

**Hybridansatz zur Entwicklung
neuer Histamin-H₃-Rezeptorliganden**

-

**Synthese, Analytik und
Struktur-Wirkungsbeziehungen**

**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften**

vorgelegt am Fachbereich

Biochemie, Chemie und Pharmazie

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Frankfurt am Main

Yvonne von Coburg

geb. in Mönchengladbach

Frankfurt am Main 2010

(D30)

vom Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der
Johann Wolfgang Goethe-Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. D. Steinhilber

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

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

Datum der Disputation: 18. August 2010

Für Alexander

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazeutische Chemie des Fachbereiches Biochemie, Chemie und Pharmazie der Johann Wolfgang Goethe-Universität auf Anregung und unter der Anleitung von Herr Prof. Dr. Holger Stark angefertigt. Bei Herrn Prof. Dr. Holger Stark möchte ich mich sehr herzlich für die Überlassung des interessanten Themas, die hilfreichen wissenschaftlichen Anregungen und Ratschläge, sowie die engagierte und intensive Betreuung bedanken.

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Jean-Charles Schwartz, Herrn X. Ligneau und weiteren Mitarbeitern der Firma Bioprojet-Biotech in Saint Grégoire danke ich für die Bestimmung der Histamin-H₃-Rezeptoraktivitäten. Daneben möchte ich mich auch herzlich bei meinen Kollegen am Institut für Pharmazeutische Chemie, Herrn Apotheker Tim Kottke und Frau Lilia Weizel für die Bestimmung der Dopamin- und der Histamin-H₁- und Histamin-H₄-Rezeptoraktivitäten sowie bei Herrn Dr. Oliver Rau für die Bestimmung der PPAR-Aktivitäten bedanken. Für eine ausgezeichnete Atmosphäre danke ich besonders meinen Laborkollegen Frau Apothekerin Eva Wenzel, Herrn Dr. Oliver Saur und Frau Dipl. Chem. Neda Bakhtiari. Desweiteren möchte ich mich gerne bei meinen anderen Kollegen Frau Apothekerin Kathleen Isensee, Frau Apothekerin Kerstin Sander, Frau Apothekerin Miriam Walter, Herrn Apotheker Sebastian Barzen, Herrn Apotheker Moritz Schübler, Frau Dr. Aleksandra Živković, Frau Dipl. Chem. Miriam Tomasch und Herrn Apotheker Tim Kottke sowie Frau Borostyan Hütter und Frau Lilia Weizel herzlich für ihre hilfsbereite und freundschaftliche Zusammenarbeit und Hilfe während der letzten Jahre bedanken. Außerdem möchte ich mich auch gerne bei meinen ehemaligen Kollegen aus dem Arbeitskreis Herrn Dipl. Chem. Michael Amon, Frau Dr. Britta Sasse und ganz besonders bei Herrn Dr. Holger Kubas und Frau Carina Richter bedanken. Herrn Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz, Herrn Dr. Mario Wurligcs, Herrn Dr. Alexander Paulke, Herrn Dr. Oliver Rau, Frau Dipl. Chem. Michaela Dittrich, Herrn Apotheker Christian Ude, Herrn Dr. Björn Meyer, Herrn Lebensmittelchemiker Tabiwang Arrey und Frau Apothekerin Dorota Urbanek möchte ich für die freundschaftliche und tolle Zusammenarbeit bei der Durchführung des Praktikums „Allgemeine und analytische Chemie der anorganischen Arzneistoffe, Hilfsstoffe und Schadstoffe“ danken. Zudem danke ich allen Mitgliedern der Frankfurter Pharmazieschule, vor allem Herrn Walter Eckard, und Herrn Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz für die tolle Gestaltung und schönen Stunden bei den Sommer- und Winterschulen in Aigen.

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Symbole

δ	Chemische Verschiebung (ppm)
Å	Angström (Längeneinheit)
Abb.	Abbildung
abs.	absolut (wasserfrei)
ACE-Cl	Chlorameisensäurechlorethylester (α-Chlorethylchlorformiat; engl.: chloroacteyl chloroformate)
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ALDH	Aldehyddehydrogenase
¹³ C-NMR	Kohlenstoff-Kernresonanzspektroskopie
¹ H-NMR	Protonen-Kernresonanzspektroskopie
arom.	aromatisch
Asp	Asparaginsäure
Benzyl-THP	5-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butylmethoxycarbonyl (Amino-Schutzgruppe)
br	breit
cAMP	zyklisches Adenosin-3',5'-monophosphat (engl.: 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate)
CHN	Elementaranalyse
CHO-Zellen	chinesische Hamster Ovarzellen (engl.: chinese hamster ovary cells)
COS-Zellen	SV40 transformierte, fibroblastenähnliche Affennieren-Epithelzellen (engl.: CV-1 cells in origin carrying SV40 genetic material)
C _q	quartäres Kohlenstoffatom
d	Dublett
D	Dopamin
DAG	Diacylglycerol

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

DAO	Diaminoxidase
d. Th.	der Theorie
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
Dd	Dublett von Dubletts
DDC	DOPA-Decarboxylase
DHPT	6,7-Dihydro-4 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>d</i>]thiazol
DIPIC	1,3- <i>Bis</i> (2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
[D ₆]DMSO	deutertes Dimethylsulfoxid
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
Dt	Dublett von Tripletts
<i>EC</i> ₅₀	Molare Konzentration eines Agonisten, die einen halbmaximalen Effekt bewirkt
<i>ED</i> ₅₀	Dosis, bei der 50% des Maximaleffekts erreicht wird bzw. bei der 50% der Versuchsobjekte die erwartete Wirkung zeigen
Endonor	<i>endo</i> -Nortropin
engl.	englisch
ESI-MS	Elektronenspray-Ionisations-Massenspektrometrie
Ethanoantra	9,10-Ethanoanthracen
EtOH	Ethanol
EtTHP	5-Ethyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4- <i>c</i>]pyridin
GABA	γ-Aminobuttersäure
GTP	Guanosin-5'-triphosphat
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
Glu	Glutamat

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

GPCR	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (engl.: G-protein-coupled receptors)
G-Protein	Guaninnukleotid-bindendes Protein
h	Stunde(n)
H _a	Wasserstoffsubstituent in axialer Stellung
H _e	Wasserstoffsubstituent in equatorialer Stellung
HEK-Zellen	humane, embryonale Nierenzellen (engl.: human embryonic kidney cells)
hERG	humaner Ether-à-go-go verwandter Kaliumkanal in Herzmuskelzellen (engl.: human ether- à -go-go related gene)
HMT	N ^f -Histamin-Methyltransferase
hD _x R	humaner Dopamin-D _x -Rezeptor (x = 1-4)
hH _x R	humaner Histamin-H _x -Rezeptor (x = 1-4)
hSERT	humaner Serotonin-Transporter
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
IC ₅₀	Molare Konzentration eines Antagonisten, die einen halbmaximale Hemmung bewirkt
IP ₃	Inositol-1,4,5-trisphosphat
IUPAC	Internationale Union für Reine und Angewandte Chemie (engl.: International Union of Pure and Applied Chemistry)
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
K _i	Dissoziationskonstante des Ligand-Rezeptor-Komplexes
konz.	konzentriert
m	Multipllett
M	mol/L
MALDI-MS	Matrix-Unterstützte-Laser-Desorptions/Ionisations-Massenspektrometrie (engl.: <u>m</u> atrix <u>a</u> ssisted <u>l</u> aser <u>d</u> esorption <u>i</u> onisation mass spectrometry)
MAO	Monoaminoxidase
MeOH	Methanol
MePip	4-Methylpiperidin

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

MeTHP	5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin
mH ₃ R	Histamin-H ₃ -Rezeptor der Maus
min	Minute(n)
NET	Noradrenalin-Transporter
NH ₃ -ges.	mit Ammoniak gesättigt
NMDA	<i>N</i> -Methyl- <i>D</i> -aspartat
Oxochin	4-Oxo-1,4-dihydrochinolin
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Pd(dba) ₂	<i>Bis</i> (dibenzylidenaceton)palladium
Ph	Phenyl
Phenothia	Phenothiazin
Pip	Piperidin
Pipera	Piperazin
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
Pyr	Pyridin
q	Quartett
quin	Quintett
REM-Schlaf	Traumschlafphase oder „paradoxe/asynchrone Schlafphase“, die unter anderem durch schnelle Augenbewegungen gekennzeichnet ist (engl.: rapid eye movement sleep)
R _f -Wert	Wert des Retentionsquotienten (Dünnschichtchromatographie)
rH ₃ R	Histamin-H ₃ -Rezeptor der Ratte
rpm	Umdrehungszahl pro Minute (engl.: rounds per minute)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SAH	<i>S</i> -Adenosyl- <i>L</i> -homocystein
SAM	<i>S</i> -Adenosyl- <i>L</i> -methionin

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

SEM	Standardfehler des Mittelwertes (engl.: standard error of the mean)
SERT	Serotonin-Transporter
Sf	<i>Spodoptera frugiperda</i>
Smp.	Schmelzpunkt / Festpunkt
SNRI	Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Summenf.	Summenformel
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TEA	Triethylamin
THBT	4,5,6,7-Tetrahydrobenzo[d]-1,3-thiazol
THF	Tetrahydrofuran
Thioxan	Thioxanthen
TMN	tuberomammillärer Nukleus
TOD	Thioxothiazolidindion
Triazol-Ph	5-Phenyl-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol
Trp	Tryptophan
Tt	Triplett von Triplett
Tyr	Tyrosin
TZD	2,4-Thiazolidindion
XO	Xanthinoxidase
ZNS	Zentrales Nervensystem
*	austauschbar gegen D ₂ O

Inhalt

1. EINLEITUNG	1
1.1 Histamin	2
1.1.1 Chemie.....	2
1.1.2 Vorkommen.....	3
1.1.3 Biosynthese und Metabolisierung	5
1.1.4 Rezeptor-vermittelte Effekte von Histamin	6
1.2 Histamin-H ₃ -Rezeptor	10
1.2.1 Lokalisation	10
1.2.2 Auto- und Heterorezeptor.....	12
1.2.3 Isoformen	13
1.2.4 Konstitutive Aktivität	15
1.2.5 Proteus-Agonismus.....	15
1.3 Histamin-H ₃ -Rezeptorliganden	17
1.3.1 Antagonisten / Inverse Agonisten	18
1.3.1.1 Imidazolhaltige Antagonisten / inverse Antagonisten.....	18
1.3.1.2 Nicht-imidazolhaltige Antagonisten	20
1.3.2 Agonisten	23
1.3.3 Naturprodukte als Histamin-H ₃ -Rezeptorliganden	25
1.3.4 Pharmakophor- und Rezeptormodelle	27
1.4 Therapeutische Einsatzgebiete von Histamin-H ₃ -Rezeptorliganden	29
1.4.1 Kognitive Störungen und Demenz	30
1.4.2 Schizophrenie	31
1.4.3 ADHS	32
1.4.4 Schlaf-Wachzustand, Narkolepsie	33
1.4.5 Epilepsie	34

1.4.6 Depression	35
1.4.7 Adipositas.....	36
1.4.8 Neuropathischer Schmerz.....	37
1.5 Polypharmakologie und Hybridliganden	37
1.5.1 Klassifizierung und Nomenklatur	38
1.5.2 Multifunktionale Histamin-H ₃ -Rezeptorliganden	42
1.6 Zielsetzung.....	43
2. CHEMISCHER TEIL.....	47
2.1 Allgemeines.....	48
2.2 Synthese der Grundstruktur-Derivate	50
2.3 Synthese von Arzneistoff-Derivaten als Histamin-H ₃ -Hybridliganden.....	54
2.3.1 Amide	54
2.3.2 Amine	55
2.3.3 Carbonyle.....	60
2.4 Synthese weiterer Histamin-H ₃ -Hybridliganden.....	61
2.4.1 Grundlagen der Mikrowellensynthese	61
2.4.2 Guanidin- und Amidin-Derivate	63
2.4.3 Tyrosin-Derivate	71
2.4.4 Schwefelhaltige <i>N</i> -Heterozyklen	71
2.4.4.1 Thiazolidindion- und Rhodanin-Derivate	72
2.4.4.2 Thiazolidin-Derivate	74
2.5 Thiazole – Variation der Leitstruktur.....	75
2.5.1 5-Alkyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4- <i>c</i>]pyridine	76
2.5.2 Dihydro-4 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>d</i>]thiazole und Tetrahydrobenzo[<i>d</i>]thiazole	80
2.6 Diskussion.....	84

3. PHARMAKOLOGISCHER TEIL	85
3.1 Allgemeine Angaben	86
3.2 <i>In-vitro</i> -Ergebnisse	88
3.2.1 Moclobemid-Derivat	88
3.2.2 Histamin-H ₃ -Hybridliganden mit Neuroleptika als Strukturelement	89
3.2.3 Histamin-H ₃ -Hybridliganden mit SSRI als Strukturelement	97
3.2.4 Weitere Histamin-H ₃ -Hybridliganden.....	102
3.2.4.1 Adamantyl- und Tropan-Derivate	102
3.2.4.2 Imidazolin- und Guanidin-Derivate.....	104
3.2.4.3 Tyrosin-Derivate	106
3.2.5 Histamin-H ₃ -Hybridliganden mit saurer Funktionalität.....	108
3.2.5.1 Ciprofloxacin-Derivat	108
3.2.5.2 Thiazolidindion- und Rhodanin-Derivate	109
3.2.5.3 Thiazolidin-Derivate	112
3.3 <i>In-vivo</i> -Ergebnisse	114
3.4 Thiazole: Pharmakologische Ergebnisse der veränderten Leitstruktur	116
3.4.1 5-Alkyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine	118
3.4.2 Dihydro-4 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>d</i>]thiazole und Tetrahydrobenzo[<i>d</i>]thiazole ..	122
3.5 Diskussion.....	124
4. ZUSAMMENFASSUNG	127
5. EXPERIMENTELLER TEIL.....	135
5.1 Geräte und Materialien	136
5.2 Zusammensetzung der Fließmittel	138
5.3 Allgemeine Synthesevorschriften	139

5.3.1 Amidierung	139
5.3.2 Reduktion aromatischer Nitrogruppen.....	140
5.3.3 Alkylierung von Aminen.....	140
5.3.4 Reduktive Aminierung	140
5.3.5 Etherbildung	141
5.3.6 <i>N</i> -Demethylierung	142
5.3.7 Darstellung von Raney-Nickel	142
5.4 Synthesen	143
5.4.1 Synthese der Piperidinpropyl-Derivate.....	143
5.4.2 Synthese der Arzneistoff-Derivate.....	152
5.4.3 Synthese der Adamantyl- und Tropan-Derivate	168
5.4.4 Synthese der Amidin- und Guanidin-Derivate	171
5.4.5 Synthese der Tyrosin-Derivate.....	180
5.4.6 Synthese der Thiazolidindion- und Rhodanin-Derivate	182
5.4.7 Synthese der Cystein-Derivate.....	185
5.4.8 Synthese der Thiazol-Derivate	187
5.5 Pharmakologisch-experimenteller Teil	206
5.5.1 Histamin-H ₃ -Rezeptoraktivität	206
5.5.1.1 In-vitro-Aktivität	206
5.5.1.2 <i>In-vivo</i> -Aktivität.....	207
5.5.2 Histamin-H ₄ -Rezeptoraktivität	207
5.5.3 Histamin-H ₁ -Rezeptoraktivität	208
5.5.4 Dopamin-D ₁ -/-D ₅ -Rezeptoraktivität.....	209
5.5.5 Dopamin-D _{2S} -/-D ₃ -Rezeptoraktivität	210
5.5.6 PPAR α - und PPAR γ -Rezeptoraktivität.....	211
6. LITERATURVERZEICHNIS	213

INHALTSVERZEICHNIS

7. ANHANG	237
7.1 Publikationen.....	238
7.2 Eidesstattliche Erklärung.....	239

1. EINLEITUNG

1.1 Histamin

Histamin ist ein weit verbreiteter Naturstoff, der vor allem durch seine wichtige Funktion bei allergischen Reaktionen bekannt ist. Wie man heute weiß, reichen die Funktionen dieses biogenen Amins aber weit darüber hinaus. Bei manchen Pflanzen und Tieren wird Histamin als Abwehrstoff benutzt und ruft bei vermeintlichen Angreifern eine Entzündungsreaktion hervor. Im menschlichen und tierischen Organismus besitzt Histamin als Gewebshormon eine bedeutende Funktion bei der Immunabwehr. Außerdem spielt es im Gastrointestinaltrakt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Magensäureproduktion und der Motilität. Im Zentralen Nervensystem (ZNS) ist es unter anderem an der Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus und der Kontrolle des Hungergefühls (Appetitkontrolle) beteiligt. Im folgenden Kapitel werden Histamin und seine Rezeptoren näher erläutert.

1.1.1 Chemie

Histamin oder nach IUPAC 2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethanamin ist eine farblose, hygroskopische und kristalline Substanz, die bei 84 °C schmilzt und gut in polaren Lösungsmitteln wie Wasser und Ethanol löslich ist.

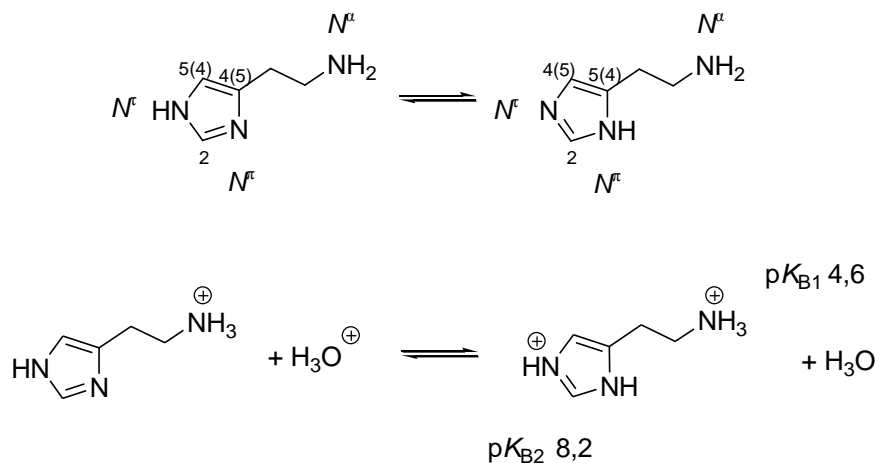


Abb. 1.1: Tautomerie und pK_B-Werte des Histamins (Nomenklatur nach Black und Ganellin).

Der Imidazolring von Histamin (Abbildung 1.1) kann formal als zyklisches Amidin betrachtet werden und ist an Position 4 bzw. 5 mit der Ethylaminkette verknüpft. Der Stickstoff, der in direkter Nachbarposition zur aliphatischen Seitenkette liegt, wird als N^{π} (*pros*, griech. „nahe bei“), der weiter entfernte als N^{ϵ} (*tele*, griech. „entfernt“) und der aliphatische Stickstoff der primären Aminogruppe als N^{α} bezeichnet (Black und Ganellin 1974). Histamin besitzt zwei basische Zentren, eine primäre Aminogruppe in der aliphatischen Seitenkette und eine weitere im aromatischen System des Imidazolrings. Bedingt durch die beiden möglichen Positionen des Amidinprotons im Imidazolring kann Histamin in zwei Tautomeren vorliegen, dem N^{ϵ} -H- und dem N^{π} -H-Histamin. Die Tautomerie spielt bei der Aktivierung der Histamin-Rezeptor-Subtypen eine bedeutende Rolle, wobei die beiden protonierten Tautomere als biologisch aktive Formen des Histamins gelten. Die entsprechenden pK_B -Werte betragen 4,6 für das primäre, aliphatische Amin der Seitenkette bzw. 8,20 für den Imidazolring (Durant et al. 1975, Nelson 2008). Im physiologischen Milieu liegt Histamin überwiegend als Monokation mit protonierten N^{ϵ} -Atom vor (Nelson 2008).

1.1.2 Vorkommen

Histamin kommt im menschlichen Organismus fast ubiquitär in Geweben und im ZNS vor. Als Gewebshormon findet es sich in besonders hoher Konzentration in Mastzellen der Lunge, der Haut und im Magen-Darm-Trakt (Magenschleimhaut). Darüber hinaus findet es sich aber auch in basophilen Leukozyten und Thrombozyten des Blutes. Im Gehirn kommt Histamin als Neurotransmitter vor allem in histaminergen Neuronen vor (Garbarg et al. 1976), deren Zellkörper im Hypothalamus lokalisiert sind. Im Jahre 1984 konnte durch immunohistochemische Färbung nachgewiesen werden (Watanabe et al. 1984, Panula et al. 1984), dass die histaminergen Neurone ausschließlich auf eine kleine Region des hinteren Hypothalamus (Posterior Hypothalamus), dem sogenannten tuberomamillären Kern (Nucleus tuberomamillaris; TMN), lokalisiert sind (Abbildung 1.2).

Im menschlichen Gehirn umfasst das histaminerge System rund 64.000 Neuronen in und um den TMN, dessen Neurone große Zellkörper mit einem ungefähren Durchmesser von 20-30 μm bilden (Haas et al. 2008). Neben Histamin enthalten die histaminergen Zellen je nach Spezies eine Reihe neuroaktiver Substanzen wie beispielsweise γ -Aminobuttersäure (GABA), Adenosin, Enkephalin, Galanin, „Thyrotropin-releasing Hormon“ (TRH) und Substanz P (Ericson et al. 1991, Haas et al. 2008, Yamamoto et al. 1990). Die Axone der histaminergen Neurone sind weitreichend und stark verzweigt. Ausgehend vom TMN reichen die Projektionsbahnen in nahezu alle Bereiche des ZNS und Teile des Rückenmarks und bilden dabei einen absteigenden sowie zwei aufsteigende Projektionswege. Neben den histaminergen Neuronen kommt Histamin im Gehirn auch in Mastzellen vor (Garbarg et al. 1976). Im Vergleich zum peripheren Gewebe sind Mastzellen im Gehirn allerdings nur sehr spärlich anzutreffen und ihre genaue Funktion wird derzeit noch diskutiert (Brown et al. 2001, Haas und Panula 2003, Haas et al. 2008).

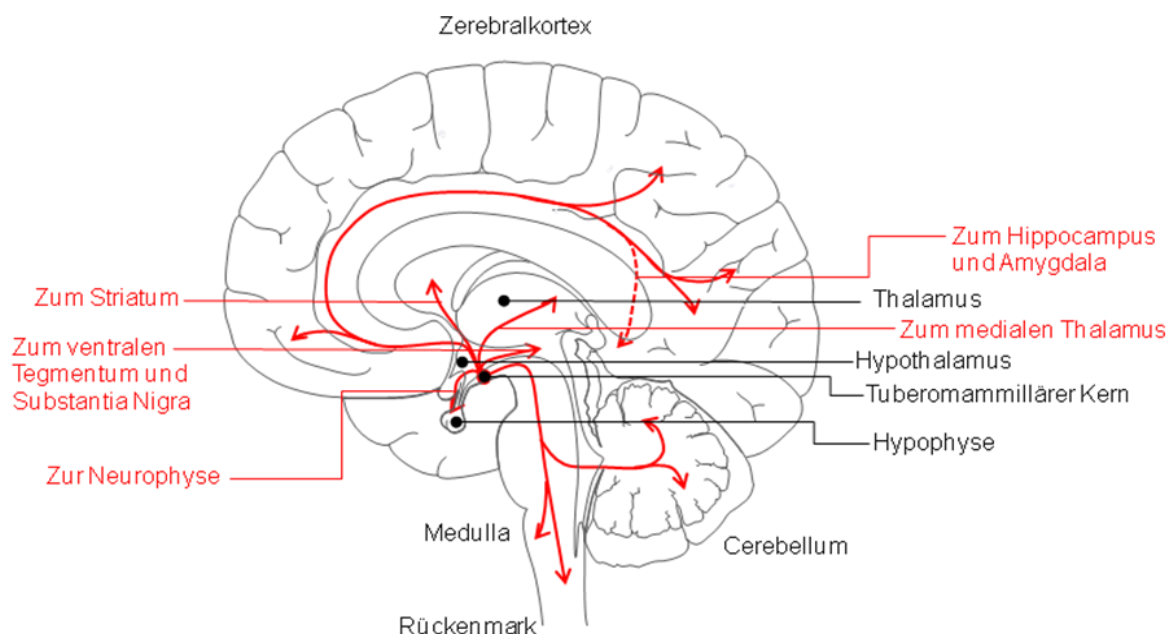


Abb. 1.2.: Das histaminerge System im menschlichen Gehirn: Ursprung und Projektionen (verändert nach Haas und Panula 2003).

1.1.3 Biosynthese und Metabolisierung

Da Histamin aufgrund seiner polaren Struktur die Blut-Hirn-Schranke kaum überwinden kann, wird es im ZNS und der Peripherie im Golgi-Apparat von Mastzellen und histaminergen Neuronen durch enzymatische Decarboxylierung der Vorstufe *L*-Histidin gebildet. Die einstufige Reaktion wird dabei durch die spezifische *L*-Histidindecarboxylase (HDC; EC 4.1.1.22), einem Pyridoxal-5'-phosphat abhängigen Enzym, katalysiert (Schwartz et al. 1991, Fleming et al. 2004). Daneben kann in geringem Umfang auch die unspezifische DOPA-Decarboxylase (DDC, EC 4.1.1.28) an der Umwandlung der Aminosäure in das biogene Amin Histamin beteiligt sein. Anschließend wird es in den Vesikeln der Mastzellen, basophilen Granulozyten und histaminergen Neuronen gespeichert, wo es in protonierter Form an Anionen wie z. B. Heparin oder Proteoglykane gebunden ist. Der Transport in die Speichervesikel erfolgt hierbei durch protonenabhängige, vesikuläre Monoamintransporter VMAT-2 (Merickel und Edwards 1995, Haas et al. 2008). Als direkte Inhibitoren der HDC können (*S*)- α -Methylhistidin oder (*S*)- α -(Fluoromethyl)histidin die Synthese von Histamin hemmen (Kollonitsch et al. 1978). Eine andere Möglichkeit die Freisetzung oder Synthese zu inhibieren, besteht in der Aktivierung von präsynaptischen Histamin- H_3 -Autorezeptoren (siehe auch Kapitel 1.2.2) und anderen, nicht-histaminergen Heterorezeptoren wie beispielsweise Muskarin- M_1 - (Prast et al. 1994) oder adrenerge α_2 -Heterorezeptoren (Hill et al. 1988). Beim Eintreffen von Aktionspotenzialen wird Histamin aus den Speichervesikeln freigegeben. Danach erfolgt ein rascher Abbau zu inaktiven Metaboliten, was beim Menschen auf zwei verschiedenen Wegen geschieht, der *N*^f-Methylierung und der oxidativen Desaminierung (Abbildung 1.3).

Die Methylierung wird durch das hochselektive Enzym *N*^f-Histamin-Methyltransferase (HMT, EC 2.1.1.8) katalysiert, wobei der Methylbaustein vom Coenzym *S*-Adenyl-*L*-methionin (SAM) auf Histamin übertragen wird. SAM wird dabei zu *S*-Adenosyl-*L*-homocystein (SAH) umgewandelt, welches zusammen mit dem Primärmetaboliten *N*^f-Methylhistamin inhibitorisch auf die HMT wirkt (Green et al. 1987, Schwartz et al. 1991). Mittels Monoaminoxidase Typ-B (MAO-B, EC 1.4.3.4) und einer Diaminoxidase (DAO, EC 1.1.3.22) wird *N*^f-Methylhistamin oxidativ zu einer Aldehydzwischenstufe desaminiert, welche schließlich durch eine

Aldehyddehydrogenase (ALDH, EC 1.2.1.3) oder Xanthinoxidase (XO, EC 1.1.3.22) zur entsprechenden *N*^ε-(Methylimidazol-4-yl)essigsäure oxidiert wird (Nelson 2008). Die Ausscheidung erfolgt mit dem Urin, was einen Hinweis auf die Beteiligung von Histamin an pathophysiologischen Prozessen, z. B. bei akuten allergischen Erkrankungen, geben kann (Schlicker und Göthert 2005). Bei der Metabolisierung in der Peripherie wird Histamin ohne Methylierung durch eine relativ unspezifische DAO direkt zur Imidazolylessigsäure oxidativ desaminiert, mit Hilfe von ALDH oder XO zum Aldehyd weiter oxidiert und anschließend durch Konjugation mit Ribose zum Imidazolylessigsäureribosid umgewandelt (Nelson 2008).

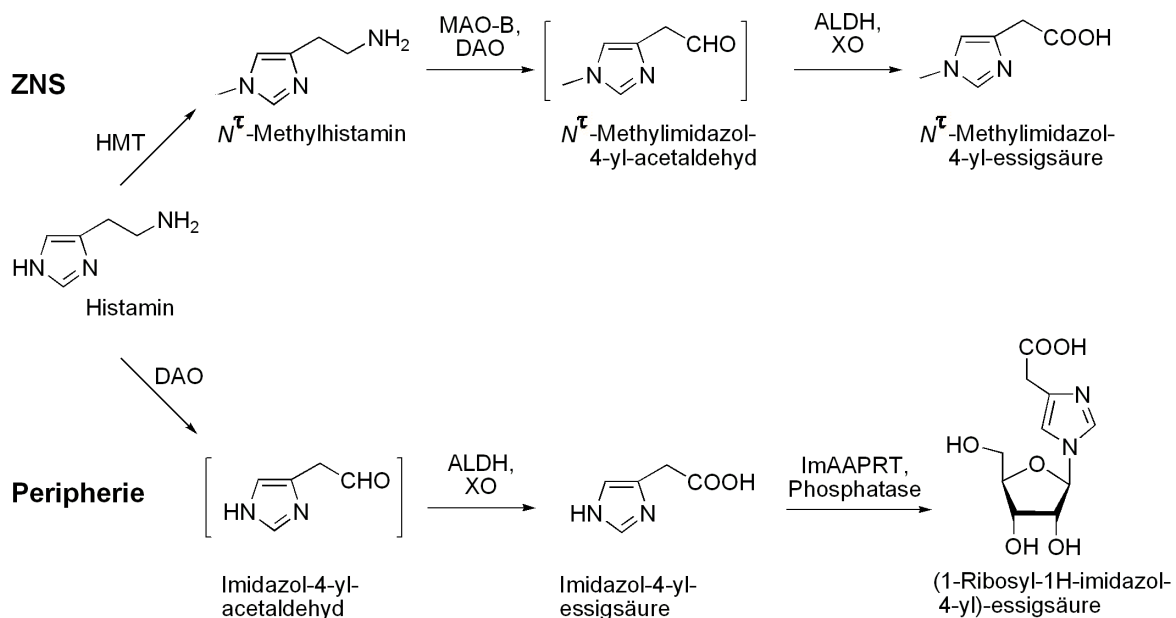


Abb. 1.3: Hauptmetabolisierungswege von Histamin. HMT: *N*^ε-Histamin-Methyltransferase; MAO-B: Monoaminoxidase Typ B; DAO: Diaminoxidase; ALDH: Aldehyddehydrogenase; XO: Xanthinoxidase; ImAAPT: Imidazolessigsäurephosphoribosyltransferase

1.1.4 Rezeptor-vermittelte Effekte von Histamin

Die Superfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (G-protein-coupled receptors; GPCR) besteht aus mehr als 1000 identifizierten Mitgliedern transmembranärer Rezeptoren, die Signale über Guanosintriphosphat (GTP)-bindende Proteine (G-Proteine) in das Zellinnere weiterleiten (Signaltransduktion). Geprägt von großer Diversität repräsentiert sie damit die größte Superfamilie im

menschlichen Genom. Die Klasse der Rhodopsin-ähnlichen Rezeptoren (Klasse A) stellt dabei die mit Abstand größte und bedeutendste Gruppe dieser metabotropen Rezeptoren (<http://www.gpcr.org>).

Die Wirkungen von Histamin werden über bisher vier bekannte Histamin-Rezeptoren, dem H₁-, H₂-, H₃- und H₄-Rezeptor, vermittelt. Histamin-Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und gehören zur Klasse der Rhodopsin-ähnlichen. Die vier Rezeptoren entsprechen zwar einer einheitlichen Struktur, zeigen aber große Unterschiede in der Verbreitung, Signalübertragung, Funktion und Ligandenspezifität.

Die Aktivierung von Histamin-H₁-Rezeptoren hat eine bedeutende Funktion bei der durch Histamin induzierten allergischen Reaktion vom Typ-I, einer durch IgE-Antikörper vermittelte, anaphylaktische Sofortreaktion in Mastzellen bzw. basophilen Granulozyten. Zudem sind die Histamin-H₁-Rezeptoren im ZNS insbesondere an der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus und der Nahrungsaufnahme beteiligt (Mutschler et al. 2001). Der humane Histamin-H₁-Rezeptor (hH₁R) wird durch ein Gen auf Chromosom 3p25 codiert (Le Coniat et al. 1994). Die Verbreitung des aus 487 Aminosäuren bestehenden Rezeptors erstreckt sich weitläufig über das gesamte ZNS, wo der Rezeptor besonders in Regionen des limbischen Systems und Bereiche der Aufmerksamkeit zu finden ist. Zudem wird er in der Peripherie auch in Zellen des Immunsystems und der glatten Muskulatur gefunden (Haas et al. 2008). Der Histamin-H₁-Rezeptor ist intrazellulär G_{q/11}-gekoppelt und wirkt damit über die Aktivierung der Phospholipase C (PLC). Dabei werden die sekundären Botenstoffe Diacylglycerol (DAG) und Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃) gebildet. IP₃ bindet an den IP₃-Rezeptor, einem Kalziumkanal in der Membran des intrazellulären Kalziumionenspeichers (Endoplasmatisches Retikulum, ER) und führt zu einer erhöhten Freisetzung von Kalziumionen in das Zytoplasma. In Kombination mit DAG wird dadurch die Proteinkinase C (PKC) aktiviert (Bakker et al. 2004, Brown et al. 2001, Haas und Panula 2003).

Der Histamin-H₂-Rezeptor spielt bei der Produktion der Magensäure in den Belegzellen der Magenschleimhaut eine wichtige Rolle. Darüber hinaus vermittelt der Rezeptor einen relaxierenden Effekt auf Blutgefäße und führt zu einer Erhöhung der Herzfrequenz. Das den humanen Histamin-H₂-Rezeptor (hH₂R)

codierende Gen ist auf Chromosom 5q35.5 lokalisiert (Traiffort et al. 1995). Der Rezeptor besteht aus 359 Aminosäuren und ist wie der Histamin-H₁-Rezeptor weitläufig verbreitet. Er wird in verschiedenen Bereichen des Gehirns, daneben aber auch peripher in Parietalzellen des Gastrointestinaltraktes oder im Herzgewebe gefunden. Der Histamin-H₂-Rezeptor zeigt konstitutive Aktivität, ist intrazellulär G_s-gekoppelt und wirkt daher über die Aktivierung der Adenylylzyklase. Damit verbunden ist eine verstärkte Freisetzung des sekundären zyklischen Botenstoffes 3',5'-Adenosinmonophosphat (cAMP), der die cAMP-abhängige Proteinkinase A (PKA) und den Transkriptionsfaktor „cyclic-AMP-response-element-binding“ (CREB) Protein (Sheng et al. 1991) aktiviert. Letztendlich führt die Signalkaskade zur Mobilisierung von Kalziumionen (Leurs et al. 1994, Haas und Panula 2003).

Das den humanen Histamin-H₃-Rezeptor (hH₃R) codierende Gen befindet sich auf Chromosom 20q13.33. Anders als bei den meisten GPCRs, besitzt das codierende Gen mehrere Introns, wobei drei Exons und zwei Introns bzw. ein Minimum von vier Exons und 3 Introns diskutiert werden (Hancock et al. 2003). Bei dem aus 445 Aminosäuren bestehende Histamin-H₃-Rezeptor existiert zudem eine Vielzahl von Isoformen (Drutel et al. 2001), die sich in ihrer Verbreitung und Pharmakologie unterscheiden (Leurs et al. 2005, Bakker et al. 2006, Arrang et al. 2007). Die höchste Homologie zeigt der Histamin-H₃-Rezeptor zu dem im Jahre 2001 geklonten Histamin-H₄-Rezeptor. Davon abgesehen besitzt er im Gegensatz zum Histamin-H₁- und -H₂-Rezeptor größere Abweichungen zu den anderen bekannten GPCRs, die Homologie beträgt nur ca. 20-30% (Hancock et al. 2003, Lovenberg et al. 1999, Leurs et al. 2000 und 2005). Die Verwandtschaftsgrade der vier verschiedenen Histamin-Rezeptorsubtypen sind anhand des phylogenetischen Baums von humanen GPCRs (Subfamilie der biogenen Amine) in Abbildung 1.4 dargestellt (Stark et al. 2003).

Der Histamin-H₃-Rezeptor ist G_{i/o}-gekoppelt, wodurch er verschiedene Signaltransduktionswege moduliert, darunter die Inhibierung der Adenylylzyklase, die Aktivierung der Phospholipase A₂, die MAP-Kinase, Phospholipase C, die intrazelluläre Mobilisierung von Kalziumionen oder die Inhibierung des Na⁺/H⁺-Austauschers (Clark und Hill 1996, Leurs et al. 2005, Bongers et al. 2007). Während der Histamin-H₃-Rezeptor in der Peripherie im Magen sowie im

bronchialen und kardiovaskulären System vorkommt, erstreckt sich die Verbreitung nahezu über das gesamte ZNS. Hier entfaltet er seine Wirkung als präsynaptischer Autorezeptor (siehe auch Abbildung 1.8) und hemmt durch einen negativen Rückkopplungs-Mechanismus die Synthese und Freisetzung von Histamin. Daneben wirkt er auch als postsynaptischer Heterorezeptor und moduliert so die Konzentration einer Vielzahl anderer Neurotransmitter. In Kapitel 1.2 werden die verschiedenen Aspekte des Histamin-H₃-Rezeptors aufgegriffen und im komplexen Zusammenhang ausführlich erläutert.

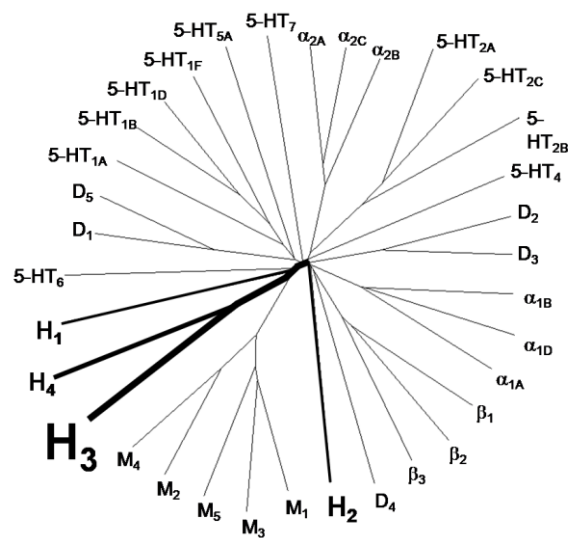


Abb. 1.4: Phylogenetischer Baum von humanen GPCRs der Subfamilie der biogenen Amine (verändert nach Stark et al. 2003).

Die Verbreitung des Histamin-H₄-Rezeptors erstreckt sich vorwiegend auf Zellen des blutbildenden Systems und des Immunsystems. Hier moduliert der Rezeptor primär die Funktion von Mastzellen, Eosinophilen, Basophilen, Dendriten und T-Zellen, was die Rolle des Rezeptors im Rahmen von Immun- und Entzündungsreaktionen widerspiegelt (Zhang et al. 2007, Zampeli und Tiligada 2009). Das den humanen Histamin-H₄-Rezeptor (hH₄R) codierende Gen ist auf Chromosom 18q11.2 lokalisiert, wobei der Rezeptor aus 390 Aminosäuren besteht. Außerdem existieren verschiedene Isoformen (Oda et al. 2000, Leurs et al. 2009). Die Verwandtschaft zum Histamin-H₃-Rezeptor ist mit 37-43% Aminosäurehomologie, bzw. 58% Homologie innerhalb der transmembranären

Domänen im Vergleich zu den anderen Histamin-Rezeptoren am größten (Nakamura et al. 2000, Nguyen et al. 2001, Hough 2002, Leurs et al. 2009). Der Histamin-H₄-Rezeptor ist wie der Histamin-H₃-Rezeptor G_{i/o}-gekoppelt (Oda et al. 2000, Liu et al. 2001).

Aus den Rezeptor-vermittelten Effekten ergeben sich je nach Lokalisation und Art des entsprechenden Histamin-Rezeptorsubtyps (H₁-H₄) verschiedene Wirkungen im Organismus, die physiologisch von unterschiedlicher Bedeutung sind. Die wichtigsten Wirkungen sind in Abbildung 1.5 dargestellt.

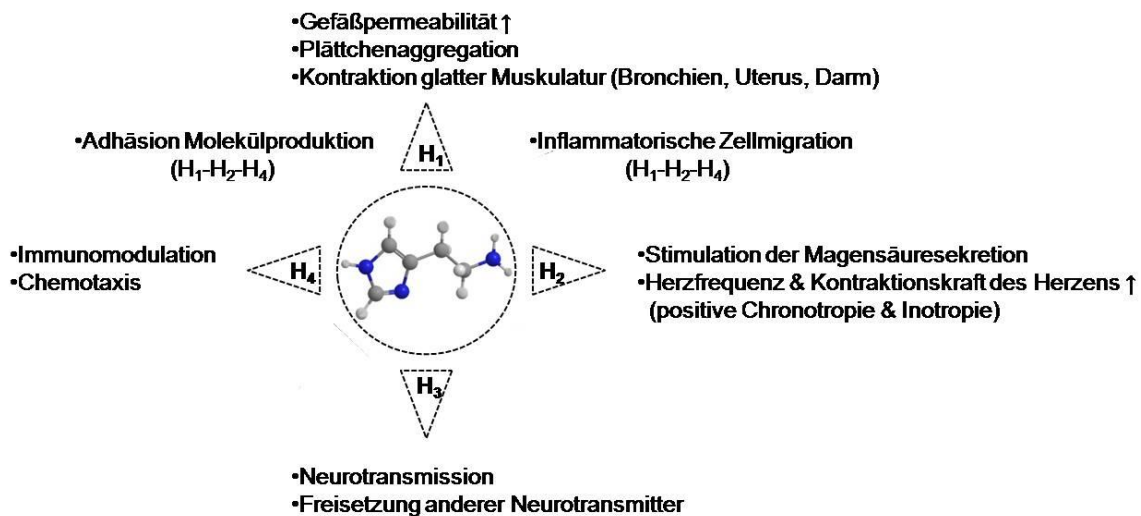


Abb. 1.5: Rezeptor-vermittelte Effekte von Histamin (verändert nach Zampeli und Tiligada 2009).

1.2 Histamin-H₃-Rezeptor

1.2.1 Lokalisation

Der Histamin-H₃-Rezeptor ist vor allem im ZNS lokalisiert, wo er mit einer Rezeptordichte von ca. 30 fmol/mg Protein zu finden ist. Im Vergleich dazu kommen die Histamin-H₁- und -H₂-Rezeptoren auf eine mehr als dreimal höhere Dichte im ZNS von ca. 100 fmol/mg Protein (Arrang et al. 1987). Auf der anderen Seite ist die Affinität von Histamin am Histamin-H₃-Rezeptor dafür weitaus größer

($pK_i(hH_3R) = 8,0$) als an den Histamin- H_1 - bzw. - H_2 -Rezeptoren ($pK_i(hH_1R) = 4,2$; $pK_i(hH_2R) = 4,3$) (Arrang et al. 1983, Lim et al. 2005).

Wie bereits erwähnt, haben die histaminergen Neurone ihren Ursprung im TMN. Von hier aus reichen die stark verzweigten Projektionsbahnen in nahezu alle Bereiche des ZNS. Durch Autoradiographie (Drutel et al. 2001, Pollard et al. 1993), Immunohistochemie (Chazot et al. 2001) oder *In-situ*-Hybridisierung (Lovenberg et al. 1999, Pillot et al. 2002) wurde die Lage und Ausbreitung von Histamin- H_3 -Rezeptoren im Gehirn von Nagern genauer untersucht. Neben einer starken Präsenz in allen Bereichen des Zerebralkortex (vor allem in tieferen Schichten) besteht außerdem eine hohe Dichte an Histamin- H_3 -Rezeptoren in der Substantia nigra, der Amygdala sowie im Hippocampus, Striatum (Corpus striatum), Nucleus accumbens, Kleinhirn (Cerebellum), Pallidum (Globus pallidus) und im Hypothalamus (Panula et al. 1984, Watanabe 1984, Pollard et al. 1993). Diese Bereiche sind in Abbildung 1.6 dargestellt.

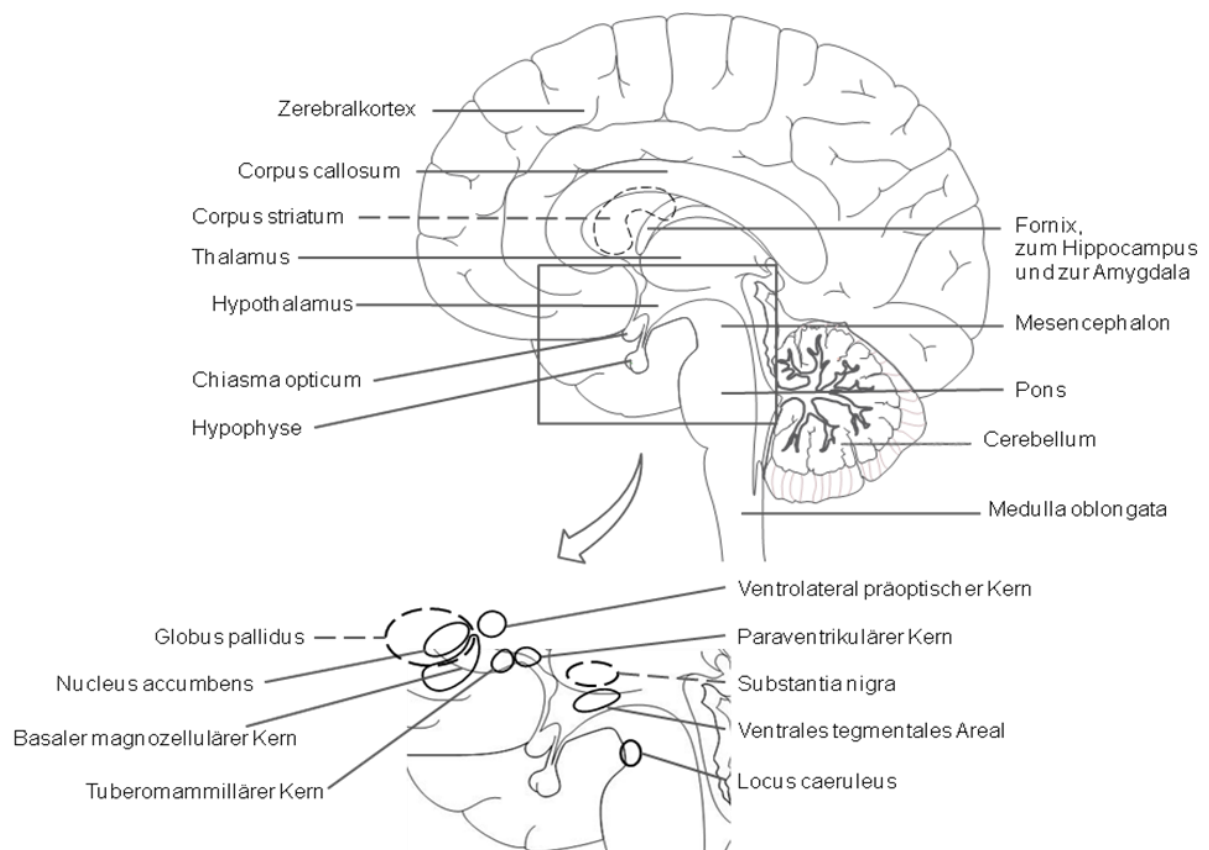


Abb. 1.6: Für den Histamin- H_3 -Rezeptor relevante Hirnareale (verändert nach Sander et al. 2008).

Neben dem ZNS findet sich der Histamin-H₃-Rezeptor auch im peripheren Nervensystem und Gewebe, wie z. B. im Gastrointestinaltrakt (Magen, Darm), in der Lunge, im Herzen und in der Haut (Heron et. al. 2001, Karlstedt et. al. 2003).

1.2.2 Auto- und Heterorezeptor

Innerhalb der histaminergen Neurone sind Histamin-H₃-Rezeptoren an Somata und Axonen lokalisiert. Es bestehen weitläufige Quervernetzungen zwischen den neuronalen Netzwerken von Histamin und denen der anderen wichtigen Neurotransmitter (Abbildung 1.7).

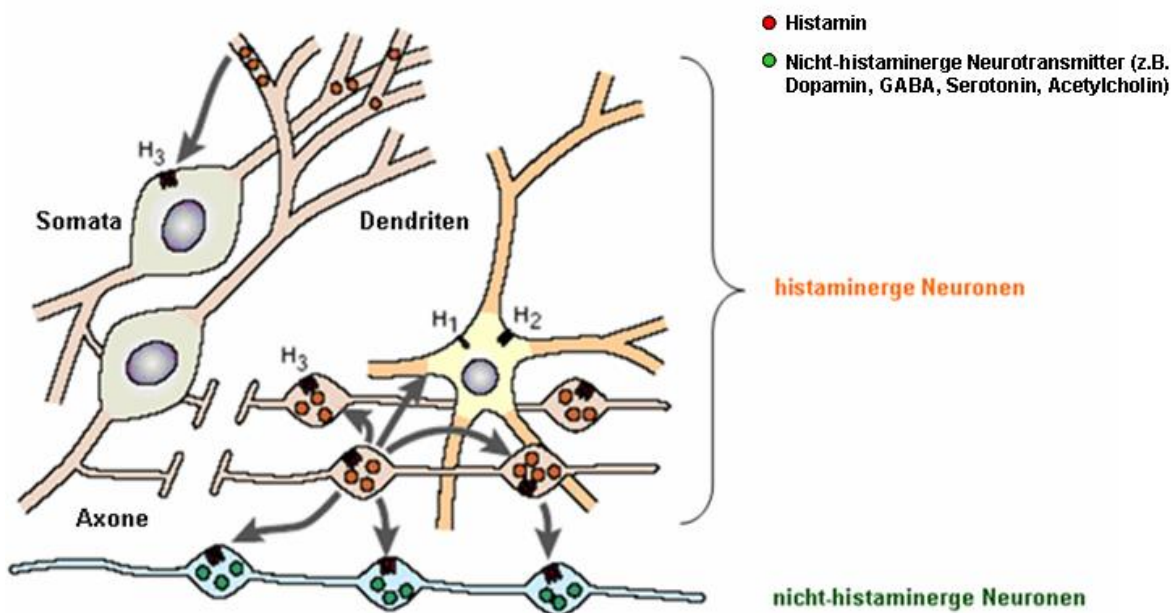


Abb. 1.7: Die tuberomammillären, histaminergen Neurone und ihrer Targets (verändert nach Haas und Panula 2003).

In seiner Funktion als präsynaptischer Auto- und postsynaptischer Heterorezeptor ist der Histamin-H₃-Rezeptor nicht nur auf histaminergen Neuronen, sondern auch auf denen anderer Neurotransmittersysteme, wie z. B. Dopamin, Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT), GABA, Noradrenalin, Glutamat oder Acetylcholin kolokalisiert, wo er wesentlich an der Modulation dieser Neurotransmitter beteiligt ist (Abbildung 1.7 und 1.8).

Die Interaktionen zwischen den verschiedenen Neurotransmittersystemen sind in viele (patho)physiologische Hirnfunktionen involviert. Dazu zählen unter anderem Vigilanz, Erinnerungsprozesse, Ernährungsverhalten und lokomotorische Aktivität.

Dies verdeutlicht die besondere Bedeutung und den potenziellen therapeutischen Nutzen von Histamin-H₃-Rezeptorliganden für verschiedene Einsatzgebiete im Bereich von ZNS-Erkrankungen.

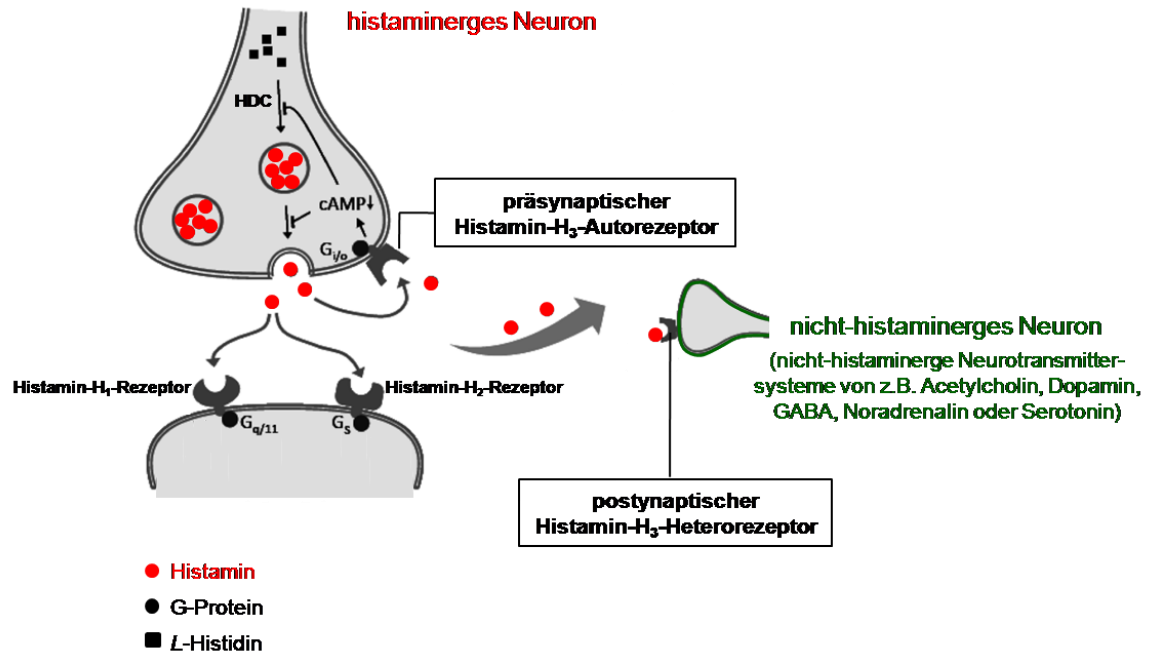


Abb. 1.8: Der Histamin-H₃-Rezeptor: präsynaptischer Autorezeptor und postsynaptischer Heterorezeptor (verändert nach Sander et al. 2008). HDC: Histidin-decarboxylase; GABA: γ -Aminobuttersäure; cAMP: zyklisches Adenosin-3',5'-monophosphat

1.2.3 Isoformen

Aufgrund der geringen Homologie und geringen Sequenz-Übereinstimmung zum Histamin-H₁- und -H₂-Rezeptor dauerte es gut zwei Jahrzehnte von der Entdeckung bis zur Klonierung des hH₃R im Jahre 1999 (Lovenberg et al. 1999). Kurz darauf gelang die Klonierung bei der Ratte (Lovenberg et al. 2000), dem Meerschweinchen (Tardivel-Lacombe et al. 2000), der Maus (Chen et al. 2003) und dem Affen (Yao et al. 2003), sowie die Identifizierung verschiedener Isoformen des Rezeptors. Bis heute weiß man von der Existenz von mindestens 20 Splice-Varianten im Menschen (Esbenshade et al. 2008). Zusätzlich sind drei Isoformen bei der Maus (Bakker et al. 2006, Rouleau et al. 2004), neun bei der Ratte (Drutel et al. 2001), zwei beim Meerschweinchen (Tardivel-Lacombe et al. 2000) und vier beim Affen (Esbenshade et al. 2008, Strakhova et al. 2007)

bekannt. Es wurde zudem festgestellt, dass nur acht der bisher bekannten hH₃R-Isoformen auch biologisch aktiv sind, während die restlichen entweder nicht-funktionell sind oder deren Aktivität bisher nicht festgestellt wurde (Esbenshade et al. 2008). Nicht-funktionelle Isoformen konnten ebenfalls bei den anderen Spezies festgestellt werden. Die „ursprüngliche“ oder „full-length“ Histamin-H₃-Rezeptor-isoform (H₃R(445)) ist die zurzeit am besten beschriebene (Lovenberg et al. 1999). Isoformen entstehen durch unabhängiges, alternatives Gensplicing und unterscheiden sich hauptsächlich in vier Bereichen a-d (Abbildung 1.9), wobei Veränderungen im Bereich c in diesem Zusammenhang die umfangreichste Anzahl an Variationen hervorbringen (Leurs et al. 2005).

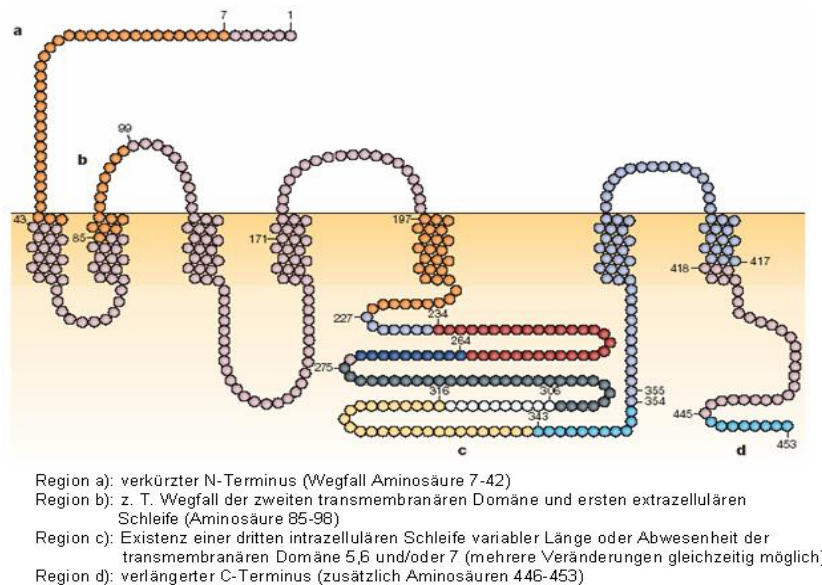


Abb. 1.9: Isoformen des Histamin-H₃-Rezeptors (nach Leurs et al. 2005).

Die verschiedenen Isoformen zeigen im Vergleich zur hH₃R(445)-Form ein verändertes pharmakologisches Verhalten. Bei Untersuchungen von Wellendorph et al. zeigten Antagonisten eine höhere Affinität zur längeren hH₃R(445)-Isoform, während Agonisten eine höhere Affinität zur kürzeren hH₃R(365)-Form zeigten (Wellendorph et al. 2002). In funktionellen Bindungsstudien verschiedener Agonisten wie Histamin, *R*- α -Methylhistamin oder Imetit am hH₃R(365) und hH₃R(445) wurde in vergleichenden Untersuchungen eine 3-20fach größere Potenz an der kürzeren Isoform festgestellt, was einer höheren konstitutiven Aktivität (siehe auch Kapitel 1.2.4) der hH₃R(365)-Isoform zugeschrieben wird (Bongers et al. 2007b, Esbenshade et al. 2008, Hancock et al. 2003, Wellendorph et al. 2002). Es zeigte sich, dass die hH₃R(365)-Isoform die höchste konstitutive

Aktivität besitzt und in Gegenwart von inversen Agonisten die stärkste Reduktion der Basalaktivität aufweist (Bongers et al. 2007b, Esbenshade et al. 2008). Neben der relativen Expressionsrate im ZNS und der pharmakologischen Aktivität zeigen die verschiedenen Isoformen außerdem Unterschiede bezüglich der Aktivierung der Signaltransduktion (Esbenshade et al. 2008). Die genaue Bedeutung der Isoformen muss noch geklärt werden, um ein tieferes Verständnis für das histaminerge System und die Entwicklung neuer Arzneistoffe zu erlangen. Die bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass einzelne Isoformen spezifische Aufgaben im Gehirn erfüllen und über ein komplexes Netzwerk miteinander in Verbindung stehen.

1.2.4 Konstitutive Aktivität

Viele Verbindungen, die ursprünglich als Antagonisten bezeichnet wurden, konnten durch die Erkenntnisse über die konstitutive Aktivität im Nachhinein als inverse Agonisten identifiziert werden. Hierzu zählen die meisten klassischen Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten wie beispielsweise Thioperamid, Clobenpropit oder Ciproxifan, aber auch die neueren, nicht-imidazolhaltigen Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten (siehe auch Kapitel 1.3). Mechanistisch scheint die konstitutive Aktivität des Histamin-H₃-Rezeptors unter anderem in Veränderungen am Carboxyl-Terminus der dritten intrazellulären Schleife des Rezeptors begründet. Bei funktionell aktiven Isoformen des Histamin-H₃-Rezeptors findet sich an dieser Stelle eine erweiterte Aminosäuresequenz, welche ähnlich der in konstitutiv aktiven β_2 -Adrenorezeptoren ist (Morisset et al. 2000, Arrang et al. 2007). Die Ausprägung der konstitutiven Aktivität rekombinanter Histamin-H₃-Rezeptorsysteme hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie Spezies, Isoform, Zelllinie und dem entsprechenden Signaltransduktionsweg (Arrang et al. 2007).

1.2.5 Proteus-Agonismus

Zur Beschreibung des Proteus-Agonismus ist das Modell eines reinen Gleichgewichts zwischen aktiver (R*) und inaktiver Konformation (R) eines Rezeptors

(„Zwei-Zustände-Modell“) nicht ausreichend. Vielmehr wird ein dynamisches Gleichgewicht von multiplen Konformationen zwischen Liganden und den Rezeptorkonformationen (LR^*) postuliert, dem sogenannten „Ternary complex model“ (Abbildung 1.10).

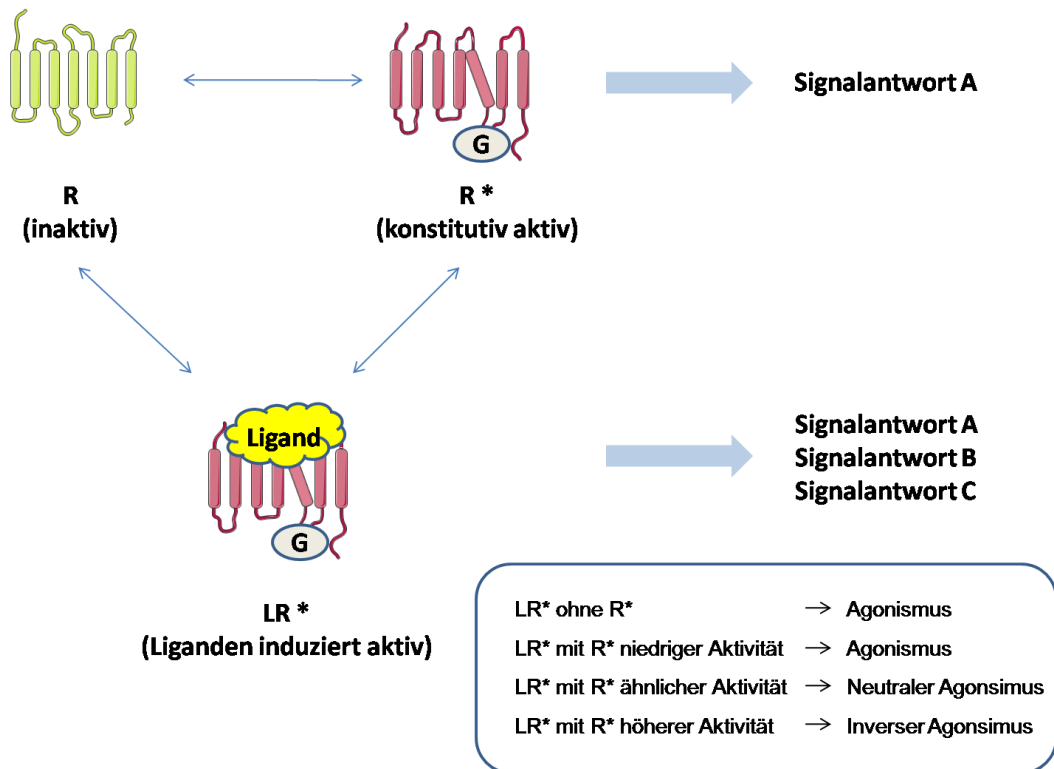


Abb. 1.10: Schematische Darstellung des „Ternary complex model“.

Ein Proteus-Agonist oder „wechselnder Agonist“ ist in der Lage, je nach Ausprägung der konstitutiven Aktivität entweder als Agonist oder als inverser Agonist zu fungieren. Eine Umkehrung vom Agonismus zum inversen Agonismus entsteht dann, wenn die durch den Agonisten induzierte aktive Konformation (LR^*) im gleichen System eine geringere Effizienz zeigt als die der „reinen“ konstitutiven Aktivität ohne Agonist (R^*). Inverser Agonismus kann daher einerseits durch Liganden erreicht werden, die die inaktive Konformation stärken aber andererseits auch durch solche, die als partielle Agonisten fungieren (Gbahou et. al. 2003). Verschiedene Untersuchungen unterstützen die Vermutung, dass solche Liganden unterschiedlich aktive Konformationen LR^* eines Rezeptors (GPCR) begünstigen können, wodurch in Folge jeweils andere Signaltransduktionswege ausgelöst werden (Kenakin 2003, Kinzer-Ursem und Lindermann 2007, Perez und Karnik 2005). Mittlerweile sind Erweiterungen des „Ternary complex model“ wie das

„Cubic ternary complex model“ oder „Extending ternary complex model“ in Diskussion (Kenakin 2003, Kinzer-Ursem und Lindermann 2007, Krueger et al. 2005). Der hohe Grad an konstitutiver Aktivität von Histamin-H₃-Rezeptoren ermöglichte es, dass der Proteus-Agonismus experimentell *in vitro* und *in vivo* bewiesen werden konnte (Gbahou et al. 2003). Sowohl Proxyfan, welches ursprünglich als neutraler Antagonist klassifiziert wurde (Ligneau et al. 2000) als auch GT-2331 (Ciprolisant), ursprünglich als selektiver Rezeptorantagonist klassifiziert, stellen Proteus-Liganden dar (Abbildung 1.11).

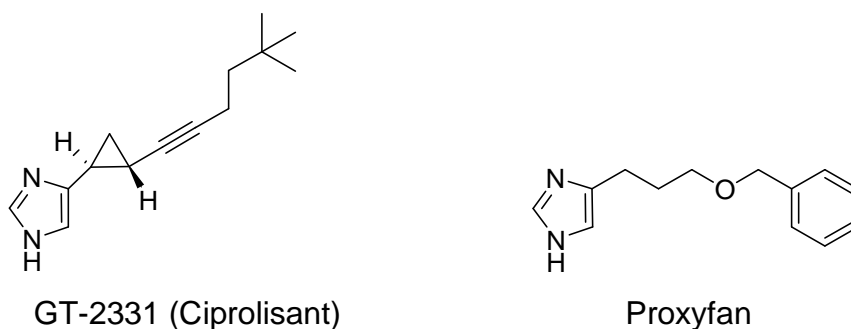


Abb. 1.11: Die Proteus-Agonisten Proxyfan und GT-2331.

Proteus-Liganden bieten die Möglichkeit, ein besseres Verständnis über die verschiedenen Rezeptorkonformationen zu erlangen und können so bei der Entwicklung von neuen Arzneistoffen helfen (Perez und Karnik 2005, Arrang et al. 2007, Gbahou et al. 2003, Kenakin 2004).

1.3 Histamin-H₃-Rezeptorliganden

Die Entwicklung der ersten Histamin-H₃-Rezeptorliganden war, in Anlehnung an den endogenen Liganden Histamin, in erster Linie auf imidazolhaltige Derivate fokussiert. Viele dieser Derivate stellen hochpotente Histamin-H₃-Rezeptorliganden dar, die sich als geeignete pharmakologische Werkzeuge in breiter Anwendung etabliert haben.

Der therapeutische Einsatz von imidazolhaltigen Histamin-H₃-Rezeptorliganden, insbesondere von Antagonisten, wird allerdings durch verschiedene Gründe eingebüßt. Da der Imidazolring mit den CYP450 Enzymen interagiert (potenzielle Bindung des Eisenatoms), kommt es zu einer Enzyblockade oder -induktion,

wodurch der stoffeigene, aber auch der Metabolismus anderer Substanzen beeinträchtigt werden kann (Lin et al. 1998). Bei gleichzeitiger Einnahme anderer Medikamente kann es so zu Arzneimittelwechselwirkungen und dadurch zu ungewollten Nebenwirkungen kommen (Zhang et al. 2005). Da Imidazole starke Wasserstoffbrücken-Akzeptoren bzw. -Donoren darstellen, sind viele imidazolhaltige Liganden zudem durch eine schlechte orale Bioverfügbarkeit und eingeschränkte ZNS-Penetration gekennzeichnet (Celanire et al. 2005 und 2009, Ganellin et al. 1998). Die daher nur bedingte Eignung der imidazolhaltigen Histamin-H₃-Rezeptorliganden als klinische Wirkstoffkandidaten führte zur Entwicklung einer zweiten Generation von Histamin-H₃-Rezeptorliganden. Diese nicht-imidazolhaltigen Histamin-H₃-Rezeptorliganden stehen heute im Vordergrund der Entwicklung. Viele Histamin-H₃-Rezeptorliganden mussten nach der Entdeckung des Histamin-H₄-Rezeptors allerdings hinsichtlich Funktion und Selektivität neu klassifiziert werden (Arrang et al. 2007, Lim et al. 2005).

1.3.1 Antagonisten / Inverse Agonisten

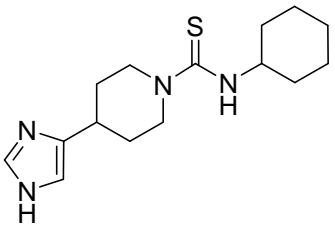
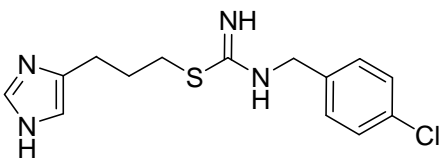
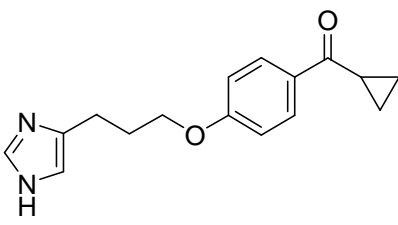
In den letzten Jahren haben sowohl akademische Einrichtungen als auch die pharmazeutische Industrie große Bemühungen bei der Entwicklung von Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten / inverser Agonisten vor dem Hintergrund verschiedener Indikationsgebiete unternommen. Es existiert daher eine Reihe aktueller Übersichtsartikel mit unterschiedlichen thematischen Schwerpunkten (Berlin und Boyce 2007, Bonaventure et al. 2007, Celanire et al. 2005 und 2009, Sander et al. 2008, Stocking und Letavic 2008).

1.3.1.1 Imidazolhaltige Antagonisten / inverse Antagonisten

Der erste selektive Histamin-H₃-Rezeptorantagonist war Thioperamid (Tabelle 1.1; pK_i (hH₃R) = 7,2), welcher entscheidend zur Bestätigung der Existenz des Histamin-H₃-Rezeptorsubtyps beitrug (Arrang et al. 1987). Als Thioharnstoff-Derivat ist die Verbindung durch ihre potenziell hepatotoxischen Eigenschaften zwar für eine Therapie am Menschen ungeeignet, hat sich neben anderen Strukturen aber erfolgreich als bedeutende pharmakologische Referenzsubstanz

etabliert (Arrang et al. 1987). Wie Thioperamid dienen auch andere imidazolhaltige Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten bzw. inverse Agonisten als wichtige pharmakologische Referenzliganden, darunter Clobenpropit und Ciproxifan (Tabelle 1.1). Als Isothioharnstoff stellt Clobenpropit ein weiterentwickeltes Analogon des Agonisten Imetit mit hoher Affinität am Histamin-H₃-Rezeptor von pK_i (hH₃R) = 8,6 dar (van der Goot et al. 1992). Ciproxifan zeigt zwar eine geringere Affinität als Clobenpropit (pK_i (hH₃R) = 7,2), stellt aber einen wichtigen Vorläufer für die spätere Entwicklung der potenten nicht-imidazolhaltigen 4-(3-Piperidinpropoxy)phenyl-Derivate dar (siehe folgendes Kapitel).

Tab. 1.1: Ausgewählte imidazolhaltige Antagonisten des Histamin-H₃-Rezeptors.

Verbindung	pK_i (hH ₃ R)
 <p style="text-align: right;">Thioperamid</p>	7.2 ^a
 <p style="text-align: right;">Clobenpropit</p>	8.6 ^b
 <p style="text-align: right;">Ciproxifan</p>	7.2 ^c

^aArrang et al. 1987; ^bLim et al. 2005; ^cLigneau et al. 1998

Durch die Entdeckung des Histamin-H₄-Rezeptors wurde deutlich, dass diese Liganden nicht nur selektive Histamin-H₃-Rezeptorliganden waren, sondern vielmehr auch eine nennenswerte Affinität am Histamin-H₄-Rezeptor aufweisen. So besitzen z. B. Thioperamid mit pK_i (hH₄R) = 7,4 (Zhu et al. 2001, Liu et al.

2001, Gbahou et al. 2006) oder Clopenprobit mit pK_i (hH₄R) = 8,1 (Lim et al. 2005 und 2009) auch eine vergleichbare Affinität am Histamin-H₄-Rezeptor.

Neben den bisher beschriebenen Verbindungen sind auch Proxyfan und GT-2331 als imidazolhaltige Liganden von Bedeutung, die bereits im Rahmen des Proteus Agonismus (Kapitel 1.2.5) beschrieben wurden und an dieser Stelle daher nur kurz erwähnt werden sollen.

1.3.1.2 Nicht-imidazolhaltige Antagonisten

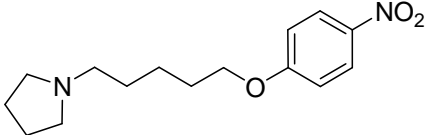
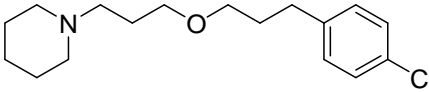
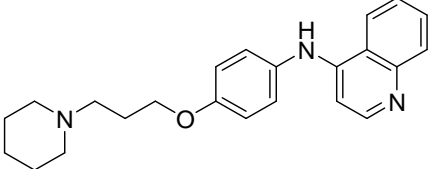
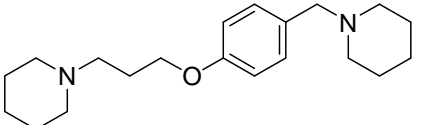
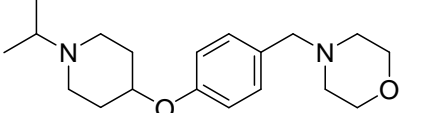
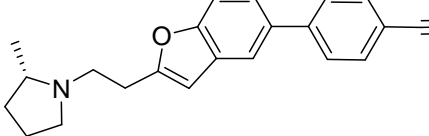
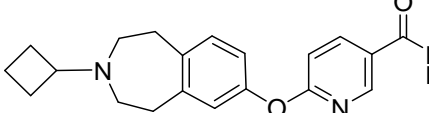
Die ersten potenten Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten ohne einen Imidazolring wurden von der James Black Gruppe entdeckt, die verschiedene Guanidin-Derivate beschrieben (Kalindjian et al. 1999). Kurz darauf wurden von Bioprojet und verschiedenen akademischen Gruppen eine Reihe Alkylamin-basierender, nicht-imidazolhaltiger Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten patentiert (Schwartz et al. 2000, Bertrand et al. 2006, Meier et al. 2001, Schwartz und Lecomte 2006a und 2006b).

In einer ersten Veröffentlichung im Jahre 1998 beschrieben Ganellin und Mitarbeiter verschiedene nicht-imidazolhaltigen Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten, darunter UCL1972 (Tabelle 1.2), eine *in vitro* und *in vivo* potente, aromatische Etherverbindung (Ganellin et al. 1998). Durch den systematischen Austausch des Imidazolrings gegen diverse *N*-Heterozyklen wie Piperidin oder Pyrrolidin, konnten neue Leitstrukturen für Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten entwickelt werden.

Insbesondere der Einsatz von Piperidin führte häufig zu einem verbesserten pharmakologischen Profil der Liganden (Ganellin et al. 1998, Meier et al. 2001, Lazewska et al. 2006 und 2008). Die Entwicklung und der Einsatz von Piperidin-Derivaten als Histamin-H₃-Rezeptorliganden haben daher breites Interesse gefunden und eine Vielzahl verschiedener Klassen von Histamin-H₃-Rezeptorliganden hervorgebracht. Einige wichtige Entwicklungen werden im Folgenden vorgestellt.

Einer der ersten potenten Piperidin-haltigen Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten war der inverse Histamin-H₃-Rezeptoragonist BF2.649 (Tiprolisant), welcher eine hohe Bindungsaffinität und Potenz zeigt (pK_i (hH₃R) = 8,6; IC_{50} (hH₃R) = 5,3 nM).

Tab. 1.2: Auswahl einiger nicht-imidazolhaltiger Antagonisten des Histamin-H₃-Rezeptors.

Verbindung	pK_i (hH ₃ R)
	UCL1972 7.4 ^a
	BF2.649 (Tiprolisant) 8.6 ^b
	FUB836 10.0 ^c
	JNJ-5207852 9.3 ^d
	JNJ-7737782 8.7 ^e
	ABT-239 9.4 ^e
	GSK189254 9.6 ^f

^aGanellin et al. 1998; ^bLigneau et al. 2007b; ^cApelt et al. 2002; ^dBarbier et al. 2004; ^eEsbenshade et al. 2005; ^fMedhurst et al. 2007

Weitere präklinische Tiermodelle und *In-vitro*-Untersuchungen lieferten äußerst vielversprechende Daten zur Affinität, Selektivität, Absorption, Verteilung und pharmakologischer Aktivität in Bezug auf den Schlaf-Wach-Zustand, die kognitive

Verbesserung, Epilepsie und anderen Modellen für psychische Erkrankungen (Ligneau et al. 2007a und 2007b, Raga et al. 2006, Lin et al. 2008). Tiprolisant führte beispielsweise zu erhöhten Acetylcholin-Konzentrationen im präfrontalen Kortex und Hippocampus, was mit einer kognitiven Verbesserung einherging. In Orexin^{-/-}-Mäusen erzeugte die Substanz eine kortikale Aktivierung (Lin et al. 2008, Ligneau et al. 2007b). Derzeit befindet sich Tripolisant in verschiedenen Phase II Studien für die Behandlung von Narkolepsie, Tagesschläfrigkeit bei Parkinson-Patienten, Epilepsie, kognitiven Defiziten bei Schizophrenie-Patienten und der Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme (Raga et al. 2006, <http://www.stanleyresearch.org>, <http://clinicaltrials.gov>, Tiligada et al. 2009).

Diaminstrukturen erwiesen sich als hochaffine Histamin-H₃-Rezeptorliganden, darunter das Dipiperidin JNJ-5207852 (Tabelle 1.2) von Johnson & Johnson (Barbier et al. 2004). Die Substanz enthält das charakteristische 4-(3-Piperidinpropoxy)phenyl-Strukturelement, welches sich heute in vielen Serien von Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten wiederfindet. JNJ-5207852 ist ein neutraler, gegenüber anderen GPCRs und Ionenkanälen selektiver Histamin-H₃-Rezeptorantagonist mit hoher Bindungsaffinität (pK_i (hH₃R) = 9,24) und zeigte provigilante und prokognitive Effekte in Nagern (Barbier et al. 2004). Allerdings besitzt JNJ-5207852 auch bedeutende Nachteile. Die starke Rezeptorbindung führt zu einer Akkumulation im Gehirn, wo noch nach 24 h eine volle Rezeptorbesetzung zu finden ist. Wie es bei vielen anderen lipophilen Aminen bzw. kationischen, amphiphilen Verbindungen der Fall ist, induziert die Substanz in Ratten zudem Phospholipidose (Bonaventure et al. 2007), eine intrazelluläre Kumulation von Phospholipiden. Aufgrund dieser Nachteile erreichte die Substanz daher nicht die Phase der klinischen Entwicklung, stellt aber eine bedeutende Leitstruktur dar (Bonaventure et al. 2007). Im Gegensatz zu Verbindung JNJ-5207852 besitzt JNJ-7737782 einen sterisch fixierten Propyloxy-Linker und statt eines zweiten Piperidins ein Morpholin. Zwar bedingt dies einerseits eine etwas verminderte Bindungsaffinität (pK_i (hH₃R) = 8,7), andererseits aber auch ein verbessertes Profil in Bezug auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen. JNJ-7737782 zeigte positive Ergebnisse in verschiedenen Rattenmodellen für Wachsamkeit und wurde daher als potenzieller Arzneistoff zur Behandlung von ADHS untersucht (Dvorak et al. 2005).

Ein weiterer Histamin-H₃-Rezeptorantagonist mit 4-(3-Piperidinpropoxy)phenyl-Strukturelement ist FUB836, welcher eine besonders hohe Bindungsaffinität im pikomolaren Bereich (K_i (hH₃R) = 91 pM) aufweist (Arrang et al. 2002). Die Substanz beinhaltet zusätzlich ein abgewandeltes Strukturmotiv des Acetylcholinesterase-Hemmers Tacrin, weshalb FUB836 neben der Eigenschaft als Histamin-H₃-Rezeptorantagonist auch einen HMT-Inhibitor (IC_{50} = 51 nM) darstellt (Apelt et al. 2002 und 2005). Auf solche multifunktionalen Rezeptorliganden wird später in Kapitel 1.5 ausführlich eingegangen.

Die Zyklisierung des Phenoxy-Ethers zum Benzofuran als zentralen, aromatischen Kern führten zu verschiedenen potenten Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten (Coward et al. 2007b). Das von Abbott entwickelte ABT-239 zeigt gute pharmakokinetische und pharmakologische Eigenschaften in Modellen für Aufmerksamkeit, Kognition und Schizophrenie (Esbenshade et al. 2005, Fox et al. 2005). Weitere klinische Studien am Menschen mussten allerdings eingestellt werden, da die Substanz eine starke Inhibierung an hERG-Kanälen zeigt und daher von gravierenden kardiologischen Nebenwirkungen wie QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen begleitet sein kann.

Glaxo-Smith-Kline entwickelte verschiedene Benzo[d]azepine als Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten, darunter GSK189254 (Tabelle 1.2). Die Substanz erreichte die klinische Phase II für Narkolepsie (Medhurst et al. 2007) und zeigte darüberhinaus auch positive Effekte in einem Rattenmodell für neuropathischen Schmerz (Medhurst et al. 2008).

1.3.2 Agonisten

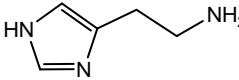
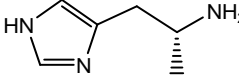
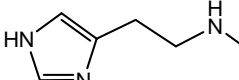
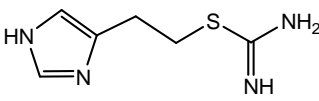
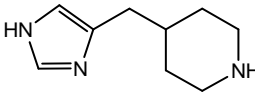
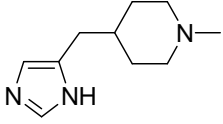
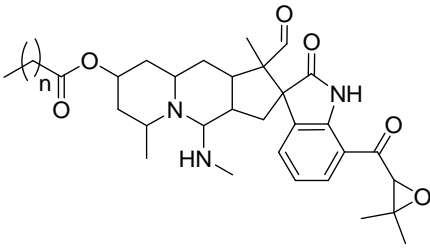
Lange Zeit stellten imidazolhaltige Verbindungen (4(5)-substituierte Imidazole) die einzige Gruppe agonistischer Verbindungen für den Histamin-H₃-Rezeptor dar. Anders als beim Antagonismus (siehe Kapitel 1.3.1) ist beim Agonismus der Ersatz des Imidazolrings von Histamin durch andere Heterozyklen oder bioisostere Elemente scheinbar nur schwer möglich. Dies spiegelt die bedeutende Rolle des Imidazols bei der Interaktion dieser Einheit mit dem Histamin-H₃-Rezeptor wieder (de Esch und Belzar 2004). Mittlerweile sind aber auch nicht-

imidazolhaltige Histamin-H₃-Rezeptoragonisten bekannt. Ein Beispiel stellt die Substanzgruppe PF1270A-C dar, welche aus einem Schlauchpilz der Art *Penicillium waksmanii* (PF1270) isoliert wurde (Tabelle 1.3). Die Substanzen zeigen moderate Affinitäten (pK_i (hH₃R) = 6,7-7,3) und agonistische Aktivitäten im Bereich von EC_{50} (hH₃R) = 120-200 nM (Kushida et al. 2004 und 2007).

Im Bereich der imidazolhaltigen Liganden konnte eine Vielzahl hochpotenter und selektiver Histamin-H₃-Rezeptoragonisten durch bereits geringe Modifikationen der Imidazol-Seitenkette synthetisiert werden (Tabelle 1.3). Ausgehend vom Histamin führte die Methylierung der basischen Aminogruppe in der Seitenkette zu *N*^ε-Methylhistamin (Kathmann 1994, Chen et al. 2003), während die Methylierung der Seitenkette zum (*R*)- α -Methylhistamin (Eutomer) führte, was als Prototyp für Histamin-H₃-Rezeptoragonisten betrachtet werden kann (Arrang et al. 1987). Wie bei den meisten anderen aminergen Agonisten limitieren allerdings die hohe Basizität und Hydrophilie, der starke First-Pass-Effekt und die geringe Bioverfügbarkeit den Einsatz unter *In-vivo*-Bedingungen. Diese Probleme konnten durch die Einführung von Prodrugs wie dem Azomethin BP2.94 oder Acyloxyalkylcarbammat umgangen werden (Fozard 2000, Krause et al. 2001, Stark et al. 2001).

Der Austausch der primären Aminogruppe von Histamin durch eine Isothioharnstoff-Funktionalität führte zum affinen Agonisten Imetit (pK_i (hH₃R) = 8,8), während die sterische Restriktion der Seitenkette in einem Piperidin-Ring den Agonisten Imepip hervorbrachte (Tabelle 1.3). Die Verbindung zeigt eine gute Affinität am Histamin-H₃-Rezeptor (pK_i (hH₃R) = 9,3) und eine relativ gute Hirnpenetration (Jansen et al. 1998, Shih et al. 1998). Mit der Entdeckung des Histamin-H₄-Rezeptors wurde allerdings deutlich, dass Agonisten wie (*R*)- α -Methylhistamin, Imetit und Imepip nur eine geringe Selektivität von Histamin-H₃- gegenüber dem -H₄-Rezeptor zeigen (Lim et al. 2005). Durch *N*-Methylierung des Piperidin-Rings in Imepip wurde das Derivat Methimepip entwickelt, das neben einer hohen Histamin-H₃-Rezeptoraffinität und 2000-fachen Selektivität gegenüber dem Histamin-H₄-Rezeptor auch zur *In-vivo*-Penetration im Rattenhirn befähigt ist (Kitbunnadaj et al. 2005, Leurs et al. 2005).

Tab. 1.3: Ausgewählte Agonisten des Histamin-H₃-Rezeptors.

Verbindung	pK _i (hH ₃ R)	EC ₅₀ (hH ₃ R) [nM]
 Histamin	8,0 ^a	5,01 ^a
 (<i>R</i>)-α-Methylhistamin	8,2 ^a	0,32 ^a
 N ^α -Methylhistamin	8,4 ^a	9,2 ^b
 Imetit	8,8 ^a	0,13 ^a
 Immepip	9,3 ^a	0,13 ^c
 Methimepip	9,0 ^a	0,316 ^c
 PF1270- Gruppe (n = 0-2)	6,7-7,3 ^d	120-200 ^d

^aLim et al. 2005; ^bChen et al. 2003; ^cKitbunnadaj et al. 2005; ^dKushida et al. 2007

1.3.3 Naturprodukte als Histamin-H₃-Rezeptorliganden

Naturprodukte sind nützliche Werkzeuge auf der Suche nach neuen, potenten Liganden. Die oft ungewöhnlichen Strukturen können durch verschiedene Modifikationen und Feinabstimmungen zu äußerst potenten Liganden führen und zur Entwicklung von neuen Leitstrukturen beitragen.

Neben der Bereits in Kapitel 1.3.2 erwähnten PF1270-Gruppe aus *Penicillium waksmanii* ist auch das natürlich vorkommende Aplysamin-1 ein wichtiger Naturstoff mariner Herkunft (Abbildung 1.12).

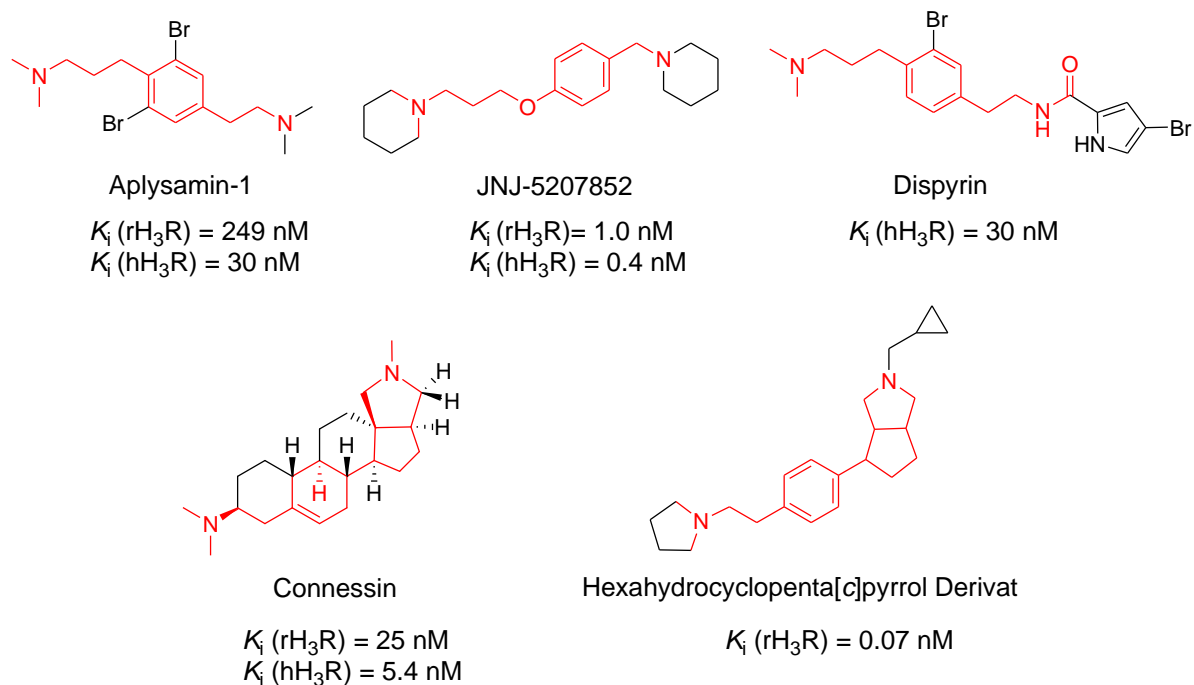


Abb. 1.12: Chemische Struktur verschiedener Naturstoffe und ihre Histamin-H₃-Rezeptoraffinitäten.

Die 1994 als eine der ersten nicht-imidazolhaltigen Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten identifizierte Substanz (Pomponi et al. 1994) wurde aus dem australischen Schwamm *Aplysina* isoliert, der zur Klasse der Hornkieselchwämme aus der Familie *Verongidae* gehört (Xynas und Capon 1989). Mit dem charakteristischen Aminopropoxyphenyl-Strukturelement führte die Entdeckung von Aplysamin-1 außerdem zur Entwicklung der auf Diaminstrukturen basierenden Liganden, die eine bedeutende Klasse von Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten darstellen. Beispielhaft sei hier das bereits zuvor erwähnte Dipiperidin JNJ-5207852 genannt. Vor kurzem wurde ein Aplysamin-1 ähnliches Alkaloid als Histamin-H₃-Rezeptorantagonist identifiziert (Kennedy et al. 2008 und 2009), das Brompyrrol Dispyrin (Abbildung 1.12). Strukturelle Abwandlungen dieser Leitstruktur führten wie bei Aplysamin-1 zu einer Serie hochpotenter Histamin-H₃-Rezeptorliganden mit Bindungsaffinitäten im subnanomolaren Bereich (Kennedy et al. 2009). Conessin stellt einen weiteren, natürlichen Liganden mit interessanten

Eigenschaften dar (Cowart et al. 2007). Das nicht-aromatische, steroidale Alkaloid aus tropischen Pflanzen wurde bei einem Hochdurchsatz-Screening in der Substanzbibliothek von Abbott Laboratories entdeckt und als potenter Histamin-H₃-Rezeptorantagonist mit ZNS penetrierender Eigenschaft charakterisiert (Cowart et al. 2007, Santora et al. 2008, Zhao et al. 2005a, 2005b und 2008). Im Gegensatz zu den bisher bekannten potenten Antagonisten besitzt das dibasische Azacyclosteroid keinerlei aromatische Einheit und ein rigides, aliphatisches Gerüst. Durch die fixierte Geometrie sind Conessin-Derivate geeignete Werkzeuge für Molekulardesign-Untersuchungen (Celanire et al. 2009).

Arena Pharmaceuticals synthetisierte das im Vergleich zum Steroid Conessin strukturell vereinfachte Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol Derivat, eine ähnlich JNJ-5207852 ebenfalls diaminische Substanz (Abbildung 1.12). Im Gegensatz zu den anderen beschriebenen Histamin-H₃-Rezeptorliganden wurde im linken Molekülbereich (vom ersten basischen Zentrum ausgehend) der Propyl-Linker zu einem Ethyl-Linker verkürzt, ebenso fehlt die Etherverbrückung zum Aromaten. Das Conessin-Derivat ist ein inverser Agonist mit subnanomolarer Histamin-H₃-Rezeptoraffinität, hohen Histamin-H₃-Rezeptorselektivitäten sowie vielversprechende *In-vitro*- und *In-vivo*-Aktivitäten (Santora et al. 2008).

1.3.4 Pharmakophor- und Rezeptormodelle

Bis heute existiert keine kristallographische Struktur des Histamin-H₃-Rezeptors. Die bestehenden Pharmakophor-Modelle für Histamin-H₃-Rezeptorliganden sind daher auf *In-silico*-Techniken begründet (de Esch et al. 2000 und 2001, Stark et al. 2001b, Lorenzi et al. 2005, Axe et al. 2006, Schlegel et al. 2007, Chen 2008, Levoine et al. 2008). Bereits vor den modernen Methoden der Computertechnologie gelang es, aus der Vielzahl der im Laufe der Jahre entwickelten Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten ein Pharmakophormodell für Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten abzuleiten, welches in Abbildung 1.13 dargestellt ist (Celanire et al. 2009). Hierbei ist ein tertiäres Amin über einen Alkylspacer mit einem aromatischen System (zentraler Kern) verbunden. Dieser in der vorliegenden Arbeit generell als „linker Teil“ bezeichnete Bereich ist den meisten Histamin-H₃-

Rezeptorliganden gleich. An den aromatischen Kern können verschiedene Gruppen gebunden sein. Dieser analog als „rechte Teil“ bezeichnete Bereich ist relativ flexibel. Man findet hier eine große Diversität verschiedenster Strukturelemente, darunter polare Gruppen, ein zweites basisches Zentrum oder ein lipophiler Rest oder Kombinationen dieser Elemente.

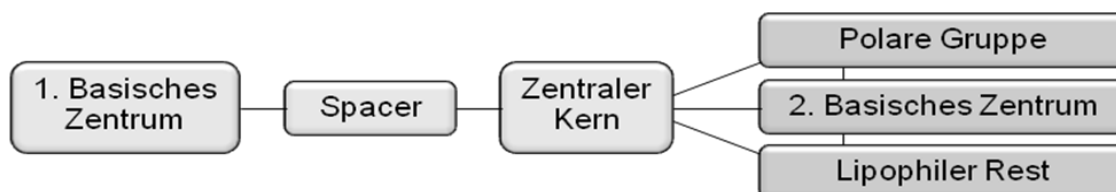
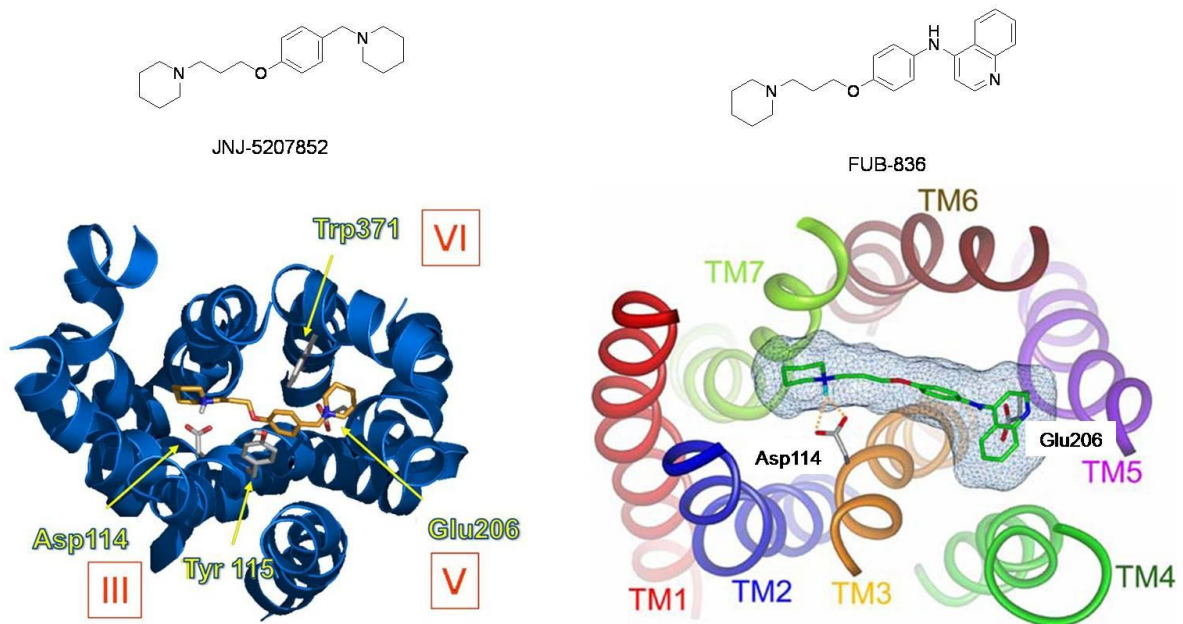


Abb. 1.13: Generelles Aufbauschema für Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten.

Das allgemeine Schema brachte die Entwicklung von Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten entscheidend voran und konnte schließlich durch die Computer-Modelle bestätigt werden (Schlegel et al. 2007, Celanire et al. 2006). Auch wenn sich die verschiedenen Modelle in Details unterscheiden, stimmen sie dennoch in den wichtigsten Hauptmerkmalen überein. So werden beispielsweise Wechselwirkungen mit bestimmten Aminosäuren innerhalb der Rezeptorbindungs-tasche für Interaktionen und einer damit verbundenen hohen Bindungsaffinitäten der Liganden verantwortlich gemacht.

In Abbildung 1.14 sind zwei dreidimensionale Pharmakophormodelle mit den entsprechend gebundenen Liganden JNJ-5207852 und FUB-836 (siehe auch Kapitel 1.3.1) dargestellt. Bei beiden werden ionische Wechselwirkungen zwischen den Carboxylgruppen der Aminosäuren Asp114 in Helix III und Glu206 in Helix V mit den basischen, unter physiologischen Bedingungen protonierten Aminogruppen ausgebildet. Der Einbau eines zweiten Piperidinrings führte dabei zu einer enormen Affinitätssteigerung, was der Hauptgrund für die hohe Bindungspotenz diaminischer Histamin-H₃-Rezeptorliganden zu sein scheint (Schlegel et al. 2005, Axe et al. 2006). Zusätzlich werden weitere lipophile Wechselwirkungen in den verschiedenen Modellen diskutiert. Bei Axe et al. wird hier insbesondere den Aminosäuren Tyr115 und Trp371 eine wichtige Rolle zugesprochen (Axe et al. 2006).



Aminosäure	Potenzielle Wechselwirkung
Asp114 Glu206	Ionische Wechselwirkungen zwischen der Carboxylgruppe und protonierten Stickstoff -Atomen bzw. basischer Zentren des Liganden
Tyr115 Trp371	Unpolare Wechselwirkungen (planare oder „edge-to-face“ π - π bzw. van-der-Waals) zwischen dem Aromaten und hydrophoben, aromatischen Bereichen des Liganden

Abb. 1.14: Vorgeschlagene Histamin-H₃-Rezeptormodelle von Axe et al. (links) mit JNJ-5207852 als gebundenem Liganden sowie Schlegel et al. (rechts) mit FUB 836 als gebundenem Liganden (verändert nach Axe et al. 2006 und Schlegel et al. 2007).

1.4 Therapeutische Einsatzgebiete von Histamin-H₃-Rezeptorliganden

Kognitive Beeinträchtigungen sind Bestandteil verschiedener Krankheitsbilder, darunter neuropsychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie (Kapitel 1.4.2), ADHS (Kapitel 1.4.3) und vor allem Demenz.

1.4.1 Kognitive Störungen und Demenz

Die Demenz ist von Defiziten der kognitiven, emotionalen und sozialen Fähigkeiten geprägt, was die Folge einer meist chronischen und fortschreitenden Erkrankung des Gehirns ist, welche mit einem diffusen Untergang von Neuronen verbunden ist. Morbus Alzheimer ist dabei die häufigste Form der Demenz. Obwohl die Ätiologie noch nicht genau verstanden ist, weiß man dass vielfältige Faktoren wie Amyloid- β - und τ -Protein-Aggregation, oxidativer Stress und ein reduzierter Acetylcholin-Spiegel wichtige Faktoren bei der Pathogenese von Alzheimer sind (Zhang 2005). Präklinische Studien mit verschiedenen Histamin- H_3 -Rezeptorantagonisten, wie ABT-239, GSK189254 oder Tiprolisant, führten in Nagern zu erhöhten Acetylcholin-Spiegeln und wirkten sich dadurch positiv auf die kognitiven Fähigkeiten aus (Bonaventure et al. 2007, Fox et al. 2005, Medhurst et al. 2007 und 2009, Ligneau et al. 2007a). Da Untersuchungen zu Histaminspiegeln in Hirnarealen von Alzheimer Patienten unterschiedliche Ergebnisse ergaben, werden die direkten Zusammenhänge zwischen histaminerg Neurotransmission und kognitiver Beeinträchtigung kontrovers diskutiert (Féernandez-Novoa und Cacabelos 2001, Cacabelos et al. 1989, Panula et al. 1998, Medhurst et al. 2009). Dies könnte aber in Zusammenhang mit dem ausgeprägten neuronalen Verlust und Verlauf der Krankheit stehen (Féernandez-Novoa und Cacabelos 2001).

Der Nutzen von Histamin- H_3 -Rezeptorantagonisten bei neurodegenerativen Erkrankungen konnte in verschiedenen Tiermodellen gezeigt werden (Isensee et al. 2005, Giovanni et al. 1999, Hancock und Fox 2004), darunter Verhaltensmodelle zur räumlichen Orientierung und Erinnerung (Morris-Wasserlabyrinth oder Barnes Labyrinth), zum Sozialverhalten und Langzeitgedächtnis (passiver Vermeidungstest, Objekt-Wiedererkennungstest). So konnte die Wirkung der Histamin- H_3 -Rezeptorantagonisten GSK189254 (Bamford et al. 2004, Medhurst et al. 2007), ABT-239 (Hancock et al. 2006, Cowart et al. 2004b), JNJ-5207852 (Barbier et al. 2004, Bamford et al. 2004) oder Thioperamid (Hancock et al. 2006) in verschiedenen dieser Tiermodelle bestätigt werden. Hinsichtlich der klinischen Entwicklung erreichte der Histamin- H_3 -Rezeptorantagonist GSK239512 die Phase II und wird aktuell in einer Studie für kognitive Defizite bei Morbus Alzheimer (GSK Pipeline 2009) untersucht.

Aufgrund des multifaktoriellen Ursprungs scheinen auch insbesondere Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten mit zusätzlichen neuroprotektiven oder inhibitorischen Eigenschaften bezüglich anderer relevanter Neurotransmittersysteme bzw. Targets, wie Acetylcholin, Butyrylcholin, MAO oder HMT, vielversprechend bei der Behandlung von Demenz und Alzheimer zu sein (Apelt et al. 2005, Isensee et al. 2007, Youdim und Buccafusco 2005, Van der Schyf et al. 2006, Muñoz-Torrero und Camps 2006, Zhang 2005).

1.4.2 Schizophrenie

Die Therapie von Schizophrenie ist heute weitgehend auf den Einsatz typischer und atypischer Neuroleptika fokussiert, deren Wirkung hauptsächlich auf einer negativen Modulation von Dopamin-D₂-artigen Rezeptoren (D₂, D₃ und D₄) sowie Serotonin-Rezeptoren (insbesondere 5-HT_{2A}) im ZNS beruht. Daneben interagieren Neuroleptika aber auch mit verschiedenen anderen Rezeptoren. Die Therapie mit Neuroleptika ist mit einer Reihe verschiedener Nebenwirkungen verbunden, die maßgeblich darauf beruhen, dass Dopamin-D₂-Rezeptoren auch an der Steuerung extrapyramidal-motorischer Bewegungen beteiligt sind. Dadurch resultieren insbesondere bei den typischen Neuroleptika extrapyramidal-motorische Störungen, welche durch eine Blockade von Dopamin-D₂-Rezeptoren im Corpus striatum ausgelöst werden, wodurch es zu Bewegungsstörungen wie Rigor, Tremor und Akinese sowie Dystonien und Dyskinesien kommen kann. Davon abgesehen sind auch die durch Interaktion mit dem Histamin-H₁-Rezeptor hervorgerufenen Nebenwirkungen wie Sedierung und Gewichtszunahme zu nennen. Im Vergleich zu den typischen Neuroleptika weisen die neueren, atypischen Vertreter eine deutlich geringere Rate an extrapyramidal-motorischen Störungen auf. Zwar stehen bei der Schizophrenie und anderen psychotischen Erkrankungen hauptsächlich Ungleichgewichte der Neurotransmittersysteme von Dopamin, Serotonin, GABA und Glutamat in der Diskussion, es gibt aber zusätzlich Indizien für eine Beteiligung des histaminergen Systems. So wurde in der Zerebrospinalflüssigkeit von schizophrenen Patienten eine erhöhte Konzentration von N^f-Methylhistamin gefunden (Prell et al. 1995). Durch Radioligand-Bindungsstudien konnte im Gehirn von Schizophrenie-Patienten *post mortem* eine erhöhte Expression des Histamin-H₃-Rezeptors in der präfrontalen

aber nicht in der temporalen Hirnrinde gezeigt werden (Jin et al. 2009). Dies lässt die Vermutung zu, dass der Histamin-H₃-Rezeptor im präfrontalen Kortex an der Regulation der Kognition, der Verbindung zwischen dem Hippocampus und den kortikalen Regionen sowie an der Neuropathologie von Schizophrenie beteiligt ist (Jin et al. 2009).

Die Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten BF2.649 (Tiprolisant), ABT-239 und GSK189254 (siehe auch Kapitel 1.3.1.2) führten zu erhöhten Dopaminkonzentrationen im präfrontalen Kortex der Ratte und durchliefen verschiedene Nagermodelle für Schizophrenie mit positivem Ergebnis (Ligneau et al. 2007a und 2007b, Medhurst et al. 2007, Esbenshade et al. 2005, Fox et al. 2005, Gemkow et al. 2009, Sander et al. 2009a). Das Benzo[d]azepin GSK207040 wird als potenzielles Therapeutikum zur Behandlung kognitiver Erkrankungen, wie z. B. Demenz, untersucht (Medhurst et al. 2007) und zeigte in präklinischen Studien bzgl. Neurochemie und Verhalten positive Resultate in verschiedenen Psychose-Modellen (Southam et al. 2009). Allerdings konnte keine Aufhebung von Amphetamin-induzierter Erhöhung der Bewegungsaktivität beobachtet werden, wodurch ein therapeutischer Nutzen bezüglich Positivsymptomatik weniger wahrscheinlich ist. Dennoch unterstützen die Ergebnisse das Potenzial von Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten zur Behandlung von kognitiven und sensomotorischen Defiziten bei Schizophrenie-Patienten.

1.4.3 ADHS

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bezeichnet eine im Kindesalter beginnende Entwicklungsstörung, die durch Probleme des Lern- und Konzentrationsvermögens geprägt ist und von erhöhter Unruhe sowie gesteigerter körperlicher Aktivität begleitet wird. Die Symptome können mit unterschiedlicher Ausprägung bis in das Erwachsenenalter hinein fortbestehen. Die Ursache liegt in einem Zusammenwirken biologischer, psychischer und sozialer Faktoren. Zwar ist die Neurobiologie von ADHS noch nicht vollständig aufgeklärt, es wird aber ein Ungleichgewicht im dopaminergen und noradrenergen System postuliert (Biedermann 2005, Singh 2008, Russel 2007). Häufig wird eine Dysfunktion im Striatum und dem Frontalhirn beobachtet (striatofrontale Dysfunktion), wodurch kognitive und motorische Fähigkeiten beeinflusst werden. Es wird vermutet, dass

daneben auch das serotonerge System eine Rolle bei ADHS spielt (Biedermann 2005, Russel 2007). Da Histamin modulierend auf diese Neurotransmitter wirkt, sind Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten potenzielle Therapeutika für ADHS. Ein Kandidat von Pfizer ist der Histamin-H₃-Rezeptorantagonist PF-3654746 (Drahl 2009). Die Substanz befindet sich in der klinischen Entwicklung, eine Phase II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit bei erwachsenen ADHS Patienten wurde gerade vor ein paar Monaten beendet (ClinicalTrials.gov; Studiennummer: NCT00531752).

1.4.4 Schlaf-Wachzustand, Narkolepsie

Der Hypothalamus ist das wichtigste Steuerzentrum des vegetativen Nervensystems und unter anderem für die Regulation des Schlaf- und Wachzustands verantwortlich. In dieser Region befindet sich auch der TMN, von wo aus die histaminergen Neurone in die verschiedenen Hirnareale projizieren (siehe Kapitel 1.1). Histamin hat eine bedeutende Funktion bei der Regulation des Schlaf-Wachzustands und einen modulatorischen Einfluss auf den allgemeinen Erregungszustand, was sich in den sedativen Effekten von Histamin-H₁-Rezeptorantagonisten widerspiegelt (Mignot et al. 2002). Durch die Blockade von präsynaptischen Histamin-H₃-Autorezeptoren wird die Konzentration von neuronalem Histamin erhöht, was zur Aktivierung von postsynaptischen Histamin-H₁-Rezeptoren führt. Über diese Interaktion mit dem Histamin-H₁-Rezeptor ist der Histamin-H₃-Rezeptor an der Modulation des Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligt. *In vivo* konnte in Nagern und Mensch gezeigt werden, dass die Histaminausschüttung einem zirkadianen Rhythmus unterliegt (Mochizuki et al. 1992, Onodera et al. 1994, Tuomisto et al. 1982, Wada et al. 1991), wobei die Histaminaktivität im Wachzustand erhöht ist und im Schlaf dagegen fast völlig fehlt (Brown et al. 2001, Spiegel et al. 1999). Die histaminerge Neurotransmission fördert den Wachzustand und die Aufmerksamkeit. Untersuchungen in „knockout“-Mäusen, denen die Histidindecaboxylase fehlt, zeigten eine Beeinträchtigung im kortikalen Elektroenzephalogramm (EEG). Es kam zu einer starken Minderung der Schlaf- und Wachqualität, wodurch permanente Schläfrigkeit und Verhaltensdefizite verursacht wurden (Parmentier et al. 2002 und 2007). Der Histamin-H₃-Rezeptorantagonist Ciproxifan führte bei der Katze beispielsweise zu einer

Verlängerung der Wachphase und körperlicher Aktivität (Ligneau et al. 1998), während Histamin-H₃-Rezeptoragonisten wie (*R*)- α -Methylhistamin zu einem verlängerten Schlafintervall führten (Lin et al. 1990). Auch die orale Gabe von Tiprolisant führte in der Katze zu einer dosisabhängigen Verlängerung der Wachphase, ohne dass nach der Applikation eine Verhaltensveränderung am Tier beobachtet werden konnte (Raga et al. 2006, Ligneau et al. 2007b). Eine Erhöhung der Histaminspiegel durch Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten stellt damit eine mögliche Therapie von Schlafstörungen, wie beispielsweise Somnolenz oder Narkolepsie, dar.

Erste Daten am Menschen demonstrierten den Nutzen für Patienten mit Narkolepsie. In einer Pilotstudie mit 22 Patienten (Lin et al. 2008) führte die tägliche Gabe von Tiprolisant innerhalb einer Woche zu einer Normalisierung bzw. deutlichen Reduktion auf der Epworth Sleepiness Skala (Beurteilung der Schläfrigkeit am Tag) mit Werten < 11 (Maximalwert 24). Weitere präklinische und klinische Daten von Tiprolisant, JNJ-17216498 und GSK189254 unterstützen den therapeutischen Nutzen von Histamin-H₃-Antagonisten bei Schlafstörungen. Alle drei Substanzen befinden sich mittlerweile in Phase II der klinischen Entwicklung.

1.4.5 Epilepsie

Bei der Epilepsie kommt es zu wiederkehrenden, spontanen Krampfanfällen, die auf einer Hyperaktivität (Überregbarkeit) zentraler Neurone beruhen. Dies führt zu einer Erniedrigung der Krampfschwelle und damit zu plötzlichen, unwillkürlichen Verhaltens- oder Befindensstörungen. Die Ursachen der Epilepsie sind vielfältig, unter anderem wird ein gestörtes Gleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Prozessen des Systems von Glutamat und GABA postuliert (Morimoto et al. 2004). Durch seine Funktion als Heterorezeptor ist der Histamin-H₃-Rezeptor an der Modulation der Neurotransmittersysteme von GABA und Glutamat beteiligt, was den antikonvulsiven Effekt von Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten und damit den Einsatz als potenzielle Antiepileptika erklärt. Der Histamin-H₃-Rezeptorantagonist BP2.649 (Tiprolisant) zeigte positive Ergebnisse in verschiedenen präklinischen Tiermodellen für Epilepsie und befindet sich mittlerweile in der klinischen Entwicklung. Nach erfolgreichem Bestehen in mehreren Phase I-Studien wurde die Substanz in einer ersten Phase II-Studie an

12 Patienten mit photosensitiver Epilepsie auf eine antiepileptische Wirksamkeit untersucht (Raga et al. 2006). Tiprolisant zeigte sowohl mit als auch ohne Kombination mit Antiepileptika eine konzentrationsabhängige Minderung von photoparoxysmalen Reaktionen. Dieser Effekt setzte 1-2 h nach Applikation der Substanz ein und blieb für 8-36 h bestehen (Raga et al. 2006). Die Behandlung von Epilepsie mit Histamin-H₃-Antagonisten scheint daher vielversprechend und könnte insbesondere bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie nicht ansprechen, einen therapeutischen Nutzen zu bringen.

1.4.6 Depression

Zur Entstehung der Depression tragen viele Faktoren bei. Neurochemisch wird für die Entstehung ein Mangel der biogenen Amine Noradrenalin und Serotonin (Monoaminomangel-Hypothese) im Gehirn als Haupttheorie postuliert (Wong et al. 2001, Blier 2003, Bymaster et al. 2003). Zur Behandlung werden verschiedene Antidepressiva eingesetzt, die die reduzierte Konzentration der Monoamine im synaptischen Spalt erhöhen. Antidepressiva werden in unterschiedliche Klassen eingeteilt, zu den wichtigsten gehören die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren, sowie die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) bzw. die Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI). Die Therapie mit Antidepressiva ist aber nicht ideal (Chaki et al. 2006, Tran et al. 2003), da sie von einem langen Wirkungseintritt und einer geringen Ansprechrate der Patienten gezeichnet ist. Zudem sind trizyklische Antidepressiva mit vielen Nebenwirkungen wie beispielsweise Mundtrockenheit, Müdigkeit, Muskelzittern und Blutdruckabfall verbunden, was durch Interaktionen mit einer Reihe anderer Rezeptoren bedingt ist. Daneben wirken Antidepressiva zunächst antriebssteigernd und erst danach stimmungsaufhellend, was das Suizidrisiko bei Behandlungsbeginn erhöht. Ein verbessertes Nebenwirkungsprofil zeigen die SSRI, welche heute am häufigsten zur Behandlung von Depressionen eingesetzt werden. Diese wirken schon nach relativ kurzer Zeit von wenigen Wochen. Neben Serotonin und Noradrenalin wird mittlerweile auch die Bedeutung anderer Targets deutlich (Chaki et al. 2006, Sanacora et al. 2008), darunter auch die von Histamin-H₃-Rezeptoren.

Eine Beteiligung des histaminergen Systems bei der Wirkung von Antidepressiva wurde bereits 1981 vorgeschlagen (Schwartz et al. 1981). Wie die trizyklischen Antidepressiva Imipramin und Amitriptylin reduzierte auch der Histamin-H₃-Antagonist Thioperamid die Bewegungslosigkeit im erzwungenen Schwimmtest der Maus (Lamberti et al. 1998), einem Tiermodell für Depression mit vorhersagbarer Gültigkeit für eine antidepressive Aktivität am Menschen (Witkin et al. 2004). Durch weiterführende Studien mit Thioperamid, Clopenpropit und *R*(α)-Methylhistamin konnte ferner bewiesen werden, dass die gefundene antidepressive Aktivität weder durch eine Zunahme der Bewegungsaktivität oder durch einen 5-HT₃-Effekt fehlinterpretiert wurde (Leurs et al. 1995, Perez-Garcia et al. 1999).

1.4.7 Adipositas

Die Tatsache, dass Arzneistoffe, die den Histamin-H₁-Rezeptor blockieren, den Appetit bei Menschen und Tieren verstärken, verdeutlicht die Rolle des Histamin-H₁-Rezeptors bei der Regulation der Nahrungsaufnahme (Goudi et al. 2003). Es wird postuliert, dass inverse Histamin-H₃-Rezeptoragonisten über die Aktivierung von postsynaptischen Histamin-H₁-Rezeptoren eine Appetit- und Gewichtsreduzierende Wirkung induzieren. Zudem wurde der Einfluss von histaminergen Neuronen auf das Ernährungsverhalten und die Energiehomöostase in pharmakologischen Studien untersucht (Sakata et al. 1990 und 2003). Bereits die Nahrungsaufnahme an sich führte zu einer Erhöhung von Histamin im Hypothalamus (Itoh et al. 1991). Diese erhöhten Histaminspiegel können zu einer Unterdrückung der Nahrungsaufnahme führen (Ookuma et al. 1993), was die regulierende Funktion des histaminergen Systems bei der Nahrungsaufnahme demonstriert (Gemkow et al. 2009). Studien mit Histamin-H₃-Rezeptor „knockout“-Mäusen zeigten, dass die Tiere unter charakteristischen Symptomen des metabolischen Syndroms litten, darunter Adipositas, Hyperinsulinämie und Leptinämie (Tokita et al. 2006).

Novo Nordisk untersuchte die beiden nicht-imidazolhaltigen Histamin-H₃-Antagonisten NNC381049 und NNC381202 bei Adipositas. Die akute Gabe von NNC381049 führte zu einer deutlichen konzentrationsabhängigen Zunahme der extrazellulären Histaminkonzentration im Hypothalamus und Reduktion der Nahrungsaufnahme (Malmjöf et al. 2005). Auch NNC381202 erhöhte die

Histaminspiegel im Hypothalamus und induzierte bei täglicher Gabe einen Gewichtsverlust in adipösen Ratten und Primaten (Rimvall et al. 2004).

1.4.8 Neuropathischer Schmerz

Der neuropathische Schmerz ist ein starker Nerveneigenschmerz, der durch Schäden des zentralen oder peripheren Nervensystems verursacht wird. Aufgrund der Beobachtung, daß Histamin-H₃-Rezeptorliganden die Freisetzung von Neuropeptiden in sensorischen Fasern des Herzens, der Lunge und der Haut inhibieren, wurden in diesem Zusammenhang Hinweise darauf gefunden, daß Histamin-H₃-Rezeptorliganden eine anti-inflammatorische sowie anti-nozizeptive Wirkung besitzen (Medhurst et al. 2008, Cannon et al. 2007). Die potenzielle Rolle des Histamin-H₃-Rezeptors bei nozizeptiven Prozessen wurde bereits in verschiedenen präklinischen Studien diskutiert (Cannon et al. 2005, Farzin et al. 2002, Medhurst et al. 2007). Durch Untersuchungen der beiden Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten GSK189254 und GSK334429 konnte kürzlich erstmals eine analgetische Wirksamkeit in zwei Rattenmodellen für akuten und neuropathischen Schmerz demonstriert werden (Medhurst et al. 2007 und 2008). Diesbezüglich konnte die orale Gabe von hochselektiven Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten eine neuropathische Hypersensitivität aufheben. Zudem zeigten autoradiographische Studien mit [³H]GSK189254 deutliche Expressionsmuster des Histamin-H₃-Rezeptors in Hirnbereichen von Ratte und Mensch, die mit neurochemischen Prozessen zur Schmerzentwicklung und -leitung verbunden sind (Medhurst et al. 2008).

1.5 Polypharmakologie und Hybridliganden

Bis heute ist die Entwicklung neuer Arzneistoffe durch die Ideale von Spezifität und Exklusivität geprägt (Drews 2006, Morphy et al. 2004, Morphy und Rankovic 2005 und 2007, Zhang 2005). Dabei wird der von Paul Ehrlich geprägte Begriff „Magic Bullets“ (Zauberkekeln), welcher ursprünglich der Oper „Der Freischütz“ von Carl Maria von Weber entstammt, heute als Synonym für solche Stoffe

verwendet, die als „Wunderwaffe“ hochselektiv an einem einzigen Target im erkrankten System angreifen ohne Nebenwirkungen hervorzurufen.

Das „Magic Bullet-Konzept“ gerät in bestimmten Bereichen aber an Grenzen. Entgegen großer Bemühungen gibt es immer noch viele Krankheiten, bei denen trotz der Vielfalt an heutigen Arzneistoffen und moderner Therapieformen keine geeignete oder nur eine unvollständige Medikation zur Verfügung steht. Auch wenn *in vitro* hochselektive Liganden entwickelt werden, führen diese nicht zwangsweise zu klinisch wirksamen Arzneimitteln. Ein Grund dafür kann darin liegen, dass die gewollte Ligand-Target-Interaktion nicht den ausschlaggebenden Faktor im erkrankten System darstellt (beispielsweise bei „Non-Respondern“). Es wird immer deutlicher, dass viele Krankheiten nicht auf einen einzigen Ursprungsgrund zurückzuführen sind. Vielmehr liegen die Ursachen in einem äußerst komplexen Zusammenspiel verschiedenster Faktoren (Roth et al. 2004, Van der Schyf et al. 2006, Cavalli et al. 2008). Krankheiten wie beispielsweise Diabetes, Krebs und insbesondere auch Krankheiten des ZNS sind multifaktoriellen Ursprungs. Um neue Ansätze für eine effiziente und sichere Therapie zu entwickeln, scheint es daher ein vielversprechender Ansatz zu sein, pharmakologisch an entsprechend relevanten Stellen gleichzeitig anzugreifen (Polypharmakologie). Im Gegensatz zu den „Magic Bullets“ besteht daher vielmehr ein dringender Bedarf an „Magic Shotguns“, also solchen Verbindungen, die selektiv an mehreren Targets gleichzeitig angreifen können. Das gezielte Design solcher Arzneistoffe stellt eine große Herausforderung für die Medizinische Chemie dar. Das pharmakologische Profil solcher Substanzen muss fein abgestimmt werden, um durch die Interaktionen des Arzneistoffs mit den verschiedenen Targets einerseits eine optimierte Wirkung zu erzielen, während Interaktionen mit ungewollten Targets („non-targets“) und den damit verbundenen Nebenwirkungen weitgehendst reduziert werden müssen.

1.5.1 Klassifizierung und Nomenklatur

Bei der Polypharmakologie gibt es im Wesentlichen drei verschiedene Möglichkeiten der Arzneistoffkombinationen (Morphy et al. 2004, Morphy und Rankovic 2005). Zum Einen gibt es die traditionelle Verabreichung von einer Kombination verschiedener Medikamente in einem sogenannten „Arzneimittel

Cocktail“. Hierbei wird jeder Wirkstoff einzeln in jeweils einer Arzneiform gegeben (Abbildung 1.15A). Dadurch können die Arzneien unabhängig voneinander dosiert werden. Doch gerade bei eher „asymptomatischen“ Krankheiten wie Bluthochdruck (Eisen et al. 1990) oder bei älteren Patienten stellt die schlechte Compliance („Therapietreue“) einen begrenzenden Faktor für den Therapieerfolg dar. Daneben darf aber auch das mögliche Auftreten der durch die Arzneimittelkombinationen (und damit verbundener unterschiedlicher Kinetik, Bildung zahlreicher Metabolite und unterschiedlichsten Interaktionen) hervorgerufenen Nebenwirkungen nicht unberücksichtigt bleiben.

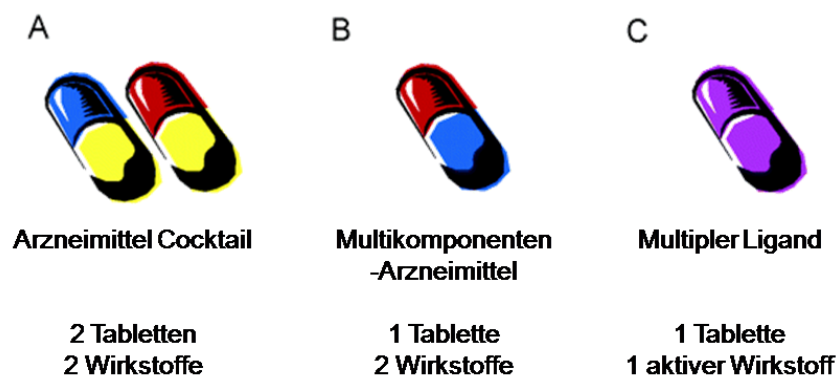


Abb. 1.15: Die drei wesentlichen Möglichkeiten der Polypharmakologie (verändert nach Morphy und Rankovic 2005).

Abgesehen vom „Drug Cocktail“ werden immer häufiger verschiedene Wirkstoffe in einer einzigen Arzneiform gemeinsam koformuliert. Solche multikomponenten Arzneimittel bieten den Vorteil, dass sie für den Patienten einfacher einzunehmen sind und somit eine bessere Compliance bieten (Abbildung 1.15B). Andererseits ergibt sich aber die Schwierigkeit, die richtige Dosis für beide Komponenten zu finden. Außerdem besteht weiterhin das Problem der jeweils unterschiedlichen Arzneimittelinteraktionen und Pharmakokinetik (Keith et al. 2005, Glass 2004).

Eine dritte Alternative ist die Gabe einer einzigen Arzneiform, in der zwei oder mehrere aktive Pharmakophore in einem einzigen Molekül vereint sind, um simultan an verschiedenen Targets agieren zu können (Abbildung 1.15C). Solche Liganden bieten den Vorteil, dass sie die Compliance der Patienten erhöhen können und eine im Vergleich zu den zuvor genannten Möglichkeiten („Arzneimittel Cocktail“ und multikomponente Arzneistoffe) eine einheitliche

Kinetik, weniger Metabolite sowie ein geringeres Risiko für Arzneimittelinteraktionen besitzen (Morphy et al. 2005). Solche Arzneistoffe können daher zu verbesserten Therapieeffekten führen.

Um unselektive Liganden deutlich von gezielt entwickelten, multifunktionalen Liganden zu unterscheiden, sind derzeit verschiedene Bezeichnungen in Gebrauch: Duale, dimere, oder „balanced“ Liganden, Inhibitoren oder Konjugate sind einige der zahlreichen Beispiele. Zum besseren Verständnis wurden Vorschläge für eine einheitliche und möglichst korrekt beschreibende Nomenklatur gemacht, wie zum Beispiel „Syncretic drugs“ (Keith et al. 2005) oder „Designed Multiple Ligands“ (Morphy et al. 2004, Morphy und Rankovic 2005). In dieser Arbeit wird im Folgenden der Ausdruck „Hybridligand“ oder „Hybrid“ zur Beschreibung derartiger Verbindungen benutzt.

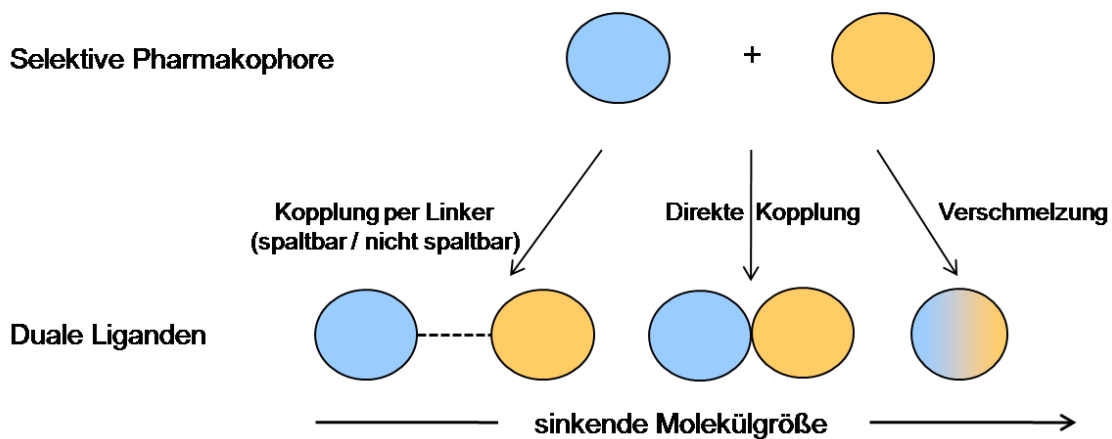


Abb. 1.16: Klassifikation von Hybridliganden (verändert nach Morphy und Rankovic 2006).

Bei der Entwicklung der Hybridliganden gibt es verschiedene Möglichkeiten die einzelnen Pharmakophorelemente miteinander zu verbinden (Abbildung 1.16). Zunächst können Konjugate gebildet werden, bei denen die Pharmakophore durch eine Linkergruppe getrennt werden, wobei die Linkergruppe weder Bestandteil des einen noch des anderen Pharmakophors ist. Der Linker kann so entwickelt werden, dass er im Organismus abgespalten wird und so die beiden freien Liganden anschließend voneinander unabhängig mit den entsprechenden Targets agieren können. Ein Beispiel dafür sind Disulfidbrücken (Morphy et al. 2004).

Daneben kann der Linker aber auch ein metabolisch stabiles Element des Hybrids bilden. Wird er jedoch immer kleiner, erreicht das Hybrid einen Punkt, an dem die einzelnen Liganden direkt aneinander gebunden sind und sich ihre Molekülgerüste berühren. Kommen sich die beiden schließlich noch näher, überlappen die Liganden immer mehr, bis sie völlig ineinander integriert sind. Diese Unterscheidung bildet in Wirklichkeit einen fließenden Übergang mit zwei Extremen: auf der einen Seite völlig getrennte, einzelne Liganden die ein Hybrid mit großem Molekülgerüst und Molekulargewicht bilden. Auf der anderen Seite gibt es hochgradige Überlappung ursprünglich einzelner, selektiver Liganden, die ein gemeinsames Molekülgerüst von geringer Größe und kleinem Molekulargewicht bilden.

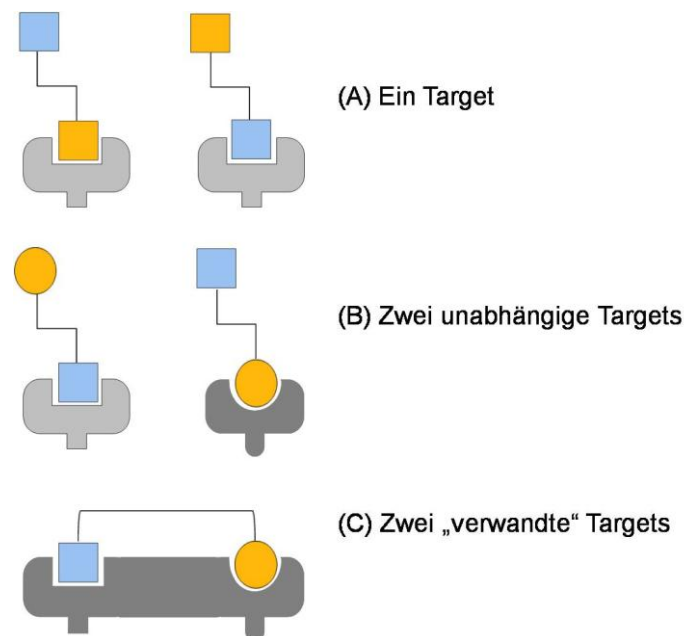


Abb. 1.17: Schematische Darstellung möglicher Interaktionen von Hybridliganden und Rezeptoren (verändert nach Meunier 2008).

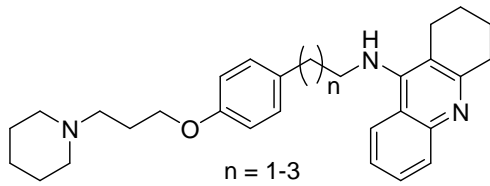
Während sich diese Klassifizierung von Morphy et al. auf die strukturelle Zusammensetzung der Teilelemente der Hybride bezieht, ist auch eine Einteilung bezogen auf die Interaktionen zwischen Hybridligand und Target möglich (Meunier 2008). Eine Möglichkeit besteht in einem sogenannten „Zweischneidigen Schwert“ (Meunier 2008), bei dem die Hybrideinheiten mit einem Target interagieren (Abbildung 1.17A), folglich duale bzw. multiple Aktionsmöglichkeiten an einem einzigen Target simultan besitzen. Desweiteren besteht die Möglichkeit, dass die einzelnen Pharmakophorelemente an verschiedene Targets binden, d.h. dass sie

unabhängig voneinander agieren können (Abbildung 1.17B). Auf der anderen Seite kann aber ein Hybridligand mit seinen Pharmakophorelementen auch gleichzeitig an verwandte, miteinander verbundene bzw. nah lokalisierte Targets binden (Abbildung 1.17C). Für die Entwicklung solcher Hybridliganden ist daher auch die Dimerisierung von Rezeptoren ein interessanter Ansatzpunkt.

1.5.2 Multifunktionale Histamin-H₃-Rezeptorliganden

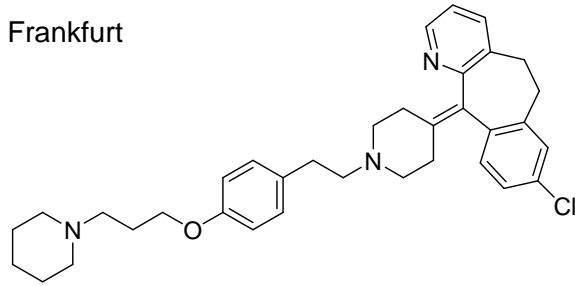
Multifunktionale Histamin-H₃-Rezeptorliganden sind bereits von verschiedenen Forschungsgruppen beschrieben worden. So wurde in den 90er Jahren erstmals von dualen Histamin-H₃/H₁-Rezeptorliganden berichtet (Hüls et al. 1996). Als weitere Beispiele für die zum Teil parallel zu dieser Arbeit veröffentlichten Histamin-H₃-Hybridliganden seien die dualen Histamin-H₃/H₁-Rezeptorliganden von Schering-Plough (Aslanian et al. 2003, McLeod et al. 2005) und Glaxo Group Limited (Norman 2007) oder die Histamin-H₃-/Acetylcholinesterase-Hybridliganden von Johnson & Johnson (Bembenek et al. 2008) genannt. Darüberhinaus wurde auch von Histamin-H₃-Rezeptorliganden mit inhibitorischer HMT-Aktivität berichtet (Apelt et al. 2002 und 2004, Graßmann et al. 2003) und von solchen, die darüberhinaus zusätzliche inhibitorische Acetylcholinesterase- und Butyrylcholinesterase-Aktivität besitzen (Petroianu et al. 2006). Im eigenen Arbeitskreis wurden bereits verschiedene Histamin-H₃-Hybridliganden entwickelt. Darunter die potente Verbindung FUB836, ein Histamin-H₃-Rezeptorantagonist und HMT-Inhibitor, die bereits in Kapitel 1.3.1.1 erwähnt wurde. Abbildung 1.18 zeigt Beispiele weiterer multifunktionaler Histamin-H₃-Rezeptorliganden aus der eigenen Arbeitsgruppe an der Universität Frankfurt sowie Johnson & Johnson und Glaxo Group Limited.

Universität Frankfurt



$$\begin{aligned} pK_i (\text{hH}_3\text{R}) &= 8,6-9,7 \\ p/C_{50} (\text{HMT}) &= 7,0-7,3 \\ p/C_{50} (\text{AChE}) &= 8,1-8,6 \\ p/C_{50} (\text{BuChE}) &= 8,0-8,1 \end{aligned}$$

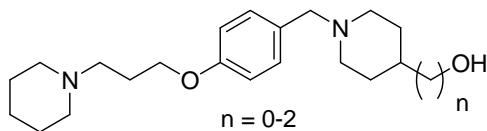
(Petroianu et al. 2006)



$$\begin{aligned} pK_i (\text{hH}_3\text{R}) &= 10,6 \\ pK_i (\text{hH}_1\text{R}) &= 7,3 \end{aligned}$$

(Isensee et al. 2007b)

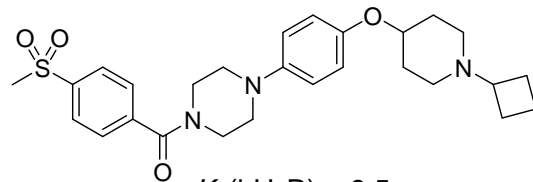
Johnson & Johnson



$$\begin{aligned} pK_i (\text{hH}_3\text{R}) &= 8,9-9,1 \\ p/C_{50} (\text{AChE}) &= 5,6-6,5 \end{aligned}$$

(Bembenek et al. 2008)

Glaxo Group Limited



$$\begin{aligned} pK_i (\text{hH}_3\text{R}) &= 9,5 \\ pK_i (\text{hH}_1\text{R}) &= 5,6 \end{aligned}$$

(Norman 2007)

Abb. 1.18: Strukturen ausgewählter, multifunktionaler Histamin- H_3 -Rezeptorliganden. AChE = Acetylcholinesterase; BuChE = Butyrylcholinesterase; HMT = *N*-Histamin-Methyltransferase

1.6 Zielsetzung

Das ZNS ist ein hochkomplexes System, in dem die einzelnen Prozesse perfekt aufeinander abgestimmt sind und sich die verschiedenen Neurotransmittersysteme auf komplizierte Weise gegenseitig regulieren. Fehlfunktionen in diesem System können daher gravierende Folgen haben und lassen sich in der Regel nicht auf einen einzigen Ursprung zurückführen. Dies erklärt, warum die Behandlung mit hochselektiven Arzneistoffen oft nur unzureichende Therapieerfolge für den Patienten bringen. Es besteht daher ein dringender Bedarf an neuen Arzneistoffen, die simultan an verschiedenen Stellen der an der Erkrankung beteiligten Mechanismen eingreifen. Durch die charakteristischen Eigenschaften

des Histamin-H₃-Rezeptors stellt der Einsatz von Histamin-H₃-Hybridliganden diesbezüglich einen vielversprechenden Ansatz dar (siehe Kapitel 1.3.5 und 1.4). Erste pharmakologische Ergebnisse von Histamin-H₃-Hybridliganden lieferten positive Resultate, was den potenziellen Nutzen solcher Liganden unterstützt. So konnte zum Beispiel für den dualen Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer JNJ-28583867 in einem Maus-Modell für Depression („tail suspension test“) ein wachsamkeitsfördernder Effekt und reduzierter REM-Schlaf sowie eine gute orale Wirksamkeit von 3 mg/kg demonstriert werden (Barbier et al. 2007).

Das Ziel dieser Arbeit war die Darstellung neuer, dualer bzw. multifunktionaler Histamin-H₃-Rezeptorliganden mit hoher Potenz am Histamin-H₃-Rezeptor. Durch die Kombination eines Pharmakophors des Histamin-H₃-Rezeptors mit andersartigen Pharmakophoren sollten Verbindungen dargestellt werden, die dem allgemeinen Aufbauschema von Histamin-H₃-Rezeptorliganden folgen (siehe auch Kapitel 1.3.4; Stark et al. 1998, Celanire et al. 2009). Abbildung 1.18 zeigt den schematischen Aufbau der in dieser Arbeit synthetisierten Histamin-H₃-Hybride. Im Folgenden wird das Pharmakophor des Histamin-H₃-Rezeptors als „linker“ Teil der Struktur bezeichnet. Das zweite Pharmakophor, welches an diese Grundstruktur gekoppelt wurde, wird dementsprechend als „rechter“ Teil bezeichnet.

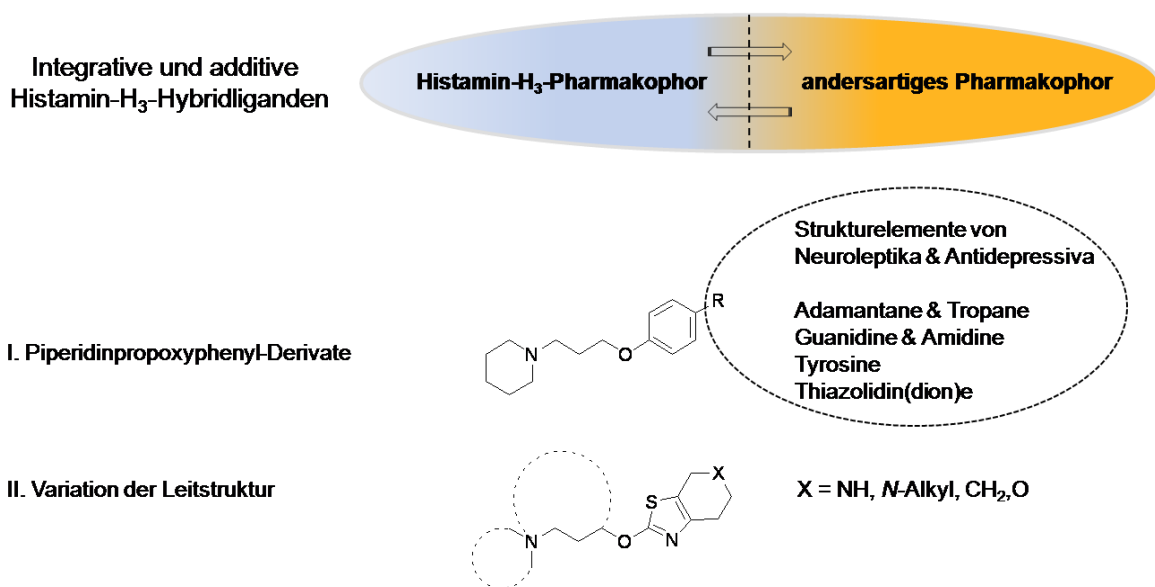


Abb. 1.18: Schematischer Aufbau der in dieser Arbeit synthetisierten, integrativen und additiven Histamin-H₃-Hybridliganden.

Als Grundstruktur für das Histamin-H₃-Pharmakophor diene das bekannte 4-(3-Piperidin-1-ylpropoxy)phenyl-Motiv (Ganellin et al. 1998, Celanire et al. 2005, Berlin und Boyce 2007), welches durch möglichst effiziente Synthesemethoden mit andersartigen Pharmakophoren kombiniert werden sollte. Für die Verknüpfung der beiden Pharmakophore sollten verschiedene funktionelle Gruppen verwendet werden. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf Aminen. Der Ansatz hauptsächlich auf Aminbindungen und auf die damit einhergehende Synthese von Diaminstrukturen einzugehen, basierte auf der Kenntnis potenter Diaminpropoxyphenyl-Strukturen (siehe auch Kapitel 1.3). Leitmotiv dafür war das bereits in der Einleitung mehrfach erwähnte Dipiperidin JNJ-5207852.

Neben klassischen, zentral-wirksamen Arzneistoffen, die hauptsächlich aus der Gruppe der Neuroleptika und Antidepressiva stammen, wurden darüber hinaus weitere pharmakologisch bedeutsame Strukturelemente eingebaut. Hier waren solche Strukturelemente von Interesse, die vor dem Hintergrund möglicher Indikationsgebiete von Histamin-H₃-Rezeptorliganden (siehe auch Kapitel 1.4) potenziell zu synergistischen Effekten führen oder bezüglich ihrer chemischen Struktur wichtige Aufschlüsse über Struktur-Rezeptor-Wirkungsbeziehungen liefern könnten. Dazu gehören beispielsweise solche Strukturelemente, die für ihre neuroprotektiven Eigenschaften bekannt sind oder aber solche, die neben den für Histamin-H₃-Liganden typischen basischen Funktionalitäten auch andere funktionelle Gruppen beinhalten. Letzteres ist insbesondere deshalb von Bedeutung, als das hoch lipophile Amine häufig eine Phospholipidose induzieren können (Bonaventure 2007, Sarmiento et al. 2009).

Auf der Suche nach neuen potenten Leitstrukturen sollte in dieser Arbeit zusätzlich auch die Grundstruktur des Histamin-H₃-Pharmakophors, 4-(3-Piperidin-1-ylpropoxy)phenyl-Motiv, variiert werden (Abbildung 1.18). Zum einen sollten im linken Teil Strukturveränderungen des *N*-Propylpiperidin-Elements erfolgen, ohne die bereits vielfach bestätigte Propyl-Kette zu verändern. Zum anderen sollte der aromatische Kern durch verschiedene annellierte Thiazol-Derivate ersetzt werden, um gleichzeitig eine mögliche Dopamin-D₂-/-D₃-Rezeptoraffinität zu implementieren.

Für das Aufstellen von ersten Struktur-Wirkungsbeziehungen sollten alle Histamin-H₃-Hybridliganden *in vitro* auf ihre Bindungsaffinität am Histamin-H₃-Rezeptor getestet werden. *In-vitro*-Testungen an weiteren, für das jeweilige Hybrid relevanten Rezeptoren und Transportern waren darüber hinaus von zusätzlicher Bedeutung. Diese Ergebnisse sollten zusätzliche Erkenntnisse über Struktur-Wirkungsbeziehungen an anderen Systemen liefern, um ein umfangreicheres Bild über das komplexe Bindungsverhalten der Hybride zu erlangen und eine nähere pharmakologische Charakterisierung der entwickelten Strukturen zu ermöglichen.

2. CHEMISCHER TEIL

2.1 Allgemeines

Für die im Folgenden beschriebenen Synthesen der Histamin-H₃-Hybridliganden kamen sowohl lineare als auch konvergente Synthesestrategien zum Einsatz. Bei beiden Strategien wurde dafür zunächst die Grundstruktur des Histamin-H₃-Pharmakophors, das 4-(3-Piperidin-1-ylpropoxy)phenyl-Element, bereitgestellt und durch verschiedenartige Funktionalisierung für die anschließende Kopplungen zugänglich gemacht. Ausgehend von dieser Substanzbibliothek wurden „Nicht“-Histamin-H₃-Pharmakophore entweder additiv aneinandergekoppelt oder durch Überlappung bestimmter Strukturbereiche miteinander „verschmolzen“.

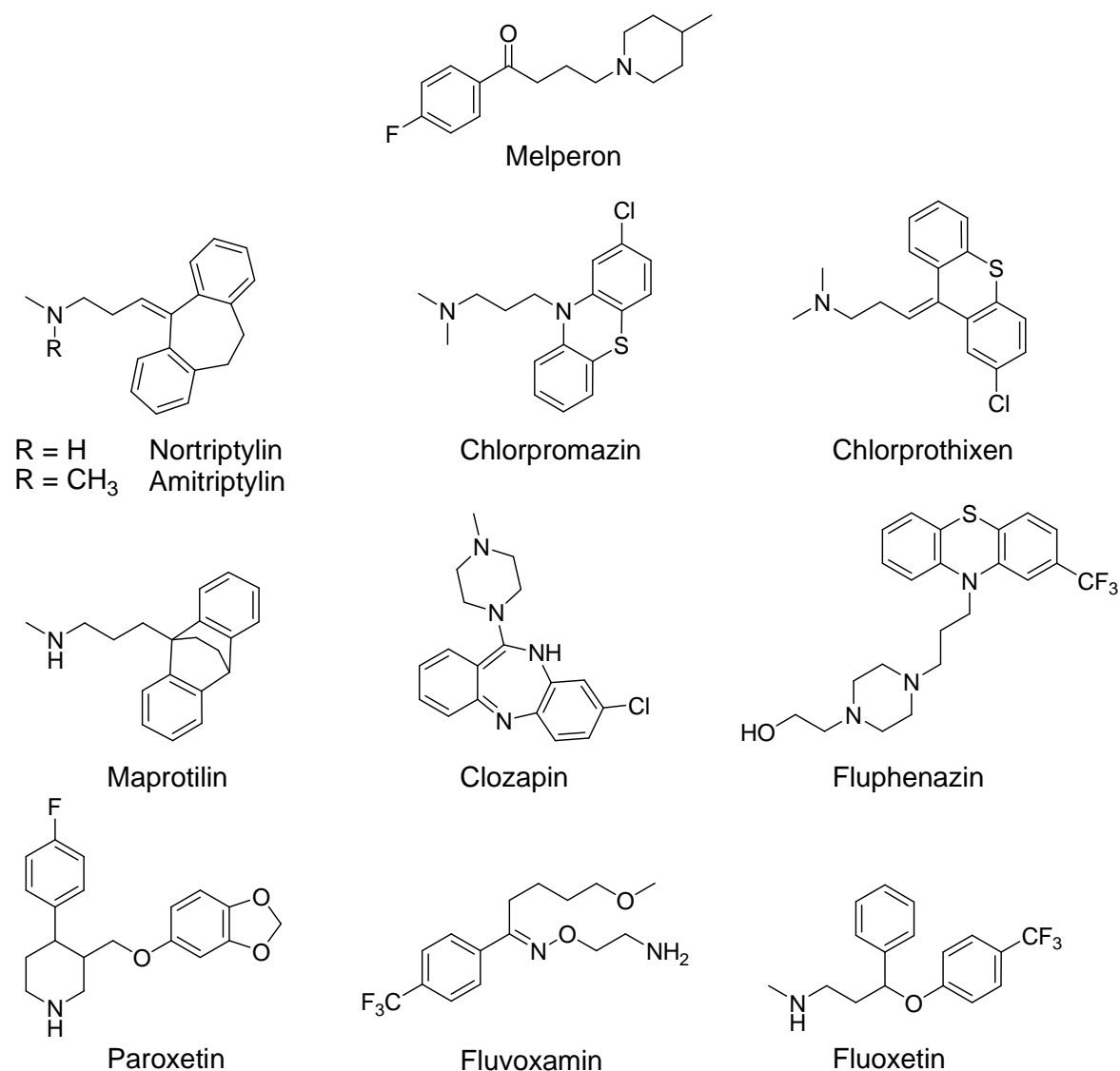


Abb. 2.1: Strukturen der verwendeten Arzneistoffe.

Die Darstellung der Histamin-H₃-Hybridliganden wurde unter anderem durch die Kopplung verschiedener bekannter Arzneistoffe realisiert. Dazu zählen die Neuroleptika Melperon, Amitriptylin bzw. Nortriptylin, Chlorpromazin, Chlorprothixen, Maprotilin und Clozapin sowie die SSRI Fluphenazin, Paroxetin, Fluoxetin und Fluvoxamin. In Abbildung 2.1 und Tabelle 2.1 sind die Strukturen bzw. die Targetaffinitäten der jeweiligen Arzneistoffe dargestellt. Die verwendeten Arzneistoffe waren kommerziell verfügbar und standen für die entsprechenden Synthesen als fertige Strukturen zur Verfügung.

Tab. 2.1: Relevante Rezeptoraffinitäten der verwendeten Arzneistoffe.

Bindungsaffinitäten K _i [nmol]					
	D ₁ R	D ₂ -Gruppe (D ₂ R* / D ₃ R** / D ₄ R***)	5HT _{2A}	SERT	NET
Melperon	4290 ^a	181,5 ^{*,b} / 440 ^{**b} / 139,3 ^{***a}	150,0 ^c	>10000 ^a	>10000 ^a
Amitriptylin	89 ^d	1460 ^{*,e} / 206 ^{**d}	29 ^f	20 ^f	50 ^f
Chlorpromazin	112 ^g	2,0 ^{*,g} / 5,0 ^{**g} / 10,8 ^{***g}	3,3 ^g	700 ^h	8,3 ^h
Chlorprothixen	12 ^a	3,3 ^{*,g} / 1,9 ^{*,a} / 0,64 ^{***g}	0,43 ^g	912 ^a	2690 ^a
Maprotilin	90 ⁱ	410 ^{*,i} / 504 ^{**d}	120 ^j	3300 ^h	7 ^j
Clozapin	85 ^k	47 ^{*,l} / 473 ^{**k} / 35 ^{***k}	39 ^k	5450 ^a	514 ^a
Fluphenazin	24 ^g	0,54 ^{*,g} / 3 ^{**g} / 35 ^{***g}	21 ^g	6200 ^h	4100 ^h
Paroxetin	15000 ^m	32000 ^{*,e} / 3800 ^{**n}	>10000 ^o	0,7 ^j	33 ^j
Fluvoxamin	>10000 ^m	66000 ^{*,m} / >10000 ^{***p}	12000 ^m	7 ^j	500 ^j
Fluoxetin	10000 ^m	12000 ^{*,e} / 2000 ^{**n} / >10000 ^{***p}	280 ^j	14 ^j	143 ^j

SERT: Serotonin-Transporter; NET: Noradrenalin-Transporter; ^aLeysen et al. 1993; ^bLahti et al. 1993; ^cSeemann 2001; ^dvon Coburg et al. 2009; ^eCusack et al. 1993; ^fZettl et al. 2008; ^gRichtand et al. 2007; ^hRichelson und Pfeffins 1984; ⁱMochizuki et al. 2002; ^jSchubert-Zsilavesz und Stark 2004; ^kMüller 2002; ^lGründer et al. 2001; ^mPDSP K_i Datenbank; ⁿCampillos et al. 2009; ^oBonhaus et al. 1997; ^pZenner et al. 1998

2.2 Synthese der Grundstruktur-Derivate

Zu Beginn wurde zunächst eine Substanzbibliothek aufgebaut, in welcher der histaminerge Baustein bzw. die Grundstruktur verschiedenartig funktionalisiert war. Dies ermöglichte es, jeweils das Derivat des Histamin-H₃-Pharmakophors auszuwählen, welches für eine entsprechende Kopplung an die andersartigen Pharmakophore am besten geeignet war. Die Abbildung 2.2 zeigt die Substanzbibliothek und gibt einen Überblick über alle funktionalisierten Grundstruktur-Derivate des Histamin-H₃-Pharmakophors, die für die Bildung der finalen Histamin-H₃-Hybridliganden verwendet wurden.

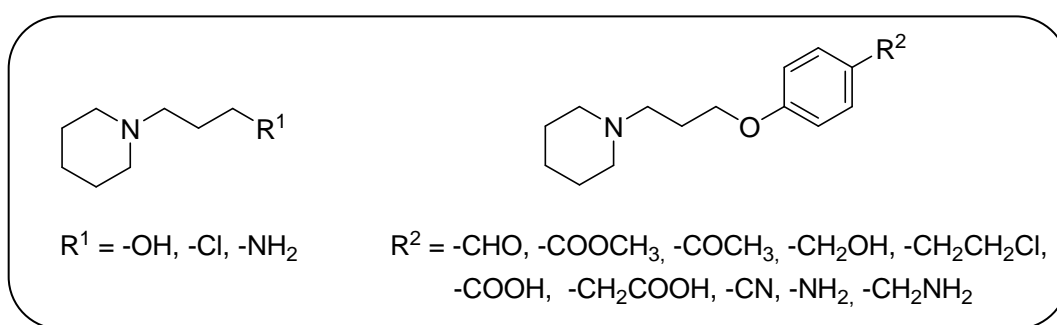
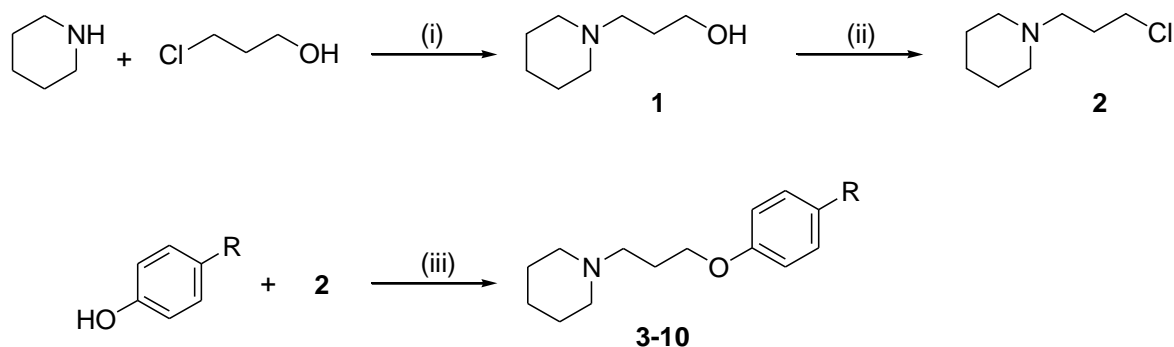


Abb. 2.2: Grundstruktur-Derivate des Histamin-H₃-Pharmakophors.

Das Ausgangsprodukt aller Derivate dieser Substanzbibliothek war Piperidin, welches mit 3-Chlor-propan-1-ol durch nukleophile Substitution zum 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol **1** umgesetzt wurde. Die anschließende Vakuumdestillation lieferte ein farbloses Öl mit einer guten Ausbeute von 83%. Im nächsten Schritt erfolgte die Aktivierung der Hydroxylgruppe mit Thionylchlorid. Dafür wurde Verbindung **1** zunächst in das Hydrochlorid-Salz überführt. Dies diente einerseits einer erhöhten Stabilität bei längerer Aufbewahrung des Produktes und verbesserte andererseits die Reinheit und Ausbeute bei der nachfolgenden Reaktion mit Thionylchlorid. Das bei dieser Reaktion entstandene *N*-(3-Chlorpropyl)piperidin **2** konnte nach Umkristallisation in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden. In der nächsten Stufe wurden durch die Williamson-Ethersynthese (Williamson 1851) eine Reihe *para*-substituierter Phenyl- bzw. Benzyl-Strukturelemente an das Chlorderivat **2** gekoppelt (Stark et al. 1998, Amon et al. 2007, von Coburg et al. 2009, Isensee et al. 2009). Die so erhaltenen 1-(3-(4-substituierten Phenoxy)propyl)piperidin-Derivate **3-10** konnten in guten Ausbeuten von 70-80% erhalten werden (Abbildung 2.3).



Nr.	3	4	5	6	7	8	9	10
R								

Abb. 2.3: Synthese der 1-(3-(4-substituierten Phenoxy)propyl)piperidin-Derivate **3-10**. (i) K_2CO_3 , KI, abs. Aceton, Rückfluss, 24 h; (ii) 1. HCl in Isopropanol (2 M Lösung); 2. $SOCl_2$, abs. Toluol, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 60\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h; (iii) K_2CO_3 , KI, abs. Aceton, 1. Rückfluss, 18-24 h \rightarrow 2. $40\text{ }^\circ\text{C}$, 48 h.

Während die Derivate **3-5** direkt für folgende Kopplungsreaktionen genutzt werden konnten, mussten die übrigen Derivate **6-10** zunächst weiter funktionalisiert werden. Eine Ausnahme bildete das Derivat **9**, welches sowohl in Form des Nitrils, als auch in einer weiteren Funktionalisierung in Form des Anilins **14** (siehe Abbildung 2.4) genutzt wurde.

Um die Alkohole **6** und **7** bzw. die Carbonsäure **8** für spätere Kopplungen nutzen zu können, mussten die Hydroxyl- bzw. die Carboxylgruppe zunächst aktiviert werden. Daher wurden diese mit Thionylchlorid in die entsprechenden Chloride überführt (Abbildung 2.4). Die Synthesen erfolgten analog zur Darstellung von Verbindung **2**. Auch hier gelang die Umsetzung in sehr guten Ausbeuten von 70 bis 95%.

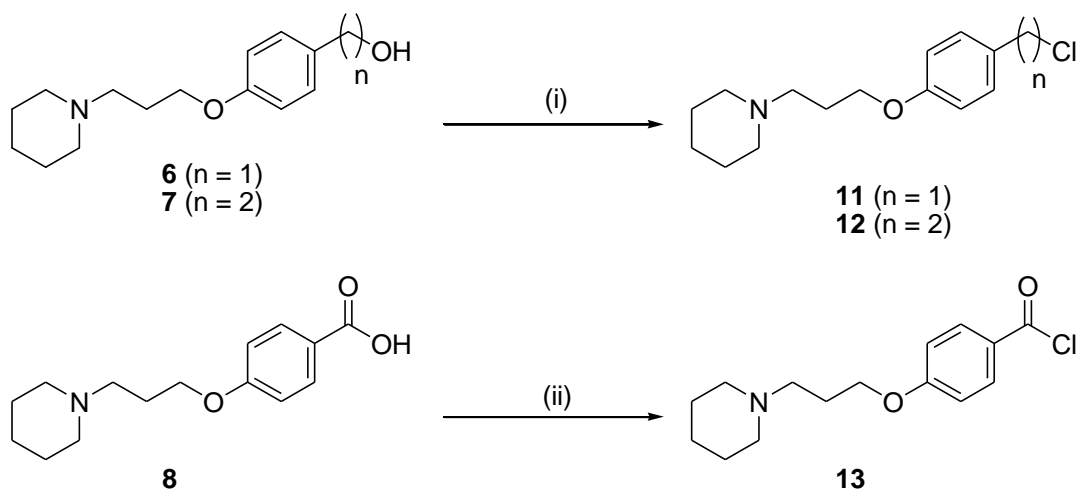


Abb. 2.4: Synthese der Chlormethyl- bzw. Chlorethylphenoxy-Derivate **11** und **12** sowie der Benzoesäure **13**. (i) SOCl_2 , abs. Toluol, 60°C , 3 h; (ii) SOCl_2 , 60°C , 3 h.

Durch eine weitere Funktionalisierung wurden Grundstruktur-Derivate mit einer Aminofunktion hergestellt. Dazu wurde das Nitril **9** und die Nitroverbindung **10** durch katalytische Hydrierung in die entsprechenden Amine **14** und **15** überführt (Abbildung 2.5). Beim Nitril **9** diente Raney-Nickel und bei der Nitroverbindung **10** Palladium-Kohle (Pd/C 10%) als Katalysator. Für die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel musste der Katalysator zuvor frisch hergestellt werden (Becker et al. 1993). Die Reduktionen zum Benzylamin **14** und Anilin **15** gelangen nahezu quantitativ, beide Produkte wurden als Öl isoliert (Amon et al. 2007).

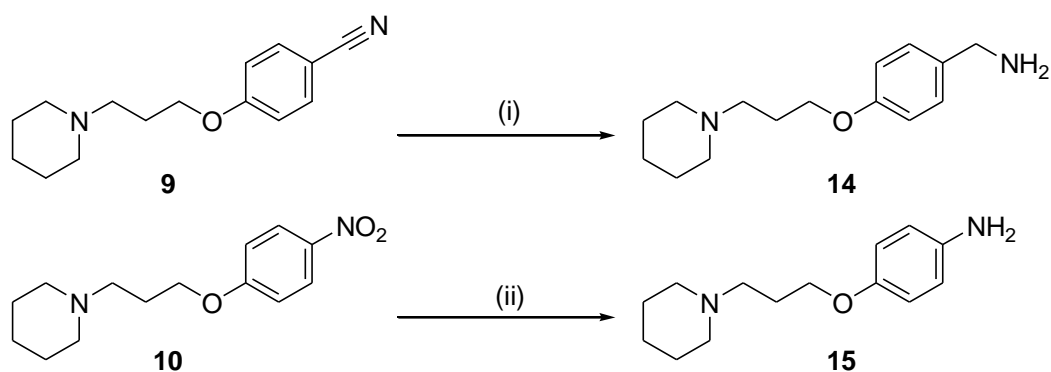


Abb. 2.5: Synthese der Amin-Derivate **14** und **15**. (i) Raney-Nickel, MeOH (NH_3 -ges.), 5 bar H_2 -Druck, RT, 24 h; (ii) Pd/C (10%), MeOH, Eisessig, 2 bar H_2 -Druck, RT, 4 h.

Zur späteren Darstellung des Moclobemid-Hybrids **17** (Kapitel 2.3.1), in dem die Verknüpfung der Pharmakophore über eine Amidgruppe erfolgte, war neben dem 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol **1** auch das 3-Piperidinopropan-1-amin **16** (Apelt et al. 2002) als aliphatischer Baustein notwendig (Abbildung 2.6).

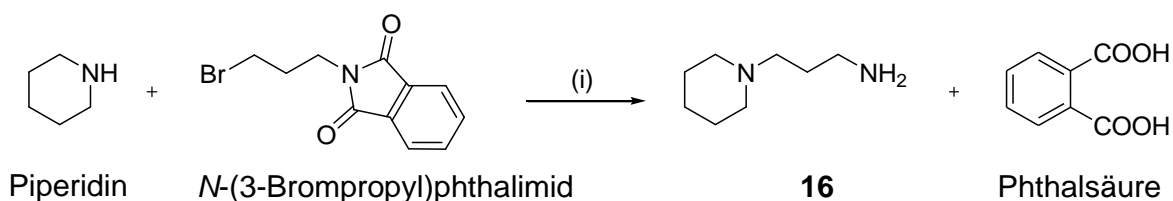


Abb. 2.6: Synthese des 3-Piperidin-1-ylpropan-1-amins **16**. (i) 1. K_2CO_3 , abs. Acetonitril, Rückfluss, 20 h; 2. HCl, Rückfluss, 20 h.

In Analogie zur Gabriel-Synthese (Gabriel 1887) wurde Piperidin mit *N*-(3-Brompropyl)phthalimid in Gegenwart eines Überschusses an Base umgesetzt (Abbildung 2.6). Nach Aufarbeitung des entstandenen *N*-Alkylphthalimids wurde anschließend über Nacht sauer hydrolysiert (Apelt et al. 2002). Auf die milderen Reaktionsbedingungen der Ing-Manske-Variante (Spaltung des *N*-substituierten Phthalimids durch Hydrazinolyse; Ing und Manske 1926) wurde in diesem Fall verzichtet. Die Substanz war unter den Bedingungen der sauren Hydrolyse stabil, so dass auf den Einsatz des giftigen und als karzinogen eingestuftes Hydrazins verzichtet werden konnte. Im Zuge der sauren Hydrolyse fiel die Phthalsäure als Nebenprodukt kristallin aus. Das gewünschte Amin **16** ließ sich nach Filtration und Entfernen des überschüssigen Lösungsmittels als Dihydrochlorid in einer guten Ausbeute von 80% isolieren.

Mit dem Aufbau dieser Substanzbibliothek wurden verschieden funktionalisierte Derivate des Histamin- H_3 -Pharmakophors bereit gestellt. Für die anschließenden Syntheseschritte zur Darstellung der finalen Histamin- H_3 -Hybridliganden konnte aus dieser Bibliothek das jeweils geeignetste Derivat gewählt werden, um einer möglichst effizienten Syntheseroute zu folgen. Die Verknüpfung der beiden Pharmakophore erfolgte hierbei über Amid-, Amin- oder Esterbindungen.

2.3 Synthese von Arzneistoff-Derivaten als Histamin-H₃-Hybridliganden

2.3.1 Amide

Zunächst bestand Bedarf zu überprüfen, ob die ausgewählte Leitstruktur für die geplanten Histamin-H₃-Hybridliganden geeignet ist oder ob einzelne Merkmale wie die Etherverbrückung für eine Affinität am Histamin-H₃-Rezeptor notwendig sind. Als geeignete Strategie erschien es daher, zunächst das Prinzip der integrierten Hybride (siehe Kapitel 1.5) zu nutzen. Der hierfür gewählte Monoaminoxidase Typ-A- (MAO-A)-Hemmer Moclobemid weist starke strukturelle Ähnlichkeiten mit dem Histamin-H₃-Pharmakophor auf, besitzt statt eines Piperidinrings einen Morpholinring und statt der Ether- eine Amidfunktionalität (Abbildung 2.7). Das daraus resultierende integrierte Hybrid **17** enthält damit bedeutende Strukturelemente beider Pharmakophore, dem Moclobemid und dem Histamin-H₃-Pharmakophor. Die Substanz konnte durch Reaktion des Amins **16** mit *para*-Chlorbenzoylchlorid erhalten werden (Abbildung 2.7).

Neben diesem integrierten Hybridliganden wurden weitere Amide als additive Vertreter dargestellt. Dafür wurden die Carbonsäuren **8** und **18** mit Thionylchlorid zu den entsprechenden Carbonsäurechloriden aktiviert und mit Nortriptylin zu den Amiden **19** und **20** gekoppelt. Zudem wurde das Benzylamin **14** mit Adamantancarbonsäurechlorid zum Amid **32** gekoppelt.

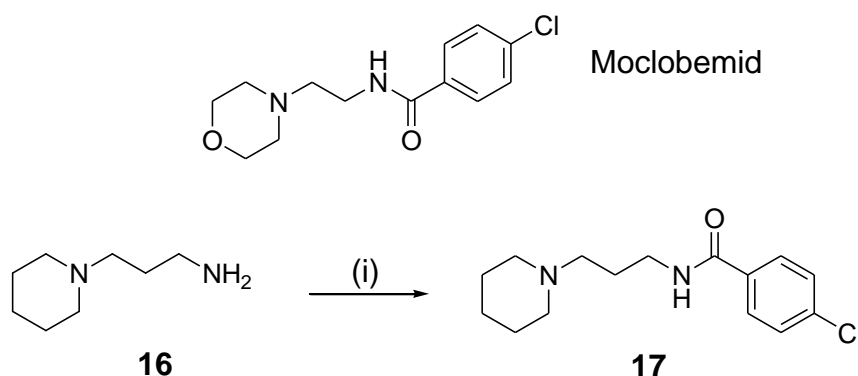


Abb. 2.7: Synthese des Moclobemid-Derivats **17**. (i) 4-Chlorbenzoesäurechlorid, TEA, abs. DCM, RT, 18 h.

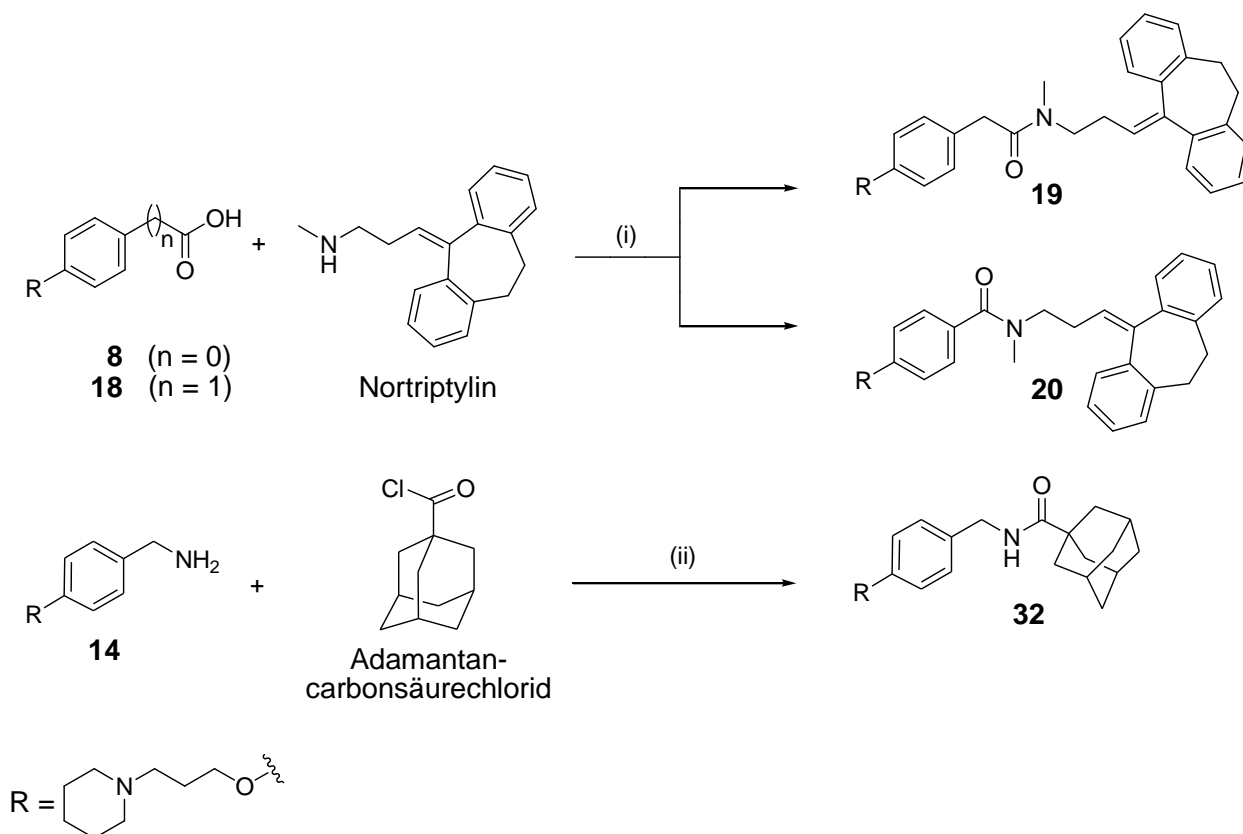


Abb. 2.8: Synthese der Nortriptylin-Derivate **19** und **21** sowie des Adamantyl-Derivats **32**. (i) 1. abs. THF, SOCl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 70\text{ }^\circ\text{C}$, 1,5 h; 2. abs. DCM, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h (ii) TEA, abs. DCM, RT, 20 h.

Da sich Nortriptylin und Amitriptylin lediglich durch eine Methylgruppe unterscheiden (siehe Abbildung 2.1), entsprechen die Amide **19** und **20** gleichzeitig Amitriptylin- und Nortriptylin-Derivaten. Beide Strukturen wurden vor Beginn dieser Arbeit in unserer Arbeitsgruppe von Apothekerin Claudia Hertzsch hergestellt und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

2.3.2 Amine

Wie bereits erwähnt, zeigen diaminische Histamin- H_3 -Rezeptorliganden sehr gute Bindungsaffinitäten am Histamin- H_3 -Rezeptor. Um die Bedeutung des zweiten basischenamins auf die eigenen Strukturen der Histamin- H_3 -Hybridliganden zu untersuchen, eignete sich das Prinzip der „verbundenen“ bzw. „aneinander

gekoppelten“ Hybrid-Liganden. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Histamin- H_3 -Hybridliganden synthetisiert, bei denen die histaminerge Leitstruktur über eine Aminverbrückung mit den andersartigen Pharmakophoren verknüpft wurde (Abbildung 2.9).

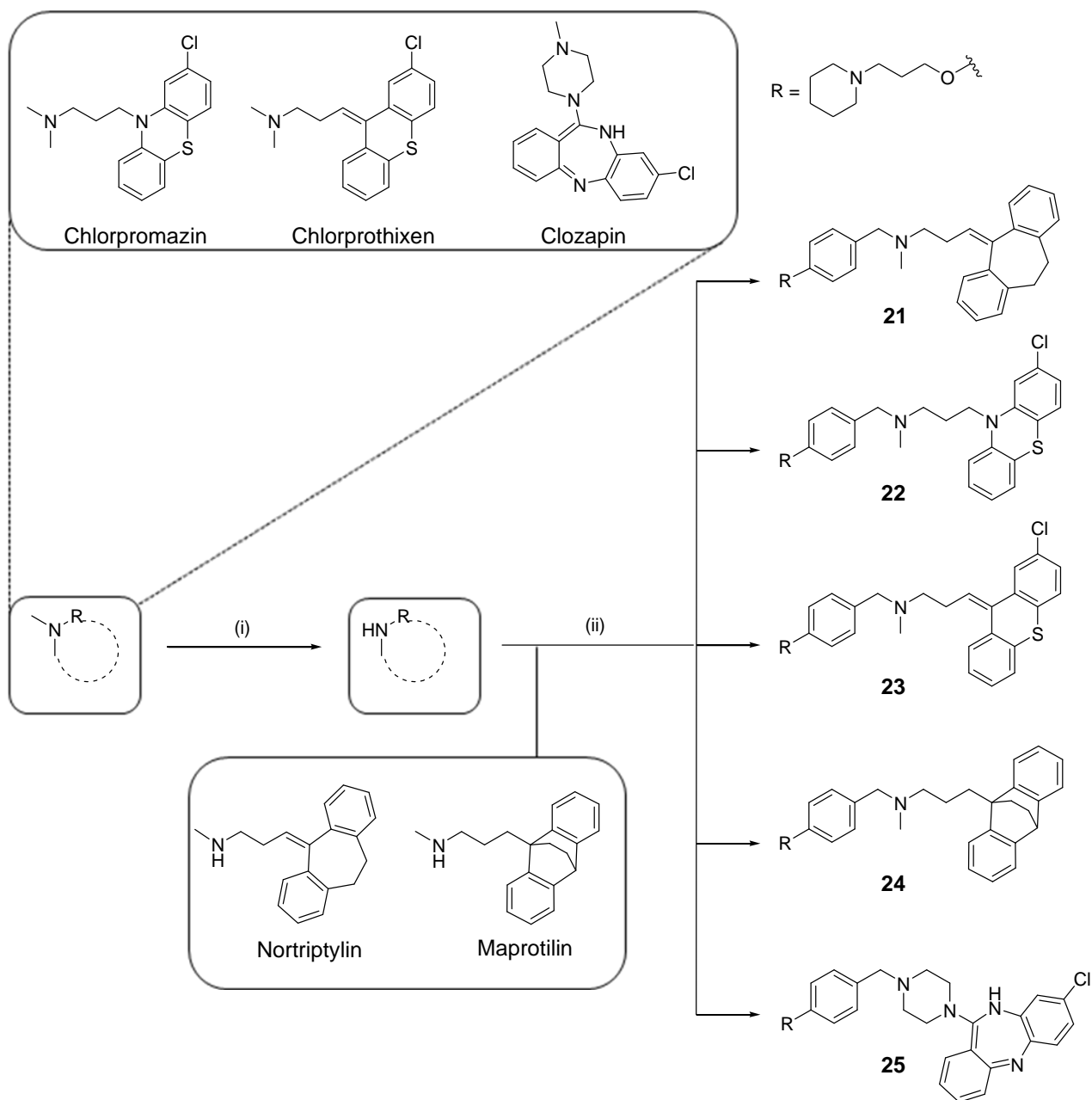


Abb. 2.9: Synthese der Amine **21-25**. (i) 1. ACE-Cl, abs. DCE, Rückfluss, 24 h; 2. MeOH, 50 °C, 2 h; (ii) 1. **3**, abs. DCE, RT, 0,5-3,0 h; 2. NaBH(OAc)₃, RT, 18 h.

Für einen direkten Vergleich von Amid- und Aminfunktionalität wurde neben dem Amid **20** (Nortriptylin-Derivat) das entsprechende Amin **21** durch reduktive Aminierung von Nortriptylin und Aldehyd **3** dargestellt (Abbildung 2.9). Als geeignetes Reduktionsmittel erwies sich für diese Zwecke Natriumtriacetoxymborhydrid (von Coburg et al. 2009, Abdel-Magid et al. 1996, Abdel-Magid und Mehrman 2006). Die Reaktion verläuft unter Wasserabspaltung zunächst über die Bildung einer intermediären Schiff'schen Base, weshalb bei der Reaktion auf wasserfreie Bedingungen zu achten war. Die Schiff'sche Base wurde dann mit Natriumtriacetoxymborhydrid zum Amin reduziert.

Auf gleiche Weise konnten durch reduktive Aminierung eine Reihe weiterer Neuroleptika an das Histamin-H₃-Pharmakophor gekoppelt werden (Abbildung 2.9): die tri- bzw. tetrazyklischen Neuroleptika Chlorpromazin, Chlorprothixen und Maprotilin sowie das atypische Neuroleptikum Clozapin. Die Strukturen stellen bis auf Maprotilin tertiäre Amine dar. Um sie für die reduktive Aminierung zugänglich zu machen, mussten sie zuvor mit Hilfe von α -Chlorethylchlorformiat (ACE-Cl) demethyliert werden (Olofson et al. 1984, Pelander et al. 1997). Diese Methode ist nicht nur auf *N*-Demethylierungen beschränkt sondern kann generell auf *N*-Dealkylierungen übertragen werden, wobei je nach Reaktion eine Reihe verschiedener Dealkylierungsreagenzien vom Chlorformiat-Typ zur Verfügung stehen (Cooley und Evain 1989).

Die *N*-Demethylierung ist in Abbildung 2.10 am Beispiel von Chlorpromazin **A** dargestellt. Bei diesem zweistufigen Mechanismus greift das tertiäre Amin **A** das ACE-Cl nukleophil an, wodurch zunächst das quartäre Carbamatsalz **B** gebildet wird. Dies reagiert anschließend durch Abspaltung von Chlormethan zum Carbamat **C**, welches nach Entfernung des Lösungsmittels in Methanol aufgenommen und durch Alkohololyse gespalten wird. Neben dem sekundären Amin **D** werden dabei die flüchtigen Nebenprodukte Kohlendioxid und Dimethylacetal gebildet, die durch Einengen im Vakuum leicht entfernt werden können.

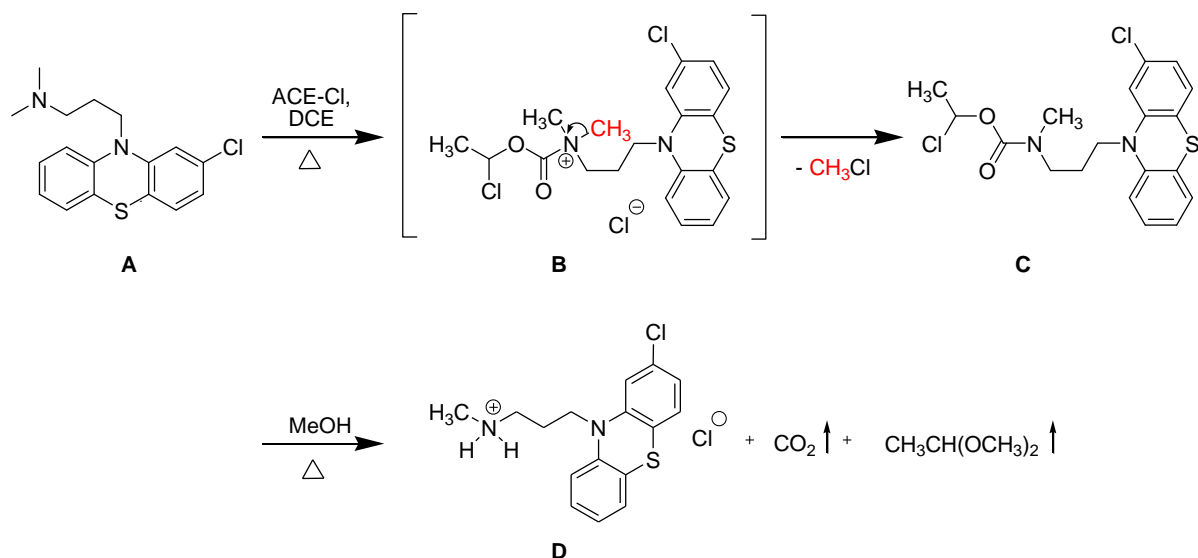


Abb. 2.10: Mechanismus der *N*-Demethylierung mit ACE-Cl am Beispiel von Chlorpromazin **A** (Olofson et al. 1984).

Neben den bisher beschriebenen Strukturelementen waren auch SSRI geeignete Arzneistoffe für den Einsatz als „Nicht- H_3 “-Pharmakophore. Für diese Arbeit wurden die SSRI Fluvoxamin, Fluoxetin und Paroxetin ausgewählt, welche primäre bzw. sekundäre Amine darstellen. Im Gegensatz zu einigen der zuvor beschriebenen Neuroleptika-Hybride war es daher möglich, die Verbindungen ohne den Zwischenschritt der *N*-Demethylierung an die Grundstruktur des Histamin- H_3 -Pharmakophors zu koppeln (Abbildung 2.11). Fluvoxamin, Fluoxetin und Paroxetin wurden daher durch reduktive Aminierung direkt mit dem Aldehyd **3** zu den entsprechenden Hybridliganden **28-30** umgesetzt. Anschließend erfolgte eine rotationschromatographische Aufreinigung der Substanzen. Die finalen Ausbeuten der analytisch reinen Endverbindungen betrugen 6-10%.

Um neben Clozapin (siehe Abbildung 2.9) ein weiteres equivalentes Piperazin-Derivat zu testen, wurde auch Ciprofloxacin, ein Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone, an die Grundstruktur des Histamin- H_3 -Pharmakophors gekoppelt.

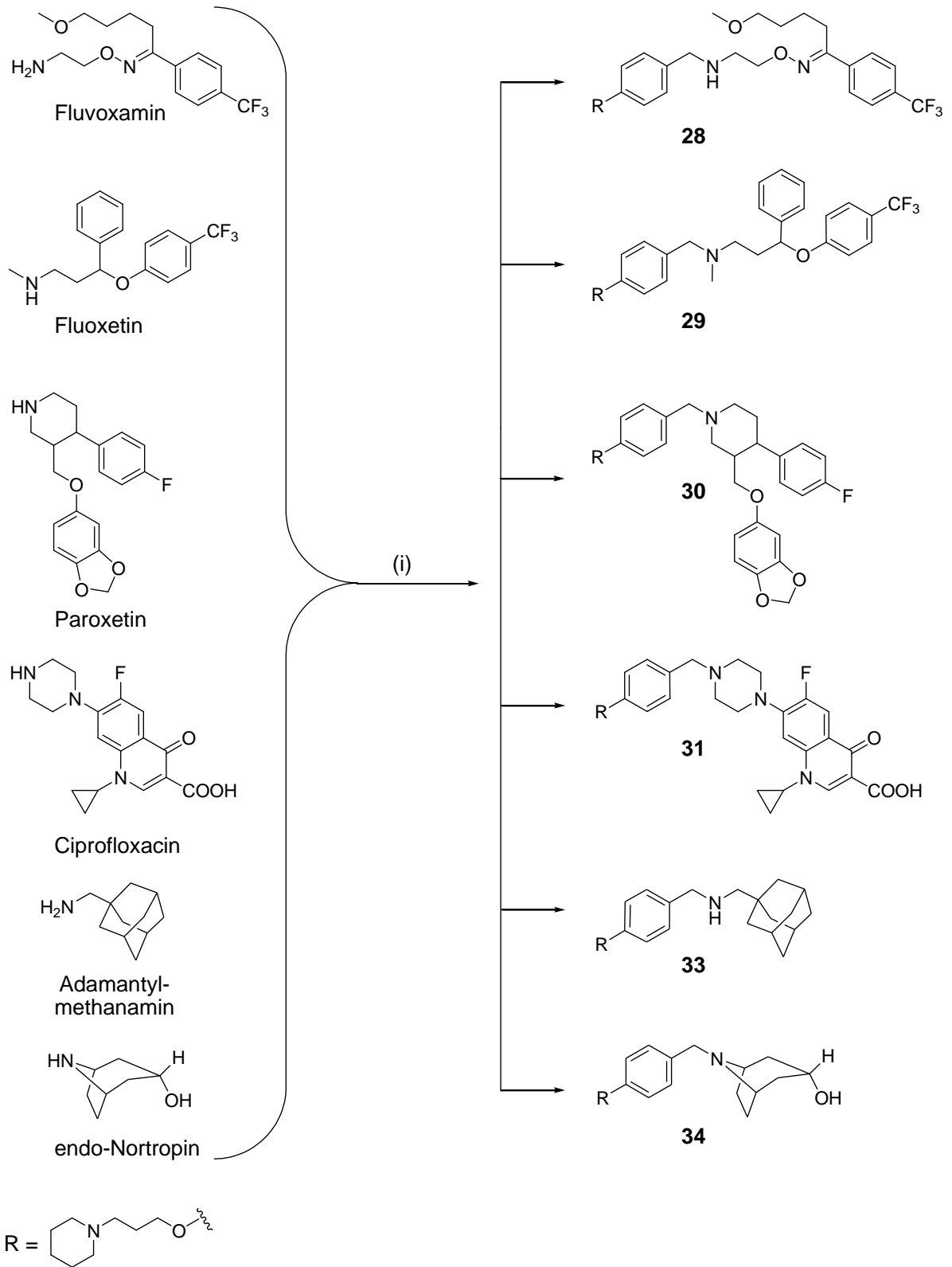


Abb. 2.11: Reduktive Aminierung zur Synthese der SSRI-Derivate **28-30**, des Ciprofloxacin-Derivats **31** sowie des Adamantyl-Derivats **33** und Tropan-Derivats **34**. (i) 1. **3**, abs. DCE, RT, 0,5-3,0 h; 2. NaBH(OAc)₃, RT, 18 h.

Durch das sekundäre Amin des monosubstituierten Piperazinrings konnte das entsprechende Ciprofloxacin-Hybrid **31** erneut durch reduktive Aminierung mit dem Aldehyd **3** erhalten werden (Abbildung 2.11). Da Ciprofloxacin zudem eine freie Carboxylgruppe besitzt, und bisher nur Arzneistoffe mit basischen Funktionalitäten betrachtet wurden, war das Hybrid **31** besonders interessant, um den Einfluss freier Säuregruppen auf das Bindungsverhalten am Histamin-H₃-Rezeptor zu prüfen.

Neben diesen Arzneistoffen wurde auch Adamantan als Strukturelement des NMDA-Antagonisten Memantin (Antidementivum) bzw. Tropan als Strukturelement von Dopamin-Transportern (wie z. B. Kokain) als Kopplungspartner verwendet. Für die Synthesen der entsprechenden Hybridliganden **33** und **34** wurden Adamantylmethanamin bzw. *endo*-Nortropin verwendet, welche durch reduktive Aminierung mit dem Aldehyd **3** gekoppelt wurden (Abbildung 2.11).

2.3.3 Carbonyle

Bei den zuvor dargestellten Hybriden wurden die unterschiedlichen Pharmakophore über eine Amid- bzw. Aminfunktionalität aneinander gekoppelt. Interessant war aber auch zu klären, inwiefern sich eine sauerstoffhaltige Funktionalität als Linkerelement (Verbrückung) zwischen den beiden aneinandergekoppelten Pharmakophoren auf die Bindungsaffinität der Hybridliganden am Histamin-H₃-Rezeptor auswirkt. Daher wurde der Einfluss einer Ester- und Ketogruppe auf die Bindungsaffinität hybrider Histamin-H₃-Rezeptorliganden untersucht. Hierfür erwiesen sich die beiden Neuroleptika Fluphenazin und Melperon als geeignete Substanzen. Als primärer Alkohol reagierte Fluphenazin mit dem Säurechlorid **13** und ermöglichte so eine schnelle Kopplung zum Fluphenazin-Hybrid **27** (Abbildung 2.12), dessen finale Ausbeute 25% betrug. Beim Melperon-Hybrid **26** stellte das 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol **1** den primären Alkohol, welches mit dem Fluor-substituierten Aromaten von Melperon in einer nukleophilen, aromatischen Substitution reagierte. Die Substanz wurde anschließend rotationschromatographisch aufgereinigt.

Die finale Ausbeute der analytisch sauberen Verbindung lag unter 10%. Die lange Reaktionszeit und die schlechte Ausbeute sind vermutlich auf die geringe Aktivität des *para*-Fluor-substituierten Aromaten zurückzuführen.

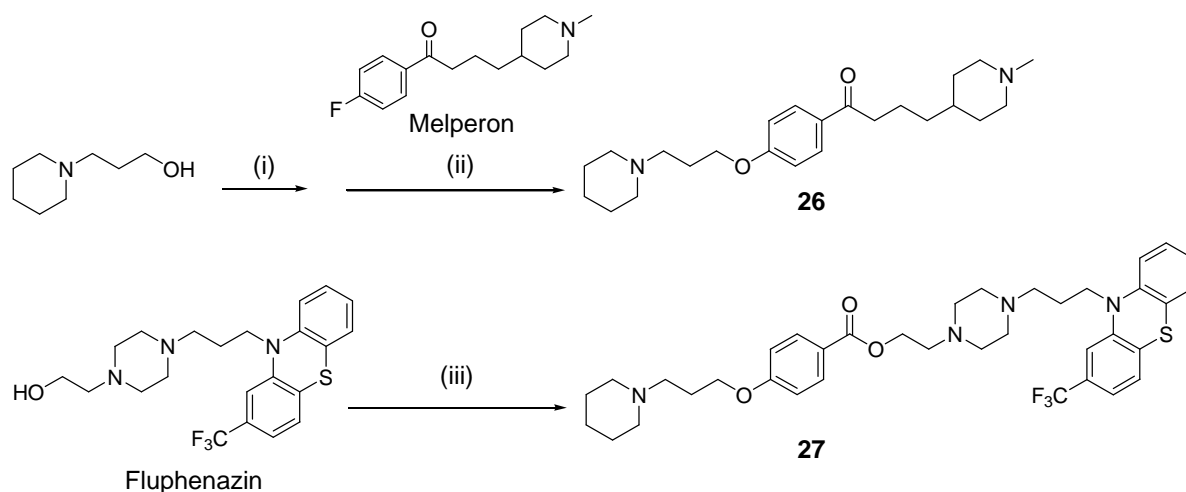


Abb. 2.12: Synthese des Melperon-Derivats **26** und des Fluphenazin-Derivats **27**.

(i) NaH, TBAI, 15-Krone-5, abs. DMF, 40 °C, 3 h; (ii) Zugabe Melperon, 70 °C, 36 h; (iii) **13**, THF, 0 °C → RT, 1 h.

2.4 Synthese weiterer Histamin-H₃-Hybridliganden

Neben den bisher beschriebenen Arzneistoff-Derivaten wurden verschiedene andere Pharmkaphore als „Nicht“-H₃-Strukturelemente gekoppelt. Dabei wurde sowohl der Einfluss von basischen wie sauren funktionellen Gruppen untersucht. Einige der entsprechenden Hybridliganden wurden dabei durch den Einsatz der Mikrowellensynthese dargestellt.

2.4.1 Grundlagen der Mikrowellensynthese

Seit ihren Anfängen in den 80er-Jahren (Giguere et al. 1986, Gedye et al. 1986) stößt die Mikrowellensynthese auf großes Interesse und hat sich mittlerweile zu einem etablierten Standard in der präparativen organischen Synthese entwickelt, sowohl im akademischen wie auch im industriellen Umfeld.

Klassischerweise werden Substanzgemische in organischen Reaktionen durch eine externe Wärmequelle (z. B. Ölbad) erhitzt. Hierbei besitzt das Reaktionsgefäß eine höhere Temperatur als das Reaktionsgemisch im Inneren und die Wärme wird aufgrund der Leitfähigkeit der verschiedenen Materialien transportiert. Diese Art von Wärmetransport ist jedoch eine vergleichsweise langsame und ineffiziente Methode, um Substanzgemische zu erhitzen bzw. ihnen Energie zuzuführen. Im Gegensatz dazu erfolgt die Energiezufuhr bei Mikrowellenbestrahlung (Frequenzbereich 0,3-300 GHz bzw. Wellenlängen von 1 cm bis 1 m) durch Anregung von polaren Molekülen (z. B. Lösungsmittel, Reagenzien, Katalysatoren) im Reaktionsgemisch. Es besteht also eine direkte Kopplung zwischen der Mikrowellenenergie und dem Reaktionsgemisch, die über die Dielektrizitätskonstanten der beteiligten Lösungsmittel und Reaktionspartner, deren Leitfähigkeit sowie Fähigkeit vermittelt wird, die absorbierte Mikrowellenenergie in Wärme umzuwandeln. Dabei absorbiert das Material umso mehr Strahlung, je höher dessen Polarität ist. Unter Mikrowelleneinstrahlung kann es zum sogenannten „superheating effect“ kommen, bei dem das Lösungsmittel deutlich überhitzt und somit der Energieeintrag in den Reaktionsansatz wesentlich erhöht ist (De La Hoz et al. 2005, Gabriel et al. 1998).

Der Einsatz der Mikrowellensynthese kann zu höheren Ausbeuten, weniger Nebenprodukten und einer deutlichen Minderung der Reaktionszeiten führen, welche oft im Sekundenbereich liegen. Dies erleichtert nicht nur die Synthese und Aufreinigung vieler Substanzen, sondern spart auch Ressourcen, da die benötigten Lösungsmittelmengen minimiert werden können (Alcàzar et al. 2007, Kappe und Dallinger 2006). Die Abbildung 2.13 zeigt ein Mikrowellengerät, wie es für diese Arbeit verwendet wurde.



Abb. 2.13: Mikrowellengerät der Firma Biotage (www.Biotage.com).

2.4.2 Guanidin- und Amidin-Derivate

Guanidin, das Iminoderivat des Harnstoffs, kann als Amidin der Carbamidsäure aufgefasst werden, deren Stickstoffatome p-Donor- (sp^2 Stickstoff) und π -Akzeptor-Eigenschaften verbinden. Bedingt durch die Bildung eines stark mesomeriestabilisierten Kations (Guanidinium-Ion), weisen Guanidine eine extrem hohe Basizität auf (pK_B -Wert Guanidin = 0,35) und werden daher auch als „organische Superbasen“ bezeichnet. Zudem zeichnen sie sich durch eine große Hydrophilie aus, die in ihrer Polarität und der Fähigkeit, Wasserstoffbrückenbindungen zu bilden, begründet liegt. Eine gute Übersicht über den Einsatz von Guanidinen in der organischen Synthese als starke, sterisch anspruchsvolle und nicht nukleophile Neutralbasen wurde vor wenigen Jahren publiziert (Ishikawa und Kumamoto 2006). Darüber hinaus stellen funktionalisierte Guanidine auch wichtige Strukturelemente für verschiedene Naturstoffe dar, wie z. B. die proteinogenen Aminosäuren Arginin oder Kreatin. Unter physiologischen Bedingungen liegen Guanidine vollständig protoniert vor, was für die spezifische Ligand-Rezeptor-Interaktion von entscheidender Bedeutung ist.

Die beschriebenen Eigenschaften machen Guanidin- bzw. Amidinderivate zu interessanten Pharmakophoren, die als Strukturelemente in Histamin- H_3 -Rezeptorliganden zu zusätzlichen therapeutischen Effekten führen können. Um den Effekt verschiedener Guanidin-Derivate als Strukturelemente in Histamin- H_3 -Hybridliganden auf das Bindungsverhalten am Histamin- H_3 -Rezeptor zu untersuchen, wurden die offenkettigen Derivate **35-37** synthetisiert (Abbildung 2.14). Ausgehend vom Hydrazid **35** wurde die Basizität über das Acylguanidin **36** zum Aminoguanidin **37** schrittweise erhöht, bzw. die pK_B -Werte von 11 beim Hydrazid auf 7,1 beim Acylguanidin bzw. 5,3 beim Aminoguanidin gesenkt. Die angegebenen pK_B -Werte wurden mit Hilfe der Software ALOGPS 2.1 (Tetko et al. 2005) oder ACD/I-Lab 8.02 (ACD, Inc.) ermittelt. Um auch Erkenntnisse darüber zu erlangen, inwiefern neben der Basizität auch die Position bzw. die sterische Anordnung der Amidin- bzw. Guanidinderivate eine Bedeutung für das Bindungsverhalten am Histamin- H_3 -Rezeptor hat, wurden verschiedene zyklische Derivate synthetisiert. Das entsprechende Oxadiazol **39**, das Triazol **41** und das Piperazinyropyridin **43** sind ebenfalls in Abbildung 2.14 dargestellt.

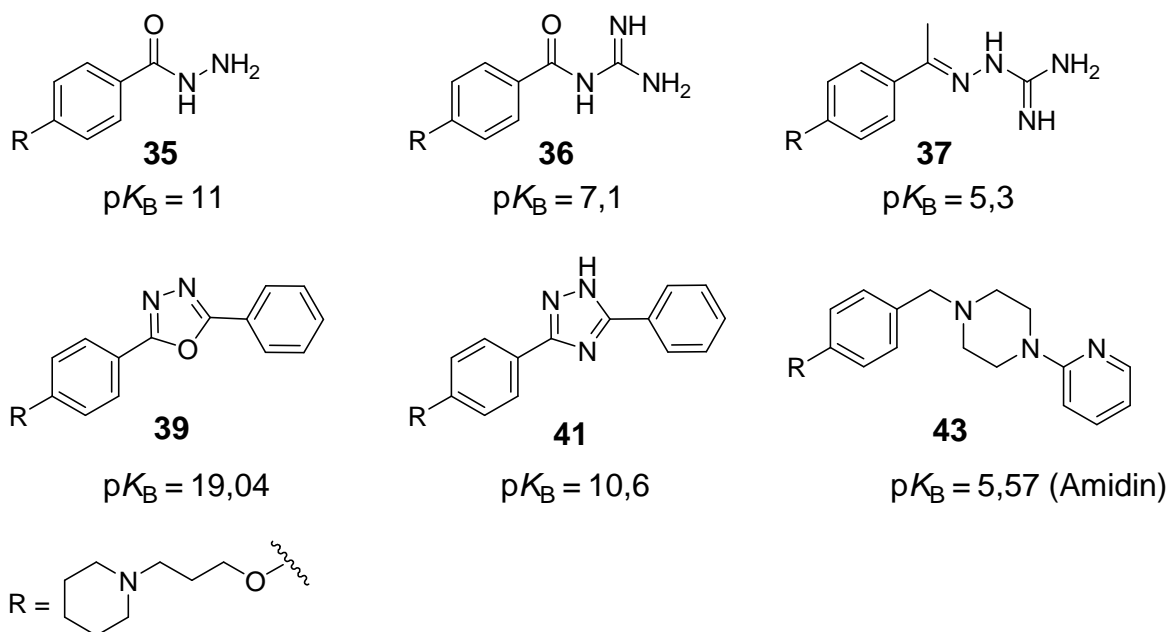


Abb. 2.14: Strukturen und pK_B -Werte der Guanidin- und Amidin-Derivate **36**, **37**, **41**, **43** sowie das Benzhydrazid **35** und das 1,3,4-Oxadiazol **39**.

Zunächst wurde das Hydrazid-Derivat **35** hergestellt (Abbildung 2.15). Bei der Synthese dieser Verbindung wurde der Nutzen der Mikrowellensynthese im Vergleich zur klassischen, nasschemischen Methode „im Kolben“ getestet. Für die klassische Methode reagierte der Ester **4** mit Hydrazinmonohydrat für 2,5 Stunden bei 130 °C, alternativ wurden beide Substanzen auch in der Mikrowelle bei 190 °C zur Reaktion gebracht (Peng und Song 2001). Die Reaktionszeit belief sich hierbei auf drei Minuten. Im Ergebnis verlief die Synthese des gewünschten Hydrazids **35** in der Mikrowelle im Vergleich zur klassischen Methode mit deutlich besserer Ausbeute (56% versus 36%), zudem konnte die Reaktionszeit von wenigen Stunden auf drei Minuten verkürzt werden. Die Mikrowellensynthese stellt hierbei also eine überlegene Methode dar.

Ausgehend vom Hydrazid **35** wurden weitere Aminogruppen in die Struktur eingeführt und das Acylguanidin **36** sowie das Aminoguanidin **37** gebildet. Ausgangsprodukt für die Synthese des Acylguanidins **36** war der Ester **4**, welcher mit Guanidin für mehrere Stunden in DMF gerührt wurde. Danach wurde die Acylgruppe in Verbindung **36** durch eine weitere Aminogruppe ersetzt, was durch die Darstellung des Aminoguanidins **37** erfolgte (Abbildung 2.15).

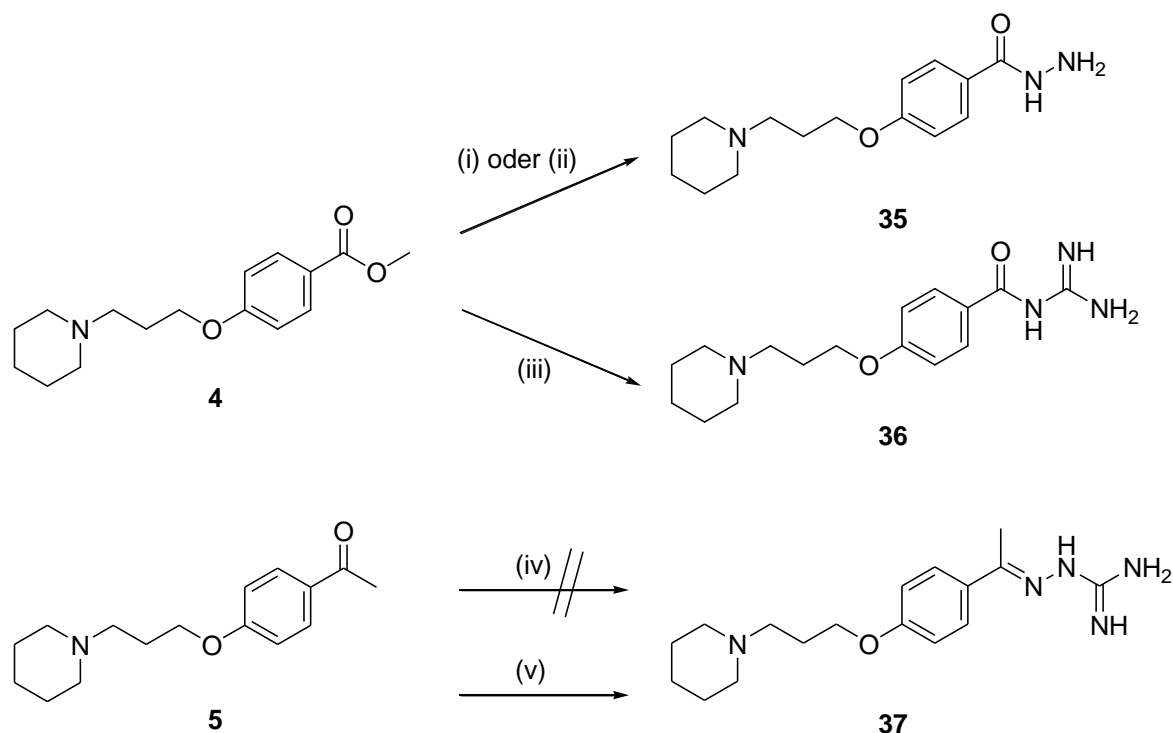


Abb. 2.15: Synthese des Hydrazids **35** und der Guanidin-Derivate **36**, **37**. (i) Hydrazinmonohydrat, 130 °C, 2,5 h; (ii) Hydrazinmonohydrat, 190 °C, ν (300 W), 3 min; (iii) Guanidin-Hydrochlorid, Kalium *tert*-Butanolat, abs. DMF, 1. 50 °C, 3 h, 2. RT, 18 h; (iv) Aminoguanidin, HCl (konz.)/Wasser (1:1), EtOH, Rückfluss, 6 h; (v) Aminoguanidin, HCl (konz.)/Wasser (1:1), EtOH, 160 °C, ν (55 W), 5 min.

Dafür wurde die Synthese zunächst wie bei Fukumoto beschrieben durchgeführt (Fukumoto et al. 2002), nach der das Keton **5** für mehrere Stunden mit Aminoguanidin in einer salzsauren Ethanol-Lösung reagierte. Diese Methode war allerdings nicht erfolgreich, da keine Produktbildung erkennbar war. Als gute Alternative erschien die Synthese in der Mikrowelle. Da sich in der Literatur keine entsprechende Synthesevorschrift fand, wurden die vorherigen Reaktionsbedingungen auf die Mikrowelle übertragen. Zu diesem Zweck wurden die Reagenzien beibehalten, lediglich die Lösungsmittelmenge wurde den Anforderungen der Mikrowellensynthese angepasst und dadurch minimiert. Trotz einer unvollständigen Umsetzung der Edukte (Aminoguanidin und Keton **5**) konnte das gewünschte Aminoguanidin **37** nach Aufarbeitung und Ausfällung noch in einer Ausbeute von 23% erhalten werden. Wie beim Hydrazid **35** stellte sich hier die Synthese in der Mikrowelle als überlegene Methode heraus. Die Guanidin-Derivate **36** und **37** konnten aufgrund ihrer charakteristischen Eigenschaften

weder säulen- noch rotationschromatografisch aufgereinigt werden. Stattdessen gelang eine erfolgreiche Aufreinigung durch fraktionierte Kristallisation.

Daneben wurde auch untersucht, inwieweit eine Rigidisierung der Guanidin- bzw. Amidinstrukturen durch Zyklisierungen zu veränderten Bindungsaffinitäten am Histamin-H₃-Rezeptor führt. Zu diesem Zweck wurden das 1,3,4-Oxadiazol **39**, das 1,2,4-Triazol **41** und das Piperazinyipyridin **43** synthetisiert. Für die Darstellung von **39** wurde das Hydrazid **35** durch Mikrowellensynthese in das Benzoylbenzhydrazid **38** überführt, welches dann mit Phosphorylchlorid zum 1,3,4-Oxadiazol-Derivat **39** reagierte (Abbildung 2.16).

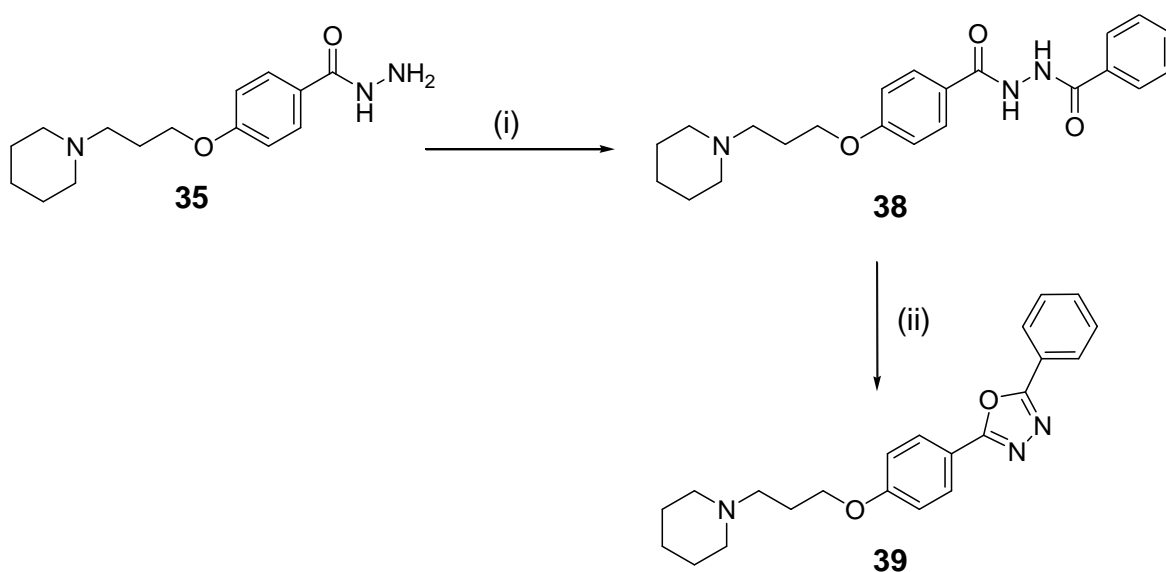


Abb. 2.16: Synthese des 1,3,4-Oxadiazols **39**. (i) Benzoylchlorid, TEA, abs. DCM, 180 °C, ν (300 W), 2 min; (ii) POCl₃, 0 °C → Rückfluss, 1,5 h.

Eine schnelle und effiziente Darstellung eines anderen basischen Heterozyklus war die Synthese des Cyclopentylamidins **40** (de la Hoz et al. 2006). Hierbei stellte das Nitril-Derivat **9** das Edukt dar, welches mit Diaminoethan und elementarem Schwefel als Katalysator in der Mikrowelle zum gewünschten Produkt reagierte. Durch Ausrühren in Wasser konnte das Produkt aufgearbeitet und von Nebenprodukten getrennt werden, so dass das Imidazolin **40** in guter Ausbeute von 70% isoliert werden konnte (Abbildung 2.17). Der genaue Mechanismus der Schwefel-Katalyse ist derzeit noch unklar. Man vermutet aber, dass Schwefel und Nitril zunächst ein Thioamid bilden, welches anschließend mit Ethylendiamin

reagiert. Unter Elimination von Hydrogensulfid und Ammoniak bildet sich schließlich das 2-substituierte Imidazolin **40** (Mohammadpoor-Baltrok und Abdollahi-Alibeik 2003).

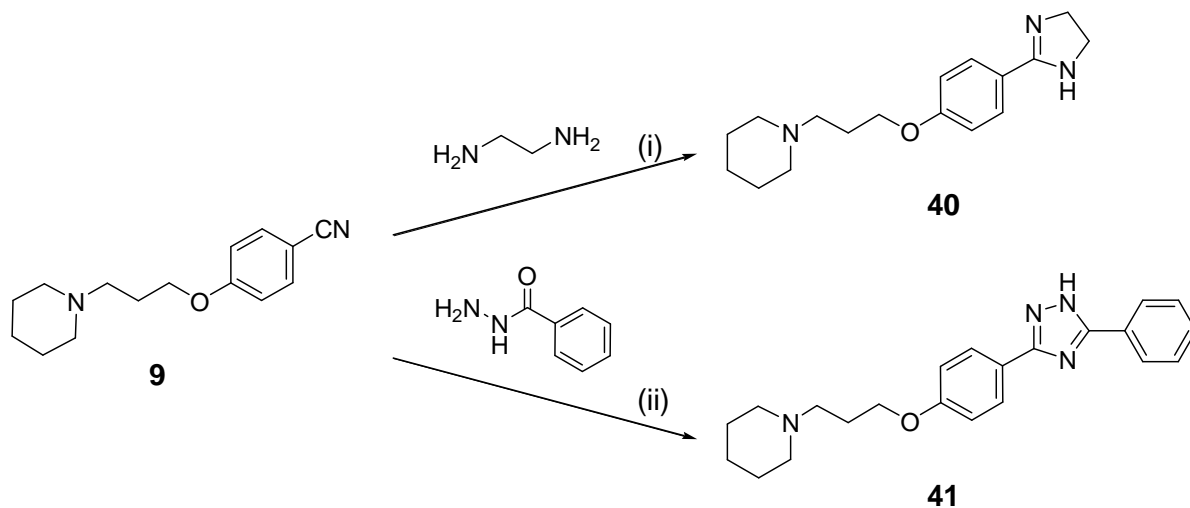
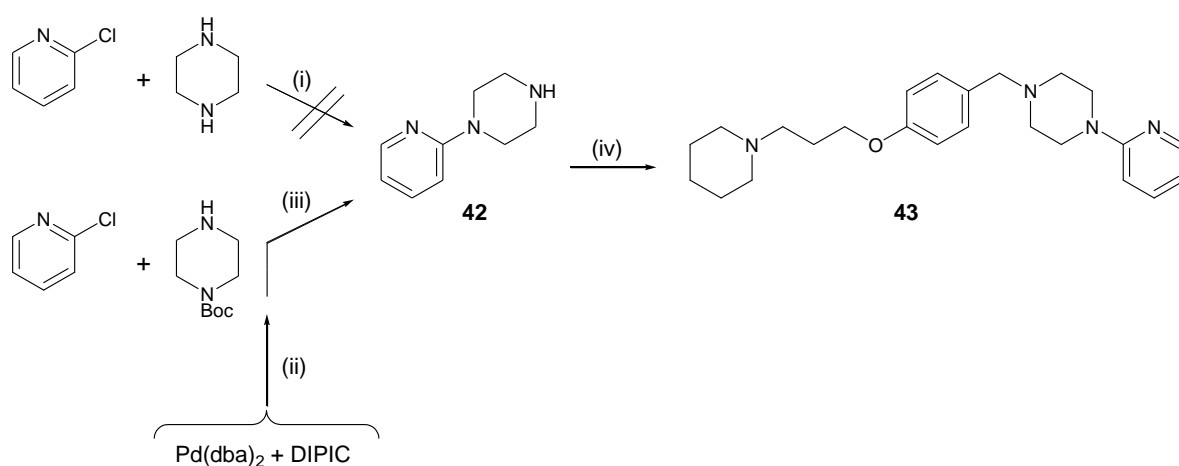


Abb. 2.17: Synthese des Benzimidins **40** und des 1,2,4-Triazol-Derivats **41**. (i) Schwefel, 110 °C, ν (30 W), 0,5 h; (ii) *n*-Butanol, K_2CO_3 , 150 °C, ν (35 W), 10 h.

In einer weiteren Verbindung wurde der Sauerstoff gegen Stickstoff ausgetauscht, was zum 1,2,4-Triazol-Derivat **41** führte (Abbildung 2.17). Auch bei diesem Heterozyklus erfolgte die Synthese in der Mikrowelle, wobei das Nitril **9** und Benzhydrazid in einer basenkatalysierten Reaktion zum gewünschten Produkt reagierten. Klassischerweise werden Triazole durch Kondensation von Nitril- und Hydrazid-Derivaten hergestellt, wobei das Hydrazid dazu üblicherweise in einer Pinner-Reaktion (March 1985) in ein Imidat oder in einer Pellizari-Reaktion in ein Thioamid (Potts 1961) überführt und damit aktiviert wird. Bei diesen zweistufigen Synthesen sind aber oft hohe Temperaturen und lange Reaktionszeiten für eine ausreichende Umsetzung der Edukte erforderlich, was sich meist in relativ schlechten Ausbeuten widerspiegelt. Daher wurde die Synthese des Triazols in einer einstufigen Mikrowellensynthese nach Yeung et al. durchgeführt (Yeung et al. 2005). Bei dieser Methode war eine für die Mikrowellensynthese ungewöhnliche lange Reaktionszeit von 10 h notwendig.

Eine chemisch interessante Reaktion stellt die Synthese des Pyridin-2-ylpiperazin-Derivats **43** dar (Abbildung 2.18). Dazu musste aus 1-Chlorpyridin und Mono-*tert*-Butyloxycarbonyl (Boc)-geschütztem Piperazin (Boc-Piperazin) zunächst das 1-(Piperazin-2-yl)pyridin **42** in einer katalysierten Reaktion (C-N-Bindungsknüpfung) hergestellt werden. Als Katalysator diente eine 1:1-Mischung aus *Bis*(dibenzylidenaceton)palladium $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und dem als Carbenprecursor fungierenden 1,3-*Bis*(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid DIPIC. Das Imidazoliumsalz wird dabei mit Hilfe von Kalium *tert*-Butanolat *in situ* zum freien *N*-heterozyklischen Carben deprotoniert und fungiert als starker σ -Donor. Es folgt die Verdrängung der dba-Liganden am Palladium und Bildung des aktivierten Katalysator-Systems (siehe Abbildungen 2.18 und 2.19).



Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl

dba = Dibenzylidenaceton

DIPIC = 1,3-*Bis*(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid

Abb. 2.18: Synthese des Pyridin-2-ylpiperazin-Derivats **43**. (i) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, DIPIC, Kalium *tert*-Butanolat, Dioxan, 80 °C, 4 h; (ii) abs. Dioxan, 100 °C, 24 h (iii) 1. Kalium *tert*-butanolat, DME, 50 °C, 4 h; 2. 5 M HCl in Isopropanol, RT, 30 min; (iv) 1. **3**, abs. DCE, RT, 3,0 h; 2. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, RT, 18 h.

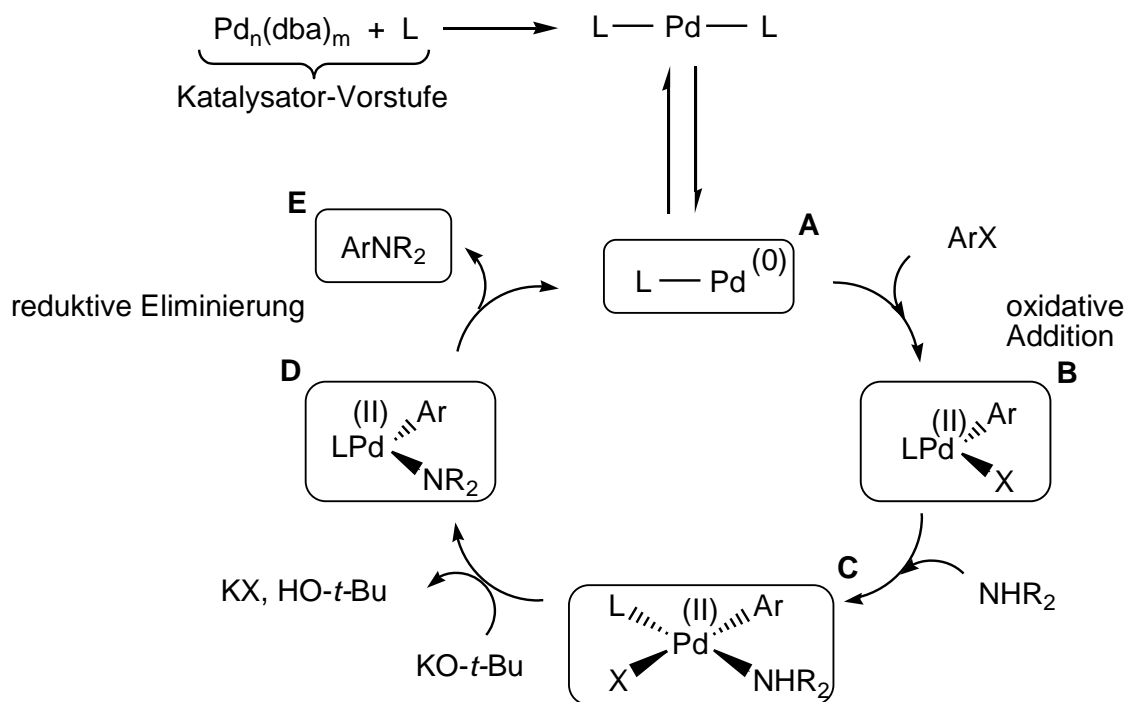
In einer ersten Methode wurde der Katalysator mit 1-Chlorpiperidin und Boc-Piperazin nach Navarro et al. bzw. Stauffer et al. (Navarro et al. 2004, Stauffer et al. 2000) umgesetzt (Abbildung 2.18 (i)). Allerdings konnte auch bei erhöhter Temperatur und verlängerter Reaktionszeit keine Umsetzung in der DC-Kontrolle

detektiert werden. Eine Literaturrecherche ergab, dass im Gegensatz zu den zuvor genutzten Vorschriften unter Umständen eine vorgeschaltete Reaktion benötigt wird, bei der die beiden Bestandteile des Katalysators zunächst in ein aktiviertes Intermediat überführt werden müssen (Marion et al. 2006). Die so abgewandelten Reaktionsbedingungen (Abbildung 2.18 (ii) und (iii)) mit anschließender Boc-Entschützung des Amins (Stahl et al. 1978) führten schließlich zur quantitativen Umsetzung und zur Bildung des 1-(Piperazin-2-yl)pyridins **42**. Verbindung **42** konnte anschließend mit dem Aldehyd **3** reduktiv aminiert und das Endprodukt **43** isoliert werden.

Bei der hier eingesetzten Reaktion handelt es sich um eine Palladium-katalysierte Kreuzkopplung, die in den letzten Jahren zu einem unverzichtbaren Werkzeug der C-Heteroatom- und C-C-Bindungsknüpfung geworden ist (Tsuji 1998, de Meijerer und Diedrich 2004). Der Verlauf dieser C-N-Kopplung ähnelt in vielen Gesichtspunkten den Palladium-katalysierten C-C-Kopplungen der Heck-, Suzuki- oder Stille-Reaktion (Wolfe und Buchwald 2000). Im Gegensatz zu diesen Kopplungen ist hier der geschwindigkeitsbestimmende Schritt nicht die oxidative Bildung des Organometall(II)-Halogenkomplexes, sondern die reduktive Eliminierung des gekoppelten Amins (Baraño und Hartwig 1995, Hartwig et al. 1996). Entscheidenden Einfluss auf den Erfolg der Reaktionen haben die an das katalytisch aktive Pd(0) gebundenen Liganden. Wie bei anderen Pd-katalysierten Reaktionen wird auch bei C-N-Kopplungsreaktionen eine absteigende Reaktivität der eingesetzten Arylhalogenide beobachtet. Während die Reaktion mit Chlor-substituierten Aromaten schwierig ist, verlaufen solche mit Brom- und Iod-substituierten Aromaten in guten Ausbeuten (Hamann und Hartwig 1998). Der Katalysemechanismus der hier verwendeten Buchwald-Hartwig-Aminierung inaktiver Aromaten ist in Abbildung 2.19 dargestellt (Wolfe und Buchwald 2000, Weigl 2006).

Dem Katalysezyklus vorgeschaltet ist die Darstellung des eigentlichen Katalysators, welcher durch Reaktion der elektronenreichen Carbenvorstufe (DIPIC) und der Palladiumspezies (Pd(dba)₂) dargestellt wird. Durch Deprotonierung des Imidazoliumsalzes mit Hilfe von Kalium *tert*-Butanolat wird das freie Carben gebildet, welches einen (dba)-Liganden am Palladium verdrängt. Im Anschluss erfolgt die erneute Dissoziation eines Liganden zur Bildung des Pd-

Komplexes **A**. Bis zu diesem Schritt liegt das Palladium in der Oxidationsstufe (0) vor. Nun beginnt der eigentliche Katalysekreislauf mit der oxidativen Addition des Arylhalogenids an den Pd(0)-Komplex **A**, wodurch Pd(II) entsteht.



X = Halogenid; L = Ligand (Carben)

Abb. 2.19: Mechanismus der Hartwig-Buchwald-Reaktion am Beispiel der Aminierung (geändert nach Wolfe und Buchwald 2000 sowie Weigl 2006).

Das Amin koordiniert an das Metall des entstandenen Pd(II)-Komplexes **B**, wodurch Komplex **C** gebildet wird. Das Kalium *tert*-Butanolat abstrahiert nun das Halogenid (Bildung von Kaliumhalogenid) sowie ein Proton desamins, wobei *tert*-Butanol und der Amidoligand-Komplex **D** gebildet werden. Die reduktive Eliminierung führt letztendlich zum Arylamin **E** und regeneriert den Katalysator. In der Abbildung 2.19 nicht dargestellt ist die alternative Möglichkeit, dass die Reaktion auch über einen *tert*-Butoxid-Komplex verlaufen kann (Wolfe und Buchwald 2000, Hartwig et al. 1996).

2.4.3 Tyrosin-Derivate

Tyrosin ist eine aromatische Aminosäure und bildet im Rahmen der Catecholaminsynthese den Ausgangsstoff für Dopamin (siehe dazu auch Kapitel 3.3.3). Es bildet daher ein interessantes Pharmakophor für die Kombination mit Histamin-H₃-Rezeptorliganden und einer damit einhergehenden Bildung von Hybridliganden.

Bedingt durch das phenolische Strukturelement wurde für die Darstellung dieser Hybridliganden das Prinzip der integrierten Hybride gewählt. Dabei wurde das 1-(3-Chlorpropyl)piperidin **2** mit dem Ester- und Boc-geschützten Tyrosinderivat gekoppelt, wobei sich das Tyrosinderivat **44** bildete (Abbildung 2.20). Um den Einfluss der basischen Aminogruppe zu überprüfen, wurde zusätzlich das Tyrosinderivat **44** mit Hilfe von Trifluoressigsäure Boc-entschützt und so das freie, primäre Amin **45** erhalten (Dellaria et al. 1994, Vaz et al. 2003). Die Synthesen gelangen hierbei in guten Ausbeuten von 80-100%.

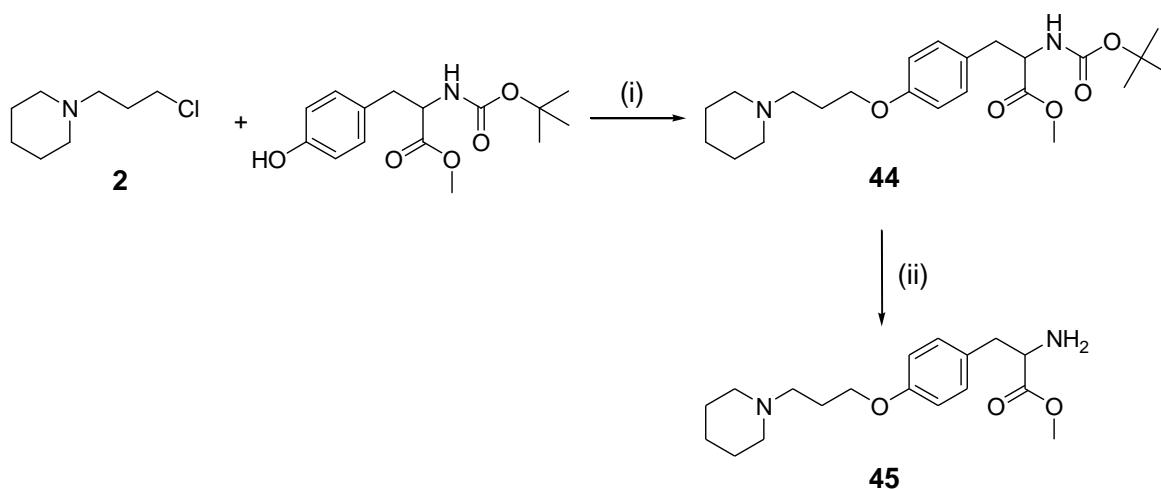


Abb. 2.20: Synthese der *L*-Tyrosin-Derivate **44** und **45**. (i) KI, K₂CO₃, abs. Aceton, RT, 2,5 Tage; (ii) Trifluoressigsäure/DCM (1:1), 1. 0 °C, 15 min, 2. RT, 60 min.

2.4.4 Schwefelhaltige *N*-Heterozyklen

Fünfgliedrige, schwefelhaltige *N*-Heterozyklen stellen aufgrund ihrer großen Strukturvielfalt und dem breiten Spektrum biologischer Aktivitäten essenzielle Strukturelemente vieler Natur- und Arzneistoffe dar. Deshalb spielen sie auch in

der pharmazeutischen Chemie eine wichtige Rolle. Diverse Artikel bieten einen guten Überblick über die verschiedenen Strukturklassen der schwefelhaltigen *N*-Heterozyklen (Gaumont et al. 2009, de Souza 2005, Kikelj und Urleb 2002, Wilkins und Bradley 2002).

2.4.4.1 Thiazolidindion- und Rhodanin-Derivate

In der Arzneistoffentwicklung finden Thiazolidindione (TZDs, Glitazone) bereits als Liganden des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors (PPAR) eine breite Anwendung. Mit dem charakteristischen Strukturmotiv des 2,4-Thiazolidindions stellen diese Verbindungen den prominentesten Vertreter der PPAR-Liganden dar (Ramachandran et al. 2006). Der Austausch einer Ketofunktion gegen eine Thioketofunktion führt zu weiteren Derivaten, den Rhodaninen (Thioxothiazolidindione).

In der vorliegenden Arbeit konnten Thiazolidindion und Rhodanin durch Knoevenagel-Kondensation mit dem Aldehyd **3** (Abbildung 2.21) mit einer Ausbeute von 46 bzw. 41% zum Benzyliden-2,4-thiazolidindion-Derivat **46** bzw. zum 5-Benzyliden-thioxothiazolidindion-Derivat **47** gekoppelt werden (Lee et al. 2005, Chittiboyina et al. 2006, Ahn et al. 2006). In Bezug auf die Stereochemie der exozyklischen Doppelbindung beider Verbindungen bildet sich ausschließlich die (*Z*)-Konfiguration, was durch den hohen Grad an thermodynamischer Stabilität dieser Konfiguration bedingt ist (Momose et al. 1991, Bruno et al. 2002, Xia et al. 2009). Die Produkte **46** und **47** schieden sich als gelbe bzw. orange-braune Feststoffe ab. Die Aufreinigung, Analytik sowie spätere biologische Testung erwiesen sich auf Grund extrem schlechter Löslichkeiten als schwierig, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass die Produkte gleichermaßen basische wie saure Strukturelemente beinhalten.

Die ungesättigten Produkte wurden durch katalytische Hydrierung weiter reduziert. Mit Hilfe von Palladiumhydroxid Pd(OH)₂/C (20%), dem „Pearlman-Katalysator“, gelang die Reduktion von **46** in guter Ausbeute von 67%. Im Gegensatz zur Literaturangabe war die Reduktion bei Raumtemperatur (Lee et al. 2005) allerdings nicht erfolgreich, hier konnte auch nach mehreren Tagen keine

Umsetzung detektiert werden. Alternativ wurde die Reaktionstemperatur daher sukzessive erhöht, bis sich eine Temperatur von 60 °C für eine erfolgreiche Synthese letztendlich als geeignet herausstellte. Verbindung **48** wies gute Löslichkeiten in gängigen, polaren Lösungsmitteln wie Methanol, Dimethylsulfoxid oder Wasser auf.

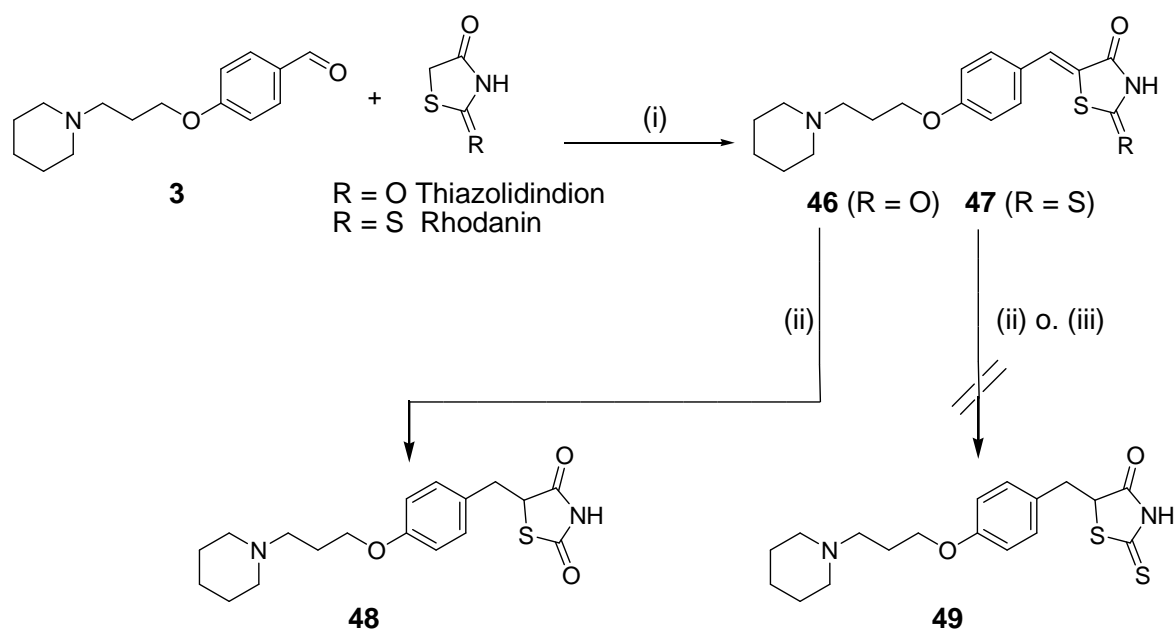


Abb. 2.21: Synthese der Thiazolidindion- und Rhodanin-Derivate **46-49**. (i) Piperidin, Eisessig, Toluol, Rückfluss, 6 h; (ii) Pd(OH)₂/C (20%), abs. THF, H₂ (4 bar), 60 °C, 48 h; (iii) Pd/C (10%), abs. MeOH, H₂ (5 bar), RT bis 70 °C, 5 h bis 5 Tage.

Die entsprechende Reduktion des Rhodanin-Derivats zur gesättigten Verbindung **49** gelang im Gegensatz dazu nicht (siehe Abbildung 2.21), wobei verschiedene in der Literatur angegebenen Katalysatoren (Pd/C (10%) und Pd(OH)₂/C (20%)) und Reaktionsbedingungen (Reaktionszeiten bis zu 5 Tagen, Reaktionstemperaturen bis zu 70 °C) ausgetestet wurden (Madhavan et al. 2006, Lee et al. 2005). In keinem der Ansätze konnte allerdings eine effiziente Umsetzung detektiert werden, stattdessen wurde lediglich die Bildung diverser Zerfallsprodukte beobachtet. Als Ursachen kommen die schlechte Löslichkeit des Edukts **47** und die für Schwefelverbindungen bekannte Eigenschaft, als Katalysatorgift zu fungieren, in Frage.

2.4.4.2 Thiazolidin-Derivate

Neben Thiazolidindionen sind auch Thiazolidine schwefelhaltige Heterozyklen und können durch Reaktion und Ringschluss von Benzaldehyd mit Cystein erhalten werden. Für die Synthese der Cysteinderivate (Abbildung 2.22) wurde der Aldehyd **3** direkt mit *L*-Cystein und mit *L*-Cysteincarbonsäuremethylester zu den (4*R*)-Thiazolidincarbonsäure Derivaten **50** und **51** umgesetzt (verändert nach Li et al. 2008, Önen et al. 2008). Nach Aufarbeitung und Aufreinigung wurden beide Verbindungen mit 28% bzw. 29% Ausbeute erhalten.

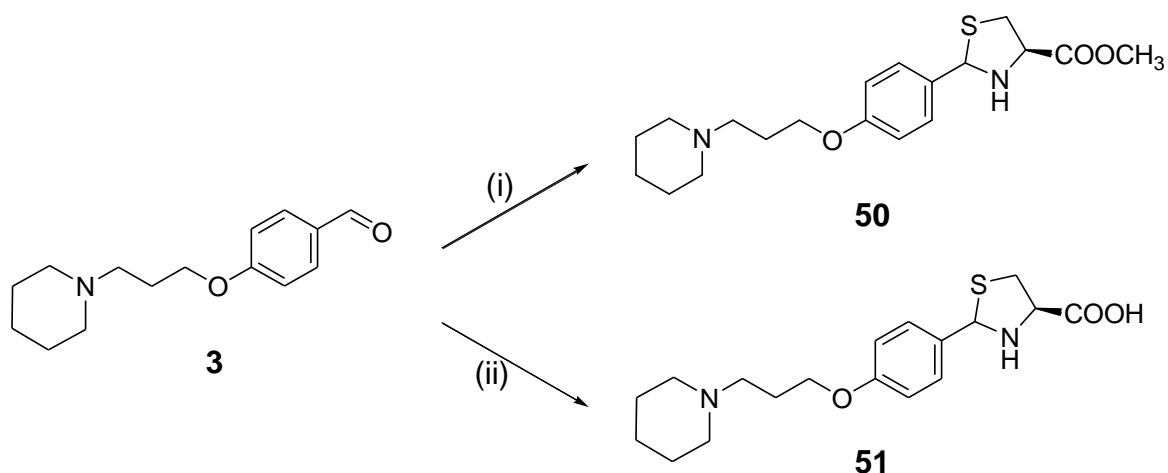


Abb. 2.22: Synthese der Thiazolidin-Derivate **50** und **51**. (i) *L*-Cysteine, Wasser, EtOH, 1. RT, 3 h; 2. 4 °C, 18 h; (ii) *L*-Cysteine, Wasser, EtOH, 1. RT, 3 h; 2. 4 °C, 18 h.

Wie in Abbildung 2.23 gezeigt, sind die C(2)-monosubstituierten 4-Thiazolidincarbonsäure-Derivate **50** und **51** C(2)-Diastereomere, die über β -Mercapto-Schiff'sche Basen miteinander in einem von pH-Wert und Lösungsmittel abhängigen Gleichgewicht stehen (Somogyi 1985). Die säurekatalysierte Epimerisierung ist am Beispiel des Thiazolidin-4-carbonsäuremethylesters **50** in Abbildung 2.23 dargestellt (Szilágyi und Györgydeák 1979, Nagasawa et al. 1982). Während sich die beiden Diastereomere der 4-Thiazolidincarbonsäure Derivate bekanntermaßen (Whitehouse et al. 2006, Khan et al. 2006) auch in den NMR-Spektren von **50** und **51** widerspiegeln (siehe Experimenteller Teil), ist die Zwischenstufe wegen ihrer geringen Konzentration nur in vereinzelten Fällen nachzuweisen (Somogyi 1985).

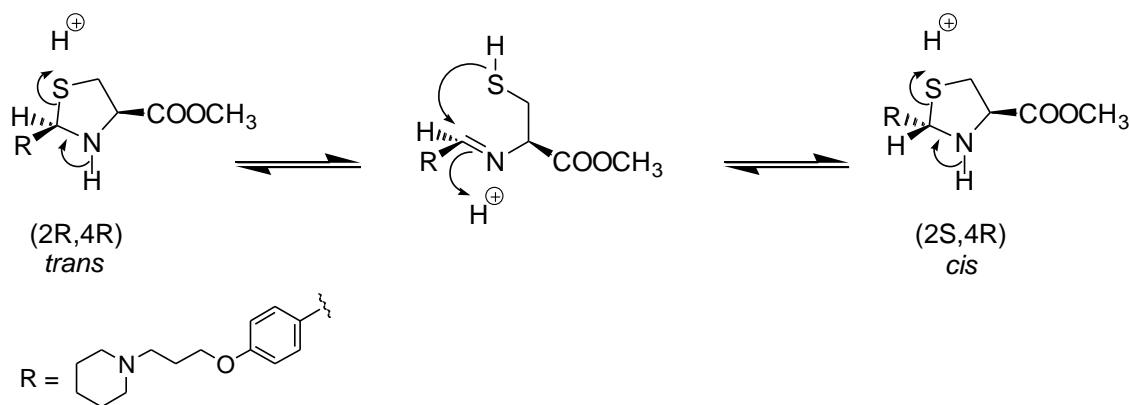


Abb. 2.23: Säurekatalysierte Epimerisierung an C(2) bei 2-monosubstituierten (4*R*)-Thiazolidincarbonsäure-Derivaten am Beispiel des Thiazolidin-4-carbonsäuremethylesters **50**.

2.5 Thiazole – Variation der Leitstruktur

Die bisher beschriebenen Histamin- H_3 -Rezeptorliganden basierten alle auf der Grundstruktur des Histamin- H_3 -Pharmakophors 1-(3-Phenoxypropyl)piperidin aufgebaut. Daneben sind diverse andere Strukturklassen bekannt, in denen sowohl durch Variation der Piperidinstruktur als auch des aromatischen Zentrums hochpotente Histamin- H_3 -Rezeptorliganden entwickelt wurden (Celanire et al. 2009). Aus vorhergegangenen Ergebnissen in unserem Arbeitskreis (Saur 2007) wurde die Verbindung ST-879 (Abbildung 2.24) als potenter Histamin- H_3 -Rezeptorligand identifiziert (siehe Kapitel 3.4).

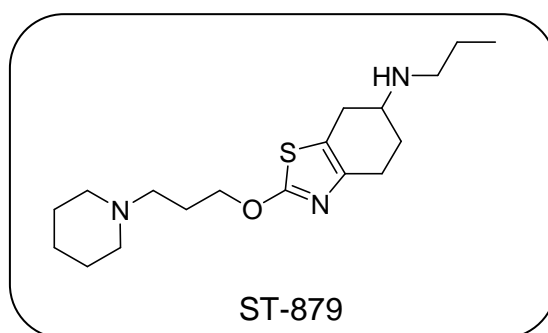


Abb. 2.24: Struktur von Verbindung ST-879.

Darauf basierend wurde einerseits die *N*-Propoxypiperidin-Struktur variiert, andererseits das zweite basische, alkylsubstituierte Amin der Seitenkette in das Ringsystem eingebaut. Durch weiteren Austausch dieser Aminogruppe gegen den

polaren, nicht basischen Sauerstoff bzw. gegen die unpolare Methylengruppe wurden analoge Dihydropyrano- und Tetrahydrobenzothiazole dargestellt. Auf der bisherigen Leitstruktur der vorangegangenen Kapitel und auf den oben beschriebenen und bereits bekannten Strukturen und Erkenntnissen aufbauend, wurde das folgende, abgewandelte Strukturmotiv gewählt, um eine neue Thiazolhaltige Leitstruktur für Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten zu finden. Durch erste Struktur-Wirkungsbeziehungen sollten nähere Erkenntnisse zu der Potenz dieser Leitstruktur gewonnen werden (Abbildung 2.25).

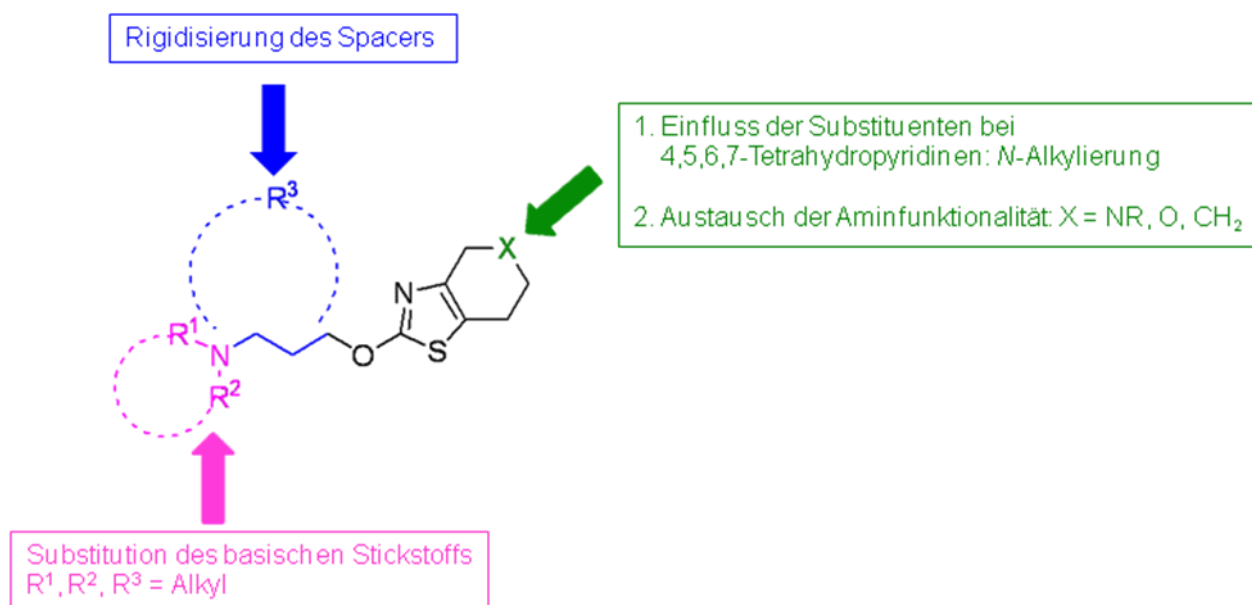


Abb. 2.25: Abgewandelte Thiazol-Leitstruktur mit durchgeführten Variationen des Grundgerüsts 3-(4,5,6,7-Tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yloxy)propan-1-amin.

2.5.1 5-Alkyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine

Für die Variation des *N*-Propoxy Piperidin-Elements wurden neben 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol **1** weitere Analoga zur Kopplung an die Thiazole hergestellt. Hierfür wurde 4-Hydroxypiperidin mit 2-Brompropan bzw. Cyclobutanon zu den 4-Hydroxypiperidin-Derivaten **52** und **53** alkyliert bzw. reaktiv aminiert (Abbildung 2.26). Wie beim *N*-Propoxy Piperidin ist auch hier das tertiäre Amin des Piperidins über eine C₃-Alkylkette mit dem Sauerstoff verknüpft, über welchen später die Kopplung zu den Thiazol-Strukturelementen erfolgt.

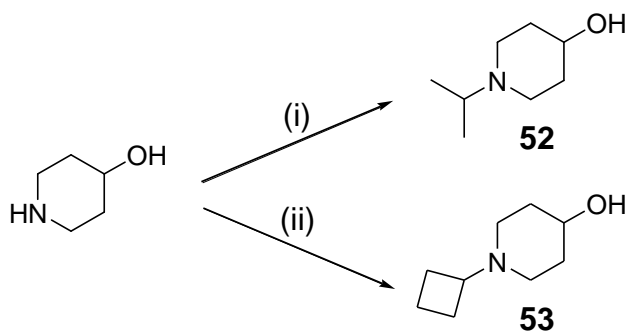


Abb. 2.26: Synthese der Piperidin-Derivate **52** und **53**. (i) 2-Brompropan, K_2CO_3 , KI, abs. Aceton, Rückfluss, 36 h; (ii) Cyclobutanon, $NaBH(OAc)_3$, Eisessig, abs. DCE, RT, 18 h.

Die Synthese der Thiazol-Derivate erfolgte über die Hantzsch-Thiazolsynthese (Wiley et al. 1951, Hantzsch und Traumann 1888), bei der α -Halogenketone mit Thioamiden reagieren. Um die erforderlichen α -Bromketone zu erhalten, wurden die Ketone *N*-Methyl-, *N*-Ethyl- und *N*-Benzylpiperidin-4-on in einer säurekatalysierten α -Halogenierung mit elementarem Brom zur Reaktion gebracht. Die vollständige Entfärbung des Ansatzes indiziert die vollständige Umsetzung des Broms. Durch anschließende Zugabe von Thioharnstoff in essigsaurer Bromwasserstoff-Lösung und Erhitzen des Reaktionsansatzes auf 90 °C wurden die 2-Aminothiazol-Derivate **54-56** erhalten (Abbildung 2.27).

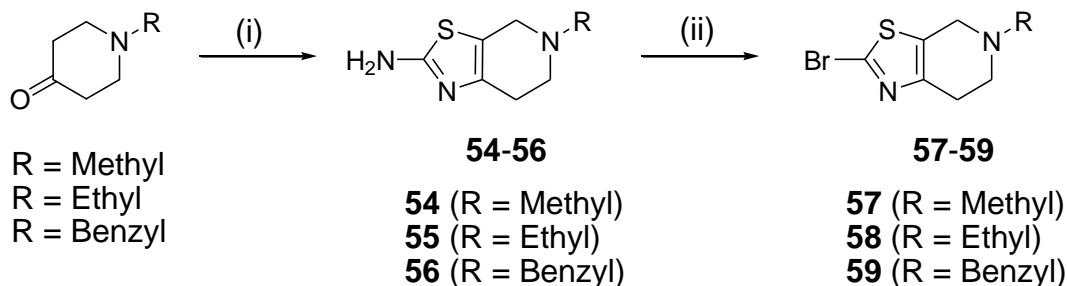


Abb. 2.27: Synthese der *N*-Alkyl-substituierten 4,5,6,7-Tetrahydrothiazolo[5,4-*c*]pyridin-Derivate **54-59**: (i) 1. Br_2 , HBr in Eisessig, 0 °C \rightarrow RT, 15 min; 2. Thioharnstoff, 90 °C, 1,5 h; (ii) $NaNO_2$, HBr, -30 °C, 1 h \rightarrow 4 °C, 18 h.

Nach Zugabe des Thioharnstoffs zum α -Bromketon **A** wurde für ca. 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis eine starke Trübung die Bildung des Thioroniumsalzes **B** anzeigte (Abbildung 2.28). Der Ansatz wurde auf 90 °C erwärmt und für 1,5 Stunden gerührt, wobei das Thioroniumsalz weiterreagierte, um schließlich eine klare Lösung zu erhalten. Nach Aufreinigung der jeweiligen Ansätze wurden

die 2-Aminothiazole **54-56** in Ausbeuten von 51-65% in Form ihrer Dihydrobromid-Salze gewonnen. Der Mechanismus der Hantzsch-Thiazolsynthese (Hantzsch et al. 1888, Wiley et al. 1951) ist in Abbildung 2.28 dargestellt.

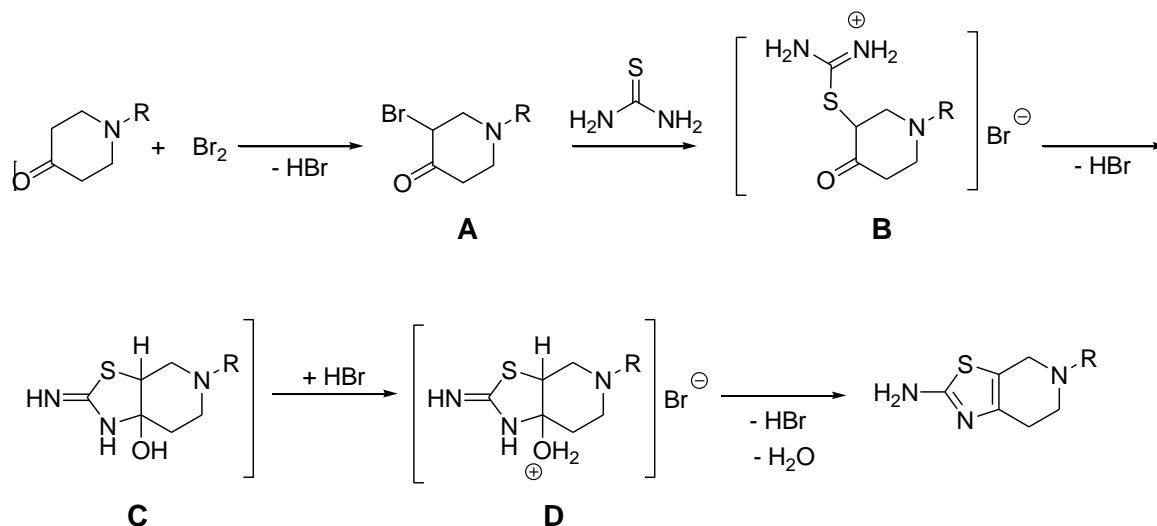


Abb. 2.28: Mechanismus der Hantzsch-Thiazolsynthese.

Um die histaminergen Bausteine an die Thiazol-Derivate koppeln zu können, mussten die 2-Aminothiazole weiter funktionalisiert werden. Dafür wurden diese mit Hilfe einer frisch hergestellten 1 M Natriumnitrit-Lösung in wässriger Bromwasserstoffsäure zu den entsprechenden 2-Bromthiazol-Derivaten **57-59** bromiert (Abbildung 2.27).

Bei einer Temperatur von $-30\text{ }^\circ\text{C}$ bildet sich bei Zugabe des Natriumnitrits in dem Bromwasserstoff-sauren Milieu das Nitrosylkation (NO^+) bzw. das Nitrosylbromid. Über die Zwischenstufe **A** (Abbildung 2.29) entsteht das mesomeriestabilisierte Diazonium-Ion **B**. Durch Abspaltung von elementarem Stickstoff bildet sich die Zwischenstufe **C**, welche zu dem gewünschten 2-Bromthiazol **D** reagiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung betragen die Ausbeuten der Bromierungen 29-37%.

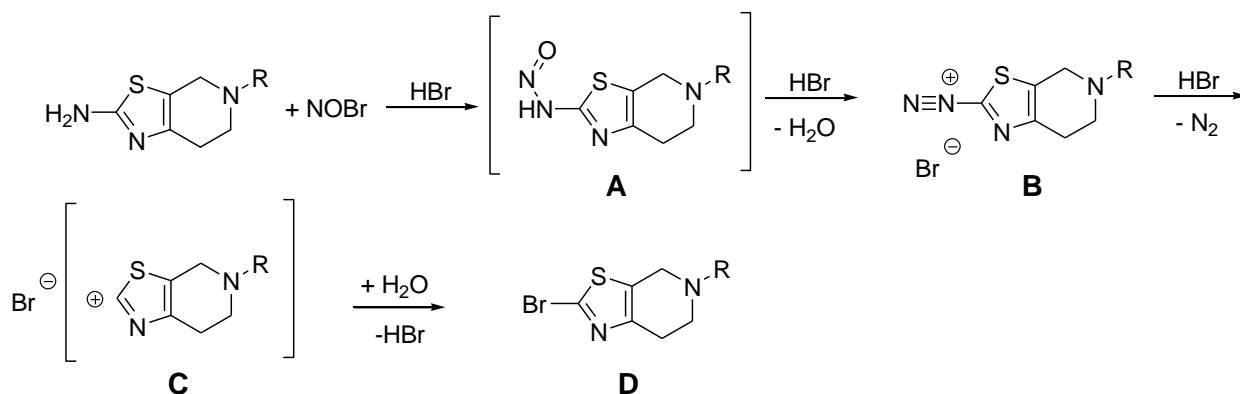


Abb. 2.29: Mechanismus der Bromierung von 2-Aminothiazolen.

Die so erhaltenen 2-Bromthiazole konnten dann im Rahmen einer nukleophilen aromatischen Substitution an die 4-Hydroxypiperidine **52** und **53**, das offenkettige 3-Dimethylaminopropan-1-ol und 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol **1** gekoppelt werden (Abbildung 2.30), um die gewünschten 2-substituierten 5-Alkyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine **60-63** zu erhalten.

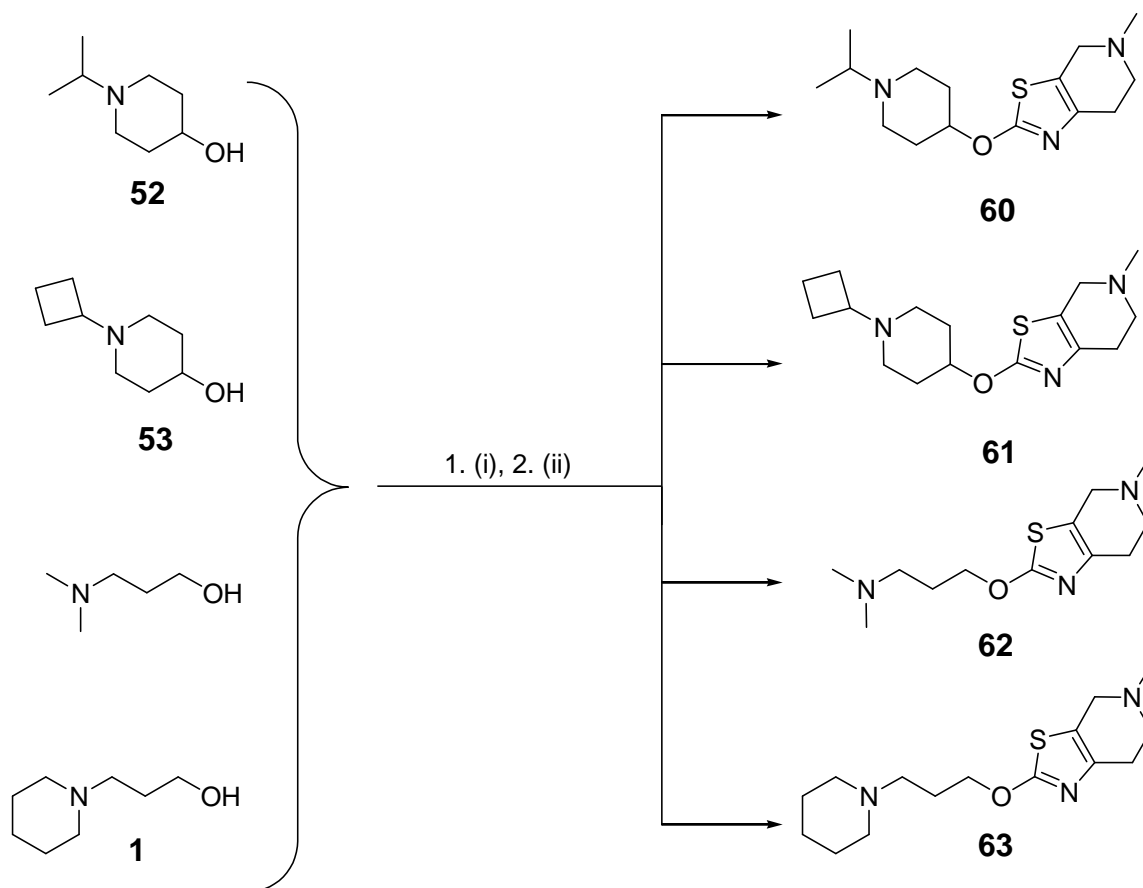


Abb. 2.30: Synthese der 2-substituierten 5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-Derivate **60-63**. (i) NaH, THF, 40 °C, 3 h; (ii) Zugabe von **57**, 70 °C, 18 h.

Um erste Erkenntnisse über den Einfluss von Stickstoff-Substituenten in Position 5 der Tetrahydrothiazolopyridine zu gewinnen, wurden neben der in den zuvor beschriebenen Verbindungen verwendeten Methylgruppe auch eine Ethyl- und Benzylgruppe eingebaut. Dazu wurde das 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol **1** mit den *N*-Ethyl- und *N*-Benzyl-Derivaten **58** und **59** umgesetzt. Die Synthese der entsprechenden Thiazol-Derivate **64** und **65** ist in Abbildung 2.31 dargestellt und erfolgte analog denen der Verbindungen **60-63**. Die finalen Ausbeuten betragen nach vollständiger Aufreinigung und Kristallisation 27% (**64**) bzw. 53% (**65**).

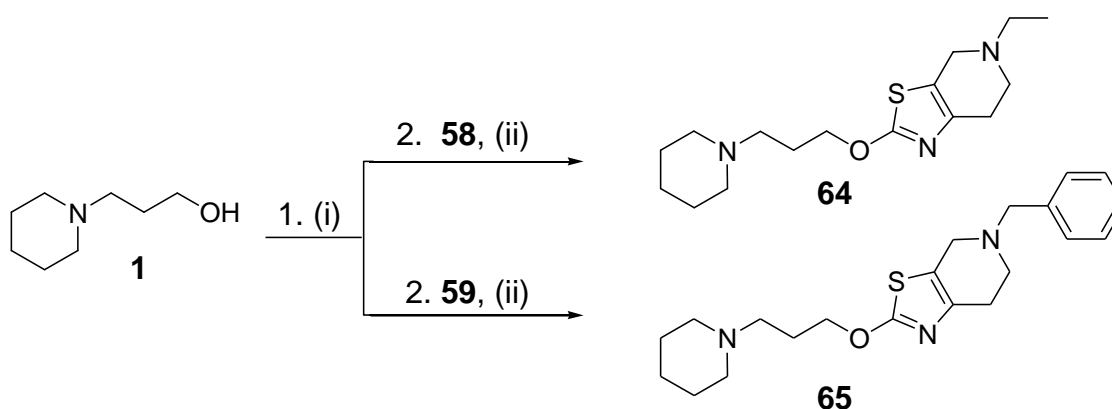


Abb. 2.31: Synthese der 2-substituierten 5-Ethyl- bzw. 5-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-*c*]pyridin-Derivate **64** und **65**. (i) 1. NaH, THF, 40 °C, 3 h; (ii) THF, 70 °C, 18 h.

2.5.2 Dihydro-4*H*-pyrano[4,3-*d*]thiazole und Tetrahydrobenzo[*d*]thiazole

Wichtig war auch zu klären, inwiefern sich ein Austausch des zweiten basischen Stickstoffs im anellierten Thiazolsystem gegen andere, nicht-basische Funktionalitäten auswirkt. Dazu wurde der Stickstoff gegen Sauerstoff bzw. eine Methylengruppe ausgetauscht, was durch das 2-Brom-substituierte Dihydro-4*H*-pyrano[4,3-*d*]thiazol **68** sowie das 2-Brom-substituierte Tetrahydrobenzo[*d*]thiazol **69** realisiert wurde. Analog zu den *N*-Alkyl-Derivaten aus Kapitel 2.5.1 wurden **68** und **69** über eine nukleophile Substitution an 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol **1** sowie 3-Dimethylaminopropan-1-ol gekoppelt (siehe Abbildung 2.34). Bei der Synthese

der Verbindungen erwiesen sich sowohl die Bromierung der Ketone zur Bildung der 2-Aminothiazole **66** und **67** als auch die anschließende Bromierung zu den entsprechenden 2-Bromthiazol-Derivaten **68** und **69** in folgender Hinsicht als problematisch.

Bei der bereits beschriebenen säurekatalysierten α -Bromierung des Cyclohexanons (Abbildung 2.32 (i)) kam es beim Zutropfen des elementaren Broms zunächst zur Entfärbung, die sich aber nach weiterer Bromzugabe trotz ununterbrochener Kühlung nicht wieder einstellte. Stattdessen setzte sich eine schwarze, teerartige Substanz ab. Der Grund dafür war die Bildung von Mehrfachbromierungsprodukten und Polymeren, bedingt durch die relativ hohe Reaktivität bzw. Oxidationsempfindlichkeit des Cyclohexanons. Die Bildung von Nebenprodukten wurde auch bei anderen Bromierungen von Cycloalkanketonen gefunden, unabhängig davon, ob statt des elementaren Broms andere Bromierungsreagenzien, wie z. B. *N*-Bromsuccinimid, verwendet wurden (Lee et al. 1995, Das et al. 2005, Arbuñ et al. 2007). Ähnliche Probleme ergaben sich auch bei der α -Bromierung des Pyranons, so dass für beide Ketone eine alternative Methode benötigt wurde.

Eine gute Möglichkeit stellt die Bromierung mit elementarem Brom in Chloroform als Lösungsmittel dar (Abbildung 2.32 (ii)). Unter Kühlung und Lichtausschluss (Vermeidung radikalischer Nebenreaktionen) wurde gerührt, bis es zur vollständigen Entfärbung kam (Paronikyan et al. 2006, Saur 2007). Die Zugabe von wenig Wasser und ein paar Tropfen HBr in Eisessig beschleunigten den Vorgang, bedingt durch einen sauren Katalysemechanismus. Da α -Bromketone instabil sind, wurde die Chloroformphase vorsichtig abdekantiert, im Vakuum eingeengt und umgehend in Ethanol mit Thioharnstoff weiter umgesetzt. Die Bildung des Dihydro-4*H*-pyrano[4,3-*d*]thiazols **66** bzw. des Tetrahydrobenzo[*d*]thiazols **67** verlief unter diesen Bedingungen mit Ausbeuten von 74% bzw. 70%. Dennoch konnte die Entstehung von teerartigen, polymeren Nebenprodukten auch hier nicht völlig unterbunden werden.

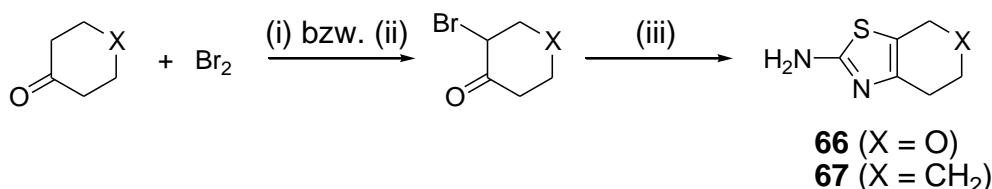


Abb. 2.32: Synthese der Dihydro-4*H*-pyrano[4,3-*d*]thiazol- und Tetrahydrobenzo-*[d]*thiazol-2-amine **66** und **67**. (i) Br₂, HBr in Eisessig; (ii) Br₂, CHCl₃, 0 °C → RT, 1–3 h; (iii) Thioharnstoff, EtOH, Rückfluss, 4 h.

Da die Amine **66** und **67** für eine Deaminierung mit Natriumnitrit zu empfindlich waren, wurde hier im Gegensatz zur Bromierung der zuvor beschriebenen 2-Aminothiazole (Kapitel 2.5.1) ebenfalls eine alternative Möglichkeit gewählt: die substitutive Deaminierung mit Hilfe von Kupfer(II)bromid (CuBr₂) und Kalium *tert*-Butylnitrit. Durch Einführen des Stickstoffoxids in eine Mischung aus Kupfer(II)-bromid (CuBr₂) in Acetonitril wird das relativ unlösliche Kupfer(II)halogenid in einen violett-schwarz gefärbten, löslichen Nitrosylkomplex umgewandelt (Doyle et al. 1976). Wenn die Kupfernitrosyl-Lösung einer inerten Schutzgasatmosphäre ausgesetzt ist, wird Stickstoffmonoxid freigesetzt und Kupfer(II)-bromid quantitativ zurückerhalten (Gleichung (1) in Abbildung 2.33). Primäre Amine werden durch den Kupfer-Halogenid-Nitrosyl-Komplex schnell unter Freisetzung von Stickstoff oxidiert. Dabei reagiert das Kupfer(II)-halogenid zum Kupfer(II)-oxid (Abbildung 2.33, Gleichung (2)). Bei der Bildung des molekularen Stickstoffs handelt es sich um eine Synproportionierung, bei der der Stickstoff des primären Amins oxidiert wird, während der Stickstoff im Stickstoffmonoxid reduziert wird. Die beschriebene substitutive Deaminierung ähnelt zwar der klassischen Sandmeyer-Reaktion (March 1985, Sandmeyer 1884), bietet im Gegensatz zu dieser aber den Vorteil, dass Kupfer(II)- statt der luftempfindlichen Kupfer(I)halogenide eingesetzt werden. Darüberhinaus kommt es zu weniger Nebenreaktionen (Csende und Stájer 2005).

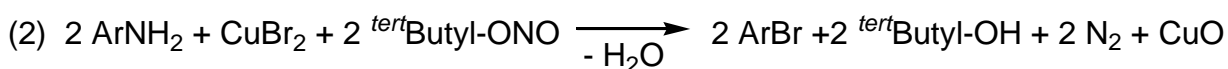
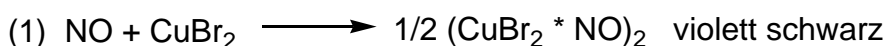


Abb. 2.33: Substitutive Deaminierung mit Kupfer(II)-bromid.

Letztendlich wurden die 2-Bromthiazol-Derivate **68** und **69** wieder durch nukleophile aromatische Substitution an 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol **1** und 3-Dimethylaminopropan-1-ol gekoppelt, um die gewünschten Produkte **70-73** zu erhalten (Abbildung 2.34). Die Umsetzung dieser Kopplungen war jedoch sehr gering: Die Ausbeute der kristallisierten Dihydro-4*H*-pyrano[4,3-*d*]thiazol-Derivate **70** und **72** betrug 17 und 18%, die der entsprechenden Tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-Derivate **71** und **73** 17 und 9%.

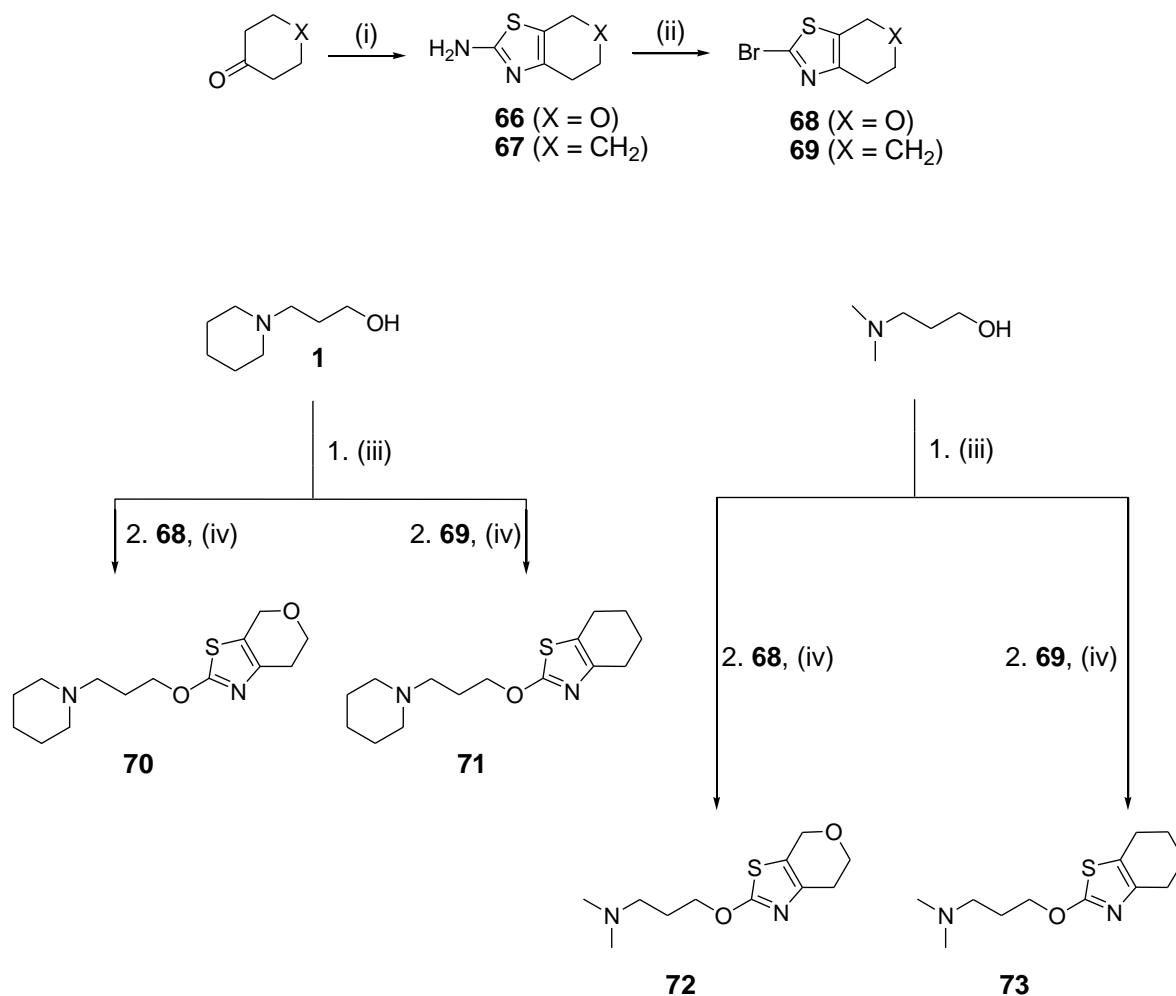


Abb. 2.34: Synthese der Dihydro-4*H*-pyrano[4,3-*d*]thiazol- und Tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-Derivate **70-73**. (i) 1. Br₂, CHCl₃, 0 °C → RT, 1-3 h; 2. Thioharnstoff, EtOH, Rückfluss, 4 h; (ii) CuBr₂, *tert*-Butylnitrit, Acetonitril, RT, 18 h; (iii) NaH, THF, 40 °C, 3 h; (iv) 90 °C, 18 h.

2.6 Diskussion

In dieser Arbeit wurde eine Vielzahl verschiedener Histamin-H₃-Hybridliganden dargestellt. Das Aufstellen einer Substanzbibliothek ermöglichte durch eine hohe Vielfalt an verschiedenen funktionalisierten Grundstruktur-Derivaten dabei eine optimale Basis, um für folgende Kopplungsreaktionen mit den unterschiedlichen Pharmakophore möglichst effiziente Methoden auswählen zu können. Bei den Syntheserouten wurden je nach Bedarf sowohl lineare als auch konvergente Strategien eingesetzt. Die Ausbeuten der Grundstruktur-Derivate (**1-16**) wurden mit guten bis sehr guten Ausbeuten von 70-100% Ausbeute erhalten.

Die Mikrowellensynthese konnte in dieser Arbeit als geeignete Methode für verschiedene Syntheserouten etabliert werden. Hinsichtlich Ausbeute und Reaktionszeit war sie den klassischen Reaktionen überlegen, zudem konnten Lösungsmittel eingespart werden. Während manche Synthesen in der Mikrowelle nach Literatur-bekannten Vorschriften durchgeführt wurden, erfolgte auch eine erfolgreiche, eigenständige Übertragung bekannter, klassischer Synthesevorschriften auf die Mikrowelle.

Für das Aufzeigen und Erstellen erster Struktur-Wirkungsbeziehungen der neuartigen Histamin-H₃-Hybridliganden lag der Fokus dieser Arbeit stärker auf einer angemessenen Strukturvielfalt als auf einer Optimierung von Ausbeuten einzelner Reaktionen. Vor dem gleichen Hintergrund wurde daher auch auf eine stereoisomerenreine Aufreinigung verzichtet. Die Ausbeuten der finalen, aufgereinigten und analysenreinen Endverbindungen lagen bei durchschnittlich 10-30%. Hier könnte durch Optimierung der Synthesen und insbesondere auch der Aufreinigung bei Bedarf eine signifikante Verbesserungen erzielt werden.

3. PHARMAKOLOGISCHER TEIL

3.1 Allgemeine Angaben

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden *in vitro* bezüglich ihrer modulierenden Eigenschaften am hH₃R (H₃R(445)) in [¹²⁵I]Iodoproxyfan-Bindungsstudien getestet. Einige ausgewählte Substanzen wurden zudem *in vivo* auf ihre antagonistische Aktivität am Histamin-H₃-Rezeptor der Maus (mH₃R) getestet. Zur näheren pharmakologischen Charakterisierung einiger Hybridliganden wurden zusätzliche *In-vitro*-Untersuchungen durchgeführt. Hierzu zählten Verdrängungsstudien an den humanen Dopamin-D_{2S}- und -D₃-Rezeptoren, den humanen Dopamin-D₁- und -D₅-Rezeptoren sowie am humanen Histamin-H₁- und -H₄-Rezeptor. Zusätzlich wurden zwei Hybridliganden, die ein Thiazolidindionderivat als PPAR α / γ -Pharmakophor enthalten, in einem Luciferase-Reporter-Gen-Assay bezüglich ihrer Aktivität am PPAR α / γ -Rezeptor untersucht.

Für die Messgrößen der jeweiligen Testmodelle (Bindungsaffinitäten K_i und ED_{50} -Werte) wurden, soweit vorhanden, die entsprechenden Standardfehler SEM („standard error of the mean“) angegeben.

Alle pharmakologischen Testungen bezüglich des Histamin-H₃-Rezeptors wurden freundlicherweise von der Firma Bioprojet-Biotech in Saint Grégoire, Frankreich, durchgeführt. Die Testungen der PPAR α / γ -Rezeptoraktivitäten wurden an der Johann Wolfgang Goethe-Universität am Institut für Pharmazeutische Chemie im Arbeitskreis von Prof. Manfred Schubert-Zsilavesz freundlicherweise von Dr. Oliver Rau durchgeführt. Sämtliche weiteren Histamin- und Dopamin-Testungen wurden in unserem Arbeitskreis an der Johann Wolfgang Goethe-Universität am Institut für Pharmazeutische Chemie freundlicherweise von Tim Kottke und Lilia Weizel durchgeführt.

Eine Übersicht der in dieser Arbeit verwendeten pharmakologischen Testmodelle ist in Tabelle 3.1 dargestellt. Die genauen Versuchsbedingungen der jeweiligen Testsysteme werden in Kapitel 5.5 erläutert.

Tab. 3.1: Übersicht der verwendeten pharmakologischen Testmodelle.

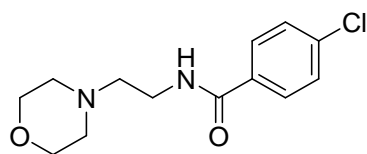
Rezeptor	Testsystem	Effekt	KenngroÙe	Literatur
HISTAMIN				
<u><i>In vitro</i></u>				
hH ₃ R	Klonierte humane Rezeptoren, stabil exprimiert in HEK293-Zellen ^b	Verdrangung von [¹²⁵ I]Iodoproxyfan	K _i	Ligneau et al. 1994, 2000 und 2007b
<u><i>In vivo</i></u>				
mH ₃ R	Kortex der Maus	Bildung von N ^ε -Methylhistamin	ED ₅₀	Garbarg et al. 1992
<u><i>In vitro</i></u>				
hH ₄ R	Membransuspension von humanen Rezeptoren, transient exprimiert in Sf9-Zellen ^c	Verdrangung von [³ H]Histamin	K _i	Schneider et al. 2009
hH ₁ R	Membransuspension von humanen Rezeptoren, stabil exprimiert in CHO-Zellen ^a	Verdrangung von [³ H]Pyrilamin	K _i	Smit et al. 1996
DOPAMIN				
hD ₁ R / hD ₅ R	Membransuspension von humanen Rezeptoren, stabil exprimiert in HEK293-Zellen ^b	Verdrangung von [³ H]SCH23390	K _i	Decker et al. 2003
hD _{2s} R / hD ₃ R	Membransuspension von humanen Rezeptoren, stabil exprimiert in CHO-Zellen ^a	Verdrangung von [³ H]Spiperon	K _i	Sasse et al. 2007
PPARα/γ	Luciferase-Reportergen-Assay in COS7-Zellen ^d	Lumineszenz durch Luciferase-Expression	EC ₅₀	Rau et al. 2006, Tanrikulu et al. 2009

^aCHO = chinese hamster ovary; ^bHEK = human embryonic kidney; ^cSf9-Zellen = *Spodoptera frugiperda* (Ovar-Zellen der Schmetterlingslarve); ^dCOS7 = CV-1 in Origin carrying SV40 genetic material (SV40 transformierte fibroblastenahnliche Affennieren-Epithelzellen)

3.2 *In-vitro*-Ergebnisse

3.2.1 Moclobemid-Derivat

Moclobemid, ein MAO-A-Hemmer, weist strukturell große Ähnlichkeit mit der Grundstruktur des Histamin-H₃-Pharmakophors auf, so dass das Moclobemid-Hybrid **17** als geeignete Modellverbindung für einen initialen Histamin-H₃-Hybridliganden erschien (Abbildung 3.1). Moclobemid wurde hier mit dem 1-(3-Phenoxypropyl)piperidin-Element überlagert, was zu einem integrierten bzw. überlappenden Hybrid führte. Im Vergleich zur Grundstruktur des Histamin-H₃-Pharmakophors wurde der Piperidinring bei **17** beibehalten, die Etherverbrückung dagegen durch das Amid der Moclobemid-Struktur ersetzt. Moclobemid selbst zeigt keine Affinität am Histamin-H₃-Rezeptor (Kathmann 1994), mit dem Hybrid **17** konnte allerdings auch nur eine moderate Bindungsaffinität am hH₃R von $K_i = 400$ nM erzielt werden. Dies lässt darauf schließen, dass der Ether ein wichtiges Strukturmerkmal für hohe Bindungsaffinitäten am Histamin-H₃-Rezeptor ist. Im Folgenden wurden daher statt integrierter Hybride solche Histamin-H₃-Hybridliganden dargestellt, in denen die beiden Pharmakophore unter Erhalt der Grundstruktur 1-(3-Phenoxypropyl)piperidin aneinander gekoppelt wurden.



Moclobemid

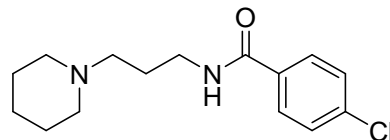
 K_i (hH₃R) > 1000 μ M**17** K_i (hH₃R) = 0,4 μ M

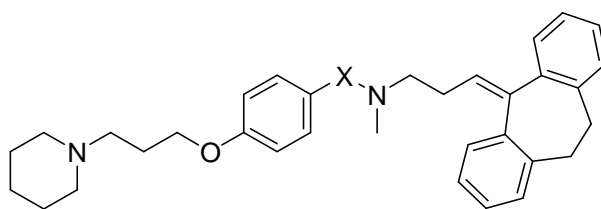
Abb. 3.1: Bindungsaffinitäten von Moclobemid und dem daraus abgeleiteten, integrierten Histamin-H₃-Hybridliganden **17**.

3.2.2 Histamin-H₃-Hybridliganden mit Neuroleptika als Strukturelement

Wie in der Einleitung bereits diskutiert (Kapitel 1.4.2), zeigten Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten in verschiedenen Studien einen therapeutischen Effekt bei Schizophrenie (Celanire et al. 2005 und 2008, Haas et al. 2008). Durch die Kombination von Neuroleptika und Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten gelang es zudem, die kognitiven Fähigkeiten zu verbessern und gleichzeitig die Antipsychotika-induzierten Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Somnolenz zu reduzieren (Raga et al. 2006).

Vor diesem Hintergrund wurden in dieser Arbeit daher Histamin-H₃-Hybridliganden durch Dopamin-D₂-antagonistische Pharmakophorerweiterung des Histamin-H₃-Pharmakophors dargestellt. Angelehnt an die Hybridtheorie (Kapitel 1.5) wurde dafür die Grundstruktur 1-(3-Phenoxypropyl)piperidin an verschiedene bekannte Neuroleptika (siehe Abbildung 2.1) gekoppelt. Die Ergebnisse der pharmakologischen Testung dieser Verbindungen werden im Folgenden erläutert (von Coburg et al. 2009, Sander et al. 2009a).

Tab. 3.2: Bindungsaffinitäten der Amitriptylin- bzw. Nortriptylin-Derivate **19-21** am hH₃R.

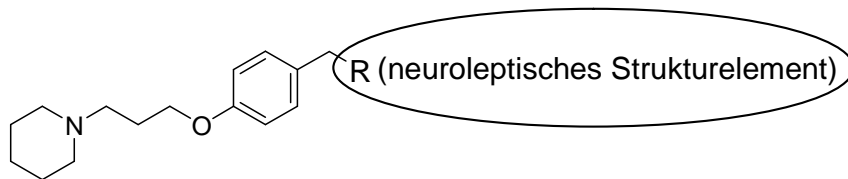


Nr.	X	K_i (hH ₃ R) [nM]	$\bar{X} \pm \text{SEM}$
19		4,90 ±2,6	
20		3,50 ±1,9	
21	CH ₂	0,25	

Zunächst wurde das Neuroleptikum Amitriptylin gewählt, um erste Erkenntnisse darüber zu bekommen, inwiefern sich eine Kopplung mittels Bildung einer Amid- oder Aminbindung auf das Bindungsverhalten am Histamin-H₃-Rezeptor auswirkt. Die Ergebnisse der entsprechenden Verbindungen sind in Tabelle 3.2 dargestellt. Während das Neuroleptikum Amitriptylin selbst keine Affinität am Histamin-H₃-Rezeptor zeigt (K_i (hH₃R) > 1000 nM), wurden bei den beiden Amiden **19** und **20** durch Einführen des antagonistischen Histamin-H₃-Pharmakophors Affinitäten im niedrigen nanomolaren Bereich von K_i (hH₃R) = 4,40 bzw. 3,50 nM erzielt. Eine Erhöhung der Basizität bzw. der Ersatz des Amids durch ein Amin bei Verbindung **21** führte erwartungsgemäß zu einer Verbesserung, die sich in einer 10-fachen Affinitätssteigerung in den subnanomolaren Bereich äußerte. Wie bereits erläutert (Kapitel 1.3.1 und 1.3.4), kann die Einführung eines zweiten basischenamins in dieser Position zu einer großen Affinitätssteigerung führen, was anhand der erzielten Ergebnisse auch für die hier untersuchte Strukturklasse bestätigt werden kann. Interessant ist bei den Hybridliganden **19-21**, dass selbst das stark raumerfüllende angekoppelte Amitriptylin- bzw. Nortriptylin-Strukturelement vom Histamin-H₃-Rezeptor toleriert wird und zu sehr guten Bindungsaffinitäten führte. Die Größe des „Nicht“-H₃-Pharmakophors im rechten Bereich der Hybride scheint daher in Bezug auf die Bindungsaffinitäten am Histamin-H₃-Rezeptor vorteilhaft zu sein.

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde die Grundstruktur des Histamin-H₃-Pharmakophors mittels Verknüpfung über eine Aminogruppe mit weiteren neuroleptischen Strukturelementen zu den Histamin-H₃-Hybridliganden **22-25** gekoppelt und am Histamin-H₃-Rezeptor getestet (Tabelle 3.3). Zum Vergleich wurden ebenso die entsprechenden Neuroleptika auf ihre Bindungsaffinität am hH₃R untersucht. Keines der verwendeten Neuroleptika besitzt ungekoppelt eine Affinität am Histamin-H₃-Rezeptor. Einzige Ausnahme bildet diesbezüglich das atypische Neuroleptikum Clozapin, von welchem schwache Bindungsaffinitäten am Histamin-H₃-Rezeptor der Ratte mit K_i (rH₃R) = 0,708 μ M (Kathmann et al. 1994) und der Maus mit K_i (mH₃R) = 0,6 μ M (Morisset et al. 1999) bekannt sind. Clozapin war daher als zusätzliches Histamin-H₃-Strukturelement von besonderer Bedeutung.

Tab. 3.3: Bindungsaffinitäten der verwendeten Neuroleptika und Histamin-H₃-Hybridliganden **22-25** am hH₃R.



Nr.	R	K_i (hH ₃ R) [nM] $\bar{x} \pm \text{SEM}$
Chlorpromazin		> 1000
22		1,21 ±0,04
Chlorprothixen		> 1000
23		1,54
Maprotilin		> 1000
24		0,36
Clozapin		> 1000*
25		3,27

* K_i (rH₃R) = 0,708 μ M (Kathmann et al. 1994); K_i (mH₃R) = 0,6 μ M (Morisset et al. 1999)

Im Gegensatz zu den reinen Neuroleptika konnte bei den Hybridliganden **22-25** durch Aminverbrückung erneut eine Bindungsaffinität am Histamin-H₃-Rezeptor im nanomolaren und subnanomolaren Bereich zwischen 0,36 und 3,27 nM erzielt werden. Das Maprotilin-Derivat **24** weist dabei die höchste Affinität auf. Wie bei den das Nortriptylin-Strukturelement enthaltenen Hybridliganden **19-21** zeigt sich auch bei diesen Neuroleptika-Derivaten die Flexibilität der rechten Bindungstasche des Histamin-H₃-Rezeptors. Die gekoppelten Neuroleptika sind wie Nortriptylin große und raumerfüllende Substanzen, die in Kombination mit dem Histamin-H₃-Pharmakophor zu Hybridliganden mit sehr guten Bindungsaffinitäten am Histamin-H₃-Rezeptor führten.

Um eine Erweiterung der Linkerelemente zwischen den verschiedenen Pharmakophoren zu erzielen, wurden neben den Amiden und Aminen auch Verbindungen mit einer Sauerstoff-haltigen Verknüpfung getestet. Als geeignete Funktionalitäten boten sich dazu Keton- und Estergruppen an, was durch die Synthese des Melperon-Derivats **26** und des Fluphenazin-Derivats **27** umgesetzt wurde (Abbildung 3.2). Für das Melperon-Hybrid **26** wurde eine Bindungsaffinität von 0,69 nM bestimmt. Der Ester **27** zeigte eine Bindungsaffinität im pikomolaren Bereich (K_i (hH₃R) = 42 pM), während der reine Arzneistoff Fluphenazin keinerlei Bindungsaffinität am Histamin-H₃-Rezeptor zeigte (K_i (hH₃R) > 1000 nM). Damit konnte im Vergleich zum Hybrid **26** und auch zu den bereits hochaffinen Benzylaminen **21-25** eine weitere Affinitätssteigerung um ein bzw. zwei Zehnerpotenzen erreicht werden. Es stellte sich aber die Frage, warum der Ester **27** zu einer solchen Verbesserung der Bindungsaffinität führte.

Im Gegensatz zu den zuvor dargestellten Neuroleptika-Derivaten, bei denen die Verknüpfung über eine Benzylaminfunktion erfolgte (**21-25**), befindet sich beim Keton **26** und Ester **27** die zweite basische Gruppe nicht mehr in unmittelbarer Nachbarschaft zum Aromaten. Stattdessen ist das Keton **26** über einen Butanoyl-Spacer und der Ester **27** über einen Ethylester mit dem Aromaten verlinkt. Bei diesen beiden Verbindungen scheinen die Abstände des zweiten basischenamins zum Aromaten dem des Piperidin-Stickstoffs zum Aromaten zu ähneln.

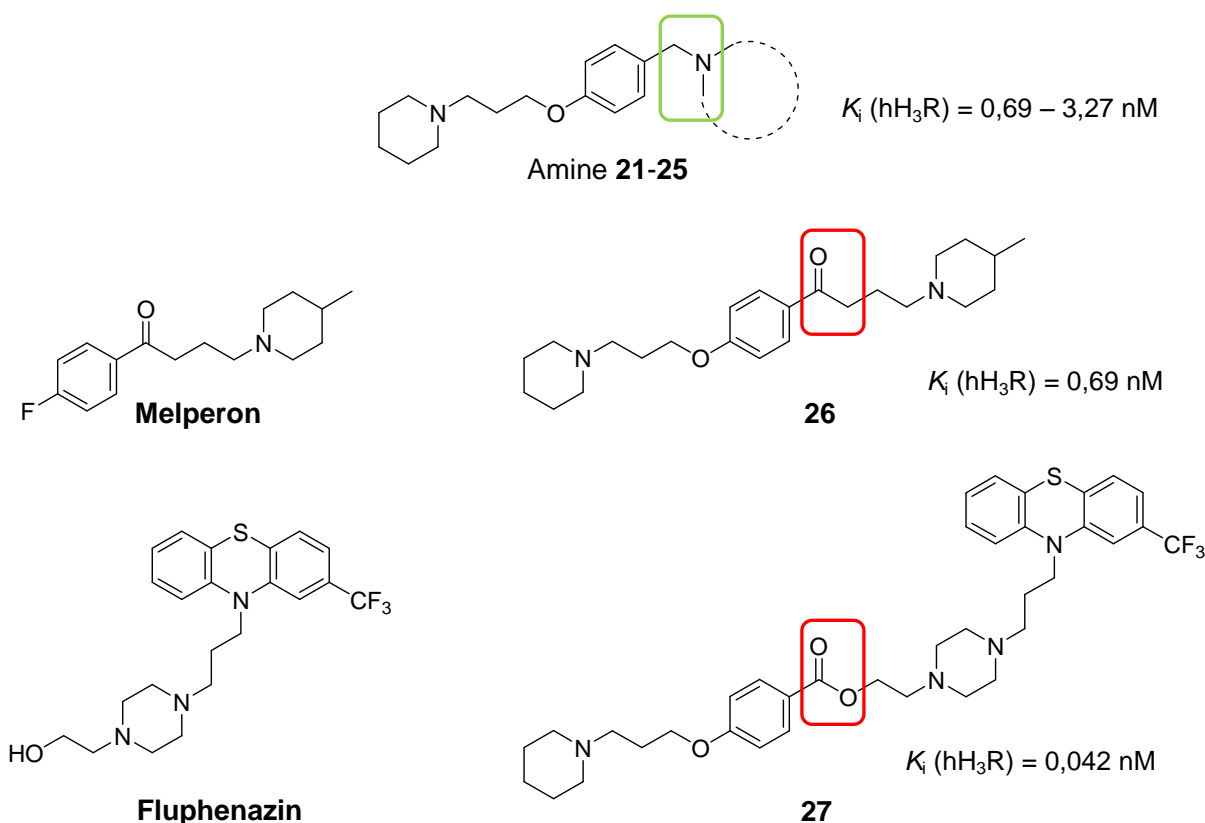


Abb. 3.2: Bindungsaffinitäten der Amine **21-25** im Vergleich zu denen des Carbonyls **26** und des Esters **27** am hH₃R.

Zur genaueren Überprüfung wurden die Strukturen mit der PyMOL-Software vermessen (Abbildung 3.3). Um die Abstände zwischen dem zentralen Aromaten und den jeweiligen basischen Zentren bei **26** und **27** mit denen der anderen Benzylamine **21-25** vergleichen zu können, wurde das Dipiperidin JNJ-5207852 als Vergleichsstruktur herangezogen. Die in Abbildung 3.3 dargestellten dreidimensionalen Strukturen des Fluphenazin-Derivats **27**, Melperon-Derivats **26** und JNJ-5207852 wurden für die Abstandsmessung mit PyMOL zuvor mit Hilfe von ChemDraw 3D Ultra 8.0 nach der MOPAC-Methode Energie optimiert. Es sollte allerdings beachtet werden, dass die in Abbildung 3.3 dargestellten Ergebnisse kritisch zu betrachten sind, da die Energieoptimierungen der Strukturen in gewisser Hinsicht spekulativ sind und andere Modelle sicherlich zu abweichenden Ergebnissen führen können. Da die entsprechenden Strukturen aber alle der gleichen Methode unterzogen wurden, sind die Ergebnisse für einen ersten Vergleich durchaus geeignet.

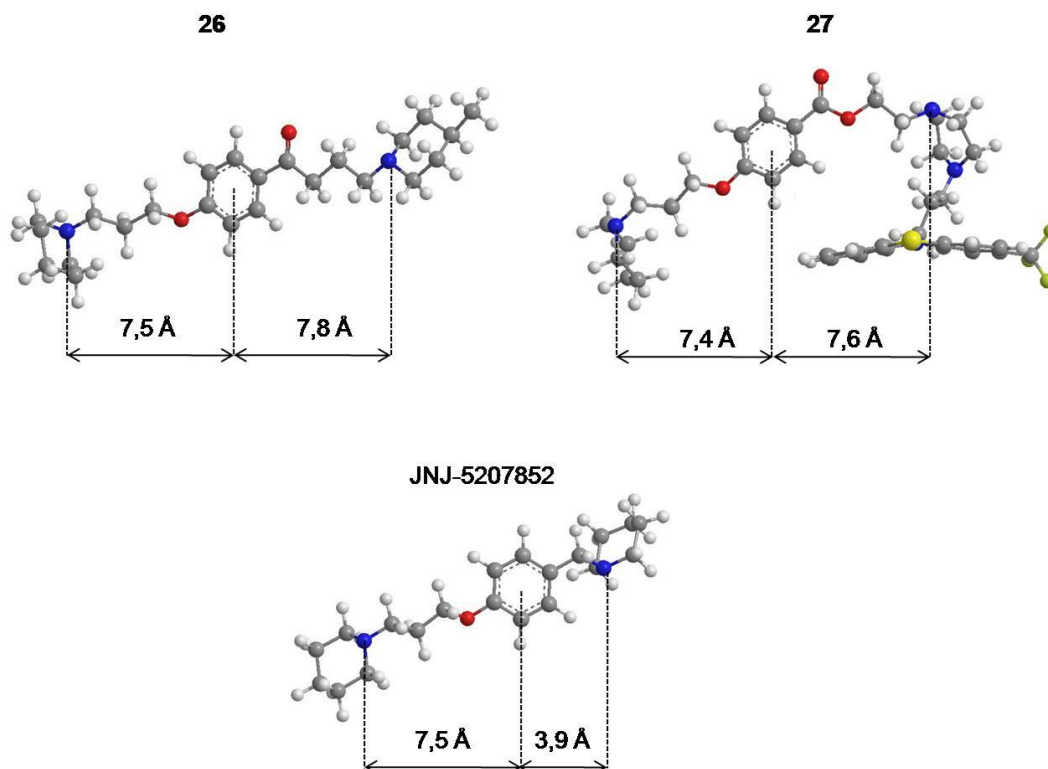


Abb. 3.3: Dreidimensionale, nach MOPAC Energie-minimierte Strukturen (ChemDraw 3D Ultra 8.0) und Abstandsmessung (PyMOL) des Melperon-Derivats **26**, Fluphenazin-Derivats **27** und JNJ-5207852.

Die Vermessung zeigte, dass der Piperidin-Stickstoff innerhalb des Histamin-Pharmakophors bei allen drei Strukturen einen nahezu gleichen Abstand von 7,5 Å (Keton **26** und JNJ-5207852) bzw. von 7,4 Å (Ester **27**) zum Aromaten besitzt ($1 \text{ \AA} \approx 10^{-10} \text{ m}$). Ein ähnlicher Abstand lässt sich bei den Carbonylen auch zwischen dem zweiten basischen Amin und dem aromatischen Kern im rechten Bereich der Hybridliganden finden (**26**: 7,8 Å bzw. **27**: 7,6 Å). Im Vergleich dazu beträgt der Abstand des Benzylamins zum Aromaten bei JNJ-5207852 nur 3,9 Å, ist also deutlich kürzer. Damit konnte die Vermutung, dass der Abstand des zweiten basischenamins zum zentralen Aromaten bei **26** und **27** dem des Piperidin-Stickstoffs zum Aromaten stark ähnelt, mit diesem Modell bestätigt werden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es sich im rechten Bereich der Carbonyle **26** und **27** um eine Nachahmung der Grundstruktur des Histamin- H_3 -Pharmakophors 1-(3-Phenoxypropyl)piperidins oder anders ausgedrückt, um ein wiederholtes

Grundstrukturmotiv handelt. Da beide Carbonyl-Derivate sehr ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Abstände lieferten, reicht dies allerdings nicht als Erklärung für die besonders hohe Bindungsaffinität des Esters **27** von K_i (hH₃R) = 0,042 nM aus. Hier könnten sterische Effekte eine zusätzliche Erklärung liefern. Wie in Abbildung 3.3 zu sehen, besitzt der Ester **27** im rechten Bereich einen sehr großen lipophilen Rest, der „senkrecht abknicken“ kann. Dadurch könnten im Gegensatz zu den anderen untersuchten SSRI-Hybriden zusätzliche Wechselwirkungen innerhalb der Bindungstasche des Rezeptors zustande kommen.

Um weitere Einblicke in das pharmakologische Profil der Hybridverbindungen **19-25** und **27** zu erhalten, wurden die Substanzen auch am humanen Histamin-H₁-Rezeptor (hH₁R) und an den relevanten Dopamin-hD₁-, -hD₅- sowie -hD_{2S}- und -hD₃-Rezeptoren getestet. Die Ergebnisse der Bindungsassays sind in Tabelle 3.4 dargestellt.

Bei den Amiden **19** und **20** führte das Einbringen des Histamin-H₃-Pharmakophors im Vergleich zum reinen Neuroleptikum Amitriptylin zwar zu einer Bindungsaffinität am Histamin-H₃-Rezeptor von K_i (hH₃R) = 3,5 bzw. 4,9 nM, dabei kam es aber zu einem nahezu vollständigen Verlust der Dopamin-D₂-Rezeptoraffinität. Gleichzeitig wurde eine starke Minderung der Bindungsaffinitäten am Histamin-H₁-Rezeptor (K_i (hH₁R): 1,12 nM *versus* 559 bzw. 686 nM) bzw. ein nahezu vollständiger Verlust an den Dopamin-D₁- und -D₅-Rezeptoren beobachtet. Die Bindungsaffinität am Dopamin-D₃-Rezeptor blieb ähnlich und zeigte nur eine leichte Minderung (Rezeptor (K_i (hD₃R): 206 nM *versus* 243 bzw. 326 nM).

Durch den Austausch der Amid- gegen eine Aminfunktionalität bei Verbindung **21** konnte dagegen eine im Vergleich zu ungekoppelten Amitriptylin leicht gesteigerte Bindungsaffinität an den Dopamin-D₂- und -D₃-Rezeptoren (K_i (hD₃R) = 67 nM; K_i (hD₂R) = 101 nM) sowie eine hohe Affinität am Histamin-H₃-Rezeptor im subnanomolaren Bereich (K_i (hH₃R) = 0,025 nM) erzielt werden. Parallel wurden die Bindungsaffinitäten am Dopamin-D₁- und am -D₅-Rezeptor vermindert.

Beim Ester **27** und den Aminen **22-25** wurden im Vergleich zu den ursprünglichen antipsychotischen Bindungsprofilen veränderte, aber noch moderate Affinitäten am D₂- und D₃-Rezeptor gefunden (K_i (hD₂R): 41-285 nM; K_i (hD₃R): 15-285 nM).

Tab. 3.4: Pharmakologisches Bindungsprofil der verwendeten Neuroleptika und den entsprechenden Hybridliganden **19-27** an den humanen Histamin-H₁- und -H₃-Rezeptoren sowie an den ausgewählten humanen Dopamin-Rezeptorsubtypen D₂/D₃ und D₁/D₅ (Zur besseren Übersicht wurden innerhalb der Tabelle die Targets grün, die „Non-Targets“ rot markiert und die „ungewissen“ Targets grau markiert).

Verbindung	K_i [nM] $\bar{x} \pm \text{SEM}$					
	hH ₃ R ^a	hH ₁ R ^b	hD ₂ R ^c	hD ₃ R ^c	hD ₁ R ^d	hD ₅ R ^d
Amitriptylin	>1000	1,12 ±0,21	196 ±40	206	89 ±31	170 ±49
19	4,90 ±2,6	559 ±40	904 ±185	326 ±84	879 ±69	>1000
20	3,50 ±1,9	686 ±144	>1000	243 ±70	>1000	>1000
21	0,25	79 ±9	101 ±49	67 ±9	305 ±49	273
Chlorpromazin	>1000	4,25 ±0,23	4,06 ±0,16	6,90 ±1,18	96 ±7	172 ±43
22	1,21 ±0,04	205 ±4	41 ±17	50 ±19	232 ±74	153 ±36
Chlorprothixen	>1000	3,75 ±0,16	2,96 ±1,73	4,56 ±0,77	18 ±12	9 ±2,68
23	1,54	295	52 ±5	50 ±13	248 ±101	297 ±6
Maprotilin	>1000	1,67	665 ±197	504 ±282	402 ±62	429 ±199
24	0,36	40 ±16	146 ±33	149 ±27	203 ±68	265 ±28
Clozapin	>1000	2,38 ±0,40	83 ±6	295 ±159	89 ±67	198 ±41
25	3,27	190 ±17	285	223	866 ±470	921 ±171
Fluphenazin	>1000	40	1,44 ±0,52	3,21 ±1,81	179	21 ±6
27	0,042	390 ±57	47	15	203 ±83	265 ±28

^aLigneau et al. 1994, 2000 und 2004; ^bSmit et al. 1996; ^cSasse et al. 2007; ^dDecker et al. 2003

Sowohl das Amitriptylin-Derivat **21** als auch das Maprotilin-Derivat **24** zeigen eine im Vergleich zum ursprünglichen Arzneistoff verbesserte Bindungsaffinität am Dopamin-D₂- und -D₃-Rezeptor (K_i (hD₂R / hD₃R): 146 nM versus 665 nM / 149 nM versus 504 nM), während das Clozapin-Derivat **25** eine deutlich verminderte

Dopamin-D₂- und leicht verbesserte Dopamin-D₃-Rezeptoraffinität aufweist (K_i (hD₂R): 83 nM *versus* 285 nM; K_i (hD₃R): 295 nM *versus* 223 nM)). Die anderen Hybride dieser Testserie besitzen eine im Vergleich zum Arzneistoff verminderte Dopamin-D₂- und -D₃-Rezeptoraffinität.

Die Effekte der Amine **22-25** und des Esters **27** an den D₁-ähnlichen Rezeptoren sind unterschiedlich ausgeprägt, zeigen aber tendenziell eine verminderte Bindungsaffinität im Vergleich zum ursprünglichen Arzneistoff. Nur das Chlorpromazin-Hybrid **22** bzw. das Maprotilin-Hybrid **24** zeigen am Dopamin-D₅- bzw. am -D₁- und -D₅-Rezeptor eine gesteigerte Bindungsaffinität. Die potenziellen Effekte dieser veränderten Bindungsprofile sind allerdings noch unklar.

In Bezug auf den Histamin-H₁-Rezeptor zeigen die Amine **21-25** eine um den Faktor 10-600 reduzierte Affinität. Eine stark verminderte Histamin-H₁-Bindungsaffinität konnte auch beim Ester **27** beobachtet werden, die um den Faktor 100 reduziert war (K_i (hH₁R) = 40 nM). Da der Histamin-H₁-Rezeptor bei der antipsychotischen Therapie wahrscheinlich für Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Sedierung verantwortlich ist, scheint durch die Erweiterung der Neuroleptika mit einem zusätzlichen Histamin-H₃-aktiven Element eine Reduktion der klassischen Nebenwirkungen wahrscheinlich.

Da das atypische Neuroleptikum Clozapin als partieller Histamin-H₄-Rezeptorantagonist bekannt ist (Nguyen et al. 2001, Connelly et al. 2009), wurden Clozapin sowie die analoge Hybridverbindung **25** auch auf ihre Bindungsaffinitäten am Histamin-H₄-Rezeptor getestet (nicht in Tabelle 3.4 dargestellt). Während Clozapin eine mittlere Affinität von K_i (hH₄R) = 326 nM aufwies, war **25** durch Erweiterung mit dem Histamin-H₃-Pharmakophor inaktiv (K_i (hH₄R) = > 10000 nM).

3.2.3 Histamin-H₃-Hybridliganden mit SSRI als Strukturelement

Wie bereits in der Einleitung (Kapitel 1.4.6) erläutert, ist die Therapie mit Antidepressiva mit verschiedenen Schwierigkeiten verbunden. Zwar konnten SSRI die Nebenwirkungen der klassischer Antidepressiva mindern, der zeitlich verzögerte Wirkungseintritt stellt aber immer noch ein Problem für die Patienten dar. Eine

Strategie zur Verbesserung des Wirkungseintritts von SSRI liegt in der Erweiterung ihres pharmakologischen Profils.

Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten zeigten in verschiedenen Tiermodellen eine Verbesserung von Kognition und erhöhten die Wachsamkeit (Witkin und Nelson 2004, Monti et al. 1991) ohne eine ungewollte lokomotorische Aktivitätssteigerung zu induzieren (Barbier et al 2004), weshalb sie nützlich für eine depressive Therapie zu sein scheinen. Insbesondere stellen hier duale Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten, die gleichzeitig auch als SSRI fungieren, einen vielversprechenden Ansatz für eine neue Klasse antidepressiver Arzneistoffe mit verbessertem Wirkprofil dar. Johnson & Johnson entwickelte bereits eine Reihe solcher multiplen Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten, deren Daten parallel zu dieser Arbeit veröffentlicht wurden (Keith et al. 2007a-c, Letavic et al. 2007a und 2007b, Ly et al. 2008, Barbier et al. 2007). Beispiele dafür sind die Verbindung JNJ-28583867 (Abbildung 3.4) und die Fluoxetin-Derivate **A-C** (Abbildung 3.5) die im Folgenden in Zusammenhang mit den eigenen Ergebnissen diskutiert werden.

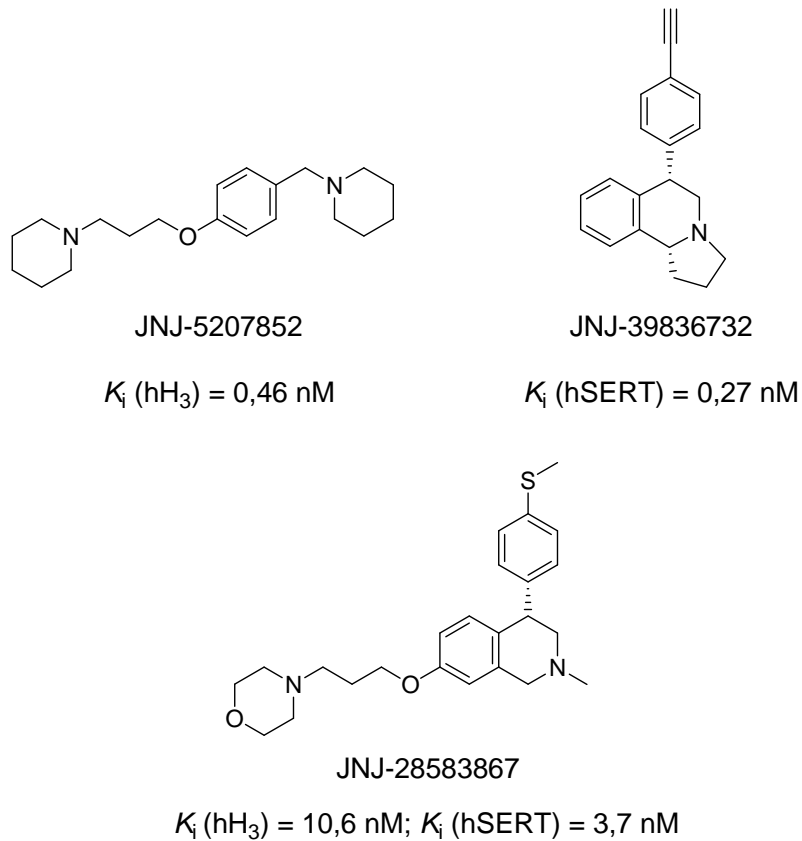
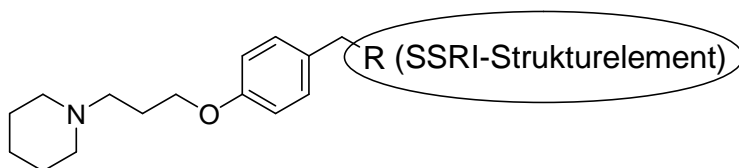


Abb. 3.4: Struktur und Bindungsaffinitäten von JNJ-28583867 am hH₃R und am humanen Serotonin-Transporter hSERT (Letavic et al. 2007a).

Das 4-Aryltetrahydroisochinolin JNJ-28583867 ist ein dualer Histamin-H₃-Rezeptorantagonist (K_i (hH₃) = 10,6 nM) und SSRI, der den humanen Serotonin-Transporter (hSERT) mit K_i (hSERT) = 3,7 nM hemmt. Neben den hohen Bindungsaffinitäten zeigt JNJ-28583867 einen wachsamkeitsfördernden Effekt und gute orale Wirksamkeit in einem Verhaltensmodell für Depression („Tail-Suspension-Test“ bei Mäusen). Die Strukturentwicklung und Optimierung von JNJ-28583867 erfolgte durch Überlappung des Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten JNJ-5207852 (siehe auch Kapitel 1.3.1) mit dem SSRI JNJ-39836732 (Abbildung 3.4). In dieser Arbeit wurden dagegen solche Histamin-H₃-Hybridliganden entwickelt, bei denen verschiedene SSRI über eine Benzylamin-Funktionalität mit dem Histamin-H₃-Pharmakophor 1-(3-Phenoxypropyl)piperidin verbunden wurden, um so aneinandergeschaltete SSRI-Derivate mit hoher Histamin-H₃-Rezeptoraffinität und damit einem potenziell verbesserten pharmakologischen Profil in Bezug auf die antidepressive Wirkung zu erhalten. Die Ergebnisse der pharmakologischen Testung sind in Tabelle 3.5 dargestellt.

Die SSRI-Derivate **28-30** zeigen hohe Bindungsaffinitäten am Histamin-H₃-Rezeptor im nano- und subnanomolaren Bereich. Verbindung **29**, ein Fluoxetin-Derivat, weist dabei die höchste Bindungsaffinität von K_i (hH₃R) = 0,128 nM auf. Die Ergebnisse zeigen, dass durch den additiven Ansatz hochaffine Histamin-H₃-Hybridliganden mit zusätzlichem SSRI-Pharmakophor entwickelt werden können. Die erzielten Bindungsaffinitäten der Hybridliganden **28-30** konnten sogar die von JNJ-28583867 entsprechend erreichte Affinität um 1-2 Zehnerpotenzen bis in den subnanomolaren Konzentrationsbereich verbessern. Um allerdings nähere Aussagen über die vollständige Potenz dieser Verbindungen machen zu können, müssen noch weitere pharmakologische Testungen gemacht werden. So stehen insbesondere bei den Histamin-H₃-Hybridliganden **28-30** noch Testungen am Serotonin-Transporter aus, die bisher aufgrund fehlender Testmöglichkeiten und Kooperationspartner nicht durchgeführt werden konnten.

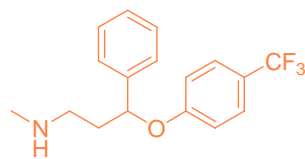
Tab. 3.5: Bindungsaffinitäten der Hybridliganden **28-30** am hH₃R.



Verbindung	R	K_i (hH ₃ R) $\bar{x} \pm \text{SEM}$	[nM]
28		1,37	
29		0,128 ±0,038	
30		0,389	

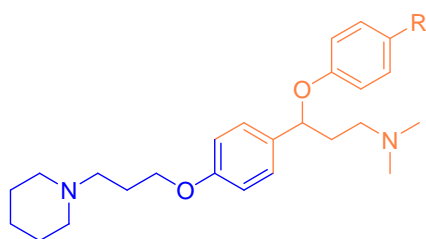
Das Fluoxetin-Derivat **29** hat große Ähnlichkeit mit den bereits erwähnten Fluoxetin-Derivaten **A-C** (Abbildung 3.5) von Johnson & Johnson (Stocking et al. 2007). Wie bei JNJ-28583867 wurde auch hier der integrative Hybridansatz genutzt und die unterschiedlichen Pharmakophore durch verschiedenartige Überlappungen zu den entsprechendn Hybridliganden **A-C** gekoppelt. Bei allen drei Verbindungen **A-C** ist der Phenylring des Histamin-H₃-Pharmakophors gleichermaßen auch Bestandteil des Fluoxetin-Strukurelements. Die Überlappung der beiden Pharmakophore wurde an beiden aromatischen Ringen von Fluoxetin durchgeführt, weshalb beim Hybrid **C** die Trifluormethylen-Gruppe von Fluoxetin fehlt. Zum Vergleich wurde bei der

Überlappung über den anderen Phenylring (Hybride **A** und **B**) ebenfalls die Trifluormethylen-Gruppe von Fluoxetin entfernt (Derivat **A**).



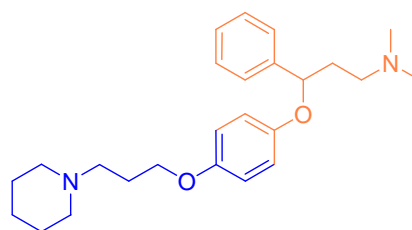
Fluoxetin

$K_i(\text{hH}_3\text{R}) > 1000 \text{ nM}$



A R = H $K_i(\text{hH}_3\text{R}) = 0,6 \text{ nM}$

B R = CF₃ $K_i(\text{hH}_3\text{R}) = 2,7 \text{ nM}$



C $K_i(\text{hH}_3\text{R}) = 1,0 \text{ nM}$

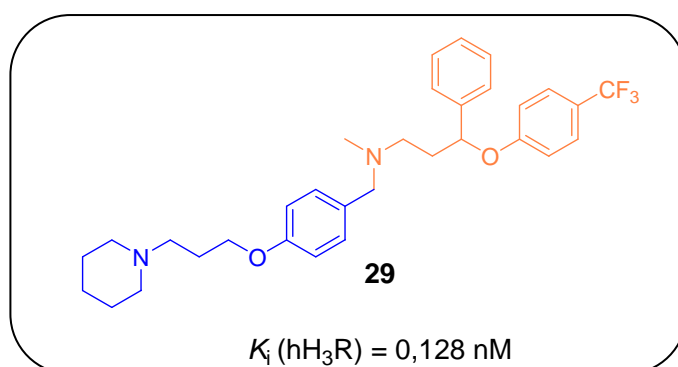


Abb. 3.5: Bindungsaffinitäten der Fluoxetin-Derivate **A-C** (Stocking et al. 2007) und **29** am hH₃R.

Die *In-vitro*-Testungen zeigten, dass Fluoxetin selbst keine Affinität am Histamin-H₃-Rezeptor besitzt (Stocking et al. 2007), während die drei Fluoxetin-Derivate **A-C** sehr gute Bindungsaffinitäten im niedrigen nanomolaren bzw. subnanomolaren Bereich von $K_i(\text{hH}_3) = 0,6\text{-}2,7 \text{ nM}$ aufweisen (Abbildung 3.5). Im Vergleich dazu konnte durch additives Koppeln der Pharmakophore beim Fluoxetin-Derivat **29** die sehr gute Bindungsaffinität von Hybrid **A** nochmals von 0,6 nM auf 0,128 nM verbessert werden. Wie bereits erläutert (siehe Kapitel 1.3.4), wirkt sich ein zweites basisches Amin in Benzylstellung für eine Wechselwirkung mit der Aminosäure Glu206 in der 5. intrazellulären Schleife des Rezeptors günstig auf die

Bindungsaffinitäten aus. Durch die beiden zusätzlichen aromatischen Ringe im rechten Molekülbereich des Fluoxetin-Derivats **29** könnten zudem weitere lipophile Wechselwirkungen mit dem Rezeptor, wie mit Trp371 oder Tyr115 stattfinden.

3.2.4 Weitere Histamin-H₃-Hybridliganden

3.2.4.1 Adamantyl- und Tropan-Derivate

Adamantan-Derivate werden bereits seit einigen Jahren zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen eingesetzt. Die bekanntesten Vertreter sind Amantadin (1-Amino-adamantan) und Memantin (3,5-Dimethyl-adamantan-1-ylamin) der Firma Merz, beides nichtkompetitive Antagonisten des NMDA-Rezeptors (Abbildung 3.6). Die Substanzen werden bereits zur Behandlung von Morbus Parkinson eingesetzt, darüber hinaus ist Memantin als Antidementivum seit einigen Jahren auch zur Behandlung von moderater bis schwerer Alzheimer Demenz zugelassen (Orgogozo et al. 2002, Reisberg et al. 2003). Amantadin ist eine dopaminerge, noradrenerge und serotonerge Substanz mit neuroprotektiven Eigenschaften (Skolimowski et al. 2003), zusätzlich gibt es verschiedene Ansätze, das pharmakologische Profil zu erweitern. So wurde von Adamantyl-Derivaten mit antidepressiven Eigenschaften berichtet (Makovec et al. 2005) und auch von solchen, die als hochaffine Histamin-H₃-Rezeptorliganden fungieren und potenzielle Arzneistoffe zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen darstellen (Kalindjian et al. 2005).

Auch Tropane zeigen eine Vielzahl interessanter pharmakologischer Wirkungen. Das Grundgerüst Tropan, das 3-Hydroxyderivat Tropin (Tropanol) und das Tropan-Alkaloid Kokain, welches insbesondere als Rauschdroge bekannt wurde, sind in Abbildung 3.6 dargestellt. Tropan-Derivate fungieren als Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (Kuhar et al. 2005, Peters et al. 2004) für Noradrenalin, Serotonin und Dopamin und werden diesbezüglich auch als potenzielle Arzneistoffe für diverse ZNS-Erkrankungen, wie z. B. Demenz oder Depression, näher untersucht. Boehringer Ingelheim International GmbH patentierte in den letzten Jahren verschiedene Tropanderivate als Neuroprotektiva in der Therapie von Alzheimer und Parkinson (Bornemann et al. 2007). Zusätzlich konnte auch gezeigt werden, dass Tropane die Bildung von β -Amyloiden inhibieren, was einen weiteren

Ansatzpunkt für die Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer bietet (Bornemann et al. 2005).

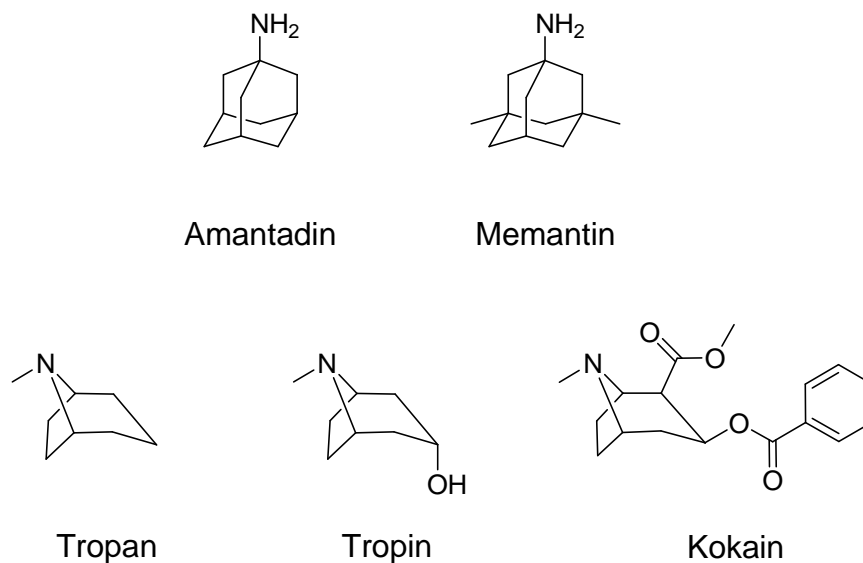
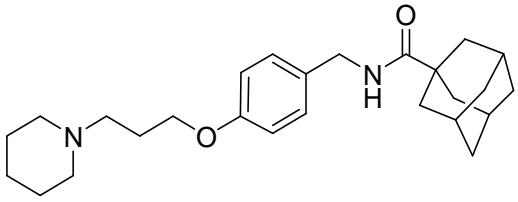
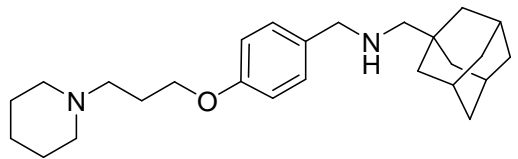
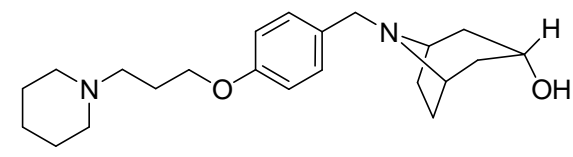


Abb. 3.6: Strukturen bekannter Adamantyl- und Tropan-Derivate.

Die Ergebnisse der pharmakologischen Testung der in dieser Arbeit synthetisierten Adamantyl- und Tropan-Derivate sind in Tabelle 3.6 dargestellt. Das Adamantylamid **32** zeigte im Vergleich zum analogen Amin-Derivat **33** deutlich schlechtere Bindungsaffinität am Histamin-H₃-Rezeptor (K_i (hH₃R) = 70,9 nM). Dagegen zeigen beide Amine, sowohl das Adamantylamin **33** als auch das Tropan-Derivat **34** sehr gute Bindungsaffinitäten im subnanomolaren Bereich von K_i (hH₃R) = 0,38 bzw. 0,89 nM. Hier wird erneut deutlich, dass dibasische Strukturen generell gute Bindungsaffinitäten am Histamin-H₃-Rezeptor liefern. Zwar können die Strukturen und damit die Bindungsaffinitäten der untersuchten Tropan- und Adamantyl-Derivate **33** und **34** nicht direkt miteinander verglichen werden, bestätigen aber, dass auch Diamine mit aliphatischen, stark lipophilen und raumerfüllenden Strukturelementen im rechten Molekülbereich des Histamin-H₃-Rezeptors toleriert werden und zu hochaffinen Histamin-H₃-Hybridliganden führen. Eventuell könnte die primäre Hydroxylgruppe im Tropan-Derivat **34** zu einer kürzeren Halbwertszeit und besserer oraler Bioverfügbarkeit führen und so von Vorteil sein, was allerdings noch zu klären bleibt.

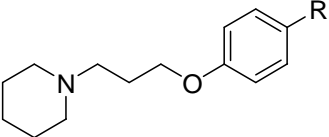
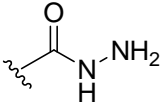
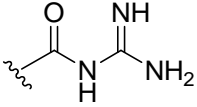
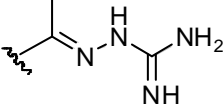
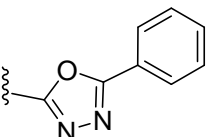
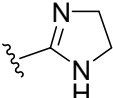
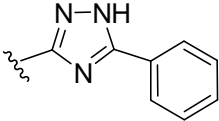
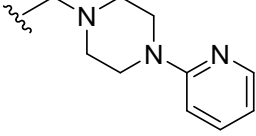
Tab. 3.6: Bindungsaffinitäten der Hybridliganden **32-34** am hH₃R.

Verbindung	Struktur	K _i (hH ₃) [nM]
32		70,9
33		0,38
34		0,89

3.2.4.2 Imidazolin- und Guanidin-Derivate

Substituierte Guanidine sind unter anderem als Histamin-H₂- (Ghorai 2005, Ghorai et al. 2008) und -H₄-Rezeptoragonisten bekannt (Lim et al. 2006, Igel et al. 2009). Darüberhinaus fungieren sie auch als Inhibitoren der β -Sekretase, was sie zu interessanten Substanzen bei der Therapie von neurologischen Erkrankungen macht. Dazu gehören insbesondere solche, die mit einer β -Amyloid-Produktion einhergehen, wie z. B. Alzheimer (Cole et al. 2006, Gerritz et al. 2006). In den letzten Jahren wurden die neuroprotektiven Eigenschaften (substituierter) Imidazoline und Guanidine näher untersucht (Kirk et al. 1994, Olmos et al. 1999, Milhaud et al. 2000, Padmanabhan 2001). Der genaue Wirkmechanismus ist noch ungeklärt, liegt aber in einer nichtkompetitiven Inhibierung des NMDA-Kanal-Rezeptors begründet (Milhaud et al. 2000, Zhu et al. 2006). Interessanterweise zeigte Abbott auch Guanidin-Derivate, die als 5-HT₅-Rezeptorliganden fungieren, wodurch sich der potenzielle Einsatz zur Behandlung neurodegenerativer und neuropsychiatrischer Erkrankungen ergibt (Netz et al. 2005).

Tab. 3.7: Bindungsaffinitäten der Hybridliganden **35-37**, **39-41** sowie **43** am hH₃R.

Nr.	R	K _i hH ₃ R [nM]
		
35		142,00
36		10,87
37		1,53
39		28,76
40		7,39
41		18,70
43		4,12

Die Kombination aus Histamin-H₃-Rezeptorliganden und zusätzlichen neuroprotektiven Eigenschaften könnte hier einen verbesserten therapeutischen Effekt bewirken, weshalb der Einbau von Guanidin- und Amidin-Derivaten im rechten Teil der Histamin-H₃-Rezeptorliganden vielversprechend scheint. Tabelle 3.7 zeigt die Ergebnisse der pharmakologischen Testung der in dieser Serie

synthetisierten Derivate **35-41**. Betrachtet man zunächst das Hydrazid **35** sowie die beiden offenkettigen Guanidin-Derivate **36** und **37**, stellt man fest, dass sich die Bindungsaffinitäten am Histamin-H₃-Rezeptor mit steigender Basizität verbessern. Während das Hydrazid **35** nur eine mäßige Affinität von 142 nM besitzt, verbesserte sich die Affinität durch die Anlagerung einer weiteren Aminomethylfunktionalität im Acylguanidin **36** bereits um eine gute Zehnerpotenz auf 10,87 nM. Durch den Austausch der Acylgruppe gegen eine Ethanimin-Gruppe im Aminoguanidin **37**, konnte die Affinität nochmals um den Faktor 10 in den niedrigen nanomolaren Bereich auf 1,53 nM gesteigert werden.

Bei den zyklischen Verbindungen **39-41** zeigt das 1,3,4-Oxadiazol **39** die geringste Affinität von 28,76 nM. Der Austausch von Sauerstoff gegen Stickstoff in dem 1,2,4-Triazol **41** erzielte bereits eine leichte Verbesserung auf 18,70 nM. Wie bei den offenkettigen Derivaten wurde auch hier durch eine Erhöhung der Basizität beim Imidazolin **40** und beim Pyridin-2-ylpiperazin **43** eine um ungefähr zehnfach bessere Bindungsaffinität von 7,39 nM (**40**) bzw. 4,12 nM (**43**) erreicht. Die in dieser Serie affinste Verbindung **43** zeigt neben dem Amidin-Element ein zweites basisches Amin in Benzylstellung.

3.2.4.3 Tyrosin-Derivate

Verschiedene Studien am Menschen zeigten, dass Tyrosin die durch Stress und Ermüdung induzierten negativen Effekte auf die kognitive Leistung vermindert (Deijen et al. 1999, Magill et al. 2003, O'Brien et al. 2007). Wahrscheinlich kommt es dabei zur Aktivierung der Tyrosin-Hydroxylase als geschwindigkeitsbestimmendes Enzym der Dopamin-Synthese, welches folglich eine höhere Reaktivität gegenüber einem möglicherweise erhöhten intraneuralen Tyrosinspiegel zeigt (Acworth et al. 1988, O'Brien et al. 2007). Tyrosine scheinen zudem eine zellprotektive, antioxidante Wirkung zu haben, was sich in Tyrosinresten transmembranärer Proteine der Lipiddoppelschicht (Moosmann und Behl 2000) und spezifischen Tyrosin-Quervernetzungen in Proteinen zeigt. Letzteres wird im Gegensatz dazu allerdings auch mit verschiedenen Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson in Verbindung gebracht (Reynolds et al. 2005, Souza et al. 2000).

Die endogene Aminosäure *L*-Tyrosin ist eine neutrale, phenolische Aminosäure und dient als Ausgangsstoff der Dopamin-Biosynthese (Forth et al. 2001). In Abbildung 3.7 ist die Biosynthese von Dopamin aus *L*-Tyrosin dargestellt. Hier werden auch die strukturellen Ähnlichkeiten zwischen Tyrosin und Dopamin deutlich.

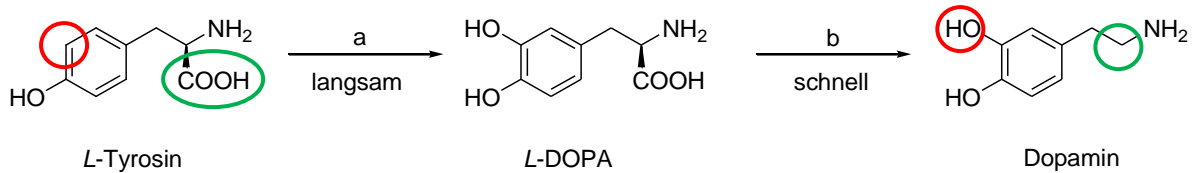


Abb. 3.7: Dopamin-Biosynthese mit *L*-Tyrosin als Ausgangsstoff. a) Tyrosin-Hydroxylase; b) DOPA-Decarboxylase (aromatische-*L*-Aminosäure-Decarboxylase)

Insgesamt machen diese Eigenschaften *L*-Tyrosin zu einer pharmakologisch interessanten Struktur, bei der die Kombination des antagonistischen Histamin- H_3 -Pharmakophors mit einem Dopamin-Derivat zu synergistischen Effekten führen kann. Für die Tyrosin-Derivate erschien die Strategie eines überlappenden Hybrids am geeignetsten, da sich das *para*-substituierte Phenolelement sowohl im Histamin- H_3 -Pharmakophor als auch im *L*-Tyrosin wiederfindet.

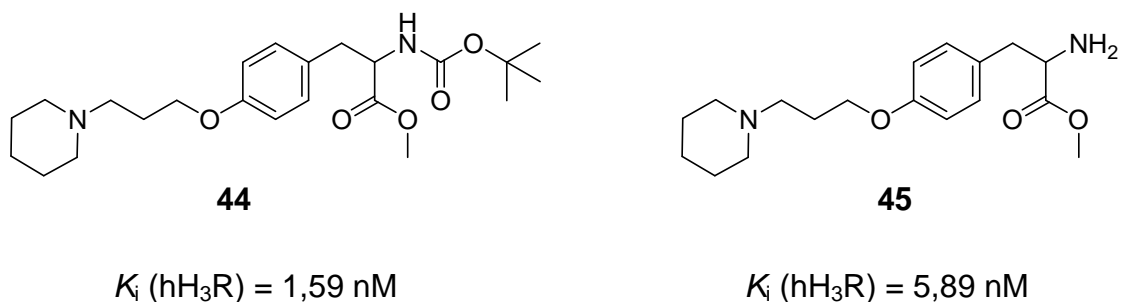


Abb. 3.8: Bindungsaffinitäten der Tyrosin-Derivate **44** und **45** am hH₃R.

Beide Tyrosin-Derivate **44** und **45** zeigen gute Bindungsaffinitäten am Histamin- H_3 -Rezeptor im niedrigen, nanomolaren Bereich (Abbildung 3.8). Dabei wurde bei Verbindung **44**, bei der die primäre Aminogruppe des Tyrosins nicht frei, sondern als Boc-geschütztes Amin (Urethan) vorliegt, eine um den Faktor 3,7 bessere Affinität beobachtet. Ein Grund könnte sein, dass sich das Boc-geschützte Amin im

Gegensatz zum freien primären Amin bei **45** besser in den rechten Teil der Bindungstasche des Histamin-H₃-Rezeptors einlagert und dort zusätzliche Wechselwirkungen eingeht.

3.2.5 Histamin-H₃-Hybridliganden mit saurer Funktionalität

3.2.5.1 Ciprofloxacin-Derivat

Wie in dieser Arbeit bereits anhand verschiedener Arzneistoff-Derivate erfolgreich gezeigt werden konnte, toleriert der Histamin-H₃-Rezeptor eine Vielzahl verschiedenster Strukturelemente. Bisher wurden aber nur Histamin-H₃-Rezeptorliganden mit mehr oder minder basischem rechten Teil betrachtet. Es stellte sich daher die Frage, ob innerhalb dieses Bereichs auch eine saure Funktionalität vom Histamin-H₃-Rezeptor toleriert wird. Dazu wurde der Arzneistoff Ciprofloxacin, ein bakterizid wirkendes Fluorchinolon aus der sogenannten „Norfloxacin-Generation“, gewählt. Ciprofloxacin trägt eine freie Carboxylgruppe, die bei der Synthese des Ciprofloxacin-Derivats **31** beibehalten wurde (Abbildung 3.9). Der pK_S -Wert der freien Carboxylgruppe im Hybridliganden **31** beträgt dabei 6,1 (Abbildung 3.9) und wurde mit Hilfe der Software ALOGPS 2.1 ermittelt (Tetko et al. 2005). Da das Hybrid **31** neben dieser Carboxylgruppe auch basische Zentren besitzt (bedingt durch den Piperidin- und Piperazinring), kann die Struktur zwitterionische Zustände annehmen.

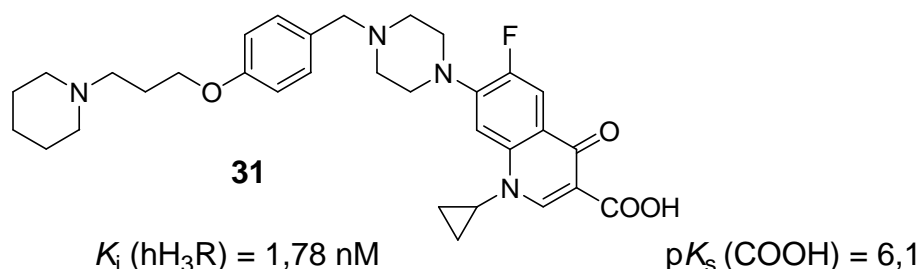


Abb. 3.9: Ciprofloxacin-Derivats **31**: Bindungsaffinität am hH₃R und pK_S -Wert der freien Carboxylgruppe.

Ciprofloxacin ist im Gegensatz zu den bisher gekoppelten Arzneistoffen zwar kein Wirkstoff zur Therapie von ZNS-Erkrankungen, kann aber wie andere Fluorchinolone die Blut-Hirn-Schranke zumindest in geringem Maße durchdringen (Smith 1987, de Lange et al. 2000, Luger et al. 2005). Das Ciprofloxacin-Derivat **31** folgt zudem dem strukturellen Grundmotiv der Diamin-basierenden Histamin-H₃-Rezeptorliganden und ist als große, raumerfüllende Struktur diesbezüglich auch mit den zuvor gekoppelten Arzneistoffen vergleichbar. Das Ciprofloxacin-Derivat **31** stellte daher durchaus eine geeignete Struktur für eine erste *In-vitro*-Testung am Histamin-H₃-Rezeptor dar und ergab dort eine sehr gute Bindungsaffinität von 1,78 nM.

Durch den für Histamin-H₃-Rezeptorliganden bisher ungewöhnlichen Einbau einer freien Carboxylgruppe ergeben sich auf der Basis dieses unerwartet guten Ergebnisses erweiterte und völlig neue Variationsmöglichkeiten für die Entwicklung neuer Leitstrukturen für den Histamin-H₃-Rezeptor. Zur Untersuchung weiterer Histamin-H₃-Rezeptorliganden mit sauren Funktionalitäten wurden weitere Vertreter synthetisiert und getestet. Dies sollte nähere Erkenntnisse über Struktur-Wirkungsbeziehungen von Histamin-H₃-Rezeptorliganden mit saurer Funktionalität liefern. Die entsprechenden Strukturen und deren pharmakologischen Ergebnisse werden im Folgenden näher erläutert.

3.2.5.2 Thiazolidindion- und Rhodanin-Derivate

Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) sind intrazelluläre, ligandenabhängige Transkriptionsfaktoren, die zu den nuklearen Rezeptoren gehören. Die drei PPAR-Sybtypen (α , β/δ , γ) regulieren den Glukose- und Lipidstoffwechsel, sowie die Differenzierung von Adipozyten und die Apoptose-Induktion. Neben metabolischen Effekten ist die Aktivierung des PPAR α und PPAR γ auch an anti-inflammatorischen und anti-oxidativen Effekten beteiligt. Dies erklärt, warum PPARs mittlerweile auch in Hinblick auf neuroprotektive Eigenschaften (Bordet et al. 2006, Lehrke und Lazar 2005) und einen möglichen Einsatz im Bereich der Alzheimer-Therapie untersucht werden (Landreth 2006). Die 2,4-Thiazolidindione (TZDs, Glitazone) sind die prominentesten synthetischen Liganden, die sich durch eine antihyperlipidämische und antidiabetische (Typ-II-

Diabetes) Wirkung auszeichnen. In Abbildung 3.10 sind die wichtigen Vertreter der TZDs Rosiglitazon und Pioglitazon als selektive PPAR γ -Liganden gezeigt.

Da Fettsäuren natürliche Liganden der PPARs sind, gehört eine acide Kopfgruppe zu den strukturellen Anforderungen für synthetische Liganden. Zudem sind ein zentraler Arylspacer und ein lipophiler Rest Bestandteil der Grundstruktur solcher Liganden (Ramachandran 2006, Syha 2005).

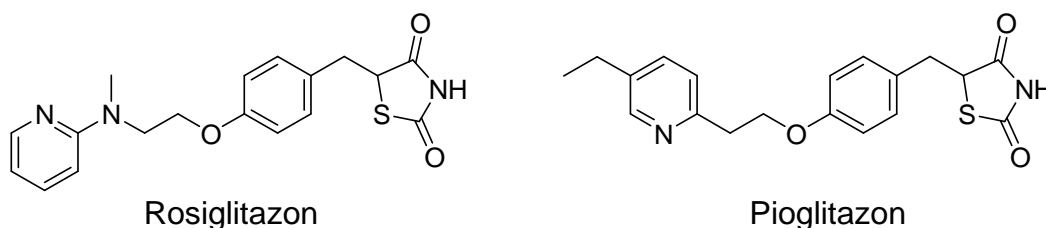


Abb. 3.10: Strukturen der selektiven PPAR γ -Liganden Pioglitazon und Rosiglitazon.

Betrachtet man die modulierende Wirkung von Histamin auf das Ernährungsverhalten und den potenziellen Einsatz von Histamin-H₃-Rezeptorliganden bei Stoffwechselerkrankungen wie Adipositas und Diabetes (Kapitel 1.4.7), erscheint eine Kombination des Histamin-H₃-Pharmakophors mit Thiazolidinen als PPAR-Pharmakophor als naheliegend. Die synthetisierten Thiazolidinderivate **46-48** wurden *in vitro* am hH₃R getestet, die Ergebnisse der entsprechenden Verdrängungsstudien sind in Tabelle 3.8 dargestellt.

Die beiden ungesättigten Verbindungen **46** und **48** zeigen sehr ähnliche und gute Bindungsaffinitäten im nanomolaren Bereich von 7,27 nM bzw. 5,33 nM, während das gesättigte Thiazolidindion **47** eine um den Faktor 10 schlechtere Bindungsaffinität von 55,33 nM hat. Wahrscheinlich sind hier hauptsächlich elektronische Gründe verantwortlich. Bei den ungesättigten Derivaten bildet das Thiazolidindion- bzw. Rhodanin-Ringsystem ein über die Doppelbindung konjugiertes Elektronensystem mit dem Phenylring. Diese Möglichkeit besteht bei Verbindung **47** aufgrund der gesättigten Methylengruppe nicht mehr. Stattdessen bildet der Thiazolidindionring im rechten Teil des Hybrids einen Bereich mit hoher Elektronendichte, wodurch es bei **47** zu einer im Vergleich zu **46** und **48** ungünstigeren Elektronenverteilung kommt.

Tab. 3.8: Thiazolidindion- und Rhodanin-Derivate **46-48**: pK_s-Werte der NH-aciden Ringsysteme R sowie die Bindungsaffinitäten der Liganden am hH₃R und die Ergebnisse der Untersuchung auf PPAR_{α/γ}-Aktivierung.

Nr.	R	K _i (hH ₃ R) [nM]	Acidität ^a pK _s	logP ^b	PPAR _{α/γ} Aktivierung
46		7,26	6,2	2,2	C _{max} > 10 μM
47		55,33	6,5	2,59	C _{max} > 100 μM
48		5,33	7,8	3,14	n. b.

n. b.: nicht bestimmt; ^aberechnet mit ALOGPS 2.1 (Tetko et al. 2005); ^bberechnet mit ChemDraw 3D Ultra 8.0

Neben den Bindungsaffinitäten wurden auch die pK_s-Werte der NH-aciden Ringsysteme und die logP-Werte der Hybridliganden bestimmt. Die pK_s-Werte wurden mit Hilfe des Softwareprogramms ALOGPS 2.1 (Tetko et al. 2005) und die logP Werte mit ChemDraw 3D Ultra 8.0 mit allen Fehlermöglichkeiten kalkuliert. Betrachtet man zunächst die Lipophilie der drei Verbindungen, zeigt sich, dass das ungesättigte Thiazolidindion-Derivate **46** einen logP-Wert von 2,2 aufweist. Dieser Wert wird durch die Sättigung der Doppelbindung bei **47** um ca. 18% auf 2,59 erhöht. Durch den Austausch von Sauerstoff gegen Schwefel beim Rhodanin-Derivat **48** ist die Lipophilie sogar um knapp 43% auf 3,14 erhöht. Mit der erhöhten Lipophilie (logP-Werte **46** < **47** < **48**) geht auch eine verminderte Acidität der drei Hybridliganden einher. Während die beiden Thiazolidindione **46** und **47**

vergleichbare Werte von $pK_S = 6,2$ bzw. $6,5$ liefern (Tabelle 3.8), ist beim Rhodanin-Derivat **48** dagegen die Elektronegativität durch den Austausch von Schwefel gegen Sauerstoff im Vergleich zu den Thiazolidindion-Derivaten **46** und **47** vermindert, was mit einer Verringerung der Acidität einhergeht und eine Erhöhung des pK_S -Wertes um ca. 25% (in Bezug auf Verbindung **46**) auf 7,8 ergibt. Für die pK_S -Werte ergibt sich also die gleiche Reihenfolge der Substanzen wie bei den $\log P$ -Werten, wenn auch hier die Differenzen untereinander etwas geringer sind als bei der Lipophilie: pK_S -Werte **46** < **47** < **48**. Innerhalb der drei Verbindungen **46-48** ist das Rhodanin-Derivat **48** somit die affinste Verbindung. Das NH-acide Ringsystem von Rhodanin besitzt aber wegen der durch den zusätzlichen Schwefel erhöhten Lipophilie auch den höchsten pK_S - und $\log P$ -Wert, also die geringste Acidität und die höchste Lipophilie. Dies bildet wahrscheinlich den Grund für die hohe Bindungsaffinität von **48** im Vergleich zu **46**.

Die Thiazolidindione **46** und **47** wurden zusätzlich in Bezug auf eine Aktivierung des PPAR- Subtypen PPAR α und PPAR γ untersucht. In dem Reporteragen-Assay zeigte keine der beiden Substanzen eine Aktivierung bei maximalen Test-Konzentrationen von 10 μM für Verbindung **46** bzw. 100 μM für Verbindung **47**. Beide Verbindungen besitzen innerhalb des Histamin- H_3 -Pharmakophors einen Piperidinring, welcher im Vergleich zu den anderen stickstoffhaltigen Heterozyklen bekannter PPAR-Liganden, wie Pioglitazon oder Rosiglitazon (Abbildung 3.10), weitaus basischer ist. Zwar konnte gezeigt werden, dass ein aromatisches heterozyklisches N-Atom im Bereich des lipophilen Restes von PPAR-Liganden zu einer drastischen Affinitätssteigerung führen kann (Henke et al. 1998), dennoch ist die gleichzeitige Lipophilie dieses Restes eine der strukturellen Voraussetzungen potenter PPAR-Liganden (Ramachandran et al. 2006). Hier liegt wahrscheinlich der Hauptgrund für die fehlende PPAR-Aktivität und der damit verbundenen fehlenden Fettsäureaktivierung der hier getesteten Thiazolidindion-Derivate.

3.2.5.3 Thiazolidin-Derivate

Neben der NH-Acidität der hier dargestellten Thiazolidindione war es auch interessant, Carboxylgruppen als Funktionalitäten in Histamin- H_3 -Rezeptorliganden zu untersuchen. Durch den Ersatz der Ketofunktion der Thiazolidindione gegen Carboxylgruppen gelangt man zu den Thiazolidinen, die im Folgenden erläutert

werden sollen. Thiazolidine sind wie die Thiazolidindione aliphatische S- und N-haltige Heterozyklen und können als zyklische Derivate der Aminosäure Cystein betrachtet werden. Sie werden als potenzielle Arzneistoffe zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen untersucht (Abbildung 3.11). So wurde gezeigt, dass Thiazolidin-Derivate in der Lage sind, die bei der Pathogenese von Alzheimer als primäres Ereignis postulierte Akkumulation von Amyloid- β -Peptiden ($A\beta$) zu verhindern. Die Thiazolidine können mit den Peptiden interagieren, die Peptidkonformation modifizieren und so die Aggregation von β -Amyloiden verhindern (Campiglia et al. 2007). Thiazolidine und deren Derivate sind daher interessante Elemente für den Einbau in Histamin- H_3 -Rezeptorantagonisten. Tatsächlich wurden vergleichbare Strukturen bereits als potente Histamin- H_3 -Rezeptorliganden beschrieben, darunter auch solche mit der in dieser Arbeit verwendeten Grundstruktur des Histamin- H_3 -Pharmakophors (Celanire et al. 2006).

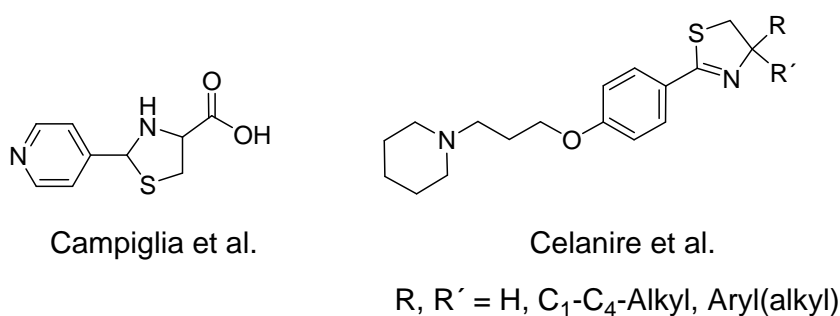


Abb. 3.11: Strukturen der in der Literatur beschriebene Thiazolidin-Derivate.

Die beiden synthetisierten Thiazolidincarbonsäure-Derivate **50** und **51** und die Ergebnisse der pharmakologischen Testung sind in Abbildung 3.12 dargestellt. Beide Strukturen zeigen gute Bindungsaffinitäten am Histamin- H_3 -Rezeptor im niedrigen subnanomolaren Bereich, wobei der Ester **50** mit 4,2 nM eine etwas bessere Affinität als die freie Säure **51** mit 10,7 nM aufweist.

Mit dem Ester **50** und insbesondere mit der Säure **51** (pK_s -Wert 2,2) konnten erneut potente Histamin- H_3 -Rezeptorliganden mit saurer Funktionalität dargestellt und die gute Toleranz von sauren Liganden am Histamin- H_3 -Rezeptor bestätigt werden. Dennoch zeigt sich wie zuvor auch bei den Thiazolidindionen (Kapitel 3.2.8), dass

eine höhere Lipophilie auch zu einer leichten Verbesserung der Bindungsaffinität führt (Sander et al. 2010).

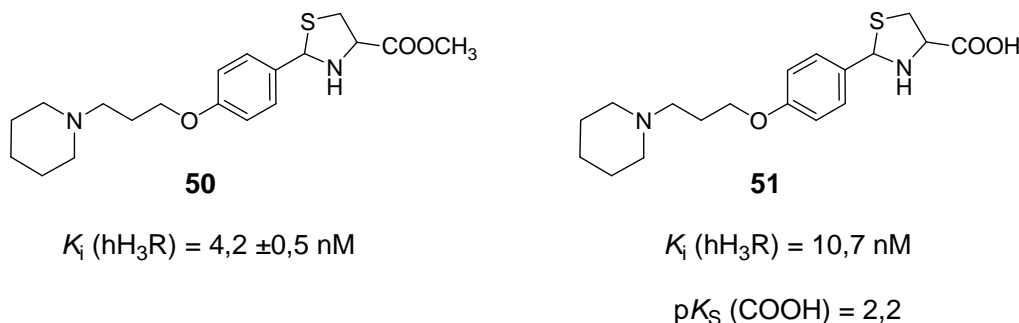


Abb. 3.12: Bindungsaffinitäten der Thiazolidin-Derivate **50** und **51** am hH₃R sowie die Acidität der Säure **51**.

3.3 *In-vivo*-Ergebnisse

Verschiedene der *in vitro* hochaffinen Histamin-H₃-Hybridliganden wurden in einem frühen *In-vivo*-Screening auf ihre zentrale antagonistische Aktivität am Mäusegehirn untersucht (Tabelle 3.9). Dazu gehörte zum einen das Nortriptylin-Derivat **21**, welches neben einer hohen Bindungsaffinität am Histamin-H₃-Rezeptor auch ein gutes pharmakologisches Profil am Dopamin-D_{1/5}- und -D_{2/3}-, sowie Histamin-H₁-Rezeptor zeigte (siehe Kapitel 4.2.2 und Tabelle 3.4). Darüberhinaus wurden auch das Melperon-Derivat **26**, das Fluoxetin-Derivat **29** und das Adamantan-Derivat **33** getestet. Die Bindungsaffinitäten am hH₃R der vier ausgewählten Hybridliganden lagen im subnanomolaren Bereich zwischen 0,25 und 0,69 nM (Tabelle 3.9).

Die Hybrid-Liganden **21**, **29** und **33**, welche eine Benzylamin-Funktionalität aufweisen, zeigten nach oraler Applikation einen ED_{50} -Wert von >10 mg/kg, während das Melperon-Derivat **26**, welches eine Ketofunktion in direkter Nachbarschaft zum Aromaten aufweist, einen ED_{50} -Wert von 10 mg/kg nach oraler Applikation ergab.

Betrachtet man die Lipophilie der Substanzen (Tabelle 3.9), so ergibt sich die folgende Reihenfolge (logP-Werte in Klammern): **26** (3,51) < **33** (4,82) < **21** (7,07) < **29** (7,09). Im Gegensatz zu den Hybriden **26** und **33** besitzen die Hybride **21** und **29** hinsichtlich ihrer Lipophilie und einem zusätzlich hohen Molekulargewicht von 495 bzw. 541 g/mol nach den Lipinski-Regeln (Lipinski et al. 2001) ungünstige pharmakokinetische Wirkstoff-Eigenschaften, was sich eventuell in der fehlenden *In-vivo*-Potenz widerspiegelt.

Tab. 3.9: *In-vitro*- und *In-vivo*-Ergebnisse sowie die berechneten Lipophilie-Werte logP ausgewählter Histamin-H₃-Hybridliganden **21**, **26**, **29** und **33**.

	Struktur	K _i (hH ₃ R) [nM]	ED ₅₀ (mH ₃ R) [mg/kg]	logP ^a
21		0,25	> 10	7,07
26		0,69	10	3,51
29		0,38	> 10	7,09
33		0,384	> 10	4,82

^aberrechnet mit ChemDraw 3D Ultra 8.0

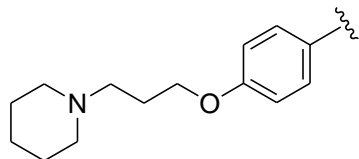
Das Melperon-Derivat **26**, welches mit einem logP-Wert von 3,51 die geringste Lipophilie in dieser Serie besitzt, zeigt dagegen als einzige Verbindung eine, wenn auch nur schlechte, *In-vivo*-Potenz von 10 mg/kg obwohl es mit 0,69 nM gleichzeitig die geringste Bindungsaffinität in dieser Serie besitzt. Man könnte vielleicht mutmaßen, hier einen Trend ablesen zu können. Dies sollte jedoch äußerst vorsichtig und kritisch betrachtet werden, da es bei einer so geringen Zahl an untersuchten Substanzen schwierig ist, echte Tendenzen erkennen zu können.

Im Gegensatz zu den in den vorangegangenen Kapiteln vorgestellten *In-vitro*-Ergebnissen der Substanzen, bei denen sich die unterschiedlichen raumerfüllenden Strukturelemente im rechten Bereich der Hybride als vorteilhaft herausstellten, scheinen sie für die *In-vivo*-Aktivitäten ein deutlicher Nachteil zu sein. Es bleibt aber zu klären, ob es sich bei den Ergebnissen um eine scheinbare oder reale Inaktivität der Substanzen handelt und ob eine solche Inaktivität bzw. fehlende *In-vivo*-Potenz auf physikochemische oder pharmakokinetische Gründe zurückzuführen ist.

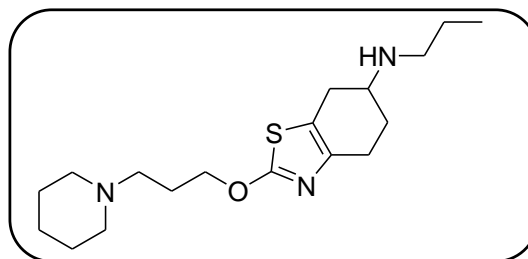
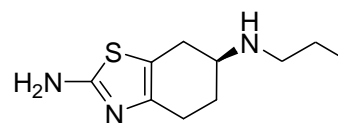
3.4 Thiazole: Pharmakologische Ergebnisse der veränderten Leitstruktur

Die bisher dargestellten Strukturen folgen alle der einheitlichen Grundstruktur für Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten, dem 4-(3-Piperidin-1-ylpropoxy)phenyl-Motiv. Mit Hilfe der von Saur ursprünglich als Dopamin-D₂-/-D₃-Rezeptorligand dargestellten Verbindung ST-879 (Saur 2007) konnte gezeigt werden, dass innerhalb dieser Grundstruktur der Austausch des Benzols gegen einen anellierten aromatischen Heterozyklus, dem Tetrahydrobenzothiazol, ebenfalls möglich und Tetrahydrobenzothiazol als aromatisches Kernstück geeignet ist. Zwar zeigte die Substanz nicht die gewünschten Bindungsaffinitäten am Dopamin-D₂- und Dopamin-D₃-Rezeptor, erzielte dafür aber eine beachtlich hohe Bindungsaffinität am Histamin-H₃-Rezeptor im niedrigen nanomolaren Bereich (siehe Abbildung 3.13). Der rechte Teil von ST-879 leitet sich von dem zur Therapie von Morbus Parkinson eingesetzten Arzneistoff Pramipexol ab. ST-879 stellt damit ein Pramipexol-Hybrid dar, dessen Dopamin-agonistische Aktivität mit einer zusätzlichen H₃-antagonistischen Wirkkomponente kombiniert wurde.

4-(3-Piperidin-1-ylpropoxy)phenyl-Element



Pramipexol

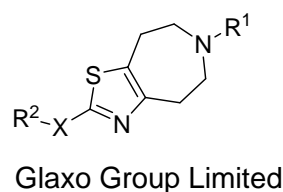
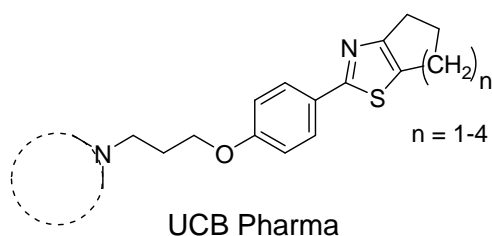


ST-879

K_i (hH₃R) = 3,55 nM

Abb. 3.13: Verbindung ST-879 und deren entsprechende Strukturkomponenten.

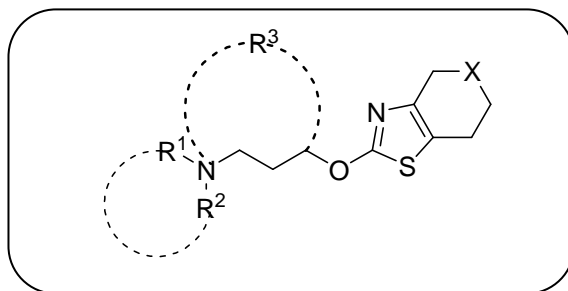
Parallel zu dieser Arbeit präsentierten und patentierten auch UCB Pharma eine Serie von Verbindungen mit ähnlicher Grundstruktur, die ebenfalls hochpotente Histamin-H₃-Rezeptorliganden darstellen und für einen möglichen Einsatz in der Prävention und Therapie von psychiatrischen und neurodegenerativen Erkrankungen untersucht werden (Denonne et al. 2008). Darüber hinaus wurden bereits 2006 von der Glaxo Group Limited verschiedene Thiazolazepin-Derivate als Histamin-H₃-Rezeptorliganden mit ähnlich strukturellem Aufbau als potenzielle Arzneistoffe für neurologische und psychiatrische Erkrankungen patentiert (Bailey et al. 2006). Die Substanzen zeigten sehr hohe Bindungsaffinitäten im nano- bis subnanomolaren Bereich (Howard 2007). In Abbildung 3.14 werden die Strukturelemente bzw. Grundgerüste der diesen Patenten zugrunde liegenden Substanzen dargestellt.



R¹ = Alkyl, Cycloalkyl
 R² = H, OH, =O, NO₂, CN, Amin, Alkyl, Aryl
 X = Aryl, Heteroaryl, Heterozyklus

Abb. 3.14: Anellierte Thiazol-Derivate als Histamin-H₃-Rezeptorliganden von UCB Pharma und Glaxo Group Limited.

Auf der bisherigen Grundstruktur der vorangegangenen Kapitel und den gerade beschriebenen, bereits bekannten Strukturen und Erkenntnissen aufbauend, wurde versucht, eine neue Leitstrukturvariation für Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten zu finden (Abbildung 3.15). Es wurden verschiedene Strukturänderungen durchgeführt, die bereits in Kapitel 2.5 beschrieben wurden. Erste Struktur-Wirkungsbeziehungen hatten das Ziel, nähere Erkenntnisse zu der Potenz dieser Leitstrukturvariation zu gewinnen.



$R^1, R^2, R^3 = \text{Alkyl}; X = \text{NH oder N-Alkyl}, \text{CH}_2, \text{O}$

Abb. 3.15: Geplante Leitstrukturvariationen für Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten mit 3-(4,5,6,7-Tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yloxy)propan-1-amin als Grundgerüst.

3.4.1 5-Alkyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine

Zunächst wurden die Effekte der räumlichen Orientierung, sowie die Substitution des linken basischen Zentrums betrachtet. Dazu wurden die beiden Ringgeschlossenen *N*-Alkyl-substituierten Piperidin-Derivate **60** und **61** sowie die offenkettigen Derivate **62** und **63** untersucht (Tabelle 3.10).

Die beiden Verbindungen **60** und **61**, bei denen der Aminoalkyl-Spacer in Form des Piperidins rigidisiert vorliegt, zeigen keine Affinität am Histamin-H₃-Rezeptor. Dagegen haben die offenkettigen Derivate **62** und **63** eine moderate bzw. gute Bindungsaffinität, wobei die unterschiedliche Substitution des Piperidinstickstoffs einen deutlichen Einfluss ausübt: Durch Austausch der *N,N*-Dimethylgruppe bei **62** gegen den Piperidinring in **63** konnte eine Affinitätssteigerung um den Faktor 10 erreicht werden ($K_i(\text{hH}_3) = 256,23 \text{ nM}$ (**62**) bzw. $23,48 \text{ nM}$ (**63**)).

Tab. 3.10: Bindungsaffinitäten der 5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine **60-63** am hH₃R.

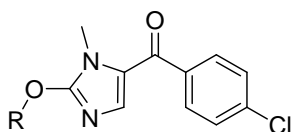
Nr.	R	K_i (hH ₃ R) [nM]
60		> 10.000
61		> 10.000
62		256,63
63		23,48

Die fehlende Affinität zum Histamin-H₃-Rezeptor bei den rigidisierten Verbindungen **60** und **61** könnte einerseits durch einen verkürzten Abstand des basischen Zentrums zum Sauerstoff bedingt sein. Andererseits ist es aber auch möglich, dass eine Verringerung der Freiheitsgrade zugrunde liegt, welche durch die Rigidisierung und Änderung der sterischen Eigenschaften hervorgerufen wird. Beide Vermutungen wurden über eine dreidimensionale Darstellung der Strukturen untersucht.

Zu diesem Zweck wurden die Substanzen zuvor mit Hilfe von ChemDraw 3D Ultra 8.0 nach MOPAC Energie-minimiert. Zum Vergleich wurden zusätzlich Verbindungen von Johnson & Johnson herangezogen, in deren Strukturen gleiche konformatorisch eingeschränkte Piperidine implementiert sind. Zwei der Substanzen **A** und **B** sind in Tabelle 3.11 dargestellt. Im Gegensatz zu den in dieser Arbeit dargestellten Piperidinen **60** und **61** wurden bei Johnson & Johnson sehr

gute Bindungsaffinitäten im niedrigen nanomolaren Bereich erreicht (Jablonowski et al. 2009). Der Austausch des Piperidin-Elements bei Derivat **A** gegen das „offenkettige“ Piperidinpropyl-Element (Derivat **B**) führte bei Johnson & Johnson sogar zu einer minimalen Affinitätsminderung am Histamin-H₃-Rezeptor (Tabelle 3.11).

Tab. 3.11: Potente Histamin-H₃-Rezeptorliganden **A** und **B** von Johnson & Johnson mit konformatorisch eingeschränktem sowie offenkettigem Piperidin-Element (Jablonowski et al. 2009).



Derivat	R	K _i (hH ₃ R) [nM]
A		10
B		14

Um die Gründe für diese abweichenden Resultate zu finden, wurden die Abstände zwischen dem Piperidin-Stickstoff und dem Sauerstoff der Etherverbrückung in Struktur **A** sowie in Verbindung **60**, **61** und **63** mit der PyMOL Software vermessen (Abbildung 3.15). Bei der rigidisierten Verbindung **60** beträgt der Abstand zwischen dem Piperidin-Stickstoff und Sauerstoff 4,3 Å, während die analoge Distanz bei Substanz **A** von Johnson & Johnson auf 3,6 Å verkürzt ist. Betrachtet man dagegen die offenkettigen Piperidinpropyl-Derivat **63** und Substanz **B** von Johnson & Johnson, so findet man bei beiden Verbindungen einen identischen Abstand von 4,8 Å. Die Vermessung der Strukturen zeigt, dass die N-O-Abstände im histaminergen Pharmakophor hingegen der ersten Vermutung nicht für die schlechten Bindungsaffinitäten von **60** und **61** verantwortlich gemacht werden können. Vielmehr scheinen tatsächlich sterische Gründe und eine Verringerung der Freiheitsgrade als Ursache vorzuliegen. So zeigt sich in der dreidimensionalen

Darstellung von **60**, dass das Thiazol-Ringsystem stark abknickt. Eventuell verändert sich dadurch die Lage des aromatischen Kerns und des 2. basischen Zentrums im rechten Bereich so sehr, dass eine optimale Wechselwirkung innerhalb der Bindungstasche des Rezeptors nicht mehr möglich ist.

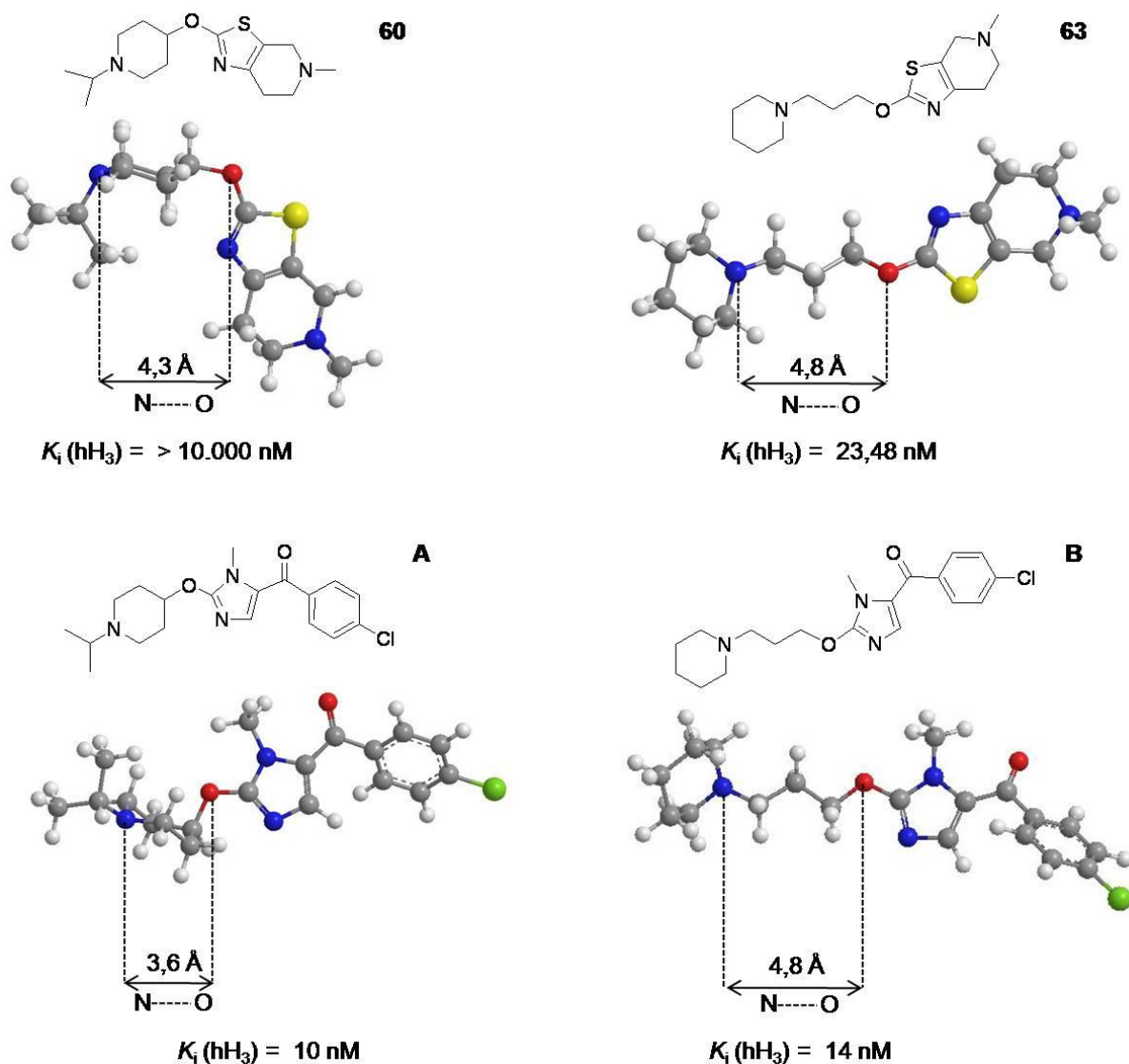


Abb. 3.15: Dreidimensionale, nach MOPAC Energie-minimierte Strukturen (ChemDraw 3D Ultra 8.0) und Abstandsmessung (PyMOL) der Strukturen **A** und **B** von Johnson & Johnson, sowie der Verbindungen **60** und **63**.

Die Thiazol-Derivate **60-63** zeigten im Vergleich zu den in den vorangegangenen Kapiteln vorgestellten Histamin-H₃-Hybridliganden deutlich schlechtere Bindungsaffinitäten am Histamin-H₃-Rezeptor. Dieses Resultat war insbesondere deshalb unerwartet und enttäuschend, da es sich bei **60-63** ebenfalls um benzylartige Amine

handelt. Um verbesserte Bindungsaffinitäten am Histamin-H₃-Rezeptor zu erzielen, wurden zur Strukturoptimierung daher weitere Derivate synthetisiert. Da die Verbindungen **60** und **61** inaktiv waren, dienten die beiden „offenkettigen“ Amino-propyl-Derivate **62** und **63** als Ausgangsstrukturen für weitere Modifikationen im rechten Molekülbereich. Die Ergebnisse der pharmakologischen Testung dieser Strukturen werden im folgenden Kapitel erläutert.

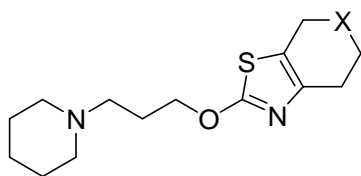
3.4.2 Dihydro-4*H*-pyrano[4,3-*d*]thiazole und Tetrahydrobenzo[*d*]-thiazole

Die beiden Verbindungen **62** und **63** wurden daraufhin untersucht, wie sich der Austausch der Methylamino-Gruppe innerhalb des anellierten Thiazolsystems auswirkt. Zu diesem Zweck wurde der Methyl-substituierte Stickstoff zunächst gegen Sauerstoff sowie gegen eine Methylengruppe ausgetauscht. Die Ergebnisse der pharmakologischen Testung sind in Tabelle 3.12a) und 3.12b) dargestellt. Im Vergleich zu den diaminischen Tetrahydropyridinen **62** und **63** kommt es bei den monoaminischen Strukturen **70-73** zu einem deutlichen Abfall, im Fall von **72** und **73** sogar zu einem Verlust hH₃R-Bindungsaffinität. Hierbei scheint es keine wesentliche Rolle zu spielen, ob das zweite basische Zentrum gegen eine unpolare Methylen-Funktionalität oder die polare Ether-Funktionalität ausgetauscht wird. Bei den Piperidin-Derivaten (Tabelle 3.12a) führten die Substitutionen sowohl beim Dihydro-4*H*-pyrano[4,3-*d*]thiazol **70** als auch beim 4,5,6,7-Tetrahydrobenzo[*d*]thiazol **71** zu einer Verschlechterung um mehr als eine Zehnerpotenz (Faktor ca. 15).

Bei den *N,N*-Dimethylamin-Derivaten (Tabelle 3.12b), bei denen bereits das Diamin selbst eine nur moderate Affinität von 256,63 nM besitzt, führt der Austausch der Amin-Funktionalität gegen Sauerstoff oder eine Methylengruppe relativ gesehen „nur“ zu einer Verschlechterung um den Faktor 4, was in diesen Konzentrationsbereichen bereits mit einem vollständigen Verlust der Affinität verbunden ist. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Erkenntnis, dass dem Vorhandensein eines 2. basischen Stickstoffs im rechten Teil von Histamin-H₃-Rezeptorliganden eine besondere Bedeutung zukommt und dies in der Regel zu hochaffinen Substanzen führt.

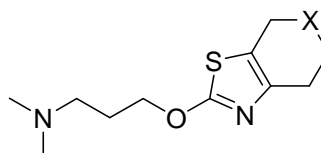
Tab. 3.12: Bindungsaffinitäten der a) Piperidinderivate **63**, **70**, **71** und b) der *N,N*-Dimethylaminderivate **62**, **72**, **73** am hH₃R.

a)



Nr.	X	K_i (hH ₃ R) [nM]
63	N-CH ₃	23,48
70	O	344
71	CH ₂	357

b)

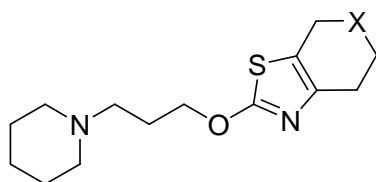


Nr.	X	K_i (hH ₃ R) [nM]
62	N-CH ₃	256,63
72	O	> 1000
73	CH ₂	> 1000

Für weitere Strukturvariationen wurde daher Verbindung **63** ausgewählt, die bis dahin die höchste Bindungsaffinität aufwies. Um zu klären, inwiefern sich Substitutionen am zweiten basischen Stickstoff auswirken, wurden die Derivate **64** und **65** untersucht, bei denen die Methylgruppe gegen eine Ethyl- bzw. eine Benzylgruppe ausgetauscht wurde (Tabelle 3.13). Die Verlängerung des Alkylrests um eine Methylengruppe bei Verbindung **64** wirkte sich positiv aus und führte zu einer leichten Affinitätssteigerung. Obwohl bekanntermaßen auch raumerfüllende aliphatische wie aromatische Gruppen am Histamin-H₃-Rezeptor gut toleriert werden, führte die *N*-Benzilylierung zu einer deutlichen Verschlechterung. Im Vergleich zur hochaffinen Verbindung ST-879 (siehe Tabelle 3.13), bei der sich das 2. basische Zentrum außerhalb des anellierten Thiazolsystems befindet, konnte keine der hier vorgestellten endozyklischen Amine vergleichbare Bindungsaffinitäten erzielen. Begründet mag dies durch eine konformatorische Restriktion des basischen Stickstoffs sein, was durch die Implementierung in das anellierte Ringsystem verursacht wird. Aus diesem Grund könnte es im Vergleich zu ST-879

zu schlechteren Wechselwirkungen mit Glu206 (Helix V) innerhalb der Bindungstasche des Histamin-H₃-Rezeptors kommen. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden in der vorliegenden Arbeit daher keine weiteren Variationen verfolgt. Dagegen werden in unserem Arbeitskreis derzeit weitere, abgewandelte Strukturklassen in der Dissertation von Kathleen Isensee untersucht.

Tab. 3.13: Bindungsaffinitäten von ST-879 und den Tetrahydropyridin-Derivaten **63-65** am hH₃R.



Nr.	X	K_i (hH ₃ R) [nM]
ST-879	CH-NH-C ₃ H ₇	3,55
63	NH-CH ₃	23,48
64	NH-C ₂ H ₅	14,19
65	NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	260,98

3.5 Diskussion

Trotz großer Diversität der gekoppelten Strukturen erzielten die Hybridliganden am Histamin-H₃-Rezeptor in der Regel Bindungsaffinitäten im niedrigen nanomolaren bis subnanomolaren Bereich. Insgesamt erwiesen sich insbesondere die Benzylamine als hochaffine Liganden, wobei der Ester **27** die affinste Verbindung dieser Arbeit darstellt (K_i (hH₃R) = 24 pM). Die Neuroleptika-basierenden Hybridliganden wurden zudem an den Histamin-H₁- und den Dopamin-D_{1/5}- und -D_{2/3}-Rezeptor-subtypen untersucht. Die Bindungsaffinitäten an den Targets konnten dabei

insgesamt verbessert und die am Histamin-H₁-Rezeptor gleichzeitig vermindert werden. Durch die erzielten Bindungsprofile konnte erfolgreich gezeigt werden, dass ein gezieltes Design von multifunktionalen Histamin-H₃-Rezeptorliganden möglich ist. Allerdings bestehen hier noch Varianzen, die einer Feinabstimmung mit Hilfe der medizinischen Chemie bedürfen.

Erfolgreich konnten erstmals auch Histamin-H₃-Rezeptorliganden mit sauren Funktionalitäten, darunter NH-acide Gruppen und freie Carboxylgruppen, dargestellt und Bindungsaffinitäten im einstelligen nanomolaren Bereich erzielt werden. Um detailliertere Kenntnisse über Histamin-H₃-Rezeptorliganden mit sauren Funktionalitäten zu erlangen, werden noch Untersuchungen zu weiteren Verbindungen dieser Art benötigt.

Bei der Entwicklung einer neuen Thiazol-Leitstruktur konnten im Verlauf der Strukturoptimierung gewisse Verbesserungen für die Bindungsaffinitäten am Histamin-H₃-Rezeptor erreicht werden. Im Gegensatz zu den Histamin-H₃-Hybridliganden, die auf dem 4-(3-Piperidin-1-ylpropoxy)phenyl-Element basierten, konnten aber bei keinem der Thiazol-Derivate vergleichbar hohe Bindungsaffinitäten erreicht werden. Es sollte aber betont werden, dass es sich bei den Thiazol-Derivaten um eine völlig andere Strukturklasse handelt, die daher auch andere Toleranzen am Histamin-H₃-Rezeptor besitzt. Dies verdeutlicht, dass pharmakologische Ergebnisse einer Substanzklasse nicht ohne Weiteres auf eine andere übertragen werden können.

Einige hochaffine Hybridliganden wurden auch auf ihre *In-vivo*-Potenz untersucht, wo sie enttäuschenderweise keinerlei Aktivität zeigten. Hier stehen noch weitere Untersuchungen zur genauen Klärung der Ursache aber auch weitere Strukturoptimierungen mit dem Ziel guter *In-vitro*- und *In-vivo*-Aktivitäten aus. Um ein vollständiges Bild über das pharmakologische Profil der in dieser Arbeit entwickelten Hybridliganden zu erlangen, sind noch weitere *In-Vitro*- und *In-vivo*-Testungen an entsprechend relevanten Systemen und Targets nötig (z. B. Monoamin-Transporter oder Enzyme), die bisher aufgrund fehlender Testmöglichkeiten und Kooperationspartner nicht durchgeführt werden konnten.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Der G-Protein-gekoppelte Histamin-H₃-Rezeptor ist einer von vier bekannten Histamin-Rezeptorsubtypen. Die Verbreitung erstreckt sich hauptsächlich auf das ZNS, wo der Rezeptor maßgeblich an der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus, der Kognition, der Aufmerksamkeit und dem Ernährungsverhalten beteiligt ist. Als Autorezeptor reguliert er die Darstellung und Freisetzung von Histamin im Gehirn und moduliert darüberhinaus als Heterorezeptor auch die Konzentration anderer wichtiger Neurotransmitter, wie Noradrenalin, Serotonin, Dopamin, Acetylcholin oder Glutamat. Die histaminergen Neurone projizieren in nahezu das gesamte ZNS und interagieren weitläufig mit den verschiedenen Neurotransmittersystemen.

Die Suche und Entwicklung von wirksamen und sicheren Arzneimitteln für ZNS-Erkrankungen sind aufgrund der Komplexität dieser Erkrankungen eine große Herausforderung und derzeitige Therapien daher oft unzureichend und unbefriedigend. Bei der Pathogenese zahlreicher ZNS-Erkrankungen scheinen gestörte Gleichgewichte in den verschiedenen Neurotransmittersystemen eine grundlegende Rolle zu spielen. Vor diesem Hintergrund besitzt der Histamin-H₃-Rezeptor aufgrund seines vielfältigen Interaktionspotenzials als Target eine besondere Bedeutung. Diverse Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten befinden sich für diverse Indikationen bereits in der klinischen Entwicklung, neben anderen laufen aktuell Phase II Studien zur Behandlung von Narkolepsie, kognitiven Defiziten bei Morbus Alzheimer und Schizophrenie, ADHS und Epilepsie.

Ein Ansatz für die Entwicklung neuer Arzneistoffe bei multifaktoriellen Erkrankungen entspringt der Hybridtheorie. Entgegen Paul Ehrlichs „Magic Bullet“-Konzept erscheint es bei solchen Erkrankungen äußerst sinnvoll, Wirkstoffe zu entwickeln, die selektiv an verschiedenen Stellen im erkrankten System simultan angreifen. In Folge kann dies zu synergistischen Effekten und verbesserten Therapiemöglichkeiten führen. Der Histamin-H₃-Rezeptor ist hier ein vielversprechendes neues Target, dessen selektive Pharmakophore mit andersartigen Pharmakophoren kombiniert werden können, um eine gezielte Erweiterung des Wirkprofils zu erreichen. In dieser Arbeit wurde der Hybridansatz durch verschiedene Varianten realisiert, wobei die Verknüpfung der Pharmakophore sowohl durch Überlappung als auch durch Aneinanderkopplung über eine Amid-, Amin- oder Esterbindung erfolgte. Als Grundstruktur für das H₃-Pharmakophor diente das 4-(3-Piperidin-1-ylpropoxy)phenyl-Element, andersartige Pharmako-

phore stellten unter anderem bekannte Arzneistoffe aus der Gruppe der Neuroleptika, Antidepressiva und SSRI. Daneben wurden auch solche Pharmakophore eingesetzt, die das Wirkprofil von Histamin-H₃-Rezeptorliganden durch spezifische andere Eigenschaften (z. B. neuroprotektiv) ergänzen können.

Für die Synthesen der Hybridliganden wurde zunächst eine Substanzbibliothek mit verschiedenen funktionalisierten Grundstruktur-Derivaten (**1-16**) des Histamin-H₃-Pharmakophors aufgebaut. Bei der Kopplung der Pharmakophore lag der Fokus auf der Untersuchung von Aminvariationen. Erwartungsgemäß führte der Ersatz von Amid- gegen Aminogruppen zu einer starken Affinitätssteigerung, was die literaturbekannten Ergebnisse anderer Diamin-basierender Strukturklassen bestätigt. Die Neuroleptika- und SSRI-basierenden Diamine (**22-25, 28-30**) zeigten hohe Bindungsaffinitäten im niedrigen nano- bis subnanomolaren Bereich (K_i (hH₃) = 0,128-3,27 nM). Im Gegensatz zu den Aminen wies dagegen das mittels Esterbindung gekoppelte Fluphenazin-Derivat **27** eine ca. zehnfach gesteigerte Affinität von 24 pM auf und stellt damit den affinsten Histamin-H₃-Rezeptorliganden dieser Arbeit dar. Die Ursachen sind noch nicht hinreichend geklärt, könnten aber in einer Nachahmung der Leitstruktur begründet sein. Diese Vermutung konnte durch Abstandsmessungen auf Basis dreidimensionaler Strukturmodelle unterstützt werden.

Die auf Neuroleptika basierenden Hybridliganden **19-27** wurden auch hinsichtlich ihres Bindungsprofils am Histamin-H₁-Rezeptor sowie an den Dopamin-Rezeptorsubtypen D_{2S}/D₃ und D₁/D₅ untersucht. Im Vergleich zu den ungekoppelten Neuroleptika konnte sowohl bei den Aminen **22-25** als auch beim Ester **27** eine deutliche Reduktion der Affinitäten am Histamin-H₁-Rezeptor erzielt werden. Es ist wahrscheinlich, dass dadurch die typischen Nebenwirkungen Sedierung und Gewichtszunahme reduziert werden können. In Bezug auf die Dopamin-Rezeptoren wurden bei den Aminen unterschiedlich verschobene Bindungsprofile beobachtet, ähnlich denen von atypischen Neuroleptika. Durch die gezielte Erweiterung der untersuchten Neuroleptika mit einem Histamin-H₃-Pharmakophor und damit über die gleichzeitige Stimulation des Histamin-H₃-Rezeptors, könnte eine Reduzierung der extrapyramidalen Störungen ermöglicht werden. Ob die Hybridliganden diese Hoffnung erfüllen, bleibt derzeit aber noch spekulativ.

Einige vielversprechende Hybridliganden (**21**, **26**, **29**, **33**) wurden für eine erste *In-vivo*-Testung auf ihre zentrale, antagonistische Aktivität am Mäusegehirn untersucht. Allerdings wurde bei keiner Verbindung eine relevante Aktivität beobachtet ($ED_{50} \geq 10$ mg/kg). Hierbei machen sich wahrscheinlich die großen Molekülgewichte und insbesondere die hohen Lipophilien der Hybride bemerkbar. Während diese Eigenschaften bei den Bindungsaffinitäten vorteilhaft waren, scheinen sie für die *In-vivo*-Aktivitäten von Nachteil zu sein. Für genauere Aussagen müssen allerdings noch weitere Untersuchungen erfolgen.

Weitere Amin-Variationen wurden durch die Synthese verschiedener Amidin- und Guanidin-haltiger Derivate realisiert. Dabei stellte sich die Mikrowellen-Synthese als eine äußerst effiziente Methode heraus. Durch den Einsatz der Mikrowelle konnten Reaktionszeiten von wenigen Minuten erzielt und Ausbeuten deutlich erhöht werden. Wegen der hohen Basizität von Amidinen und Guanidinen war die Aufreinigung zum Teil äußerst schwierig, konnte aber insbesondere beim Acyl- und Aminoguanidin (**36**, **37**) mittels fraktionierter Kristallisation durch den systematischen Einsatz polarer und unpolarer Lösungsmittelkombinationen erfolgreich realisiert werden. Die Synthese des *N*-(2-Pyridinyl)piperazins **42**, einer Vorstufe des Hybrids **43**, gelang durch gezielte Optimierung der in der Literatur beschriebenen Methode, welche auf einer Palladium-katalysierten Kreuzkopplung, der Buchwald-Hartwig-Aminierung, basiert. Hinsichtlich der pharmakologischen Ergebnisse überzeugten in dieser Serie besonders das Aminoguanidin **37** und das Pyridin-2-ylpiperazin-Derivat **43** (K_i (hH₃) = 1,53 bzw. 4,12 nM). Eine andere Aminvariation stellt das Piperazin-haltige Diamin **31**, ein auf Ciprofloxacin basierendes Hybrid, dar. Die Struktur des Hybrids folgt dem Grundmotiv der anderen Diamin-Liganden und war durch die freie Carboxylgruppe des Ciprofloxacins von zusätzlichem Interesse. In der *In-vitro*-Testung überzeugte **31** mit einer überraschend hohen Bindungsaffinität von K_i (hH₃) = 1,78 nM, wodurch die Verbindung den Weg für neue Strukturklassen bereitete.

Um nähere Erkenntnisse über Histamin-H₃-Liganden mit sauren Funktionalitäten zu erlangen, wurden weitere Pharmakophore mit aciden Gruppen untersucht. Dazu dienten NH-acide Thiazolidindion-Derivate sowie Cystein, eine Carbonsäure-haltige Aminosäure. Die Synthese der Thiazolidindion-basierenden Hybridliganden erfolgte durch Knoevenagel-Kondensation. Die resultierenden Hybride **46** und **47**

waren in gängigen Lösungsmitteln allerdings sehr schwer löslich, wodurch der Erfolg der nachfolgenden Palladium-katalysierten Hydrierung stark limitiert wurde. Während die Optimierung der Reaktionsbedingungen zur erfolgreichen Reduktion des Thiazolidindions **46** führte, blieben ähnliche Versuche beim Rhodanin **47** erfolglos. Neben der schlechten Löslichkeit des Edukts ist als Ursache auch die für Schwefelverbindungen bekannte Eigenschaft, als Katalysatorgift zu fungieren, wahrscheinlich. Zur Darstellung Cystein-haltiger Hybridliganden wurden Cystein bzw. Cysteinester und der Aldehyd **3** in einer nukleophilen Reduktion mit einhergehender Zyklisierung erfolgreich umgesetzt. Sowohl die resultierenden Thiazolidine **50** und **51** als auch die ungesättigten Thiazolidindion-Derivate **46** und **48** führten in der *In-vitro*-Testung zu hohen Bindungsaffinitäten im niedrigen nanomolaren Bereich. Dagegen war das gesättigte Thiazolidindion **47** deutlich schwächer affin (K_i (hH₃) = 4,2-10,7 versus 55,33 nM). Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass bei **46** und **48** ein über die Doppelbindung verbundenes, konjugiertes Elektronensystem zwischen dem Heterozyklus und Phenylring besteht, welches bei **47** durch die Sättigung des Systems aufgehoben wurde. Diese Ergebnisse bestätigten erneut die Akzeptanz des Histamin-H₃-Rezeptors gegenüber sauren Gruppen. Im Unterschied zu den klassischen basischen Liganden des Histamin-H₃-Rezeptors wurden in dieser Arbeit damit erstmals hochpotente Histamin-H₃-Rezeptorliganden mit sauren Funktionalitäten dargestellt und erste Struktur-Wirkungsbeziehungen abgeleitet. Bei einer weiteren pharmakologischen Testung der Thiazolidindione **46** und **47** am PPAR α und PPAR γ konnte keine Rezeptoraktivierung festgestellt werden, was vermutlich auf die hohe Basizität des Piperidin-Stickstoffs, welche von PPAR α/γ nicht toleriert wird, zurückzuführen ist. Zwar gelang es auf diesem Wege nicht, gleichermaßen Strukturvoraussetzung für beide Rezeptortypen zu erfüllen, allerdings sollte beachtet werden, dass die Entwicklung dieser Liganden nicht auf eine entsprechende PPAR-Aktivität abzielte. Dennoch unterstreicht das Ergebnis das besondere Potenzial von Histamin-H₃-Hybridliganden, da der Toleranzbereich gegenüber Strukturabweichungen bei Liganden des Histamin-H₃-Rezeptors weitaus größer als bei anderen Rezeptoren ist.

Das Tetrahydrobenzothiazol ST-879, ein Dopamin-D₂/D₃-Rezeptorligand mit hoher Bindungspotenz am Histamin-H₃-Rezeptor (K_i (hH₃) = 3,55 nM), diente als Basis

für die Entwicklung einer neuen Leitstrukturvariation für Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten. Strukturveränderungen erfolgten im linken Teil (H₃-Komponente) durch Substitution des basischen Stickstoffs und Rigidisierung dieses Bereiches. Im rechten Teil (D₂/D₃-Komponente) wurde das Tetrahydrobenzothiazol-Gerüst gegen Dihydro-4*H*-pyrano[4,3-*d*]thiazol und verschiedene Tetrahydrothiazolo-[5,4-*c*]pyridine ausgetauscht. Die beiden Komponenten wurden zunächst separat synthetisiert, und dann unter Etherbildung verknüpft. Die Darstellung der Tetrahydrothiazolo[5,4-*c*]pyridin-Derivate **54-59** wurde durch Hantzsch-Thiazolsynthese und anschließender Bromierung erfolgreich realisiert. Für die analoge Darstellung der Dihydropyrano- und Tetrahydrobenzothiazol-Derivate **66-69** waren aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit mildere Reaktionsbedingungen nötig.

Bei der pharmakologischen Testung zeigte sich bei Variationen im linken Bereich (**60-63**) eine deutliche Präferenz der offenkettigen Derivate, wobei Verbindung **63** mit dem bekannten Piperidinpropoxy-Motiv mit Abstand die affinste Verbindung (K_i (hH₃) = 23,48 nM) darstellte. Im Vergleich gelang durch Alkylsubstitutionen der Aminogruppe im Tetrahydropyridin-Gerüst von **64** und **65** keine weitere Verbesserung der Bindungsaffinitäten. Bei Modifikationen im rechten Bereich führten die Dihydropyrano- und Tetrahydrobenzothiazole **70** und **71** zu einem deutlichen Abfall (K_i (hH₃) = 344 und 357 nM) bzw. Verlust der Bindungsaffinität (**72** und **73**). Trotz vielfältiger Modifikationen gelang dennoch keine Optimierung gegenüber ST-879. Dies verdeutlicht, dass die Übertragung von Struktur-Wirkungsbeziehungen auf andere Substanzklassen nicht beliebig möglich ist. Insgesamt bieten die Ergebnisse eine gute Basis für die weitere Entwicklung einer neuen Thiazolbasierenden Leitstruktur für Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten.

Mit Hilfe des Hybridansatzes wurden in dieser Arbeit zahlreiche neue und potente Histamin-H₃-Hybridliganden entwickelt. Dabei wurde die histaminerge Leitstruktur durch unterschiedlichste Strukturen, wie beispielsweise Neuroleptika, Antibiotika oder Aminosäuren erweitert. Es wurden hohe Bindungsaffinitäten im nano- bis subnanomolare Bereich erzielt und wichtige Struktur-Wirkungsbeziehungen abgeleitet. *In-vitro* zeigte sich eine hohe Toleranz des Histamin-H₃-Rezeptors bezüglich der heterogenen Liganden, darunter solche mit sterisch anspruchsvollen, stark basischen und sauren Gruppen. Im Gegensatz dazu konnte *in vivo* allerdings keine Aktivität beobachtet werden. Um das Potenzial dieser Hybrid-

liganden vollständig bewerten zu können, müssen zu näheren Charakterisierung daher noch weitere *In-vitro*- und *In-vivo*-Testungen durchgeführt werden.

Die simultane Beeinflussung verschiedener Neurotransmittersysteme bedarf einer sorgfältigen Abstimmung und stellt somit eine schwierige Aufgabe dar. Durch die Ergebnisse dieser Arbeit konnte bestätigt werden, dass Histamin-H₃-Hybridliganden vielversprechende Möglichkeiten für die Entwicklung neuer Therapieoptionen für ZNS-Erkrankungen bieten und dabei helfen können, ein tieferes Verständnis für die komplexen Zusammenhänge im ZNS zu erlangen.

5. EXPERIMENTELLER TEIL

5.1 Geräte und Materialien

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

Dünnschichtchromatographie (DC)

Kieselgelfolien 60 F₂₅₄ mit einer Schichtdicke von 0.2 mm (Merck, Darmstadt). Die Zusammensetzung der Fließmittel sind Kapitel 6.1.2 beschrieben. Zur Detektion wurden Standardmethoden verwendet (UV-Licht, ethanolische Ninhydrin-Lösung, Heißluft).

Säulenchromatographie

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

Rotationschromatographie

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

Schmelzpunktbestimmung

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

Massenspektrometrie

Elektronen-Spray-Ionisations-Massenspektrometrie (ESI-MS): Fisons Instruments VG Platform II (Manchester,UK). Matrix-Assisted-Laser-Desorption/Ionisation-Massenspektrometrie (MALDI-MS): Fisons Instruments VG TOF Spec (Manchester,UK); Matrix: DHB. Das MALDI-MS Verfahren wurde in den Fällen verwendet, in denen das ESI-MS-Gerät aus technischen Gründen nicht zur Verfügung stand.

Kernresonanz-Spektroskopie (NMR)

¹H-NMR: Bruker AMX 300 (300 MHz) und AMX 250 (250 MHz) Spektrometer (Bruker, Reinstädten).

¹³C-NMR: Bruker AC 200 Spektrometer (59 MHz) (Bruker, Reinstädten).

Wenn im Folgenden nicht anders vermerkt, wurden die ¹H-NMR Spektren mit dem AMX 300 Spektrometer aufgenommen. Sämtliche Spektren wurden in deuteriertem DMSO, MeOH oder Chloroform 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. Bei den mit D₂O austauschbaren Protonen wurde das entsprechende Multipllett mit * gekennzeichnet.

Mikrowellen-Synthese

Biotage-Initiator™ 2.0, Microwave Synthesizer, 400 Watt Magnetron (Biotage GmbH, Grenzach-Wyhlen).

Elementaranalysen (CHN)

CHN-Rapid (Heraus, Hanau). Verbindungen wurden als analysenrein betrachtet, wenn die praktisch ermittelten Werte der CHN-Analytik maximal 0.4% von der in der Theorie berechneten Werte der CHN-Analytik lag.

Überdruckhydrierungen

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

Tieftemperaturreaktionen

Eintauchkühler EK90 (Haake, Karlsruhe).

Bestimmung der p*K*_B/p*K*_S-Werte

Software ALOGPS 2.1 (Tetko et al. 2005) und ACD/I-Lab 8.02 (ACD, Inc.).

Anmerkungen

Die Molmassen der Substanzen beziehen sich auf die angegebene Summenformel, Ausbeuten von Endverbindungen auf die elementaranalytisch-reine Substanzmenge. Zur besseren Übersicht wurde im folgenden Kapitel das Dezimalkomma durch einen Dezimalpunkt ersetzt. Eine stereochemische Charakterisierung der Verbindungen fand nicht statt, die Ausbeuten wurden nur in Ausnahmen optimiert. Einige Verbindungen kristallisierten mit organischen Säuren in nicht-äquimolaren Mengen, waren stark hygroskopisch oder schlossen Kristallwasser ein. In diesen Fällen wurden die Substanzen dann als analysenrein betrachtet, wenn nach der weiteren, unabhängigen Umkristallisationen übereinstimmende analytische Resultate erhalten wurden.

5.2 Zusammensetzung der Fließmittel

FM0:	DCM / MeOH (NH ₃ -gesättigt)	75 : 25
FM1:	DCM / MeOH (NH ₃ -gesättigt)	90 : 10
FM2:	DCM / MeOH (NH ₃ -gesättigt)	92 : 8
FM3:	DCM / MeOH (NH ₃ -gesättigt)	98 : 2
FM4:	DCM / MeOH (NH ₃ -gesättigt)	95 : 5
FM5:	DCM, NH ₃ -Atmosphäre	
FM6:	DCM	
FM7:	DCM / MeOH (NH ₃ -Atmosphäre)	98 : 2
FM8:	DCM / MeOH (NH ₃ -Atmosphäre)	95 : 5
FM9:	DCM / MeOH (NH ₃ -Atmosphäre)	99 : 1
FM10:	DCM / MeOH	98 : 2
FM11:	DCM / MeOH	95 : 5
FM12:	DCM / MeOH	90 : 10

5.3 Allgemeine Synthesevorschriften

Bei den in diesem Kapitel beschriebenen Synthesevorschriften wurden allgemein gültige Mengenverhältnisse angegeben, die je nach Substanz später individuell abgeändert wurden.

5.3.1 Amidierung

Teil 1: Herstellung des Carbonsäurechlorids

Die umzusetzende Säure wurde in abs. THF oder Toluol gelöst und unter Eiskühlung zu Thionylchlorid getropft. Der Ansatz wurde unter Feuchtigkeitsausschluss für 1.5 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel sowie der Überschuss an Thionylchlorid unter Vakuum abdestilliert, erneut zweimal Toluol zugegeben und wieder unter Vakuum abdestilliert (Harada et al. 2002).

Teil 2: Kopplung des Carbonsäurechlorids mit dem Amin

Das Amin wurde in wenig abs. THF oder abs. DCM gelöst bzw. suspendiert und Triethylamin zum Ansatz hinzugefügt. Das Carbonsäurechlorid wurde ebenfalls in wenig des entsprechenden Lösungsmittels gelöst und unter Eiskühlung langsam zum Amin getropft. Anschließend wurde unter Feuchtigkeitsausschluss für 2 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wurde filtriert und unter Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, ges. Kochsalz-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt war hinreichend rein für die weitere Umsetzung (Harada et al. 2002).

5.3.2 Reduktion aromatischer Nitrogruppen

Die Nitroverbindung wurde in MeOH vorgelegt und mit 10-15% (m/m) Pd/C (10%) sowie einige Tropfen Eisessig (ca. 0.5 mL) zugefügt. Im Autoklaven wurde der Ansatz 2-3 h (in Ausnahmefällen auch länger) bei 2-5 bar Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt konnte in der Regel ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt werden (Stark 1998).

5.3.3 Alkylierung von Aminen

Das Amin, das Alkylhalogenid (Chlorid oder Bromid), Kaliumcarbonat und katalytische Mengen KI wurden in abs. Acetonitril oder abs. Aceton vorgelegt und unter Argonatmosphäre für 24 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Beim Bromid war die Reaktionszeit ausreichend, bei der Reaktion mit Chlorid wurde für weitere 48 h bei RT gerührt (der Verlauf der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch kontrolliert). Der Ansatz wurde filtriert und der Filterkuchen mehrmals mit Lösungsmittel gewaschen. Die Lösemittelfractionen wurden vereint und unter Vakuum vollständig eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in der Regel säulenchromatographisch gereinigt (Meier et al. 2002).

5.3.4 Reduktive Aminierung

Das Amin und der Aldehyd bzw. das Keton wurden in abs. DCE gelöst und für 0.5-3.0 h in Argonatmosphäre bei RT gerührt (bei Aminalszen als Edukt wurden zusätzlich 1.5 Äquivalente Triethylamin zugefügt). Nach Zugabe von $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ wurde der Ansatz für 18-24 h gerührt. Falls die dünnschichtchromatographische Kontrolle noch Aminedukt zeigte, wurde erneut $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ zugegeben und nochmals für 18 h gerührt. Anschließend wurde mit 1 N NaOH gequentscht und das DCE im Vakuum abdestilliert. Der restliche wässrige Ansatz wurde mehrmals mit DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1-2 N Natronlauge, ges. Kochsalzlösung und anschließend mit Wasser gewaschen, über

Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in der Regel rotationschromatographisch aufgereinigt (Abdel-Magid et al. 1996, Abdel-Magid und Mehrman 2006).

5.3.5 Etherbildung

Methode A: Aliphatische Ether unter Zusatz von NaH

Der Alkohol wurde in abs. THF oder abs. Dioxan gelöst und mit Natriumhydrid (Suspension in Mineralöl, $\omega = 60\%$) unter Argonatmosphäre für 3 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit dem Halogenid versetzt und unter Argonatmosphäre für 18 h unter Rückfluss gerührt. Bei Bedarf wurde erneut Natriumhydrid zugegeben und für weitere 18-36 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde der Ansatz filtriert und unter Vakuum vollständig eingeeengt. Der Ansatz wurde in DCM aufgenommen und mehrfach gegen 1-2 N Natronlauge ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung und anschließend mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in der Regel rotationschromatographisch aufgereinigt (Williamson 1851, Feuer 1967).

Methode B: Aromatische Ether unter Zusatz von Kaliumcarbonat und KI

Das Phenolderivat, das Halogenid (Bromid oder Chlorid), Kaliumcarbonat und katalytische Mengen KI wurden im abs. Acetonitril oder abs. Aceton unter Argonatmosphäre für 18-24 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Danach wurde für weitere 48 h bei 40 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde der Ansatz filtriert und unter Vakuum vollständig eingeeengt. Der Ansatz wurde in DCM aufgenommen und mit 1-2 N Natronlauge oder gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung mehrfach gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend nochmals mit ges. Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingeeengt. Das so

erhaltene Rohprodukt konnte in der Regel ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt werden (Apodaca et al. 2003).

5.3.6 N-Demethylierung

Das tertiäre Amin wurde in abs. DCE vorgelegt, mit Chlorameisensäurechloroethylester (ACE-Cl) versetzt und für 24 h unter Argonatmosphäre bei 80 °C refluxiert. Nach Abkühlen auf RT wurde die Mischung bis zur Trockne (!) im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in MeOH aufgenommen und zur Hydrolyse für 2 h bei 50 °C gerührt. Der Ansatz wurde im Vakuum vollständig eingeeengt, in DCM aufgenommen und mit 1-2 N Natronlauge oder gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde nochmals mit ges. Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum vollständig eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt konnte in der Regel ohne weitere Aufreinigung umgesetzt werden (Olofson et al. 1984, Pelander et al. 1997).

5.3.7 Darstellung von Raney-Nickel

In einem 1 L fassenden Becherglas wurden 10 g Aluminium-Nickel-Legierung (50% Nickel) in 100 mL Wasser aufgeschwemmt. Sukzessiv wurden 20 g Natriumhydroxid-Plätzchen zugegeben, so dass die Mischung nicht überschäumte. Unter gelegentlichem Umrühren wurde für 30 min auf 70 °C erwärmt. Dabei setzte sich das Nickel schwammig zu Boden ab. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert, der Nickelschwamm dreimal mit Ammoniak-Lösung (25%) und dann zweimal mit NH₃-ges. MeOH gewaschen. Der so bereitete Katalysator wurde umgehend für die entsprechende Reaktion eingesetzt (Becker 1993).

5.4 Synthesen

5.4.1 Synthese der Piperidinpropyl-Derivate

3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol (1) (Apelt et al. 2002): Die Synthese erfolgte gemäß Vorschrift 5.3.3 aus 119 mL Piperidin (102.2 g, 1.20 mol) und 72.1 mL 3-Chlor-1-propanol (94.5 g, 1.0 mol), Kaliumcarbonat (331.66 g, 2.4 mol) und KI in 600 mL abs. Aceton. Das erhaltene orange Öl wurde durch Vakuumdestillation bei 80-90 °C und 13 mbar gereinigt, wobei ein klares, farbloses Öl erhalten wurde. Bei Bedarf wurde die Base danach in Isopropanol gelöst und mit isopropanolischer Salzsäure ($c = 2 \text{ mol/L}$) in das Hydrochlorid überführt, wobei ein weißer Feststoff gebildet wurde.

Ausbeute: 119 g (83% d. Th.)

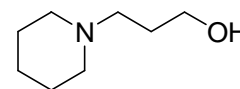
Summenf.: $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}$

Molmasse: 143.23 g/mol

R_f -Wert: 0.29 (FM1)

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : δ 1.44 (m, 2H, Pip-4- H_2), 1.58 (m, 4H, Pip-3- H_2 , -5- H_2), 1.69 (m, 2H, Pip- CH_2CH_2), 2.45 (m, 4H, Pip-2- H_2 , -6- H_2), 2.57 (t, 2H, $^3J = 5.8 \text{ Hz}$, Pip- CH_2), 3.79 (t, 2H, $^3J = 5.2 \text{ Hz}$, CH_2OH).

ESI-MS: 144 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$



1-(3-Chlorpropyl)piperidin Hydrochlorid (2) (Apelt et al. 2002): Das Hydrochlorid von Verbindung **1** wurde (5.72 g, 40 mmol) in 20 mL abs. Toluol suspendiert und unter Eiskühlung tropfenweise mit 5.8 mL Thionylchlorid (9.52 g, 80 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 3 h bei 60 °C gerührt und danach im Vakuum eingengt. Um restliches Thionylchlorid zu entfernen, wurde mehrmals mit wenig Toluol versetzt und anschließend jeweils im Vakuum eingengt. Der braune Rückstand wurde in EtOH gelöst und mit Diethylether gefällt. Wenn die erhaltenen Kristalle nicht völlig weiß waren, wurde in EtOH/Diethylether umkristallisiert, um einen weißen, flockigen Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 7.30 g (92% d. Th.)

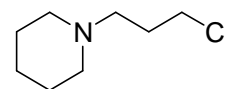
Summenf: $C_8H_{16}NCl \cdot HCl$

Molmasse: 198.13 g/mol

R_f-Wert: 0.29 (FM1)

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.48 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.62 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.01 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.52 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 3.73 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz, CH₂Cl).

ESI-MS: 162 [M+H⁺] (100)



4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzaldehyd (3) (Apelt et al. 2002, Isensee et al. 2009): Die Synthese erfolgte gemäß Vorschrift 5.3.5 Etherbildung (Methode B) aus Verbindung **2** (1.0 g, 5.05 mmol), *p*-Hydroxybenzaldehyd (0.60 g, 6.06 mmol), Kaliumcarbonat (2.10 g, 15.15 mmol) und KI in ca. 25 mL abs. Aceton. Es wurde ein oranges Öl isoliert, dass ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt werden konnte.

Ausbeute: 1.02 g (82% d. Th.)

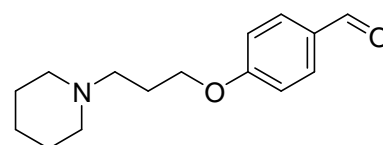
Summenf: $C_{15}H_{21}NO_2$

Molmasse: 247.33 g/mol

R_f-Wert: 0.81 (FM1)

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.49 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.63 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.02 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.49-2.54 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 4.13 (t, 2H, ³J = 6.12 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 7.08 (d, 2H, ³J = 13.7 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.86 (d, 2H, ³J = 13.7 Hz, Ph-2-H, -6-H), 9.83 (s, 1H, CHO).

ESI-MS: 248 [M+H⁺] (100)



4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzoesäuremethylester (4) (Apelt et al. 2002): Die Synthese erfolgte gemäß Vorschrift 5.3.5 (Methode B) aus Verbindung **2** (15.0 g, 75.75 mmol), *p*-Hydroxybenzoesäuremethylester (13.84 g, 90.90 mmol), Kaliumcarbonat (31.40 g, 227 mmol) und KI in ca. 150 mL abs. Aceton. Es wurde

ein gelbes Öl isoliert, dass ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt werden konnte.

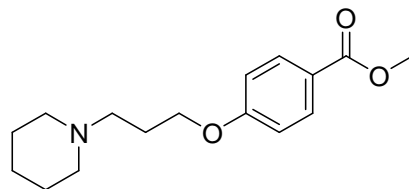
Ausbeute: 16.60 g (79% d. Th.)

Summenf: $C_{16}H_{23}NO_3$

Molmasse: 277.36 g/mol

R_f-Wert: 0.67 (FM1)

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.42 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}), 1.72-1.83 (m, 5H, Pip-4-H_{äq}, -3-H₂, -5-H₂), 2.21-2.30 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.90 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, -6-H_{ax}), 3.19 (m, 2H, Pip-CH₂), 3.34-3.54 (m, 2H, Pip-2-H_{äq}, -6-H_{äq}), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.18 (t, ³J = 6.0 Hz, 2H, Pip-CH₂CH₂CH₂), 7.09 (d, ³J = 9.1 Hz, 2H, Ph-3-H, -5-H), 7.96 (d, ³J = 9.1 Hz, 2H, Ph-2-H, -6-H).



ESI-MS: 278 [M+H⁺] (100)

4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)ethanon (5) (Apelt et al. 2002): Die Synthese erfolgte gemäß Vorschrift 5.3.5 (Methode B) aus Verbindung **2** (8.0 g, 40.4 mmol), *p*-Hydroxyphenylethanon (6.66 g, 48.48 mmol), Kaliumcarbonat (16.72 g, 121 mmol) und KI in ca. 100 mL abs. Aceton. Es wurde ein orange-braunes Öl isoliert, dass ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt werden konnte.

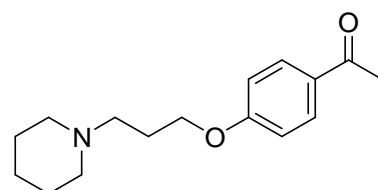
Ausbeute: 7.29 g (69% d. Th.)

Summenf: $C_{16}H_{23}NO_2$

Molmasse: 261.36 g/mol

R_f-Wert: 0.76 (FM1)

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.36 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.45-1.52 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 1.87 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.28-2.41 (m, 6H, Pip-CH₂, Pip-2-H₂, -6-H₂), 2.50 überlagert mit DMSO-Signal (s, 3H, CH₃), 3.95 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 7.02 (d, 2H, ³J = 8.9 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.92 (d, 2H, ³J = 8.9 Hz, Ph-2-H, -6-H).



 ESI-MS: 262 [M+H⁺] (100)

4-(3-(Piperidin-1-yl)-propoxy)phenyl)methanol (6) (Apelt et al. 2002): Die Synthese erfolgte gemäß Vorschrift 5.3.5 (Methode B) aus Verbindung **2** (15.0 g, 75.76 mmol), *p*-Hydroxybenzylalkohol (18 g, 90.91 mmol), Kaliumcarbonat (31.37 g, 227 mmol) und KI in ca. 150 mL abs. Aceton. Bei Bedarf wurde ein Anteil des erhaltenen orangen Öls in Isopropanol gelöst und mit isopropanolischer Salzsäure ($c = 2 \text{ mol/L}$) in das Hydrochlorid überführt, wobei ein weißer Feststoff gebildet wurde.

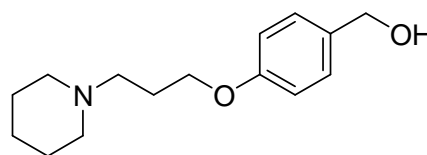
Ausbeute: 15.70 g (83% d. Th.)

Summenf: C₁₅H₂₃NO₂

Molmasse: 249.35 g/mol

R_f-Wert: 0.59 (FM1)

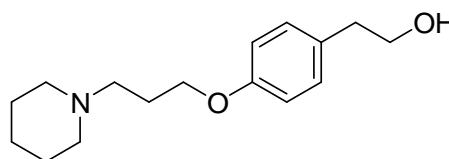
¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.36 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.48 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 1.83 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.47-2.50 (m, 6H, Pip-CH₂, Pip-2-H₂, -6-H₂), 3.95 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 4.39 (d, 2H, ³J = 5.5 Hz, Ph-CH₂), 5.02 (t, 1H, ³J = 5.7 Hz, OH), 6.86 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.19 (d, 2H, ³J = 8.5 Hz, Ph-2-H, -6-H).



 ESI-MS: 250 [M+H⁺] (100)

2-(4-(3-(Piperidin-1-yl)-propoxy)phenyl)ethanol Hydrochlorid (7) (Apelt et al. 2002): Die Synthese erfolgte gemäß Vorschrift 5.3.5 (Methode B) aus Piperidinpropanchlorid **2** (5.0 g, 25.25 mmol), *p*-Hydroxyphenylethanol (4.19 g, 30.30 mmol), Kaliumcarbonat (10.47 g, 75.75 mmol) und KI in ca. 50 mL abs. Aceton (Apelt et al. 2002). Ein Anteil des erhaltenen orangen Öls in Isopropanol gelöst und mit isopropanolischer Salzsäure ($c = 2 \text{ mol/L}$) in das Hydrochlorid überführt, wobei ein weißer Feststoff gebildet wurde.

Ausbeute: 5.22 g (69% d. Th.)

Summenf: C₁₆H₂₅NO₂ · HCl

Molmasse:	299.84 g/mol
R _f -Wert:	0.60 (FM1)
¹ H-NMR CDCl ₃ :	δ 1.40-1.48 (m, 1H, Pip-4-H _{ax}), 1.58 (m, 5H, Pip-4-H _{äq} , Pip-3-H ₂ , -5-H ₂), 1.88 (m, 2H, Pip-CH ₂ CH ₂), 2.27-2.67 (m, 6H, Pip-2-H ₂ , -6-H ₂ , Pip-CH ₂), 2.79 (t, 2H, ³ J = 6.6 Hz, Ph-CH ₂), 3.80 (t, 2H, ³ J = 6.6 Hz, CH ₂ OH), 4.03 (t, 2H, ³ J = 5.1 Hz, Pip-CH ₂ CH ₂ CH ₂), 6.79 (d, 2H, ³ J = 8.4 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.13 (d, 2H, ³ J = 8.4 Hz, Ph-2-H, -6-H), 12.00 (s, 1H, NH ⁺).
ESI-MS:	264 [M+H ⁺] (100)

4-(3-Piperidin-1-ylpropoxy)benzoesäure Hydrochlorid (8) (Celanire et al. 2006): Der Ester **4** (2.0 g, 7.20 mmol) wurde in 10 mL MeOH gelöst und mit 2.20 mL Natronlauge (c = 5 mol/L) versetzt. Der Ansatz wurde für 18 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde im Vakuum eingeengt, in Isopropanol angelöst und mit isopropanolischer Salzsäure (c = 2 mol/L) in das Hydrochlorid überführt, wobei ein cremefarbener Feststoff gebildet wurde.

Ausbeute: 2.05 g (95% d. Th.)

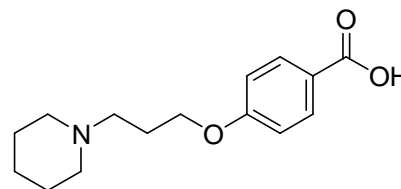
Summenf: C₁₅H₂₁NO₃ · HCl

Molmasse: 299.79 g/mol

R_f-Wert: 0.07 (FM1)

¹H-NMR [d₆]CDCl₃: δ 1.48 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.52-1.57 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.10 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.34-2.50 (m, 6H, Pip-CH₂, Pip-2-H₂, -6-H₂), 4.11 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 7.06 (d, 2H, ³J = 8.4 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.83 (d, 2H, ³J = 8.5 Hz, Ph-2-H, -6-H).

ESI-MS: 264 [M+H⁺] (100)



4-(3-Piperidin-1-ylpropoxy)benzotrifluorid (9) (Apelt et al. 2002, Amon et al. 2007): Die Synthese erfolgte gemäß Vorschrift 5.3.5 (Methode B) aus Verbindung **2** (8 g, 40.40 mmol), *p*-Hydroxybenzotrifluorid (5.80 g, 48.69 mmol), Kaliumcarbonat (16.75 g,

121.20 mmol) und KI in ca. 150 mL abs. Aceton. Es wurde ein oranges Öl erhalten, welches hinreichend sauber für die weitere Umsetzung war.

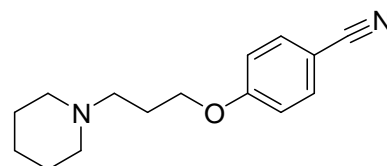
Ausbeute: 7.56 g (77% d. Th.)

Summenf: $C_{16}H_{22}N_2O$

Molmasse: 244.33 g/mol

R_f-Wert: 0.75 (FM1)

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.51 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.72 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.13 (quin, 2H, ³J = 7.0 Hz, Pip-CH₂CH₂), 3.08-3.14 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 4.13 (t, 2H, ³J = 6.1 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 7.10 (d, 2H, ³J = 8.4 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.77 (d, 2H, ³J = 8.4 Hz, Ph-2-H, -6-H).



ESI-MS: 245 [M+H⁺] (100)

1-(3-(4-Nitrophenoxy)propyl)piperidin (10) (Apelt et al. 2002, Amon et al. 2007): Die Synthese erfolgte gemäß Vorschrift 5.3.5 (Methode B) aus Verbindung **2** (2 g, 10.10 mmol), *p*-Nitrophenol (1.70 g, 12.12 mmol), Kaliumcarbonat (4.19 g, 30.30 mmol) und KI in ca. 40 mL abs. Aceton (Amon et al. 2007). Es wurde ein oranges Öl erhalten, was hinreichend sauber für die weitere Umsetzung war.

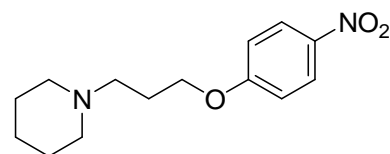
Ausbeute: 1.94 g (73% d. Th.)

Summenf: $C_{14}H_{20}N_2O_3$

Molmasse: 264.32 g/mol

R_f-Wert: 0.78 (FM3)

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.35 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.45 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 1.80 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.28-2.36 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 4.10 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 7.10 (d, 2H, ³J = 9.26, Ph-3-H, -5-H), 8.16 (d, 2H, ³J = 9.26, Ph-2-H, -6-H).



ESI-MS: 235 [M+H⁺] (100)

1-(3-(4-Chlormethyl)phenoxy)propyl)piperidin Hydrochlorid (11) (Isensee et al. 2009): Das Hydrochlorid des Alkohols **6** (5.71 g, 20 mmol) wurde in ca. 40 mL abs. Toluol gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit 2.9 mL Thionylchlorid (4.76 g, 40 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 3 h bei 60 °C gerührt und danach im Vakuum eingeeengt. Um restliches Thionylchlorid zu entfernen, wurde mehrmals mit wenig Toluol versetzt und jeweils erneut unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOH gelöst und mit Diethylether gefällt, wobei ein weißer Feststoff erhalten wurde.

Ausbeute: 5.58 g (92% d. Th.)

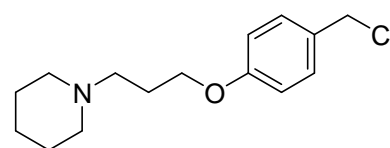
Summenf: $C_{15}H_{22}NOCl \cdot HCl$

Molmasse: 304.26 g/mol

R_f-Wert: 0.83 (FM1)

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.37 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}), 1.74 (m, 4H, m, 5H, Pip-4-H_{äq}, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.18 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.85-3.43 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 4.05 (t, 2H, ³J = 6.0 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 4.71 (s, 2H, CH₂Cl), 6.93 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.36 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, Ph-2-H, -6-H).

ESI-MS: 268 [M+H⁺] (100)

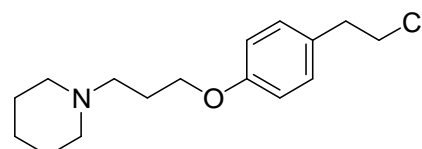


1-(3-(4-(2-Chlorethyl)phenoxy)propyl)piperidin Hydrochlorid (12) (Isensee et al. 2009): Das Hydrochlorid des Alkohols **7** (3.85 g, 12.84 mmol) wurde in 20 mL abs. Toluol gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit 1.87 mL Thionylchlorid (3.06 g, 25.68 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 3 h bei 60 °C gerührt und danach im Vakuum eingeeengt. Um restliches Thionylchlorid zu entfernen, wurde mehrmals mit wenig Toluol versetzt und jeweils erneut unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOH gelöst und mit Diethylether gefällt, wobei ein weißer Feststoff erhalten wurde.

Ausbeute: 3.86 g (94% d. Th.)

Summenf: $C_{16}H_{24}NOCl \cdot HCl$

Molmasse: 318.28 g/mol



R_f-Wert: 0.85 (FM1)

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.34-1.39 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}), 1.77 (m, 5H, Pip-4-H_{äq}, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.19 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.27-2.86 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 2.91 (t, 2H, ³J = 7.1 Hz, Ph-CH₂), 3.77 (t, 2H, ³J = 7.1 Hz, CH₂Cl), 4.01 (t, 2H, ³J = 6.1 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 6.88 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.18 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, Ph-2-H, -6-H), 12.00 (s, 1H, NH⁺).

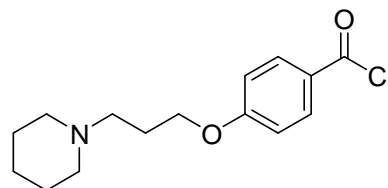
ESI-MS: 283 [M+H⁺] (100)

4-(3-(Piperidin-1-yl)-propoxy)benzoylchlorid Hydrochlorid (13) (von Coburg et al. 2009): Das Hydrochlorid der Carbonsäure **8** (0.5 g, 1.67 mmol) wurde ohne Zugabe von Lösungsmittel unter Eiskühlung tropfenweise mit 15 mL Thionylchlorid (24.54 g, 206 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 3 h bei 60 °C unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Überschüssiges Thionylchlorid wurde im Vakuum eingengt, der Ansatz mit wenig Toluol versetzt und erneut zur Trockne eingengt. Der entstandene weiße Feststoff wurde sofort für die nächste Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 0.530 g (100%)

Summenf: C₁₅H₂₀NO₂Cl · HCl

Molmasse: 318.24 g/mol

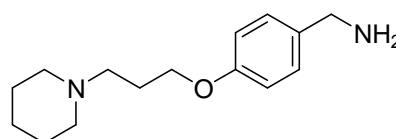


4-(3-(Piperidin-1-yl)-propoxy)benzylamin (14) (Apelt et al. 2002, Amon et al. 2007): Zunächst wurde Raney-Nickel nach Vorschrift 5.3.7 hergestellt. Eine Menge von ca. 5.0 g des frisch aktivierten Katalysators wurde sofort zu einer Lösung von 5.0 g des Nitrils **9** (20.46 mmol) in 100 mL NH₃-ges. MeOH gegeben. Es wurde für 24 h bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar gerührt. Danach wurde über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Es resultierte ein oranges Öl.

Ausbeute: 5.03 g (99% d. Th.)

Summenf: C₁₅H₂₄N₂O

Molmasse: 248.36 g/mol



R_f-Wert: 0.38 (FM2)

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.37 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.53 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 1.90 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.36-2.45 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 3.71 (s, 2H, CH₂NH₂), 3.90 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 6.87 (d, 2H, ³J = 8.5 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.26 (d, 2H, ³J = 8.5 Hz, Ph-2-H, -6-H).

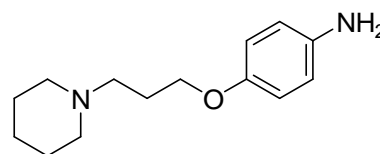
ESI-MS: 249 [M+H⁺] (100)

4-(3-(Piperidin-1-yl)-propoxy)phenylamin (15) (Amon et al. 2006): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.2 aus 1.87 g des Nitrobenzols **10** (7.07 mmol) und 0.2 g Pd/C (10%) in MeOH und Eisessig für 18 h Rühren bei 2 bar Wasserstoffdruck (Amon et al. 2007). Es wurde ein oranges Öl erhalten, das hinreichend sauber für die weitere Umsetzung war.

Ausbeute: 1.64 g (99% d. Th.)

Summenf: C₁₄H₂₂N₂O

Molmasse: 234.34 g/mol



R_f-Wert: 0.55 (FM3)

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.35 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.47 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 1.80 (quin, 2H, ³J = 6.8 Hz, Pip-CH₂CH₂), 2.29-2.35 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 3.81 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 4.57 (s, 2H, NH₂), 6.47 (d, 2H, ³J = 8.8 Hz, Ph-2-H, -6-H) 6.56 (d, 2H, ³J = 8.8 Hz, Ph-3-H, -5-H).

ESI-MS: 235 [M+H⁺] (100)

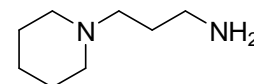
3-(Piperidin-1-yl)propan-1-amin Dihydrochlorid (16) (Amon et al. 2006): Dazu wurden 1.0 g *N*-(Brompropyl)phthalimid (3.73 mmol), 0.34 mL Piperidin (292 mg, 3.73 mmol) und 2.1 g Kaliumcarbonat (15.19 mmol) in 20 mL abs. Acetonitril unter Argonatmosphäre für 20 h refluxiert. Nach Abkühlen auf RT wurde die Mischung abfiltriert, der Rückstand mehrmals mit Aceton gewaschen und wieder filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingengt. Mit Hilfe von 30 mL halbkonzentrierter Salzsäure wurde die Substanz über Nacht unter Rückfluss

sauer hydrolysiert. Die entstandene Lösung wurde auf RT abgekühlt, wobei die Phthalsäure als weiße Kristalle ausfiel und abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde im Vakuum vollständig eingengt. Der entstandene harzige, weiße Feststoff war hinreichend sauber für die weitere Umsetzung.

Ausbeute: 0.55 g (82% d. Th.)

Summenf: $C_8H_{18}N_2 \cdot 2 HCl$

Molmasse: 178.70 g/mol



R_f-Wert: 0.18 (FM1)

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.40-1.46 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}), 1.70-1.81 (m, 5H, Pip-4-H_{äq}, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.01 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.75-2.84 (m, 4H, Pip-2-H₂, -6-H₂), 3.30-3.41 (m, 4H, Pip-CH₂, Pip-CH₂CH₂CH₂), 8.25 (s*, 1H, NH).

ESI-MS: 143 [M+H⁺] (100)

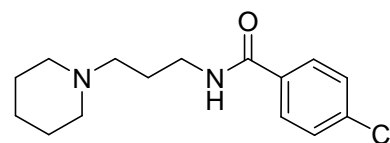
5.4.2 Synthese der Arzneistoff-Derivate

4-Chlor-N-(3-(piperidin-1-yl)propyl)benzamid Hydrogenoxalat (17): Nach Vorschrift 5.3.1 (Teil 2) wurden 1.16 g des Aminsalzes **16** (6.49 mmol), 1.57 g 4-Chlorbenzoesäurechlorid (8.98 mmol) und 1.8 mL TEA in 30 mL abs. DCM für 18 h bei RT gerührt und anschließend aufgearbeitet. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand in Diethylether aufgenommen und der unlösliche Rückstand abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand mit einem Überschuss Oxalsäure in Acetonitril/Diethylether gefällt. Es wurde zweimal in EtOH/Diethylether umkristallisiert und das Produkt als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 542 mg (23% d. Th.)

Summenf: $C_{15}H_{21}ClN_2O \cdot C_2H_2O_4$

Molmasse: 370.83 g/mol



Smp.: 145 °C

R_f-Wert: 0.68 (FM1)

CHN-Analytik: ber.: C: 55.06, H: 6.25, N: 7.55; gef.: C: 54.86, H: 6.26, N: 7.50

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.50 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.69 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 1.88 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.97-3.07 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 3.30 (t, 2H, ³J = 6.6 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 7.54 (d, 2H, ³J = 9.0 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.86 (d, 2H, ³J = 8.9 Hz, Ph-2-H, -6-H), 8.71 (t, 1H, ³J = 5.5 Hz, NHCO).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: 21.44 (Pip-4-C), 22.61 (Pip-3-C, -5-C), 23.81 (Pip-CH₂CH₂), 36.67 (CH₂-NHCO), 52.04 (Pip-2-C, -6-C), 53.94 (Pip-CH₂), 128.32 (Ph-2-C, -6-C), 129.10 (Ph-3-C, -5-C), 133.0 (Ph-1-C_q), 135.99 (Ph-4-C_q), 164.42 ((COOH)₂), 165.35 (CO).

ESI-MS (%): 281 [M+H⁺] (100)

(3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yliden)-N-methyl-N-(4-(3-(piperidin-1-yl)-propoxy)benzyl)propan-1-amin Dihydrogenoxalat (**21**): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.4 aus 0.83 g des Aldehyds **3** (3.34 mmol), 1.0 g Nortriptylin Hydrochlorid (3.34 mmol), 0.37 mL (5.01 mmol) TEA und 1.06 g (5.01 mmol) NaBH(OAc)₃ in 25 mL abs. DCE. Die Reaktion wurde nach 20 h laut Vorschrift aufgearbeitet. Die Substanz wurde danach rotations-chromatographisch (Gradient FM11 nach FM10) aufgereinigt. Mit einem Überschuss Oxalsäure wurde aus MeOH/Diethylether gefällt und zweimal mit MeOH umkristallisiert, wobei ein weißer Feststoff erhalten wurde.

Ausbeute: 220 mg (9.5% d. Th.)

Summenf: C₃₄H₄₂N₂O · 2 C₂H₂O₄ · H₂O

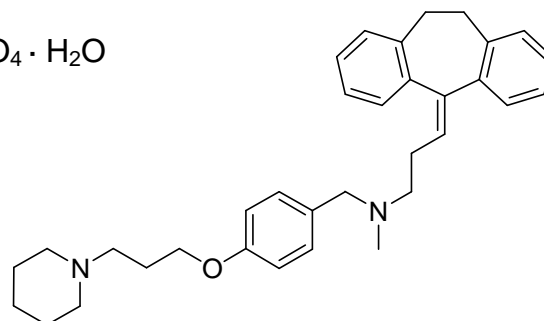
Molmasse: 692.78 g/mol

Smp.: 197 °C (Zersetzung)

R_f-Wert: 0.67 (FM1)

CHN-Analytik: ber.: C: 65.89, H: 6.98, N: 4.04; gef.: C: 65.85, H: 6.89, N: 3.98

¹H-NMR (250 MHz)



MeOD: δ 1.76 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.89 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.24 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.59 (2 x t, 2H, ³J = 7.8 Hz, N(CH₃)CH₂CH₂), 2.68 (s, 3H, CH₃), 2.70-3.20 (m, 8H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂, N(CH₃)CH₂CH₂), 3.25-3.32 (m, 4H, Dihydrodibenzocyclohept-10-H₂, -11-H₂), 4.12 (t, 2H, ³J = 5.8 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 4.17 (s, 2H, Ph-CH₂N(CH₃)), 5.79 (t, 1H, ³J = 7.3 Hz, CH₂CH), 7.0 (d, 2H, ³J = 8.5 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.05-7.35 (m, 10H, Dihydrodibenzocyclohept-arom-H's, Ph-2-H, -6-H).

¹³C-NMR MeOD: δ 21.4 (Pip-4-C), 22.89 (Pip-3-C, -5-C), 23.72 (N(CH₃)CH₂CH₂), 24.20 (Pip-CH₂CH₂), 31.6 (Dihydrodibenzocyclohept-10-C, -11-C), 38.42 (CH₃), 53.05 (Pip-CH₂), 53.1 (Pip-2-C, -6-C), 54.11 (N(CH₃)CH₂), 54.5 (Ph-CH₂), 64.75 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 114.8 (Ph-3-C, -5-C), 121.53 (C=CH), 123.78, 125.81, 126.0, 127.29, 127.39, 127.77 (Dihydrodibenzocyclohept-1-C, -2-C, -3-C, -4-C, -6-C, -7-C, -8-C, 9-C), 129.82 (Ph-3-C, -5-C), 132.33 (Ph-1-C_q), 136.88 (Dihydrodibenzocyclohept-10d-C_q, -11a-C_q), 138.90 (Dihydrodibenzocyclohept-4a-C_q, -5d-C_q), 139.07 (Dihydrodibenzocyclohept-6a-C), 146.89 (Dihydrodibenzocyclohept-5-C_q), 159.79 (Ph-1-C_q), 165.35 ((COOH)₂).

MALDI-MS: 396 [M+H⁺] (100)

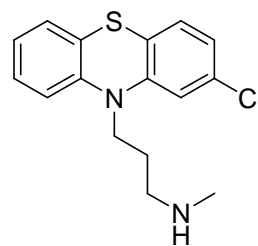
3-(2-Chlor-10H-phenothiazin-10-yl)-N-methylpropan-1-amin (22a): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.6 aus 1.0 g der Base von Chlorpromazin (3.14 mmol) und 1.80 mL ACE-Cl (2.38 g; 12.56 mmol) in 20 mL abs. DCE bzw. 20 mL MeOH zur Hydrolyse. Das Rohprodukt der N-Demethylierung wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (Gradient FM3 nach FM4). Das gereinigte Produkt konnte als oranges Öl gewonnen werden und wurde direkt für die weitere Umsetzung eingesetzt.

Ausbeute: 560 mg (59% d. Th.)

Summenf: C₁₆H₁₇N₂SCI

EXPERIMENTELLER TEIL

Molmasse:	304.84 g/mol
R _f -Wert:	0.43 (FM1)
ESI-MS:	305 [M+H ⁺] (100)



3-(2-Chlor-10H-phenothiazin-10-yl)-N-methyl-N-(4-(3-(piperidin-1-yl)-propoxy)benzyl) propan-1-amin Dihydrogenoxalat (**22**): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.4 aus 0.38 g (1.53 mmol) des Aldehyds **3**, 0.56 g demethyliertes Chlorpromazin **22a** (1.84 mmol) und 0.58 g (2.76 mmol) NaBH(OAc)₃ in 15 mL abs. DCE. Die Reaktion wurde nach 36 h laut Vorschrift aufgearbeitet. Die Substanz wurde anschließend rotationschromatographisch (FM10) aufgereinigt. Mit einem Überschuss Oxalsäure wurde dann aus Acetonitril gefällt und zweimal mit MeOH/Diethylether umkristallisiert, wobei ein weißer Feststoff erhalten wurde.

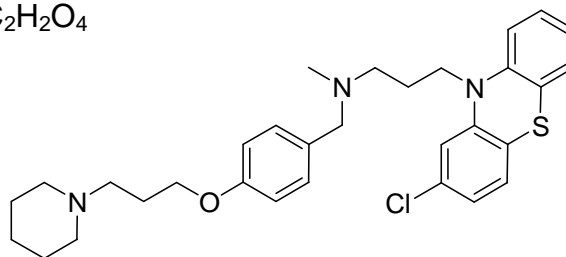
Ausbeute: 74 mg (6.8% d. Th.)

Summenf: C₃₁H₃₈N₃SOCl · 2 C₂H₂O₄

Molmasse: 716.24 g/mol

Smp.: 162-163 °C

R_f-Wert: 0.83 (FM1)



CHN-Analytik: ber.: C: 58.69, H: 5.91, N: 5.87; gef.: C: 58.57, H: 6.04, N: 5.74

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.53 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.73 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.04 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.10 (m, 2H, N(CH₃)CH₂CH₂), 2.54 (s, 3H, CH₃), 3.0 (m, 2H, Pip-CH₂), 3.13-3.18 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, N(CH₃)CH₂), 3.93 (t, 2H, ³J = 6.0 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 4.2 (t, 2H, ³J = 5.8 Hz, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂), 4.26 (s, 2H, Ph-CH₂), 6.88 (d, 2H, ³J = 8.3 Hz, Ph-3-H, -5-H), 6.99-7.28 (m, 9H, Ph-2-H, -6-H, Phenothia-arom-H's).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: 21.4 (Pip-4-C), 21.6 (N(CH₃)CH₂CH₂), 22.53 (Pip-3-C, -5-C), 23.40 (Pip-CH₂CH₂), 39.4 (CH₃), 44.0 (Phenothia-N-CH₂), 52.1 (Pip-CH₂), 52.2 (Pip-2-C, -6-C), 53.4 (N(CH₃)CH₂), 58.4 (Ph-CH₂), 65.0 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 114.5

(Ph-3-C, -5-C), 115.85, 116.36, 122.31, 122.92, 123.17 (Phenothia-arom-C's), 124.06 (Ph-1-C_q), 127.28, 127.81, 128.14 (Phenothia-arom-C's), 131.87 (Ph-2-C, -6-C), 132.54, 143.72, 146.16 (Phenothia-C_q's), 158.48 (Ph-4-C_q), 164.13 ((COOH)₂).

ESI-MS: 536 [M+H⁺] (100), 537 (61), 538 (39)

(Z)-3-(2-Chlor-9H-thioxanthen-9-yliden)-N-methylpropan-1-amin (**23a**): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.6 aus 2.0 g der Base von Chlorprothixen (6.33 mmol) und 2.72 mL ACE-Cl (3.62 g; 25.33 mmol) in 40 mL abs. DCE bzw. 40 mL MeOH zur Hydrolyse. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (FM3). Das gereinigte Produkt konnte als oranges Öl gewonnen werden.

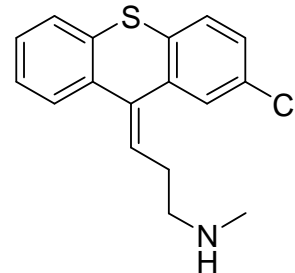
Ausbeute: 1.10 g (58% d. Th.)

Summenf: C₁₇H₁₆NSCl

Molmasse: 301.83 g/mol

R_f-Wert: 0.73 (FM1)

ESI-MS: 305 [M+H⁺] (100)



(Z)-3-(2-Chlor-9H-thioxanthen-9-yliden)-N-methyl-N-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)-benzyl)propan-1-amin Dihydrogenoxalat (**23**): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.4 aus 1.44 g (5.81 mmol) des Aldehyds **3**, 2.10 g demethyliertes Chlorprothixen **23a** (6.97 mmol) und 1.85 g (8.73 mmol) NaBH(OAc)₃ in 20 mL abs. DCE. Die Reaktion wurde nach 27 h laut Vorschrift aufgearbeitet. Die Substanz wurde danach rotationschromatographisch (FM10) aufgereinigt und mit einem Überschuss Oxalsäure aus EtOH gefällt. Die Verbindung wurde anschließend in heißem MeOH gelöst und geringe Restmengen unlöslichen Rückstands abfiltriert. Nach dem Ausrühren und Abkühlen bildete sich ein Niederschlag, der nochmals in MeOH umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 75 mg (2% d. Th.)

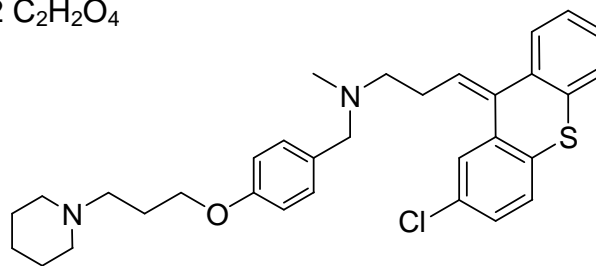
Summenf: $C_{32}H_{37}N_2SOCl \cdot 2 C_2H_2O_4$

Molmasse: 713.24 g/mol

Smp.: 188 °C

R_f-Wert: 0.76 (FM1)

CHN-Analytik: ber.: C: 60.62, H: 5.79, N: 3.93; gef.: C: 60.37, H: 5.86, N: 3.87



¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.51 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.71 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.10 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.73 (m, 2H, CHCH₂), 2.97 (m, 2H, Pip-CH₂), 3.12 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, N(CH₃)CH₂), 3.97 (s, 2H, Ph-CH₂) überlagert mit 4.02 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂CH₂), 5.94 (t, 1H, ³J = 6.7 Hz, C=CH), 6.92 (d, 2H, ³J = 7.7 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.30-7.37 (m, 5H, Ph-2-H, -6-H, Thioxan-3-H, -6-H, -7-H), 7.46-7.54 (m, 3H, Thioxan-1-H, -4-H, -8-H), 7.59 (s, 1H, Thioxan-5-H).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: 21.4 (Pip-4-C), 21.6 (N(CH₃)CH₂CH₂), 22.53 (Pip-3-C, -5-C), 23.40 (Pip-CH₂CH₂), 39.4 (NCH₃), 44.0 (Pip-CH₂), 52.1 (Pip-2-C, -6-C), 53.4 (N(CH₃)CH₂), 58.4 (Ph-CH₂), 65.0 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 114.5 (Ph-3-C, -5-C), 125.35 (CH₂CH), 126.75, 127.05, 127.42, 127.91, 128.67, 129.72 (Thioxan-arom.-C's), 131.92 (Ph-1-C_q), 129.80, 132.18, 134.76, 139.35 (Thioxan-arom.-C_q's), 158.37 (Ph-4-C_q), 163.95 ((COOH)₂).

ESI-MS: 267 [M²⁺] (100), 533 [M+H⁺] (87)

3-(9,10-Ethanoanthracen-9(10H-9-yl)-N-methyl-N-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)benzyl)propan-1-amin Dihydrogenoxalat (**24**): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.4 aus 0.80 g (3.22 mmol) des Aldehyds **3**, 0.843 g Maprotilin Hydrochlorid (2.69 mmol), 0.34 mL TEA (4.83 mmol) und 1.02 g (4.83 mmol) NaBH(OAc)₃ in 25 mL abs. DCE. Die Reaktion wurde nach 18 h laut Vorschrift aufgearbeitet. Die Substanz wurde anschließend rotationschromatographisch (FM10) aufgereinigt und mit einem Überschuss Oxalsäure aus Acetonitril gefällt.

Die Substanz wurde nochmals in heißem MeOH gelöst und geringe Restmenge unlöslichen Rückstands abfiltriert. Nach Ausrühren und Abkühlen auf RT fiel das Produkt als weißer Niederschlag aus.

Ausbeute: 600 mg (32% d. Th.)

Summenf: $C_{35}H_{44}N_2O \cdot 2 C_2H_2O_4 \cdot 0.5 H_2O$

Molmasse: 697.81 g/mol

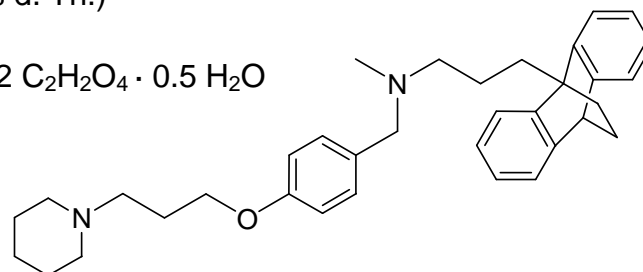
Smp.: 212 °C

R_f-Wert: 0.74 (FM1)

CHN-Analytik: ber.: C: 67.13, H: 7.08, N: 4.01; gef.: C: 66.92, H: 6.94, N: 3.80

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.48-1.52 (m, 4H, N(CH₃)CH₂CH₂, Pip-4-H₂), 1.73 (m, 6H, Pip-3-H₂, -5-H₂, Ethanoanthra-10_{ax}, -11_{ax}), 2.12 (m, 4H, Ethanoanthra-10_{äq}, -11_{äq}, Pip-CH₂CH₂), 2.36 (m, 2H, N(CH₃)CH₂), 2.67 (s, 3H, CH₃), 3.15 (t, 2H, ³J = 7.9 Hz, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂), 3.29-3.38 (m, 6H, Pip-CH₂, Pip-2-H₂, -6-H₂), 4.06 (t, 2H, ³J = 5.8 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 4.28 (s, 2H, Ph-CH₂), 4.34 (s, 1H, Ethanoanthra-CH_{aliph}), 7.02 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.07-7.10 (m, 4H, Ethanoanthra-2-H, -3-H, -6-H, -7-H), 7.23, 7.29 (2 x d, 4H, Ethanoanthra-1-H, 4-H, -5-H, -8-H), 7.49 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, Ph-2-H, -6-H).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: δ 19.28 (N(CH₃)CH₂CH₂) 21.22 (Pip-4-C), 22.44 (Pip-3-C, -5-C), 23.28 (Pip-CH₂CH₂), 27.07, 27.08 (Ethanoanthra-10-C, -11-C), 29.08 (N(CH₃)CH₂CH₂CH₂), 38.41 (CH₃), 43.27 (Ethanoanthra-CH_{aliph}), 44.09 (Ph-CH₂), 53.24 (Pip-2-C, -6-C), 55.10 (Pip-CH₂, N(CH₃)CH₂), 57.82 (Ph-CH₂), 64.9 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 114.67 (Ph-3-C, -5-C), 121.07, 123.29 (Ethanoanthra-1-C, -4-C, -5-C, -8-C), 122.32 (Ph-1-C_q), 125.15, 125.18 (Ethanoanthra-2-C, -3-C, -6-C, -7-C),



132.66 (Ph-2-C, -6-C), 144.68, 144.81 (5 x Ethanoanthra-C_q's), 158.97 (Ph-4-C_q), 163.93 ((COOH)₂).

ESI-MS: 509 [M+H⁺] (100), 255 [M²⁺] (10)

8-Chlor-11-(4-piperazin-1-yl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin (25a): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.6 aus 1.0 g der Base von Clozapin (3.06 mmol) und 1.32 mL ACE-Cl (1.75 g; 12.24 mmol) in 20 mL abs. DCE bzw. 20 mL MeOH zur Hydrolyse. Die Reaktionszeit betrug 36 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (Gradient von FM6 nach FM3). Das gereinigte Produkt konnte als oranges Öl gewonnen werden, welches nach vollständiger Trocknung im Hochvakuum und anschließendem Mörsern einen orangen Feststoff bildete.

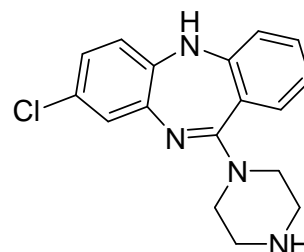
Ausbeute: 400 mg (42% d. Th.)

Summenf: C₁₇H₁₇N₄Cl

Molmasse: 312.80 g/mol

R_f-Wert: 0.45 (FM1)

¹H-NMR CDCl₃: δ 2.04 (s*, br, Pipera-NH), 2.98 (m, 4H, Pipera-2-H, -6-H), 3.45 (m, 4H, Pipera-3-H, -5-H), 4.91 (s, 1H, NH_{arom}), 6.61 (d, 1H, ³J = 8.3 Hz, Dibenzodiazepin-6-H), 6.81-6.83 (m, 2H, Dibenzodiazepin-1-H, -4-H), 6.99-7.07 (m, 2H, Dibenzodiazepin-2-H, -9-H), 7.28-7.30 (m, 2H, Dibenzodiazepin-3-H, -7-H).



ESI-MS: 313 [M+H⁺] (100)

8-Chlor-11-(4-(4-(3-piperidin-1-ylpropoxy)benzyl)piperazin-1-yl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin (25): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.4 aus 297 mg (1.20 mmol) des Aldehyds **3**, 0.34 g demethyliertes Clozapin **25a** (1.09 mmol) und 347 mg (1.64 mmol) NaBH(OAc)₃ in 20 mL abs. DCE. Nach 20 h zeigte die DC-Kontrolle noch beide Edukte, so dass erneut ca. 50 mg NaBH(OAc)₃ zugegeben wurden. Nach weiterem Rühren für 18 h bei RT wurde der Ansatz nach Vorschrift aufgearbeitet und das Rohprodukt anschließend rotationschromatographisch

aufgereinigt (FM7). Das Produkt wurde in Acetonitril ausgerührt und als blass gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 205 mg (35% d. Th.)

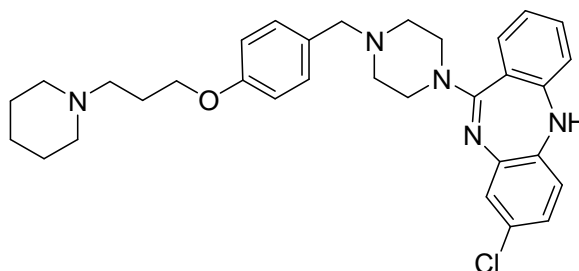
Summenf: $C_{32}H_{38}N_5OCl$

Molmasse: 544.13 g/mol

Smp.: 157 °C

R_f-Wert: 0.91 (FM1)

CHN-Analytik: ber.: C: 70.63, H: 7.04, N: 12.87; gef.: C: 70.35, H: 7.01, N: 12.74



¹H-NMR (250 MHz)

CDCl₃: δ 1.38 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.51 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 1.90 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.32-2.43 (m, 10H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂, Pipera-2-H₂, -6-H₂), 3.38 (m, 4H, Pipera-3-H₂, -5-H₂), 3.42 (s, 2H, Ph-CH₂), 3.92 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 4.81 (s*, 1H, NH), 6.53 (d, 1H, ³J = 8.3 Hz, Dibenzodiazepin-6-H), 6.71-6.80 (m, 4H, Ph-3-H, -5-H, Dibenzodiazepin-1-H, -4-H), 6.92-6.97 (m, 2H, Dibenzodiazepin-2-H, -9-H), 7.13-7.29 (m, 4H, Ph-2-H, -6-H, Dibenzodiazepin-3-H, -7-H).

¹³C-NMR CDCl₃: δ 24.46 (Pip-4-C), 25.99 (Pip-3-C, -5-C), 26.92 (Pip-CH₂CH₂), 45.72 (Pipera-3-C, -5-C), 54.30 (Pipera-2-C, -6-C), 55.01 (Pip-2-C, -6-C), 55.89 (Pip-CH₂), 61.04 (Ph-CH₂), 66.72 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 114.27 (Ph-3-C, -5-C), 120.31, 120.62, 122.58, 122.45, 123.03, 125.44 (Dibenzodiazepin-1-C, -2-C, -4-C, -6-C, -9-C, -11b-C_q), 126.01 (Dibenzodiazepin-8-C_q), 127.14 (Ph-2-C, -6-C), 129.77, 130.98 (Dibenzodiazepin-3-C, -7-C), 132.22 (Ph-1-C_q), 141.78, 142.32 (Dibenzodiazepin-5b-C_q, -5e-C_q), 153.43 (Ph-4-C_q), 154.26 (Dibenzodiazepin-9e-C_q), 162.72 (Dibenzodiazepin-11-C_q).

ESI-MS (%): 544 [M+H⁺] (100), 273 [M²⁺] (12)

4-(4-Methylpiperidin-1-yl)-1-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)butan-1-on

Dihydrogenoxalat (26): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.5 (Methode A) aus 0.50 g (3.5 mmol) des Alkohols **1**, 0.92 g Melperon (3.5 mmol), 0.22 g Natriumhydrid (6.25 mmol) und kat. Mengen TBAI sowie einem Tropfen Kronenether in 15 mL DMF. Da die Reaktion nach 18 h noch beide Edukte zeigte, wurden erneut 50 mg NaH zugefügt und weitere 18 h bei 70 °C gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktionsmischung nach Vorschrift aufgearbeitet und dabei mit DCM/EtOH (4:1) extrahiert. Die Substanz wurde anschließend rotationschromatographisch (FM7) aufgereinigt und mit einem Überschuss Oxalsäure aus EtOH/Diethylether gefällt und danach noch zweimal mit MeOH/Diethylether umkristallisiert. Es wurde ein weißer Feststoff isoliert.

Ausbeute: 72 mg (3.5% d. Th.)

Summenf: C₂₄H₃₈N₂O₂ · 2 Oxalat · 0.5 H₂O

Molmasse: 575.57 g/mol

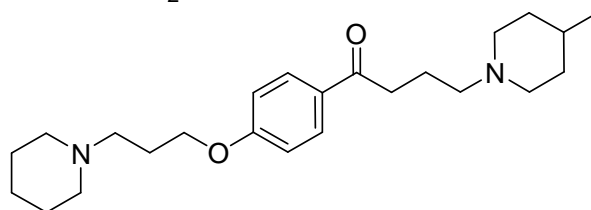
Smp.: 178 °C

R_f-Wert: 0.48 (FM3)

CHN-Analytik: ber.: C: 58.43, H: 7.53, N: 4.87; gef.: C: 58.22, H: 7.44, N: 4.82

¹H-NMR MeOD: δ 1.02 (d, 3H, ³J = 6.3 Hz, CH₃), 1.48-1.94 (m, 11H, MePip-4-H, Pip-4-H₂, -3-H₂, -5-H₂, MePip-3-H₂, -5-H₂), 2.13 (m, 2H, MePip-CH₂CH₂), 2.26 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.95 (m, 4H, Pip-CH₂, MePip-CH₂), 3.12-3.19 (m, 4H, MePip-3-H₂, -5-H₂), 3.20-3.27 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 3.59 (m, 2H, COCH₂), 4.19 (t, 2H, ³J = 5.6 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 7.02 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.98 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, Ph-2-H, -6-H).

¹³C-NMR MeOD: δ 19.8 (CH₃), 22.8 (MePip-CH₂CH₂), 24.25 (Pip-3-C, -4-C, -5-C), 25.0 (Pip-CH₂CH₂), 29.96 (COCH₂), 32.5 (MePip-4-C), 35.8 (MePip-3-C, -5-C), 48.15, 49.85 (überlagert mit MeOH-



Signal: MePip-2-C, -6-C, Pip-CH₂), 54.44 (Pip-2-C, -6-C), 55.59 (MePip-CH₂), 66.30 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 115.5 (Ph-3-C, -5-C), 131.13 (Ph-1-C_q), 131.6 (Ph-2-C, -6-C), 164.0 (Ph-4-C_q), 166.65 ((COOH)₂), 199.0 (CO).

MALDI-MS: 388 [M+H⁺] (100)

4-[3-(2-(Trifluormethyl)-10H-phenothiazin-10-yl)propyl]-1-piperazin-1-yl)ethyl-2-(4-(N-piperidin-3-propoxy)benzylester Trihydrogenoxalat (**27**): Die Reaktion wurde nach Becker durchgeführt (Becker et. al 1993b). Dazu wurde Fluphenazin Dihydrochlorid (650 mg; 1.27 mmol) in 15 mL abs. THF und 0.3 mL TEA unter Argonatmosphäre für 15 min gerührt. Unter Eiskühlung und weiterem Rühren folgte die langsame Zugabe von 535 mg des Säurechlorids **11** (1.90 mmol), danach wurde bei RT für eine weitere Stunde gerührt (DC-Kontrolle). Die Mischung wurde im Vakuum eingeeengt, und mit DCM mehrmals gegen ges. Kaliumcarbonat-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingeeengt, wobei ein oranges Öl erhalten wurde. Das Rohprodukt wurde im Anschluss rotationschromatographisch aufgereinigt (FM6). Mit einem Überschuss Oxalsäure wurde aus EtOH ausgefällt und in MeOH nochmals umkristallisiert.

Ausbeute: 302 mg (25% d. Th.)

Summenf: C₃₇H₄₅F₃N₄O₃S · 3 C₂H₂O₄

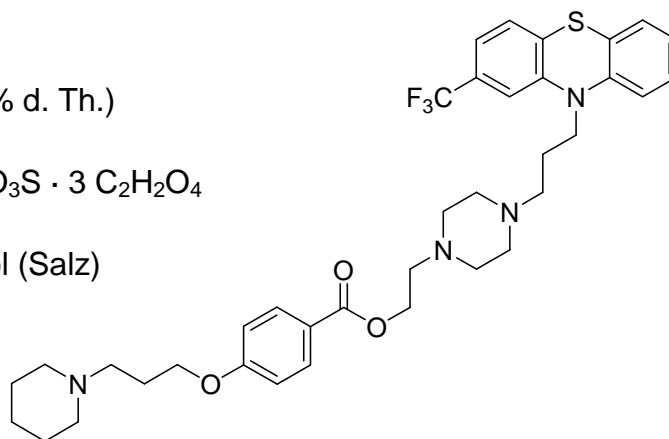
Molmasse: 952.94 g/mol (Salz)

Smp. 192 °C

R_f-Wert: 0.75 (FM1)

CHN-Analytik: ber.: C: 54.07, H: 5.39, N: 5.88; gef.: C: 53.84, H: 5.33, N: 5.77

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.54 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.73 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 1.96 (m, 2H, Pipera-CH₂CH₂), 2.14 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.79-3.18 (m, 18H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂, COOCH₂CH₂, Pipera-2-H₂, -3-H₂, -5-H₂, -6-H₂, Pipera-CH₂CH₂CH₂), 4.0 (t,



2H, $^3J = 6.9$ Hz, Pipera-CH₂CH₂CH₂), 4.12 (t, 2H, $^3J = 5.5$ Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 4.36 (m, 2H, COOCH₂), 7.00-7.40 (m, 9H, Phenothia-arom-H's, Ph-3-H, -5-H), 7.91 (d, 2H, $^3J = 8.5$ Hz, Ph-2-H, -6-H).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: 21.32 (Pip-4-C), 21.88 (Pipera-CH₂CH₂), 22.48 (Pip-3-C, -5-C), 23.23 (Pip-CH₂CH₂), 44.07 (Pipera-CH₂CH₂CH₂), 50.16 (Pip-CH₂), 50.93 (Pipera-CH₂CH₂CH₂), 52.04 (Pip-2-C, -6-C), 53.18, 53.41 (Pipera-2-H, -3-H, -5-H, -6-H), 55.00 (COOCH₂CH₂), 61.17 (COOCH₂), 65.31 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 112.0 (Phenothia-arom-C's), 114.44 (Ph-3-C, -5-C), 116.51, 119.15 (Phenothia-S-C_q's), 121.95 (Ph-4-C_q), 122.31, 122.94, 123.37, 125.93, 127.38, 127.83, 128.03 (CF₃, Phenothia-arom-C's), 129.53 (Phenothia-2-C_q), 131.31 (Ph-2-C, -6-C), 143.53, 145.39 (Phenothia-N-C_q's), 162.15 (Ph-1-C_q), 163.34 ((COOH)₂), 165.14 (CO).

ESI-MS: 342 [M²⁺] (100), 683 [M+H⁺] (54)

(E)-5-Methoxy-1-[4-(trifluormethyl)phenyl]pentan-1-on-[(*E*)-O-(2-amino-4-(3-(piperidin-1-yl)-propoxy)benzyl)-ethyl]oxim] Dihydrogenoxalat (**28**): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.4 aus 1.09 g (4.39 mmol) des Aldehyds **3**, 1.48 g Fluvoxamin (4.65 mmol) und 1.39 g (6.56 mmol) NaBH(OAc)₃ in 15 mL abs. DCE. Die Reaktion wurde nach 20 h laut Vorschrift aufgearbeitet. Die Substanz wurde anschließend rotationschromatographisch (FM10) aufgereinigt, mit einem Überschuss Oxalsäure aus Acetonitril gefällt und zweimal in MeOH/Diethylether umkristallisiert. Die Endsubstanz konnte als weißes Pulver erhalten werden.

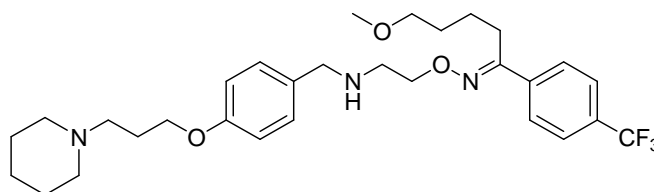
Ausbeute: 300 mg (10% d. Th.)

Summenf: C₃₄H₄₆N₃O₃F₃ · 2 C₂H₂O₄

Molmasse: 729.74 g/mol

Smp.: 171-172 °C

R_f-Wert: 0.72 (FM1)



CHN-Analytik: ber.: C: 55.81, H: 6.61, N: 5.74; gef.: C: 55.97, H: 6.44, N: 5.81

$^1\text{H-NMR}$ [d_6]DMSO: δ 1.47 (m, 6H, Pip-3-H₂, CH₃O-CH₂CH₂CH₂), 1.73 (m, 4H, -4-H₂, -5-H₂), 2.09 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.81 (m, 2H, ONCCH₂), 3.09-3.12 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 3.15 (s, 3H, CH₃), 3.21-3.28 (m, 4H, (CH₃OCH₂, NHCH₂CH₂), 4.00 (t, 2H, $^3J = 5.5$ Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 4.11 (s, 2H, Ph-CH₂), 4.39 (NHCH₂CH₂), 6.93 (d, 2H, $^3J = 8.4$ Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.41 (d, 2H, $^3J = 8.4$ Hz, Ph-2-H, -6-H), 7.76 (d, 2H, $^3J = 8.3$ Hz, CF₃Ph-3-H, -5-H), 7.83 (d, 2H, $^3J = 8.2$ Hz, CF₃Ph-2-H, -6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ [d_6]DMSO: δ 21.43 (CH₃OCH₂CH₂), 22.53 (Pip-3-C, -5-C), 22.68 (Pip-4-C), 23.36 (Pip-CH₂CH₂), 25.40 (ONCCH₂), 28.86 (ONCCH₂CH₂), 44.81 (NHCH₂CH₂), 49.57 (Ph-CH₂), 52.03 (Pip-2-C, -6-C), 53.33 (Pip-CH₂), 57.74 (CH₃), 65.06 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 69.27 (NOCH₂), 71.33 (CH₃OCH₂), 114.47 (Ph-3-C, -5-C), 122.26 (CF₃), 124.39 (Ph-1-C_q), 125.38 (CF₃Ph-3-C, -5-C), 127.03 (CF₃Ph-2-C, -6-C), 131.43 (Ph-2-C, -6-C), 138.67 (CF₃Ph-1-C_q), 158.33 (ONC_q), 158.55 (Ph-4-C_q), 164.69 ((COOH)₂).

ESI-MS: 126 [Pip-CH₂CH₂CH₂·] (100), 550 [M+H⁺] (37)

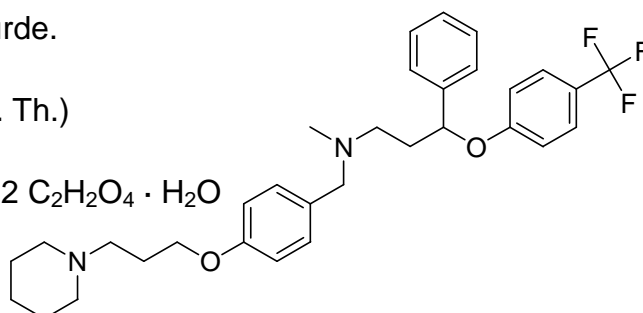
4-(4-Methylpiperidin-1-yl)-1-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)butan-1-on

Dihydrogenoxalat (29): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.4 aus 0.54 g (2.17 mmol) des Aldehyds **3**, 0.56 g Fluoxetin (1.81 mmol) und 0.60 g (2.83 mmol) NaBH(OAc)₃ in 15 mL abs. DCE. Die Reaktion wurde nach 18 h laut Vorschrift aufgearbeitet. Die Substanz wurde anschließend rotationschromatographisch (FM7) aufgereinigt und mit einem Überschuss Oxalsäure aus Acetonitril gefällt, wobei ein weißer Feststoff erhalten wurde.

Ausbeute: 120 mg (10% d. Th.)

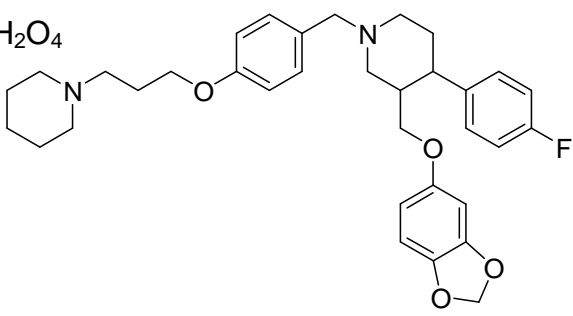
Summenf: C₃₂H₃₉N₂O₂F₃ · 2 C₂H₂O₄ · H₂O

Molmasse: 738.74 g/mol



Smp.:	165-169 °C
R _f -Wert:	0.78 (FM1)
CHN-Analytik:	ber.: C: 58.53, H: 6.14, N: 3.79; gef.: C: 58.52, H: 6.13, N: 3.70
¹ H-NMR [d ₆]DMSO:	δ 1.52 (m, 2H, Pip-4-H ₂), 1.70 (m, 4H, Pip-3-H ₂ , -5-H ₂), 2.06 (m, 2H, Pip-CH ₂ CH ₂), 2.21, 2.31 (2 x m, 2H, N(CH ₃)CH ₂ CH ₂), 2.61 (s, 3H, NCH ₃), 3.10-3.15 (m, 8H, Pip-2-H ₂ , -6-H ₂ , Pip-CH ₂ , N(CH ₃)CH ₂), 3.99 (t, 2H, ³ J = 5.8 Hz, Pip-CH ₂ CH ₂ CH ₂), 4.15 (s, 2H, Ph-CH ₂), 5.47 (t, 1H, ³ J = 6.1 Hz, CH-Ph), 6.91 (d, 2H, ³ J = 8.6 Hz, Ph-3-H, -5-H), 6.99 (d, 2H, ³ J = 8.6 Hz, CF ₃ -Ph-2-H, -6-H), 7.26-7.34 (m, 7H, Ph-2-H, -6-H, CH-Ph-2-H, -6-H, CH-Ph-3-H, -5-H, CH-Ph-4-H), 7.52 (d, 2H, ³ J = 8.8 Hz, F ₃ C-Ph-2-H, -6-H).
¹³ C-NMR [d ₆]DMSO:	δ 21.4 (Pip-4-C), 22.53 (Pip-3-C, -5-C), 23.40 (Pip-CH ₂ CH ₂), 32.8 (N(CH ₃)CH ₂ CH ₂), 39.4 (N(CH ₃)), 51.3 (N(CH ₃)CH ₂), 52.1 (Pip-2-C, -6-C), 53.4 (Pip-CH ₂), 58.4 (PhCH ₂ N), 65.0 (Pip-CH ₂ CH ₂ CH ₂), 76.9 (OCHCH ₂), 114.5 (Ph-3-C, -5-C), 116.17 (F ₃ C-Ph-3-C, -5-C), 124.4 (F ₃ CPh-1-C _q), 126.0 (F ₃ CPh-2-C, -6-C), 126.7 (CH-Ph-2-C, -6-C), 126.8 (CH-Ph-4-C _q), 126.9 (CH-Ph-3-C, -5-C), 128.0 (Ph-1-C _q), 128.7 (CF ₃), 132.0 (Ph-2-C, -6-C), 140.1 (CH-Ph-1-C _q), 158.5 (Ph-4-C _q), 160.2 (CF ₃ -Ph-4-C _q), 164.41 ((COOH) ₂).
ESI-MS:	541 [M+H ⁺] (100)

3-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-yloxy)methyl)-4-(4-fluorphenyl)-1-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)benzyl)piperidin Dihydrogenoxalat (**30**): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.4 aus 1.70 g (6.85 mmol) des Aldehyds **3**, 1.50 g Paroxetin (4.55 mmol) und 2.0 g (9.44 mmol) NaBH(OAc)₃ in 20 mL abs. DCE. Die Reaktion wurde nach 20 h laut Vorschrift aufgearbeitet. Die Substanz wurde anschließend rotationschromatographisch (FM6) aufgereinigt, mit einem Überschuss Oxalsäure aus Acetonitril gefällt und zweimal in EtOH/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute:	218 mg (6% d. Th.)	
Summenf:	$C_{34}H_{41}N_2O_4F \cdot 2 C_2H_2O_4$	
Molmasse:	740.77 g/mol	
Smp.:	163 °C	
R _f -Wert:	0.79 (FM1)	
CHN-Analytik:	ber.: C: 61.61, H: 6.12, N: 3.78; gef.: C: 61.38, H: 6.32, N: 3.53	
¹ H-NMR [d ₆]DMSO:	<p>δ 1.72 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.85 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 1.95-2.10 (m, 2H, Fluorphenylpip-5-H₂), 2.11 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.49, 2.72 (m, 4H, Fluorphenylpip-6-H₂, -2-H₂), 3.12-3.24 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 3.40-3.55 (m, 4H, Phenoxy-OCH₂, Fluorphenylpip-3-H, -4-H), 4.07 (m, 4H, Ph-CH₂, Pip-CH₂CH₂CH₂), 5.92 (s, 2H, Methylendioxy-CH₂), 6.15 (Dd, 1H, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, Benzodioxol-6-H), 6.43 (d, 1H, ⁴J = 2.4 Hz, Benzodioxol-2-H), 6.72 (d, 1H, ³J = 8.5 Hz, Benzodioxol-5-H), 6.97 (d, 2H, ³J = 8.5 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.12-7.26 (m, 4H, Fluorphenyl-2-H, -3-H, -5-H, -6-H), 7.42 (d, 2H, ³J = 8.3 Hz, Ph-2-H, -6-H).</p>	
¹³ C-NMR [d ₆]DMSO:	<p>δ 18.51 (Pip-4-C), 21.36 (Pip-3-C, -5-C), 23.41 (Pip-CH₂CH₂), 31.03 (Fluorphenylpip-5-C), 38.65-40.33 (DMSO-Signal überlagert mit Fluorphenylpip-6-C, -3-C_q), 41.42 (Fluorphenylpip-2-C), 51.53 (Pip-CH₂), 52.09 (Pip-2-C, -6-C), 53.36 (Fluorphenylpip-4-C_q), 59.37 (Ph-CH₂), 64.99 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 68.44 (Phenoxy-OCH₂), 97.79 (Benzodioxol-6-C), 100.98 (Methylendioxy-CH₂), 105.73 (Benzodioxol-2-C), 107.52 (Benzodioxol-5-C), 114.48 (Ph-3-C, -5-C), 115.15, 115.43 (Fluorphenyl-2-C, -3-C, -5-C, -6-C), 129.07 (Ph-2-C, -6-C), 132.02 (Ph-1-C_q), 138.86 (Fluorphenyl-1-C_q), 138.86 (Benzodioxol-4-C_q), 147.79 (Benzodioxol-3-C_q), 153.67 (Benzodioxol-1-C_q), 158.48 (Ph-4-C_q), 159.32 (Fluorphenyl-4-C_q), 164.20 ((COOH)₂).</p>	

ESI-MS: 281 [M²⁺] (100), 561 [M+H⁺] (94)

1-Cyclopropyl-6-fluor-4-oxo-7-(4-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)benzyl)piperazin-1-yl)-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure Trihydrogenchlorid (31): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.4 aus 0.65 g (4.23 mmol) des Aldehyds **3**, 1.0 g Ciprofloxacin Hydrochlorid Hydrat (2.59 mmol), 1.01 g (5.18 mmol) NaBH(OAc)₃ und 0.3 mL TEA in 20 mL abs. DCE. Die Reaktion wurde nach Vorschrift durchgeführt, wobei der Ansatz 2 h bei RT rührte, bevor das Reduktionsmittel zugegeben wurde. Nach 20 h wurde der Reaktionsansatz mit 10 mL 1 N NaOH gequentscht und abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und die Mischung in wenig MeOH aufgenommen. Anschließend wurde methanolische Salzsäure (c = 1.25 mol/L) zugegeben und unter Rühren mit Diethylether gefällt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und in Acetonitril/Diethylether umkristallisiert um das Produkt als hellgelben Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 240 mg (14% d. Th.)

Summenf: C₃₂H₃₉N₄O₄F · 3 HCl

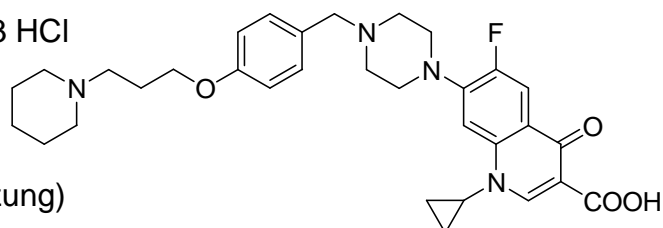
Molmasse: 672.06 g/mol

Smp. 240 °C (Zersetzung)

R_f-Wert: 0.35 (FM0)

CHN-Analytik: ber.: C: 57.19, H: 6.30, N: 8.34; gef.: C: 57.45, H: 6.50, N: 8.41

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.18-1.32 (m, 5H, Cyclopropyl), 1.78 (m, 6H, Pip-4-H₂, -3-H₂, -5-H₂), 2.18 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.90 (m, 2H, Pip-CH₂), 3.10-3.49 (m, 8H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pipera-2-H₂, -6-H₂), 3.83 (m, 4H, Pipera-3-H₂, -5-H₂), 4.10 (m, 2H, Ph-CH₂), 4.34 (t, 2H, ³J = 5.7 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 7.02 (d, 2H, ³J = 8.3 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.58-7.61 (m, 3H, Oxochin-8-H, Ph-2-H, -6-H), 7.93 (s, 1H, Oxochin-5-H), 8.66 (s, 1H, Oxochin-2-H), 10.51 (s* br, 1H, NH), 11.8 (s* br, 1H, NH), 15.10 (s* br, COOH).



^{13}C -NMR [d_6]DMSO: 7.59 (Cyclopropyl-2-C, -3-C), 21.34 (Pip-4-C), 22.32 (Pip-3-C, -5-C), 23.21 (Pip- CH_2CH_2), 35.93 (Cyclopropyl-1-C), 46.14 (Pipera-3-C, -5-C), 49.75 (Pipera-2-C, -6-C), 51.98 (Pip-2-C, -6-C, Pip- CH_2), 58.00 (Ph- CH_2), 65.15 (Pip- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 106.89 (Oxochin-8-C), 111.03 (C_q -COOH), 111.33 (Oxochin- C_q -4-CO), 114.61 (Ph-3-C, -5-C), 121.50 (Ph-1- C_q), 133.07 (Ph-2-C, -6-C), 137.73 (Oxochin-8-C- C_q), 143.20. 143.21 (Oxochin-6- C_q , -7- C_q), 148.21 (Oxochin-2-C), 159.07 (Ph-4- C_q), 165.77 (COOH), 176.37 (CO).

ESI-MS (%): 563 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100), 282 [M^{2+}] (12)

5.4.3 Synthese der Adamantyl- und Tropan-Derivate

Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-carbonsäure-[4-(3-(piperidin-1-yl)-propoxy)benzyl]amid Hydrochlorid (32): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.1 (Teil 2) aus 0.75 g (3.03 mmol) des Amins **13**, 0.60 g Adamantan-1-carbonsäurechlorid (3.03 mmol) und 1.2 mL TEA (6.04 mmol) in 30 mL abs. DCM. Die Reaktion wurde nach 20 h Rühren bei RT laut Vorschrift aufgearbeitet. Anschließend wurde die Substanz in wenig Isopropanol aufgenommen, mit isopropanolischer Salzsäure ($c = 2 \text{ mol/L}$) versetzt und unter Vakuum eingengt. Der weiße Feststoff wurde in Wasser ausgerührt, abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Diethylether gewaschen, um das Produkt als feines weißes Pulver zu erhalten.

Ausbeute: 1.02 g (75% d. Th.)

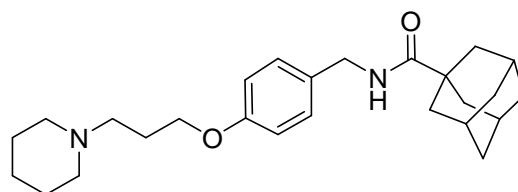
Summenf: $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

Molmasse: 447.05 g/mol

R_f -Wert: 0.60 (FM1)

Smp.: 247-248 °C

CHN-Analytik: ber.: C: 69.85, H: 8.79, N: 6.27; gef.: C: 69.59, H: 8.79, N: 6.31



$^1\text{H-NMR}$ MeOD: δ 1.56-1.89 (m, 17H, Pip-4-H₂, Adamantyl-H's), 2.02 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.20 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.99, 3.57 (2 x m, 4H, Pip-2-H₂, -6-H₂), 3.29 (m, 2H, Pip-CH₂), 4.08 (t, 2H, $^3J = 5.7$ Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 4.29 (s, 2H, Ph-CH₂), 6.88 (d, 2H, $^3J = 8.6$ Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.19 (d, 2H, $^3J = 8.5$ Hz, Ph-2-H, -6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ MeOD: δ 22.70 (Pip-4-C), 24.32 (Pip-3-C, -5-C), 25.29 (Pip-CH₂CH₂), 29.70 (Adamantyl-3-C, -5-C, -8-C), 37.42 (Adamantyl-2-C, -6-C, -7-C), 40.28 (Adamantyl-4-C, -9-C, -10-C), 41.87 (Adamantyl-1-C_q), 43.23 (Ph-CH₂), 54.50 (Pip-2-C, -6-C), 56.01 (Pip-CH₂), 66.12 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 115.52 (Ph-3-C, -5-C), 129.60 (Ph-2-C, -6-C), 133.45 (Ph-1-C_q), 158.96 (Ph-4-C_q), 180.69 (CO).

ESI-MS (%): 411 [M+H⁺] (100)

Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-[4-(3-(piperidin-1-yl)-propoxy)benzyl]methanamin Dihydrogenoxalat (33): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.4 aus 0.35 g (1.41 mmol) des Aldehyds **3**, 0.22 g Adamantan-1-methylamin (1.33 mmol; freundlicherweise von Dr. Oliver Saur zur Verfügung gestellt) und 0.45 g (2.0 mmol) NaBH(OAc)₃ in 20 mL abs. DCE. Die Reaktion wurde nach 20 h laut Vorschrift aufgearbeitet und die Substanz anschließend rotationschromatographisch (Gradient von FM6 nach FM11) aufgereinigt. Mit einem Überschuss Oxalsäure wurde aus EtOH gefällt und mit EtOH/Diethylether umkristallisiert, wobei ein weißer Feststoff erhalten wurde.

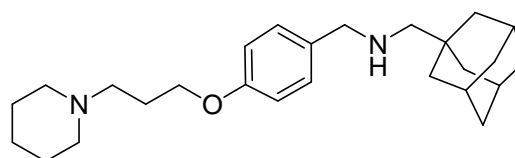
Ausbeute: 130 mg (17% d. Th.)

Summenf: C₂₆H₄₀N₂O · 2 C₂H₂O₄

Molmasse: 576.68 g/mol

R_f-Wert: 0.77 (FM4)

Smp.: 159-160 °C



CHN-Analytik: ber.: C: 62.48, H: 7.69, N: 4.86; gef.: C: 62.69, H: 7.92, N: 4.63

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.47-1.69 (m, 17H, Pip-4-H₂, Adamantyl-H's), 1.91 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.07 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.44 (m, 2H, Adamantyl-CH₂NH), 2.99 (m, 6H, Pip-CH₂, Pip-2-H, -6-H), 4.01 (m, 4H, Pip-CH₂CH₂CH₂, Ph-CH₂), 6.95 (d, 2H, ³J = 8.5 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.43 (d, 2H, ³J = 8.5 Hz, Ph-2-H, -6-H).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: δ 21.50 (Pip-4-C), 21.68 (Adamantyl-1-C_q), 22.72 (Pip-3-C, -5-C), 23.99 (Pip-CH₂CH₂), 28.70 (Adamantyl-3-C, -5-C, -8-C), 36.42 (Adamantyl-2-C, -6-C, 7-C), 40.75 (Adamantyl-4-C, -9-C, -10-C), 42.33 (Adamantyl-CH₂NH), 44.73 (Ph-CH₂), 55.23 (Pip-2-C, -6-C), 56.17 (Pip-CH₂), 66.56 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 116.45 (Ph-3-C, -5-C), 129.36 (Ph-2-C, -6-C), 131.22 (Ph-1-C_q), 157.98 (Ph-4-C_q), 164.13 ((COOH)₂).

ESI-MS (%): 397 [M+H⁺] (100)

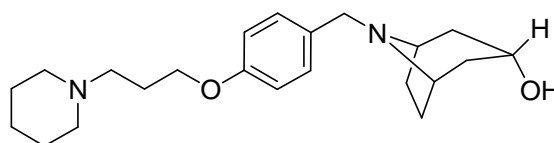
8-[4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-endo-ol

Dihydrogenoxalat (34): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.4 aus 1.07 g (4.3 mmol) des Aldehyds **3**, 0.5 g endo-Nortropin (3.93 mmol) und 1.38 g (6.5 mmol) NaBH(OAc)₃ in 30 mL abs. DCE. Die Reaktion wurde nach 20 h laut Vorschrift aufgearbeitet und die Substanz anschließend rotationschromatographisch (Gradient von FM5 nach FM8) aufgereinigt. Mit einem Überschuss Oxalsäure wurde aus EtOH/Diethylether gefällt, und in MeOH/Diethylether umkristallisiert. Es entstand jeweils ein blass gelbes Öl, wobei nach dem Ausrühren der Mischung das überschüssige Lösungsmittel abdekantiert und das Öl unter Hochvakuum getrocknet wurde. Es bildete sich ein fester Schaum, der nach Mörsern das Produkt als feinen weißen Feststoff lieferte.

Ausbeute: 435 mg (21% d. Th.)

Summenf: C₂₂H₃₄N₂O₂ · 2 C₂H₂O₄

Molmasse: 538.59 g/mol



R _f -Wert:	0.48 (FM2)
Smp.:	Zersetzung
CHN-Analytik:	ber.: C: 57.98, H: 7.11, N: 5.20; gef.: C: 57.70, H: 7.41, N: 5.22
¹ H-NMR [d ₆]DMSO:	δ 1.52 (m, 2H, Pip-4-H ₂), 1.74 (m, 4H, Pip-3-H ₂ , -5-H ₂), 1.77-1.82, 2.14-2.19 (m, 8H, Endonor-6-H ₂ , -7-H ₂ , -2-H ₂ , -4-H ₂), 2.34 (m, 2H, Pip-CH ₂ CH ₂), 3.14 (m, 6H, Pip-2-H ₂ , -6-H ₂ , Pip-CH ₂), 3.60-3.85 (m, 2H, Endonor-1-H, -5-H), 4.00-4.07 (m, 2H, Pip-CH ₂ CH ₂ CH ₂ , Ph-CH ₂), 4.26 (s* br, 1H, OH), 6.96 (d, 2H, ³ J = 8.6 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.47 (d, 2H, ³ J = 8.6 Hz, Ph-2-H, -6-H).
¹³ C-NMR [d ₆]DMSO:	δ 21.41 (Pip-4-C), 22.49 (Pip-3-C, -5-C), 23.36 (Endonor-6-C, -7-C), 24.07 (Pip-CH ₂ CH ₂), 36.24 (Endonor-2-C, -4-C), 52.04 (Pip-2-C, -6-C), 52.63 (Ph-CH ₂), 53.32 (Pip-CH ₂), 55.98 (Ph-CH ₂), 59.14 (Endonor-1-C, -5-C), 61.05 (CH-OH), 65.09 (Pip-CH ₂ CH ₂ CH ₂), 114.66 (Ph-3-C, -5-C), 122.80 (Ph-1-C _q), 132.16 (Ph-2-C, -6-C), 158.53 (Ph-4-C _q), 164.53 ((COOH) ₂).
ESI-MS (%):	180 [M ²⁺] (100), 359 [M+H ⁺] (6)

5.4.4 Synthese der Amidin- und Guanidin-Derivate

4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzhydrazid Dihydrochlorid (35): Der Ester **4** (300 mg; 1.09 mmol) und 5 mL Hydrazinhydrat reagierten für 2.5 h unter Rückfluss (DC-Kontrolle). Nach Abkühlen auf RT wurde mehrmals mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen unter Vakuum vollständig eingeeengt. Das Rohprodukt wurde danach rotationschromatographisch aufgereinigt (Gradient von FM10 nach FM12) und mit isopropanolischer Salzsäure (c = 2 mol/L) in das Hydrochlorid überführt. Nach zweimaligem Umkristallisieren in EtOH/Diethylether wurde ein weißer Feststoff erhalten.

Alternativ wurde die Substanz auch in der Mikrowelle hergestellt (Peng und Song 2001): Eine Menge von 1.38 g des Esters **4** (5.0 mmol) wurden mit 5 mL Hydrazinhydrat für 3 min bei 190 °C in der Mikrowelle gerührt. Der Ansatz wurde in Wasser gelöst und gegen DCM ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingengt. Die Ausbeute betrug hier 770 mg, d.h. 56% (d. Th.).

Ausbeute: 140 mg (36% d. Th.)

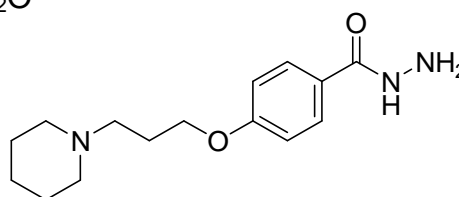
Summenf: $C_{15}H_{23}N_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 0.5 H_2O$

Molmasse: 359.29 g/mol

Smp. 227 °C

R_f-Wert: 0.42 (FM1)

CHN-Analytik: ber.: C: 50.14, H: 7.30, N: 11.89; gef.: C: 50.42, H: 7.26, N: 11.90



¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.34-1.38 und 1.67-1.84 (m, 6H, Pip-3-H₂, -4-H₂, -5-H₂), 2.21 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.84-3.13 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 4.13 (t, 2H, ³J = 5.9 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 7.06 (d, 2H, ³J = 8.8 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.92 (d, 2H, ³J = 8.8 Hz, Ph-2-H, -6-H), 10.64 (s* br, 2H, CONHNH₂), 11.57 (s, 1H, CONH).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: 21.36 (Pip-C-4), 22.25 (Pip-C-3, -C-5), 23.08 (Pip-CH₂CH₂), 51.92 (Pip-2-C, -6-C), 53.16 (Pip-CH₂), 65.40 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 114.38 (Ph-3-C, -5-C), 122.71 (Ph-4-C_q), 129.77 (Ph-2-C, -5-C), 161.68 (Ph-1-C_q), 165.30 (CO).

ESI-MS: 278 [M+H⁺] (100)

N-Carbamimidoyl-4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)benzamid Dihydrochlorid (**36**): Es wurden 2.08 g Guanidin Hydrochlorid (21.77 mmol) und 2.44 g (21.77 mmol) Kalium *tert*-Butanolat in abs. DMF für 30 min bei RT unter Argonatmosphäre gerührt. Anschließend wurden 1.0 g des Esters **4** (6.62 mmol) zugefügt, die

Mischung für 3 h bei 50 °C und danach weitere 18 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde unter Vakuum eingengt und viermal in heißem Wasser ausgerührt, auf RT abgekühlt und wieder abfiltriert. Das wässrige Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingengt. Der weiße Rückstand wurde mit wenig MeOH gelöst, mit methanolischer Salzsäure ($c = 1.25 \text{ mol/L}$) versetzt und bis zur Trockne eingengt. Die Masse wurde in heißem EtOH ausgerührt und nach Abkühlen auf RT abfiltriert. Die Substanz aus dem Rückstand wurde nochmals in MeOH/Diethylether umkristallisiert um das Produkt als weißen Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 380 mg (30% d. Th.)

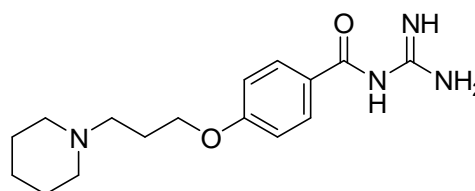
Summenf: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2 \text{ HCl}$

Molmasse: 377.31 g/mol

R_f -Wert: 0.16 (FM1)

Smp. 253 °C

CHN-Analytik: ber.: C: 50.93, H: 6.95, N: 14.85; gef.: C: 50.71, H: 6.96, N: 14.96



$^1\text{H-NMR}$ [d_6]DMSO: δ 1.34-1.38 (m, 1H, Pip-4- H_{ax}), 1.67-1.84 (m, 5H, Pip-4- $\text{H}_{\text{äq}}$, Pip-3- H_2 , -5- H_2), 2.18 (m, 2H, Pip- CH_2CH_2), 2.85-3.11, (m, 4H, Pip-2- H_2 , -6- H_2), 3.18 (m, 2H, Pip- CH_2), 4.16 (t, 2H, $^3J = 6.0 \text{ Hz}$, Pip- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 7.10 (d, 2H, $^3J = 8.9 \text{ Hz}$, Ph-3-H, -5-H), 8.12 (d, 2H, $^3J = 8.9 \text{ Hz}$, Ph-2-H, -6-H), 8.58 (8.87) (s^* , 2H, NH_2 , Isomere), 10.48 ($\text{s}^* \text{ br}$, 1H, $\text{C}=\text{NH}$), 12.09 (s, 1H, CONH).

$^{13}\text{C-NMR}$ [d_6]DMSO: 21.36 (Pip-4-C), 22.25 (Pip-3-C, -5-C), 23.08 (Pip- CH_2CH_2), 51.92 (Pip-2-C, -6-C), 53.16 (Pip- CH_2), 65.40 (Pip- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 114.38 (Ph-3-C, -5-C), 122.71 (Ph-1- C_{q}), 129.77 (Ph-2-C, -6-C), 161.68 (Ph-4- C_{q}), 165.30 (CO).

ESI-MS (%): 305 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100), 153 [M^{2+}] (41), 645 [Dimer +HCl] (41), 681 [Dimer + 2 HCl] (12), 719 [Dimer + 3 HCl] (8)

2-(1-(4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)ethyliden)hydrazincarboximidamid (37):

Die Reaktion wurde verändert nach Fukumoto durchgeführt (Fukumoto et al. 2002). Dazu wurden 0.54 g Aminoguanidin Hydrochlorid (4.92 mmol), Phenyl-ethanon **5** (1.07 g, 4.1 mmol) in 3 mL EtOH vorgelegt und mit je 0.5 mL H₂O und HCl_{konz.} versetzt. Die Mischung wurde für 5 min bei 55 W (160 °C) in der Mikrowelle gerührt. Der Ansatz wurde unter Vakuum eingeeengt, in Wasser gelöst und gegen Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde verworfen. Die wässrige Phase wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert und mit EtOH/DCM (1:4) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig DCM (!) aufgenommen, der Niederschlag ausgerührt und abfiltriert, um das Produkt als feinen, weißen Niederschlag zu erhalten.

Ausbeute: 300 mg (23% d. Th.)

Summenf: C₁₇H₂₇N₅O

Molmasse: 317.43 g/mol

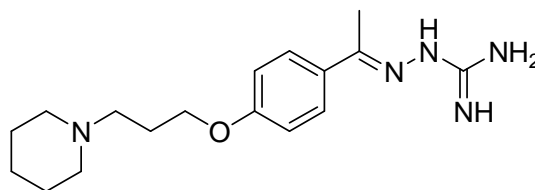
R_f-Wert: 0.23 (FM1)

Smp. 174 °C

CHN-Analytik: ber.: C: 64.32, H: 8.57, N: 22.06; gef.: C: 64.22, H: 8.63, N: 22.24

¹H-NMR CDCl₃: δ 1.46 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.59 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 1.98 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.38-2.50 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 4.03 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 6.88 (d, 2H, ³J = 8.9 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.72 (d, 2H, ³J = 8.9 Hz, Ph-2-H, -6-H).

¹³C-NMR CDCl₃: δ 14.11 (CH₃), 24.47 (Pip-4-C), 26.03 (Pip-3-C, -5-C), 26.87 (Pip-CH₂CH₂), 54.67 (Pip-2-C, -6-C), 55.99 (Pip-CH₂), 66.58 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 114.07 (Ph-3-C, -5-C), 127.30 (Ph-2-C, -6-C), 132.53 (Ph-1-C_q), 153.58 (Ph-4-C_q), 157.99 (C=NH), 159.44 (C(CH₃)).



ESI-MS (%): 318 [M+H⁺] (100), 160 [M²⁺] (56), 636 [Dimer] (10)

N'-Benzoyl-4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)benzhydrazid Dihydrochlorid (**38**): Zu einer Mischung aus Hydrazid **35** (770 mg, 2.78 mmol) und 0.61 mL TEA in 3 mL abs. DCM wurden unter Eiskühlung 0.47 mL Benzoylchlorid (0.57 g, 2.28 mmol) getropft. Die Mischung wurde in der Mikrowelle für 2 min bei 180 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde im Vakuum bis zur Trockne eingengt und anschließend mit DCM gegen ges. Kaliumcarbonat-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum vollständig eingengt. Das Rohprodukt wurde im Anschluss rotationschromatographisch aufgereinigt (FM10). Das erhaltene orange Öl wurde umgehend für die weitere Umsetzung zum Oxadiazol **39** eingesetzt.

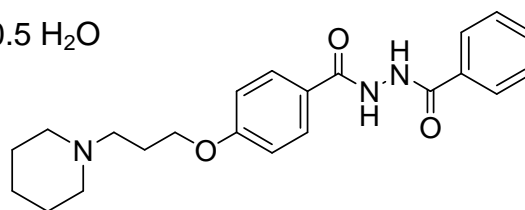
Ausbeute: 340 mg (32% d. Th.)

Summenf: C₁₅H₂₃N₃O₂ · 2 HCl · 0.5 H₂O

Molmasse: 359.29 g/mol

R_f-Wert: 0.67 (FM1)

ESI-MS: 382 [M+H⁺] (100)



2-Phenyl-5-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol Hydrochlorid (**39**) (Stark 1998): Zu einer Menge von 6 mL Phosphorylchlorid wurden unter Eiskühlung 250 mg des Benzoylhydrazids **38** (0.65 mmol) gegeben. Die Mischung wurde erst 15 min in der Kälte, danach 15 min bei RT und schließlich für 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde im Vakuum bis zur Trockne eingengt und in EtOH unter Rühren langsam auskristallisiert. Anschließende Umkristallisation in MeOH/Diethylether ergab das Produkt als weißen Feststoff.

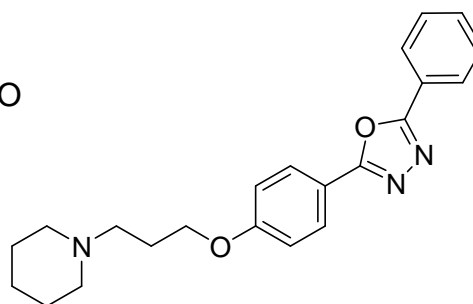
Ausbeute: 17 mg (6% d. Th.)

Summenf: C₂₂H₂₅N₃O₂ · HCl · 0.75 H₂O

Molmasse: 413.41 g/mol

R_f-Wert: 0.29 (FM1)

Smp. 219 °C



CHN-Analytik: ber.: C: 63.91, H: 6.81, N: 10.16; gef.: C: 63.72, H: 6.79, N: 10.16

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.32 und 1.79 (m, 6H, Pip-3-H₂, -4-H₂, -5-H₂), 2.26 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.84-3.46 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 4.15 (t, 2H, ³J = 6.0 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 7.29 (d, 2H, ³J = 9.0 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.70-7.79 (m, 3H, Oxadiazol-5-Ph-3-H, -4-H, -5-H), 8.18-8.23 (m, 4H, Oxadiazol-5-Ph-2-H, -6-H, Ph-2-H, -6-H).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: δ 24.51 (Pip-4-C), 25.83 (Pip-3-C, -5-C), 27.57 (Pip-CH₂CH₂), 54.83 (Pip-2-C, -6-C), 56.29 (Pip-CH₂), 66.91 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 114.99 (Ph-3-C, -5-C), 117.92 (Ph-1-C_q), 126.79 (Oxadiazol-5-Ph-1-C_q), 127.48, 128.3, 129.28 (Oxadiazol-5-Ph-2-C, -6-C, -3-C, -5-C, 4-C), 157.82 (Ph-4-C_q) 164.10 (Oxadiazol-2-C_q, -5-C_q).

ESI-MS: 364 [M+H⁺] (100)

1-(3-(4-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)phenoxy)propyl)piperidin (40) (de la Hoz et al. 2006): Es wurden 0.978 mg des Nitrils **12** (4.0 mmol), 5 mL Ethylendiamin und 62 mg Schwefel (2.0 mmol) in der Mikrowelle bei 110 °C für 30 min gerührt. Die gelb-grüne, klebrige Mischung wurde in Wasser gründlich ausgerührt und das Produkt als weißer Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute: 800 mg (70% d. Th.)

Summenf: C₁₇H₂₅N₃O

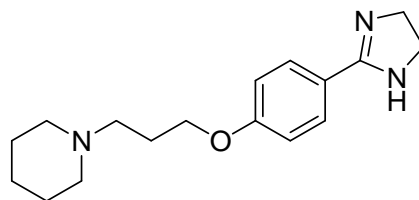
Molmasse: 287.40 g/mol

R_f-Wert: 0.33 (FM1)

Smp. 131 °C

CHN-Analytik: ber.: C: 71.04, H: 8.77, N: 14.62; gef.: C: 71.08, H: 8.77, N: 14.80

¹H-NMR MeOD: δ 1.49 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.63 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.00 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.46-2.55 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂,



Pip-CH₂), 3.71 (s, 4H, Dihydroimidazol-3-H₂, -4-H₂), 4.06 (t, 2H, ³J = 6.1 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 6.95 (d, 2H, ³J = 8.9 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.72 (d, 2H, ³J = 9.0 Hz, Ph-2-H,-6-H).

¹³C-NMR MeOD: 25.23 (Pip-4-C), 26.53 (Pip-3-C, -5-C), 27.37 (Pip-CH₂CH₂), 50.34 (Dihydroimidazol-3-C, -4-C), 55.54 (Pip-2-C, -6-C), 57.09 (Pip-CH₂), 67.53 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 115.28 (Ph-3-C, -5-C), 123.59 (Ph-1-C_q), 129.60 (Ph-2-C, -6-C), 162.60 (Ph-4-C_q), 167.18 (C=NH).

ESI-MS (%): 288 [M+H⁺] (100), 636 [Dimer] (17), 145 [M²⁺] (5)

1-(3-(4-(5-Phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenoxy)propyl)piperidin (41) (Yeung et al. 2005): Die Synthese erfolgte dabei in der Mikrowelle aus 680 mg des Benzonitrils **12** (3.0 mmol), 0.136 mg Benzhydrazid (1.0 mmol) und 69 mg Kaliumcarbonat (0.5 mmol) in 2 mL *n*-Butanol. Die Reaktionsmischung wurde bei 150 °C (35 W) gerührt. Nach 10 h zeigte die DC-Kontrolle eine vollständige Umsetzung des Hydrazids. Der Ansatz wurde im Vakuum eingeeengt, in DCM aufgenommen und abfiltriert. Das Filtrat wurde rotationschromatographisch aufgereinigt (Gradient von FM6 nach FM8). Es resultierte ein oranges Öl welches in Acetonitril ausgerührt und das Produkt anschließend als weißer Feststoff abfiltriert werden konnte.

Ausbeute: 30 mg (8% d. Th.)

Summenf: C₂₂H₂₆N₄O · 1.25 H₂O

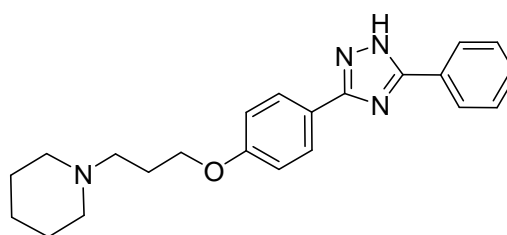
Molmasse: 384.97 g/mol

R_f-Wert: 0.26 (FM1)

Smp.: 105 °C

CHN-Analytik: ber.: C: 68.63, H: 7.46, N: 14.55; gef.: C: 68.74, H: 7.35, N: 14.30

¹H-NMR MeOD: δ 1.54 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.71 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.09 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.94-3.00 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 4.06 (t, 2H, ³J = 5.9 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 6.98 (d, 2H, ³J = 8.9 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.40 (m, 3H, Triazol-Ph



-3-H, -4-H, -5-H), 7.89 (d, 2H, $^3J = 8.9$ Hz, Ph-2-H, -6-H), 7.90-7.93 (m, 2H, Triazol-Ph-2-H, -6-H).

^{13}C -NMR MeOD: δ 23.61 (Pip-4-C), 25.11 (Pip-3-C, -5-C), 25.97 (Pip-CH₂CH₂), 54.83 (Pip-2-C, -6-C), 56.27 (Pip-CH₂), 66.69 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 115.90 (Ph-3-C, -5-C), 122.3 (Ph-1-C_q), 127.57 (Triazol-Ph-2-C, -6-C), 129.22 (Ph-2-C, -6-C), 129.94 (Triazol-Ph-3-C, -4-C, -5-C), 131.02 (Triazol-Ph-1-C_q), 159.40 (Ph-4-C_q), 160.12 (Triazol-3-C_q, -5-C_q).

MALDI-MS: 364 [M + 2] (100)

N-(2-Pyridinyl)piperazin Hydrochlorid (**42**): Es wurden zunächst 25.62 mg DIPIC (0.06 mmol) und 34.5 mg Pd(dba)₂ (0.06 mmol) in 15 mL DME für 24 h bei 100 °C unter Argonatmosphäre gerührt. Nach Abkühlen auf ca. 50 °C folgte die Zugabe von 0.56 g Kalium *tert*-Butanolat (4.99 mmol), 0.27 mL Chlorpyridin (2 mmol) und 0.45 g (2.4 mmol) Boc-Piperazin. Die Mischung wurde für 4 h bei 50 °C gerührt und danach über Celite abfiltriert. Die Mischung wurde in DCM aufgenommen, dreimal mit 1 N Natronlauge gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde anschließend säulenchromatographisch (FM9) aufgereinigt. Zum Entfernen der Boc-Schutzgruppe wurde das Produkt für 30 min bei RT in Salzsäure (c = 5 mol/L) gerührt. Nach Einrotieren im Vakuum wurde der Rückstand in EtOH aufgenommen, ausgerührt und abfiltriert, um das Produkt als weißen Niederschlag zu erhalten.

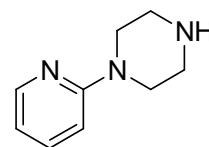
Ausbeute: 330 mg (quantitativ)

Summenf: C₉H₁₃N₃ · HCl

Molmasse: 163.22 g/mol

R_f-Wert: 0.33 (FM1)

ESI-MS (%): 164 [M+H⁺] (100)



1-(4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzyl)-4-(pyridin-2-yl)piperazin Dihydrogenoxalat (**43**): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.4 aus 500 mg (2.0 mmol) des Aldehyds **3**, 0.33 g des Pyridinylpiperazins Hydrochlorids **42** (2.0 mmol), 0.6 mL (0.44 g,

4.35 mmol) TEA und 640 mg (3.0 mmol) NaBH(OAc)₃ in 30 mL abs. DCE. Nach 20 h zeigte die DC-Kontrolle noch beide Edukte, so dass erneut 600 mg NaBH(OAc)₃ zugegeben wurden. Nach weiteren 18 h Rühren bei RT wurde der Ansatz nach Vorschrift aufgearbeitet und das Rohprodukt anschließend rotationschromatographisch aufgereinigt (FM6). Das Produkt wurde mit einem Überschuss Oxalsäure in EtOH/Diethylether gefällt und zweimal in MeOH/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 30 mg (3% d. Th.)

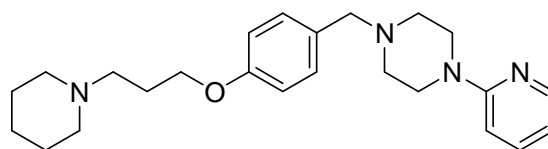
Summenf: C₂₈H₃₈N₄O₉ · 2 C₂H₂O₄

Molmasse: 574.62 g/mol

R_f-Wert: 0.84 (FM1)

Smp.: 111 °C

CHN-Analytik: ber.: C: 58.53, H: 6.67, N: 9.75; gef.: C: 58.49, H: 6.90, N: 9.93



¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.47-1.70 (m, 6H, Pip-3-H₂, -4-H₂, -5-H₂), 2.12 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.75-2.94 (m, 10H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂, Pipera-2-H₂, -6-H₂), 3.65 (m, 4H, Pipera-3-H₂, -5-H₂), 3.97-4.04 (m, 4H, Ph-CH₂, Pip-CH₂CH₂CH₂), 6.69 (m, 1H, Pyr-5-H), 6.87 (d, 1H, ³J = 8.52 Hz, Pyr- 3-H), 6.97 (d, 2H, ³J = 8.48 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.36 (d, 2H, ³J = 8.44 Hz, Ph-2-H, -6-H), 7.56 (m, 1H, Pyr-4-H), 8.12 (d, 1H, ³J = 4.89 Hz, Pyr-6-H).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: δ 22.15 (Pip-4-C), 22.54 (Pip-3-C, -5-C), 22.85 (Pip-CH₂CH₂), 42.49 (Pipera-3-C, -5-C), 50.78 (Pipera-2-C, -6-C) 52.13 (Pip-2-C, -6-C), 53.37 (Pip-CH₂), 56.78 (Ph-CH₂), 66.85 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 107.42 (Pipera-3-C), 113.55 (Pipera-5-C), 113.63 (Pyr-3-C), 114.42, 114.49 (Ph-3-C, -5-C, Pyr-5-C), 123.47 (Ph-1-C_q), 131.56 (Ph-2-C, -6-C), 137.72 (Pyr-4-C), 147.52 (Pyr-6-C), 158.21, 158.37 (Ph-4-C_q, Pyr-2-C_q), 163.17 ((COOH)₂).

 ESI-MS: 395 [M+H⁺] (100)

5.4.5 Synthese der Tyrosin-Derivate

2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)propionsäuremethylester Hydrogenoxalat (**44**): Die Synthese erfolgte gemäß Vorschrift 5.3.5 (Methode B) aus Verbindung **2** (1.0 g, 5.05 mmol), Boc-*D*-Tyrosin-methylester (1.8 g, 6.09 mmol), Kaliumcarbonat (5.20 g, 37.63 mmol) und KI in 30 mL abs. Aceton. Ein Anteil des erhaltenen orangen Öls wurde mit einem Überschuss Oxalsäure in Isopropanol/Diethylether gefällt, wobei ein weißer Feststoff gebildet wird.

Ausbeute: 2.13 g (quantitativ)

Summenf: C₂₃H₃₆N₂O₅ · C₂H₂O₄

Molmasse: 510.58 g/mol

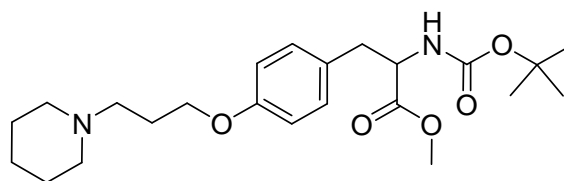
Smp. 133 °C

R_f-Wert: 0.51 (FM1)

CHN-Analytik: ber.: C: 58.81, H: 7.50, N: 5.49; gef.: C: 58.54, H: 7.61, N: 5.33

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.31 (s, 9H, (C(CH₃)₃), 1.51 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.70 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.08 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.75-2.79 (m, 2H, Ph-CH₂), 3.11 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 3.58 (s, 3H, COOCH₃), 3.97 (t, 2H, ³J = 5.9 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 4.07 (m, 1H, Ph-CH₂CH), 6.83 (d, 2H, ³J = 8.5 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.13 (d, 2H, ³J = 8.4 Hz, Ph-2-H, -6-H), 7.26 (d*, 1H, ³J = 8 Hz, NH).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: 21.40 (Pip-4-C), 22.59 (Pip-3-C, -5-C), 23.49 (Pip-CH₂CH₂), 25.44 (C(CH₃)₃), 35.56 (Ph-CH₂), 51.71 (Pip-2-C, -6-C), 52.09 (COOCH₃), 53.45 (Pip-CH₂), 55.48 (PhCH₂-CH), 64.87 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 78.24 (C(CH₃)₃), 114.17 (Ph-3-C, -5-C), 129.69 (Ph-1-C_q), 130.08 (Ph-2-C, -6-C), 155.37 (Ph-4-C_q), 156.89 (NHCO), 172.63 (COOCH₃), 164.37 ((COOH)₂).

ESI-MS: 421 [M+H⁺] (100)

2-Amino-3-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)propionsäuremethylester Dihydrogenoxalat (45) (Dellaria et al. 1994): Dazu wurden 500 mg der Base von **44** (1.19 mmol) in 4 mL DCM gelöst und unter Eiskühlung mit 4 mL TFA versetzt, 15 min gerührt und anschließend nochmal 60 min bei RT weitergerührt. Die Lösung wurde unter Vakuum eingeeengt, mit ges. Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und viermal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann mit ges. Kochsalzlösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum vollständig eingeeengt. Mit einem Überschuss Oxalsäure wurde in EtOH/Diethylether gefällt und die Substanz als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 300 mg (79% d. Th.)

Summenf: $C_{18}H_{28}N_2O_3 \cdot 2 C_2H_2O_4$

Molmasse: 500.50 g/mol

Smp. 130 °C

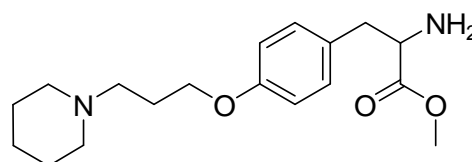
R_f-Wert: 0.45 (FM1)

CHN-Analytik: ber.: C: 52.49, H: 6.44, N: 5.60; gef.: C: 52.29, H: 6.84, N: 5.31

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.50 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.73 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.09 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.95-3.12 (m, 8H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂, Ph-CH₂), 3.62 (s, 3H, COOCH₃), 3.98 (t, 2H, ³J = 5.9 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 4.12 (t, 1H, ³J = 6.6 Hz, CH₂CH), 6.85 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.10 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, Ph-2-H, -6-H), 7.26 (m*, 2H, NH₂).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: 21.40 (Pip-4-C), 22.46 (Pip-3-C, -5-C), 23.33 (Pip-CH₂CH₂), 35.56 (Ph-CH₂CH), 51.97 (Pip-2-C, -6-C), 52.36 (COOCH₃), 53.56 (Pip-CH₂), 55.98 (CH₂CH), 64.89 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 114.49 (Ph-3-C, -5-C), 126.95 (Ph-1-C_q), 130.03 (Ph-2-C, -6-C), 157.35 (Ph-4-C_q), 169.95 (COOCH₃), 164.70 ((COOH)₂).

ESI-MS: 321 [M+H⁺] (100)



5.4.6 Synthese der Thiazolidindion- und Rhodanin-Derivate

(*Z*)-5-(4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzyliden)thiazolidin-2,4-dion (**46**) (Lee et al. 2005, Chittiboyina et al. 2006): In einer Dean-Stark Apparatur wurden unter Wasserabscheidung der Aldehyd **3** (2.0 g, 8.06 mmol), 2,4-Thiazolidindion (1.04 g, 8.88 mmol), 0.50 mL Piperidin und 0.50 mL Eisessig in 90 mL Toluol für 6 h refluxiert, bis keine weitere Wasserabscheidung mehr beobachtet werden konnte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die gelb-braune Masse mehrmals mit wenig MeOH gewaschen und filtriert. Die Verbindung wurde als feiner, blassgelber (schwerlöslicher!) Feststoff gewonnen werden.

Ausbeute: 1.40 g (46% d. Th.)

Summenf: $C_{18}H_{22}N_2O_3S$

Molmasse: 346.44 g/mol

Smp.: 203 °C

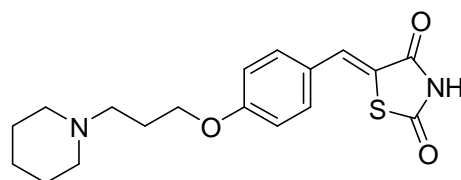
R_f-Wert: 0.11 (FM1)

CHN-Analytik: ber.: C: 62.40, H: 6.40, N: 8.09; gef.: C: 62.19, H: 6.46, N: 7.95

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.46 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.61 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.00 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.72-2.84 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 4.07 (t, 2H, ³J = 6.1 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 7.01 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, Ph-3-H, -5-H), 7.42 (s, 1H, CH=C), 7.48 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, Ph-2-H, -6-H).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: δ 22.58 (Pip-4-C), 23.98 (Pip-3-C, -5-C), 24.67 (Pip-CH₂CH₂), 53.04 (Pip-2-C, -6-C), 54.06 (Pip-CH₂), 65.47 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 114.99 (Ph-3-C, -5-C), 126.16 (C=CH), 127.22 (Ph-1-C_q), 131.13 (Ph-2-C, -6-C), 131.63 (TZD-5-C_q), 158.87 (Ph-4-C_q), 172.35 (TZD-4-C=O), 176.23 (TZD-2-C=O).

ESI-MS: 347 [M+H⁺] (100)



(*Z*)-5-(4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzyliden)-2-thioxothiazolidin-4-on (**47**) (Ahn et al. 2006): In einer Dean-Stark Apparatur wurden unter Wasserabscheidung Aldehyd **3** (2.0 g, 8.06 mmol), Rhodanin (1.09 g, 8.22 mmol), 0.50 mL Piperidin und 0.50 mL Eisessig in 90 mL Toluol für 6 h refluxiert, bis keine weitere Wasserabscheidung mehr beobachtet werden konnte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die gelb-braune Masse mehrmals mit warmem THF, MeOH und DCM gewaschen und filtriert. Die Verbindung wurde als feiner, gelber (schwerlöslicher!) Feststoff gewonnen.

Ausbeute: 1.20 g (41% d. Th.)

Summenf: C₁₈H₂₂N₂O₂S₂

Molmasse: 362.51 g/mol

Smp.: 221 °C

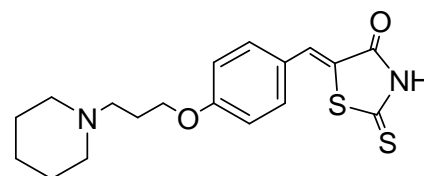
R_f-Wert: 0.10 (FM1)

CHN-Analytik: ber.: C: 59.64, H: 6.12, N: 7.73; gef.: C: 59.84, H: 6.21, N: 7.68

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.52 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.71 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.09 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 3.09-3.14 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 4.09 (t, 2H, ³J = 5.78 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 6.97 (d, 2H, ³J = 8.8 Hz, Ph-2-H, -6-H), 7.07 (s, 1H, CH=C), 7.37 (d, 2H, ³J = 8.8 Hz, Ph-3-H, -5-H).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: δ 21.60 (Pip-4-C), 22.95 (Pip-3-C, -5-C), 23.65 (Pip-CH₂CH₂), 52.35 (Pip-2-C, -6-C), 53.29 (Pip-CH₂), 64.77 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 114.94 (Ph-2-C, -6-C), 124.49 (C=CH), 127.62 (Ph-4-C_q), 131.31 (Ph-3-C, -5-C), 131.63 (TOD-5-C_q), 158.43 (Ph-1-C_q), 172.35 (TOD-4-C=O), 202.07 (TOD-2-C=S).

ESI-MS: 363 [M+H⁺] (100)



5-(4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)benzyl)thiazolidin-2,4-dion (**48**) (Lee et al. 2005): Dazu wurde eine Lösung von 270 mg (0.69 mmol) des Benzylidenthiazolididions

46 in 30 mL abs. THF mit 130 mg Pd(OH)₂/C (20%) versetzt und für 48 h bei 60 °C und einem Wasserstoffdruck von 5 bar gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Die Mischung wurde in Diethylether aufgenommen, ausgerührt und abfiltriert. Es resultierte ein weißer Feststoff.

Ausbeute: 160 mg (67% d. Th.)

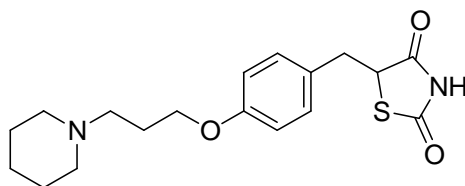
Summenf: C₁₈H₂₄N₂O₃S

Molmasse: 348.46 g/mol

Smp.: 120 °C

R_f-Wert: 0.05 (FM4)

CHN-Analytik: ber.: C: 62.04, H: 6.94, N: 8.04; gef.: C: 61.77, H: 7.21, N: 7.78



¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.40 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.54 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 1.89 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.50-2.58 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 2.95 (2 x Dd, 2 x 1H, ²J = 14.10 Hz, ³J = 9,31 Hz bzw. ³J = 4,10 Hz, CH₂-TZD), 3.95 (t, 2H, ³J = 6.2 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂), 4.68 (Dd*, 1H, ³J = 9.15 Hz, ³J = 4.10 Hz, TZD-5-H), 6.83 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, Ph-2-C, -6-C), 7.12 (d, 2H, ³J = 8.5 Hz, Ph-3-C, -5-C).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: δ 23.41 (Pip-4-C), 24.82 (Pip-3-C, -5-C), 25.53 (Pip-CH₂CH₂), 36.82 (CH₂-TZD), 53.57 (Pip-2-C, -6-C), 54.13 (Pip-CH₂), 54.56 (TZD-5-C), 65.47 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 114.26 (Ph-2-C, -6-C), 127.22 (Ph-4-C_q), 130.30 (Ph-3-C, -5-C), 157.45 (Ph-1-C_q), 173.53 (TZD-2-C=O), 178.56 (TZD-4-C=O).

ESI-MS: 349 [M+H⁺] (100)

5.4.7 Synthese der Cystein-Derivate

(2*R*,4*R*/2*S*,4*R*)-2-(4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)thiazolidin-4-carbonsäure-methylester Hydrogenoxalat (**50**) (Önen et al. 2008, Li et al. 2007): Zu einer Lösung von 1.0 g (4 mmol) des Benzaldehyds **3** in 4 mL EtOH wurden 0.70 g *L*-Cysteinmethylester Hydrochlorid (4 mmol) in 6 mL Wasser gegeben. Der Ansatz wurde für 3 h bei RT gerührt, danach im Vakuum eingeeengt, in DCM aufgenommen, erst mit 1 N Natronlauge dann mit ges. Kochsalzlösung und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Ansatz wurde rotationschromatographisch aufgereinigt (Gradient von FM6 nach FM7). Mit einem Überschuss Oxalsäure wurde in EtOH/Diethylether gefällt um das Produkt als weißen Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 530 mg (29% d. Th.)

Summenf: $C_{19}H_{28}N_2O_3S \cdot C_2H_2O_4$

Molmasse: 454.54 g/mol

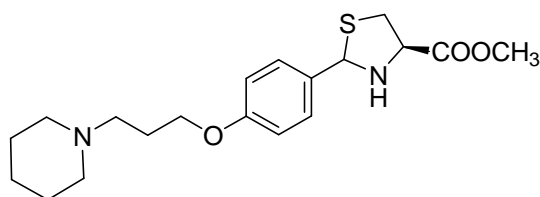
Smp.: 143 °C (Zersetzung)

R_f-Wert: 0.74 (FM1)

CHN-Analytik: ber.: C: 55.49, H: 6.65, N: 6.16; gef.: C: 55.61, H: 6.77, N: 6.05

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.53 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.73 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.10 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 3.12-3.17 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 3.29-3.38 (m, 2H, Thiazolidin-5-H₂, Isomere), 3.66 (3.70), (s, 3H, CH₃, Isomere), 3.95-4.02 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂CH₂) überlagert mit 4.0 (4.37) (m, 1H, Thiazolidin -4-H, Isomere), 5.45 (5.54) (s, 1H, Thiazolidin-2-H, Isomere), 6.90 (6.91) (d, 2H, ³J = 8.8 Hz, Ph-3-H, -5-H, Isomere), 7.37 (7.44) (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, Ph-2-H, -6-H, Isomere).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: δ 21.49 (Pip-4-C), 22.60 (Pip-3-C, -5-C), 23.47 (Pip-CH₂CH₂), 37.69 (Thiazolidin-5-C), 51.97 (COOCH₃), 52.09



(Pip-2-C, -6-C), 53.43 (Pip-CH₂), 64.43 (Thiazolidin-4-C), 64.83 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 70.78 (Thiazolidin-2-C), 114.06 (Ph-3-C, -5-C), 128.39 (Ph-2-C, -6-C), 132.53 (Ph-1-C_q), 158.17 (Ph-4-C_q), 172.09 (C=O), 164.80 ((COOH)₂).

ESI-MS: 365 [M+H⁺] (100)

(2*R*,4*R*/2*S*,4*R*)-2-(4-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)thiazolidin-4-carbonsäure (**51**) (Önen et al. 2008, Li et al. 2007): Zu einer Lösung von 2.0 g (8 mmol) des Benzaldehyds **3** in 8 mL EtOH wurden 0.96 g *L*-Cystein (8 mmol) in 11 mL Wasser gegeben und für 3 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde im Vakuum eingeeengt, anschließend in MeOH aufgenommen und der unlösliche Rückstand abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Diethylether versetzt und ausgerührt. Es setzte sich ein oranges Öl ab und das restliche Lösungsmittel wurde vorsichtig abdekantiert. Unter Hochvakuum bildete das Öl einen Schaum, der nach Mörsern das Produkt als oranges Pulver lieferte.

Ausbeute: 780 mg (28% d. Th.)

Summenf: C₁₈H₂₆N₂O₃S

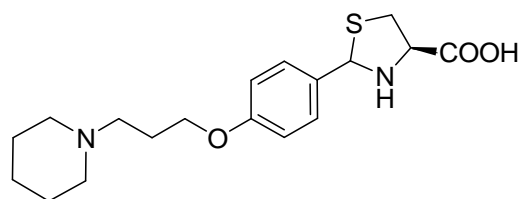
Molmasse: 350.48 g/mol

Smp.: 110 °C (Zersetzung)

R_f-Wert: 0.06 (FM1)

CHN-Analytik: ber.: C: 61.69, H: 7.48, N: 7.99; gef.: C: 61.45, H: 7.62, N: 7.84

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.42 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.58 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 1.96 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.63-2.68 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 2.93-3.00 (3.07-3.27) (m, 2H, Thiazolidin-5-H₂, Isomere), 3.47-3.64 (3.95-4.02) (m, 1H, Thiazolidin-4-H, Isomere) überlagert mit 3.98 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂CH₂), 5.40 (5.66) (s, 1H, Thiazolidin-2-H, Isomere), 6.84 (6.89) (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, Ph-2-H, -6-H, Isomere), 7.29 (7.39) (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, Ph-3-H, -5-H, Isomere).



^{13}C -NMR [d_6]DMSO: δ 23.08 (Pip-4-C), 24.37 (Pip-3-C, -5-C), 25.16 (Pip- CH_2CH_2), 38.26 (Thiazolidin-5-C), 53.20 (Pip-2-C, -6-C), 53.38 (Pip- CH_2), 64.84 (Thiazolidin-4-C), 65.40 (Pip- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 70.90 (Thiazolidin-2-C), 114.37 (Ph-3-C, -5-C), 128.42 (Ph-2-C, -6-C), 131.19 (Ph-1- C_q), 158.33 (Ph-4- C_q), 173.10 (C=O).

ESI-MS: 351 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100), 701 [Dimer] (26)

5.4.8 Synthese der Thiazol-Derivate

1-(Isopropyl)piperidin-4-ol (52): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.4 aus 1.0 g 4-Hydroxypiperidin (9.89 mmol), 1.0 mL 2-Brompropan (1.31 g, 10.65 mmol) und 3.4 g Kaliumcarbonat (24.60 mmol) in 20 mL abs. Aceton. Nach einem Tag waren in der DC-Kontrolle noch deutliche Eduktreste erkennbar, so dass die Reaktion für weitere drei Tage bei RT rührte. Eine erneute DC-Kontrolle zeigte allerdings keine erhöhte Produktmenge, so dass die Reaktion abgebrochen und nach Vorschrift aufgearbeitet und das Rohprodukt säulenchromatographisch (FM3) aufgereinigt wurde.

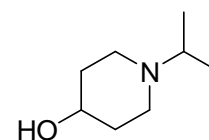
Ausbeute: 400 mg (28% d. Th.)

Summenf: $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}$

Molmasse: 143.23 g/mol

R_f -Wert: 0.38 (FM1)

MALDI-MS (%): 144 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100)



1-(Cyclobutyl)piperidin-4-ol (53): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.4 aus 1.0 g (14.27 mmol) Cyclobutanon, 1.44 g 4-Hydroxypiperidin (14.27 mmol), 4.23 g (19.96 mmol) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ und zusätzlich 0.82 mL Eisessig in 20 mL abs. DCE (Anmerkung: zum vollständigen Lösen des 4-Hydroxypiperidins waren zusätzlich 2 mL abs. MeOH nötig). Die Reaktion wurde nach 18 h beendet (DC-Kontrolle) und laut Vorschrift (Extraktion mit DCM/EtOH 4:1) aufgearbeitet. Die Substanz war danach hinreichend sauber für die weitere Umsetzung.

Ausbeute: 0.98 g (44% d. Th.)

Summenf: C₉H₁₇NO

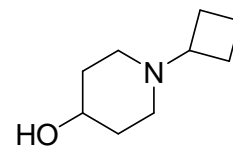
Molmasse: 155.24 g/mol

R_f-Wert: 0.36 (FM1)

¹H-NMR MeOD: δ 1.29-1.73 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 1.82-2.06 (m, 8H, Cyclobutyl-2-H₂, -3-H₂, -4-H₂, Pip-2-H_{ax}, -6-H_{ax}), 2.69-2.77 (m, 3H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}, Cyclobutyl-1-H), 3.60-3.64 (m, 1H, Pip-4-H).

¹³C-NMR MeOD: δ 14.90 (Cyclobutyl-3-C), 28.01 (Cyclobutyl-2-C, -4-C), 34.29 (Pip-3-C, -5-C), 48.71 (Pip-2-C, -6-C), 61.62 (Cyclobutyl-1-C), 68.20 (Pip-4-C).

MALDI-MS (%): 156 [M+H⁺] (100)



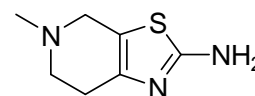
5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-amin Dihydrobromid (54): In einem Dreihalskolben wurden unter Eiskühlung 14 mL 1-Methyl-4-piperidon (120 mmol) in 100 mL HBr in Eisessig (36%ige Lösung) vorgelegt. Da es zur Niederschlagsbildung kam, wurden zur besseren Löslichkeit etwa 5 mL Wasser bis zur vollständigen Auflösung zugegeben. Unter weiterer Eiskühlung wurde der Lösung langsam 6.15 mL elementares Brom (120 mmol) zugetropft. Nach vollständiger Bromzugabe wurde für 15 min bei RT gerührt, bis die Lösung vollständig entfärbt war. Anschließend wurden 9.13 g Thioharnstoff (120 mmol) zugegeben, wobei nach ca. 5 min ein hell oranger Niederschlag entstand. Nach 30 min Rühren bei RT wurde der Ansatz auf 90 °C erhitzt und für 1.5 h gerührt. Die klare Lösung wird im Vakuum vollständig eingeeengt, der Rückstand in EtOH aufgenommen, kurz zum Sieden erhitzt und unter Abkühlen auf RT ausgerührt. Das Produkt konnte anschließend als weißer Feststoff abfiltriert werden.

Ausbeute: 26.0 g (65% d. Th.)

Summenf: C₇H₁₁N₃S · 2 HBr

Molmasse: 331.07 g/mol

R_f-Wert: 0.38 (FM1)



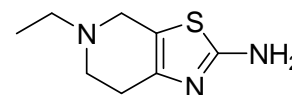
ESI-MS (%): 170 [M+H⁺] (100), 127 [C₅H₇N₂S·] (43)

5-Ethyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-amin Dihydrobromid (55): In einem Dreihalskolben wurden 2.64 mL 1-Ethyl-4-piperidon (20 mmol) in 25 mL HBr in Eisessig (36%ige Lösung) vorgelegt. Unter Eiskühlung wurde der Lösung langsam 1.04 mL elementares Brom (20 mmol) zugetropft. Nach vollständiger Bromzugabe wurde für 15 min bei RT gerührt, bis die Lösung vollständig entfärbt war. Anschließend wurden 1.52 g Thioharnstoff (20 mmol) zugegeben. Nach 30 min Rühren bei RT wurde der Ansatz auf 90 °C erhitzt und für 1.5 h gerührt. Die klare Lösung wurde im Vakuum vollständig eingeeengt, der Rückstand in EtOH aufgenommen, kurz zum Sieden erhitzt und unter Abkühlen auf RT ausgerührt. Das Produkt konnte anschließend als weißer Feststoff abfiltriert werden.

Ausbeute: 4.2 g (61% d. Th.)

Summenf: C₈H₁₃N₃S · 2 HBr

Molmasse: 345.10 g/mol



R_f-Wert: 0.47 (FM1)

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.27 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz, CH₃), 2.88 (m, 3H, NCH₂), 3.30 (m, 2H, EtTHP-7-H₂), 3.40, 3.69 (2 x m, 2H, EtTHP-6-H₂), 4.15, 4.42 (2 x m, 2H, EtTHP-4-H₂).

ESI-MS (%): 184 [M+H⁺] (100), 127 [C₅H₇N₂S·] (93)

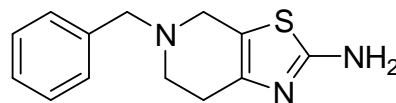
5-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-amin Dihydrobromid (56): In einem Dreihalskolben wurden 22.24 mL 1-Benzyl-4-piperidon (120 mmol) in 150 mL HBr in Eisessig (36%ige Lösung) vorgelegt. Unter Eiskühlung wurden der Lösung über einen Tropftrichter langsam 6.15 mL elementares Brom (120 mmol) zugetropft. Nach vollständiger Bromzugabe wurde für 15 min bei RT gerührt, bis die Lösung vollständig entfärbt war. Anschließend wurden 9.13 g Thioharnstoff (120 mmol) zugegeben. Nach 30 min Rühren wurde der Ansatz auf 90 °C erhitzt und für 1,5 h gerührt. Die klare Lösung wurde im Vakuum vollständig eingeeengt, der Rückstand in EtOH aufgenommen, kurz zum Sieden erhitzt und unter Abkühlen auf RT ausgerührt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff abfiltriert.

Ausbeute: 24.97 g (51% d. Th.)

Summenf: $C_{13}H_{15}N_3S \cdot 2 HBr$

Molmasse: 407.17 g/mol

R_f-Wert: 0.76 (FM1)



¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 2.48-2.50 (m, 2H, Benzyl-THP-7-H₂), 3.39-3.43, 3.43-3.47 (2 x m, 2H, Benzyl-THP-6-H₂), 4.15 (s, 2H, Ph-CH₂), 4.54 (s, 2H, Benzyl-THP-4-H₂), 7.47 (m, 3H, Ph-3-H, -4-H, -5-H), 7.61 (m, 2H, Ph-2-H, -6-H), 9.25 (s* br, 2H, NH₂⁺), 10.58 (s* br, 1H, NH⁺).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: δ 20.90 (Benzyl-THP-7-C), 47.0 (Benzyl-THP-6-C), 47.78 (Benzyl-THP-4-C), 57.74 (Ph-CH₂), 106.94 (Thiazol-4-C_q), 128.87 (Ph-3-C, -5-C), 129.49, 129.68 (Ph-4-C, -1-C_q), 132.64 (Thiazol-5-C_q), 169.35 (Thiazol-2-C_q).

ESI-MS (%): 246 [M+H⁺] (100), 127 [C₅H₇N₂S[·]] (80)

2-Brom-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin (57): Das Aminsalz **54** (15 g, 60 mmol) wurde in 180 mL wässrige HBr (48%) vorgelegt. Zur besseren Löslichkeit wurden ca 5 mL Wasser und 5 mL MeOH zugegeben. Unter kräftigem Rühren (!) wurde die Mischung auf -30 °C gekühlt (EtOH-Kühlbad). Unter stetigem Rühren wurden über einen gekühlten Tropftrichter langsam (!) 103 mL einer frisch hergestellten, 1 M NaNO₂-Lösung zugetropft (Zeitraum ca 30 min). Anschließend wurde unter weiterer Kühlung für 1 h gerührt. Der Ansatz wurde über Nacht bei 4 °C im Kühlschrank stehen gelassen. Am nächsten Tag wurde die Reaktionsmischung wieder auf -30 °C gekühlt und langsam unter Temperaturkontrolle mit 40% NaOH bis zu einem pH-Wert von 11-12 alkalisiert. Dabei färbte sich die dunkle Mischung orange. Die Lösung wurde anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und dreimal mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über NaSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (FM6) aufgereinigt.

Ausbeute: 4.0 g (29% d. Th.)

Summenf: C₇H₉N₂BrS

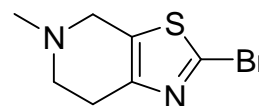
Molmasse: 233.13 g/mol

R_f-Wert: 0.67 (FM1)

¹H-NMR CDCl₃: δ 2.48 (s, 3H, NCH₃), 2.77-2.81 (m, 2H, MeTHP-7-H₂), 2.87-2.92 (m, 2H, MeTHP-6-H₂), 3.51 (t, 2H, ⁴J = 2.5 Hz, MeTHP-4-H₂).

¹³C-NMR CDCl₃: δ 25.29 (MeTHP-8-C), 44.55 (NCH₃), 50.96, 51.20 (MeTHP-5-C, -7-C), 129.04 (Thiazol-4-C_q), 132.27 (Thiazol-2-C_q), 148.17 (Thiazol-5-C_q).

MALDI-MS (%): 234 [M+H⁺] (100)



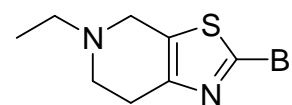
2-Brom-5-ethyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin (58): Das Aminsalz **55** (3.5 g, 10.14 mmol) wurde in 30 mL wässrige HBr (48%) vorgelegt. Unter kräftigem Rühren (!) wurde die Mischung auf -30 °C gekühlt (EtOH-Kühlbad). Unter stetigem Rühren wurden über einen gekühlten Tropftrichter langsam (!) 17.3 mL einer frisch hergestellten, 1 M NaNO₂-Lösung zugetropft (Zeitraum ca 30 min). Anschließend wurde unter weiterer Kühlung für 1 h gerührt. Der Ansatz wurde über Nacht bei 4 °C im Kühlschrank stehen gelassen. Am nächsten Tag wurde die Reaktionsmischung wieder auf -30 °C gekühlt und langsam unter Temperaturkontrolle mit 40% NaOH bis zu einem pH-Wert von 11-12 alkalisiert. Dabei färbte sich die dunkle Mischung orange. Die Lösung wurde anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und dreimal mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über NaSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Das Rohprodukt war ausreichend sauber für die weitere Umsetzung.

Ausbeute: 860 mg (34% d. Th.)

Summenf: C₈H₁₁N₂BrS

Molmasse: 247.16 g/mol

R_f-Wert: 0.81 (FM1)



ESI-MS (%): 249 [M+H⁺] (100), 127 [C₅H₇N₂S·] (10)

5-Benzyl-2-brom-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin (59): Das Aminsalz **56** (24.42 g, 60 mmol) wurde in 180 mL wässrige HBr (48%) vorgelegt. Unter kräftigem Rühren (!) wurde die Mischung auf -30 °C gekühlt (EtOH-Kühlbad). Unter stetigem Rühren wurden über einen gekühlten Tropftrichter langsam (!) 103 mL einer frisch hergestellten, 1 M NaNO₂-Lösung zugetropft (Zeitraum ca 30 min). Anschließend wurde unter weiterer Kühlung für 1 h gerührt. Der Ansatz wurde über Nacht bei 4 °C im Kühlschrank stehen gelassen. Am nächsten Tag wurde die Reaktionsmischung wieder auf -30 °C gekühlt und langsam unter Temperaturkontrolle mit 40% NaOH bis zu einem pH-Wert von 11-12 alkalisiert. Dabei färbte sich die dunkle Mischung orange. Die Lösung wurde anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und dreimal mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über NaSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (FM6) aufgereinigt.

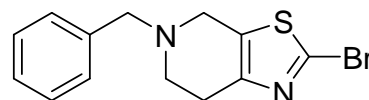
Ausbeute: 6.86 g (37% d. Th.)

Summenf: C₁₃H₁₃N₂BrS

Molmasse: 309.22 g/mol

R_f-Wert: 0.94 (FM1)

ESI-MS (%): 310 [M+H⁺]



2-(1-Isopropylpiperidin-4-yloxy)-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin Dihydrogenoxalat (60): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.5 (Methode A) aus 0.21 g des Alkohols **52** (1.47 mmol), 343 mg (1.47 mmol) des Bromids **57** und 42 mg (2.94 mmol) Natriumhydrid in 10 mL abs. Dioxan. Nach einer Reaktionszeit von 18 h wurde der Ansatz nach Vorschrift aufgearbeitet und das Rohprodukt rotationschromatographisch aufgereinigt (Gradient von FM6 nach FM8). Mit einem Überschuss Oxalsäure wurde in EtOH/Diethylether gefällt und in MeOH/Diethylether umkristallisiert, um das Produkt als weißen Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 80 mg (11% d. Th.)

Summenf: $C_{15}H_{25}N_3OS \cdot 2 C_2H_2O_4$

Molmasse: 475.51 g/mol

R_f-Wert: 0.67 (FM1)

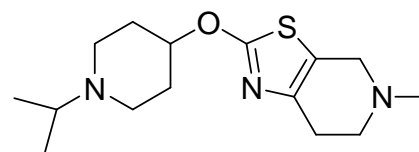
Smp.: 133 °C

CHN-Analytik: ber.: C: 47.99, H: 6.15, N: 8.84; gef.: C: 47.82, H: 6.33, N: 8.65

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.21 (d, 6H, ³J = 6.63 Hz, CH(CH₃)₂), 2.06, 2.23 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.70 (s, 3H, MeTHP-NCH₃), 2.76 (m, 2H, MeTHP-7-H₂), 3.20-3.30 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, MeTHP-6-H₂), 4.00 (s, 2H, MeTHP-4-H₂), 5.13 (s br, 1H, Pip-4-H).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: δ 16.32 (CH(CH₃)₂), 24.48 (MeTHP-8-C), 27.36 (Pip-3-C, -5-C), 42.60 (MeTHP-NCH₃), 44.60 (Pip-2-C, -6-C), 49.91 (MeTHP-7-C), 50.67 (MeTHP-5-C), 56.56 (CH(CH₃)₂), 73.92 (Pip-4-C), 114.31 (Thiazol-4-C_q), 140.87 (Thiazol-5-C_q), 163.94 ((COOH)₂), 171.32 (Thiazol-2-C_q).

ESI-MS (%): 296 [M+H⁺] (100), 126 [C₅H₆N₂S[·]] (55)



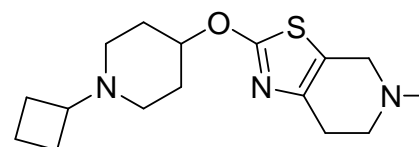
2-(1-Cyclobutylpiperidin-4-yloxy)-4,5,6,7-tetrahydro-5-methylthiazolo[5,4-c]pyridin Dihydrogenoxalat (61): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.5 (Methode A) aus 0.5 g des Alkohols **53** (3.22 mmol), 0.75 g (3.22 mmol) des Bromids **57** und 0.15 g (6.2 mmol) Natriumhydrid in 20 mL abs. Dioxan. Nach einer Reaktionszeit von 18 h wurde der Ansatz nach Vorschrift aufgearbeitet und das Rohprodukt rotationschromatographisch aufgereinigt (FM9). Mit einem Überschuss Oxalsäure wurde in EtOH gefällt und in MeOH/Diethylether umkristallisiert, um das Produkt als weißen Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 174 mg (11% d. Th.)

Summenf: $C_{16}H_{25}N_3OS \cdot 2 C_2H_2O_4$

Molmasse: 487.52 g/mol

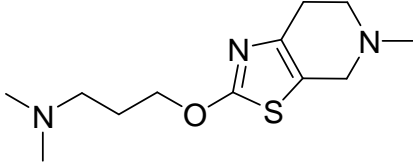
R_f-Wert: 0.67 (FM1)



Smp.:	135 °C
CHN-Analytik:	ber.: C: 49.27, H: 6.00, N: 8.62; gef.: C: 49.31, H: 6.35, N: 8.32
¹ H-NMR [d ₆]DMSO:	δ 1.60-1.72, 2.00-2.07 (m, 4H, Pip-3-H ₂ , -5-H ₂), 2.13-2.29 (m, 6H, Cyclobutyl-2-H ₂ , -3-H ₂ , -4-H ₂), 2.71 (s, 3H, MeTHP-NCH ₃), 2.77 (m, 2H, MeTHP-7-H ₂), 3.00-3.16 (m, 4H, Pip-2-H ₂ , -6-H ₂), 3.22-3.26 (t, 2H, ³ J = 5.4 Hz, MeTHP-6-H ₂), 3.56 (quin, 1H, ³ J = 7.9 Hz, Cyclobutyl-1-H), 4.02 (s, 2H, MeTHP-4-H ₂), 5.11 (s br, 1H, Pip-4-H).
¹³ C-NMR [d ₆]DMSO:	δ 13.05 (Cyclobutyl-3-C), 24.48 (MeTHP-8-C), 24.94 (Cyclobutyl-2-C, -4-C), 26.97 (Pip-3-C, -5-C), 42.60 (MeTHP-NCH ₃), 45.16 (Pip-2-C, -6-C), 49.94 (MeTHP-7-C), 50.70 (MeTHP-5-C), 64.79 (Cyclobutyl-1-C), 73.86 (Pip-4-C), 114.29 (MeTHP-4-C _q), 140.89 (MeTHP-5-C _q), 163.85 ((COOH) ₂), 171.34 (MeTHP-2-C _q).
Maldi-MS (%):	308 [M+H ⁺] (100)

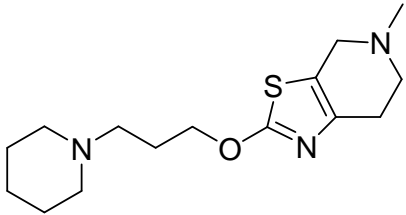
N,N-Dimethyl-3-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yloxy)propan-1-amin Dimaleinat (**62**): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.5 (Methode A) aus 0.5 mL *N,N*-Dimethylaminopropanol (4.29 mmol), 1.0 g (4.29 mmol) des Bromids **57** und 0.124 g (5.15 mmol) NaH in 20 mL abs. Dioxan. Nach einer Reaktionszeit von 18 h zeigte die DC-Kontrolle noch beide Edukte, so dass erneut 0.124 g Natriumhydrid zugefügt und der Ansatz unter Reflux für weitere 18 h gerührt wurde. Es wurde nach Vorschrift aufgearbeitet und das Rohprodukt rotationschromatographisch aufgereinigt (Gradient von FM7 nach FM8). Mit einem Überschuss Maleinsäure wurde in EtOH/Diethylether gefällt um das Produkt als weißen Feststoff zu erhalten. (Notiz: Die schlechte Ausbeute ist damit zu erklären, dass das Produkt zuerst als Oxalat gefällt und zweimal umkristallisiert wurde ohne eine saubere Stöchiometrie zu liefern – so musste wieder die Base ausgeschüttelt werden um schließlich das Maleinat zu fällen).

Ausbeute: 100 mg (5% d. Th.)

Summenf:	$C_{12}H_{21}N_3OS \cdot 2 C_4H_4O_4$	
Molmasse:	487.52 g/mol	
R _f -Wert:	0.24 (FM1)	
Smp.:	132 °C	
CHN-Analytik:	ber.: C: 49.27, H: 6.00, N: 8.62; gef.: C: 49.02, H: 6.02, N: 8.41	
¹ H-NMR [d ₆]DMSO:	δ 2.10 (m, 2H, NCH ₂ CH ₂ CH ₂), 2.79 (s, 6H, N(CH ₃) ₂), 2.82 ((CH ₃) ₂ NCH ₂), 2.86 (s, 3H, MeTHP-NCH ₃), 3.18 (MeTHP-7-H ₂), 3.43 (t, 2H, ³ J = 5.9 Hz, MeTHP-6-H ₂), 4.21 (s, 2H, MeTHP-4-H ₂), 4.40 (t, 2H, ³ J = 6.1 Hz, N-CH ₂ CH ₂ CH ₂), 6.04 (s, 2 x 2H, CH=CH, 2 x Maleinat).	
¹³ C-NMR [d ₆]DMSO:	δ 23.52 (NCH ₂ CH ₂ CH ₂), 23.93 (MeTHP-8-C), 42.08 (MeTHP-NCH ₃), 42.28 (N(CH ₃) ₂), 49.86 (MeTHP-7-C), 50.69 ((CH ₃) ₂ NCH ₂), 53.73 (MeTHP-5-C), 68.67 (NCH ₂ CH ₂ CH ₂), 112.93 (MeTHP-4-C _q), 135.45 (CH=CH, Maleinat), 140.56 (MeTHP-5-C _q), 167.08 (COOH, Maleinat), 172.64 (MeTHP-2-C _q).	
ESI-MS (%):	256 [M+H ⁺] (100)	

5-Methyl-2-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin Dihydrogenoxalat (63): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.5 (Methode A) aus 0.61 g (4.29 mmol) 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol **1**, 1.0 g (4.29 mmol) des Bromids **57** und 0.124 g (5.15 mmol) Natriumhydrid in 20 mL abs. Dioxan. Nach einer Reaktionszeit von 18 h zeigte die DC-Kontrolle noch beide Edukte, so dass erneut 1.24 g NaH zugefügt und der Ansatz unter Reflux für weitere 18 h gerührt wurde. Es wurde nach Vorschrift aufgearbeitet und das Rohprodukt rotationschromatographisch aufgereinigt (Gradient von FM7 nach FM8). Mit einem Überschuss Oxalsäure wurde in EtOH/Diethylether gefällt um das Produkt als gelben Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 1.34 g (66% d. Th.)

Summenf:	$C_{15}H_{25}N_3OS \cdot 2 C_2H_2O_4$	
Molmasse:	475.51 g/mol	
R _f -Wert:	0.23 (FM1)	
Smp.:	~100 °C	
CHN-Analytik:	ber.: C: 47.99, H: 6.15, N: 8.84; gef.: C: 48.14, H: 6.41, N: 8.56	
¹ H-NMR [d ₆]DMSO:	δ 1.54 (m, 2H, Pip-4-H ₂), 1.72-1.76 (m, 4H, Pip-3-H ₂ , -5-H ₂), 2.18 (m, 2H, Pip-CH ₂ CH ₂), 2.74 (s, 3H, NCH ₃), 2.78 (m, 2H, MeTHP-7-H ₂), 3.07-3.12 (m, 6H, Pip-2-H ₂ , -6-H ₂ , Pip-CH ₂), 3.27-3.30 (t, 2H, ³ J = 5.9 Hz, MeTHP-6-H ₂), 4.07 (s, 2H, MeTHP-4-H ₂), 4.39 (t, 2H, ³ J = 6.0 Hz, Pip-CH ₂ CH ₂ CH ₂).	
¹³ C-NMR [d ₆]DMSO:	δ 21.34 (Pip-4-C), 22.44 (Pip-3-C, -5-C), 23.04 (Pip- CH ₂ CH ₂), 24.24 (MeTHP-8-C), 42.33 (NCH ₃), 49.74 (MeTHP-5-C), 50.57 (MeTHP-7-C), 52.03 (Pip-2-C, -6-C), 52.91 (Pip-CH ₂), 68.94 (Pip-CH ₂ CH ₂ CH ₂), 113.79 (MeTHP- 4-C _q), 140.85 (MeTHP-5-C _q), 164.31 ((COOH) ₂), 172.37 (MeTHP-2-C _q).	
MALDI-MS (%):	297 [M+H ⁺] (100)	

5-Ethyl-2-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin

Dihydrogenoxalat (64): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.5 (Methode A) aus 0.232 g (1.618 mmol) 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol **1**, 0.40 g (1.618 mmol) des Bromids **58** und 60 mg (2.49 mmol) Natriumhydrid in 20 mL abs. THF. Nach einer Reaktionszeit von 18 h unter Rückfluss wurde der Ansatz nach Vorschrift aufgearbeitet und das Rohprodukt rotationschromatographisch aufgereinigt (Gradient von FM6 nach FM8). Mit einem Überschuss Oxalsäure wurde in EtOH/Diethylether gefällt und in MeOH/Diethylether umkristallisiert. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

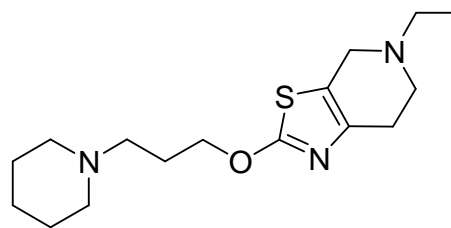
Ausbeute: 0.42 g (53% d. Th.)

Summenf: $C_{16}H_{27}N_3OS \cdot 2 C_2H_2O_4$

Molmasse: 489.54 g/mol

R_f-Wert: 0.57 (FM1)

Smp.: 119 °C



CHN-Analytik: ber.: C: 49.07, H: 6.38, N: 8.58; gef.: C: 49.05, H: 6.66, N: 8.30

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.21 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz, CH₃), 1.51 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.71 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.13 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.81 (m, 2H, EtTHP-NCH₂), 3.05-3.13 (m, 8H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂, EtTHP-7-H₂), 3.32-3.38 (m, 2H, EtTHP -6-H₂), 4.13 (s, 2H, EtTHP-4-H₂), 4.39 (t, 2H, ³J = 6.0 Hz, Pip-CH₂CH₂CH₂).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: δ 9.85 (CH₃), 21.34 (Pip-4-C), 22.44 (Pip-3-C, -5-C), 23.03 (Pip-CH₂CH₂), 24.14 (EtTHP-8-C), 47.35 (EtTHP-5-C), 48.60 (NCH₂), 50.04 (EtTHP-7-C), 52.02 (Pip-2-C, -6-C), 52.89 (Pip-CH₂), 68.94 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 113.67 (EtMeTHP-4-C_q), 141.10 (EtTHP-5-C_q), 164.14 ((COOH)₂), 172.44 (EtTHP-2-C_q).

MALDI-MS (%): 126 [C₅H₆N₂S^{·-}] (100), 310 [M+H⁺] (36), 332 [M+Na⁺] (23)

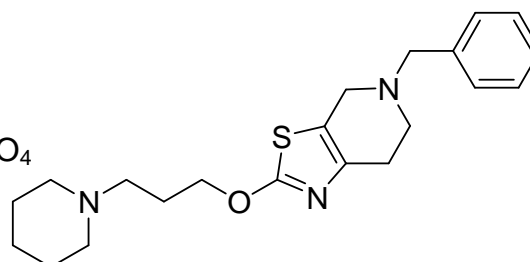
5-Benzyl-2-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin

Dihydrogenoxalat (65): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.5 (Methode A) aus 0.463 g (3.23 mmol) 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol **1**, 1.0 g (3.23 mmol) des Bromids **59** und 117 mg (4.85 mmol) Natriumhydrid in 50 mL abs. THF. Nach einer Reaktionszeit von 18 h wurde der Ansatz nach Vorschrift aufgearbeitet und das Rohprodukt rotationschromatographisch aufgereinigt (Gradient von FM6 nach FM7). Mit einem Überschuss Oxalsäure wurde in EtOH und wenig Diethylether gefällt um das Produkt als weißen Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 0.48 g (27% d. Th.)

Summenf: C₂₁H₂₉N₃OS · 2 C₂H₂O₄

Molmasse: 551.61 g/mol



R _f -Wert:	0.80 (FM1)
Smp.:	185 °C
CHN-Analytik:	ber.: C: 54.43, H: 6.03, N: 7.62; gef.: C: 54.15, H: 6.13, N: 7.48
¹ H-NMR [d ₆]DMSO:	δ 1.52 (m, 2H, Pip-4-H ₂), 1.71 (m, 4H, Pip-3-H ₂ , -5-H ₂), 2.12 (m, 2H, Pip-CH ₂ CH ₂), 2.62 (Pip-CH ₂), 2.90 (m, 2H, Benzyl-THP-7-H ₂), 3.11 (m, 2H, Benzyl-THP-6-H ₂), 3.59 (s, 2H, Ph-CH ₂ N), 3.81 (s, 2H, Benzyl-THP-4-H ₂), 4.37 (t, 2H, ³ J = 6.0 Hz, Pip-CH ₂ CH ₂ CH ₂), 7.29-7.37 (m, 5H, Ph-H's).
¹³ C-NMR [d ₆]DMSO:	δ 21.23 (Pip-4-C), 22.43 (Pip-3-C, -5-C), 23.03 (Pip-CH ₂ CH ₂), 25.82 (Benzyl-THP-7-C), 48.82 (Benzyl-THP-6-C), 49.27 (Benzyl-THP-4-C), 52.0 (Pip-2-C, -6-C), 52.90 (Pip-CH ₂), 59.97 (Ph-CH ₂ N), 68.50 (Pip-CH ₂ CH ₂ CH ₂), 116.74 (Thiazol-4-C _q), 127.40 (Ph-4-C _q), 128.27 (Ph-3-C, -5-C), 129.06 (Ph-2-C, -6-C), 136.76 (Ph-1-C _q), 141.75 (Thiazol-5-C _q), 163.16 ((COOH) ₂), 171.43 (Thiazol-2-C _q).
MALDI-MS (%):	372 [M+H ⁺] (100), 126 [C ₅ H ₆ N ₂ S ^{·-}] (89), 187 [M ²⁺] (11)

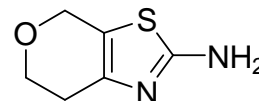
6,7-Dihydro-4H-pyrano[4,3-d]thiazol-2-amin (66): Die Synthese wurde verändert nach Saur bzw. Paronikyan et al. durchgeführt (Saur 2007, Paronikyan et al. 2006). Dazu wurden 1.6 mL 4-Tetrahydropyranon (17.33 mmol) in Chloroform vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Unter Lichtausschluss und Rühren wurden unter Eiskühlung langsam 0.9 mL elementares Brom (Br₂; 17.33 mmol) in 2 mL Chloroform gelöst zugetropft. Da nach 2 h keine Entfärbung beobachtet werden konnte, wurden dem Ansatz 10 mL Wasser zugegeben, wobei es sofort zur Entfärbung kam. Der Ansatz rührte 10 min, bevor die klare, gelbe Chloroform-Phase abgetrennt und im Vakuum vorsichtig eingeengt wurde. Das erhaltene Bromketon wurde umgehend in 30 mL EtOH aufgenommen und unter Rühren mit 1.3 g Thioharnstoff (17.33 mmol) versetzt. Der Ansatz refluxierte für 4 h. Nach Abkühlen auf RT wurde der Ansatz unter Vakuum eingeengt und in DCM aufgenommen. Es wurde mehrmals erst mit 2 N Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum zur

Trockne eingengt. Das erhaltene gelbe Öl war hinreichend sauber für die weitere Umsetzung.

Ausbeute: 2.0 g (74% d. Th.)

Summenf: C₆H₈N₂OS

Molmasse: 156.21 g/mol



R_f-Wert: 0.39 (FM1)

¹H-NMR CDCl₃: δ 2.68 (t, 2H, ³J = 5.5 Hz, ⁵J = 2.0 Hz, DHPT-7-H₂), 3.97 (t, 2H, ³J = 5.5 Hz, DHPT-2-H₂), 4.15 (t, 2H, ⁵J = 2.0 Hz, DHPT-2-H₂), 5.02 (s br, 2H, NH₂).

¹³C-NMR CDCl₃: δ 27.52 (DHPT-8-C), 63.8 (DHPT-7-C), 65.36 (DHPT-5-C), 115.33 (Thiazol-4-C_q), 143.26 (Thiazol-5-C_q), 165.58 (Thiazol-2-C_q).

ESI-MS (%): 157 [M+H⁺] (100)

4,5,6,7-Tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-amin (67): Die Synthese wurde verändert nach Saur bzw. Paronikyan et al. durchgeführt (Saur 2007, Paronikyan et al. 2006). Dazu wurden 12.53 mL Cyclohexanon (11.78 g, 120 mmol) in Chloroform vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Unter Lichtausschluss und Rühren wurden unter Eiskühlung langsam 6.2 mL elementares Brom (Br₂; 120 mmol) in 10 mL Chloroform gelöst zugetropft. Der Ansatz wurde 3 h bei RT gerührt, bis sich die Lösung entfärbte [der schwarze, teerartige Rest polymerer Nebenprodukte wurde abdekantiert]. Die klare, gelbe Chloroform-Phase wurde abgetrennt und im Vakuum vorsichtig eingengt. Das erhaltene Bromketon wurde umgehend in 80 mL EtOH aufgenommen und unter Rühren mit 9.13 g Thioharnstoff (120 mmol) versetzt. Der Ansatz refluxierte für 4 h. Nach Abkühlen auf RT wurde der Ansatz eingengt und in DCM aufgenommen. Es wurde mehrmals erst mit 2 N Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Das erhaltene Rohprodukt war hinreichend sauber für die weitere Umsetzung.

Ausbeute: 12.98 g (70.1% d. Th.)

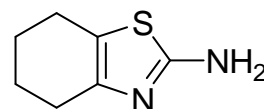
Summenf: C₇H₁₀N₂S

Molmasse: 154.23 g/mol

R_f-Wert: 0.61 (FM1)

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.78-1.81 (m, 4H, THBT-5-H₂, -6-H₂), 2.50-2.53 (m, 4H, THBT-4-H₂, -7-H₂).

ESI-MS (%): 153 [M-H⁺] (100), 155 [M+H⁺] (67)



2-Brom-6,7-dihydro-4H-pyrano[4,3-d]thiazol (68): Die Reaktion wurde verändert nach Das et al. durchgeführt (Das et al. 2006). Dazu wurden unter Argonatmosphäre 1.36 g CuBr₂ (3.07 mmol) in 20 mL Acetonitril vorgelegt und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde ein Menge von 1.01 mL *tert*-Butylnitrit-Lösung (7.58 mmol) zugefügt, der Ansatz auf RT erwärmt und für 10 min gerührt. Danach wurden 800 mg (5.12 mmol) des in wenig Acetonitril gelösten Amins **66** langsam und tropfenweise zugegeben. Es wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum eingeeengt und in DCM aufgenommen. Es wurde mehrfach mit 2 N Natronlauge und danach mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wurde hinreichend sauber für die weitere Umsetzung und wurde als braune Masse isoliert.

Ausbeute: 372 mg (33% d. Th.)

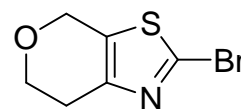
Summenf: C₆H₆NOBrS

Molmasse: 220.09 g/mol

R_f-Wert: 0.89 (FM1)

¹H-NMR CDCl₃: δ 2.84 (Tt, 2H, ³J = 5.4 Hz, ⁵J = 2.0 Hz, DHPT-7-H₂), 3.95 (t, 2H, ³J = 5.5 Hz, DHPT-6-H₂), 4.69 (t, 2H, J = 2.0 Hz, DHPT-4-H₂).

MALDI-MS (%): 220 [M+H⁺] (100)



2-Brom-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol (69): Die Reaktion wurde verändert nach Das et al. durchgeführt (Das et al. 2006). Dazu wurden unter Argonatmosphäre

17.40 g CuBr₂ (33.60 mmol) in 200 mL Acetonitril vorgelegt und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde ein Menge von 12.97 mL *tert*-Butylnitrit (97.28 mmol) zugefügt, der Ansatz auf RT erwärmt und für 10 min gerührt. Danach wurden 10.0 g (64.84 mmol) des in wenig Acetonitril gelösten Amins **67** langsam über einen Zeitraum von ca. 30 min tropfenweise zugegeben. Es wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum eingeeengt und in DCM aufgenommen. Es wurde mehrfach mit 2 N Natronlauge und danach mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt war hinreichend sauber für die weitere Umsetzung und wurde als orange-braune Masse isoliert.

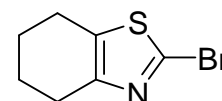
Ausbeute: 4.10 g (29% d. Th.)

Summenf: C₇H₈NBrS

Molmasse: 218.11 g/mol

R_f-Wert: 0.92 (FM1)

MALDI-MS (%): 218 [M+H⁺] (100)



2-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)-6,7-dihydro-4H-pyrano[4,3-d]thiazol Hydrogenoxalat (70):

Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.5 (Methode A) aus 0.19 g (1.33 mmol) 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol **1**, 0.26 g (1.19 mmol) des Bromids **68** und 82 mg (3.40 mmol) Natriumhydrid in 30 mL abs. THF. Nach einer Reaktionszeit von 18 h zeigte die DC-Kontrolle noch beide Edukte, so das weitere 80 mg NaH zugefügt und die Mischung weitere 18 h unter Rückfluss rührte. Danach wurde der Ansatz nach Vorschrift aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde in wenig EtOH gelöst und der restliche Niederschlag abfiltriert. Aus der ethanolischen Lösung wurde mit Diethylether und einem Überschuss Oxalsäure gefällt. Das Filtrat wurde verworfen, der Niederschlag in heißem MeOH angelöst und restlicher Niederschlag abfiltriert. Das methanolische Filtrat wurde unter Vakuum eingeeengt und der Rückstand in EtOH gelöst. Unter Zugabe von Diethylether wurde das Produkt als weißer Feststoff ausgerührt.

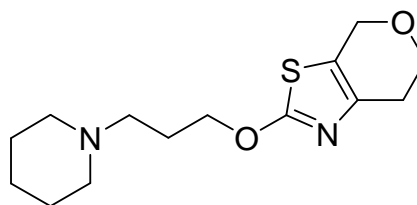
Ausbeute: 80 mg (18% d. Th.)

Summenf: C₁₄H₂₂N₂O₂S · C₂H₂O₄

Molmasse: 372.44 g/mol

R_f-Wert: 0.70 (FM1)

Smp.: 156 °C



CHN-Analytik: ber.: C: 51.60, H: 6.50, N: 7.52; gef.: C: 51.35, H: 6.44, N: 7.37

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 1.50 (m, 2H, Pip-4-H₂), 1.70 (m, 4H, Pip-3-H₂, -5-H₂), 2.13 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂), 2.58 (m, 2H, DHPT-7-H₂), 3.08 (m, 6H, Pip-2-H₂, -6-H₂, Pip-CH₂), 3.88 (t, 2H, ³J = 5.3 Hz, DHPT-6-H₂), 4.38 (m, 2H, Pip-CH₂CH₂CH₂), 4.56 (s, 2H, DHPT-4-H₂).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: δ 21.47 (Pip-4-C), 22.62 (Pip-3-C, -5-C), 23.21 (Pip-CH₂CH₂), 27.06 (DHPT-8-C), 52.13 (Pip-2-C, -6-C), 53.13 (Pip-CH₂), 62.87 (DHPT-7-C), 64.53 (DHPT-5-C), 68.78 (Pip-CH₂CH₂CH₂), 117.69 (DHPT-4-C_q), 141.10 (DHPT-5-C_q), 164.29 ((COOH)₂), 171.80 (DHPT-2-C_q).

ESI-MS (%): 283 [M+H⁺] (100)

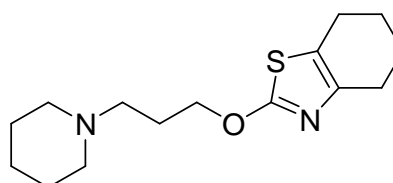
2-(3-(Piperidin-1-yl)propoxy)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol Hydrogenoxalat (71):

Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.5 (Methode A) aus 657 mg 3-Piperidin-1-ylpropan-1-ol **1** (4.59 mmol), 1.0 g (4.59 mmol) des Bromids **69** und 167 mg (6.9 mmol) Natriumhydrid in 20 mL abs. THF. Nach einer Reaktionszeit von 18 h unter Rückfluss zeigte die DC-Kontrolle noch beide Edukte, so das erneut ca. 150 mg Natriumhydrid zugefügt und die Mischung weitere 40 h unter Rückfluss rührte. Der Ansatz wurde nach Vorschrift aufgearbeitet und das Rohprodukt rotationschromatographisch aufgearbeitet (FM6). Mit einem Überschuss Oxal-säure wurde in Acetonitril/Diethylether gefällt. Nach Umkristallisieren in EtOH/Diethylether und anschließend nochmals in MeOH/Diethylether konnte das Produkt als weißer Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 98 mg (6% d. Th.)

Summenf: C₁₅H₂₄N₂OS · C₂H₂O₄

Molmasse: 370.46 g/mol



R _f -Wert:	0.86 (FM1)
Smp.:	147 °C
CHN-Analytik:	ber.: C: 55.12, H: 7.07, N: 7.56; gef.: C: 54.89, H: 7.02, N: 7.28
¹ H-NMR [d ₆]DMSO:	δ 1.50 (m, 2H, Pip-4-H ₂), 1.70-1.73 (m, 8H, Pip-3-H ₂ , -5-H ₂ , THBT-5-H ₂ , -6-H ₂), 2.10 (m, 2H, PipCH ₂ CH ₂), 2.48-2.54 (m, 4H, THBT-4-H ₂ , -7-H ₂ , überlagert mit DMSO-Signal), 3.07 (m, 6H, Pip-2-H ₂ , -6-H ₂ , Pip-CH ₂), 4.4134 (t, 2H, ³ J = 5.7 Hz, Pip-CH ₂ CH ₂ CH ₂).
¹³ C-NMR [d ₆]DMSO:	δ 21.50 (Pip-4-C), 22.40 (Pip-3-C, -5-C), 22.52 (Pip-CH ₂ CH ₂), 23.28, 26.22 (THBT-5-C, -6-C, -7-C, -8-C), 52.18 (Pip-2-C, -6-C), 53.13 (Pip-CH ₂), 68.53 (Pip-CH ₂ CH ₂ CH ₂), 119.95 (THBT-4-C _q), 143.37 (THBT-5-C _q), 164.27 ((COOH) ₂), 170.31 (THBT-2-C _q).
ESI-MS (%):	281 [M+H ⁺] (100)

3-(6,7-Dihydro-4H-pyrano[4,3-d]thiazol-2-yloxy)-N,N-dimethylpropan-1-amin Hydrogenoxalat (72): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.5 (Methode A) aus 0.24 mL (0.21 g, 2.0 mmol) *N,N*-Dimethylaminopropanol, 0.40 g (1.82 mmol) des Bromids **68** und 125 mg (2.73 mmol) Natriumhydrid in 20 mL abs. THF. Nach einer Reaktionszeit von 18 h zeigte die DC-Kontrolle noch beide Edukte, so das erneut 100 mg Natriumhydrid zugefügt und die Mischung weitere 18 h unter Reflux rührte. Danach wurde der Ansatz nach Vorschrift aufgearbeitet. Der Rückstand wurde mit einem Überschuss Oxalsäure in EtOH/Diethylether gefällt. Der bräunliche Niederschlag wurde abfiltriert und in heißem MeOH unter Abkühlen über Nacht ausgerührt. Es wurde abfiltriert, der Rückstand verworfen und das methanolische Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in EtOH ausgerührt und der abfiltrierte Rückstand in EtOH/Diethylether umkristallisiert. Das Produkt wurde als beiger Feststoff erhalten.

Ausbeute:	105 mg (17% d. Th.)
Summenf:	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₂ S · C ₂ H ₂ O ₄

Molmasse: 337.37 g/mol

R_f-Wert: 0.79 (FM1)

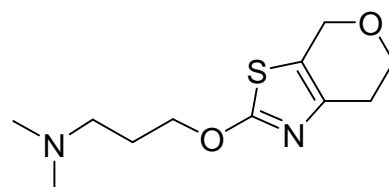
Smp.: 121-127 °C

CHN-Analytik: ber.: C: 46.98, H: 6.07, N: 8.43; gef.: C: 47.10, H: 6.14, N: 8.47

¹H-NMR [d₆]DMSO: δ 2.14 (m, 2H, NCH₂CH₂), 2.58 (m, 2H, DHPT-7-H₂), 2.73 (m, 6H, N(CH₃)₂), 3.14 (m, 2H, NCH₂), 3.87 (m, 2H, DHPT-6-H₂), 4.39 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 4.56 (s, 2H, DHPT-4-H₂).

¹³C-NMR [d₆]DMSO: δ 23.56 (NCH₂CH₂), 27.06 (DHPT-8-C), 42.07 (N(CH₃)₂), 53.59 (NCH₂), 62.87 (DHPT-7-C), 64.53 (DHPT-5-C), 68.78 (NCH₂CH₂CH₂), 117.71 (Thiazol-4-C_q), 141.07 (Thiazol-5-C_q), 164.03 ((COOH)₂), 171.74 (Thiazol-2-C_q).

ESI-MS (%): 243 [M+H⁺] (100)



3-(4,5,6,7-Tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yloxy)-N,N-dimethylpropan-1-amin

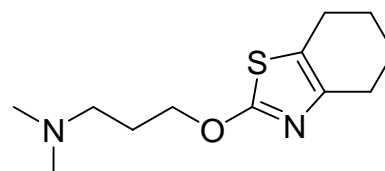
Hydrogenoxalat (73): Die Synthese erfolgte nach Vorschrift 5.3.5 (Methode A) aus 0.87 mL (0.76 g, 7.37 mmol) *N,N*-Dimethylaminopropanol, 1.60 g (1.82 mmol) des Bromids **69** und 440 mg (9.61 mmol) Natriumhydrid in 20 mL abs. THF. Nach einer Reaktionszeit von 18 h unter Rückfluss zeigte die DC-Kontrolle noch beide Edukte, so das erneut 440 mg Natriumhydrid zugefügt und die Mischung weitere 18 h unter Rückfluss rührte. Da sich keine sichtbare Verbesserung der Produktbildung auf der DC erkennen ließ, wurde der Ansatz nach Vorschrift aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde rotationschromatographisch aufgearbeitet (Gradient von FM6 nach FM10). Mit einem Überschuss Oxalsäure wurde in EtOH/Diethylether gefällt. Nach zweimaligem Umkristallisieren in MeOH/Diethylether konnte das Produkt als weißer Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 210 mg (9% d. Th.)

Summenf: C₁₂H₂₀N₂OS · C₂H₂O₄

Molmasse: 330.40 g/mol

R_f-Wert: 0.71 (FM1)



EXPERIMENTELLER TEIL

Smp.:	114 °C
CHN-Analytik:	ber.: C: 50.89, H: 6.71, N: 8.48; gef.: C: 51.03, H: 6.81, N: 8.37
¹ H-NMR MeOD:	δ 1.83 (m, 4H, THBT-5-H ₂ , THBT-6-H ₂), 2.25 (m, 2H, NCH ₂ CH ₂), 2.54, 2.60 (2 x m, 4H, THBT-4-H ₂ , -7-H ₂), 2.71 (s, 6H, N(CH ₃) ₂), 3.08 (m, 2H, NCH ₂), 4.41 (t, 2H, ³ J = 6.2 Hz, NCH ₂ CH ₂ CH ₂).
¹³ C-NMR MeOD:	δ 23.93 (THBT-6-C, -7-C), 23.96, 24.35 (THBT-5-C, -8-C), 27.44 (NCH ₂ CH ₂), 43.57 (N(CH ₃) ₂), 56.15 (NCH ₂), 69.32 (NCH ₂ CH ₂ CH ₂), 122.01 (Thiazol-4-C _q), 144.73 (Thiazol-5-C _q), 164.42 ((COOH) ₂), 173.18 (Thiazol-2-C _q).
ESI-MS (%):	241 [M+H ⁺] (100)

5.5 Pharmakologisch-experimenteller Teil

Die Werte für die Bindungsaffinitäten (K_i) wurden als Durchschnittswerte \pm der Standardabweichung (standard error of the mean; SEM) angegeben und mit Hilfe der Cheng-Prusoff Gleichung (Cheng und Prusoff 1973) aus den IC_{50} Werten berechnet.

5.5.1 Histamin- H_3 -Rezeptoraktivität

5.5.1.1 In-vitro-Aktivität

Die den humanen Histamin- H_3 -Rezeptor stabil exprimierenden HEK293-Zellen wurden in einem Dulbecco modifizierten Eagle Medium/Nutrient Gemisch F12 (1:1) bis zur Konfluenz wachsen gelassen und geernet. Anschließend wurde zentrifugiert (300 g, 15 min, 4 °C) und mit einem Polytron in eiskalter Pufferlösung (Na_2HPO_4/K_2HPO_4 , c = 50 mmol/L, pH 7.5) homogenisiert. Das Homogenat wurde erneut zentrifugiert (23,000 x g, 30 min, 4 °C) und das erhaltene Präzipitat in der oben genannten Pufferlösung resuspendiert.

Für die Bindungsexperimente (Ligneau et al. 2000) wurden Aliquote der nach obiger Vorschrift präparierten Membransuspension (2.5-5 μ g Protein) verwendet. Diese wurden in einer Pufferlösung (Na_2HPO_4/K_2HPO_4 , c = 50 mmol/L, pH 7.5) parallel entweder mit [125 I]Iodoproxyfan (2000 Ci/mmol) alleine oder zusammen mit dem zu testenden Liganden für 60 min bei 25 °C inkubiert. Das finale Inkubationsvolumen betrug jeweils 200 μ L, die verwendeten Konzentrationen von [125 I]Iodoproxyfan lagen im Bereich von 16-50 pM. Die Reaktion wurde mittels Filtration durch GF/B Filter (Whatman, Clifton, NJ), welche zuvor in 0.3% (m/v) Polyethylenimin vorbehandelt wurden, gestoppt. Die Filter wurden viermal mit 5 mL eiskalter Inkubationspuffer-Lösung ab gespült. Die auf dem Filter verbliebene Radioaktivität wurde 6 h später mit einem Lumineszenz-Zähler (Rockville, Maryland, USA) mittels Flüssigkeits-Szintillations-Spektroskopie (82% Effizienz) gemessen und der Anteil der unspezifischen Bindung durch die Anwesenheit des Histamin- H_3 -Rezeptoragonisten Imetit (c = 1 μ mol/L) bestimmt (Ligneau et al. 1994). Die Experimente wurden in Triplikaten durchgeführt.

5.5.1.2 *In-vivo*-Aktivität

Männlichen Swiss Mäusen wurde eine Methylzellulose-Suspension mit dem zu testenden Liganden in verschiedenen Konzentration *per oral* verabreicht, nach einer Zeitspanne von 90 min wurden die Tiere dann getötet. Der Zerebralkortex wurde präparativ entfernt und in eisgekühlter Perchlorsäure (0.4 N) homogenisiert. Die Konzentration von *t*-MeHA wurde anschließend durch ein Radioimmunoassay ermittelt (Garbarg et al. 1989 und 1992). Parallel dazu wurde eine Kontrollgruppe mit 3 mg/kg des Referenzliganden Ciproxifan behandelt. Außerdem diente eine unbehandelte Gruppe von Tieren zur Bestimmung des basalen *t*-MeHA-Spiegels (Ligneau et al. 1998). Jedes Experiment wurde mindestens dreimal durchgeführt. Die entsprechenden ED_{50} -Werte wurden schließlich durch Korrelation der erhaltenen Messwerte aus den unterschiedlichen Gruppen (Maximalwert der Referenzliganden bzw. Basalwert) ermittelt (Parker et al. 1971).

5.5.2 Histamin- H_4 -Rezeptoraktivität

Für die Verdrängungsstudien (Schneider und Seifert 2009) wurden Sf9-Zellen verwendet, die den humanen Histamin- H_4 -Rezeptor transient exprimieren und die G-Protein- $G\alpha_{i2}$ - und $G\beta_{1\gamma 2}$ -Untereinheiten co-exprimieren.

Vor den Experimenten wurden die Zellmembranen für 10 min bei 4 °C zentrifugiert (16,000 x g) und in Bindungspuffer resuspendiert (12.5 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA und 75 mM Tris/HCl, pH 7.4). Für die Bindungsexperimente wurden die Zellmembranen (35 μ g/well) in Bindungspuffer mit 10 nM [3H]Histamin (15.3 Ci/mmol, Perkin Elmer Life und Analytical Sciences, Rodgau, Deutschland) inkubiert. Das finale Inkubationsvolumen betrug 0.2 mL. Die Bindungsassays wurden als Triplikate mit sieben geeigneten Konzentrationen der Testsubstanz zwischen 1 nM and 100 μ M durchgeführt. Die Inkubation erfolgte für 60 min bei 25 °C unter Schütteln (250 rpm). Der Anteil an unspezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 100 μ M unmarkiertem Histamin bestimmt. Gebundener Radioligand wurde mittels Filtration durch GF/B-Filter von freiem Radioliganden getrennt. Die Filter wurden dafür zuvor mit Hilfe eines Zellerntegerätes (Inotech AG, Dottikon, Schweiz) mit 0.3% (m/v) Polyethylenimin (Sigma-Aldrich,

Taufkirchen, Deutschland) behandelt. Ungebundener Radioligand wurde durch dreimaliges Waschen mit 5 mL eiskaltem Bindungspuffer entfernt. Die auf dem Filtern verbliebene Radioaktivität wurde anschließend mit einem Flüssigszintillationszähler bestimmt.

5.5.3 Histamin-H₁-Rezeptoraktivität

Die den humane Histamin-H₁-Rezeptor stabil exprimierenden CHO-Zellen wurden mit 10 mL eiskalter PBS Pufferlösung (140 mM NaCl, 3 mM KCl, 1.5 mM KH₂PO₄, 8 mM NaHPO₄, pH 7.4) gewaschen, in eiskalten HEPES Bindungspuffer überführt (20 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, pH 7.4) und im Ultraschall homogenisiert. Die Zellmembranen wurden für 30 min bei 4 °C zentrifugiert (23,000 x g), in HEPES Puffer homogenisiert und in flüssigem Stickstoff aufbewahrt.

Vor den Verdrängungsstudien wurden die Zellmembranen aufgetaut und bei 4 °C mit Ultraschall in HEPES Bindungspuffer homogenisiert. Die Zellmembranen (35 µg/well) wurden in Bindungspuffer mit 1.0 nM [³H]Pyrilamin (27 Ci/mmol, GE Healthcare Europe GmbH, München, Deutschland) inkubiert, wobei das Endvolumen der Inkubationslösung 0.2 mL betrug. Die Assays wurden als Triplikate mit mindestens sieben geeigneten Konzentrationen der Testsubstanz im Bereich zwischen 1 nM and 100 µM durchgeführt. Die Inkubation erfolgte unter Schütteln (250 rpm) bei 25 °C für 120 min. Der Anteil der unspezifischen Bindung wurde in Anwesenheit von 10 µM des Referenzliganden Chlorphenamin Hydrogenmaleinat bestimmt. Gebundener Radioligand wurde mittels Filtration durch GF/B-Filter von freiem Radioliganden getrennt. Die Filter wurden dafür zuvor mit Hilfe eines Zellerntegerätes (Inotech AG, Dottikon, Schweiz) mit 0.3% (m/v) Polyethylenimin (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Deutschland) behandelt. Ungebundener Radioligand wurde durch viermaliges Waschen mit 5 mL eiskaltem HEPES-Puffer entfernt.

5.5.4 Dopamin-D₁-/-D₅-Rezeptoraktivität

Die den humanen D₁- oder D₅-Rezeptor stabil exprimierenden HEK-293 Zellen wurden bis zur Konfluenz wachsen gelassen. Das Medium wurde entfernt und die Zellen in 15 mL eiskalte PBS Pufferlösung (140 mM NaCl, 3 mM KCl, 1.5 mM KH₂PO₄, 8 mM Na₂HPO₄, pH 7.4) überführt. Es wurde dreimal für 10 min zentrifugiert (3,000 x g) und bei 4 °C in 20 mL PBS Puffer aspiriert. Nach der Zentrifugation wurden die Zellen in Tris-HCl Bindungspuffer resuspendiert (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂ and 1 mM MgCl₂, pH 7.4), mit einem Polytron zertrümmert und zweimal für 30 min bei 4 °C zentrifugiert (23,000 x g). Das Zentrifugat wurde resuspendiert und Aliquote der Zellmembran bei -70 °C aufbewahrt. Die Bestimmung der Membranproteine erfolgte mit Hilfe der Bradford-Methode (Bradford 1976). Vor den Experimenten wurden die Zellmembranen (hD₁- or hD₅-Rezeptor) aufgetaut und im Ultraschall bei 4 °C in eiskaltem Bindungspuffer homogenisiert.

Für die Bindungsexperimente wurden die Zellmembranen (3-8 µg/well) in Bindungspuffer mit 0.3 nM des Radioliganden [³H]SCH23390 (65 Ci/mmol, GE Healthcare Europe GmbH, München Deutschland) inkubiert. Das finale Inkubationsvolumen betrug 0.2 mL. Die Bindungsassays wurden mindestens als Dublikate mit sieben geeigneten Konzentrationen der Testsubstanz zwischen 1 nM and 100 µM durchgeführt. Die Inkubation erfolgte für 120 min bei 25 °C unter Schütteln (250 rpm). Der Anteil an nicht-spezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 10 µM Fluphenazin bestimmt. Gebundener Radioligand wurde mittels Filtration durch GF/B-Filter von freiem Radioliganden getrennt. Die Filter wurden dafür zuvor mit Hilfe eines Zellerntegerätes (Inotech AG, Dottikon, Schweiz) mit 0.3% (m/v) Polyethylenimin (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Deutschland) behandelt. Ungebundener Radioligand wurde durch dreimaliges Waschen mit 5 mL eiskaltem HEPES-Puffer entfernt.

5.5.5 Dopamin-D_{2S}-/-D₃-Rezeptoraktivität

Die den humanen Dopamin-D_{2S}- und -D₃-Rezeptor stabil exprimierenden CHO-Zellen wurden bis zur Konfluenz wachsen gelassen und mit 10 mL PBS Puffer (140 mM NaCl, 3 mM KCl, 1.5 mM KH₂PO₄, 8 mM Na₂HPO₄, pH 7.4) bei einer Temperatur von 4 °C gewaschen. Die Zellen wurden anschließend in 15 mL eisgekühltes DMEM Medium überführt und für 4 min bei 4 °C zentrifugiert (3,000 x g). Nach Entfernen des Mediums wurde der Rückstand in eisgekühltem Tris-HCl-Puffer mit 5 mM MgCl₂ bei pH 7.4 resuspendiert, mit einem Polytron zertrümmert und anschließend für 30 min bei 4 °C zentrifugiert (23,000 x g). Das Zentrifugat wurde durch Ultraschall in Tris-HCl-Puffer mit 5 mM MgCl₂ bei pH 7.4 resuspendiert und bei -70 °C aufbewahrt. Die Bestimmung der Membranproteine erfolgte nach der Bradford-Methode (Bradford 1976). Vor den Experimenten wurden die entsprechenden Zellmembranen (humaner D_{2S}- oder hD₃-Rezeptor) aufgetaut und im Ultraschall bei 4 °C in eiskaltem Bindungspuffer (Tris-HCl, pH 7.4 containing 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂ and 1 mM MgCl₂) homogenisiert.

Für die Bindungsexperimente wurden die Zellmembranen (5-10 µg/well) in Bindungspuffer mit 0.2 nM des Radioliganden [³H]Spiperon (78 Ci/mmol, GE Healthcare Europe GmbH, München Deutschland) inkubiert. Das finale Inkubationsvolumen betrug 0.2 mL. Die Bindungsassays wurden mindestens als Dublikate mit sieben geeigneten Konzentrationen der Testsubstanz zwischen 1 nM and 100 µM durchgeführt. Die Inkubation erfolgte für 120 min bei 25 °C unter Schütteln (250 rpm). Der Anteil an nicht-spezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 10 µM BP897 bestimmt. Gebundener Radioligand wurde mittels Filtration durch GF/B-Filter von freiem Radioliganden getrennt. Die Filter wurden dafür zuvor mit Hilfe eines Zellerntegerätes (Inotech AG, Dottikon, Schweiz) mit 0.3% (m/v) Polyethylenimin (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Deutschland) behandelt. Ungebundener Radioligand wurde durch dreimaliges Waschen mit 5 mL eiskaltem HEPES-Puffer entfernt.

5.5.6 PPAR α - und PPAR γ -Rezeptoraktivität

Die Aktivität an PPAR α und PPAR γ wurde in einem Luciferase-Reportergen-Assay getestet (Rau et. al. 2006, Tanrikulu et. al. 2009). Die dafür verwendeten COS7-Zellen wurden in Dulbecco´s modifiziertem Eagle´s medium (DMEM) high glucose mit 10% fetalem Kälberserum (100 U/mL Penicillin, 100 μ g/mL Streptomycin, 2 mM Glutamin und 1 mM Natriumpyruvat) bei 37 °C und 10% CO₂ kultiviert.

Die Zellen wurden nach Herstellerprotokoll mit Lipofectamine™ 2000 (Gibco) transfiziert, wobei die Transfektionsmischung aus 0.8 μ L LF2000, 280 ng pFR-luc, 2 ng pRL-SV40 zur Normalisierung sowie 14 ng des entsprechenden PPAR-Fusionsrezeptorplasmids bestand. Nach 4 h wurde das Medium gewechselt (DMEM ohne Phenolrot mit 100 U/mL Penicillin, 100 μ g/mL Streptomycin, 2 mM Glutamin, 1 mM Natriumpyruvat, 0.1% DMSO) und die Zellen mit der jeweiligen Testsubstanz über Nacht inkubiert.

Die Luciferase-Aktivität wurde am folgenden Tag mit dem Dual-Glo™ Reagenz (Promega) bestimmt. Jedes Experiment wurde als Triplikat durchgeführt und mindestens dreimal unabhängig wiederholt. Die ermittelten Aktivierungsfaktoren wurden auf die jeweiligen Vollagonisten Pioglitazon (1 mM) für PPAR γ bzw. GW7647 (1 mM) für PPAR α standardisiert. Die Berechnung der EC_{50} -Werte wurde mit SPSS 2001 (SPSS, Chicago) durchgeführt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849 – 3862.

A. F. Abdel-Magid, S. J. Mehrman, A Review on the Use of Triacetoxyborohydrid in the Reductive Amination of Ketones and Aldehydes, *Org. Proc. Dev.* **2006**, *10*, 971 – 1031.

I. N. Acworth, M. J. During, R. J. Wurtman, Tyrosine: Effects on Catecholamine Release, *Brain Res. Bull.* **1988**, *21*, 473 – 477.

J. H. Ahn, S. J. Kim, W. S. Park, S. Y. Cho, J. D. Ha, S. S. Kim, S. K. Kang, D. G. Jeong, S.-K. Jung, S.-H. Lee, H. M. Kim, S. K. Park, K. H. Lee, C. W. Lee, S. E. Ryu, J.-K. Choi, Synthesis and Biological Evaluation of Rhodanine Derivatives as PRL-3 Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2996 – 2999.

J. Alcàzar, G. Diels, B. Schoentjes, Microwave Assisted Medicinal Chemistry, *Mini Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 345 – 369.

S. M. Ali, C. E. Tedford, R. Gregory, M. K. Handley, S. L. Yates, W. W. Hirth, J. G. Phillips, Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationships of Acetylene-Based Histamine H₃-Receptor Antagonists, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 903 – 909.

L. Aluisio, B. Lord, A. J. Barbier, I. C. Fraser, S. J. Wilson, J. Boggs, L. K. Dvorak, M. A. Letavic, B. E. Maryanoff, N. I. Carruthers, P. Bonaventure, T. W. Lovenberg, *In-vitro* and *In-vivo* Characterisation of JNJ-7925476, a Novel Triple Monoamine Uptake Inhibitor, *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *587*, 141 – 146.

M. Amon, X. Ligneau, J.-C. Schwartz, H. Stark, Fluorescent Non-Imidazole Histamine H₃ Receptor Ligands with Nanomolar Affinity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1938 – 1940.

M. Amon, X. Ligneau, J.-C. Camelin, I. Berrebi-Bertrand, J.-C. Schwartz, H. Stark, Highly Potent Fluorescence-Tagged Nonimidazold Histamine H₃ Receptor Ligands, *ChemMedChem* **2007**, *2*, 708 – 716.

J. Apelt, X. Ligneau, H. H. Pertz, J.-M. Arrang, C. R. Ganellin, J.-C. Schwartz, W. Schunack, H. Stark, Development of a New Class of Nonimidazole Histamine H₃-Receptor Ligands with Combined Inhibitory Histamine N-Methyltransferase Activity, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1128 – 1141.

J. Apelt, S. Graßmann, X. Ligneau, H. H. Pertz, C. R. Ganellin, J.-M. Arrang, J.-C. Schwartz, W. Schunack, H. Stark, Search for Histamine H₃ Receptor Antagonists with Combined Inhibitory Potency at N-Methyltransferase: Ether Derivatives, *Pharmazie* **2005**, *60*, 97 – 106.

R. Apodaca, C. A. Dvorak, W. Xiao, A. J. Barbier, J. D. Boggs, S. J. Wilson, T. W. Lovenberg, N. I. Carruthers, A New Class of Diamine-Based Human Histamine H₃ Receptor Ligands: 4-(Aminoalkoxy)-benzylamines, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3938 – 3944.

S. A. Arbuji, S. B. Waghmode, A. V. Ramaswamy, Photochemical α -Bromination of Ketones Using N-Bromsuccinimide: a Simple, Mild and Efficient Method, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1411 – 1415.

J.-M. Arrang, M. Garbarg, J.-C. Schwartz, Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H₃) of histamine receptor, *Nature* **1983**, *302*, 832 – 837.

J.-M. Arrang, M. Garbarg, J. C. Lancelot, J. M. Lecomte, H. Pollard, M. Robba, W. Schunack, J.-C. Schwartz, Highly Potent and Selective Ligands for Histamine H₃-Receptors, *Nature* **1987**, *327*, 117 – 123.

J.-M. Arrang, S. Morisset, F. Gbahou, Constitutive Activity of the Histamine H₃ Receptor, *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, *28*, 350 – 357.

- R. Aslanin, M. W. Mutahi, N.-Y. Shih, J. J. Piwinski, R. West, S. M. Williams, S. She, R.-L. Wu, J. A. Hey, Identification of a Dual Histamin H₁/H₃ Receptor Ligand Based on the H₁ Antagonist Chlorpheniramine, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1959 – 1961.
- F. U. Axe, S. D. Bembenek, S. Szalma, Three-Dimensional Models of Histamine H₃ Receptor Antagonist Complexes and Their Pharmacophore, *J. Mol. Graph. Model.* **2006**, 24, 456 – 464.
- N. Bailey, P. L. Pickering, D. M. Wilson, Fused Thiazole Derivatives having Affinity for the Histamine H₃ Receptor, Glaxo Group Limited, WO**2006**/097691.
- R. A. Bakker, P. Casarosa, H. Timmermann, M. J. Smit, R. Leurs, Constitutively Active Gq/11-Coupled Receptors Enable Signaling by Co-Expressed G(i/o)-Coupled Receptors, *J. Biol. Chem.* **2004**, 279, 5152 – 5161.
- R. A. Bakker, A. F. Lozada, A. van Marle, F. C. Shenton, G. Drutel, K. Karlstedt, M. Hoffmann, M. Lintunen, Y. Yamamoto, R. M. van Rijn, P. L. Chazot, P. Panula, R. Leurs, Discovery of Naturally Occurring Splice Variants of the Rat Histamine H₃ Receptor that Act as Dominant-Negative Isoforms, *Mol. Pharmacol.* **2006**, 69, 1194 – 1206.
- M. J. Bamford, D. K. Dean, S. S. Sehmi, D. M. Wilson, J. Withering, Benzodiazepine Derivatives for the Treatment of Neurological Disorders, WO**2004**/056369.
- D. Baranano, J. F. Hartwig, Carbon-Heteroatom Bond-Forming Reductive Elimination - Mechanism, Importance of Trapping Reagents, and Unusual Electronic Effects During Formation of Aryl Sulfides, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2937 – 2938.
- A. J. Barbier, C. Berridge, C. Dugovic, A. D. Laposky, S. J. Wilson, J. Boggs, L. Aluisio, B. Lord, C. Mazur, C. M. Pudiak, X. Langlois, W. Xiao, R. Apodaca, N. I. Carruthers, T. W. Lovenberg, Acute Wake-Promoting Effect of JNJ-5207852, a Novel, Diamine-Based H₃ Antagonist, *Br. J. Pharmacol.* **2004**, 143, 649 – 661.
- A. J. Barbier, L. Aluisio, B. Lord, Y. Qu, S. J. Wilson, J. D. Boggs, P. Bonaventure, K. Miller, I. Fraser, L. Dvorak, C. Pudiak, C. Dugovic, J. Shelton, C. Mazur, M. A. Letavic, N. I. Carruthers, T. W. Lovenberg, Pharmacological Characterization of JNJ-28583867, a Histamine H₃ Receptor Antagonist and Serotonin Reuptake Inhibitor, *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, 576, 43 – 54.
- W. G. Barnes, L. B. Hough, Membrane-Bound Histamine N-Methyltransferase in Mouse Brain: Possible Role in the Synaptic Inactivation of Neuronal Histamine, *J. Neurochem.* **2002**, 82, 1262 – 1271.
- H. Becker, Organikum: Organisch-Chemisches Grundpraktikum, Barth, Deutscher Verlag der Wissenschaften, **1993**.
- S. D. Bembenek, J. M. Keith, M. A. Letavic, R. Apodaca, A. J. Barbier, L. Dvorak, L. Aluisio, K. L. Miller, T. W. Lovenberg, N. I. Carruthers, Lead Identification of Acetylcholinesterase Inhibitors-Histamine H₃ Receptor Antagonists from Molecular Modeling, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 2968 – 2973.
- M. Berlin, C. W. Boyce, Recent Advances in the Development of H₃ Antagonists, *Exp. Opin. Ther. Pat.* **2007**, 17, 675 – 687.
- I. Bertrand, M. Capet, J.-M. Lecomte, Histamine H₃-Receptor Ligands and Their Therapeutic Application, Bioprojet **2006**, WO2006103546A2.
- J. Biedermann, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Selective Overview, *Biol. Psychol.* **2005**, 57, 1215 – 1220.
- J. W. Black, C. R. Ganellin, Naming of Substituted Histamines, *Experientia* **1974**, 30, 111 – 113.
- J. Bonaventure, M. Letavic, C. Dugovic, S. Wilson, L. Aluisio, C. Pudiak, B. Lord, C. Mazur, F. Kamme, S. Nishino, N. Carruthers, T. Lovenberg, Histamine H₃ Receptor Antagonists: From Target Identification to Drug Leads, *Biochem. Pharmacol.* **2007**, 73, 1084 – 1096.

- G. Bongers, R. A. Bakker, R. Leurs, Molecular Aspects of the Histamine H₃ Receptor, *Biochem. Pharmacol.* **2007**, 73, 1195 – 1204.
- G. Bongers, K. M. Krueger, T. R. Miller, J. L. Baranowski, B. R. Estvander, D. G. Witte, A 80 Amino Acid Deletion in the Third Intracellular Loop of Naturally Occurring Human Histamine H₃ Isoform Confers Pharmacological Differences and Constitutive Activity, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007b**, 323, 888 – 898.
- D. W. Bonhaus, K. K. Weinhardt, M. Taylor, A. DeSouza, P. M. McNeeley, K. Szczepanski, D. J. Fontana, J. Trinh, C. L. Rocha, M. W. Dawson, L. A. Flippin, R. M. Eglén, RS-102221: A Novel High Affinity and Selective, 5-HT_{2C} Receptor Antagonist, *Neuropharmacology* **1997**, 36, 621 – 629.
- R. Bordet, T. Ouk, O. Pertault, P. Gelé, S. Gautier, M. Laprais, D. Deplanque, P. Duriez, B. Staels, J. C. Fruchart, M. Bastide, PPAR: A New Pharmacological Target for Neuroprotection in Stroke and Neurodegenerative Diseases, *Biochem. Soc. Trans.* **2006**, 34, 1341 – 1346.
- K. Bornemann, J. Mierau, D. Kugler, Monoamine Neurotransmitter Re-Uptake Inhibitor for the Inhibition of Beta-Amyloid (A β 40 and A β 42)-Generation, Neurosearch A/S, WO**2005**/117874.
- K. Bornemann, H. Rosenbock, F. Sams-Dodd, B. Hengerer, J. D. Mikkelsen, Monoamine Neurotransmitter Re-Uptake Inhibitor for Neuroprotection, WO**2007**/028769 und K. Bornemann, H. Rosenbock, F. Sams-Dodd, B. Hengerer, J. D. Mikkelsen, Monoamine Neurotransmitter Re-Uptake Inhibitor for Neuroprotection in Patients Suffering from Advanced Stage of a Mental Disease, WO**2007**/028770.
- M. M. Bradford, A Rapid and Sensitive Method for Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding, *Anal. Biochem.* **1976**, 72, 248 – 254.
- R. E. Brown, D. R. Stevens, H. L. Haas, The Physiology of the Brain, *Prog. Neurobiol.* **2001**, 63, 637 – 672.
- G. Bruno, L. Costantino, C. Curinga, R. Maccari, F. Monforte, F. Nicolò, R. Ottanà, M. G. Vigorita, Synthesis and Aldose Reductase Inhibitory Activity of 5-Arylidene-2,4-thiazolidinediones, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1077 – 1084.
- R. Cacabelos, A. Yamatodani, H. Niigawa, S. Hariguchi, K. Tada, T. Nishimura, H. Wada, L. Brandeis, J. Pearson, Brain Histamine in Alzheimer's Disease, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **1989**, 11, 353 – 360.
- P. Campiglia, C. Esposito, M. Scrima, I. Gomez-Monterrey, A. Bertamino, P. Grieco, E. Novellino, A. M. D'Ursi, Conformational Stability of A β -(25-35) in the Presence of Thiazolidine Derivatives, *Chem. Biol. Drug Res.* **2007**, 69, 111 – 118.
- M. Campillos, M. Kuhn, A.-C. Gavin, L. J. Jensen, P. Bork, Drug Target Identification Using Side-Effect Similarity, *Science* **2008**, 321, 263 – 266.
- K. E. Cannon, P. L. Chazot, V. Hann, F. Shenton, L. B. Hough, F. L. Rice, Immunohistochemical Localization of Histamine H₃ Receptors in Rodent Skin, Dorsal Root Ganglia, Superior Cervical Ganglia, and Spinal Cord: Potential Antinociceptive Targets, *Pain* **2007**, 129, 76 – 92.
- A. Cavalli, M. L. Bolognesi, A. Minarini, M. Rosini, V. Tumiatti, M. Recanatini, C. Melchiorre, Multi-Target-Directed Ligands to Combat Neurodegenerative Diseases, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 347 – 368.
- S. Chaki, T. Okubo, Y. Sekiguchi, Non-Monoamine-Based Approach for the Treatment of Depression and Anxiety Disorders, *Rec. Patents CNS Drug Discov.* **2006**, 1, 1 – 27.
- S. Celanire, M. Wijtmans, P. Talaga, R. Leurs, I. J. P. de Esch, Histamine H₃ Receptor Antagonists Reach Out of the Clinic, *Drug Discov. Today* **2005**, 10, 1613 – 1627.

- S. Celanire, P. Talaga, R. Leurs, F. Denonne, H. Timmermann, F. Lebon, Compounds Comprising an Oxazoline or Thiazoline Moiety, Processes for Making Them and Their Uses, UCB S.A., WO2006103057.
- S. Celanire, F. Lebon, H. Stark, in: "The Third Histamine Receptor: Selective Ligands as Potential Therapeutic Agents in CNS Disorders, Ed. S. D. Vohora, Taylor & Francis CRC Press Inc., Boca Raton, Fla. 2009.
- P. Chazot, V. Hann, C. Wilson, G. Lees, C. L. Thompson, Immunological Identification of the Mammalian H₃ Histamine Receptor in the Mouse Brain, *Neuroreport* **2001**, 12, 259 – 262.
- J. Chen, C. Liu, T. W. Lovenberg, Molecular and Pharmacological Characterization of the Mouse Histamin H₃-Rezeptor, *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, 467, 57 – 65.
- Y. Cheng, W. H. Prusoff, Relationship Between the Inhibition Constant (K₁) and the Concentration of Inhibitor which Causes 50 Per Cent Inhibition (I₅₀) of an Enzymatic Reaction, *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22, 3099 – 3108.
- H.-F. Cheng, Computational Study of Histamine-H₃ Receptor Antagonist with Support Vector Machines and Three Dimension Quantitative Structure Activity Relationship Methods, *Anal. Chim. Acta* **2008**, 624, 203 – 209.
- A. G. Chittiboyina, M. S. Venkatraman, C. S. Mizuno, P. V. Desai, A. Patny, S. C. Benson, C. I. Ho, T. W. Kurtz, H. A. Pershadsingh, M. A. Avery, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4072 – 4084.
- E. A. Clark, S. J. Hill, Sensitivity of Histamin H₃ Receptor Agonist-Stimulated [³⁵S]GTPγ[S] Binding to Pertussis Toxin, *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, 296, 223 – 225.
- D. C. Cole, E. S. Manas, J. R. Stock, J. S. Condon, L. D. Jennings, A. Aulabaugh, R. Chopra, R. Cowling, J. W. Ellingboe, K. Y. Fan, B. L. Harrison, Y. Hu, S. Jacobsen, G. Jin, L. Lin, F. E. Lovering, M. S. Malamas, M. L. Stahl, J. Strand, M. N. Sukhdeo, K. Svenson, M. J. Turner, E. Wagner, J. Wu, P. Zhou, E. J. Bard, Acylguanidines as Small-Molecule β-Secretase Inhibitors, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6158 – 6161.
- W. M. Connelly, F. C. Shenton, N. Lethbridge, R. Leurs, H. J. Waldvogel, R. L. M. Faull, G. Lees, P. L. Chazot, The Histamine H₄ Receptor is Functionally Expressed on Neurons in the Mammalian CNS, *Br. J. Pharmacol.* **2009**, 177, 55 – 63.
- J. H. Cooley, E. J. Evain, Amine Dealkylations with Acyl Chlorides, *Synthesis* **1989**, 1, 1 – 7.
- M. Cowart, R. Faghih, G. Gfesser, M. Curtis, J. K. Pratt, Y. Bennani, G. B. Fox, T. A. Esbenshade, A. A. Hancock, The Medicinal Chemistry of Novel H₃ Antagonists, *Inflamm. Res.* **2004a**, 53, 69 – 70.
- M. Cowart, J. K. Pratt, A. O. Stewart, Y. L. Bennani, T. A. Esbenshade, A. A. Hancock, A New Class of Potent Non-Imidazole H₃ Antagonists: 2-Aminoethylbenzofurans, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004b**, 14, 689 – 693.
- M. Cowart, M. Sun, C. Zhao, D. G. Witte, T. R. Miller, K. M. Krueger, K. Browman, G. B. Fox, Y. L. Bennani, T. A. Esbenshade, A. A. Hancock, A New Family of Histamine H₃ Receptor Antagonists Based on a Natural Product: Discovery, SAR, and Properties of the Series, *Inflamm. Res.* **2007**, 56 (Suppl. 1), S47 – S48.
- M. Cowart, G. A. Gfesser, K. E. Browman, R. Faghih, T. R. Miller, I. Milicic, J. L. Baranowski, K. M. Krueger, D. G. Witte, A. L. Molesky, V. A. Komater, M. J. Buckley, G. J. Diaz, G. D. Gagne, D. Zhou, X. Deng, L. Pan, E. M. Roberts, M. S. Diehl, J. M. Wetter, K. C. Marsh, G. B. Fox, J. D. Brioni, T. A. Esbenshade, A. A. Hancock, Novel Heterocyclic-Substituted Benzofuran Histamine H₃ Receptor Antagonists: *In Vitro* Properties, Drug-Likeness, and Behavioral Activity, *Biochem. Pharmacol.* **2007b**, 73, 1243 – 1255.
- F. Csende, G. Stájer, Versatile Reactivity and Catalytic Effect of Copper(II) Halides in Organic Syntheses, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1737 – 1755.

B. Cusack, A. Nelson, E. Richelson, Binding of Antidepressants to Human Brain Receptors: Focus on Newer Generation Compounds, *Psychopharmacology* **1994**, *114*, 559 – 565.

J. Das, P. Cheng, D. Norris, R. Padmanabha, J. Lin, R. V. Moquin, Z. Shen, L. S. Cook, A. M. Doweiko, S. Pitt, S. Pang, D. R. Shen, Q. Fang, H. F. de Fex, K. W. McIntyre, D. J. Shuster, K. M. Gillooly, K. Behnia, G. L. Schieven, J. Wityak, J. C. Barrish, 2-Aminothiazole as a Novel Kinase Inhibitor Template. Structure-Activity Relationship Studies Towards the Discovery of *N*-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperanzinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-1,3-thiazole-5-carboxamide (Dasatinib, BMS-354825) as a Potent *pan*-Src Kinase Inhibitor, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6819 – 6832.

M. Decker, J. Lehmann, Dopamine Receptor Ligands. Part VII [1]: Novel 3-Substituted 5-Phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azepino-[4,5-*b*]indoles as Ligands for the Dopamine Receptors, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2003**, *336*, 466 – 476.

I. J. P. de Esch, H. Timmermann, W. Menge, P. Nederkoorn, A Qualitative Model for the Histamine H₃ Receptor Explaining Agonistic and Antagonistic Activity Simultaneously, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2000**, *333*, 254 – 260.

I. J. P. de Esch, J. E. J. Mills, T. D. J. Perkins, G. Romeo, M. Hofmann, K. Wieland, R. Leurs, W. M. Menge, P. H. Nederkoorn, P. M. Dean, H. Timmermann, Development of a Pharmacophore Model for Histamin H₃ Receptor Antagonists, Using Newly Developed Molecular Modeling Program SLATE, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1666 – 1674.

I. J. de Esch, K. L. Belzar, Histamine H₃ Receptor Agonists, *Mini Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 955 – 963.

I. J. de Esch, R. L. Thurmond, A. Jongejan, The Histamine H₄-Receptor as a New Therapeutic Target for Inflammation, *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, *26*, 462 – 469.

J. F. Dellaria, A. Basha, L. A. Black, L. J. Dorn, W. Lee, (4-Alkoxy-pyran-4-yl) Substituted Arylalkylaryl-, Arylalkenylaryl-, and Arylalkynylarylurea Inhibitors of 5-Lipoxygenase, US Patent 5,346,914, **1994**.

J. A. J. Den Hartog, S. David, D. Jasserand, G. J. M. Van Scharrenburg, H. H. Van Stuivenberg, T. Tuinstra, Hydroponol Substituted Benzimidazolone Derivatives as Agonists on Human ORL1 Receptors, Solvay Pharmaceuticals B.V., US**2005**/0075355.

F. Denonne, S. Celanire, L. Provins, S. Defays, Fused Oxazoles and Thiazoles as Histamine H₃-Receptor Ligands, UCB Pharma, S. A., WO**2008**/012010.

A. De La Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, Microwaves in Organic Synthesis. Thermal and Nonthermal Microwave Effects, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164 – 178.

E. C. M. de Langea, S. Marchandb, D.-J. van den Berga, I. C. J. van der Sandt, A. G. de Boer, A. Delon, S. Bouquet, W. Couet, In Vitro and In Vivo Investigations on Fluoroquinolones; Effects of the P-Glycoprotein Efflux Transporter on Brain Distribution of Sparfloxacin, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2000**, *12*, 85 – 93.

M. V. N. de Souza, Synthesis and Biological Activity of Natural Thiazoles: An Important Class of Heterocyclic Compounds, *J. Sulfur Chem.* **2005**, *26*, 429 – 449.

M. P. Doyle, B. Siegfried, J. J. Hammond, Oxidative Desamination of Primary Amines by Copper Halide Nitrosyls. The formation of Geminal Dihalides, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1627 – 1629.

C. Drahl, Curtain Rises On Potential Drugs, ACS Meeting News: Medicinal Chemists Disclose Candidates for Treating Neurological, Metabolic, and Other Disorders, *Chem. Eng. News* **2009**, *87*, 31 – 33.

J. Drews, Case Histories, Magic Bullets and the State of Drug Discovery, *Nat. Rev.* **2006**, *5*, 635 – 640.

- G. Drutel, N. Peitsaro, K. Karlstedt, K. Wieland, M. J. Smit, H. Timmerman, P. Panula, R. Leurs, Identification of Rat H₃ Isoforms with Different Brain Expression and Signaling Properties, *Mol. Pharmacol.* **2001**, *59*, 1 – 8.
- G. J. Durant, C. R. Ganellin, M. E. Parsons, Chemical Differentiation of Histamine H₁- and H₂- Receptor Agonists, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 905 – 909.
- C. A. Dvorak, R. Apodaca, A. J. Barbier, C. W. Berridge, S. Wilson, J. D. Boggs, W. Xiao, T. W. Lovenberg, N. I. Carruthers, 4-Phenoxypiperidines: Potent, Conformationally Restricted, Non-Imidazole Histamine H₃ Antagonists, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2229 – 2238.
- S. A. Eisen, D. K. Miller, R. S. Woodward, E. Spitznagel, T. R. Przybeck, The Effect of Prescribed Daily Dose Frequency on Patient Medical Compliance, *Arch. Intern. Med.* **1990**, *150*, 1881 – 1884.
- H. Ericson, C. Köhler, A. Blomquist, GABA-Like Immunoreactivity in the Tuberomamillary Nucleus: an Electron Microscopic Study in the Rat, *J. Comp. Neurol.* **1991**, *305*, 462 – 469.
- T. A. Esbenshade, G. B. Fox, K. M. Krueger, T. R. Miller, C. H. Kang, L. I. Denny, D. G. Witte, B. B. Yao, L. Pan, J. Wetter, K. Marsh, Y. L. Bennani, M. D. Cowart, J. P. Sullivan, A. A. Hancock, Pharmacological Properties of ABT-239 [4-(2-{2-[(2*R*)-2-Methylpyrrolidinyl]ethyl}-benzofuran-5-yl)benzonitrile]: I. Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist with Drug-Like Properties, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *313*, 165 – 175.
- T. A. Esbenshade, K. E. Browman, R. S. Bitner, M. Strakhova, M. D. Cowart, J. D. Brioni, The Histamine H₃ Receptor: An Attractive Target for the Treatment of Cognitive Disorders, *Br. J. Pharmacol.* **2008**, *154*, 1166 – 1181.
- D. Farzin, L. Asghari, M. Nowrouzi, Rodent Antinociception Following Acute Treatment with Different Histamine Receptor Agonists and Antagonists, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2002**, *72*, 751 – 760.
- H. Feuer, J. Hooz, in: "The Chemistry of the Ether Linkage, Seite 445 – 498, Hrsg. S. Patai, Wiley, New York **1967**.
- L. Fernandez-Novoa, R. Cacabelos, Histamine Function in Brain Disorders, *Behav. Brain Res.* **2001**, *124*, 213 – 233.
- J. V. Fleming, I. Fajardo, M. R. Langlois, F. Sanchez-Jimenez, T. C. Wang, The C-Terminus of Rat L-Histidine Decarboxylase Specifically Inhibits Enzymic Activity and Disrupts Pyridoxal Phosphate-Dependent Interactions With L-Histidine Substrate Analogues, *iochem. J.* **2004**, *381*, 769 – 778.
- W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke, *Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer Verlag, München **2001**, 111 – 174.
- G. B. Fox, T. A. Esbenshade, J. B. Pan, R. J. Radek, K. M. Krueger, B. B. Yao, K. E. Browman, M. J. Buckley, M. E. Ballard, V. A. Komater, H. Miner, M. Zhang, R. Faghieh, L. E. Rueter, R. S. Bitner, K. U. Drescher, J. Wetter, K. Marsh, M. Lemaire, R. D. Porsolt, Y. L. Bennani, J. P. Sullivan, M. D. Cowart, M. W. Decker, A. Hancock, Pharmacological Properties of ABT-239 [4-(2-{2-[(2*R*)-2-Methylpyrrolidinyl]ethyl}-benzofuran-5-yl)benzonitrile]: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *313*, 176 – 190.
- J. R. Fozard, BP-294 (Ste Civile Bioprojet), *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2000**, *1*, 86 – 89.
- R. Fredriksson, M. C. Lagerstrom, L. G. Lundin, H. B. Schiöth, The G-Protein-Coupled Receptors in the Human Genome Form Five Main Families. Phylogenetic Analysis, Paralogue Groups, and Fingerprints, *Mol. Pharmacol.* **2003**, *63*, 1256 – 1272.

- S. Fukumoto, E. Imamiya, K. Kusumoto, S. Fujiwara, T. Watanabe, M. Shiraishi, Novel, Non-Acylguanidine-type Na^+/H^+ Exchanger Inhibitors: Synthesis and Pharmacology of 5-Tetrahydroquinolinylidene Aminoguanidine Derivatives, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3009 – 3021.
- C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. Halstead, D. M. P. Mingos, Dielectric Parameters Relevant to Microwave Dielectric Heating, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 213 – 223.
- S. Gabriel, Ueber eine Darstellungsweise primärer Amine aus den entsprechenden Halogenverbindungen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 2224 – 2236.
- C. R. Ganellin, B. Bang-Andersen, Y. S. Khalaf, W. Tertiuk, J.-M. Arrang, M. Garbarrg, X. Ligneau, A. Rouleau, J.-C. Schwartz, Imetit and *N*-Methyl Derivatives: The Transition from Potent Agonist to Antagonist at Histamine H_3 -Receptors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1231 – 1234.
- C. R. Ganellin, F. Leurquin, A. Piripitsi, J.-M. Arrang, M. Garbarg, X. Ligneau, W. Schunack, J.-C. Schwartz, Synthesis of Potent Non-Imidazole Histamine H_3 -Receptor Antagonists, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1998**, *331*, 395 – 404.
- M. Garbarg, B. Barbin, S. Bischoff, H. Pollard, J.-C. Schwartz, Dual Localization of Histamine in an Ascending Neuronal Pathway and in Non-Neuronal Cells Evidenced by Lesions in the Lateral Hypothalamic Area, *Brain. Res.* **1976**, *106*, 333 – 348.
- M. Garbarg, H. Pollard, M. D. Tuong, J.-C. Schwartz, C. Gros, Sensitive Radioimmunoassay for Histamine and Telemethylhistamine in the Brain, *J. Neurochem.* **1989**, *53*, 1724 – 1730.
- M. Garbarg, J.-M. Arrang, A. Rouleau, X. Ligneau, M. Dam Trung Tuong, J.-C. Schwartz, C. R. Ganellin, *S*-[2-(4-Imidazolyl)ethyl]isothiourea, a Highly Specific and Potent Histamine H_3 Receptor Agonist, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1992**, *263*, 304 – 310.
- F. Gbahou, A. Rouleau, S. Morisset, R. Parmentier, S. Crochet, J.-S. Lin, X. Ligneau, J. Tardivel-Lacombe, H. Stark, W. Schunack, C. R. Ganellin, J.-C. Schwartz, J.-M. Arrang, Protean Agonism at Histamine H_3 -Receptors *In Vitro* and *In Vivo*, *PNAS* **2003**, *100*, 11086 – 11091.
- F. Gbahou, L. Vincent, M. Humbert-Claude, J. Tardivel-Lacombe, C. Chabret, J.-M. Arrang, Compared Pharmacology of Human Histamine H_3 and H_4 Receptors: Structure-Activity Relationships of Histamine Derivatives, *Br. J. Pharmacol.* **2006**, *147*, 744 – 754.
- R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, The Use of Microwave Ovens for Rapid Organic Synthesis, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279 – 282.
- M. J. Gemkow, A. J. Davenport, S. Harich, B. A. Ellenbroek, A. Cesura, D. Hallett, "The Histamine H_3 Receptor as a Therapeutic Drug Target for CNS Disorders, *Drug Discov. Today* **2009**, *14*, 509 – 514.
- S. Gerritz, W. Zhai, S. Shi, S. Zhu, A. C. Good, L. A. Thompson, Acyl Guanidines as Beta-Secretase Inhibitors, Bristol-Myers Squibb Company, WO**2007**/002214 A2.
- P. Ghorai, Arpromidine-Related Acylguanidines: Synthesis and Structure-Activity Relationships of a New Class of Guanidine-Type Histamine H_2 Receptor Agonists with Reduced Basicity, Dissertation, Universität Regensburg, Regensburg **2005**.
- P. Ghorai, A. Kraus, M. Keller, C. Götte, P. Igel, E. Schneider, D. Schnell, G. Bernhardt, S. Dove, M. Zabel, S. Elz, R. Seifert, A. Buschauer, Acylguanidines as Bioisosters of Guanidines: *N*^ε-Acylated Imidazolylpropylguanidines, a New Class of Histamine H_2 Receptor Agonists, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7193 – 7204.
- R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, Application of Commercial Microwave Ovens to Organic Synthesis, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945 – 4948.

- M. G. Giovanni, L. Bartolini, L. Bacciottini, L. Greco, P. Blandina, Effects of Histamine H₃ Receptor Agonists and Antagonists on Cognitive Performance and Scopolamine-Induced Amnesia, *Behav. Brain Res.* **1999**, *104*, 147 – 155.
- G. Glass, Cardiovascular Combinations, *Nat. Rev.* **2004**, *3*, 731 – 732.
- A. J. Goudie, J. C. G. Harford, T. M. Dovey, G. D. Cooper, J. C. Neill, H₁-Histamine Receptor Affinity Predicts Short-Term Weight Gain for Typical and Atypical Antipsychotic Drugs, *Neuropsychopharmacology* **2003**, *28*, 2210 – 2211.
- S. Graßmann, J. Apelt, W. Sippl, X. Ligneau, H. H. Pertz, Y. H. Zhao, J.-M. Arrang, C. R. Ganellin, J.-C. Schwartz, W. Schunack, H. Stark, Imidazole Derivatives as a Novel Class of Hybrid Compounds with Inhibitory Histamine N-Methyltransferase Potencies and Histamine hH₃ Receptor Affinities, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2163 – 2174.
- J. P. Green, G. D. Prell, J. K. Khandelwal, P. Blandina, Aspects of Histamine Metabolism, *Agents Actions* **1987**, *22*, 1 – 15.
- G. Gründer, I. Vernaleken, O. Benkert, Welche Eigenschaften machen ein Neuroleptikum „atypisch“?, *Der Nervenarzt* **2001**, *11*, 833 – 843.
- GSK Pipeline **2009**, http://www.gsk.com/investors/product_pipeline/docs/gsk-pipeline-feb09.pdf.
- H. Haas, P. Panula, The Role of Histamine and the Tuberomamillary Nucleus in the Nervous System, *Nat. Rev. Neurosci.* **2003**, *4*, 121 – 130.
- H. L. Haas, O. A. Sergeeva, O. Selbach, Histamine in the Nervous System, *Physiol. Rev.* **2008**, *88*, 1183 – 1241.
- B. C. Hamann, J. F. Hartwig, Sterically Hindered Chelating Alkyl Phosphines Provide Large Rate Accelerations in Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Iodides, Bromides, and Chlorides, and the First Amination of Aryl Tosylates, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7369 – 7370.
- A. A. Hancock, T. A. Esbenshade, K. M. Krueger, B. B. Yao, Genetic and Pharmacological Aspects of Histamine H₃ Receptor Heterogeneity, *Life Sci.* **2003**, *73*, 3034 – 3072.
- A. A. Hancock, G. B. Fox, Perspectives on Cognitive Domains, H₃-Receptor Ligands and Neurological Disease, *Expert Opin. Invest. Drugs* **2004**, *13*, 1237 – 1248.
- A. A. Hancock, The Challenge of Drug Discovery of a GPCR Target: Analysis of Preclinical Pharmacology of Histamine H₃ Antagonists/Inverse Agonists, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 1103 – 1113.
- A. Hantzsch, V. Traumann, Amidothiazole aus Sulfoharnstoff und halogenisierten Ketonen, resp. Aldehyden, *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 938 – 941.
- H. Harada, H. Yamazaki, H. Tateishi, Y. Mine, N. Yoshida, S. Kato, Novel N-[1-(1-Substituted 4-Piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benzamides as Potent Colonic Prokinetic Agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 967 – 970.
- J. F. Hartwig, S. Richards, D. Baranano, F. Paul, Influences on the Relative Rates for C-N Bond-forming Reductive Elimination and beta-Hydrogen Elimination of Amides. A Case Study on the Origins of Competing Reduction in the Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3626 – 3633.
- B. R. Henke, Steven G. Blanchard, M. F. Brackeen, K. K. Brown, J. E. Cobb, J. L. Collins, W. W. Harrington Jr., M. A. Hashim, E. A. Hull-Ryde, I. Kaldor, S. A. Kliewer, D. H. Lake, L. M. Leesnitzer, J. M. Lehmann, J. M. Lenhard, L. A. Orband-Miller, J. F. Miller, R. A. Mook Jr., S.A. Noble, W. Oliver Jr., D. J. Parks, K. D. Plunket, J. R. Szewczyk, T. M. Willson, N-(2-Benzoylphenyl)-l-tyrosine PPAR γ Agonists. 1. Discovery of a Novel Series of Potent Antihyperglycemic and Antihyperlipidemic Agents, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5020 – 5036.

- S. J. Hill, R. M. Straw, α_2 -Adrenoceptor-Mediated Inhibition of Histamine Release from Rat Cerebral Cortical Slices, *Br. J. Pharmacol.* **1988**, *95*, 1213 – 1219.
- G. D. Ho, D. Tulshian, S.-W. Yang, 3-Monosubstituted Tropane Derivates as Nociception Receptor Ligands, Schering Corporation, WO**2007**/053435.
- L. B. Hough, Genomics Meets Histamine Receptors: New Subtypes, New Receptors, *Mol. Pharmacol.* **2001**, *59*, 415 – 419.
- H. R. Howard, Fused Thiazole Derivatives Having Affinity for the Histamine H₃ Receptor, *Exp. Opin. Ther. Pat.* **2007**, *17*, 129 – 131.
- A. Hüls, K. Purand, H. Stark, S. Reidemeister, X. Ligneau, J.-M. Arrang, J.-C. Schwartz, W. Schunack, Novel Histamine H₃-Receptor Antagonists with Benzyl Ether Structure or Related Moieties: Synthesis and Structure-Activity Relationships, *Arch Pharm (Weinheim)* **1996**, *329*, 379 – 385.
- P. Igel, E. Schneider, D. Schnell, S. Elz, R. Seifert, A. Buschauer, *N*^G-Acylated Imidazolylpropylguanidines as Potent Histamine H₄ Receptor Agonists: Selectivity by Variation of the *N*^G-Substituent, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2623 – 2627.
- H. R. Ing, R. H. F. Manske, Modification of the Gabriel Synthesis of Amines, *J. Chem. Soc.* **1926**, 2348 – 2351.
- K. Isensee, G. Petroianu, H. Stark, Pharmacological Aspects of Cognitive Impairment: Past, Present, and Future of Drugs in Dementia, *J. Appl. Biomed.* **2007**, *5*, 57 – 70.
- K. Isensee, M. Amon, B. Sasse, X. Ligneau, J.C. Schwartz, H. Stark, Novel Potent Dual Histamine H₁/H₃ Receptor Antagonists, 36th *European Histamine Research Society Meeting 2007b*, Florence, Italy. Abst. P33.
- K. Isensee, M. Amon, A. Galaparti, X. Ligneau, J.-C. Camelin, M. Capet, J.-C. Schwartz, H. Stark, Fluorinated Non-Imidazole Histamine H₃ Receptor Antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2172 – 2175.
- T. Ishikawa, T. Kumamoto, Guanidines in Organic Synthesis, *Synthesis* **2006**, *5*, 737 – 752.
- S. Ito, R. Yoshimoto, Y. Miyamoto, Y. Mitobe, T. Nakamura, A. Ishihara, D. J. MacNeil, A. Kanatani, S. Tokita, Detailed Pharmacological Characterization of GT-2331 for the Rat Histamine H₃ Receptor, *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *529*, 40 – 46.
- Y. Itoh, R. Oishi, K. Saeki, Feeding Induced Increase in the Extracellular Concentration of Histamine in Rat Hypothalamus as Measured by *In Vivo* Microdialysis, *Neurosci. Lett.* **1991**, *125*, 235 – 237.
- J. A. Jablonowski, K. S. Ly, M. Bogenstaetter, C. A. Dvorak, J. D. Boggs, L. K. Dvorak, B. Lord, K. L. Miller, C. Mazur, S. J. Wilson, T. W. Lovenberg, N. I. Carruthers, Novel Imidazole-Based Histamin H₃-Antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 903 – 907.
- F. P. Jansen, T. Mochizuki, Y. Yamamoto, H. Timmerman, A. Yamatodani, *In Vivo* Modulation of Rat Hypothalamic Histamine Release by the Histamine Receptor Ligands, Immepip and Clobenpropit. Effects of Intrahypothalamic and Peripheral Application, *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *362*, 149 – 155.
- C. Y. Jin, O. Anichtchik, P. Panula, Altered Histamine H₃ Receptor Radioligand Binding in *Post-Mortem* Brain Samples from Subjects with Psychiatric Diseases, *Br. J. Pharmacol.* **2009**, *157*, 118 – 129.
- S. B. Kalindjian, I. M. Buck, I. D. Linney, G. F. Watt, E. A. Harper, N. P. Shankley, Histamine H₃-Receptor Ligands, James Black Foundation Limited, WO**1999**/42458.

- C. O. Kappe, D. Dallinger, The Impact of Microwave Synthesis on Drug Discovery, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 51 – 63.
- M. Kathmann, Charakterisierung des Histamin H₃ Rezeptors: Untersuchung zu Struktur-Wirkungsbeziehungen, zum Vorkommen von Rezeptor-Subtypen, und zur Kopplung von Adenylatcyclase, Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelm-Universität, Bonn **1994**.
- M. Kathmann, E. Schlicker, M. Göthert, Intermediate Affinity and Potency of Clozapine and Low Affinity of Other Neuroleptics and of Antidepressants at H₃ Receptor, *Psychopharmacology* **1994**, *116*, 464 – 468.
- C. T. Keith, A. A. Borisy, B. R. Stockwell, Multicomponent Therapeutics for Networked Systems, *Nat. Rev.* **2005**, *4*, 1 – 8.
- J. M. Keith, L. A. Gomez, M. A. Letavic, K. S. Ly, J. A. Jablonowski, M. Seierstad, A. J. Barbier, S. J. Wilson, J. D. Boggs, I. C. Fraser, C. Mazur, T. W. Lovenberg, N. I. Carruthers, Dual Serotonin Transporter/Histamine H₃ Ligands: Optimization of the H₃ Pharmacophore, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007a**, *17*, 702 – 706.
- J. M. Keith, L. A. Gomez, R. L. Wolin, A. J. Barbier, S. J. Wilson, J. D. Boggs, C. Mazur, I. C. Fraser, B. Lord, L. Aluisio, T. W. Lovenberg, N. I. Carruthers, Pyrrolidino-tetrahydroisoquinolines as Potent Dual H₃ Antagonists and Serotonin Transporter Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007b**, *17*, 2603 – 2607.
- J. M. Keith, L. A. Gomez, A. J. Barbier, S. J. Wilson, J. D. Boggs, B. Lord, C. Mazur, Bearing Pendant Heterocycles as Potent Dual H₃ Antagonists and Serotonin Transporter Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007c**, *17*, 4374 – 4377.
- T. Kenakin, Ligand-Selective Receptor Conformations Revisited: the Promise and the Problem, *Trends Pharmacol. Sci.* **2003**, *24*, 346 – 354.
- T. Kenakin, Principles: Receptor Theory in Pharmacology, *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, *25*, 186 – 192.
- K. M. Khan, Z. Ullah, M. A. Lodhi, M. Ali, M. I. Choudhary, Atta-ur-Rahman, Zaheer-ul-Haq, Successful Computer Guided Planned Synthesis of (4*R*)-Thiazolidine Carboxylic Acid and its 2-Substituted Analogues as Urease Inhibitors, *Mol. Divers.* **2006**, *10*, 223 – 231.
- D. Kikely, U. Urleb, Product Class 17: Thiazoles, *Science of Synthesis* **2002**, *11*, 627 – 833.
- T. L. Kinzer-Ursem, J. J. Linderman, Both Ligand- and Cell-Specific Parameters Control Ligand Agonism in a Kinetic Model of G Protein-Coupled Receptor Signaling, *PLOS Comput. Biol.* **2007**, *3*, 84 – 94.
- C. J. Kirk, N. L. Reddy, J. B. Fischer, T. C. Wolcott, A. G. Knapp, R. N. McBurney, *In Vitro* Neuroprotection by Substituted Guanidines with Varying Affinities for the *N*-Methyl-Aspartate Receptor Ionophore and for Sigma Sites, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, *271*, 1080 – 1085.
- R. Kitbunnadaj, T. Hashimoto, E. Poli, O. P. Zuiderveld, A. Menozzi, R. Hidaka, I. J. P. de Esch, R. A. Bakker, W. M. P. B. Menge, A. Yamatodani, G. Coruzzi, H. Timmerman, R. Leurs, *N*-Substituted Piperidinyl Imidazoles: Discovery of Methimepip as a Potent and Selective Histamine H₃-Receptor Agonist, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2100 – 2107.
- J. Kollonitsch, L. M. Perkins, A. A. Patchett, G. A. Doldouras, S. Marburg, D. E. Duggan, A. L. Maycock, S. D. Aster, Selective Inhibitors of Biosynthesis of Aminergic Neurotransmitters, *Nature* **1978**, *274*, 906 – 908.
- M. Krause, H. Stark, W. Schunack, in: "The Histamine H₃ Receptor: a Target for New Drugs, Ed. R. Leurs und H. Timmerman, Elsevier, Amsterdam **1998**, 175 – 196.

- M. Krause, H. Stark, W. Schunack, Azomethine Prodrugs of (*R*)- α -Methylhistamine, a Highly Potent and Selective Histamine H₃-Receptor Agonist, *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1329 – 1340.
- K. M. Krueger, D. G. Witte, L. Ireland-Denny, T. R. Miller, J. L. Baranowski, S. Buckner, I. Milicic, T. A. Esbenshade, A. A. Hancock, G Protein-Dependent Pharmacology of Histamine H₃-Receptor Ligands: Evidence for Heterogenous Active State Receptor Conformations, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *314*, 271 – 281.
- M. J. Kuhar, F. I. Carroll, J. W. Boja, A. H. Lewin, P. Abraham, Cocaine Receptor Binding Ligands, Research Triangle Institute, US**2005**/0197360.
- N. Kushida, N. Watanabe, T. Okuda, F. Yokoyama, Y. Gyobu, T. Yaguchi, PF1270A, B, C, Novel Histamine H₃ Receptor Ligands Produced by *Penicillium waksmanii* PF1270, *J. Antibiot. (Tokyo)* **2007**, *60*, 667 – 673.
- N. Kushida, N. Watanabe, T. Yaguchi, Y. Fumakizu, T. Goh, T. Okuda, O. Takako, Novel Physiologically Active Substances PF1270A, B, and C, WO**2004**087938A1.
- C. Lamberti, A. Ipponi, A. Bartolini, W. Schunack, P. Malmberg-Aiello, Antidepressant-Like Effects of Endogenous Histamine and Two Histamine H₁ Receptor Agonists in the Mouse Forced Swim Test, *Br. J. Pharmacol.* **1998**, *123*, 1331 – 1336.
- G. Landreth, PPAR γ Agonists as New Therapeutic Agents for the Treatment of Alzheimer's Disease, *Exp. Neurol.* **2006**, *199*, 245 – 248.
- R. A. Lahti, D. L. Evans, N. C. Stratman, L. M. Figur, Dopamine D₄ versus D₂ Receptor Selectivity of Dopamine Receptor Antagonists: Possible Therapeutic Implications, *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *236*, 483 – 486.
- D. Lazewska, X. Ligneau, J.-C. Schwartz, W. Schunack, H. Stark, K. Kieć-Kononowicz, Ether Derivatives of 3-Piperidinopropan-1-ol as Non-imidazole Histamine H₃ Receptor Ligands, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3522 – 3529.
- D. Lazewska, K. Kuder, X. Ligneau, J.-C. Schwartz, W. Schunack, H. Stark, K. Kieć-Kononowicz, Piperidine Variations in Search for Non-Imidazole Histamine H₃ Receptor Ligands, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *16*, 8729 – 8736.
- M. Le Coniat, E. Traiffort, M. Ruat, J.-M. Arrang, R. Berger, Chromosomal Location of the Human Histamine H₁-Receptor, *Hum. Genet.* **1994**, *94*, 186 – 188.
- J. G. Lee, I. S. Park, J. W. Seo, Halogenation of Aldehydes and Ketons by Selenium (IV) Oxyhalides Generated *In Situ* from Selenium Dioxide and Halotrimethylsilanes, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1995**, *16*, 349 – 355.
- H. W. Lee, B. Y. Kim, J. B. Ahn, S. K. Kang, J. H. Lee, J. S. Shin, S. K. Ahn, S. J. Lee, S. S. Yoon, Molecular Design, Synthesis, and Hypoglycemic and Hypolipidemic Activities of Novel Pyrimidine Derivatives Having Thiazolidinedione, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 862 – 874.
- P. Leff, The Two-State Model of Receptor Activation, *Trends Pharmacol Sci* **1995**, *16*, 89 – 97.
- M. Lehrke, M. A. Lazar, The Many Faces of PPAR γ , *Cell* **2005**, *123*, 993 – 999.
- M. A. Letavic, J. M. Keith, J. A. Jablonowski, E. M. Stocking, L. A. Gomez, K. S. Ly, J. M. Miller, A. J. Barbier, P. Bonaventure, J. D. Boggs, S. J. Wilson, K. L. Miller, B. Lord, H. M. McAllister, D. J. Tognarelli, J. Wu, M. C. Abad, C. Schubert, T. W. Lovenberg, N. I. Carruthers, Novel Tetrahydroisoquinoline are Histamine H₃ Antagonists and Serotonine Reuptake Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007a**, *17*, 1047 – 1051.
- M. A. Letavic, E. M. Stocking, A. J. Barbier, P. Bonaventure, J. D. Boggs, B. Lord, K. L. Miller, S. J. Wilson, N. I. Carruthers, Benzylamine Histamin H₃ Antagonists and Serotonin Reuptake Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007b**, *17*, 4799 – 4803.

- R. Leurs, M. J. Smith, W. M. Menge, H. Timmermann, Pharmacological Characterization of the Human Histamine H₂ Receptor Stably Expressed in Chinese Hamster Ovary Cells, *Br. J. Pharmacol.* **1994**, *112*, 847 – 854.
- R. Leurs, M. Hoffmann, K. Wieland, H. Timmerman, H₃ Receptor Gene is Cloned at Last, *Trends Pharmacol. Sci.* **2000**, *21*, 11 – 12.
- R. Leurs, R. A. Bakker, H. Timmermann, I. J. de Esch, The Histamine H₃ Receptor: From Gene Cloning to H₃ Receptor Drugs, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 107 – 120.
- R. Leurs, P. L. Chazot, F. C. Shenton, H. D. Lim, I. J. P. de Esch, Molecular and Biochemical Pharmacology of the Histamine H₄ Receptor, *Br. J. Pharmacol.* **2009**, *157*, 14 – 23.
- N. Levoïn, T. Calmels, O. Poupardin-Olivier, O. Labeeuw, D. Danvy, P. Robert, I. Berrebi-Bertrand, C. R. Ganellin, W. Schunack, H. Stark, M. Capet, Refined Docking as a Valuable Tool for Lead Optimization: Application to Histamine H₃ Receptor Antagonists, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2008**, *341*, 610 – 623.
- J. Leysen, P. Janssen, A. Schotte, W. Luyten, A. Megens, Interaction of Antipsychotic Drugs with Neurotransmitter Receptor Sites In Vitro and In Vivo in Relation to Pharmacological and Clinical Effects: Role of 5HT₂ Receptors, *Psychopharmacology* **1993**, *112*, S40 – S54.
- W. Li, Y. Lu, Z. Wang, J. T. Dalton, D. D. Miller, Synthesis and Antiproliferative Activity of Thiazolidine Analogs for Melanoma, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4113 – 4117.
- X. Ligneau, M. Garbarg, M. L. Vizuette, J. Diaz, K. Purand, H. Stark, W. Schunack, J.-C. Schwartz, [¹²⁵I]iodoproxyfan, a New Antagonist to Label and Visualize Cerebral Histamine H₃ Receptors, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, *271*, 452 – 459.
- X. Ligneau, J.-S. Lin, G. Vanni-Mercier, M. Jouvet, J. L. Muir, C. R. Ganellin, H. Stark, S. Elz, W. Schunack, J.-C. Schwartz, Neurochemical and Behavioral Effects of Ciproxyfan, a Potent Histamine H₃-Receptor Antagonist, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, *287*, 658 – 666.
- X. Ligneau, S. Morisset, J. Tardivel-Lacombe, F. Gbahou, C. R. Ganellin, H. Stark, W. Schunack, J.-C. Schwartz, J.-M. Arrang, Distinct Pharmacology of Rat and Human Histamine H₃ Receptors: Role of Two Amino Acids in the Third Transmembrane Domain, *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *131*, 1247 – 1250.
- X. Ligneau, L. Landais, D. Perrin, J. Piriou, M. Uguen, E. Denis, P. Robert, R. Parmentier, C. Anacleto, J. S. Lin, A. Burban, J.-M. Arrang, J.-C. Schwartz, "Brain Histamine and Schizophrenia: Potential Therapeutic Applications of H₃-Receptor Inverse Agonists Studied with BF2.649, *Biochem. Pharmacol.* **2007a**, *73*, 1215 – 1224.
- X. Ligneau, D. Perrin, L. Landais, J. C. Camelin, T. P. G. Calmels, B. I. Berrebi-Bertrand, J.-M. Lecomte, R. Parmentier, C. Anacleto, J.-S. Lin, V. Bertaina-Anglade, C. Drieu la Rochelle, F. d'Aniello, A. Rouleau, F. Gbahou, J.-M. Arrang, C. R. Ganellin, H. Stark, W. Schunack, J.-C. Schwartz, BF.2.649 (1-{3-(3-(4-Chlorophenyl)propoxy)propyl}-piperidine, Hydrochloride), a Nonimidazole Inverse Agonist/Antagonist at the Human Histamine H₃ Receptor: Preclinical Pharmacology, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007b**, *320*, 365 – 375.
- H. D. Lim, R. van Rjin, P. Ling, R. A. Bakker, R. L. Thurmond, R. Leurs, Evaluation of Histamine H₁-, H₂-, and H₃-Receptor Ligands at the Human Histamine H₄ Receptor: Identification of 4-Methylhistamine as the First Potent and Selective H₄ Receptor Agonist, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *314*, 1310 – 1321.
- H. D. Lim, R. A. Smits, R. A. Bakker, C.M. E. van Dam, I. J. P. de Esch, R. Leurs, Discovery of S-(2-Guanidylethyl)-isothiourea (VUF 8430) as a Potent Nonimidazole Histamine H₄ Receptor Agonist, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6650 – 6651.

- H. D. Lim, E. P. Istyastono, A. van de Stolpe, G. Romeo, S. Gobbi, M. Schepers, R. Lahaye, W. M. B. P. Menge, O. P. Zuiderveld, A. Jongejan, R. A. Smits, R. A. Bakker, E. E. J. Haaksma, R. Leurs, Clobenpropit Analogs as Dual Activity Ligands for the Histamine H₃ and H₄ Receptors: Synthesis, Pharmacological Evaluation, and Cross-Target QSAR Studies, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3987 – 3994.
- J. S. Lin, K. Sakai, G. Vanni-Mercier, J.-M. Arrang, M. Garbarg, J.-C. Schwartz, M. Jouvet, Involvement of Histaminergic Neurons in Arousal Mechanisms Demonstrated with H₃-Receptor Ligands in the Cat, *Brain Res.* **1990**, *523*, 325 – 330.
- J.-S. Lin, Y. Dauvilliers, I. Arnulf, H. Bastuji, C. Anaclet, R. Paramentier, L. Kocher, M. Yanagisawa, P. Lehert, X. Ligneau, D. Perrin, P. Robert, M. Roux, J.-M. Lecomte, J.-C. Schwartz, An Inverse Agonist of Histamine H₃-Receptor Improves Wakefulness in Narcolepsy: Studies in Orexin^{-/-} Mice and Patients, *Neurobiol. Dis.* **2008**, *30*, 74 – 83.
- C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings, *Adv. Drug Del. Rev.* **2001**, *46*, 3 – 26.
- C. Liu, X.-J. Ma, X. Jiang, W. J. Wilson, C. L. Hofstra, J. Blevitt, J. Pyati, X. Li, W. Chai, N. Carruthers, T. W. Lovenberg, Cloning and Pharmacological Characterization of a Fourth Histamine Receptor (H₄) Expressed in Bone Marrow, *Mol. Pharmacol.* **2001**, *59*, 420 – 426.
- S. Lorenzi, M. Mor, F. Bordini, S. Rivara, M. Rivara, G. Morini, S. Bertoni, V. Ballabeni, E. Barocelli, P. V. Plazzi, Validation of a Histamine H₃ Receptor Model through Structure-Activity Relationships for Classical H₃ Antagonists, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5647 – 5657.
- T. W. Lovenberg, B. L. Roland, S. J. Wilson, X. Jiang, J. Pyati, A. Huvar, M. R. Jackson, M. G. Erlander, Cloning and Functional Expression of the Human Histamine H₃-Receptor, *Mol. Pharmacol.* **1999**, *55*, 1101 – 1107.
- T. W. Lovenberg, J. Pyati, H. Chang, S. J. Wilson, M. G. Erlander, Cloning of Rat Histamine H₃-Receptor Reveals Distinct Species Pharmacological Profile, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *293*, 771 – 778.
- T. J. Luger, W. Farkas, H. Geisler, I. H. Lorenz, The Effect of Ciprofloxacin and Gentamicin on Spinal Morphine-Induced Antinociception in Rats, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2005**, *96*, 366 – 374.
- K. S. Ly, M. A. Letavic, J. M. Keith, J. M. Miller, E. M. Stocking, A. J. Barbier, P. Bonaventure, B. Lord, X. Jiang, J. D. Boggs, L. Dvorak, K. L. Miller, D. Nepomuceno, S. J. Wilson, N. I. Carruthers, Synthesis and Biological Activity of Piperazine and Diazepane Amides That are Histamine H₃ Antagonists and Serotonin Reuptake Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 39 – 43.
- G. R. Madhavan, R. Chakrabarti, K. A. Reddy, B. M. Rajesh, V. Balraju, P. B. Rao, R. Rajagopalan, J. Iqbal, Dual PPAR- α and - γ Activators Derived from Novel Benzoxazinone Containing Thiazolidindiones Having Antidiabetic and Hypolipidemic Potential, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *14*, 584 – 591.
- K. Malmlöf, F. Zaragoza, V. Golozoubova, H. H. Refsgaard, T. Cremers, K. Raun, B. S. Wulff, P. B. Johansen, B. Westerink, K. Rimvall, Influence of a Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist on Hypothalamic Neural Activity, Food Intake and Body Weight, *Int. J. Obes. (London)* **2005**, *12*, 1402 – 1412.
- J. March, *Advances in Organic Chemistry – Reactions, Mechanisms and Structure*, 3. Auflage, Wiley-Interscience, New York **1984**.
- N. Marion, E. C. Ecarnot, O. Navarro, D. Amoroso, A. Bell, S. P. Nolan, (Ipr)Pd(acac)Cl: An Easily Synthesized, Efficient, and Versatile Precatalyst for C-N and C-C Bond Formation, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3816 – 3821.

- A. D. Medhurst, M. A. Briggs, G. Bruton, A. R. Calver, I. Chessell, B. Crook, J. B. Davis, R. P. Davis, A. G. Foley, T. Heslop, W. D. Hirst, S. J. Medhurst, S. Ociepka, A. Ray, C. M. Regan, B. Sargent, J. Schogger, T. O. Stean, B. K. Trail, N. Upton, T. White, B. Orlek, D. M. Wilson, Structurally Novel Histamine H₃ Receptor Antagonists GSK207040 and GSK334429 Improve Scopolamine-Induced Memory Impairment and Capsaicin-Induced Secondary Allodynia in Rats, *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *73*, 1182 – 1194.
- S. J. Medhurst, S. D. Collins, A. Billinton, S. Bingham, R. G. Dalziel, A. Brass, J. C. Roberts, A. D. Medhurst, I. P. Chessell, Novel Histamine H₃ Receptor Antagonist GSK189254 and GSK334429 are Efficacious in Surgically-Induced and Virally-Induced Rat models of Neuropathic Pain, *Pain* **2008**, *138*, 61 – 69.
- A. D. Medhurst, J. C. Roberts, J. Lee, C. P. L.-H. Chen, S. H. Brown, S. Roman, M. K. P. Lai, Characterization of Histamine H₃-Receptors in Alzheimer's Disease Brain and Amyloid Over-Expressing TASTPM Mice, *Br. J. Pharmacol.* **2009**, *157*, 130 – 138.
- G. Meier, J. Apelt, U. Reichert, S. Grassmann, X. Ligneau, S. Elz, F. Leurquin, C. R. Ganellin, J.-C. Schwartz, W. Schunack, H. Stark, Influence of Imidazole Replacement in Different Structural Classes of Histamine H₃-Antagonists, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2001**, *13*, 249 – 259.
- G. Meier, X. Ligneau, H. H. Pertz, C. R. Ganellin, J.-C. Schwartz, W. Schunack, H. Stark, Piperidino-Hydrocarbon Compounds as Novel Non-Imidazole Histamine H₃-Receptor Antagonists, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2535 – 2542.
- G. Meier, J. Apelt, U. Reichert, S. Grassmann, X. Ligneau, S. Elz, F. Leurqin, C.R. Ganellin, J.C. Schwartz, W. Schunack, H. Stark, Influence of Imidazole Replacement in Different Structural Classes of Histamine H₃-Receptor Antagonists, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2007b**, *13*, 249-259.
- A. Merickel, R. H. Edwards, Transport of Histamine by Vesicular Monoamine Transporter-2, *Neuropharmacology* **1995**, *34*, 1543 – 1547.
- B. Meunier, Hybrid Molecules with a Dual Mode of Action: Dream of Reality?, *Accounts Chem. Res.* **2008**, *41*, 69 – 77.
- E. Mignot, S. Taheri, S. Nishino, Sleeping with the Hypothalamus: Emerging Therapeutic Targets for Sleep Disorders, *Nat. Neurosci.* **2002**, *5*, 1071 – 1075.
- D. Milhaud, L. Fagni, J. Bockaert, M. Lafon-Cazal, Imidazoline-Induced Neuroprotective Effects Result from Blockade of NMDA Receptor Channels in Neuronal Cultures, *Neuropharmacology* **2000**, *39*, 2244 – 2254.
- G. Milligan, Constitutive Activity and Inverse Agonists of G Protein-Coupled Receptors: A Current Perspective, *Mol. Pharmacol.* **2003**, *64*, 1271 – 1276.
- T. Mochizuki, A. Yamatodani, K. Okakura, A. Horii, N. Inagaki, H. Wada, Cardian Rhythm of Histamine Release From the Hypothalamus of Freely Moving Rats, *Physiol. Behav.* **1992**, *51*, 391 – 394.
- D. Mochizuki, R. Tsujita, S. Yamada, K. Kawasaki, Y. Otsuka, S. Hashimoto, T. Hattori, Y. Kitamura, N. Miki, Neurochemical and Behavioural Characterization of Milnacipran, a Serotonine and Noradrenaline Reuptake Inhibitor in Rats, *Psychopharmacology* **2002**, *162*, 323 – 332.
- I. Mohammadpoor-Baltrok, M. Abdollahi-Alibeik, Microwave-Assisted Facile and Convenient Synthesis of Imidazolines, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 1354 – 1356.
- Y. Momose, K. Meguro, H. Ikeda, C. Hatanaka, S. Oi, T. Sohda, Studies on Antidiabetic Agents. X. Synthesis and Biological Activities of Pioglitazone and Related Compounds, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1440 – 1445.
- J. M. Monti, H. Jantos, M. Boussard, H. Altier, C. Orellana, S. Olivera, Effects of Selective Activation or Blockade of the Histamine H₃ Receptor on Sleep and Wakefulness, *Eur. J. Pharmacol.* **1991**, *205*, 283 – 287.

- B. Moosmann, C. Behl, Cytoprotective Antioxidant Function of Tyrosine and Tryptophan Residues in Transmembrane Proteins, *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 5687 – 5692.
- K. Morimoto, M. Fahnestock, R. J. Racine, Kindling and Status Epilepticus Models of Epilepsy: Rewiring the Brain, *Prog. Neurobiol.* **2004**, *73*, 1 – 60.
- S. Morisset, U. G. Sahm, E. Traiffort, J. Tardivel-Lacombe, J.-M. Arrang, J.-C. Ligneau, Atypical Neuroleptics Enhance Histamine Turnover in Brain via 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptor Blockade, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *288*, 590 – 596.
- S. Morisset, A. Rouleau, X. Ligneau, F. Ghabou, J. Tardivel-Lacombe, H. Stark, W. Schunack, C. R. Ganellin, J.-C. Schwartz, J.-M. Arrang, High Constitutive Activity of Native H₃ Receptors Regulates Histamine Neurons in Brain, *Nature* **2000**, *408*, 860 – 864.
- R. Morphy, C. Kay, Z. Rankovic, From Magic Bullets to Designed Multiple Ligands, *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 641 – 651.
- R. Morphy, Z. Rankovic, Designed Multiple Ligands. An Emerging Drug Discovery Paradigm, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6523 – 6543.
- R. Morphy, Z. Rankovic, The Physicochemical Challenges of Designing Multiple Ligands, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4961 – 4970.
- W. E. Müller, Wirkungsmechanismen der atypischen Neuroleptika, *Pharm. unserer Zeit* **2002**, *6*, 537 – 544.
- D. Muñoz-Torrero, P. Camps, Dimeric and Hybrid Anti-Alzheimer Drug Candidates, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 399 – 422.
- P. J. Munson, D. Rodbard, LIGAND: a Versatile Computerized Approach for Characterization of Ligand-Binding Systems, *Anal. Biochem.* **1980**, *107*, 220 – 239.
- E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, M. Schäfer-Korting, Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftlicher Verlagsgesellschaft mbH, 8. Auflage, Stuttgart **2001**.
- H. T. Nagasawa, D. J. D. Goon, R. T. Zera, D. L. Yuzon, Prodrugs of L-Cysteine as Liver-Protective Agents. 2(R,S)-Methylthiazolidine-4(R)-carboxylic acid (MTCA), a Latent Cysteine, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 489 – 491.
- T. Nakamura, H. Itadani, Y. Hidaka, M. Ohta, K. Tanaka, Molecular Cloning and Characterization of a New Human Histamine Receptor, HH4R, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *279*, 615 – 620.
- O. Navarro, H. Kaur, P. Mahjoor, S. P. Nolan, Cross-Coupling and Dehalogenation Reactions Catalyzed by (*N*-Heterocyclic carbene)Pd(allyl)Cl Complexes, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3173 – 3180.
- W. L. Nelson in: Foye's Principles of Medicinal Chemistry, *Antihistamines and Related Antiallergic and Antiulcer Agents*, edited by T. L. Lemke, D. A. Williams, 6th edition, Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Williams **2008**, USA, 1004 – 1027.
- A. Netz, W. Amberg, U. Lange, M. Ochse, C. W. Hutchins, F.-X. Garcia-Ladona, W. Wernet, A. Kling, Guanidine Compounds, and Use Thereof as Binding Partners for 5-HT₅ Receptors, Abbott GmbH & Co. KG, WO/**2005**/082871.
- T. Nguyen, D. A. Shapiro, S. R. George, V. Setola, D. K. Lee, R. Cheng, L. Rauser, S. P. Lee, K. R. Lynch, B. L. Roth, B. F. O'Dowd, Discovery of a Novel Member of the Histamine Receptor Family, *Mol. Pharmacol.* **2001**, *59*, 427 – 433.

- M. Nishibori, A. Tahara, K. Sawada, J. Sakiyama, N. Nakaya, K. Saeki, Neuronal and Vascular Localization of Histamine *N*-Methyltransferase in the Bovine Central Nervous System, *Eur. J. Neurosci.* **2000**, *12*, 415 – 424.
- P. Normann, A H₃ Antagonist for Treating Allergic Rhinitis: A Development Candidate?, *Exp. Opin. Ther. Pat.* **2007**, *17*, 449 – 452.
- T. Oda, N. Morikawa, Y. Saito, Y. Masuho, S. Matsumoto, Molecular Cloning and Characterization of a Novel Type of Histamine Receptor Preferentially Expressed in Leukocytes, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 36781 – 36786.
- F. E. Önen, Y. Boum, C. Jacquement, M. V. Spanedda, N. Jaber, D. Scherman, H. Myllykallio, Design, Synthesis and Evaluation of Potent Thymidylate Synthase X Inhibitor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3628 – 3631.
- K. Onodera, A. Yamatodani, T. Watanabe, H. Wada, Neuropharmacology of the Histaminergic Neuron System in the Brain and its Relationship with Behavioral Disorders, *Prog. Neurobiol.* **1994**, *42*, 685 – 702.
- M. Ogasawara, K. Yamauchi, Y.-I. Satoh, R. Yamaji, K. Inui, J. W. Jonker, A. H. Schinkel, K. Maeyama, Recent Advances in Molecular Pharmacology of the Histamine Systems: Organic Cation Transporters as a Histamine Transporter and Histamine Metabolism, *J. Pharmacol. Sci.* **2006**, *101*, 24 – 30.
- G. Olmos, N. DeGregorio-Rocasolano, M. Paz Regalado, T. Gasull, M. Assumpció Boronat, R. Trullas, A. Villarreal, J. Lerma, J. A. Garcia-Sevilla, Protection by Imidazo(line) Drugs and Agmatine of Glutamate-Induced Neurotoxicity in Cultured Cerebellar Granule Cells through Blockade of NMDA-Receptor, *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *127*, 1317 – 1326.
- R. A. Olofson, J. T. Martz, J.-P. Senet, T. Malfroot, 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.
- J. M. Orgogozo, A. S. Rigaud, A. Stoffler, H. J. Mobius, F. Forette, Efficacy, and Safety of Memantine in Patients with Mild to Moderate Vascular Dementia: a Randomized, Placebo-Controlled Trial (MMM 300), *Stroke* **2002**, *33*, 1834 – 1839.
- K. Ookuma, T. Sakata, K. Fukagawa, H. Yoshimatsu, M. Kurokawa, H. Machidori, K. Fujimoto, Neuronal Histamine in the Hypothalamus Suppresses Food Intake in Rats, *Brain Res.* **1993**, *628*, 235 – 237.
- S. Padmanabhan, R. C. Lavin, P. M. Thakker, J. Guo, L. Zhang, D. Moore, M. E. Perlman, C. Kirk, D. Daly, K. J. Burke-Howie, T. Wolcott, S. Chari, D. Berlove, J. B. Fischer, W. F. Holt, G. J. Durant, R. N. McBurney, Solution-Phase, Parallel and Pharmacological Evaluation of Acylguanidine Derivatives as Potential Sodium Channel Blockers, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3151 – 3155.
- P. Panula, H. Y. Yang, E. Costa, Histamine-Containing Neurons in the Rat Hypothalamus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, *81*, 2572 – 2576.
- P. Panula, J. Rinne, K. Kuokkanen, K. S. Eriksson, T. Sallmen, H. Kalimoto, M. Relja, Neuronal Histamine Deficit in Alzheimer's Disease, *Neuroscience* **1998**, *82*, 993 – 997.
- R. B. Parker, D. R. Waud, Pharmacological Estimation of Drug-Receptor Dissociation Constants. Statistical Evaluation. I. Agonists, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1971**, *177*, 1 – 12.
- R. Parmentier, H. Ohtsu, Z. Djebbara-Hannas, J. L. Valatx, T. Watanabe, J. S. Lin, Anatomical, Physiological, and Pharmacological Characteristics of Histidine Decarboxylase Knock-Out Mice: Evidence for the Role of Brain Histamine in Behavioral and Sleep-Wake Control, *J. Neurosci.* **2002**, *22*, 7695 – 7711.

R. Parmentier, C. Anaclet, C. Guhenec, E. Brousseau, D. Bricout, T. Giboulot, D. Bozyczko-Coyne, K. Spiegel, H. Ohtsu, M. Williams, J. S. Lin, The Brain H₃-Receptor as a Novel Therapeutic Target for Vigilance and Sleep-Wake Disorders, *Biochem. Pharmacol.* **2007**, 73, 1157 – 1171.

E. G. Paronikyan, A. S. Noravyan, I. A. Dzhagatspanyan, I. M. Nazaryan, Synthesis and Neurotropic Properties of 2-Amino-5,5-dimethyl(5,5,6-trimethyl)-4,5-dihydro-7H-pyrano(pyrido)[4,3-d]thiazoles, *Pharm. Chem. J.* **2006**, 40, 407 – 409.

PDSPK_i Datenbank: <http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php>

A. Pelander, I. Ojanperä, T. A. Hase, Preparation of *N*-Demethylated Drug Metabolites for Analytical Purpose using 1-Chloroethyl Chloroformate, *Forensic Sci. Int.* **1997**, 85, 193 – 198.

Y. Peng, G. Song, Simultaneous Microwave and Ultrasound Irradiation: a Rapid Synthesis of Hydrazides, *Green Chem.* **2001**, 3, 302 – 304.

S. Perachon, J.-C. Schwartz, P. Sokoloff, Functional Potencies of New Antiparkinsonian Drugs at Recombinant Human Dopamine D₁-, D₂- and D₃-Receptors, *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, 366, 293 – 300.

D. Peters, E. O. Nielsen, G. M. Olsen, J. Scheel-Krüger, 8-Aza-bicyclo(3.2.1)octane Derivatives and Their Use as Monoamine Neurotransmitter Re-Uptake Inhibitors, *Neurosearch A/S*, WO2004/072071.

G. Petroianu, K. Arafat, B. C. Sasse, H. Stark, Multiple Enzyme Inhibitions by Histamine H₃ Receptor Antagonists as Potential Procognitive Agents, *Pharmazie* **2006**, 61, 179 – 183.

C. Pillot, A. Heron, V. Cochois, J. Tardivel-Lacombe, X. Ligneau, J.-C. Schwartz, J.-M. Arrang, A Detailed Mapping of the Histamine H₃ Receptor and its Gene Transcripts in Rat Brain, *Neuroscience* **2002**, 114, 173 – 193.

H. Pollard, J. Moreau, J.-M. Arrang, J. C. Schwarz, A Detailed Autoradiographic Mapping of Histamine H₃ Receptors in Rat Brain Areas, *Neuroscience* **1993**, 52, 169 – 189.

S. A. Pomponi, V. P. Gullo, A. C. Horan, M. G. Patel, S. Coval, Method for Treating Airway Congestion, Harbor Branch Oceanographic Institution, U.S. Patent 5352707A, **1994**.

K. T. Potts, The Chemistry of 1,2,4-Triazoles, *Chem. Rev.* **1961**, 61, 87 – 127.

H. Prast, H. P. Fischer, M. Prast, A. Philippu, *In Vivo* Modulation of Histamine Release by Autoreceptors and Muscarinic Acetylcholine Receptors in the Rat Anterior Hypothalamus, *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* **1994**, 350, 599 – 604.

G. D. Prell, J. P. Green, C. A. Kaufmann, J. K. Khandelwal, A. M. Morrishow, D. G. Kirch, M. Linnoila, R. J. Wyatt, Histamin Metabolites in Cerebrospinal Fluid of Patients with Chronic Schizophrenia: Their Relationships to Levels of Other Aminergic Transmitters and Ratings of Symptoms, *Schizophr. Res.* **1995**, 14, 93 – 104.

M. M. Raga, J. Sallares, M. Guerrero, A. Guglietta, J.-M. Arrang, J.-C. Schwartz, J.-C. Lecomte, X. Ligneau, W. Schunack, C. R. Ganellin, H. Stark, Monohydrochloride Salt of 1-[3-[3-(4-Chlorophenyl)propoxy]propyl]piperidine, Bioprojet, WO2006/084833A1.

U. Ramachandran, R. Kumar, A. Mittal, Fine Tuning of PPAR Ligands for Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome, *Mini Rev. Med. Chem.* **2006**, 6, 563 – 573.

O. Rau, M. Wurglics, A. Paulke, J. Zitzkowski, N. Meindl, A. Bock, T. Dingermann, M. Abdel-Tawab, M. Schubert-Zsilavecz, Carnosic Acid and Carnosol, Phenolic Diterpene Compounds of the Labiate Herbs Rosmary and Sage, are Activators of the Human Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma, *Planta Med.* **2006**, 72, 881 – 887.

B. Reisberg, R. Doody, A. Stoffler, F. Schmitt, S. Ferris, H. J. Mobius, Memantin in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease, *N. Engl. J. Med.* **2003**, 348, 1333 – 1341.

- M. R. Reynolds, R. W. Berry, L. I. Binder, Site-Specific Nitration and Oxidative Dityrosine Bridging of the τ -Protein by Peroxynitrite: Implications for Alzheimer's Disease, *Biochemistry* **2005**, *44*, 1690 – 1700.
- K. Rimvall, B. Peschke, T. Cremers, Body Weight Lowering Effects of the Cinnamic Amide, NNC-0038-0000-1202, a Novel Histamine H₃ Receptor Antagonist in Obese Rodents, *Eur. Histamine Res. Soc.* **2004**, Abstract p98.
- E. Richelson und M. Pfenning, Blockade by Antidepressants and Related Compounds of Biogenic Amine Uptake into Rat Brain Synaptosomes: Most Antidepressants Selectively Block Norepinephrine Uptake, *Eur. J. Pharmacol.* **1984**, *104*, 277 – 286.
- N. M. Richtand, J. A. Welge, A. D. Logue, P. E. J. Keck, S. M. Strakowski, R. K. McNamara, Dopamine and Serotonin Receptor Binding and Antipsychotic Efficacy, *Neuropsychopharmacology* **2007**, *32*, 1715 – 1226.
- B. L. Roth, D. J. Sheffler, W. K. Kroeze, Magic Shotguns Versus Magic Bullets: Selectively Non-Selective Drugs for Mood Disorders and Schizophrenia, *Nat. Rev.* **2004**, *3*, 353 – 359.
- B. L. Roth, D. J. Sheffler, S. Potkin, Atypical Antipsychotic Drugs: Unitary or Multiple Mechanisms for 'Atypicality', *Clin. Neurosci. Res.* **2003**, *3*, 108 – 111.
- A. Rouleau, A. Héron, V. Cochois, C. Pillot, J.-C. Schwartz, J.-M. Arrang, Cloning and Expression of the Mouse Histamine H₃-Receptor: Evidence for Multiple Isoforms, *J. Neurochem.* **2004**, *90*, 1331 – 1338.
- V. A. Russel, Neurobiology of Animal Models of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, *J. Neurosci. Methods* **2007**, *16*, I – XIV.
- T. Sakata, K. Fukagawa, K. Okkuma, K. Fujimoto, H. Yoshimatsu, A. Yamatodani, Hypothalamic Neuronal Histamine Modulation ad libitum Feeding by Rats, *Brain Res.* **1990**, *537*, 303 – 306.
- T. Sakata, H. Yoshimatsu, T. Masaki, K. Tsuda, Anti-Obesity Action of Mastication Driven by Histamine Neurons in Rats, *Exp. Biol. Med.* **2003**, *228*, 1106 – 1110.
- K. Sander, T. Kottke, H. Stark, Histamine H₃-Receptor Antagonists Go to Clinic, *Biol. Pharm. Bull.* **2008**, *31*, 2163 – 2181.
- K. Sander, Y. von Coburg, T. Kottke, X. Ligneau, H. Stark, Histamine H₃ Receptor Antagonists with Antipsychotic Components, 38th Annual Meeting of the EHRS, 13 – 16 May **2009a**, Fulda, Germany, Abstract book, 34 (O 10).
- K. Sander, Y. von Coburg, J.-C. Camelin, X. Ligneau, O. Rau, M. Schubert-Zsilavec, J.-C. Schwartz, H. Stark, Acidic Elements in Histamine H₃ Receptor Antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1581 – 1584.
- T. Sandmeyer, Ueber die Ersetzung der Amidgruppe durch Chlor in den aromatischen Substanzen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1633-1635.
- V. J. Santora, J. A. Covell, R. Hayashi, B. J. Hofilena, J. B. Ibarra, M. D. Pulley, M. I. Weinhouse, D. Sengupta, J. J. Duffield, G. Semple, R. R. Webb, C. Sage, A. Ren, G. Pereira, J. Knudsen, J. E. Edwards, M. Suarez, J. Frazer, W. Thomson, E. Hauser, K. Whelan, A. J. Grottick, A New Family of H₃ Receptor Antagonists Based on the Natural Product Conessine, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1490 – 1494.
- A. Sasse, H. Stark, S. Reidemeister, A. Hüls, S. Elz, X. Ligneau, C. R. Ganellin, J.-C. Schwartz, W. Schunack, Novel Partial Agonists for the Histamine H₃ Receptor with High *In Vitro* and *In Vivo* Activity, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4269 – 4274.
- B. C. Sasse, Entwicklung von neuen Liganden zur Beeinflussung von Neurotransmittern im Zentralnervensystem, Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main **2006**.

- B. C. Sasse, U. R. Mach, J. Leppänen, T. Calmels, H. Stark, Hybrid Approach for the Design of Highly Affine and Selective Dopamine D₃ Receptor Ligands Using Privileged Scaffolds of Biogenic Amine GPCR Ligands, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7258 – 7273.
- L. Szilágyi und Z. Györgydeák, Comments on the Putative Stereoselectivity in Cysteine-Aldehyde Reactions. Selective C(2) Inversion and C(4) Epimerization in Thiazolidine-4-carboxylic Acids, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 427 – 432.
- R. M. R. Sarmiento, M. H. Nettekoven, S. Taylor, J.-M. Plancher, H. Richter, O. Roche, Selective Naphthalene H₃ Receptor Inverse Agonists with Reduced Potential to Induce Phospholipidosis and Their Quinoline Analogs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4495 – 4500.
- O. Saur, Dopamin-D₂- und D₃-Rezeptorliganden als pharmakologische Werkzeuge und potenzielle Arzneistoffe, Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main **2007**.
- B. Schlegel C. Laggner, R. Meier, T. Langer, D. Schnell, R. Seifert, H. Stark, H.-D. Höltje, W. Sippl, Generation of a Homology Model of the Human Histamine H₃ Receptor for Ligand Docking and Pharmacophore-Based Screening, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2007**, *21*, 437 – 453.
- E. Schlicker, M. Göthert in: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Pharmakologie des Histamins, 9. Ausgabe, Hrgb.: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke, Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München **2005**, S.223 – 230.
- E. Schneider, R. Seifert, Histamine H₄ Receptor-RGS Fusion Proteins Eexpressed in Sf9 Insect Cells: A Sensitive and Reliable Approach for the Functional Characterization of Histamine H₄ Receptor Ligands, *Biochem. Pharmacol.* **2009**, *78*, 607 – 616.
- M. Schubert-Zsilavész, H. Stark, Medizinische Chemie moderner Antidepressiva – Targets und Arzneistoffe, *Pharm. unserer Zeit* **2004**, *4*, 282 – 287.
- J.-C. Schwartz, M. Garbarg, T. T. Quach, Histamine Receptors in Brains as Target for Tricyclic Antidepressant Drugs, *Trends Pharmacol. Sci.* **1981**, *2*, 122 – 125.
- J.-C. Schwartz, J.-M. Arrang, M. Garbarg, H. Pollard, M. Ruat, Histaminergic Transmission in the Mammalian Brain, *Physiol. Rev.* **1991**, *71*, 1 – 51.
- J.-C. Schwartz, J.-M. Arrang, M. Garbarg, J.-M. Lecomte, X. Ligneau, W. Schunack, H. Stark, C. R. Ganellin, F. Leurquin, S. Elz, Non-Imidazole Alkylamines as Histamine H₃-Receptor Ligands and Their Therapeutic Applications, Societe Civile Bioprojet **2000**, WO0006254A2.
- J.-C. Schwartz und J. Lecomte, Treatment of Parkinson's Disease, Obstructive Sleep Apnea, Dementia with Lewis Bodies, Vascular Dementia with Non-Imidazole Alkylamines Histamine H₃-Receptor Ligands, Societe Civile Bioprojet **2000a**, WO2006103546A2.
- J.-C. Schwartz und J. Lecomte, Treatment of Epilepsie with Non-Imidazole Alkylamines Histamine H₃-Receptor Ligands, Societe Civile Bioprojet **2000b**, WO2006103537A2.
- J.-C. Schwartz, S. Morisset, A. Rouleau, J. Tardivel-Lacombe, F. Gbahou, X. Ligneau, A. Héron, A. Sasse, H. Stark, W. Schunack, R. C. Ganellin, J.-M. Arrang, Application of Genomics to Drug Design: the Example of the Histamine H₃-Receptor, *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2001**, *11*, 441 – 448.
- P. Seemann, Antipsychotic Drugs, Dopamine Receptors, and Schizophrenia, *Clin. Neurosci. Res.* **2001**, *1*, 53 – 60.
- M. Sheng, M. A. Thompson, M. E. Greenberg, CREB: a Ca²⁺ Regulated Transcription Factor Phophorylated by Calmodulin-Dependent Kinases, *Science* **1991**, *252*, 1427 – 1430.
- M. Siegel, M. Vieth, Drugs in Other Drugs: A New Look at Drugs as Fragments, *Drug Discov. Today* **2007**, *12*, 71 – 79.
- I. Singh, Beyond Polemics: Science and Ethics of ADHD, *Nat. Rev.* **2008**, *9*, 957 – 964.

- J. Skolimowski, A. Kochman, L. Gebicka, D. Metodiewa, Synthesis and Antioxidant Activity Evaluation of Novel Antiparkinsonian Agents, Aminoadamantane Derivatives of Nitroxyl Free Radical, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3529 – 3539.
- M. J. Smit, H. Timmerman, J. C. Hijzelendoorn, H. Fukui, R. Leurs, Regulation of the Human Histamine H₁-Receptor Stably Expressed in Chinese Hamster Ovary Cells, *Br. J. Pharmacol.* **1996**, *117*, 1071 – 1080.
- C. R. Smith, The Adverse Effects of Fluoroquinolones, *J. Antimicrob. Ther.* **1987**, *19*, 709 – 711.
- P. Sokoloff, J. Diaz, D. Levesque, C. Ptlon, V. Dimitriadou, N. Griffon, C. H. Lammers, M.-P. Martres, J.-C. Schwartz, Novel Dopamine Receptor Subtypes as Targets for Antipsychotic Drugs, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1995**, *757*, 278 – 292.
- F. Sörgel, C. Landersdorfer, J. Bulitta, B. Keppler, Vom Farbstoff zum Rezeptor: Paul Ehrlich und die Chemie, *Nachrichten aus der Chemie* **2004**, *52*, 777 – 782.
- L. Somogyi, Beiträge zur Chemie des Chiralitätszentrums X-CHR-Y cyclischer N,N- und N,S-Acetale, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, *4*, 756 – 876.
- E. Southam, J. Cilia, J. E. Garton, M. L. Woolley, L. P. Lacroix, C. A. Jennings, J. E. Cluderay, C. Reavill, C. Rourke, D. W. Wilson, L. A. Dawson, A. D. Medhurst, D. N. C. Jones, Preclinical Investigation into the Antipsychotic Potential of the Novel Histamine H₃ Receptor Antagonist GSK207040, *Psychopharmacology* **2009**, *201*, 483 – 494.
- J. M. Souza, B. I. Giasson, Q. Chen, V. M.-Y. Lee, H. Ischiropoulos, Dityrosine Cross-linking Promotes Formation of Stable α -Synuclein Polymers, *Biochemistry* **2000**, *275*, 18344 – 18349.
- K. Spiegel, R. Leproult, E. Van Cauter, Impact of Sleep Depr on Metabolic and Endocrine Function, *Lancet* **1999**, *354*, 1435 – 1439.
- G. L. Stahl, R. Walter, C. W. Smith, General Procedure for the Synthesis of Mono-N-Acylated 1,5-Diaminohexanes, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2285 – 2286.
- H. Stark, Dopamin-D₃-Rezeptorliganden als pharmakologische Werkzeuge und potentielle Arzneistoffe, Habilitationsschrift **1998**, Freie Universität Berlin.
- H. Stark, X. Ligneau, J.-M. Arrang, J.-C. Schwartz, W. Schunack, General Construction Pattern of Histamine H₃-Receptor Antagonists: Change of a Paradigm, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2011 – 2016.
- H. Stark, M. Krause, A. Rouleau, Enzyme-Catalyzed Prodrug Approaches for the Histamine H₃-Receptor Agonist (R)- α -Methylhistamin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *9*, 191 – 198.
- H. Stark, W. Sippl, X. Ligneau, J.-M. Arrang, C. R. Ganellin, J.-C. Schwartz, W. Schunack, Different Antagonist Binding Properties of Human and Rat Histamine H₃ Receptors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001b**, *11*, 951 – 954.
- H. Stark, B. Schlegel, W. Sippl, Neues zum alten Histamin I. Ein weiteres Mitglied in der Rezeptorfamilie, *Pharm. unserer Zeit* **2003**, *32*, 92 – 93.
- H. Stark und M. Schubert-Zsilavec, H₁-Antihistaminika - Entwicklung, Strukturen und neue Tendenzen, *Pharm. Unserer Zeit* **2004**, *2*, 92 – 98.
- S. R. Stauffer, S. Lee, J. P. Stambuli, S. I. Hauck, J. F. Hartwig, High Turnover Number and Rapid, Room-Temperature Amination of Chloroarenes Using Saturated Carbene Ligands, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1423 – 1426.

- E. M. Stocking, J. M. Miller, A. J. Barbier, S. J. Wilson, J. D. Boggs, H. M. McAllister, J. Wu, T. W. Lovenberg, N. I. Carruthers, R. L. Wolin, Synthesis and Biological Evaluation of Diamine-Based Histamin H₃ Antagonists with Serotonin Reuptake Inhibitor Activity, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *17*, 3130 – 3135.
- E. M. Stocking, M. A. Letavic, Histamine H₃ Antagonists as Wake-Promoting and Pro-Cognitive Agents, *Curr. Top Med. Chem.* **2008**, *8*, 988 – 1002.
- M. I. Strakhova, G. B. Fox, T. L. Carr, D. G. Witte, B. B. Yao, A. M. Manelli, T. A. Vortherms, T. R. Miller, J. D. Brioni, T. A. Esbenshade, Cloning and Characterization of CNS Expression, Lignand Binding, and Functional Properties of Multiple Monkey H₃ Receptor Isoforms, Poster Presentation 878.1/G21, Neuroscience Meeting, San Diego **2007**.
- Y. Syha, Synthese und *in vitro*-pharmakologische Charakterisierung von dualen PPAR α / γ -Agonisten, Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt **2005**.
- Y. Tanrikulu, O. Rau, O. Schwarz, E. Proschak, K. Siems, L. Müller-Kuhrt, M. Schubert-Zsilavec, G. Schneider, Structure-Based Pharmacophore Screening for Natural-Product-Derived PPAR γ Agonists, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 75 – 78.
- J. Tardivel-Lacombe, A. Rouleau, A. Heron, S. Morriset, C. Pillot, V. Cochois, J.-C. Schwartz, J.-M. Arrang, Cloning and Cerebral Expression of the Guinea Pig Histamine H₃-Receptor: Evidence for Two Isoforms, *Neuroreport* **2000**, *11*, 755 – 759.
- I. V. Tetko, J. Gasteiger, R. Todeschini, A. Mauri, D. Livingstone, P. Ertl, V. A. Palyulin, E. V. Radchenko, N. X. Zefirov, A. S. Makarenko, V. Y. Tanchuk, V. V. Prokopenko, Virtual Computational Chemistry Laboratory – Design and Description, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2005**, *19*, 453 – 463. (Internetseite: <http://www.vcclab.org/lab/alogps/start.html>)
- E. Tiligada, E. Zampeli, K. Sander, H. Stark, The Histamine H₃ and H₄ Receptors as Novel Drug Targets, *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2009**, *18*, 1519 – 1531.
- S. Tokita, K. Takahashi, H. Kotani, Recent Advances in Molecular Pharmacology of the Histamine Systems: Physiology and Pharmacology of Histamine H₃ Receptor: Roles in Feeding Regulation and Therapeutic Potential for Metabolic Disorders, *J. Pharmacol. Sci.* **2006**, *101*, 12 – 18.
- E. Traiffort, M. L. Vizuete, L. J. Tardivel, E. Souil, J.-C. Schwartz, M. Ruat, The Guinea Pig Histamine H₂ Receptor: Gene Cloning, Tissue Expression and Chromosomal Localization of its Human Counterpart, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, *211*, 570 – 577.
- P. V. Tran, F. P. Bymaster, R. K. McNamara, W. Z. Zotter, Dual Monoamine Modulation for Improved Treatment of Major Depressive Disorder, *J. Clin. Psychopharmacol.* **2003**, *23*, 78 – 86.
- L. Tuomisto, J. Tuomisto, Diurnal Variations in Brain and Pituitary Histamine and Histamine-N-methyltransferase in the Rat and Guinea Pig, *Med. Biol.* **1982**, *60*, 204 – 209.
- H. van der Goot, M. J. P. Schepers, G. J. Sterk, H. Timmerman, Isothiourea Analogues of Histamine as Potent Agonists or Antagonists of the Histamine H₃-Receptor, *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 511 – 517.
- C. J. van der Schyf, W. J. Geldenhuys, M. B. H. Youdim, Multifunctional Drugs with Different CNS Targets for Neuropsychiatric Disorders, *J. Neurochem.* **2006**, *99*, 1033 – 1048.
- E. Vaz, M. Fernandez-Suarez, L. Munoz, Determination of the absolute stereochemistry of Etzionin, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1935 – 1942.
- Y. von Coburg, T. Kottke, L. Weizel, X. Ligneau, H. Stark, Potential Utility of Histamine H₃ Receptor Antagonist Pharmacophore in Antipsychotics, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 538 – 542.
- H. Wada, N. Inagaki, N. Itowi, A. Yamatodani, Histaminergic Neuron System in the Brain: Distribution and Possible Functions, *Brain Res Bull.* **1991**, *27*, 367 – 370.

- T. Watanabe, Y. Taguchi, S. Shiosaka, J. Tanaka, H. Kubota, Y. Terano, M. Tohyama, H. Wada, 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.
- K. Weigl, Neue C₄, C₅-funktionalisierte N-heterozyklische Carbenliganden: Synthese von Metallkomplexen; Anwendung in Metathese und Aminierungsreaktionen, Dissertation **2006**, Merck KGaA Darmstadt, Darmstadt.
- P. Wellendorph, M. W. Goodman, E. S. Burstein, N. R. Nash, M. R. Brann, D. M. Weiner, Molecular Cloning and Pharmacology of Functionally Distinct Isoforms of the Human H₃-Receptor, *Neuropharmacology* **2002**, *42*, 929 – 940.
- D. Whitehouse, S. Hu, K. Combs, M. C. Van Zandt, Heterocycle Substituted Carboxylic Acids, The Institutes for Pharmaceutical Discovery, LLC, WO**2006**/055708.
- R. H. Wiley, D. C. England, L. C. Behr, The Preparation of Thiazoles, *Org. React.* **1951**, *6*, 367 – 375.
- P. J. Wilkins P. A. Bradley, Five-membered Ring Systems: with N and S(Se) Atoms, *Prog. Heterocycl. Chem.* **2002**, *14*, 200 – 221.
- W. Williamson, Ueber die Theorie der Aetherbildung, *Liebigs Ann. Chem.* **1851**, *77*, 37 – 49.
- J. M. Witkin, D. L. Nelson, Selective Histamine H₃ Receptor Antagonists for Treatment of Cognitive Deficiencies and Other Disorders of the Central Nervous System, *Pharmacol. Ther.* **2004**, *103*, 1 – 20.
- J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, Scope and Limitations of the Pd/BINAP-Catalyzed Amination of Aryl Bromides, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144 – 1157.
- Z. Xia, C. Knaak, J. Mia, Z. M. Beharry, C. McInnes, W. Wang, A. S. Kraft, C. D. Smith, Synthesis and Evaluation of Novel Inhibitors of Pim-1 and Pim-2 Protein Kinases, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 74 – 86.
- R. Xynas, R. J. Capon, Two New Bromotyrosine-Derived Metabolites from an Australian Marine Sponge *Aplysina* sp., *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 1427 – 1430.
- T. Yamamoto, J. Ochi, P. E. Daddona, J. I. Nagy, Ultrastructural Immunolocalization of Adenosine Deaminase in Histaminergic Neurons of the Tuberomammillary Nucleus of Rat, *Brain Res.* **1990**, *527*, 335 – 341.
- B. B. Yao, R. Sharma, S. Cassar, T. A. Esbenshade, A. A. Hancock, Cloning and Pharmacological Characterization of the Monkey Histamine H₃-Receptor, *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *482*, 49 – 60.
- K.-S. Yeung, M. E. Farkas, J. F. Kadow, N. A. Meanwell, A Base Catalyzed, Direct Synthesis of 3,5-Disubstituted 1,2,4-Triazoles from Nitriles and Hydrazides, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3429 – 3432.
- M. B. H. Youdim, J. J. Buccafusco, Multi-Functional Drugs for Various CNS Targets in the Treatment of Neurodegenerative Disorders, *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, *26*, 27 – 34.
- E. Zampeli und E. Tiligada, The Role of Histamine H₄-Receptor in Immune and Inflammatory Disorders, *Br. J. Pharmacol.* **2009**, *157*, 24 – 33.
- N. T. Zaveri, F. Jiang, C. M. Olsen, W. Polgar, L. Toll, Agonist and Antagonist Ligands of the Nociception Receptor, SRI International, WO**2005**/060947.
- M.-T. Zenner, M. Nobile, R. Henningsen, E. Smeraldi, O. Civelli, D. S. Hartman, M. Catalano, Expression and Characterization of a Dopamine D₄R Variant Associated with Delusional Disorder, *FEBS Lett.* **1998**, *442*, 146 – 150.

- H. Zettl, M. Schubert-Zsilavész, C. D. Siebert, Medizinische Chemie der Trizyklischen Antidepressiva, *Pharm. unserer Zeit* **2008**, 3, 2 – 9.
- H.-Y. Zhang, One-Compound-Multiple-Targets Strategy to Combat Alzheimer's Disease, *FEBS Lett.* **2005a**, 579, 5260 – 5264.
- M. Zhang, R. L. Thurmond, P. J. Dunford, The Histamine H₄ Receptor: A Novel Modulator of Inflammatory and Immune Disorders, *Pharmacol. Ther.* **2007**, 113, 594 – 606.
- C. Zhao, Y. L. Bennani, S. Gopalakrishnan, M. Sun, T. A. Esbenshade, K. M. Krueger, T. R. Miller, D. G. Witte, K. C. Marsh, M. D. Cowart, A. A. Hancock, Discovery of Novel Natural Alkaloid Conessine as Potent Histamine H₃-Receptor Antagonist, Abstracts of Papers, 230th ACS National Meeting, Washington DC, USA, Aug. 28 – Sept. 1, **2005a**, MEDI-104.
- C. Zhao, M. Sun, M. D. Cowart, Y. L. Bennani, Preparation of Azacyclosteroid Histamine-3 Receptor Ligands, Abbott Laboratories, US2005227953A1 (**2005b**).
- C. Zhao, M. Sun, Y. L. Bennani, S. M. Gopalakrishnan, D. G. Witte, T. R. Miller, K. M. Krueger, K. E. Browman, C. Thiffault, J. Wetter, K. C. Marsh, A. A. Hancock, T. A. Esbenshade, M. D. Cowart, The Alkaloid Conessine and Analogues as Potent Histamine H₃ Receptor Antagonists, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5423 – 5430.
- Y. Zhu, D. Michalovich, H.-L. Wu, K. B. Tan, G. M. Dytko, I. J. Mannan, R. Boyce, J. Alston, L. A. Tierney, X. Li, N. C. Herrity, L. Vawter, H. M. Sarau, R. S. Ames, C. M. Davenport, J. P. Hieble, S. Wilson, D. J. Bergsma, L. R. Fitzgerald, Cloning, Expression and Pharmacological Characterization of a Novel Histamine Receptor, *Mol. Pharmacol.* **2001**, 59, 434 – 441.
- M. Y. Zhu, W.-P. Wang, G. Bissette, Neuroprotective Effects of Agmatine Against Cell Damage Caused by Glucocorticoids in Cultured Rat Hippocampal Neurons, *Neuroscience* **2006**, 141, 2019 – 2027.
- G. R. Zimmermann, J. Lehár, C. T. Keith, Multi-Target Therapeutics: When the Whole is greater than the Sum of the Parts, *Drug Discov. Today* **2007**, 12, 34 – 42.

7. ANHANG

7.1 Publikationen

Artikel

Y. von Coburg, T. Kottke, L. Weizel, X. Ligneau, H. Stark, Potential Utility of Histamine H₃ Receptor Antagonist Pharmacophore in Antipsychotics, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 538 – 542.

K. Sander, Y. von Coburg, J.-C. Camelin, X. Ligneau, O. Rau, M. Schubert-Zsilavec, J.-C. Schwartz, H. Stark, Acidic Elements in Histamine H₃ Receptor Antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1581 – 1584.

M. Walter, Y. von Coburg, K. Isensee, K. Sander, X. Ligneau, J.-C. Camelin, J.-C. Schwartz, H. Stark, Azole Derivatives for Histamine H₃ Receptor Antagonists, Part I: Thiazol-2-yl ethers, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, in press, doi:10.1016/j.bmcl.2010.07.098.

Poster

Y. Schmidt, M. Amon, X. Ligneau, J.-C. Schwartz, H. Stark, Isoindole Derivatives as New Fluorescent Ligands Histamine H₃ Receptor Ligands, Annual Meeting of Frontiers in Medicinal Chemistry, Frankfurt am Main, 12 – 15 May **2006**, Poster PGPCR 18.

K. Sander, Y. von Coburg, T. Kottke, X. Ligneau, H. Stark, Histamine H₃ Receptor Antagonists with Antipsychotic Components, 38th Annual Meeting of the EHRS, 13 – 16 May **2009**, Fulda, Germany, Abstract book, 34 (O 10).

7.2 Eidesstattliche Erklärung

Die vorliegende Dissertation wurde selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Schriften entnommen wurden, sind als solche gekennzeichnet.

Die Arbeit ist in gleicher oder ähnlicher Form oder auszugsweise im Rahmen einer anderen Prüfung nicht vorgelegt worden.

.....
Ort und Datum

.....
Yvonne von Coburg