

Tryptamin-Derivate als 5-HT₄-Rezeptorliganden: Synthese und *in-vitro*-Pharmakologie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV - Chemie und Pharmazie -
der Universität Regensburg



vorgelegt von
Bianca-Cristine Prainer
Regensburg
2008

Tryptamin-Derivate als 5-HT₄-Rezeptorliganden: Synthese und *in-vitro*-Pharmakologie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV - Chemie und Pharmazie -
der Universität Regensburg



vorgelegt von
Bianca-Cristine Prainer
Regensburg
2008

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. S. Elz am Institut für Pharmazie der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV - Chemie und Pharmazie - der Universität Regensburg.

Promotionsgesuch eingereicht im Juni 2008

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juli 2008

Prüfungskommission: Prof. Dr. Dr. W. Wiegerebe (Vorsitzender)
Prof. Dr. S. Elz (Erstgutachter)
Prof. Dr. S. Mahboobi (Zweitgutachter)
Prof. Dr. A. Göpferich (Drittprüfer)

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich während meiner Doktorarbeit unterstützt und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. S. Elz für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, für seine Förderung meiner Arbeit durch hilfreiche fachliche Diskussionen und wissenschaftliche Ratschläge, für die ausgezeichnete Betreuung bei den Versuchsdurchführungen und für die hervorragende stete Unterstützung beim Erstellen dieser Dissertation.

Herrn Prof. Dr. S. Mahboobi danke ich für die fachliche Unterstützung und die Überlassung größerer Mengen wertvoller Ausgangssubstanzen.

Weiterhin bedanke ich mich sehr herzlich bei:

Frau Kerstin Röhrl und Frau Christine Braun für die Unterstützung bei den organpharmakologischen Tests und für die nette und freundschaftliche Atmosphäre im Labor.

Frau Angelika Rose, für ihre unermüdliche Hilfe und Unterstützung bei allen organisatorischen Problemen, sowie für viele amüsante Gespräche.

Allen Mitarbeitern der zentralen Analytik der Universität Regensburg für die Hilfsbereitschaft und zuverlässige Aufnahme von NMR- und Massenspektren sowie die Durchführung der Elementaranalysen.

Allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe: Julia Blüml, Asma Eswayah, Corina und Thorsten Matzdorf, Dr. Andrea Strasser, Eva Wagner, Regina Wildanger, Dr. Emerich Eichhorn, Stefan Jenning, Dr. Marc Kunze, Dr. Herwig Pongratz, Dr. Matthias Schumacher, Dr. Andreas Sellmer, Matthias Winkler für die gute Zusammenarbeit und für die vielen Hilfestellungen im Laboralltag.

Mein herzlicher Dank gilt Frau Dr. Birgit Striegl für ihre Freundschaft und Hilfsbereitschaft, für die fachliche und menschliche Unterstützung die entscheidend zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Freunden Gisela und Karl Kramler, die mich während meines Praktikumsjahres in der Linden-Apotheke betreuet und mich zu dem großen

Schritt eines Promotionsstudiums ermutigt haben, wodurch die vorliegende Dissertation erst möglich geworden ist.

Meinen Eltern und meinem Ehemann Dan bin ich besonders dankbar für die uneingeschränkte moralische Unterstützung, auf die ich mich jederzeit verlassen konnte und die mir eine unschätzbare Hilfe war. Und schließlich danke ich noch meiner lieben Oma, Edith, Alwin und Carol für ihre vielen Ermutigungen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT)

1.1.1 Kurzer historischer Überblick

1.1.2 Vorkommen, Biosynthese und Metabolismus

1.1.3 Funktionelle Bedeutung von Serotonin

1.2 5-HT-Rezeptoren

1.2.1 Entwicklungsgeschichte, Einteilung und Nomenklatur

1.2.2 5-HT₁-Rezeptoren

1.2.3 5-HT₂-Rezeptoren

1.2.4 5-HT₃-Rezeptoren

1.2.5 5-HT₅-Rezeptoren

1.2.6 5-HT₆-Rezeptoren

1.2.7 5-HT₇-Rezeptoren

1.3 5-HT₄-Rezeptoren

1.3.1 Historisches, Lokalisation, (Patho-)Physiologische Bedeutung

1.3.2 Signaltransduktion

1.3.3 Der 5-HT₄-Rezeptor und seine wichtigsten Liganden

1.3.3.1 Benzimidazolon-Derivate

1.3.3.2 Benzamid-Derivate

1.3.3.3 Benzoesäureester-Derivate

1.3.3.4 Aromatische Ketonderivate

1.3.3.5 Indol-3-ylcarbonsäureester- und -amid-Derivate

1.3.3.6 Serotonin-Derivate

1.4 Zielsetzung

2 Chemische Synthese

2.1 Aufgabenstellung

2.2 Darstellung der 5-Methoxytryptamin-Derivate durch Cyclisierung nach *Revial et al.*

2.2.1 Imin-Bildung

2.2.2 *Michaeli*-Addition des Imins mit Maleinsäureanhydrid

2.2.3 Veresterung der Carbonsäuregruppe

2.2.4 Aromatisierung des Esters

2.2.5 Alkalische Hydrolyse

- 2.2.6 Synthese der Amide **6** und **8**
- 2.2.7 Synthese der Amine **7** und **9**
- 2.2.8 Eliminierung der Benzyl-Gruppe
 - 2.2.8.1 Debenzylierung mit AlCl_3
 - 2.2.8.2 Debenzylierung mit $\text{K}^t\text{OBu}/\text{DMSO}/\text{O}_2$
 - 2.2.8.3 Debenzylierung mit Pd/C (10%)
 - 2.2.8.4 Debenzylierung durch *Birch*-Reduktion
- 2.3 Synthese der 5-RO-Tryptamin-Derivate (ausgehend von 5-RO-1*H*-indol-Derivaten ($\text{R} = \text{H, Me, Bn}$))**
 - 2.3.1 Synthese von 5-Hydroxy-1*H*-indol (**13**)
 - 2.3.2 Synthese der 5-RO-Indol-Derivate
 - 2.3.2.1 Synthese von 5-(Cyclohexyloxy)-1*H*-indol (**99**)
 - 2.3.3 Einführung der Seitenkette in die Position 3 des Indolrings
 - 2.3.3.1 Glyoxylsäureamid-Methode
 - 2.3.3.1.1 Synthese von *N*-(2-(5-Ethoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl)propan-1-amin (**42**)
 - 2.3.3.2 Kombination aus *Vilsmeier*-Formylierung und *Henry*-Reaktion
 - 2.3.4 Synthese der *N*[¶]-Methyl-Tryptamin-Derivate
 - 2.3.5 Synthese des quartären Amins **23**

3 Pharmakologischer Teil

- 3.1 Begriffsdefinitionen**
- 3.2 Theoretische Grundlagen über die Bestimmung der pharmakologischen Parameter**
 - 3.2.1 Funktionelle *in-vitro* Testmodelle an isolierten Organen
 - 3.2.2 Testmodelle zur Untersuchung am 5-HT₄-Rezeptor
 - 3.2.3 Testmodelle zur Bestimmung der Selektivitätsdaten
- 3.3 Pharmakologische Ergebnisse**
 - 3.3.1 Ergebnisse aus dem Testmodell des Rattenösophagus
 - 3.3.1.1 5-RO-Tryptamin-Derivate: primäre, sekundäre und tertiäre Amine
 - 3.3.1.1.1 Primäre Amine
 - 3.3.1.1.2 Sekundäre Amine
 - 3.3.1.1.3 Tertiäre Amine
 - 3.3.1.2 5-RO-Tryptamin-Derivate mit einem Piperidin- oder Pyrrolidinring in der Seitenkette
 - 3.3.1.2.1 5-RO-Tryptamin-Derivate mit einer Pyrrolidinoethyl-Seitenkette
 - 3.3.1.2.2 5-RO-Tryptamin-Derivate mit einer Piperidinoethyl-Seitenkette

- 3.3.1.3 Derivate mit substituiertem Indol-Stickstoff
- 3.3.1.4 Vergleich zwischen den Derivaten mit einem 5-Benzylxy-Rest
- 3.3.1.5 Bestimmung der pK_P -Werte am isolierten Rattenösophagus
- 3.3.2 Selektivitätsuntersuchungen und Ergebnisse aus dem Testmodell des MS-Ileums
- 3.3.2.1 5-RO-Tryptamin-Derivate: primäre, sekundäre und tertiäre Amine
- 3.3.2.2 Derivate mit substituiertem Indol-Stickstoff
- 3.3.2.3 Derivate mit einem 5-Benzylxy-Rest
- 3.3.3 Selektivitätsuntersuchungen und Ergebnisse aus dem Testmodell der Rattenschwanzarterie
- 3.3.3.1 5-RO-Tryptamin-Derivate: primäre, sekundäre und tertiäre Amine
- 3.3.3.1.1 Primäre Amine
- 3.3.3.1.2 Sekundäre Amine
- 3.3.3.1.3 Tertiäre Amine
- 3.3.3.2 5-RO-Tryptamin-Derivate mit einem Piperidin- oder Pyrrolidinring in der Seitenkette
- 3.3.3.2.1 5-RO-Tryptamin-Derivate mit einer Pyrrolidinrinoethyl-Seitenkette
- 3.3.3.2.2 5-RO-Tryptamin-Derivate mit einer Piperidinoethyl-Seitenkette
- 3.3.3.3 Derivate mit substituiertem Indol-Stickstoff
- 3.3.3.4 Derivate mit einem 5-Benzylxy-Rest
- 3.3.3.5 Die Bestimmung der pK_P -Werte

4 Zusammenfassung

- 4.1 Zusammenfassung des chemischen Teils**
- 4.2 Zusammenfassung des pharmakologischen Teils**

5 Experimenteller Teil

- 5.1 Chemisch - experimenteller Teil**
 - 5.1.1 Allgemeine Angaben
 - 5.1.2 Synthese und analytische Daten der dargestellten Verbindungen
- 5.2 Pharmakologisch – experimenteller Teil**
 - 5.2.1 Bestimmung der 5-HT₄-Rezeptoraktivität am isolierten Rattenösophagus
 - 5.2.2 Bestimmung der M₃-Rezeptoraffinität am isolierten Meerschweinchenileum
 - 5.2.3 Bestimmung der 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivität und -affinität an der Rattenschwanzarterie

6 Literatur**7 Anhang****7.1 Liste der verwendeten Abkürzungen****7.2 Posterpräsentationen**

1 Einleitung

1.1 Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT)

1.1.1 Kurzer historischer Überblick

Bereits 1868 wurde erstmals die Existenz einer endogenen Substanz mit vasopressiven Eigenschaften im Blut vermutet [1]. 1933 gelang *Ersparmer* et al. [2] die Isolation dieser Substanz, die sie „Enteramin“ nannten, aus der Mucosa des Gastrointestinaltraktes. 1942 isolierten *Reid* et al. „Thrombocytin“, das Thrombozytenaggregation induziert [3]. 1948 wurde die vasokonstriktorisch wirksame Substanz auch aus dem Blutserum isoliert und Serotonin genannt [4]. Kurz danach gelang *Rapport* [5] die strukturelle Aufklärung selbiger Substanz als 5-Hydroxytryptamin.

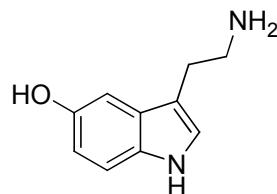


Abb. 1.1: 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol (5-Hydroxytryptamin, Serotonin)

Erst Anfang der 50er Jahre wurde bestätigt, dass es sich bei „Enteramin“ und „Thrombocytin“ um 5-Hydroxytryptamin handelt, und vorgeschlagen, diese Substanz Serotonin zu nennen.

1.1.2 Vorkommen, Biosynthese und Metabolismus

Der größte Teil des Serotonins im menschlichen Körper wird extraneuronal in den enterochromaffinen Zellen der Gastrointestinalmukosa produziert und in Vesikeln gespeichert (ca. 90% des gesamten Körperbestandes).

Das an der basolateralen Seite der enterochromaffinen Zellen freigesetzte und ins Kapillarblut gelangte Serotonin wird mit Hilfe eines Transportproteins aktiv in Thrombozyten aufgenommen und dort in Vesikeln gespeichert. Somit stellen die Blutplättchen die bedeutendste Quelle für das kardiovaskuläre System dar [6,7]. Demgegenüber ist die Menge an neuronalem Serotonin gering. Einige Neuronen des Darmnervensystems enthalten Serotonin. Im Zentralnervensystem sind die weitaus meisten Serotonin-Zellkörper in den Raphe-Kernen, also in der medianen und paramedianen Formatio reticularis des Mittelhirns, der Brücke und der Medula oblongata zu finden[6].

Serotonin wird aus der essentiellen Aminosäure L-Tryptophan in den enterochromaffinen Zellen, in den Pinealozyten und in den serotonergen Neuronen der Raphe-Kerne synthetisiert. Die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke erfolgt für die Aminosäure teils durch carriervermittelten Transport und teils durch Diffusion. Serotonin wird in zwei Schritten aus L-

Tryptophan gebildet. Der erste Schritt ist die von der Tryptophanhydroxylase (TPH) katalysierte Hydroxylierung von L-Tryptophan zu L-5-Hydroxytryptophan (5-HTP). Dieser Reaktionsschritt bestimmt die Produktionsrate an gebildetem Serotonin, verbraucht Sauerstoff und benötigt weitere Cofaktoren, wie Eisen-(II)-Ionen und Tetrahydrobiopterin [8]. Im zweiten Schritt wird 5-HTP durch die Dihydroxyphenylalanin(DOPA)-Decarboxylase, ein zytoplasmatisches Enzym, das auch für die Decarboxylierung von DOPA verantwortlich ist, zu 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) umgewandelt. Der Hauptanteil des gebildeten Serotonins wird in synaptischen Vesikeln gespeichert, in die es durch einen aktiven Transportmechanismus aufgenommen wird. Ein kleiner Teil verbleibt im Cytoplasma, dem Syntheseort.

Die exozytische Serotonin-Freisetzung aus den Vesikeln erfolgt durch Aktionspotentiale. Die Inaktivierung des Serotonins nach der Freisetzung erfolgt hauptsächlich durch die Wiederaufnahme durch ein Na^+ -abhängiges Carriersystem, das auch an den Thrombozyten lokalisiert ist und die Serotonin-Aufnahme aus dem Blutplasma gewährleistet. Nach der neuronalen Wiederaufnahme folgt die erneute vesikuläre Speicherung oder der Abbau. Der Hauptmetabolismus beginnt mit der Umwandlung von Serotonin zum 5-Hydroxy-3-indolylacetaldehyd, katalysiert durch das Enzym MAO-A (Monoaminoxidase Typ A). Der resultierende Aldehyd wird weiter durch die Aldehyddehydrogenase zur 5-Hydroxyindolessigsäure oxidiert und renal eliminiert. Ein alternativer Abbauweg, von untergeordneter Bedeutung, besteht in einer Reduktion des 5-Hydroxy-3-indolylacetaldehyd zu 5-Hydroxytryptophol über die Alkoholdehydrogenase [6,9].

Serotonin kann durch eine Reihe weiterer enzymatischer Umwandlungen verstoffwechselt werden. In der Epiphyse wird 5-HT durch *N*-Acetylierung und anschließender *O*-Methylierung zu *N*-Acetyl-5-methoxytryptamin (Melatonin) metabolisiert [10].

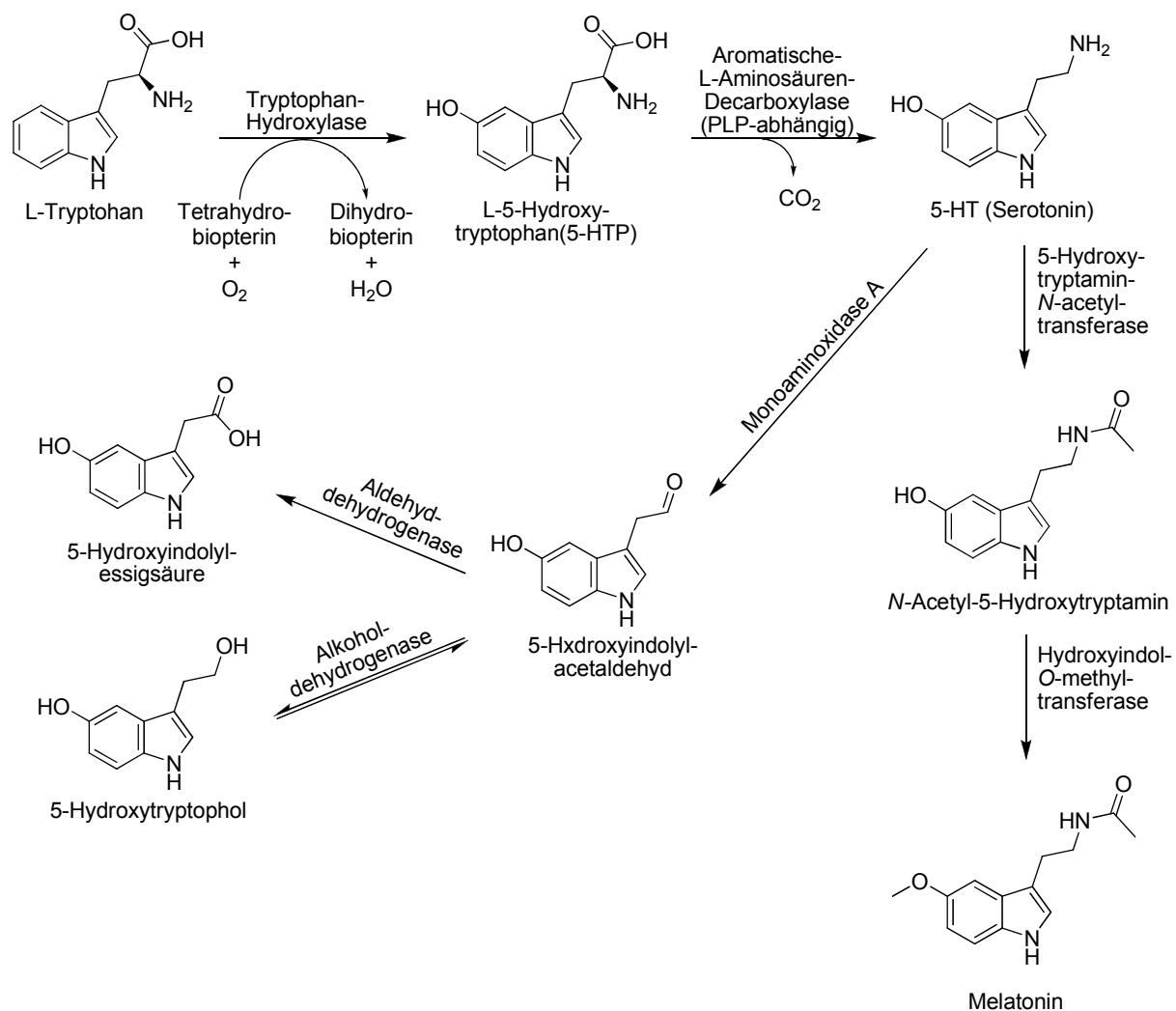


Abb. 1.2: Biosynthese und Biotransformation von Serotonin [8, 9, 10]

1.1.3 Funktionelle Bedeutung von Serotonin

Das biogene Amin Serotonin wirkt sowohl in Vertebraten als auch Invertebraten als Neurohormon, Neurotransmitter und Neuromodulator [11].

Über periphere und zentrale Interaktionen mit anderen Transmittersystemen und auch direkt greift das serotonerge System in lebenswichtige Funktionsprozesse ein. Verbindungen bestehen zum dopaminergen und noradrenergen System, aber auch zu den Hypophysenhormonen.

Peripher wirkt es an der Funktion der Blutplättchen, Mastzellen und enterochromaffinen Zellen mit und spielt eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung, der Kontrolle des Tonus der glatten Darmmuskulatur und bei Vasokonstriktion und Vasodilatation.

Von den Blutzellen enthalten die Thrombozyten eine erhebliche Menge an Serotonin, das durch einen effektiven Transport-Mechanismus im Kapillarbett des Darms aufgenommen wird und von den enterochromaffinen Zellen stammt. Durch Thrombozytenaktivierung wird

Serotonin freigesetzt und fördert Thrombozytenaggregation und Gefäßverengung. Die Effekte von Serotonin auf das Gefäßbett sind komplex. Arterien und Venen bringt es durch direkte Einwirkung auf die glatte Muskulatur zur Konstriktion. Aber Serotonin stimuliert auch das Endothel zur Freisetzung von EDRF und hat deshalb eine - indirekte - vasodilatierende Wirkkomponente. Nach intravenöser Injektion von Serotonin steigt vor allem der pulmonale Blutdruck auf Grund der Vasokonstriktion an.

Skelett- und Herzmuskelatur und andere Gewebe werden von Serotonin kaum direkt beeinflusst.

Im enterischen Nervensystem lassen sich zwei verschiedene serotonerge Pfade differenzieren. Die lokale Freisetzung von Serotonin im enteralen Nervensystem stimuliert entweder intrinsische sensorische Neuronen mit dem Ergebnis einer hauptsächlich 5-HT₄-Rezeptor-vermittelten Steigerung der peristaltischen Reflexe im Magen-Darm-Trakt und der Wasser- und Ionensekretion, oder sie stimuliert extrinsische sensorische Neuronen und sensorische vagale Afferenzen mit dem Ergebnis einer hauptsächlich 5-HT₃-Rezeptor-vermittelten Modulation der viszeralen Sensibilität [8]. Somit spielt Serotonin bei zwei pathogenetischen Schlüsselmechanismen des Reizdarmsyndroms, der Darmmotilität und der viszeralen Hypersensitivität, eine zentrale Rolle [12]. Am Duodenum und Jejunum wird die Darmtätigkeit durch Serotonin erhöht, im Magen und Kolon wird die Motilität eher gehemmt.

Im ZNS stellt Serotonin einen wichtigen Neurotransmitter dar, der in eine Vielzahl von physiologischen Funktionen involviert ist. Hierzu zählen: die Kontrolle des Schlaf-Wach-Zyklus und der Nahrungsaufnahme, Thermoregulation, kardiovaskuläre Regulation, Brechreflex, Einfluss auf Lernprozesse, Sexualverhalten, spinale Regulation motorischer Funktionen, Schmerzperzeption und besonders klinisch relevant: psychische Regulationsvorgänge [13] (Angst, Aggression, Depression).

Fehlsteuerungen biochemischer Vorgänge an den Serotoninrezeptoren führen zu Pathophysiologien wie Migräne, (pulmonale) Hypertonie, Depression, Schizophrenie, Essstörungen, Übelkeit und Erbrechen [14].

1.1 5-HT-Rezeptoren

1.2.1 Entwicklungsgeschichte, Einteilung und Nomenklatur

Die Fähigkeit eines einzelnen Neurotransmitters, eine große Anzahl von Funktionen zu beeinflussen, ist mit der Existenz verschiedener Rezeptorsubtypen verbunden, die an unterschiedliche intrazelluläre Signalwege koppeln.

Vor über 50 Jahren erkannte man erstmals das Vorhandensein von Serotoninrezeptorsubtypen, als *Gaddum* und *Picarelli* (1957) zwei durch Serotonin

ausgelöste physiologische Reaktionen entdeckten, die durch verschiedene Antagonisten blockiert werden konnten [15]. Die von *Gaddum* und *Picarelli* daraus festgelegte Einteilung in „M“-Rezeptoren (d.h. durch Morphin inhibiert) und „D“-Rezeptoren (Dibenzylin-antagonisierbar) wurde später wieder verworfen.

1979 wurden erstmals durch Radioligandbindungsexperimente im frontalen Cortex der Ratte zwei 5-HT-Bindungsstellen mit unterschiedlicher Affinität zu [³H]-5-HT und [³H]-Spiperon nachgewiesen und als 5-HT₁-Rezeptoren und 5-HT₂-Rezeptoren bezeichnet [16, 17].

Durch molekularbiologische und biochemische Methoden wurde in den folgenden Jahren diese pharmakologische Klassifizierung bestätigt und erweitert.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt fordern die modernen Richtlinien für die Nomenklatur von Rezeptoren: Entschlüsselung der Aminosäuresequenz des Rezeptorproteins, Charakterisierung der Liganden-Bindungsaffinität und gesicherte Kenntnisse über die intrazelluläre Signaltransduktionsmechanismen [18]. Auf dieser Grundlage wurde von *Hoyer* et al. 1994 eine neue offizielle Klassifizierung vorgenommen, die Serotoninrezeptoren in 5-HT₁- bis 5-HT₇-Rezeptoren einteilt und zusätzlich noch diverse Subtypen definiert [18, 19]. Diese ist zur Zeit noch aktuell.

Mit Ausnahme des 5-HT₃-Rezeptors, der einen ligandengesteuerten Ionenkanal reguliert, handelt es sich bei allen anderen 5-HT-Rezeptoren um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren [18].

1.2.2 5-HT₁-Rezeptoren

Zur Gruppe der 5-HT₁-Rezeptoren gehören fünf Subtypen, die als 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5-HT_{1D}-, 5-HT_{1E}- und 5-HT_{1F}-Rezeptoren bezeichnet werden und alle auch beim Menschen nachgewiesen sind [20]. 5-HT₁-Rezeptoren koppeln, wenn sie aktiviert sind, an G_{i/o} und hemmen dadurch die Adenylylcyclase oder öffnen K⁺-Kanäle [6]. Von therapeutischem Interesse sind zum Beispiel das als Anxiolytikum seit einiger Zeit im Handel befindliche Buspiron [21] und eine strukturell sehr ähnliche Verbindung – Tandospiron [22, 23], der 5-HT_{1A}-Agonist Urapidil, als Antihypertensivum [24], und die 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Agonisten Sumatriptan und andere Triptane als Migränetherapeutika [25, 26].

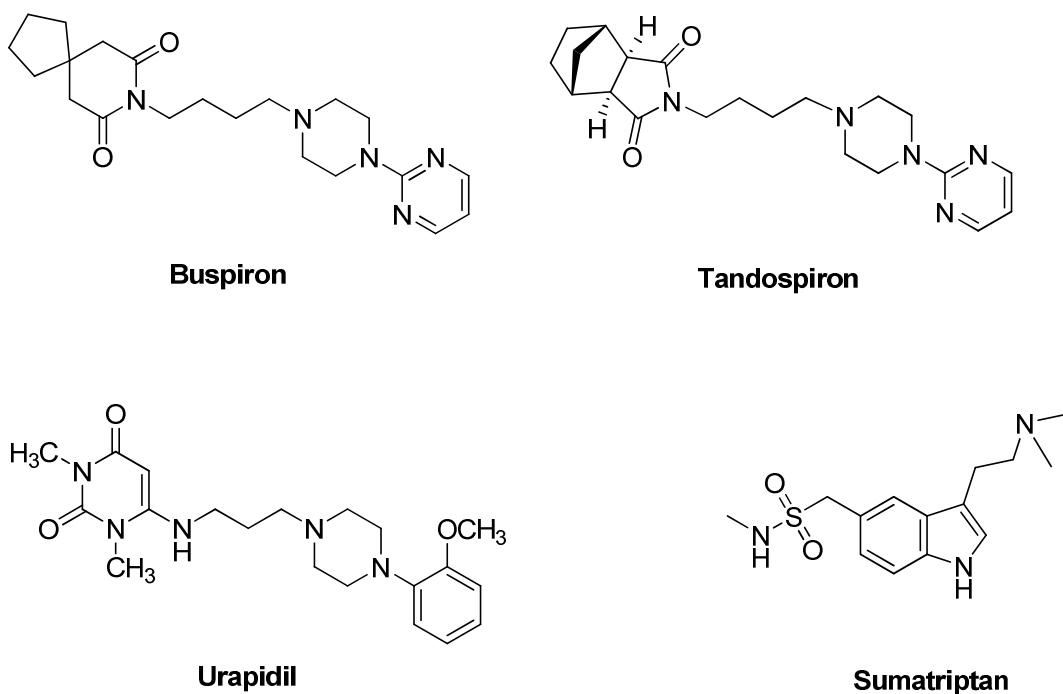
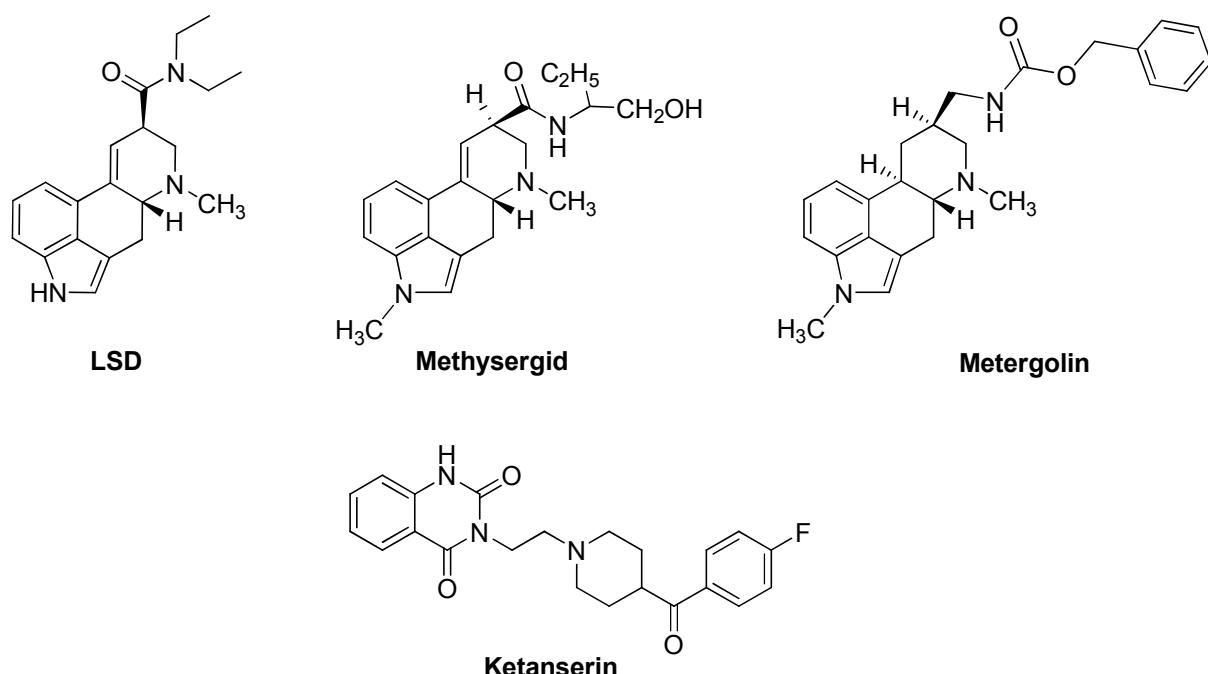


Abb. 1.3: 5-HT₁-Rezeptoragonisten

1.2.3 5-HT₂-Rezeptoren

Innerhalb der Gruppe der 5-HT₂-Rezeptoren sind drei Subtypen, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} (früher 5-HT_{1C}-Rezeptor), aufgrund ihrer sehr ähnlichen Eigenschaften (Primärstruktur, Signaltransduktionsmechanismus, pharmakologische Aktivität) zusammengefasst [18, 20].

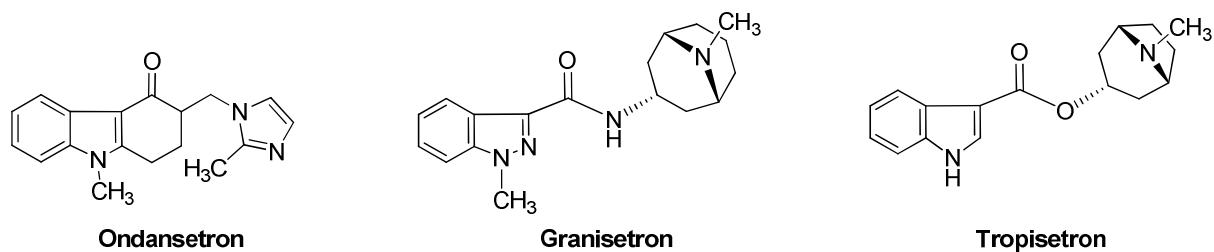
5-HT₂-Rezeptoren koppeln an G_{q/11} und aktivieren dadurch die Phospholipase C (PL-C), welche die hydrolytische Freisetzung der beiden second messenger Inositoltrisphosphat (IP₃) und Diacylglycerol (DAG) aus Phosphoinositiden der Zellmembran bewirkt und damit zu dem Anstieg der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration und zur Kontraktion der glatten Muskulatur führt [27]. 5-HT_{2A}-Rezeptoren bringen so zum Beispiel glatte Muskeln von Blutgefäßen zur Kontraktion. Durch die Stimulation der 5-HT_{2A}-Rezeptoren im Gehirn wirkt Lysergsäurediethylamid (LSD) halluzinogen [28, 29, 30]. Methysergid und Metergolin beugen durch Blockade von 5-HT₂-Rezeptoren Migräneanfällen vor [6]. Der 5-HT_{2A}/α₁-Rezeptorantagonist Ketanserin wirkt antihypertensiv und ist ein essentielles pharmakologisches Werkzeug zur Klassifizierung von peripheren - über eine Erregung von 5-HT_{2A}-Rezeptoren ausgelösten - 5-HT-Effekten, die es mit nanomolarer bis subnanomolarer Aktivität hemmt [31, 32, 33].

Abb. 1.4: 5-HT₂-Rezeptorliganden

1.2.4 5-HT₃-Rezeptoren

Der ionotrope 5-HT₃-Rezeptor setzt sich nach derzeitigem Wissen aus fünf identischen Untereinheiten (5-HT_{3A}) zusammen. Es gibt jedoch erste Hinweise für die Existenz einer weiteren Untereinheit (5-HT_{3B}) [34, 35, 36]. Bei Aktivierung öffnet der 5-HT₃-Rezeptor seinen Ionenkanal für Na⁺ und K⁺ und die Zellmembran wird depolarisiert [6]. 5-HT₃-Rezeptoren sind ausschließlich an peripheren und zentralen Neuronen zu finden [37, 38]. Im ZNS zeigte sich eine erhöhte Dichte der 5-HT₃-Rezeptoren im Hirnstamm, in der Area postrema und im Nucleus tractus solitarii [39,40]. Aktivierung von 5-HT₃-Rezeptoren in der Area postrema und im Nucleus tractus solitarii führt zu Erbrechen. Von therapeutischer Relevanz als Antiemetika sind 5-HT₃-Rezeptorantagonisten: Ondansetron, Granisetron und Tropisetron, die alle als Weiterentwicklungen des Metoclopramid zu betrachten sind [41,42].

Tropisetron und Zuclopentixol haben auch zu 5-HT₄-Rezeptoren eine bemerkenswerte Affinität und spielten bei deren Entdeckung eine wichtige Rolle [43, 44].

Abb.1.5: 5-HT₃-Rezeptorantagonisten mit antiemetischen Eigenschaften

1.2.5 5-ht₅-Rezeptoren

Die Gruppe der 5-ht₅-Rezeptoren umfasst zwei Subtypen (5-ht_{5A} und 5-ht_{5B}). Für Ratte und Maus konnten beide Subtypen kloniert werden, während beim Menschen für das 5-ht_{5B}-Rezeptor-Gen kein funktionelles Protein gefunden werden konnte [20]. Der 5-ht_{5A}-Rezeptor ist in Gliazellen über ein G_{i/o}-Protein negativ an die Adenylylcyclase gekoppelt.

1.2.6 5-HT₆-Rezeptoren

Der 5-HT₆-Rezeptor ist positiv an die Adenylylcyclase gekoppelt. Er konnte 1993 bei der Ratte [45,46] und 1994 beim Menschen identifiziert werden [47]. Subtypen sind bis heute nicht bekannt. Der 5-HT₆-Rezeptor scheint nur zentral vorzukommen [46] und ist im ZNS im Striatum, Nucleus accumbens [48], Cortex und Hippocampus verbreitet [49].

1.2.7 5-HT₇-Rezeptoren

Der positiv, *via* G_S-Protein, an die Adenylylcyclase gekoppelte 5-HT₇-Rezeptor ist bereits für Ratte [50,51], Maus [52], Mensch [53] und Meerschweinchen [54] kloniert worden. Derzeit sind vier Splice-Varianten bekannt: 5-HT_{7(a)} - 5-HT_{7(d)}. Das 5-HT_{7(c)}-Rezeptorprotein ist nur bei der Maus und das 5-HT_{7(d)}-Rezeptorprotein nur beim Menschen vorzufinden [55].

Es wurde nachgewiesen, dass die 5-HT₇-Rezeptoren den zirkadianen Rhythmus [56], die Thermoregulation [57] und in der Cornea des Menschen die Flüssigkeitssekretion [58] beeinflussen. „Knock-out“-Mäuse, denen das 5-HT₇-Rezeptorprotein fehlt, zeigen Defizite im kontextabhängigen Lernen [59]. Dieser Rezeptor wird für die langanhaltende Vasorelaxation durch 5-HT verantwortlich gemacht [60]. Der 5-HT₇-Rezeptor ist sowohl in der Peripherie als auch im ZNS, besonders im Hypothalamus zu finden [61].

1.3 5-HT₄-Rezeptoren

1.3.1 Historisches, Lokalisation, (Patho-)Physiologische Bedeutung

1988 berichteten Dumuis et al. über einen Serotoninrezeptorsubtyp, der sich in das bis dahin gängige Schema der 5-HT₁-, 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren nicht einordnen ließ. Sie nannten den neuen, im neuronalen Gewebe von Mäuseembryonen gefundenen Rezeptor 5-HT₄-Rezeptor [62].

Die Klonierung und die Struktur der ersten zwei Splice-Varianten der 5-HT₄-Rezeptoren der Ratte, r5-HT_{4S} und r5-HT_{4L}, wurden von Gerald [63, 64] beschrieben. Eine dritte, kürzere Isoform wurde später charakterisiert [65] und die offizielle Nomenklatur für diese Rezeptoren ist r5-HT_{4(a)}, r5-HT_{4(b)} und r5-HT_{4(e)}.

Eine ähnliche Diversität der Isoformen wurde auch bei der Maus entdeckt: m5-HT_{4(a)}, m5-HT_{4(b)}, m5-HT_{4(e)} und m5-HT_{4(f)}. [65,66]

1997 gelang die Klonierung der Homologen des Menschen [67, 68, 69]. Seitdem wurden zusätzliche humane Splice-Varianten kloniert: h5-HT_{4(c)}, h5-HT_{4(d)} [70,71], h5-HT_{4(e)} [72], h5-HT_{4(f)} [73], h5-HT_{4(g)}, h5-HT_{4(h)} [73,74], h5-HT_{4(n)} [75]. Die h5-HT_{4(h)}-Form wird durch Insertion von 14 Aminosäuren in die zweite extrazelluläre Schleife des h5-HT_{4(b)}-Rezeptorproteins gebildet. Die anderen Isoformen entstehen durch Veränderungen im Carboxyterminus ab Leu358, einer für die Kopplung mit dem G-Protein entscheidenden Region.

Die h5-HT_{4(a)}-, h5-HT_{4(b)}-, h5-HT_{4(c)}-, h5-HT_{4(e)}-Isoformen sind alle im Atrium, Gehirn und Darm exprimiert, während in der Blase und den Nieren nur die h5-HT_{4(a)}- und h5-HT_{4(b)}-Isoformen anwesend sind [70].

Der 5-HT₄-Rezeptor kommt im zentralen Nervensystem der Ratte und der Maus in zwei anatomischen und funktionellen Systemen vor: im extrapyramidalen motorischen System (Striatum, Globus Pallidus und Substantia nigra) und im mesolimbischen System (Nucleus accumbens und olfaktorisches System) [76, 77]. Im menschlichen zentralen Nervensystem wurde der größte Teil der 5-HT₄-Rezeptoren im Nucleus caudatus, Putamen, Nucleus accumbens und Hippocampus nachgewiesen [78]. Auch im Nucleus lenticularis, Substantia nigra und frontalem Cortex finden sich 5-HT₄-Rezeptoren [79, 80]. In der aktuellen Literatur wird eine Vielzahl möglicher physiologischer und pathophysiologischer Bedeutungen des 5-HT₄-Rezeptors diskutiert, wie zum Beispiel der Einfluss von 5-HT₄-Rezeptorliganden auf Gedächtnisleistungen oder die Beteiligung der 5-HT₄-Rezeptoren an der Entstehung des Morbus Alzheimer [81].

Die 5-HT₄-Rezeptoren sind auch in der Peripherie anwesend [82, 83, 84]. 5-HT₄-Rezeptoren kommen als Heterorezeptoren auf cholinergen Neuronen des Gastrointestinaltraktes vor [85, 86]. Die Aktivierung des 5-HT₄-Rezeptors führt zur vermehrten Freisetzung von Acetylcholin, was im Darm zu einer vermehrten Peristaltik und zu einem prokinetischen Effekt führt. Dies hat die Entwicklung zahlreicher Prokinetika stimuliert. Sowohl 5-HT₄-Rezeptoragonisten als auch -antagonisten werden hinsichtlich einer therapeutischen Verwendung beim Reizdarmsyndrom (IBS) und bei Refluxösophagitis (GERD) entwickelt.

Eventuell könnten die 5-HT₄-Rezeptorantagonisten auch als Antiemetika genutzt werden, da es Anzeichen für eine Involvierung von 5-HT₄-Rezeptoren bei der Zytostatika-induzierten Emesis gibt [87].

5-HT₄-Rezeptoren kommen auch im Musculus detrusor (Blase) von Affe und Mensch vor [88]. Die Beeinflussung von 5-HT₄-Rezeptoren an der Blase könnte zur Behandlung von Miktionssstörungen eingesetzt werden.

5-HT₄-Rezeptoren finden sich auch im Atrium und Ventrikel des Herzens von Schwein und Mensch [89, 90]. Am Herzen bewirkt die Stimulation von 5-HT₄-Rezeptoren Tachykardie,

positive Inotropie und löst zudem Arrhythmien aus [91]. Hier wird der Einsatz von 5-HT₄-Rezeptorantagonisten als Antiarrhythmika diskutiert.

5-HT₄-Rezeptoren wurden in der Nebenniere von Frosch und Mensch nachgewiesen. Serotonin stimuliert über die 5-HT₄-Rezeptoren die Sekretion von Nebennierenhormonen [92].

1.3.2 Signaltransduktion

Der Angriff eines Agonisten an die Bindungsstelle des 5-HT₄-Rezeptors führt zu einer Konformationsänderung des Proteins und zur Aktivierung eines G_s-Proteins (stimulierend) an der intrazellulären Seite der Membran. Dadurch kommt es zum Austausch von GDP gegen GTP. Die aktive Untereinheit α^* des G-Proteins dissoziiert von den beiden anderen Untereinheiten $\beta\gamma$ und lagert sich in der Membran mit einer Adenylylcyclase zusammen, was diese aktiviert. Sie katalysiert unter Abspaltung von Diphosphat die Umwandlung von ATP zu cAMP, das als Second messenger im Stoffwechsel eingreift.

cAMP aktiviert die Protein-Kinase A (PKA), die bestimmte Proteine der Zelle phosphoryliert, und inhibiert die spannungsabhängigen Kaliumkanäle. Die resultierende Depolarisation führt zu Ca²⁺-Einstrom, was die Freisetzung der Neurotransmitter bewirkt. Sowohl an cholinergen Neuronen im ZNS als auch im Plexus myentericus führt die Aktivierung des 5-HT₄-Rezeptors zur vermehrten Freisetzung von Acetylcholin [81].

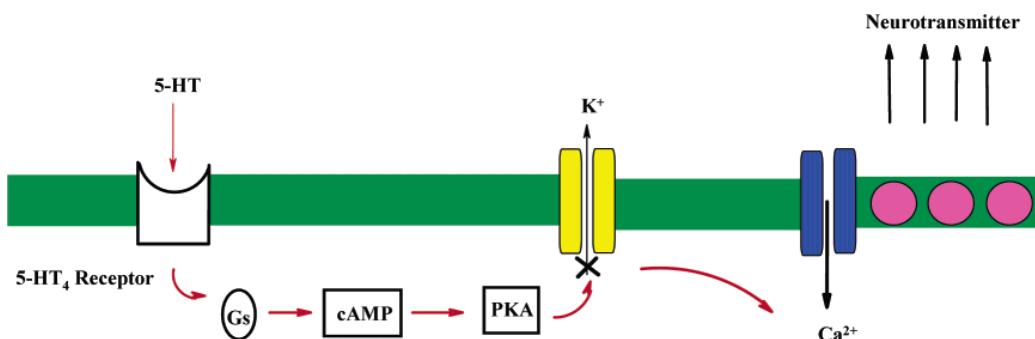


Abb. 1.6: Signaltransduktion von 5-HT₄-Rezeptoren [81]

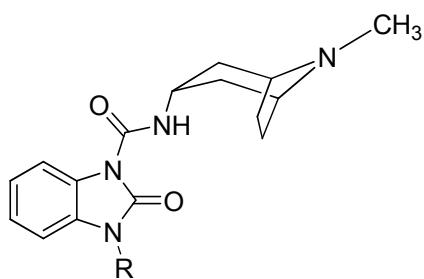
1.3.3 Der 5-HT₄-Rezeptor und seine wichtigsten Liganden

Die aktuell bekannten 5-HT₄-Rezeptorliganden gehören zu den folgenden Substanzklassen: Benzimidazolone, Benzamide, Benzoësäureester, Aryl-Ketone, Indol-3-ylcarbonsäureester und -amide und Serotonin-Derivate.

1.3.3.1 Benzimidazolon-Derivate

Anfänglich waren die Benzimidazolon-Derivate mit einer Ester- oder Amid-Gruppe [Abb. 1.7]

als potente 5-HT₃-Rezeptorantagonisten beschrieben [93]. Die Potenz und das pharmakologische Profil der Benzimidazolon-Derivate sind abhängig von der N-Substitution des Benzimidazolrings. Die Untersuchungen an Coliculi Neuronen der Maus (neuronale Gewebe von Mäuseembryos) zeigten, dass **BIMU 1** und **BIMU 8** (mit EC₅₀ = 360 bzw. 72 nM) auch potente 5-HT₄-Rezeptoragonisten sind, während das NH-Derivat, **DAU 6215**, inaktiv ist. Diese pharmakologischen Eigenschaften wurden auch durch die Ergebnisse der *in vitro*-Experimente am Rattenösophagus bestätigt: **BIMU 1** und **BIMU 8** haben fast die gleiche Potenz (pEC₅₀ = 8 bzw. 7,9) wie Serotonin (pEC₅₀ = 8,2) aber kleinere intrinsische Aktivitäten als Serotonin, während **DAU 6215** ein kompetitiver Antagonist ist (pA₂ = 6,9 – 7,2) [94].



R	Derivat
CH ₂ CH ₃	BIMU 1
CH(CH ₃) ₂	BIMU 8
H	DAU 6215

Abb. 1.7: 2-Benzimidazolon-Derivate als Agonisten und Antagonisten

1.3.3.2 Benzamid-Derivate

Die Leitstruktur dieser Substanzklasse ist **Metoclopramid**, das Affinität zu Dopaminrezeptoren der D₂-Familie sowie zu 5-HT₃- und 5-HT₄-Rezeptoren besitzt. Veränderungen der Seitenkette des Metoclopramids, wie z.B. die Einführung eines Piperidingerüstes oder der Chinolizidin-, Tropan-, Chinuclidin-Gruppen führten zu **Cleboprid** und **Cisaprid** oder zu rigidisierten Verbindungen wie **BRL 20627**, **BRL 24682**, **Renzaprid** und **Zacoprid**.

Cleboprid ist als ein potentes gastrokinetisches Derivat am Meerschweinchen-Ileum und als ein sehr potenter D₂-Rezeptorantagonist beschrieben [95].

Cisaprid, **Renzaprid** und **Zacoprid** sind potente 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, die an embryonale Mäuseneuronen als volle Agonisten mit gleichen oder kleineren pEC₅₀-Werten wie Serotonin (7,14, 6,90 und 5,95) beschrieben sind [96], während sie im Meerschweichenhypocampus als partielle 5-HT₄-Rezeptoragonisten fungieren [97].

Die Selektivität der Benzamide für 5-HT₄- versus 5-HT₃-Rezeptoren wurde von *Flynn* et al. [98] durch die Einführung eines Pyrrolizidinrings verbessert, wie zum Beispiel bei dem 5-HT₄-Rezeptoragonist **SC-53116**, der mit einem EC₅₀-Wert von 23,7 nM am Rattenösophagus potenter als **Cisaprid**, **Renzaprid**, **(S)-, (R)-Zacoprid** und **BIMU 8** (EC₅₀ = 55, 44, 173, 505

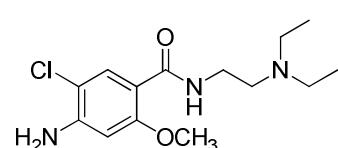
bzw. 40,3 nM) ist. **SC-53116** hat eine mäßige Affinität für 5-HT₃-Rezeptoren und keine für Dopaminrezeptoren und Adrenozeptoren.

Die Verkürzung der Amino-Kette führte zu **SC-52246**, ein potenter 5-HT₃-Rezeptorantagonist mit sehr schwacher Affinität für 5-HT₄-Rezeptoren.

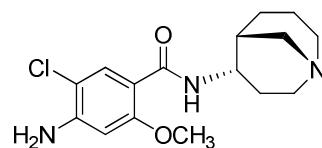
Kleine Veränderungen am Benzamidring führten zu einer dramatischen Änderung des pharmakologischen Profils, denn **SC-53606** ist ein relativ selektiv potenter 5-HT₄-Rezeptorantagonist [99].

Eine essentielle strukturelle Veränderung an **SC-53116** ist die Substitution des klassischen 4-Amino-5-chlor-2-methoxybenzoësäurerings durch den 4-Amino-2,3-dihydro-2-methylbenzo[b]-furan-7-benzoësäurering. Dadurch entstanden sehr potente 5-HT₄-Rezeptoragonisten wie zum Beispiel das achirale Benzamid **SK-951**, das einen EC₅₀-Wert von 14 nM an verschiedenen *in vitro*- und *in vivo*-Testmodellen besitzt [100, 101], und **Prucaloprid**, das besonders selektiv für die humanen 5-HT_{4(a)}- und 5-HT_{4(b)}-Rezeptoren und für 5-HT₄-Rezeptoren an verschiedenen *in vitro*-Testmodellen (pEC₅₀ = 7,50) ist [102].

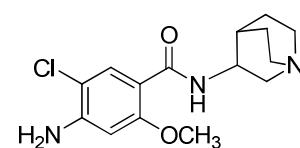
Mosaprid, ein Benzylmorpholin-Derivat, wurde als Gastrokinetikum mit einer hohen Affinität (EC₅₀ = 84 nM) an 5-HT₄-Rezeptoren des Meerschweinchen Ileums beschrieben [103].



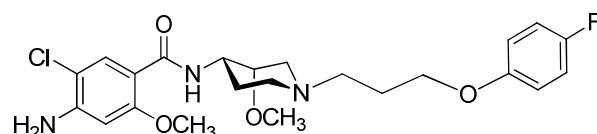
Metoclopramide



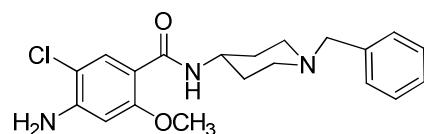
Renzaprid



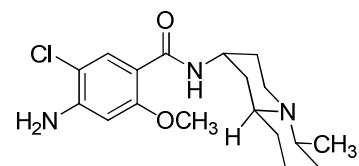
Zacoprid



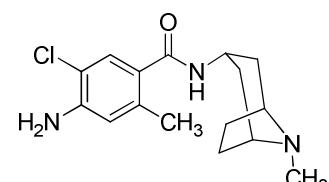
Cisaprid



Cleboprid



BRL 20627



BRL 24682

Abb. 1.8: Gastrokinetische Benzamide der ersten Generation

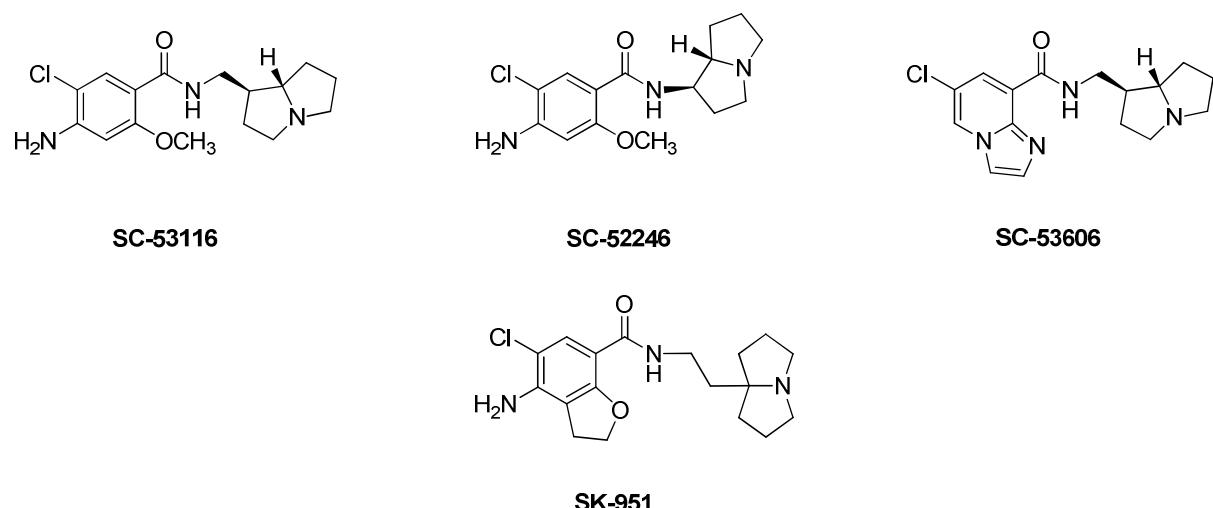


Abb. 1.9: Benzamid-Derivate der zweiten Generation

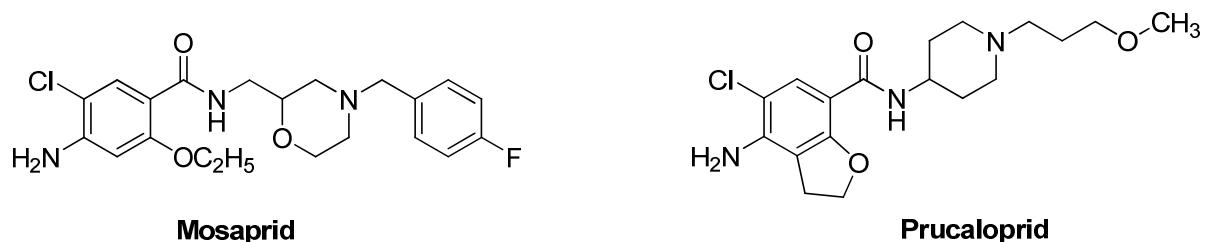


Abb. 1.10: Benzamid-Derivate mit voluminösen Substituenten am basischen Stickstoff als 5-HT₄-Agonisten

1.3.3.3 Benzoesäureester-Derivate

Der potente 5-HT₃-Rezeptorantagonist **ICS 205-930** zeigte außerdem eine mäßige antagonistische Wirkung am 5-HT₄-Rezeptor von embryonalen Mäuseneuronen [96]. Dadurch hat das Interesse an dieser Substanzklasse für die Charakterisierung der 5-HT₄-Rezeptoren zugenommen.

Bemerkenswerterweise führte der Austausch der Amidbindung von Metoclopramid durch eine Estergruppe nicht nur zu einem Verlust der agonistischen Wirkqualität, sondern auch zu einer etwa hundertfachen Steigerung der Affinität zu 5-HT₄-Rezeptoren.

Mit der von *Buchheit* et al. synthetisierten Substanz **SDZ 205-557**, ein Metoclopramid-analoger Ester, entstand der erste potente Antagonist dieser Substanzklasse [104]. Die Untersuchungen am Meerschweinchen-Ileum zeigten eine drastische Affinitätssteigerung dieses Derivats für die 5-HT₄-Rezeptoren ($pA_2 = 7,4$) [105].

Wird die Diethylaminogruppe durch einen Piperidinring ersetzt, wird der Benzoësäureester **ML 10302**, ein partieller 5-HT₄-Rezeptoragonist, erhalten. Dieser hat eine etwa zehnfach höhere Affinität zu 5-HT₄-Rezeptoren als **SDZ 205-557** und ist ein tausendfach potenterer 5-HT₄-Rezeptoragonist als Metoclopramid [106]. **ML 10302** hat die gleiche Potenz wie

Serotonin am Meerschweinchen-Ileum ($EC_{50} = 4$ nM (80%)) und am Rattenösophagus ($EC_{50} = 2,3$ nM (80%)) [107]. Die Kettenverlängerung der Ethylseitenkette um eine CH_2 -Einheit führte zu einem potenteren 5-HT₄-Rezeptorantagonist, **RS 23597** [108].

Die Methylierungen des Piperidinrings bewirkten einen Verlust der agonistischen Wirkqualität. Das 3,5-Dimethyl-derivat, **cis-ML 10375**, ist als ein potenter 5-HT₄-Rezeptorantagonist am Rattenösophagus beschrieben [109].

Durch Ersetzen der Ester-Gruppe mit einem 1,2,4-Oxadiazolring wurde der 5-HT₄-Rezeptoragonist **YM-53389** synthetisiert. Dieses Derivat besitzt hohe Selektivität für die 5-HT₄-Rezeptoren und die gleiche Potenz wie Cisaprid [110].

Eine sehr wichtige Serie dieser Substanzklasse wurde durch Anellierung eines Dioxanringes an den Benzolrest der Benzoësäure und durch Kopplung mit (1-Butyl-4-piperidinyl)methylamin hergestellt. Das Benzodioxan-Derivat **SB 204070** war der potenteste und selektivste 5-HT₄-Rezeptorantagonist am Meerschweinchen ($pK_B = 10,4$). Das entsprechende Amid-Derivat **SB 205800** war schwächer, aber hatte trotzdem eine nanomolare Aktivität ($pK_B = 9$) [111].

Das Iod-Derivat **SB 207710** ist als Radioligand mit hoher Affinität für die 5-HT₄-Rezeptoren beschrieben [112].

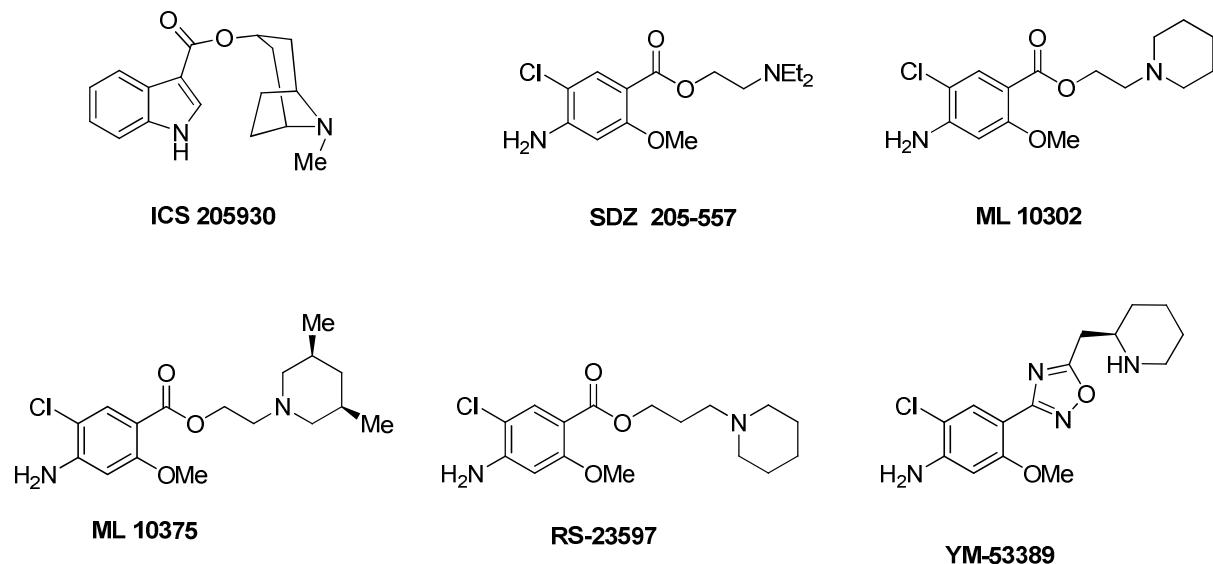


Abb. 1.11: Benzoësäureester-Derivate als selektive 5-HT₄-Rezeptoragonisten und -antagonisten

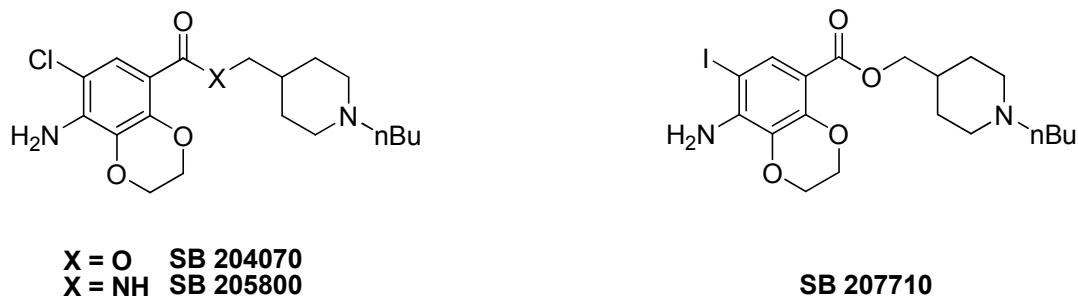


Abb. 1.12: Benzoesäureester-Derivate als selektive und potente 5-HT₄-Rezeptorantagonisten

1.3.3.4 Aromatische Ketonderivate

RS 17017, das analoge Keton des 5-HT₄-Rezeptorantagonisten **RS-23597**, ist ein partieller 5-HT₄-Rezeptoragonist am Rattenösophagus ($pEC_{50} = 7,4$) [113].

Eine Steigerung der Potenz gelang durch die Einführung des basischen 4-Piperidinylmethylrestes wie in der Verbindung **GR113808**. Die Kopplung eines n-Butyl-Restes bzw. $CH_3SO_2NH(CH_2)_2$ -Restes am Piperidin-Stickstoff führte zu **RS 67333** bzw. **RS 67506**, zwei hoch selektive, partielle 5-HT₄-Rezeptoragonisten am Rattenösophagus ($pEC_{50} = 8,4$ bzw. 8,6) [114].

Die Modifizierung der *o*-Methoxy-Gruppe der 5-HT₄-Rezeptoragonisten **RS 17017** und **RS 67506** durch die Substitution mit der 3,5-Dimethoxybenzyl-Gruppe brachte zwar den Verlust der 5-HT₄-agonistischen Aktivität, aber **RS 67532** und **RS 39604** erwiesen sich als hochpotente 5-HT₄-Rezeptorantagonisten im Rattenösophagus-Testmodell ($pK_i = 8,5$ und $pK_i = 9,2$) [114].

Die Einführung der Benzodioxan-Gruppe lieferte neue Antagonisten wie zum Beispiel **RS 100302** und **RS 100235** [115].

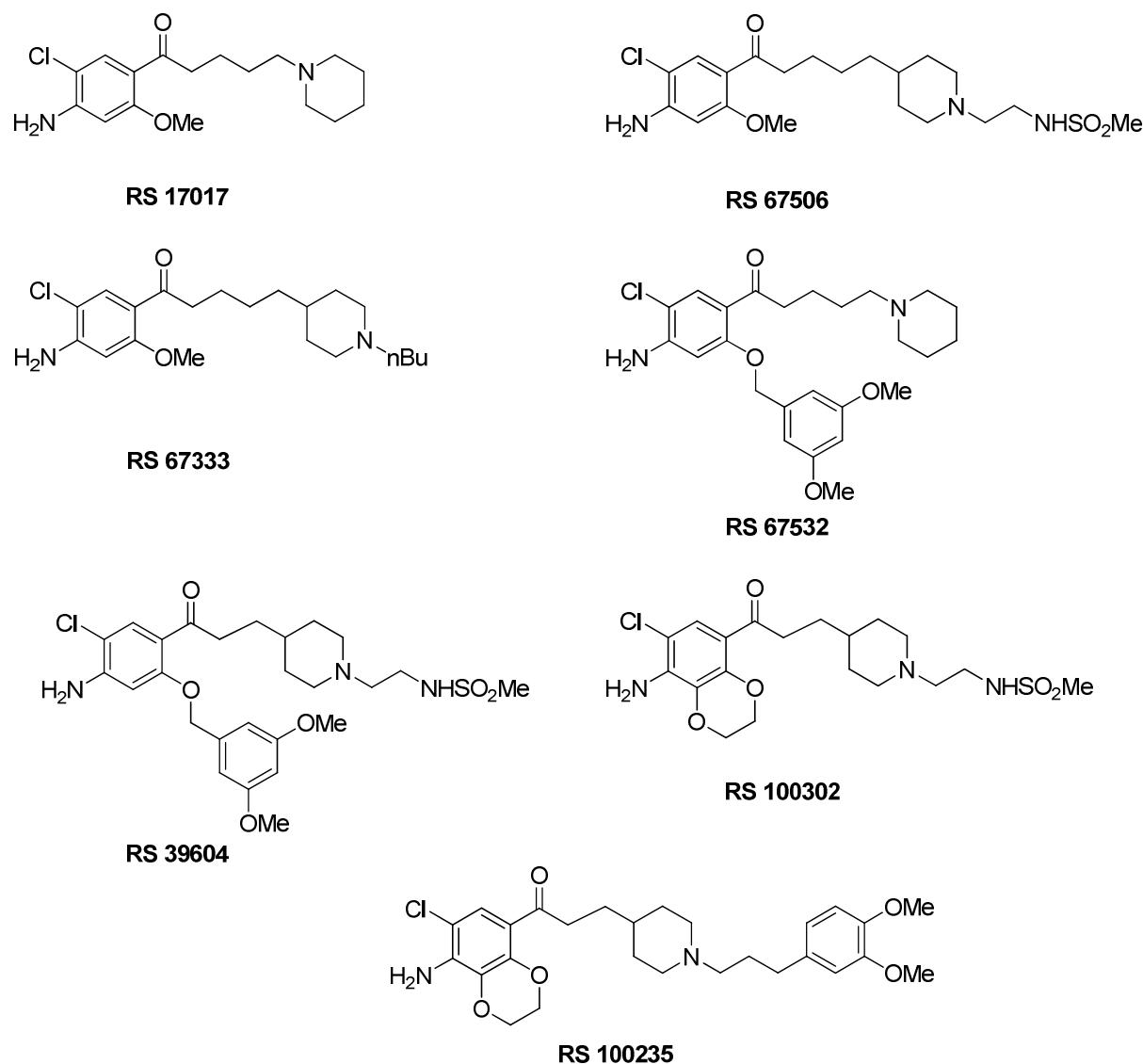


Abb. 1.13: Aromatische Ketonderivate als 5-HT₄-Rezeptoragonisten und -antagonisten

1.3.3.5 Indol-3-ylcarbonsäureester- und -amid-Derivate

Die Leitstruktur dieser Substanzklasse war der potente 5-HT₃-Rezeptorantagonist **Tropisetron**, der auch eine antagonistische Aktivität am 5-HT₄-Rezeptoren besitzt.

Durch Ersetzen der Tropan-Gruppe mit einer Ethylamid-Gruppe wurde ein potenter 5-HT₄-Rezeptorantagonist, **SB 203186**, synthetisiert [116].

Mit der Synthese des Derivats **GR 113808**, bei dem die 4-Piperidinylmethyl-Gruppe zum ersten Mal eingeführt wurde, gelang ein bedeutender Fortschritt bei der Entwicklung von 5-HT₄-Rezeptorliganden. **GR 113808** besitzt subnanomolare Affinität und sehr hohe Selektivität für 5-HT₄-Rezeptoren [117].

Diese Verbindung diente als pharmakologisches Werkzeug zur Bestimmung der Lokalisierung der 5-HT₄-Rezeptoren in verschiedenen Geweben. Damit konnten auch neue

Erkenntnisse über Struktur-Wirkungsbeziehungen zwischen 5-HT₄-Rezeptoren und deren Liganden gewonnen werden [118].

Das Derivat **GR 124487**, dessen Indol-Grundkörper mehrfach substituiert ist, ist als noch potenterer 5-HT₄-Rezeptorantagonist beschrieben [81].

Andere Derivate aus dieser Substanzklasse, **SB 204139**, **SB 207058** und **SB 207266** (**Piboserod**), sind auch als 5-HT₄-Rezeptorantagonist beschrieben, wobei **SB 207058** die höchste Potenz an 5-HT₄-Rezeptoren des Meerschweinchen-Ileums ($pIC_{50} = 10,6$) bewies. [119, 120]

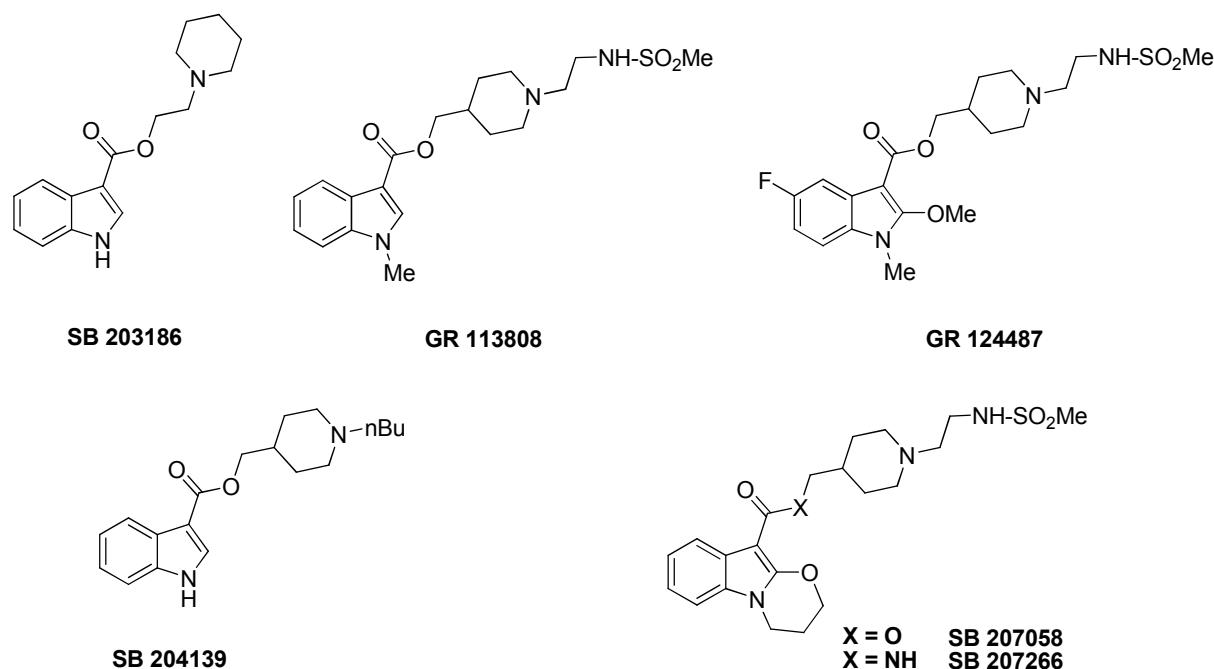


Abb. 1.14: Indol-3-ylcarbonsäureester- und –amid-Derivate als 5-HT₄-Rezeptorantagonisten

1.3.3.6 Serotonin-Derivate

Serotonin ist ein potenter 5-HT₄-Rezeptoragonist in verschiedenen biologischen Testmodellen und stellt ein adäquates Strukturmodell für die Synthese neuer 5-HT₄-Rezeptorliganden dar.

Neben Serotonin wurde 5-Methoxytryptamin als Agonist des 5-HT₄-, nicht jedoch des 5-HT₃-Rezeptors erkannt, was 5-Methoxytryptamin zu einem wichtigen Werkzeug pharmakologischer Forschung werden ließ [106].

Tegaserod, ein Indolcarbazimidamid-Derivat, ist ein mäßiger partieller 5-HT₄-Agonist [89]. Die Anwesenheit der Methoxy-Gruppe ist eine auffallende strukturelle Parallele zu **5-Methoxytryptamin**.

Carbazimidamid-Derivat **I** ist der potenteste volle 5-HT₄-Rezeptoragonist. Die Einführung eines kleinen Substituenten an dem aromatischen Ring dieses Derivats, zum Beispiel eine

Methyl- oder Ethyl-Gruppe, führte zum Verlust der intrinsischen Aktivität, wie beim Derivat **II**, ein kompetitiver und selektiver 5-HT₄-Rezeptorantagonist am Meerschweinchen-Ileum ($pA_2 = 8,4$) [121].

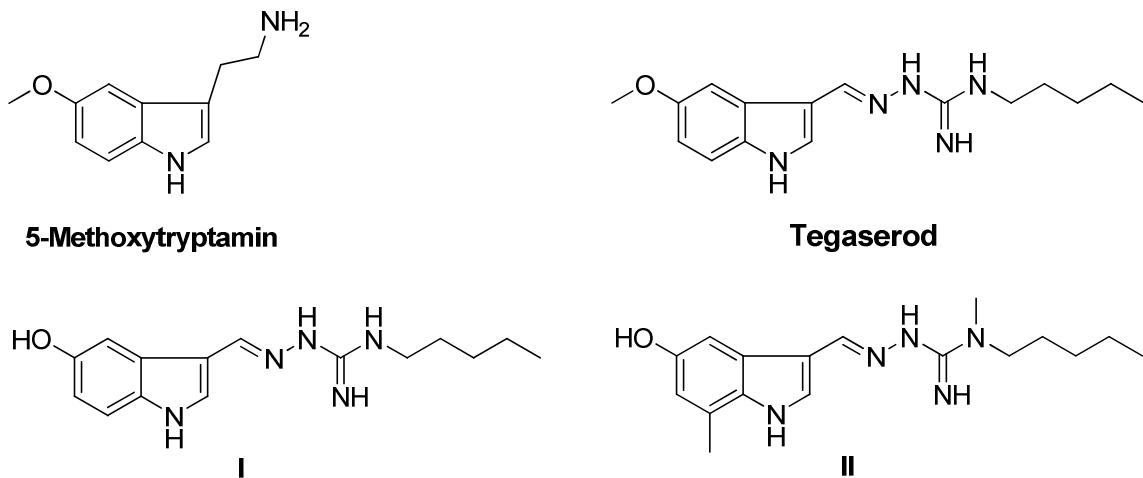


Abb. 1.15: Serotonin-Derivate als 5-HT₄-Rezeptoragonisten und -antagonisten

1.4 Zielsetzung

Neben dem seit langem genutzten prokinetischen Effekt der 5-HT₄-Rezeptoragonisten kommen 5-HT₄-Rezeptorliganden auch für die Therapie anderer Erkrankungen in Frage. Neue Entwicklungen sind insbesondere auf dem Gebiet selektiver 5-HT₄-Rezeptorliganden für die Modulation der dopaminergen und cholinergen Neurotransmission im ZNS, Morbus Alzheimer, Blasenfunktionsstörungen, Schlaganfallprophylaxe zu erwarten.

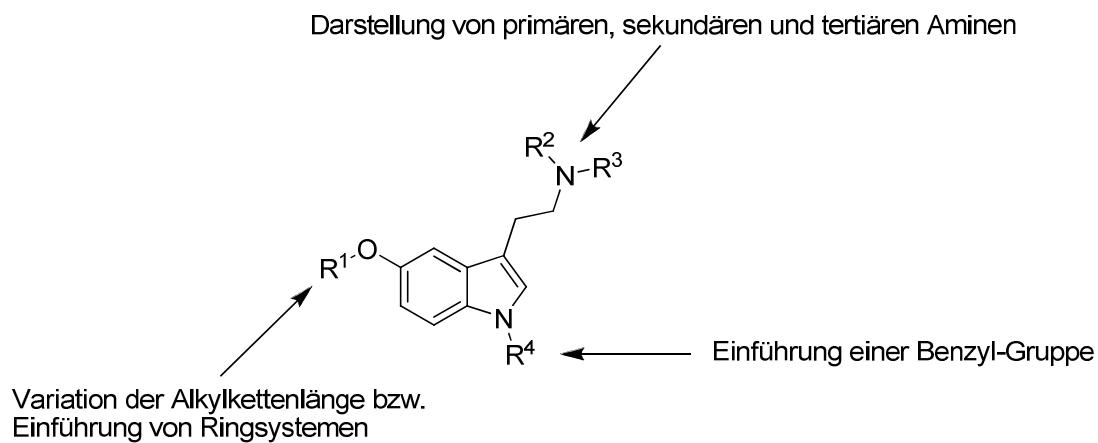
Voll- und Partialagonisten und Antagonisten des 5-HT₄-Rezeptors sind in der Lage, das Rezeptorprotein zu stimulieren bzw. zu inhibieren und stellen somit wertvolle pharmakologische Werkzeuge dar. Sie dienen in der Grundlagenforschung als Modellsubstanzen zur Aufklärung und Untersuchung physiologischer und pathophysiologischer Prozesse. Ein entscheidender Punkt für den Wert solcher Substanzen liegt in der Selektivität gegenüber anderen Serotoninrezeptorsubtypen.

5-Methoxytryptamin wurde zu einer wichtigen Leitstruktur pharmakologischer Forschung, da es agonistische Wirkung am 5-HT₄-, nicht jedoch am 5-HT₃-Rezeptor zeigt.

Bemerkenswerterweise führen bei der Synthese der 5-HT₄-Rezeptorliganden minimale chemische Variationen der Struktur zu dramatischen Änderungen der pharmakologischen Eigenschaften.

In dieser Arbeit wurde die Leitverbindung 5-Methoxytryptamin durch Einführung verschiedener Substituenten in die Position 3 und 5 des Indolrings sowie an den Indolstickstoff variiert. Dadurch sollten neue 5-HT₄-Agonisten/Antagonisten mit hoher

intrinsischer Aktivität und Affinität zum Rezeptorprotein sowie einer hohen Selektivität gegenüber anderen Rezeptorsubtypen gewonnen werden.



Sämtliche Verbindungen sollten auf ihre Affinität zu 5-HT₄-Rezeptoren untersucht und als Agonist oder Antagonist charakterisiert werden. Für *in-vitro*-Untersuchungen an isolierten Organen ist die Tunica muscularis mucosae des Ösophagus der Ratte geeignet. Weiterhin sollten die potentesten Derivate auf ihre Selektivität innerhalb der Familie der 5-HT-Rezeptoren sowie gegenüber anderen Neurotransmitter-Rezeptoren untersucht werden.

2 Chemische Synthese

2.1 Aufgabenstellung

Ziel des chemischen Teils dieser Arbeit war die Synthese neuer 5-HT₄-Liganden. Als Leitstruktur diente 5-Methoxytryptamin, welches sich durch seine Selektivität und Aktivität am 5-HT₄-Rezeptor auszeichnet (Abb. 2.1).

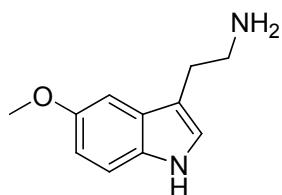


Abb. 2.1: Leitstruktur 5-Methoxytryptamin

Ausgehend von 5-Methoxytryptamin wurden verschiedene Substituenten in die Position 3 und 5 des Indolrings sowie an den Indol-Stickstoff eingeführt, mit dem Ziel neue 5-HT₄-Agonisten/Antagonisten mit hoher Wirkstärke, hoher intrinsischer Aktivität am Rezeptorprotein und einer hohen Selektivität gegenüber anderen Rezeptorsubtypen zu erhalten.

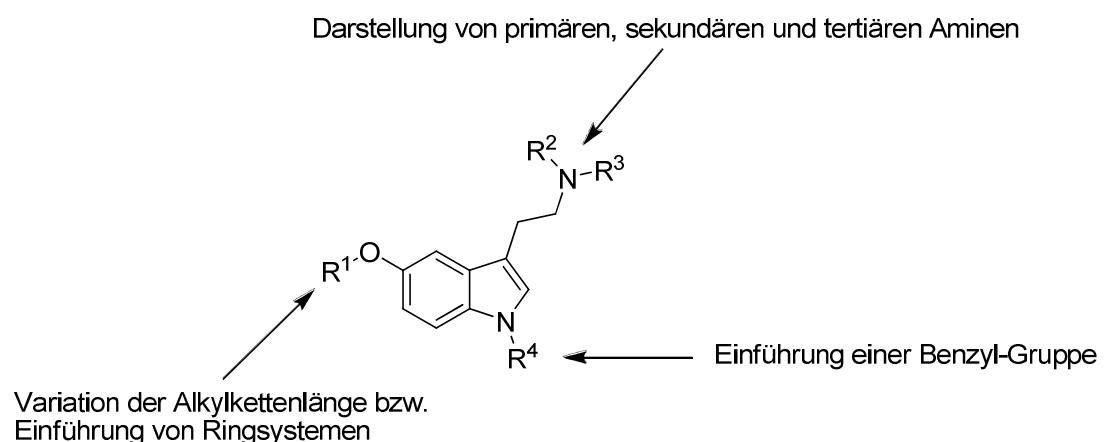


Abb. 2.2: Neue Verbindungen aus der Klasse der 5-HT₄-Liganden

Die Einflüsse dieser Substituenten auf die Rezeptorbindung werden durch *in-vitro* - Tests an isolierten Organen untersucht.

Die Synthese der N^a -substituierten 5-Methoxytryptamine erfolgte entweder über eine Cyclisierung zu 5-Methoxytryptamin nach *Revial* et al. [122] oder ausgehend von kommerziell erhältlichem 5-Methoxy-1H-indol und anschließender Einführung der Seitenkette in die Position 3 des Indolrings.

Die anderen Tryptamin-Derivate wurden ausgehend von 5-Hydroxy-1*H*-indol bzw. 5-Benzylxy-1*H*-indol über mehrere Syntheseschritte dargestellt.

2.2 Darstellung der 5-Methoxytryptamin-Derivate durch Cyclisierung nach *Revial et al.* [122]

N^a-substituierte 5-Methoxytryptamine können durch Cyclisierung von 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on mit Benzylamin und Maleinsäureanhydrid und anschließender Aromatisierung des Ringsystems dargestellt werden [122].

2.2.1 Imin-Bildung

Die Cyclisierung beginnt mit der Bildung eines Imins aus einer Carbonylverbindung und einem Amin (s. Abb. 2.3).

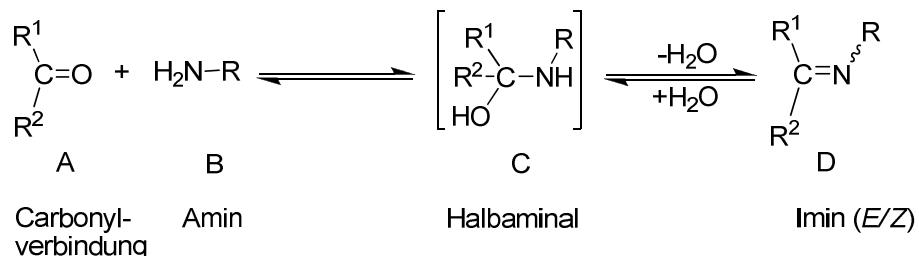
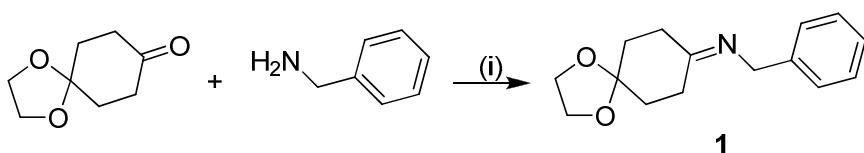


Abb. 2.3: Reaktionsmechanismus der Imin-Bildung nach Abdel-Magid [123] und Heim [124]

Die Carbonylverbindung **A** reagiert mit dem primären Amin **B** über eine nucleophile Addition zu dem Halbaminal **C**, das unter Dehydratisierung zum Imin **D** zerfällt [123, 124].

Damit die Imin-Bildung auf die angegebene Weise überhaupt stattfindet, muss ein saurer Katalysator hinzugesetzt werden. Das frei werdende Wasser muss kontinuierlich azeotrop abdestilliert werden, damit die Reaktion vollständig ist [125].

Für die Darstellung des Imins werden in der Literatur verschiedene Lewis-Säure-Katalysatoren in unterschiedlichen Lösungsmitteln (TiCl_4 in Benzol oder Dichlormethan [126], TiCl_4 in Diethylether [127], ZnCl_2 in Benzol oder Toluol [128, 129, 130]) oder Dehydratisierungsmittel (Molekularsieb [131], TiCl_4 [126, 127], SiEt_4 [132]) oder das Erhitzen in einer Rückflussapparatur mit Wasserabscheider [126, 127, 128, 129, 130] angegeben. Als geeigneter Kondensations-Katalysator bewährte sich *p*-Toluolsulfonsäure. Bei der Wasser-Eliminierung stellte sich jedoch die Verwendung von Molekularsieb als Dehydratisierungsmittel als vorteilhaft heraus [133].



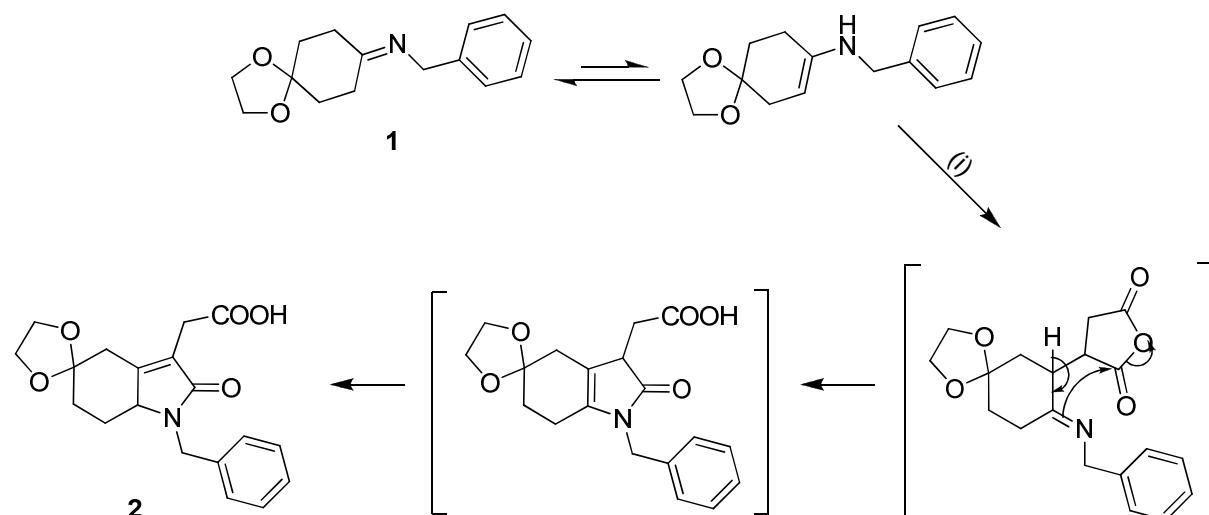
(i) CH_3CN , Kat. $p\text{-TsOH}$, Molekularsieb 3 Å, RT

Abb. 2.4: Darstellung des Imins **1** aus 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on und Benzylamin [122]

Die Methode der Wahl für die Darstellung von Imin **1** war daher die Reaktion von kommerziell erhältlichem 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on und Benzylamin in Acetonitril zusammen mit einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure. Für die Entfernung des resultierenden Wassers wurde Molekularsieb 3 Å verwendet. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt [133].

2.2.2 Michael-Addition des Imins mit Maleinsäureanhydrid

Das erhaltene Imin **1** reagiert *via* seines sekundären Enamin-Tautomers weiter mit Maleinsäureanhydrid in einer Michael-Addition (s. Abb. 2.5) [122, 134].



(i) Maleinsäureanhydrid

Abb. 2.5: Die Michael-Addition des Enamin-Tautomers des Imins **1** mit Maleinsäureanhydrid [122, 134]

Nach der Cyclisierung wird an Position 3 des Indolrings eine $-\text{CH}_2\text{COOH}$ -Gruppe gebildet. Das Imin **1** wurde in wasserfreiem THF gelöst und unter Eiskühlung mit Maleinsäureanhydrid in THF tropfenweise versetzt. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde im Eisbad gerührt, zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur abgekühlt. Das ausgefallene Produkt **2** wurde in guter Ausbeute (86%) erhalten.

2.2.3 Veresterung der Carbonsäuregruppe

Die entstandene Carbonsäuregruppe wird mit Orthoameisensäuretrimethylester **A** verestert. Der Mechanismus der Veresterung ist in Abb. 2.6 dargestellt.

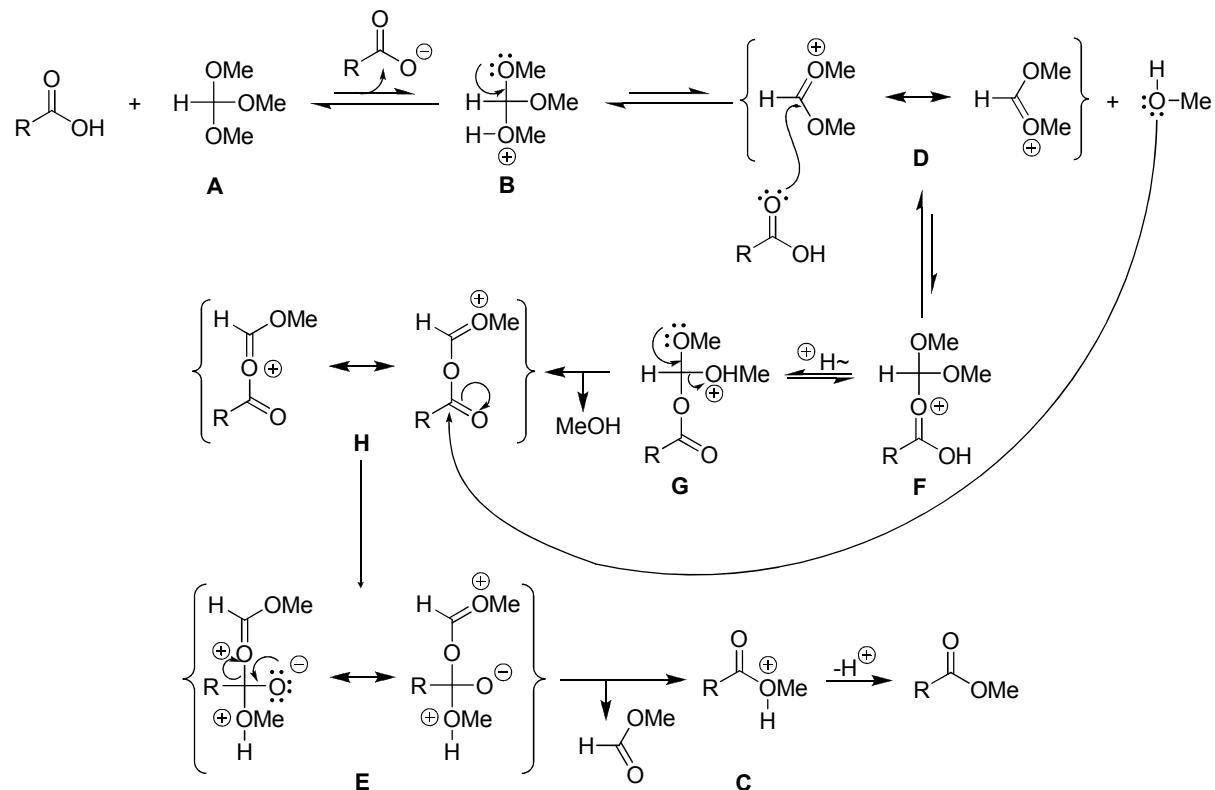


Abb. 2.6: Veresterung einer Carbonsäure mit Orthoameisensäuretrimethylester [125]

Der Ameisensäureorthoester bildet im Sauren ein Carboxonium-Ion, das ein *O*-Nucleophil aufnehmen kann. Ein 1:1-Gemisch aus Carboxylverbindung und Orthoester wird in dem Alkohol, von dem sich der Orthoester ableitet, umgesetzt (Methanol). Als sauren Katalysator wird eine Mineralsäure (HCl, H₂SO₄) oder eine Sulfonsäure (*p*-Toluolsulfonsäure, Camphersulfonsäure) verwendet. Es bildet sich das Carboxonium-Ion **F**. Von dem Carboxonium-Ion **F** führen zwei weitere Schritte zu dem Carboxonium-Ion **H**, das eine aktivierte Carbonsäure darstellt. Das Carboxonium-Ion **H** ist ein Acylierungsmittel, das das stöchiometrische Begleitprodukt der Zwischenstufe **D**, Methanol, zum Carbonsäuremethylester acyliert [125].

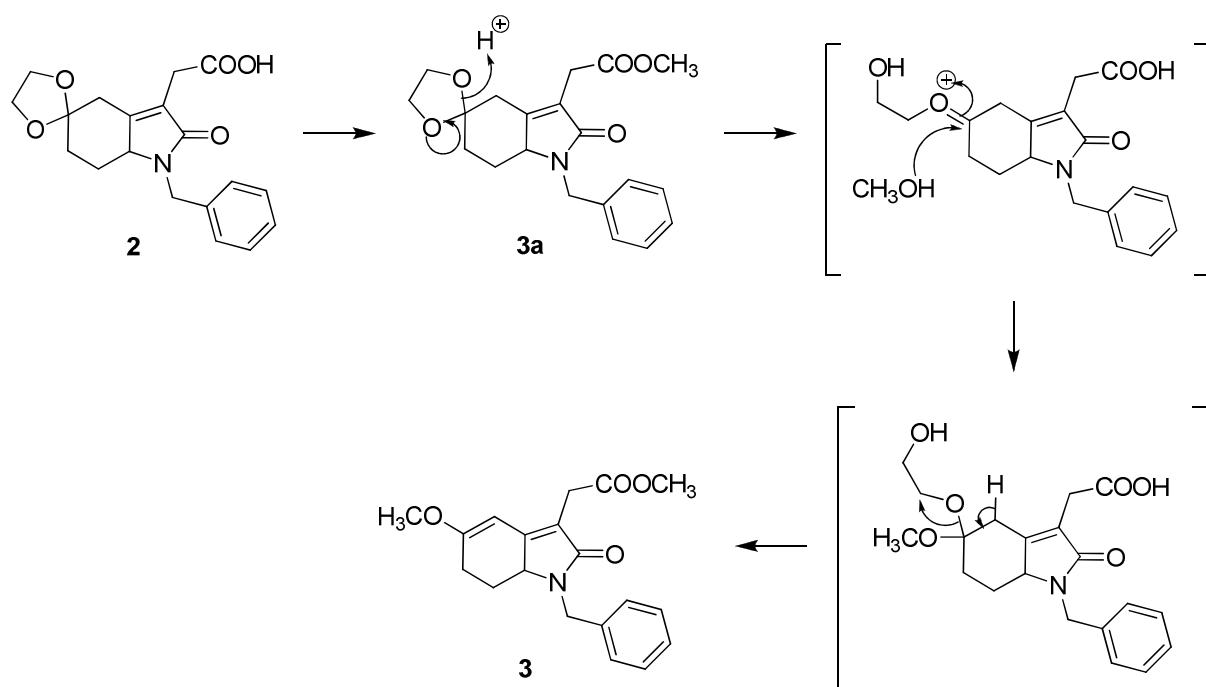


Abb. 2.7: Der Mechanismus der Acetalisierung und Transacetalisierung des Produkts 2 [122]

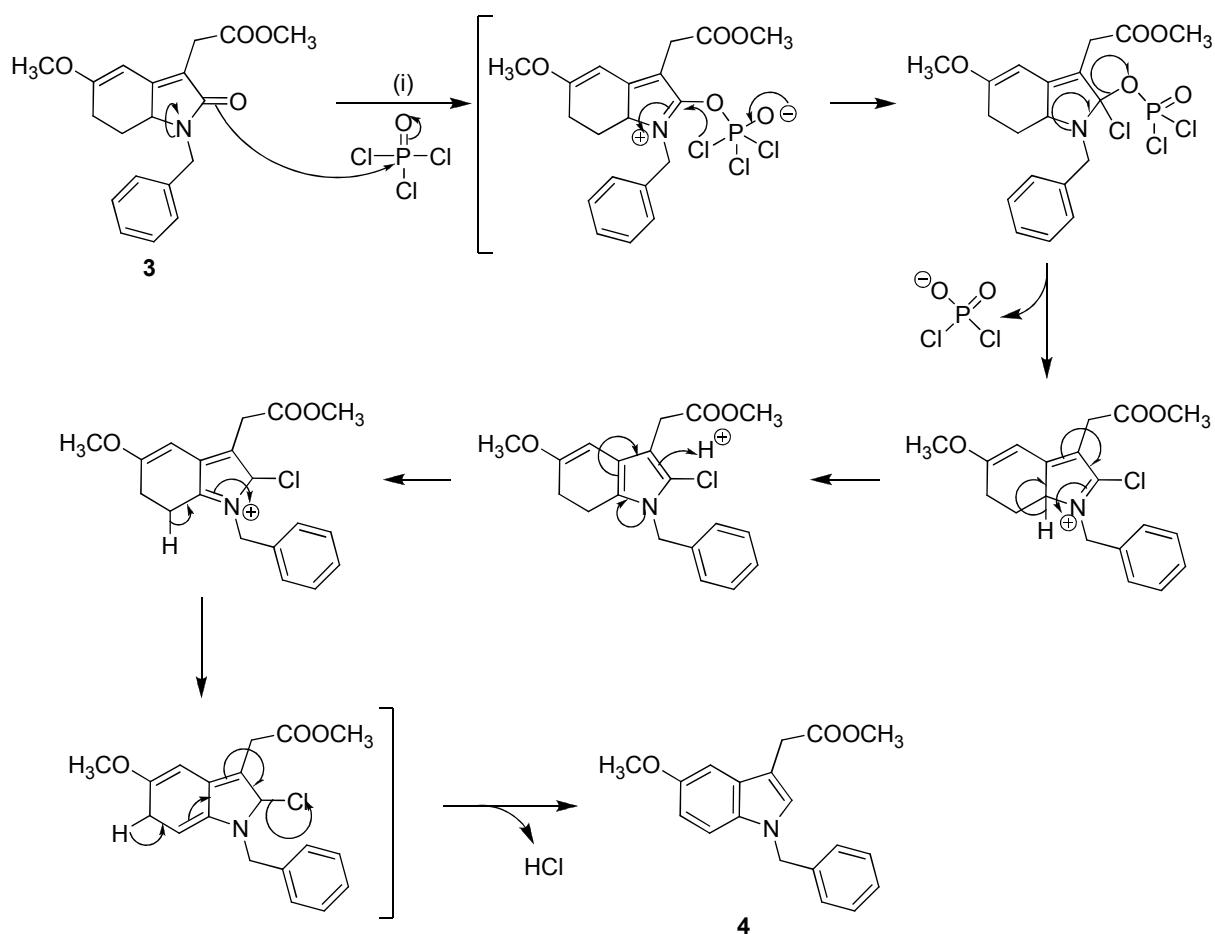
Durch die Verwendung von Methanol als Lösungsmittel wird das Gleichgewicht auf die Acetalseite **E** verschoben. Dadurch erhält man einen vollständigen Umsatz zum Acetal. Nach Abspaltung von Methylformiat erhält man den entsprechenden Carbonsäureester [122, 134].

Nach $\frac{1}{2}$ stündigem Erhitzen des Produkts **2** mit Trimethylorthoformiat und einer katalytischen Menge von *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol wurde der Ester **3a** gebildet. Anschließend wurde weitere vier Stunden erhitzt, damit die Transacetylierung zum Produkt **3** stattfand (Abb. 2.7).

2.2.4 Aromatisierung des Esters

Der nächste Schritt zur Darstellung von 5-Methoxytryptamin-Derivaten ist die Aromatisierung des Esters **3**.

Es ist bekannt, dass man die Oxyindole durch POCl_3 zu 2-Chlorindolen umwandeln kann, die nach einer Hydrogenolyse zu Indolen führen [135]. Der Ester **3** reagiert daher mit POCl_3 in Anwesenheit von Pyridin in Acetonitril direkt zum Produkt **4**. Der vorgeschlagene Mechanismus dieser Reaktion ist in Abb. 2.8 gezeigt.



(i) POCl_3 , Pyridin, CH_3CN

Abb. 2.8: Der vorgeschlagene Mechanismus der Aromatisierung des Produkts 3 [122]

Eine HCl -Eliminierung ist bei der in der Literatur [135] angegebene Umwandlung nicht möglich. Ein solcher Prozess findet aber in dem Fall des Esters 3 statt, da in dem sechsatomigen Ring des Esters 3 eine CH_2CH_2 -Gruppe anwesend ist, durch die eine Hydrogenolyse vermieden wird.

Der Ester 3 wurde in Acetonitril gelöst und mit Pyridin versetzt. Zu dieser Mischung wurde POCl_3 getropft. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde bei $60\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es bildete sich das 5-Methoxyindol-Derivat 4.

2.2.5 Alkalische Hydrolyse

Zur Herstellung der gewünschten Amine über die entsprechenden Amide wurde die Estergruppe des Indolderivats 4 durch alkalische Hydrolyse in eine Carbonsäure umgewandelt [136].

Carbonsäureester werden im Basischen quantitativ verseift, und zwar nach dem $\text{B}_{\text{AC}2}$ -Mechanismus (B für Base, AC für Acyl-O-Spaltung, Reaktionsordnung der Esterhydrolyse 2) (Abb. 2.9) [125].

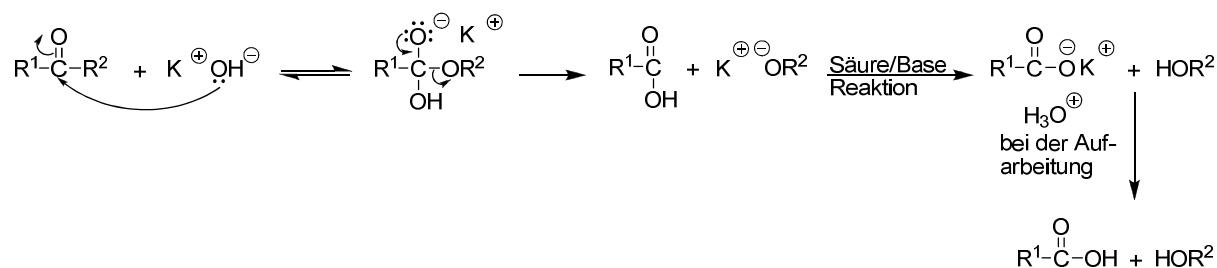
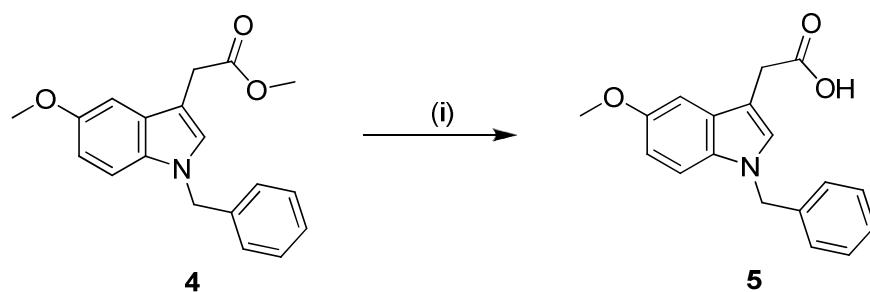


Abb. 2.9: BAC2-Mechanismus der basischen Hydrolyse von Carbonsäureestern [125]

Das 5-Methoxyindol-Derivat **4** wurde in EtOH/H₂O (1:1) gelöst, mit einem Überschuss an KOH versetzt und drei Stunden refluxiert. Nach saurer Aufarbeitung der Reaktionsmischung wurde das Carbonsäure-Derivat **5** erhalten (Abb. 2.10).



(i) KOH, EtOH/H₂O (1:1)

Abb. 2.10: Alkalische Hydrolyse der Estergruppe des Indolderivats 4

2.2.6 Synthese der Amide **6** und **8**

In der Literatur wird zur Verknüpfung von Carbonsäuren mit Aminen zu Amiden die Aktivierung der Carbonsäuregruppe mit Carboxyldiimidazol (CDI) zu Carbonsäureimidazoliden beschrieben [136, 137, 138, 139].

Der Mechanismus der Aktivierung von Carbonsäuren **A** als Carbonsäureimidazoliden **B** ist in Abb. 2.11 gezeigt [125].

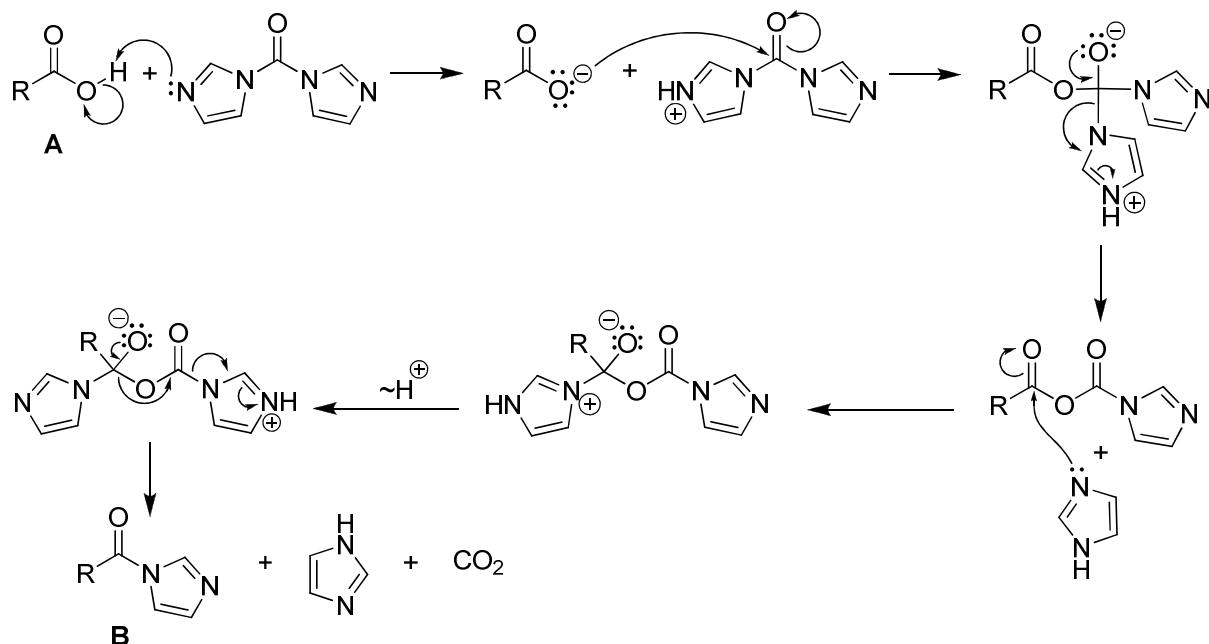
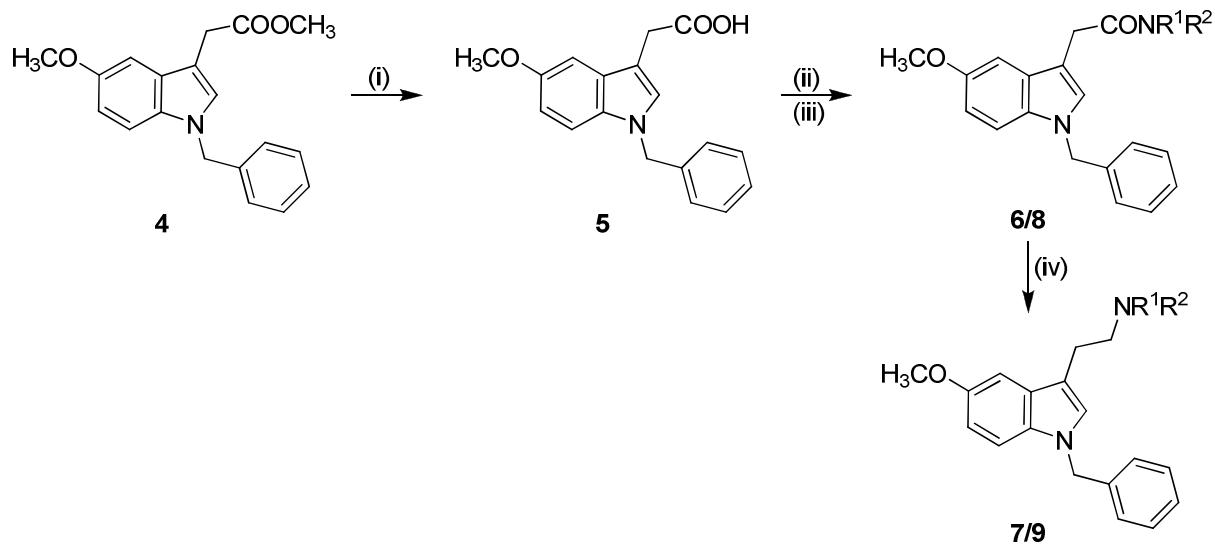


Abb. 2.11: Mechanismus der Carbonsäureaktivierung mittels Carbonyldiimidazol (CDI) [125]

Die Carbonsäure **5** wurde mit CDI in THF aktiviert. Anschließend wurde Ethyl- bzw. Diethylamin zugefügt. Es bildeten sich die Amide **6** und **8** (siehe Abb. 2.12).



(i) EtOH/ H₂O (1:1), KOH; (ii) CDI, THF; (iii) C₂H₅NH₂ (**6**) oder (C₂H₅)₂NH (**8**); (iv) LiAlH₄

Abb. 2.12: Syntheseschema für die Darstellung von Amin 7 und 9

2.2.7 Synthese der Amine 7 und 9

Die Reduktion der erhaltenen Amide mit Lithiumaluminiumhydrid findet nach dem folgenden Mechanismus statt.

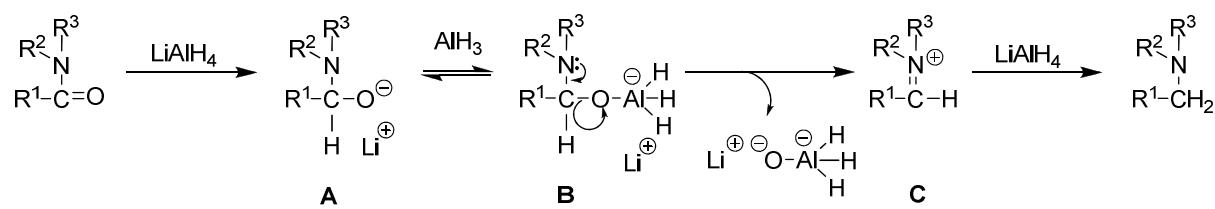
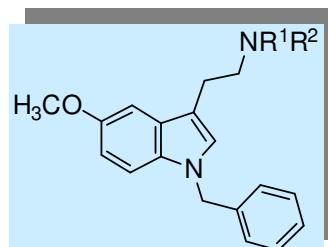


Abb. 2.13: Mechanismus der Reduktion von Amiden durch LiAlH_4 [125]

In dem gebildeten tetraedrischen-Intermediat **B** findet eine C-O-Bindungsspaltung statt und die starke O-Al-Bindung wird in einer Abgangsgruppe $[\text{O}-\text{AlR}_3]^{2-}$ durch eine noch stärkere O-Al-Bindung ersetzt. Der Austritt der $[\text{O}-\text{AlR}_3]^{2-}$ -Gruppe wird durch die Amino-Gruppe, als Substituent mit starkem $+M$ -Effekt, unterstützt. Es entsteht ein Immonium-Ion **C**, das abschließend ein zweites Hydrid-Ion von dem Reduktionsmittel aufnimmt und dadurch das Al-Derivat des Amins liefert [125].

Die erhaltenen Amide wurden bei Rückflusstemperatur mit Lithiumaluminiumhydrid in THF zu den entsprechenden Aminen **7** und **9** reduziert. Monosubstituierte Amide ergeben sekundäre Amine (**7**, $\text{R}^1 = -\text{H}$, $\text{R}^2 = -\text{C}_2\text{H}_5$) und disubstituierte Amide ergeben tertiäre Amine (**9**, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = -\text{C}_2\text{H}_5$).



Nr.	R ¹	R ²	Ausbeute
7	-H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	72%
9	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	55%

Tabelle. 2.1: 5-Methoxytryptamin-Derivate mit einer Benzylgruppe am Indol-N

2.2.8 Eliminierung der Benzyl-Gruppe

Der nächste Schritt zur Herstellung der gewünschten Serotonin-Derivate ist die Eliminierung der Benzyl-Gruppe aus dem Indol-N.

Verschiedene Verfahren zur Eliminierung der Indol-N-Benzyl-Gruppe sind in vielfältiger Literatur beschrieben.

2.2.8.1 Debenzylierung mit AlCl_3

Als geeignete Methode, um die Benzyl-Gruppe von einem geschützten Indol-*N* zu entfernen, beschreiben *Murakami* et al. [140, 141] die Verwendung von Aluminiumchlorid in Benzol oder Anisol. Der Mechanismus dieser Methode ist in Abb. 2.14 dargestellt.

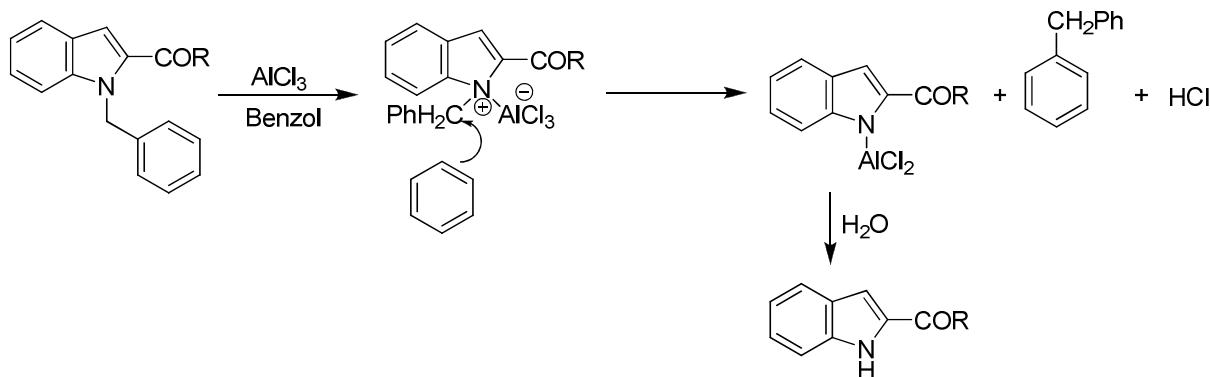


Abb. 2.14: Der Mechanismus der *N*-Indol-Debenzylierung mit AlCl_3 [141]

Die *N*-Benzyl-geschützten Indole **4** und **8** dienten als Edukte. Die Eliminierung der Benzyl-Gruppe mit Aluminiumchlorid war erfolglos.

2.2.8.2 Debenzylierung mit $\text{K}^t\text{OBu}/\text{DMSO}/\text{O}_2$

Deaton-Rewolinski et al. [142] und *Gigg* et al [143] verwenden für die *N*-Debenzylierung K^tOBu , DMSO und O_2 . Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus dieser *N*-Debenzylierung ist in der Abb. 2.15 gezeigt.

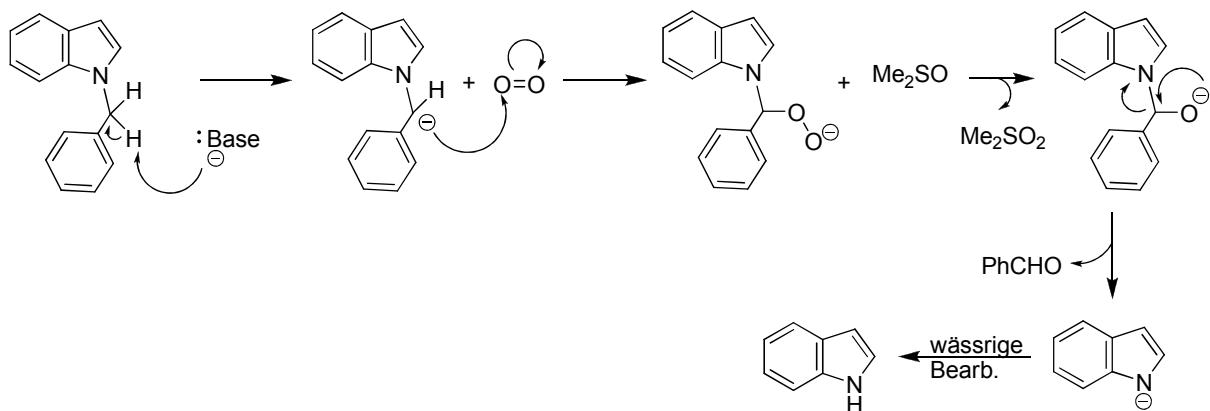


Abb. 2.15: Der Mechanismus der *N*-Indol-Debenzylierung mit $\text{K}^t\text{OBu}/\text{DMSO}$ und O_2 [142]

Als Edukt wurde der Ester **4** verwendet. Die Entfernung der Benzylgruppe mit $\text{K}^t\text{OBu}/\text{DMSO}$ und O_2 war trotz Verwendung von langen Reaktionszeiten und einem großen Überschuss an Reagenzien nicht möglich.

2.2.8.3 Debencylierung mit Pd/C (10%)

Auch durch Hydrogenolyse mit Pd/C (10%), welche in der Literatur [144, 145] als gute Debencylierungsmethode beschrieben wird, konnten die *N*-Benzyl-geschützten Indole **4** und **8** nicht debencyliert werden.

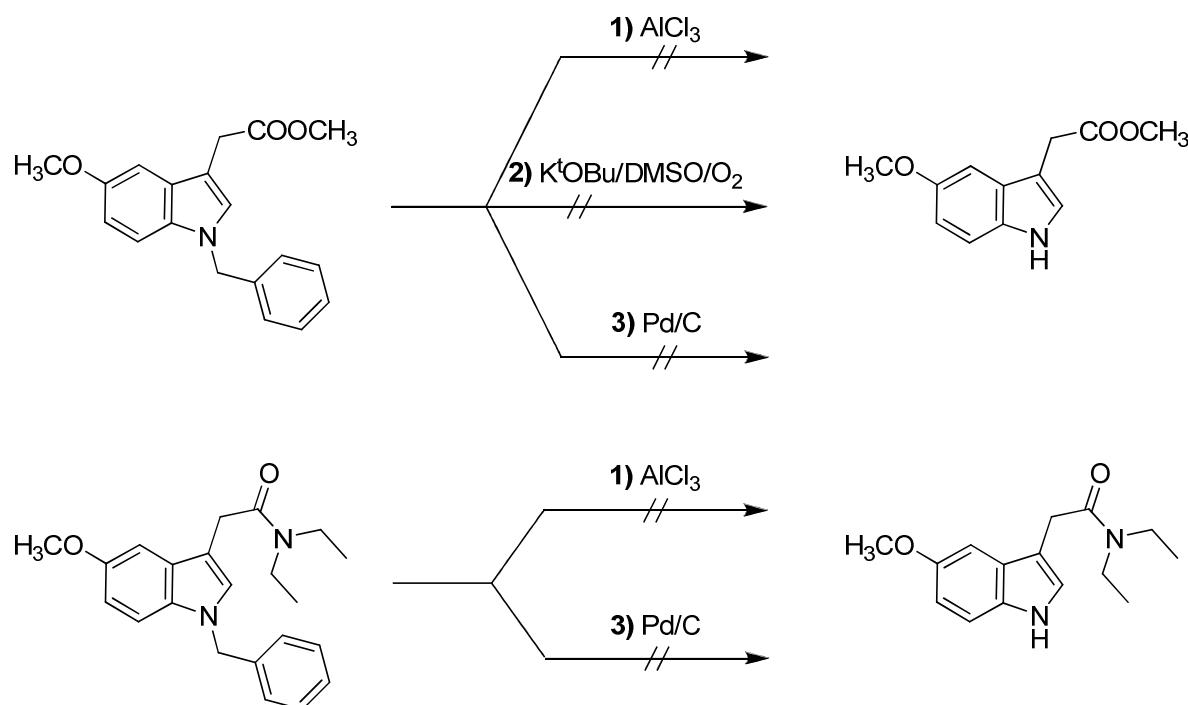
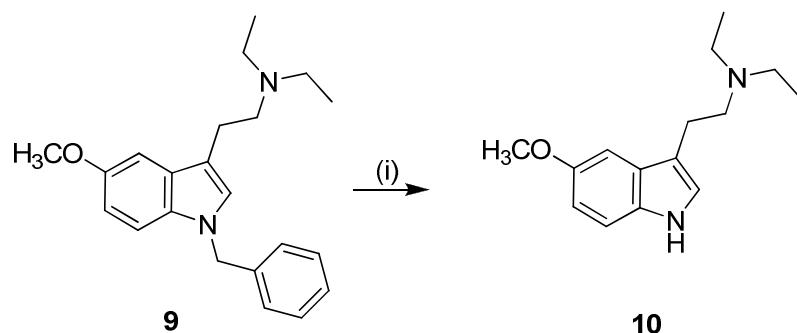


Abb. 2.16: Überblick über die verschiedenen Versuche der *N*-Debencylierung

2.2.8.4 Debencylierung durch *Birch*-Reduktion

In der Literatur wird für die *N*-Debencylierungen auch die *Birch*-Reduktion verwendet [122, 146, 147, 148, 149, 150]. Die Benzyl-Gruppe wird dabei in Toluol umgewandelt [146]. Als Reduktionsmittel dienen solvatisierte Elektronen, die durch Auflösen von elementarem Natrium in flüssigem Ammoniak entstehen.

Ausgehend von der Verbindung **9** wurde die *N*-Benzyl-Gruppe erfolgreich mithilfe der *Birch*-Reduktion entfernt. Der Ammoniak wurde in wasserfreiem THF unter N_2 -Atmosphäre bei -78°C kondensiert. Danach wurde elementares Na zugegeben. Zu dieser Reaktionsmischung wurde **9**, gelöst in wasserfreiem THF, langsam zugetropft. Nach $1\frac{1}{2}$ stündigem Rühren bei -33°C konnte das Amin **10** in guter Ausbeute erhalten werden.



(i) Na^+/NH_3 fl., THF

Abb. 2.17: Entfernung des Benzyl-Restes mittels Birch-Reduktion [122]

Die Methode zur Darstellung von 5-Methoxytryptamin-Derivaten durch Cyclisierung nach *Revial* [122] wurde aufgrund der aufwendigen Syntheseschritte nur für die Synthese von **7**, **9** und **10** verwendet.

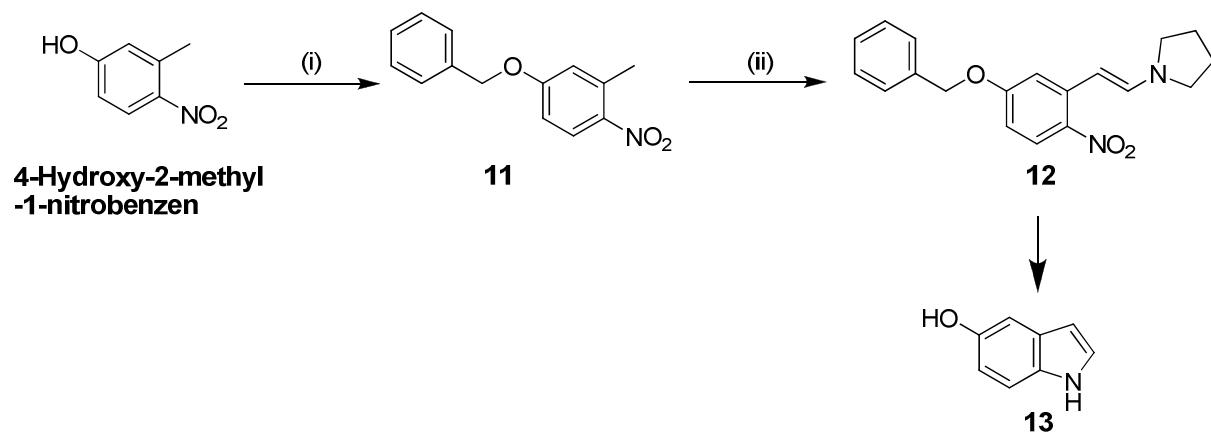
2.3 Synthese der 5-RO-Tryptamin-Derivate (ausgehend von 5-RO-1*H*-Indol-Derivaten (R = H, Me, Bn))

2.3.1 Synthese von 5-Hydroxy-1*H*-indol (13)

5-Hydroxy-1*H*-indol kann sehr bequem in einem einzigen Schritt von kommerziell erhältlichem 5-Benzylxy-1*H*-indol durch Hydrogenolyse mit Pd-C (10%) synthetisiert werden [151, 152].

Eine günstigere Variante zur Darstellung von 5-Hydroxy-1*H*-indol, die mit guter Ausbeute durchgeführt werden kann, ist die von *Leimgruber* und *Batcho* [153].

Ausgehend von 4-Hydroxy-2-methyl-1-nitrobenzol wurde das Produkt **11** durch Umsetzung mit Benzylchlorid synthetisiert. Dieses Produkt reagierte mit Dimethylformamiddimethylacetal und Pyrrolidin zum Produkt **12**, welches durch Kochen unter Rückfluss in MeOH/THF mit einem Überschuss an Ammoniumformiat als Hydrid-Donor und einer katalytischen Menge Pd-C (10 %) in 5-Hydroxy-1*H*-indol (**13**) umgewandelt wurde.



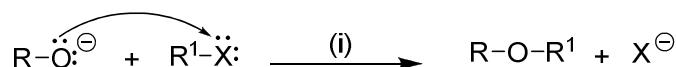
(i) Na⁺, EtOH; PhCH₂Cl; (ii) DMFDMA, Pyrrolidin; (iii) Pd-C (10%), HCO₂NH₄, MeOH/THF (50:50)

Abb. 2.18: Synthese von 5-Hydroxy-1H-indol

2.3.2 Synthese der 5-RO-Indol-Derivate

Um eine direkte Alkylierung der in einem späteren Syntheseschritt entstehenden Amine zu vermeiden, wurden zunächst in die Position 5 des Indolrings verschiedene Substituenten eingeführt.

Für die 5-Alkoxy-Indol-Derivate wurde die *Williamson-Ethersynthese* verwendet. Diese Reaktion stellt das wichtigste Verfahren zur Synthese von unsymmetrischen Ethern dar. Zu diesem Zweck werden Alkoholate oder Phenolate mit Alkylhalogeniden umgesetzt. Bei der klassischen *Williamson-Methode* setzt man zunächst einen Alkohol mit Natrium oder Kalium zum Alkalialkoholat um [154, 155]. Alternativ bietet sich der Einsatz von Alkalihydroxiden oder Kaliumcarbonat in Aceton als Basen an [151, 152].



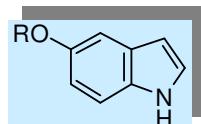
(i) K₂CO₃, Aceton; X = Halogenide

Abb. 2.19: Williamson-Ethersynthese

Das schonendere Verfahren mit K₂CO₃ in Aceton lässt nur wenige Neben- oder Zersetzungsprodukte entstehen. Aufgrund der geringeren Reaktivität bei der schonenden Methode benötigt man aber deutlich längere Reaktionszeiten, die abhängig von den Eigenschaften des Alkylrestes sind (die Reaktionszeiten nehmen zu und die Ausbeuten nehmen ab mit der Länge des Alkylrestes und von Cyclopentan zu Cyclohexan). Die Reaktionen mit Cycloalkyl- und Cycloalkylmethylresten liefern trotz sehr langer Reaktionszeiten mit geringeren Ausbeuten ab als bei Verwendung von nicht cyclischen Resten. Das Produkt 99 mit einem Cyclohexylrest konnte sogar nur mit einer Ausbeute von 8% auf diese Weise gewonnen werden. Als Halogen wurde in erster Linie Iod verwendet, da

die Iodide reaktiver als Chloride und Bromide sind. Die für die Ethersynthese benötigten Halogenide waren kommerziell erhältlich.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die synthetisierten 5-RO-Indol-Derivate.



Nr.	R	Ausbeute
33	-CH ₂ CH ₃	95%
48	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	95%
59	-CH(CH ₃) ₂	91%
72	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	92%
81	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	89%
87		53%
93		77%
99		8%
103		7%

Tabelle 2.2: Überblick über die 5-Alkyloxy-, 5-Cycloalkyloxy- und 5-Cycloalkylmethoxy-Indol-Derivate

2.3.2.1 Synthese von 5-(Cyclohexyloxy)-1H-indol (99)

Das 5-Cyclohexyloxy-Indolderivat **99** wurde durch die *Williamson*-Methode nach sehr langer Reaktionszeit nur in sehr kleinen Mengen erhalten (Ausbeute unter 10%). Auf der Suche nach Optimierungsmöglichkeiten, um dieses Derivat in größeren Mengen synthetisieren zu können, erwies sich die Alkylierung des 5-OH-Indols mit Cyclohexanol durch die *Mitsunobu*-Reaktion als sehr sinnvoll [156, 157].

Der Mechanismus der *Mitsunobu*-Reaktion ist in Abb. 2.20 gezeigt. Der Azodicarbonsäureester addiert das Phosphin zu einem Zwitterion, das durch HX zu **A** protoniert wird. **A** reagiert mit dem Alkohol unter Abspaltung von Hydrazindicarbonäureester zu **B**, das sich in einer S_N2-Reaktion zum Ether und Phosphinoxid umsetzt [125].

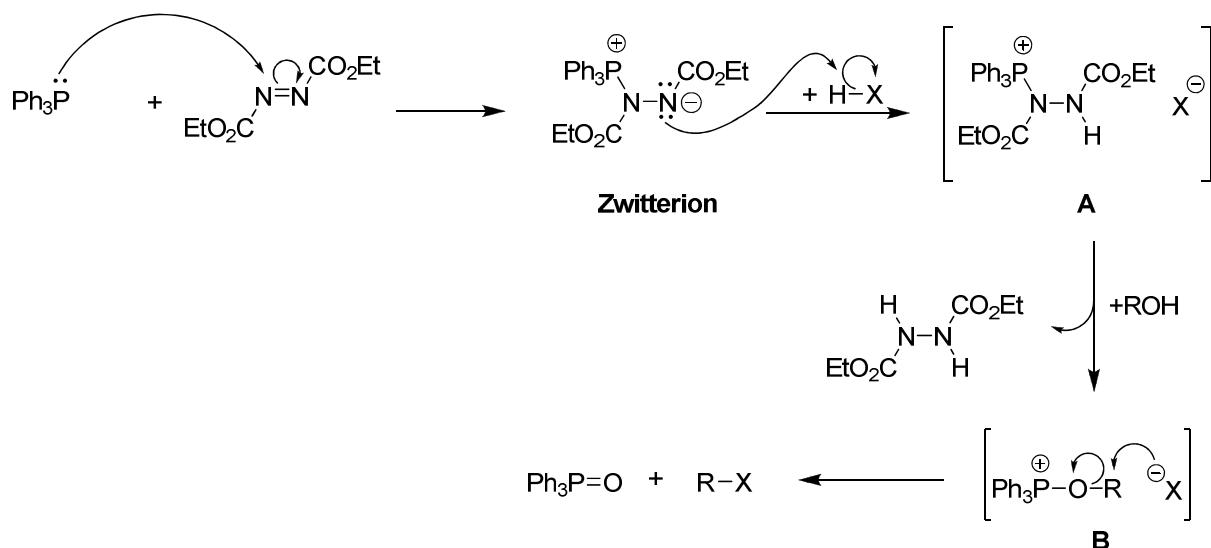
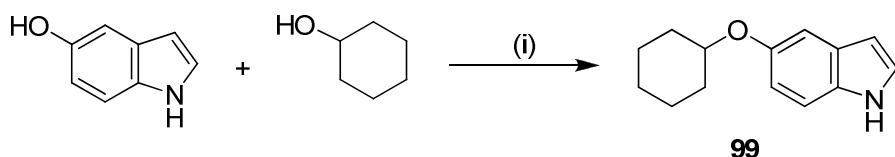


Abb. 2.20: Mechanismus der *Mitsunobu*-Reaktion

Unter *Mitsunobu*-analogen Bedingungen wurde das Derivat **99** nach kürzerer Reaktionszeit mit besseren Ausbeuten (ca. 40 %) erhalten als bei Verwendung der *Williamson*-Ethersynthese.



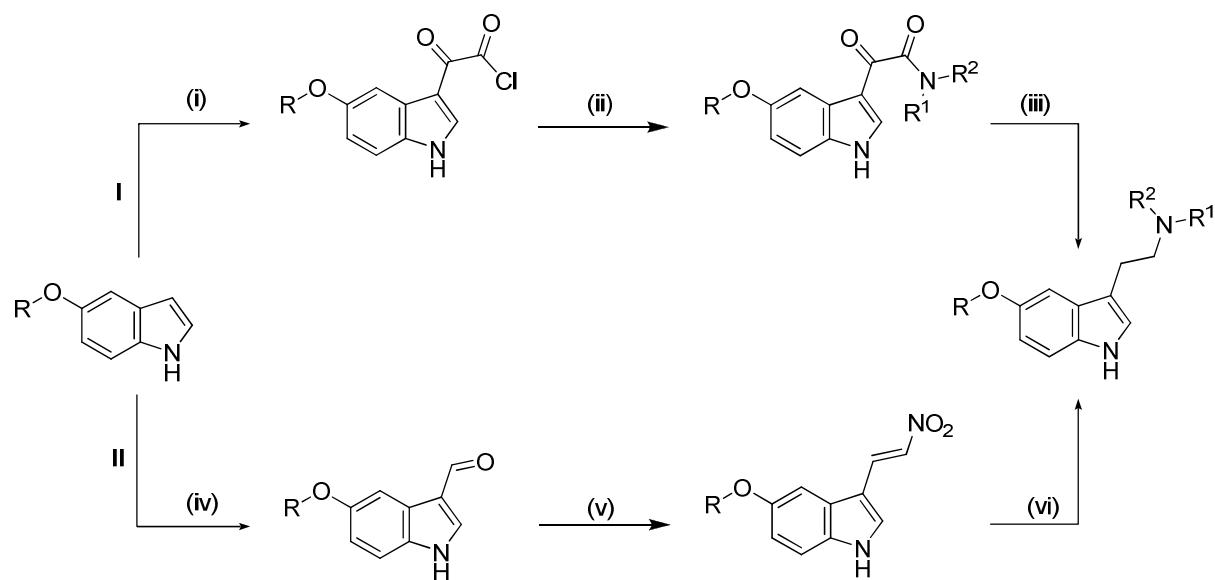
(i) PPh_3 , DEAD, THF

Abb. 2.21: Synthese des 5-(Cyclohexyloxy)-1H-indols (99)

2.3.3 Einführung der Seitenkette in die Position 3 des Indolrings

Die Einführung der Seitenkette in die Position 3 des Indolrings geschah über zwei Syntheserouten.

Bei der ersten Methode wurde die Seitenkette *via* Oxalylchlorid (gefolgt von der Synthese der Indol-3-ylglyoxylsäureamide und deren Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid) und bei der zweiten Methode *via* Vilsmeier-Formylierung (gefolgt von der *Henry*-Reaktion und der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid) eingeführt.



I: (i) $(COCl)_2$, Et_2O ; (ii) HNR_1R_2 , Et_2O ; (iii) $LiAlH_4$, Dioxan; II: (iv) $POCl_3$, DMF ; (v) CH_3NO_2 , NH_4OAc , CH_3Ph ; (vi) $LiAlH_4$, THF ;

Abb. 2.22: Die Einführung der Seitenkette in die 3-Position des Indolrings

2.3.3.1 Glyoxylsäureamid-Methode

Die Reaktion zwischen Indol-Derivaten und Oxalylchlorid, die von *Speeter* und *Anthony* [158] 1954 entdeckt wurde, führt zu Indol-3-ylglyoxylsäurechloriden. Diese Methode spielt eine sehr wichtige Rolle in der Synthese der Tryptamine und ist zahlreich in der Literatur beschrieben [159, 160, 161, 162, 163, 164].

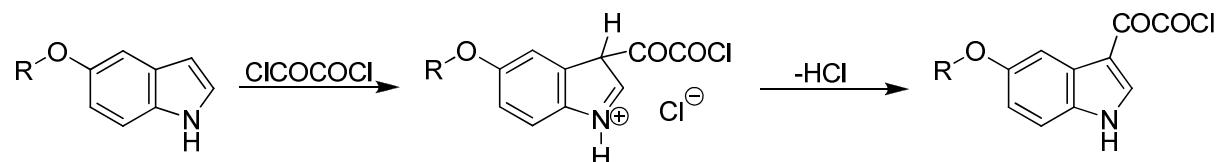


Abb. 2.23: Herstellung von 3-substituierten Indol-Derivaten durch Reaktion mit Oxalylchlorid nach *Speeter* und *Anthony*

Die entstandenen Säurechloride reagieren mit sekundären und primären Aminen zu Indol-3-ylglyoxylsäureamiden. Das bei der Reaktion freiwerdende HCl wird durch Zugabe einer Base bzw. durch einen Überschuss des entsprechenden Amins neutralisiert. Der Mechanismus der Amid-Bildung aus einem Säurechlorid und einem Amin ist in Abb. 2.24 dargestellt.

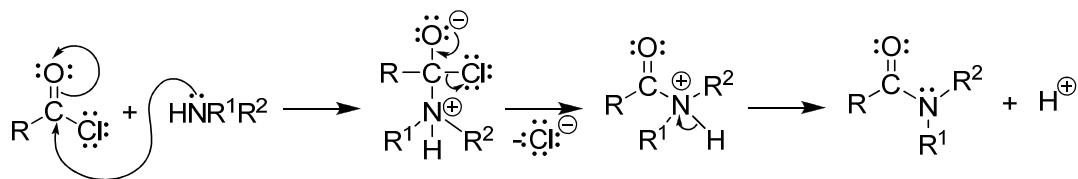
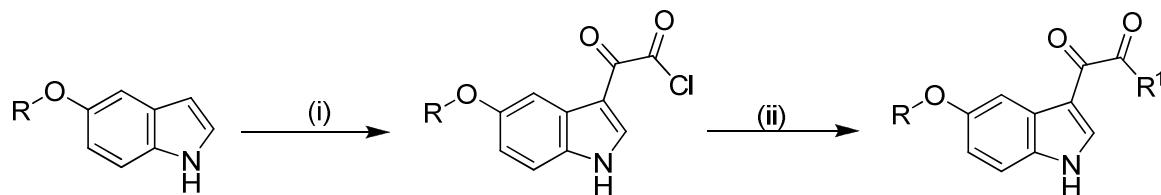


Abb. 2.24: Reaktionsmechanismus der Amid-Synthese aus einem Säurechlorid und einem Amin [155]

Die RO-Indol-Derivate (Benzylxyindol, Methoxyindol, **33**, **48**, **59**, **72**, **81**, **87**, **93**, **99**, **103**) wurden mit Oxalylchlorid in Ether bei Raumtemperatur in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt. Nach Aufarbeitung der Reaktionsmischung wurden die Säurechloride ohne weitere Reinigung sofort in Ether mit den entsprechenden Aminen umgesetzt. Tabelle 2.3 zeigt die resultierenden Säurechloride und Amide.



(i) (COCl)₂, Et₂O; (ii) entsprechende Amine, Et₂O

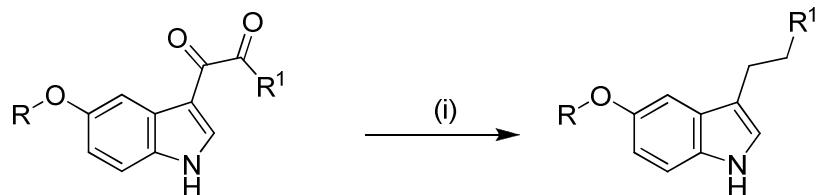
Abb. 2.25: Syntheseschema für die Darstellung der Indol-3-ylglyoxylsäureamide

R	14	R ¹	
		-NH ₂	15
		-N(CH ₂ CH ₃) ₂	17
		-N(Cyclopentyl)	19
-CH ₃		-NH ₂	25
		-N(Cyclopentyl)	27
		-N(Cyclohexyl)	29
-CH ₂ CH ₃		-N(CH ₂ CH ₃) ₂	35
		-N(Cyclopentyl)	37
		-N(Cyclohexyl)	39
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		-N(CH ₂ CH ₃) ₂	50
		-N(Cyclopentyl)	52

-CH(CH ₃) ₂	60	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	61
		-N(	63
		-N(	65
-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	73	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	74
	104	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	105

Tabelle 2.3: Überblick über die synthetisierten Indol-3-ylglyoxylsäurechloride und Indol-3-ylglyoxylsäureamide

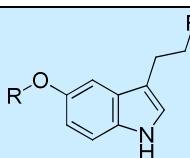
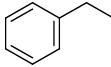
Die Indol-3-ylglyoxylsäureamide wurden weiter mit Lithiumaluminiumhydrid zu den entsprechenden Aminen reduziert. Der Verlauf der Reduktion ist von dem Lösungsmittel abhängig. Laut Literatur [165, 166] ist die Verwendung von Dioxan vorteilhafter als von THF.



(i) LiAlH₄, Dioxan

Abb. 2.26: Reduktion der Indol-3-ylglyoxylsäureamide zu den Tryptamin-Derivaten

Einen Überblick über die N^a -substituierten 5-RO-Tryptamin-Derivate, die mithilfe der Glyoxylsäureamid-Methode und anschließender Reduktion zum Amin dargestellt wurden, gibt Tabelle 2.4.

R	R ¹	
	-NH ₂	16
	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	18
	-N(	20
	-NH ₂	26
	-N(	28
	-N(	30

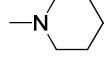
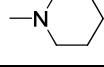
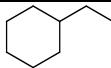
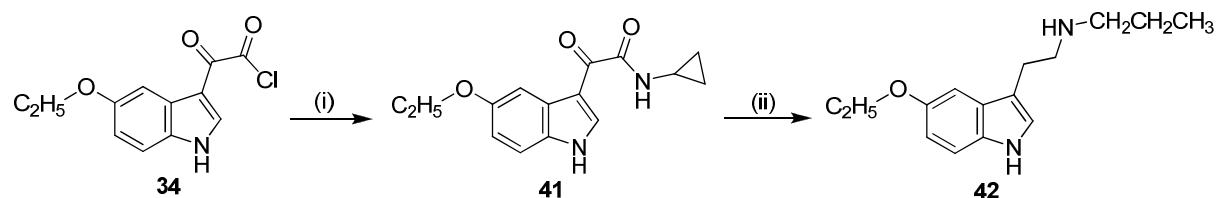
-CH ₂ CH ₃	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	36
	-N(	38
	-N(	40
-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	51
	-N(	53
-CH(CH ₃) ₂	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	62
	-N(	64
	-N(	66
-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	75
	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	106

Tabelle 2.4: Überblick über die dargestellten Tryptamin-Derivate mithilfe der Glyoxylsäureamid-Methode

2.3.3.1.1 Synthese von *N*-(2-(5-Ethoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl)propan-1-amin (42)

Das sekundäre Amin **42** entstand nach der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid des Indol-3-ylglyoxylsäureamids **41**, das aus Indol-3-ylglyoxylsäurechlorid **34** und Cyclopropylamin synthetisiert wurde. Während der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid wurde der Cyclopropanring geöffnet und es entstand der Propyl-Rest des Amins **42**.



(i) Cyclopropylamin, Et₂O; (ii) LiAlH₄, Dioxan

Abb. 2.27: Synthese von *N*-(2-(5-Ethoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl)propan-1-amin (42)

Die Struktur des Cyclopropans zeigt, dass das Molekül die Gestalt eines ebenen gleichseitigen Dreiecks besitzt. Die C-C-C-Winkel im Cyclopropan betragen 60°, alle Wasserstoffatome stehen „eclipsed“ zueinander und die Bildungsenthalpie ist weitaus positiver als die der anderen Cycloalkane. Alle diese Eigenschaften machen aus Cyclopropan einen sehr instabilen Ring. Die zum Öffnen des Rings benötigte Energie ist aufgrund der Aufhebung der Ringspannung sehr klein [155, 167].

Cyclopropylamide mit freier NH-Gruppe unterziehen sich daher einer Ringöffnung [168]. Der vorgeschlagene Mechanismus dieser Ringöffnung von *Hochstein* und *Brown* [169, 170] ist in Abb. 2.28 dargestellt.

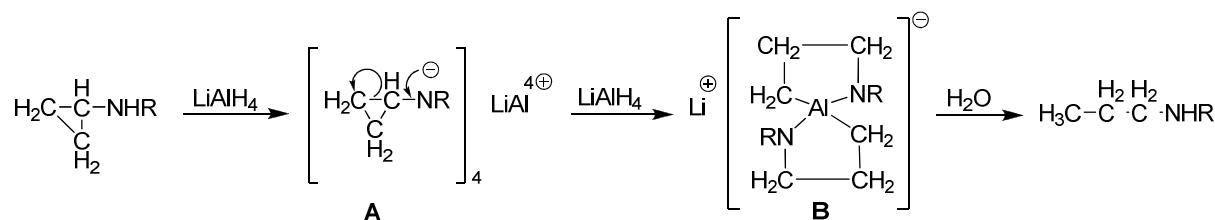


Abb. 2.28: Mechanismus der Reduktion eines Cyclopropylamids nach *Hochstein* und *Brown* [169]

Laut dieses Mechanismus erfolgt die Reduktion in drei Schritten. Der erste Schritt ist mit der Entfernung eines Protons des Stickstoffs verbunden. Der Mechanismus der Transformation des Produkts **A** zu der Zwischenstufe **B** ist nicht genau bekannt. Nach der wässrigen Aufarbeitung entsteht das entsprechende Amin.

2.3.3.2 Kombination aus *Vilsmeier*-Formylierung und *Henry*-Reaktion

Eine sehr effiziente Methode zur Einführung der Seitenkette in 3-Stellung des Indols ist die *Vilsmeier*-Formylierung [152, 171], gefolgt von der *Knoevenagel*-Kondensation (*Henry*-Reaktion) und der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid [172, 173, 174, 175]. Der Mechanismus der *Vilsmeier*-Formylierung ist in Abb. 2.29 dargestellt.

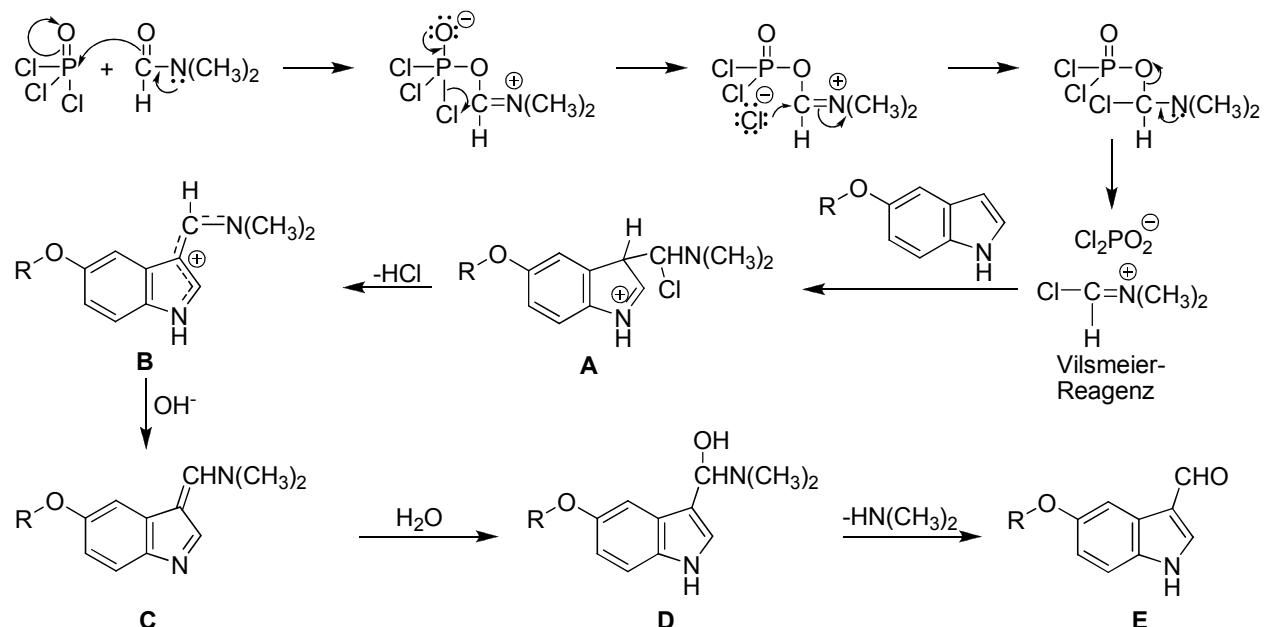


Abb. 2.29: Mechanismus der *Vilsmeier*-Haack-Formylierung [152, 166]

Im ersten Reaktionsschritt wird das Formylierungsreagenz, ein α -chloriertes Immonium-Ion (das *Vilsmeier*-Reagenz), aus Phosphorylchlorid und *N,N*-Dimethylformamid generiert. Die Reaktion startet mit dem Angriff dieses Elektrophils in der Position 3 des Indolrings. Das Elektrophil reagiert in einer Substitutionsreaktion mit dem Indolderivat über eine instabile Zwischenstufe **A** und durch Abspaltung von HCl zu einem relativ stabilen mesomeren Kation **B**, dessen vorsichtige Neutralisation zu der kristallinen freien Base **C** führt. Die freie Base **C** wird in kochendem Wasser zum Indol-3-carbaldehyd **E** hydrolysiert.

Durch den Einsatz von *N,N*-Dimethylformamid in Überschuss wurde auf ein weiteres Lösungsmittel verzichtet [152, 166].

Die folgende *Knoevenagel*-Reaktion mit Nitromethan (*Henry*-Reaktion) liefert Nitrovinyl-Derivate. Die *Knoevenagel*-Reaktion ist eine Kondensation einer methylenaktiven Verbindung oder des vergleichbar C,H-aciden Nitroalkans mit einer Carbonylverbindung zu einem Olefin, das zwei geminale Akzeptorsubstituenten oder eine Nitrogruppe enthält.

Als geeignete Kondensations-Katalysatoren haben sich verschiedene Basen, z. B. Alkalimetallhydroxid, Carbonat, Hydrogencarbonat, Calcium- und Bariumhydroxid [176], Pyridin [177, 178], Piperidin [178, 179], Ammoniumacetat [176, 156] bewährt. In der vorliegenden Arbeit wurde Ammoniumacetat verwendet und als Lösungsmittel stellte sich die Verwendung von Toluol und Nitromethan als vorteilhaft heraus. Durch die Basizität des Acetat-Ions wird das Nitromethan in ausreichend großer Menge deprotoniert, so dass Ammoniumnitronat **A** entstehen kann. Das Nitronat **A** addiert an die C=O-Doppelbindung des Aldehyds und es entsteht das Alkoholat **B**, welches am Alkoholat-Sauerstoff protoniert und am β -C-Atom deprotoniert wird. Durch eine $E1_{cb}$ -Eliminierung von OH^- entsteht das Nitrovinylderivat.

Der Mechanismus der *Knoevenagel*-Kondensation ist in Abb. 2.30 gezeigt [125].

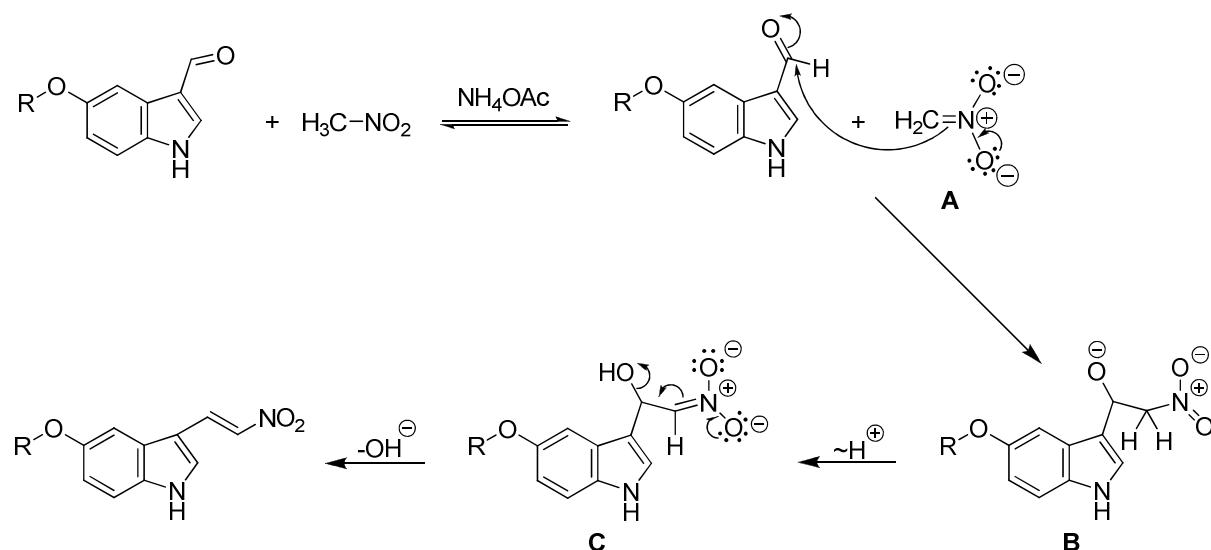
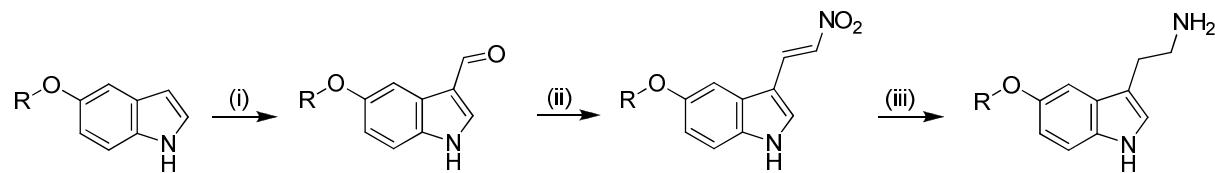


Abb. 2.30: Mechanismus der *Knoevenagel*-Kondensation zur Darstellung der Nitrovinyl-Derivate [125].

Die Reduktion der Nitrovinyl-Derivate zu Aminen erfolgte mit Lithiumaluminiumhydrid in THF unter Rückfluss. Damit die Reduktion vollständig verlief, war ein großer Überschuss des Reduktionsmittels notwendig.

Abb. 2.31 gibt einen Überblick über die gesamte Synthese von Tryptamin-Derivaten über die Schritte *Vilsmeier*-Formylierung, *Knoevenagel*-Kondensation und Reduktion.



(i) POCl_3 , DMF; (ii) CH_3NO_2 , NH_4OAc , CH_3Ph ; (iii) LiAlH_4 , THF

Abb. 2.31: Synthese der Tryptamin-Derivate mithilfe *Vilsmeier*-Formylierung und *Knoevenagel*-Kondensation

Durch diese Methode wurden die folgenden primären Amine synthetisiert.

R			
$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	43	44	45
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	54	55	56
$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	67	68	69
$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	76	77	78
$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	82	83	84
	88	89	90
	94	95	96
	100	101	102
	107	108	109

Tabelle 2.5: Überblick über die synthetisierten Tryptamin-Derivate

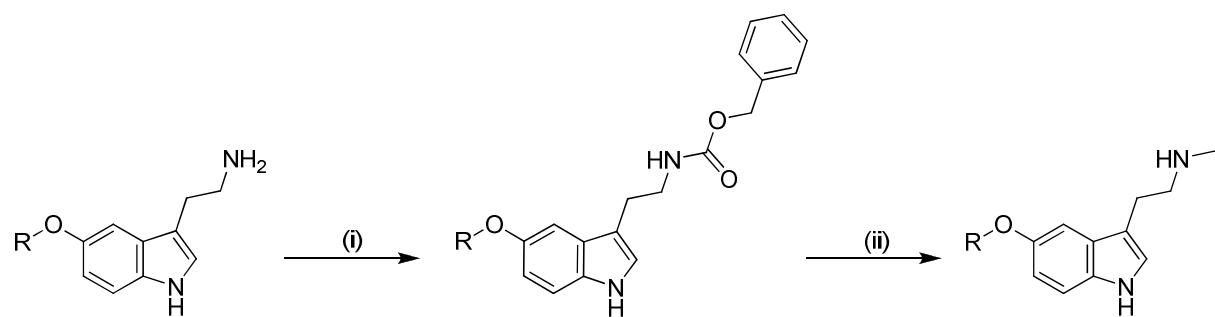
2.3.4 Synthese der N^α -Methyl-Tryptamin-Derivate

Bei der Behandlung von Halogenalkanen mit Aminen wird ein Produktgemisch erhalten, ein entscheidender Nachteil, der die synthetische Verwendbarkeit der direkten Alkylierung von Aminen stark einschränkt.

Die Einführung der Methylgruppe an den N^{α} -Stickstoff der primären Amine durch reduktive Alkylierung des Amins mit Formaldehyd und Ameisensäure-Derivaten führt zur Bildung von tertiären Aminen [180, 181, 182].

Daher werden für die Monomethylierung von primären Aminen häufig indirekte Alkylierungsmethoden angewandt.

Um die Mehrfachalkylierungen auszuschließen, wurde zur Darstellung der N^{α} -Methyl-Tryptamin-Derivate die Methode über die Bildung eines Carbamidsäureesters verwendet. Dazu wurden die primären Amine mit Chlorameisensäurebenzylester umgesetzt und anschließend mit LiAlH_4 zu den entsprechenden N^{α} -Methyl-Derivaten reduziert (Abb.2.32) [183, 184, 185].



(i) Benzylchloroformat, K_2CO_3 , $\text{CH}_3\text{Ph:H}_2\text{O}=1:1$; (ii) LiAlH_4 , THF

Abb. 2.32: Synthese der sekundären Amine mit einem Methyl-Rest

Tabelle 2.6 gibt einen Überblick über die N^{α} -Methyl-Tryptamin-Derivate.

R		
	21	22
$-\text{CH}_3$	31	32
$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	46	47
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	57	58
$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	70	71
$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	79	80
$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	85	86
	91	92

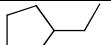
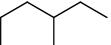
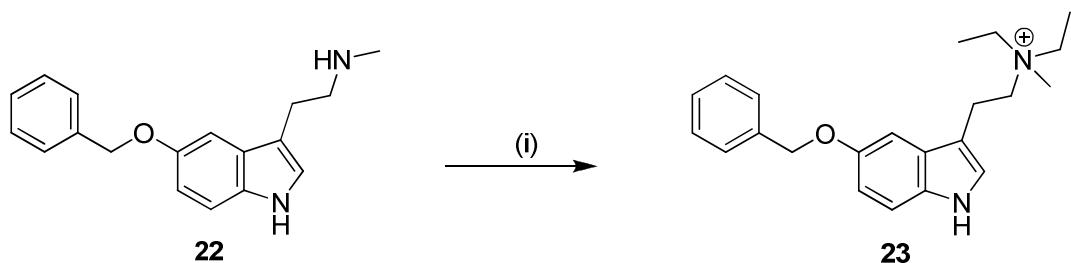
	97	98
	110	111

Tabelle 2.6: Übersicht der dargestellten sekundären Amine

2.3.5 Synthese des quartären Amins 23

Als Nucleophile reagieren Amine mit Halogenalkanen zu Ammoniumsalzen. Bei der Reaktion bildet sich nicht nur ein Produkt, da das entstehende Ammoniumsalz normalerweise weiter alkyliert wird. Das sekundäre Amin **22** wurde durch Erhitzen mit Ethyliodid in Aceton zu dem Tetraalkylammoniumderivat **23** alkyliert.



(i) $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$, K_2CO_3 , Aceton

Abb. 2.33: Synthese des quartären Amins 23

3 Pharmakologischer Teil

Zur Entwicklung eines neuen Wirkstoffes gehört, neben der chemischen Darstellung, immer auch die Charakterisierung der pharmakologischen Eigenschaften. Bei der Bestimmung der pharmakologischen Parameter spielen die funktionellen Bioassays eine große Rolle. Experimente an isolierten Organen liefern viele Informationen über die untersuchte Struktur. Isolierte Organe sind biologische Systeme, die in ihrer Komplexität noch gut zu beherrschen sind. Alle im folgenden vorgestellten Daten stammen aus Versuchen an isolierten Organen.

3.1. Begriffsdefinitionen

In Anlehnung an die Empfehlungen des Komitees für Rezeptornomenklatur und Wirkstoffklassifizierung der IUPHAR werden für die Referenzsubstanzen und die neu dargestellten Wirkstoffe folgende Parameter, Begriffe und Symbole zur Charakterisierung benutzt [186, 187, 188].

Allgemeine Definitionen:

c(X)	molare Konzentration der Substanz X
log x	Dekadischer Logarithmus von x
s	Standardabweichung der Stichprobe
SEM	Standardfehler des Mittelwertes, $SEM = s / \sqrt{n}$
N	Stichprobenumfang
Potenz	Ein Ausdruck für die Aktivität einer Substanz, bezüglich der benötigten Konzentration, um einen definierten Effekt auszulösen (z.B. pEC_{50} , pA_2).

(Partielle) Agonisten:

EC_{50}	Stoffmengenkonzentration des Agonisten, die 50 % des maximal möglichen Effekts (Kraftzu- oder -abnahme, Längenänderung, Frequenzänderung o.ä.) verursacht. EC_{50} ist nur für partielle Agonisten ein ungefähres Maß für die Agonist-Rezeptor-Dissoziationskonstante K_A . Durch das Phänomen der Rezeptorreserve unterscheiden sich bei vollen Agonisten K_A und EC_{50} häufig beträchtlich ($K_A > EC_{50}$).
E_{max}	Maximal beobachteter Effekt eines (partiellen) Agonisten.

pK_P

Negativ dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstanten eines Komplexes aus partiellem Agonisten und dem Rezeptor. Die Bestimmung erfolgte mittels „Antagonistenexperiment“ durch einen Vergleich äquieffektiver Konzentrationen des vollen Agonisten in Ab- bzw. Anwesenheit (*) des partiellen Agonisten. Aus der Steigung der gewichteten Ausgleichsgeraden im $c(A)/c(A)^*$ Diagramm lässt sich K_P berechnen:

$$K_P = \frac{c(P) \times m}{1 - m} \times \left(1 - \frac{\mathcal{E}_P}{\mathcal{E}_A}\right)$$

Antagonisten (kompetitive und nicht-kompetitive):

r, „concentration ratio“
(früher CR)

Verhältnis der Agonist-Konzentration $c(A)^*$ *in Anwesenheit* und $c(A)$ *in Abwesenheit* des Antagonisten B, die zur Erzielung des jeweiligen halbmaximalen Effekts notwendig sind.

pA₂

Der negative dekadische Logarithmus der Antagonistenkonzentration, die es erforderlich macht, die Agonistenkonzentration zu verdoppeln, um den gleichen Effekt wie ohne Antagonisten zu erzielen.

$$pA_2 = -\log_{10} c(B) + \log_{10} (r-1)$$

3.2 Theoretische Grundlagen über die Bestimmung der pharmakologischen Parameter

3.2.1. Funktionelle *in-vitro*-Testmodelle an isolierten Organen

Bei den funktionellen *in-vitro*-Testmodellen werden isolierte Organe (Zellen, ganze Organe oder Organsegmente) verwendet, die eine ausreichende Rezeptordichte und einen leicht messbaren Rezeptor-spezifischen Effekt aufweisen [189].

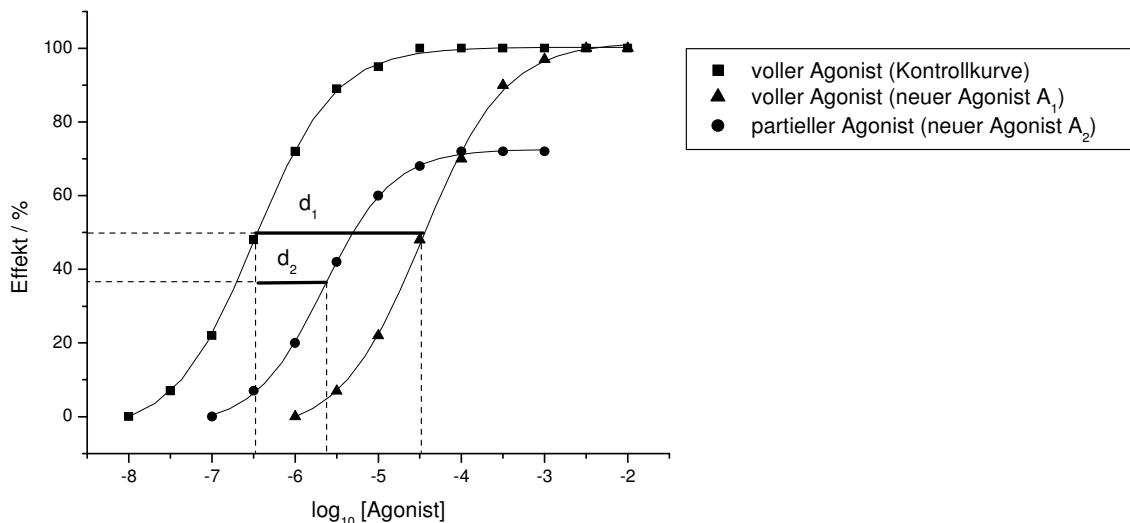


Abb. 3.1: Konzentrations-Wirkungskurven zur Bestimmung der pharmakologischen Daten von Agonisten; $\Delta pEC_{50}(A_1) = d_1$, $\Delta pEC_{50}(A_2) = d_2$.

Der biologische Effekt (z. B. Kontraktion oder Relaxation) wird als Funktion der Agonist- (bzw. Antagonist)-Konzentration gemessen. Man erhält sog. Konzentrations-Wirkungskurven (KWK) [190]. Abb. 3.1 zeigt die Konzentrations-Wirkungskurven zur Charakterisierung von Agonisten. Im Vergleich zur Kontrollkurve des vollen Agonisten Serotonin verschiebt sich zum Beispiel die Kurve des Agonisten A_1 nach rechts bei gleichbleibenden maximalen Effekt, d. h. der neue Agonist ist ein voller Agonist jedoch mit schwächerer Potenz im Vergleich zum Standard (umgekehrt würde eine potente Verbindung eine Linksverschiebung bewirken). Die Kurve des Agonisten A_2 ist auch rechtsverschoben, erreicht aber nicht mehr den maximalen Effekt. Der Agonist A_2 ist deshalb ein partieller Agonist. Zur Charakterisierung eines Agonisten werden die Größen E_{max} , welche dem Quotient aus Maximaleffekt der zu untersuchenden Substanz und dem Standardagonisten entspricht, und ΔpEC_{50} (= Differenz des negativen dekadischen Logarithmus der Konzentration der zu untersuchenden Substanz und des negativen dekadischen Logarithmus der Konzentration des Standardagonisten, die jeweils den halbmaximalen Effekt bewirkt) bestimmt [189]. Durch Delogarithmieren des ΔpEC_{50} -Wertes erhält man die relative Potenz eines Agonisten gegenüber Serotonin. Die

Berechnung der Werte erfolgt mittels einer sigmoidalen Kurvenanpassung. Eine symmetrische Konzentrations-Wirkungskurve wird durch die Parameter „min“ (Effekt ohne Agonist), „max“ (maximaler Effekt), EC_{50} (Konzentration des Agonisten, bei der der halbmaximale Effekt erreicht ist) und n (Steigungsparameter, Hill-Slope) bestimmt. Gleichung (I) zeigt den mathematischen Zusammenhang, wobei $c(A)$ die Konzentration des Agonisten ist [189].

$$f = \min + \frac{\max - \min}{1 + \frac{(EC_{50})^n}{c(A)^n}} \quad \text{Gl. (I)}$$

Für einen sigmoidalen Plot wird die Agonisten-Konzentration logarithmisch aufgetragen. Mit $x = \log_{10} c(A)$ gilt somit Gleichung (II) [189].

$$f = \min + \frac{\max - \min}{1 + 10^{(-pEC_{50} - x)n}} \quad \text{Gl. (II)}$$

Die experimentell gewonnenen Konzentrations-Wirkungs-Daten werden mit Hilfe der Software SigmaPlot 8.0[®] ausgewertet.

In Abb. 3.1 sind exemplarisch die Bestimmung der E_{max} - bzw. der ΔpEC_{50} -Werte für die beiden neuen Agonisten A_1 und A_2 eingezeichnet. Die KWKs der Agonisten wurden durch nichtlineare Regression nach Gleichung (II) erhalten unter Konstanthaltung des Hill-Parameters mit $n = 1$. Dadurch wurden die pEC_{50} - und die E_{max} -Werte der Agonisten bestimmt.

Um sicherzustellen, dass die durch die Substanz ausgelösten Effekte auf eine Stimulation von den zu untersuchenden 5-HT-Rezeptoren (5-HT₄ bzw. 5-HT_{2A}) zurückzuführen sind, werden Sensitivitäts-Bestimmungen gegen kompetitiven Antagonisten (SDZ 205557 bzw. Ketanserin für 5-HT₄- bzw. 5-HT_{2A}-Rezeptoren) durchgeführt [191, 192].

Die Konzentrations-Wirkungskurve der Agonisten wird durch eine definierte Konzentrationszugabe an kompetitiven Antagonisten nach rechts verschoben, da die kompetitiven Antagonisten um die Rezeptorbindungsstelle mit dem Agonist konkurrieren. Die beobachtete Wirkung kann dadurch den zu untersuchenden 5-HT-Rezeptoren zweifelsfrei zugeordnet werden. Die Rezeptoraffinität des kompetitiven Antagonisten wird als pA_2 -Wert angegeben [191]. Die Bestimmung dieses Wertes ist in Abb. 3.2 gezeigt.

Die Konzentrations-Wirkungskurven des Agonisten werden in Abwesenheit und in Gegenwart steigender Referenz-Antagonisten-Konzentrationen aufgenommen. Durch lineare Regression (Schild-Plot) der logarithmischen Auftragung von $(r-1)$ gegen die logarithmische Referenz-Antagonisten-Konzentration (wobei r dem Verhältnis der Konzentrationen des

Agonisten in Gegenwart und in Abwesenheit des Antagonisten zur Erzielung desselben Effekts entspricht) wird aus dem Schnittpunkt der Geraden mit der Abszisse der pA_2 -Wert ermittelt [189]. In der vorliegenden Arbeit wird nur der apparte pA_2 -Wert für eine bestimmte Referenz-Antagonisten-Konzentration nach der Gleichung $pA_2 = -\log_{10}c(\text{Antagonist}) + \log_{10}(r-1)$ ohne Verwendung des Schild-Plots berechnet [191].

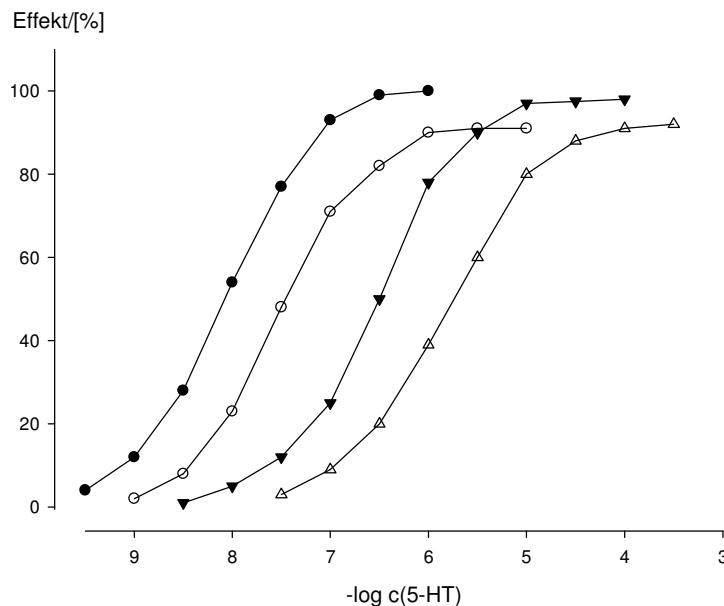


Abb. 3.2: Bestimmung der SDZ 205557-Sensitivität des 5-HT: Konzentrations-Relaxationskurve von 5-HT an der isolierten *Tunica muscularis mucosae* des Rattenösophagus in Abwesenheit (●) und in Anwesenheit von SDZ 205557 [$\mu\text{mol/L}$]: 0,1 (○), 1 (▼), 10 (△) [192]

Aufgrund einer „pseudoirreversiblen Hemmung“ des Rezeptors kann eine Depression des Maximaleffekts mit zunehmender Konzentration auftreten. Eine verlangsamte Dissoziation des Antagonist-Rezeptor-Komplexes und somit auch eine verzögerte Assoziation des Agonist-Rezeptor-Komplexes führt zu einem „Halb-Gleichgewicht“ zwischen Agonist und Antagonist und damit zu einer verlangsamten Kinetik [192].

Stimmen die berechneten pA_2 -Werte mit den Affinitätskonstanten für SDZ 205557 bzw. Ketanserin aus der Literatur [191, 192] überein, so zeigen die Verbindungen durch den 5-HT₄- bzw. 5-HT_{2A}-Rezeptor-vermittelte agonistische Wirkung.

Zur Charakterisierung von Antagonisten am MS-Ileummodell wird ebenfalls der pA_2 -Wert verwendet. Eine durch Carbachol am isolierten MS-Ileum induzierte Kontraktion wird durch Zugabe ansteigender Antagonist-Konzentrationen inhibiert, d. h. die Carbachol-Konzentrations-Wirkungskurve wird nach rechts verschoben. Mit Hilfe des Schild-Plots (Abb. 3.2) wird der pA_2 -Wert berechnet, falls bei mehreren Antagonisten-Konzentrationen getestet wurde.

Die pEC_{50} -Werte (Aktivität) von Agonisten reflektieren wegen der Rezeptorreserve nicht unbedingt auch die Rezeptoraffinität einer Verbindung. Einer großen Zahl von aktiven

Rezeptoren steht teils nur eine kleine Zahl von G-Proteinen zur Verfügung, durch die die Agonistenwirkung vermittelt wird, d. h. es müssen nicht alle Rezeptoren aktiviert sein, um einen Maximaleffekt zu erzielen.

Bei partiellen Agonisten dagegen können die pK_P -Werte (= negativer dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstante des Partialagonist-Rezeptor-Komplexes) mit den pEC_{50} -Werten identisch sein, jedoch macht sich auch hier das Phänomen der Rezeptorreserve [190] bemerkbar, weshalb die pK_P -Werte oftmals niedriger als die pEC_{50} -Werte sind.

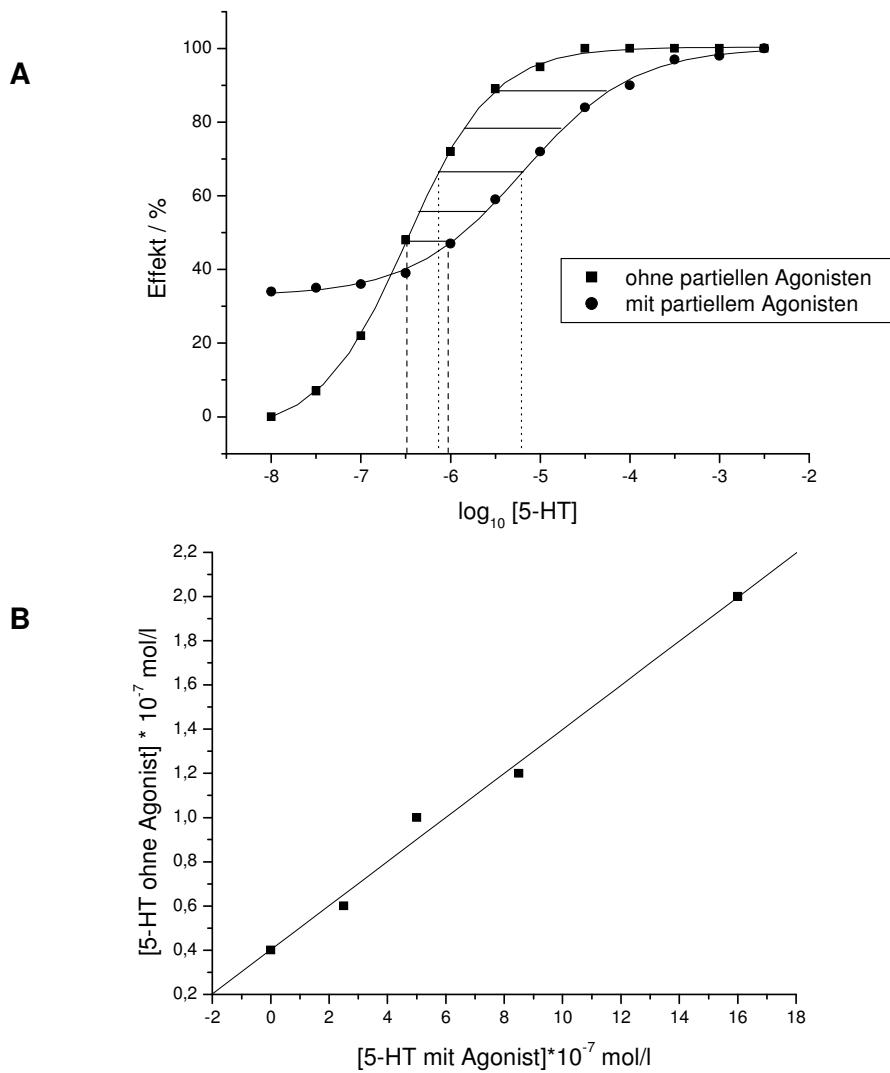


Abb. 3.3: Bestimmung der Rezeptoraffinität eines partiellen Agonisten nach Kaumann und Marano [193].

Die Bestimmung der Partialagonist-Rezeptor-Komplex-Dissoziationskonstante erfolgt nach Kaumann und Marano [193]. Die Konzentrations-Wirkungskurve von Standardagonisten, in diesem Falle Serotonin (voller Agonist), wird in Gegenwart einer definierten Konzentration an partiellem Agonisten nach rechts verschoben, da beide Verbindungen aufgrund der antagonistischen Wirkkomponente des partiellen Agonisten um dieselbe Bindungsstelle

konkurrieren. Abb. 3.3 **A** zeigt die Aufnahme der Konzentrations-Wirkungskurven für Serotonin nach Zugabe von bestimmten Partialagonist-Konzentrationen. Ein zeitabhängiges Absinken des maximalen Effektes (E_{max}) in der Inkubationsphase wird oft beobachtet.

Aus jeder Konzentrations-Wirkungskurve werden in Anwesenheit des partiellen Agonisten in Bezug auf die reine Serotoninkurve Wertepaare bei jeweils gleichem Effekt für die Serotonin-Konzentration mit und ohne partiellen Agonist ermittelt, mit deren Hilfe die Steigung m für die jeweilige partialagonistische Konzentration berechnet wird (Abb. 3.3 **B**).

Durch lineare Regression der Wertepaare $\log_{10}(1/m - 1)$ gegen die entsprechende logarithmische Konzentration des partiellen Agonisten erhält man pK_P als Schnittpunkt der Geraden mit der Abszisse. Die Steigung dieser Geraden sollte nach *Kaumann* [193] für ein System mit einem Rezeptor gleich eins sein. Deshalb wird zur Vereinfachung meist nur die Steigung m für eine bestimmte Partialagonist-Konzentration berechnet und daraus der pK_P -Wert unter Annahme einer Steigung von eins ermittelt.

3.2.2 Testmodelle zur Untersuchung am 5-HT₄-Rezeptor

In dieser Arbeit wurde zur Bestimmung der Aktivität der synthetisierten Substanzen am 5-HT₄-Rezeptor das Testmodell am isolierten Rattenösophagus verwendet. Am Rattenösophagus liegen glattmuskuläre 5-HT₄-Rezeptoren vor. Testsubstanzen dürfen nur in Größenordnungen dosiert werden, in denen keine Blockade von M₃-Rezeptoren zu erwarten ist, da andernfalls ein Effekt von Serotonin nicht mehr fehlerfrei zu messen ist [194].

Am Ösophagus der Ratte wird die Relaxation der durch Carbachol induzierten Kontraktion aufgezeichnet. Zuerst wird eine KWK mit Serotonin erstellt. Nach einer Auswasch- und Ruheperiode und nach einer erneuten Carbachol-Kontraktion wird dann eine zweite KWK mit einem zu untersuchenden Agonisten durchgeführt. Die Aufnahme dieser KWK ergibt einen biphasischen Kurvenverlauf, der im ersten Teil durch den Angriff der zu untersuchenden Agonisten an 5-HT₄-Rezeptoren und im zweiten Teil von M₃-Rezeptoren vermittelt wird. Um Fehler bei der Bestimmung der 5-HT₄-Rezeptoraffinitäten der zu untersuchenden Agonisten zu vermeiden, wurde eine Regel eingesetzt: der vorletzte Punkt einer KWK wird extrapoliert und der Endpunkt dieser KWK ist gleich ein Drittel aus dem nächsten Punkt (der eigentlich der Anfangspunkt des zweiten Teils der biphasischen KWK ist).

Im Rahmen dieser Arbeit sollte durch Durchführung der Experimente mit dem 5-HT₄-Rezeptorantagonisten SDZ 205557 und Untersuchungen am M₃-Rezeptoren gezeigt werden, dass die eingesetzte Regel vernünftig ist.

3.2.3. Testmodelle zur Bestimmung der Selektivitätsdaten

Große Bedeutung hat vor allem die Bestimmung von M_3 -Werten, da deren Kenntnis für die Durchführung der 5-HT₄-Untersuchungen wichtig ist. Die Bestimmung der M_3 -Rezeptoraffinität wurde am isolierten Meerschweinchenileum durchgeführt.

Die Ähnlichkeit der synthetisierten Strukturen mit einigen 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden ließen eine hohe Affinität zu diesen Rezeptoren erwarten. Die Charakterisierung von 5-HT_{2A}-Rezeptor-vermittelten Effekten erfolgte mittels eines *in-vitro* Testmodells an der Schwanzarterie der Ratte.

Für die Untersuchungen an isolierten Organen wurden folgende Nährösungen benutzt [191]:

Tyrode-Nährösung		Altura-Nährösung ^a	
	mmol/L		mmol/L
NaCl	136,89	NaCl	118,07
KCl	2,68	KCl	4,70
NaHCO ₃	11,90	NaHCO ₃	25,00
NaH ₂ PO ₄ • 2 H ₂ O	0,42	KH ₂ PO ₄	1,20
CaCl ₂ • 2 H ₂ O	1,80	CaCl ₂ • 2 H ₂ O	2,50
MgCl ₂ • 6 H ₂ O	1,03	MgSO ₄ • 7 H ₂ O	1,20
D-Glucose • H ₂ O	5,05	D-Glucose • H ₂ O	10,00

^a Die Lösung ist zur Vermeidung von Trübungen vor Zugabe der Erdalkalischalen und während des Versuchs mit Carbogen® (95 % O₂, 5 % CO₂) zu begasen [191]

Tab. 3.1: Verwendete Nährösungen für Experimente an isolierten Organen (Konzentrationen in mmol/L)

3.3 Pharmakologische Ergebnisse

Die Aufnahme sogenannter Konzentrations-Wirkungskurven (KWK) erfolgte in kumulativer Technik, die Registrierung der Kraft jeweils mit isometrischen Kraftaufnehmern.

Alle Ergebnisse werden, falls nicht anders vermerkt, als arithmetischer Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben. Um den Einfluss individueller Unterschiede der Tiere so weit wie möglich zu minimieren, werden alle Experimente möglichst an Organen von mindestens drei verschiedenen Tieren durchgeführt.

3.3.1. Ergebnisse aus dem Testmodell des Rattenösophagus

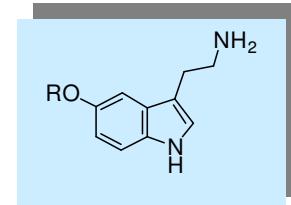
Ausgehend von 5-Methoxytryptamin, einem vollen 5-HT₄-Rezeptoragonist ($pEC_{50} = 7,67 \pm 0,05$) mit Selektivität gegenüber 5-HT₃-Rezeptoren [192, 195], wurde gezielt der Einfluss der Substitution des Methyl-Restes durch eine Reihe anderer Reste mit unterschiedlichem Raumbedarf sowie die Auswirkung von Substituenten am N^{α} -Stickstoff auf die 5-HT₄-Rezeptoraktivität untersucht, mit dem Ziel, Substanzen mit höherer Potenz und Selektivität zu gewinnen.

3.3.1.1 5-RO-Tryptamin-Derivate: primäre, sekundäre und tertiäre Amine

Um den Einfluss der Aminfunktion besser zu dokumentieren, wurden neben primären Aminen auch die sekundären und tertiären Amine synthetisiert und unter gleichen Bedingungen auf die 5-HT₄-Rezeptoraktivität am Rattenösophagus untersucht. Dadurch können Informationen über die 5-HT₄-Rezeptorbindungstasche im Bereich der basischen Aminogruppe des Liganden erhalten werden.

3.3.1.1.1 Primäre Amine

Die pharmakologischen Ergebnisse der Verbindungen am Rattenösophagus sind in Tabelle 3.2 aufgeführt.



Nr.	R	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
5-HT	-H	8,00	0	100	>100
5-MeOT ^a	-CH ₃	7,67	0,33 ± 0,05	93 ± 2	14
45	-C ₂ H ₅	6,36	1,64 ± 0,15	42 ± 1	6
56	-C ₃ H ₇	6,04	1,96 ± 0,06	56 ± 3	7
69	-CH(CH ₃) ₂	6,08	1,92 ± 0,10	43 ± 4	5
78	-C ₅ H ₁₁	5,93	2,07 ± 0,04	62 ± 5	7
84	-C ₆ H ₁₃	5,99	2,01 ± 0,10	47 ± 5	5

90		5,98	2,02 ± 0,16	49 ± 5	6
96		6,69	1,31 ± 0,15	45 ± 5	6
102		6,12	1,88 ± 0,18	23 ± 1	6
109		6,76	1,24 ± 0,09	40 ± 6	6
16		5,78	2,22 ± 0,06	63 ± 5	7

^a Daten aus Elz und Keller [192]

Tab. 3.2: Aktivität der primären Amine am Rattenösophagus

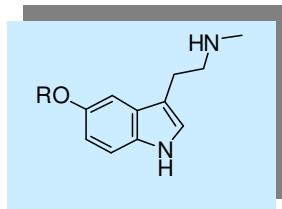
Bei allen Verbindungen handelt es sich um partielle Agonisten. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Verlängerung der Alkylkette in Position 5 des Indolrings (siehe Verbindungen **45, 56, 69, 78, 84**) eine Abnahme der partiell agonistischen 5-HT₄-Aktivität um ca. 0,4 log-Einheiten verursacht (6,36 vs. 5,93). Die Einführung eines Cyclohexylmethyl-Restes (Verbindung **109**) bewirkt eine Steigerung der partiell agonistischen 5-HT₄-Aktivität bis ca. 0,4 log-Einheiten im Vergleich zu Substanz **45** (pEC₅₀ = 6,76 vs. 6,36 für **45**). Bei den Verbindungen mit Cycloalkan-Resten sind auch Unterschiede in der partiell agonistischen 5-HT₄-Aktivität zu erkennen: bei den Verbindungen **90** und **96** ist eine Differenz von ca. 0,7 log-Einheiten zwischen den partiell agonistischen 5-HT₄-Aktivitäten (vgl. Tab. 3.2) zu beobachten, während bei den Verbindungen **102** und **109** die Differenz bei ca. 0,6 log-Einheiten zwischen den partiell agonistischen 5-HT₄-Aktivitäten liegt. Jedoch differieren die Maximaleffekte der Verbindungen **102** und **109** um 23 % (vgl. Tab. 3.2).

Die intrinsische Aktivität des Benzyloxy-Derivates **16** liegt mit 63% über den potentesten partiellen Agonisten dieser Serie (**96** und **109**), aber der pEC₅₀-Wert ist ca. 1 log-Einheit niedriger (5,78 vs. 6,76 für **109**).

Versuche zur SDZ 205557 – Sensitivität zeigten, dass alle Effekte durch den Referenz-5-HT₄-Antagonisten SDZ 205557 inhibiert werden konnten. Die pA₂-Werte für SDZ 205557 stimmen mit den Literaturwerten [191] (Tab. 5.2) überein. Daraus kann auf eine ausschließlich durch den 5-HT₄-Rezeptor-vermittelte agonistische Wirkung dieser Verbindungen geschlossen werden.

3.3.1.1.2 Sekundäre Amine

Die pharmakologischen Werte zeigt die Tabelle 3.3.



Nr.	R	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
32	-CH ₃	7,05	0,95 ± 0,06	86 ± 3	9
47	-C ₂ H ₅	6,15	1,85 ± 0,04	43 ± 3	6
58	-C ₃ H ₇	6,02	1,98 ± 0,12	53 ± 5	6
71	-CH(CH ₃) ₂	6,08	1,92 ± 0,16	43 ± 4	7
80	-C ₅ H ₁₁	5,93	2,07 ± 0,12	58 ± 3	7
86	-C ₆ H ₁₃	5,97	2,03 ± 0,17	42 ± 5	6
92		6,01	1,99 ± 0,12	38 ± 7	7
98		6,06	1,94 ± 0,08	23 ± 1	6
111		6,08	1,92 ± 0,12	27 ± 2	6
22		6,78	1,22 ± 0,17	43 ± 4	5

Tab. 3.3: Aktivität der sekundären Amine am Rattenösophagus

Die Verbindungen dieser Serie sind alle partielle Agonisten. Die Methoxy- (32) und Benzyloxy-Derivate (22) sind die potentesten Verbindungen dieser Serie, mit ca. 1 bzw. 0,7 log-Einheiten Unterschied zu den anderen sekundären Aminen. Die Ergebnisse zeigen, dass die partiell agonistischen Aktivitäten der sekundären Amine abhängig vom Rest R variieren. Genau wie bei den Analogen mit primärer Amin-Funktion (Verbindungen 45, 56, 69, 78, 84) nimmt die partiell agonistische Wirkung mit der Größe des Restes R (Verbindungen 32, 47, 58, 71, 80, 86) ab. Die Einführung voluminöser Reste, wie in den Verbindungen 92, 98 und 111, bewirkt dagegen bei den sekundären Aminen keine Steigerung der partiell agonistischen 5-HT₄-Aktivität, sondern eine Abnahme des Maximaleffektes.

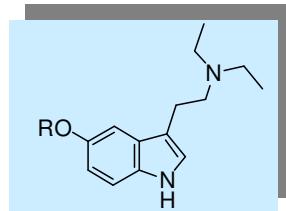
Die pEC_{50} -Werte und die maximal beobachteten Effekte der sekundären Amine entsprechen bei fast allen Verbindungen den Werten ihrer unsubstituierten Analoga.

Der gemessene pEC_{50} -Wert für das sekundäre Amin **42**, das eine Ethoxy-Gruppe in der Position 5 des Indolringes und einen Propyl-Rest in N^o -Stelle hat, beträgt 6,98 ($E_{\max} = 49\%$, s. Tab. 5.1) und ist damit fast genauso potent wie das Derivat **32** ($\text{pEC}_{50} = 7,05$).

Da alle agonistischen Effekte durch den Referenz-5-HT₄-Antagonisten SDZ 205557 kompetitiv inhibiert wurden und dessen pA_2 -Wert in der erwarteten Größenordnung gefunden wurde, ist der 5-HT₄-rezeptorvermittelte Agonismus für diese Strukturen bewiesen (Daten s. Tab. 5.2).

3.3.1.3 Tertiäre Amine

Tabelle 3.4 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der pharmakologischen Daten dieser Verbindungen am Rattenösophagus.



Nr.	R	pEC_{50}	$\Delta\text{pEC}_{50} \pm \text{SEM}$	$E_{\max} \pm \text{SEM}$	N
10	-CH ₃	6,06	1,94 ± 0,13	49 ± 2	5
36	-C ₂ H ₅	6,02	1,98 ± 0,08	24 ± 2	6
51	-C ₃ H ₇	6,00	2,00 ± 0,08	38 ± 3	7
62	-CH(CH ₃) ₂	6,03	1,97 ± 0,07	25 ± 4	5
75	-C ₅ H ₁₁	5,91	2,09 ± 0,12	42 ± 3	6
106		6,63	1,37 ± 0,14	30 ± 3	8
18		6,86	1,14 ± 0,18	27 ± 3	6

Tab. 3.4: Aktivität der tertiären Amine am Rattenösophagus

Die pharmakologischen Daten aus Tabelle 3.4 zeigen, dass alle Verbindungen partielle Agonisten sind, deren agonistische Wirkungen in der gleichen Größenordnung liegen.

Die intrinsischen Aktivitäten der Cyclohexylmethoxy- (**106**) und Benzyloxy-Derivate (**18**) liegen mit 30 % bzw. 27 % unter der des Methoxy-Derivates (**10**, $E_{max} = 49\%$). Die pEC_{50} – Werte der Substanzen **106** und **18** sind dagegen ca. 0,60 bzw. 0,80 log-Einheiten höher als der pEC_{50} – Wert von **10** (6,63 bzw. 6,86 vs. 6,06 für **10**).

In der Serie der Methoxy-Derivate zeigt das tertiäre Amin **10** einen Rückgang der $5-HT_4$ -Rezeptoraktivität im Vergleich zu seinen Analogen aus der Serie der primären bzw. der sekundären Amine ($pEC_{50} = 7,67$ für 5-MeOT, $pEC_{50} = 7,05$ für **32** vs. $pEC_{50} = 6,06$ für **10**). Dieser Rückgang der $5-HT_4$ -Rezeptoraktivität tritt bei allen anderen Derivaten nicht mehr ein.

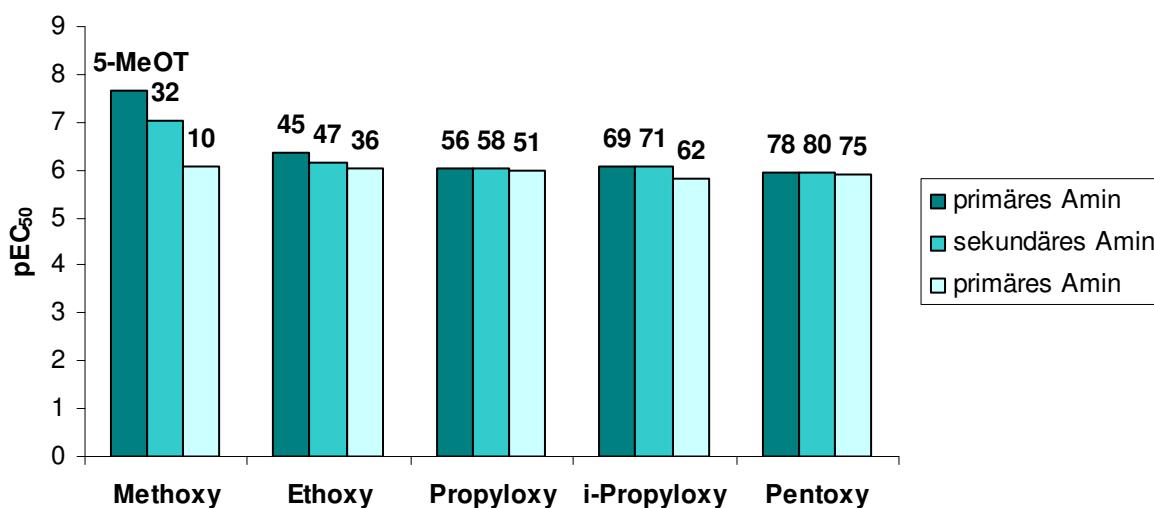


Abb. 3.4: Die Abhängigkeit des pEC_{50} - Wertes beim Übergang vom primären zum sekundären und zum tertiären Amin bei gleichbleibendem Substituenten in Position 5 des Indols

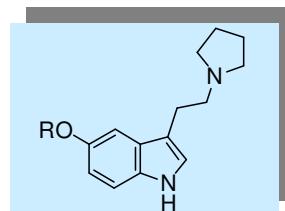
Die Überprüfung der SDZ 205557-Sensitivität der erzeugten Effekte ließ wiederum auf eine $5-HT_4$ -Rezeptor-Vermittlung schließen (s. Tab. 5.2).

3.3.1.2 5-RO-Tryptamin-Derivate mit einem Piperidin- oder Pyrrolidinring in der Seitenkette

Elz und Keller [192] konnten durch den Ersatz der Diethylaminogruppe durch eine Piperidinogruppe die Affinität ihrer Verbindungen steigern und so entstand eine wichtige pharmakologische Modellsubstanz, die üblicherweise mit dem Namen ML 10302 bezeichnet wird.

Daher sollte auch die Auswirkung des Ersatzes der Diethylaminogruppe der in dieser Arbeit synthetisierten 5-RO-Tryptamin-Derivate durch eine Piperidinogruppe auf die $5-HT_4$ -Rezeptoraktivität untersucht werden. Neben dem Piperidinring wurde auch der Pyrrolidinring als Ersatz der Diethylaminogruppe eingeführt.

3.3.1.2.1 5-RO-Tryptamin-Derivate mit einer Pyrrolidinoethyl-Seitenkette

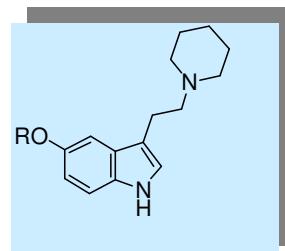


Nr.	R	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
28	-CH ₃	6,45	1,55 ± 0,23	53 ± 8	5
38	-C ₂ H ₅	6,66	1,34 ± 0,09	56 ± 4	6
53	-C ₃ H ₇	6,28	1,72 ± 0,09	34 ± 4	6
64	-CH(CH ₃) ₂	6,44	1,56 ± 0,20	21 ± 3	5
20		6,97	1,03 ± 0,17	42 ± 5	7

3.3.1.3 Tab. 3.5: Aktivität der Derivate mit Pyrrolidinring in der Seitenkette am Rattenösophagus

Das 5-Ethoxy-Derivat (38) zeigt eine Steigerung der partiell agonistischen Wirkung (um ca. 0,30 bzw. 0,60 log-Einheiten vs. 45 bzw. 36) und des maximal beobachteten Effektes (um 14 % bzw. 32 % vs. 45 bzw. 36) im Vergleich zu seinen Analoga 45 und 36. Auch in dieser Serie nimmt die partiell agonistische Wirkung mit der Größe des Restes *R* ab. Eine Ausnahme ist das Derivat 28, das trotz des kleinen Methyl-Restes eine geringere agonistische Aktivität als das Ethyl-Derivat zeigt.

3.3.1.2.2 5-RO-Tryptamin-Derivate mit einer Piperidinoethyl-Seitenkette



Nr.	R	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
30	-CH ₃	5,92	2,08 ± 0,11	34 ± 3	7

40	-C ₂ H ₅	6,42	1,58 ± 0,13	33 ± 3	5
66	-CH(CH ₃) ₂	7,01	0,99 ± 0,12	38 ± 5	6

3.3.1.4 Tab. 3.6: Aktivität der Derivate mit Piperidinring in der Seitenkette am Rattenösophagus

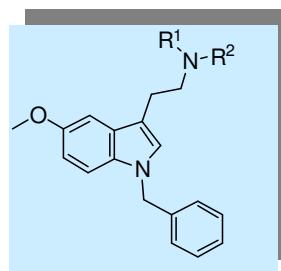
Diese Amine zeigen mit zunehmender Kettenlänge der Alkylreste zunehmende Potenz, die beim Isopropyl-Derivat um ca. 0,5 bis 1,2 log-Einheiten im Vergleich zu den analogen Verbindungen aus den vorgestellten Serien (64, 69, 71, 62) gestiegen ist.

Ferner ist anzumerken, dass es sich um partielle Agonisten mit einer intrinsischen Aktivität von knapp 40 % handelt.

Wie bei allen vorgestellten partiellen 5-HT₄-Rezeptoragonisten kann auch bei diesen 5-RO-Tryptamin-Derivate, die einen Pyrrolidinring bzw. einen Piperidinring enthalten, die KWK mit dem 5-HT₄-Rezeptorantagonisten SDZ 205557 rechtsverschoben werden. Der pA₂-Wert des 5-HT₄-Rezeptorantagonisten SDZ 205557 wurde in der erwarteten Größenordnung gefunden (s. Tab. 5.2).

3.3.1.3 Derivate mit substituiertem Indol-Stickstoff

Um das Ausmaß der Beteiligung des Wasserstoffatoms am Indol-Stickstoff an den Wechselwirkungen mit dem 5-HT₄-Rezeptorprotein dokumentieren zu können, wurden die Amine 7 und 9 auf ihre 5-HT₄-Rezeptoraktivität untersucht.



Nr.	R ¹	R ²	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
7	-H	-C ₂ H ₅	6,53	1,47 ± 0,16	24 ± 2	6
9	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	6,50	1,50 ± 0,06	28 ± 2	7

Tab. 3.7: Aktivität der Derivate mit substituiertem Indol-Stickstoff am Rattenösophagus

Diese partielle Agonisten weisen keinen signifikanten Unterschiede hinsichtlich Potenz und intrinsischer Aktivität auf, obwohl es sich um ein primäres und ein sekundäres Amin handelt.

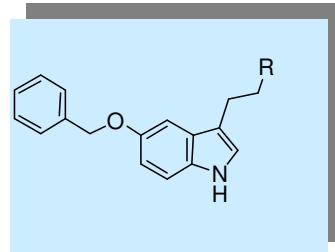
Die intrinsische Aktivität nimmt bei der Verbindung **9** um 21 % ab, aber der pEC_{50} -Wert steigt um ca. 0,3 log-Einheiten gegenüber der unsubstituierten Vergleichssubstanz **10** (s. Tab. 3.4).

Die partiell agonistischen Effekte dieser Verbindungen lassen sich durch SDZ 205557 kompetitiv inhibieren (s. Tab. 5.2).

3.3.1.4 Vergleich zwischen den Derivaten mit einem 5-Benzylxy-Rest

Die 5-Benzylxy-Gruppe übt bei fast allen getesteten Derivaten einen potenzsteigernden Einfluss aus. Wie bereits in Kapitel 3.3.1.1 dargestellt, haben die 5-Benzylxy-Derivate fast immer die höchsten pEC_{50} -Werten im Vergleich zu den anderen Derivaten aus der gleichen Serie. Die Ausnahme ist das Derivat **16**.

Tabelle 3.8 zeigt einen Vergleich zwischen den verschiedenen Aminen, die einen Benzylxy-Rest enthalten.



Nr.	R	pEC_{50}	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	$E_{max} \pm SEM$	N
16	-NH ₂	5,78	2,22 ± 0,06	63 ± 5	7
22	-NHCH ₃	6,78	1,22 ± 0,17	43 ± 4	5
18	-N(C ₂ H ₅) ₂	6,86	1,14 ± 0,18	27 ± 3	6
20	-N(<chem>C1CC1</chem>)	6,97	1,03 ± 0,17	42 ± 5	7
23	-N ⁺ (<chem>CN(C)C</chem>)	7,28	0,72 ± 0,15	41 ± 1	7

Tab. 3.8: Aktivität der 5-Benzylxy-Derivate am Rattenösophagus

Die Potenz der 5-Benzylxy-Derivate steigt vom primären zum quartären Amin. Das quartäre Amin zeigt die höchste partiell agonistische Wirkung, aber das primäre Amin hat die größte intrinsische Aktivität.

Die Einführung der Benzylxy-Gruppe in die Position 5 des Indolringes kann somit ein wertvolles Mittel zur Steigerung der Potenz darstellen.

3.3.1.5 Bestimmung der pK_P -Werte am isolierten Rattenösophagus

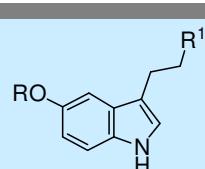
Die pK_P -Werte am isolierten Rattenösophagus konnten nicht berechnet werden, da die Konzentrationen, bei denen die Agonist-Experimenten beendet wurden, die M_3 -Rezeptoren blockierten und zu einer nicht mehr auswertbaren, da zu stark rechtsverschobenen und deprimierten 5-HT-KWK führten.

3.3.2 Selektivitätsuntersuchungen und Ergebnisse aus dem Testmodell des MS-Ileums

Da die M_3 -Rezeptoraktivität für die Durchführung der 5-HT₄-Untersuchungen sehr wichtig ist, wurden ausgewählte Substanzen am isolierten Meerschweinchenileum auf ihre M_3 -Rezeptoraffinität getestet.

3.3.2.1 5- RO-Tryptamin-Derivate: primäre, sekundäre und tertiäre Amine

Die pharmakologischen Werte dieser Verbindungen am MS-Ileum sind in Tabelle 3.9 aufgeführt.



Nr.	R	R ¹	pA ₂ ± SEM	-log ₁₀ c _A	E _{max} ± SEM ^a	N
45	-C ₂ H ₅	-NH ₂	3,79 ± 0,23	4,50	98 ± 4	4
69	-CH(CH ₃) ₂	-NH ₂	4,01 ± 0,18	4,75	92 ± 2	6
90		-NH ₂	4,56 ± 0,10	5,00	84 ± 6	7
96		-NH ₂	4,60 ± 0,08	5,00	99 ± 5	4
47	-C ₂ H ₅	-NH-CH ₃	3,93 ± 0,08	4,50	89 ± 5	3
92		-NH-CH ₃	4,18 ± 0,15	4,50	88 ± 6	4
98		-NH-CH ₃	4,54 ± 0,05	5,00	90 ± 5	4
36	-C ₂ H ₅	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4,31 ± 0,11	4,75	91 ± 2	6
38	-C ₂ H ₅		4,50 ± 0,26	4,50	98 ± 2	4
40	-C ₂ H ₅		4,49 ± 0,11	4,50	94 ± 5	4

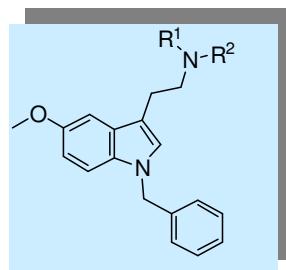
^a E_{max} von Carbachol in Gegenwart des Tryptamin-Derivates

Tab. 3.9: Antagonistische Aktivität der 5-RO-Tryptamin-Derivate: primäre, sekundäre und tertiäre Amine am MS-Ileum

Alle untersuchten Verbindungen erweisen sich als schwache nichtkompetitive Antagonisten an M_3 -Rezeptoren. Ein Vergleich der pA_2 -Werte zeigt einen Affinitätsanstieg mit zunehmender Größe des Restes R in Position 5 des Indolringes sowohl in der Serie der primären als auch der sekundären Amine. Im Vergleich zu den primären Aminen sind für die sekundären und tertiären Amine höhere Affinitätswerte feststellbar, je größer der Aminstickstoff-Substituent, desto höher die M_3 -Rezeptoraffinität.

Da der $pA_2 < 5$ ist, kann in dieser Hinsicht zumindest für die potenteren Vertreter von 5-HT₄-Rezeptor-selektiven Verbindungen gesprochen werden.

3.3.2.2 Derivate mit substituiertem Indol-Stickstoff



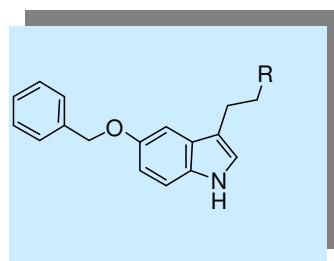
Nr.	R ¹	R ²	pA ₂ ± SEM	-log ₁₀ C _A	E _{max} ± SEM ^a	N
7	-H	-CH ₂ CH ₃	5,19 ± 0,12	5	81 ± 6	8
9	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₃	5,78 ± 0,10	5	77 ± 6	10

^a E_{max} von Carbachol in Gegenwart des Tryptamin-Derivates

Tab. 3.10: Antagonistische Aktivität der Derivate mit substituiertem Indol-Stickstoff am MS-Ileum

Diese nichtkompetitive M_3 -Rezeptorantagonisten zeigen einen Affinitätsanstieg im Vergleich zu den unsubstituierten Derivaten. Das sekundäre Amin hat einen niedrigeren Affinitätswert als das tertiäre Amin. Durch diesen Anstieg der M_3 -Rezeptoraffinität kann bei diesen Verbindungen nicht mehr von 5-HT₄-Rezeptor-selektiven Verbindungen gesprochen werden.

3.3.2.3 Derivate mit einem 5-Benzylxy-Rest



Nr.	R	pA ₂ ± SEM	-log ₁₀ C _A	E _{max} ± SEM	N
16	-NH ₂	4,08 ± 0,20	4,50	89 ± 3	4
22	-NHCH ₃	4,47 ± 0,09	4,50	77 ± 5	4
18	-N(C ₂ H ₅) ₂	5,03 ± 0,09	5,25	78 ± 5	6
20	-N(C ₂ H ₅) ₂	5,26 ± 0,06	5,00	72 ± 4	5

^a E_{max} von Carbachol in Gegenwart des Tryptamin-Derivates

Tab. 3.11: Antagonistische Aktivität der 5-Benzylxy-Derivate am MS-Ileum

Auch in der Serie der Benzylxy-Derivate wird der gleiche Anstieg der M₃-Affinität beobachtet: die sekundären und die tertiären Amine haben höhere Affinitätswerte als die primären Amine, je größer der Aminstickstoff-Substituent, desto höher die M₃-Rezeptoraffinität. Da die Potenz der Benzylxy-Derivate an 5-HT₄-Rezeptoren in die gleiche Richtung steigt, kann nur für die primären und für die sekundären Amine mit kleinen Aminstickstoff-Substituenten von 5-HT₄-Rezeptor-selektiven Verbindungen gesprochen werden.

Die Ergebnisse aus dem Testmodell des MS-Ileums korrelieren sehr gut mit den Ergebnissen aus dem Testmodell der Rattenösophagus.

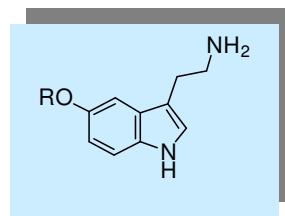
3.3.3 Selektivitätsuntersuchungen und Ergebnisse aus dem Testmodell der Rattenschwanzarterie

3.3.3.1 5-RO-Tryptamin-Derivate: primäre, sekundäre und tertiäre Amine

Alle dargestellten Derivate wurden zur Gewinnung von Selektivitätsdaten auf ihr pharmakologisches Profil am 5-HT_{2A}-Rezeptor untersucht.

3.3.3.1.1 Primäre Amine

Die Daten zum Vergleich der Aktivität und Selektivität am 5-HT₄- und 5-HT_{2A}-Rezeptor sind für die primären Amine in Tab. 3.12 dargestellt.

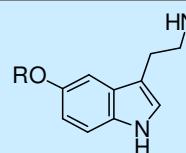


Nr.	R	5-HT ₄		5-HT _{2A}			
		pEC ₅₀	Selektivität 5-HT ₄ /5-HT _{2A}	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
5-HT	-H	8,00	8	7,10	0	100	>100
45	-C ₂ H ₅	6,36	13	5,24	1,86 ± 0,14	90 ± 2	8
56	-C ₃ H ₇	6,04	10	5,02	2,08 ± 0,05	74 ± 1	5
69	-CH(CH ₃) ₂	6,08	12	4,99	2,11 ± 0,05	78 ± 1	6
78	-C ₅ H ₁₁	5,93	9	4,98	2,12 ± 0,13	53 ± 4	7
84	-C ₆ H ₁₃	5,99	13	4,87	2,23 ± 0,09	35 ± 4	7
90		5,98	7	5,15	1,95 ± 0,05	54 ± 2	4
96		6,69	145	4,53	2,57 ± 0,09	44 ± 4	7
102		6,12	20	4,83	2,27 ± 0,11	34 ± 2	5
109		6,76	170	4,53	2,57 ± 0,10	29 ± 4	6
16		5,78	11	4,75	2,35 ± 0,03	64 ± 2	6

Tab. 3.12: Aktivität und Selektivitätsprofil der pimären Amine an der Rattenschwanzarterie

Alle untersuchten Verbindungen sind partielle Agonisten des 5-HT_{2A}-Rezeptors, aber die 5-HT_{2A}-Potenz bleibt jeweils hinter der 5-HT₄-Potenz zurück. Die beste Selektivität haben die Derivate **96**, **102** und **109**.

3.3.3.1.2 Sekundäre Amine

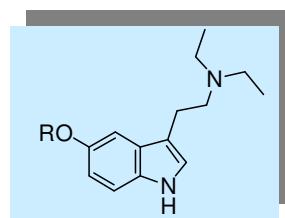


Nr.	R	5-HT ₄		5-HT _{2A}			
		pEC ₅₀	Selektivität 5-HT ₄ /5-HT _{2A}	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
32	-CH ₃	7,05	16	5,84	1,26 ± 0,15	80 ± 2	6
47	-C ₂ H ₅	6,15	6	5,39	1,71 ± 0,06	71 ± 2	6
58	-C ₃ H ₇	6,02	11	4,97	2,13 ± 0,09	59 ± 2	7
71	-CH(CH ₃) ₂	6,08	10	5,07	2,03 ± 0,10	71 ± 4	7
80	-C ₅ H ₁₁	5,93	9	4,97	2,13 ± 0,18	19 ± 2	6
86	-C ₆ H ₁₃	5,97	13	4,87	2,23 ± 0,15	25 ± 6	5
92		6,01	15	4,84	2,26 ± 0,10	25 ± 4	6
98		6,06	34	4,53	2,57 ± 0,10	20 ± 1	6
111		6,08	55	4,34	2,76 ± 0,08	39 ± 6	4
22		6,78	14	5,64	1,46 ± 0,03	42 ± 1	4

Tab. 3.13: Aktivität und Selektivitätsprofil der sekundären Amine an der Rattenschwanzarterie

Die untersuchten sekundären Amine zeigen partiellen Agonismus am 5-HT_{2A}-Rezeptor. Auch in dieser Serie stammen die besten Werte der Selektivität von dem 5-Methylcyclopentyloxy-Derivat **98** und von dem 5-Methylcyclohexyloxy-Derivat **111**, aber sie sind jeweils geringer als die der entsprechenden Derivate mit primärer Amin-Funktion.

3.3.3.1.3 Tertiäre Amine



Nr.	R	5-HT ₄		5-HT _{2A}			
		pEC ₅₀	Selektivität 5-HT ₄ /5-HT _{2A}	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
10	-CH ₃	6,06	0,3	6,55	0,55 ± 0,06	74 ± 1	4
36	-C ₂ H ₅	6,02	2	5,75	1,35 ± 0,12	57 ± 5	6
51	-C ₃ H ₇	6,00	5	5,28	1,82 ± 0,13	39 ± 3	6
62	-CH(CH ₃) ₂	6,03	14	4,87	2,23 ± 0,08	18 ± 3	6
75	-C ₅ H ₁₁	5,91	--	--	--	< 10	6
106		6,63	65	4,82	2,28 ± 0,18	20 ± 3	4
18		6,86	--	--	--	< 10	6

Tab. 3.14: Aktivität und Selektivitätsprofil der tertiären Amine an der Rattenschwanzarterie

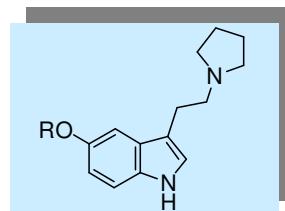
Das 5-Methoxy-Derivat **10** wird bevorzugt von 5-HT_{2A}-Rezeptor erkannt.

Das 5-Pentyloxy-Derivat **75** und das 5-Benzylxy-Derivat **18** sind sehr schwache partielle Agonisten mit intrinsischer Aktivität von weniger als 10 %. Die Bestimmung ihrer pEC₅₀-Werte war deshalb nicht möglich. Die pK_P-Werte liegen bei 6,16 ± 0,03 für **75** bzw. 6,35 ± 0,04 für **18**.

Das 5-Methylcyclohexyloxy-Derivat zeigt auch als tertiäres Amin eine hohe Selektivität. Alle anderen untersuchten Verbindungen zeigen auch partiellen Agonismus am 5-HT_{2A}-Rezeptor.

3.3.3.2 5-RO-Tryptamin-Derivate mit einem Piperidin- oder Pyrrolidinring in der Seitenkette

3.3.3.2.1 5-RO-Tryptamin-Derivate mit einer Pyrrolidinoethyl-Seitenkette

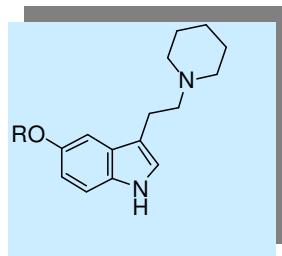


Nr.	R	5-HT ₄		5-HT _{2A}			
		pEC ₅₀	Selektivität 5-HT ₄ /5-HT _{2A}	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
28	-CH ₃	6,45	2	6,16	0,94 ± 0,06	73 ± 3	6
38	-C ₂ H ₅	6,66	13	5,56	1,54 ± 0,12	61 ± 2	6
53	-C ₃ H ₇	6,28	9	5,32	1,78 ± 0,09	38 ± 3	6
64	-CH(CH ₃) ₂	6,44	11	5,40	1,70 ± 0,09	25 ± 2	4
20		6,97	5	6,23	0,87 ± 0,07	48 ± 2	6

Tab. 3.15: Aktivität und Selektivitätsprofil der Derivate mit einer Pyrrolidinoethyl-Seitenkette

Diese Derivate zeigen ähnliche Potenz und intrinsische Aktivität wie die ihrer Analogen mit einer Diethylaminogruppe. Die Selektivität ist leicht erhöht, aber in der selben Größenordnung.

3.3.3.2.2 5-RO-Tryptamin-Derivate mit einer Piperidinoethyl-Seitenkette



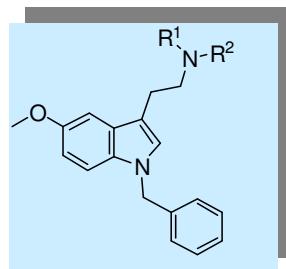
Nr.	R	5-HT ₄		5-HT _{2A}			
		pEC ₅₀	Selektivität 5-HT ₄ /5-HT _{2A}	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
30	-CH ₃	5,92	6	5,13	1,97 ± 0,13	16 ± 3	5
40	-C ₂ H ₅	6,42	79	4,52	2,58 ± 0,18	10 ± 2	8
66	-CH(CH ₃) ₂	7,01	--	--	--	< 10	4

Tab. 3.16: Aktivität und Selektivitätsprofil der Derivate mit einer Piperidinoethyl-Seitenkette

Der Ersatz der Diethylaminogruppe durch eine Piperidinogruppe liefert partielle 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten mit deutlich verminderter Potenz und reduzierter intrinsischer Aktivität. Das 5-Ethoxy-Derivat zeigt mit fast zwei Zehnerpotenz Unterschied ein deutlich selektives Verhalten.

Wegen der sehr kleinen intrinsischen Aktivität (< 10 %) des 5-Isopropoxy-Derivates **66** war die Bestimmung eines pEC₅₀-Wertes nicht möglich. Der pK_P-Wert dieser Verbindung liegt bei 5,17 ± 0,10.

3.3.3.3 Derivate mit substituiertem Indol-Stickstoff



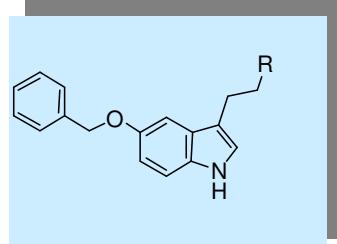
Nr.	R ¹	R ²	pEC ₅₀	E _{max} ± SEM	pK _P ± SEM	N
7	-H	-C ₂ H ₅	--	< 10	6,87 ± 0,07	7
9	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	--	< 10	7,00 ± 0,10	4

Tab. 3.17: Aktivität und Selektivitätsprofil der Derivate mit substituiertem Indol-Stickstoff an der Rattenschwanzarterie

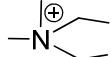
Die Einführung der Benzylgruppe hat einen drastischen Rückgang der agonistischen Wirkung dieser Verbindungen ($E_{max} < 10\%$ für **9** vs. 74 % bei der unsubstituierten Vergleichsubstanz **10**) und zudem eine Steigerung der 5-HT_{2A}-Bindungsaffinität von mehr als ca. einer Zehnerpotenz zur Folge ($pK_P = 7,00$ für **9** vs. 5,76 für **10**).

Die Bestimmung eines pEC₅₀-Wertes für diese Verbindungen war wegen der sehr kleinen intrinsischen Aktivität nicht möglich.

3.3.3.4 Derivate mit einem 5-Benzylxy-Rest



Nr.	R	5-HT ₄		5-HT _{2A}			
		pEC ₅₀	Selektivität 5-HT ₄ /5-HT _{2A}	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
16	-NH ₂	5,78	11	4,75	2,35 ± 0,03	64 ± 2	6
22	-NHCH ₃	6,78	14	5,64	1,46 ± 0,03	42 ± 1	4
18	-N(C ₂ H ₅) ₂	6,86	--	--	--	< 10	6

20		6,97	5	6,23	0,87 ± 0,07	48 ± 2	6
23		7,28	182	3,67	3,43 ± 0,09	61 ± 2	2

Tab. 3.18: Aktivität und Selektivitätsprofil der Derivate mit einem 5-Benzylxy-Rest an der Rattenschwanzarterie

Am 5-HT₄-Rezeptor wurde in der 5-Benzylxy-Serie ein Potenzanstieg durch Überführung in sekundäre, tertiäre und quartäre Amine beobachtet. Dieser Effekt ist am 5-HT_{2A}-Rezeptor nur teilweise vorhanden, denn das tertiäre Amin **18** zeigt nur eine sehr kleine intrinsische Aktivität und das quartäre Amin eine sehr geringe Potenz bei einer ziemlich hohen intrinsischen Aktivität von 61 %. Die Affinität von **23** beträgt $pK_P = 5,02 \pm 0,11$. Da gleichzeitig diese Verbindung recht potent am 5-HT₄-Rezeptor ist, folgt daraus ein Selektivitätswert von größer 180.

3.3.3.5 Die Bestimmung der pK_P -Werte

Zur Ermittlung der pEC_{50} -Werte und der pK_P -Werte dienten unterschiedliche Versuchsbedingungen. Der pEC_{50} -Wert wird mittels eines Agonisten-Experimentes mit relativ kurzer Einwirkzeit der Substanzen zur Erreichung eines Plateaus des Effektes bestimmt. Zur Ermittlung des pK_P -Wertes wurde der partielle Agonist für 30 Minuten vorinkubiert und anschließend durch steigende Konzentrationen an Serotonin vom Rezeptor verdrängt. Die unterschiedlich lange Einwirkzeit könnte diese auf den ersten Blick etwas seltsamen Wertepaare erklären (s. Tab. 5.6).

4 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war, potente und selektive 5-HT₄-Rezeptorliganden zu entwickeln, um neue effektive „pharmakologische Werkzeuge“ zur Entschlüsselung von Struktur-Wirkungsbeziehungen sowie Modellsubstanzen zur Untersuchung 5-HT₄-Rezeptor-vermittelter Effekte bereit zu stellen.

In der vorliegenden Arbeit sollten neue Derivate der Leitstruktur 5-Methoxytryptamin hergestellt werden und auf ihre Wirkung mittels *in-vitro* pharmakologischer Testmodelle an Serotonin-Rezeptoren getestet werden.

4.1 Zusammenfassung des chemischen Teils

Ausgehend von 5-Methoxytryptamin wurden verschiedene Substituenten in die Position 3 und 5 des Indolrings sowie an den Indol-Stickstoff eingeführt.

Die Synthese der *N*^a-substituierten 5-Methoxytryptamine erfolgte entweder über eine Cyclisierung nach *Revial* oder ausgehend von kommerziell erhältlichem 5-Methoxy-1*H*-indol und anschließender Einführung der Seitenkette in die Position 3 des Indolringes.

Die anderen Tryptaminderivate wurden ausgehend von 5-Hydroxy-1*H*-indol bzw. 5-Benzyloxy-1*H*-indol über mehrere Syntheseschritte dargestellt.

Durch die Cyclisierung nach *Revial* wurden das sekundäre Amin **7** und das tertiäre Amin **9**, mit Benzyl-geschütztem Indol-Stickstoff hergestellt. Das tertiäre Amin **9** war gleichzeitig auch die Vorstufe für das ungeschützte Derivat **10**, das nach der Eliminierung der Benzylgruppe mittels Birch-Reduktion erhalten wurde. Aufgrund der aufwendigen Syntheseschritte wurde die Cyclisierung nach *Revial* nur für die Darstellung dieser drei Verbindungen verwendet.

Ausgehend von 5-Hydroxy-1*H*-indol, das durch die Methode von *Leimgruber* und *Batcho* mit guter Ausbeute synthetisiert werden konnte, wurden zunächst in die Position 5 des Indolrings verschiedene Substituenten durch die *Williamson*-Ethersynthese eingeführt. Um das 5-Cyclohexyloxy-Derivat in größeren Mengen synthetisieren zu können, erwies sich die Alkylierung des 5-OH-Indols mit Cyclohexanol durch die *Mitsunobu*-Reaktion als sehr sinnvoll.

Die Einführung der Seitenkette in die Position 3 des Indolrings geschah über zwei Syntheserouten.

Bei der ersten Methode wurde die Seitenkette *via* Oxalylchlorid (gefolgt von der Synthese der Indol-3-ylglyoxylsäureamide und deren Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid) und bei der zweiten Methode *via* *Vilsmeier*-Formylierung (gefolgt von der *Henry*-Reaktion und der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid) eingeführt.

Zur Darstellung der *N*^a-Methyl-Tryptamin-Derivate wurde die Methode über die Bildung eines Carbamidsäureesters verwendet. Dazu wurden die primären Amine mit Chlorameisensäurebenzylester umgesetzt und anschließend mit LiAlH₄ zu den entsprechenden *N*^a-Methyl-Derivaten reduziert.

Das Tetraalkylammoniumderivat **23** wurde durch Alkylierung des sekundären Amins **22** mit Ethyliodid synthetisiert.

4.2 Zusammenfassung des pharmakologischen Teils

Zur Bestimmung der Aktivität der synthetisierten Substanzen am 5-HT₄-Rezeptor wurde das Testmodell des isolierten Rattenösophagus verwendet.

In der Reihe der primären, sekundären und tertiären Amine konnte durch Strukturvariation des in die Position 5 des Indolrings eingeführten Restes gezeigt werden, dass die Potenz der entsprechenden Verbindung steigt, je kleiner der aliphatische Substituent und je weniger substituiert die Aminogruppe ist. Die Ausnahmen sind die Verbindungen **96**, **109** und **106**, die trotz des großen Cykloalkylmethylrestes in Position 5 des Indols die höchste Potenz in der Serie der primären bzw. tertiären Amine zeigten.

Der Ersatz der Diethylaminogruppe durch eine Piperidinogruppe bzw. durch eine Pyrrolidinogruppe in der Seitenkette führte zu einer leichten Erhöhung der partiell agonistischen Potenz, die beim 5-Isopropoxy-Derivat **66** am größten war.

Eine Benzylsubstitution am Indol-Stickstoff führte zwar zu einem Rückgang der intrinsischen Aktivität, welcher jedoch nicht mit einem Verlust der agonistischen Wirkqualität einherging, der pEC₅₀-Wert des Derivats **9** stieg um ca. 0,3 log-Einheiten gegenüber dem des unsubstituierten Derivats **10**.

Die 5-Benzylxy-Gruppe übte einen potenzsteigernden Einfluss aus. Die 5-Benzylxy-Derivate zeigten daher fast immer die höchsten pEC₅₀-Werte im Vergleich zu den aliphatischen Derivaten aus der gleichen Serie mit Ausnahme des Derivats **16**.

Die Potenz der 5-Benzylxy-Derivate stieg vom primären zum quartären Amin. Besonders auffallend war die hohe agonistische Potenz des quartären Amins **23**.

Ausgewählte Verbindungen wurden auf ihre Selektivität zu M₃-Rezeptoren untersucht. Dies geschah anhand des Testmodells am MS-Ileum. Die pharmakologische Testung ergab, dass alle Derivate nichtkompetitive Antagonisten an M₃-Rezeptoren waren. Die am Indol-Stickstoff benzylierten Derivate zeigten einen Affinitätsanstieg im Vergleich zu den unsubstituierten Derivaten.

Die sekundären und tertiären Amine wiesen höhere Affinitätswerte auf als die primären Amine. Die M₃-Rezeptoraffinität stieg mit der Größe des Aminstickstoff-Substituents. Da die 5-HT₄-Potenz in die gleiche Richtung abnimmt, kann in dieser Hinsicht zumindest für die primären und sekundären Amine mit kleinen aliphatischen Aminstickstoff-Substituenten von 5-HT₄-Rezeptor-selektiven Verbindungen gesprochen werden.

Alle dargestellten Verbindungen wurden auch hinsichtlich ihrer Selektivität gegenüber 5-HT_{2A}-Rezeptoren untersucht. Die Testung erfolgte am *in-vitro* Testmodell der isolierten Rattenschwanzarterie und ergab, dass alle Verbindungen partielle Agonisten am 5-HT_{2A}-

Rezeptor sind, aber - mit einer Ausnahme - die 5-HT_{2A}-Potenz hinter der 5-HT₄-Potenz zurückbleibt.

Die Überprüfung der erzeugten Effekte mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin ließ auf eine 5-HT_{2A}-Rezeptor-Vermittlung schließen.

Aus der Reihe der primären, sekundären und tertiären Amine wiesen nur wenige Derivate eine bedeutend hohe Selektivität auf. Dazu gehören die 5-Cyclopentylmethoxy- und 5-Cyclohexylmethoxy-Derivate (**96**, **102**, **109**, **98**, **111**, **106**). Geringe Selektivität zugunsten des 5-HT_{2A}-Rezeptors zeigte das 5-Methoxy-Derivat **10**.

Die Selektivität der Verbindungen mit einem Pyrrolidinring ist leicht höher als die ihrer Analogen mit einer Diethylaminogruppe, aber sie liegt in der selben Größenordnung.

Der Ersatz der Diethylaminogruppe durch eine Piperidinogruppe führte zu verminderter 5-HT_{2A}-Potenz. Das 5-Ethoxy-Derivat **40** zeigte ein deutlich selektives Verhalten.

Die Einführung der Benzylgruppe an den Indol-Stickstoff verursachte einen drastischen Rückgang der intrinsischen 5-HT_{2A}-Aktivität bei den Verbindungen **7** und **9** und zudem eine Steigerung der 5-HT_{2A}-Bindungsaffinität.

Am 5-HT₄-Rezeptor konnte durch Überführung der 5-Benzylxy-Derivate in sekundäre, tertiäre und quartäre Amine ein Potenzanstieg beobachtet werden. Am 5-HT_{2A}-Rezeptor zeigte sich eine Erhöhung der Potenz nur bei den primären und sekundären Aminen, denn das tertiäre Amin **18** zeigte eine sehr kleine intrinsische Aktivität und das quartäre Amin **23** die niedrigste agonistische Potenz am 5-HT_{2A}-Rezeptor überhaupt. Da diese Verbindung gleichzeitig recht potent am 5-HT₄-Rezeptor war, zeigte diese Verbindung eine 182mal höhere Potenz an 5-HT₄-Rezeptoren als an 5-HT_{2A}-Rezeptoren.

5 Experimenteller Teil

5.1 Chemisch - experimenteller Teil

5.1.1 Allgemeine Angaben

Wasserfreie Lösungsmittel wurden durch Versetzen des entsprechenden Lösungsmittels in p.a. - Qualität mit Molekularsieb 4 Å gewonnen oder frisch destilliert.

Alle Reaktionen mit wasserfreien Lösungsmitteln wurden unter Stickstoff oder Argon in getrockneten Kolben (acetongespült, 100 °C über mehrere Stunden) durchgeführt.

Alle für die Synthese verwendeten Substanzen wurden von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka, Lancaster, Merck oder Sigma bezogen.

Schmelzpunkte

Alle angegebenen Schmelzpunkte stellen unkorrigierte Werte dar und wurden mit einem Schmelzpunktmessgerät Büchi Melting Point B-545 ermittelt.

Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden von der Abteilung Zentrale Analytik – Elementaranalyse der Universität Regensburg mit dem Gerät Heraeus CHN Rapid ausgeführt. Alle Daten sind in Prozent angegeben und liegen innerhalb von $\pm 0,4\%$ der theoretischen Werte.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit einem Avance 300 - Spektrometer von Bruker aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden CDCl_3 oder DMSO-d_6 , als interner Standard Tetramethylsilan verwendet. Die Auflistung der Daten aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erfolgt in folgender Reihenfolge: Chemische Verschiebung (δ) in ppm gegenüber dem internen Standard, Multiplizität (s, Singulett; d, Dublett; dd, Dublett vom Dublett, t, Triplet; m, Multiplett), Kopplungskonstanten (J) in Hertz (Hz), Anzahl und Art der Protonen (In, Indol; Ph, Phenyl; Pip, Piperidin; Pyr, Pyrrolidin).

Massenspektrometrie

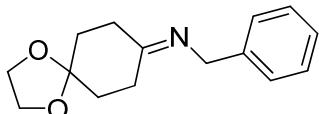
Die Aufnahme der EI- und CI-Massenspektren erfolgte mit einem Finnigan MAT SSQ 710 A, die der ESI-Massenspektren mit einem ThermoQuest Finnigan TSQ 7000 und die der hochauflösenden PI-EIMS-Spektren mit einem Finnigan MAT 95 der Fa. Finnigan, Bremen, Deutschland. Bei der Auflistung der Daten ist zunächst die Massenzahl (m/z), dann die relative Intensität in % und schließlich die Art des Massenfragments angegeben.

Dünnschichtchromatographie

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel 60 F₂₅₄-Folien (Merck, Darmstadt) verwendet. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm. Für die préparative Säulenchromatographie wurde Kieselgel Geduran SI120 (Merck, Darmstadt) verwendet.

5.1.2 Synthese und analytische Daten der dargestellten Verbindungen

1-Phenyl-N-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yliden}methanamin (1)



7,2 g (46,15 mmol) 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on werden in 50 ml Acetonitril unter N₂-Atmosphäre gelöst. Nach Zugabe von 5,53 ml Benzylamin (50,76 mmol), 80 mg p-Toluolsulfonsäure und 2 Löffel Molekularsieb 3 Å wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt **1** wird als gelbliches Öl erhalten und nach Trocknen, mehrere Tage im Hochvakuum, ohne weitere Reinigung verwendet.

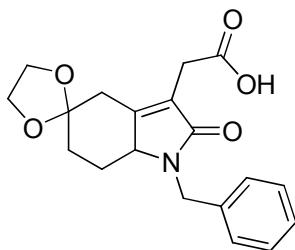
Ausbeute: 9,9 g (40,4 mmol), 87,8 % d. Th.

C₁₅H₁₉NO₂ M = 245,32 g/mol

EI-MS (70eV): *m/z*: 28 (24), 91(100) [C₇H₇]⁺, 101 (57), 245 (19) M⁺

¹H-NMR (DMSO): 7,32 – 7,19 (m, 5H, Ph-H), 4,47 (s, 2H, -CH₂-Ph), 3,94 – 3,92 (m, 4H, (-CH₂-O-)₂), 2,49 – 2,44 (m, 2H, Cyclohexyl-H), 2,43 – 2,37 (m, 2H, Cyclohexan-H), 1,80 – 1,78 (m, 2H, Cyclohexyl-H), 1,75 – 1,72 (m, 2H, Cyclohexan-H)

2-{1'-Benzyl-2'-oxo-1',2',4',6',7',7a'-hexahydrospiro[(1,3)dioxolan-2,5'-indol]-3'-yl}essigsäure (2)



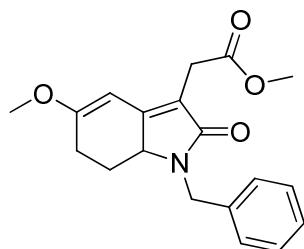
9,9 g (40,4 mmol) **1** werden in 25 ml wasserfreiem THF gelöst und unter Eiskühlung mit 5,9 g (60,0 mmol) Maleinsäureanhydrid, gelöst in 15 ml wasserfreiem THF, tropfenweise versetzt. Es wird 1 Stunde im Eisbad gerührt, 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur abgekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert, mit EtOAc gewaschen und als weißer Feststoff erhalten. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Umkristallisation des Rückstandes aus EtOAc/MeOH liefert zusätzliches Produkt.

Ausbeute: 11,9 g (34,7 mmol), 85,6% d. Th.

Smp: 199,6 – 199,9 °C

C₁₉H₂₁NO₅	M = 343,37 g/mol
PI-EIMS (70eV):	<i>m/z</i> : 91 (60) [C ₇ H ₇] ⁺ , 99 (100), 299 (29), 343 (35) M ⁺
¹H-NMR (CDCl₃):	7,37 – 7,30 (m, 5H, Ph-H), 4,99 (d, <i>J</i> = 15,1 Hz, 1H), 4,28 (d, <i>J</i> = 15,1 Hz, 1H), 4,03 – 3,85 (m, 4H, (-CH ₂ -O-) ₂), 3,73 (dd, <i>J</i> ₁ = 6,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 11,8 Hz, 1H), 3,49 (d, <i>J</i> = 15,5 Hz, 1H), 3,40 (d, <i>J</i> = 15,5 Hz, 1H), 2,87 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 14,0 Hz, 1H), 2,43 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 1H), 2,27 – 2,19 (m, 1H), 1,85 – 1,64 (m, 2H), 1,36 – 1,22 (m, 1H)

Methyl 2-(1-benzyl-5-methoxy-2-oxo-2,6,7,7a-tetrahydro-1*H*-indol-3-yl)acetat (3)



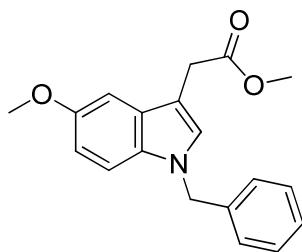
2,3 g (6,7 mmol) **2** werden in 20 ml MeOH gelöst und mit 2,9 ml (26,8 mmol) Trimethylorthoformiat und 11,5 mg (0,06 mmol) p-Toluolsulfonsäure versetzt. Es wird 4 Stunden refluxiert. Es werden nach 2 Stunden nochmals 11,5 mg (0,06 mmol) p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in EtOAc aufgenommen und die organische Phase wird mit gesättigter NaHCO₃ – Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/PE/CH₂Cl₂ (6:3:1) wird **3** als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 1,9 g (5,8 mmol), 86,3% d. Th.

C₁₉H₂₁NO₄ M = 327,37 g/mol

PI-EIMS (70eV): *m/z*: 49 (11), 84 (10), 91 (100) [C₇H₇]⁺, 101 (22), 106 (11), 176 (12), 194 (9), 195 (6), 267 (31), 268 (24), 327 (77) M⁺⁺, 328 (20)

¹H-NMR (CD₃Cl): 7,33 – 7,22 (m, 5H, Ph-H), 5,56 (s, 1H), 4,87 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 3,78 (dd, *J*₁ = 4,5 Hz, *J*₂ = 13,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H, CH₃O-), 3,66 (s, 3H, -COOCH₃), 3,44 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 3,33 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,33 (dd, *J*₁ = 3,3 Hz, *J*₂ = 8,5 Hz, 2H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 1,50 – 1,35 (m, 1H)

Methyl 2-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)acetat (4)

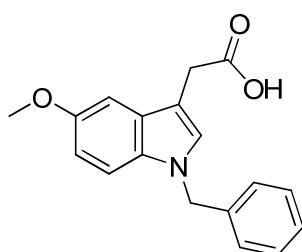
1,9 g (5,8 mmol) **3** werden in 10 ml Acetonitril gelöst und mit 1,4 g (17,4 mmol) Pyridin versetzt. Zu dieser Mischung werden 1,1 g (11,6 mmol) POCl_3 getropft. Die Reaktionsmischung wird 1 Stunde bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlung wird die Lösung mit H_2O versetzt und 3x mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO_3 – Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Das erhaltene gelbbräunliche Öl hat eine für die weitere Umsetzung ausreichende Reinheit.

Ausbeute: 1,2 g (3,9 mmol), 70,6 % d. Th.

C₁₉H₁₉NO₃ M = 309,36 g/mol

PI-EIMS (70eV): m/z : 91 (92) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 250 (100), 251 (19), 309 (82) M^+ , 310 (17)

¹H-NMR (CDCl₃): 7,32 – 7,05 (m, 8H, 5 Ph-H, 3 In-H), 6,83 (dd, J_1 = 2,4 Hz, J_2 = 8,8 Hz, 1H, In-H), 5,24 (s, 2H, -CH₂-Ph), 3,85 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O}-$), 3,74 (d, J = 0,6 Hz, 2H, -CH₂COOCH₃), 3,70 (s, 3H, -COOCH₃)

2-(1-Benzyl-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)essigsäure (5)

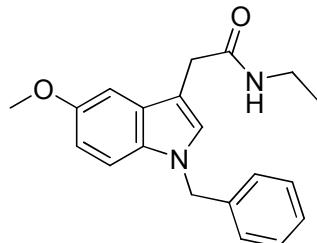
1,2 g (3,9 mmol) **4** werden in 25 ml EtOH/ H_2O (1:1) gelöst und mit 0,4 g (7,8 mmol) KOH versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 Stunden refluxiert. Nach Abkühlung wird die Mischung mit 2N HCl auf pH = 5 angesäuert und 3x mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl – Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Das erhaltene gelbbräunliche Öl hat eine für die weitere Umsetzung ausreichende Reinheit.

Ausbeute: 1,1 g (3,72 mmol), 96,5% d. Th.

C₁₈H₁₇NO₃ M = 295,33 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃): 7,32 – 7,04 (m, 8H, 5 Ph-H, 3 In-H), 6,83 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H), 5,24 (s, 2H, -CH₂-Ph), 3,84 (s, 3H, CH₃O-), 3,77 (d, *J* = 0,4 Hz, 2H, -CH₂COOH)

2-(1-Benzyl-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-ethylacetamid (6)



2,2 g (7,4 mmol) **5** werden in 25 ml wasserfreiem THF gelöst, mit 1,8 g (11,1 mmol) CDI versetzt und bei Raumtemperatur 1,5 Stunden gerührt. Dann werden 1,0 g (22,2 mmol) Ethylamin zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in EtOAc aufgenommen und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Die Umkristallisation aus EtOAc/Et₂O liefert einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 1,7 g (5,2 mmol), 70,8 % d. Th.

Smp: 155,2 – 155,6 °C

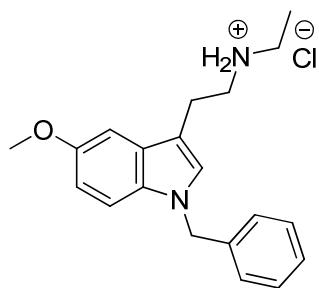
C₂₀H₂₂N₂O₂ M = 322,40 g/mol

PI-EIMS (70eV): *m/z*: 91 (77) [C₇H₇]⁺, 160 (10), 250 (100), 251 (20), 322 (43) M⁺

¹H-NMR (DMSO): 7,95 (s, 1H, In-H), 7,32 – 7,16 (m, 6H, 5 Ph-H, 1 In-H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, In-H), 6,72 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H), 5,31 (s, 2H, -CH₂-Ph), 5,30 (s, 1H, -NH-), 3,74 (s, 3H, CH₃O-), 3,44 (s, 2H, -CH₂CO-), 3,12 – 3,03 (m, 2H, -NHCH₂CH₃), 1,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, -NHCH₂CH₃)

CHN: ber: C, 74,51; H, 6,88; N, 8,69
gef: C, 74,27; H, 6,97; N, 8,61

2-(1-Benzyl-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-ethylethanamin Hydrochlorid (7)



1,0 g (26,3 mmol) LiAlH₄ werden in 25 ml wasserfreiem THF suspendiert und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Zu der Suspension wird langsam eine Lösung aus 1,7 g (5,2 mmol) **6** in 10 ml wasserfreiem THF getropft und anschließend wird 1 Stunde refluxiert. Nach Abkühlung auf 0 °C wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt. Der Niederschlag wird abgesaugt und gut mit THF nachgewaschen. Das Filtrat wird mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird in EtOAc aufgenommen und mit wenigen Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt. Das Hydrochlorid des Produkts wird mit Et₂O ausgefällt. Der Niederschlag wird aus MeOH umkristallisiert und mit Et₂O nachgefällt.

Ausbeute: 1,3 g (3,8 mmol), 72,2 % d. Th.

Smp: 144,5 – 144,8 °C

C₂₀H₂₅CIN₂O M = 344,88 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 309 (100) [MH]⁺, 310 (18)

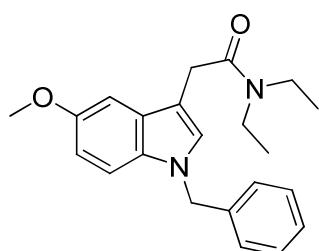
¹H-NMR (DMSO): 8,64 (br s, 1H); 8,61 (br s, 1H); 7,34 – 7,16 (m, 7H, 5 Ph-H, 2 In-H); 7,09 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 6,76 (dd, *J*₁ = 2,2 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 5,32 (s, 2H, -CH₂-Ph), 3,77 (s, 3H, CH₃O-); 3,22 – 3,09 (m, 2H, -NHCH₂CH₃); 3,07 – 2,94 (m, 4H, -CH₂CH₂NH-); 1,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, -NHCH₂CH₃)

CHN (C₂₀H₂₅CIN₂O · 0,2 H₂O):

ber: C, 68,93; H, 7,35; N, 8,04

gef: C, 68,91; H, 7,25; N, 7,64

2-(1-Benzyl-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-diethylacetamid (8)



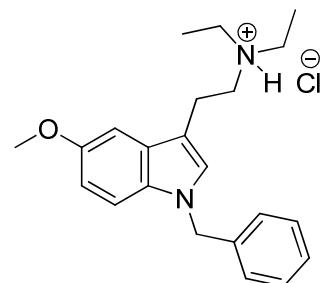
2,2 g (7,4 mmol) **5** werden in 25 ml wasserfreiem THF gelöst, mit 1,8 g (11,1 mmol) CDI versetzt und bei Raumtemperatur 1,5 Stunden gerührt. Dann werden 2,3 g (22,2 mmol) Diethylamin zugegeben und es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 aufgenommen und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Das erhaltene braune Öl wird mehrere Tage im Hochvakuum getrocknet, bevor es weiter umgesetzt wird.

Ausbeute: 2,4 g (6,8 mmol), 92,3% d. Th.

C₂₂H₂₆N₂O₂ M = 350,45 g/mol

¹H-NMR (DMSO): 7,30 - 7,01 (m, 8H, 5 Ph-H, 3 In-H), 6,82 (dd, J_1 = 2,5 Hz, J_2 = 8,8 Hz, 1H, In-H), 5,23 (s, 2H, - CH_2 -Ph), 3,83 (s, 3H, CH_3O -), 3,78 (s, 2H, - CH_2CO -), 3,42 – 3,22 (m, 4H, - $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 6H, - $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)

2-(1-Benzyl-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-diethylethanamin Hydrochlorid (9)



1,3 g (34 mmol) LiAlH_4 werden in 25 ml wasserfreiem THF suspendiert und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Zu der Suspension wird langsam eine Lösung aus 2,4 g (6,8 mmol) **8** in 10 ml wasserfreiem THF getropft und anschließend wird 1 Stunde refluxiert. Nach Abkühlung auf 0 °C wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt. Der Niederschlag wird abgesaugt und gut mit THF nachgewaschen. Das Filtrat wird mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird in EtOAc aufgenommen und mit wenigen Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt. Das Hydrochlorid des Produkts wird mit Et_2O ausgefällt. Der Niederschlag wird aus EtOAc/MeOH umkristallisiert und mit Et_2O nachgefällt.

Ausbeute: 1,4 g (3,7 mmol), 54,9% d. Th.

Smp: 136,4 – 136,8 °C

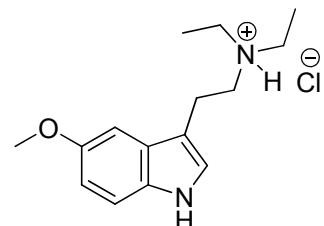
C₂₂H₂₉CIN₂O M = 372,20 g/mol

CI-MS (NH_3): m/z : 337 (100) $[\text{MH}]^+$

¹H-NMR (DMSO): 10,48 (br s, 1H, -NH⁺(CH₂CH₃)₂), 7,37 – 7,16 (m, 8H, 5 Ph-H, 3 In-H), 6,76 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H), 5,32 (s, 2H, -CH₂-Ph), 3,77 (s, 3H, CH₃O-), 3,26 – 3,09 (m, 8H, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 1,25 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H, -N(CH₂CH₃)₂)

CHN: ber: C, 70,85; H, 7,84; N, 7,51
gef: C, 70,81; H, 7,80; N, 7,35

***N,N*-Diethyl-2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamin Hydrochlorid (10)**



Ca. 30 ml NH₃ werden in 10 ml wasserfreiem THF unter N₂ - Atmosphäre bei -78 °C kondensiert (verflüssigt). Danach werden 0,33 g (14,3 mmol) elementares Na zugegeben. Es entsteht eine tiefblaue Lösung. Zu dieser Reaktionsmischung werden 0,8 g (2,4 mmol) **9**, gelöst in 5 ml wasserfreiem THF, langsam zugetropft. Es wird 1,5 Stunden bei -33 °C gerührt. Nach Zugabe von 0,3 g NH₄Cl wird über einen Zeitraum von mehreren Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung verfärbt sich dabei von grün nach gelb. Nach Entfernung des restlichen NH₃ und Lösungsmittels wird Wasser zugegeben und mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Das erhaltene Öl wird in MeOH aufgenommen und mit wenigen Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt. Das Hydrochlorid des Produkts wird mit Et₂O ausgefällt. Der Niederschlag wird aus MeOH umkristallisiert und mit Et₂O nachgefällt.

Ausbeute: 0,43 g (1,3 mmol), 61,4 % d. Th.

Smp: 192,2 – 192,6 °C

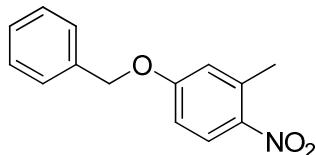
C₁₅H₂₃CIN₂O M = 282,15 g/mol

PI-EIMS (70eV): *m/z*: 86 (100), 160 (6), 229 (3), 246 (10) M⁺

¹H-NMR (DMSO): 10,85 (br s, 1H, In-NH), 10,68 (br s, 1H, -NH⁺(CH₂CH₃)₂), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, In-H), 7,22 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H), 7,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, In-H), 6,73 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H), 3,77 (s, 3H, CH₃O-), 3,20 – 3,08 (m, 8H, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 1,25 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H, -N(CH₂CH₃)₂)

CHN: ber.: C, 63,70; H, 8,20; N, 9,91
gef.: C, 63,40; H, 8,08; N, 9,82

4-Benzylxy-2-methyl-1-nitrobenzol (11)



3,0 g (130,0 mmol) Natrium werden in 100 ml EtOH abs. gelöst. Dazu werden 20 g (130,0 mmol) 4-Hydroxy-2-methyl-1-nitrobenzol gegeben und es wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 16,6 g (131,0 mmol) Benzylchlorid versetzt und über Nacht refluxiert. Die warme Suspension wird abfiltriert und der Filterkuchen fünfmal mit heißem EtOH nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt, in Et₂O aufgenommen und mit 2 N NaOH Lösung gewaschen. Die Etherphase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Es entsteht ein farbloser Feststoff.

Ausbeute: 27,5 g (113,1 mmol), 86,6 % d. Th.

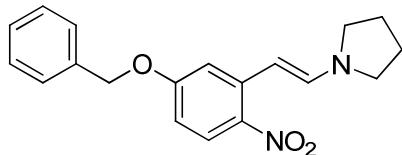
Smp: 70,2 – 70,5 °C

C₁₄H₁₃NO₃ M = 243,26 g/mol

EI-MS (70eV): *m/z*: 243 (100), M⁺, 91 (45)

¹H-NMR (CDCl₃): 8,06 - 6,88 (m, 8H, Ph-H), 5,12 (s, 2H, -O-CH₂-Ph), 2,60 (s, 3H, -CH₃)

1-[2-(5-Benzylxy-2-nitrophenyl)vinyl]pyrrolidin (12)



14,0 g (57,5 mmol) **11**, 20,5 g (172,5 mmol) *N,N*-Dimethylformamiddimethylacetal und 4,5 g (63,2 mmol) Pyrrolidin werden in 200 ml DMF für 4 Stunden refluxiert. Die dabei entstandene tiefrote Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Die tiefrote Lösung wird in einer Mischung aus 20 ml CH₂Cl₂ und 160 ml MeOH aufgenommen, am Rotationsverdampfer auf ca. 160 ml eingeengt und bei 5 °C gekühlt. Der entstandene tiefrote Feststoff wird abfiltriert, mit kaltem MeOH gewaschen und nach Trocknen, mehrere Tage im Hochvakuum, ohne weitere Reinigung verwendet.

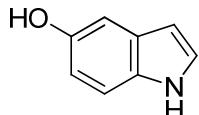
Ausbeute: 16,0 g (49,4 mmol), 85,7 % d. Th.

C₁₉H₂₀N₂O₃ M = 324,37 g/mol

EI-MS (70eV): *m/z*: 324 (8), M⁺, 91 (100)

¹H-NMR (DMSO): 7,86 - 7,18 (m, 8H, Ph-H); 6,62 – 6,58 (m, 1H, Vinyl-H); 5,87 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H, Vinyl-H); 5,20 (s, 2H, -O-CH₂-Ph); 2,91 (m, 4H, Pyr-H); 1,88 (m, 4H, Pyr-H)

5-Hydroxy-1*H*-indol (13)



4 g (12,3 mmol) **12** werden in 100 ml THF/MeOH 1:1 gelöst und mit 1 g Ammoniumformiat sowie 0,1 g Pd/C (10%) versetzt. Die Suspension wird solange refluxiert und es wird immer wieder Ammoniumformiat und Pd/C (10%) abwechselnd zugegeben bis die DC-Kontrolle (LM: EtOAc/PE =1:2) kein Edukt mehr zeigt. Es wird über Celite filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/PE (1:2) und Umkristallisation aus Toluol/PE werden farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 1,1 g (27 mmol), 67,1 % d. Th.

Smp: 108,1 – 108,5 °C

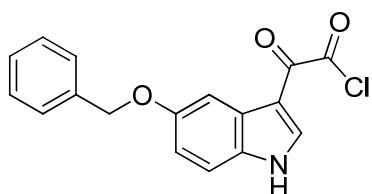
C₈H₇NO M = 133,15 g/mol

EI-MS (70eV): *m/z*: 133 (100), M⁺, 105 (19)

¹H-NMR (DMSO): 10,72 (br s, 1H, In-NH); 8,56 (s, 1H, -OH); 7,21 - 7,11 (m, 2H, In-H); 6,82 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, In-H); 6,58 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 6,21 - 6,24 (m, 1H, In-H)

CHN:	ber.: C 72,16	H 5,30	N 10,52
	gef.: C 72,11	H 5,40	N 10,40

2-[5-(Benzylxy)-1*H*-indol-3-yl]-2-oxoacetylchlorid (14)

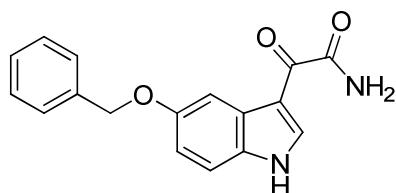


1,5 g (6,7 mmol) 5-Benzylxy-1*H*-indol werden in absolutem Et₂O gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Zu der Lösung werden langsam 1,1 g (8,6 mmol) Oxalylchlorid getropft und die Reaktionsmischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene orange Feststoff wird abfiltriert, mit Et₂O gewaschen und aufgrund seiner Instabilität sofort weiter umgesetzt.

C₁₇H₁₂ClNO₃ M = 313,74 g/mol

¹H-NMR (DMSO): 12,20 (br s, 1H, In-NH); 8,33 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, In-H); 7,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,55 - 7,34 (m, 6H, 5 Ph-H, 1 In-H); 6,99 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 5,14 (s, 2H, Ph-CH₂-O-)

2-[5-(Benzylxy)-1*H*-indol-3-yl]2-oxoacetamid (15)



14 wird in abs. Et₂O suspendiert und mit 6,4 g (67,0 mmol) (NH₄)₂CO₃ versetzt. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene gelbe Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser und Et₂O gewaschen und mehrere Tage im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,6 g (5,4 mmol), 81,2 % d. Th.

Smp: 271,5 – 271,9 °C

C₁₇H₁₄N₂O₃ M = 294,30 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 222 (10), 295 (16) [MH]⁺, 312 (100) [M+NH₄]⁺, 313 (18)

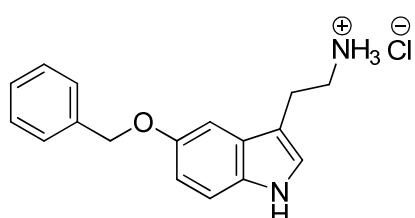
¹H-NMR (DMSO): 12,09 (br s, 1H, In-NH); 8,62 (d, *J*=2,2 Hz, 1H, In-H); 8,03 + 7,68 (s + s, 2H, -COCONH₂); 7,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,50 - 7,30 (m, 6H, 5 Ph-H, 1 In-H); 6,98 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 5,14 (s, 2H, Ph-CH₂-O-)

CHN (C₁₇H₁₄N₂O₃ · 0,5 H₂O):

ber.: C, 67,32; H, 4,98; N, 9,24

gef.: C, 67,29; H, 4,92; N, 9,53

2-[5-(Benzylxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylamin Hydrochlorid (16)

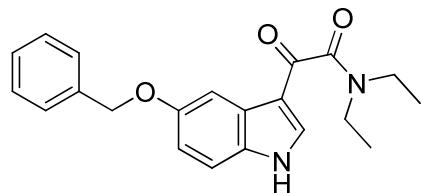


1,1 g (29,0 mmol) LiAlH₄ werden in 25 ml wasserfreiem Dioxan suspendiert und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Zu der Suspension wird langsam eine Lösung aus 1,7 g (5,8 mmol) **15** in 10 ml wasserfreiem Dioxan getropft und anschließend wird 1 Stunde refluxiert. Nach

Abkühlung auf 0 °C wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt. Der Niederschlag wird abgesaugt und gut mit Dioxan nachgewaschen. Das Filtrat wird mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird in EtOAc aufgenommen und mit wenigen Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt. Das hellbraune Hydrochlorid des Produkts wird mit Et_2O ausgefällt. Der Niederschlag wird aus EtOAc/MeOH umkristallisiert und mit Et_2O nachgefällt.

Ausbeute:	1,1 g (3,6 mmol), 62,8 % d. Th.
Smp:	248,7 – 249,1 °C
$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$	$M = 302,80 \text{ g/mol}$
CI-MS (NH₃):	$m/z: 267$ (100) $[\text{MH}]^+$, 268 (17), 284 (2) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$
¹H-NMR (DMSO):	10,83 (br s, 1H, In-NH); 7,90 (br s, 3H, NH ₃); 7,50 - 7,18 (m, 8H, 5 Ph-H, 3 In-H); 6,83 (dd, $J_1 = 2,3$ Hz, $J_2 = 8,6$ Hz, 1H, In-H); 5,10 (s, 2H, Ph-CH ₂ O-); 3,04 - 2,03 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ NH ₂)
CHN (C₁₇H₁₈N₂O · HCl · 0,25 H₂O):	
ber.:	C, 66,44; H, 6,40; N, 9,12
gef.:	C, 66,13; H, 6,47; N, 8,92

2-[5-(Benzylxy)-1*H*-indol-3-yl]-*N,N*-diethyl-2-oxoacetamid (17)



14 wird in abs. Et_2O suspendiert und mit 1,0 g (1,35 mmol) Diethylamin versetzt. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene farblose Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser und Et_2O gewaschen und mehrere Tage im Hochvakuum getrocknet.

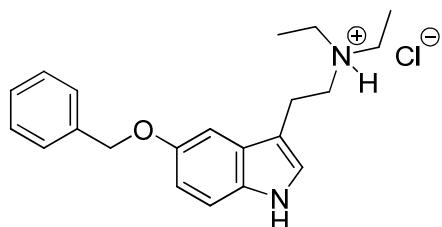
Ausbeute:	1,7 g (4,8 mmol), 72,3 % d. Th.
Smp:	178,5 – 178,8 °C
$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	$M = 350,41 \text{ g/mol}$
CI-MS (NH₃):	$m/z: 351$ (36) $[\text{MH}]^+$, 353 (27), 368 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 369 (19)
¹H-NMR (DMSO):	12,15 (br s, 1H, In-NH); 7,96 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, In-H); 7,69 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, In-H); 7,51 - 7,33 (m, 6H, 5 Ph-H, 1 In-H); 6,99 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 5,14 (s, 2H, Ph-CH ₂ O-); 3,43 (q, $J = 7,1$

Hz, 2H, -CH₂CH₃); 3,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, -CH₂CH₃); 1,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, -CH₂CH₃); 1,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, -CH₂CH₃)

CHN (C₂₁H₂₂N₂O₃ · C₄H₁₁N · H₂O):

ber.:	C, 68,33;	H, 6,97;	N, 8,15
gef.:	C, 68,36;	H, 7,34;	N, 8,22

2-[5-(Benzylxy)-1*H*-indol-3-yl]-*N,N*-diethylethanamin Hydrochlorid (18)



0,91 g (24,0 mmol) LiAlH₄ werden in 25 ml wasserfreiem Dioxan suspendiert und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Zu der Suspension wird langsam eine Lösung aus 1,7 g (4,8 mmol) **17** in 10 ml wasserfreiem Dioxan getropft und anschließend wird 1 Stunde refluxiert. Nach Abkühlung auf 0 °C wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt. Der Niederschlag wird abgesaugt und gut mit Dioxan nachgewaschen. Das Filtrat wird mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird in EtOAc aufgenommen und mit wenigen Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt. Das Hydrochlorid des Produkts wird mit Et₂O ausgefällt. Der Niederschlag wird aus EtOAc/MeOH umkristallisiert und mit Et₂O nachgefällt.

Ausbeute: 0,87 g (2,4 mmol), 50,0 % d. Th.

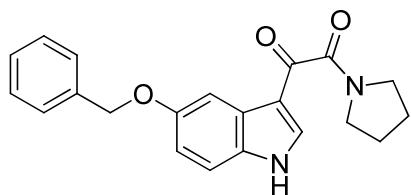
Smp: 173,5 – 173,8 °C

C₂₁H₂₇CIN₂O M = 358,90 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 323 (100) [MH]⁺, 324 (20)

¹H-NMR (DMSO): 10,61 (br s, 1H, In-NH); 7,48 - 7,03 (m, 8H, 5 Ph-H, 3 In-H); 6,78 (dd, *J*₁ = 2,2 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 5,10 (s, 2H, Ph-CH₂-O-); 2,75 - 2,58 (m, 8H, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂); 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, -N(CH₂CH₃)₂) (als Base)

CHN: ber.: C, 70,28; H, 7,58; N, 7,81
gef.: C, 70,03; H, 7,62; N, 7,58

1-(5-Benzylxy-1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1,2-dion (19)

14 wird in abs. Et_2O suspendiert und mit 0,95 g (13,4 mmol) Pyrrolidin versetzt. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene farblose Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser und Et_2O gewaschen und mehrere Tage im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,1 g (6,0 mmol), 89,7 % d. Th.

Smp: 184,3 – 184,5 °C

C₂₁H₂₀N₂O₃ M = 348,40 g/mol

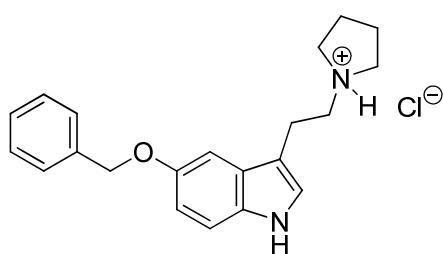
CI-MS (NH₃): m/z : 349 (100) $[\text{MH}]^+$, 350 (21), 351 (14), 366 (86) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 367 (20)

¹H-NMR (DMSO): 12,19 (br,s, 1H, In-NH); 8,10 (s, 1H, In-H); 7,73, (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, In-H); 7,51 - 7,30 (m, 6H, 5 Ph-H, 1 In-H); 6,98 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 5,14 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2\text{O}-$); 2,51 - 2,49 (m, 4H, Pyr-H); 1,88 - 1,80 (m, 4H, Pyr-H)

CHN (C₂₁H₂₀N₂O₃ · C₄H₉N · 2H₂O):

ber.: C, 65,70; H, 6,58; N, 7,84

gef.: C, 65,80; H, 6,25; N, 7,89

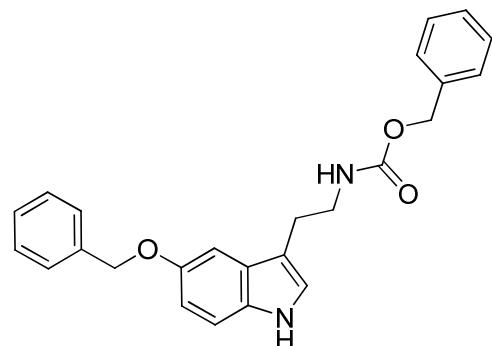
1-[2-(5-Benzylxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]pyrrolidin Hydrochlorid (20)

1,1 g (30,2 mmol) LiAlH_4 werden in 25 ml wasserfreiem Dioxan suspendiert und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Zu der Suspension wird langsam eine Lösung aus 2,1 g (6,0 mmol) **19** in 10 ml wasserfreiem Dioxan getropft und anschließend wird 1 Stunde refluxiert. Nach Abkühlung auf 0 °C wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt. Der Niederschlag wird abgesaugt und gut mit Dioxan nachgewaschen. Das Filtrat wird mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird in EtOAc aufgenommen und mit wenigen Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt. Das

Hydrochlorid des Produkts wird mit Et_2O ausgefällt. Der Niederschlag wird aus EtOAc/MeOH umkristallisiert und mit Et_2O nachgefällt.

Ausbeute:	1,3 g (3,6 mmol), 60,4 % d. Th.
Smp:	196,4 – 196,7 °C
$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$	$M = 356,89 \text{ g/mol}$
CI-MS (NH₃):	$m/z: 321$ (100) $[\text{MH}]^+$, 322 (21)
¹H-NMR (DMSO):	10,82 (br s, 1H, In-NH); 7,50 - 7,22 (m, 8H, 5 Ph-H, 3 In-H); 6,83 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 5,12 (s, 1H, Ph- $\text{CH}_2\text{O}-$); 3,33 - 3,03 (m, 4H, - CH_2CH_2-); 2,51 - 2,49 (m, 4H, Pyr-H); 2,27 - 1,80 (m, 4H, Pyr-H)
CHN:	ber.: C, 70,67; H, 7,06; N, 7,85 gef.: C, 70,59; H, 7,34; N, 7,66

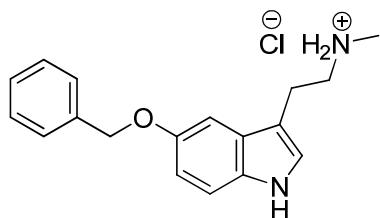
*O-Benzyl-N-[2-(5-benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]carbamat (21)*



Zu einer Mischung aus Toluol und Wasser (1:1) werden 1,2 g (4,5 mmol) **16**, 1,2 g K_2CO_3 (9,0 mmol) und 1,0 ml (6,8 mmol) Benzylchloroformiat gegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}/\text{EtOAc}$ (5:3:2) wird **21** als braunes Öl erhalten.

Ausbeute:	0,97 g (2,4 mmol), 53,9 % d. Th.
$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$	$M = 400,47 \text{ g/mol}$
CI-MS (NH₃):	$m/z: 293$ (17), 401 (19) $[\text{MH}]^+$, 418 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 419 (26)
¹H-NMR (DMSO):	10,68 (br s, 1H, In-NH); 7,50 - 7,11 (m, 13H, 10 Ph-H, 3 In-H); 6,81 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H, In-H); 5,09 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2\text{O}-$); 5,04 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2\text{O}-$); 4,51 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H, - $\text{NHCOO}-$); 3,32 - 2,81 (m, 4H, - CH_2CH_2-)

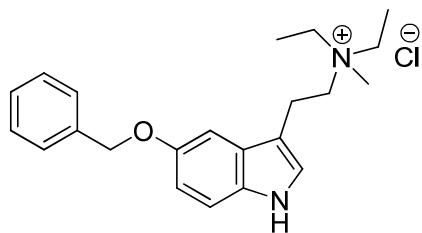
2-(5-Benzyl-1*H*-indol-3-yl)-*N*-methylethanamin Hydrochlorid (22)



0,45 g (12 mmol) LiAlH₄ werden in 25 ml wasserfreiem THF suspendiert und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Zu der Suspension wird langsam eine Lösung aus 0,97 g (2,4 mmol) **21** in 10 ml wasserfreiem THF getropft und anschließend wird 1 Stunde refluxiert. Nach Abkühlung auf 0 °C wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt. Der Niederschlag wird abgesaugt und gut mit THF nachgewaschen. Das Filtrat wird mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird in EtOAc aufgenommen und mit wenigen Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt. Das Hydrochlorid des Produkts wird mit Et₂O ausgefällt. Der Niederschlag wird aus EtOAc/MeOH umkristallisiert und mit Et₂O nachgefällt.

Ausbeute:	0,54 g (1,7 mmol), 71,0 % d. Th.
Smp:	209,1 – 209,5 °C
C₁₈H₂₁CIN₂O	M = 316,83 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 281 (100) [MH] ⁺ , 282 (16), 561 (1) [2M+H] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	10,84 (br s, 1H, In-NH); 8,67 (br s, 2H, -NH ₂ ⁺ -CH ₃); 7,51 - 7,19 (m, 8H, 5 Ph-H, 3 In-H); 6,83 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 5,11 (s, 2H, Ph-CH ₂ -O-); 3,15 - 2,97 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ -); 2,58 (s, 3H, -NH ₂ ⁺ -CH ₃)
CHN:	ber.: C, 68,24; H, 6,68; N, 8,84 gef.: C, 68,12; H, 6,90; N, 8,66

2-(5-Benzyl-1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-diethyl-*N*-methylethanammoniumchlorid (23)



0,5 g (1,8 mmol) **22** werden in 25 ml Aceton gelöst und mit 1,2 g K₂CO₃ (9,0 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird mit 0,56 g (3,6 mmol) Iodethan versetzt und 6 Stunden refluxiert. Es wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird in EtOAc aufgenommen und mit wenigen Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt. Das

Hydrochlorid des Produkts wird mit Et_2O ausgefällt. Der Niederschlag wird aus Aceton/MeOH umkristallisiert und mit Et_2O nachgefällt.

Ausbeute: 0,20 g (0,5 mmol), 30,3 % d. Th.

Smp: 197,9 – 198,2 °C

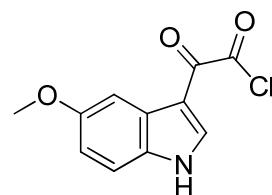
C₂₂H₂₉ClN₂O M = 372.93 g/mol

EI-MS (MeOH/CH₂Cl₂ + NH₄Ac):

m/z: 337 K⁺, 395 [K⁺+Ac⁻-H⁺]⁻, 455 [K⁺+2Ac⁻]⁻

¹H-NMR (DMSO): 10,86 (br s, 1H, In-NH); 7,49 - 7,17 (m, 8H, 5 Ph-H, 3 In-H); 6,85 (dd, *J*₁ = 2,3 Hz, *J*₂ = 8,6 Hz, 1H, In-H); 5,11 (s, 2H, Ph-CH₂-O-); 3,45 - 3,04 (m, 8H, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂); 3,04 (s, 3H, -NCH₃); 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, -N(CH₂CH₃)₂)

2-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacetylchlorid (24)

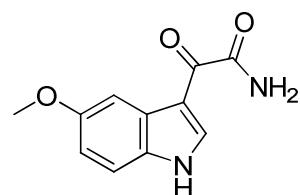


Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **14** [1,5 g (10,2 mmol) Methoxy-1*H*-indol + 1,6 g (12,7 mmol) Oxalylchlorid].

C₁₁H₈ClNO₃ M = 237.64 g/mol

¹H-NMR (DMSO): 12,21 (br s, 1H, In-NH); 8,34 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, In-H); 7,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,90 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,80 (s, 3H, CH₃O-)

2-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacetamid (25)

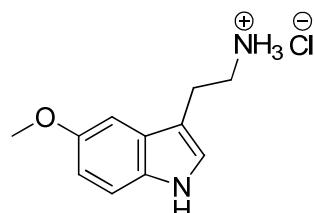


Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **15** [**24** + 4,9 g (51 mmol) (NH₄)₂CO₃]. Das Produkt wird als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1,9 g (8,7 mmol), 85,6 % d. Th.

Smp:	249,6 – 250,0 °C
C₁₁H₁₀N₂O₃	M = 218,21 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 219 (25) [MH] ⁺ , 236 (100) [M+NH ₄] ⁺ , 237 (13)
¹H-NMR (DMSO):	12,09 (br s, 1H, In-NH); 8,62 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H, In-H); 8,04 + 7,70 (s + s, 2H, -COCONH ₂); 7,73 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H, In-H); 7,42 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,89 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,79 (s, 3H, CH ₃ O-)
CHN:	ber.: C, 60,55; H, 4,62; N, 12,84 gef.: C, 60,45; H, 4,84; N, 12,80

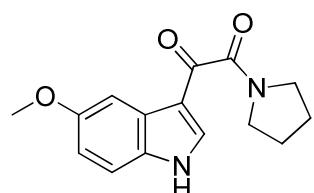
2-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamin Hydrochlorid (26)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **16** [1,6 g (43,5 mmol) LiAlH₄ + 1,9 g (8,7 mmol) **25**].

Ausbeute:	1,5 g (6,6 mmol), 76,1 % d. Th.
Smp:	173,4 – 173,8 °C
C₁₁H₁₅CIN₂O	M = 226,70 g/mol
PI-EIMS (70eV):	<i>m/z</i> : 117 (19), 145 (25), 146 (12), 160 (100), 190 (31) MH ⁺
¹H-NMR (DMSO):	12,09 (br s, 1H, In-NH); 8,93 (br s, 3H, NH ₃ ⁺); 8,62 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H, In-H); 7,73 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H, In-H); 7,42 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,89 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,79 (s, 3H, CH ₃ O-); 3,03 – 2,91 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ -);
CHN:	ber.: C, 58,28; H, 6,67; N, 12,36 gef.: C, 58,16; H, 6,89; N, 12,46

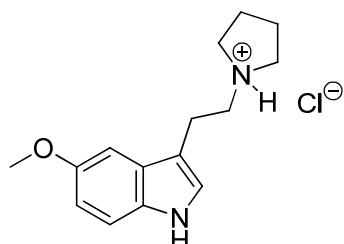
1-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1,2-dion (27)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **19** [24 + 1,4 g (20,4 mmol) Pyrrolidin]

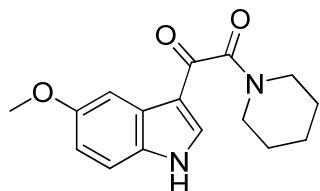
Ausbeute:	1,9 g (6,9 mmol), 68,6 % d. Th.
Smp:	204,2 – 204,4 °C
C₁₅H₁₆N₂O₃	M = 272.30 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 273 (100) [MH] ⁺ , 274 (15), 290 (63) [M+NH ₄] ⁺ , 545 (2)[2M+H] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	12,16 (br s, 1H, In-NH); 8,10 (s, 1H, In-H), 7,62 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,42 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,90 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,80 (s, 3H, CH ₃ O-); 3,50 - 3,36 (m, 4H, Pyr-H); 1,89 - 1,82 (m, 4H, Pyr-H)
CHN:	ber.: C, 66,16; H, 5,92; N, 10,29 gef.: C, 65,84; H, 5,94; N, 10,28

5-Methoxy-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1*H*-indol Hydrochlorid (28)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **20** [1,3 g (34,5 mmol) LiAlH₄ + 1,9 g (6,9 mmol) **27**].

Ausbeute:	0,78 g (2,7 mmol), 39,8 % d. Th.
Smp:	186,3 – 186,5 °C
C₁₅H₂₁CIN₂O	M = 280.79 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 245 (100) [MH] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	10,81 (br s, 1H, In-NH); 7,26 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,20 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,09 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,75 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,5 Hz, 1H, In-H); 3,78 (s, 3H, CH ₃ O-); 3,64 - 3,36 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ -); 3,16 – 3,03 (m, 4H, Pyr-H); 2,09 – 1,79 (m, 4H, Pyr-H) (als Base)
CHN:	ber.: C, 64,16; H, 7,54; N, 9,98 gef.: C, 63,91; H, 7,78; N, 9,82

1-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)ethan-1,2-dion (29)

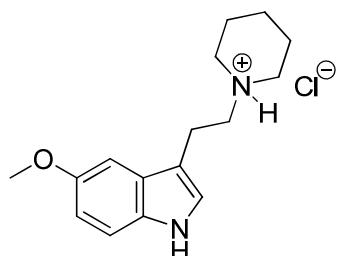
24 wird in abs. Et_2O suspendiert und mit 1,7 g (20,4 mmol) Piperidin versetzt. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene farblose Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser und Et_2O gewaschen und mehrere Tage im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,9 g (6,6 mmol), 70,4 % d. Th.

Smp: 245,0 – 245,3 °C

C₁₆H₁₈N₂O₃ M = 286,33 g/mol

¹H-NMR (DMSO): 12,20 (br s, 1H, In-NH); 8,03 (s, 1H, In-H); 7,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,90 (dd, J_1 = 2,6 Hz, J_2 = 8,9 Hz, 1H, In-H); 3,80 (s, 3H, CH_3O); 3,58 – 3,26 (m, 4H, Pip-H); 1,69 – 1,43 (m, 6H, Pip-H)

5-Methoxy-3-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-1*H*-indol Hydrochlorid (30)

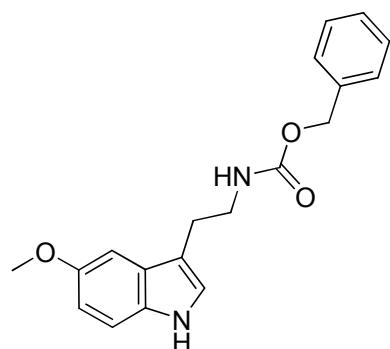
1,2 g (33,0 mmol) LiAlH_4 werden in 25 ml wasserfreiem Dioxan suspendiert und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Zu der Suspension wird langsam eine Lösung aus 1,9 g (6,6 mmol) **29** in 10 ml wasserfreiem Dioxan getropft und anschließend wird 1 Stunde refluxiert. Nach Abkühlung auf 0 °C wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt. Der Niederschlag wird abgesaugt und gut mit Dioxan nachgewaschen. Das Filtrat wird mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird in EtOAc aufgenommen und mit wenigen Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt. Das Hydrochlorid des Produkts wird mit Et_2O ausgefällt. Der Niederschlag wird aus EtOAc/MeOH umkristallisiert und mit Et_2O nachgefällt.

Ausbeute: 0,78 g (2,6 mmol), 40,0 % d. Th.

Smp: 199,0 – 199,4 °C

C₁₆H₂₃CIN₂O	M = 294,82 g/mol
CI-MS (C₄H₁₀):	<i>m/z</i> : 259 (100) [MH] ⁺ , 260 (16), 315 (19) [M+C ₄ H ₉] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	10,81 (br s, 1H, In-NH); 10,52 (br s, 1H, Pip-NH ⁺); 7,25 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,17 (m, 2H, In-H); 6,74 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,78 (s, 3H, CH ₃ O-); 3,54 – 2,84 (m, 8H, -CH ₂ CH ₂ -, 4 Pip-H); 1,82-1,70 (m, 6H, Pip-H)
CHN:	ber.: C, 65,18; H, 7,86; N, 9,50 gef.: C, 64,97; H, 8,07; N, 9,39

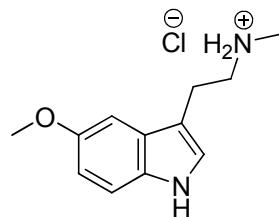
O-Benzyl-N-[2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]carbamat (31)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **21** [2 g (8,8 mmol) **26** + 2,3 g (17,6 mmol) K₂CO₃ + 1,9 ml (13,2 mmol) Benzylchloroformiat]. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel CH₂Cl₂/EtOAc/PE (5:3:2) wird **31** als braunes Öl erhalten.

Ausbeute:	2,1 g (6,5 mmol), 73,7 % d. Th.
C₁₉H₂₀N₂O₃	M = 324,37 g/mol
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> : 325 (100) [MH] ⁺ , 326 (16), 342 (48) [M+NH ₄] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	10,65 (br s, 1H, In-NH); 7,44 – 6,98 (m, 8H, 5 Ph-H, 3 In-H); 6,71 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,2 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 5,04 (s, 2H, -COOCH ₂ -Ph); 4,48 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H, -NHCOO-); 3,78 (s, 3H, CH ₃ O-); 3,32 – 2,76 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ -)

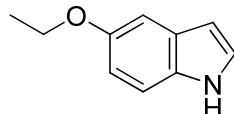
2-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-methylethanamin Hydrochlorid (32)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **22** [1,2 g (32,5 mmol) LiAlH₄ + 2,1 g (6,5 mmol) **31**]. Das Hydrochlorid wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	0,75 g (3,1 mmol), 48,1 % d. Th.
Smp:	187,2 – 187,4 °C
C₁₂H₁₇CIN₂O	M = 240,73 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 205 (100) [MH] ⁺ , 206 (13), 222 (3) [M+NH ₄] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	10,82 (br s, 1H, In-H); 8,75 (br s, 2H, -NH ₂ ⁺ -CH ₃); 7,25 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,18 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,09 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H, In-H); 6,74 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,78 (s, 3H, CH ₃ O-); 3,16 – 2,98 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ -); 2,57 (s, 3H, -NH ₂ ⁺ CH ₃)
CHN:	ber.: C, 59,87; H, 7,12; N, 11,64 gef.: C, 59,89; H, 7,18; N, 11,75

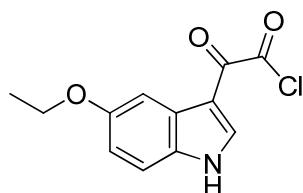
5-Ethoxy-1*H*-indol (33)



2,0 g (15,0 mmol) **13** werden in 80 ml Aceton gelöst und dazu werden 9,9 g K₂CO₃ (75,0 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird mit 11,7 g (75,0 mmol) Iodethan versetzt und solange refluxiert, bis die DC-Kontrolle (LM: CH₂Cl₂/PE = 9,5:0,5) kein Edukt mehr zeigt. Es wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Chromatographie (LM: CH₂Cl₂/PE = 9,5:0,5) wird ein gelbes Öl erhalten, welches nach längerer Zeit unter Kühlung auskristallisiert.

Ausbeute:	2,30 g (14,3 mmol), 95,0 % d. Th.
Smp:	39,4 – 39,8 °C
C₁₀H₁₁NO	M = 161,20 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 162 (100) [MH] ⁺ , 163 (10), 179 (4) [M+NH ₄] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	10,87 (br s, 1H, In-NH); 7,26 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,24 (s, 1H, In-H); 7,01 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H, In-H); 6,70 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,31 – 6,30 (m, 1H, In-H); 3,98 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H, CH ₃ CH ₂ O-); 1,32 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂ O-)
CHN:	ber.: C, 74,51; H, 6,88; N, 8,69 gef.: C, 74,71; H, 6,81; N, 8,58

2-(5-Ethoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacetylchlorid (34)

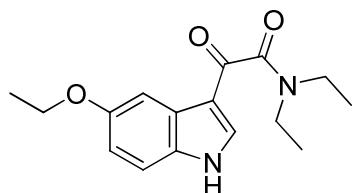


Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **14** [1,0 g (6,2 mmol) **33** + 0,98 g (7,7 mmol) Oxalylchlorid].

C₁₂H₁₀ClNO₃ M = 251,67 g/mol

¹H-NMR (DMSO): 12,20 (br s, 1H, In-NH); 8,33 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, In-H); 7,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,89 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 9,0 Hz, 1H, In-H); 4,05 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₃CH₂O-); 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃CH₂O-)

2-(5-Ethoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-diethyl-2-oxoacetamid (35)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **17** [**34** + 0,91 g (12,4 mmol) Diethylamin]. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1,2 g (4,1 mmol), 67,4 % d. Th.

Smp: 152,4 – 152,8 °C

C₁₆H₂₀N₂O₃ M = 288,34 g/mol

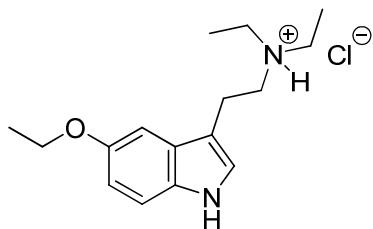
PI-EIMS (70eV): *m/z*: 160 (15), 188 (100), 189 (13), 288 (17) M⁺

¹H-NMR (DMSO): 12,13 (br s, 1H, In-NH); 7,95 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, In-H); 7,56 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, In-H); 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,89 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 9,0 Hz, 1H, In-H); 4,05 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₃CH₂O-); 3,43 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, -CH₂CH₃); 3,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, -CH₂CH₃); 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃CH₂O-); 1,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, -CH₂CH₃); 1,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, -CH₂CH₃)

CHN: ber.: C, 66,65; H, 6,99; N, 9,72

gef.: C, 66,56; H, 7,02; N, 9,58

2-(5-Ethoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-diethylethanamin Hydrochlorid (36)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **18** [0,78 g (20,5 mmol) LiAlH₄ + 1,2 g (4,1 mmol) **35**]. Das Hydrochlorid des Produkts wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,74 g (2,5 mmol), 60,1 % d. Th.

Smp: 181,4 – 181,7 °C

C₁₆H₂₅CIN₂O M = 296,84 g/mol

ES-MS(H₂O/MeOH + NH₄Ac):

m/z: 261[MH]⁺

¹H-NMR (DMSO): 10,80 (br s, 1H, In-NH); 9,97 (br s, 1H, -NH⁺(CH₂CH₃)₂); 7,26 – 7,10 (m, 3H, In-H); 6,74 (dd, *J*₁ = 2,2 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 4,03 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₃CH₂O-); 3,24 – 3,04 (m, 8H, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂); 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃CH₂O-); 1,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H, -N(CH₂CH₃)₂)

CHN: ber.: C, 64,74; H, 8,49; N, 9,44
gef.: C, 64,49; H, 8,55; N, 9,31

1-(5-Ethoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1,2-dion (37)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **19** [**34** + 0,88 g (12,4 mmol) Pyrrolidin]. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1,3 g (4,5 mmol), 73,4 % d. Th.

Smp: 200,8 – 201,2 °C

C₁₆H₁₈N₂O₃ M = 286,33 g/mol

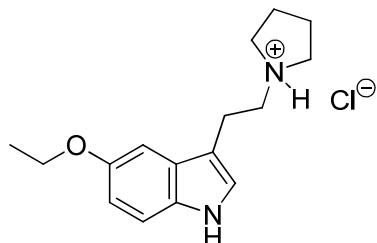
CI-MS (NH₃): *m/z*: 287 (67) [MH]⁺, 288 (10), 304 (100) [M+NH₄]⁺, 305 (15)

¹H-NMR (DMSO): 12,14 (br s, 1H, In-NH); 8,09 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, In-H); 7,61 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,88 (dd, *J*₁ = 2,3 Hz,

$J_2 = 8,6$ Hz, 1H, In-H), 4,05 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$); 3,49 – 3,36 (m, 4H, Pyr-H); 1,90 – 1,82 (m, 4H, Pyr-H); 1,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$)

CHN: ber.: C, 67,12; H, 6,34; N, 9,78
gef.: C, 67,01; H, 6,74; N, 9,80

2-(5-Ethoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-diethylethanamin Hydrochlorid (38)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **20** [0,85 g (22,5 mmol) LiAlH_4 + 1,3 g (4,5 mmol) **37**]. Das Hydrochlorid des Produkts wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,7 g (2,3 mmol), 52,6 % d. Th.

Smp: 187,5 – 187,8 °C

C₁₆H₂₃ClN₂O M = 294,82 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 259 (100) [MH]⁺

¹H-NMR (DMSO): 7,97 (br s, 1H, In-NH); 7,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H, In-H); 7,07 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, In-H); 6,99 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, In-H); 6,85 (dd, $J_1 = 2,3$ Hz, $J_2 = 8,6$ Hz, 1H, In-H); 4,07 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$); 2,99 – 2,62 (m, 8H, - CH_2CH_2- , 4 Pyr-H); 1,88 – 1,79 (m, 4H, Pyr-H); 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$) (als Base)

CHN: ber.: C, 65,18; H, 7,86; N, 9,50

gef.: C, 64,92; H, 7,85; N, 9,37

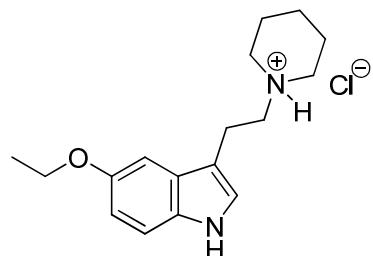
1-(5-Ethoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)ethan-1,2-dion (39)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **29** [**34** + 1,4 g (17,2 mmol) Piperidin]. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten.

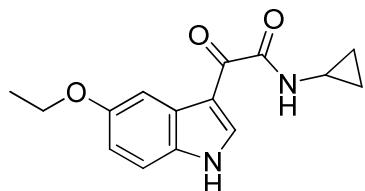
Ausbeute:	1,6 g (5,3 mmol), 86,0 % d. Th.
Smp:	169,4 – 169,8 °C
C₁₇H₂₀N₂O₃	M = 300,35 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 301 (62) [MH] ⁺ , 302 (10), 303 (16), 318 (100) [M+NH ₄] ⁺ , 319 (18)
¹H-NMR (DMSO):	12,19 (br s, 1H, In-NH); 8,02 (s, 1H, In-H); 7,58 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,41 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,89 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 4,05 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H, CH ₃ CH ₂ O-); 3,58 – 3,26 (m, 4H, Pip-H); 1,69 – 1,42 (m, 6H, Pip-H); 1,36 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂ O-)
CHN (C₁₇H₂₀N₂O₃ · 0,6 C₅H₁₁N · 1,75 H₂O):	
ber.:	C, 62,72; H, 7,92; N, 9,51
gef.:	C, 62,74; H, 8,20; N, 9,82

5-Ethoxy-3-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-1*H*-indol Hydrochlorid (40)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **30** [1,0 g (26,5 mmol) LiAlH₄ + 1,6 g (5,3 mmol) **39**]. Das Hydrochlorid des Produkts wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	0,8 g (2,5 mmol), 48,8 % d. Th.
Smp:	184,2 – 184,6 °C
C₁₇H₂₅CIN₂O	M = 308,85 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 273 (100) [MH] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	10,79 (br s, 1H, In-NH); 7,25 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,18 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,09 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H, In-H); 6,74 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,3 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,6 Hz, 1H, In-H); 4,04 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H, CH ₃ CH ₂ O-); 3,57 – 3,24 (m, 4H, Pip-H); 3,10 – 2,88 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ -); 1,87 – 1,65 (m, 6H, Pip-H); 1,35 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂ O-) (als Base)
CHN:	
ber.:	C, 66,11; H, 8,16; N, 9,07
gef.:	C, 65,71; H, 8,27; N, 8,85

N-Cyclopropyl-2-(5-ethoxy-1H-indol-3-yl)-2-oxoacetamid (41)

Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **17** [34 + 0,71 g (12,4 mmol) Cyclopropylamin]. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1,4 g (5,1 mmol), 82,8 % d. Th.

Smp: 246,8 – 247,2 °C

C₁₅H₁₆N₂O₃ M = 272,30 g/mol

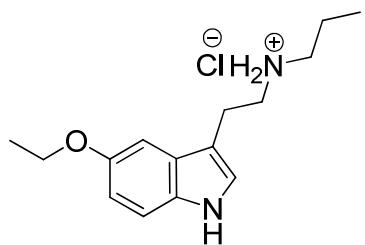
CI-MS (NH₃): *m/z*: 273 (34) [MH]⁺, 290 (100) [M+NH₄]⁺, 291 (17), 562 (0,5) [2M+NH₄]⁺

¹H-NMR (DMSO): 12,18 (br s, 1H, In-NH); 8,70 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H, -COONH-); 8,63 (s, 1H, In-H); 7,70 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,87 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 4,04 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₃CH₂O-); 2,88 – 2,80 (m, 1H, -CH(CH₂)₂); 1,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃CH₂O-); 0,73 – 0,59 (m, 4H, -CH(CH₂)₂)

CHN (C₁₅H₁₆N₂O₃ · 0,33 H₂O):

ber.: C, 64,75; H, 6,04; N, 10,07

gef.: C, 64,57; H, 5,89; N, 9,94

N-[2-(5-Ethoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]propan-1-amin Hydrochlorid (42)

Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **18** [0,49 g (12,9 mmol) LiAlH₄ + 0,7 g (2,5 mmol) **41**]. Das Hydrochlorid des Produkts wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,43 g (1,5 mmol), 59,7 % d. Th.

Smp: 182,4 – 182,7 °C

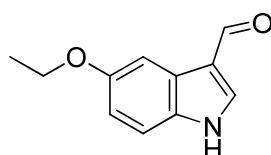
C₁₅H₂₃CIN₂O M = 282,81 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 247 (100) [MH]⁺

¹H-NMR (DMSO): 10,78 (br s, 1H, In-NH); 8,74 (br s, 2H, -NH₂⁺⁻); 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,18 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,08 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 6,74 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 4,03 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₃CH₂O-); 3,17 - 2,86 (m, 6H, -CH₂CH₂NHCH₂-), 1,64 (sext, *J* = 7,6 Hz, 2H, -NHCH₂CH₂CH₃); 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃CH₂O-); 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, -NHCH₂CH₂CH₃)

CHN: ber.: C, 63,70; H, 8,20; N, 9,91
gef.: C, 63,30; H, 7,96; N, 9,75

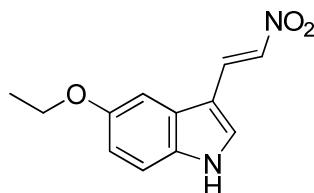
5-Ethoxy-1*H*-indol-3-carbaldehyd (43)



1,1 g (7,4 mmol) POCl₃ werden unter Eiskühlung zu 15 ml wasserfreiem DMF über einen Zeitraum von 30 Minuten getropft. Zu dieser Lösung wird ebenfalls unter Eiskühlung eine Lösung von 1,0 g (6,2 mmol) **33** in 10 ml wasserfreiem DMF getropft und anschließend wird 1 Stunde bei 35 °C gerührt. Diese Lösung wird auf eine Mischung aus 10 g Eis und 15 ml Wasser gegossen und mit 30 ml 32% iger NaOH - Lösung alkalisiert. Die Suspension wird 5 - 10 Minuten aufgekocht und danach langsam auf 5 °C abgekühlt. Der entstandene gelbe Feststoff wird abgesaugt, gründlich mit Wasser gewaschen und über Nacht im Trockenschrank bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 1,0 g (5,3 mmol), 85,5 % d. Th.
Smp: 165,8 – 166,0 °C
C₁₁H₁₁NO₂ M = 189,21 g/mol
CI-MS (NH₃): *m/z*: 190 (100) [MH]⁺, 191 (10), 207 (73) [M+NH₄]⁺, 379 (4) [2M+H]⁺
¹H-NMR (DMSO): 11,99 (br s, 1H, In-NH), 9,88 (s, 1H, CHO), 8,20 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H, In-H); 7,57 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H, In-H); 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,87 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 4,04 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₃CH₂O-); 1,35 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, CH₃CH₂O-)
CHN: ber.: C, 69,83; H, 5,86; N, 7,40
gef.: C, 69,51; H, 5,85; N, 7,24

5-Ethoxy-3-(2-nitrovinyl)-1*H*-indol (44)



1,0 g (5,3 mmol) **43** werden in 20 ml Toluol suspendiert und mit 4,3 ml (79,5 mmol) Nitromethan und 0,45 g (5,8 mmol) Ammoniumacetat versetzt. Die Reaktionsmischung wird refluxiert bis die DC-Kontrolle (LM: EtOAc/PE =1:1) kein Edukt mehr zeigt. Anschließend wird die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Das orange ausgefallene Produkt wird abfiltriert, mit Wasser und anschließend mit Toluol gewaschen und unter Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,0 g (4,3 mmol), 81,9 % d. Th.

Smp: 134,1 – 134,2 °C

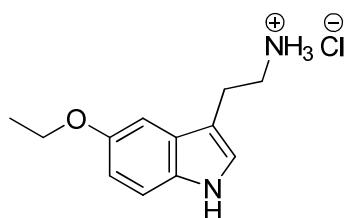
C₁₂H₁₂N₂O₃ M = 232,24 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 233 (55) [MH]⁺, 250 (100) [M+NH₄]⁺, 482 (1) [2M+NH₄]⁺

¹H-NMR (DMSO): 12,12 (br s, 1H, In-NH); 8,39 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H, Vinyl-H); 8,18 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, In-H); 8,03 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H, Vinyl-H); 7,41 – 7,37 (m, 2H, In-H); 6,88 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 4,13 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH₃CH₂O-); 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃CH₂O-)

CHN: ber.: C, 62,06; H, 5,21; N, 12,06
gef.: C, 62,20; H, 5,39; N, 11,70

2-(5-Ethoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamin Hydrochlorid (45)

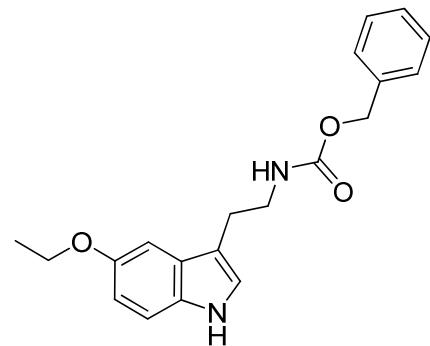


0,82 g (21,5 mmol) LiAlH₄ werden in 15 ml wasserfreiem THF suspendiert und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Zu der Suspension wird langsam eine Lösung aus 1,0 g (4,3 mmol) **44** in 10 ml wasserfreiem THF getropft und anschließend wird 2 Stunden refluxiert. Nach Abkühlung auf 0 °C wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt. Der Niederschlag wird abgesaugt und gut mit THF nachgewaschen. Das Filtrat wird mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird in EtOAc aufgenommen und mit wenigen Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt. Das

Hydrochlorid des Produkts wird mit Et_2O ausgefällt. Der Niederschlag wird aus EtOAc/MeOH umkristallisiert und mit Et_2O nachgefällt. Es entsteht ein farbloser Feststoff.

Ausbeute:	0,88 g (3,6 mmol), 85,4 % d. Th.
Smp:	266,5 – 266,8 °C
C₁₂H₁₇CIN₂O	M = 240,73 g/mol
Cl-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 205 (100) [MH] ⁺ , 206 (12), 222 (8) [M+NH ₄] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	10,79 (br s, 1H, In-NH); 7,84 (br s, 3H, NH ₃ ⁺); 7,24 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,18 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,04 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H, In-H); 6,74 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,2 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 4,03 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H, CH ₃ CH ₂ O-); 3,03 – 2,91 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ -); 1,34 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂ O-)
CHN:	ber.: C, 59,87; H, 7,12; N, 11,64 gef.: C, 59,79; H, 7,37; N, 11,60

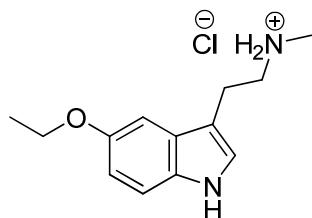
O-Benzyl-*N*-[2-(5-ethoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]carbamat (46)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **21** [0,6 g (2,9 mmol) **45** + 0,76 g (5,8 mmol) K_2CO_3 + 0,6 ml (4,3 mmol) Benzylchloroformiat]. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}/\text{EtOAc}$ (5:3:2) wird **46** als braunes Öl erhalten.

Ausbeute:	0,81 (2,4 mmol), 81,8 % d. Th.
C₂₀H₂₂N₂O₃	M = 338,40 g/mol
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> : 231 (26), 339 (100) [MH] ⁺ , 340 (18), 356 (52) [M+NH ₄] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	10,65 (br s, 1H, In-NH); 7,39 – 7,02 (m, 8H, 5 Ph-H, 3 In-H); 6,72 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,2 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 5,04 (s, 2H, -COOCH ₂ -Ph); 4,51 (s, 1H, -NHCOO-); 4,01 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H, CH ₃ CH ₂ O-); 3,32 – 2,79 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ -); 1,34 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂ O-)

2-(5-Ethoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-methylethanamin Hydrochlorid (47)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **22** [0,46 g (12,0 mmol) LiAlH₄ + 0,81 g (2,4 mmol) **46** + 15 ml THF]. Das Hydrochlorid wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,41 g (1,6 mmol), 68,3 % d. Th.

Smp: 199,8 – 200,2 °C

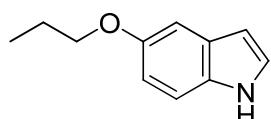
C₁₃H₁₉ClN₂O M = 254,76 g/mol

CI-MS (NH₃): m/z: 219 (100) [MH]⁺

¹H-NMR (DMSO): 10,79 (br s, 1H, In-NH); 8,64 (br s, 2H, -NH₂⁺-CH₃); 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H, In-H); 7,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H, In-H); 6,74 (dd, J₁ = 2,2 Hz, J₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 4,03 (q, J = 7,0 Hz, 2H, CH₃CH₂O-); 3,12 – 2,96 (m, 4H, -CH₂CH₂); 2,58 (s, 3H, -NH₂⁺-CH₃); 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃CH₂O-)

CHN: ber.: C, 61,29; H, 7,52; N, 11,00
gef.: C, 61,21; H, 7,45; N, 10,66

5-Propoxy-1*H*-indol (48)



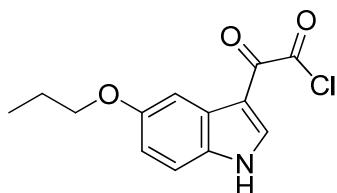
Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **33** [2,0 g (15,0 mmol) **13** + 9,9 g (75,0 mmol) K₂CO₃ + 12,8 g (75,0 mmol) 1-Iodpropan + 80 ml Aceton]. Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 2,5 g (14,3 mmol), 95,0 % d. Th.

C₁₁H₁₃NO M = 175,23 g/mol

CI-MS (NH₃): m/z: 176 (100) [MH]⁺, 177 (10)

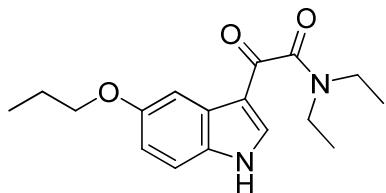
¹H-NMR (DMSO): 10,87 (br s, 1H, In-NH); 7,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,24 (s, 1H, In-H); 7,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H, In-H); 6,75 (dd, J₁ = 2,5 Hz, J₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,31 - 6,29 (m, 1H, In-H); 3,96 (t, J = 6,6 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂O-); 1,76 (sext, J = 7,1 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂O-); 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂O-)

2-Oxo-2-(5-propoxy-1*H*-indol-3-yl)acetylchlorid (49)

Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **14** [1g (5,7 mmol) **48** + 0,91 g (7,1 mmol) Oxalylchlorid].

C₁₃H₁₂ClNO₃ M = 265,69 g/mol

¹H-NMR (DMSO): 12,18 (br s, 1H, In-NH); 8,29 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, In-H); 7,71 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,88 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,94 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂O-); 1,76 (sext, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂O-); 1,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂O-)

***N,N*-Diethyl-2-oxo-2-(5-propoxy-1*H*-indol-3-yl)acetamid (50)**

Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **17** [**49** + 0,83 g (11,4 mmol) Diethylamin].

Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten.

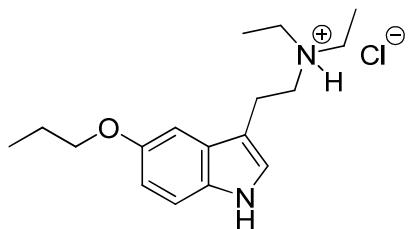
Ausbeute: 1,1 g (3,6 mmol), 63,9 % d. Th.

Smp: 128,2 – 128,4 °C

C₁₇H₂₂N₂O₃ M = 302,37 g/mol

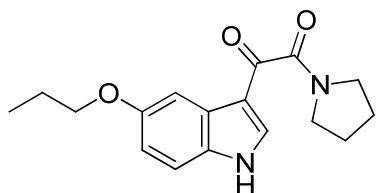
EI-MS (70eV): *m/z*: 303 (100) [MH]⁺, 304 (16), 320 (68) [M+NH₄]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 9,93 (br s, 1H, In-NH); 7,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,61 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, In-H); 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,87 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,99 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂O-); 3,51 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, -CH₂CH₃); 3,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, -CH₂CH₃); 1,83 (sext, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂O-); 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, -CH₂CH₃); 1,17 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, -CH₂CH₃); 1,05 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂O-)

N,N-Diethyl-2-(5-propoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamin Hydrochlorid (51)

Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **18** [0,78 g (20,5 mmol) LiAlH₄ + 1,2 g (4,1 mmol) **50**]. Das Hydrochlorid des Produkts wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	0,60 g (1,9 mmol), 53,1 % d. Th.
Smp:	139,2 – 139,6 °C
C₁₇H₂₇CIN₂O	M = 310,86 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 275 (100) [MH] ⁺ , 276 (16)
¹H-NMR (DMSO):	10,81 (br s, 1H, In-NH); 9,92 (br s, 1H, -NH ⁺ (CH ₂ CH ₃) ₂); 7,25 – 7,22 (m, 2H, In-H); 7,09 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,75 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,2 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,94 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H, CH ₃ CH ₂ CH ₂ O-); 3,27 – 3,04 (m, 8H, -CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂); 1,75 (sext, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H, CH ₃ CH ₂ CH ₂ O-); 1,24 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 6H, -N(CH ₂ CH ₃) ₂); 1,00 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂ CH ₂ O-)
CHN:	ber.: C, 65,68; H, 8,75; N, 9,01 gef.: C, 65,51; H, 8,79; N, 8,78

1-(5-Propoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1,2-dion (52)

Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **19** [**49** + 0,57 g (8,0 mmol) Pyrrolidin]. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	0,76 g (3,8 mmol), 63,3 % d. Th.
Smp:	102,5 – 102,8 °C
C₁₇H₂₀N₂O₃	M = 300,35 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 301 (100) [MH] ⁺ , 302 (16), 303 (11), 318 (91) [M+NH ₄] ⁺ , 319 (13)
¹H-NMR (CDCl₃):	9,47 (br s, 1H, In-NH); 8,01 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H, In-H); 7,85 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,29 (s, 1H, In-H); 6,92 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz,

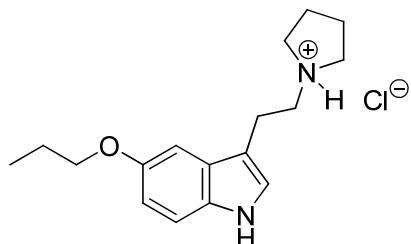
1H, In-H); 4,02 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 3,65 – 3,58 (m, 4H, Pyr-H); 1,98 – 1,78 (m, 6H, 4 Pyr-H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$)

CHN ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$):

ber.: C, 66,98; H, 6,78; N, 9,19

gef.: C, 66,76; H, 6,71; N, 9,16

5-Propoxy-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1*H*-indol Hydrochlorid (53)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **20** [0,72 g (19,0 mmol) LiAlH_4 + 0,76 g (3,8 mmol) **52**]. Das Hydrochlorid des Produkts wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,64 g (2,1 mmol), 54,7 d. Th.

Smp: 115,6 – 115,8 °C

C₁₇H₂₅CIN₂O M = 308,85 g/mol

CI-MS (NH_3): $m/z: 273$ (100) $[\text{MH}]^+$

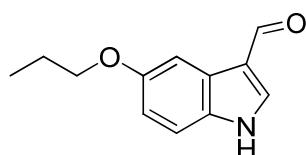
¹H-NMR (DMSO): 10,91 (br s, 1H, In-NH); 10,81 (br s, 1H, Pyr-NH⁺); 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 7,17 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, In-H); 7,12 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, In-H); 6,74 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 3,94 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 3,70 – 3,06 (m, 8H, 4 Pyr-H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); 2,09 – 1,80 (m, 4H, Pyr-H); 1,74 (sext, $J = 7,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$)

CHN ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{CIN}_2\text{O} \cdot 0,20 \text{ H}_2\text{O}$):

ber.: C, 65,35; H, 8,19; N, 8,97

gef.: C, 65,68; H, 8,11; N, 8,76

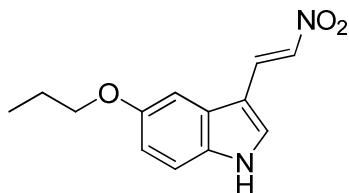
5-Propoxy-1*H*-indol-3-carbaldehyd (54)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **41** [1g (5,7 mmol) **48** + 1,0 g (6,8 mmol) POCl_3 + 6 ml DMF]. Das Produkt wird als hellgelbe Kristalle erhalten.

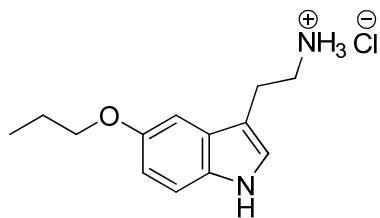
Ausbeute:	1,04 g (5,1 mmol), 89,6 % d. Th.
Smp:	112,6 – 112,9 °C
C₁₂H₁₃NO₂	M = 203,24 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 204 (100) [MH] ⁺ , 221 (31) [M+NH ₄] ⁺
¹H-NMR (DSMO):	12,00 (br s, 1H, In-NH); 9,88 (s, 1H, CHO); 8,20 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H, In-H); 7,57 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,39 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,88 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,94 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 1,76 (sext, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 1,00 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$)
CHN:	ber.: C, 70,92; H, 6,45; N, 6,89 gef.: C, 70,78; H, 6,07; N, 6,71

3-(2-Nitrovinyl)-5-propoxy-1*H*-indol (55)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **42** [1,04 g (5,1 mmol) + 0,43 g (5,6 mmol) Ammoniumacetat + 4,0 ml (76,5 mmol) CH_3NO_2 + 15 ml Toluol]. Das Produkt wird als orangener Feststoff erhalten.

Ausbeute:	0,8 g (3,2 mmol), 63,5 % d. Th.
Smp:	125,9 – 126,3 °C
C₁₃H₁₄N₂O₃	M = 246,26 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 247 (52) [MH] ⁺ , 264 (100) [M+NH ₄] ⁺ , 265 (13), 281 (2) [M+NH ₄ ⁺ +NH ₃] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	12,11 (br s, 1H, In-NH); 8,40 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 1H, Vinyl-H); 8,18 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H, In-H); 8,02 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 1H, Vinyl-H); 7,39 (m, 2H, In-H); 6,88 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 4,03 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 1,88 – 1,70 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 1,02 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$)
CHN:	ber.: C, 63,40; H, 5,73; N, 11,38 gef.: C, 63,50; H, 5,87; N, 11,05

2-(5-Propoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamin Hydrochlorid (56)

Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **43** [0,8 g (3,2 mmol) **55** + 0,61 g (16 mmol) LiAlH₄ + 20 ml THF]. Das Hydrochlorid wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,42 g (1,6 mmol), 50,6 % d. Th.

Smp: 255,1 – 255,2 °C

C₁₃H₁₉CIN₂O M = 254,76 g/mol

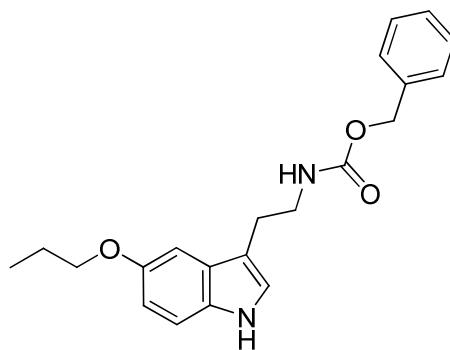
Cl-MS (NH₃): m/z: 219 (100) [MH]⁺, 220 (11), 236 (3) [M+NH₄]⁺

¹H-NMR (DMSO): 10,78 (br s, 1H, In-NH); 7,82 (br s, 3H, NH₃⁺), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,74 (dd, J₁ = 2,5 Hz, J₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,93 (t, J = 6,6 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂O-); 3,06 – 2,91 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂O-); 1,74 (sext, J = 7,1 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂O-); 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂O-)

CHN (C₁₃H₁₉CIN₂O · 0,30 H₂O):

ber.: C, 60,02; H, 7,59; N, 10,77

gef.: C, 60,37; H, 7,68; N, 10,64

O-Benzyl-N-[2-(5-propoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]carbamat (57)

Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **21** [0,5 g (2,3 mmol) **56** + 0,61 g (4,6 mmol) K₂CO₃ + 0,48 ml (3,4 mmol) Benzylchloroformiat]. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel CH₂Cl₂ /EtOAc/PE (5:3:2) wird **57** als braunes Öl erhalten.

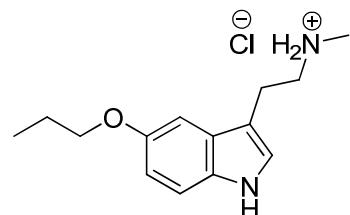
Ausbeute: 0,62 g (1,7 mmol), 76,5 % d. Th.

C₂₁H₂₄N₂O₃ M = 352,43 g/mol

EI-MS (70eV): m/z: 245 (21), 353 (100) [MH]⁺, 354 (17), 370 (66) [M+NH₄]⁺, 371 (11)

¹H-NMR (DMSO): 10,62 (br s, 1H, In-NH); 7,45 – 7,19 (m, 6H, 5 Ph-H, 1 In-H); 7,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H, In-H); 7,01 (d, J = 7,0 Hz, 1H, In-H), 6,71 (dd, J_1 = 2,2 Hz, J_2 = 8,8 Hz, 1H, In-H), 5,03 (s, 2H, -COOCH₂-Ph), 4,49 (s, 1H, -NHCOO-); 3,91 (t, J = 6,6 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂O-); 3,27 – 2,77 (m, 4H, -CH₂CH₂-); 2,52 – 2,49 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂O-); 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂O-)

N-Methyl-2-(5-propoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamin Hydrochlorid (58)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **22** [0,32 g (8,5 mmol) LiAlH₄ + 0,62 g (1,7 mmol) **57** + 15 ml THF]. Das Hydrochlorid wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,30 g (1,1 mmol), 63,8 % d. Th.

Smp: 156,8 - 157,2 °C

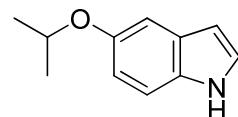
C₁₄H₂₁CIN₂O M = 268,78 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 233 (100) [MH]⁺

¹H-NMR (DMSO): 10,79 (br s, 1H, In-NH); 8,58 (br s, 2H, -NH₂⁺-CH₃); 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H, In-H); 6,74 (dd, J_1 = 2,5 Hz, J_2 = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,93 (t, J = 6,6 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂O-); 3,15 – 2,95 (m, 4H, -CH₂CH₂-); 2,58 (s, 3H, -NH₂⁺-CH₃); 1,74 (sext, J = 7,0 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂O-); 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂O-)

CHN: ber.: C, 62,56; H, 7,88; N, 10,42
gef.: C, 62,50; H, 8,28; N, 10,49

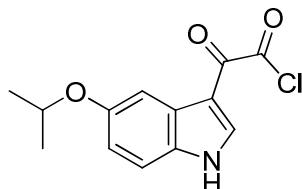
5-Isopropoxy-1*H*-indol (59)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **33** [2,0 g (15,0 mmol) **13** + 9,9 g (75,0 mmol) K₂CO₃ + 12,8 g (75,0 mmol) 2-Iodpropan + 80 ml Aceton]. Das Produkt wird als hellbraunes Öl erhalten.

Ausbeute:	2,4 g (13,7 mmol), 91,2 % d. Th.
C₁₁H₁₃NO	M = 175,23 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 176 (100) [MH] ⁺ , 177 (14), 193 (4) [M+NH ₄] ⁺ , 351 (0,5) [2M+H] ⁺
¹H-NMR (DSMO):	10,88 (br s, 1H, In-NH); 7,27 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,25 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H, In-H); 7,03 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H, In-H); 6,70 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,3 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,6 Hz, 1H, In-H); 6,32 – 6,30 (m, 1H, In-H); 4,48 (sept, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H, (CH ₃) ₂ CHO-); 1,25 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H, (CH ₃) ₂ CHO-)

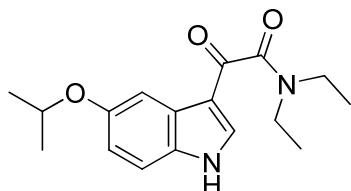
2-(5-Isopropoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacetylchlorid (60)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **14** [1g (5,7 mmol) **59** + 0,91 g (7,1 mmol) Oxalylchlorid].

C₁₃H₁₂ClNO₃	M = 265,69 g/mol
¹H-NMR (DMSO):	12,21 (br s, 1H, In-NH); 8,33 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H, In-H); 7,66 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,41 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,88 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 4,61 – 4,53 (m, 1H, (CH ₃) ₂ CHO-); 1,28 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H, (CH ₃) ₂ CHO-)

N,N-Diethyl-2-(5-isopropoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacetamid (61)



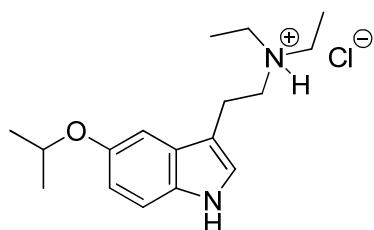
Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **17** [**60** + 0,83 g (11,4 mmol) Diethylamin]. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	1,0 g (3,3 mmol), 57,1 d. Th.
Smp:	114,3 – 114,7 °C
C₁₇H₂₂N₂O₃	M = 302,37 g/mol
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> : 303 (100) [MH] ⁺ , 304 (17), 305 (14), 320 (60) [M+NH ₄] ⁺

¹H-NMR (DMSO): 12,13 (br s, 1H, In-NH); 7,96 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, In-H); 7,56 (s, 1H, In-H); 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 6,87 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 4,56 (sept, $J = 6,0$ Hz, 1H, $(CH_3)_2CHO-$); 3,43 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, $-CH_2CH_3$); 3,24 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, $-CH_2CH_3$); 1,28 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H, $(CH_3)_2CHO-$); 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $-CH_2CH_3$); 1,07 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, $-CH_2CH_3$)

CHN: ber.: C, 67,53; H, 7,33; N, 9,26
gef.: C, 67,31; H, 7,25; N, 9,07

***N,N*-Diethyl-2-(5-isopropoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamin Hydrochlorid (62)**



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **18** [0,78 g (20,5 mmol) LiAlH₄ + 1,2 g (4,1 mmol) **60**]. Das Hydrochlorid des Produkts wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,55 g (1,7 mmol), 48,67 % d. Th.

Smp: 125,0 – 125,4 °C

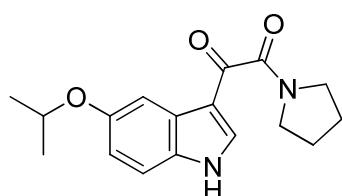
C₁₇H₂₇CIN₂O M = 310,86 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 275 (100) [MH]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 7,94 (br s, 1H, In-NH); 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 7,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, In-H); 6,99 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, In-H); 6,84 (dd, $J_1 = 2,2$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 4,56 – 4,47 (m, 1H, $(CH_3)_2CHO-$); 3,77 – 3,67 (m, 4H, N(CH₂CH₃)₂); 2,93 – 2,75 (m, 4H, $-CH_2CH_2-$); 1,35 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H, $(CH_3)_2CHO-$); 1,11 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂) (als Base)

CHN: ber.: C, 65,68; H, 8,75; N, 9,01
gef.: C, 65,49; H, 8,70; N, 9,00

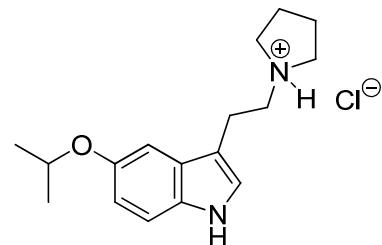
1-(5-Isopropoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1,2-dion (63)



Darstellung erfolgt analog der Synthese von **19** [60 + 1,2 g (17,2 mmol) Pyrrolidin]. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	1,2 g (4,1 mmol), 46,7 % d. Th.
Smp:	202,3 – 202,5 °C
C₁₇H₂₀N₂O₃	M = 300,35 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 301 (77) [MH] ⁺ , 302 (13), 303 (11), 318 (100) [M+NH ₄] ⁺ , 319 (15)
¹H-NMR (DMSO):	12,14 (br s, 1H, In-NH); 8,09 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H, In-H); 7,61 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H, In-H); 7,40 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,87 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 4,57 (sept, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H, (CH ₃) ₂ CHO-); 3,56 – 3,35 (m, 4H, Pyr-H); 1,88 – 1,84 (m, 4H, Pyr-H); 1,28 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H, (CH ₃) ₂ CHO-)
CHN:	ber.: C, 67,98; H, 6,71; N, 9,33 gef.: C, 67,65; H, 6,71; N, 9,17

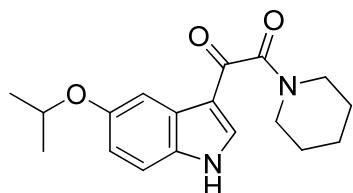
1-[2-(5-Isopropoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]pyrrolidin Hydrochlorid (64)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **20** [0,76 g (20,0 mmol) LiAlH₄ + 1,2 g (4,0 mmol) **63**]. Das Hydrochlorid des Produkts wird als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute:	0,39 g (1,3 mmol), 31,7 % d. Th.
Smp:	187,4 – 187,6 °C
C₁₇H₂₅CIN₂O	M = 308,85 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 273 (100) [MH] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	10,78 (br s, 1H, In-NH); 9,71 (br s, 1H, Pyr-NH ⁺); 7,24 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H, In-H); 7,19 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,09 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H, In-H); 6,74 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,3 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,6 Hz, 1H, In-H); 4,59 – 4,51 (m, 1H, (CH ₃) ₂ CHO-); 3,68 – 3,38 (m, 4H, Pyr-H); 3,18 – 2,99 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ -); 2,08 – 1,81 (m, 4H, Pyr-H); 1,26 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H, (CH ₃) ₂ CHO-)
CHN:	ber.: C, 66,11; H, 8,16; N, 9,07 gef.: C, 65,88; H, 8,16; N, 8,77

1-(5-Isopropoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)ethan-1,2-dion (65)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **29** [**60** + 1,4 g (17,2 mmol) Piperidin]. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2,1 g (6,6 mmol), 787,1 % d. Th.

Smp: 175,1 – 175,4 °C

C₁₈H₂₂N₂O₃ M = 314,38 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 86 (78), 202 (11), 315 (100) [MH]⁺, 316 (18), 332 (86) [M+NH₄]⁺, 333 (13), 400 (12)

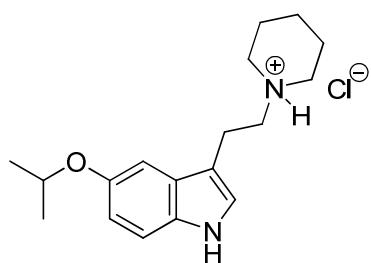
¹H-NMR (DMSO): 12,20 (br s, 1H, In-NH); 8,02 (s, 1H, In-H); 7,58 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,88 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 4,56 (sept, *J* = 6,0 Hz, 1H, (CH₃)₂CHO-); 3,58 – 3,26 (m, 4H, Pip-H); 1,69 – 1,39 (m, 6H, Pip-H); 1,28 (d, *J* = 6,0 Hz, (CH₃)₂CHO-)

CHN(C₁₈H₂₂N₂O₃ · C₅H₁₁N · 2H₂O):

ber.: C, 63,42; H, 8,56; N, 9,65

gef.: C, 63,05; H, 8,70; N, 9,47

1-[2-(5-Isopropoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]piperidin Hydrochlorid (66)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **30** [1,0 g (26,5 mmol) LiAlH₄ + 1,6 g (5,3 mmol) **46**]. Das Hydrochlorid des Produkts wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,88 g (2,7 mmol), 40,9 % d. Th.

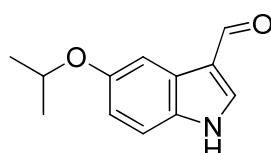
Smp: 195,3 – 195,6 °C

C₁₈H₂₇CIN₂O M = 322,87 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 287 (100) [MH]⁺

¹H-NMR (DMSO):	10,78 (br s, 1H, In-NH); 9,81 (br s, 1H, Pip-NH ⁺); 7,23 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,18 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,12 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H, In-H); 6,73 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,2 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, IN-H); 4,61 – 4,49 (m, 1H, (CH ₃) ₂ CHO-); 3,56 – 3,20 (m, 4H, Pip-H); 3,13 – 2,84 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂); 1,92 – 1,62 (m, 6H, Pip-H); 1,26 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H, (CH ₃) ₂ CHO-)
CHN:	ber.: C, 66,96; H, 8,43; N, 8,68 gef.: C, 66,86; H, 8,46; N, 8,60

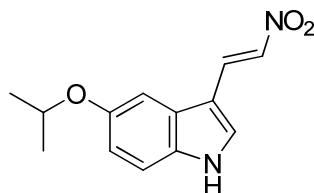
5-Isopropoxy-1*H*-indol-3-carbaldehyd (67)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **41** [2,6 g (14,8 mmol) **59** + 2,7 g (17,8 mmol) POCl₃ + 22 ml DMF]. Das Produkt wird als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute:	2,5 g (12,3 mmol), 83,0 % d. Th.
Smp:	138,1 – 138,4 °C
C₁₂H₁₃NO₂	M = 203,09 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 204 (100) [MH] ⁺ , 205 (11), 221 (17) [M+NH ₄] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	10,88 (br s, 1H, In-NH); 9,88 (s, 1H, -CHO); 8,22 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H, In-H); 7,60 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H, In-H); 7,40 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,85 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, IN-H); 4,48 (sept, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H, (CH ₃) ₂ CHO-); 1,25 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H, (CH ₃) ₂ CHO-)
CHN:	ber.: C, 70,92; H, 6,45; N, 6,89 gef.: C, 70,71; H, 6,52; N, 6,63

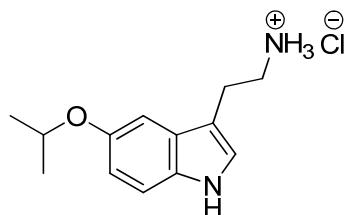
5-Isopropoxy-3-(2-nitrovinyl)-1*H*-indol (68)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **42** [2,5 g (12,3 mmol) **67** + 1,0 g (13,5 mmol) Ammoniumacetat + 9,6 ml (180 mmol) CH₃NO₂ + 20 ml Toluol]. Das Produkt wird als orangener Feststoff erhalten.

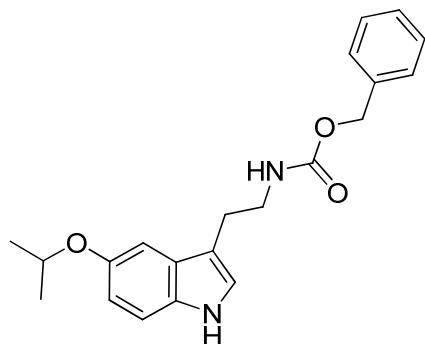
Ausbeute:	2,7 g (10,9 mmol), 89,1 % d. Th.
Smp:	153,2 – 153,4 °C
C₁₃H₁₄N₂O₃	M = 246,26 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 247 (57) [MH] ⁺ , 264 (100) [M+NH ₄] ⁺ , 265 (13), 510 (1) [2M+NH ₄] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	12,10 (br s, 1H, In-NH); 8,39 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 1H, Vinyl-H); 8,18 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H, In-H); 8,02 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 1H, Vinyl-H); 7,42 – 7,37 (m, 2H, In-H); 6,87 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,2 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 4,77 (sept, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H, (CH ₃) ₂ CHO-); 1,27 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H, (CH ₃) ₂ CHO-)
CHN:	ber.: C, 63,40; H, 5,73; N, 11,38 gef.: C, 63,41; H, 5,80; N, 11,42

2-(5-Isopropoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamin Hydrochlorid (69)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **43** [1,0 g (4 mmol) **68** + 0,76 g (20 mmol) LiAlH₄ + 30 ml THF]. Das Hydrochlorid wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	0,51 g (2,0 mmol), 49,5 % d. Th.
Smp:	206,8 – 207,1 °C
C₁₃H₁₉CIN₂O	M = 254,76 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 219 (100) [MH] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	10,58 (br s, 1H, In-NH); 7,20 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,06 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,99 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H, In-H); 6,68 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,3 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,6 Hz, 1H, In-H); 4,54 – 4,44 (m, 1H, (CH ₃) ₂ CHO-); 2,88 – 2,67 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ -); 1,25 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H, (CH ₃) ₂ CHO-)
CHN:	ber.: C, 61,29; H, 7,52; N, 11,00 gef.: C, 61,21; H, 7,41; N, 11,16

O-Benzyl-N-[2-(5-isopropoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]carbamat (70)

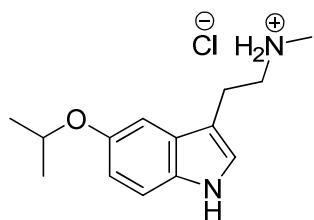
Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **21** [1 g (3,9 mmol) **69** + 1,0 g (7,8 mmol) K₂CO₃ + 0,83 ml (5,8 mmol) Benzylchloroformiat]. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel CH₂Cl₂ /PE/EtOAc (7:2:1) wird **70** als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 1,2 g (3,4 mmol), 74,5 % d. Th.

C₂₁H₂₄N₂O₃ M = 352,43 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 245 (43), 262 (13), 353 (74) [MH]⁺, 354 (15), 370 (100) [M+NH₄]⁺, 371 (21)

¹H-NMR (DMSO): 10,64 (br s, 1H, In-NH); 7,41 – 7,28 (m, 5H, Ph-H); 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,02 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,69 (dd, *J*₁ = 2,2 Hz, *J*₂ = 8,5 Hz, 1H, In-H); 5,02 (s, 2H, -COOCH₂Ph); 4,56 – 4,44 (m, 2H, (CH₃)₂CHO-, -NHCOO-); 3,30 – 3,20 (m, 2H, -CH₂CH₂NH-); 2,77 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, -CH₂CH₂NH-); 2,50 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H, (CH₃)₂CHO-)

2-(5-Isopropoxy-1*H*-indol-3-yl)-N-methylethanamin Hydrochlorid (71)

Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **22** [0,65 g (17,0 mmol) LiAlH₄ + 1,2 g (3,4 mmol) **70** + 30 ml THF]. Das Hydrochlorid wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,41 g (1,5 mmol), 45,9 d. Th.

Smp: 166,7 – 167,1 °C

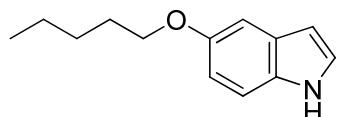
C₁₄H₂₁CIN₂O M = 268,78 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 233 (100) [MH]⁺

¹H-NMR (DMSO): 10,78 (br s, 1H, In-NH); 8,54 (br s, 2H, -NH₂⁺-CH₃); 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,18 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,08 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 6,73 (dd, *J*₁ = 2,2 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 4,56 (m, 1H, (CH₃)₂CHO-); 3,17 – 2,95 (m, 4H, -CH₂CH₂-); 2,58 (s, 3H, NH₂⁺-CH₃); 1,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H, (CH₃)₂CHO-)

CHN: ber.: C, 62,56; H, 7,88; N, 10,42
gef.: C, 62,31; H, 7,94; N, 10,24

5-Pentyloxy-1*H*-indol (72)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **33** [4,3 g (32,3 mmol) **13** + 21,3 g (161,6 mmol) K₂CO₃ + 24,4 g (161,6 mmol) 1-Brompentan + 150 ml Aceton]. Nach Chromatographie (LM: CH₂Cl₂/PE/MeOH = 0,5:0,4:0,1) wird das Produkt als hellbraunes Öl erhalten.

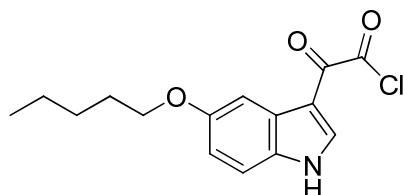
Ausbeute: 6,0 g (29,5 mmol), 91,5 % d. Th.

C₁₃H₁₇NO M = 203,28 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 204 (100) [MH]⁺, 205 (12), 221 (2) [M+NH₄]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 8,04 (br s, 1H, In-NH); 7,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,17 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H, In-H); 7,12 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 6,87 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,48 – 6,46 (m, 1H, In-H); 4,00 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₃(CH₂)₃CH₂O-); 1,89 – 1,77 (m, 2H, Pentyl-H); 1,53 – 1,34 (m, 4H, Pentyl-H); 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₄O-)

2-Oxo-2-(5-pentyloxy-1*H*-indol-3-yl)acetylchlorid (73)

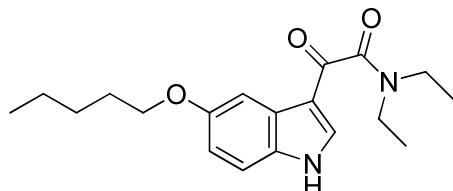


Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **14** [1g (4,9 mmol) **72** + 0,78 g (6,1 mmol) Oxalylchlorid].

C₁₅H₁₆CINO₃ M = 293,75 g/mol

¹H-NMR (DMSO): 12,20 (br s, 1H, In-NH); 8,08 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H, In-H); 7,61 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, In-H); 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 6,89 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 3,98 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{O}-$); 1,80 – 1,71 (m, 2H, Pentyl-H); 1,48 – 1,33 (m, 4H, Pentyl-H); 0,91 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{O}-$)

***N,N*-Diethyl-2-oxo-2-(5-pentyloxy-1*H*-indol-3-yl)acetamid (74)**



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **17** [73 + 0,72 g (9,8 mmol) Diethylamin]. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1,4 g (4,2 mmol), 86,4 % d. Th.

Smp: 126,4 – 126,7 °C

C₁₉H₂₆N₂O₃ M = 330,42 g/mol

ES-MS (CH₂Cl₂/MeOH + NH₄Ac):

m/z: 331 [MH]⁺, 348 [M+NH₄]⁺, 661 [2MH]⁺, 678,5 [2M+NH₄]⁺

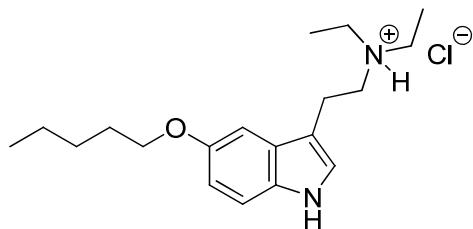
¹H-NMR (DMSO): 12,14 (br s, 1H, In-NH); 7,95 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H, In-H); 7,56 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H, In-H); 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 6,89 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 3,98 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{O}-$); 3,43 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, -CH₂CH₃); 3,24 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, -CH₂CH₃); 1,79 – 1,70 (m, 2H, Pentyl-H); 1,47 – 1,32 (m, 4H, Pentyl-H); 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, -CH₂CH₃); 1,07 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, -CH₂CH₃); 0,91 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{O}-$)

CHN (C₁₉H₂₆N₂O₃ · 0,1 H₂O):

ber.: C, 68,69; H, 7,95; N, 8,43

gef.: C, 68,52; H, 8,22; N, 8,45

***N,N*-Diethyl-2-(5-pentyloxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamin Hydrochlorid (75)**



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **18** [0,8 g (21 mmol) LiAlH₄ + 1,4 g (4,2 mmol) **74**]. Das Hydrochlorid des Produkts wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,58 g (1,7 mmol), 41,4 % d. Th.

Smp: 145,7 – 145,9 °C

C₁₉H₃₁CIN₂O M = 338,92 g/mol

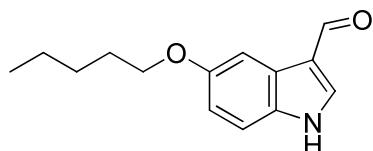
CI-MS (C₄H₁₀): *m/z*: 303 (100) [MH]⁺, 304 (19), 359 (17) [M+C₄H₉]⁺

¹H-NMR (DMSO): 10,80 (br s, 1H, In-NH); 9,73 (br s, 1H, -NH⁺(CH₂CH₃)₂); 7,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, In-H); 7,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, In-H); 6,74 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,96 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₃(CH₂)₃CH₂O-); 3,28 – 3,03 (m, 8H, -CH₂CH₂(CH₂CH₃)₂); 1,77 – 1,68 (m, 2H, Pentyl-H); 1,47 – 1,30 (m, 4H, Pentyl-H); 1,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H, -N(CH₂CH₃)₂); 0,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₄O-)

CHN: ber.: C, 67,33; H, 9,22; N, 8,27

gef.: C, 66,93; H, 9,18; N, 8,17

5-Pentyloxy-1*H*-indol-3-carbaldehyd (76)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **41** [3,5 g (17,24 mmol) **72** + 3,2 g (20,8 mmol) POCl₃ + 20 ml DMF]. Das Produkt wird als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3,4 g (17,2 mmol), 85,4 % d. Th.

Smp: 128,6 – 128,9 °C

C₁₄H₁₇NO₂ M = 231,29 g/mol

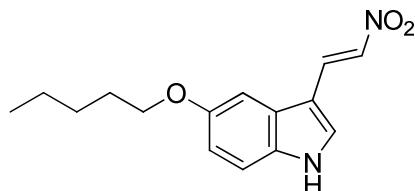
ES-MS (H₂O/MeOH + NH₄Ac):

m/z: 232 [MH]⁺, 233, 463 [2M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO): 12,00 (br s, 1H, In-NH); 9,88 (s, 1H, CHO); 8,20 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, In-H); 7,56 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H);

6,87 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 3,96 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{O}-$); 1,79 – 1,69 (m, 2H, Pentyl-H); 1,48 – 1,29 (m, 4H, Pentyl-H), 0,91 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{O}-$)

3-(2-Nitrovinyl)-5-pentyloxy-1*H*-indol (77)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **42** [3,4 g (14,7 mmol) **76** + 1,2 g (16,2 mmol) Ammoniumacetat + 12 ml (0,24 mol) CH_3NO_2 + 25 ml Toluol]. Das Produkt wird als orangener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3,97 g (14,5 mmol), 98,5 % d. Th.

Smp: 154,7 – 154,8 °C

C₁₅H₁₈N₂O₃ M = 274,32 g/mol

ES-MS ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + \text{NH}_4\text{Ac}$):

m/z: 275 [MH]⁺, 292 [M+NH₄]⁺, 566 [2M+NH₄]⁺

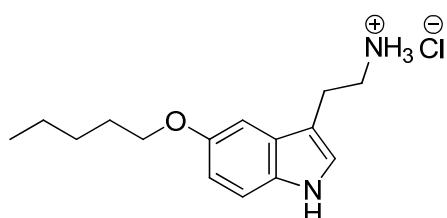
¹H-NMR (DMSO): 12,12 (br s, 1H, In-NH); 8,40 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H, Vinyl-H); 8,19 (s, 1H, In-H); 8,03 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, Vinyl-H); 7,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 6,88 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 4,06 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{O}-$); 1,79 – 1,70 (m, 2H, Pentyl-H); 1,49 – 1,31 (m, 4H, Pentyl-H); 0,91 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{O}-$)

CHN ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$):

ber.: C, 64,83; H, 6,67; N, 10,08

gef.: C, 65,20; H, 6,48; N, 10,14

2-(5-Pentyloxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamin Hydrochlorid (78)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **43** [2,0 g (7,3 mmol) **77** + 1,4 g (36,8 mmol) LiAlH_4 + 80 ml THF]. Das Hydrochlorid wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1,2 g (4,2 mmol), 58,2 % d. Th.

Smp: 235,4 – 235,8 °C

C₁₅H₂₃CIN₂O M = 282,81 g/mol

ES-MS (MeOH/MeCN/TFA):

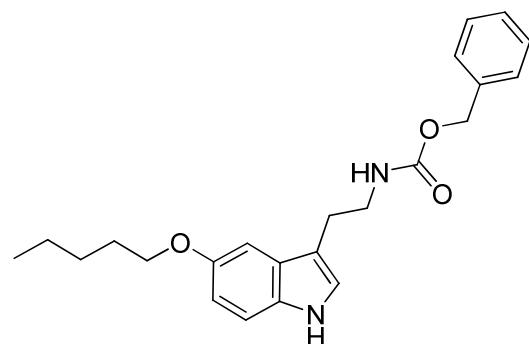
m/z: 247 [MH]⁺, 493 [2M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO): 10,78 (br s, 1H, In-NH); 7,85 (br s, 3H, -NH₃⁺); 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,73 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,95 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₃(CH₂)₃CH₂O-); 3,09 – 2,90 (m, 4H, -CH₂CH₂-); 1,77 – 1,68 (m, 2H, Pentyl-H); 1,47 – 1,30 (m, 4H, Pentyl-H); 0,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₄O-)

CHN: ber.: C, 63,70; H, 8,20; N, 9,91

gef.: C, 63,37; H, 8,11; N, 9,67

O-Benzyl-*N*-[2-(5-pentyloxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]carbamat (79)



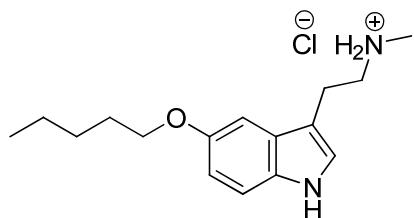
Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **21** [1,7 g (6,9 mmol) **77** + 1,8 g (13,8 mmol) K₂CO₃ + 1,5 ml (10,3 mmol) Benzylchloroformiat]. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel CH₂Cl₂/PE/EtOAc (7:2:1) wird **79** als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 1,3 g (3,4 mmol), 49,6 % d. Th.

C₂₃H₂₈N₂O₃ M = 380,48 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 273 (70), 290 (17), 381 (78) [MH]⁺, 382 (16), 398 (100) [M+NH₄]⁺, 399 (23)

¹H-NMR (DMSO): 10,63 (br s, 1H, In-H); 7,39 – 7,00 (m, 8H, 5-Ph-H, 3-In-H); 6,71 (dd, *J*₁ = 2,2 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 5,03 (s, 2H, -COOCH₂Ph); 4,49 (d, *J* = 5,2 Hz, -NHCOO-); 3,94 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₃(CH₂)₃CH₂O-); 3,32 – 2,73 (m, 4H, -CH₂CH₂-); 1,76 – 1,67 (m, 2H, Pentyl-H); 1,48 – 1,31 (m, 4H, Pentyl-H); 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₄O-)

N-Methyl-2-(5-pentyloxy-1H-indol-3-yl)ethanamin Hydrochlorid (80)

Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **22** [0,65 g (17 mmol) LiAlH₄ + 1,3 g (3,4 mmol) **79** + 30 ml THF]. Das Hydrochlorid wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,46 g (1,5 mmol), 45,5 % d. Th.

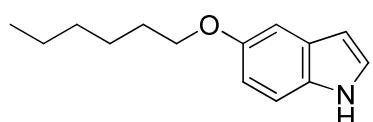
Smp: 176,6 – 176,8 °C

C₁₆H₂₅CIN₂O M = 296,84 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 261 (100) [MH]⁺

¹H-NMR (DMSO): 10,79 (br s, 1H, In-NH); 8,47 (br s, 2H, -NH₂⁺-CH₃); 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,18 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,06 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 6,74 (dd, *J*₁ = 2,2 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, IN-H); 3,96 (t, *J* = 6,5 Hz, CH₃(CH₂)₃CH₂O-); 3,14 – 2,94 (m, 4H, -CH₂CH₂-); 2,59 (s, 3H, -NH₂⁺-CH₃); 1,77 – 1,68 (m, 2H, Pentyl-H); 1,47 – 1,30 (m, 4H, Pentyl-H); 0,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₄O-)

CHN: ber.: C, 64,74; H, 8,49; N, 9,44
gef.: C, 64,49; H, 8,23; N, 9,27

5-Hexyloxy-1H-indol (81)

Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **33** [2,0 g (15,0 mmol) **13** + 9,9 g (75,0 mmol) K₂CO₃ + 15,9 g (75,0 mmol) 1-Iodhexan + 80 ml Aceton]. Nach Chromatographie (LM: CH₂Cl₂/PE = 1:1) wird das Produkt als gelbes Öl erhalten, welches nach längerer Zeit unter Kühlung auskristallisiert.

Ausbeute: 2,9 g (13,3 mmol), 88,9 % d. Th.

Smp: 45,3 – 45,6 °C

C₁₄H₁₉NO M = 217,31 g/mol

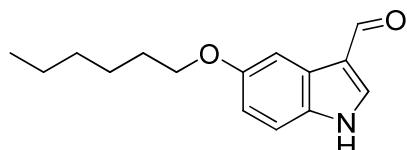
CI-MS (NH₃): *m/z*: 218 (100) [MH]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 8,03 (br s, 1H, In-NH); 7,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, In-H); 7,17 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H, In-H); 7,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 6,86 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz,

$J_2 = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 6,48 – 6,46 (m, 1H, In-H); 4,00 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, $CH_3(CH_2)_4CH_2O-$); 1,85 – 1,74 (m, 2H, Hexyl-H); 1,53 – 1,28 (m, 4H, Hexyl-H); 0,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, $CH_3(CH_2)_5O-$)

CHN: ber.: C, 77,38; H, 8,81; N, 6,45
gef.: C, 77,22; H, 8,66; N, 6,09

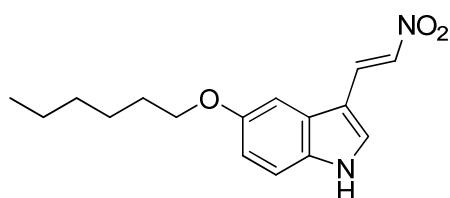
5-Hexyloxy-1*H*-indol-3-carbaldehyd (82)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **41** [2,8 g (12,9 mmol) **81** + 2,4 g (15,6 mmol) $POCl_3$ + 10 ml DMF]. Das Produkt wird als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2,5 g (10,2 mmol), 79,11 d. Th.
Smp: 144,8 – 145,2 °C
C₁₅H₁₉NO₂ M = 245,32 g/mol
CI-MS (NH₃): m/z : 246 (100) [MH]⁺, 247 (14), 263 (50) [M+NH₄]⁺
¹H-NMR (DMSO): 11,99 (br s, 1H, In-NH); 9,88 (s, 1H, CHO), 8,20 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, In-H); 7,57 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, In-H); 7,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 6,87 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 3,97 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, $CH_3(CH_2)_4CH_2O-$); 1,78 – 1,68 (m, 2H, Hexyl-H); 1,47 – 1,26 (m, 6H, Hexyl-H); 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, $CH_3(CH_2)_5O-$)
CHN: ber.: C, 73,44; H, 7,81; N, 5,71
gef.: C, 73,47; H, 7,89; N, 5,45

5-Hexyloxy-3-(2-nitrovinyl)-1*H*-indol (83)

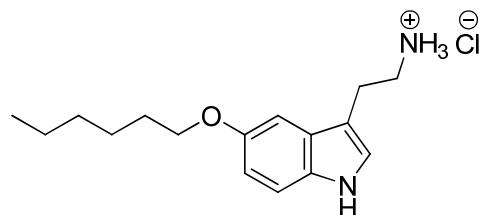


Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **42** [2,5 g (10,2 mmol) **82** + 0,86 g (11,2 mmol) Ammoniumacetat + 8,2 ml (0,15 mol) CH_3NO_2 + 15 ml Toluol]. Das Produkt wird als orangener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2,4 g (8,3 mmol), 81,6 % d. Th.

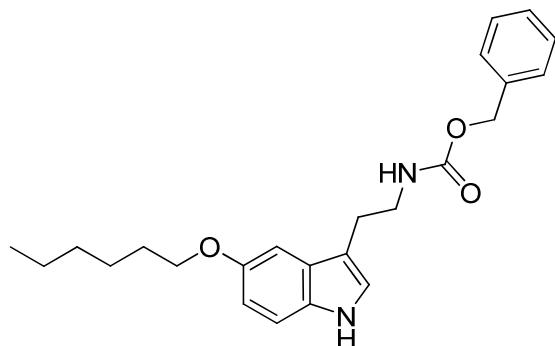
Smp:	160,3 – 160,5 °C
C₁₆H₂₀N₂O₃	M = 288,34 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 287 (100) [M-H ⁺] ⁻
¹H-NMR (DMSO):	12,11 (br s, 1H, In-H); 8,40 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 1H, Vinyl-H); 8,18 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H, In-H); 8,02 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 1H, Vinyl-H); 7,39 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H, In-H); 6,88 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,3 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,6 Hz, 1H, In-H); 4,06 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H, CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂ O-); 1,78 – 1,69 (m, 2H, Hexyl-H); 1,53 – 1,26 (m, 6H, Hexyl-H); 0,89 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H, CH ₃ (CH ₂) ₅ O-)
CHN:	ber.: C, 66,65; H, 6,99; N, 9,72 gef.: C, 66,63; H, 6,97; N, 9,59

2-(5-Hexyloxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamin Hydrochlorid (84)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **43** [2,4 g (8,3 mmol) **82** + 1,6 g (41,5 mmol) LiAlH₄ + 30 ml THF]. Das Hydrochlorid wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	1,2 g (4,0 mmol), 48,6 % d. Th.
Smp:	226,8 – 227,2 °C
C₁₆H₂₅CIN₂O	M = 296,84 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 261 (100) [MH] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	10,59 (br s, 1H, In-NH); 7,19 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,06 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,97 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,69 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,94 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H, CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂ O-); 2,81 – 2,67 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ -); 1,75 – 1,66 (m, 2H, Hexyl-H); 1,53 – 1,23 (m, 6H, Hexyl-H); 0,88 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H, CH ₃ (CH ₂) ₅ O-)
CHN:	ber.: C, 64,74; H, 8,49; N, 9,44 gef.: C, 64,46; H, 8,51; N, 9,09

O-Benzyl-N-[2-(5-hexyloxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]carbamat (85)

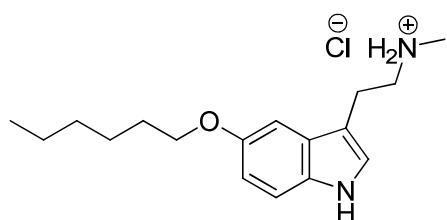
Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **21** [1,4 g (5,4 mmol) **84** + 1,4 g (10,8 mmol) K_2CO_3 + 1,1 ml (8,1 mmol) Benzylchloroformiat]. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel CH_2Cl_2 /EtOAc/PE (5:3:2) wird **85** als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 1,9 g (5,0 mmol), 93,1 % d. Th.

C₂₄H₃₀N₂O₃ M = 394,51 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 395 (29) [MH]⁺, 412 (100) [M+NH₄]⁺, 413 (24)

¹H-NMR (DMSO): 10,62 (br s, 1H, In-NH); 7,36 – 7,30 (m, 5H, Ph-H); 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, In-H); 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,00 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, In-H); 6,70 (dd, *J*₁ = 2,3 Hz, *J*₂ = 8,6 Hz, 1H, In-H); 5,02 (s, 2H, -COOCH₂Ph); 4,48 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, -NHCOO-); 3,94 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, $CH_3(CH_2)_4CH_2O^-$); 3,26 – 2,75 (m, 4H, - $CH_2CH_2^-$); 1,75 – 1,66 (m, 2H, Hexyl-H); 1,45 – 1,23 (m, 6H, Hexyl-H); 0,88 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, $CH_3(CH_2)_5O^-$)

2-(5-Hexyloxy-1*H*-indol-3-yl)-N-methylethanamin Hydrochlorid (86)

Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **22** [0,9 g (25,0 mmol) LiAlH₄ + 1,9 g (5,0 mmol) **85** + 30 ml THF]. Das Hydrochlorid wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,52 g (1,6 mmol), 33,5 % d. Th.

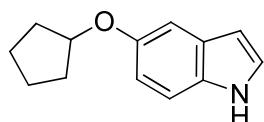
Smp: 180,1 - 180,3 °C

C₁₇H₂₇CIN₂O M = 310,86 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 275 (100) [MH]⁺, 276 (14), 549 (1) [MH]⁺

¹H-NMR (DMSO):	10,78 (br s, 1H, In-NH); 8,47 (br s, -NH ₂ ⁺ CH ₃); 7,24 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H, In-H); 7,17 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,06 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,74 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,3 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,6 Hz, 1H, In-H); 3,96 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H, CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂ O-); 3,16 – 2,94 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ -); 2,59 (s, 3H, -NH ₂ ⁺ CH ₃); 1,77 – 1,67 (m, 2H, Hexyl-H); 1,46 – 1,23 (m, 6H, Hexyl-H); 0,89 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H, CH ₃ (CH ₂) ₅ O-)
CHN:	ber.: C, 65,68; H, 8,75; N, 9,01
	gef.: C, 65,47; H, 9,00; N, 8,85

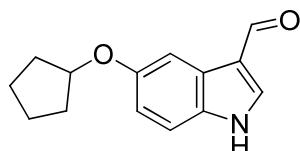
5-Cyclopentyloxy-1*H*-indol (87)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **33** [2,0 g (15,0 mmol) **13** + 9,9 g (75,0 mmol) K₂CO₃ + 14,7 g (75,0 mmol) Iodcyclopentan + 80 ml Aceton]. Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute:	1,6 g (7,9 mmol), 53,0 %
C₁₃H₁₅NO	M = 201,26 g/mol
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> : 133 (100), 201 (15) M ⁺
¹H-NMR (DMSO):	10,87 (br s, 1H, In-NH); 7,27 – 7,23 (m, 2H, In-H); 6,99 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H, In-H); 6,67 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,31 – 6,29 (m, 1H, In-H); 4,78 – 4,73 (m, 1H, Cyclopentyl-H); 1,90 – 1,54 (m, 8H, Cyclopentyl-H)

5-Cyclopentyloxy-1*H*-indol-3-carbaldehyd (88)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **41** [1,1 g (5,4 mmol) **87** + 1,0 g (6,5 mmol) POCl₃ + 8 ml DMF]. Das Produkt wird als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute:	1,05 g (4,6 mmol), 84 % d. Th.
Smp:	130,2 – 130,4 °C
C₁₄H₁₅NO₂	M = 229,27 g/mol

ES-MS (CH₂Cl₂/MeOH + NH₄Ac):

m/z: 230 [MH]⁺, 459 [2M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO): 11,99 (br s, 1H, In-NH); 9,88 (s, 1H, -CHO); 8,19 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H, In-H); 7,56 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,84 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 4,83 – 4,79 (m, 1H, Cyclopentyl-H); 1,92 – 1,57 (m, 8H, Cyclopentyl-H)

CHN: ber.: C, 73,34; H, 6,59; N, 6,11
gef.: C, 73,25; H, 6,61; N, 6,07

5-Cyclopentyloxy-3-(2-nitrovinyl)-1*H*-indol (89)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **42** [1,1 g (5,4 mmol) **88** + 0,4 g (5,0 mmol) Ammoniumacetat + 36,9 ml (0,69 mol) CH₃NO₂ +10 ml Toluol]. Das Produkt wird als orangener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,8 g (2,9 mmol), 64,5 % d. Th.

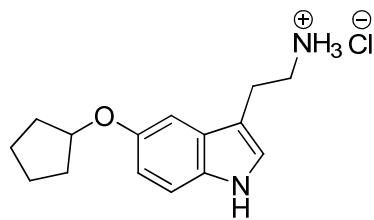
Smp: 150,5 – 150,6 °C

C₁₅H₁₆N₂O₃ M = 272,30 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 228 (24), 243 (13), 273 (77) [MH]⁺, 274 (12), 290 (100) [M+NH₄]⁺, 291 (20)

¹H-NMR (DMSO): 12,12 (br s, 1H, In-NH); 8,39 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H, Vinyl-H); 8,19 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H, In-H); 8,00 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H, Vinyl-H); 7,40 – 7,36 (m, 2H, In-H); 6,85 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 5,03 – 4,99 (m, 1H, Cyclopentyl-H); 1,95 – 1,60 (m, 8H, Cyclopentyl-H)

CHN: ber.: C, 66,16; H, 5,92; N, 10,29
gef.: C, 66,08; H, 5,99; N, 10,28

2-(5-Cyclopentyloxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamin Hydrochlorid (90)

Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **43** [0,8 g (2,9 mmol) 89 + 0,55 g (14,5 mmol) LiAlH₄ + 25 ml THF]. Das Hydrochlorid wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,4 g (1,4 mmol), 48,8 % d. Th.

Smp: 223,2 – 223,6 °C

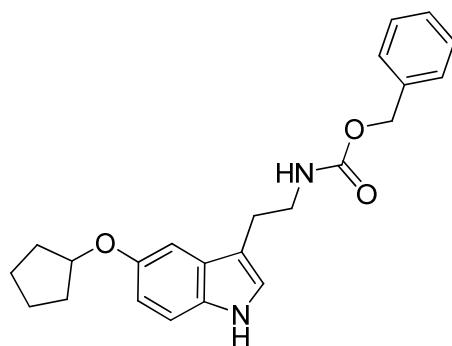
C₁₅H₂₁CIN₂O M = 280,79 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 245 (100) [MH]⁺, 246 (15), 262 (13)[M+NH₄]⁺

¹H-NMR (DMSO): 10,58(br s, 1H, In-H); 7,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, In-H); 7,06 (s, 1H, In-H); 6,95 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 6,66 (dd, *J*₁ = 2,2 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 4,80 – 4,75 (m, 1H, Cyclopentyl-H); 2,81 – 2,69 (m, 4H, -CH₂CH₂); 1,91 – 1,54 (m, 8H, Cyclopentyl-H)

CHN: ber.: C, 64,16; H, 7,54; N, 9,98

gef.: C, 63,99; H, 7,62; N, 9,82

O-Benzyl-N-[2-(5-cyclopentyloxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]carbamat (91)

Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **21** [0,52 g (2,1 mmol) **90** + 0,55 g (4,2 mmol) K₂CO₃ + 0,5 ml (3,5 mmol) Benzylchloroformiat]. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel CH₂Cl₂/PE/EtOAc (7:2:1) wird **91** als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 0,6 g (1,6 mmol), 75,0 % d. Th.

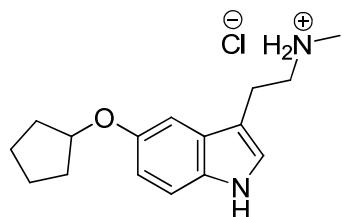
C₂₃H₂₆N₂O₃ M = 378,46 g/mol

ES-MS (CH₂Cl₂/MeOH + NH₄Ac):

m/z: 379 [MH]⁺, 396 [M+NH₄]⁺

¹H-NMR (DMSO): 10,61 (br s, 1H, In-NH); 7,39 – 7,28 (m, 5H, Ph-H); 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, In-H); 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,98 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,67 (dd, *J*₁ = 2,2 Hz, *J*₂ = 8,5 Hz, 1H, In-H); 5,02 (s, 2H, COOCH₂Ph); 4,78 – 4,74 (m, 1H, Cyclopentyl-H); 4,49 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H, -NHCOO-); 3,29 – 2,75 (m, 4H, -CH₂CH₂-); 1,91 – 1,57 (m, 8H, Cyclopentyl-H)

2-(5-Cyclopentyloxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-methylethanamin Hydrochlorid (92)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **22** [0,30 g (8,0 mmol) LiAlH₄ + 0,6 g (1,6 mmol) **91** + 30 ml THF]. Das Hydrochlorid wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,21 g (0,7 mmol), 45,6 % d. Th.

Smp: 154,8 – 155,2 °C

C₁₆H₂₃ClN₂O M = 294,82 g/mol

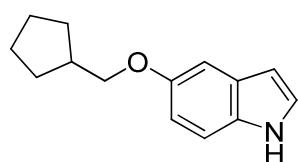
CI-MS (C₄H₁₀): *m/z*: 191 (27), 259 (100) [MH]⁺, 260 (16)

¹H-NMR (DMSO): 10,78 (br s, 1H, In-NH); 8,51 (br s, 2H, NH₂⁺CH₃); 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H; In-H); 7,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, In-H); 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,72 (dd, *J*₁ = 2,2 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,16 – 2,95 (m, 4H, -CH₂CH₂-); 2,59 (s, 3H, -NH₂⁺CH₃); 1,90 – 1,59 (m, 8H, Cyclopentyl-H)

CHN: ber.: C, 65,18; H, 7,86; N, 9,50

gef.: C, 65,05; H, 7,79; N, 9,32

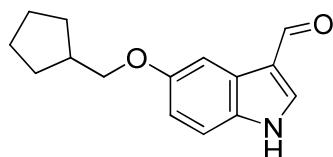
5-(Cyclopentylmethoxy)-1*H*-indol (93)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **33** [2,0 g (15,0 mmol) **13** + 9,9 g (75,0 mmol) K₂CO₃ + 15,7 g (75,0 mmol) Iodmethylcyclopentan + 80 ml Aceton]. Das Produkt wird als braunes Öl erhalten.

Ausbeute:	2,5 g (7,4 mmol), 77,4 % d. Th.
C₁₄H₁₇NO	M = 215,29 g/mol
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> : 216 (100) [MH] ⁺ , 217 (19), 233 (2) [M+NH ₄] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	10,87 (br s, 1H, In-NH); 7,27 – 7,21 (m, 2H, In-H); 7,02 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,72 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,31 – 6,29 (m, 1H, In-H); 3,81 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H, Cyclopentyl-CH ₂ O-); 2,31 (sept, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H, Cyclopentyl-H); 1,84 – 1,28 (m, 8H, Cyclopentyl-H)

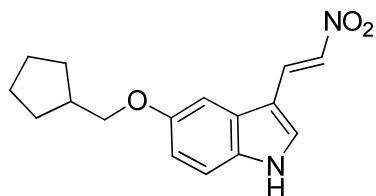
5-(Cyclopentylmethoxy)-1*H*-indol-3-carbaldehyd (94)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **41** [1,3 g (6,0 mmol) **93** + 1,1 g (7,2 mmol) POCl₃ + 10 ml DMF]. Das Produkt wird als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute:	0,70 g (2,9 mmol), 47,6 % d. Th.
Smp:	159,2 – 159,5 °C
C₁₅H₁₇NO₂	M = 243,30 g/mol
CI-MS (C₄H₁₀):	<i>m/z</i> : 244 (100) [MH] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	12,00 (br s, 1H, In-NH); 9,88 (s, 1H, -CHO); 8,20 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H, In-H); 7,57 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,38 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,88 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,85 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H, Cyclopentyl-CH ₂ O-); 2,37 – 2,27 (m, 1H, Cyclopentyl-H); 1,82 – 1,33 (m, 8H, Cyclopentyl-H)
CHN:	ber.: C, 74,05; H, 7,04; N, 5,76 gef.: C, 73,83; H, 7,30; N, 5,72

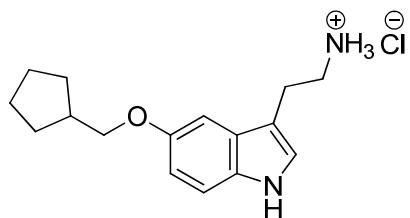
5-(Cyclopentylmethoxy)-3-(2-nitrovinyl)-1*H*-indol (95)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **42** [0,70 g (2,9 mmol) **94** + 0,25 g (3,2 mmol) Ammoniumacetat + 2,3 ml (43,5 mmol) CH₃NO₂ + 10 ml Toluol]. Das Produkt wird als orangener Feststoff erhalten.

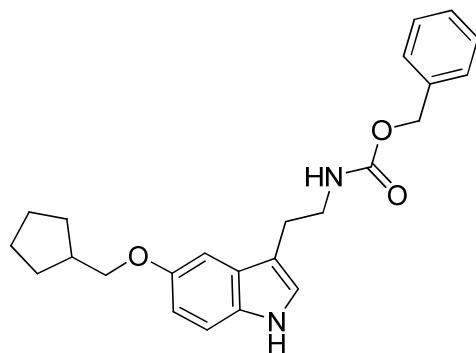
Ausbeute:	0,74 g (2,6 mmol), 90,0% d. Th.
Smp:	173,6 – 173,7 °C
C₁₆H₁₈N₂O₃	M = 286,33 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 244 (100), 245 (15), 257 (14), 261 (44), 287 (4) [MH] ⁺ , 304 (4) [M+NH ₄] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	12,11 (br s, 1H, In-NH); 8,40 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 1H, Vinyl-H); 8,18 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H, In-H); 8,03 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 1H, Vinyl-H); 7,40 – 7,37 (m, 2H, In-H); 6,88 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,2 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,95 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H, Cyclopentyl-CH ₂ O-); 2,33 (sept, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H, Cyclopentyl-H); 1,85 – 1,33 (m, 8H, Cyclopentyl-H)
CHN:	ber.: C, 67,12; H, 6,34; N, 9,78 gef.: C, 66,89; H, 6,71; N, 9,54

2-[5-(Cyclopentylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethanamin Hydrochlorid (96)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **43** [0,74 g (2,6 mmol) **95** + 0,50 g (13,0 mmol) LiAlH₄ + 15 ml THF]. Das Hydrochlorid wird als hellbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute:	0,41 g (1,4 mmol), 53,9 % d. Th.
Smp:	241,5 – 241,7 °C
C₁₆H₂₃CIN₂O	M = 294,82 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 259 (100) [MH] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	10,59 (br s, 1H, In-NH); 7,21 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H, In-H); 7,06 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,98 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,70 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,3 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,6 Hz, 1H, In-H); 3,82 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H, Cyclopentyl-CH ₂ O-); 2,82 – 2,68 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ -); 2,28 (sept, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H, Cyclopentyl-H); 1,83 – 1,24 (m, 8H, Cyclopentyl-H)
CHN:	ber.: C, 65,18; H, 7,86; N, 9,50 gef.: C, 65,13; H, 7,76; N, 9,40

O-Benzyl-N-[2-[5-(cyclopentylmethoxy)-1H-indol-3-yl]ethyl]carbamat (97)

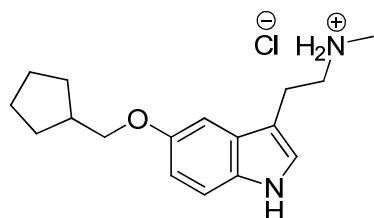
Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **21** [0,4 g (1,5 mmol) **96** + 0,4 g (3,0 mmol) K₂CO₃ + 0,32 ml (2,2 mmol) Benzylchloroformiat]. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel CH₂Cl₂ /EtOAc/PE (5:3:2) wird **97** als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 0,4 g (1,0 mmol), 66,7 % d. Th.

C₂₄H₂₈N₂O₃ M = 392,49 g/mol

CI-MS (C₄H₁₀): m/z: 91 (10), 285 (15), 393 (100) [MH]⁺, 394 (23)

¹H-NMR (DMSO): 10,61 (br s, 1H, In-NH); 7,39 – 7,29 (m, 5H, Ph-H); 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H, In-H); 7,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,71 (dd, J₁ = 2,3 Hz, J₂ = 8,6 Hz, 1H, In-H); 5,02 (s, 2H, -COOCH₂Ph); 4,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H, -NHCOO-); 3,82 (d, J = 6,9 Hz, 2H, Cyclopentyl-CH₂O-); 3,29 – 2,76 (m, 4H, -CH₂CH₂-); 2,35 – 2,23 (m, 1H, Cyclopentyl-H); 1,81 – 1,23 (m, 8H, Cyclopentyl-H)

2-[5-(Cyclopentylmethoxy)-1H-indol-3-yl]-N-methylethanamin Hydrochlorid (98)

Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **22** [0,2 g (5,0 mmol) LiAlH₄ + 0,4 g (1,0 mmol) **97** + 15 ml THF]. Das Hydrochlorid wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,12 g (0,4 mmol), 38,7 % d Th.

Smp: 177,9 – 178,3 °C

C₁₇H₂₅CIN₂O M = 308,85 g/mol

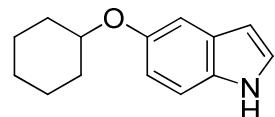
CI-MS (NH₃): m/z: 273 (100) [MH]⁺, 274 (18), 545 (0,5) [2M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO): 10,78 (br s, 1H, In-NH); 8,50 (br s, 2H, -NH₂⁺CH₃); 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,17 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,74 (d, *J*₁ = 2,3 Hz, *J*₂ = 8,6 Hz, 1H, In-H); 3,84 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, Cyclopentyl-CH₂O-); 3,13 – 2,94 (m, 4H, -CH₂CH₂-); 2,59 (s, 3H, -NH₂⁺CH₃); 2,36 – 2,24 (m, 1H, Cyclopentyl-H); 1,80 – 1,28 (m, 8H, Cyclopentyl-H)

CHN (C₁₇H₂₅CIN₂O · 0,1 H₂O):

ber.:	C, 65,73;	H, 8,18;	N, 9,02
gef.:	C, 65,64;	H, 8,13;	N, 8,76

5-Cyclohexyloxy-1*H*-indol (99)



Die erste Darstellung erfolgt analog der Synthese von **33** [2,0 g (15,0 mmol) **13** + 9,9 g (75,0 mmol) K₂CO₃ + 15,7 g (75,0 mmol) Iodcyclohexan + 80 ml Aceton]. Das Produkt wird als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 0,26 g (1,2 mmol), 8,0 % d. Th.

Zu 1,8 g (18,0 mmol) Cyclohexanol in 50 ml wasserfreiem THF werden 1,2 g (9,0 mmol) **13** und 4,7 g (18 mmol) Triphenylphosphin gegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung mit 3,3 ml (18,0 mmol) DEAD tropfenweise versetzt und bei Raumtemperatur eine Woche gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel PE/EtOAc (9,5:0,5) wird **99** als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 0,78 g (3,6 mmol), 40,4 % d. Th.

Smp: 59,8 – 60,1 °C

C₁₄H₁₇NO M = 215,29 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 216 (100) [MH]⁺, 233 (11)[M+NH₄]⁺, 250 (2) [M+NH₄⁺+NH₃]⁺

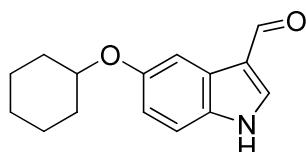
¹H-NMR (DMSO): 10,88 (br s, 1H, In-NH); 7,29 – 7,22 (m, 2H, In-H); 7,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 6,72 (dd, *J*₁ = 2,3 Hz, *J*₂ = 8,6 Hz, 1H, In-H); 6,31 – 6,29 (m, 1H, In-H); 4,24 – 4,13 (m, 1H, Cyclohexyl-H); 1,97 – 1,65 (m, 4H, Cyclohexyl-H); 1,58 – 1,22 (m, 6H, Cyclohexyl-H)

CHN (C₁₄H₁₇NO · 0,1 H₂O):

ber.:	C, 77,46;	H, 7,99;	N, 6,45
-------	-----------	----------	---------

gef.: C, 77,68; H, 8,00; N, 6,18

5-Cyclohexyloxy-1*H*-indol-3-carbaldehyd (100)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **41** [1,0 g (4,6 mmol) **99** + 0,84 g (5,5 mmol) POCl_3 + 10 ml DMF]. Das Produkt wird als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,90 g (3,7 mmol), 79,6 % d. Th.

Smp: 129,4 – 129,7 °C

C₁₅H₁₇NO₂ M = 243,30 g/mol

CI-MS (C₄H₁₀): *m/z*: 190 (15), 244 (100) $[\text{MH}]^+$, 245 (15), 300 (4) $[\text{M}+\text{C}_4\text{H}_9]^+$

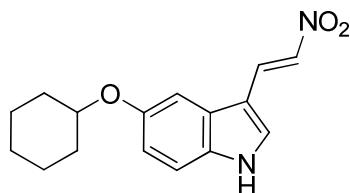
¹H-NMR (DMSO): 12,00 (br s, 1H, In-NH); 9,87 (s, 1H, -CHO); 8,20 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,58 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,88 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 4,30 – 4,23 (m, 1H, Cyclohexyl-H); 1,95 – 1,68 (m, 4H, Cyclohexyl-H); 1,58 – 1,20 (m, 6H, Cyclohexyl-H)

CHN (C₁₅H₁₇NO₂ · 0,1 H₂O):

ber.: C, 73,50; H, 7,07; N, 5,71

gef.: C, 73,55; H, 7,06; N, 5,50

5-Cyclohexyloxy-3-(2-nitrovinyl)-1*H*-indol (101)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **42** [0,9 g (3,7 mmol) **100** + 0,31 g (4,5 mmol) Ammoniumacetat + 3,0 ml (55,5 mmol) CH_3NO_2 + 15 ml Toluol]. Das Produkt wird als orangener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,72 g (2,5 mmol), 67,9 % d. Th.

Smp: 145,2 – 145,3 °C

C₁₆H₁₈N₂O₃ M = 286,33 g/mol

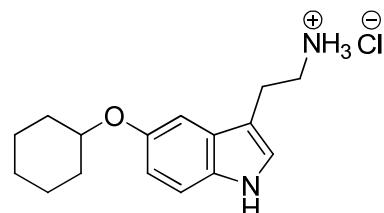
CI-MS (C₄H₁₀): *m/z*: 233 (11), 287 (100) $[\text{MH}]^+$, 288 (16)

¹H-NMR (DMSO): 12,11 (br s, 1H, In-NH); 8,39 (d, $J = 13,4$ Hz, Vinyl-H); 8,19 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H, In-H); 8,00 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, Vinyl-H); 7,43 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, In-H); 7,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 6,89 (dd, $J_1 = 2,2$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 4,50 – 4,43 (m, 1H, Cyclohexyl-H); 1,97 – 1,60 (m, 4H, Cyclohexyl-H); 1,60 – 1,20 (m, 6H, Cyclohexyl-H)

CHN ($C_{16}H_{18}N_2O_3 \cdot 0,125 C_6H_5CH_3$):

ber.: C, 68,05; H, 6,43; N, 9,41
gef.: C, 67,73; H, 6,61; N, 9,07

2-(5-Cyclohexyloxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamin Hydrochlorid (102)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **43** [0,72 g (2,5 mmol) **101** + 0,47 g (12,5 mmol) LiAlH₄ + 25 ml THF]. Das Hydrochlorid wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,38 g (1,3 mmol), 51,3 % d. Th.

Smp: 227,9 – 228,2 °C

C₁₆H₂₃ClN₂O M = 294,82 g/mol

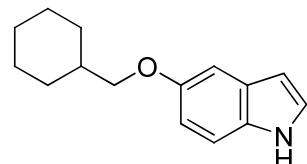
CI-MS (NH₃): *m/z*: 259 (100) [MH]⁺, 260 (15), 517 (0,5) [2M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO): 10,78 (br s, 1H, In-NH); 7,81 (s, 3H, -NH₃⁺); 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, In-H); 7,18 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, In-H); 7,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, In-H); 6,75 (dd, $J_1 = 2,3$ Hz, $J_2 = 8,6$ Hz, 1H, In-H); 4,27 – 4,21 (m, 1H, Cyclohexyl-H); 3,08 – 2,88 (m, 4H, -CH₂CH₂-); 1,98 – 1,68 (m, 4H, Cyclohexyl-H); 1,59 – 1,24 (m, 6H, Cyclohexyl-H)

CHN: ber.: C, 65,18; H, 7,86; N, 9,50

gef.: C, 65,15; H, 8,28; N, 9,45

5-(Cyclohexylmethoxy)-1*H*-indol (103)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **33** [2,0 g (15,0 mmol) **13** + 9,9 g (75,0 mmol) K_2CO_3 + 13,3 g (75,0 mmol) Brommethylcyclohexan + 80 ml Aceton]. Nach Trocknen wird das Produkt als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2,63 (11,5 mmol), 76,5 % d. Th.

Smp: 44,2 – 44,6 °C

C₁₅H₁₉NO M = 229,32 g/mol

CI-MS (NH₃): m/z : 230 (100) [MH]⁺

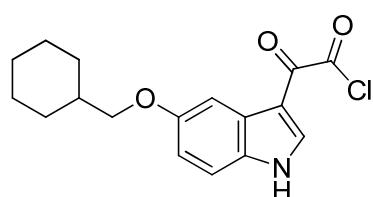
¹H-NMR (CDCl₃): 8,03 (br s, 1H, In-NH); 7,28 – 7,10 (m, 3H, In-H); 6,87 (d, J_1 = 2,5 Hz, J_2 = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,48 – 6,46 (m, 1H, In-H); 3,81 (d, J = 6,3 Hz, 2H, Cyclohexyl- CH_2O -); 1,94 – 1,68 (m, 6H, Cyclohexyl-H); 1,39 – 1,01 (m, 5H, Cyclohexyl-H)

CHN(C₁₅H₁₉NO · 0,1 H₂O):

ber.: C, 77,95; H, 8,37; N, 6,06

gef.: C, 78,34; H, 8,01; N, 5,70

2-[5-(Cyclohexylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]-2-oxoacetylchlorid (104)

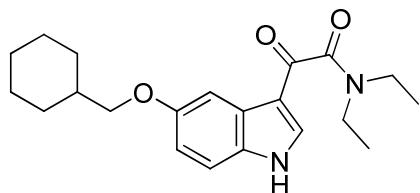


Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von 14 [1,5 g (6,5 mmol) **103** + 1,0 g (8,1 mmol) Oxalylchlorid].

C₁₇H₁₈CINO₃ M = 319,78 g/mol

¹H-NMR (DMSO): 12,20 (br s, 1H, In-NH); 8,30 (s, 1H, In-H); 7,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,89 (dd, J_1 = 2,5 Hz, J_2 = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,79 (d, J = 6,3 Hz, 2H, Cyclohexyl- CH_2O -); 2,96 – 2,92 (m, 1H, Cyclohexyl-H); 1,98 – 1,64 (m, 6H, Cyclohexyl-H); 1,36 – 1,02 (m, 4H, Cyclohexyl-H)

2-[5-(Cyclohexylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]-*N,N*-diethyl-2-oxoacetamid (105)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **17** [104 + 0,95 g (13,0 mmol) Diethylamin]. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,80 g (2,2 mmol), 34,3 % d. Th.

Smp: 163,2 – 163,4 °C

C₂₁H₂₈N₂O₃: M = 356,46 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 256 (13), 357 (100) [MH]⁺, 358 (26), 359 (18), 374 (90) [M+NH₄]⁺, 375 (20)

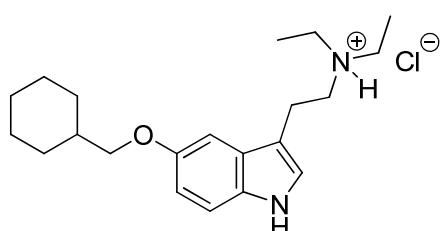
¹H-NMR (DMSO): 12,14 (br s, 1H, In-NH); 7,95 (s, 1H, In-H); 7,55 (s, 1H, In-H); 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 6,89 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,79 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, Cyclohexyl-CH₂O-); 3,43 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, -CH₂CH₃); 3,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, -CH₂CH₃); 2,95 – 2,91 (m, 1H, Cyclohexyl-H); 1,98 – 1,65 (m, 6H, Cyclohexyl-H); 1,33 – 1,05 (m, 10H, 4 Cyclohexyl-H, -N(CH₂CH₃)₂)

CHN (C₂₁H₂₈N₂O₃ · 0,1 C₅H₁₁N · 0,9 H₂O):

ber.: C, 69,12; H, 8,13; N, 7,91

gef.: C, 69,42; H, 8,43; N, 7,57

2-[5-(Cyclohexylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]-*N,N*-diethylethanamin Hydrochlorid (106)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **18** [0,42 g (11 mmol) LiAlH₄ + 0,8 g (2,2 mmol) **105**]. Das Hydrochlorid des Produkts wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,29 g (0,8 mmol), 36,2 % d. Th.

Smp: 153,2 – 153,4 °C

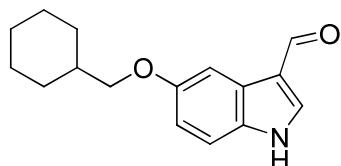
C₂₁H₃₃CIN₂O M = 364,95 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 329 (100) [MH]⁺

¹H-NMR (DMSO): 10,79 (br s, 1H, In-NH); 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, In-H); 7,05 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, In-H); 6,75 (dd, $J_1 = 2,3$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H, In-H); 3,78 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H, Cyclohexyl- CH_2O -); 3,30 – 3,01 (m, 8H, - $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$); 2,73 – 2,72 (m, 1H, Cyclohexyl-H); 1,87 – 1,71 (m, 6H, Cyclohexyl-H); 1,29 – 1,03 (m, 10H; 4 Cyclohexyl-H, - $N(CH_2CH_3)_2$)

CHN: ber.: C, 69,11; H, 9,11; N, 7,68
gef.: C, 68,82; H, 9,33; N, 7,46

5-(Cyclohexylmethoxy)-1*H*-indol-3-carbaldehyd (107)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **41** [2,6 g (11,3 mmol) **103** + 2,1 g (13,6 mmol) $POCl_3$ + 10 ml DMF]. Das Produkt wird als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2,3 g (8,9 mmol), 79,0 % d. Th.

Smp: 118,7 – 119,1 °C

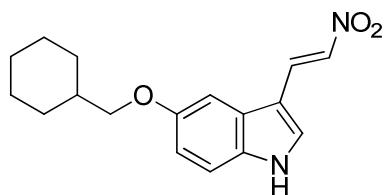
C₁₆H₁₉NO₂ M = 257,33 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z*: 258 (100) [MH]⁺, 259 (14), 275 (48) [M+NH₄]⁺

¹H-NMR (DMSO): 12,00 (br s, 1H, In-NH); 9,88 (s, 1H, -CHO); 8,20 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, In-H); 7,56 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, In-H); 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 6,87 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H, In-H); 3,78 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H, Cyclohexyl- CH_2O -); 1,86 – 1,65 (m, 6H, Cyclohexyl-H); 1,29 – 1,00 (m, 5H, Cyclohexyl-H)

CHN: ber.: C, 74,68; H, 7,44; N, 5,44
gef.: C, 74,45; H, 7,11; N, 5,20

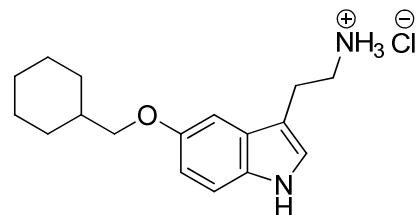
5-(Cyclohexylmethoxy)-3-(2-nitrovinyl)-1*H*-indol (108)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **42** [2,3 g (8,9 mmol) **107** + 0,75 g (9,8 mmol) Ammoniumacetat + 7,0 ml (0,13 mol) CH_3NO_2 + 15 ml Toluol]. Das Produkt wird als orangener Feststoff erhalten.

Ausbeute:	2,3 g (7,6 mmol), 85,8 % d. Th.
Smp:	137,5 – 137,8 °C
C₁₇H₂₀N₂O₃	M = 300,35 g/mol
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> : 256 (21), 271 (45), 286 (13), 301 (93) [MH] ⁺ , 302 (15), 318 (100) [M+NH ₄] ⁺ , 319 (17)
¹H-NMR (DMSO):	12,12 (br s, 1H, In-NH); 8,40 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 1H, Vinyl-H); 8,19 (s, 1H, In-H); 8,02 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 1H, Vinyl-H); 7,39 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H, In-H); 6,88 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,7 Hz, 1H, In-H); 3,88 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H, Cyclohexyl-CH ₂ O-); 1,88 – 1,66 (m, 6H, Cyclohexyl-H); 1,29 – 1,06 (m, 5H, Cyclohexyl-H)
CHN (C₁₇H₂₀N₂O₃ · 0,6 H₂O):	ber.: C, 67,74; H, 6,73; N, 9,29 gef.: C, 68,13; H, 6,48; N, 8,89

2-[5-(Cyclohexylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethanamin Hydrochlorid (109)

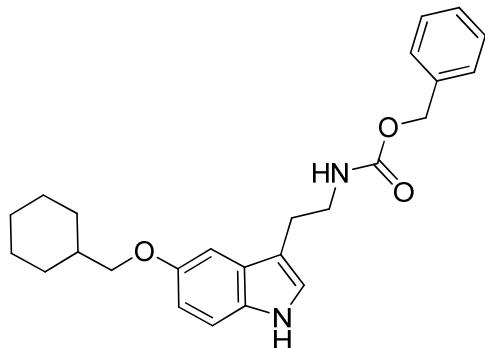


Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **43** [2,3 g (7,6 mmol) **108** + 1,4 g (38 mmol) LiAlH₄ + 25 ml THF]. Das Hydrochlorid wird als hellbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute:	1,6 g (5,2 mmol), 67,8 % d. Th.
Smp:	248,4 - 248,8 °C
C₁₇H₂₅CIN₂O	M = 308,85 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 273 (100) [MH] ⁺
¹H-NMR (DMSO):	10,59 (br s, 1H, In-NH); 7,19 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,06 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,96 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,69 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,3 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,7 Hz, 1H, In-H); 3,75 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H, Cyclohexyl-CH ₂ O-); 2,81- 2,67 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ -); 1,86 – 1,65 (m, 6H, Cyclohexyl-H); 1,36 – 0,99 (m, 5H, Cyclohexyl-H)
CHN (C₁₇H₂₅CIN₂O · 0,5 H₂O):	

ber.: C, 64,24; H, 8,24; N, 8,81
 gef.: C, 64,31; H, 8,16; N, 8,49

O-Benzyl-N-[2-[5-(cyclohexylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl]carbamat (110)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **21** [1,2 g (4,4 mmol) **109** + 1,2 g (8,8 mmol) K_2CO_3 + 0,94 ml (6,6 mmol) Benzylchloroformiat]. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel $CH_2Cl_2/PE/EtOAc$ (7:2:1) wird **110** als braunes Öl erhalten.

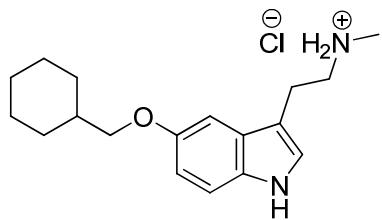
Ausbeute: 1,7 g (4,2 mmol), 94,9 % d. Th.

C₂₅H₃₀N₂O₃ M = 406,52 g/mol

CI-MS (NH₃): m/z : 273 (11), 407 (13) [MH]⁺, 424 (100) [M+NH₄]⁺, 425 (25)

¹H-NMR (DMSO): 10,62 (br s, 1H, In-NH); 7,39 – 7,31 (m, 5H, Ph-H); 7,2 (d, J = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H, In-H); 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,70 (dd, J_1 = 2,3 Hz, J_2 = 8,6 Hz, 1H, In-H); 5,02 (s, 2H, -COOCH₂Ph); 4,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H, -NHCOO-); 3,76 (d, J = 6,3 Hz, 2H, Cyclohexyl-CH₂O-); 3,29 – 2,76 (m, 4H, -CH₂CH₂-); 1,85 – 1,64 (m, 6H, Cyclohexyl-H); 1,28 – 1,15 (m, 5H, Cyclohexyl-H)

2-[5-(Cyclohexylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]-*N*-methylethanamin Hydrochlorid (111)



Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von **22** [0,8 g (21,0 mmol) $LiAlH_4$ + 1,7 g (4,2 mmol) **110** + 30 ml THF]. Das Hydrochlorid wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,60 g (1,8 mmol), 44,4 % d. Th.

Smp: 206,8 – 207,1 °C
C₁₈H₂₇CIN₂O M = 322,87 g/mol
CI-MS (NH₃): *m/z*: 287 (100) [MH]⁺
¹H-NMR (DMSO): 10,79 (br s, 1H; In-NH); 8,59 (br s, 2H, -NH₂⁺CH₃); 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, In-H); 7,17 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, In-H); 7,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, In-H); 6,74 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H, In-H); 3,78 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, Cyclohexyl-CH₂O-); 3,16 – 2,96 (m, 4H, -CH₂CH₂-); 2,59 (s, 3H, -NH₂⁺CH₃); 1,87 – 1,65 (m, 6H, Cyclohexyl-H); 1,29 – 1,04 (m, 5H, Cyclohexyl-H)
CHN: ber.: C, 66,96; H, 8,43; N, 8,68
gef.: C, 66,82; H, 8,53; N, 8,53

5.2 Pharmakologisch – experimenteller Teil

5.2.1 Bestimmung der 5-HT₄-Rezeptoraktivität am isolierten Rattenösophagus

Gesunde Wistar-Ratten (280-350 g) beiderlei Geschlechts werden mit CO₂ getötet und der gesamte Ösophagus wird entnommen. Äußere Muskelschichten werden vorsichtig abgetrennt, sodass nur der weiße Schlauch der *Tunica muscularis mucosae* übrigbleibt. Je nach Länge wird das Organ in zwei oder drei Segmente zerteilt, einen proximalen (zervikalen), mittleren (thorakalen) und distalen (abdominalen) Anteil. Aus jedem Segment werden in longitudinaler Richtung 2-3 Muskelstreifen geschnitten, die mit Schlinge und Faden vertikal im Organbad fixiert und leicht vorgespannt werden. Als Organbadlösung dient eine auf 37 °C temperierte, mit Carbogen (95% / 5%) begaste Tyrode-Nährlösung [194]. In einer 80minütigen Äquilibrierungsphase werden die Organe alle 15 min für 5 min gespült und danach leicht nachgespannt. Während der ersten halben Stunde enthält das Bad 100 µmol/L des irreversiblen MAO-Hemmers Pargylin, danach stets 30 µmol/L Cocain und 30 µmol/L Corticosteron zur Hemmung der Serotoninaufnahme sowie 1 µmol/L Methysergid zur Unterdrückung von 5-HT₁- und 5-HT₂-Effekten. Nach 80 min werden die Streifen mit dem M₃-Agonisten Carbachol (3 µmol/L) submaximal kontrahiert. Nachdem ein Plateau erreicht ist (30-45 min), wird eine kumulative Relaxationskurve mit 5-HT (0,3 – 1000 nmol/L) erstellt. Die durch die erste KWK erzeugte maximale Relaxation der Carbachol-induzierten Kontraktion wird willkürlich als 100% angenommen. Zur Bestimmung der Aktivität potentieller Agonisten werden zwei KWKs erstellt, die erste mit 5-HT und die zweite nach einer erneuten Carbachol-Kontraktion mit dem potentiellen Agonisten in An- und Abwesenheit des Standardantagonisten SDZ 205557 (Inkubationszeit 30 min, zugegeben vor der Carbachol-Kontraktion). Die Affinität von partiellen Agonisten als Antagonisten werden mit zwei aufeinanderfolgenden 5-HT-Kurven ermittelt, die erste in Abwesenheit und die zweite nach einer erneuten Carbachol-Kontraktion in Anwesenheit des partiellen Agonisten (Inkubationszeit 30 min). Die partiellen Agonisten werden nur in Konzentrationen verwendet, bei denen eine Interferenz mit muskarinergen M₃-Rezeptoren ausgeschlossen werden kann. In Abwesenheit von Antagonisten waren zwei nacheinander ausgeführte 5-HT-Kurven mit $pEC_{50} = 7,98 \pm 0,02$ vs. $7,96 \pm 0,06$ praktisch deckungsgleich ($E_{max} = 100$ vs. $100 \pm 2\%$, N = 15).

Nr.	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
5-HT	8,00	0	100	>100
7	6,53	1,47 ± 0,16	24 ± 2	6

9	6,50	$1,50 \pm 0,06$	28 ± 2	7
10	6,06	$1,94 \pm 0,13$	49 ± 2	5
16	5,78	$2,22 \pm 0,06$	63 ± 5	7
18	6,86	$1,14 \pm 0,18$	27 ± 3	6
20	6,97	$1,03 \pm 0,17$	42 ± 5	7
22	6,78	$1,22 \pm 0,17$	43 ± 4	5
23	7,28	$0,72 \pm 0,15$	41 ± 1	7
28	6,45	$1,55 \pm 0,23$	53 ± 8	5
30	5,92	$2,08 \pm 0,11$	34 ± 3	7
32	7,05	$0,95 \pm 0,06$	86 ± 3	9
36	6,02	$1,98 \pm 0,08$	24 ± 2	6
38	6,66	$1,34 \pm 0,09$	56 ± 4	6
40	6,42	$1,58 \pm 0,13$	33 ± 3	5
42	6,98	$1,02 \pm 0,12$	49 ± 4	8
45	6,36	$1,64 \pm 0,15$	42 ± 1	6
47	6,15	$1,85 \pm 0,04$	43 ± 3	6
51	6,00	$2,00 \pm 0,08$	38 ± 3	7
53	6,28	$1,72 \pm 0,09$	34 ± 4	6
56	6,04	$1,96 \pm 0,06$	56 ± 3	7
58	6,02	$1,98 \pm 0,12$	53 ± 5	6
62	6,03	$1,97 \pm 0,07$	25 ± 4	5
64	6,44	$1,56 \pm 0,20$	21 ± 3	5
66	7,01	$0,99 \pm 0,12$	38 ± 5	6
69	6,08	$1,92 \pm 0,10$	43 ± 4	5
71	6,08	$1,92 \pm 0,16$	43 ± 4	7
75	5,91	$2,09 \pm 0,12$	42 ± 3	6
78	5,93	$2,07 \pm 0,04$	62 ± 5	7
80	5,93	$2,07 \pm 0,12$	58 ± 3	7
84	5,99	$2,01 \pm 0,10$	47 ± 5	5
86	5,97	$2,03 \pm 0,17$	42 ± 5	6
90	5,98	$2,02 \pm 0,16$	49 ± 5	6
92	6,01	$1,99 \pm 0,12$	38 ± 7	7
96	6,69	$1,31 \pm 0,15$	45 ± 5	6
98	6,06	$1,94 \pm 0,08$	23 ± 1	6
102	6,23	$1,77 \pm 0,18$	23 ± 1	6

106	6,63	1,37 ± 0,14	30 ± 3	8
109	6,76	1,24 ± 0,09	40 ± 6	6
111	6,08	1,92 ± 0,12	27 ± 2	6

Tab. 5.1: Aktivität der synthetisierten Verbindungen am isolierten Rattenösophagus

Nr.	ΔpEC₅₀ ± SEM	pA₂ ± SEM	E_{max} ± SEM	N
7	0,87 ± 0,04	7,30 ± 0,04	38 ± 5	5
9	0,60 ± 0,07	6,96 ± 0,10	33 ± 3	5
10	0,52 ± 0,07	6,86 ± 0,09	36 ± 4	3
16	0,59 ± 0,03	7,07 ± 0,04	68 ± 5	6
18	0,81 ± 0,08	7,32 ± 0,10	34 ± 3	6
20	0,66 ± 0,14	7,00 ± 0,18	46 ± 5	6
22	0,57 ± 0,02	6,93 ± 0,02	47 ± 3	5
23	0,60 ± 0,13	6,93 ± 0,17	44 ± 5	4
28	0,52 ± 0,10	6,85 ± 0,15	33 ± 5	3
30	0,47 ± 0,06	6,78 ± 0,09	46 ± 4	4
32	0,88 ± 0,05	7,37 ± 0,05	88 ± 3	4
36	0,43 ± 0,05	6,73 ± 0,08	48 ± 5	5
38	0,49 ± 0,06	6,81 ± 0,09	67 ± 6	4
40	0,51 ± 0,05	6,84 ± 0,07	33 ± 5	4
42	0,45 ± 0,02	6,76 ± 0,03	48 ± 8	6
45	0,70 ± 0,08	7,10 ± 0,10	58 ± 4	4
47	0,45 ± 0,10	6,73 ± 0,15	57 ± 7	4
51	0,66 ± 0,08	7,05 ± 0,10	55 ± 4	4
53	0,48 ± 0,06	6,80 ± 0,08	41 ± 5	4
56	0,50 ± 0,03	6,83 ± 0,05	76 ± 2	6
58	0,44 ± 0,01	6,74 ± 0,01	56 ± 5	3
62	0,56 ± 0,10	6,91 ± 0,14	46 ± 8	3
64	0,55 ± 0,06	6,90 ± 0,08	45 ± 6	4
66	0,43 ± 0,10	6,70 ± 0,10	48 ± 6	3
69	0,53 ± 0,03	6,88 ± 0,04	60 ± 2	5
71	0,43 ± 0,03	6,73 ± 0,05	37 ± 1	3

75	$0,47 \pm 0,06$	$6,77 \pm 0,09$	60 ± 5	4
78	$0,36 \pm 0,05$	$6,67 \pm 0,08$	74 ± 4	5
80	$0,57 \pm 0,05$	$6,93 \pm 0,07$	64 ± 6	4
84	$0,53 \pm 0,04$	$6,88 \pm 0,05$	55 ± 3	4
86	$0,69 \pm 0,09$	$7,08 \pm 0,12$	50 ± 5	5
90	$0,49 \pm 0,09$	$6,81 \pm 0,12$	71 ± 2	3
92	$0,54 \pm 0,09$	$6,88 \pm 0,12$	49 ± 5	5
96	$0,54 \pm 0,01$	$6,89 \pm 0,02$	41 ± 2	4
98	$0,56 \pm 0,04$	$6,92 \pm 0,06$	42 ± 4	3
102	$0,54 \pm 0,09$	$6,88 \pm 0,13$	29 ± 1	4
106	$0,49 \pm 0,07$	$6,80 \pm 0,10$	45 ± 5	5
109	$0,54 \pm 0,03$	$6,89 \pm 0,04$	64 ± 5	3
111	$0,49 \pm 0,09$	$6,79 \pm 0,13$	32 ± 4	4

Tab. 5.2: Bestimmung des 5-HT₄-Rezeptorantagonismus von SDZ 205557 (0,3µM) gegen partielle 5-HT₄-Rezeptoragonisten am isolierten Rattenösophagus

5.2.2 Bestimmung der M₃-Rezeptoraffinität am isolierten Meerschweinchen-ileum

Gesunde Meerschweinchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 350 – 500 g werden durch Nackenschlag getötet und entblutet. Der Dünndarm wird entnommen. Ganze, vorsichtig gespülte Segmente des Ileums werden mittels Schlinge und Faden vertikal in einem mit Tyrode-Nährlösung gefüllten und von Carbogen (95 % O₂ und 5 % CO₂) durchströmten Organbad befestigt [192] und mit einer Vorlast von 0,5 g belegt (isotonische Registrierung). Nach einer Stabilisierungsphase von 20 min, in der von $t = 6$ bis $t = 10$ min gespült wird, erfolgt in einem Rhythmus von 10 – 15 min eine dre- bis viermalige Vorkontraktion der Organe mit Carbachol (1 µmol/L, submaximal), gefolgt von je einer 5minütigen Spülphase. Bis zu vier KWKs für Carbachol (0,003-3 oder 10 µmol/L, in Gegenwart von Antagonisten) werden bei der Affinitätsbestimmung von M₃-Antagonisten im Abstand von ca. 15 min erstellt. Die Spülzeit beträgt ca. 5 min, die Inkubationszeit für Antagonisten in der Regel 5 – 10 min, bei langsam äquilibrierenden Verbindungen 15 – 60 min. Kontrollexperimente für Carbachol in Abwesenheit von Antagonisten ergeben vier praktisch deckungsgleiche Kurven mit pEC₅₀-Werten von $7,16 \pm 0,02$, $7,16 \pm 0,04$, $7,20 \pm 0,5$, $7,20 \pm 0,06$ ($E_{max} = 100$, 99 ± 1 , 99 ± 2 , 99 ± 2 %, N = 6).

Nr.	$pA_2 \pm SEM$	$-\log_{10}c_A$	$E_{max} \pm SEM$	N
7	5,19 ± 0,12	5,00	81 ± 6	8
9	5,78 ± 0,10	5,00	77 ± 6	10
16	4,08 ± 0,20	4,50	89 ± 3	4
18	5,03 ± 0,09	5,25	78 ± 5	6
20	5,26 ± 0,06	5,00	72 ± 4	5
22	4,47 ± 0,09	4,50	77 ± 5	4
36	4,31 ± 0,11	4,75	91 ± 2	6
38	4,50 ± 0,26	4,50	98 ± 2	4
40	4,49 ± 0,11	4,50	94 ± 5	4
45	3,79 ± 0,23	4,50	98 ± 4	4
47	3,93 ± 0,08	4,50	89 ± 5	3
69	4,01 ± 0,18	4,75	92 ± 2	6
90	4,56 ± 0,10	5,00	84 ± 6	7
92	4,18 ± 0,15	4,50	88 ± 6	4
96	4,60 ± 0,08	5,00	99 ± 5	4
98	4,54 ± 0,05	5,00	90 ± 5	4

Tab. 5.3: Aktivität und Affinität der synthetisierten Verbindungen am MS-Ileum

5.2.3 Bestimmung der 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivität und -affinität an der Rattenschwanzarterie

Die Charakterisierung 5-HT_{2A}-Rezeptor-vermittelter Effekte erfolgte wie in der Literatur von *Pertz* und *Elz* [195] beschrieben. Zur Anwendung kommt dabei die Schwanzarterie von Wistar-Ratten beiderlei Geschlechts. Die Versuchstiere werden mit CO₂ getötet und zum Ausbluten dekapitiert. Darauf wird sofort die Schwanzarterie herauspräpariert, in eine mit O₂ / CO₂ (95% / 5%) gesättigte *Altura*-Nährlösung [195] überführt und von anhaftendem Fett und Gewebe befreit. Das Endothel wird durch Einführen eines stumpfen Edelstahldrahtes (d = 0,3 mm) in das Gefäßlumen zerstört. Die Schwanzarterie wird in zylindrische Segmente von je 3 – 4 mm Länge geteilt, in die jeweils zwei L-förmige Häkchen eingeführt werden. Diese werden in einem von Carbogen (95 % O₂ und 5 % CO₂) durchströmten und *Altura*-Nährlösung enthaltenden Organbad mittels Faden und Schlinge fixiert. Die Temperatur beträgt 37 °C. Während des gesamten Experiments sind Prazosin (0,3 µM) und Cocain (6 µM) der Nährlösung zugesetzt, um eine Blockade von α₁-Rezeptoren und eine Aufnahmehemmung von 5-HT zu erreichen. Die Organe werden auf 5 mN vorgespannt.

Während einer initialen Äquilibrierungsphase von 60 min wird die Ruhespannung von 5 mN erneuert und das Medium nach 30 min einmal gewechselt (Spülzeit 3 min). Im Anschluss erfolgte eine Vorstimulation mit jeweils 1 und 10 μ M 5-HT (submaximal bzw. maximal). Nach einem Mediumwechsel (Spülzeit 15 min; 10 min Ruhe; 3 min erneute Spülung) wird nach 30 minütiger Ruhepause die erste Konzentrations-Wirkungskurve von 5-HT aufgenommen. Es folgen, wie nach der Vorstimulation, Spülungs- und Ruhephasen. Optional kann jetzt der zu untersuchende Antagonist für 30 min inkubiert werden. Anschließend wird eine zweite KWK für 5-HT oder den zu bestimmenden Agonisten aufgenommen.

Bei der Aufnahme der Kurve in kumulativer Technik wird die Kraftentwicklung isometrisch, d.h. ohne merkliche Längenänderung des Organs, in Abhängigkeit von der Zeit gemessen. Das Organsegment weist eine hohe Dichte an 5-HT_{2A}-Rezeptoren auf und reagiert im Versuch auf Serotonin bzw. einen 5-HT_{2A}-Agonisten mit einer optisch nicht wahrnehmbaren Kontraktion. Diese Kraft steigt zunächst abhängig von der Konzentration des zugesetzten Agonisten, jedoch wird nur ein gewisser, für jeden Agonisten spezifischer Maximalwert erreicht, der auch bei weiterer Agonistenzugabe nicht weiter ansteigt (α , E_{max}). Dabei wird der Maximaleffekt von Serotonin willkürlich gleich 100 % gesetzt (interner Standard).

Um bestätigen zu können, dass der beobachtete kontraktile Effekt verschiedener Konzentrationen des partiellen Agonisten über den 5-HT_{2A}-Rezeptor vermittelt wird, wird nochmals die isometrische Kontraktion des Organsegmentes in An- und Abwesenheit des selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin gemessen.

Nr.	pEC_{50}	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	$E_{max} \pm SEM$	N
5-HT	7,10	0	100	>100
7	--	--	< 10	5
9	--	--	< 10	5
10	6,55	0,55 \pm 0,06	74 \pm 1	4
16	4,75	2,35 \pm 0,03	64 \pm 2	6
18	--	--	<10	6
20	6,23	0,87 \pm 0,07	48 \pm 2	6
22	5,64	1,46 \pm 0,03	42 \pm 1	4
23	3,67	3,43 \pm 0,09	61 \pm 2	2
28	6,16	0,94 \pm 0,06	73 \pm 3	6
30	5,13	1,97 \pm 0,13	16 \pm 3	5
32	5,84	1,26 \pm 0,15	80 \pm 2	6

36	5,75	1,35 ± 0,12	57 ± 5	6
38	5,56	1,54 ± 0,12	61 ± 2	6
40	4,52	2,58 ± 0,18	10 ± 2	8
42	5,26	1,84 ± 0,09	62 ± 2	7
45	5,24	1,86 ± 0,14	90 ± 2	8
47	5,39	1,71 ± 0,06	71 ± 2	6
51	5,28	1,82 ± 0,13	39 ± 3	6
53	5,32	1,78 ± 0,09	38 ± 3	6
56	4,99	2,11 ± 0,05	74 ± 1	6
58	4,97	2,13 ± 0,09	59 ± 2	7
62	4,87	2,23 ± 0,08	18 ± 3	6
64	5,40	1,70 ± 0,09	25 ± 2	4
66	--	--	< 10	4
69	5,07	2,03 ± 0,06	81 ± 2	8
71	5,07	2,03 ± 0,10	71 ± 4	7
75	--	--	< 10	6
78	4,98	2,12 ± 0,13	53 ± 4	7
80	4,97	2,13 ± 0,18	19 ± 2	6
84	4,87	2,23 ± 0,09	35 ± 4	7
86	4,87	2,23 ± 0,15	25 ± 6	5
90	5,28	1,82 ± 0,09	51 ± 2	6
92	4,84	2,26 ± 0,10	25 ± 4	6
96	4,53	2,57 ± 0,09	44 ± 4	7
98	4,53	2,57 ± 0,10	20 ± 1	6
102	4,83	2,27 ± 0,11	34 ± 2	5
109	4,53	2,57 ± 0,10	29 ± 4	6
111	4,34	2,76 ± 0,08	39 ± 6	4

Tab. 5.4: Aktivität der synthetisierten Verbindungen an der Rattenschwanzarterie

Nr.	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	$E_{max} \pm SEM$	$pA_2 \pm SEM$	N
10	0,65 ± 0,03	69 ± 2	9,04 ± 0,04	3
16	0,92 ± 0,10	53 ± 5	8,98 ± 0,10	4

20	$0,69 \pm 0,03$	35 ± 1	$9,09 \pm 0,03$	4
22	$0,83 \pm 0,02$	35 ± 4	$9,19 \pm 0,03$	4
28	$0,85 \pm 0,02$	69 ± 8	$9,28 \pm 0,02$	4
30	$0,82 \pm 0,07$	16 ± 5	$9,25 \pm 0,09$	3
32	$0,82 \pm 0,02$	63 ± 4	$9,24 \pm 0,02$	3
36	$0,93 \pm 0,03$	54 ± 4	$9,37 \pm 0,03$	4
38	$0,75 \pm 0,10$	54 ± 3	$9,16 \pm 0,13$	4
40	$1,11 \pm 0,15$	8 ± 1	$9,57 \pm 0,16$	3
42	$0,56 \pm 0,05$	48 ± 2	$8,92 \pm 0,07$	5
45	$0,72 \pm 0,09$	80 ± 2	$9,12 \pm 0,12$	5
47	$0,99 \pm 0,04$	41 ± 5	$9,44 \pm 0,04$	4
51	$0,88 \pm 0,11$	25 ± 1	$9,31 \pm 0,13$	4
53	$0,75 \pm 0,02$	27 ± 3	$9,16 \pm 0,02$	4
56	$0,78 \pm 0,10$	57 ± 5	$9,19 \pm 0,12$	5
58	$0,76 \pm 0,04$	46 ± 3	$9,18 \pm 0,04$	5
62	$0,52 \pm 0,03$	14 ± 4	$8,86 \pm 0,04$	3
69	$0,92 \pm 0,03$	58 ± 3	$9,36 \pm 0,04$	4
71	$0,66 \pm 0,05$	34 ± 5	$9,05 \pm 0,06$	5
78	$0,59 \pm 0,04$	43 ± 2	$8,96 \pm 0,06$	4
80	$0,96 \pm 0,08$	18 ± 2	$9,41 \pm 0,09$	3
84	$0,59 \pm 0,01$	29 ± 3	$8,96 \pm 0,01$	3
86	$0,51 \pm 0,06$	16 ± 1	$8,85 \pm 0,08$	4
90	$0,49 \pm 0,03$	20 ± 1	$8,81 \pm 0,05$	3
96	$0,44 \pm 0,03$	22 ± 3	$8,86 \pm 0,04$	4
109	$0,59 \pm 0,03$	25 ± 1	$8,96 \pm 0,05$	4

Tab. 5.5: Bestimmung des 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonismus von Ketanserin gegen partielle 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten an der Rattenschwanzarterie

Nr.	pEC ₅₀ ± SEM	pK _P ± SEM	N
7	--	$6,87 \pm 0,07$	7
9	--	$7,00 \pm 0,10$	4
10	6,55	$5,76 \pm 0,05$	4
16	4,75	$5,10 \pm 0,04$	4

18	--	$6,35 \pm 0,04$	3
20	6,23	$6,21 \pm 0,21$	7
22	5,64	$6,03 \pm 0,07$	4
23	3,67	$5,02 \pm 0,11$	4
28	6,16	$5,71 \pm 0,05$	3
30	5,13	$5,08 \pm 0,17$	4
32	5,84	--	4
36	5,75	--	4
38	5,56	--	3
40	4,52	$4,81 \pm 0,19$	7
42	5,26	$5,53 \pm 0,12$	
47	5,39	--	4
51	5,28	$5,47 \pm 0,08$	5
53	5,32	$4,87 \pm 0,08$	4
58	4,97	$4,46 \pm 0,25$	5
62	4,87	$5,01 \pm 0,08$	5
64	5,40	$5,07 \pm 0,02$	3
66	--	$5,17 \pm 0,10$	4
71	5,07	$5,04 \pm 0,11$	6
75	--	$6,16 \pm 0,03$	5
78	4,98	$5,05 \pm 0,15$	3
80	4,97	$5,19 \pm 0,16$	6
84	4,87	$5,30 \pm 0,08$	3
86	4,87	$5,74 \pm 0,13$	5
90	5,28	$4,92 \pm 0,05$	4
92	4,84	$5,10 \pm 0,14$	4
96	4,53	$4,63 \pm 0,35$	3
98	4,53	$4,98 \pm 0,14$	3
102	4,83	$4,68 \pm 0,17$	4
106	--	$5,68 \pm 0,20$	
109	4,53	$4,89 \pm 0,18$	5
111	4,34	$5,02 \pm 0,11$	3

Tab. 5.6: Aktivität und Affinität der synthetisierten Verbindungen an der Rattenschwanzarterie

6 Literatur

- [1] Ludwig C., Schmidt A., *Arb. a. d. Physiolog. Anstalt z. Leipzig*, **1868**, 3, 1 - 61.
- [2] Vialli M., Ersparmer V., *Z. Zellforsch. U. Mikroskop. Anat.*, **1933**, 19, 743 - 774.
- [3] Reid G., Bick M., *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, **1942**, 20, 33 – 46.
- [4] Rapport M.M., Green A.A., Page I.H., *J. Biol. Chem.*, **1948**, 176, 1243 - 1251.
- [5] Rapport M.M., *J. Biol. Chem.*, **1949**, 180, 961 - 969.
- [6] Aktories K, Förstermann U., Hofmann F.B., Starke K., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Aufl., München, Jena: Urban & Fischer Verl., **2005**.
- [7] Vanhoutte P.M., *Trends Pharmacol. Sci.*, **1982**, 3, 370 – 373.
- [8] Voet D., Voet J.G., *Biochemie*, Verlag Chemie, Weinheim, **1992**, 711 – 712.
- [9] Mutschler E., *Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1996**, 390 – 394.
- [10] Axelrod J., *Science*, **1974**, 184, 1341 – 1348.
- [11] Roeder T., *Microscopy Research and Technique*, **2002**, 56, 237 – 247.
- [12] Kuschinsky G., Lüllmann H., Mohr K., *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 13. Auflage, **1993**.
- [13] Marsden, C. A., *The neuropharmacology of serotonin in the central nervous system. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, Chichester Hrsg.: Feighner, J.P., Boyer, W.F., John Wiley & Sons Ltd, **1991**.
- [14] Hedlund P.B., Sutcliffe J.G., *Trends Pharmacol. Sci.*, **2004**, 25, 481 – 486.
- [15] Gaddum J.H., Picarelli Z.P., *Br. J. Pharmacol.*, **1957**, 120, 134 – 139.
- [16] Peroutka S.J., Snyder S.H., *Mol. Pharmacol.*, **1979**, 16, 687 - 699.
- [17] Peroutka S.J., Lebovitz R.M., Snyder S.H., *Science*, **1981**, 212, 827 - 829.
- [18] Hoyer D., Clarke D.E., Fozard J.R., Hartig P.R., Martin G.R., Mylecharane E.J., Saxena P.R., Humphrey P.P.A., *Pharmacol. Rev.*, **1994**, 45, 157 – 193.
- [19] Hoyer D., Martin G., *Neuropharmacology*, **1997**, 36, 419 – 428.
- [20] Anonym, *Trends Pharmacol. Sci.*, **1996**, 17, 41 - 42.
- [21] Thorpe P., *Drugs Fut.*, **1976**, 1, 409 – 412.
- [22] Anonym, *Drugs Fut.*, **1986**, 11, 949 – 950.
- [23] Shimizu H., Tatsuno T., Hirose A., Tanaka H., Kumasaka Y., Nakamura M., *Life Sci.*, **1988**, 42, 2419 – 2427.
- [24] Gross G., Hanft G., Kolassa N., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1987**, 336, 597 – 601.
- [25] Humphrey P.P.A., Feniuk W., Perren M.J., Oxford A.W., Brittain R.T., *Drugs Fut.*, **1989**, 14, 35 – 39.
- [26] Peroutka S.J., McCarthy B.G., *Eur. J. Pharmacol.*, **1989**, 163, 133 – 136.
- [27] Peroutka S.J., *J. Neurochem.*, **1993**, 60, 408 – 416.

-
- [28] Glennon R.A., *Neuropsychopharmacology*, **1990**, *3*, 509 – 517.
 - [29] Isbell H., Miner E.J., Logan C.R., *Psychopharmacologia*, **1959**, *1*, 20 – 28.
 - [30] Rothlin E., *J. Pharm. Pharmacol.*, **1957**, *9*, 569 – 587.
 - [31] Leysen J.E., Awouters F., Kennis L., Laduron P.M., Vandenberk J., Janssen P.A.J., *Life Sci.*, **1981**, *28*, 1015-1022.
 - [32] Van Nueten J.M., Janssen P.A.J., van Beek J., Xhonneux R., Verbeuren T.J., Vanhoutte P.M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1981**, *218*, 217 – 230.
 - [33] Paton D.M., *Drugs Fut.*, **1981**, *11*, 684 – 685.
 - [34] Fletcher S., Barnes N.M., *Br. J. Pharmacol.*, **1997**, *122*, 655 – 662.
 - [35] Fletcher S., Barnes N.M., *Trends Pharmacol. Sci.*, **1998**, *19*, 212 – 215.
 - [36] Barnes N.M., Sharp T., *Neuropharmacology*, **1999**, *38*, 1083 – 1152.
 - [37] Derkach V., Suprenant A., North R., *Nature (London)*, **1993**, *339*, 706 – 709.
 - [38] Yakel J.L., Jackson M.B., *Neuron*, **1988**, *1*, 615 – 621.
 - [39] Kilpatrick G.J., Jones B.J., Tyres M.B., *Nature (London)*, **1987**, *330*, 746 – 748.
 - [40] Waeber C., Hoyer D., Palacios J.M., *Neuroscience*, **1989**, *31*, 393 – 400.
 - [41] Butler A., Hill J.M., Ireland S.J., Jordan C.C., Tyres M.B., *Br. J. Pharmacol.*, **1988**, *94*, 397 – 412.
 - [42] Leibundgut U., Lancranjan I., *Lancet*, **1987**, *1*, 1198 – 1198.
 - [43] Clarke D.E., Craig D.A., Fozard J.R., *Trends Pharmacol. Sci.*, **1989**, *10*, 385 – 386.
 - [44] Bhandari P., Andrews P.L.R., *Eur. J. Pharmacol.*, **1991**, *204*, 273 – 280.
 - [45] Monsma F.J., Shen Y., Ward R.P., Hamblin M.W., Sibley D.R., *Mol. Pharmacol.*, **1993**, *43*, 320 – 327.
 - [46] Ruat M., Traiffort E., Arrang J.-M., Tardivel-Lacombe J., Diaz J., Leurs R., Schwartz, J.-C., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1993**, *193*, 269 – 276.
 - [47] Kohen R., Metcalf M.A., Druck T., Huebner K., Sibley D.R., Hamblin M.W., *Soc. Neurosci. Abstr.*, **1994**, *20*, 476 – 478.
 - [48] Roberts J.C., Reavill C., East S.Z., Harrison P.J., Patel S., Routledge C., Leslie R.A., *Brain Res.*, **2002**, *934*, 49 – 57.
 - [49] Ward R.P., Hamblin M.W., Lachowicz J.E., Hoffman B.J., Sibley D.R., Dorsa D.M., *Neuroscience*, **1995**, *64*, 1105 – 1111.
 - [50] Shen Y., Monsma F.J., Metcalf M.A., Jose P.A., Hamblin M.W., Sibley D.R., *J. Biol. Chem.*, **1993**, *268*, 18200 – 18204.
 - [51] Lovenberg T.W., Baron B.M., de Lecea L., Miller J.O., Prosser R.A., Rea M.A., Foye P.E., Rucke M., Slone A.L., Siegel B.W., Danielson P.E., Sutcliffe J.G., Erlander M.G., *Neuron*, **1993**, *11*, 449 – 458.
 - [52] Plassat J.L., Amlaiky N., Hen R., *Mol. Pharmacol.*, **1993**, *44*, 229 – 236.

- [53] Bard J.A., Zgombick J., Adham N., Vaysse P., Branchek T.A., Weinshank R.L., *J. Biol. Chem.*, **1993**, *268*, 23422 – 23426.
- [54] Tsou A.-P. Kosaka A., Bach C., Zuppan P., Yee C., Tom L., Alvarez R., Ramsey S., Bonhaus D.W., Stefanich E., Jakeman L., Eglen R.M., Chan H.W., *J. Neurochem.*, **1994**, *63*, 456 – 464.
- [55] Heidmann D.E., Metcalf M.A., Kohen R., Hamblin M.W., *J. Neurochem.*, **1997**, *68*, 1372 – 1381.
- [56] Sprouse J., Reynolds L., Li X., Braselton J., Schmidt A., *Neuropharmacology*, **2004**, *46*, 52 – 62.
- [57] Hedlund P.B., Danielson P.E., Thomas E.A., Slanina K., Carson M.J., Sutcliffe J.G., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2003**, *100*, 1375 – 1380.
- [58] Crider J.Y., Williams G.W., Drace C.D., Katoli P., Senchyna M., Sharif N.A., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **2003**, *44*, 4837 – 4844.
- [59] Roberts A.J., Krucker T., Levy C.L., Slanina K.A., Sutcliffe J.G., Hedlund P.B., *Eur. J. Neurosci.*, **2004**, *19*, 1913 – 1922.
- [60] Jähnichen S., Glusa E., Pertz H.H., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **2005**, *371*, 89 – 98.
- [61] Hemedah M., Coupar I.M., Mitchelson F.J., *Eur. J. Pharmacol.*, **2000**, *387*, 265 – 272.
- [62] Dumuis A., Bouhelal R., Sebben M., Cory R., Bockaert J., *Mol. Pharmacol.*, **1988**, *34*, 880 – 887.
- [63] Gerald C., Adham N., Kao H.-T., Olsen M.A., Laz T.M., Schechter L.E., Bard J.A., Vaysse J.J., Hartig P.R., Branchek T.A., Weinshank R.L., *EMBO J.*, **1995**, *14*, 2806 – 2815.
- [64] Adham N., Gerald C., Schechter L.E., Vaysse P., Weinshank R., Branchek T., *Eur. J. Pharmacol.*, **1996**, *304*, 231 – 235.
- [65] Clayesen S., Sebben M., Becamel C., Bockaert J., Dumuis A., *Mol. Pharmacol.*, **1999**, *55*, 910 – 920.
- [66] Clayesen S., Sebben M., Journot L., Bockaert J., Dumuis J., *FEBS Lett.*, **1996**, *398*, 19 – 25.
- [67] Blondel O., Vandecasteele G., Gastineau M., Leclers S., Dahmoune Y., Langlois M., Fischmeister R., *FEBS Lett.*, **1997**, *412*, 465 – 474.
- [68] Clayesen S., Faye P., Sebben M., Lemaire S., Bockaert J., Dumuis A., *NeuroReport*, **1997**, *8*, 3189 – 3196.
- [69] Van den Wyngaert I., Gommeren W., Verhasselt P., Jurzak M., Leysen J., Luyten W., Bender E., *J. Neurochem.*, **1997**, *69*, 1810 – 1819.
- [70] Blondel O., Gastineau M., Dachmoune Y., Langlois M., Fischmeister R., *J. Neurochem.*, **1998**, *70*, 2252 – 2261.

- [71] Miallet J., Berque-Bestel I., Sicsic S., Langlois M., Fischmeister R., *Br. J. Pharmacol.*, **2000**, *131*, 827 – 835.
- [72] Miallet J., Berque-Bestel I., Eftekhari P., Gastineau M., Giner M., Dachmoune Y., Donzeau-Gouge P., Hoebeke J., Langlois M., Sicsic S., Fischmeister R., *Br. J. Pharmacol.*, **2000**, *129*, 771 – 780.
- [73] Bender E., Pindon A., Van Oers I., Zhang Y.-B., Gommeren W., Verhasselt P., Jurzak M., Leysen J., Luyten W., *J. Neurochem.*, **2000**, *74*, 472 – 489.
- [74] Medhurst A.D., Lezoualc'h F., Fischmeister R., Middlemiss D.N., Sanger G.J., *Mol. Brain Res.*, **2001**, *90*, 125 – 134.
- [75] Vilardo M.T., Doménech T., Palacios J.M., Mengod G., *Neuropharmacology*, **2002**, *42*, 60 – 73.
- [76] Patel S., Roberts J., Moorman J., Reavill C., *Neuroscience*, **1995**, *69*, 1159 – 1167.
- [77] Grossman C.J., Kilpatrick G.J., Bunce K.T., *Br. J. Pharmacol.*, **1993**, *109*, 618 – 624.
- [78] Bonaventure P., Hall H., Gommeren W., Cras P., Langlois X., Jurzak M., Leysen J. E., *Synapse*, **2000**, *36*, 35 – 46.
- [79] Doménech T., Beleta J., Fernandez A.G., Gristwood R.W., Cruz-Sanchez F., Tolosa E., Palacios J.M., *Mol. Brain Res.*, **1994**, *21*, 176 – 180.
- [80] Arranz P., Rosel P., San L., Sarro S., Navarro M.A., Marcusson J., *J. Neural Transm.*, **1998**, *105*, 575 – 586.
- [81] Langlois M., Fischmeister R., *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 319 – 344.
- [82] Hedge S.S., Eglen R.M., *FASEB J.*, **1996**, *10*, 1398 – 1407.
- [83] Clarke D.E., Craig D.A., Fozard J.R., *Trends Pharmacol. Sci.*, **1989**, *10*, 385 – 386.
- [84] Tsuyuki Y.U., Saitoh M., Muramatsu M., *Life Sci.*, **1996**, *59*, 2129 – 2137.
- [85] Linnik M.D., Butler B.T., Gaddis R.R., Ahmed N.K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1991**, *259*, 501 – 507.
- [86] Meulemans A.L., Schuurkes J.A.J., *Eur. J. Pharmacol.*, **1992**, *212*, 51 – 59.
- [87] Horikoshi K., Yokoyama T., Kishibayashi N., Ohmori K., Ishii A., Karasawa A., *Jpn. J. Pharmacol.*, **2001**, *85*, 70 – 74.
- [88] Tonini M., *Br. J. Pharmacol.*, **1994**, *113*, 1 – 2.
- [89] Cole P., Rabasseda X., *Drugs Today*, **2004**, *40*, 1013 - 1020.
- [90] Kaumann A.J., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1990**, *342*, 619 – 622.
- [91] Kaumann A.J., *Trends Pharmacol. Sci.*, **1994**, *15*, 451 – 455.
- [92] Idres S., Delarue C., Lefevre H., Vaudry H., *Mol. Brain. Res.*, **1991**, *10*, 251 – 258.
- [93] Turconi M., Nicola M., Quintero M.G., Maiocchi L., Micheletti R., Giraldo E., Donetti A., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 2101-2108.
- [94] Baxter G.S., Clarke D.E., *Eur. J. Pharmacol.*, **1992**, *212*, 225 – 229.

- [95] Prieto J., Moragues J., Spickett R.G., Vega A., Colombo M., Salazar W., Roberts D.J., *J. Pharm. Pharmacol.*, **1977**, *29*, 147 – 152.
- [96] Dumuis A., Sebben M., Bockaert J., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1989**, *340*, 403 – 410.
- [97] Bockaert J., Sebben M., Dumuis A., *Mol. Pharmacol.*, **1990**, *37*, 408 – 411.
- [98] Flynn D.L., Zabrowski D.L., Becker D.P., Nosal R., Villamil C.I., Gullikson G.W., Moummi C., Yang D.-C., *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 1486 – 1489.
- [99] Yang D.C., Goldstin B., Moermann A. E., Flynn D.L., Gullikson G.W., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1993**, *266*, 1339 – 1347.
- [100] Takeda M., Tsukamoto K., Mizutani Y., Suzuki T., Taniyama K., *Jpn. J. Pharmacol.*, **1999**, *79*, 203 – 212.
- [101] Takeda M., Tsukamoto K., Yamano M., Uesaka H., *Jpn. J. Pharmacol.*, **1999**, *81*, 292 – 297.
- [102] Briejer M.R., Bosmans J.-P., Van Daele P., Jurzak M., Heylen L., Leysen J.E., Prins N.H., Schuurkes J.A., *Eur. J. Pharmacol.*, **2001**, *423*, 71 – 83.
- [103] Morie T., Kato S., Harada H., Yoshida N., Matsumoto J.-I., *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, *42*, 877 – 882.
- [104] Buchheit K.-H., Gamse R., Pfannkuche H.-J., *Eur. J. Pharmacol.*, **1991**, *200*, 373 – 374.
- [105] Buchheit K.-H., Gamse R., Pfannkuche H.-J., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1992**, *345*, 387 – 393.
- [106] Keller A., Elz S., Schunack W., *Pharm. Ztg.*, **1998**, *30*, 2537 – 2545.
- [107] Croci T., Giudice A., Manara L., Gully D., Le Fur G., *Br. J. Pharmacol.*, **1995**, *115*, 383 – 384.
- [108] Eglen R.M., Bley K., Bonhaus D.W., Clark R.D., Hedge S.S., Johnson L.G., Leung E., Whiting R.L., *Br. J. Pharmacol.*, **1993**, *110*, 119 – 126.
- [109] Yang D., Soulier J.-L., Sicsic S., Mathé-Allainmat M., Brémont B., Croci T., Cardamone R., Aurregi G., Langlois M., *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 6208 – 6214.
- [110] Nagakura Y., Akuzawa S., Miyata K., Kamato T., Suzuki T., Ito H., Yamaguchi T., *Pharmacol. Res.*, **1999**, *39*, 375 – 382.
- [111] Wardle K.A., Ellis E.S., Baxter G.S., Kennett G. A., Gaster L.M., Sanger G.J., *Br. J. Pharmacol.*, **1994**, *112*, 789 – 794.
- [112] Kaumann A.J., Gaster L.M., King F.D., Brown A.M., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1994**, *349*, 546 – 548.
- [113] Clark R.D., Jahangir A., Langston J.A., Weinhardt K.K., Miller A.B., Leung E., Eglen R.M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, *4*, 2477 – 2480.

- [114] Clark R.D., Jahangir A., Langston J.A., Weinhardt K.K., Miller A.B., Leung E., Bonhaus D. W., Wong E.H.F., Eglen R.M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, *4*, 2481 – 2484.
- [115] Clark R.D., Jahangir A., Flippin L.A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 2119 – 2122.
- [116] Parker S.G., Taylor E.M., Hamburger S., Vimal M., Kaumann A.J., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1995**, *353*, 28 - 35.
- [117] Grossman C.J., Gale J.D., Bunce K.T., Kilpatrick G.J., Whitehead J.F., Oxford A.W., Humprey P.P.A., *Br. J. Pharmacol.*, **1993**, *109*, 618 – 624.
- [118] Waeber C., Sebben M., Grossman C., Javoy-Agid F., Bockaert J., Dumuis A., *NeuroReport*, **1993**, 1239 – 1242.
- [119] Gaster L.M., Joiner G.F., King F.D., Wyman P.A., Sutton J.M., Bingham S., Ellis E.S., Sanger G.J., Wardle K.A., *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 4760 – 4763.
- [120] Wardle K.A., Bingham S., Gaster L.M., Rushant B., Smith M.I., Sanger G.J., *Br. J. Pharmacol.*, **1996**, *118*, 665 – 670.
- [121] Buchheit K.-H., Klein F., Klöppner E., Pfannkuche H.-J., Mattes H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 2495 – 2500.
- [122] Revial G., Jabin I., Lim S., Pfau M., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 2252 – 2256.
- [123] Abdel-Magid A.F., Carson, K.G., Harris B.D., Maryanoff C.A., Shah R.D., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3849 – 3862.
- [124] Heim R., *Synthese und Pharmakologie potenter 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten mit N-2-Methoxybenzylpartialstruktur – Entwicklung eines neuen Struktur-Wirkungskonzepts*, Dissertation, Freie Universität Berlin, **2003**.
- [125] Brückner R., *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, 2. Auflage Heidelberg / Berlin, **2004**, 391 – 392.
- [126] Weingarten H., Chupp J. P., White A., *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 3246 - 3249.
- [127] Moss N., Gauthier J., Ferland J.-M., *Synlett*, **1995**, 142 – 144.
- [128] Armesto D., Langa F., Martin J.-A. F., Perez-Ossorio R., Horspool V.M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1987**, 743 – 746.
- [129] Armesto D., Esteban S., Horspool V.M., Martin J.-A.F., Martinez-Alcazar P., Perez-Ossorio RJ., *Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1989**, 751 – 754.
- [130] Billmann J.H., Tai K.M., *J. Org. Chem.*, **1958**, *23*, 535 – 539.
- [131] Taguchi K., Westheimer F.H., *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1570 – 1572.
- [132] Love B.E., Ren J., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5556 – 5557.
- [133] Yasuyuki K., Hirofumi T., Masano I., Kenji H., *Heterocycles*, **1992**, *33*, 503 – 506.
- [134] Lim S., Jabin I., Revial G., *Tetrahedron Letters*, **1999**, *40*, 4177 – 4180.
- [135] Kubo A., Nakai T., *Synthesis*, **1980**, 365 – 366.

- [136] Menghin S., Pertz H.H., Kramer K., Seifert R., Schunack W., Elz S., *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 5458 – 5470.
- [137] Menghin S., *Analoge des Histaprodifens als potente und selektive Agonisten des Histamin-H₁-Rezeptors*, Dissertation, Freie Universität Berlin, **2004**.
- [138] Lampe J.W., Hanna R.G., Piscitelli T.A., Chou Y.-L., Erhardt P.W., Lumma W.C., Greenberg S.S., Ingebretsen W.R., Marshall D.C., Wiggins J., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 1688 – 1697.
- [139] Wright W.B., Press J.B., Chan P.S., Marsico J.W., Haug M.F., Lucas J., Tauber J., Tomcufcik A.S., *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 523 – 530.
- [140] Murakami Y., Watanabe T., Kobayashi A., Yokoyama Y., *Synthesis*, **1984**, 738 – 740.
- [141] Watanabe T., Kobayashi A., Mishiura M., Takahashi H., Usui T., Kamiyama I., Mochizuki N., Noritake K., Yokoyama Y., Murakami Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, *39*, 1152 – 1156.
- [142] Haddach A.A., Kelleman A., Deaton-Rewolinski V.M., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 399 – 402.
- [143] Gigg R., Conant R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 465 – 466.
- [144] Jorgensen E.C., Windridge G.C., Lee T.C., *J. Med. Chem.*, **1970**, *13*, 352 – 356.
- [145] Ahn H.-S., Bercovici A., Boykow G., Bronnenkant A., Chackalamannil S., Chow J., Cleven R., Cook J., Czarniecki M., Domalski C., Fawzi A., Green M., Gündes A., Ho G., Laudicina M., Lindo N., Ma K., Manna M., McKittrick B., Mirzai B., Nechuta T., Neustadt B., Puchalski C., Pula K., Silverman L., Smith E., Stamford A., Tedesco R.P., Tsai H., Tulshiam D., Vaccaro H., Watkins R.W., Wenig X., Witkowski J.T., Xia Y., Zhang H., *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 2196 – 2210.
- [146] Sugasawa S., Fujii T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1958**, *6*, 1232 – 1234.
- [147] Gigg R., Conant R., *Carbohydr. Res.*, **1982**, *100*, C1 - C4.
- [148] Annis G.D., Hebblethwaite E.M., Hodgson S.T., Hollishead D.M., Ley S.V., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1983**, 2851 – 2854.
- [149] Shibusaki M., Ishida Y., Iwasaki G., Ilmori T., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3488 – 3491.
- [150] Yamada T., Suzuki H., Mukaiyama T., *Chem. Lett.*, **1987**, 293 – 297.
- [151] a) Cox E.D., Diaz-Arauzo H., Huang Q., Reddy S.M., Ma C., Harris B., McKernan R., Skolnick P., Cook J.M., *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 2537 – 2552; b) Williams R.M., Lee B.H., Miller M.M., Anderson O.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1073 – 1076
- [152] Buchheit K.-H., Gamse R., Giger R., Hoyer D., Klein F., Klöppner E., Pfannkuche H.-J., Mattes H., *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 2331 – 2338.
- [153] Batcho A.D., Leimgruber W., *Org. Syn.*, **1985**, *63*, 214 – 225.
- [154] Laue T., Plagens A., *Namen- und Schlagwort - Reaktionen der Organischen Chemie*, 3. Aufl., Stuttgart : Teubner, **1998**.

- [155] Vollhardt K.P.C, *Organische Chemie*, 4. Auflage, Wiley - VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2005**.
- [156] US - Patent 6100291.
- [157] US - Patent 6133287.
- [158] Speeter M.E., Anthony W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 6208 – 6210.
- [159] Benington F., Morin R.D., Clark L.C. Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 23, 1977 – 1979.
- [160] Winn M., Horrom B.W., Rasmussen R.R., Chappel E.B., Plotnikoff N.P., *J. Med. Chem.*, **1975**, 18, 437 – 438.
- [161] a) Kline T.B., Benington F., Morin R.D., Beaton J.M., *J. Med. Chem.*, **1982**, 25, 908 – 913; b) Ismaiel A.M., Titeler M., Miller K.J., Smith T.S., *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 755 – 758.
- [162] Blair J.B., Kurrasch-Orbaugh D., Marona-Lewika D., Cumbay G.M., Watts V.J., Barker E.L., Nichols D.E., *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 4701 – 4710.
- [163] Laban U., Kurrasch-Orbaugh D., Marona-Lewika D., Nichols D.E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 793 – 795.
- [164] Wu T.Y.H., Schultz P.G., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4033 – 4036.
- [165] Brutcher F.V., Vanderwerff W.D., *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 146 – 147.
- [166] Houlihan W.J., *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Indoles I*, Wiley - Interscience, **1972**.
- [167] Smith M.B., March J., *March's Advanced Organic Chemistry, Sixth Edition*, Wiley – Interscience, **2007**, 212 – 219.
- [168] Winn M., Horrom B.W., Rasmussen R.R., Chappell E.B., Plotnikoff N.P., *J. Med. Chem.*, **1975**, 18, 437 – 438.
- [169] Hochstein F. A., Brown W.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 3484 – 3486.
- [170] Kaiser C., Burger A., Zirngibl L., Davis C.S., Zirkle C., *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 768 – 773.
- [171] Demopoulos V.J., Nicolaou L., *Synthesis*, **1998**, 1519 – 1522.
- [172] Heinzelman R.V., Anthony W.C., Lyttle D.A., Szmuszkovicz J., *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 1548 – 1558.
- [173] Büchi G., Mak C.-P., *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 1784 – 1786.
- [174] Russel M.G.N., Baker R.J., Barden L., Beer M.S., Bristow L., Broughton H.B., Knowles M., McAllister G., Patel S., Castro J.L., *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 3881 – 3895.
- [175] Spadoni G., Stankov B., Duranti A., Biella G., Lucini V., Salvatori A., Fraschini F., *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 4069 – 4074.
- [176] Rosini G., *Compr. Org. Synth.*, Oxford Pergamon Press, **1991**, 2, 321 - 325.
- [177] Jones, G., *Org. React.*, **1967**, 15, 204 – 599.

- [178] Knoevenagel E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1896**, 29, 172 – 174.
- [179] Ho B.T., McIsaac W.M., An R., Tansey W.L., Walker K.F., Englert Jr. L.F., Noel M.B., *J. Med. Chem.*, **1970**, 13, 26 – 30.
- [180] Borch R.F., Hassid A.I., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1673 – 1674.
- [181] Skita A., Keil F., *Chem. Ber.*, **1928**, 61, 1452 – 1459.
- [182] Aubry C., Wilson A.J., Jenkins P.R., Mahale S., Chaudhuri B., Marechal J.D., Sutcliffe M.J., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 787 – 801.
- [183] Mametani T., Suzuki T., Ogasawara K., *J. Chem. Soc.*, **1968**, 2965 – 2968.
- [184] Adams H., Hunter C.A., Lawson K.R., Perkins J., Spey S.E., Urch C.J., Sanderson J.M., *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 4863 – 4877.
- [185] Repke D.B., Grotjahn D.B., Shulgin A.T., *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 892 – 896.
- [186] IUPHAR Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification, www.iuphar-db.com und darin zitierte Quellen.
- [187] Jenkinson D.H., Barnard E.A., Hoyer D., Humphrey P.P.A., Leff P., Shankley N.P., *Pharmacol. Rev.*, **1995**, 47, 255 – 266.
- [188] Neubig R.R., Spedding M., Kenakin T., Christopoulos A., *Pharmacol. Rev.*, **2003**, 55, 597 – 606.
- [189] Motulsky H.J., Christopoulos A., *Fitting models to biological data using linear and non linear regression. A practical guide to curve fitting*, GraphPad Software Inc., San Diego, **2003**, www.graphpad.com.
- [190] Rummel W., Förstermann U., Henschler D., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban und Fischer-Verlag, 8. Auflage, München **2001**.
- [191] Elz S., *5-HT_{2A}-Rezeptorliganden: Synthese, Pharmakologie und Struktur-Wirkungsbeziehungen*, *Habilitationsschrift*, Freie Universität Berlin, **1995**.
- [192] Elz S., Keller A., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **1995**, 328, 585 – 594.
- [193] Kaumann A.J., Marano M., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1982**, 318, 192 - 201.
- [194] Keller A., *Synthese und Pharmakologie Metoclopramid-analoger 5-HT₄-Rezeptorliganden*, *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **1997**.
- [195] Pertz H.H., Elz S., *J. Pharm. Pharmacol.*, **1995**, 47, 310 – 316.

7 Anhang

7.1 Liste der verwendeten Abkürzungen

5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
5-MeOT	5-Methoxytryptamin
abs.	absolut
ATP	Adenosintriphosphat
Bn	Benzylgruppe
br	breit
ca.	circa
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CDCl ₃	Chloroform [D ₁]
CDI	Carbonyldiimidazol
Celite	Celite 535®
d	Dublett (NMR-Spektrum)
DAG	Diacylglycerol
DC	Dünnschichtchromatographie
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMFDMA	Dimethylformamiddimethylacetal
DMSO	Dimethylsulfoxid bzw. Dimethylsulfoxid [D ₆] (NMR-Spektrum)
d. Th.	der Theorie
EC ₅₀	Konzentration des Agonisten, bei der der halbmaximale Effekt erreicht ist (Maß für die Potenz eines Agonisten)
EDRF	Endothelium derived relaxing factor (NO)
E _{max}	Quotient aus dem Maximaleffekt der zu untersuchenden Substanz und dem des jeweiligen Standardagonisten (Maximaleffekt, Efficacy)
Et ₂ O	Diethylether
et al.	et alii (und andere)
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
GDP	Guanosindiphosphat
GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunde/n, auch: human/er
HOAc	Essigsäure
IP ₃	Inositol-1,4,5-trisphosphat
J	NMR-Kopplungskonstante
Kap.	Kapitel

K_P	Gleichgewichts-Dissoziationskonstante des Partialagonist-Rezeptor-Komplexes
$K^t\text{OBu}$	Kalium <i>tert</i> -Butanolat
KWK	Konzentrations-Wirkungskurve
m	Steigung der Ausgleichsgeraden; Multiplett (NMR-Spektrum); mouse (Maus), murin
M	mol / L
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute/n
M^{++}	Molekülion
MS	Massenspektrum; Meerschweinchen
m/z	Verhältnis von Masse (u) zu Ladung (e)
n	Steigungsparameter (Hill-Slope);
N	Anzahl der durchgeführten Tests pro Substanz;
NH_4OAc	Ammoniumacetat
nM	nanomolar
pA_2	negativ dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstante des Antagonist-Rezeptor-Komplexes
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petrolether
$p\text{EC}_{50}$	negativ dekadischer Logarithmus der Konzentration eines Agonisten, die einen halbmaximalen Effekt bewirkt
$\Delta p\text{EC}_{50}$	Differenz des negativen dekadischen Logarithmus der Konzentration der zu untersuchenden Substanz und des negativ dekadischen Logarithmus der Konzentration des Standardagonisten, die jeweils den halbmaximalen Effekt bewirkt
Ph	Phenyl
PPh_3	Triphenylphosphin
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
pK_P	negativer dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstante des Partialagonist-Rezeptor-Komplexes
PL-C	Phospholipase C
$p\text{-TsOH}$	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure

r	Verhältnis der Konzentrationen des Agonisten in An- und Abwesenheit des Antagonisten, die zur Erzielung desselben Effektes erforderlich sind (concentration ratio); rat (Ratte)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s.	siehe
S.	Seite/n
SC	Säulenchromatographie
SEM	Standardfehler des Mittelwertes (standard error of the mean)
SiO ₂	Kieselgel
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplet
Tab.	Tabelle
Temp.	Temperatur
tert	tertiär/e
THF	Tetrahydrofuran
vgl.	vergleiche
vs.	versus
ZNS	Zentrales Nervensystem

7.2 Posterpräsentationen

2006

*Annual Meeting of the GDCh, "Frontiers in Medicinal Chemistry", Frankfurt, 12. – 15. März:
Synthesis of Some New 5-Methoxytryptamine Derivatives as 5-HT₄- and 5-HT₇-Receptor
Ligands*

*Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft, Doktorandentagung, Nürnberg-Heroldsberg, 6. – 8.
September:*

*Tryptamine Derivatives as 5-HT₄-Receptor Ligands: Synthesis and *in-vitro* Organ
Pharmacology*

2007

*Annual Meeting of the GDCh, "Frontiers in Medicinal Chemistry", Berlin, 18. – 21. März:
Organ Pharmacology of Some New 5-Methoxytryptamine Derivatives at Rat 5-HT₄- and
5-HT_{2A}-Receptors*

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe des Literaturzitats gekennzeichnet.

Regensburg, den 20. Juni 2008

Bianca-Cristine Prainer

