), 2.27-2.36 (m, 1H, Tetrahydronaph-1-H), 2.66-2.75 (m, 5H, Tetrahydronaph-1-H, -4-H₂, Benzothi-CH₂), 3.29 (m, 2H, CH₂-NHCO), 6.93-6.96 (m, 1H, Benzothi-5-H), 7.03-7.06 (m, 4H, Tetrahydronaph-5-H, -6-H, -7-H, -8-H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.35 (m, 2H, Benzothi-NH₂), 7.47 (d, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, Benzothi-7-H), 7.88 (t, 1H, NHCO)

MALDI-MS 366.0 (M+H⁺, 100), 242.2 (13)



6-(2-(2-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-2-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (43). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode C) aus **43a** (0.150 g, 0.410 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (1.64 mL, 1.64 mmol) in abs. THF (20 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 3.5 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.113 g (78% d. Th.)

Summenf. C₂₁H₂₅N₃S

Molmasse 351.51 g/mol

Aussehen Hellgelber Feststoff

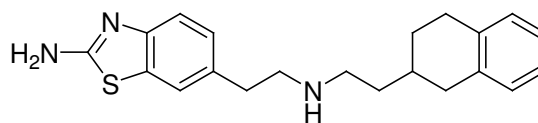
Schmelzpt. 136 °C

R_f-Wert 0.46 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.24-1.37 (m, 1H, Tetrahydronaph-3-H), 1.40-1.47 (q, 2H, Tetrahydronaph-CH₂), 1.64-1.79 (m, 1H, Tetrahydronaph-2-H), 1.82-1.87 (m, 1H, Tetrahydronaph-3-H), 2.28-2.37 (m, 1H, Tetrahydronaph-1-H), 2.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, Tetrahydronaph-CH₂-CH₂), 2.68-2.81 (m, 7H, Tetrahydronaph-4-H₂, Benzothi-CH₂-CH₂, Tetrahydronaph-1-H), 7.03-7.05 (m, 5H, Benzothi-5-H, Tetrahydronaph-5-H, -6-H, -7-H, -8-H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.33 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.47 (s, 1H, Benzothi-7-H)

¹³C-NMR δ = 28.40 (Tetrahydronaph-3-C), 29.08 (Tetrahydronaph-4-C), 31.64 (Tetrahydronaph-2-C), 35.57 (Tetrahydronaph-CH₂), 35.65 (Benzothi-CH₂), 36.20 (Tetrahydronaph-1-C), 46.84 (Tetrahydronaph-CH₂-CH₂), 51.55 (Benzothi-CH₂-CH₂), 117.37 (Benzothi-4-C), 120.52 (Benzothi-7-C), 125.32 (Tetrahydronaph-6-C, -7-C), 126.04 (Benzothi-5-C), 128.53 (Tetrahydronaph-5-C), 128.85 (Tetrahydronaph-8-C), 130.94 (Benzothi-7a-C), 133.22 (Benzothi-6-C), 136.19 (Tetrahydronaph-4a-C), 136.25 (Tetrahydronaph-8a-C), 150.99 (Benzothi-3a-C), 165.76 (Benzothi-2-C)

ESI-MS 352.1 (M+H⁺, 100)



CHN: ber. C 71.75 H 7.17 N 11.95
gef. C 71.50 H 7.37 N 11.73

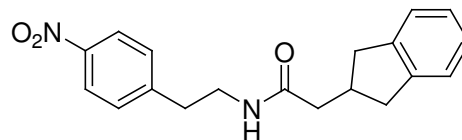
6-(2-(2-(Indan-2-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (44)

2-(Indan-2-yl)-N-(4-nitrophenethyl)acetamid (44a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus 2-Indanylessigsäure (1.20 g, 6.81 mmol), CDI (1.21 g, 7.49 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.25 g, 6.19 mmol) und TEA (0.689 g, 6.81 mmol) in abs. THF (30 mL). Die Reaktionszeit betrug 2 h.

Ausbeute 2.00 g (100% d. Th.)
 Summenf. C₁₉H₂₀N₂O₃
 Molmasse 324.37 g/mol
 Aussehen Orangegelber Feststoff
 R_f-Wert 0.85 (FM 3)

¹H-NMR δ = 2.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, NHCO-CH₂), 2.41-2.49 (m, 2H, Ind-1-*H*, -3-*H*), [D₆]DMSO 2.61-2.70 (m, 1H, Ind-2-*H*), 2.83-2.91 (m, 4H, Ind-1-*H*, -3-*H*, Phe-CH₂), 3.33-3.40 (m, 2H, CH₂-NHCO), 7.06-7.15 (m, 4H, Ind-4-*H*, -5-*H*, -6-*H*, -7-*H*), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 7.92 (t, 1H, NHCO), 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*)

ESI-MS 325.0 (M+H⁺, 100), 341.9 (65), 438.1 (25), 666.3 (25), 192.8 (23), 130.6 (22), mit NH₃ 226.9 (21), 404.1 (17)

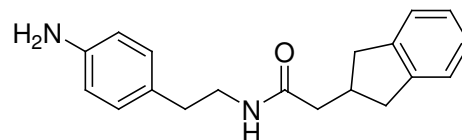


N-(4-Aminophenethyl)-2-(indan-2-yl)acetamid (44b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **44a** (2.00 g, 6.17 mmol) mit Pd/C (0.200 g) in MeOH (40 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 1.5 h.

Ausbeute 1.81 g (100% d. Th.)
 Summenf. C₁₉H₂₂N₂O
 Molmasse 294.39 g/mol
 Aussehen Blossgelbes zähes Öl
 R_f-Wert 0.74 (FM 3)

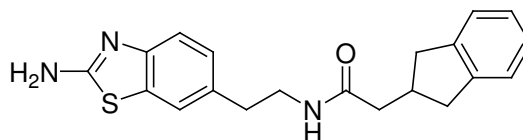
¹H-NMR δ = 2.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, NHCO-CH₂), 2.47-2.51 (m, 4H, Phe-CH₂, Ind-1-*H*, -3-*H*), [D₆]DMSO 2.65-2.75 (m, 1H, Ind-2-*H*), 2.89-2.97 (m, 2H, Ind-1-*H*, -3-*H*), 3.14-3.21 (m, 2H, CH₂-NHCO), 6.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 7.07-7.11 (m, 2H, Ind-5-*H*, -6-*H*), 7.15-7.19 (m, 2H, Ind-4-*H*, -7-*H*), 7.83 (t, 1H, NHCO)

ESI-MS 295.0 (M+H⁺, 100), 589.3 (Dimer+H⁺, 46), 316.9 (18), 363.0 (12)



N-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-2-(indan-2-yl)acetamid (44c). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **44b** (1.80 g, 6.11 mmol), KSCN (2.97 g, 30.6 mmol) und Brom (0.34 mL, 1.07 g, 6.72 mmol) in Eisessig (30 mL). Das gelbe, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

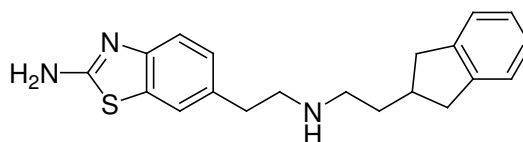
Ausbeute 1.08 g (50% d. Th.)
 Summenf. C₂₀H₂₁N₃OS
 Molmasse 351.47 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff
 R_f-Wert 0.73 (FM 3)



¹H-NMR δ = 2.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, NHCO-CH₂), 2.43-2.50 (m, 2H, Ind-1-*H*, -3-*H*), [D₆]DMSO 2.66-2.74 (m, 3H, Ind-2-*H*, Benzothi-CH₂), 2.85-2.93 (m, 2H, Ind-1-*H*, -3-*H*), 3.26-3.33 (m, 2H, CH₂-NHCO), 7.02-7.16 (m, 5H, Benzothi-5-*H*, Ind-4-*H*, -5-*H*, -6-*H*, -7-*H*), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-*H*), 7.36 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.47 (d, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.86 (t, 1H, NHCO)
 ESI-MS 351.9 (M+H⁺, 100), 703.3 (Dimer+H⁺, 18)

6-(2-(2-(Indan-2-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (44). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode B) aus **44c** (1.08 g, 3.07 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (12.3 mL, 12.3 mmol) in abs. THF (20 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 3.5 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5) und mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt.

Ausbeute 0.150 g (9% d. Th.)
 + 0.265 g Base (26% d. Th.)
 Summenf. C₂₀H₂₃N₃S · 2 C₂H₂O₄
 Molmasse 517.55 g/mol
 Aussehen Hellgelber Feststoff
 Schmelzpt. 209 °C
 R_f-Wert 0.62 (FM 3)



¹H-NMR δ = 1.74-1.81 (q, 2H, Ind-CH₂), 2.38-2.45 (m, 1H, Ind-2-*H*), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ind-CH₂-CH₂), 2.89-3.04 (m, 6H, Ind-1-*H*₂, -3-*H*₂, Benzothi-CH₂), 3.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 7.08-7.11 (m, 3H, Benzothi-5-*H*, Ind-5-*H*, -6-*H*), 7.16-7.19 (m, 2H, Ind-4-*H*, -7-*H*), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-*H*), 7.45 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.54 (s, 1H, Benzothi-7-*H*), 8.96 (s, br, 2H, NH₂⁺)
¹³C-NMR δ = 31.07 (Ind-CH₂), 31.32 (Benzothi-CH₂), 36.71 (Ind-2-*C*), 38.22 (Ind-1-*C*, -3-*C*), 45.69 (Ind-CH₂-CH₂), 48.00 (Benzothi-CH₂-CH₂), 117.59 (Benzothi-4-*C*), 120.74 (Benzothi-7-*C*), 124.19 (Ind-5-*C*, -6-*C*), 126.07 (Benzothi-5-*C*, Ind-4-*C*, -7-*C*), 129.66 (Benzothi-7a-*C*), 131.22 (Benzothi-6-*C*), 142.46 (Ind-3a-*C*, -7a-*C*), 151.63 (Benzothi-3a-*C*), 163.19 ((COOH)₂), 166.25 (Benzothi-2-*C*)
 ESI-MS 337.8 (M+H⁺, 100)

CHN ber. C 55.70 H 5.26 N 8.12
 gef. C 55.96 H 5.23 N 8.25

6-(2-(2-(9H-Fluoren-9-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (45)

2-(9H-Fluoren-9-yl)-N-(4-nitrophenethyl)acetamid (45a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus 2-Fluorenylessigsäure (1.00 g, 4.46 mmol), CDI (0.795 g, 4.90 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (0.753 g, 3.72 mmol) und TEA (0.414 g, 4.09 mmol) in abs. THF (25 mL). Die Reaktionszeit betrug 1 h.

Ausbeute 1.38 g (100% d. Th.)

Summenf. $C_{23}H_{20}N_2O_3$

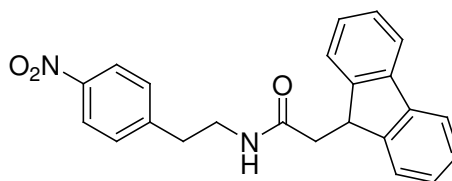
Molmasse 372.42 g/mol

Aussehen Hellgelber Feststoff

R_f -Wert 0.83 (FM 3)

1H -NMR $\delta = 2.46$ (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, NHCO- CH_2), 2.94 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, Phe- CH_2), [D₆]DMSO 3.47-3.53 (q, 2H, CH_2 -NHCO), 4.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Fluoren-9- H), 7.22-7.28 (m, 2H, Fluoren-2- H , -7- H), 7.31-7.40 (m, 2H, Fluoren-3- H , -6- H), 7.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Fluoren-1- H , -8- H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Phe-2- H , -6- H), 7.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Fluoren-4- H , -5- H), 8.08 (t, 1H, NHCO), 8.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Phe-3- H , -5- H)

ESI-MS 373.0 ($M+H^+$, 100), 128.8 (53), 204.8 (34), 140.5 (30), 160.7 (27), 390.1 (20), mit Säure 275.1 (19), 172.5 (18), 192.9 (16), 414.8 (12)



N-(4-Aminophenethyl)-2-(9H-fluoren-9-yl)acetamid (45b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **45a** (1.38 g, 3.70 mmol) mit Pd/C (0.140 g) in MeOH (40 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 2.5 h.

Ausbeute 1.26 g (99% d. Th.)

Summenf. $C_{23}H_{22}N_2O$

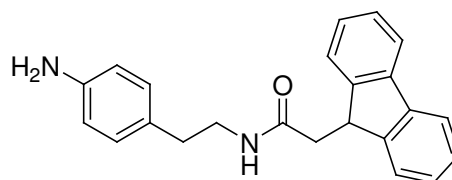
Molmasse 342.43 g/mol

Aussehen Hellbeiger Feststoff

R_f -Wert 0.81 (FM 3)

1H -NMR $\delta = 2.48$ (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, NHCO- CH_2), 2.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, Phe- CH_2), [D₆]DMSO 3.29-3.36 (q, 2H, CH_2 -NHCO), 4.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Fluoren-9- H), 6.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Phe-3- H , -5- H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Phe-2- H , -6- H), 7.26-7.31 (m, 2H, Fluoren-2- H , -7- H), 7.34-7.40 (m, 2H, Fluoren-3- H , -6- H), 7.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Fluoren-1- H , -8- H), 7.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Fluoren-4- H , -5- H), 8.00 (t, 1H, NHCO)

ESI-MS 343.0 ($M+H^+$, 100), 685.3 (Dimer+ H^+ , 13)



N-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-2-(9H-fluoren-9-yl)acetamid (45c). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **45b** (1.25 g, 3.65 mmol), KSCN (1.77 g, 18.3 mmol) und Brom (0.20 mL, 0.642 g, 4.01 mmol) in Eisessig (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH_3 -ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.860 g (59% d. Th.)

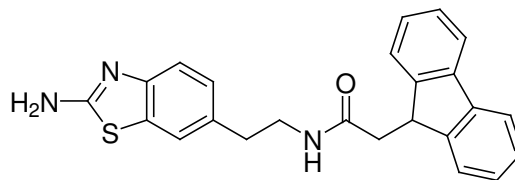
Summenf. $C_{24}H_{21}N_3OS$

Molmasse 399.51 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

R_f -Wert 0.65 (FM 3)

1H -NMR $\delta = 2.48$ (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, NHCO- CH_2), 2.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, Benzothi- CH_2), [D₆]DMSO 3.40-3.46 (q, 2H, CH_2 -NHCO), 4.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Fluoren-9- H), 7.07-7.10 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, Benzothi-5- H), 7.22-7.27 (m, 3H, Benzothi-4- H , Fluoren-2- H , -7- H), 7.33-7.38 (m, 4H, Benzothi- NH_2 , Fluoren-3- H , -6- H), 7.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Fluoren-1- H , -8- H), 7.52 (d, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Benzothi-7- H), 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Fluoren-4- H , -5- H), 8.04 (t, 1H, NHCO)



ESI-MS 400.0 (M+H⁺, 100), 799.3 (Dimer+H⁺, 12), 513.3 (14)
mit Säure

6-(2-(2-(9H-Fluoren-9-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (45). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode A) aus **45c** (0.850 g, 2.13 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (8.52 mL, 8.52 mmol) in abs. THF (25 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 3.5 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5), mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol gefällt und in abs. Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute 0.055 g (5% d. Th.)
+ 0.200 g Base (24% d. Th.)

Summenf. C₂₄H₂₃N₃S · 2 C₂H₂O₄

Molmasse 565.59 g/mol

Aussehen Hellgelber Feststoff

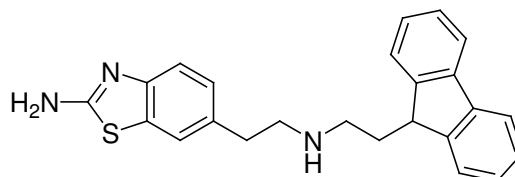
Schmelzpt. 205 °C

R_f-Wert 0.61 (FM 3)

¹H-NMR δ = 2.35 (s, br, 2H, Fluoren-CH₂), 2.66 (s, br, 2H, Fluoren-CH₂-CH₂), 2.84 (s, br, 2H, Benzothi-CH₂), 3.08 (s, br, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 4.13 (s, br, 1H, Fluoren-9-H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.26-7.44 (m, 6H, Fluoren-2-H, -7-H, Benzothi-NH₂, Fluoren-3-H, -6-H), 7.48 (s, 1H, Benzothi-7-H), 7.58 (d, J = 6.9 Hz, 2H, Fluoren-1-H, -8-H), 7.87 (d, J = 6.9 Hz, 2H, Fluoren-4-H, -5-H), 9.00 (s, br, 2H, NH₂⁺)

¹³C-NMR δ = 28.35 (Fluoren-CH₂), 31.40 (Benzothi-CH₂), 43.85 (Fluoren-CH₂-CH₂), [D₆]DMSO 44.25 (Fluoren-9-C), 47.82 (Benzothi-CH₂-CH₂), 117.57 (Benzothi-4-C), 120.11 (Fluoren-3-C, -6-C), 120.70 (Benzothi-7-C), 124.43 (Fluoren-2-C, -7-C), 126.05 (Benzothi-5-C), 127.17 (Fluoren-4-C, -5-C), 127.38 (Fluoren-1-C, -8-C), 129.54 (Benzothi-7a-C), 131.16 (Benzothi-6-C), 140.35 (Fluoren-4a-C, -4b-C), 145.45 (Fluoren-8a-C, -9a-C), 151.58 (Benzothi-3a-C), 163.07 ((COOH)₂), 166.21 (Benzothi-2-C)

ESI-MS 386.0 (M+H⁺, 100)

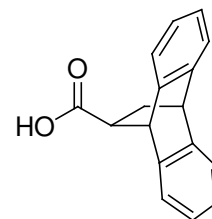


CHN ber. C 59.46 H 4.81 N 7.43
gef. C 59.23 H 5.00 N 7.31

(rac)-6-(2-(2-(9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracen-11-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (46)

(rac)-(9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracen-11-yl)carbonsäure (46a)²³⁵. Acrylsäure (1.38 g, 19.2 mmol), Anthracen (2.85 g, 60.0 mmol) und Hydrochinon (0.100 g, 0.908 mmol) wurden in *p*-Xylol (50 mL) gelöst bzw. suspendiert und im Autoklaven bei 160 °C in Argonatmosphäre gerührt. Nach 22 h wurde der Ansatz mit 0.1N Natronlauge (150 mL) ausgeschüttelt und der pH-Wert der wässrigen Phase mit verdünnter Salzsäure auf 2 gestellt. Anschließend wurde das Produkt mit DCM aus der wässrigen Phase extrahiert, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Ausbeute 3.41 g (85% d. Th.)
 Summenf. C₁₇H₁₄O₂
 Molmasse 250.29 g/mol
 Aussehen Hellbeiger Feststoff
 R_f-Wert 0.65 (FM 9)

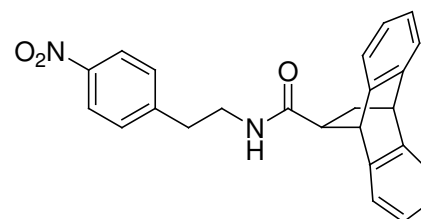


¹H-NMR δ = 1.83-1.88 (m, 1H, Ethanoanth-12-*H*), 1.96-1.99 (m, 1H, Ethanoanth-12-*H*), 2.74-2.80 (m, 1H, Ethanoanth-11-*H*), 4.39 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, Ethanoanth-10-*H*), 4.67 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, Ethanoanth-9-*H*), 7.04-7.10 (m, 4H, Ethanoanth-2-*H*, -3-*H*, -6-*H*, -7-*H*), 7.22 (d, 1H, Ethanoanth-1-*H*), 7.28-7.30 (m, 2H, Ethanoanth-5-*H*, -8-*H*), 7.35 (d, 1H, Ethanoanth-4-*H*), 12.26 (s, 1H, COOH)

ESI-MS 248.7 (M-H⁺, 100), 499.2 (Dimer-H⁺, 18), 204.7 (11)

(rac)-2-(9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracen-11-yl)-*N*-(4-nitrophenethyl)acetamid (46b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus **46a** (1.51 g, 6.02 mmol), CDI (1.07 g, 6.62 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.02 g, 5.02 mmol) und TEA (0.559 g, 5.52 mmol) in abs. THF (30 mL). Die Reaktionszeit betrug 2 h.

Ausbeute 2.00 g (100% d. Th.)
 Summenf. C₂₅H₂₂N₂O₃
 Molmasse 398.45 g/mol
 Aussehen Beiger Feststoff
 R_f-Wert 0.84 (FM 3)

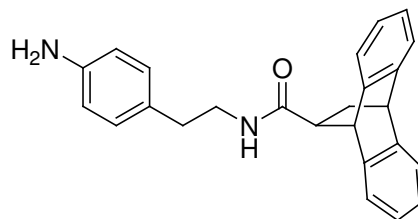


¹H-NMR δ = 1.69-1.76 (m, 1H, Ethanoanth-12-*H*), 1.92-1.98 (m, 1H, Ethanoanth-12-*H*), 2.57-2.60 (m, 1H, Ethanoanth-11-*H*), 2.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, Phe-CH₂), 3.21-3.30 (m, 2H, CH₂-NHCO), 4.34 (s, 1H, Ethanoanth-10-*H*), 4.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, Ethanoanth-9-*H*), 6.95-7.08 (m, 4H, Ethanoanth-2-*H*, -3-*H*, -6-*H*, -7-*H*), 7.23-7.28 (m, 3H, Ethanoanth-1-*H*, -5-*H*, -8-*H*), 7.29 (d, 1H, Ethanoanth-4-*H*), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 8.04 (t, 1H, NHCO), 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*)

ESI-MS 398.8 (M+H⁺, 2), 288.9 (100), 133.9 (19), 187.8 (11)

(rac)-*N*-(4-Aminophenethyl)-2-(9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen-11-yl)acetamid (46c). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **46b** (2.00 g, 5.02 mmol) mit Pd/C (0.200 g) in MeOH (50 mL) bei 3 – 4 bar Wasserstoffdruck für 1.5 h.

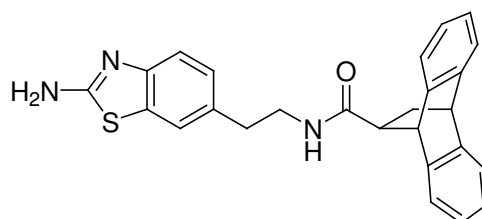
Ausbeute 1.85 g (100% d. Th.)
 Summenf. C₂₅H₂₄N₂O
 Molmasse 368.47 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff
 R_f-Wert 0.76 (FM 3)



¹H-NMR δ = 1.69-1.76 (m, 1H, Ethanoanth-12-*H*), 1.97-2.02 (m, 1H, Ethanoanth-12-*H*), 2.45-2.49 (m, 2H, Phe-*CH*₂), 2.56-2.61 (m, 1H, Ethanoanth-11-*H*), 2.97-3.07 (m, 1H, *CH*₂-NHCO), 3.08-3.18 (m, 1H, *CH*₂-NHCO), 4.34 (s, 1H, Ethanoanth-10-*H*), 4.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, Ethanoanth-9-*H*), 6.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 6.97-7.09 (m, 4H, Ethanoanth-2-*H*, -3-*H*, -6-*H*, -7-*H*), 7.23-7.30 (m, 3H, Ethanoanth-1-*H*, -5-*H*, -8-*H*), 7.29 (d, 1H, Ethanoanth-4-*H*), 7.95 (t, 1H, NHCO)
ESI-MS 369.0 (M+H⁺, 100), 391.1 (69), 437.2 (24), 258.9 (23), 522.3 (13)

(rac)-N-(2-(2-Aminophenyl)ethyl)-2-(9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen-11-yl)acetamid (46d). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **46c** (1.84 g, 5.00 mmol), KSCN (2.43 g, 25.0 mmol) und Brom (0.26 mL, 0.799 g, 5.00 mmol) in Eisessig (30 mL). Das orangegelbe, harzige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 1.27 g (60% d. Th.)
 Summenf. C₂₆H₂₃N₃OS
 Molmasse 425.55 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff
 R_f-Wert 0.64 (FM 3)



¹H-NMR δ = 1.65-1.75 (m, 1H, Ethanoanth-12-*H*), 1.95-2.01 (m, 1H, Ethanoanth-12-*H*), 2.56-2.61 (m, 1H, Ethanoanth-11-*H*), 2.63-2.69 (m, 2H, Benzothi-*CH*₂), 3.12-3.16 (m, 1H, *CH*₂-NHCO), 3.23-3.29 (m, 1H, *CH*₂-NHCO), 4.36 (s, 1H, Ethanoanth-10-*H*), 4.47 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, Ethanoanth-9-*H*), 6.93-7.09 (m, 6H, Benzothi-5-*H*, Ethanoanth-2-*H*, -3-*H*, -6-*H*, -7-*H*, Benzothi-4-*H*), 7.22-7.28 (m, 4H, Ethanoanth-1-*H*, -5-*H*, -8-*H*, Ethanoanth-4-*H*), 7.36 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.45 (d, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.99 (t, 1H, NHCO)
ESI-MS 426.1 (M+H⁺, 100)

(rac)-6-(2-(2-(9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracen-11-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (46). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode B) aus **46d** (1.27 g, 2.98 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (11.9 mL, 11.9 mmol) in abs. THF (30 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 3.5 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5), mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol / abs. Acetonitril gefällt und in abs. Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute 0.210 g (12% d. Th.)
+ 0.501 g Base (41% d. Th.)

Summenf. $C_{26}H_{25}N_3S \cdot 2 C_2H_2O_4$

Molmasse 591.63 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

Schmelzp. 155 °C

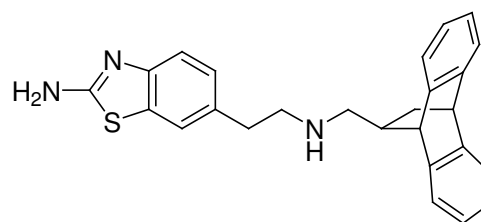
R_f-Wert 0.65 (FM 3)

CHN ber. C 60.90 H 4.94 N 7.10
gef. C 61.15 H 4.91 N 7.08

¹H-NMR [D₆]DMSO δ = 1.18-1.23 (d, 1H, Ethanoanth-12-H), 1.92-1.99 (t, 1H, Ethanoanth-12-H), 2.21 (s, br, 1H, Ethanoanth-11-H), 2.37-2.43 (m, 1H, Ethanoanth-CH₂), 2.62-2.68 (m, 1H, Ethanoanth-CH₂), 2.88 (t, 2H, Benzothi-CH₂), 3.08 (t, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 4.37 (s, 1H, Ethanoanth-10-H), 4.45 (s, 1H, Ethanoanth-9-H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.08-7.13 (m, 4H, Ethanoanth-2-H, -3-H, -6-H, -7-H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.27-7.31 (m, 3H, Ethanoanth-1-H, -5-H, -8-H), 7.39 (m, 1H, Ethanoanth-4-H), 7.45 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.49 (s, 1H, Benzothi-7-H), 9.03 (s, br, 2H, NH₂⁺)

¹³C-NMR [D₆]DMSO δ = 31.18 (Benzothi-CH₂), 32.35 (Ethanoanth-12-C), 35.25 (Ethanoanth-11-C), 42.64 (Ethanoanth-10-C), 45.16 (Ethanoanth-9-C), 48.62 (Benzothi-CH₂-CH₂), 51.64 (Ethanoanth-CH₂), 117.61 (Benzothi-4-C), 120.75 (Benzothi-7-C), 123.09 (Ethanoanth-1-C), 123.38 (Ethanoanth-8-C), 123.57 (Ethanoanth-4-C, -5-C), 125.53 (Ethanoanth-2-C, -7-C), 125.78 (Benzothi-5-C), 126.08 (Ethanoanth-3-C, -6-C), 129.65 (Benzothi-7a-C), 131.20 (Benzothi-6-C), 139.40 (Ethanoanth-8a-C), 143.04 (Ethanoanth-10a-C), 143.26 (Ethanoanth-9a-C), 143.90 (Ethanoanth-4a-C), 151.51 (Benzothi-3a-C), 163.03 ((COOH)₂), 166.26 (Benzothi-2-C)

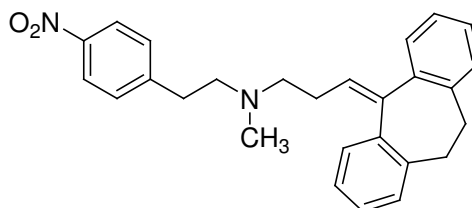
ESI-MS 412.1 (M+H⁺, 100), 483.8 (12)



6-(2-(3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ylidene)propylamino)ethyl)-benzo[d]thiazol-2-ylamin Hydrogenoxalat (47)

3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ylidene)-N-methyl-N-(4-nitrophenethyl)propan-1-amin (47a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus 4-Nitrophenethylbromid (0.903 g, 3.92 mmol), Nortriptylinhydrochlorid (1.18 g, 3.92 mmol), TEA (0.397 g, 3.92 mmol), K₂CO₃ (1.62 g, 11.8 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (30 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 97:3).

Ausbeute 1.24 g (76% d. Th.)
 Summenf. $C_{27}H_{28}N_2O_2$
 Molmasse 412.52 g/mol
 Aussehen Hellgelbes zähes Öl
 R_f -Wert 0.84 (FM 2)

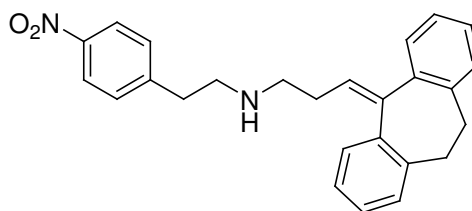


1H -NMR δ = 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.10-2.20 (m, 2H, N- CH_2 - CH_2 -CH), 2.35-2.46 (m, 2H, N- CH_2 - CH_2 -CH), 2.52 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Phe- CH_2), 2.62-7.88 (m, 4H, CH_2 -NHCO, Dibenzocyclohept-5- H , -6- H), 3.08-3.27 (s, br, 2H, Dibenzocyclohept-5- H , -6- H), 5.73 (t, J = 7.3 Hz, 1H, CH_2 -CH), 7.03-7.22 (m, 8H, Dibenzocyclohept-arom- H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Phe-2- H , -6- H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Phe-3- H , -5- H)

ESI-MS 413.2 ($M+H^+$, 100)

3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-yliden)-*N*-(4-nitrophenethyl)propan-1-amin (47b)²³⁷. Eine Lösung von **47a** (0.800 g, 1.94 mmol) in abs. DCE (20 mL) wurde mit ACE-Cl (1.11 g, 7.76 mmol) versetzt und in Argonatmosphäre für 24 h unter Rückfluss bei 85 °C gerührt. Anschließend wurde der Ansatz unter Vakuum vollständig eingengt, mit MeOH (10 mL) versetzt und für 2 h bei 50 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM / NH_3 -ges. MeOH, 97:3).

Ausbeute 0.220 g (28% d. Th.)
 Summenf. $C_{26}H_{26}N_2O_2$
 Molmasse 398.50 g/mol
 Aussehen Gelbes zähes Öl
 R_f -Wert 0.84 (FM 2)

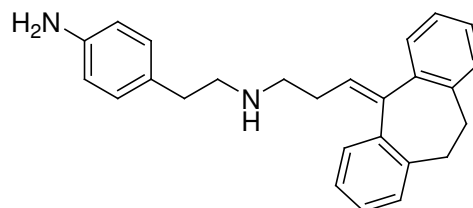


1H -NMR δ = 1.60 (s, br, 1H, NH), 2.08-2.20 (m, 2H, NH- CH_2 - CH_2 -CH), 2.55-2.61 (m, 2H, NH- CH_2 - CH_2 -CH), 2.68-2.80 (m, 6H, Phe- CH_2 - CH_2 , Dibenzocyclohept-5- H , -6- H), 3.08-3.27 (s, br, 2H, Dibenzocyclohept-5- H , -6- H), 5.80 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CH_2 -CH), 7.08-7.22 (m, 8H, Dibenzocyclohept-arom- H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Phe-2- H , -6- H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Phe-3- H , -5- H)

ESI-MS 398.9 ($M+H^+$, 100), 412.9 (Edukt, 66), 232.7 (11)

4-(2-(3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-yliden)propylamino)ethyl)benzenamin (47c). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **47b** (0.210 g, 0.527 mmol) mit Pd/C (0.021 g) in MeOH (30 mL) bei 2 – 3 bar Wasserstoffdruck für 45 min.

Ausbeute 0.195 g (100% d. Th.)
 Summenf. $C_{26}H_{28}N_2$
 Molmasse 368.51 g/mol
 Aussehen Hellgelbes zähes Öl
 R_f -Wert 0.74 (FM 2)

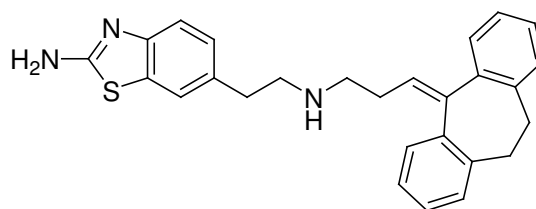


$^1\text{H-NMR}$ $\delta = 2.11\text{-}2.26$ (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH), 2.36-2.45 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH), 2.48-2.54 (m, 2H, Phe-CH₂), 2.63-2.76 (m, 4H, Phe-CH₂-CH₂, Dibenzocyclohept-5-*H*, -6-*H*), 3.30 (s, br, 2H, Dibenzocyclohept-5-*H*, -6-*H*), 5.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH₂-CH), 6.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*), 7.06-7.23 (m, 8H, Dibenzocyclohept-arom-*H*)

ESI-MS 368.9 (M+H⁺, 100), 737.4 (Dimer+H⁺, 7), 383.0 (46)

6-(2-(3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-yliden)propylamino)ethyl)benzothiazol-2-ylamin Hydrogenoxalat (47). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **47c** (0.180 g, 0.490 mmol), KSCN (0.238 g, 2.45 mmol) und Brom (0.025 mL, 0.078 g, 0.490 mmol) in Eisessig (15 mL). Das Rohprodukt wurde 2x säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5, 98:2), mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol / abs. Acetonitril gefällt und in abs. Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute 0.092 g (31% d. Th.)
 Summenf. $C_{27}H_{27}N_3S \cdot 2 C_2H_2O_4 \cdot 0.5 H_2O$
 Molmasse 614.68 g/mol
 Aussehen Weißer Feststoff
 Schmelzpt. 192 °C
 R_f -Wert 0.55 (FM 2)



CHN ber. C 60.58 H 5.25 N 6.84
 gef. C 60.25 H 5.27 N 6.89

$^1\text{H-NMR}$ $\delta = 2.27\text{-}2.40$ (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH), 2.65-2.89 (m, 4H, Dibenzocyclohept-5-*H*, -6-*H*, NH-CH₂-CH₂-CH), 2.92-3.11 (m, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.24 (s, br, 2H, Dibenzocyclohept-5-*H*, -6-*H*), 5.81 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH₂-CH), 7.03-7.27 (m, 10H, Benzothi-5-*H*, Dibenzocyclohept-arom-*H*, Benzothi-4-*H*), 7.45 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.48 (s, 1H, Benzothi-7-*H*), 8.92 (s, br, 2H, NH₂⁺)

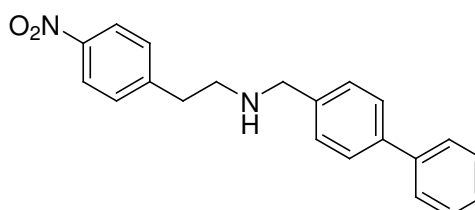
$^{13}\text{C-NMR}$ $\delta = 26.07$ (NH-CH₂-CH₂-CH), 31.25 (Dibenzocyclohept-5-*C*, -6-*C*), 33.07 (Benzothi-CH₂), 46.22 (NH-CH₂-CH₂-CH), 48.01 (Benzothi-CH₂-CH₂), 117.65 (Benzothi-4-*C*), 120.76 (Benzothi-7-*C*), 125.91 (CH₂-CH), 126.02 (Benzothi-5-*C*), 126.09 (Dibenzocyclohept-2-*C*, -9-*C*), 127.36 (Dibenzocyclohept-1-*C*), 127.73 (Dibenzocyclohept-4-*C*), 127.82 (Dibenzocyclohept-7-*C*), 128.31 (Dibenzocyclohept-3-*C*, -8-*C*), 129.58 (Benzothi-7a-*C*), 129.98 (Dibenzocyclohept-10-*C*), 131.24 (Benzothi-6-*C*), 136.68 (Dibenzocyclohept-11a-*C*), 138.97 (Dibenzocyclohept-4a-*C*), 139.07 (Dibenzocyclohept-6a-*C*), 140.42 (Dibenzocyclohept-10a-*C*), 144.40 (Dibenzocyclohept-11-*C*), 151.66 (Benzothi-3a-*C*), 163.05 ((COOH)₂), 166.28 (Benzothi-2-*C*)

ESI-MS 426.0 (M+H⁺, 100), 440.0 (16)

6-(2-(Biphenyl-4-ylmethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (48)

N-(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-(4-nitrophenyl)ethanamin (48a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.6 (Methode A) aus 4-Biphenylcarbaldehyd (0.829 g, 4.55 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.01 g, 5.00 mmol), TEA (0.759 g, 7.50 mmol) und NaBH₄ (0.302 g, 8.00 mmol) in abs. MeOH (30 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 97:3).

Ausbeute 1.15 g (76% d. Th.)
 Summenf. C₂₁H₂₀N₂O₂
 Molmasse 332.40 g/mol
 Aussehen Hellorange-gelber Feststoff
 R_f-Wert 0.88 (FM 2)

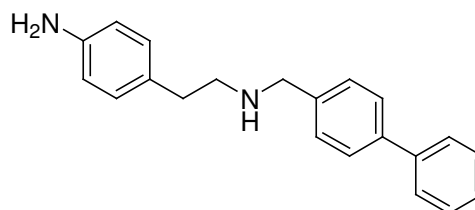


¹H-NMR δ = 2.19 (s, br, 1H, NH), 2.77 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-NH), 2.87 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-NH), 3.73 (s, 2H, Biphe-CH₂), 7.35-7.51 (m, 7H, Biphe-3-*H*, -5-*H*, Biphe-2-*H*, -6-*H*, Biphe-4'-*H*, Phe-2-*H*, -6-*H*), 7.56-7.64 (m, 4H, Biphe-3'-*H*, -5'-*H*, Biphe-2'-*H*, -6'-*H*), 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*)

ESI-MS 332.9 (M+H⁺, 100), 166.7 (Biphe-CH₂⁺, 60), 665.2 (Dimer+H⁺, 14)

4-(2-(Biphenyl-4-ylmethylamino)ethyl)benzenamin (48b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **48a** (1.10 g, 3.31 mmol) mit Pd/C (0.110 g) in MeOH (40 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 1.5 h.

Ausbeute 1.00 g (100% d. Th.)
 Summenf. C₂₁H₂₂N₂
 Molmasse 302.41 g/mol
 Aussehen Blassgelber Feststoff
 R_f-Wert 0.74 (FM 2)

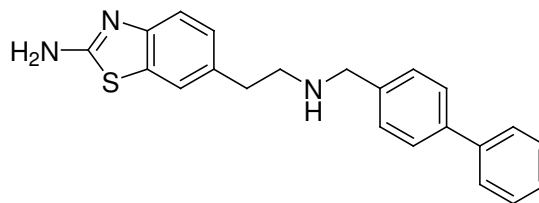


¹H-NMR δ = 2.55 (t, 2H, CH₂-CH₂-NH), 2.65 (t, 2H, CH₂-CH₂-NH), 3.74 (s, 2H, Biphe-CH₂), 6.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*), 7.35-7.46 (m, 5H, Biphe-3-*H*, -5-*H*, Biphe-2-*H*, -6-*H*, Biphe-4'-*H*), 7.56-7.65 (m, 4H, Biphe-3'-*H*, -5'-*H*, Biphe-2'-*H*, -6'-*H*)

ESI-MS 302.9 (M+H⁺, 100), 166.7 (Biphe-CH₂⁺, 27), 605.4 (Dimer+H⁺, 9)

6-(2-(Biphenyl-4-ylmethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (48). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **48b** (0.960 g, 3.17 mmol), KSCN (1.54 g, 15.9 mmol) und Brom (0.16 mL, 0.506 g, 3.17 mmol) in Eisessig (30 mL). Das hellgelbe, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.845 g (74% d. Th.)
 Summenf. C₂₂H₂₁N₃S
 Molmasse 359.49 g/mol
 Aussehen Weißer Feststoff
 Schmelzp. 165 °C
 R_f-Wert 0.48 (FM 2)
CHN ber. C 73.50 H 5.89 N 11.69
 gef. C 73.25 H 5.98 N 11.64



¹H-NMR δ = 2.07 (s, br, 1H, CH₂-NH), 2.73 (s, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.74 (s, 2H, Biphe-CH₂), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.31-7.47 (m, 8H, Benzothi-NH₂, Biphe-3-H, -5-H, Biphe-2-H, -6-H, Biphe-4'-H, Benzothi-7-H), 7.56-7.65 (m, 4H, Biphe-3'-H, -5'-H, Biphe-2'-H, -6'-H)

¹³C-NMR δ = 35.59 (Benzothi-CH₂), 50.75 (Benzothi-CH₂-CH₂), 52.48 (Biphenyl-CH₂), 117.37 (Benzothi-4-C), 120.53 (Benzothi-7-C), 126.06 (Benzothi-5-C), 126.34 (Biphe-2-C, -6-C), 126.48 (Biphe-2'-C, -6'-C), 127.15 (Biphe-4'-C), 128.45 (Biphe-3-C, -5-C), 128.84 (Biphe-3'-C, -5'-C), 130.95 (Benzothi-7a-C), 133.12 (Benzothi-6-C), 138.34 (Biphe-1-C), 140.07 (Biphe-4-C), 140.25 (Biphe-1'-C), 151.01 (Benzothi-3a-C), 165.78 (Benzothi-2-C)

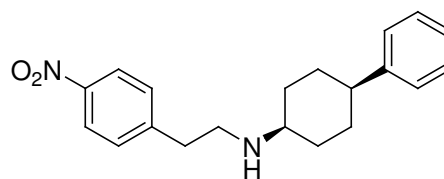
ESI-MS 360.0 (M+H⁺, 100), 166.7 (Biphe-CH₂⁺, 26), 719.2 (Dimer+H⁺, 6)

5.1.2.8.2 4-Phenylcyclohexanamin-Derivate (49-51)

(*cis*)-6-(2-(4-Phenylcyclohexylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (49)

(*cis*)-*N*-(4-Nitrophenethyl)-4-phenylcyclohexanamin (49a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.6 (Methode B) aus 4-Phenylcyclohexanon (1.05 g, 6.00 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.22 g, 6.00 mmol), TEA (0.911 g, 9.00 mmol), NaBH(OAc)₃ (1.91 g, 9.00 mmol) und AcOH (0.721 g, 12.0 mmol) in abs. DCE (30 mL). Die Reaktionszeit betrug 16 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 97:3).

Ausbeute 0.980 g (50% d. Th.)
 Summenf. C₂₀H₂₄N₂O₂
 Molmasse 324.42 g/mol
 Aussehen Hellgelbes Öl
 R_f-Wert 0.81 (FM 2)



¹H-NMR δ = 1.36-1.74 (m, 9H, Cyclohex-3-H₂, -5-H₂, Cyclohex-2-H₂, -6-H₂, NH), 2.40-2.45 (m, 1H, Cyclohex-4-H), 2.74-2.81 (m, 3H, Phe-CH₂, Cyclohex-1-H), 2.87 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂-NH), 7.10-7.14 (m, 3H, Cyclohex-Phe-2-H, -6-H, Cyclohex-Phe-4-H), 7.20-7.26 (m, 2H, Cyclohex-Phe-3-H, -5-H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH₂-Phe-2-H, -6-H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH₂-Phe-3-H, -5-H)

ESI-MS 325.1 (M+H⁺, 100)

(*cis*)-4-(2-(4-Phenylcyclohexylamino)ethyl)benzenamin (49b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus 49a (0.950 g, 2.93 mmol) mit Pd/C (0.095 g) in MeOH (40 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 1.75 h.

Ausbeute 0.862 g (100% d. Th.)

Summenf. C₂₀H₂₆N₂

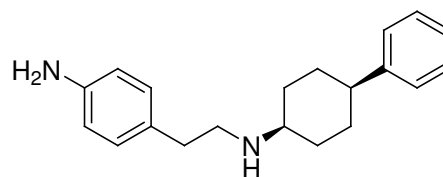
Molmasse 294.43 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

R_f-Wert 0.69 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.38-1.56 (m, 5H, Cyclohex-3-*H_a*, -5-*H_a*, Cyclohex-3-*H_e*, -5-*H_e*, CH₂-NH), 1.65-1.78 (m, 4H, Cyclohex-2-*H_a*, -6-*H_a*, Cyclohex-2-*H_e*, -6-*H_e*), 2.48 (s, br, 1H, Cyclohex-4-*H*), 2.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, Phe-CH₂), 2.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂-NH), 2.86 (s, 1H, Cyclohex-1-*H*), 6.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, NH₂-Phe-2-*H*, -6-*H*), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, NH₂-Phe-3-*H*, -5-*H*), 7.12-7.20 (m, 3H, Cyclohex-Phe-2-*H*, -6-*H*, Cyclohex-Phe-4-*H*), 7.24-7.29 (m, 2H, Cyclohex-Phe-3-*H*, -5-*H*)

ESI-MS 294.8 (M+H⁺, 100)



(cis)-6-(2-(4-Phenylcyclohexylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (49). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **49b** (0.850 g, 2.89 mmol), KSCN (1.40 g, 14.5 mmol) und Brom (0.15 mL, 0.461 g, 2.89 mmol) in Eisessig (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.820 g (80% d. Th.)

Summenf. C₂₁H₂₅N₃S

Molmasse 351.51 g/mol

Aussehen Blassgelber Feststoff

Schmelzpt. 159 °C

R_f-Wert 0.45 (FM 2)

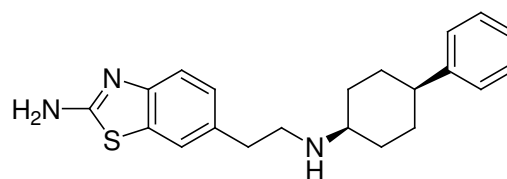
CHN ber. C 71.75 H 7.17 N 11.95

gef. C 71.65 H 7.24 N 11.86

¹H-NMR δ = 1.37-1.51 (m, 5H, Cyclohex-3-*H_a*, -5-*H_a*, Cyclohex-3-*H_e*, -5-*H_e*, CH₂-NH), 1.59-1.75 (m, 4H, Cyclohex-2-*H_a*, -6-*H_a*, Cyclohex-2-*H_e*, -6-*H_e*), 2.44 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H, Cyclohex-4-*H*), 2.67-2.76 (m, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂), 2.81 (s, 1H, Cyclohex-1-*H*), 7.06-7.15 (m, 4H, Benzothi-5-*H*, Phe-2-*H*, -6-*H*, Phe-4-*H*), 7.21-7.26 (m, 3H, Benzothi-4-*H*, Phe-3-*H*, -5-*H*), 7.35 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.53 (d, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*)

¹³C-NMR δ = 27.71 (Cyclohex-3-*C*, -5-*C*), 29.94 (Cyclohex-2-*C*, -6-*C*), 35.85 (Benzothi-CH₂), 43.38 (Cyclohex-4-*C*), 48.59 (Benzothi-CH₂-CH₂), 50.55 (Cyclohex-1-*C*), 117.40 (Benzothi-4-*C*), 120.62 (Benzothi-7-*C*), 125.64 (Phe-4-*C*), 126.12 (Benzothi-5-*C*), 126.66 (Phe-2-*C*, -6-*C*), 128.17 (Phe-3-*C*, -5-*C*), 130.97 (Benzothi-7a-*C*), 133.43 (Benzothi-6-*C*), 147.47 (Phe-1-*C*), 151.05 (Benzothi-3a-*C*), 165.83 (Benzothi-2-*C*)

ESI-MS 352.1 (M+H⁺, 100), 176.5 (M+2H⁺/2, 8)

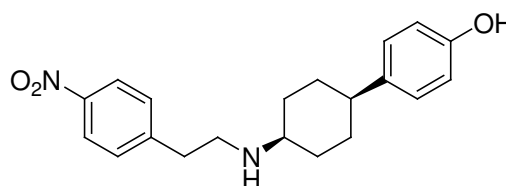


(cis)-4-(4-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethylamino)cyclohexyl)phenol (50)

(cis)-4-(4-(4-Nitrophenethylamino)cyclohexyl)phenol (50a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.6 (Methode B) aus 4-(4-Hydroxyphenyl)cyclohexanon (1.14 g, 6.00 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.22 g, 6.00 mmol), TEA (0.911 g, 9.00 mmol), NaBH(OAc)₃ (1.91 g, 9.00 mmol) und AcOH (0.721 g, 12.0 mmol) in abs. DCE (30 mL). Die Reaktionszeit betrug 24 h. Das

orangefarbene, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

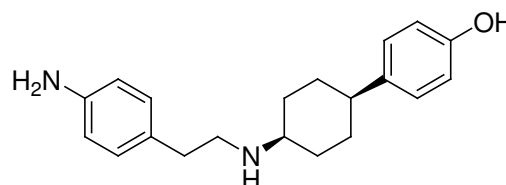
Ausbeute 1.13 g (55% d. Th.)
 Summenf. C₂₀H₂₄N₂O₃
 Molmasse 340.42 g/mol
 Aussehen Hellgelbes zähes Öl
 R_f-Wert 0.48 (FM 2)



¹H-NMR δ = 1.28-1.67 (m, 9H, Cyclohex-2-*H*₂, -6-*H*₂, Cyclohex-3-*H*₂, -5-*H*₂, NH), [D₆]DMSO 2.20-2.36 (m, 1H, Cyclohex-1-*H*), 2.63-2.88 (m, 5H, CH₂-NH, Cyclohex-4-*H*), 6.60 (d, 2H, Phenol-2-*H*, -6-*H*), 6.83 (d, 2H, Phenol-3-*H*, -5-*H*), 7.46 (d, 2H, CH₂-Phe-2-*H*, -6-*H*), 8.10 (d, 2H, CH₂-Phe-3-*H*, -5-*H*), 8.90 (s, 1H, OH)
 ESI-MS 340.9 (M+H⁺, 100), 681.3 (Dimer+H⁺, 8)

(cis)-4-(4-(4-Aminophenethylamino)cyclohexyl)phenol (50b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **50a** (0.500 g, 1.47 mmol) mit Pd/C (0.050 g) in MeOH (40 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 1.75 h.

Ausbeute 0.456 g (100% d. Th.)
 Summenf. C₂₀H₂₆N₂O
 Molmasse 310.43 g/mol
 Aussehen Hellbeiger Feststoff
 R_f-Wert 0.30 (FM 2)

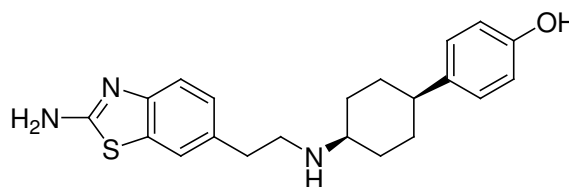


¹H-NMR δ = 1.45-1.70 (m, 9H, Cyclohex-2-*H*₂, -6-*H*₂, Cyclohex-3-*H*₂, -5-*H*₂, NH), [D₆]DMSO 2.35-2.45 (m, 1H, Cyclohex-1-*H*), 2.70 (t, 2H, Phe-CH₂), 2.82 (t, 2H, CH₂-NH), 3.07 (s, 1H, Cyclohex-4-*H*), 6.48 (d, 2H, CH₂-Phe-3-*H*, -5-*H*), 6.67 (d, 2H, Phenol-2-*H*, -6-*H*), 6.89 (d, 2H, CH₂-Phe-2-*H*, -6-*H*), 6.99 (d, 2H, Phenol-3-*H*, -5-*H*)

ESI-MS 311.2 (M+H⁺, 100)

(cis)-4-(4-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethylamino)cyclohexyl)phenol (50). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **50b** (0.440 g, 1.42 mmol), KSCN (0.690 g, 7.10 mmol) und Brom (0.07 mL, 0.226 g, 1.42 mmol) in Eisessig (20 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.210 g (39% d. Th.)
 Summenf. C₂₁H₂₅N₃OS · 0.5 H₂O
 Molmasse 376.52 g/mol
 Aussehen Weißer Feststoff
 Schmelzpt. 185 °C
 R_f-Wert 0.56 (FM 3)



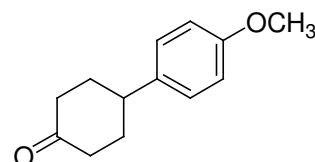
CHN ber. C 66.99 H 6.96 N 11.16
 gef. C 66.62 H 6.99 N 11.03

¹H-NMR	$\delta = 1.37\text{-}1.50$ (m, 5H, Cyclohex-2- <i>H_a</i> , -6- <i>H_a</i> , Cyclohex-2- <i>H_e</i> , -6- <i>H_e</i> , CH ₂ -NH), 1.59-1.74 (m, 4H, Cyclohex-3- <i>H_a</i> , -5- <i>H_a</i> , Cyclohex-3- <i>H_e</i> , -5- <i>H_e</i>), 2.33-2.38 (t, 1H, Cyclohex-1- <i>H</i>), 2.68-2.73 (m, 4H, Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 2.80 (s, 1H, Cyclohex-4- <i>H</i>), 3.33 (s, H ₂ O), 6.65 (d, 2H, Phenol-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 6.94 (d, 2H, Phenol-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7.07-7.09 (dd, 1H, Benzothi-5- <i>H</i>), 7.25 (d, 1H, Benzothi-4- <i>H</i>), 7.34 (s, 2H, Benzothi-NH ₂), 7.53 (d, 1H, Benzothi-7- <i>H</i>), 9.06 (s, 1H, OH)
¹³C-NMR	$\delta = 28.05$ (Cyclohex-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 30.05 (Cyclohex-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 35.86 (Benzothi-CH ₂), 42.45 (Cyclohex-1- <i>C</i>), 48.68 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 50.71 (Cyclohex-4- <i>C</i>), 114.87 (Phenol-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 117.38 (Benzothi-4- <i>C</i>), 120.55 (Benzothi-7- <i>C</i>), 126.08 (Benzothi-5- <i>C</i>), 127.36 (Phenol-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 130.97 (Benzothi-7a- <i>C</i>), 133.38 (Benzothi-6- <i>C</i>), 137.73 (Phenol-4- <i>C</i>), 151.02 (Benzothi-3a- <i>C</i>), 155.16 (Phenol-1- <i>C</i>), 165.79 (Benzothi-2- <i>C</i>)
MALDI-MS	367.8 (M+H ⁺ , 100), 540.4 (14)

(*cis*)-6-(2-(4-(4-Methoxyphenyl)cyclohexylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (51)

4-(4-Methoxyphenyl)cyclohexanon (51a)²⁸⁸. Eine Lösung von 4-(4-Hydroxyphenyl)cyclohexanon (2.00g, 10.5 mmol) in einer Mischung aus DMF (7.5 mL), Wasser (7.5 mL) und EtOH (45 mL) wurde mit K₂CO₃ (1.74 g, 12.6 mmol) versetzt und bei 80 °C unter Rückfluss gerührt. Nach Zugabe von Methyljodid (1.79 g, 12.6 mmol) wurde über Nacht unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz im Vakuum zur Hälfte des Volumens eingengt und in kaltes Wasser (100 mL) gegeben. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Ausbeute	1.80 g (84% d. Th.)
Summenf.	C ₁₃ H ₁₆ O ₂
Molmasse	204.26 g/mol
Aussehen	Weißer Feststoff
R _f -Wert	0.76 (FM 6)



¹H-NMR	$\delta = 1.75\text{-}1.89$ (dddd, $J_1 = 13.1$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 2H, Cyclohex-3- <i>H_a</i> , -5- <i>H_a</i>), 1.99-2.06 (m, 2H, Cyclohex-3- <i>H_e</i> , -5- <i>H_e</i>), 2.06-2.26 (tt, 2H, Cyclohex-2- <i>H_e</i> , -6- <i>H_e</i>), 2.49-2.61 (ddd, $J_1 = 14.1$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 2H, Cyclohex-2- <i>H_a</i> , -6- <i>H_a</i>), 2.94-3.04 (ttt, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, 1H, Cyclohex-4- <i>H</i>), 3.71 (s, 3H, OCH ₃), 6.86 (d, 2H, Phe-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7.19 (d, 2H, Phe-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>)
ESI-MS	204.3 (M+H ⁺ , 75), 186.8 (100), 145.7 (67), 177.8 (41), 221.9 (33), 242.0 (24), mit NH ₃ 131.3 (21), 163.0 (18), 274.0 (18), 306.2 (15), 480.6 (13)

(*cis*)-4-(4-Methoxyphenyl)-N-(4-nitrophenethyl)cyclohexanamin (51b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.6 (Methode B) aus **51a** (1.00 g, 4.90 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (0.992 g, 4.90 mmol), TEA (0.744 g, 7.35 mmol), NaBH(OAc)₃ (1.56 g, 7.35 mmol) und AcOH (0.588 g, 9.80 mmol) in abs. DCE (30 mL). Die Reaktionszeit betrug 24 h. Das orangebraune, harzige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.965 g (56% d. Th.)

Summenf. C₂₁H₂₆N₂O₃

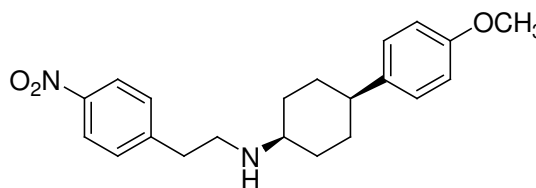
Molmasse 354.44 g/mol

Aussehen Gelbes zähes Öl

R_f-Wert 0.90 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.34-1.73 (m, 9H, Cyclohex-3-H₂, -5-H₂, Cyclohex-2-H₂, -6-H₂, NH), [D₆]DMSO 2.35-2.42 (ttt, J = 11.1 Hz, 1H, Cyclohex-4-H), 2.75-2.79 (m, 3H, Phe-CH₂, Cyclohex-1-H), 2.87 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂-NH), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Cyclohex-Phe-3-H, -5-H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Cyclohex-Phe-2-H, -6-H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH₂-Phe-2-H, -6-H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH₂-Phe-3-H, -5-H)

ESI-MS 355.3 (M+H⁺, 100)



(cis)-4-(2-(4-(4-Methoxyphenyl)cyclohexylamino)ethyl)benzenamin (51c). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **51b** (0.930 g, 2.62 mmol) mit Pd/C (0.093 g) in MeOH (40 mL) bei 3 – 4 bar Wasserstoffdruck für 100 min.

Ausbeute 0.850 g (100% d. Th.)

Summenf. C₂₁H₂₈N₂O

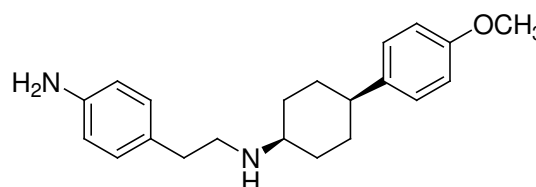
Molmasse 324.46 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

R_f-Wert 0.77 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.40-1.55 (m, 4H, Cyclohex-3-H_a, -5-H_a, Cyclohex-3-H_e, 5-H_e), 1.61-1.77 (m, 4H, Cyclohex-2-H_a, -6-H_a, Cyclohex-2-H_e, -6-H_e), 2.37-2.46 (m, 1H, Cyclohex-4-H), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H, Phe-CH₂), 2.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂-NH), 2.86 (s, 1H, Cyclohex-1-H), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 6.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H, CH₂-Phe-2-H, -6-H), 6.82-6.89 (m, 4H, Cyclohex-Phe-3-H, -5-H, CH₂-Phe-3-H, -5-H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Cyclohex-Phe-2-H, -6-H)

ESI-MS 325.2 (M+H⁺, 100)



(cis)-6-(2-(4-(4-Methoxyphenyl)cyclohexylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (51). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **51c** (0.820 g, 2.53 mmol), KSCN (1.23 g, 12.7 mmol) und Brom (0.13 mL, 0.404 g, 2.53 mmol) in Eisessig (30 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.680 g (70% d. Th.)

Summenf. C₂₂H₂₇N₃OS

Molmasse 381.53 g/mol

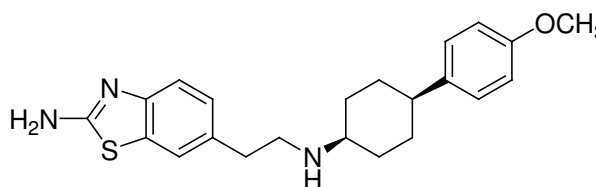
Aussehen Blaugelber Feststoff

Schmelzpt. 196 °C

R_f-Wert 0.52 (FM 2)

CHN ber. C 69.26 H 7.13 N 11.01

gef. C 69.23 H 7.18 N 11.09



¹H-NMR	$\delta = 1.34-1.52$ (m, 5H, Cyclohex-3- <i>H_a</i> , -5- <i>H_a</i> , Cyclohex-3- <i>H_e</i> , -5- <i>H_e</i> , CH ₂ -NH), 1.57-1.74 (m, 4H, Cyclohex-2- <i>H_a</i> , -6- <i>H_a</i> , Cyclohex-2- <i>H_e</i> , -6- <i>H_e</i>), 2.34-2.41 (ttt, 1H, Cyclohex-4- <i>H</i>), 2.72 (s, 4H, Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 2.79 (s, 1H, Cyclohex-1- <i>H</i>), 3.70 (s, 3H, OCH ₃), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, Cyclohex-Phe-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, Cyclohex-Phe-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7.06-7.09 (dd, ³ <i>J</i> = 8.1 Hz, ⁴ <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H, Benzothi-5- <i>H</i>), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4- <i>H</i>), 7.36 (s, 2H, Benzothi-NH ₂), 7.53 (d, ⁴ <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H, Benzothi-7- <i>H</i>)
¹³C-NMR	$\delta = 27.92$ (Cyclohex-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 29.93 (Cyclohex-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 35.83 (Benzothi-CH ₂), 42.41 (Cyclohex-4- <i>C</i>), 48.43 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 50.49 (Cyclohex-1- <i>C</i>), 54.89 (OCH ₃), 113.51 (Phe-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 117.37 (Benzothi-4- <i>C</i>), 120.59 (Benzothi-7- <i>C</i>), 126.08 (Benzothi-5- <i>C</i>), 127.43 (Phe-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 130.95 (Benzothi-7a- <i>C</i>), 133.39 (Benzothi-6- <i>C</i>), 139.46 (Phe-1- <i>C</i>), 151.04 (Benzothi-3a- <i>C</i>), 157.22 (Phe-4- <i>C</i>), 165.79 (Benzothi-2- <i>C</i>)
ESI-MS	382.2 (M+H ⁺ , 100), 763.4 (Dimer+H ⁺ , 7)

5.1.2.8.3 Verbindungen mit rigidisierter Seitenkette mit Heteroatom(en) (52-56)

(*rac*)-6-(2-(2-(2,3-Dihydrobenzofuran-2-yl)ethylamino)ethyl)benzo[*d*]thiazol-2-amin (52)

2-(Benzofuran-2-yl)ethanol (52a)²⁴¹. *o*-Iodphenol (2.00 g, 9.09 mmol) wurde zusammen mit 10% Pd/C (0.290 g, 0.273 mmol Pd), Triphenylphosphin (0.286 g, 1.09 mmol), *S*-Prolinol (2.76 g, 27.3 mmol) und CuI (0.103 g, 0.545 mmol) in Wasser (40 mL) gelöst bzw. suspendiert. Nach 30 min Rühren bei RT wurde 1-Butyn-3-ol (1.59 g, 22.7 mmol) zugegeben und der Ansatz in Argonatmosphäre für 3 h bei 80 °C unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurde EE (100 mL) zugegeben und der Ansatz über Celite abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase 3x mit EE ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ MeOH, 98:2).

Ausbeute 1.26 g (85% d. Th.)

Summenf. C₁₀H₁₀O₂

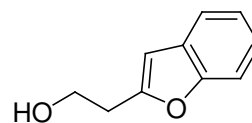
Molmasse 162.19 g/mol

Aussehen Hellgelbes Öl

R_f-Wert 0.46 (FM 6)

¹H-NMR $\delta = 2.91$ (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, Benzofur-CH₂), 3.71-3.78 (q, 2H, CH₂-OH), 4.81 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH₂-OH), 6.61 (s, 1H, Benzofur-3-*H*), 7.16-7.21 (m, 2H, Benzofur-5-*H*, -6-*H*), 7.46-7.53 (m, 2H, Benzofur-4-*H*, -7-*H*)

ESI-MS 162.8 (M+H⁺, 28), 232.8 (100), 144.5 (25), 295.0 (13)



(*rac*)-2-(2,3-Dihydrobenzofuran-2-yl)ethanol (52b)²⁸⁹. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **52a** (0.780 g, 4.81 mmol) mit Pd/C (0.078 g) in MeOH (40 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 40 h und mit Pd/C (0.120 g) bei 5 bar Wasserstoffdruck für 20 h.

Ausbeute 0.600 g (76% d. Th.)

Summenf. C₁₀H₁₂O₂

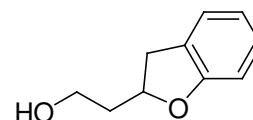
Molmasse 164.20 g/mol

Aussehen Farbloses Öl

R_f-Wert 0.54 (FM 6)

¹H-NMR δ = 1.75-1.89 (m, 2H, CH₂-CH₂-OH), 2.80-2.90 (m, 1H, Dihydrobenzofur-3-H), [D₆]DMSO 3.22-3.30 (m, 1H, Dihydrobenzofur-3-H), 3.56 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂-OH), 4.81-4.86 (m, 1H, Dihydrobenzofur-2-H), 6.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Dihydrobenzofur-7-H), 6.77 (t, J = 7.1 Hz, 1H, Dihydrobenzofur-5-H), 7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H, Dihydrobenzofur-6-H), 7.16 (d, J = 7.1 Hz, 1H, Dihydrobenzofur-4-H)

ESI-MS 186.7 (M+Na⁺, 100)



(*rac*)-2-(2,3-Dihydrobenzofuran-2-yl)ethylmethansulfonat (**52c**)²⁴⁵. Zu einer auf -5 °C abgekühlten Lösung von **52b** (0.580 g, 3.53 mmol) und TEA (0.536 g, 5.30 mmol) in abs. DCM (18 mL) wurde Methansulfonylchlorid (0.486 g, 4.24 mmol) langsam zugetropft. Anschließend wurde für 30 min ohne Kühlung weiter gerührt. Nach Verdünnen mit DCM wurde nacheinander mit Eiswasser, verdünnter Salzsäure (pH 2), ges. NaHCO₃-Lösung und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Ausbeute 0.790 g (92% d. Th.)

Summenf. C₁₁H₁₄O₄S

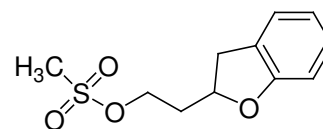
Molmasse 242.29 g/mol

Aussehen Blassgelbes Öl

R_f-Wert 0.77 (FM 6)

¹H-NMR δ = 2.06-2.12 (m, 2H, CH₂-CH₂-O), 2.86-2.94 (m, 1H, Dihydrobenzofur-3-H), [D₆]DMSO 3.19 (s, 3H, S-CH₃), 3.23-3.33 (m, 1H, Dihydrobenzofur-3-H), 4.35 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 4.83-4.88 (m, 1H, Dihydrobenzofur-2-H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Dihydrobenzofur-7-H), 6.81 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Dihydrobenzofur-5-H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Dihydrobenzofur-6-H), 7.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H, Dihydrobenzofur-4-H)

ESI-MS 242.8 (M+H⁺, 48), 264.8 (M+Na⁺, 48), 259.9 (M+NH₄⁺, 48), 146.8 (100), 169.9 (39)



(*rac*)-6-(2-(2-(2,3-Dihydrobenzofuran-2-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (**52**). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (0.800 g, 4.14 mmol), **52c** (0.502 g, 2.07 mmol), K₂CO₃ (0.429 g, 3.11 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (20 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.225 g (32% d. Th.)

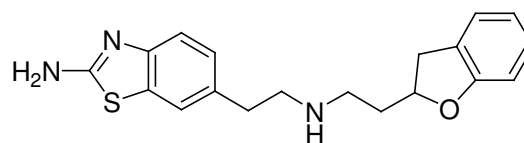
Summenf. C₁₉H₂₁N₃OS

Molmasse 339.45 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

Schmelzpt. 130 °C

R_f-Wert 0.40 (FM 2)



CHN ber. C 67.23 H 6.24 N 12.38
gef. C 67.10 H 6.27 N 12.43

¹H-NMR $\delta = 1.42-1.83$ (m, br, 3H, CH₂-NH, Dihybenzofur-CH₂), 2.63-2.72 (m, 6H, [D₆]DMSO Dihybenzofur-CH₂-CH₂, Benzothi-CH₂-CH₂), 2.76-2.84 (m, 1H, Dihybenzofur-3-H), 3.18-3.27 (m, 1H, Dihybenzofur-3-H), 4.76-4.83 (m, 1H, Dihybenzofur-2-H), 6.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Dihybenzofur-7-H), 6.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, Dihybenzofur-5-H), 7.01-7.06 (m, 2H, Benzothi-5-H, Dihybenzofur-6-H), 7.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, Dihybenzofur-4-H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.33 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.47 (d, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, Benzothi-7-H)

¹³C-NMR $\delta = 34.79$ (Dihybenzofur-CH₂), 35.66 (Benzothi-CH₂), 35.98 (Dihybenzofur-3-C), 45.59 (Dihybenzofur-CH₂-CH₂), 51.51 (Benzothi-CH₂-CH₂), 81.39 (Dihybenzofur-2-C), 108.79 (Dihybenzofur-7-C), 117.37 (Benzothi-4-C), 119.92 (Dihybenzofur-5-C), 120.55 (Benzothi-7-C), 124.97 (Dihybenzofur-6-C), 126.06 (Benzothi-5-C), 126.99 (Dihybenzofur-3a-C), 127.65 (Dihybenzofur-4-C), 130.93 (Benzothi-7a-C), 133.16 (Benzothi-6-C), 151.00 (Benzothi-3a-C), 159.01 (Dihybenzofur-7a-C), 165.77 (Benzothi-2-C)

ESI-MS 340.0 (M+H⁺, 100)

6-(2-(2-(Benzofuran-2-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (53)

2-(Benzofuran-2-yl)ethylmethansulfonat (53a). Synthese und Aufreinigung erfolgten analog **52c** aus **52a** (0.454, 2.80 mmol), TEA (0.425 g, 4.20 mmol) und Methansulfonylchlorid (0.353 g, 3.08 mmol) in abs. DCM (14 mL). Die Reaktionszeit betrug 15 min.

Ausbeute 0.600 g (89% d. Th.)

Summenf. C₁₁H₁₂O₄S

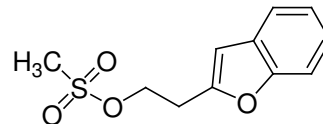
Molmasse 240.28 g/mol

Aussehen Blassgelbes Öl

R_f-Wert 0.78 (FM 6)

¹H-NMR $\delta = 3.17$ (s, 3H, S-CH₃), 3.23 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, Benzofur-CH₂), 4.54 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, Benzofur-CH₂-CH₂), 6.74 (s, 1H, Benzofur-3-H), 7.19-7.25 (m, 2H, Benzofur-5-H, -6-H), 7.50-7.56 (m, 2H, Benzofur-4-H, -7-H)

ESI-MS 240.8 (M+H⁺, 6), 257.8 (M+NH₄⁺, 100), 144.8 (35), 162.8 (13) mit NH₃



6-(2-(2-(Benzofuran-2-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (53). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (0.900 g, 4.66 mmol), **53a** (0.560 g, 2.33 mmol), K₂CO₃ (0.483 g, 3.50 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (30 mL). Das Rohprodukt wurde 2x säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5, 98:2).

Ausbeute 0.130 g (17% d. Th.)

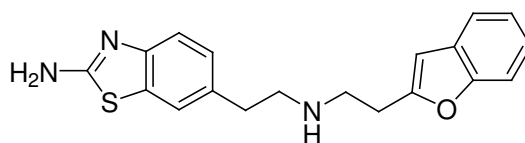
Summenf. C₁₉H₁₉N₃OS

Molmasse 337.44 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

Schmelzpt. 118 °C

R_f-Wert 0.52 (FM 2)



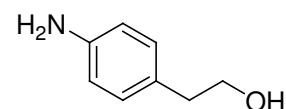
CHN ber. C 67.63 H 5.68 N 12.45
gef. C 67.69 H 5.75 N 12.53

¹H-NMR	$\delta = 1.68$ (s, br, 1H, CH ₂ -NH), 2.69 (t, 2H, Benzofur-CH ₂), 2.77 (t, 2H, Benzofur-CH ₂ -CH ₂), 2.88 (s, 4H, Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 6.54 (s, 1H, Benzofur-3-H), 6.99-7.03 (dd, ³ J = 8.1 Hz, ⁴ J = 1.4 Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.15-7.20 (m, 3H, Benzofur-5-H, -6-H, Benzothi-4-H), 7.33 (s, 2H, Benzothi-NH ₂), 7.43-7.50 (s, 3H, Benzothi-7-H, Benzofur-4-H, -7-H)
¹³C-NMR	$\delta = 28.64$ (Benzofur-CH ₂), 35.53 (Benzothi-CH ₂), 47.20 (Benzofur-CH ₂ -CH ₂), 51.00 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 102.53 (Benzofur-3-C), 110.57 (Benzofur-7-C), 117.36 (Benzothi-4-C), 120.24 (Benzofur-4-C), 120.53 (Benzothi-7-C), 122.48 (Benzofur-5-C), 123.17 (Benzofur-6-C), 126.06 (Benzothi-5-C), 128.54 (Benzofur-3a-C), 130.95 (Benzothi-7a-C), 133.05 (Benzothi-6-C), 151.02 (Benzothi-3a-C), 153.91 (Benzofur-7a-C), 157.86 (Benzofur-2-C), 165.79 (Benzothi-2-C)
ESI-MS	338.0 (M+H ⁺ , 100), 205.8 (38)

6-(2-(2-(Benzo[d]oxazol-2-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (54)

2-(4-Aminophenyl)ethanol (54a)²⁹⁰. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus 2-(4-Nitrophenyl)ethanol (5.00 g, 29.9 mmol) mit Pd/C (0.500 g) in MeOH (50 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 2 h

Ausbeute	4.10 g (100% d. Th.)
Summenf.	C ₈ H ₁₁ NO
Molmasse	137.18 g/mol
Aussehen	Hellbeiger Feststoff
R _f -Wert	0.58 (FM 2)

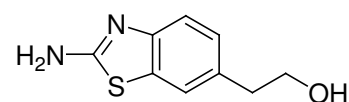


¹H-NMR	$\delta = 2.52$ (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H, Phe-CH ₂), 3.47 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H, CH ₂ -OH), 4.78 (s, br, 3H, OH, Phe-NH ₂), 6.46 (d, 2H, Phe-3-H, -5-H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H, Phe-2-H, -5-H)
--------------------------	---

ESI-MS	137.6 (M+H ⁺ , 100)
---------------	--------------------------------

2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethanol (54b)²⁹¹. Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **54a** (4.00 g, 29.2 mmol), KSCN (14.7 g, 146 mmol) und Brom (1.49 mL, 4.66 g, 29.2 mmol) in Eisessig (80 mL). Der Ansatz wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde der pH-Wert mit 5N wässriger NaOH-Lösung auf 10 gestellt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Ausbeute	4.67 g (82% d. Th.)
Summenf.	C ₉ H ₁₀ N ₂ OS
Molmasse	194.25 g/mol
Aussehen	Hellgelber Feststoff
R _f -Wert	0.31 (FM 2)



¹H-NMR	$\delta = 2.70$ (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H, Benzothi-CH ₂), 3.57 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H, CH ₂ -OH), 4.60 (s, 1H, OH), 7.01-7.05 (dd, ³ J = 8.1 Hz, ⁴ J = 1.5 Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.38 (s, 2H, Benzothi-NH ₂), 7.46 (d, ⁴ J = 1.1 Hz, 1H, Benzothi-7-H)
--------------------------	--

ESI-MS	194.9 (M+H ⁺ , 100)
---------------	--------------------------------

2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethylmethansulfonat (54c). Die Synthese erfolgte analog **52c** aus **54b** (1.00 g, 5.15 mmol), TEA (0.782 g, 7.73 mmol) und Methansulfonylchlorid (0.708 g, 6.18 mmol) in abs. DCM (26 mL). Die Reaktionszeit betrug 1 h. Nach Verdünnen mit DCM (200 mL) wurde mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Ausbeute 1.11 g (79% d. Th.)

Summenf. $C_{10}H_{12}N_2O_3S_2$

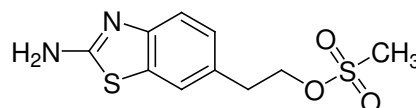
Molmasse 272.34 g/mol

Aussehen Gelbes Harz

R_f -Wert 0.44 (FM 2)

1H -NMR $\delta = 2.96$ - 3.15 (m, 5H, Benzothi- CH_2 , S- CH_3), 4.36 - 4.41 (t, 2H, Benzothi- CH_2 - CH_2), 7.10 - 7.13 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, Benzothi- $5-H$), 7.21 - 7.27 (m, 1H, Benzothi- $4-H$), 7.40 (s, 2H, Benzothi- NH_2), 7.55 (d, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, Benzothi- $7-H$)

ESI-MS 272.9 ($M+H^+$, 100)



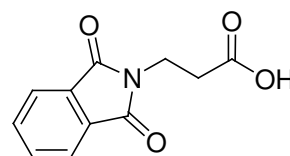
3-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)propansäure (54d)²⁴⁶. Eine Suspension von β -Alanin (1.78 g, 20.0 mmol) und Phthalsäureanhydrid (2.96 g, 20.0 mmol) in abs. Toluol (150 mL) wurde für 5 h unter *Dean-Stark*-Bedingungen (Wasserabscheider) unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel abdestilliert und mehrmals mit EE gegen verdünnte Salzsäure (pH 2) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Ausbeute 3.47 g (79% d. Th.)

Summenf. $C_{11}H_9NO_4$

Molmasse 219.19 g/mol

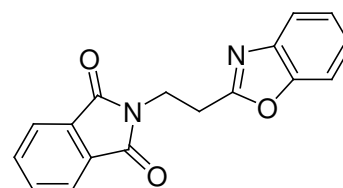
Aussehen Weißer Feststoff



1H -NMR $\delta = 2.60$ (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2 -COOH), 3.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, Isoind- CH_2), $[D_6]DMSO$ 7.80 - 7.88 (m, 4H, Isoind- $4-H$, $-5-H$, $-6-H$, $-7-H$), 12.37 (s, br, 1H, COOH)

2-(2-(Benzo[d]oxazol-2-yl)ethyl)isoindolin-1,3-dion (54e)²⁴⁷. **54d** (4.0 g, 18.3 mmol, ein Teil wurde nachsynthetisiert) und *o*-Aminophenol (1.99 g, 18.3 mmol) wurden zusammen mit Polyphosphorsäure (9.13 g) in Argonatmosphäre auf 180 °C erhitzt. Nach 1.5 h wurde der Ansatz abgekühlt und auf Eiswasser (200 mL) gegeben. Der pH-Wert wurde mit verdünnter Natronlauge auf 12 gestellt und der hellbraune Niederschlag anschließend abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Ausbeute 5.33 g (100% d. Th.)
 Summenf. $C_{17}H_{12}N_2O_3$
 Molmasse 292.29 g/mol
 Aussehen Hellgelbbrauner Feststoff
 R_f -Wert 0.25 (FM 5)

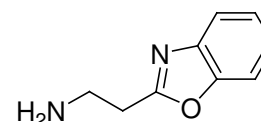


1H -NMR $\delta = 3.28$ (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, Benzox- CH_2), 4.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, Isoind- CH_2), 7.30-7.35 (m, 2H, Benzox-5- H , -6- H), 7.60-7.64 (m, 2H, Benzox-4- H , -7- H), 7.82-7.86 (m, 4H, Isoind-4- H , -5- H , -6- H , -7- H)

ESI-MS 293.0 ($M+H^+$, 100)

2-(Benzo[d]oxazol-2-yl)ethanamin (54f)²⁹². Fein verriebenes **54e** (2.07 g, 7.08 mmol) wurde in abs. MeOH (30 mL) suspendiert und mit Hydrazinhydrat (0.68 mL, 0.700 g, 14.0 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde für 3 h in Argonatmosphäre unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit MeOH gewaschen und verworfen. Das Filtrat wurde unter Vakuum vollständig eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH_3 -ges. MeOH, 9:1).

Ausbeute 0.700 g (61% d. Th.)
 Summenf. $C_9H_{10}N_2O$
 Molmasse 162.19 g/mol
 Aussehen Hellbraunes Öl
 R_f -Wert 0.76 (FM 3)

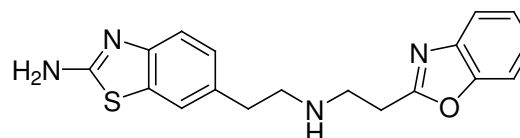


1H -NMR $\delta = 2.96$ -3.06 (m, 4H, CH_2 - CH_2), 7.29-7.36 (m, 2H, Benzox-5- H , -6- H), 7.62-7.68 (m, 2H, Benzox-4- H , -7- H)

ESI-MS 162.8 ($M+H^+$, 100), 133.7 (17), 202.9 (12)

6-(2-(2-(Benzo[d]oxazol-2-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (54). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **54c** (0.496 g, 1.82 mmol), **54f** (0.590 g, 3.64 mmol), K_2CO_3 (0.377 g, 2.73 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH_3 -ges. MeOH, 95:5) und mit Oxalsäure aus abs. Acetonitril gefällt.

Ausbeute 0.052 g (6% d. Th.)
 Summenf. $C_{18}H_{18}N_4OS \cdot 2 C_2H_2O_4$
 Molmasse 518.50 g/mol
 Aussehen Blassbeiger Feststoff
 Schmelzpt. 176 °C
 R_f -Wert 0.41 (FM 2)



CHN ber. C 50.96 H 4.28 N 10.81
 gef. C 50.86 H 4.49 N 10.92

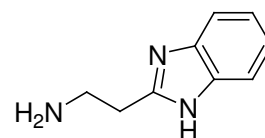
1H -NMR $\delta = 2.94$ (t, $J = 7.1$ Hz und 8.7 Hz, 2H, Benzothi- CH_2), 3.25 (t, $J = 8.6$ Hz und 7.3 Hz, 2H, Benzothi- CH_2 - CH_2), 3.38 (t, $J = 7.6$ Hz und 6.4 Hz, 2H, Benzox- CH_2), 3.50 (t, $J = 6.3$ Hz und 7.5 Hz, 2H, Benzox- CH_2 - CH_2), 7.09-7.12 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, Benzothi-5- H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Benzothi-4- H), 7.35-7.39 (m, 2H, Benzox-5- H , -6- H), 7.45 (s, 2H, Benzothi- NH_2), 7.55 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, Benzothi-7- H), 7.68-7.71 (m, 2H, Benzox-4- H , -7- H), 8.90 (s, br, 2H, CH_2 - NH_2^+)

¹³C-NMR	$\delta = 24.85$ (Benzox-CH ₂), 31.30 (Benzothi-CH ₂), 43.38 (Benzox-CH ₂ -CH ₂), [D ₆]DMSO 48.15 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 110.66 (Benzox-7-C), 117.65 (Benzothi-4-C), 119.34 (Benzox-4-C), 120.82 (Benzothi-7-C), 124.44 (Benzimid-6-C), 125.03 (Benzox-5-C), 126.15 (Benzothi-5-C), 129.50 (Benzothi-7a-C), 131.21 (Benzothi-6-C), 140.57 (Benzox-3a-C), 150.25 (Benzox-7a-C), 151.67 (Benzothi-3a-C), 163.18 ((COOH) ₂), 163.23 (Benzox-2-C), 166.26 (Benzothi-2-C)
ESI-MS	339.0 (M+H ⁺ , 100), 169.7 (M+2H ⁺ /2, 9), 190.7 (18), 133.6 (13)

6-(2-(2-(1H-Benzo[d]imidazol-2-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (55)

2-(1H-Benzo[d]imidazol-2-yl)ethanamin (55a)²⁴⁸. Eine Lösung von *o*-Phenylendiamin (2.16 g, 20.0 mmol) in 5.5N Salzsäure wurde mit β -Alanin (2.25 g, 30.0 mmol) versetzt und in Argonatmosphäre für 26 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde die hellgrüne Lösung unter Vakuum eingedunstet und der entstandene blasstürkisfarbene Niederschlag abfiltriert, mit DEE gewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt (blasstürkisfarbenedes Hydrochlorid-Salz) wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 9:1 \rightarrow 85:15).

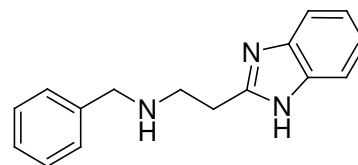
Ausbeute	2.76 g (86% d. Th.)
Summenf.	C ₉ H ₁₁ N ₃
Molmasse	161.20 g/mol
Aussehen	Farbloses zähes Öl
R _f -Wert	0.38 (FM 3)



¹H-NMR	$\delta = 1.67$ (s, 2H, NH ₂), 2.87 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, Benzimid-CH ₂), 2.95 (m, 2H, [D ₆]DMSO NH ₂ -CH ₂), 7.07-7.12 (m, 2H, Benzimid-5-H, -6-H), 7.42-7.48 (m, 2H, Benzimid-4-H, -7-H)
ESI-MS	161.8 (M+H ⁺ , 100), 132.7 (21), 201.9 (16), 323.1 (16)

2-(1H-Benzo[d]imidazol-2-yl)-N-benzylethanamin (55b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.6 (Methode A) aus Benzaldehyd (0.329 g, 3.10 mmol), **55a** (0.500 g, 3.10 mmol), TEA (0.471 g, 4.65 mmol) und NaBH₄ (0.188 g, 4.96 mmol) in abs. MeOH (20 mL).

Ausbeute	0.700 g (90% d. Th.)
Summenf.	C ₁₆ H ₁₇ N ₃
Molmasse	251.33 g/mol
Aussehen	Weißer Feststoff
R _f -Wert	0.44 (FM 2)

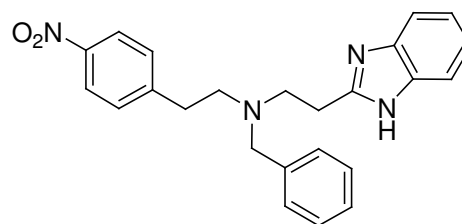


¹H-NMR	$\delta = 2.88-2.99$ (m, 4H, NH-CH ₂ -CH ₂), 3.73 (s, 2H, Phe-CH ₂), 7.07-7.10 (m, [D ₆]DMSO 2H, Benzimid-5-H, -6-H), 7.20 (m, 1H, Phe-4-H), 7.25-7.30 (m, 4H, Phe-2-H, -6-H, Phe-3-H, -5-H), 7.42-7.46 (m, 2H, Benzimid-4-H, -7-H)
ESI-MS	251.9 (M+H ⁺ , 100), 132.8 (56)

N-(2-(1H-Benzo[d]imidazol-2-yl)ethyl)-N-benzyl-2-(4-nitrophenyl)ethanamin (55c). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **55b** (0.700 g, 2.78 mmol), 4-Nitrophenethylbromid (0.641 g, 2.78 mmol), K₂CO₃ (0.767 g,

5.56 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (30 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.440 g (40% d. Th.)
 Summenf. C₂₄H₂₄N₄O₂
 Molmasse 400.47 g/mol
 Aussehen Gelbbraunes zähes Öl
 R_f-Wert 0.79 (FM 2)

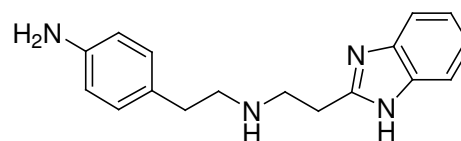


¹H-NMR δ = 2.69-2.73 (m, 2H, Phe-CH₂-CH₂), 2.83-2.88 (m, 2H, Phe-CH₂-CH₂), 2.93-2.96 (m, 4H, Benzimid-CH₂-CH₂), 3.68 (s, 2H, Phe-CH₂-N), 7.09-7.19 (m, 5H, Benzimid-5-H, -6-H, N-CH₂-Phe-4-H, N-CH₂-Phe-2-H, -6-H), 7.29-7.32 (m, 4H, N-CH₂-Phe-3-H, -5-H, 4-Nitrophe-2-H, -6-H), 7.38-7.41 (m, 2H, Benzimid-4-H, -7-H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 4-Nitrophe-3-H, -5-H), 12.11 (s, 1H, Benzimid-1-H)

ESI-MS 400.9 (M+H⁺, 100)

4-(2-(2-(1H-Benzimidazol-2-yl)ethylamino)ethyl)benzenamin (55d). Synthese und Aufreinigung erfolgten analog **25d** aus **55c** (0.420 g, 1.05 mmol), 10% Pd/C (0.420 g) und Ammoniumformiat (0.530 g, 8.40 mmol) in abs. MeOH (10 mL). Die Reaktionszeit betrug 1 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1).

Ausbeute 0.095 g (32% d. Th.)
 Summenf. C₁₇H₂₀N₄
 Molmasse 280.37 g/mol
 Aussehen Farbloses zähes Harz
 R_f-Wert 0.35 (FM 2)

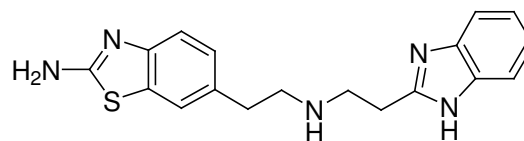


¹H-NMR δ = 2.48-2.53 (m, 2H, Phe-CH₂), 2.68 (t, J = 7.3 Hz, 2H, Phe-CH₂-CH₂), 2.87-2.97 (m, 4H, Benzimid-CH₂-CH₂), 4.80 (s, 2H, Phe-NH₂), 6.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Phe-2-H, -6-H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Phe-3-H, -5-H), 7.07-7.12 (m, 2H, Benzimid-5-H, -6-H), 7.41-7.45 (m, 2H, Benzimid-4-H, -7-H)

ESI-MS 281.1 (M+H⁺, 100), 132.5 (32), 161.7 (17)

6-(2-(2-(1H-Benzimidazol-2-yl)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (55). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **55d** (0.090 g, 0.321 mmol), KSCN (0.187 g, 1.93 mmol) und Brom (0.016 mL, 0.051 g, 0.321 mmol) in Eisessig (10 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1) und mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol / abs. Acetonitril gefällt.

Ausbeute 0.067 g (34% d. Th.)
 Summenf. C₁₈H₁₉N₅S · 3 C₂H₂O₄
 Molmasse 607.55 g/mol
 Aussehen Weißer Feststoff
 Schmelzpt. 203 °C
 R_f-Wert 0.52 (FM 3)



CHN ber. C 47.45 H 4.15 N 11.53
 gef. C 47.20 H 4.35 N 11.73

¹H-NMR	$\delta = 2.96-2.99$ (t, 2H, Benzothi-CH ₂), 3.16-3.25 (m, 4H, Benzothi-CH ₂ -CH ₂ , Benzimid-CH ₂), 3.48 (m, 2H, Benzimid-CH ₂ -CH ₂), 7.10-7.17 (m, 3H, Benzothi-5-H, Benzimid-5-H, -6-H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.45-7.48 (m, 4H, Benzothi-NH ₂ , Benzimid-4-H, -7-H), 7.56 (s, 1H, Benzothi-7-H), 9.33 (s, 2H, CH ₂ -NH ₂ ⁺)
¹³C-NMR	$\delta = 24.61$ (Benzimid-CH ₂), 31.33 (Benzothi-CH ₂), 44.43 (Benzimid-CH ₂ -CH ₂), 48.07 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 114.55 (Benzimid-5-C, -6-C), 117.66 (Benzothi-4-C), 120.97 (Benzothi-7-C), 121.75 (Benzimid-4-C, -7-C), 126.20 (Benzothi-5-C), 129.47 (Benzothi-7a-C), 131.22 (Benzothi-6-C), 137.98 (Benzimid-3a-C, -7a-C), 151.24 (Benzimid-2-C), 151.63 (Benzothi-3a-C), 162.45 ((COOH) ₂), 166.31 (Benzothi-2-C)
ESI-MS	338.1 (M+H ⁺ , 100), 169.5 (M+2H ⁺ /2, 23), 132.8 (12)

2-(2-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethylamino)ethyl)isoindolin-1,3-dion (56).

Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (1.74 g, 9.00 mmol), 2-(2-Bromethyl)phthalimid (1.52 g, 6.00 mmol), K₂CO₃ (0.828, 6.00 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. Acetonitril (40 mL). Die Reaktionszeit betrug 10 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.260 g (12% d. Th.)
 Summenf. C₁₉H₁₈N₄O₂S
 Molmasse 366.44 g/mol
 Aussehen Hellgelber Feststoff

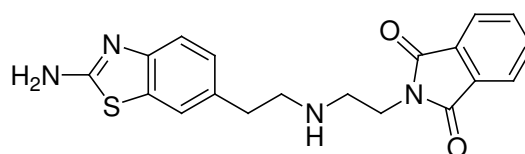
Schmelzpt. 153 °C

R_f-Wert 0.35 (FM 2)

¹H-NMR $\delta = 1.90$ (s, br, 1H, CH₂-NH), 2.62 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, Benzothi-CH₂), 2.70-2.79 (m, 4H, Isoind-CH₂-CH₂, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.64 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, Isoind-CH₂), 6.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.32 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.42 (s, 1H, Benzothi-7-H), 7.80-7.87 (m, 4H, Isoind-H)

¹³C-NMR $\delta = 35.54$ (Benzothi-CH₂), 37.33 (Isoind-CH₂), 46.68 (Isoind-CH₂-CH₂), 50.61 (Benzothi-CH₂-CH₂), 117.30 (Benzothi-4-C), 120.45 (Benzothi-7-C), 122.86 (Isoind-4-C, -7-C), 126.00 (Benzothi-5-C), 130.90 (Benzothi-7a-C), 131.01 (Isoind-3a-C, -7a-C), 133.01 (Benzothi-6-C), 134.21 (Isoind-5-C, -6-C), 150.95 (Benzothi-3a-C), 165.74 (Benzothi-2-C), 167.95 (Isoind-1-C, -3-C)

ESI-MS 367.0 (M+H⁺, 100), 399.1 (70)



CHN ber. C 62.28 H 4.95 N 15.29
 gef. C 62.02 H 5.14 N 15.14

5.1.2.9 Synthese der Verbindungen mit rigidisiertem Spacer I (57-61)

5.1.2.9.1 Propen-Derivat (57)

(*E*)-6-(3-(4-Phenylbutylamino)prop-1-enyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (57)

(*E*)-*N*-(3-(4-Nitrophenyl)allyl)-4-phenylbutan-1-amin (57a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.6 (Methode A) aus Zimtaldehyd (1.14 g, 6.44 mmol), 4-Phenylbutylamin (1.06 g, 7.08 mmol) und NaBH₄ (0.365 g, 9.66 mmol) in abs.

MeOH (30 mL). Das braune, ölige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 1.62 g (81% d. Th.)

Summenf. C₁₉H₂₂N₂O₂

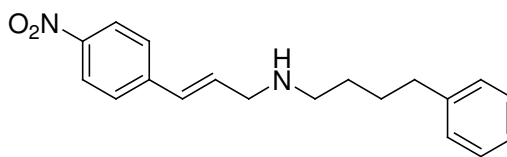
Molmasse 310.39 g/mol

Aussehen Braunes Öl

R_f-Wert 0.84 (FM 3)

¹H-NMR δ = 1.38-1.48 (m, 2H, Phe-CH₂-CH₂), 1.54-1.65 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂), 1.81 (s, br, 1H, NH), 2.48-2.59 (m, 4H, Phe-CH₂, NH-CH₂-CH₂), 3.32 (d, 2H, CH-CH₂-NH), 6.59-6.63 (m, 2H, Phe-CH=CH), 7.12-7.18 (m, 3H, CH₂-Phe-2-H, -6-H, CH₂-Phe-4-H), 7.22-7.28 (m, 2H, CH₂-Phe-3-H, -5-H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH-Phe-2-H, -6-H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH-Phe-3-H, -5-H)

MALDI-MS 311.7 (M+H⁺, 48), 295.8 (100), 280.0 (64)



(E)-4-(3-(4-Phenylbutylamino)prop-1-enyl)benzenamin (57b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode B) aus **57a** (1.50 g, 4.83 mmol) und FeSO₄ · H₂O (25.0 g, 165 mmol) in einer Mischung aus konz. Ammoniak-Lösung (120 mL), Wasser (120 mL) und EtOH (100 mL).

Ausbeute 1.36 g (100% d. Th.)

Summenf. C₁₉H₂₄N₂

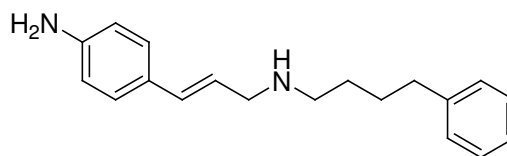
Molmasse 280.41 g/mol

Aussehen Gelbes Öl

R_f-Wert 0.80 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.36-1.46 (m, 2H, Phe-CH₂-CH₂), 1.52-1.63 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂), 2.48-2.58 (m, 4H, Phe-CH₂, NH-CH₂-CH₂), 3.19 (d, J = 6.3 Hz, 2H, CH-CH₂-NH), 5.11 (s, 2H, Phe-NH₂), 5.87-5.96 (tt, J = 15.9 Hz, 6.3 Hz, 1H, Phe-CH=CH), 6.25-6.30 (d, J = 15.9 Hz, 1H, Phe-CH=CH), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH-Phe-2-H, -6-H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH₂-Phe-3-H, -5-H), 7.12-7.18 (m, 3H, CH₂-Phe-2-H, -6-H, CH₂-Phe-4-H), 7.23-7.28 (m, 2H, CH₂-Phe-3-H, -5-H)

MALDI-MS 281.2 (M+H⁺, 100)



(E)-6-(3-(4-Phenylbutylamino)prop-1-enyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (57). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **57b** (1.33 g, 4.74 mmol), KSCN (4.60 g, 47.4 mmol) und Brom (0.24 mL, 0.758 g, 4.74 mmol) in KBr-ges. MeOH (60 mL). Die Reaktionszeit betrug 72 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5), mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol / abs. Acetonitril gefällt und in abs. Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute 0.090 g (4% d. Th.)

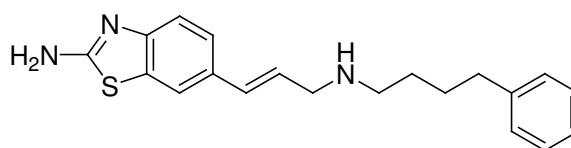
Summenf. C₂₀H₂₃N₃S · 1.75 C₂H₂O₄

Molmasse 495.05 g/mol

Aussehen Blassrosa Feststoff

Schmelzpt. 220 °C

R_f-Wert 0.56 (FM 2)



CHN ber. C 57.02 H 5.40 N 8.49
gef. C 56.87 H 5.46 N 8.66

¹H-NMR	$\delta = 1.61$ (s, br, 4H, NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 2.58 (s, br, 2H, Phe-CH ₂), 2.92 (s, br, 2H, NH-CH ₂ -CH ₂), 3.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH-CH ₂ -NH), 6.13 - 6.19 (tt, $J = 15.7$ Hz, 1H, Benzothi-CH=CH), 6.71 - 6.77 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, Phe-CH=CH), 7.13 - 7.20 (m, 3H, Benzothi-5- <i>H</i> , Phe-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7.24 - 7.29 (m, 4H, Benzothi-4- <i>H</i> , CH ₂ -Phe-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , CH ₂ -Phe-4- <i>H</i>), 7.59 (s, 2H, Benzothi-NH ₂), 7.76 (s, 1H, Benzothi-7- <i>H</i>), 8.98 (s, br, 2H, NH ₂ ⁺)
¹³C-NMR	$\delta = 25.11$ (Phe-CH ₂ -CH ₂), 27.77 (NH-CH ₂ -CH ₂), 34.48 (Phe-CH ₂), 45.67 (NH-CH ₂ -CH ₂), 48.41 (CH-CH ₂ -NH), 117.42 (Benzothi-4- <i>C</i>), 117.63 (Benzothi-7- <i>C</i>), 119.05 (Benzothi-5- <i>C</i>), 124.39 (Benzothi-CH), 125.75 (Phe-4- <i>C</i>), 128.23 (Phe-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 128.27 (Phe-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 128.56 (Benzothi-7a- <i>C</i>), 131.59 (Benzothi-6- <i>C</i>), 136.59 (Benzothi-CH=CH), 141.58 (Phe-1- <i>C</i>), 153.15 (Benzothi-3a- <i>C</i>), 164.16 ((COOH) ₂), 167.20 (Benzothi-2- <i>C</i>)
ESI-MS	338.1 (M+H ⁺ , 41), 188.9 (100), 161.9 (37), 283.1 (31), 313.1 (14)

5.1.2.9.2 Indenothiazol-Derivate (58-59)

(*rac*)-6,7-Dihydro-5*H*-indeno[5,6-*d*]thiazol-2,6-diamin (58)

***N*-(Indan-2-yl)propionamid (58a)**²⁹³. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode D, Teil II) aus 2-Aminoindanhydrochlorid (4.24 g, 25.0 mmol), Propionylchlorid (2.54, 27.5 mmol) und TEA (6.32 g, 62.5 mmol) in abs. THF (50 mL). Nach 1.5 h wurde weiteres Propionylchlorid (0.463 g, 5.00 mmol) zugegeben. Die gesamte Reaktionszeit betrug 3.5 h.

Ausbeute 4.73 g (100% d. Th.)

Summenf. C₁₂H₁₅NO

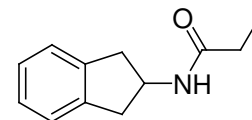
Molmasse 189.25 g/mol

Aussehen Hellbeiger Feststoff

R_f-Wert 0.72 (FM 6)

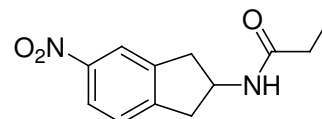
¹H-NMR $\delta = 0.97$ (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH₃), 2.00 - 2.08 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz, NHCO-CH₂), 2.69 - 2.76 (dd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 5.9$ Hz, 2H, Ind-1-*H*, -3-*H*), 3.09 - 3.17 (dd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 2H, Ind-1-*H*, -3-*H*), 4.38 - 4.44 (m, 1H, Ind-2-*H*), 7.10 - 7.15 (m, 2H, Ind-5-*H*, -6-*H*), 7.17 - 7.21 (m, 2H, Ind-4-*H*, -7-*H*), 8.03 (d, 1H, NHCO)

ESI-MS 189.6 (M+H⁺, 100), 211.7 (14), 116.5 (12)



(*rac*)-*N*-(5-Nitroindan-2-yl)propionamid (58b)²⁹⁴. Zu einer Lösung von **58a** (4.73 g, 25.0 mmol) in Nitromethan (85 mL) wurde eine Mischung aus rauchender Salpetersäure (3.50 mL), konz. Schwefelsäure (47.3 mL) und Wasser (7.60 mL) unter Eiskühlung langsam (innerhalb von 2 h) zugetropft. Der Ansatz wurde für 1 h weiter gerührt, wobei die Temperatur langsam auf RT anstieg. Anschließend wurde Eis zugefügt und 4x mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Produkt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

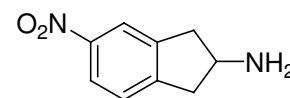
Ausbeute 5.39 g (92% d. Th.)
 Summenf. C₁₂H₁₄N₂O₃
 Molmasse 234.25 g/mol
 Aussehen Hellgelbbrauner Feststoff
 R_f-Wert 0.71 (FM 6)



¹H-NMR δ = 0.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 2.00-2.08 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, NHCO-CH₂), [D₆]DMSO 2.80-2.88 (dd, *J*₁ = 16.8 Hz, *J*₂ = 5.6 Hz, 2H, Ind-1-*H*, -3-*H*), 3.22-3.30 (dd, *J*₁ = 16.8 Hz, *J*₂ = 7.4 Hz, 2H, Ind-1-*H*, -3-*H*), 4.46-4.53 (m, 1H, Ind-2-*H*), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ind-7-*H*), 8.01-8.12 (m, 3H, Ind-6-*H*, Ind-4-*H*, NHCO)
 ESI-MS 234.8 (M+H⁺, 100), 468.9 (Dimer+H⁺, 32), 485.8 (14), 251.8 (13), 412.8 (12)

(rac)-5-Nitroindan-2-amin (58c)²⁹⁵. Eine Lösung von **58b** (5.35 g, 22.8 mmol) in Dioxan (100 mL) wurde zügig in auf 0 °C abgekühlte 4M Schwefelsäure (100 mL) getropft. Anschließend wurde für 4 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen und Zugabe von Eis wurde der pH-Wert mit verd. Natronlauge auf 12 gestellt und 4x mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingengt. Das dunkelgrüne Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5) und mit HCl-ges. Isopropanol aus DCM / MeOH (95:5) gefällt.

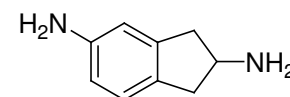
Ausbeute 2.12 g (43% d. Th.)
 Summenf. C₉H₁₀N₂O₂ · HCl
 Molmasse 214.65 g/mol
 Aussehen Hellgelber Feststoff
 R_f-Wert 0.70 (FM 2)



¹H-NMR δ = 3.10-3.18 (dd, *J*₁ = 17.2 Hz, *J*₂ = 5.5 Hz, 2H, Ind-1-*H*, -3-*H*), 3.33-3.42 [D₆]DMSO (dd, *J*₁ = 17.2 Hz, *J*₂ = 7.8 Hz, 2H, Ind-1-*H*, -3-*H*), 4.02-4.07 (m, 1H, Ind-2-*H*), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ind-7-*H*), 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ind-6-*H*), 8.15 (s, 1H, Ind-4-*H*), 8.62 (s, br, 3H, NH₃⁺)
 ESI-MS 178.6 (M+H⁺, 100), 161.7 (M⁺-NH₂, 27), 210.8 (25), 242.8 (11)

(rac)-Indan-2,5-diamin (58d)²⁹⁶. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **58c** (0.350 g, 1.63 mmol) mit Pd/C (0.035 g) in MeOH (30 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 1.5 h.

Ausbeute 0.399 g (100% d. Th.)
 Summenf. C₉H₁₂N₂ · HCl · CH₃COOH
 Molmasse 244.72 g/mol
 Aussehen Beiger klebriger Feststoff
 R_f-Wert 0.30 (FM 2)

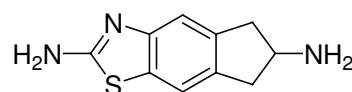


¹H-NMR δ = 1.88 (s, 3H, CH₃COOH), 2.74-2.85 (m, 2H, Ind-1-*H*, -3-*H*), 3.00-3.11 (m, [D₆]DMSO 2H, Ind-1-*H*, -3-*H*), 3.82-3.87 (m, 1H, Ind-2-*H*), 6.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ind-6-*H*), 6.43 (s, 1H, Ind-4-*H*), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ind-7-*H*)
 ESI-MS 148.7 (M+H⁺, 70), 131.5 (M⁺-NH₂, 100), 180.5 (18)

(rac)-6,7-Dihydro-5H-indeno[5,6-*d*]thiazol-2,6-diamin (58). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **58d** (0.280 g, 1.14 mmol), KSCN (0.554 g, 5.70 mmol) und Brom (0.06 mL, 0.182 g, 1.14 mmol) in Eisessig (20 mL). Das

Rohprodukt wurde 2x säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1, 95:5 → 9:1).

Ausbeute 0.100 g (43% d. Th.)
 Summenf. C₁₀H₁₁N₃S · 0.25 CH₄O
 Molmasse 213.29 g/mol
 Aussehen Blassrosa Feststoff

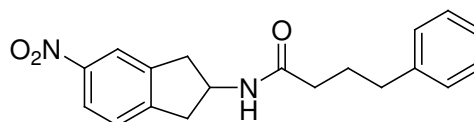


Schmelzpt. 256 °C (Zers.) **CHN** ber. C 57.72 H 5.67 N 19.70
 R_f-Wert 0.25 (FM 2) gef. C 58.02 H 5.78 N 19.31
¹H-NMR δ = 2.51-2.55 (t, 1H, Indenothi-7-H), 2.56-2.60 (t, 1H, Indenothi-5-H), 2.96-
 [D₆]DMSO 2.99 (dd, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 2.6 Hz, 1H, Indenothi-7-H), 3.01-3.05 (dd, J₁ = 6.8
 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1H, Indenothi-5-H), 3.14 (s, CH₃OH), 3.62-3.70 (m, 1H,
 Indenothi-6-H), 7.13 (s, 1H, Indenothi-4-H), 7.25 (s, 2H, Indenothi-2-NH₂),
 7.39 (s, 1H, Indenothi-8-H)
¹³C-NMR δ = 42.03 (Indenothi-7-C), 42.32 (Indenothi-5-C), 53.41 (Indenothi-6-C),
 [D₆]DMSO 113.92 (Indenothi-4-C), 116.37 (Indenothi-8-C), 128.51 (Indenothi-8a-C),
 135.20 (Indenothi-4a-C), 139.91 (Indenothi-7a-C), 151.34 (Indenothi-3a-C),
 165.62 (Indenothi-2-C)
ESI-MS 205.6 (M+H⁺, 100), 188.5 (M⁺-NH₂, 100)

(rac)-N⁶-(4-Phenylbutyl)-6,7-dihydro-5H-indeno[5,6-d]thiazol-2,6-diamin (59)

(rac)-N-(5-Nitroindan-2-yl)-4-phenylbutanamid (59a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus 4-Phenylbuttersäure (0.722 g, 4.40 mmol), CDI (0.785 g, 4.84 mmol), **58c** (0.860 g, 4.00 mmol) und TEA (0.445 g, 4.40 mmol) in abs. THF (30 mL). Die Reaktionszeit betrug 1 h.

Ausbeute 1.14 g (88% d. Th.)
 Summenf. C₁₉H₂₀N₂O₃
 Molmasse 324.37 g/mol
 Aussehen Gelbes Öl
 R_f-Wert 0.96 (FM 2)



¹H-NMR δ = 1.72-1.82 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.05 (t, J = 7.3 Hz, 2H, NHCO-CH₂),
 [D₆]DMSO 2.53 (t, J = 7.3 Hz, 2H, Phe-CH₂), 2.80-2.88 (dd, J₁ = 16.9 Hz, J₂ = 5.5 Hz,
 2H, Ind-1-H, -3-H), 3.22-3.30 (dd, J₁ = 16.9 Hz, J₂ = 7.4 Hz, 2H, Ind-1-H, -3-
 H), 4.47-4.52 (m, 1H, Ind-2-H), 7.14-7.18 (m, 3H, Phe-2-H, -6-H, Phe-4-H),
 7.23-7.29 (m, 2H, Phe-3-H, -5-H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ind-7-H), 8.02-
 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ind-6-H), 8.08 (s, 1H, Ind-4-H), 8.14 (d, 1H, NHCO)
ESI-MS 324.9 (M+H⁺, 5), 163.8 (M+2H⁺/2, 100), 146.7 (45), 185.6 (21), 327.0 (13)

(rac)-N-(5-Aminoindan-2-yl)-4-phenylbutanamid (59b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **59a** (1.13 g, 3.48 mmol) mit Pd/C (0.113 g) in MeOH (50 mL) bei 2 – 3 bar Wasserstoffdruck für 1.5 h.

Ausbeute 0.950 g (93% d. Th.)

Summenf. C₁₉H₂₂N₂O

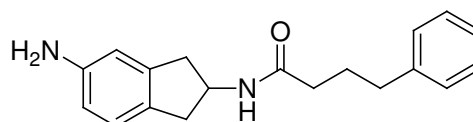
Molmasse 294.39 g/mol

Aussehen Hellbeiger Feststoff

R_f-Wert 0.71 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.72-1.82 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, NHCO-CH₂), [D₆]DMSO 2.50-2.61 (m, 4H, Phe-CH₂, Ind-1-*H*, -3-*H*), 2.91-3.01 (m, 2H, Ind-1-*H*, -3-*H*), 4.33-4.40 (m, 1H, Ind-2-*H*), 6.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ind-6-*H*), 6.40 (s, 1H, Ind-4-*H*), 6.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ind-7-*H*), 7.13-7.17 (m, 3H, Phe-2-*H*, -6-*H*, Phe-4-*H*), 7.23-7.28 (m, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*), 8.01 (d, 1H, NHCO)

MALDI-MS 294.5 (M+H⁺, 100), 316.1 (19)



(rac)-N-(2-Amino-6,7-dihydro-5H-indeno[5,6-d]thiazol-6-yl)-4-phenylbutanamid

(59c). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **59b** (0.930 g, 3.16 mmol), KSCN (1.53 g, 15.8 mmol) und Brom (0.16 mL, 0.504 g, 3.16 mmol) in Eisessig (30 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.625 g (56% d. Th.)

Summenf. C₂₀H₂₁N₃OS

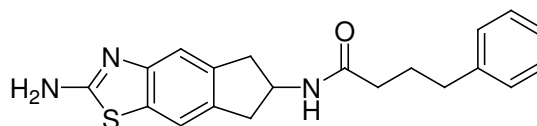
Molmasse 351.47 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

R_f-Wert 0.47 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.72-1.82 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, NHCO-CH₂), [D₆]DMSO 2.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, Phe-CH₂), 2.67-2.71 (t, 1H, Indenothi-7-*H*), 2.73-2.76 (t, 1H, Indenothi-5-*H*), 3.08-3.12 (dd, *J*₁ = 7.3 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz, 1H, Indenothi-7-*H*), 3.13-3.17 (dd, *J*₁ = 7.3 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H, Indenothi-5-*H*), 4.38-4.50 (m, 1H, Indenothi-6-*H*), 7.13-7.17 (m, 4H, Indenothi-4-*H*, Phe-2-*H*, -6-*H*, Phe-4-*H*), 7.23-7.29 (m, 4H, Phe-3-*H*, -5-*H*, Indenothi-NH₂), 7.44 (s, 1H, Indenothi-8-*H*), 8.07 (d, 1H, NHCO)

ESI-MS 352.1 (M+H⁺, 100)



(rac)-N⁶-(4-Phenylbutyl)-6,7-dihydro-5H-indeno[5,6-d]thiazol-2,6-diamin **(59).**

Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode B) aus **59c** (0.600 g, 1.71 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (6.84 mL, 6.84 mmol) in abs. THF (20 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 3.5 h. Das Rohprodukt wurde 2x säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5, 97:3).

Ausbeute 0.205 g (36% d. Th.)

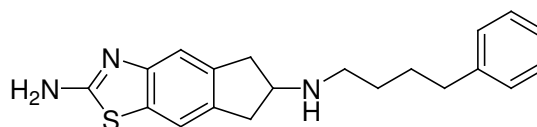
Summenf. C₂₀H₂₃N₃S

Molmasse 337.48 g/mol

Aussehen Hellgelber Feststoff

Schmelzpt. 140 °C

R_f-Wert 0.49 (FM 2)



CHN ber. C 71.18 H 6.87 N 12.45
gef. C 70.97 H 6.98 N 12.20

¹H-NMR	$\delta = 1.38-1.45$ (m, 2H, Phe-CH ₂ -CH ₂), $1.53-1.64$ (m, 2H, NH-CH ₂ -CH ₂), 1.75 (s, br, 1H, NH), $2.53-2.58$ (m, 5H, Phe-CH ₂ , NH-CH ₂ , Indenothi-7-H), $2.61-2.63$ (m, 1H, Indenothi-5-H), $2.98-3.00$ (m, 1H, Indenothi-7-H), $3.02-3.05$ (m, 1H, Indenothi-5-H), $3.37-3.46$ (m, 1H, Indenothi-6-H), 7.12 (s, 1H, Indenothi-4-H), $7.14-7.18$ (m, 3H, Phe-2-H, -6-H, Phe-4-H), $7.22-7.25$ (m, 4H, Phe-3-H, -5-H, Indenothi-NH ₂), 7.38 (s, 1H, Indenothi-8-H)
¹³C-NMR	$\delta = 28.94$ (Phe-CH ₂ -CH ₂), 29.48 (NH-CH ₂ -CH ₂), 35.12 (Phe-CH ₂), 39.15 (Indenothi-7-C), 39.47 (Indenothi-5-C), 47.57 (NH-CH ₂), 59.98 (Indenothi-6-C), 113.85 (Indenothi-4-C), 116.34 (Indenothi-8-C), 125.56 (Phe-4-C), 128.17 (Phe-2-C, -6-C), 128.26 (Phe-3-C, -5-C), 128.57 (Indenothi-8a-C), 134.95 (Indenothi-4a-C), 139.72 (Indenothi-7a-C), 142.28 (Phe-1-C), 151.50 (Indenothi-3a-C), 165.60 (Indenothi-2-C)
ESI-MS	338.0 (M+H ⁺ , 100), 675.3 (Dimer+H ⁺ , 9)

5.1.2.9.3 Tetrahydrothiazoloisochinolin-Derivate (60-61)

5,6,7,8-Tetrahydrothiazolo[5,4-g]isochinolin-2-amin (60)

Ethylphenethylcarbammat (60a)²⁵⁰. Zu einer Lösung von Phenethylamin (2.91 g, 24.0 mmol) in abs. DEE (30 mL) wurde unter Eiskühlung eine Lösung von Chlorameisensäureethylester (1.30 g, 12.0 mmol) in abs. DEE (10 mL) getropft. Anschließend wurde der Ansatz für 2 h bei RT gerührt, filtriert und das gelbe Filtrat unter Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Ausbeute 2.26 g (97% d. Th.)

Summenf. C₁₁H₁₅NO₂

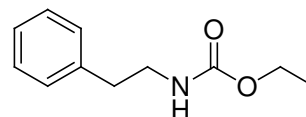
Molmasse 193.24 g/mol

Aussehen Hellgelbes Öl

R_f-Wert 0.76 (FM 2)

¹H-NMR $\delta = 1.13$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃), 2.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, Phe-CH₂), $3.14-3.21$ (m, 2H, Phe-CH₂-CH₂), $3.92-3.99$ (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂-CH₃), $3.13-3.20$ (m, 3H, Phe-4-H, Phe-2-H, -6-H), $7.25-7.39$ (m, 2H, Phe-3-H, -5-H)

ESI-MS 193.6 (M+H⁺, 56), 215.6 (M+Na⁺, 100), 104.5 (52), 121.6 (13), 163.6 (12), 408.8 (10)



3,4-Dihydroisochinolin-1(2H)-on (60b)²⁵⁰. Eine Lösung von **60a** (2.20 g, 11.4 mmol) in POCl₃ (12 mL, 20.10 g, 131 mmol) wurde mit P₂O₅ (3.38 g, 22.8 mmol) versetzt und für 2 h in Argonatmosphäre unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde nach 10 min fest, verflüssigte sich aber bei weiterem Erhitzen wieder. Die braune Lösung wurde mit Eis gequench und der pH-Wert mit verd. Natronlauge auf 10 gestellt. Anschließend wurde mehrmals mit DEE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingengt. Das hellbraune, harzige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.670 g (40% d. Th.)

Summenf. C₉H₉NO

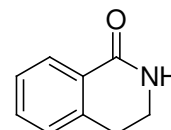
Molmasse 147.17 g/mol

Aussehen Farbloses Harz

R_f-Wert 0.41 (FM 6)

¹H-NMR δ = 2.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, Isochi-4-*H*₂), 3.33-3.38 (m, 2H, Isochi-3-*H*₂), [D₆]DMSO 7.27-7.35 (m, 2H, Isochi-7-*H*, Isochi-5-*H*), 7.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Isochi-6-*H*), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Isochi-8-*H*), 7.93 (s, 1H, NH)

ESI-MS 147.7 (M+H⁺, 100), 169.6 (M+Na⁺, 17)



7-Nitro-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (60c)²⁵¹. Zu rauchender Salpetersäure (0.22 mL) wurde vorsichtig konz. Schwefelsäure (8.71 mL) zugetropft. Die Mischung wurde auf -5 °C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von **60b** (0.650 g, 4.42 mmol) in Nitromethan (5 mL) versetzt. Dabei wurde die Temperatur unterhalb von 0 °C gehalten. Anschließend wurde der Ansatz für 30 min bei 0 °C weiter gerührt, auf Eis gegossen und der entstandene hellgelbe Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Ausbeute 0.735 g (87% d. Th.)

Summenf. C₉H₈N₂O₃

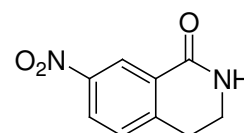
Molmasse 192.17 g/mol

Aussehen Hellgelber Feststoff

R_f-Wert 0.41 (FM 6)

¹H-NMR δ = 3.05 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, Isochi-4-*H*₂), 3.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, Isochi-3-*H*₂), [D₆]DMSO 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Isochi-5-*H*), 8.30 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 2.5 Hz, 1H, Isochi-6-*H*), 8.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, Isochi-8-*H*)

ESI-MS 192.6 (M+H⁺, 100), 384.9 (Dimer+H⁺, 31), 214.6 (M+Na⁺, 14), 152.7 (73), 406.8 (27), 249.0 (18), 344.9 (15), 401.8 (14)



7-Amino-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (60d)²⁵¹. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **60c** (1.00 g, 5.20 mmol) mit Pd/C (0.100 g) in MeOH (40 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 1.25 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.697 g (83% d. Th.)

Summenf. C₉H₁₀N₂O

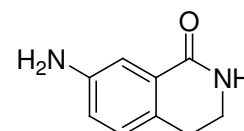
Molmasse 162.19 g/mol

Aussehen Hellgelber Feststoff

R_f-Wert 0.30 (FM 2)

¹H-NMR δ = 2.67 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, Isochi-4-*H*₂), 3.26 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, Isochi-3-*H*₂), [D₆]DMSO 5.08 (s, 2H, NH₂), 6.63 (dd, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 2.5 Hz, 1H, Isochi-6-*H*), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Isochi-5-*H*), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, Isochi-8-*H*), 7.68 (s, 1H, Isochi-2-*H*)

ESI-MS 162.7 (M+H⁺, 100), 324.9 (Dimer+H⁺, 8)



2-Amino-7,8-dihydrothiazolo[5,4-g]isochinolin-5(6H)-on (60e) und 2-Amino-7,8-dihydrothiazolo[4,5-h]isochinolin-9(6H)-on (60e'). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **60d** (0.680 g, 4.19 mmol), KSCN (2.04 g, 21.0 mmol)

und Brom (0.21 mL, 0.670 g, 4.19 mmol) in Eisessig (30 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1). Produkt **60e** konnte jedoch nicht rein erhalten werden. Zur weiteren Umsetzung wurde die Mischung aus **60e** und **60e'** eingesetzt.

Ausbeute 0.350 g A+B (3:2) (38% d. Th.)
+ 0.300 g B (33% d. Th.)

Summenf. C₉H₁₀N₂O

Molmasse 162.19 g/mol

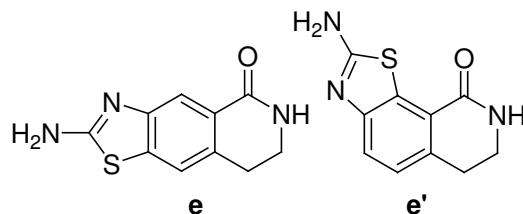
Aussehen Weißer Feststoff

R_f-Wert 0.17 (B, FM 3)

0.09 (A, FM 3)

¹H-NMR δ = 2.86-2.93 (m, 4H, Thiazoloisochi-8-H₂ [A], Thiazoloisochi-6-H₂ [B]), [D₆]DMSO 3.31-3.42 (m, 4H, Thiazoloisochi-7-H₂ [A+B]), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1.2H, Thiazoloisochi-5-H [B]), 7.37-7.40 (m, 3.6H, Thiazoloisochi-4-H [B], NH₂ [B]), 7.56-7.57 (d, 2.4H, Thiazoloisochi-4-H [A], NH₂ [A]), 7.73 (s, 0.8H, Thiazoloisochi-9-H [A]), 7.88 (s, 0.8H, Thiazoloisochi-2-H [A]), 8.03 (s, 1.2H, Thiazoloisochi-2-H [B])

ESI-MS 219.8 (M+H⁺, 100)



5,6,7,8-Tetrahydrothiazolo[5,4-g]isochinolin-2-amin (60). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode C) aus **60e** + **60e'** (0.985 g, 4.49 mmol), von dem zuvor auf dem selben Weg eine zusätzliche Menge hergestellt wurde, und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (18.0 mL, 18.0 mmol) in abs. THF (20 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 8 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 9:1 → 85:15).

Ausbeute 0.110 g (12% d. Th.)

Summenf. C₁₀H₁₁N₃S

Molmasse 205.28 g/mol

Aussehen Hellgelber Feststoff

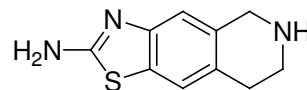
Schmelzpt. 347 °C (Zers.)

R_f-Wert 0.16 (FM 3)

¹H-NMR δ = 2.69 (t, J = 5.7 Hz, 2H, Thiazoloisochi-8-H₂), 2.93 (t, J = 5.7 Hz, 2H, Thiazoloisochi-7-H₂), 3.86 (s, 2H, Thiazoloisochi-5-H₂), 6.97 (s, 1H, Thiazoloisochi-4-H), 7.30 (s, 2H, NH₂), 7.32 (s, 1H, Thiazoloisochi-9-H)

¹³C-NMR δ = 28.52 (Thiazoloisochi-8-C), 43.48 (Thiazoloisochi-7-C), 47.88 (Thiazoloisochi-5-C), 114.83 (Thiazoloisochi-4-C), 120.59 (Thiazoloisochi-9-C), 127.86 (Thiazoloisochi-9a-C), 128.64 (Thiazoloisochi-4a-C), 133.50 (Thiazoloisochi-8a-C), 150.97 (Thiazoloisochi-3a-C), 165.72 (Thiazoloisochi-2-C)

ESI-MS 205.7 (M+H⁺, 100), 411.2 (Dimer+H⁺, 5)



CHN ber. C 58.51 H 5.40 N 20.47
gef. C 58.23 H 5.55 N 20.22

6,7,8,9-Tetrahydrothiazolo[4,5-h]isochinolin-2-amin (61)

7-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (61a)²⁹⁷. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode C) aus **60c** (0.690 g, 3.59 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (14.4 mL, 14.4 mmol) in abs. THF (20 mL). Die Reaktionszeit bei

Siedetemperatur betrug 6 h. Das gelbe, harzige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.364 g (57% d. Th.)

Summenf. C₉H₁₀N₂O₂

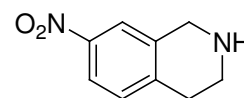
Molmasse 178.19 g/mol

Aussehen Hellgelber Feststoff

R_f-Wert 0.59 (FM 2)

¹H-NMR δ = 2.77 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, Isochi-4-*H*₂), 2.94 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, Isochi-3-*H*₂), [D₆]DMSO 3.92 (s, 2H, Isochi-1-*H*₂), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Isochi-5-*H*), 7.92-7.96 (m, 2H, Isochi-8-*H*, Isochi-6-*H*)

ESI-MS 178.6 (M+H⁺, 100)



1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-amin (61b)²⁹⁷. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **61a** (0.350 g, 1.96 mmol) mit Pd/C (0.035 g) in MeOH (30 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 1.5 h.

Ausbeute 0.290 g (100% d. Th.)

Summenf. C₉H₁₂N₂

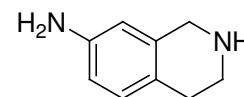
Molmasse 148.20 g/mol

Aussehen Hellbeiger Feststoff

R_f-Wert 0.19 (FM 2)

¹H-NMR δ = 2.57 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, Isochi-4-*H*₂), 2.95 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, Isochi-3-*H*₂), [D₆]DMSO 3.77 (s, 2H, Isochi-1-*H*₂), 5.49 (s, br, 2H, Isochi-NH₂), 6.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Isochi-8-*H*), 6.34-6.38 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 2.2 Hz, 1H, Isochi-6-*H*), 6.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Isochi-5-*H*)

ESI-MS 148.6 (M+H⁺, 100), 119.6 (14)



6,7,8,9-Tetrahydrothiazolo[4,5-*h*]isochinolin-2-amin (61)²⁵². Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **61b** (0.270 g, 1.82 mmol), KSCN (0.884 g, 9.10 mmol) und Brom (0.09 mL, 0.291 g, 1.82 mmol) in Eisessig (20 mL). Das Rohprodukt, bestehend aus einer Mischung von weißem Feststoff und gelbem Harz, wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1).

Ausbeute 0.240 g (64% d. Th.)

Summenf. C₁₀H₁₁N₃S

Molmasse 205.28 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

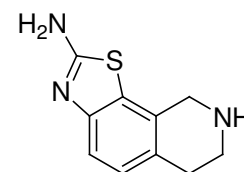
Schmelzp. 220 °C (Zers.) (Literatur²⁵²: 244-246 °C)

R_f-Wert 0.45 (FM 3)

CHN ber. C 58.51 H 5.40 N 20.47

gef. C 58.67 H 5.47 N 20.49

¹H-NMR δ = 2.66 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, Thiazoloisochi-6-*H*₂), 2.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, Thiazoloisochi-7-*H*₂), 3.72 (s, 2H, Thiazoloisochi-9-*H*₂), 6.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Thiazoloisochi-5-*H*), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Thiazoloisochi-4-*H*), 7.34 (s, 2H, NH₂)



$^{13}\text{C-NMR}$ $\delta = 28.35$ (Thiazoloisochi-6-C), 43.35 (Thiazoloisochi-7-C), 47.43 [D₆]DMSO (Thiazoloisochi-9-C), 115.40 (Thiazoloisochi-4-C), 126.38 (Thiazoloisochi-5-C), 127.48 (Thiazoloisochi-9b-C), 127.59 (Thiazoloisochi-9a-C), 128.86 (Thiazoloisochi-5a-C), 150.64 (Thiazoloisochi-3a-C), 165.22 (Thiazoloisochi-2-C)

ESI-MS 205.6 (M+H⁺, 100), 410.7 (Dimer+H⁺, 7), 148.6 (30)

5.1.2.10 Synthese der beidseitig rigidisierten Verbindung (62)

(rac)-N⁶-(2-(Indan-2-yl)ethyl)-6,7-dihydro-5H-indeno[5,6-d]thiazol-2,6-diamin (62)

(rac)-2-(Indan-2-yl)-N-(5-nitroindan-2-yl)acetamid (62a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus 2-Indanylessigsäure (0.775 g, 4.40 mmol), CDI (0.785 g, 4.84 mmol), **58c** (0.860 g, 4.00 mmol) und TEA (0.445 g, 4.40 mmol) in abs. THF (30 mL). Die Reaktionszeit betrug 2.5 h. Das gelbe, harzige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 97:3).

Ausbeute 0.304 g (23% d. Th.)

Summenf. C₂₀H₂₀N₂O₃

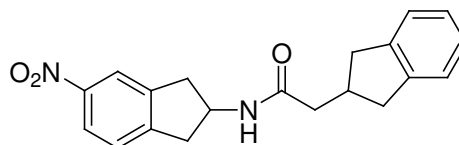
Molmasse 336.38 g/mol

Aussehen Gelbes zähes Öl

R_f-Wert 0.76 (FM 2)

$^1\text{H-NMR}$ $\delta = 2.19$ (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, NHCO-CH₂), 2.49-2.57 (dd, $J_1 = 15.4$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 2H, Ind-1-H, -3-H), 2.63-2.78 (m, 1H, Ind-2-H), 2.81-2.89 (dd, $J_1 = 16.8$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, 2H, Nitroind-1-H, -3-H), 2.93-3.01 (dd, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 2H, Ind-1-H, -3-H), 3.24-3.32 (dd, $J_1 = 16.2$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz, 2H, Nitroind-1-H, -3-H), 4.47-4.56 (m, 1H, Nitroind-2-H), 7.05-7.09 (m, 2H, Ind-5-H, -6-H), 7.14-7.18 (m, 2H, Ind-4-H, -7-H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Nitroind-7-H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Nitroind-6-H), 8.08 (s, 1H, Nitroind-4-H), 8.18 (d, 1H, NHCO)

ESI-MS 337.1 (M+H⁺, 35), 158.7 (100), 130.5 (33)



(rac)-N-(5-Aminoindan-2-yl)-2-(indan-2-yl)acetamid (62b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **62a** (0.290 g, 0.862 mmol) mit Pd/C (0.029 g) in MeOH (40 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 2 h.

Ausbeute 0.240 g (91% d. Th.)

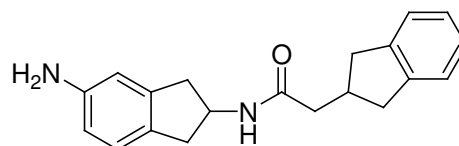
Summenf. C₂₀H₂₂N₂O

Molmasse 306.40 g/mol

Aussehen Beiger Feststoff

R_f-Wert 0.73 (FM 2)

$^1\text{H-NMR}$ $\delta = 2.20$ (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, NHCO-CH₂), 2.49-2.62 (m, 4H, Aminoind-1-H, -3-H, Ind-1-H, -3-H), 2.68-2.80 (m, 1H, Ind-2-H), 2.94-3.05 (m, 4H, Aminoind-1-H, -3-H, Ind-1-H, -3-H), 4.36-4.45 (m, 1H, Aminoind-2-H), 4.86 (s, br, 2H, NH₂), 6.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Aminoind-6-H), 6.42 (s, 1H, Nitroind-4-H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Nitroind-7-H), 7.07-7.11 (m, 2H, Ind-5-H, -6-H), 7.16-7.19 (m, 2H, Ind-4-H, -7-H), 8.07 (d, 1H, NHCO)



MALDI-MS 307.5 (M+H⁺, 100), 329.8 (M+Na⁺, 24)

(rac)-N-(2-Amino-6,7-dihydro-5H-indeno[5,6-d]thiazol-6-yl)-2-(indan-2-yl)acetamid (62c). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **62b** (0.220 g, 0.718 mmol), KSCN (0.349 g, 3.59 mmol) und Brom (0.037 mL, 0.115 g, 0.718 mmol) in Eisessig (20 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.162 g (62% d. Th.)

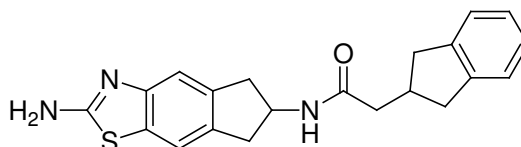
Summenf. C₂₁H₂₁N₃OS

Molmasse 363.48 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

R_f-Wert 0.39 (FM 2)

¹H-NMR δ = 2.20 (d, J = 7.4 Hz, 2H, NHCO-CH₂), 2.49-2.57 (dd, J₁ = 15.4 Hz, J₂ = 6.9 Hz, 2H, Ind-1-H, -3-H), 2.70-2.77 (m, 3H, Ind-2-H, Indenothi-5H, -7-H), 2.93-3.01 (dd, J₁ = 15.4 Hz, J₂ = 7.6 Hz, 2H, Ind-1-H, -3-H), 3.09-3.19 (dd, 2H Indenothi-5-H, -7-H), 4.43-4.52 (m, 1H, Indenothi-6-H), 7.06-7.10 (m, 2H, Ind-5-H, -6-H), 7.14-7.18 (m, 3H, Ind-4-H, -7-H, Indenothi-4-H), 7.29 (s, 2H, Indenothi-NH₂), 7.44 (s, 1H, Indenothi-8-H), 8.13 (d, 1H, NHCO)



MALDI-MS 364.6 (M+H⁺, 100), 386.5 (M+Na⁺, 9)

(rac)-N⁶-(2-(Indan-2-yl)ethyl)-6,7-dihydro-5H-indeno[5,6-d]thiazol-2,6-diamin (62). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode C) aus **62c** (0.150 g, 0.410 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (1.65 mL, 1.65 mmol) in abs. THF (20 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 3.5 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.085 g (59% d. Th.)

Summenf. C₂₁H₂₃N₃S

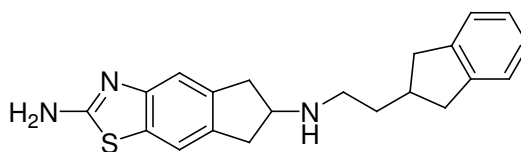
Molmasse 349.49 g/mol

Aussehen Blassgelber Feststoff

Schmelzpt. 189 °C (Zers.)

R_f-Wert 0.40 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.55-1.63 (q, 2H, Ind-CH₂), 1.82 (s, br, 1H, NH), 2.39-2.48 (m, 1H, Ind-2-H), 2.50-2.67 (m, 6H, Ind-1-H, -3-H, NH-CH₂, Indenothi-5-H, -7-H), 2.94-3.07 (m, 4H, Ind-1-H, -3-H, Indenothi-5-H, -7-H), 3.43-3.52 (m, 1H, Indenothi-6-H), 7.05-7.09 (m, 2H, Ind-5-H, -6-H), 7.13-7.17 (m, 3H, Indenothi-4-H, Ind-4-H, -7-H), 7.24 (s, 2H, Indenothi-NH₂), 7.39 (s, 1H, Indenothi-8-H)



CHN ber. C 72.17 H 6.63 N 12.02
gef. C 71.95 H 6.74 N 11.80

¹³C-NMR δ = 35.86 (Ind-CH₂), 37.69 (Ind-2-C), 38.75 (Ind-1-C, -3-C), 39.16 (Indenothi-7-C), 39.48 (Indenothi-5-C), 46.59 (NH-CH₂), 59.98 (Indenothi-6-C), 113.86 (Indenothi-4-C), 116.33 (Indenothi-8-C), 124.17 (Ind-5-C, -6-C), 125.92 (Ind-4-C, -7-C), 128.58 (Indenothi-8a-C), 134.92 (Indenothi-4a-C), 139.70 (Indenothi-7a-C), 143.01 (Ind-3a-C, -7a-C), 151.50 (Indenothi-3a-C), 165.58 (Indenothi-2-C)

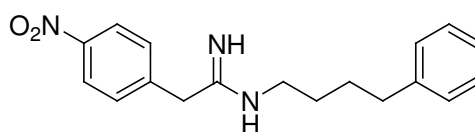
ESI-MS 350.1 (M+H⁺, 100)

5.1.2.11 Synthese der Amidin-Verbindungen (63-64)

2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-(4-phenylbutyl)acetamidin Hydrogenoxalat (63)

2-(4-Nitrophenyl)-N-(4-phenylbutyl)acetamidin (63a)²⁹⁸. In eine auf 0 °C abgekühlte Lösung von 4-Nitrophenylacetonitril (2.14 g, 13.2 mmol) in abs. EtOH (30 mL) wurde unter Eiskühlung für 30 min HCl-Gas eingeleitet, wobei die Temperatur kurzzeitig auf 25 °C anstieg und dann wieder abfiel, und für 1 h bei RT weiter gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit abs. EtOH (20 mL) aufgenommen. Nach Zugabe von TEA (4.0 mL, 2.91 g, 28.8 mmol) und 4-Phenylbutylamin (1.79 g, 12.0 mmol) wurde für 4 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde anschließend unter Vakuum vollständig eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ MeOH, 9:1; 10 cm Säulenfüllhöhe).

Ausbeute 1.88 g (25% d. Th.)
 Summenf. C₁₈H₂₁N₃O₂
 Molmasse 311.38 g/mol
 Aussehen Blassgelber fester Schaum
 R_f-Wert 0.31 (FM 4)

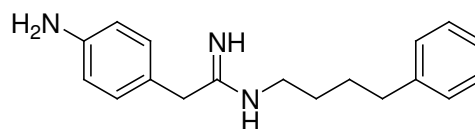


¹H-NMR δ = 1.51 (s, 4H, CH₂-(CH₂)₂-CH₂), 2.48-2.53 (m, 2H, NH-CH₂), 3.24 (s, 2H, NH-(CH₂)₃-CH₂), 3.96 (s, 2H, Phe-CH₂-CNH), 7.10-7.16 (m, 3H, (CH₂)₄-Phe-2-H, -6-H, (CH₂)₄-Phe-4-H), 7.21-7.25 (m, 2H, (CH₂)₄-Phe-3-H, -5-H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 4-Nitrophen-2-H, -6-H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 4-Nitrophen-3-H, -5-H), 8.94 und 9.63 (ss, br, 2H, C=NH₂⁺), 10.23 (s, br, 1H, NH-CH₂)

ESI-MS 311.8 (M+H⁺, 100)

2-(4-Aminophenyl)-N-(4-phenylbutyl)acetamidin (63b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **63a** (0.920 g, 2.95 mmol) mit Pd/C (0.92 g) in MeOH (40 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 2 h.

Ausbeute 0.830 g (100% d. Th.)
 Summenf. C₁₈H₂₃N₃
 Molmasse 281.40 g/mol
 Aussehen Blassgelbgrüner glasartiger Feststoff
 R_f-Wert 0.25 (FM 4)



¹H-NMR δ = 1.50-1.55 (m, 4H, CH₂-(CH₂)₂-CH₂), 2.53 (t, J = 7.0 Hz, 2H, NH-CH₂), 3.21 (s, 2H, NH-(CH₂)₃-CH₂), 3.52 (s, 2H, Phe-CH₂-CNH), 5.09 (s, br, 2H, Phe-NH₂), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 4-Aminophe-3-H, -5-H), 7.07-7.17 (m, 5H, 4-Aminophe-2-H, -6-H, (CH₂)₄-Phe-2-H, -6-H, (CH₂)₄-Phe-4-H), 7.24-7.28 (m, 2H, (CH₂)₄-Phe-3-H, -5-H), 8.69 und 9.22 (ss, br, 2H, C=NH₂⁺), 9.81 (s, br, 1H, NH-CH₂)

ESI-MS 281.9 (M+H⁺, 100)

2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-(4-phenylbutyl)acetamidin Hydrogenoxalat (63). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **63b** (0.800 g, 2.84 mmol), KSCN (1.38 g, 14.2 mmol) und Brom (0.15 mL, 0.454 g, 2.84 mmol) in Eisessig (25 mL). Es wurde mit 1N Natronlauge neutralisiert. Das hellorange-gelbe, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / MeOH, 85:15; 1 cm

Säulenfüllhöhe) und mit Oxalsäure aus abs. EtOH / abs. DEE gefällt. Anschließend wurde das fein verriebene Pulver unter Zusatz von einem Äquivalent Oxalsäure über Nacht bei RT in abs. DEE gerührt, abfiltriert, mit abs. DEE gewaschen, verrieben und getrocknet.

Ausbeute 0.120 g (9% d. Th.)
+ 0.110 g Base (11% d. Th.)

Summenf. $C_{19}H_{22}N_4S \cdot 1.5 C_2H_2O_4$

Molmasse 473.53 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

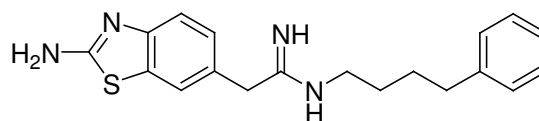
Schmelzpt. 108 °C

R_f-Wert 0.06 (FM 4)

¹H-NMR $\delta = 1.51$ (s, 4H, CH₂-(CH₂)₂-CH₂), 2.48-2.52 (m, 2H, NH-CH₂), 3.22 (s, 2H, Phe-CH₂), 3.71 (s, 2H, Benzothi-CH₂), 7.08-7.30 (m, 7H, Benzothi-5-H, Phe-H, Benzothi-4-H), 7.53 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.65 (s, 1H, Benzothi-7-H), 8.73 und 9.26 (ss, 2H, C=NH₂⁺), 9.80 (s, 1H, CH₂-NH)

¹³C-NMR $\delta = 26.84$ (Phe-CH₂-CH₂), 27.90 (NH-CH₂-CH₂), 34.52 (Phe-CH₂), 37.84 (NH-CH₂), 41.58 (Benzothi-CH₂), 117.67 (Benzothi-4-C), 120.99 (Benzothi-7-C), 125.68 (Benzothi-5-C), 126.12 (Phe-4-C), 126.65 (Benzothi-7a-C), 128.16 (Phe-2-C, -6-C), 128.21 (Phe-3-C, -5-C), 131.28 (Benzothi-6-C), 141.70 (Phe-1-C), 152.24 (Benzothi-3a-C), 163.97 ((COOH)₂), 165.74 (Benzothi-2-C), 166.65 (C=NH)

ESI-MS 338.8 (M+H⁺, 100)



CHN ber. C 55.80 H 5.32 N 11.83

gef. C 56.01 H 5.62 N 12.11

N-(2-(2-Aminobenzothiazol-6-yl)ethyl)-4-phenylbutanamidin Hydrogenoxalat (64)

***N*-(4-Nitrophenethyl)-4-phenylbutanamidin (64a).** Synthese und Aufreinigung erfolgten analog **63a** aus 4-Phenylbuttersäurenitril (1.93 g, 13.3 mmol), TEA (4.0 mL, 2.91 g, 28.8 mmol) und 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (2.45 g, 12.1 mmol) in abs. EtOH (Schritt 1: 30 mL, Schritt 2: 20 mL). Das Rohprodukt wurde 2x säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ MeOH, 85:15, 9:1; 5 bzw. 10 cm Säulenfüllhöhe).

Ausbeute 0.950 g (25% d. Th.)

Summenf. $C_{18}H_{21}N_3O_2$

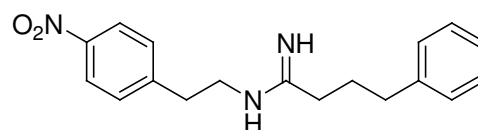
Molmasse 311.38 g/mol

Aussehen Blassgelbes Harz

R_f-Wert 0.23 (FM 4)

¹H-NMR $\delta = 1.78$ -1.86 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.40-2.51 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂), 3.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₂-NHCNH), 3.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂-NHCNH), 7.12-7.19 (m, 3H, (CH₂)₃-Phe-2-H, -6-H, (CH₂)₃-Phe-4-H), 7.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, (CH₂)₃-Phe-3-H, -5-H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 4-Nitrophe-2-H, -6-H), 8.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 4-Nitrophe-3-H, -5-H), 8.91 und 9.29 (ss, 2H, C=NH₂⁺), 9.83 (s, 1H, CH₂-NH)

ESI-MS 311.7 (M+H⁺, 100)



***N*-(4-Aminophenethyl)-4-phenylbutanamidin (64b).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **64a** (0.930 g, 2.99 mmol) mit Pd/C (0.093 g) in MeOH (40 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 1.5 h.

Ausbeute 0.840 g (100% d. Th.)

Summenf. $C_{18}H_{23}N_3$

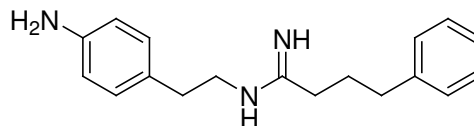
Molmasse 281.40 g/mol

Aussehen Blassbraunes Harz

R_f -Wert 0.16 (FM 4)

1H -NMR $\delta = 1.81$ -1.92 (m, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_2), 2.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $NHCNH$ - CH_2 - $(CH_2)_2$), 2.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $NHCNH$ - $(CH_2)_2$ - CH_2), 2.65 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2 - CH_2 - $NHCNH$), 3.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2 - $NHCNH$), 4.94 (s, br, 2H, Phe- NH_2), 6.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 4-Aminophe-3- H , -5- H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 4-Aminophe-2- H , -6- H), 7.16-7.20 (m, 3H, $(CH_2)_3$ -Phe-2- H , -6- H , $(CH_2)_3$ -Phe-4- H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $(CH_2)_3$ -Phe-3- H , -5- H), 8.68 und 9.20 (ss, 2H, $C=NH_2^+$), 9.65 (s, 1H, CH_2 - NH)

ESI-MS 281.8 ($M+H^+$, 100)



***N*-(2-(2-Aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)ethyl)-4-phenylbutanamidin Hydrogenoxalat (64).**

Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **64b** (0.800 g, 2.84 mmol), KSCN (1.38 g, 14.2 mmol) und Brom (0.15 mL, 0.454 g, 2.84 mmol) in Eisessig (20 mL). Es wurde mit 1N Natronlauge neutralisiert. Das hellgelbe, harzige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / MeOH, 85:15; 1 cm Säulenfüllhöhe) und mit Oxalsäure aus abs. EtOH / abs. DEE gefällt. Da das Produkt beim Umkristallisieren in abs. EtOH ausölte, wurde das Lösungsmittel abdekantiert, wenig abs. DEE zugegeben und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Auf diese Weise wurde ein fester Schaum erhalten, der durch Verreiben zu Pulver verarbeitet werden konnte.

Ausbeute 0.080 g (5% d. Th.)

Summenf. $C_{19}H_{22}N_4S \cdot 2.75 C_2H_2O_4$

Molmasse 586.08 g/mol

Aussehen Blassgelber Feststoff

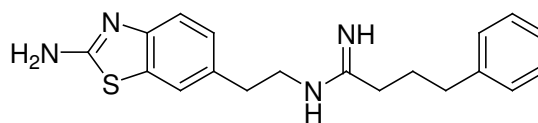
Schmelzpt. 161 °C

R_f -Wert 0.03 (FM 4)

1H -NMR $\delta = 1.80$ -1.85 (m, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_2), 2.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $NHCNH$ - CH_2), 2.48-2.55 (m, 2H, Phe- CH_2), 2.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, Benzothi- CH_2), 3.35-3.44 (m, 2H, Benzothi- CH_2 - CH_2), 7.09-7.30 (m, 7H, Benzothi-5- H , Phe- H , Benzothi-4- H), 7.44 (s, 2H, Benzothi- NH_2), 7.54 (s, 1H, Benzothi-7- H), 8.63 und 9.09 (ss, 2H, $C=NH_2^+$), 9.55 (s, 1H, CH_2 - NH)

^{13}C -NMR $\delta = 28.26$ (CH_2 - CH_2 - CH_2), 32.15 ($NHCNH$ - CH_2), 32.89 (Phe- CH_2), 34.19 (Benzothi- CH_2), 43.22 (Benzothi- CH_2 - CH_2), 117.40 (Benzothi-4- C), 120.88 (Benzothi-7- C), 125.98 (Benzothi-5- C), 126.24 (Phe-4- C), 128.20 (Phe-2- C , -6- C), 128.33 (Phe-3- C , -5- C), 130.57 (Benzothi-7a- C), 130.96 (Benzothi-6- C), 140.74 (Phe-1- C), 151.33 (Benzothi-3a- C), 162.62 ($(COOH)_2$), 166.13 (Benzothi-2- C), 166.87 ($C=NH$)

ESI-MS 338.8 ($M+H^+$, 100)



CHN ber. C 50.21 H 4.73 N 9.56
gef. C 50.04 H 4.93 N 9.76

5.1.2.12 Synthese der Fluoreszenzliganden (65-67)

***N*-(2-(2-(2-(2-Aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)ethylamino)ethyl)-2H-isoindol-1-carbonitril (65)**

***N*¹-(4-Nitrophenyl)ethan-1,2-diamin (65a)**²⁹⁹. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus 4-Nitrophenethylbromid (2.30 g, 10.0 mmol), 1,2-Ethandiamin (2.40 g, 40.0 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (40 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1).

Ausbeute 1.40 g (67% d. Th.)

Summenf. C₁₀H₁₅N₃O₂

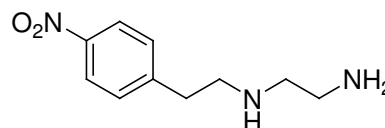
Molmasse 209.24 g/mol

Aussehen Orangefelbes Öl

R_f-Wert 0.74 (FM 3)

¹H-NMR δ = 1.64 (s, br, 3H, NH₂, NH), 2.47-2.56 (m, 4H, CH₂-CH₂-NH₂), 2.74-2.85 [D₆]DMSO (m, 4H, Phe-CH₂-CH₂), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 8.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*)

ESI-MS 209.9 (M+H⁺, 100), 192.8 (M⁺-NH₂, 59)



***N*¹-(4-Aminophenyl)ethan-1,2-diamin (65b)**. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **65a** (1.38 g, 6.60 mmol) mit Pd/C (0.138 g) in MeOH (40 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 1.5 h.

Ausbeute 1.18 g (100% d. Th.)

Summenf. C₁₀H₁₇N₃

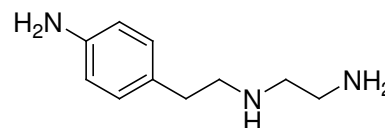
Molmasse 179.26 g/mol

Aussehen Grüngelbes zähes Öl

R_f-Wert 0.34 (FM 4)

¹H-NMR δ = 2.48-2.56 (m, 4H, CH₂-CH₂-NH₂), 2.59-2.65 (m, 4H, Phe-CH₂-CH₂), 6.47 [D₆]DMSO (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*), 6.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*)

ESI-MS 179.9 (M+H⁺, 72), 119.6 (100), 162.8 (16)



***N*¹-(2-(2-Aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)ethyl)ethan-1,2-diamin (65c)**. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **65b** (1.16 g, 6.47 mmol), KSCN (3.14 g, 32.4 mmol) und Brom (0.33 mL, 1.03 g, 6.47 mmol) in Eisessig (30 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 85:15).

Ausbeute 1.35 g (88% d. Th.)

Summenf. C₁₁H₁₆N₄S

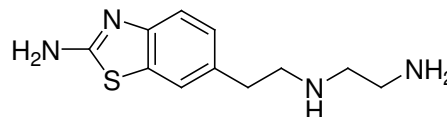
Molmasse 236.34 g/mol

Aussehen Blassgelbes Harz

R_f-Wert 0.20 (FM 4)

¹H-NMR δ = 2.59-2.61 (m, 2H, CH₂-NH₂), 2.65-2.71 (m, 6H, CH₂-CH₂-NH₂, Benzothi-CH₂-CH₂), 7.02-7.05 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-*H*), 7.34 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.48 (d, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*)

ESI-MS 237.0 (M+H⁺, 100), 176.7 (Aminobenzothiazolyethyl⁺, 45), 219.9 (M⁺-NH₂, 28)



2-(2-(2-(2-Aminobenzo[*d*]thiazol-6-yl)ethylamino)ethyl)-2*H*-isoindol-1-carbonitril (65)³⁰⁰. In einem Braunglas-Rundkolben wurde **65c** (0.700 g, 2.96 mmol) in MeOH (30

mL) gelöst und nacheinander mit $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (0.596 g, 2.96 mmol), NaCN (0.145 g, 2.96 mmol) und *o*-Phthaldialdehyd (0.397 g, 2.96 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde in Argonatmosphäre für 5 h bei RT gerührt und anschließend auf Eis gegossen. Nachdem der pH-Wert mit 1N Natronlauge auf 12 gestellt wurde, wurde für 30 min weiter gerührt und der entstandene Niederschlag abfiltriert und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Das so erhaltene braune, klebrigste Rohprodukt wurde 2x säulenchromatographisch gereinigt (FM 1: DCM / NH_3 -ges. MeOH, 95:5; FM 2: DCM / MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.410 g (38% d. Th.)

Summenf. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$

Molmasse 361.46 g/mol

Aussehen Hellgelber Feststoff

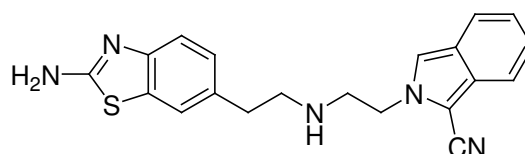
Schmelzpt. 119 °C (Zers.)

R_f -Wert 0.41 (FM 2)

$^1\text{H-NMR}$ $\delta = 1.81$ (s, br, 1H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 2.64-2.72 (m, 4H, Benzothi- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, Isoind- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 4.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, Isoind- CH_2), 6.96-6.99 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.07 (t, $J = 6.9$ Hz und 8.1 Hz, 1H, Isoind-6-*H*), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Benzothi-4-*H*), 7.23 (t, $J = 8.3$ Hz und 6.9 Hz, 1H, Isoind-5-*H*), 7.33 (s, 2H, Benzothi- NH_2), 7.41 (d, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Isoind-4-*H*), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Isoind-7-*H*), 7.76 (s, 1H, Isoind-3-*H*)

$^{13}\text{C-NMR}$ $\delta = 35.52$ (Benzothi- CH_2), 49.33 (Isoind- CH_2), 49.80 (Isoind- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 50.70 (Benzothi- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 91.95 (Isoind-1-*C*), 114.37 (Isoind-CN), 117.08 (Isoind-3-*C*), 117.32 (Benzothi-4-*C*), 120.55 (Benzothi-7-*C*), 121.18 (Isoind-7-*C*), 121.45 (Isoind-4-*C*), 121.93 (Isoind-6-*C*), 123.35 (Isoind-7a-*C*), 125.13 (Isoind-5-*C*), 126.09 (Benzothi-5-*C*), 130.78 (Isoind-3a-*C*), 130.92 (Benzothi-7a-*C*), 132.93 (Benzothi-6-*C*), 151.01 (Benzothi-3a-*C*), 165.79 (Benzothi-2-*C*)

ESI-MS 362.3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100)



CHN ber. C 66.46 H 5.30 N 19.37
gef. C 66.18 H 5.45 N 19.30

2-(3-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethylamino)propyl)-2H-isoindol-1-carbonitril (66)

N^1 -(4-Nitrophenethyl)propan-1,3-diamin (66a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus 4-Nitrophenethylbromid (2.30 g, 10.0 mmol), 1,3-Propandiamin (2.97 g, 40.0 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (40 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH_3 -ges. MeOH, 9:1).

Ausbeute 1.66 g (74% d. Th.)

Summenf. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$

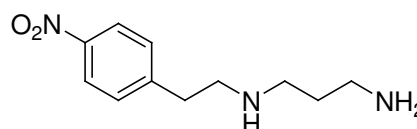
Molmasse 223.27 g/mol

Aussehen Gelbes Öl

R_f -Wert 0.53 (FM 3)

$^1\text{H-NMR}$ $\delta = 1.38$ -1.48 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.61 (s, br, 3H, NH_2 , NH), 2.49-2.55 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.71-2.76 (m, 2H, Phe- CH_2), 2.79-2.84 (m, 2H, Phe- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 8.10-8.13 (m, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*)

ESI-MS 223.9 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 206.8 (M^+-NH_2 , 27)



***N*¹-(4-Aminophenethyl)propan-1,3-diamin (66b).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **66a** (1.62 g, 7.26 mmol) mit Pd/C (0.162 g) in MeOH (40 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 1.5 h.

Ausbeute 1.40 g (100% d. Th.)

Summenf. C₁₁H₁₉N₃

Molmasse 193.29 g/mol

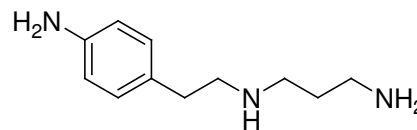
Aussehen Farbloses zähes Öl

R_f-Wert 0.34 (FM 3)

¹H-NMR δ = 1.44-1.53 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.47-2.56 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂),

[D₆]DMSO 2.59-2.64 (m, 4H, Phe-CH₂-CH₂), 6.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*)

ESI-MS 193.9 (M+H⁺, 100), 119.6 (65)



***N*¹-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)propan-1,3-diamin (66c).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **66b** (1.35 g, 6.98 mmol), KSCN (3.39 g, 34.9 mmol) und Brom (0.36 mL, 1.12 g, 6.98 mmol) in Eisessig (30 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 85:15).

Ausbeute 1.44 g (82% d. Th.)

Summenf. C₁₂H₁₈N₄S

Molmasse 250.36 g/mol

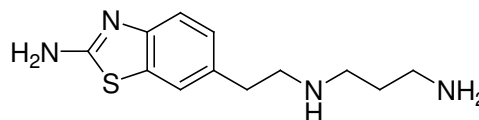
Aussehen Blassgelber klebriger Feststoff

R_f-Wert 0.08 (FM 4)

¹H-NMR δ = 1.44-1.53 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.53-2.64 (m, 4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂),

[D₆]DMSO 2.69 (s, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂), 7.01-7.05 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-*H*), 7.34 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.47 (d, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*)

ESI-MS 250.9 (M+H⁺, 100), 176.8 (Aminobenzothiazolyethyl⁺, 18), 233.9 (M⁺-NH₂, 11)



2-(3-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethylamino)propyl)-2*H*-isoindol-1-carbonitril (66). Synthese und Aufreinigung erfolgten analog **65** aus **66c** (0.960 g, 3.83 mmol), Na₂B₄O₇ (0.768 g, 3.83 mmol), NaCN (0.192 g, 3.83 mmol) und *o*-Phthaldialdehyd (0.514 g, 3.83 mmol) in MeOH (30 mL). Das hellgrüne, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.110 g (7% d. Th.)

Summenf. C₂₁H₂₁N₅S · 0.75 H₂O

Molmasse 389.01 g/mol

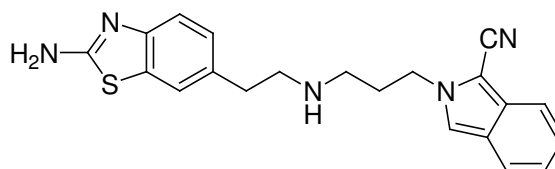
Aussehen Hellbeiger Feststoff

Schmelzpt. 126 °C

R_f-Wert 0.47 (FM 2)

CHN ber. C 64.84 H 5.83 N 18.00

gef. C 64.47 H 6.02 N 17.62



¹H-NMR δ = 1.78 (s, br, 1H, CH₂-NH), 1.95-2.02 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.46-2.50 (t, [D₆]DMSO J = 6.8 Hz, 2H, NH-CH₂-(CH₂)₂), 2.68 (s, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.33 (s, br, H₂O), 4.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H, Isoind-CH₂), 7.00-7.04 (dd, ³ J = 8.2 Hz, ⁴ J = 1.5 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Isoind-6-*H*), 7.20-7.25 (m, 2H, Benzothi-4-*H*, Isoind-5-*H*), 7.33 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.45 (d, ⁴ J = 1.3 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Isoind-4-*H*), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Isoind-7-*H*), 7.76 (s, 1H, Isoind-3-*H*)

¹³C-NMR δ = 30.73 (CH₂-CH₂-CH₂), 35.63 (Benzothi-CH₂), 45.62 (Isoind-CH₂), 47.87 (NH-CH₂-(CH₂)₂), 51.17 (Benzothi-CH₂-CH₂), 91.60 (Isoind-1-*C*), 114.19 (Isoind-CN), 117.09 (Isoind-3-*C*), 117.36 (Benzothi-4-*C*), 120.53 (Benzothi-7-*C*), 121.20 (Isoind-4-*C*, -7-*C*), 122.33 (Isoind-6-*C*), 123.31 (Isoind-7a-*C*), 125.22 (Isoind-5-*C*), 126.08 (Benzothi-5-*C*), 130.83 (Isoind-3a-*C*), 130.87 (Benzothi-7a-*C*), 133.07 (Benzothi-6-*C*), 150.95 (Benzothi-3a-*C*), 165.73 (Benzothi-2-*C*)

ESI-MS 376.0 (M+H⁺, 100), 176.8 (Aminobenzothiazolyethyl⁺, 10)

2-(4-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethylamino)butyl)-2H-isoindol-1-carbonitril (67)

N¹-(4-Nitrophenethyl)butan-1,4-diamin (67a)³⁰¹. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus 4-Nitrophenethylbromid (2.30 g, 10.0 mmol), 1,4-Butandiamin (3.53 g, 40.0 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (40 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 9:1).

Ausbeute 1.98 g (83% d. Th.)

Summenf. C₁₂H₁₉N₃O₂

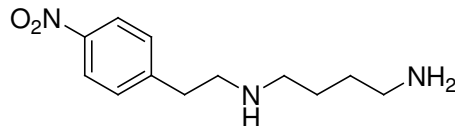
Molmasse 237.30 g/mol

Aussehen Gelbes Öl

R_f-Wert 0.37 (FM 3)

¹H-NMR δ = 1.28-1.39 (m, 4H, CH₂-(CH₂)₂-CH₂), 2.45-2.50 (m, 4H, CH₂-(CH₂)₂-CH₂), [D₆]DMSO 2.72-2.77 (m, 2H, Phe-CH₂), 2.80-2.85 (m, 2H, Phe-CH₂-CH₂), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*)

ESI-MS 238.1 (M+H⁺, 100), 475.2 (Dimer+H⁺, 16), 221.0 (M⁺-NH₂, 10)



N¹-(4-Aminophenethyl)butan-1,4-diamin (67b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **67a** (1.97 g, 8.30 mmol) mit Pd/C (0.197 g) in MeOH (50 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 2 h.

Ausbeute 1.72 g (100% d. Th.)

Summenf. C₁₂H₂₁N₃

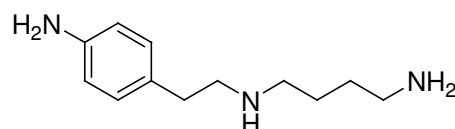
Molmasse 207.32 g/mol

Aussehen Farbloses zähes Öl

R_f-Wert 0.16 (FM 3)

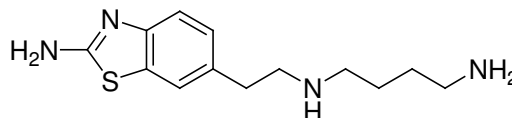
¹H-NMR δ = 1.35-1.40 (m, 4H, CH₂-(CH₂)₂-CH₂), 2.45-2.56 (m, 6H, CH₂-(CH₂)₂-CH₂, Phe-CH₂), 2.59-2.64 (m, 2H, Phe-CH₂-CH₂), 6.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*)

ESI-MS 208.1 (M+H⁺, 100), 191.0 (M⁺-NH₂, 11)



***N*¹-(2-(2-Aminobenzothiazol-6-yl)ethyl)butan-1,4-diamin (67c).** Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **67b** (1.70 g, 8.20 mmol), KSCN (3.98 g, 41.0 mmol) und Brom (0.42 mL, 1.31 g, 8.20 mmol) in Eisessig (40 mL). Das Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

Ausbeute 1.67 g (77% d. Th.)
 Summenf. C₁₃H₂₀N₄S
 Molmasse 264.39 g/mol
 Aussehen Blassgelbes trübes Harz
 R_f-Wert 0.25 (FM 4)

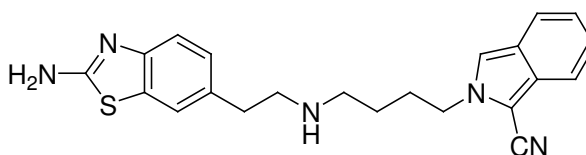


¹H-NMR δ = 1.41-1.49 (m, 4H, CH₂-(CH₂)₂-CH₂), 2.48-2.54 (m, 2H, NH-CH₂-(CH₂)₃), [D₆]DMSO 2.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂-NH₂), 2.70-2.75 (m, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂), 7.01-7.05 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-*H*), 7.34 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.47 (d, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*)

ESI-MS 265.0 (M+H⁺, 100), 248.0 (M⁺-NH₂, 6)

2-(4-(2-(2-Aminobenzothiazol-6-yl)ethylamino)butyl)-2*H*-isoindol-1-carbonitril (67). Synthese und Aufreinigung erfolgten analog **65** aus **67c** (0.525 g, 1.98 mmol), Na₂B₄O₇ (0.398 g, 1.98 mmol), NaCN (0.097 g, 1.98 mmol) und *o*-Phthaldialdehyd (0.266 g, 1.98 mmol) in MeOH (30 mL). Das beige, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.084 g (11% d. Th.)
 Summenf. C₂₂H₂₃N₅S
 Molmasse 389.52 g/mol
 Aussehen Hellbeiger Feststoff
 Schmelzpt. 150 °C (Zers.)
 R_f-Wert 0.42 (FM 2)



CHN ber. C 67.84 H 5.95 N 17.98
 gef. C 67.65 H 6.03 N 17.74

¹H-NMR δ = 1.28-1.38 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂), 1.60 (s, br, 1H, CH₂-NH), 1.84-1.95 (m, 2H, NH-(CH₂)₂-CH₂), 2.49-2.54 (m, 2H, NH-CH₂-(CH₂)₃), 2.65 (s, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂), 4.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, Isoind-CH₂), 6.98-7.01 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Isoind-6-*H*), 7.19-7.26 (m, 2H, Benzothi-4-*H*, Isoind-5-*H*), 7.33 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.43 (d, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Isoind-4-*H*), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Isoind-7-*H*), 7.85 (s, 1H, Isoind-3-*H*)

¹³C-NMR δ = 26.24 (NH-(CH₂)₂-CH₂), 28.47 (NH-CH₂-CH₂-CH₂), 35.59 (Benzothi-CH₂), 48.32 (Isoind-CH₂), 49.65 (NH-CH₂-(CH₂)₃), 51.29 (Benzothi-CH₂-CH₂), 91.58 (Isoind-1-C), 114.25 (Isoind-CN), 117.08 (Isoind-3-C), 117.33 (Benzothi-4-C), 120.45 (Benzothi-7-C), 121.09 (Isoind-7-C), 121.19 (Isoind-4-C), 122.03 (Isoind-6-C), 123.39 (Isoind-7a-C), 125.20 (Isoind-5-C), 125.98 (Benzothi-5-C), 130.85 (Isoind-3a-C), 130.91 (Benzothi-7a-C), 133.14 (Benzothi-6-C), 150.96 (Benzothi-3a-C), 165.73 (Benzothi-2-C)

ESI-MS 390.0 (M+H⁺, 100)

5.1.2.13 Synthese der Ether-Verbindungen (68-83)

5.1.2.13.1 Naphthyloxy-Derivate (68-69)

6-(2-(2-(Naphthalen-2-yloxy)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (68)

2-(Naphthalen-2-yloxy)-N-(4-nitrophenethyl)acetamid (68a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus (2-Naphthoxy)essigsäure (1.33 g, 6.60 mmol), CDI (1.18 g, 7.26 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.22 g, 6.00 mmol) und TEA (0.668 g, 6.60 mmol) in abs. THF (30 mL). Die Reaktionszeit betrug 1.5 h.

Ausbeute 2.03 g (97% d. Th.)

Summenf. C₂₀H₁₈N₂O₄

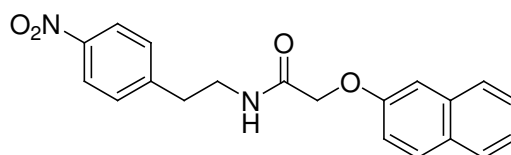
Molmasse 350.37 g/mol

Aussehen Hellgelbgrüner Feststoff

R_f-Wert 0.87 (FM 2)

¹H-NMR δ = 2.93 (t, 2H, Phe-CH₂), 3.43-3.51 (q, 2H, CH₂-NHCO), 4.59 (s, 2H, NHCO-CH₂), 7.22-7.28 (m, 2H, Naph-3-H, Naph-1-H), 7.34-7.47 (m, 4H, Naph-6-H, -7-H, Phe-2-H, -6-H), 7.74 (d, 1H, Naph-8-H), 7.84-7.88 (m, 2H, Naph-4-H, -5-H), 8.05 (d, 2H, Phe-3-H, -5-H), 8.26 (t, 1H, NHCO)

ESI-MS 351.0 (M+H⁺, 100), 700.9 (Dimer+H⁺, 25), 189.6 (34), 133.5 (15), 130.5 (11), 434.8 (11)



N-(4-Aminophenethyl)-2-(naphthalen-2-yloxy)acetamid (68b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **68a** (2.00 g, 5.71 mmol) mit Pd/C (0.200 g) in MeOH (40 mL) bei 2 bar Wasserstoffdruck für 2 h.

Ausbeute 1.77 g (97% d. Th.)

Summenf. C₂₀H₂₀N₂O₂

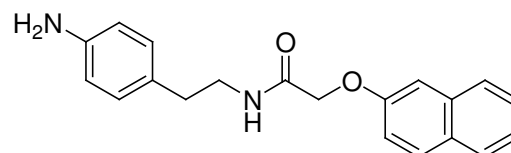
Molmasse 320.38 g/mol

Aussehen Hellgelber Feststoff

R_f-Wert 0.67 (FM 2)

¹H-NMR δ = 2.59 (t, 2H, Phe-CH₂), 3.26-3.34 (q, 2H, CH₂-NHCO), 4.61 (s, 2H, NHCO-CH₂), 4.94 (s, br, 2H, NH₂), 6.49 (d, 2H, Phe-3-H, -5-H), 6.86 (d, 2H, Phe-2-H, -6-H), 7.24-7.30 (m, 2H, Naph-3-H, Naph-1-H), 7.33-7.41 (t, 1H, Naph-6-H), 7.43-7.52 (t, 1H, Naph-7-H), 7.78-7.89 (m, 3H, Naph-8-H, Naph-4-H, -5-H), 8.16 (t, 1H, NHCO)

MALDI-MS 320.8 (M+H⁺, 100), 342.6 (M+Na⁺, 42), 638.2 (34), 569.6 (17)



N-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-2-(naphthalen-2-yloxy)acetamid (68c). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **68b** (1.75 g, 5.46 mmol), KSCN (2.65 g, 27.3 mmol) und Brom (0.28 mL, 0.872 g, 5.46 mmol) in Eisessig (30 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.990 g (48% d. Th.)

Summenf. $C_{21}H_{19}N_3O_2S$

Molmasse 377.46 g/mol

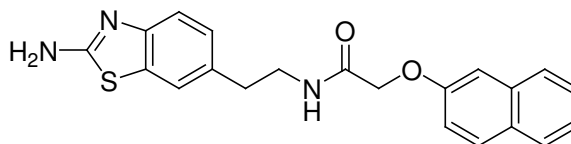
Aussehen Hellgelber Feststoff

R_f -Wert 0.36 (FM 2)

1H -NMR $\delta = 2.78$ (t, 2H, Benzothi- CH_2), 3.35-3.44 (m, 2H, CH_2 -NHCO), 4.60 (s, 2H, NHCO- CH_2), 7.03 (dd, 1H, Benzothi-5- H), 7.20-7.32 (m, 3H, Benzothi-4- H , Naph-3- H , Naph-1- H), 7.32-7.49 (t, 5H, Benzothi-NH $_2$, Naph-6- H , -7- H , Benzothi-7- H), 7.76-7.88 (m, 3H, Naph-8- H , Naph-4- H , -5- H), 8.23 (t, 1H, NHCO)

MALDI-MS 378.0 (M+H $^+$, 100), 400.2 (M+Na $^+$, 31)

MS



6-(2-(2-(Naphthalen-2-yloxy)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (68). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode C) aus **68c** (0.750 g, 1.99 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (7.95 mL, 7.95 mmol) in abs. THF (25 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 4 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH $_3$ -ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.410 g (56% d. Th.)

Summenf. $C_{21}H_{21}N_3OS \cdot 0.25 H_2O$

Molmasse 367.99 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

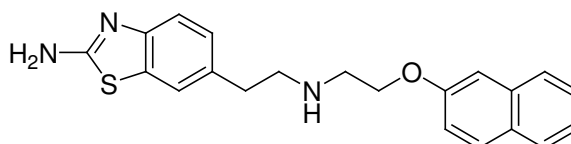
Schmelzpt. 144 °C

R_f -Wert 0.52 (FM 2)

1H -NMR $\delta = 1.78$ (s, br, 1H, CH_2 -NH), 2.73 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, Benzothi- CH_2), 2.82 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, Benzothi- CH_2 - CH_2), 2.95 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2 - CH_2 -O), 3.35 (s, br, H_2O), 4.11 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2 -O), 7.04 (dd, 1H, Benzothi-5- H), 7.12 (d, 1H, Naph-3- H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Benzothi-4- H), 7.29-7.32 (m, 2H, Naph-1- H , -6- H), 7.36 (s, 2H, Benzothi-NH $_2$), 7.45 (t, 1H, Naph-7- H), 7.49 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, Benzothi-7- H), 7.76-7.81 (m, 3H, Naph-8- H , Naph-4- H , -5- H)

^{13}C -NMR $\delta = 35.67$ (Benzothi- CH_2), 48.02 (CH_2 - CH_2 -O), 51.34 (Benzothi- CH_2 - CH_2), 67.52 (CH_2 -O), 106.66 (Naph-1-C), 117.41 (Benzothi-4-C), 118.70 (Naph-3-C), 120.62 (Benzothi-7-C), 123.49 (Naph-6-C), 126.13 (Benzothi-5-C), 126.32 (Naph-7-C), 126.65 (Naph-8-C), 127.46 (Naph-5-C), 128.41 (Naph-4a-C), 129.21 (Naph-4-C), 130.98 (Benzothi-7a-C), 133.06 (Benzothi-6-C), 134.26 (Naph-8a-C), 151.06 (Benzothi-3a-C), 156.46 (Naph-2-C), 165.82 (Benzothi-2-C)

ESI-MS 364.0 (M+H $^+$, 100), 727.1 (Dimer+H $^+$, 10)



CHN ber. C 68.54 H 5.89 N 11.42
gef. C 68.55 H 5.84 N 11.31

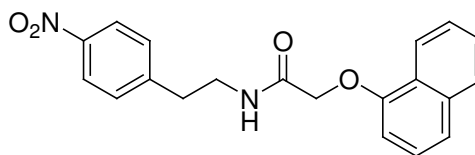
6-(2-(2-(Naphthalen-1-yloxy)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (69)

2-(Naphthalen-1-yloxy)-N-(4-nitrophenethyl)acetamid (69a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.1 (Methode A) aus (1-Naphthoxy)essigsäure (1.28 g, 6.34 mmol), CDI (1.13 g, 6.97 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.17 g, 5.77 mmol) und TEA (0.642 g, 6.34 mmol) in abs. THF (30 mL). Die Reaktionszeit betrug 2 h.

Ausbeute 1.92 g (95% d. Th.)
 Summenf. $C_{20}H_{18}N_2O_4$
 Molmasse 350.37 g/mol
 Aussehen Orangefarbener Feststoff
 R_f -Wert 0.84 (FM 2)

1H -NMR $\delta = 2.93$ (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, Phe- CH_2), 3.45-3.52 (q, 2H, CH_2 -NHCO), 4.64 (s, 2H, NHCO- CH_2), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Naph-2- H), 7.35-7.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Naph-3- H), 7.45-7.55 (m, 5H, Naph-4- H , Phe-2- H , -6- H , Naph-6- H , -7- H), 7.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, Naph-5- H), 8.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Phe-3- H , -5- H), 8.22 (t, 1H, NHCO), 8.28 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Naph-8- H)

ESI-MS 350.8 ($M+H^+$, 100), 700.9 (Dimer+ H^+ , 25), 260.8 (32), 363.8 (18), 130.6 (14), 154.5 (14), 176.5 (13), 524.9 (13), 434.8 (12), 190.4 (11)

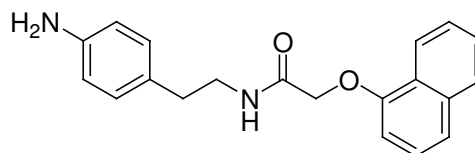


N-(4-Aminophenethyl)-2-(naphthalen-1-yloxy)acetamid (69b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode A) aus **69a** (1.90 g, 5.42 mmol) mit Pd/C (0.190 g) in MeOH (50 mL) bei 3 bar Wasserstoffdruck für 2 h.

Ausbeute 1.73 g (100% d. Th.)
 Summenf. $C_{20}H_{20}N_2O_2$
 Molmasse 320.38 g/mol
 Aussehen Gelbes Harz
 R_f -Wert 0.70 (FM 2)

1H -NMR $\delta = 2.61$ (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, Phe- CH_2), 3.30-3.37 (q, 2H, CH_2 -NHCO), 4.64 (s, 2H, NHCO- CH_2), 6.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Phe-3- H , -5- H), 6.86-6.89 (m, 3H, Naph-2- H , Phe-2- H , -6- H), 7.35-7.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Naph-3- H), 7.47-7.54 (m, 3H, Naph-4- H , -6- H , -7- H), 7.86-7.89 (m, 1H, Naph-5- H), 8.09 (t, 1H, NHCO), 8.27-8.31 (m, 1H, Naph-8- H)

ESI-MS 320.8 ($M+H^+$, 100), 641.0 (Dimer+ H^+ , 9)

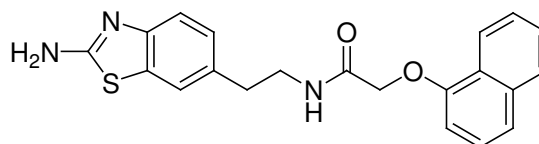


N-(2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)ethyl)-2-(naphthalen-1-yloxy)acetamid (69c). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **69b** (1.70 g, 5.30 mmol), KSCN (2.58 g, 26.5 mmol) und Brom (0.27 mL, 0.848 g, 5.30 mmol) in Eisessig (30 mL). Das hellgelbe, harzige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH_3 -ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 1.18 g (59% d. Th.)
 Summenf. $C_{21}H_{19}N_3O_2S$
 Molmasse 377.46 g/mol
 Aussehen Hellgelber Feststoff
 R_f -Wert 0.45 (FM 2)

1H -NMR $\delta = 2.79$ (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, Benzothi- CH_2), 3.39-3.46 (q, 2H, CH_2 -NHCO), 4.65 (s, 2H, NHCO- CH_2), 6.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Naph-2- H), 7.04 (dd, 1H, Benzothi-5- H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Benzothi-4- H), 7.34-7.40 (m, 3H, Benzothi- NH_2 , Naph-3- H), 7.49-7.54 (m, 4H, Benzothi-7- H , Naph-4- H , -6- H , -7- H), 7.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Naph-5- H), 8.17 (t, 1H, NHCO), 8.27 (d, 1H, Naph-8- H)

ESI-MS 377.8 ($M+H^+$, 100)



6-(2-(2-(Naphthalen-1-yloxy)ethylamino)ethyl)benzo[*d*]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (69). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.4 (Methode C) aus **69c** (1.15 g, 3.04 mmol) und 1M Boran-THF-Komplex-Lösung (12.2 mL, 12.2 mmol) in abs. THF (25 mL). Die Reaktionszeit bei Siedetemperatur betrug 4 h. Als Extraktionsmittel wurde EE verwendet. Das hellgelbe, feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5), mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol / abs. Acetonitril gefällt und in abs. Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute 0.160 g (10% d. Th.)
+ 0.280 g Base (25% d. Th.)

Summenf. C₂₁H₂₁N₃OS · 1.75 C₂H₂O₄

Molmasse 521.05 g/mol

Aussehen Hellgelber Feststoff

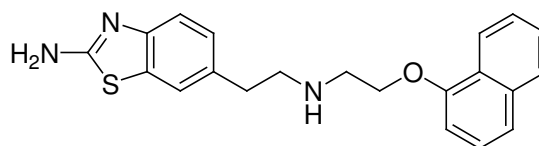
Schmelzp. 213 °C

R_f-Wert 0.57 (FM 2)

¹H-NMR δ = 3.01 (t, 2H, Benzothi-CH₂), 3.30-3.40 (m, 2H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.54 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 4.44 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H, CH₂-O), 6.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, Naph-2-*H*), 7.11 (d, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Benzothi-4-*H*), 7.42-7.56 (m, 7H, Benzothi-NH₂, Naph-3-*H*, Benzothi-7-*H*, Naph-4-*H*, -6-*H*, -7-*H*), 7.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, Naph-5-*H*), 8.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Naph-8-*H*), 9.10 (s, br, 2H, NH₂⁺)

¹³C-NMR δ = 31.26 (Benzothi-CH₂), 45.93 (CH₂-CH₂-O), 48.52 (Benzothi-CH₂-CH₂), 63.73 (CH₂-O), 105.30 (Naph-2-*C*), 117.66 (Benzothi-4-*C*), 120.57 (Benzothi-7-*C*), 120.75 (Naph-4-*C*), 122.16 (Naph-8-*C*), 124.73 (Naph-8a-*C*), 125.19 (Naph-7-*C*), 126.06 (Naph-3-*C*), 126.09 (Benzothi-5-*C*), 126.54 (Naph-6-*C*), 127.33 (Naph-5-*C*), 129.65 (Naph-4a-*C*), 131.24 (Benzothi-7a-*C*), 133.98 (Benzothi-6-*C*), 151.65 (Benzothi-3a-*C*), 153.35 (Naph-1-*C*), 163.37 ((COOH)₂), 166.27 (Benzothi-2-*C*)

ESI-MS 364.0 (M+H⁺, 100), 718.0 (Dimer+H⁺, 11)



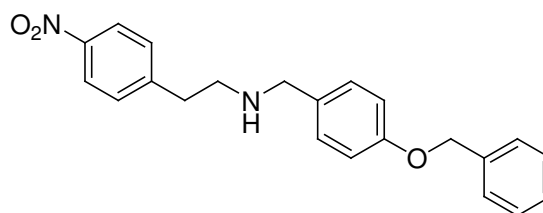
CHN ber. C 56.48 H 4.74 N 8.06
gef. C 56.42 H 4.99 N 7.74

5.1.2.13.2 Benzyloxybenzyl-Derivat (70)

6-(2-(4-(Benzyloxy)benzylamino)ethyl)benzo[*d*]thiazol-2-amin (70)

N-(4-(Benzyloxy)benzyl)-2-(4-nitrophenyl)ethanamin (70a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.6 (Methode A) aus 4-Benzyloxybenzaldehyd (1.06 g, 5.00 mmol), 4-Nitrophenethylaminhydrochlorid (1.01 g, 5.00 mmol), TEA (0.759 g, 7.50 mmol) und NaBH₄ (0.302 g, 8.00 mmol) in abs. MeOH (30 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 1.52 g (84% d. Th.)
 Summenf. $C_{22}H_{22}N_2O_3$
 Molmasse 362.42 g/mol
 Aussehen Gelber Feststoff
 R_f -Wert 0.92 (FM 2)

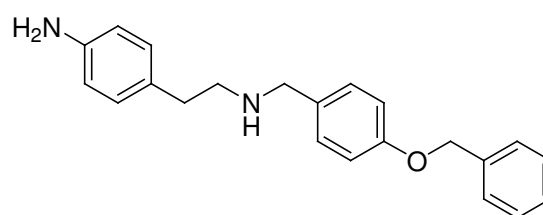


1H -NMR $\delta = 2.04$ (s, br, 1H, NH), 2.73 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 4-Nitrophe- CH_2), 2.84 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 4-Nitrophe- CH_2-CH_2), 3.62 (s, 2H, NH- CH_2 -Phe), 5.06 (s, 2H, O- CH_2), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, NH- CH_2 -Phe-3- H , -5- H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, NH- CH_2 -Phe-2- H , -6- H), 7.33-7.44 (m, 5H, O- CH_2 -Phe- H), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 4-Nitrophe-2- H , -6- H), 8.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 4-Nitrophe-3- H , -5- H)

ESI-MS 363.0 ($M+H^+$, 49), 196.8 (Benzyloxybenzyl $^+$, 100), 725.3 (Dimer+ H^+ , 7)

4-(2-(4-(Benzyloxy)benzylamino)ethyl)benzenamin (70b). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.2 (Methode B) aus **70a** (0.600 g, 1.66 mmol) und $FeSO_4 \cdot H_2O$ (8.60 g, 56.8 mmol) in einer Mischung aus konz. Ammoniak-Lösung (40 mL), Wasser (40 mL) und EtOH (30 mL).

Ausbeute 0.425 g (77% d. Th.)
 Summenf. $C_{22}H_{24}N_2O$
 Molmasse 332.44 g/mol
 Aussehen Hellgelbbraunes Öl
 R_f -Wert 0.78 (FM 2)

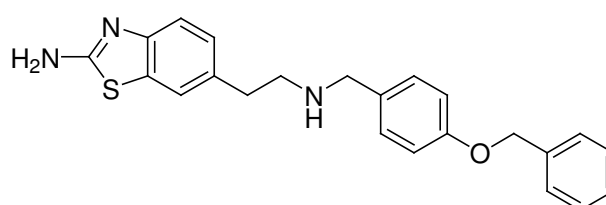


1H -NMR $\delta = 1.81$ (s, br, 1H, NH), 2.48-2.51 (m, 2H, 4-Aminophe- CH_2), 2.57-2.62 (m, 2H, 4-Aminophe- CH_2-CH_2), 3.60 (s, 2H, NH- CH_2 -Phe), 4.80 (s, 2H, NH_2), 5.06 (s, 2H, O- CH_2), 6.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 4-Aminophe-3- H , -5- H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 4-Aminophe-2- H , -6- H), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, NH- CH_2 -Phe-3- H , -5- H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, NH- CH_2 -Phe-2- H , -6- H), 7.33-7.45 (m, 5H, O- CH_2 -Phe- H)

ESI-MS 332.9 ($M+H^+$, 100), 196.7 (Benzyloxybenzyl $^+$, 29), 665.4 (Dimer+ H^+ , 7)

6-(2-(4-(Benzyloxy)benzylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (70). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.3 aus **70b** (0.400 g, 1.20 mmol), KSCN (0.583 g, 6.00 mmol) und Brom (0.06 mL, 0.192 g, 1.20 mmol) in Eisessig (30 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH_3 -ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.275 g (59% d. Th.)
 Summenf. $C_{23}H_{23}N_3OS$
 Molmasse 389.51 g/mol
 Aussehen Blossgelber Feststoff
 Schmelzpt. 126 °C
 R_f -Wert 0.41 (FM 2)
 CHN ber. C 70.92 H 5.95 N 10.79
 gef. C 71.18 H 6.09 N 10.77



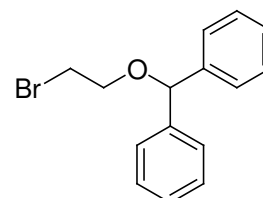
¹H-NMR	$\delta = 1.94$ (s, br, 1H, CH ₂ -NH), 2.69 (s, 4H, Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 3.62 (s, 2H, NH-CH ₂ -Phe), 5.06 (s, 2H, O-CH ₂), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, NH-CH ₂ -Phe-3-H, -5-H), 7.00-7.03 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.18-7.23 (m, 3H, NH-CH ₂ -Phe-2-H, -6-H, Benzothi-4-H), 7.31-7.45 (m, 8H, O-CH ₂ -Phe-H, Benzothi-NH ₂ , Benzothi-7-H)
¹³C-NMR	$\delta = 35.54$ (Benzothi-CH ₂), 50.62 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂), 52.24 (NH-CH ₂ -Phe), 69.09 (O-CH ₂), 114.35 (NH-CH ₂ -Phe-3-C, -5-C), 117.36 (Benzothi-4-C), 120.51 (Benzothi-7-C), 126.03 (Benzothi-5-C), 127.57 (O-CH ₂ -Phe-2-C, -6-C), 127.69 (O-CH ₂ -Phe-4-C), 128.35 (NH-CH ₂ -Phe-2-C, -6-C), 129.02 (O-CH ₂ -Phe-3-C, -5-C), 130.92 (Benzothi-7a-C), 133.10 (Benzothi-6-C), 133.14 (NH-CH ₂ -Phe-1-C), 137.20 (O-CH ₂ -Phe-1-C), 150.99 (Benzothi-3a-C), 157.01 (NH-CH ₂ -Phe-4-C), 165.77 (Benzothi-2-C)
ESI-MS	389.9 (M+H ⁺ , 100), 196.6 (Benzyloxybenzyl ⁺ , 33),

5.1.2.13.3 Benzhydryloxy-Derivat (71)

6-(2-(2-(Benzhydryloxy)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (71)

((2-Bromethoxy)methylen)dibenzen (71a)²⁵⁴. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.7 (Methode A) aus Diphenylcarbinol (0.921 g, 5.00 mmol), 2-Bromethanol (3.75 g, 30.0 mmol) und konz. Schwefelsäure (0.25 mL) in Toluol (20 mL). Die Reaktionszeit betrug 1 h bei 80 – 90 °C. Das orangefarbene, ölige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: *n*-Hexan / EE, 97:3).

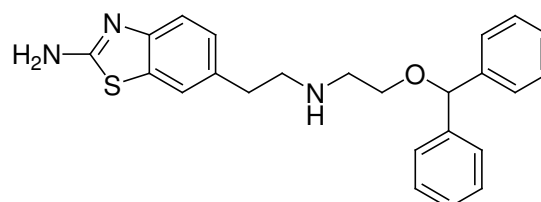
Ausbeute	0.470 g (32% d. Th.)
Summenf.	C ₁₅ H ₁₅ BrO
Molmasse	291.18 g/mol
Aussehen	Farbloses Öl
R _f -Wert	0.71 (FM 5)



¹H-NMR	$\delta = 3.63$ -3.73 (m, 4H, CH ₂ -CH ₂), 5.56 (s, 1H, O-CH), 7.26 (m, 2H, Phe-4-H), 7.30-7.39 (m, 8H, Phe-2-H, -6-H, Phe-3-H, -5-H)
--------------------------	--

6-(2-(2-(Benzhydryloxy)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (71). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (0.584 g, 3.00 mmol), **71a** (0.440 g, 1.51 mmol), K₂CO₃ (0.414 g, 3.00 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute	0.180 g (30% d. Th.)
Summenf.	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ OS
Molmasse	403.54 g/mol
Aussehen	Blassgelber Feststoff
Schmelzpt.	133 °C
R _f -Wert	0.45 (FM 2)



CHN	ber. C 71.43 H 6.24 N 10.41
	gef. C 71.21 H 6.41 N 10.28

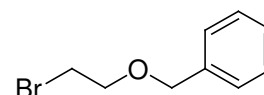
¹H-NMR	$\delta = 1.65$ (s, br, 1H, CH ₂ -NH), 2.71 (m, 6H, CH ₂ -CH ₂ -O, Benzothi-CH ₂ -CH ₂), [D ₆]DMSO 3.41 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH ₂ -O), 5.39 (s, 1H, O-CH), 7.03-7.06 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.19-7.29 (m, 11H, Benzothi-4-H, Phe-H), 7.36 (s, 2H, Benzothi-NH ₂), 7.48 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, Benzothi-7-H)
¹³C-NMR	$\delta = 35.52$ (Benzothi-CH ₂), 48.65 (CH ₂ -CH ₂ -O), 50.99 (Benzothi-CH ₂ -CH ₂), [D ₆]DMSO 67.96 (CH ₂ -O), 82.43 (O-CH), 117.41 (Benzothi-4-C), 120.58 (Benzothi-7-C), 126.10 (Benzothi-5-C), 126.42 (Phe-2-C, -6-C), 127.11 (Phe-4-C), 128.22 (Phe-3-C, -5-C), 130.99 (Benzothi-7a-C), 133.01 (Benzothi-6-C), 142.64 (Phe-1-C), 151.08 (Benzothi-3a-C), 165.82 (Benzothi-2-C)
ESI-MS	404.2 (M+H ⁺ , 100), 166.7 (Benzhydryl ⁺ , 26)

5.1.2.13.4 Benzyloxyalkyl-Derivate (ST-562-Analoga) (72-83)

6-(2-(2-(Benzyloxy)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (72)

((2-Bromethoxy)methyl)benzen (72a)³⁰². Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.7 (Methode A) aus Benzylalkohol (0.541 g, 5.00 mmol), 2-Bromethanol (3.75 g, 30.0 mmol) und konz. Schwefelsäure (0.25 mL) in Toluol (20 mL). Die Reaktionszeit betrug 40 min bei 80 – 90 °C. Das hellgelbe, ölige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: *n*-Hexan / EE, 97:3).

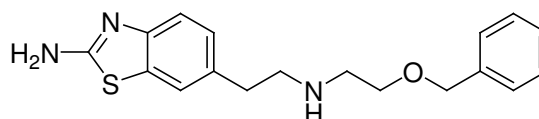
Ausbeute	0.345 g (32% d. Th.)
Summenf.	C ₉ H ₁₁ BrO
Molmasse	215.09 g/mol
Aussehen	Farbloses Öl
R _f -Wert	0.52 (FM 5)



¹H-NMR	$\delta = 3.63$ (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, Br-CH ₂), 3.75 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, Br-CH ₂ -CH ₂), [D ₆]DMSO 4.53 (s, 2H, Phe-CH ₂), 7.27-7.38 (m, 5H, Phe-H)
--------------------------	--

6-(2-(2-(Benzyloxy)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (72). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (0.584 g, 3.00 mmol), **72a** (0.320 g, 1.49 mmol), K₂CO₃ (0.414 g, 3.00 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute	0.150 g (31% d. Th.)
Summenf.	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ OS
Molmasse	327.44 g/mol
Aussehen	Weißer Feststoff
Schmelzpt.	123 °C
R _f -Wert	0.38 (FM 2)



CHN	ber. C 66.02 H 6.46 N 12.83
	gef. C 65.80 H 6.45 N 12.60

¹H-NMR	$\delta = 1.62$ (s, br, 1H, CH ₂ -NH), 2.68-2.75 (m, 6H, CH ₂ -CH ₂ -O, Benzothi-CH ₂ -CH ₂), [D ₆]DMSO 3.46 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH ₂ -CH ₂ -O), 4.42 (s, 2H, Phe-CH ₂), 7.01-7.05 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.21-7.34 (m, 6H, Benzothi-4-H, Phe-H), 7.35 (s, 2H, Benzothi-NH ₂), 7.46 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, Benzothi-7-H)
--------------------------	--

$^{13}\text{C-NMR}$ $\delta = 35.59$ (Benzothi- CH_2), 48.59 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 51.17 (Benzothi- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ 69.38 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 71.86 (Phe- CH_2), 117.39 (Benzothi-4- C), 120.54 (Benzothi-7- C), 126.07 (Benzothi-5- C), 127.27 (Phe-4- C), 127.37 (Phe-2- C , -6- C), 128.15 (Phe-3- C , -5- C), 130.96 (Benzothi-7a- C), 133.03 (Benzothi-6- C), 138.53 (Phe-1- C), 151.04 (Benzothi-3a- C), 165.80 (Benzothi-2- C)

ESI-MS 328.0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 655.4 (Dimer+ H^+ , 23)

6-(2-(2-(2-Iodbenzyloxy)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (73)

1-((2-Bromethoxy)methyl)-2-iodbenzen (73a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.7 (Methode A) aus 2-Iodbenzylalkohol (1.17 g, 5.00 mmol), 2-Bromethanol (2.25 g, 18.0 mmol) und konz. Schwefelsäure (0.25 mL) in Toluol (20 mL). Die Reaktionszeit betrug 1 h bei $60 - 70^\circ\text{C}$. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: *n*-Hexan / EE, 97:3).

Ausbeute 0.450 g (26% d. Th.)

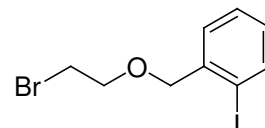
Summenf. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrIO}$

Molmasse 340.98 g/mol

Aussehen Farbloses Öl

R_f -Wert 0.68 (FM 5)

$^1\text{H-NMR}$ $\delta = 3.66$ (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, Br- CH_2), 3.84 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, Br- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ 4.50 (s, 2H, Phe- CH_2), $7.04\text{-}7.09$ (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Phe-4- H), $7.38\text{-}7.48$ (m, 2H, Phe-6- H , Phe-5- H), 7.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Phe-3- H)



6-(2-(2-(2-Iodbenzyloxy)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (73). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (0.483 g, 2.50 mmol), **73a** (0.430 g, 1.26 mmol), K_2CO_3 (0.348 g, 2.52 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH_3 -ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.125 g (22% d. Th.)

Summenf. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{IN}_3\text{OS}$

Molmasse 453.34 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

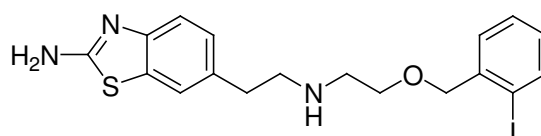
Schmelzpt. 124°C

R_f -Wert 0.39 (FM 2)

$^1\text{H-NMR}$ $\delta = 1.70$ (s, br, 1H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), $2.70\text{-}2.75$ (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, Benzothi- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.54 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 4.39 (s, 2H, Phe- CH_2), $7.02\text{-}7.07$ (m, 2H, Benzothi-5- H , Phe-4- H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Benzothi-4- H), $7.34\text{-}7.39$ (m, 4H, Benzothi- NH_2 , Phe-6- H , Phe-5- H), 7.47 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, Benzothi-7- H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Phe-3- H)

$^{13}\text{C-NMR}$ $\delta = 35.61$ (Benzothi- CH_2), 48.56 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 51.17 (Benzothi- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ 69.80 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 71.71 (Phe- CH_2), 98.29 (Phe-2- C), 117.39 (Benzothi-4- C), 120.57 (Benzothi-7- C), 126.09 (Benzothi-5- C), 128.18 (Phe-5- C), 128.94 (Phe-6- C), 129.43 (Phe-4- C), 130.96 (Benzothi-7a- C), 133.02 (Benzothi-6- C), 138.81 (Phe-3- C), 140.33 (Phe-1- C), 151.03 (Benzothi-3a- C), 165.79 (Benzothi-2- C)

ESI-MS 453.9 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100)



CHN ber. C 47.69 H 4.45 N 9.27

gef. C 47.92 H 4.50 N 9.18

6-(2-(2-(3-Iodbenzyloxy)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (74)

1-((2-Bromethoxy)methyl)-3-iodbenzen (74a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.7 (Methode A) aus 3-Iodbenzylalkohol (2.34 g, 10.0 mmol), 2-Bromethanol (6.25 g, 50.0 mmol) und konz. Schwefelsäure (0.5 mL) in Toluol (30 mL). Die Reaktionszeit betrug 2.5 h bei 80 °C. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: *n*-Hexan / EE, 97:3).

Ausbeute 0.170 g (5% d. Th.)

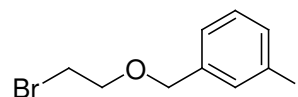
Summenf. C₉H₁₀BrIO

Molmasse 340.98 g/mol

Aussehen Farbloses Öl

R_f-Wert 0.66 (FM 5)

¹H-NMR δ = 3.62-3.66 (m, 2H, Br-CH₂), 3.73-3.77 (m, 2H, Br-CH₂-CH₂), 4.50 (s, 2H, [D₆]DMSO Phe-CH₂), 7.16 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, Phe-5-*H*), 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Phe-6-*H*), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Phe-4-*H*), 7.72 (s, 1H, Phe-2-*H*)



6-(2-(2-(3-Iodbenzyloxy)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin Hydrogenoxalat (74). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (0.227 g, 1.41 mmol), **74a** (0.240 g, 0.700 mmol), K₂CO₃ (0.195 g, 1.41 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (20 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5), mit Oxalsäure aus abs. Isopropanol / abs. Acetonitril gefällt und in abs. Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute 0.070 g (16% d. Th.)

Summenf. C₁₈H₂₀IN₃OS · 2 C₂H₂O₄

Molmasse 633.41 g/mol

Aussehen Blassrosa Feststoff

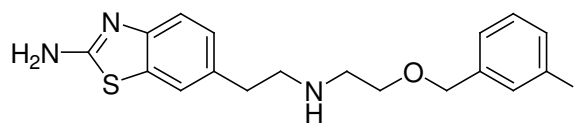
Schmelzpt. 174 °C

R_f-Wert 0.44 (FM 2)

¹H-NMR δ = 2.90-2.96 (t, 2H, Benzothi-CH₂), 3.13-3.19 (m, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-O), 3.69 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 4.50 (s, 2H, Phe-CH₂), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.17 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, Phe-5-*H*), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-*H*), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Phe-6-*H*), 7.44 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.51 (s, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Phe-4-*H*), 7.76 (s, 1H, Phe-2-*H*), 8.98 (s, br, 2H, NH₂⁺)

¹³C-NMR δ = 31.19 (Benzothi-CH₂), 46.12 (CH₂-CH₂-O), 48.26 (Benzothi-CH₂-CH₂), [D₆]DMSO 65.13 (CH₂-CH₂-O), 71.11 (Phe-CH₂), 94.76 (Phe-3-*C*), 117.65 (Benzothi-4-*C*), 120.74 (Benzothi-7-*C*), 126.06 (Benzothi-5-*C*), 127.01 (Phe-6-*C*), 129.60 (Benzothi-7a-*C*), 130.47 (Phe-5-*C*), 131.21 (Benzothi-6-*C*), 136.11 (Phe-4-*C*), 136.29 (Phe-2-*C*), 140.47 (Phe-1-*C*), 151.63 (Benzothi-3a-*C*), 162.88 ((COOH)₂), 166.25 (Benzothi-2-*C*)

ESI-MS 454.0 (M+H⁺, 100)



CHN ber. C 41.72 H 3.82 N 6.63
gef. C 41.47 H 4.07 N 6.40

6-(2-(2-(4-Iodbenzyloxy)ethylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (75)

1-((2-Bromethoxy)methyl)-4-iodbenzen (75a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.7 (Methode A) aus 4-Iodbenzylalkohol (1.17 g, 5.00 mmol), 2-Bromethanol (3.75 g, 30.0 mmol) und konz. Schwefelsäure (0.25 mL) in Toluol (20

mL). Die Reaktionszeit betrug 30 min bei 60 – 70 °C. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: *n*-Hexan / EE, 97:3).

Ausbeute 0.565 g (33% d. Th.)

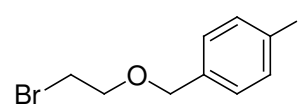
Summenf. C₉H₁₀BrIO

Molmasse 340.98 g/mol

Aussehen Farbloses Öl

R_f-Wert 0.64 (FM 5)

¹H-NMR δ = 3.63 (t, 2H, Br-CH₂), 3.72-3.76 (m, 2H, Br-CH₂-CH₂), 4.49 (s, 2H, Phe-CH₂), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*)



6-(2-(2-(4-Iodbenzyloxy)ethylamino)ethyl)benzo[*d*]thiazol-2-amin (75). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (0.584 g, 3.00 mmol), **75a** (0.540 g, 1.58 mmol), K₂CO₃ (0.436 g, 3.16 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.180 g (25% d. Th.)

Summenf. C₁₈H₂₀IN₃OS

Molmasse 453.34 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

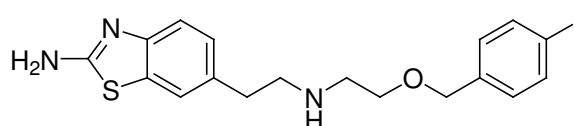
Schmelzpt. 130 °C

R_f-Wert 0.45 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.54 (s, br, 1H, CH₂-NH), 2.67-2.74 (m, 6H, CH₂-CH₂-O, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.45 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 4.38 (s, 2H, Phe-CH₂), 7.01-7.07 (m, 3H, Benzothi-5-*H*, Phe-2-*H*, -6-*H*), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-*H*), 7.35 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.46 (d, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*)

¹³C-NMR δ = 35.60 (Benzothi-CH₂), 48.55 (CH₂-CH₂-O), 51.17 (Benzothi-CH₂-CH₂), [D₆]DMSO 69.44 (CH₂-CH₂-O), 71.11 (Phe-CH₂), 93.15 (Phe-4-*C*), 117.38 (Benzothi-4-*C*), 120.55 (Benzothi-7-*C*), 126.07 (Benzothi-5-*C*), 129.59 (Phe-2-*C*, -6-*C*), 130.95 (Benzothi-7a-*C*), 133.03 (Benzothi-6-*C*), 136.91 (Phe-3-*C*, -5-*C*), 138.41 (Phe-1-*C*), 151.04 (Benzothi-3a-*C*), 165.80 (Benzothi-2-*C*)

ESI-MS 454.1 (M+H⁺, 100)



CHN ber. C 47.69 H 4.45 N 9.27
gef. C 47.40 H 4.47 N 9.10

6-(2-(3-(Benzyloxy)propylamino)ethyl)benzo[*d*]thiazol-2-amin (76)

((3-Brompropoxy)methyl)benzen (76a)³⁰³. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.7 (Methode A) aus Benzylalkohol (0.541 g, 5.00 mmol), 3-Brompropanol (3.48 g, 25.0 mmol) und konz. Schwefelsäure (0.25 mL) in Toluol (20 mL). Die Reaktionszeit betrug 40 min bei 60 – 70 °C. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: *n*-Hexan / EE, 97:3).

Ausbeute 0.375 g (33% d. Th.)

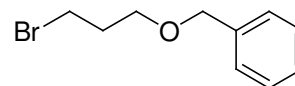
Summenf. C₁₀H₁₃BrO

Molmasse 229.11 g/mol

Aussehen Farbloses Öl

R_f-Wert 0.65 (FM 5)

¹H-NMR δ = 2.01-2.09 (m, 2H, Br-CH₂-CH₂), 3.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, Br-CH₂), 3.57 (t, [D₆]DMSO *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 4.46 (s, 2H, Phe-CH₂), 7.26-7.37 (m, 5H, Phe-H)



6-(2-(3-(Benzyloxy)propylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (76). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (0.630 g, 3.26 mmol), **76a** (0.375 g, 1.63 mmol), K₂CO₃ (0.450 g, 3.26 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.220 g (40% d. Th.)

Summenf. C₁₉H₂₃N₃OS

Molmasse 341.47 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

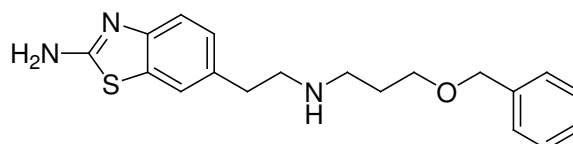
Schmelzpt. 96 °C

R_f-Wert 0.45 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.50 (s, br, 1H, CH₂-NH), 1.59-1.68 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.75 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, NH-CH₂-(CH₂)₂), 2.67 (s, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.43 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 4.40 (s, 2H, Phe-CH₂), 7.00-7.03 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-*H*), 7.25-7.33 (m, 7H, Phe-*H*, Benzothi-NH₂), 7.45 (d, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*)

¹³C-NMR δ = 29.73 (CH₂-CH₂-CH₂), 35.65 (Benzothi-CH₂), 46.34 (NH-CH₂-(CH₂)₂), [D₆]DMSO 51.47 (Benzothi-CH₂-CH₂), 68.15 (CH₂-CH₂-O), 71.78 (Phe-CH₂), 117.37 (Benzothi-4-*C*), 120.50 (Benzothi-7-*C*), 126.04 (Benzothi-5-*C*), 127.24 (Phe-4-*C*), 127.33 (Phe-2-*C*, -6-*C*), 128.15 (Phe-3-*C*, -5-*C*), 130.93 (Benzothi-7a-*C*), 133.18 (Benzothi-6-*C*), 138.67 (Phe-1-*C*), 150.99 (Benzothi-3a-*C*), 165.76 (Benzothi-2-*C*)

ESI-MS 342.1 (M+H⁺, 100)



CHN ber. C 66.83 H 6.79 N 12.31
gef. C 66.85 H 6.87 N 12.31

6-(2-(3-(2-Iodbenzyloxy)propylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (77)

1-((3-Brompropoxy)methyl)-2-iodbenzen (77a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.7 (Methode B) aus 2-Iodbenzylalkohol (2.34 g, 10.0 mmol), 1,3-Dibrompropan (10.1 g, 50.0 mmol), TBAHS (0.170 g, 0.500 mmol) und NaOH (2.04 g, 51.0 mmol) in Wasser (5 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: *n*-Hexan/ EE, 97:3).

Ausbeute 2.34 g (66% d. Th.)

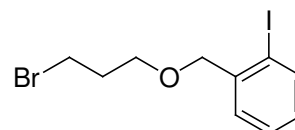
Summenf. C₁₀H₁₂BrIO

Molmasse 355.01 g/mol

Aussehen Farbloses Öl

R_f-Wert 0.67 (FM 5)

¹H-NMR δ = 2.04-2.28 (m, 2H, Br-CH₂-CH₂), 3.57-3.62 (m, 4H, Br-CH₂, CH₂-CH₂-O),
[D₆]DMSO 4.42 (s, 2H, Phe-CH₂), 7.03-7.08 (m, 1H, Phe-4-H), 7.39-7.42 (m, 2H, Phe-6-H, Phe-5-H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Phe-3-H)



6-(2-(3-(2-Iodbenzyloxy)propylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (77). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (0.545 g, 2.82 mmol), **77a** (0.500 g, 1.41 mmol), K₂CO₃ (0.389 g, 2.82 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.120 g (18% d. Th.)

Summenf. C₁₉H₂₂IN₃OS

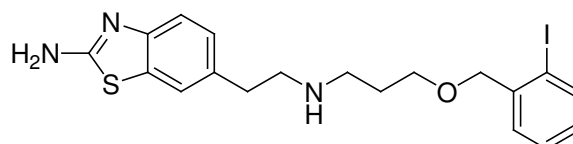
Molmasse 467.37 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

Schmelzpt. 106 °C

R_f-Wert 0.53 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.63-1.72 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.61 (t, J = 6.8 Hz, 2H, NH-CH₂-CH₂), 2.67 (s, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.52 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 4.37 (s, 2H, Phe-CH₂), 7.01-7.07 (m, 2H, Benzothi-5-H, Phe-4-H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.32 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.37-7.39 (m, 2H, Phe-6-H, Phe-5-H), 7.45 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, Benzothi-7-H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Phe-3-H)



CHN ber. C 48.83 H 4.74 N 8.99
gef. C 49.03 H 4.81 N 8.88

¹³C-NMR δ = 29.65 (CH₂-CH₂-CH₂), 35.61 (Benzothi-CH₂), 46.28 (NH-CH₂-(CH₂)₂), [D₆]DMSO 51.42 (Benzothi-CH₂-CH₂), 68.54 (CH₂-CH₂-O), 75.69 (Phe-CH₂), 98.31 (Phe-2-C), 117.37 (Benzothi-4-C), 120.51 (Benzothi-7-C), 126.04 (Benzothi-5-C), 128.21 (Phe-5-C), 128.85 (Phe-6-C), 129.41 (Phe-4-C), 130.94 (Benzothi-7a-C), 133.13 (Benzothi-6-C), 138.81 (Phe-3-C), 140.45 (Phe-1-C), 151.00 (Benzothi-3a-C), 165.76 (Benzothi-2-C)

ESI-MS 468.2 (M+H⁺, 100)

6-(2-(3-(3-Iodbenzyloxy)propylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (78)

1-((3-Brompropoxy)methyl)-3-iodobenzol (78a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.7 (Methode B) aus 3-Iodbenzylalkohol (2.34 g, 10.0 mmol), 1,3-Dibrompropan (10.1 g, 50.0 mmol), TBAHS (0.170 g, 0.500 mmol) und NaOH (2.04 g, 51.0 mmol) in Wasser (5 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: n-Hexan/ EE, 97:3).

Ausbeute 2.24 g (63% d. Th.)

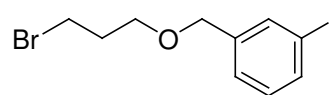
Summenf. C₁₀H₁₂BrIO

Molmasse 355.01 g/mol

Aussehen Farbloses Öl

R_f-Wert 0.63 (FM 5)

¹H-NMR δ = 2.03-2.09 (m, 2H, Br-CH₂-CH₂), 3.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, Br-CH₂), 3.57 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 4.43 (s, 2H, Phe-CH₂), 7.15 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, Phe-5-*H*), 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Phe-6-*H*), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Phe-4-*H*), 7.68 (s, 1H, Phe-2-*H*)



6-(2-(3-(3-Iodbenzyloxy)propylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (78). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (0.669 g, 3.46 mmol), **78a** (0.615 g, 1.73 mmol), K₂CO₃ (0.477 g, 3.46 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.310 g (38% d. Th.)

Summenf. C₁₉H₂₂IN₃OS

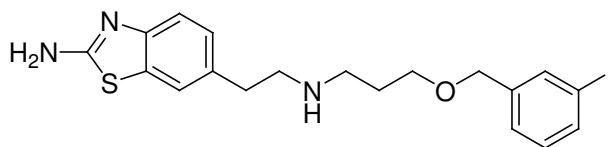
Molmasse 467.37 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

Schmelzpt. 111 °C

R_f-Wert 0.57 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.59-1.69 (m, 3H, CH₂-NH, CH₂-CH₂-CH₂), 2.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, NH-CH₂-(CH₂)₂), 2.70 (s, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.44 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 4.38 (s, 2H, Phe-CH₂), 7.00-7.03 (dd, *J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H, Benzothi-5-*H*), 7.13 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, Phe-5-*H*), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-*H*), 7.28-7.32 (m, 3H, Phe-6-*H*, Benzothi-NH₂), 7.45 (d, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, Benzothi-7-*H*), 7.60-7.66 (m, 2H, Phe-4-*H*, Phe-2-*H*)



CHN ber. C 48.83 H 4.74 N 8.99

gef. C 49.02 H 4.90 N 8.81

¹³C-NMR δ = 29.63 (CH₂-CH₂-CH₂), 35.63 (Benzothi-CH₂), 46.28 (NH-CH₂-(CH₂)₂), 51.44 (Benzothi-CH₂-CH₂), 68.29 (CH₂-CH₂-O), 70.73 (Phe-CH₂), 94.65 (Phe-3-*C*), 117.37 (Benzothi-4-*C*), 120.51 (Benzothi-7-*C*), 126.04 (Benzothi-5-*C*), 126.60 (Phe-6-*C*), 130.41 (Phe-5-*C*), 130.93 (Benzothi-7a-*C*), 133.14 (Benzothi-6-*C*), 135.72 (Phe-4-*C*), 135.92 (Phe-2-*C*), 141.46 (Phe-1-*C*), 151.00 (Benzothi-3a-*C*), 165.76 (Benzothi-2-*C*)

ESI-MS 467.8 (M+H⁺, 100)

6-(2-(3-(4-Iodbenzyloxy)propylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (79)

1-((3-Brompropoxy)methyl)-4-iodobenzol (79a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.7 (Methode A) aus 4-Iodbenzylalkohol (1.17 g, 5.00 mmol), 3-Brompropanol (4.18 g, 30.0 mmol) und konz. Schwefelsäure (0.25 mL) in Toluol (25 mL). Die Reaktionszeit betrug 30 min bei 80 °C. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: *n*-Hexan/ EE, 97:3).

Ausbeute 0.220 g (12% d. Th.)

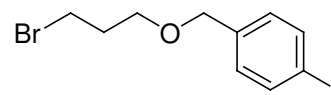
Summenf. C₁₀H₁₂BrIO

Molmasse 355.01 g/mol

Aussehen Farbloses Öl

R_f-Wert 0.63 (FM 5)

¹H-NMR δ = 2.00-2.09 (m, 2H, Br-CH₂-CH₂), 3.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, Br-CH₂), 3.53-
[D₆]DMSO 3.59 (m, 2H, CH₂-CH₂-O), 4.42 (s, 2H, Phe-CH₂), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H,
Phe-2-*H*, -6-*H*), 7.68-7.72 (m, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*)



6-(2-(3-(4-Iodbenzyloxy)propylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (79). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (0.218 g, 1.13 mmol), **79a** (0.200 g, 0.563 mmol), K₂CO₃ (0.155 g, 1.13 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (20 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.062 g (24% d. Th.)

Summenf. C₁₉H₂₂IN₃OS

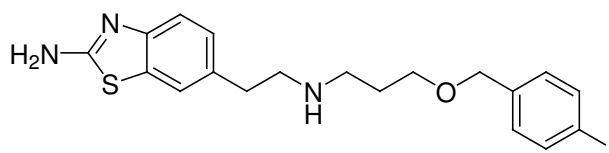
Molmasse 467.37 g/mol

Aussehen Hellgelber Feststoff

Schmelzpt. 79 °C

R_f-Wert 0.49 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.59-1.67 (m, 3H, CH₂-NH, CH₂-CH₂-CH₂), 2.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, NH-
[D₆]DMSO CH₂-(CH₂)₂), 2.67 (s, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.42 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂-
CH₂-O), 4.36 (s, 2H, Phe-CH₂), 7.00-7.03 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H,
Benzothi-5-*H*), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Phe-2-*H*, -6-*H*), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz,
1H, Benzothi-4-*H*), 7.33 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.45 (d, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H,
Benzothi-7-*H*), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Phe-3-*H*, -5-*H*)



CHN ber. C 48.83 H 4.74 N 8.99
gef. C 49.03 H 4.94 N 8.78

¹³C-NMR δ = 29.66 (CH₂-CH₂-CH₂), 35.62 (Benzothi-CH₂), 46.27 (NH-CH₂-(CH₂)₂),
[D₆]DMSO 51.43 (Benzothi-CH₂-CH₂), 68.21 (CH₂-CH₂-O), 71.04 (Phe-CH₂), 93.03
(Phe-4-*C*), 117.36 (Benzothi-4-*C*), 120.51 (Benzothi-7-*C*), 126.04 (Benzothi-
5-*C*), 129.57 (Phe-2-*C*, -6-*C*), 130.87 (Benzothi-7a-*C*), 133.09 (Benzothi-6-
C), 136.93 (Phe-3-*C*, -5-*C*), 138.47 (Phe-1-*C*), 150.93 (Benzothi-3a-*C*),
165.70 (Benzothi-2-*C*)

ESI-MS 468.1 (M+H⁺, 100)

6-(2-(4-(2-Iodbenzyloxy)butylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (80)

1-((4-Brombutoxy)methyl)-2-iodbenzen (80a)³⁰⁴. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.7 (Methode B) aus 2-Iodbenzylalkohol (2.34 g, 10.0 mmol), 1,4-Dibrombutan (10.8 g, 50.0 mmol), TBAHS (0.170 g, 0.500 mmol) und NaOH (2.04 g, 51.0 mmol) in Wasser (5 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: *n*-Hexan/ EE, 97:3).

Ausbeute 2.54 g (69% d. Th.)

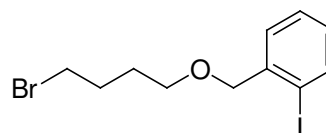
Summenf. C₁₁H₁₄BrIO

Molmasse 369.04 g/mol

Aussehen Farbloses Öl

R_f-Wert 0.67 (FM 5)

¹H-NMR δ = 1.63-1.72 (m, 2H, CH₂-CH₂-O), 1.85-1.94 (m, 2H, Br-CH₂-CH₂), 3.50-3.57 (m, 4H, Br-CH₂, CH₂-CH₂-O), 4.39 (s, 2H, Phe-CH₂), 7.02-7.08 (m, 1H, Phe-4-H), 7.39-7.42 (m, 2H, Phe-6-H, Phe-5-H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Phe-3-H)



6-(2-(4-(2-Iodbenzyloxy)butylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (80). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (0.522 g, 2.70 mmol), **80a** (0.500 g, 1.35 mmol), K₂CO₃ (0.373 g, 2.70 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (30 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM / NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.165 g (25% d. Th.)

Summenf. C₂₀H₂₄IN₃OS

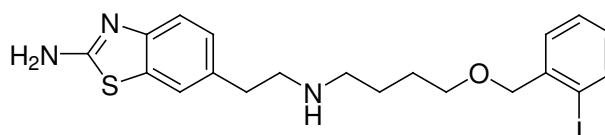
Molmasse 481.39 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

Schmelzpt. 130 °C

R_f-Wert 0.51 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.40-1.50 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂), 1.52-1.61 (m, 2H, CH₂-CH₂-O), [D₆]DMSO 2.49-2.54 (m, 2H, NH-CH₂-(CH₂)₃), 2.68 (s, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.47 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 4.37 (s, 2H, Phe-CH₂), 7.00-7.06 (m, 2H, Benzothi-5-H, Phe-4-H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.32 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.38-7.40 (m, 2H, Phe-6-H, Phe-5-H), 7.45 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, Benzothi-7-H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Phe-3-H)



CHN ber. C 49.90 H 5.03 N 8.73

gef. C 49.64 H 5.00 N 8.47

¹³C-NMR δ = 26.23 (NH-CH₂-CH₂-CH₂), 27.05 (CH₂-CH₂-O), 35.60 (Benzothi-CH₂), [D₆]DMSO 48.91 (NH-CH₂-(CH₂)₃), 51.38 (Benzothi-CH₂-CH₂), 70.03 (CH₂-CH₂-O), 75.63 (Phe-CH₂), 98.28 (Phe-2-C), 117.37 (Benzothi-4-C), 120.50 (Benzothi-7-C), 126.03 (Benzothi-5-C), 128.21 (Phe-5-C), 128.81 (Phe-6-C), 129.39 (Phe-4-C), 130.93 (Benzothi-7a-C), 133.16 (Benzothi-6-C), 138.80 (Phe-3-C), 140.49 (Phe-1-C), 150.99 (Benzothi-3a-C), 165.77 (Benzothi-2-C)

ESI-MS 481.8 (M+H⁺, 100)

6-(2-(4-(3-Iodbenzyloxy)butylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (81)

1-((4-Brombutoxy)methyl)-3-iodbenzen (81a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.7 (Methode B) aus 3-Iodbenzylalkohol (2.34 g, 10.0 mmol), 1,4-Dibrombutan (10.8 g, 50.0 mmol), TBAHS (0.170 g, 0.500 mmol) und NaOH (2.04 g, 51.0 mmol) in Wasser (5 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: *n*-Hexan / EE, 97:3).

Ausbeute 2.63 g (71% d. Th.)

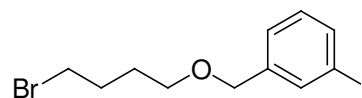
Summenf. C₁₁H₁₄BrIO

Molmasse 369.04 g/mol

Aussehen Farbloses Öl

R_f-Wert 0.69 (FM 5)

¹H-NMR δ = 1.60-1.69 (m, 2H, CH₂-CH₂-O), 1.81-1.91 (m, 2H, Br-CH₂-CH₂), 3.44 (t, [D₆]DMSO J = 6.2 Hz, 2H, Br-CH₂), 3.54 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 4.41 (s, 2H, Phe-CH₂), 7.15 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Phe-5-H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Phe-6-H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Phe-4-H), 7.67 (s, 1H, Phe-2-H)



6-(2-(4-(3-Iodbenzyloxy)butylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (81). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (0.522 g, 2.70 mmol), **81a** (0.500 g, 1.35 mmol), K₂CO₃ (0.373 g, 2.70 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.220 g (34% d. Th.)

Summenf. C₂₀H₂₄IN₃OS

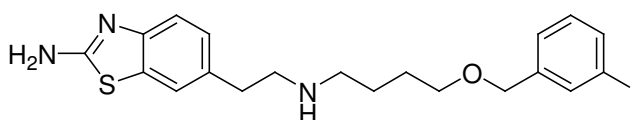
Molmasse 481.39 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

Schmelzpt. 102 °C

R_f-Wert 0.59 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.37-1.46 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂), 1.49-1.58 (m, 3H, CH₂-CH₂-O, CH₂-NH), 2.48-2.52 (m, 2H, NH-CH₂-(CH₂)₃), 2.68 (s, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.39 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 4.39 (s, 2H, Phe-CH₂), 7.00-7.03 (dd, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Phe-5-H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.29-7.32 (m, 3H, Phe-6-H, Benzothi-NH₂), 7.45 (d, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, Benzothi-7-H), 7.61 (d, 1H, Phe-4-H), 7.66 (s, 1H, Phe-2-H)



CHN ber. C 49.90 H 5.03 N 8.73

gef. C 49.99 H 5.11 N 8.61

¹³C-NMR δ = 26.23 (NH-CH₂-CH₂-CH₂), 27.01 (CH₂-CH₂-O), 35.67 (Benzothi-CH₂), [D₆]DMSO 48.92 (NH-CH₂-(CH₂)₃), 51.43 (Benzothi-CH₂-CH₂), 69.74 (CH₂-CH₂-O), 70.66 (Phe-CH₂), 94.63 (Phe-2-C), 117.37 (Benzothi-4-C), 120.50 (Benzothi-7-C), 126.03 (Benzothi-5-C), 126.60 (Phe-6-C), 130.42 (Phe-5-C), 130.93 (Benzothi-7a-C), 133.21 (Benzothi-6-C), 135.71 (Phe-4-C), 135.91 (Phe-2-C), 141.50 (Phe-1-C), 150.98 (Benzothi-3a-C), 165.76 (Benzothi-2-C)

ESI-MS 4.82.1 (M+H⁺, 100)

6-(2-(4-(4-Iodbenzyloxy)butylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (82)

1-((4-Brombutoxy)methyl)-4-iodbenzen (82a). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.7 (Methode B) aus 4-Iodbenzylalkohol (2.34 g, 10.0 mmol), 1,4-Dibrombutan (10.8 g, 50.0 mmol), TBAHS (0.170 g, 0.500 mmol) und NaOH (2.04 g, 51.0 mmol) in Wasser (5 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: n-Hexan/ EE, 97:3).

Ausbeute 2.50 g (68% d. Th.)

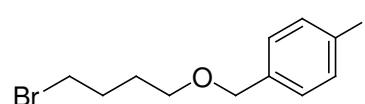
Summenf. C₁₁H₁₄BrIO

Molmasse 369.04 g/mol

Aussehen Farbloses Öl

R_f-Wert 0.65 (FM 5)

¹H-NMR δ = 1.59-1.68 (m, 2H, CH₂-CH₂-O), 1.80-1.91 (m, 2H, Br-CH₂-CH₂), 3.43 (t, [D₆]DMSO J = 6.2 Hz, 2H, Br-CH₂), 3.53 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 4.39 (s, 2H, Phe-CH₂), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Phe-2-H, -6-H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Phe-3-H, -5-H)



6-(2-(4-(4-Iodbenzyloxy)butylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (82). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (0.418 g, 2.16 mmol), **82a** (0.400 g, 1.08 mmol), K₂CO₃ (0.298 g, 2.16 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (25 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH₃-ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.135 g (26% d. Th.)

Summenf. C₂₀H₂₄IN₃OS

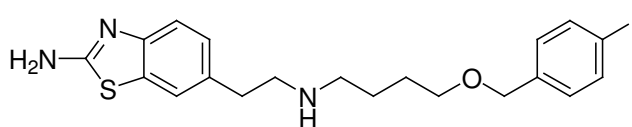
Molmasse 481.39 g/mol

Aussehen Weißer Feststoff

Schmelzpt. 107 °C

R_f-Wert 0.54 (FM 2)

¹H-NMR δ = 1.38-1.48 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂), 1.50-1.57 (m, 3H, CH₂-CH₂-O, CH₂-NH), 2.46-2.51 (m, 2H, NH-CH₂-(CH₂)₃), 2.70 (s, 4H, Benzothi-CH₂-CH₂), 3.38 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 4.37 (s, 2H, Phe-CH₂), 7.00-7.03 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, Benzothi-5-H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Phe-2-H, -6-H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Benzothi-4-H), 7.33 (s, 2H, Benzothi-NH₂), 7.45 (d, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, Benzothi-7-H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Phe-3-H, -5-H)



CHN ber. C 49.90 H 5.03 N 8.73
gef. C 50.11 H 5.11 N 8.58

¹³C-NMR δ = 26.22 (NH-CH₂-CH₂-CH₂), 27.03 (CH₂-CH₂-O), 35.67 (Benzothi-CH₂), [D₆]DMSO 48.93 (NH-CH₂-(CH₂)₃), 51.42 (Benzothi-CH₂-CH₂), 69.67 (CH₂-CH₂-O), 70.97 (Phe-CH₂), 93.07 (Phe-2-C), 117.37 (Benzothi-4-C), 120.50 (Benzothi-7-C), 126.03 (Benzothi-5-C), 129.56 (Phe-2-C, -6-C), 130.93 (Benzothi-7a-C), 133.21 (Benzothi-6-C), 136.93 (Phe-3-C, -5-C), 138.58 (Phe-1-C), 150.98 (Benzothi-3a-C), 165.76 (Benzothi-2-C)

ESI-MS 482.1 (M+H⁺, 100)

6-(2-(5-(Benzyloxy)pentylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (83)

((5-Bromopentyloxy)methyl)benzen (83a)³⁰⁵. Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.7 (Methode B) aus Benzylalkohol (1.08 g, 10.0 mmol), 1,5-Dibrompentan (11.5 g, 50.0 mmol), TBAHS (0.170 g, 0.500 mmol) und NaOH (2.04 g, 51.0 mmol) in Wasser (5 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: *n*-Hexan/ EE, 97:3).

Ausbeute 1.74 g (68% d. Th.)

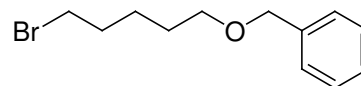
Summenf. $C_{12}H_{17}BrO$

Molmasse 257.17 g/mol

Aussehen Farbloses Öl

R_f -Wert 0.63 (FM 5)

1H -NMR $\delta = 1.40$ - 1.48 (m, 2H, Br- $(CH_2)_2$ - CH_2), 1.50 - 1.57 (m, 2H, CH_2 - CH_2 -O), 1.74 -
 [D₆]DMSO 1.81 (m, 2H, Br- CH_2 - CH_2), 3.41 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, Br- CH_2), 3.51 (t, $J = 6.7$
 Hz, 2H, CH_2 - CH_2 -O), 4.43 (s, 2H, Phe- CH_2), 7.24 - 7.36 (m, 5H, Phe- H)



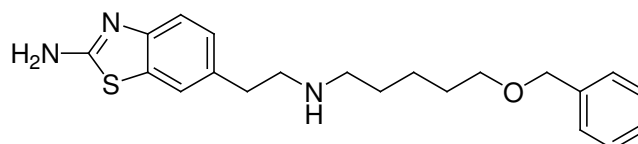
6-(2-(5-(Benzyloxy)pentylamino)ethyl)benzo[d]thiazol-2-amin (83). Synthese und Aufreinigung erfolgten gemäß der Vorschrift 5.1.2.1.5 (Methode A) aus **15a** (0.730 g, 3.78 mmol), **83a** (0.485 g, 1.89 mmol), K_2CO_3 (0.522 g, 3.78 mmol) und KI (kat. Menge) in abs. EtOH (30 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (FM: DCM/ NH_3 -ges. MeOH, 95:5).

Ausbeute 0.310 g (44% d. Th.)

Summenf. $C_{21}H_{27}N_3OS$

Molmasse 369.52 g/mol

Aussehen Hellgelber Feststoff



Schmelzpt. 83 °C

CHN ber. C 68.26 H 7.36 N 11.37

R_f -Wert 0.56 (FM 2)

gef. C 68.05 H 7.31 N 11.38

1H -NMR

$\delta = 1.26$ - 1.39 (m, 4H, NH- CH_2 - $(CH_2)_2$), 1.46 - 1.55 (m, 2H, CH_2 - CH_2 -O),
 [D₆]DMSO 2.45 - 2.50 (m, 2H, NH- CH_2 - $(CH_2)_4$), 2.68 (s, 4H, Benzothi- CH_2 - CH_2),
 3.38 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2 - CH_2 -O), 4.42 (s, 2H, Phe- CH_2), 7.00 - 7.03
 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, Benzothi-5- H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H,
 Benzothi-4- H), 7.25 - 7.33 (m, 7H, Phe- H , Benzothi- NH_2), 7.45 (d, $^4J =$
 1.4 Hz, 1H, Benzothi-7- H)

^{13}C -NMR

$\delta = 23.54$ (NH- $(CH_2)_2$ - CH_2), 29.12 (CH_2 - CH_2 -O), 29.34 (NH- CH_2 - CH_2 -
 [D₆]DMSO CH_2), 35.66 (Benzothi- CH_2), 49.15 (NH- CH_2 - $(CH_2)_4$), 51.46 (Benzothi-
 CH_2 - CH_2), 69.58 (CH_2 - CH_2 -O), 71.75 (Phe- CH_2), 117.37 (Benzothi-4-
 C), 120.50 (Benzothi-7- C), 126.03 (Benzothi-5- C), 127.24 (Phe-4- C),
 127.34 (Phe-2- C , -6- C), 128.15 (Phe-3- C , -5- C), 130.93 (Benzothi-7a-
 C), 133.21 (Benzothi-6- C), 138.70 (Phe-1- C), 150.98 (Benzothi-3a- C),
 165.77 (Benzothi-2- C)

ESI-MS

370.0 ($M+H^+$, 100)

5.2 Pharmakologisch-experimenteller Teil

5.2.1 Bestimmung der NMDA-induzierten [³H]NA-Freisetzung

5.2.1.1 Pariser Testsystem

Die Synaptosomen wurden aus dem Hippocampus von männlichen Ratten (Wistar Han, C. River) gewonnen. Nach Dekapitation wurden die Hippocampi (n = 20) präpariert, in einem 40fachen Volumen kalter Saccharoselösung (0.32 M) suspendiert und homogenisiert (Potter Elvehjem Glashomogenisator). Zur Isolierung der synaptosomalen Fraktion wurde bei 4 °C zunächst 10 min (1000fach g) und danach 30 min (12000fach g) zentrifugiert. Der Rückstand wurde in einer modifizierten Krebs-Ringer-Lösung resuspendiert, die kontinuierlich mit Carbogen (95% O₂, 5% CO₂) begast wurde und folgende Zusammensetzung hatte (c in mM): NaCl (120), KCl (0.8), CaCl₂ (1.3), MgSO₄ (1.2), KH₂PO₄ (1.2), NaHCO₃ (27.5), Glucose (10). Der pH-Wert betrug 7.4. Die Synaptosomen (10 mg/mL) wurden bei 37 °C eine Stunde lang mit [³H]NA (c = 30 nM, spezifische Aktivität 48 Ci/mmol) inkubiert. Nach viermaliger Zentrifugation (3 min, 300fach g) mit magnesiumfreiem Krebs-Ringer-Medium wurden sie anschließend darin suspendiert (c = 0.7 mg/mL). Anteilweise (200 µg) wurde drei Minuten lang mit NMDA sowie den Testsubstanzen (Endvolumen: 500 µl) inkubiert. Zur Beendigung der Inkubation wurde schnell zentrifugiert und die Radioaktivität im Überstand durch ein Szintillationsspektrometer (β-Zähler Wallac 1410, Fa. Pharmacia) in Lösung bestimmt. Jeder Probe wurde stets Thioperamid (c = 2 µM) und Glycin (c = 1 µM) zugegeben³⁰⁶.

Die Resultate wurden in Impulse pro Minute und pro Milligramm Protein angegeben. Die Bestimmung der Proteine wurde nach LOWRY³⁰⁷ durchgeführt. Die Freisetzung, die durch einen Agonisten hervorgerufen wurde, ließ sich durch Subtraktion des Effekts von NMDA vom Gesamteffekt erhalten. EC₅₀-Werte wurden nach PARKER und WAUD³⁰⁸ und IC₅₀-Werte nach WAUD und PARKER³⁰⁹ bestimmt. Für die Beurteilung der statistischen Signifikanz der Unterschiede in der Wirkstärke und der intrinsischen Aktivität wurde der t-Test (Student-Test) durchgeführt. [³H]-markiertes Noradrenalin (spezifische Aktivität: 48 Ci/mmol) wurde bei Amersham erworben. NMDA, Histamin und Glycin wurden bei Sigma-Aldrich, MK-801, D-AP5, 7-Chlorkynurensäure, Arcain und Ifenprodil bei RBI (USA) und Thioperamid bei Bioprojet (Paris) erhalten.

5.2.1.2 Rennes-Testsystem

Bei diesem Testsystem wurde sowohl die Rattenspezies als auch die Synaptosomenkonzentration des oben beschriebenen („alten“) Testmodells beibehalten. Modifiziert wurden die Freisetzungszeit, die Reaktionsbehältnisse, das Gesamtvolumen und die Art der Reaktionsbeendigung.

Zunächst wurden 96-Well-Mikroplatten (GF/B) mit PEI (0.3%) bei 4 °C für mindestens 2 h benetzt. Die Hippocampi von 6 Ratten wurde rasch präpariert und in einer eiskalten Sucroselösung (0.32 M, 20 mL) zerkleinert (Potter, 1000 rpm). Die Membranen wurden zentrifugiert (1000 rpm, 4 °C, 10 min) und der Überstand nochmals zentrifugiert (15000 rpm, 4 °C, 30 min). Das erhaltende Sediment wurde wie oben beschrieben unter Carbogenbegasung resuspendiert und mit [³H]-NA inkubiert. Die erhaltenen Synaptosomen wurden 3 x mit magnesiumfreier und mit Carbogen begaster Krebs-Ringer-Lösung gewaschen (2800 rpm, 4 min, 21 °C). Die mit PEI benetzten GF/B-Platten wurden abfiltriert und 2 x mit magnesiumfreier Krebs-Ringer-Lösung gewaschen. Nach Zugabe der jeweiligen Testsubstanz (50 µL) sowie der Synaptosomen (200 µL, ca. 100 µg Protein pro Well) wurde für 5 min bei 37 °C unter Bewegung inkubiert und anschließend filtriert. 40 µL des Filtrats wurden auf eine neue Platte („Wallac-counting Plate“) gegeben und mit 160 µL Microscint 20 (Scintillationsflüssigkeit) versetzt. Dieser Ansatz wurde für 30 min bewegt und 5 h später ausgezählt.

Verwendete Puffer: (Carbogenbegasung bei 37 °C)

- Krebs-Ringer Mg0 20X (ohne Magnesium): 70 g NaCl (120 mM), 0.6 g KCl (0.8 mM), 1.64 g KH₂PO₄ (1.2 mM) und destilliertes Wasser (Gesamtvolumen: 500 mL).
- Krebs-Ringer Mg0: 25 mL Krebs-Ringer Mg0 20X, 6.5 mL CaCl₂ (0.1 M), 0.9 g Glucose, 1.15 g NaHCO₃, 300 µL Ascorbinsäure (100 mM) und destilliertes Wasser (Gesamtvolumen: 500 mL).
- Krebs-Ringer Mg final: 120 µL MgSO₄ (1 M) und 100 mL Krebs-Ringer Mg0.

5.2.2 Bestimmung der MK-801-induzierten Hyperaktivität

Swiss-Mäuse (20 bis 25 g, Charles River) wurden 50 bis 60 min vor Gabe der jeweiligen Testsubstanz individuell im Aktimeterkäfig (Imetronic, Pessac, France; 30 x 15 x 18 cm) platziert. Die motorische Aktivität wurde während der gesamten Zeit des Experiments (180 bis 240 min) mittels Infrarot-Photozellen gemessen (Serien von 5 oder 10 min).

Die Testsubstanz (in Salzlösung) wurde in Dosen von 0.1 bis 10 mg/kg 10 min vor der Gabe des nicht-kompetitiven NMDA-Antagonisten MK-801 intraperitoneal verabreicht. MK-801 wurde in einer Dosis von 0.3 mg/kg ebenfalls intraperitoneal in die Versuchstiere gegeben. In Fällen von Löslichkeitsproblemen wurden die Substanzen in niedrigkonzentrierten DMSO-Lösungen verabreicht. Die MK-801-induzierte motorische Hyperaktivität wurde während 2 h bestimmt.

5.2.3 *In-vitro*-Testmodelle zur Bestimmung der Affinität zu „Non-Targets“

5.2.3.1 Affinität zum humanen α_1 -Rezeptor

HEK-293-Zellen wurden stabil mit dem humanen ADRA1-Rezeptorgen transfiziert. Für die Bindungsassays wurden 10 bis 20 μg Zellmembranen in 0.5 mM EDTA und 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) im Gesamtvolumen von 250 μL verwendet. Das Inkubationsvolumen für die [^3H]Prazosin-Bindung betrug 250 μL und die Inkubation erfolgte während 60 min bei Raumtemperatur unter kontinuierlichem Rühren. Nicht-spezifische Bindungen wurden in Gegenwart von 10 μM Phentolamin geschätzt. Die Reaktion wurde durch Filtration mittels GF/B-Filter, der zuvor mit 0.1% PEI benetzt wurde, beendet. Die Filter wurden 4 x mit 250 μL eiskaltem Inkubationspuffer gewaschen und die am Filter gebundene Radioaktivität in einem Flüssigkeitsscintillationszähler (30 bis 40 μL Scintillationsflüssigkeit) gemessen. [^3H]Prazosin wurde in Konzentrationen von 0.02 bis 2 nM verwendet. Die hADRA1-Bindung, die bei Verwendung von [^3H]Prazosin erhalten wurde, ergab einen B_{max} -Wert von 7.3 pmol/mg Protein und einen K_d -Wert von 1.2 nM. Bei Zellmembranen des HEK-293-Wildtyps war keine Bindung nachweisbar.

5.2.3.2 Affinität zu humanen Dopamin-D₂- und -D₃-Rezeptoren

CHO-Zellen wurden stabil mit dem humanen Dopamin-D₂- bzw. Dopamin-D₃-Rezeptorgen transfiziert. Für die Bindungsassays wurden 5 bis 10 μg Zellmembranen in einer Mischung aus NaCl (120 mM), KCl (5 mM) und Tris-HCl pH 7.4 (50 mM) mit einem Gesamtvolumen von 250 μL verwendet. Das Inkubationsvolumen für die [^3H]Spiperon-Bindung betrug 250 μL und die Inkubation erfolgte während 60 min bei Raumtemperatur unter kontinuierlichem Rühren. Nicht-spezifische Bindungen wurden in Gegenwart von 5 μM Haloperidol geschätzt. Die Reaktion wurde durch Filtration mittels

GF/B-Filter, der zuvor mit 0.1% PEI benetzt wurde, beendet. Die Filter wurden 4 x mit 250 μL eiskaltem Inkubationspuffer gewaschen und die am Filter gebundene Radioaktivität in einem Flüssigkeitsscintillationszähler (30 bis 40 μL Scintillationsflüssigkeit) gemessen. [^3H]Spiperon wurde in Konzentrationen von 0.5 bis 2 nM verwendet. Die hD₂- bzw. hD₃-Bindung, die bei Verwendung von [^3H]Spiperon erhalten wurde, ergab einen B_{max}-Wert von 3.2 pmol/mg Protein und einen K_d-Wert von 0.5 nM. Bei Zellmembranen des CHO-Wildtyps war keine Bindung nachweisbar.

5.2.3.3 Affinität zum humanen Histamin-H₃-Rezeptor

Vor der Bindung wurden die GF/B-Mikroplatten (Millipore, MAFBNOB50) mit 0.3% PEI für mindestens 2 h bei 4 °C benetzt. Membranen von HEK-293-Zellen, die stabil hH₃-Rezeptoren exprimieren, wurden soweit mit 50 mM Na₂HPO₄/KH₂PO₄-Puffer (pH 7.5) verdünnt, dass eine Menge von 5 bis 10 μg Protein pro Well erhalten wurde. Das PEI wurde durch Filtration eliminiert und die Membranen anschließend zusammen mit der jeweiligen Testsubstanz (20 μL einer Lösung geeigneter Konzentration) sowie [^{125}I]Iodproxyfan (25 μL , 2000 Ci/mmol) auf die GF/B-Mikroplatten (155 μL) gegeben. Nicht-spezifische Bindungen wurden mit 20 μL Imetit (10 μM) bestimmt. Die Inkubationszeit unter Bewegung bei Raumtemperatur betrug 1 h. Anschließend wurden die Platten durch Filtration separiert und 2x mit eiskaltem Phosphatpuffer gewaschen. Nach dem Trocknen der Platten wurde 50 μL Scintillationsflüssigkeit (Optiphase Supermix Wallac-EGG-Perkin Elmer) zugegeben und die Radioaktivität 6 h später bestimmt.

5.2.3.4 Affinität zum hERG-Kanal

HEK-Zellen wurden stabil mit dem hERG-Rezeptorgen transfiziert. Für die Bindungsassays³¹⁰ wurden 5 bis 10 μg Zellmembranen in einer Mischung aus Hepes-Na (10 mM), NaCl (135 mM), KCl (5 mM), Kaliumaspartat (racemisch, 60 mM), MgCl₂ (0.8 mM), EGTA (1 mM), D-Glucose (10 mM) und BSA (0.03%, pH 7.4) mit einem Gesamtvolumen von 200 μL verwendet. Das Inkubationsvolumen für die [^3H]Dofetilid-Bindung betrug 200 μL und die Inkubation erfolgte während 60 min. Nicht-spezifische Bindungen wurden in Gegenwart von 1 μM Astemizol geschätzt. Die Reaktion wurde durch Filtration mittels GF/BV-Filter, die zuvor mit 0.3% PEI benetzt wurden, beendet. Die Filter wurden 1 x mit 250 μL eiskaltem Reinigungspuffer (25 mM Tris-HCl, pH 7.4) gewaschen und die am Filter gebundene Radioaktivität in einem

Flüssigkeitsscintillationszähler (50 µL Scintillationsflüssigkeit) gemessen. [³H]Dofetilid wurde in Konzentrationen von 3 bis 10 nM verwendet. Die hERG-Bindung, die bei Verwendung von [³H]Dofetilid erhalten wurde, ergab einen B_{max}-Wert von 1.84 pmol/mg Protein und einen K_d-Wert von 4.76 nM. Bei Zellmembranen des HEK-Wildtyps war keine Bindung nachweisbar.

5.2.3.5 Affinität zu Cytochrom-P450-Enzymen

Testsystem:

In Insekten-Sf9-Zellen exprimierte, humane, rekombinante Isoformen der 3 CYP450-Isoformen (CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) wurden von der Firma BD-Gentest erhalten. Diese befanden sich in einer Phosphatpufferlösung (0.1 M, pH 7.4) bei einer Konzentration von 2.3 bis 12 mg Protein pro mL und waren in gefrorenen Vials mit je 0.1 bis 0.2 mL oder 2 bis 4 mg Protein abgepackt. Lagerung und Transport erfolgten nach SOPs der Firma Bioprojet-BIOTECH.

Die Hemmung der katalytischen Aktivität der Cytochrom-P450-Isoenzyme durch Racecadotril und seine Hauptmetabolite (im Menschen) wurde mit Hilfe von Mikrotiterplatten-basierten, fluorometrischen Assays (Spektrofluorimeter: Polarstar BMG Labtechnologies) bestimmt. Das Inhibitionspotential wurde *in vitro* nach Inkubation mit Fluoreszenzmodellsubstraten nach verschiedenen Inkubationszeiten mit humanen rekombinanten Cytochrom-Isoformen in Abwesenheit bzw. Anwesenheit von steigenden Konzentrationen der jeweiligen Testsubstanz (10 nM bis 100 µM) gemessen und mit der Hemmung durch den jeweils spezifischen CYP-Isoform-Inhibitors verglichen. Die Ergebnisse wurden als quantitative Inhibitionsparameter (IC₅₀-Werte) angegeben.

Chemikalien und Reagenzien:

- Acetonitril (HPLC-Grad): Carlo Erba Reactif, Frankreich
- Wasser (HPLC-Grad): Carlo Erba Reactif, Frankreich
- Tris-HCl-Puffer, 0.1 M, pH 7.4: Sigma
- NADPH-Regeneration-System-Solution A bzw. B: BD-Gentest
- Fluoreszenzmodellsubstrate: BD-Gentest bzw. Ultrafine (CEC und CHC)

In-vitro-Inkubation:

Die Inkubation von Racecadotril und seiner Metabolite wurde bei 37 °C (± 0.5 °C) unter Bewegung in Anwesenheit der jeweiligen humanen rekombinanten Cytochrom-P-450-Isoform und eines NADPH-generierenden Systems durchgeführt. Die folgende Tabelle fasst die Inkubationsbedingungen für jede Cytochrom-Isoform zusammen (Tab. 5.1).

Tab. 5.1: Inkubationsbedingungen für die ausgewählten CYP-Isoenzyme.

	Cytochrom-P450-Enzym		
	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
NADPH-Regenerating-System			
NADP ⁺	1.3 mM	8.2 μ M	1.3 mM
Glucose-6-phosphat	3.3 mM	0.41 mM	3.3 mM
MgCl ₂ (6 H ₂ O)	3.3 mM	0.41 mM	3.3 mM
Glucose-6-phosphat-dehydrogenase	0.4 Units/mL	0.4 Units/mL	0.4 Units/mL
Weitere Reagenzien			
KH ₂ PO ₄ (pH 7.4)	25 mM	100 mM	200 mM
Positivkontrolle (höchste Konz.)	Sulfaphenazol (10 μ M)	Quinidin (10 μ M)	Ketoconazol (10 μ M)
Substrat	MFC (75 μ M)	AMMC (1.5 μ M)	BFC (50 μ M)
Enzym (rekomb. CYP)	1.0 pmol	1.5 pmol	1.0 pmol
Kinetische Eigenschaften			
K _m	78 μ M	1.0 μ M	> 200 μ M
V _{max}	2.1 min ⁻¹	1 min ⁻¹	1.5 min ⁻¹ (bei 40 μ M)
Inkubationszeit	45 min	30 min	30 min

5.2.3.6 Pharmakokinetische Tests

Männlichen Swiss Mäusen (25 ± 1 g, R. Janvier, Frankreich), die über Nacht kein Futter bekommen hatten, wurde eine Dosis von 10 mg/kg der Testsubstanz p.o. verabreicht. Nach 0.5, 1.5, 3 und 8 h wurde jeweils eine Blutprobe (0.8 – 1.0 mL) von jeder mittels CO₂ anästhesierten Maus durch kardiale Punktion entnommen, wobei die verwendeten Spritzen zuvor mit Heparin behandelt wurden. Die Blutproben wurden für 30 min auf Eis gelagert und anschließend bei 4 °C und 3000 rpm für 10 min zentrifugiert, um das Plasma zu separieren.

Die jeweiligen Hirn- und Herzproben wurden präpariert, gewogen und unmittelbar in flüssigem Stickstoff eingefroren.

Die Plasma- und Gewebeprobe wurden bei –80 °C gelagert, bevor sie mit Hilfe von LC-MS/MS analysiert wurden, wobei ein Extraktionsprozess mit einer Feststoff-Flüssigkeits-Matrix Anwendung fand. Die Gewebeprobe wurden in zehn Volumen (V/m) aus 0.1M KH₂PO₄-Puffer pH 7.4 homogenisiert. Die erhaltenen Homogenisate wurden geschüttelt und bei 4°C und 3000 rpm für 15 min zentrifugiert. Plasma und Gewebeüberstand wurden mit Hilfe von 1 mL Oasis HLB SPE-Kartuschen (Waters, Saint Quentin en Yvelines, Frankreich), die zuvor mit 0.5 mL Methanol gefolgt von 0.5 mL Wasser vorbehandelt wurden, extrahiert. 0.5 mL der Probe wurden zunächst durch die Kartusche gezogen, bevor mit 0.5 mL 5%igem Methanol in Wasser gewaschen und mit 0.25 mL Methanol eluiert wurde. Das methanolische Eluat wurde bei 43 °C unter Vakuum getrocknet und der Rückstand mit 100 µL mobile Phase für die LC aufgenommen. Ein Aliquot von 20 µL wurde in das LC-MS/MS-System (Waters, Quattro LC system mit Alliance 2795-Pumpe und ESI-Interface) injiziert. Die chromatographische Trennung wurde mit einer X-Terra MS C18 reversed phase-Säule (1.5 x 100 mm, 3.5 µm, Waters) durchgeführt. Als binäre mobile Phase diente 0.02%ige Trifluoressigsäure in Wasser bei isokratischen Bedingungen (32%, Acetonitril). Die Flussrate (0.6 mL/min) wurde 1:6 aufgeteilt und in die ESI-Quelle geleitet. Als Kollisionsgas wurde Argon verwendet.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Watkins, J. C., Jane, D. E.; The glutamate story. *Br. J. Pharmacol.* **2006**, *147*, 100-108.
- 2 Chwals, W. J.; Regulation of the cellular and physiological effects of glutamine. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 833-838.
- 3 Barnes, G. N., Slevin, J. T.; Ionotropic glutamate receptor biology: effect on synaptic connectivity and function in neurological disease. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 2059-2072.
- 4 Seal, R. P., Edwards, R. H.; Functional implications of neurotransmitter co-release: glutamate and GABA share the load. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2006**, *6*, 114-119.
- 5 Daw, N. W., Stein, P. S., Fox, K.; The role of NMDA receptors in information processing. *Annu. Rev. Neurosci.* **1993**, *16*, 207-222.
- 6 Collingridge, G.; Synaptic plasticity. The role of NMDA receptors in learning and memory. *Nature* **1987**, *330*, 604-605.
- 7 Bleakman, D., Alt, A., Nisenbaum, E. S.; Glutamate receptors and pain. *Semin. Cell Dev. Biol.* **2006**, *17*, 592-604.
- 8 Olney, J. W.; Excitatory transmitter neurotoxicity. *Neurobiol. Aging* **1994**, *15*, 259-260.
- 9 Monaghan, D., Bridges, R., Cotman, C.; The excitatory amino acid receptors: Their classes, pharmacology and distinct properties in the function of the central nervous system. *Annu. Rev. Pharmacol.* **1989**, *29*, 365-402.
- 10 Hollmann, M., Heinemann, S.; Cloned glutamate receptors. *Annu. Rev. Neurosci.* **1994**, *17*, 31-108.
- 11 Anwyl, R.; Metabotropic glutamate receptors: electrophysiological properties and role in plasticity. *Brain Res. Rev.* **1999**, *29*, 83-120.
- 12 Nakanishi, S.; Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science* **1992**, *258*, 597-603.
- 13 Nakajima, Y., Iwakabe, H., Akazawa, C., Nawa, H., Shigemoto, R., Mizuno, N., Nakanishi, S.; Molecular characterisation of a novel retinal metabotropic glutamate receptor mGluR6 with a high agonist selectivity for L-2-amino-4-phosphonobutyrate. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 11868-11873.
- 14 Bhave, G., Karim, F., Carlton, S. M., Gereau, R. W.; Peripheral group I metabotropic glutamate receptors modulate nociception in mice. *Nat. Neurosci.* **2001**, *4*, 417-423.
- 15 Dingledine, R., Borges, K., Bowie, D., Traynelis, S. F.; The Glutamate receptor ion channels. *Pharmacol. Rev.* **1999**, *51*, 7-61.
- 16 Kew, N. C. J., Kemp, J. A.; Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology* **2005**, *179*, 4-29.
- 17 Chen, P. E., Wyllie, D. J. A.; Pharmacological insights obtained from structure-function studies of ionotropic glutamate receptors. *Br. J. Pharmacol.* **2006**, *147*, 839-853.
- 18 Tang, Y. P., Shimizu, E., Dube, G. R., Rampon, C., Kerchner, G. A., Zhuo, M., Liu, G., Tsien, J. Z.; Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* **1999**, *401*, 63-69.
- 19 Inagaki, N., Kuromi, H., Gono, T., Okamoto, Y., Ishida, H., Seino, Y., Kaneko, T., Iwanaga, T., Seino, S.; Expression and role of ionotropic glutamate receptors in pancreatic islet cells. *FASEB J.* **1995**, *9*, 686-691.
- 20 Hinoi, E., Takeshi, T., Yoneda, Y.; Glutamate signaling system in bone. *J. Pharmacol. Sci.* **2004**, *94*, 215-220.
- 21 Ault, B., Hildebrand, L. M.; Activation of nociceptive reflexes by peripheral kainate receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, *265*, 927-932.
- 22 Gill, S. S., Pulido, O. M., Mueller, R. W., McGuire, P. F.; Molecular and immunochemical characterization of the ionotropic glutamate receptors in the rat heart. *Brain Res. Bull.* **1998**, *46*, 429-434.
- 23 Purcell, W. M., Doyle, K. M., Westgate, C., Atterwill, C. K.; Characterization of a functional polyamine site on rat mast cells: association with a NMDA receptor macrocomplex. *J. Neuroimmunol.* **1996**, *65*, 49-53.
- 24 Cull-Candy, S., Brickley, S., Farrant, M.; NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* **2001**, *11*, 327-335.
- 25 Schorge, S., Colquhoun, D.; Studies of NMDA receptor function and stoichiometry with truncated and tandem subunits. *J. Neurosci.* **2003**, *23*, 1151-1158.
- 26 <http://pharma1.med.osaka-u.ac.jp/textbook/Receptors/glutamate-recep.html>
- 27 Zukin, R. S., Bennett, M. V.; Alternatively spliced isoforms of the NMDAR1 receptor subunit. *Trends Neurosci.* **1995**, *18*, 306-313.
- 28 McBain, C. J., Mayer, M. L.; N-Methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiol. Rev.* **1994**, *74*, 723-760.

- 29 Ciabarra, A. M., Sullivan, J. M., Gahn, L. G., Pecht, G., Heinemann, S., Sevarino, K. A.; Cloning and characterization of chi-1: a developmentally regulated member of a novel class of the ionotropic glutamate receptor family. *J. Neurosci.* **1995**, *15*, 6498-6508.
- 30 Nishi, M., Hinds, H., Lu, H. P., Kawata, M., Hayashi, Y.; Motoneuron-specific expression of NR3B, a novel NMDA-type glutamate receptor subunit that works in a dominant-negative manner. *J. Neurosci.* **2001**, *21*, 1-6.
- 31 Yao, Y., Mayer, M. L.; Characterization of a soluble ligand binding domain of the NMDA receptor regulatory subunit NR3A. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 4559-4566.
- 32 Sasaki, Y. F., Rothe, T., Premkumar, L. S., Das, S., Cui, J., Talantova, M. V., Wong, H. K., Gong, X., Chan, S. F., Zhang, D., Nakanishi, N., Sucher, N. J., Lipton, S. A.; Characterization and comparison of the NR3A subunit of the NMDA receptor in recombinant systems and primary cortical neurons. *J. Neurophysiol.* **2002**, *87*, 2052-2063.
- 33 Chatterton, J. E., Awobuluyi, M., Premkumar, L. S., Takahashi, H., Talantova, M., Shin, Y., Cui, J., Tu, S., Sevarino, K. A., Nakanishi, N., Tong, G., Lipton, S. A., Zhang, D.; Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits. *Nature* **2002**, *415*, 793-798.
- 34 Perez-Otano, I., Schulteis, C. T., Contractor, A., Lipton, S. A., Trimmer, J. S., Sucher, N. J., Heinemann, S. F.; Assembly with the NR1 subunit is required for surface expression of NR3A-containing NMDA receptors. *J. Neurosci.* **2001**, *21*, 1228-1237.
- 35 Parsons, C. G., Danysz, W., Quack, G.; Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update. *Drug News Perspect.* **1998**, *11*, 523-569.
- 36 Sucher, N. J., Awobuluyi, M., Choi, Y. B., Lipton, S. A.; NMDA receptors: from genes to channels. *Trends Pharmacol. Sci.* **1996**, *17*, 348-355.
- 37 Medina, A. E., Liao, D. S., Mower, A. F., Romoa, A. S.; The NMDA receptor kinetics regulate the end of critical periods of plasticity? *Neuron* **2001**, *32*, 553-556.
- 38 Furukawa, H., Gouaux, E.; Mechanisms of activation, inhibition and specificity: crystal structures of the NMDA receptor NR1 ligand binding core. *EMBO J.* **2003**, *22*, 2873-2885.
- 39 Bräuner-Osborne, H., Egebjerg, J., Nielsen, E. O., Madsen, U., Krosgaard-Larsen, P.; Ligands for glutamate receptors: design and therapeutic prospects. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2609-2645.
- 40 Mayer, M. L.; Glutamate receptors at atomic resolution. *Nature* **2006**, *440*, 456-462.
- 41 Ayalon, G., Segev, E., Elgavish, S., Stern-Bach, Y.; Two regions in the N-terminal domain of ionotropic glutamate receptor 3 form the subunit oligomerization interfaces that control subtype-specific receptor assembly. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 15053-15060.
- 42 Paoletti, P., Ascher, P., Neyton, J.; High-affinity zinc inhibition of NMDA NR1-NR2A receptors. *J. Neurosci.* **1997**, *17*, 5711-5725.
- 43 Perin-Dureau, F., Rachline, J., Neyton, J., Paoletti, P.; Mapping the binding site of neuroprotectant ifenprodil on NMDA receptors. *J. Neurosci.* **2002**, *22*, 5955-5965.
- 44 Quioco, F. A., Ledvina, P. S.; Atomic structure and specificity of bacterial periplasmic receptors for active transport and chemotaxis: variation of common themes. *Mol. Microbiol.* **1996**, *20*, 17-25.
- 45 Ayalon, G., Stern-Bach, Y.; Functional assembly of AMPA and kainate receptors is mediated by several discrete protein-protein interactions. *Neuron* **2001**, *31*, 103-113.
- 46 Furukawa, H., Singh, S. K., Mancusso, R., Gouaux, E.; Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature* **2005**, *438*, 185-192.
- 47 Watanabe, J., Beck, C., Kuner, T., Premkumar, L. S., Wollmuth, L. P.; DRPEER. A motif in the extracellular vestibule conferring high Ca²⁺ flux rates in NMDA receptor channels. *J. Neurosci.* **2002**, *22*, 10209-10216.
- 48 Sobolevsky, A. I., Yelshansky, M. V., Wollmuth, L. P.; The outer pore of the glutamate receptor channel has 2-fold rotational symmetry. *Neuron* **2004**, *41*, 367-378.
- 49 Kohr, G., Seeburg, P. H.; Subtype-specific regulation of recombinant NMDA receptor-channels by protein tyrosine kinases of the src family. *J. Physiol.* **1996**, *492*, 445-452.
- 50 Tingley, W. G., Ehlers, M. D., Kameyama, K., Doherty, C., Ptak, J. B., Riley, C. T., Huganir, R. L.; Characterization of protein kinase A and protein kinase C phosphorylation of the *N*-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit using phosphorylation site-specific antibodies. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 5157-5166.
- 51 Monyer, H., Burnashev, N., Laurie, D. J., Sakmann, B., Seeburg, P. H.; Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron* **1994**, *12*, 529-540.
- 52 Xing, G.-G., Wang, R., Yang, B., Zhang, D.; Postnatal switching of NMDA receptor subunits from NR2B to NR2A in rat facial motor neurons. *Eur. J. Neurosci.* **2006**, *24*, 2987-2992.

- 53 Sheng, M., Cummings, J., Roldan, L. A., Jan, Y. N., Jan, L. Y.; Changing subunit composition of
heteromeric NMDA receptors during development of rat cortex. *Nature* **1994**, 368, 144-147.
- 54 Wenzel, A., Fritschy, J. M., Mohler, H., Benke, D.; NMDA receptor heterogeneity during postnatal
development of the rat brain: differential expression of the NR2A, NR2B, and NR2C subunit
proteins.; *J. Neurochem.* **1997**, 68, 469-478.
- 55 Standaert, D. G., Landwehrmeyer, G. B., Kerner, J. A., Penney, J. B. Jr., Young, A. B.; Expression
of NMDA2D glutamate receptor subunit mRNA in neurochemically identified interneurons in the
rat neostriatum, neocortex and hippocampus. *Brain Res. Mol. Brain Res.* **1996**, 42, 89-102.
- 56 Eriksson, M., Nilsson, A., Froelich-Fabre, S., Akesson, E., Dunker, J., Seiger, A., Folkesson, R.,
Benedikz, E., Sundstrom, E.; Cloning and expression of the human *N*-methyl-D-aspartate receptor
subunit NR3A. *Neurosci. Lett.* **2002**, 321, 177-181.
- 57 Sucher, N. J., Kohler, K., Tenneti, L., Wong, H., Gründer, T, Fauser, S., Wheeler-Schilling, T.,
Nakanishi, N., Lipton, S. A., Guenther, E.; *N*-Methyl-D-aspartate receptor subunit NR3A in the
retina: developmental expression, cellular localization, and functional aspects. *Invest. Opth. Vis.
Sci.* **2003**, 44, 4451-4456.
- 58 Tzingounis, A. V., Nicoll, R. A.; Presynaptic NMDA receptors get into the act. *Nat. Neurosci.* **2004**,
7, 419-420.
- 59 Köhr, G.; NMDA receptor function: subunit composition versus spatial distribution. *Cell Tissue Res.*
2006, 326, 439-446.
- 60 Kemp, J. A., McKernan, R. M.; NMDA receptor pathways as drug targets. *Nat. Neurosci.* **2002**, 5,
1039-1042.
- 61 Gurd, J. W.; Phosphorylation of the postsynaptic density glycoprotein gp180 by endogeneous
tyrosine kinase. *Brain Res.* **1985**, 33, 385-388.
- 62 Loftis, J. M., Janowsky, A.; The *N*-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization,
functional properties, regulation, and clinical implications. *Pharmacol. Therapeut.* **2003**, 97, 55-85.
- 63 Goebel, D. J., Poesch, M. S.; NMDA receptor subunit gene expression in the rat brain: a quantitative
analysis of endogeneous mRNA levels of NR1Com, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D and NR3A. *Brain
Res. Mol. Brain Res.* **1999**, 69, 164-170.
- 64 Laurie, D. J., Bartke, I., Schoepfer, R., Naujoks, K., Seeburg, P. H.; Regional, developmental and
interspecies expression of the four NMDAR2 subunits, examined using monoclonal antibodies.
Brain Res. Mol. Brain Res. **1997**, 51, 23-32.
- 65 Schito, A. M., Pizzuti, A., Di Maria, E., Schenone, A., Ratti, A., Defferrari, R., Bellone, E.,
Mancardi, G. L., Ajmar, F., Mandich, P.; mRNA distribution in adult human brain of GRIN2B, a *N*-
methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunit. *Neurosci. Lett.* **1997**, 239, 49-53.
- 66 Boyce, S., Wyatt, A., Webb, J. K., O'Donnell, R., Mason, G., Rigby, M., Sirinathsinghji, D., Hill, R.
G., Rupniak, N. M.; Selective NMDA NR2B anatgonists induce antinociception without motor
dysfunction: correlation with restricted localisation of NR2B subunit in dorsal horn.
Neuropharmacology **1999**, 38, 611-623.
- 67 Nacher, J., Varea, E., Blasco-Ibanez, J. M., Komez-Climent, M. A., Castillo-Gomez, E., Crespo, C.,
Martinez-Guijarro, F. J., McEwen, B. S.; *N*-methyl-D-aspartate receptor expression during adult
neurogenesis in the rat dentate gyrus. *Neuroscience* **2007**, 144, 855-864.
- 68 Tang, Y. P., Shimizu, E., Dube, G. R., Rampon, C., Kerchner, G. A., Zhuo, M. Liu, G. Tsien, J. Z.;
Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* **1999**, 401, 63-69.
- 69 Kutsuwada, T., Sakimura, K., Manabe, T., Takayama, C., Katakura, N., Kushiya, E. Natsume, R.,
Watanabe, M., Inoue, Y., Yagi, T., Aizawa, S., Arakawa, M., Takahashi, T., Nakamura, Y., Mori,
H., Mishina, M.; Impairment of suckling response, trigeminal neuron pattern formation, and
hippocampal LTD in NMDA receptor epsilon 2 subunit mutant mice. *Neuron* **1996**, 16, 333-344.
- 70 Krupp, J. J., Vissel, B., Heinemann, S. F., Westbrook, G. L., Calcium-dependend inactivation of
recombinant *N*-methyl-D-aspartate receptors is NR2 subunit specific. *Mol. Pharmacol.* **1996**, 50,
1680-1688.
- 71 Vicini, S., Wang, J. F., Li, J. H., Zhu, W. J., Wang, Y. H., Luo, J. H., Wolfe, B. B., Grayson, D. R.;
Functional and pharmacological differences between recombinant *N*-methyl-D-aspartate receptors. *J.
Neurophysiol.* **1998**, 79, 555-566.
- 72 Nacher, J., McEwen, B. S., The role of *N*-methyl-D-aspartate receptors in neurogenesis.
Hippocampus **2006**, 16, 267-270.
- 73 Chizh, B. A., Headley, P. M., Tzschentke, T. M.; NMDA receptor antagonists as analgesics: focus
on the NR2B subtype. *Trends Pharmacol. Sci.* **2001**, 22, 636-642.

- 74 Paoletti, P., Neyton, J.; NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2006**, *6*, 1-9.
- 75 Tsien, J. Z.; Linking Hebb's coincidence-detection to memory formation. *Curr. Opin. Neurobiol.* **2000**, *10*, 266-273.
- 76 Abbott, L. F., Nelson, S. B.; Synaptic plasticity: taming the beast. *Nat. Neurosci.* **2000**, *3*, 1178-1183.
- 77 Hebb, D. O.; The organization of behaviour. *Wiley New York* **1949**.
- 78 Malenka, R. C., Nicoll, R. A.; Long-term potentiation – a decade of progress? *Science* **1999**, *285*, 1870-1874.
- 79 Seeburg, P. H., Burnashev, N., Kohr, G., Kuner, T., Sprengel, R., Monyer, H.; The NMDA receptor channel: molecular design of a coincidence detector. *Recent Prog. Horm. Res.* **1995**, *50*, 19-34.
- 80 Bear, M. F., Malenka, R. C.; Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr. Opin. Neurobiol.* **1994**, *4*, 389-399.
- 81 Braithwaite, S. P., Paul, S., Nairn, A. C., Lombroso, P. J.; Synaptic plasticity: one STEP at a time. *Trends Neurosci.* **2006**, *29*, 452-458.
- 82 Mattson, M. P., Liu, D.; Energetics and oxidative stress in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders. *Neuromolecular Med.* **2002**, *2*, 215-231.
- 83 Chen, H.-S. V., Lipton, S. A.; The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. *J. Neurochem.* **2006**, *97*, 1611-1626.
- 84 Lipton, S. A., Rosenberg, P. A.; Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N. Engl. J. Med.* **1994**, *330*, 613-622.
- 85 Meldrum, B., Garthwaite, J.; Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Trends Pharmacol. Sci.* **1990**, *11*, 379-387.
- 86 Van Damme, P., Dewil, M., Robberecht, W., Van Den Bosch, L.; Excitotoxicity and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegenerative Dis.* **2005**, *2*, 147-159.
- 87 Olney, J. W., Ho, O. L.; Brain damage in infant mice following oral intake of glutamate, aspartate or cysteine. *Nature* **1970**, *227*, 609-611.
- 88 Kleckner, N. W., Dingledine, R.; Requirement for glycine in activation of NMDA-receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Science* **1988**, *241*, 835-837.
- 89 Armstrong, N., Jasti, J., Beich-Frandsen, M., Gouaux, E.; Measurement of conformational changes accompanying desensitization in an ionotropic glutamate receptor. *Cell* **2006**, *127*, 85-97.
- 90 Laube, B., Hirai, H., Sturgess, M., Betz, H., Kuhse, J.; Molecular determinants of agonist discrimination by NMDA receptor subunits: Analysis of the glutamate binding site on the NR2B subunit. *Neuron* **1997**, *18*, 493-503.
- 91 Kuryatov, A., Laube, B., Betz, H., Kuhse, J.; Mutational analysis of the glycine-binding site of the NMDA receptor: structural similarity with bacterial amino acid-binding proteins. *Neuron* **1994**, *12*, 1291-1300.
- 92 Clements, J. D., Westbrook, G. L.; Activation kinetics reveal the number of glutamate and glycine binding sites on the *N*-methyl-D-aspartate receptor. *Neuron* **1991**, *7*, 605-613.
- 93 Zorumski, C. F., Yang, J., Fischbach, G. D.; Calcium-dependent, slow desensitization distinguishes different types of glutamate receptors. *Cell. Mol. Neurobiol.* **1989**, *9*, 95-104.
- 94 Kuner, T., Schoepfer, R.; Multiple structural elements determine subunit specificity of Mg²⁺ blockade in NMDA receptor channels. *J. Neurosci.* **1996**, *16*, 3549-3558.
- 95 Clements, J. D., Lester, R. A. J., Tong, G., Jahr, C. E., Westbrook, G. L.; The time course of glutamate in the synaptic cleft. *Science* **1992**, *258*, 1498-1501.
- 96 Popescu, G., Auerbach, A.; The NMDA receptor gating machine: lessons from single channels. *Neuroscientist* **2004**, *10*, 192-198.
- 97 Corsi, M., Fina, P., Trist, D. G.; Co-agonism in drug-receptor interaction: illustrated by the NMDA receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* **1996**, *17*, 220-222.
- 98 Westergren, I., Nystrom, B., Hamberger, A., Nordborg, C., Johansson, B. B.; Concentrations of amino acids in extracellular fluid after opening of the blood-brain barrier by intracarotid infusion of protamine sulfate. *J. Neurochem.* **1994**, *62*, 159-165.
- 99 Bergeron, R., Meyer, T. M., Coyle, J. T., Greene, R. W.; Modulation of the *N*-methyl-D-aspartate receptor function by glycine transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 15730-15734.
- 100 Lechner, S. M.; Glutamate-based therapeutic approaches: inhibitors of glycine transport. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2006**, *6*, 75-81.
- 101 Yamakura, T., Shimoji, K.; Subunit- and site-specific pharmacology of the NMDA receptor channel. *Prog. Neurobiol.* **1999**, *59*, 279-298.

- 102 Parsons, C. G., Danysz, W., Quack, G., Hartmann, S., Lorenz, B., Wollenburg, C., Baran, L.,
Przegalinski, E., Kostowski, W., Krzascik, P., Chizh, B., Headley, P. M.; Novel systemically active
103 antagonists of the glycine site of the *N*-methyl-D-aspartate receptor: electrophysiological,
biochemical and behavioral characterization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, 283, 1264-1275.
- 104 Karcz-Kubicha, M., Jessa, M., Nazar, M., Plaznik, A., Hartmann, S., Parsons, C. G., Danysz, W.;
Anxiolytic activity of glycine-B antagonists and partial agonists – no relation to intrinsic activity in
105 patch clamp. *Neuropharmacology* **1997**, 36, 1355-1367.
- 106 Wood, P. L.; The NMDA receptor complex: a long and winding road to therapeutics. *IDrugs* **2005**,
8, 229-235.
- 107 Mothet, J.-P., Parent, A. T., Wolosker, H., Brady, R. O. Jr., Linden, D. J., Ferris, C. D., Rogawski,
M. A., Snyder, S. H.; D-Serine is an endogenous ligand for the glycine site of the *N*-methyl-D-
108 aspartate receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, 97, 4926-4931.
- 109 Wolosker, H., Panizzuti, R., De Miranda, J.; Neurobiology through the looking-glass: D-serine as a
new glial-derived transmitter. *Neurochem. Int.* **2002**, 41, 327-332.
- 110 Stevens, E. R., Esguerra, M., Kim, P. M., Newman, E. A., Snyder, S. H., Zahs, K. R., Miller, R. F.;
D-serine and serine racemase are present in the vertebrate retina and contribute to the physiological
111 activation of NMDA receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2003**, 100, 6789-6794.
- 112 Mothet, J.-P., Pollegioni, L., Quanounou, G., Martineau, M., Fosier, P., Baux, G.; Glutamate
receptors activation triggers a calcium- and SNARE protein-dependent release of the gliotransmitter
113 D-serine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, 102, 5606-5611.
- 114 Panatier, A., Theodosis, D. T., Mothet, J.-P., Touquet, B., Pollegioni, L., Poulain, D. A., Oliet, S. H.
R.; Glia-derived D-serine controls NMDA receptor activity and synaptic memory. *Cell* **2006**, 125,
115 775-784.
- 116 Bleich, S., Römer, K., Wiltfang, J., Kornhuber, J.; Glutamate and the glutamate receptor system: a
target for drug action. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2003**, 18, 33-40.
- 117 Meldrum, B. S.; Lamotrigine – a novel approach. *Seizure* **1994**, 3, 41-45.
- 118 Johnson, J. W., Ascher, P.; Voltage-dependent block by intracellular Mg^{2+} of *N*-methyl-D-aspartate
channels. *Biophys. J.* **1990**, 57, 1085-1090.
- 119 Bliss, T. V. P., Collingbridge, G. L.; A synaptic model of memory: long-term potentiation in the
hippocampus. *Nature* **1993**, 361, 31-39.
- 120 Paoletti, P., Neyton, J., Ascher, P.; Glycine-independent and subunit-specific potentiation of NMDA
responses by extracellular Mg^{2+} . *Neuron* **1995**, 15, 1109-1120.
- 121 Slomianka, L.; Neurons of origin of zinc-containing pathways and the distribution of zinc-
containing boutons in the hippocampal region of the rat. *Neuroscience* **1992**, 48, 325-352.
- 122 Peters, S., Koh, J., Choi, D. W.; Zinc selectively blocks the action of *N*-methyl-D-aspartate on
cortical neurons. *Science* **1987**, 236, 589-593.
- 123 Christine, C. W., Choi, D. W.; Effect of zinc on NMDA receptor-mediated channel currents in
cortical neurons. *J. Neurosci.* **1990**, 10, 108-116.
- 124 Chen, N., Modhaver, A., Raymond, L. A.; Differential sensitivity of recombinant *N*-methyl-D-
aspartate receptor subtypes to zinc inhibition. *Mol. Pharmacol.* **1997**, 51, 1015-1023.
- 125 Low, C.-M., Zheng, F., Lyuboslavsky, P., Traynelis, S. F.; Molecular determinants of coordinated
proton and zinc inhibition of *N*-methyl-D-aspartate NR1/NR2A receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci.*
U.S.A. **2000**, 97, 11062-11067.
- 126 Zheng, F., Erreger, K., Low, C. M., Banke, T., Lee, C. J., Conn, P. J., Traynelis, S. F.; Allosteric
interaction between the amino terminal domain and the ligand binding domain of NR2A. *Nat.*
Neurosci. **2001**, 4, 894-901.
- 127 Paoletti, P., Perin-Dureau, F., Fayyazuddin, A., Le Goff, A., Callebaut, I., Neyton, J.; Molecular
organization of a zinc binding N-terminal modulatory domain in a NMDA receptor subunit. *Neuron*
2000, 28, 911-925.
- 128 Tang, C.-M., Dichter, M., Morad, M.; Modulation of the *N*-methyl-D-aspartate channel by
extracellular H^+ . *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1990**, 87, 6445-6449.
- 129 Giffard, R. G., Monyer, H., Christine, C. W., Choi, D. W.; Acidosis reduces NMDA receptor
activation, glutamate neurotoxicity, and oxygen-glucose deprivation neuronal injury in cortical
130 cultures. *Brain Res.* **1990**, 506, 339-342.
- 131 Banke, T. G., Dravid, S. M., Traynelis, S. F.; Protons trap NR1/NR2B NMDA receptors in a
nonconducting state. *J. Neurosci.* **2005**, 25, 42-51.
- 132 Nedergaard, M., Kraig, R. P., Tanabe, J., Pulsinelli, W. A.; Dynamics of interstitial and intracellular
pH in evolving brain infarct. *Am. J. Physiol.* **1991**, 260, 581-588.

- 126 Tombaugh, G. C., Sapolsky, R. M.; Evolving concepts about the role of acidosis in ischemic
neuropathology. *J. Neurochem.* **1993**, *61*, 793-803.
- 127 Choi, Y.-B., Lipton, S. A.; Identification and mechanism of action of two histidine residues
underlying high-affinity Zn²⁺ inhibition of the NMDA receptor. *Neuron* **1999**, *23*, 171-180.
- 128 Traynelis, S. F., Hartley, M., Heinemann, S. F.; Control of proton sensitivity of the NMDA receptor
by RNA splicing and polyamines. *Science* **1995**, *268*, 873-876.
- 129 Pahk, A. J., Williams, K.; Influence of extracellular pH on inhibition by ifenprodil at *N*-methyl-D-
aspartate receptors in *Xenopus* oocytes. *Neurosci. Lett.* **1997**, *225*, 29-32.
- 130 Low, C.-M., Lyuboslavsky, P., French, A., Le, P., Wyatte, K., Thiel, W. H., Marchan, E. M.,
Igarashi, K., Kashiwagi, K., Gernert, K., Williams, K., Traynelis, S. F., Zheng, F.; Molecular
determinants of proton-sensitive *N*-methyl-D-aspartate receptor gating. *Mol. Pharmacol.* **2003**, *63*,
1212-1222.
- 131 Aizenman, E., Lipton, S., Loring, R. H.; Selective modulation of NMDA receptors by reduction and
oxidation. *Neuron* **1989**, *2*, 1257-1263.
- 132 Sucher, N. J., Lipton, S. A.; Redox modulatory site of the NMDA receptor-channel complex:
regulation by oxidized glutathione. *J. Neurosci. Res.* **1991**, *30*, 582-591.
- 133 Aizenman, E., Hartnett, K. A., Reynoldst, I. J.; Oxygen free radicals regulate NMDA receptor
function via a redox modulatory site. *Neuron* **1990**, *5*, 841-846.
- 134 Tang, L.-H., Aizenman, E.; Allosteric modulation of the NMDA receptor by dihydrolipoic and
lipoic acid in rat cortical neurons in vitro. *Neuron* **1993**, *11*, 857-863.
- 135 Sullivan, J. M., Traynelis, S. F., Chen, H.-S. V., Escobar, W., Heinemann, S. F., Lipton, S. A.;
Identification of two cysteine residues that are required for redox modulation of the NMDA subtype
of glutamate receptor. *Neuron* **1994**, *13*, 929-936.
- 136 Kaye, S. L., Sansom, M. S., Biggin, P. C.; In silico mutation of cysteine residues in the ligand-
binding domain of an *N*-methyl-D-aspartate receptor. *Biochemistry* **2007** (in Druck).
- 137 Köhr, G., Eckardt, S., Lüddens, H., Monyer, H., Seeburg, P. H.; NMDA receptor channels: subunit-
specific potentiation by reducing agents. *Neuron* **1994**, *12*, 1031-1040.
- 138 Choi, Y.-B., Lipton, S. A.; Redox modulation of the NMDA receptor. *Cell. Mol. Life Sci.* **2000**, *57*,
1535-1541.
- 139 Laughlin, T. M., Kitto, K. F., Wilcox, G. L.; Redox manipulation of NMDA receptor in vivo:
alteration of acute pain transmission and dynorphin-induced allodynia. *Pain* **1998**, *80*, 37-43.
- 140 Williams, K.; Modulation and block of ion channels: a new biology of polyamines. *Cell. Signal.*
1997, *9*, 1-13.
- 141 Moinard, C., Cynober, L., de Brandt, J. P.; Polyamines: metabolism and implications in human
diseases. *Clin. Nutr.* **2005**, *24*, 184-197.
- 142 Rubin, M. A., Berlese, D. B., Stiegemeier, J. A., Volkweis, M. A., Oliveira, D. M., dos Santos, T.
L., Fenili, A. C., Mello, C. F.; Intra-amygdala administration of polyamines modulates fear
conditioning in rats. *J. Neurosci.* **2004**, *24*, 2328-2334.
- 143 Kolhekar, R., Meller, S. T., Gebhart, G. F.; *N*-methyl-D-aspartate receptor-mediated changes in
thermal nociception: allosteric modulation at glycine and polyamine recognition sites. *Neuroscience*
1994, *63*, 925-936.
- 144 Clarkson, A. N., Liu, H., Pearson, L., Kapoor, M., Harrison, J. C., Sammut, I. A., Jackson, D. M.,
Appleton, I.; Neuroprotective effects of spermine following hypoxic-ischemic-induced brain
damage: a mechanistic study. *FASEB J.* **2004**, *18*, 1114-1116.
- 145 Bellé, N. A., Dalmolin, G. D., Fonini, G., Rubin, M. A., Rocha, J. B.; Polyamines reduces lipid
peroxidation induced by different pro-oxidant agents. *Brain Res.* **2004**, *1008*, 245-251.
- 146 Stoll, L., Hall, J., Van Buren, N., Hall, A., Knight, L., Morgan, A., Zuger, S., Van Deusen, H.,
Gentile, L.; Differential regulation of ionotropic glutamate receptors. *Biophys. J.* **2007**, *92*, 1343-
1349.
- 147 Turecek, R., Vlcek, K., Pterovic, M., Horak, M., Vlachova, V., Vyklicky, L.; Intracellular spermine
decreases open probability of *N*-methyl-D-aspartate receptor channels. *Neuroscience* **2004**, *125*,
879-887.
- 148 Kashiwagi, K., Pahk, A. J., Masuko, T., Igarashi, K., Williams, K.; Block and modulation of *N*-
methyl-D-aspartate receptors by polyamines and protons: role of amino acid residues in the
transmembrane and pore-forming regions of NR1 and NR2 subunits. *Mol. Pharmacol.* **1997**, *52*,
701-713.
- 149 Wu, G., Morris Jr., S. M.; Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem. J.* **1998**, *336*, 1-
17.

- 150 Fairbanks, C. A., Schreiber, K. L., Brewer, K. L., Yu, C. G., Stone, L. S., Kitto, K. F., Nguyen, H. O., Grocholski, B. M., Shoeman, D. W., Kehl, L. J., Regunathan, S., Reis, D. J., Yezierski, R. P., Wilcox, G. L.; Agmatine reverses pain induced by inflammation, neuropathy, and spinal cord injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *97*, 10584-10589.
- 151 Auguet, M., Viosat, I., Marin, J. G., Chabrier, P. E.; Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase by agmatine. *Jpn. J. Pharmacol.* **1995**, *69*, 285-287.
- 152 Molderings, G. J., Schmidt, K., Bönisch, H., Göthert, M.; Inhibition of 5-HT₃ receptor function by imidazolines in mouse neuroblastoma cells: potential involvement of sigma 2 binding sites. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1996**, *354*, 245-252.
- 153 Goracke-Postle, C. J., Overland, A. C., Stone, L. S., Fairbanks, C. A.; Agmatine transport into spinal nerve terminals is modulated by polyamine analogs. *J. Neurochem.* **2007**, *100*, 132-141.
- 154 Haas, H. L.; Histamine potentiates neuronal excitation by blocking a calcium-dependent potassium conductance. *Agents Actions* **1984**, *14*, 534-537.
- 155 Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., Kubota, H., Terano, Y., Tohyama, M., Wada, H.; Distribution of the histaminergic neuron system in the central nervous system of rats: a fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker. *Brain Res.* **1984**, *295*, 13-25.
- 156 Schwartz, J.-C., Arrang, J.-M., Gabarg, M., Pollard, H., Ruat, M.; Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiol. Rev.* **1991**, *71*, 1-51.
- 157 Beckers, J. M.; Enhancement by histamine of NMDA-mediated synaptic transmission in the hippocampus. *Science* **1993**, *261*, 104-106.
- 158 Vorobjev, V. S., Sharonova, I. N., Walsh, I. B., Haas, H. L.; Histamine potentiates *N*-methyl-D-aspartate responses in acutely isolated hippocampal neurons. *Neuron* **1993**, *11*, 837-844.
- 159 Ganellin, C. R.; The tautomer ratio of histamine. *J. Pharm. Pharmacol.* **1973**, *25*, 787-792.
- 160 Williams, K.; Subunit-specific potentiation of recombinant *N*-methyl-D-aspartate receptors by histamine. *Mol. Pharmacol.* **1994**, *46*, 531-541.
- 161 Voipio, J., Paalasmaa, P., Taira, T., Kaila, K.; Pharmacological characterization of extracellular pH transients evoked by selective synaptic and exogenous activation of AMPA, NMDA, and GABA_A receptors in the rat hippocampal slice. *J. Neurophysiol.* **1995**, *74*, 633-642.
- 162 Irwin, P. R., Lin, S. Z., Rogawski, M. A., Purdy, R. H., Paul, S. M.; Steroid potentiation and inhibition of *N*-methyl-D-aspartate receptor-mediated intracellular Ca²⁺ responses: structure-activity studies. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, *271*, 677-682.
- 163 Jang, M.-K., Mierke, D. F., Russek, S. J., Farb, D. H.; A steroid modulatory domain on NR2B controls *N*-methyl-D-aspartate receptor proton sensitivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 8198-8203.
- 164 Liao, G. Y., Wagner, D. A., Hsu, M. H., Leonard, J. P.; Evidence for direct protein kinase-C mediated modulation of *N*-methyl-D-aspartate receptor current. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *59*, 960-964.
- 165 Omkumar, R. V., Kiely, M. J., Rosenstein, A. J., Min, K. T., Kennedy, M. B.; Identification of a phosphorylation site for calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in the NR2B subunit of the *N*-methyl-D-aspartate receptor. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 31670-31678.
- 166 Cattabeni, F., Gardoni, F., Di Luca, M.; Pathophysiological implications of the structural organization of the excitatory synapse. *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, *375*, 339-347.
- 167 Rostas, J. A., Brent, V. A., Voss, K., Errington, M. L., Bliss, T. V., Gurd, J. W.; Enhanced tyrosine phosphorylation of the 2B subunit of the *N*-methyl-D-aspartate receptor in long-term potentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1996**, *93*, 10452-10456.
- 168 Lipton, S. A., Chen, H.-S. V.; Paradigm shift in NMDA receptor drug development. *Expert Opin. Ther. Targets* **2005**, *9*, 427-429.
- 169 Kashiwagi, K., Masuko, T., Nguyen, C. D., Kuno, T., Tanaka, I., Igarashi, K., Williams, K.; Channel blockers acting at *N*-methyl-D-aspartate receptors: differential effects of mutations in the vestibule and ion channel pore. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 533-545.
- 170 Höfner, G., Wanner, K. T.; Characterisation of [³H]MK-801 binding and its cooperative modulation by pig brain membranes. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* **1996**, *16*, 297.
- 171 Murray, T. F., Leid, M. E.; Interaction of dextrorotatory opioids with phencyclidine recognition sites in rat brain membranes. *Life Sci.* **1984**, *34*, 1899-1911.
- 172 Sun, M.-K.; NMDA receptor antagonists as antidepressant and antidementia drugs: recent developments and future prospects. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *3*, 323-334.
- 173 Detsch, O., Kochs, E.; Effekte von Ketamin auf die ZNS-Funktion. *Anaesthesist* **1997**, *46*, 20-29.

- 174 Mathew, S. J., Keegan, K., Smith, L.; Glutamate modulators as novel interventions for mood
disorders. *Rev. Bras. Psiquiatr.* **2005**, *27*, 243-248.
- 175 Brown, D. B., Krupp, J. J.; *N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDA) antagonists as potential pain
therapeutics. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 749-770.
- 176 Muir, K. W.; Glutamate-based therapeutic approaches: clinical trials with NMDA antagonists. *Curr.*
Opin. Pharmacol. **2006**, *6*, 53-60.
- 177 Lipton, S. A.; Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of
open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults.
NeuroRx **2004**, *1*, 101-110.
- 178 Johnson, J. W., Kotermanski, S. E.; Mechanism of action of memantine. *Curr. Opin. Pharmacol.*
2006, *6*, 61-67.
- 179 Masuko, T., Nagaoka, H., Miyake, M., Metori, K., Kizawa, Y., Kashiwagi, K., Igarashi, K.,
Kusama, T.; Cyclophane and acyclic cyclophane: novel channel blockers of *N*-methyl-D-aspartate
receptor. *Neurochem. Int.* **2007**, *50*, 443-449.
- 180 Higgins, G. A., Ballard, T. M., Enderlin, M., Haman, M., Kemp, J. A.; Evidence for improved
performance in cognitive tasks following selective NR2B NMDA receptor antagonist pre-treatment
in the rat. *Psychopharmacol.* **2005**, *179*, 85-98.
- 181 Kew, J. N., Trube, G., Kemp, J. A.; A novel mechanism of activity-dependent NMDA receptor
antagonism describes the effect of ifenprodil in rat cultured cortical neurones. *J. Physiol.* **1996**, *497*,
761-772.
- 182 Mott, D. D., Doherty, J. J., Zhang, S., Washburn, M. S., Fendley, M. J., Lyuboslavsky, P., Traynelis,
S. F., Dingledine, R.; Phenylethanolamines inhibit NMDA receptors by enhancing proton inhibition.
Nat. Neurosci. **1998**, *1*, 659-667.
- 183 Chenard, B. L., Menniti, F. S.; Antagonists selective for NMDA receptors containing the NR2B
subunit. *Curr. Pharm. Des.* **1999**, *5*, 381-404.
- 184 Kew, J. N. C., Kemp, J. A.; An allosteric interaction between the NMDA receptor polyamine and
ifenprodil sites in rat cultured cortical neurones. *J. Physiol.* **1998**, *512*, 17-28.
- 185 Layton, M. E., Kelly III, M. J., Rodzinak, K. J.; Recent advances in the development of NR2B
subtype-selective NMDA receptor antagonists. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 697-709.
- 186 Borza, I., Domany, G.; NR2B selective NMDA antagonists: the evolution of the ifenprodil-type
pharmacophore. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 687-695.
- 187 McCauley, J. A.; NR2B subtype-selective NMDA receptor antagonists: 2001 – 2004. *Expert Opin.*
Ther. Patents **2005**, *15*, 389-407.
- 188 McCauley, J. A., Theberge, C. R., Romano, J. J., Billings, S. B., Anderson, K. D., Claremon, D. A.,
Freidinger, R. M., Bednar, R. A., Mosser, S. D., Gaul, S. L., Connolly, T. M., Condra, C. L., Xia,
M., Cunningham, M. E., Bednar, B., Stump, G. L., Lynch, J. J., Macauley, A., Wafford, K. A.,
Koblan, K. S., Liverton, N. J.; NR2B-selective *N*-methyl-D-aspartate antagonists: synthesis and
evaluation of 5-substituted benzimidazoles. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2089-2096.
- 189 Curtis, N. R., Diggle, H. J., Kulagowski, J. J., London, C., Grimwood, S., Hutson, P. H., Murray, F.,
Richards, P., Macauley, A., Wafford, K. A.; Novel *N*¹-(Benzyl)cinnamamide derived NR2B
subtype-selective NMDA receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 693-696.
- 190 McCauley, J. A.; Amide-containing NR2B/NMDA receptor antagonists. *Expert Opin. Ther. Patents*
2006, *16*, 863-870.
- 191 Alanine, A., Bourson, A., Buttelmann, B., Gill, R., Heitz, M.-P., Mutel, V., Pinard, E., Trube, G.,
Wyler, R.; 1-Benzyloxy-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ylamines, a novel class of NR1/2B subtype
selective NMDA receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3155-3159.
- 192 Liverton, N. J., Bednar, R. A., Bednar, B., Butcher, J. W., Claiborne, C. F., Claremon, D. A.,
Cunningham, M., DiLella, A. G., Gaul, S. L., Libby, B. E., Lyle, E. A., Lynch, J. J., McCauley, J.
A., Mosser, S. D., Nguyen, K. T., Stump, G. L., Sun, H., Wang, H., Vergey, J., Koblan, K. S.;
Identification and characterization of 4-methylbenzyl 4-[(pyrimidin-2-yl)methyl]piperidine-1-
carboxylate, an orally bioavailable, brain penetrant NR2B selective *N*-methyl-D-aspartate receptor
antagonist. *J. Med. Chem.* **2007** (in Druck).
- 193 Gogas, K. R.; Glutamate-based therapeutic approaches: NR2B receptor antagonists. *Curr. Opin.*
Pharmacol. **2006**, *6*, 68-74.
- 194 Roger, G., Dollé, F., de Bruin, B., Liu, X., Besret, L., Bramoullé, Y., Coulon, C., Ottaviani, M.,
Bottlaender, M., Valette, H., Kassiou, M.; Radiosynthesis and pharmacological evaluation of
[¹¹C]EMD-95885: a high affinity ligand for NR2B-containing NMDA receptors. *Bioorg. Med.*
Chem. **2004**, *12*, 3229-3237.

- 195 Arstad, E., Platzer, S., Berthele, A., Pilowsky, L. S., Luthra, S. K., Wester, H.-J., Henriksen, G.; Towards NR2B receptor selective imaging agents for PET – synthesis and evaluation of *N*-[¹¹C]-(2-methoxy)benzyl (*E*)-styrene, 2-naphthyl- and 4-trifluoromethoxyphenylamidine. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6307-6313.
- 196 Mount, C., Downton, C.; Alzheimer disease: progress or profit? *Nat. Med.* **2006**, *12*, 780-784.
- 197 Koch, H. J., Uyanik, G., Fischer-Barnicol, D.; Memantine: a therapeutic approach in treating Alzheimer's and vascular dementia. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* **2005**, *4*, 499-506.
- 198 Park, C. K., Nehls, D. G., Graham, D. I., Teasdale, G. M., McCulloch, J.; The glutamate antagonist MK-801 reduces focal ischemic brain damage in the rat. *Ann. Neurol.* **1988**, *24*, 543-551.
- 199 Wang, C. X., Shuaib, A.; NMDA/NR2B selective antagonists in the treatment of ischemic brain injury. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* **2005**, *4*, 143-151.
- 200 Waxman, E. A., Lynch, D. R.; *N*-Methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *Neuroscientist* **2005**, *11*, 37-49.
- 201 Hallett, P. J., Spoelgen, R., Hyman, B. T., Standaert, D. G., Dunah, A. W.; Dopamine D₁ activation potentiates striatal NMDA receptors by tyrosine phosphorylation-dependent subunit trafficking. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 4690-4700.
- 202 Heresco-Levy, U.; Glutamatergic neurotransmission modulators as emerging new drugs for schizophrenia. *Expert Opin. Emerging Drugs* **2005**, *10*, 827-844.
- 203 Hashimoto, K.; Glycine transporter inhibitors as therapeutic agents for schizophrenia. *Recent Pat. CNS Drug Discov.* **2006**, *1*, 43-53.
- 204 Lindsley, C. W., Shipe, W. D., Wolkenberg, S. E., Theberge, C. R., Williams Jr., D. L., Sur, C., Kinney, G. G.; Progress towards validating the NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 771-785.
- 205 Grimwood, S., Slater, P., Deakin, J. F., Hutson, P. H.; NR2B-containing NMDA receptors are up-regulated in temporal cortex in schizophrenia. *Neuroreport* **1999**, *10*, 461-465.
- 206 Clinton, S. M., Haroutunian, V., Meador-Woodruff, J. H.; Up-regulation of NMDA receptor subunit and post-synaptic density protein expression in the thalamus of elderly patients with schizophrenia. *J. Neurochem.* **2006**, *98*, 1114-1125.
- 207 Collins, S. D., Chessell, I. P.; Emerging therapies for neuropathic pain. *Expert Opin. Emerging Drugs* **2005**, *10*, 95-108.
- 208 Nakazato, E., Kato, A., Watanabe, S.; Brain but not spinal NR2B receptor is responsible for the anti-allodynic effect of an NR2B subunit-selective antagonist CP-101,606 in a rat chronic constriction injury model. *Pharmacology* **2005**, *73*, 8-14.
- 209 Brandt, C., Potschka, H., Loscher, W., Ebert, U.; *N*-Methyl-D-aspartate receptor blockade after status epilepticus protects against limbic brain damage but not against epilepsy in the kainate model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* **2003**, *118*, 727-740.
- 210 Fan, M. M., Raymond, L. A.; *N*-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function and excitotoxicity in Huntington's disease. *Prog. Neurobiol.* **2006** (in Druck).
- 211 Li, L., Murphy, T. H., Hayden, M. R., Raymond, L. A.; Enhanced striatal NR2B-containing *N*-Methyl-D-aspartate receptor-mediated synaptic currents in a mouse model of Huntington disease. *J. Neurophysiol.* **2004**, *92*, 2738-2746.
- 212 Van Den Bosch, L., Van Damme, P., Bogaert, E., Robberecht, W.; The role of excitotoxicity in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, *1762*, 1068-1082.
- 213 Chandra, T., Maier, W., König, H.-G., Hirzel, K., Kögel, D., Schüler, T., Chandra, A., Demirhan, I., Laube, B.; Molecular interactions of the type 1 human immunodeficiency virus transregulatory protein Tat with *N*-Methyl-D-aspartate receptor subunits. *Neuroscience* **2005**, *134*, 145-153.
- 214 Kendell, S. F., Krystal, J. H., Sanacora, G.; GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders. *Expert Opin. Ther. Targets* **2005**, *9*, 153-168.
- 215 Nagy, J.; The NR2B subtype of NMDA receptor: a potential target for the treatment of alcohol dependence. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* **2004**, *3*, 169-179.
- 216 Felipo, V.; Contribution of altered signal transduction associated to glutamate receptors in brain to the neurological alterations of hepatic encephalopathy. *World J. Gastroenterol.* **2006**, *12*, 7737-7743.
- 217 Nuss, I. (Faucard, R., Arrang, J.-M., Schwartz, J.-C., Stark, H., Schunack, W.); Heterobicyclische Alkanamine als Liganden einer modulatorischen Bindungsstelle des *N*-Methyl-D-aspartat-Rezeptors. Synthese, Analytik und Struktur-Wirkungsbeziehungen. Dissertation (**2004**), Freie Universität Berlin.

- 218 Griffin, P. P. (Faucard, R., Arrang, J.-M., Schwartz, J.-C., Stark, H.); Neue Liganden einer
modulatorischen Bindungsstelle an NMDA-Rezeptoren. Synthese, Analytik und Struktur-
Wirkungsbeziehungen. Dissertation (2005), Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/M.
- 219 Warner-Lambert/CoCensys: US6534522 (2003).
- 220 Warner-Lambert: WO01081295 (2001).
- 221 Merck & Co.: WO01098262 (2001).
- 222 Schlicker, E., Kozłowska, H., Kwolek, G., Malinowska, B., Kramer, K., Pertz, H. H., Elz, S.,
Schunack, W.; Novel histaprodifen analogues as potent histamine H₁-receptor agonists in the pithed
and in the anaesthetized rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2001**, *364*, 14-20.
- 223 Bérubé, G.; Natural and synthetic biologically active dimeric molecules: anticancer agents, anti-HIV
agents, steroid derivatives and opioid antagonists. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 131-154.
- 224 Heiser, V., Engemann, S., Bröcker, W., Dunkel, I., Boeddrich, A., Waelter, S., Nordhoff, E., Lurz,
R., Schugardt, N., Rautenberg, S., Herhaus, C., Barnickel, G., Böttcher, H., Lehrach, H., Wanker, E.
E.; Identification of benzothiazoles as potential polyglutamine aggregation inhibitors of
Huntington's disease by using an automated filter retardation assay. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*
2002, *99*, 16400-16406.
- 225 Klein, J., Bergmann, E. D.; The reaction of acetals with malonic acid and its derivatives. A
contribution to the knowledge of the Knoevenagel-Doebner reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*,
3452-3454.
- 226 Kaufmann, H. P.; Weitere Mitteilung über meine Methode der Rhodanierung organischer
Verbindungen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 390-391.
- 227 Chen, Y.-T., Jordan, F.; Reactivity of the thiazolium C2 ylide in aprotic solvents: novel
experimental evidence for addition rather than insertion reactivity. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5029-
5038.
- 228 Van der Bent, A., Blommaert, A. G. S., Melman, C. T. M., Ijzerman, A. P., van Wijngaarden, I.,
Soudijn, W.; Hybrid cholecystokinin-A antagonists based on molecular modeling of lorglumide and
L-364,718. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1042-1049.
- 229 N'Goka, V., Schlewer, G., Linget, J.-M., Chambon, J.-P., Wermuth, C.-G.; GABA-uptake
inhibitors: construction of a general pharmacophore model and successful prediction of a new
representative. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2547-2557.
- 230 Reimann, E., Ettmayr, C.; An improved stereocontrolled route to *cis*-Erythrinanes by combined
intramolecular Strecker and Bruylants reaction. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 1143-1155.
- 231 Chu, L., Hutchins, J. E., Weber, A. E., Lo, J.-L., Yang, Y.-T., Cheng, K., Smith, R. G., Fisher, M.
H., Wyvratt, M. J., Goulet, M. T.; Initial structure-activity relationship of a novel class of
nonpeptidyl GnRH receptor antagonists: 2-arylindoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 509-513.
- 232 Zaragoza, F., Stephensen, H.; (Cyanomethyl)trialkylphosphonium iodides: efficient reagents for the
intermolecular alkylation of amines with alcohols in solution and on solid phase. *J. Org. Chem.*
2001, *66*, 2518-2521.
- 233 Alfaro-Lopez, J., Okayama, T., Hosohata, K., Davis, P., Porreca, F., Yamamura, H. I., Hruby, V. J.;
Exploring the structure-activity relationships of [1-(4-*tert*-butyl-3'-hydroxy)benzhydryl-4-
benzylpiperazine] (SL-3111), a high-affinity and selective δ -opioid receptor nonpeptide agonist
ligand. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5359-5368.
- 234 Salvatore, R. N., Nagle, A. S., Schmidt, S. E., Jung, K. W.; Cesium hydroxide promoted
chemoselective *N*-alkylation for the generally efficient synthesis of secondary amines. *Org. Lett.*
1999, *1*, 1893-1896.
- 235 Wawzonek, S., Hallum, J. V.; The synthesis of 9,10-dihydro-9,10-(11-aminoethano)anthracenes. *J.*
Org. Chem. **1953**, *18*, 288-291.
- 236 Engelhardt, E. I.: US3922305 (1975).
- 237 Olofson, R. A., Martz, J. T., Senet, J.-P., Piteau, M., Malfroot, T.; A new reagent for the selective,
high-yield *N*-dealkylation of tertiary amines: improved syntheses of naltrexone and nalbuphine. *J.*
Org. Chem. **1984**, *49*, 2081-2082.
- 238 Karplus, M.; Vicinal proton coupling in nuclear magnetic resonance. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*,
2870-2871.
- 239 Warner-Lambert: US6919377 B2 (2005).
- 240 Abdel-Magid, A. F., Carson, K. G., Harris, B. D., Maryanoff, C. A., Shah, R. D.; Reductive
amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. Studies on direct and
indirect reductive amination procedures. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.

- 241 Pal, M., Subramanian, V., Yeleswarapu, K. R.; Pd/C mediated synthesis of 2-substituted
benzo[b]furans/nitrobenzo[b]furans in water. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8221-8225.
- 242 Espinet, P., Echavarren, A. M.; The mechanisms of the Stille reaction. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*
2004, *43*, 4704-4734.
- 243 Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N.; A convenient synthesis of acetylenes: catalytic
substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes, and bromopyridines.
Tetrahedron Lett. **1975**, *50*, 4467-4470.
- 244 Rupprecht, K. M., Boger, J., Hoogsteen, K., Nachbar, R. B., Springer, J. P.; Controlling the
stereochemistry of the ring junction in hexahydrodibenzofurans. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6180-
6188.
- 245 Crossland, R. K., Servis, K. L.; A facile synthesis of methanesulfonate esters. *J. Org. Chem.* **1970**,
35, 3195-3196.
- 246 Supuran, C. T., Barboiu, M., Luca, C., Pop, E., Brewster, M. E., Dinculescu, A.; Carbonic
anhydrase activators. Part 14. Syntheses of mono and bis pyridinium salt derivatives of 2-amino-5-
(2-aminoethyl)- and 2-amino-5-(3-aminopropyl)-1,3,4-thiadiazole and their interaction with isozyme
II. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 597-606.
- 247 López-Tudanca, P. L., Labeaga, L., Inneráritu, A., Alonso-Cirs, L., Tapia, I., Mosquera, R., Orjales,
A.; Synthesis and pharmacological characterization of a new benzoxazole derivative as a potent 5-
HT₃ receptor agonist. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2709-2714.
- 248 Nicolaou, K. C., Trujillo, J. I., Jandeleit, B., Chibale, K., Rosenfeld, M., Diefenbach, B., Cheresch, D.
A., Goodman, S. L.; Design, synthesis and biological evaluation of nonpeptide integrin antagonists.
Bioorg. Med. Chem. **1998**, *6*, 1185-1208.
- 249 Hirata, Y., Nakata, H., Yamada, K., Okuhara, K., Naito, T.; The structure of aureothin, a nitro
compound obtained from *Streptomyces thioluteus*. *Tetrahedron* **1961**, *14*, 252-274.
- 250 Decker, M.; Novel inhibitors of acetyl- and butyrylcholinesterase derived from the alkaloids
dehydroevodiamine and rutaecarpine. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 305-313.
- 251 Girard, Y., Atkinson, J. G., Bélanger, P. C., Fuentes, J. J., Rokach, J., Rooney, C. S., Remy, D. C.,
Hunt, C. A.; Synthesis, chemistry, and photochemical substitutions of 6,11-dihydro-5H-pyrrolo
[2,1-b][3]benzazepin-11-ones. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3220-3234.
- 252 Girard, G. R., Bondinell, W. E., Hillegass, L. M., Holden, K. G., Pendleton, R. G., Uzinskas, I.;
Tetrahydrothiadiazoloisoquinolines: synthesis and inhibition of phenylethanolamine-N-
methyltransferase. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1566-1571.
- 253 Malan, S. F., van Marle, A., Menge, W. M., Zuliana, V., Hoffman, M., Timmerman, H., Leurs, R.;
Fluorescent ligands for the histamine H₂ receptor: synthesis and preliminary characterization.
Bioorg. Med. Chem. **2004**, *12*, 6495-6503.
- 254 Choi, S.-W., Elmaleh, D. R., Hanson, R. N., Fischman, A. J.; Design, synthesis, and biological
evaluation of novel non-piperazine analogues of 1-[2(diphenylmethoxy)ethyl]- and 1-[2-[bis(4-
fluorophenyl)methoxy]ethyl]-4-(3-phenylpropyl)piperazines as dopamine transporter inhibitors. *J.*
Med. Chem. **1999**, *42*, 3647-3656.
- 255 Comins, D. L., LaMunyon, D. H., Chen, X.; Enantiopure N-acyldihydropyridones as synthetic
intermediates: asymmetric syntheses of indolizidine alkaloids (-)-205A, (-)-207A, and (-)-235B. *J.*
Org. Chem. **1997**, *62*, 8182-8187.
- 256 Pittaluga, A., Raiteri, M.; Release-enhancing glycine-dependent presynaptic NMDA receptors exist
on noradrenergic terminals of hippocampus. *Eur. J. Pharmacol.* **1990**, *191*, 231-234.
- 257 Reichert, U.; Heterocyclische Alkanamine als Modulatoren der Histamin-Bindungsstelle des
NMDA-Rezeptors. Synthese, Analytik und Struktur-Wirkungsbeziehungen. Dissertation (**2000**),
Freie Universität Berlin.
- 258 Faucard, R., Armand, V., Héron, A., Cochois, V., Schwartz, J.-C., Arrang, J.-M.; N-Methyl-D-
aspartate receptor antagonists enhance histamine neuron activity in rodent brain. *J. Neurochem.*
2006, *98*, 1487-1496.
- 259 Friedman, H. L.; Influence of isosteric replacements upon biological activity. *Symposium on*
Chemical-Biological Correlation, National Research Council Publication (**1951**), Washington DC.
- 260 Kornberg, B. E., Nikam, S. S., Wright, J. L., Kesten, S. R., Meltzer, L. T., Coughenour, L., Barr, B.,
Serpa, K. A., McCormick, J.; Subtype selective NMDA receptor antagonists: evaluation of some
novel alkynyl analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1213-1216.
- 261 Chem3D Ultra 9.0, © 1986 – 2004 CambridgeSoft Corporation.
- 262 MOPAC (Molecular Orbital PACKage) 2000, © Fujitsu, Ltd. CS.

- 263 Koshland, D. E.; Application of a theory of enzyme specificity to protein synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1958**, *44*, 98-104.
- 264 Recanatini, M., Poluzzi, E., Masetti, M., Cavalli, A., De Ponti, F.; QT prolongation through hERG K⁺ channel blockade: current knowledge for the early prediction during drug development. *Med. Res. Rev.* **2005**, *25*, 133-166.
- 265 Singh, S. S.; Preclinical pharmacokinetics: an approach towards safer and efficacious drugs. *Curr. Drug Metab.* **2006**, *7*, 165-182.
- 266 Bressler, R.; Grapefruit juice and drug interactions. Exploring mechanisms of this interaction and potential toxicity for certain drugs. *Geriatrics* **2006**, *61*, 12-18.
- 267 Zhou, S., Yung Chan, S., Cher Goh, B., Chan, E., Duan, W., Huang, M., McLeod, H. L.; Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clin. Pharmacokinet.* **2005**, *44*, 279-304.
- 268 Paul, R., Anderson, G. W.; *N,N'*-Carbonyldiimidazole, a new peptide forming reagent. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4596-4600.
- 269 Sheehan, J. C., Hess, G. P.; A new method of forming peptide bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067.
- 270 Breipohl, G., König, W.; Coupling reagent for peptide synthesis. US5166394 (**1992**).
- 271 Harada, H., Yamazaki, H., Toyotomi, Y., Tateishi, H., Mine, Y., Yoshida, N., Kato, S.; Novel *N*-[1-(1-substituted 4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benzamides as potent colonic prokinetic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 967-970.
- 272 Stark, H.; Dopamin-D₃-Rezeptorliganden als pharmakologische Werkzeuge und potentielle Arzneistoffe. Habilitationsschrift (**1998**), Freie Universität Berlin.
- 273 Audiau, F., James, C.; Médicaments à base de dérivés de la benzothiazolamine-2, nouveaux dérivés et leur préparation. *Eur. Pat. Appl.* **1990**, EP0374041.
- 274 Brown, H. C., Heim, P.; Selective reductions. XVIII. The fast reaction of primary, secondary, and tertiary amides with diborane. A simple, convenient procedure for the conversion of amides to the corresponding amines. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 912-916.
- 275 Meier, G., Ligneau, X., Pertz, H. H., Ganellin, C. R., Schwartz, J.-C., Schunack, W., Stark, H.; Piperidino-hydrocarbon compounds as novel non-imidazole histamine H₃-receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2535-2542.
- 276 Klopfenstein, S. R., Maier, M. B., Jones, D. R., Gray, J. L., Pokross, M. E., Peters, K. G., Evdokimov, A. G.; Preparation of (sulfonylamino)phenylalaninamide derivatives and related compounds. *U.S. Pat. Appl. Publ.* **2004**, 41 pp.
- 277 Montanari, S., Cavalleri, P., Fraire, C., Grancini, G. C., Napoletano, M., Santangelo, F.; Preparation of 2-(*N*-propylamino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene dopaminergic D₁ and D₂ agonist cardiovascular agents. *PCT Int. Appl.* **1996**, 142 pp. WO9608228.
- 278 Himmele, W., Hoffmann, W., Jamitschke, L.; 4-substituted but-3-ene-1-carboxylic acids and their esters. *Ger. Offen.* **1985**, 16 pp. DE83-3345375.
- 279 Moloney, G. P., Robertson, A. D., Martin, G. R., MacLennan, S., Mathews, N., Dodsworth, S., Sang, P. Y., Knight, C., Glen, R.; A novel series of 2,5-substituted tryptamine derivatives as vascular 5-HT_{1B/1D} receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2347-2362.
- 280 Dale, W. J., Buell, G.; The effect of nuclear substituents on the reactions of styrenes. II. The reaction of primary and secondary amines with *o*- and *p*-nitrostyrene. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 45-48.
- 281 Bigg, D. C. H., Lesimple, P.; Triethylamine/aluminium chloride promoted aminolysis of lactones: a useful method for the preparation of ω -hydroxyalkanamides. *Synthesis* **1992**, *3*, 277-278.
- 282 Ram, S., Spicer, L. D.; Debenzylation of *N*-benzylamino derivatives by catalytic transfer hydrogenation with ammonium formate. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 415-418.
- 283 Kousaka, H., Ishii, K., Eshima, T., Hayashi, Y.; Oxo[(phenylethyl)amino]butanoic acid and related compounds as plant rooting-promoting agents. *PCT Int. Appl.* **1999**, 65 pp., WO9945774.
- 284 Weinstock, J., Gaitanopoulos, D. E., Stringer, O. D., Franz, R. G., Hieble, J. P., Kinter, L. B., Mann, W. A., Flaim, K. E., Gessner, G.; Synthesis and evaluation of non-catechol D-1 and D-2 dopamine receptor agonists: benzimidazol-2-one, benzoxazol-2-one, and the highly potent benzothiazol-2-one 7-ethylamines. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1166-1176.
- 285 Lesimple, P., Bigg, D. C. H.; Aluminium chloride mediated aminolysis of lactones: a general method for the preparation of ω -hydroxyalkylamides. *Synthesis* **1991**, *4*, 306-308.
- 286 Ried, W., Patschorke, J.; ω -Di[perimidyl-(2)]-alkane und verwandte homologe Reihen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *616*, 87-95.

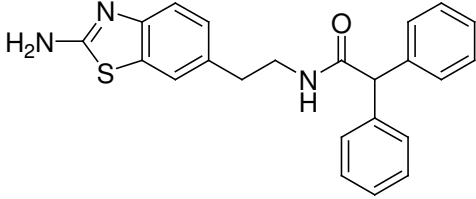
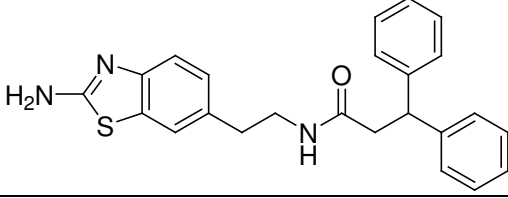
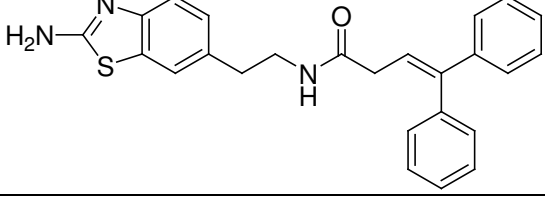
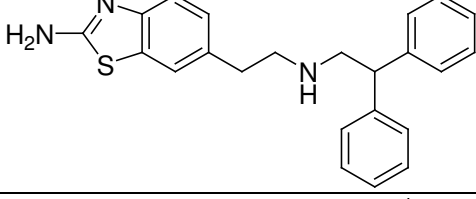
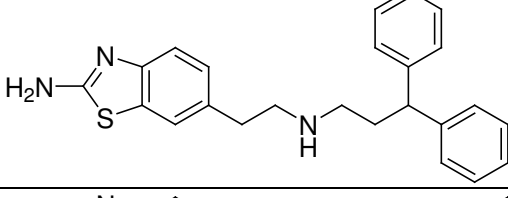
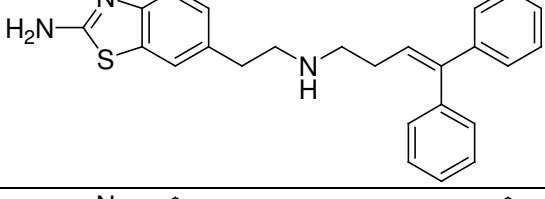
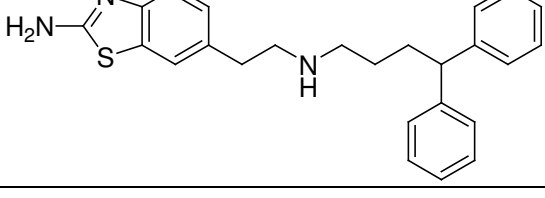
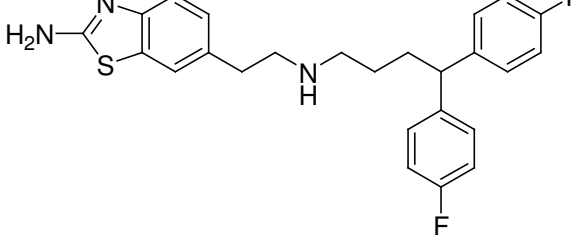
- 287 Park, N. S., Choi, J. K., Kim, H. S., Lee, B. Y., Ha, D. C.; Pain reducing effects of 4-amino and 4-
288 (1-piperazinyl)phenylacetamide derivatives. *Korean J. Med. Chem.* **1993**, *3*, 116-123.
- 289 Flaugh, M. E., Crowell, T. A., Clemens, J. A., Sawyer, B. D.; Synthesis and evaluation of the
antiovolutary activity of a variety of melatonin analogues. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 63-69.
- 290 Casalini, C., Mascellani, G., Tamagnone, G., Cesarano, G., Giumanini, A.; Metabolites and analogs
of 2-ethyl-2,3-dihydro-5-benzofuranacetic acid (furofenac): chemical and pharmacological
291 properties. *J. Pharm. Sci.* **1980**, *69*, 164-167.
- 292 Ehrlich, F., Pitschmuka, P.; Syntheses of tyrosol and its transformation into hordenine. *Ber. Dt.
Chem. Ges.* **1913**, *45*, 2428-2437.
- 293 Molinos-Gómez, A., Vidal, X., Maymó, M., Velasco, D., Martorell, J., López-Calahorra, F.;
Tautomeric enhancement of the hyperpolarizability in new acridine-benzothiazolyamine based
294 NLO chromophores. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9075-9081.
- 295 Glennon, R. A., Naimann, N. A., Lyon, R. A., Titeler, M.; Arylpiperazine derivatives as high-
affinity 5-HT_{1A} seotonin ligands. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1968-1971.
- 296 George, P., Froissant, J., Sevrin, M.; Preparation of *N*-indanyl-1-benzoylpiperidine-4-methylamines
and analogs as psychotropic agents. *Eur. Pat. Appl.* **1991**, 9 pp., EP447292.
- 297 van Vliet, L. A., Rodenhuis, N., Wikström, H.; Thiazoloindans and thiazolobenzopyrans: a novel
class of orally active central dopamine (partial) agonists. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3549-3557.
- 298 Vicario, J. L., Badia, D., Dominguez, E., Rodriguez, M., Carrillo, L.; Asymmetric aldol reactions
using (*S,S*)-(+)-pseudoephedrine-based amides: stereoselective synthesis of α -methyl- β -hydroxy
299 acids, esters, ketones, and 1,3-syn and 1,3-anti diols. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3754-3760.
- 300 Iwakuma, T., Sekine, Y., Sasaki, Y., Ikezawa, K., Odawara, A.; Preparation of *N*-[2-
(phenyl)sulfonylaminoindan-5-yl]alkanoates as thromboxane A₂ antagonists. *Eur. Pat. Appl.* **1990**,
301 11 pp., EP377977.
- 302 McCoubrey, A., Mathieson, D. W.; Isoquinolines. III. The nitration of 3,4-dihydro- and 1,2,3,4-
tetrahydroisoquinolines. *J. Chem. Soc.* **1951**, 2851-2853.
- 303 Hamill, T. G., McCauley, J. A., Burns, H. D.; The synthesis of a benzamidine-containing NR2B-
selective NMDA receptor ligand labelled with tritium or fluorine-18. *J. Labelled Comp.
Radiopharm.* **2005**, *48*, 1-10.
- 304 Garlich, J. R., Lynch, S. E., Pribish, J. R.; Targeted delivery of growth factors for bone regeneration.
PCT Int. Appl. **1994**, 53 pp. WO9400145.
- 305 Amon, M., Ligneau, X., Schwartz, J.-C., Stark, H.; Fluorescent non-imidazole histamine H₃ receptor
ligands with nanomolar affinities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1938-1940.
- 306 Markiewicz, W. T., Godzina, P., Markiewicz, M.; Synthesis of polyamino-oligonucleotides and
their combinatorial libraries. *Nucleosides Nucleotides* **1999**, *18*, 1449-1454.
- 307 Blomquist, A. T., Moriconi, E. J.; Enamines of 2-indanones. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3761-3769.
- 308 Smith, L. I., Sprung, J. A.; Vitamin E. XLI. Synthesis of 1-chloro-3,7,11,15-tetramethylhexadecan-
3-ol and its condensation with trimethylhydroquinone to form α -tocopherol. *J. Am. Chem. Soc.*
309 **1943**, *65*, 1276-1283.
- 310 Burgstahler, A. W., Weigel, L. O., Sanders, M. E., Shaefer, C. G., Bell, W. J., Vuturo, S. B.;
Synthesis and activity of 29-hydroxy-3,11-dimethyl-2-nonacosanone, component B of the german
cockroach sex pheromone. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 566-568.
- 311 Koyama, K., Amemiya, S., Kojima, K., Kobayashi, S.; Carbacyclin derivatives and compositions
containing them. *Eur. Pat. Appl.* **1985**, 388 pp., EP136779.
- 312 Faucard, R.; Caractérisation pharmacologique et étude fonctionnelle du site histamine, modulateur du
récepteur NMDA. DEA de Pharmacologie expérimentale et clinique (**2000**), Faculté de Médecine
Paris-Sud, Université Paris XI.
- 313 Lowry, O. H., Rosebrought, N. J., Farr, A. L., Randall, R. J.; Protein measurements with the Folin
phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **1951**, *193*, 265-275.
- 314 Parker, R. B., Waud, D. R.; Pharmacological estimation of drug-receptor dissociation constants.
Statistical evaluation. I. Agonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1971**, *177*, 1-12.
- 315 Waud, D. R., Parker, R. B.; Pharmacological estimation of drug-receptor dissociation constants.
Statistical evaluation. II. Antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1971**, *177*, 13-24.
- 316 Diaz, G. J., Daniell, K., Leitza, S. T., Martin, R. L., Su, Z., McDermott, J. S., Cox, B. F., Gintant, G.
A.; The [³H]dofetilide binding assay is predictive screening tool for hERG blockade and
proarrhythmia: comparison of intact cell and membrane preparations and effects of altering [K⁺]_o. *J.
Pharmacol. Toxicol. Methods* **2004**, *50*, 187-199.

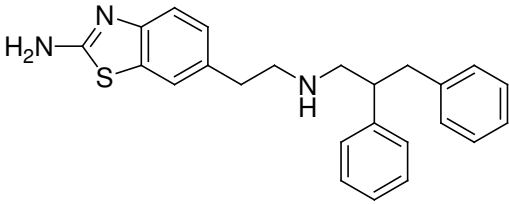
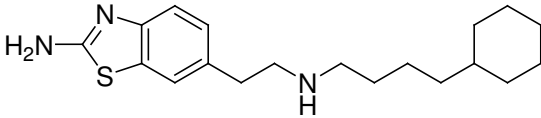
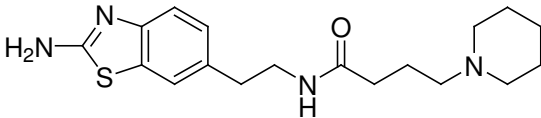
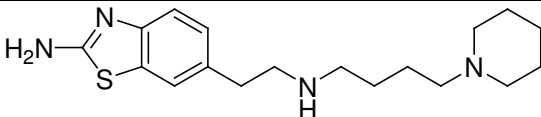
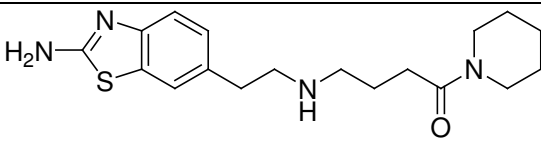
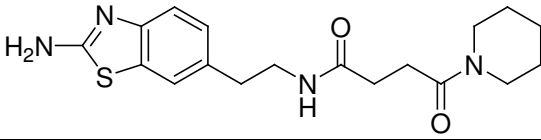
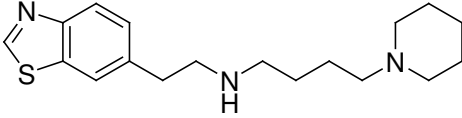
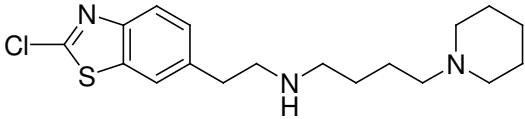
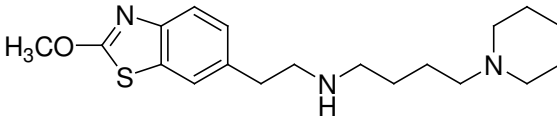
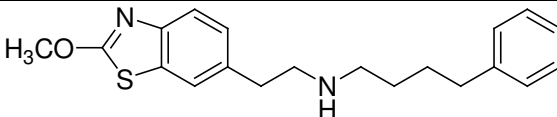
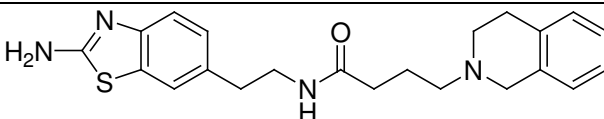
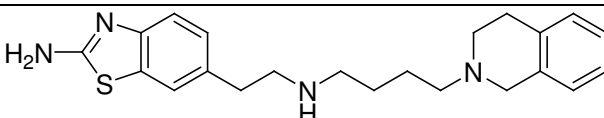
Anhang

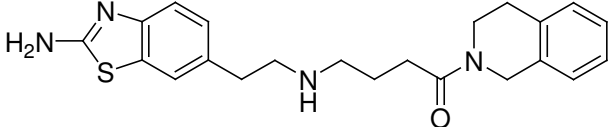
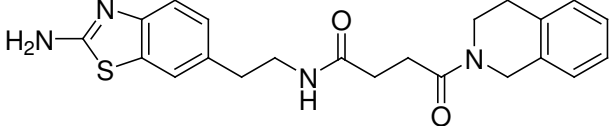
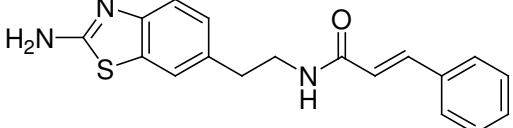
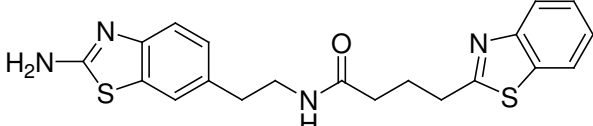
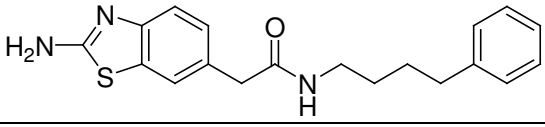
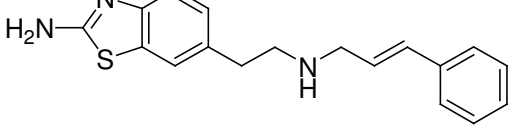
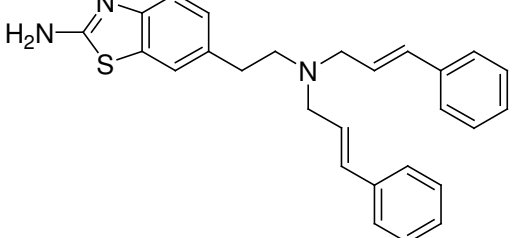
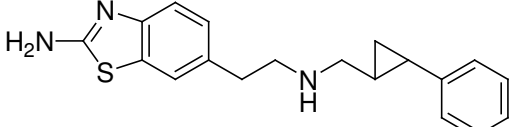
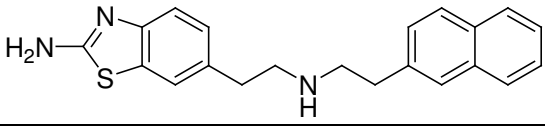
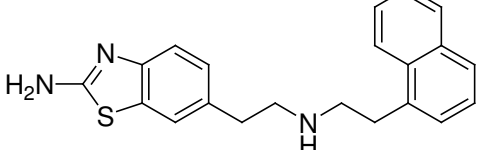
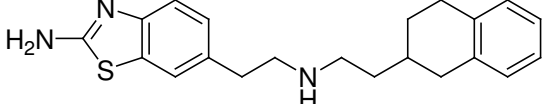
Liste der synthetisierten Verbindungen:

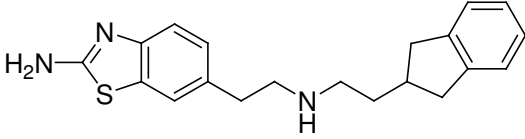
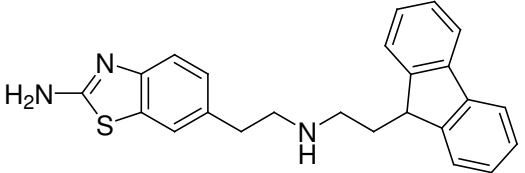
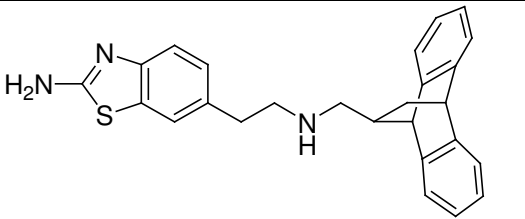
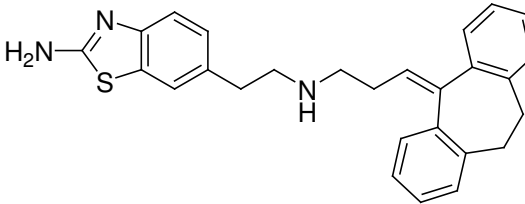
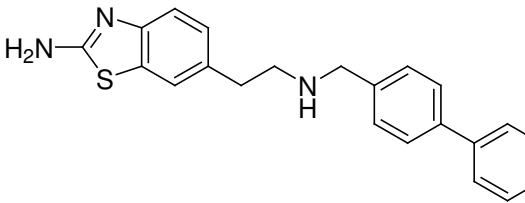
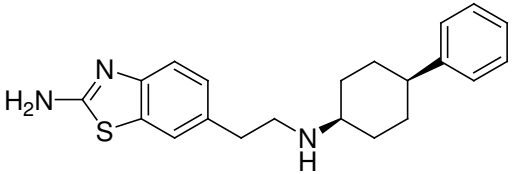
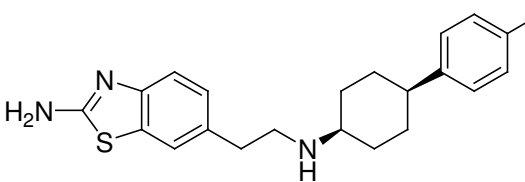
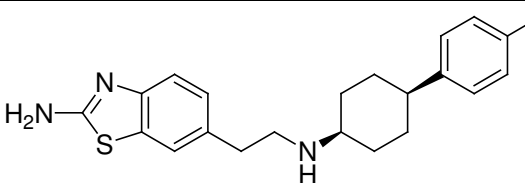
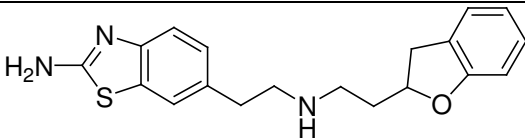
(Pharm. Daten: Pharmakologische Daten; Analyt. Daten: Analytische Daten)

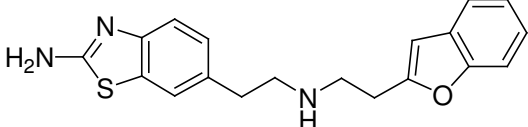
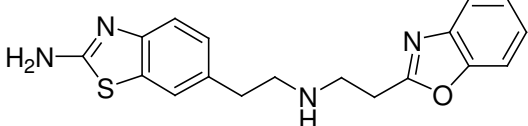
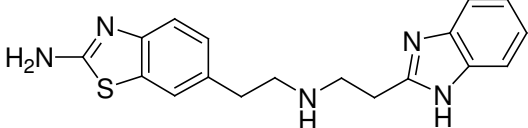
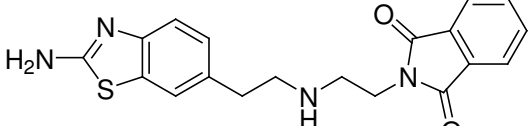
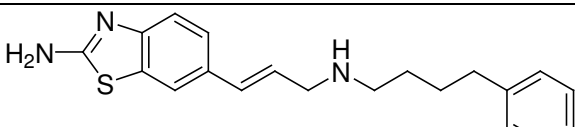
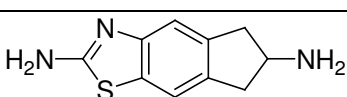
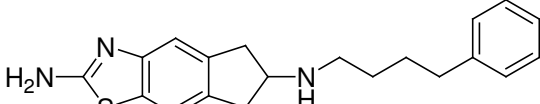
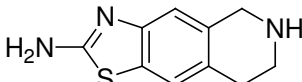
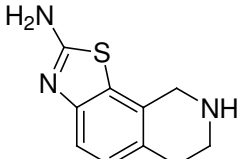
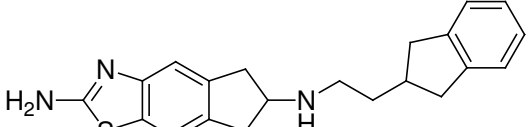
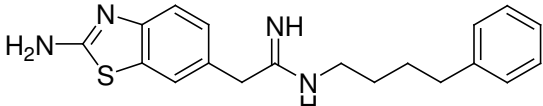
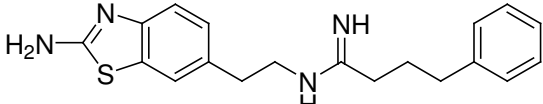
Nr.	Struktur	Synthese	Pharm. Daten	Analyt. Daten
1		S. 47 ff.	S. 106	S.156 f.
2		S. 48 ff.	S. 106	S. 157 f.
3		S. 47 ff.	S. 106	S. 158 f.
4		S. 48 ff.	S. 106	S. 160 f.
5		S. 47 ff.	S. 106	S. 161 ff.
6		S. 49	S. 106, 110	S. 163
7		S. 49	S. 106, 110	S. 163 f.
8		S. 49	S. 102, 106, 110	S. 164 f.
9		S. 49	S. 106, 110	S. 165
10		S. 49	S. 106, 110	S. 165 f.
11		S. 50 f.	S. 102, 110	S. 166 f.
12		S. 50 f.	S. 102, 110, 132	S. 167

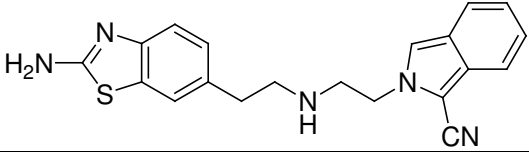
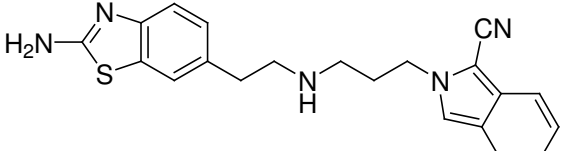
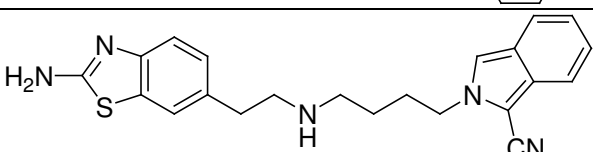
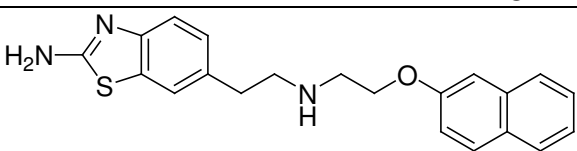
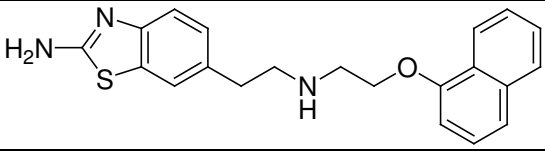
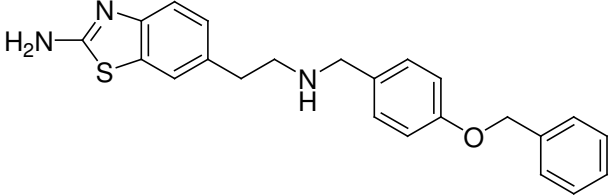
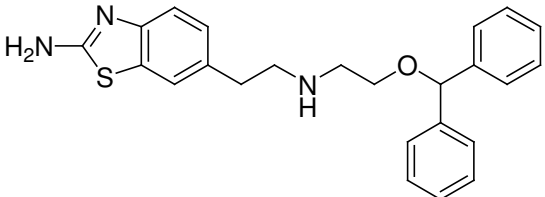
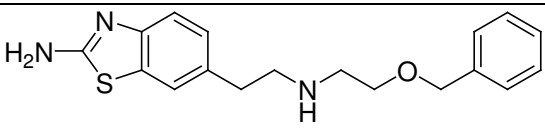
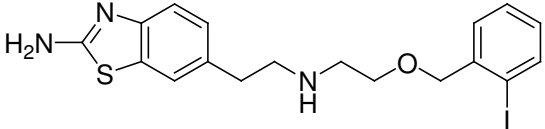
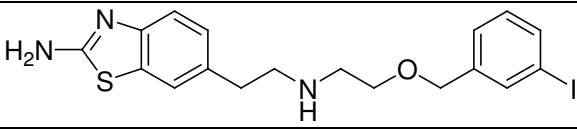
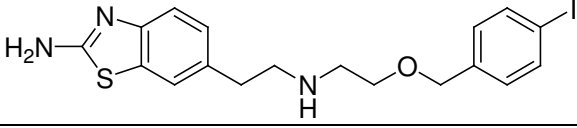
Nr. Struktur	Synthese	Pharm. Daten	Analyt. Daten
13 	S. 51 f.	S. 106	S. 168 f.
14 	S. 51 f.	S. 106	S. 169 f.
15 	S. 51 f.	S. 106	S. 170 f.
16 	S. 51 f.	S. 106, 111	S. 171 f.
17 	S. 51 f.	S. 106, 111, 132, 134	S. 172 f.
18 	S. 53 f.	S. 106, 111, 116	S. 173 f.
19 	S. 53 f.	S. 111	S. 174 f.
20 	S. 54	S. 112	S. 175

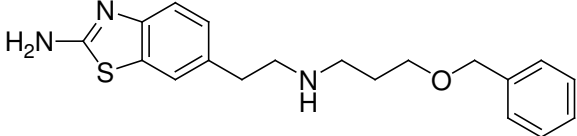
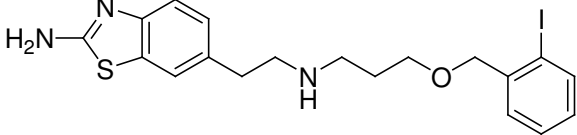
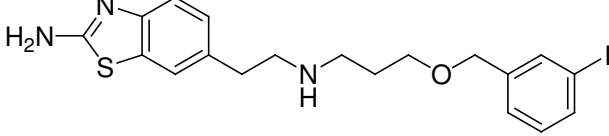
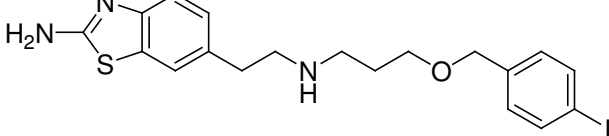
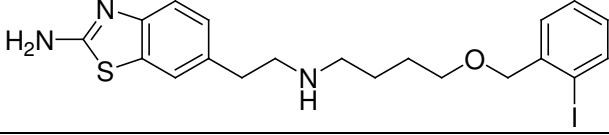
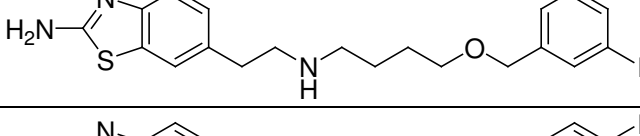
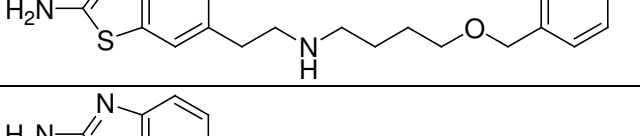
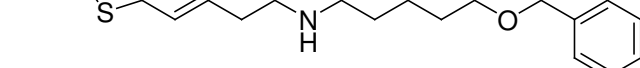
Nr. Struktur	Synthese	Pharm. Daten	Analyt. Daten
21 	S. 55 f.	S. 112	S. 176 ff.
22 	S. 56	S. 113, 132, 134	S. 179 f.
23 	S. 57	S. 107, 113	S. 181 f.
24 	S. 57	S. 103, 107, 113	S. 182 f.
25 	S. 58 ff.	S. 107, 113	S. 183 ff.
26 	S. 60	S. 107, 113	S. 185 ff.
27 	S. 60 f.	S. 103, 113	S. 187 f.
28 	S. 60 f	S. 103, 113	S. 188
29 	S. 60 f.	S. 103, 113	S. 188 f.
30 	S.61 f.	S. 103, 134	S. 189 ff.
31 	S. 62	S. 107, 114	S. 191 ff.
32 	S. 62	S. 107, 114	S. 193

Nr. Struktur	Synthese	Pharm. Daten	Analyt. Daten
33 	S. 62 f.	S. 107, 114, 134	S. 194 ff.
34 	S. 64	S. 107, 114	S. 65 f., 196 f.
35 	S. 67	S. 107	S. 198
36 	S. 67	S. 107	S. 198 f.
37 	S. 68	S. 107, 134	S. 199 ff.
38 	S. 69	S. 107 f., 115	S. 201
39 	S. 69	S. 108	S. 201 f.
40 	S. 70	S. 115	S. 202 ff.
41 	S. 70	S. 115	S. 204 f.
42 	S. 70	S. 115	S. 206 f.
43 	S. 70 f.	S. 115	S. 207 f.

Nr. Struktur	Synthese	Pharm. Daten	Analyt. Daten
44 	S. 70	S. 115, 128 ff., 132, 134	S. 209 f.
45 	S. 70	S. 115, 134	S. 210 ff.
46 	S. 71	S. 115, 134	S. 212 ff.
47 	S. 71 f.	S. 116, 134	S. 215 ff.
48 	S. 73	S. 116	S. 218 f.
49 	S. 73 f.	S. 116, 118	S. 75, 219 ff.
50 	S. 73 f.	S. 118	S. 220 ff.
51 	S. 73 f.	S. 118	S. 222 ff.
52 	S. 76 ff.	S. 119	S. 224 ff.

Nr. Struktur	Synthese	Pharm. Daten	Analyt. Daten
53 	S. 78	S. 119	S. 226 f.
54 	S. 78 f.	S. 119	S. 227 ff.
55 	S. 79 f.	S. 119	S. 230 ff.
56 	S.80 f.	S. 119	S. 232
57 	S. 81 f.	S. 105, 134	S. 232 ff.
58 	S. 82 f.	S. 104	S. 234 ff.
59 	S.83	S. 105, 134	S. 236 ff.
60 	S. 84 f.	S. 104	S. 238 ff.
61 	S. 84 f.	S. 104	S. 240 ff.
62 	S. 85 f.	S. 105, 117, 132, 134, 136 ff.	S. 242 f.
63 	S. 86 f.	S. 109	S. 244 f.
64 	S. 86 f.	S. 109	S. 245 f.

Nr. Struktur	Synthese	Pharm. Daten	Analyt. Daten
65 	S. 88 f.	S. 121	S. 247 f.
66 	S. 88 f.	S. 121	S. 248 ff.
67 	S. 88 f.	S. 121, 134	S. 250 f.
68 	S. 90	S. 119	S. 252 f.
69 	S. 90	S. 119	S. 253 ff.
70 	S. 90 f.	S. 119	S. 255 ff.
71 	S. 91 f.	S. 122	S. 257 f.
72 	S. 93 f.	S. 122	S. 258 f.
73 	S. 93 f.	S. 123	S. 259
74 	S. 93 f.	S. 123	S. 260
75 	S. 93 f.	S. 123	S. 260 f.

Nr. Struktur	Synthese	Pharm. Daten	Analyt. Daten
76 	S. 93 f.	S. 122	S. 261 f.
77 	S. 93 f.	S. 123	S. 262 f.
78 	S. 93 f.	S. 123	S. 263 f.
79 	S. 93 f.	S. 123	S. 264 f.
80 	S. 93 f.	S. 123	S. 265 f.
81 	S. 93 f.	S. 123	S. 266 f.
82 	S. 93 f.	S. 123	S. 267 f.
83 	S. 93 f.	S. 122	S. 268 f.

Originalarbeiten

Kubas, H., Stark, H.

Medizinische Chemie von Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten: Klassische Wirkstoffentwicklung.

Pharm. Unserer Zeit **2007**, 36, 24-32.

Posterbeiträge

Kubas, H., Mach, U., Wermuth, C. G., Schwartz, J.-C., Ferry, S., Sokoloff, P., Stark, H.

New leads for dopamine D_{2/3} receptor ligands: alkylpiperidino analogues of BP 897.

Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 2004, Regensburg (06. bis 09. September **2004**), Poster C78.

Abstract Book, p. 115 (P C78)

Kubas, H., Mach, U., Wermuth, C. G., Schwartz, J.-C., Ferry, S., Sokoloff, P., Stark, H.

Drug development with new leads in dopamine D_{2/3} receptor ligands.

Kick-off Symposium des Zentrums für Arzneimittelforschung, -entwicklung und -sicherheit (ZAFES), Frankfurt/M. (14. Oktober **2004**), Poster 36.

Kubas, H., Meier, G., Ligneau, X., Schwartz, J.-C., Ganellin, C. R., Schunack, W., Stark, H.

Disubstituted piperidines as potential histamine H₃ receptor antagonists.

Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 2005, Mainz (05. bis 08. Oktober **2005**), Poster C58.

Abstract Book, p. 115 (C58)

Kubas, H., Sasse, B. C., Mach, U. R., Leppänen, J., Calmels, T., Stark, H.

Cyclizine-based dopamine D₃ receptor ligands.

Annual Meeting "Frontiers in Medicinal Chemistry", Frankfurt (12. bis 15. März **2006**), Poster PGPCR 15.

Abstract Book, p. 121

Kubas, H., Sasse, B. C., Mach, U. R., Leppänen, J., Calmels, T., Stark, H.

Dopamine D₂-like receptor ligands by fragment-based approach.

XIXth International Symposium on Medicinal Chemistry, Istanbul/ Türkei (29. August bis 02. September 2006), Poster 192.

Drugs Fut. **2006**, *31* (Suppl. A), 132 (P192).

Kubas, H., Amon, M., Ligneau, X., Schwartz, J.-C., Stark, H.

Fluorophore-tagged highly affine histamine receptor ligands.

Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Joint Meeting 2006, Marburg (04. bis 07. Oktober 2006), Poster C40.

Abstract Book, p. 113 (C040)

Vorträge

Kubas, H.

Allosteric modulators of NMDA receptors – synthesis and SAR.

Doktorandenseminar, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/M. (13. Oktober 2006).

Persönliche Angaben

Name: Holger Kubas
Geburtsdatum und -ort: 27.03.1978 in Hagen (Westf.)
Familienstand: verheiratet

Schulische Ausbildung

1984 bis 1985 Freiherr vom Stein-Grundschule, Hagen
1985 bis 1988 Karl Ernst Osthaus-Grundschule, Hagen
1988 bis 1997 Theodor Heuss-Gymnasium, Hagen

Zivildienst

1997 bis 1998 Arbeiter-Samariter-Bund, Hagen

Studium

1998 bis 2002 Studium der Pharmazie an der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/M.
1999 Famulatur, Apotheke am Landgericht, Hagen
1999 Famulatur, Krankenhausapotheke des Allgemeinen Krankenhauses, Hagen
2003 Approbation als Apotheker

Praktika

November 2002 bis April 2003 Struwelpeter-Apotheke, Frankfurt/M.
Mai 2003 bis Oktober 2003 Aventis Pharma Deutschland, Frankfurt/M.

Beruflicher Werdegang

Januar 2004 bis Mai 2007 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/M.
Anfertigung der Doktorarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. Holger Stark.
März 2004 bis Februar 2007 Nebentätigkeit in öffentlichen Apotheken