

5-Carboxamidotryptamin-Derivate als Liganden für 5-HT₇- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren: Synthese und *In-vitro*-Pharmakologie

Dissertation

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



vorgelegt von
Thorsten Matzdorf
aus Berlin

2009

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Juni 2003 bis Juli 2008 unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Sigurd Elz am Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie I der Universität Regensburg.

Das Promotionsgesuch wurde eingereicht im Januar 2009.

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2009

| | | |
|--------------------|-----------------------|------------------|
| Prüfungsausschuss: | N. N. | (Vorsitzender) |
| | Prof. Dr. S. Elz | (Erstgutachter) |
| | Prof. Dr. S. Mahboobi | (Zweitgutachter) |
| | Prof. Dr. J. Heilmann | (Drittprüfer) |

„Um ein Bild zu gebrauchen, will ich sagen, dass Enzym und Glucosid wie Schloss und Schlüssel zu einander passen müssen, um eine chemische Wirkung auf einander ausüben zu können.“ (Emil Fischer [1])

Danksagung

Herrn Professor Dr. Sigurd Elz danke ich für hervorragende Lehre im Grundstudium und für die Überlassung des fordernden Dissertationsthemas. Die Freiheit, den bearbeiteten Projekten nachgehen zu können, und die Hilfestellung bei schwierigen Problemen haben den Erfolg dieser Arbeit maßgeblich beeinflusst.

Meinen Kollegen am Lehrstuhl, Prof. Dr. Siavosh Mahboobi, Dr. Herwig Pongratz, Dr. Andreas Sellmer, Dr. Heymo Höcher, Dr. Birgit Striegl, Dr. Andrea Straßer, Dr. Matthias Schumacher, Dr. Bianca Prainer, Dr. Stefan Jenning, Regina Wildanger, Evi Wagner, Matthias Winkler, Christian Garhammer, Christine Braun, Kerstin Röhl, Julia Blüml und David Matipa danke ich für ein familiäres Klima, Hilfestellung bei chemischen und pharmakologischen Problemen, Grillabende und für den „anderen“ Blick auf unsere Aktivitäten an der Universität.

Regina Wildanger danke ich sehr herzlich für die sensible Hilfestellung bei der Deendothelialisierung der Ferkelpulmonalarterien. Herrn Dr. Matthias Schumacher danke ich für lehrreiche Diskussionen zu allen denkbaren Fragestellungen und Thomas Ehrenschwender für die sorgfältige Darstellung einiger Syntheseintermediate im Rahmen eines Forschungspraktikums.

Herrn Thomas Freihart von der Metzgerei Freihart, Donaustraße 21, 93161 Sinzing danke ich für die unkomplizierte, regelmäßige und kostenlose Zurverfügungstellung der Ferkellungen.

J. S. B. danke ich für die Begleitung bei der Laborarbeit.

Meinen Eltern danke ich für die ständige Unterstützung bei allen meinen Interessen und für die Möglichkeit, mein Studium in der Intensität durchzuziehen.

Meiner Frau Dr. Corina Matzdorf gebührt Dank für alles, was zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat und nicht in Begriffen des Laboralltags ausgedrückt werden kann.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | Abkürzungsverzeichnis..... | V |
| 2 | Einleitung..... | 1 |
| 2.1 | Serotonin..... | 1 |
| 2.2 | Der 5-HT₇-Rezeptor..... | 4 |
| 2.2.1 | Vorkommen und Verteilung..... | 4 |
| 2.2.2 | Molekularbiologie..... | 5 |
| 2.2.3 | Signaltransduktion..... | 6 |
| 2.2.4 | Physiologische und pathophysiologische Bedeutung..... | 7 |
| 2.2.4.1 | Schmerz..... | 8 |
| 2.2.4.2 | Circadianer Rhythmus..... | 8 |
| 2.2.4.3 | Temperaturregulation..... | 9 |
| 2.2.4.4 | Psychiatrische Erkrankungen..... | 9 |
| 2.2.4.5 | Blutdruck..... | 9 |
| 2.2.4.6 | Endokrine Regulation [73-78]..... | 10 |
| 2.2.4.7 | Gastrointestinaltrakt..... | 10 |
| 2.3 | Testmodelle..... | 11 |
| 2.3.1 | Radioligandbindung..... | 11 |
| 2.3.2 | Funktionelle Assays..... | 12 |
| 2.3.2.1 | Messung der cAMP-Produktion in transfizierten Zelllinien..... | 12 |
| 2.3.2.2 | Messung der cAMP-Produktion in nativen Gewebe (Rattenhippocampushomogenisat)..... | 12 |
| 2.3.2.3 | β -Lactamase Reportergenassay [91]..... | 13 |
| 2.3.3 | <i>In-vitro</i> -Organpharmakologie..... | 13 |
| 2.3.3.1 | Koronararterie des Hundes [69,92]..... | 13 |
| 2.3.3.2 | Meerschweinchenileum [93]..... | 13 |
| 2.3.3.3 | Ferkelpulmonalarterie [94]..... | 14 |
| 2.3.3.4 | Messung der Aldosteronfreisetzung aus isolierten, perfundierten Nebennierenrinden [16,95,96]..... | 14 |
| 2.4 | Liganden..... | 14 |
| 2.4.1 | 5-CT (5-Carboxamidotryptamin)..... | 14 |
| 2.4.2 | 8-OH-DPAT (8-Hydroxy-di-n-propylaminotetralin)..... | 16 |
| 2.4.3 | Ergoline [69]..... | 16 |
| 2.4.4 | Selektive Liganden..... | 17 |
| 2.4.4.1 | Benzolsulfonamide [98-101]..... | 17 |
| 2.4.4.2 | Tetrahydrobenzindole [102,103]..... | 19 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 2.4.4.3 | Phenylpiperazinylbutyloxindole [104]..... | 20 |
| 2.4.4.4 | Naphtholactam- und Naphthosultamderivate [87,105]:..... | 21 |
| 2.4.4.5 | Aporphinderivate [106-108] | 22 |
| 2.4.4.6 | Homopiperazinylethylindole [109]..... | 22 |
| 2.4.4.7 | 1-Arylpiperazine [110-114]..... | 23 |
| 2.4.4.8 | Amidinoharnstoffe [115]..... | 24 |
| 2.4.4.9 | 2-Aminotetraline [116]..... | 24 |
| 2.4.4.10 | Phenylpyrrole [118,119]..... | 25 |
| 2.4.4.11 | Aminotriazine [120]..... | 25 |
| 2.4.4.12 | Aminoalkylphenylsulfone [121] | 26 |
| 2.4.4.13 | Thiazole und Thiopyridine [91]..... | 26 |
| 2.4.4.14 | Chinazoline [122]..... | 27 |
| 2.4.4.15 | Zyklische Guanidine [123,124] | 27 |
| 2.4.4.16 | 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline [125] | 28 |
| 2.4.4.17 | Dihydroimidazolarylamine [127]..... | 29 |
| 2.4.5 | Allosterische Modulation durch Oleamid..... | 30 |
| 2.4.6 | Radioliganden | 31 |
| 2.5 | Pharmakophormodelle..... | 31 |
| 3 | Aufgabenstellung | 33 |
| 4 | Chemischer Teil..... | 37 |
| 4.1 | Synthese der Leitverbindung 5-CT | 37 |
| 4.1.1 | Literatursynthesen | 37 |
| 4.1.2 | Diskussion alternativer Synthesestrategien | 40 |
| 4.1.2.1 | Fischer-Indol-Synthese [134-136]..... | 40 |
| 4.1.2.2 | Klassische Tryptaminsynthesen | 42 |
| 4.1.2.2.1 | Tryptaminsynthese über Nitrovinylindole [138]..... | 42 |
| 4.1.2.2.2 | Tryptaminsynthese über Oxalsäurederivate [154,155]..... | 47 |
| 4.1.3 | Entwicklung einer praktikablen Syntheseroute zu einer Vielzahl strukturell variiertes Tryptaminderivate [156-158]..... | 48 |
| 4.2 | Synthese der tertiären Amine..... | 49 |
| 4.3 | Synthese der sekundären Amine..... | 55 |
| 4.4 | Modifikationen in der Position 5 | 56 |
| 4.4.1 | Synthese der alkylierten Carbonsäureamide | 56 |
| 4.4.2 | Synthese von 5-Phenyltryptamin | 57 |
| 4.4.3 | Synthese von 5-Acetyltryptaminen | 58 |
| 4.5 | Variation der Seitenkette | 59 |
| 4.5.1 | α -Alkyltryptamine | 60 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 4.5.2 | Rigidisierte Verbindungen | 62 |
| 4.5.2.1 | Synthese der Indolylpyrrolidinderivate 91 und 92 | 62 |
| 4.5.2.2 | Synthese enantiomerenreiner <i>N</i> -Methylpyrrolidinylmethylindole (93/94) | 64 |
| 4.5.2.3 | Versuch der Synthese enantiomerenreiner α -Alkyltryptamine | 67 |
| 4.5.3 | Synthese eines Tetrahydropyridinderivats | 70 |
| 4.6 | Synthese von kernsubstituierten Derivaten..... | 71 |
| 4.6.1 | Substitution in Position 2 | 71 |
| 4.6.2 | Substitution in anderen Positionen..... | 76 |
| 5 | Pharmakologisch-Experimenteller Teil..... | 81 |
| 5.1 | Allgemeine Angaben | 81 |
| 5.1.1 | Allgemeine Versuchsbedingungen..... | 81 |
| 5.1.2 | Begriffsdefinitionen..... | 82 |
| 5.1.3 | Definition der pharmakologischen Parameter | 83 |
| 5.1.4 | Datenanalyse und Datenpräsentation | 84 |
| 5.1.4.1 | Auswertung der Konzentrations-Wirkungs-Daten | 84 |
| 5.1.4.2 | Statistik..... | 84 |
| 5.2 | 5-HT₇-Testmodell an der isolierten Ferkelpulmonalarterie [94]..... | 85 |
| 5.3 | 5-HT_{2A}-Testmodell an der isolierten Rattenschwanzarterie..... | 86 |
| 5.4 | Testergebnisse an der isolierten Ferkelpulmonalarterie (5-HT₇).... | 87 |
| 5.4.1 | Veränderungen in der basischen Funktion..... | 87 |
| 5.4.2 | Austausch der Carboxamidfunktion in Position 5..... | 91 |
| 5.4.3 | Verzweigt-kettige Derivate..... | 95 |
| 5.4.4 | Substitution in der Position 2..... | 97 |
| 5.5 | Ergebnisse der Testung an der Rattenschwanzarterie (5-HT_{2A})..... | 99 |
| 5.5.1 | Veränderungen in der basischen Funktion..... | 99 |
| 5.5.2 | Austausch der Carboxamidfunktion in Position 5..... | 102 |
| 5.5.3 | Verzweigt-kettige Derivate..... | 105 |
| 5.5.4 | Substitution in der Position 2..... | 109 |
| 5.6 | Einfluss der untersuchten Molekülveränderungen auf die Selektivität 5-HT₇ vs. 5-HT_{2A} | 111 |
| 5.6.1 | Veränderungen in der basischen Funktion..... | 111 |
| 5.6.2 | Austausch der Carboxamidfunktion in Position 5..... | 112 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 5.6.3 | Verzweigt-kettige Derivate | 114 |
| 5.6.4 | Substitution in der Position 2 | 115 |
| 6 | Zusammenfassung..... | 117 |
| 7 | Experimenteller Teil | 121 |
| 7.1 | Allgemeine Angaben..... | 121 |
| 7.2 | Chemisch-Experimenteller Teil..... | 122 |
| 7.2.1 | Glyoxalsäurederivate | 127 |
| 7.2.2 | Bromtryptamine..... | 139 |
| 7.2.3 | Synthese verzweigt-kettiger Derivate..... | 150 |
| 7.2.3.1 | Aldehyde | 150 |
| 7.2.3.2 | Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 5-Brom-3-nitrovinylindole | 152 |
| 7.2.3.3 | Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von α -Alkyl-5- bromtryptaminen..... | 159 |
| 7.2.4 | 5-CT-Derivate | 174 |
| 7.2.4.1 | Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Indol-5- carbonsäureamiden aus 5-Bromindolen..... | 174 |
| 7.2.4.2 | Allgemeine Arbeitsvorschrift zur hydrogenolytischen Debenzylierung | 188 |
| 7.3 | Pharmakologisch-experimenteller Teil..... | 226 |
| 7.3.1 | Kontrollexperimente zum 5-HT ₇ -Rezeptoragonismus an der isolierten Pulmonalarterie..... | 226 |
| 7.3.2 | Kontrollexperimente zum 5-HT _{2A} -Agonismus an der isolierten Rattenschwanzarterie | 227 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 229 |

1 Abkürzungsverzeichnis

| | | | |
|-------------------|---|-------------------|--|
| Abb. | Abbildung | DMFDMA | Dimethylformamid- diethylacetal |
| abs. | absolut | DMSO | Dimethylsulfoxid |
| AcOH | Essigsäure, Eisessig | d. Th. | der Theorie |
| aq. | wässrig | entspr. | entspricht |
| Äq. | Äquivalente | EtCH ₂ | Protonen der Methylen- gruppe in einer Ethylgruppe |
| ArH | Proton eines Aromaten | EtCH ₃ | Protonen der Methyl- gruppe in einer Ethylgruppe |
| aromat. | aromatisch/e | EtMgBr | Ethylmagnesiumbromid |
| ber. | berechnet | Et ₂ O | Diethylether |
| Bn | Benzyl | EtOAc | Ethylacetat |
| BnCH ₂ | Protonen der Benzyl- gruppe | EtOH | Ethanol |
| br | breit | gef. | gefunden |
| ca. | circa | h | Stunde(n), auch human |
| Cbz | Carbonylbenzyloxy- Schutzgruppe | HCl | Salzsäure, auch Hydro- chlorid |
| CDI | Carbonyldiimidazol | i | <i>iso</i> |
| CoMFA | Comparative Molecular Field Analysis | i-Pr | Isopropyl |
| d | Dublett | iPrOH | Isopropylalkohol, Propan- 2-ol |
| DC | Dünnschichtchromato- graphie | i. Vak. | im Vakuum |
| DCC | Dicyclohexylcarbodiimid | | |
| DMF | Dimethylformamid | | |

Abkürzungsverzeichnis

| | | | |
|------------------------|---|------------------|---|
| J | NMR-Kopplungs- konstante | PE | Petrolether |
| Kap. | Kapitel | PG | <i>protecting group</i> , Schutz- gruppe |
| konz. | konzentriert | PPh ₃ | Triphenylphosphin |
| Lit. | Literatur | <i>rac</i> | razemisch, Razemat |
| LM | Lösemittel | RT | Raumtemperatur |
| M | mol/L | s | Singulett |
| Me | Methyl | s. | siehe |
| MeOH | Methanol | S. | Seite(n) |
| MeOH(NH ₃) | Methanol, gesättigt mit Ammoniak | SC | Säulenchromatographie |
| min | Minute(n) | SiO ₂ | Kieselgel |
| M ⁺ | Molekülion | t | Triplett |
| MS | Massenspektrum | <i>t</i> BuLi | <i>tertiär</i> -Butyllithium |
| m/z | Verhältnis von Masse (u) zu Ladung e | Tab. | Tabelle |
| <i>n</i> BuLi | <i>n</i> -Butyllithium | Temp. | Temperatur |
| NMR | Kernmagnetische Resonanz | <i>tert.</i> | <i>tertiär</i> |
| org. | organisch(e) | THF | Tetrahydrofuran |
| p. A. | pro analysi, zur Analyse | vgl. | vergleiche |
| Pd-C | Palladium auf Aktivkohle | VinylH | Proton einer Vinylgruppe |
| | | Z | Carbonylbenzyloxy- Schutzgruppe |

2 Einleitung

2.1 Serotonin

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT, **(I)**) ist ein äußerst wichtiger Botenstoff in Vertebraten, Insekten und Pflanzen. Im menschlichen Körper ist Serotonin an der Regulation zahlreicher physiologischer und pathophysiologischer Prozesse in nahezu allen Körperteilen beteiligt, wie z. B. an der neuronalen Regulation, Blutdruckregulation, Blutgerinnung und Verdauung [2,3]. Über 90 % des Gesamtserotonins kommen in den enterochromaffinen Zellen der Dünndarmmucosa vor. Weitaus geringere Mengen finden sich in Thrombocyten und im zentralen Nervensystem. Dort wird Serotonin in den neuronalen Zellkörpern der Raphe-Kerne des Hirnstamms gebildet, und serotonerge Neurone projizieren in praktisch alle Regionen des Gehirns und des Rückenmarks [4-6].

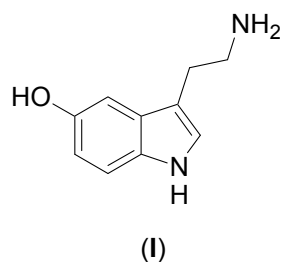


Abb. 1: Serotonin (I)

Seine zahlreichen Wirkungen vermittelt Serotonin über mindestens 14 verschiedene Rezeptoren, die mit einer Ausnahme zur großen Familie der heptahelikalen G-Proteingekoppelten Rezeptoren gehören. Damit ist Serotonin von den bekannten Neurotransmittern der Botenstoff mit der komplexesten Signaltransduktion. Die Rezeptoren für Serotonin lassen sich in sieben Klassen mit verschiedenen Unterklassen einteilen:

Die 5-HT₁-Rezeptorfamilie umfasst die Subtypen 1A, 1B, 1D, 1E und 1F. Die Rezeptoren der 5-HT₁-Rezeptorfamilie sind negativ an die Adenylzyklase (AC) gekoppelt. Eine Aktivierung der Rezeptoren senkt die Konzentration an intrazellulärem zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP).

Die 5-HT₂-Rezeptorfamilie besteht aus den Subtypen 2A, 2B und 2C. Die Rezeptoren der 5-HT₂-Rezeptorfamilie sind positiv an die Phospholipase C β (PLC) gekoppelt. Eine Aktivierung von 5-HT₂-Rezeptoren bewirkt die Freisetzung der *second messenger* Diacylglycerol (DAG) und Inositoltrisphosphat (IP₃) aus dem Phosphatidylinositid-Stoffwechsel und nachfolgend einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration.

5-HT₃-Rezeptoren sind Na⁺- und K⁺-durchlässige Ionenkanäle.

5-HT₄-Rezeptoren, 5-HT₆-Rezeptoren und 5-HT₇-Rezeptoren sind positiv an die Adenylylzyklase gekoppelt. Eine Rezeptoraktivierung bewirkt einen Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration.

5-HT₅-Rezeptoren sind ebenfalls heptahelikale Rezeptoren. Da jedoch bisher keine funktionellen Proteine aus humanem Gewebe isoliert werden konnten, bleibt die Frage der Signaltransduktion weiterhin unklar. In rekombinanten Systemen, die verschiedene G-Proteine enthalten, zeigte sich die Fähigkeit dieser Rezeptoren, die intrazelluläre cAMP-Konzentration zu senken, was auf eine G_{i/o}-Proteinaktivierung schließen lässt.

Tabelle 1: Übersicht über Serotoninrezeptoren

| Subtyp | Signaltransduktion | Lokalisation | Funktion |
|--------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------|
| 5-HT _{1A} | AC-Inhibition via G _{i/o} | Raphe Nuclei, Hippocampus | Autorezeptor |
| 5-HT _{1B} | AC-Inhibition via G _{i/o} | Subiculum, Substantia nigra | Autorezeptor |
| 5-HT _{1D} | AC-Inhibition via G _{i/o} | Kraniale Blutgefäße | Vasokonstriktion |
| 5-HT _{1E} | AC-Inhibition via G _{i/o} | Cortex, Striatum | |
| 5-HT _{1F} | AC-Inhibition via G _{i/o} | Hirn und Peripherie | |

| Subtyp | Signaltransduktion | Lokalisation | Funktion |
|--------------------|--|---|---|
| 5-HT _{2A} | PLC-Aktivierung via G _{q/11} | Thrombocyten, glatter Muskel, cerebraler Cortex | Plättchenaggregation, Kontraktion, neuronale Exzitation |
| 5-HT _{2B} | PLC-Aktivierung via G _{q/11} | Magenfundus | Kontraktion |
| 5-HT _{2C} | PLC-Aktivierung via G _{q/11} | Plexus chorioidei | Neuronale Exzitation |
| 5-HT ₃ | K ⁺ -/Na ⁺ -Ionenkanal | Area postrema, Gastrointestinaltrakt | Neuronale Exzitation |
| 5-HT ₄ | AC-Aktivierung via G _s | Hippocampus, Gastrointestinaltrakt | Neuronale Exzitation |
| 5-HT _{5A} | AC-Inhibition via G _{i/o} | Hippocampus (Ratte) | |
| 5-HT _{5B} | unbekannt | | |
| 5-HT ₆ | AC-Aktivierung via G _s | Hippocampus, basalganglien | Lernen und Gedächtnis |
| 5-HT ₇ | AC-Aktivierung via G _s | Hypothalamus, glatter Muskel | Relaxation glatter Muskulatur |

2.2 Der 5-HT₇-Rezeptor

Durch Screening von Hirn-cDNA-Bibliotheken nach 5-HT-Rezeptor-homologen Sequenzen wurde 1993 erstmals ein 5-HT₇-Rezeptorgen mit neuartigen strukturellen und pharmakologischen Eigenschaften identifiziert. Inzwischen wurden 5-HT₇-Rezeptorgene in Hase [7], Maus [8], Meerschweinchen [9,10], Mensch [11-15], Ratte [12,16-21], *Drosophila melanogaster* [22], *Aedes aegypti* [23,24], *Caenorhabditis elegans* [25] und *Xenopus laevis* [26] gefunden.

2.2.1 Vorkommen und Verteilung

Mit Hilfe von *in-situ*-Hybridisierung, Immunozytometrie, autoradiographischen Experimenten, Western- und Northern-Blot-Analyse sowie RT-PCR-Methoden wurde die Expression von 5-HT₇-Rezeptor-mRNA und Rezeptorprotein untersucht. 5-HT₇-Rezeptoren finden sich im zentralen Nervensystem, auf glatten Muskelzellen und im Darmnervensystem.

Im zentralen Nervensystem werden große 5-HT₇-Rezeptormengen in corticalen Regionen [10,20], im Septum [27,28], Cerebellum [10,29], Striatum [20], Thalamus (Nucleus paraventricularis anterior, posterior und ventralis) [10,28,30-32], im Hippocampus [10,20,21,28,30-32], im Hypothalamus (Nucleus supraquiasmaticus) [20,21,27,28,30,31], im olfaktorischen Komplex [21,31], in trigeminalen Ganglien [29,33] und im Mesencephalon [21] gefunden. Weitere Hirnareale, die geringere Mengen an 5-HT₇-Rezeptoren exprimieren, sind Amygdala [28,32], cerebraler Cortex [21,30,32,34], Mittel- und Hinterhirn [32], sowie die Basalganglien [32].

In der Peripherie wurden 5-HT₇-Rezeptoren in zahlreichen Organen detektiert: Lunge, Niere, Leber, Pankreas, Plazenta, Milz, Hoden, Ovarien, Herz (alle [14]) und Retina [7]. In den glatten Muskelzellen zahlreicher Blutgefäße wurden ebenfalls 5-HT₇-Rezeptoren gefunden: Zerebralarterien, Jugularvenen, Pialvenen, Karotisarterien, Koronararterie, Pulmonalarterie, Uterusarterien, Vena cava superior und Vena saphenosa [11,29,35-37]. Verschiedene Gewebe des Gastrointestinaltrakts, darunter Magen, Kolon und Ileum [11,14,38,39], exprimieren ebenfalls 5-HT₇-Rezeptoren. Auch auf Immunzellen, insbesondere T-Zellen, wurden 5-HT₇-Rezeptoren gefunden [40].

2.2.2 Molekularbiologie

Die molekularbiologischen Besonderheiten der 5-HT₇-Genexpression können sich im Auftreten unterschiedlicher Proteine mit unterschiedlichen physiologischen oder pharmakologischen Eigenschaften äußern (Ligandaffinität, Desensibilisierung, Effizienz der G-Protein-Kopplung). Das Auftreten verschiedener Rezeptorvarianten kann zu einer gesteigerten Komplexität der physiologischen, pathophysiologischen und pharmakologischen Bedeutung des 5-HT₇-Rezeptors beitragen und verdient daher Beachtung.

Das humane 5-HT₇-Rezeptorgen befindet sich auf dem Chromosom 10 im Abschnitt 10q21-q24. Das aus der Gensequenz vorhergesagte Rezeptorprotein enthält 445-448 Aminosäuren, deren hydropathische Untersuchung Charakteristika der heptahelikalen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren aufweisen. Der Rezeptor zeigt Sequenzsimilaritäten gegenüber anderen 5-HT-Rezeptoren im Bereich von 37-49% mit größter Similarität gegenüber Vertretern der 5-HT₁- und 5-HT₅-Familie [2]. Das humane Gen enthält zwei Introne, von denen das eine zur vorhergesagten zweiten intrazellulären Schleife gehört. Irgendwelche alternativ gespleißten Varianten an dieser Stelle sind wahrscheinlich hinsichtlich der pharmakologischen Eigenschaften unbedeutend. Das zweite Intron korrespondiert mit dem C-Terminus und resultiert in der Bildung einiger alternativ gespleißter Varianten mit einer längeren Isoform infolge der Retention einer „exon cassette“ [12,15,17,41].

Obwohl insgesamt bei Ratte und Mensch vier unterschiedliche Isoformen bekannt sind, exprimieren beide Spezies lediglich drei dieser Varianten [12]: Bei der Ratte werden die Isoformen 5-HT_{7(a)}, 5-HT_{7(b)} und 5-HT_{7(c)} exprimiert, beim Menschen die homologen Isoformen 5-HT_{7(a)} und 5-HT_{7(b)}, sowie die weitere Form 5-HT_{7(d)}. Die Formen unterscheiden sich nicht wesentlich in ihrer Verteilung und in ihrem Verhalten gegenüber verschiedenen Liganden.

Der Rezeptor enthält Consensus-Sequenzen für zwei N-gebundene Glykosylierungsstellen im extrazellulären N-Terminus und einige Consensus-Sequenzen für Phosphorylierungsstellen für Proteinkinase A und C in der vermuteten dritten intrazellulären Schleife und im zytoplasmatischen C-Terminus.

Die alternativ gespleißten Varianten unterscheiden sich in der Anzahl der Phosphorylierungsstellen und der Länge der C-Termini, was möglicherweise funktionelle Konsequenzen hat [41].

Hinsichtlich der Verteilung der verschiedenen Isoformen lassen sich keine großen Unterschiede in den Verteilungsmustern erkennen. Das prozentuale Vorkommen der Isoform 5-HT_{7(b)} unterscheidet sich jedoch massiv bei Ratte und Mensch [12,17].

Zur Diversität der 5-HT₇-Rezeptoren trägt auch die durch SNP (*single nucleotide polymorphism*) natürlich vorkommende Variante Thr92Lys des 5-HT_{7(a)}-Rezeptors bei, welche eine 2-11fach verringerte Affinität für eine Reihe von 5-HT₇-Rezeptoragonisten, nicht jedoch für eine große Zahl von Antagonisten zeigt [42].

2.2.3 Signaltransduktion

Sowohl der native als auch der rekombinante 5-HT₇-Rezeptor stimulieren die Adenylylcyase. Wie bei anderen Vertretern der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren sind Aminosäurereste in der dritten intrazellulären Schleife in die Kopplung mit G_{Sα} involviert. Artificielle Expression des 5-HT_{7(a)}-Rezeptors hat gezeigt, dass der Rezeptor nicht nur die G_S-abhängige Adenylylcyaseisoform AC5 aktiviert, sondern auch die G_S-insensitiven Formen AC1 und AC8, welche sensitiv für Ca²⁺/Calmodulin sind, ohne von Phosphoinositid-Stoffwechsel oder G_i-Aktivierung abhängig zu sein [43]. Der Stimulierung der cAMP-Produktion folgt außerdem eine Steigerung der Ca²⁺-Freisetzung über Ca²⁺-Kanäle vom T-Typ [44].

Außer Proteinen der G_{Sα}-Familie wurden als Interaktionspartner von 5-HT₇-Rezeptoren auch G₁₂-Proteine identifiziert, die über Aktivierung kleiner GTPasen und Serum-Response-Elementen die Gentranskription beeinflussen. Dieser Mechanismus wurde mit der Reifung von Neuriten in Zusammenhang gebracht [45].

Der Rezeptor aktiviert die Kinasen ERK1/2 über einen Mechanismus, der unabhängig von der monomeren Ras-GTPase oder der typischerweise beteiligten Kinase PKA abläuft [46,47]. Möglicherweise wird hierbei ein cAMP-aktivierter Guaninnukleotid-Austauschfaktor Epac benutzt. Es wurde nachgewiesen, dass 5-HT₇-Rezeptoren in hippocampalen Neuronen direkt ERK stimulieren, was für die Hippocampusfunktion und Stimmungsregulation von Bedeutung sein könnte.

Es gibt Hinweise, dass die 5-HT₇-Rezeptor-abhängige Signaltransduktion durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird: Das endogen produzierte Fettsäureamid Oleamid wirkt als allosterischer Modulator hemmend auf die serotonerge Transmission [48-52].

Die in membranären *lipid-rafts* vorkommenden Sphingolipide, Ganglioside sowie Cholesterol scheinen Bedeutung für die Regulation der 5-HT₇-Rezeptor-abhängigen Signaltransduktion zu haben. Eine Verringerung der Konzentration dieser Substanzen vermindert die Bindung von Serotonin an 5-HT₇-Rezeptoren und die nachfolgende Signaltransduktion [53-55].

2.2.4 Physiologische und pathophysiologische Bedeutung

Das massive Vorkommen von 5-HT₇-Rezeptoren in zahlreichen Hirnregionen und in der Peripherie lässt auf eine Beteiligung an zahlreichen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen, sowie auf beachtliches Potenzial als Zielstruktur für therapeutische Maßnahmen schließen.

Die Beurteilung dieses Potenzials lässt sich nicht direkt aus der physiologischen oder pathophysiologischen Beteiligung der Rezeptoren ableiten, da es sich hierbei lediglich um eine qualitative Betrachtung der Bedeutung der 5-HT₇-Signalwege handelt. Zur Beurteilung des therapeutischen Potenzials muss zunächst untersucht werden, in welchem Maße die betrachteten Signalwege zu den physiologischen und pathophysiologischen Effekten beitragen. Daher erscheinen einige der publizierten therapeutischen Möglichkeiten derzeit als spekulativ.

2.2.4.1 Schmerz

Nozizeption: Die Beteiligung serotonerger Wege an der spinalen Nozizeption und Antinozizeption wird seit langem diskutiert. Untersuchungen zeigen, dass 5-HT₇-Rezeptoren in beiden schmerzverarbeitenden Systemen beteiligt sind: Der antinozizeptive Effekt von Opioiden wird durch spinale Applikation des selektiven 5-HT₇-Rezeptorantagonisten SB269970 vollständig blockiert, nicht jedoch durch die selektiven Antagonisten WAY-100635 (5-HT_{1A}) und Ketanserin (5-HT_{2A}) [56].

SB269970 reduziert Formalin-induziertes Zucken bei Ratten. Die gemeinsame Aktivierung von 5-HT_{1A}-Rezeptoren und 5-HT₇-Rezeptoren unterdrückt die affektive Reaktion von Ratten auf noxische Reize [57,58].

Migräne: Die Beteiligung vasodilatierender 5-HT₇-Rezeptoren an der Pathogenese der Migräne gilt inzwischen als gesichert. 5-HT₇-Rezeptorantagonisten als Konstriktoren kranialer Gefäße könnten interessante Therapeutika im akuten Migräneanfall darstellen [59-66].

2.2.4.2 Circadianer Rhythmus

Eine Reihe von Untersuchungen zeigt eine Beteiligung des 5-HT₇-Rezeptors in der Regulation des circadianen Rhythmus. Lange Zeit wurde dieses Phänomen dem 5-HT_{1A}-Rezeptor zugeschrieben wegen der Fähigkeit von 8-OH-DPAT (8-Hydroxy-2-dipropylaminotetralin), diese Serotonineigenschaft zu imitieren. 8-OH-DPAT wurde lange Zeit für eine 5-HT_{1A}-selektive Substanz gehalten. Der Effekt von 8-OH-DPAT auf den circadianen Rhythmus lässt sich allerdings durch den unselektiven 5-HT₇-Antagonisten Ritanserin, nicht jedoch durch 5-HT_{1A}-selektive Antagonisten blockieren [18,67].

2.2.4.3 Temperaturregulation

Die Administration von 8-OH-DPAT oder 5-CT (5-Carboxamidotryptamin) führt bei Nagetieren zu Hypothermie. Durch die Anwendung 5-HT₇-selektiver Antagonisten kann dieser Effekt inhibiert werden. Studien mit 5-HT₇-Rezeptor-Knockoutmäusen bestätigen diesen Zusammenhang [47].

2.2.4.4 Psychiatrische Erkrankungen

Die hohe Rezeptordichte in den Gehirnarealen Hypothalamus, limbisches System und Hippocampus, die mit Bewusstsein und Empfindung in Verbindung gebracht werden, sowie die auffällig hohe Affinität zahlreicher bei antidepressiver und antipsychotischer Therapie eingesetzter Arzneistoffe [68] lassen auf eine relevante Beteiligung des 5-HT₇-Rezeptors bei diesen Erkrankungen und auf neue Ansatzmöglichkeiten zur Therapie dieser Erkrankungen schließen. Allerdings konnte bisher kein Zusammenhang zwischen genetischer Variation des 5-HT₇-Rezeptorgens und dem Auftreten von Schizophrenien oder bipolaren Störungen entdeckt werden.

Die präklinisch gut untersuchte Substanz SB258741 zeigte in diversen Tiermodellen keine potenziell antipsychotische Aktivität. Die Substanz wurde auch auf antidepressive Eigenschaften untersucht und zeigte schwaches Potenzial [60].

2.2.4.5 Blutdruck

Seit der Entdeckung von Serotonin als Gefäß-kontrahierende Substanz ist die Beteiligung an der Regulation kardiovaskulärer Prozesse bekannt. Jedoch sind die serotonergen Effekte sehr komplex und umfassen Bradykardie und Tachykardie, Hypotension und Hypertension, sowie Vasodilatation und Vasokonstriktion. Intravenöse Gabe von Serotonin zeigt eine komplexe Wirkung auf den Blutdruck: Nach einer initialen Hypotension, welche reflektorisch über 5-HT₃-Rezeptoren und Tachykardie ausgelöst wird und als *von Bezold-Jarisch*-Reflex bekannt ist, erfolgt eine länger andauernde, über 5-HT_{2A}-Rezeptoren vermittelte Hypertension, die schließlich in eine lang andauernde Hypotension umschlägt. Diese letzte Komponente ist 5-HT₇-Rezeptor-vermittelt [3,69-72].

2.2.4.6 Endokrine Regulation [73-78]

Die hohe Konzentration von 5-HT₇-Rezeptoren im Hypothalamus lässt eine Beteiligung dieses Rezeptorsubtyps an der neuroendokrinen Regulation vermuten. Bekanntermaßen ist Serotonin an der Modulation der Freisetzung zahlreicher Hypophysenhormone beteiligt [73]. Die Freisetzung von Gonadoliberin (LHRH) wird durch zahlreiche Effektoren moduliert, auch durch Serotonin. 5-HT₇-Rezeptoragonisten sind in der Lage, die LHRH-Freisetzung zu stimulieren [79].

Die Freisetzung von Aldosteron aus Glomerulosazellen der Nebennieren wird durch Serotonin über 5-HT₇-Rezeptoren stimuliert [16,44,80-82], welche über Adenylylcyclaseaktivierung die cAMP-Produktion steigern. Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass 5-HT₇-Rezeptoraktivierung die intrazelluläre Ca²⁺-Konzentration über Ca²⁺-Kanäle vom T-Typ steigert.

2.2.4.7 Gastrointestinaltrakt

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass eine ganze Reihe von enterischen Prozessen durch 5-HT₇-Rezeptoren vermittelt werden: Relaxation und Modulation der Peristaltik und Akkomodation im Ileum (Meerschweinchen), Kontraktion des Jejunums (Ratte) und möglicherweise neurogene Relaxation des proximalen Kolons (Meerschweinchen). 5-HT₇-Rezeptoren sind beim Menschen in allen Darmabschnitten vorhanden, somit ist eine Beteiligung dieser Rezeptoren z. B. bei der Pathogenese des Reizdarmsyndroms plausibel [83-86].

Im enterischen Nervensystem kommen 5-HT₇-Rezeptoren auf sogenannten Dogiel Typ II Neuronen vor. Hierbei handelt es sich um multiaxonale Neuronen mit charakteristisch verlängerten Nach-Hyperpolarisationen (*after-hyperpolarizations* AHP), die ihren Aktionspotenzialen folgen. Diese Neuronen agieren als intrinsisch primär afferente (oder sensorische) Neuronen, unter anderen Umständen jedoch als Interneuronen. In diesen Neuronen auftauchende schnelle exzitatorische synaptische Potenziale sind durch SB269970 blockierbar und durch 5-CT hervorrufbar.

5-HT₇-Rezeptoren sind außerdem auf myenterischen Neuronen vorhanden, die gleichzeitig NO und VIP (Vasoaktives intestinales Peptid) enthalten. Motilitätsstudien zeigen, dass die Aktivierung von 5-HT₇-Rezeptoren die Relaxation glatter Muskeln inhibiert [84].

2.3 Testmodelle

Bei der pharmakologischen Charakterisierung der nachfolgend beschriebenen 5-HT₇-selektiven Liganden kommen verschiedene Testmodelle zur Anwendung, deren Vergleichbarkeit nicht immer gegeben ist, weshalb hier besonderer Wert auf die Beachtung der Herkunft gelegt wird. Grundsätzlich unterscheiden sich die angewandten Modelle in ihrer Reduktion vom Gesamtorganismus auf bestimmte physiologische Bestandteile und sind damit in ihrer Aussagekraft für jeweils besondere Fragestellungen geeignet.

2.3.1 Radioligandbindung

Die Affinitätsbestimmung von Liganden zu 5-HT₇-Rezeptoren kann an stabil oder transient transfizierten Zelllinien COS-7, HEK293, CHO, HeLa oder Sf9 mit 5-HT₇-Rezeptoren von Ratte, Mensch oder Meerschweinchen gegen etablierte Radioliganden (s. u.) erfolgen. Darüberhinaus gibt es die Möglichkeit, die Rezeptoraffinität an Membranpräparationen aus nativen Rattenhippocampi gegen [³H]-5-CT zu bestimmen [87].

Die wesentlichen Vorteile der Affinitätsbestimmung in Radioligandbindungsstudien liegen im vergleichsweise geringen Zeit- und Materialaufwand, was einen hohen Testdurchsatz ermöglicht. Diese Modelle stellen die meistreduzierten Testsysteme dar. Daher besitzen die erhaltenen Werte jedoch nur eine begrenzte Aussagekraft, da lediglich das kompetitive Verhalten von Radioligand und Testligand am Rezeptor untersucht wird. Diese Experimente geben keinerlei Auskunft über Bindungsverhalten oder intrinsische Aktivität, die jedoch für die Entwicklung physiologisch aktiver Substanzen besonders bedeutende Informationen darstellen.

2.3.2 Funktionelle Assays

Die Verwendung funktioneller Assays bei der Charakterisierung von Liganden ermöglicht die Bestimmung von Effekten auf die intrazelluläre Signaltransduktion wie z. B. der intrinsischen Aktivität, da das Rezeptorprotein in diesen Systemen nicht von den *second messenger* Signalwegen getrennt wird. Der Vorteil dieser Modelle besteht wiederum im hohen Durchsatz bei zusätzlicher Information. Allerdings ist die Aussagekraft über die direkte Bindung der Testliganden begrenzt, da bindungsbeeinflussende Effekte intrazellulärer Komponenten, z. B. G-Proteinbindung, nicht ausgeschlossen werden können. Diese Systeme erlauben zwar erste Aussagen über die Aktivierung intrazellulärer Signalwege. Die Ergebnisse sind jedoch keineswegs auf physiologisch intakte Systeme übertragbar, da Effekte wie Rezeptordesensibilisierung, Downregulation oder Modulation intrazellulärer Pfade durch alternative Signalsysteme nicht berücksichtigt werden können.

Zur Untersuchung der Signalwegaktivierung von Substanzen über 5-HT₇-Rezeptoren stehen folgende Möglichkeiten zur Verfügung:

2.3.2.1 Messung der cAMP-Produktion in transfizierten Zelllinien

5-HT₇-Rezeptoren können stabil oder transient in verschiedenen Zelllinien exprimiert werden (Mausfibroblasten (LM(tk)-Zellen) [88], COS-7-Zellen [11], HeLa-Zellen [18]). Die Bestimmung der cAMP-Produktion erfolgt durch kommerziell erhältliche Radioimmunoassays oder nach der Methode von Salomon [89], bei der durch nachfolgende Chromatographie über Kationenaustauscher und Aluminiumoxid radioaktiv markiertes [³²P]-cAMP von anderen [³²P]-Produkten separiert und bestimmt werden kann.

2.3.2.2 Messung der cAMP-Produktion in nativen Gewebe (Rattenhippocampushomogenisat)

Mit Reserpin zur 5-HT-Speicherentleerung vorbehandelte Ratten werden geköpft, die Hirne entnommen, die Hippocampi isoliert und in Puffer homogenisiert. Nach einer initialen Äquilibrierungsphase mit der Testsubstanz wird die Enzymreaktion durch Zugabe von 1 mM ATP und 10 µM GTP gestartet und durch Heizen auf 95 °C gestoppt. Im Überstand wird in einem Radioimmunassay die cAMP-Konzentration bestimmt [90].

2.3.2.3 β -Lactamase Reporterassay [91]

In HEK293-Zellen, die mit humanen 5-HT₇-Rezeptoren, CRE (*cAMP response element*) und β -Lactamase stabil transfiziert sind, werden durch 5-HT₇-Rezeptoraktivierung verursachte cAMP-Konzentrationsänderungen detektiert, indem die durch CRE regulierte β -Lactamaseaktivität gemessen wird. Ein membrangängiges fluoreszierendes Substrat, CCF-4, wird durch β -Lactamase in ein blau fluoreszierendes Produkt gespalten, welches mittels Cytofluor-Fluoreszenzspektroskopie bestimmt wird.

2.3.3 *In-vitro*-Organpharmakologie

Die Verwendung isolierter Organe stellt den wenigst-reduzierenden Testansatz dar, da zumindest annähernd physiologisch intakte Körperbestandteile verwendet werden. Die erhaltenen Werte liefern gute Aussagen über die Wirkqualität der Testsubstanzen, z. B. über partiellen oder vollen Agonismus, kompetitiven oder nicht-kompetitiven Antagonismus. Da intakte Organe verwendet werden, fließen modulierende Einflüsse in die Messwerte mit ein und erlauben so am besten Übertragungen auf ganze Organismen.

2.3.3.1 Koronararterie des Hundes [69,92]

Herzen von mit Pentobarbital anästhesierten Hunden werden in modifizierter Krebs-Henseleit-Lösung gebracht. Die Koronararterien werden isoliert und deendothelialisiert. Nach Vorstimulation mit PGF_{2 α} werden kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurven durch Messung der Relaxation aufgenommen.

2.3.3.2 Meerschweinchenileum [93]

Aus dem proximalen Ileum werden ca. 3 cm lange Streifen präpariert, die in Krebs-Henseleit-Lösung mit einer Vorlast von 1 g aufgespannt werden. Das Bad enthält Atropin (c = 1 μ M), Ketanserin (c = 1 μ M) und Pylamin (c = 1 μ M) zur Blockade von acetylcholinabhängigen 5-HT₃-, 5-HT₄-, von 5-HT_{2A}- und H₁-Effekten. Die Konzentrations-Wirkungs-Kurven erfolgen durch Messung der Relaxation nach Substanz P-induzierter Kontraktion in nicht-kumulativer Weise.

2.3.3.3 Ferkelpulmonalarterie [94]

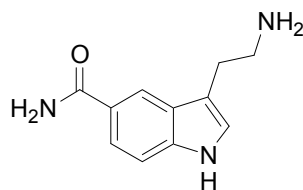
Aus frischen Lungen junger Schweine (Gewicht 20-45 kg) werden Zweige der Pulmonalarterie isoliert, von umliegendem Fett und Gewebe gesäubert, in 2-3 mm breite Ringe geschnitten und in Altura-Nährlösung zwischen zwei Haken aufgespannt. Zur Blockade von 5-HT_{2A}-Rezeptoren enthält das Medium 100 nM Ketanserin. Nach Vorkontraktion mit dem PGF_{2α}-Analogon U46619 werden durch Messung der Relaxation kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurven aufgenommen.

2.3.3.4 Messung der Aldosteronfreisetzung aus isolierten, perfundierten Nebennierenrinden [16,95,96]

Aus isolierten Nebennieren der Ratte werden die Rinden von der Medulla befreit, in Scheiben geschnitten und in Hanks' Puffer in Perfusionskammern eingebracht. Nach einer initialen fünfstündigen Stabilisierungsphase werden nach Zugabe der Testsubstanzen alle fünf Minuten Proben zur Bestimmung der Aldosteronkonzentration im effluenten Perfusat mittels Radioimmunassay entnommen.

2.4 Liganden

2.4.1 5-CT (5-Carboxamidotryptamin)



(II)

Abb. 2: 5-CT (II)

Die Leitverbindung 5-CT (II) besitzt verglichen mit Serotonin eine gewisse Präferenz für Serotoninrezeptoren der 5-HT₁-Familie, 5-HT_{2B}, 5-HT₅ und 5-HT₇.

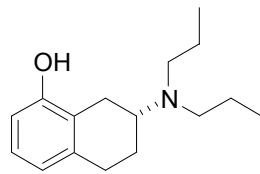
Tabelle 2: Übersicht über die Affinitäten von 5-CT an humanen Rezeptoren (Werte aus [97])

| Rezeptor | K_i (nM) ^a | Spezies | Selektivität ^b |
|--------------------|-------------------------|---------|---------------------------|
| 5-HT _{1A} | 0,1 | Mensch | 0,5 |
| 5-HT _{1B} | 0,3 | Mensch | 1,5 |
| 5-HT _{1D} | 0,3 | Mensch | 1,5 |
| 5-HT _{1E} | 910 | Mensch | 4550 |
| 5-HT _{1F} | 700 | Mensch | 3500 |
| 5-HT _{2A} | 316 | Mensch | 1580 |
| 5-HT _{2B} | 15 | Mensch | 75 |
| 5-HT _{2C} | 204 | Mensch | 1020 |
| 5-HT ₃ | 10000 | Ratte | 50000 |
| 5-HT ₄ | 12590 | Mensch | 62950 |
| 5-HT ₅ | 15,8 | Maus | 79 |
| 5-HT ₆ | 253 | Mensch | 1265 |
| 5-HT ₇ | 0,2 | Mensch | 1 |

^{a)} niedrigster gefundener Wert, ^{b)} Selektivität von 5-CT an 5-HT₇ gegen 5-HT_x: $K_i(5-HT_x)/K_i(5-HT_7)$

2.4.2 8-OH-DPAT (8-Hydroxy-di-n-propylaminotetralin)

8-OH-DPAT (**III**) wurde lange Zeit ebenfalls als 5-HT₁-selektive Substanz betrachtet, besitzt jedoch bemerkenswerte Affinität und agonistische Potenz an 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} und 5-HT₇-Rezeptoren. Die Substanz wird in vielen pharmakologischen und physiologischen Testreihen als Referenzsubstanz verwendet [97]. Die (*R*)-konfigurierte Form stellt das Eutomer dar.

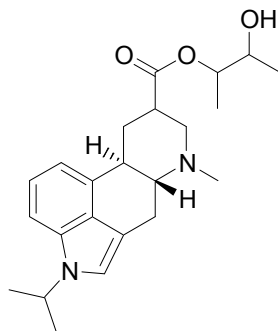


(III)

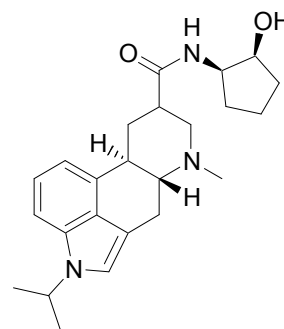
Abb. 3: (*R*)-8-OH-DPAT (**III**)

2.4.3 Ergoline [69]

Aus den Labors der Firma Lilly stammen einige potente Antagonisten aus der Ergolinreihe:



LY53857
(IV)



LY215840
(V)

Abb. 4: Ergolinderivate **IV** und **V**

An der isolierten Koronararterie des Hundes weist die Substanz LY53857 (**IV**) einen $pA_2 = 6,5$ auf, die Substanz LY215840 (**V**) einen $pA_2 = 8,3$. An klonierten 5-HT₇-Rezeptoren in transient transfizierten COS-7-Zellen gegen [³H]-5-HT zeigen die Substanzen Affinitäten von $K_i = 102$ nM (LY53857 (**IV**), $pK_i = 6,99$) und $K_i = 14,7$ nM (LY215840 (**V**), $pK_i = 7,83$). Zu Selektivitäten dieser Verbindungen wurden keine Angaben gemacht.

2.4.4 Selektive Liganden

2.4.4.1 Benzolsulfonamide [98-101]

Die ersten selektiven 5-HT₇-Rezeptorantagonisten wurden von der Firma SmithKline Beecham beschrieben.

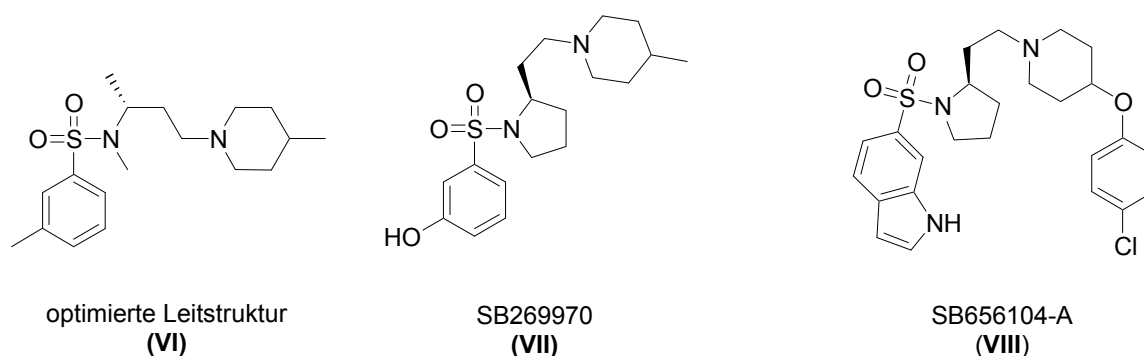


Abb. 5: Benzolsulfonamide VI bis VIII

High-throughput-Screening der firmeneigenen Substanzbibliothek lieferte als Leitstruktur gegen den klonierten humanen 5-HT₇-Rezeptor ein Sulfonamid mit moderater Affinität und Anzeichen von Selektivität gegen andere 5-HT-Rezeptoren. Die Optimierung der Struktur lieferte als erste 5-HT₇-selektive Verbindung das Sulfonamid (**VI**) mit einer Affinität von $pK_i = 7,5$ (klonierter humaner Rezeptor in HEK 293 Zellen gegen [³H]-5-CT) und Selektivitäten gegen Rezeptoren der 5-HT₁- und 5-HT₂-Familie, sowie gegen 5-HT₄ und 5-HT₆ vom Faktor > 100 (alles klonierte humane Rezeptoren in HEK 293 oder CHO gegen [³H]-5-HT oder selektiven Antagonisten).

Weitere Strukturoptimierung lieferte die Substanz SB269970 (**VII**) mit einer Affinität von $pK_i = 8,9$ und einer Selektivität gegen Rezeptoren der 5-HT₁- und 5-HT₂-Familie, sowie gegen 5-HT₄, 5-HT_{5A} und 5-HT₆ von mindestens 50. Diese Substanz eignet sich aufgrund der schnell biotransformierten Phenolstruktur nur schlecht für den Einsatz in Tierversuchen ($t_{1/2} < 0,5$ h). Bioisosterer Austausch der Phenol- gegen eine Indolpartialstruktur erhielt Affinität zu 5-HT₇, erhöhte jedoch unerwünschterweise die Affinität zu α_{1B} -Adrenozeptoren, so dass weitere Strukturoptimierung nötig wurde. Die Substanz SB656104-A (**VIII**) besitzt eine verlängerte Plasmahalbwertszeit in Meerschweinchen ($t_{1/2} = 2,0$ h) und vergleichbare Affinitäten von $pK_i = 8,62$ an 5-HT₇-Rezeptoren bei allerdings reduzierten Selektivitäten vom Faktor 10 bis > 1000 .

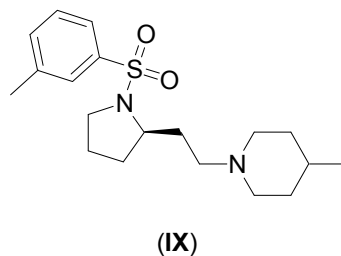
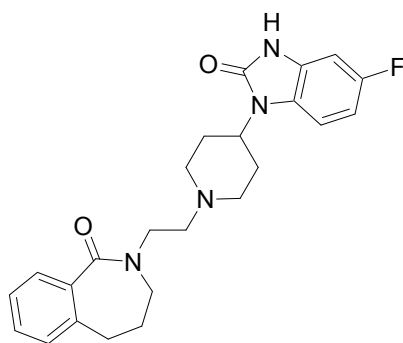


Abb. 6: SB258741 (**IX**)

Die Substanz SB258741 (**IX**) wurde in weitgehenden tierexperimentellen Studien auf potenzielle therapeutische Einsatzmöglichkeiten geprüft [60].

Eine strukturelle Neuentwicklung stellt die Verbindung SB691673 (**X**) dar [98], in der die Sulfonamidstruktur der Vorgängerverbindungen durch ein zyklisches Carbonsäureamid ersetzt wurde:

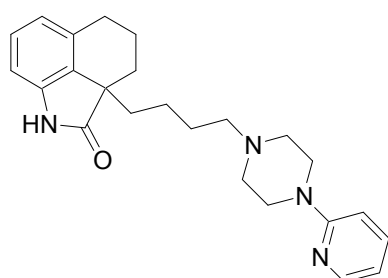


(X)

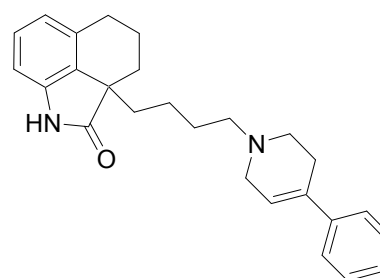
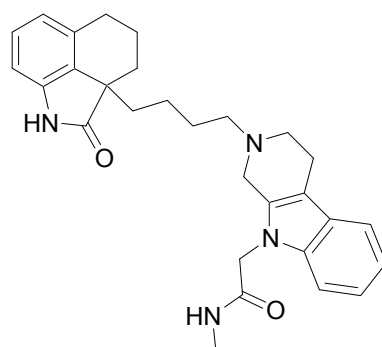
Abb. 7: SB691673 (X)

Die Verbindung zeigt hohe Affinität zu rekombinanten 5-HT₇-Rezeptoren ($pK_i = 8,65$) mit sehr guten Selektivitäten gegenüber 5-HT_{1A-F}, 5-HT_{2A-C}; 5-HT₆- und D₂₋₄-Rezeptoren von mindestens zwei Größenordnungen.

2.4.4.2 Tetrahydrobenzindole [102,103]



(XI)

DR 4004
(XII)

(XIII)

Abb. 8: Tetrahydrobenzindole XI bis XIII

Eine japanische Arbeitsgruppe beschrieb eine Reihe von Tetrahydrobenzindolen als selektive Antagonisten am 5-HT₇-Rezeptor. Die potenteste Verbindung dieser Klasse ist das 4-(2-Pyridyl)piperazinylderivat **XI**. Es zeigt an humanen rekombinanten Rezeptoren in COS-7-Zellen gegen [³H]-5-CT eine Bindungsaffinität von pK_i = 8,73 und eine Selektivität gegen 5-HT₂-Rezeptoren (Membranen im cerebralen Cortex von Ratten gegen [³H]-Ketanserin) von ca. 30. Die selektivste Verbindung dieser Reihe ist das 4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridylderivat DR4004 (**XII**) mit einer Selektivität gegen 5-HT₂-Rezeptoren von ca. 45 und einer Affinität am 5-HT₇-Rezeptor von pK_i = 8,67.

Die Tetrahydropyridylverbindung **XII** inhibiert in 5-HT₇-Rezeptor-exprimierenden COS-7-Zellen die durch Serotonin vermittelte cAMP-Kumulation zu >90 % bei 0,1 μM, ohne selbst die basale cAMP-Akkumulation zu verändern. Es handelt sich also um einen stillen Antagonisten.

Durch Rigidisierung des Phenyltetrahydropyridylelements in ein Tetrahydropyridindol (**XIII**) und Substitution des dortigen Stickstoffs mit einer hydrophilen Seitenkette wird die Affinität zu 5-HT₇ kaum beeinträchtigt (pK_i = 8,45), die Selektivität gegen 5-HT₂-Rezeptoren jedoch massiv erhöht (pK_i < 6, Selektivität > 280).

2.4.4.3 Phenylpiperazinylbutyloxindole [104]

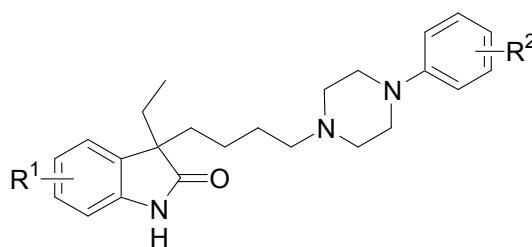


Abb. 9: Phenylpiperazinylbutyloxindole (**XIV**)

Inspiriert durch die Arbeiten von Kikuchi et al. entwickelten Balázs et al. strukturell sehr ähnliche Verbindungen (**XIV**) mit hoher Affinität an humanen 5-HT_{7(a)}-Rezeptoren gegen [³H]-LSD im subnanomolaren Bereich. Halogensubstitution im rechten und linken Aromaten liefern die potentesten Verbindungen mit ausreichender metabolischer Stabilität (R¹=H, R²=3-Cl: K_i = 0,41 nM; R¹ = 6-F, R² = 3-Cl: K_i = 0,79 nM).

Die Verbindungen zeigen mäßige bis hervorragende Selektivitäten gegen 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, α_1 , D₁ und D₂. Die Substanzen zeigen darüberhinaus Aktivität in anxiolytischen Tiermodellen („conflict drinking test“ in Ratten und „light-dark-test“ in Mäusen).

2.4.4.4 Naphtholactam- und Naphthosultamderivate [87,105]:

Ausgehend von beschriebenen Tetrahydrobenzindolen und Arylsulfonamiden wurde ein Pharmakophormodell zur Ermittlung der minimalen Strukturvoraussetzungen für 5-HT₇-Rezeptorbindung aufgestellt (s. Kap 2.5). Darauf aufbauend wurde eine Reihe von Naphtholactamen (**XV**) und Naphthosultamen mit mäßiger Affinität zu 5-HT₇-Rezeptoren synthetisiert.

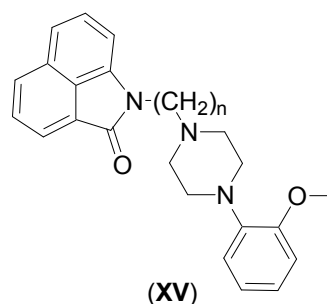


Abb. 10: Naphtholactam-Derivate (**XV**)

Die potentesten Verbindungen weisen pK_i-Werte von 7,0 (n = 5) bis 7,2 (n = 4) an nativen Rattenrezeptoren gegen [³H]-5-CT auf.

2.4.4.5 Aporphinderivate [106-108]

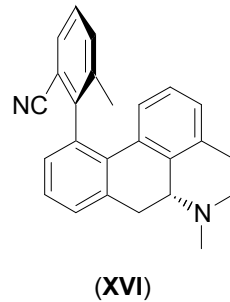


Abb. 11: Aporphinderivat **XVI**

Eine schwedische Arbeitsgruppe beschrieb Aporphinderivate als potente und selektive Antagonisten am humanen 5-HT₇-Rezeptor in CHO Zellen. Die Affinität der Substanz **XVI** zu 5-HT₇-Rezeptoren gegen [³H]-5-HT beträgt $K_i = 3,8$ nM und die Selektivitäten gegen 5-HT_{1A} (gegen [³H]-8-OH-DPAT) und D_{2A} (gegen [³H]-Racloprid) 40 ($K_i = 142$ nM) bzw. 130 ($K_i = 498$ nM).

2.4.4.6 Homopiperazinylethylindole [109]

In einem Radioligand-Bindungsexperiment an HEK293-Zellen, die den humanen 5-HT₇-Rezeptor exprimieren, zeigte die Verbindung **XVII** gegen [³H]-LSD bei einer Konzentration von 1 μM eine Bindungshemmung > 99 % und moderate Selektivitäten gegen 5-HT-, D- und M-Rezeptoren (Bindungshemmung bei 1 μM von 0 bis 35 %).

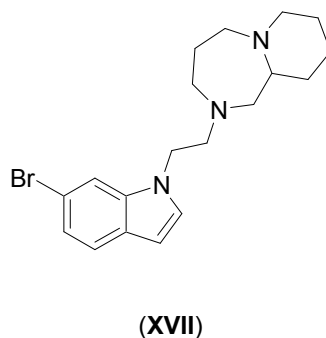


Abb. 12: Homopiperazinylethylindol **XVII**

2.4.4.7 1-Arylpiperazine [110-114]

In einer Serie aus 1-Arylpiperazinen zeigten die Substanzen **XVIII** und **XIX** gegen [³H]-LSD am 5-HT₇-Rezeptor der Ratte Affinitäten von $K_i = 24,5$ nM und $K_i = 8,2$ nM. Die Selektivität gegen 5-HT_{1A}-Rezeptoren in Rattenhippocampusmembranen war schlecht ($K_i = 2,4$ nM und $K_i = 3,6$ nM). Die Substanz **XIX** zeigte darüberhinaus Agonismus am Meerschweinchenileum (Substanz P-induzierte Kontraktion, $pEC_{50} = 5,44$, $E_{max.} = 100$ %), der durch SB269970 kompetitiv nach rechts verschoben wurde.

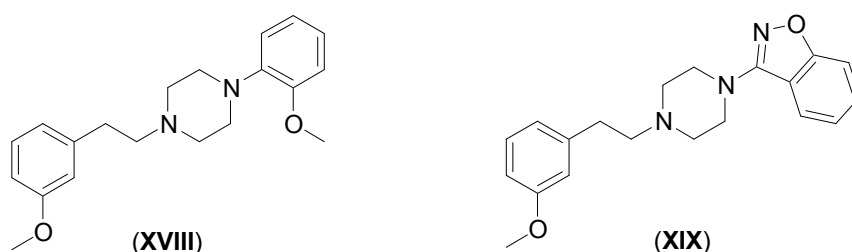


Abb. 13: 1-Arylpiperazine **XVIII** und **XIX**

Weitere Derivate mit verlängertem Abstand zwischen Piperazin- und Aromateneinheit (**XX** und **XXI**) zeigen in Radioligandbindungsstudien gegen [³H]-LSD an Rattenrezeptoren verbesserte Affinität ($K_i = 6,1$ nM bzw. $6,6$ nM), jedoch ist auch in dieser Reihe keine Selektivität gegenüber 5-HT_{1A}-Rezeptoren vorhanden ($K_i = 9$ nM bzw. $8,6$ nM).

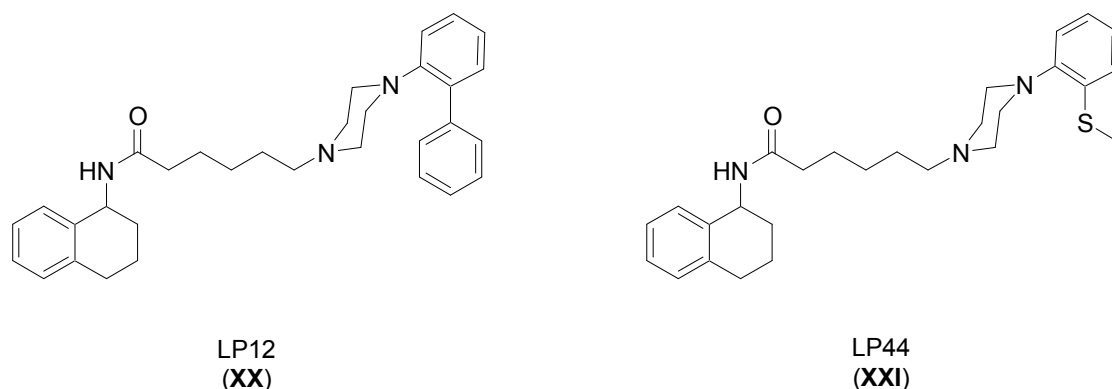


Abb. 14: Weiterentwickelte 1-Arylpiperazine LP12 (**XX**) und LP44 (**XXI**)

2.4.4.8 Amidinoharnstoffe [115]

Eine Reihe von Amidinoharnstoffverbindungen zeigt sehr gute Affinitäten mit vergleichbar hohen Selektivitäten gegenüber den strukturell sehr ähnlichen 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Die gezeigte Verbindung **XXII** fällt als potenteste Substanz mit $K_i = 7,4$ nM und 350- bzw. 16-facher Selektivität gegen 5-HT_{1A} und 5-HT_{2A} auf.

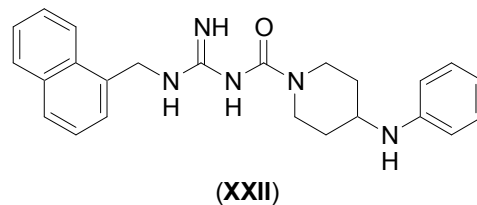


Abb. 15: Amidinoharnstoff **XXII**

2.4.4.9 2-Aminotetraline [116]

Die Reihe der Aminotetraline bringt einige potente und selektive Verbindungen hervor. An Ratten-5-HT₇-Rezeptoren in CHO- oder Sf9-Zellen gegen [³H]-5-HT zeigen die Verbindungen Affinitäten von $K_i = 2,55$ nM bzw. $K_i = 1,73$ nM bei Selektivitäten gegenüber 5-HT_{1A} um den Faktor 550 bzw. 7. Die Verbindung AS19 (**XXV**), obgleich nur dürftig charakterisiert, wird als potenter 5-HT₇-Rezeptoragonist im Handel verkauft [117].

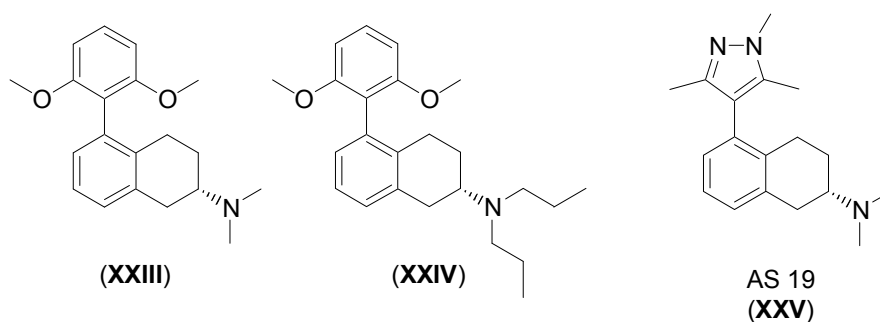
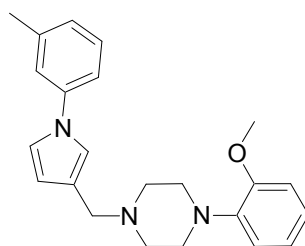


Abb. 16: 2-Aminotetraline **XXIII** bis **XXV**

2.4.4.10 Phenylpyrrole [118,119]

Die Verbindung **XXVI** aus der Reihe der Phenylpyrrole zeigt an humanen 5-HT₇-Rezeptoren in Sf9-Zellen gegen [³H]-LSD bei einer Konzentration von 1 μM 80 %ige Rezeptorhemmung, bei 10 nM 14 %ige Hemmung. Die Autoren beschreiben eine deutlich geringere Hemmung an 5-HT₆-Rezeptoren (9% bei 1 μM) und einen K_i-Wert an 5-HT_{1A}-Rezeptoren von 9,9 nM. Die Substanz darf also als unselektiv betrachtet werden.

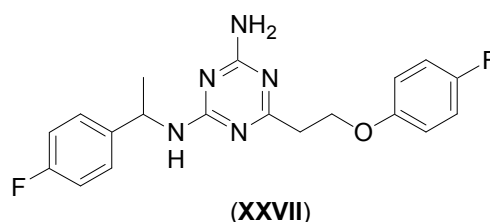


(XXVI)

Abb. 17: Phenylpyrrol (XXVI)

2.4.4.11 Aminotriazine [120]

Eine völlig andere Klasse potenter Antagonisten stellt die Gruppe der Aminotriazine dar. Die Verbindung **XXVII** zeigt eine Affinität zu 5-HT₇ von K_i = 2 nM, Selektivität gegenüber 5-HT₆, α₁ und 5-HT_{2C}, sowie gute orale Bioverfügbarkeit in der Ratte (F = 51 %).



(XXVII)

Abb. 18: Aminotriazin XXVII

2.4.4.12 Aminoalkylphenylsulfone [121]

Eine Arbeitsgruppe der Firma MSD veröffentlichte eine Serie von potenten und selektiven 5-HT₇-Rezeptorliganden. Die gezeigte Substanz **XXVIII** besitzt eine Affinität zu 5-HT₇ von $K_i = 15$ nM und Selektivitäten gegenüber anderen Rezeptoren vom Faktor > 450 (5-HT_{1A}), > 300 (5-HT_{1B}), > 60 (5-HT_{2A}), 100 (D₂), > 250 (α_1) und > 500 (hERG).

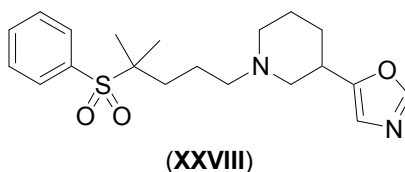


Abb. 19 Aminoalkylsulfon **XXVIII**

2.4.4.13 Thiazole und Thiopyridine [91]

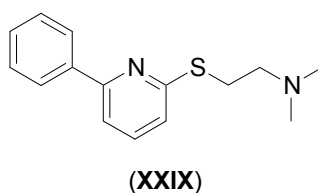


Abb. 20 Thiopyridin **XXIX**

In einer Reihe von Dimethylaminoethylmercaptobiarylen fiel die Verbindung **XXIX** mit einer Affinität von $K_i = 0,6$ nM zum humanen 5-HT₇-Rezeptor gegen [³H]-5-HT und Selektivitäten gegen h5-HT_{1A} (Faktor 27), h5-HT_{2A} (Faktor 530) und hD₂ (Faktor 750) auf. Diese Substanz wurde in einem funktionellen Assay (β -Lactamase Reporterassay) auf intrinsische Aktivität getestet. Sie zeigt partiellen Agonismus mit einem $EC_{50} = 4,2$ nM und einer intrinsischen Aktivität von 80 %.

2.4.4.14 Chinazoline [122]

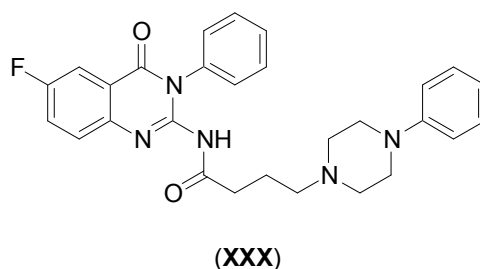


Abb. 21 Chinazolin XXX

Eine Reihe von Chinazolinderivaten mit Phenylpiperazinpartialstruktur zeigt in Radioligandbindungsexperimenten an humanen 5-HT₇-Rezeptoren in HEK293-Zellen gegen [³H]-LSD Affinitäten im nanomolaren Bereich. Die gezeigte Verbindung **XXX** hat mit $K_i = 12$ nM die größte Affinität und zeigt außerdem gute Selektivitäten gegen 5-HT_{1A} (Faktor 42), 5-HT_{2A} (>830), 5-HT_{2C} (Faktor 130) und D₂ (83). Die Verbindung zeigt darüberhinaus Effektivität im „forced swimming test“ bei Mäusen, einem Testmodell für antidepressive Potenz.

2.4.4.15 Zyklische Guanidine [123,124]

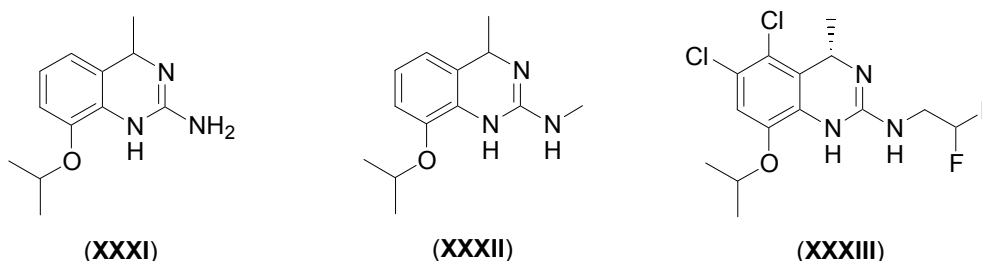


Abb. 22 Zyklische Guanidine XXXI bis XXXIII

Vertreter aus der Verbindungsklasse der cyclischen Guanidine zeigen hohe Affinitäten an humanen rekombinanten 5-HT₇-Rezeptoren ($K_i = 1$ nM, 2,4 nM und 7,7 nM), aber ebenfalls an humanen rekombinanten 5-HT_{5A}-Rezeptoren ($K_i = 10$ nM, 25,4 nM und 1,8 nM). Die Verbindung **XXXIII** besitzt darüber hinaus moderate Selektivität gegen 5-HT_{1A} (Faktor 10), 5-HT_{1D} (Faktor 30) und 5-HT_{2C} (Faktor 16). Ihr optischer Antipode weist eine um den Faktor 220 geringere Affinität zum h5-HT₇-Rezeptor auf. Die

Einführung der Difluorethylgruppe in der Seitenkette und der Halogenatome im Aromatenkern verändert die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Substanz und verbessert die Passage der Blut-Hirn-Schranke.

2.4.4.16 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline [125]

Ausgehend von der ersten Pharmakophorhypothese [87,105] für 5-HT₇-Rezeptorliganden wurden Liganden basierend auf 2-Methoxyphenylpiperazinen und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinen synthetisiert. Die Verbindungen zeigten im cAMP-Assay inversen Agonismus. Interessanterweise scheinen die 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin- (**XXXIV**) und die 2-Methoxyphenylpartialstruktur (**XXXV**) für die 5-HT₇-Rezeptoraffinität gleichwertig zu sein. K_i-Werte für die potentesten Tetrahydroisochinolinderivate (**XXXIV**) sind 11 nM (Ar = 4-Methylphenyl) und 19 nM (Ar = 1-Naphthyl), für das Phenylpiperazinderivat (**XXXV**) 19 nM (Ar = 4-Methylphenyl). Die intrinsischen invers-agonistischen Aktivitäten betragen für die drei Verbindungen nahezu 100 %, bezogen auf Methiotepin.

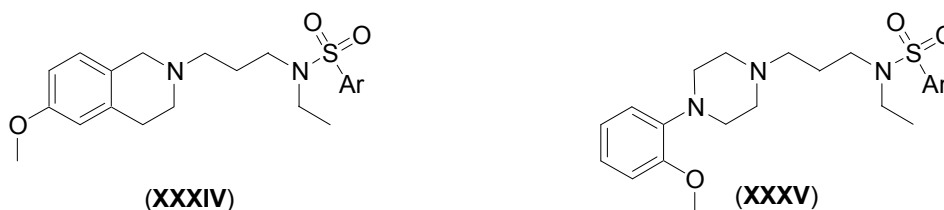
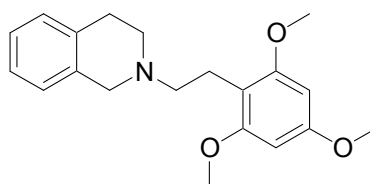


Abb. 23 Tetrahydroisochinoline **XXXIV** und **XXXV**

Unabhängig von den oben gezeigten Verbindungen führen auch die Tetrahydroisochinoline aus der Firma Hoffmann LaRoche zu potenten 5-HT₇-Rezeptorliganden mit beachtlicher Selektivität [126].

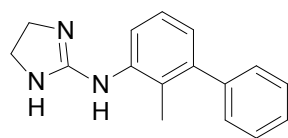


(XXXVI)

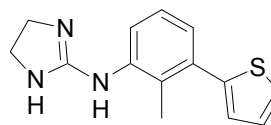
Abb. 24 Tetrahydroisochinolin **XXXVI**

Die aus dieser Reihe herausragende Verbindung **XXXVI** besitzt einen $pK_i = 8,70$ (5-HT₇) gegenüber $pK_i = 5,82$ (5-HT_{1D}), $pK_i = 5,87$ (5-HT_{2C}) und $pK_i = 5,02$ (5-HT₆).

2.4.4.17 Dihydroimidazolarylamine [127]



(XXXVII)



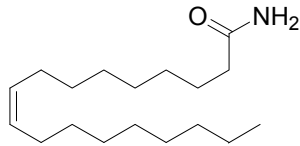
(XXXVIII)

Abb. 25 Dihydroimidazolarylamine **XXXVII** und **XXXVIII**

Substanzen aus der Reihe der *N*-(4,5-Dihydroimidazol-2-yl)-arylamine zeigen im Radioligandbindungsexperiment gegen [³H]-5-CT gute Affinitäten an 5-HT₇-Rezeptoren der Ratte ($pK_i = 7,79$ (**XXXVII**) und $pK_i = 7,78$ (**XXXVIII**)), allerdings auch an α_1 - ($pK_i = 6,68$ und $6,99$) und α_2 -Rezeptoren ($pK_i = 7,71$ und $8,21$). Die Autoren erwähnen für eine Substanz aus dieser Klasse vollen Agonismus in einem funktionellen Testmodell, ohne genaue Daten zu präsentieren, was aufgrund der weiterhin mangelnden Verfügbarkeit selektiver Agonisten am 5-HT₇-Rezeptor bedauerlich ist. Die Verbindung **XXXVII** zeigte in Ratten langandauernde Hypotension, welche der Clonidin-artigen Anilinoimidazolinstruktur zugesprochen wird, weshalb auf eine weitere Entwicklung verzichtet wurde.

2.4.5 Allosterische Modulation durch Oleamid

Eine völlig andere Wirkung auf 5-HT₇-Rezeptoren als die oben besprochenen Substanzen wurde an der endogen vorkommenden Substanz Oleamid (**XXXIX**) beobachtet [48-52].



(**XXXIX**)

Abb. 26 Oleamid (**XXXIX**)

Oleamid gehört zur biologisch aktiven Familie der Fettsäureamide und besitzt nach intraperitonealer Injektion schlafanstoßende und hypothermische Effekte, möglicherweise über Induktion von c-fos mRNA und Fos-Protein in definierten Hirnarealen. Neurone im Thalamus und Hypothalamus, die diese Induktion zeigen, exprimieren nach Oleamidgabe ebenfalls verstärkt 5-HT₇-Rezeptoren [52].

In Radioligandbindungsstudien an 5-HT₇-Rezeptoren in HeLa-Zellen konnte gezeigt werden, dass Oleamid den 5-HT₇-Rezeptor-vermittelten cAMP-Anstieg vermindert, nicht jedoch den cAMP-Anstieg durch Isoprenalin oder Forskolin [50].

In Sättigungsexperimenten verursacht Oleamid einen dreifachen Abfall der Bindungsaffinität von [³H]-5-HT ohne die Anzahl der Bindungsstellen zu verringern. Schildanalyse zeigt, dass die induzierte Verschiebung der [³H]-5-HT-Affinität ein Plateau erreicht, anders als ein kompetitiver Inhibitor. Somit ist die allosterische Natur dieser Interaktion plausibel [48].

2.4.6 Radioliganden

Für die Untersuchung der Funktion endogener 5-HT₇-Rezeptoren ist die Verwendung radioaktiver Liganden unerlässlich. Zu diesen Zwecken werden folgende Liganden verwendet:

| | | |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| [³ H]-5-CT | [³ H]-5-HT | [³ H]-8-OH-DPAT |
| [³ H]-LSD | [¹²⁵ I]-LSD | [³ H]-SB269970 |
| [³ H]-Mesulergin [38] | | |

2.5 Pharmakophormodelle

Für die rationale Entwicklung neuartiger Liganden kann die Nutzung von Pharmakophorhypothesen wertvolle Beiträge leisten. Derzeit existieren verschiedene Modelle aus vier Arbeitsgruppen für die Bindung von 5-HT₇-Rezeptorliganden an Meerschweinchenrezeptoren [128], für die Bindung von Antagonisten an humane 5-HT₇-Rezeptoren [87,105,129,130], sowie zu 5-HT₇-Rezeptoragonismus und inversem Agonismus [125,131]. Von gewissem Interesse für die vorliegende Arbeit sind die Arbeiten von Lopez-Rodriguez [87,105,129], Vermeulen [125,131] und Kolaczkowski [130], auf die daher kurz eingegangen werden soll.

Das erste Pharmakophormodell für 5-HT₇-Rezeptorantagonisten wurde kurz nach Veröffentlichung der ersten selektiven Liganden dieses Rezeptors beschrieben [87,105,129]. Ziel dieser Untersuchung war die Ermittlung der minimal erforderlichen Strukturelemente für 5-HT₇-Rezeptoragonismus. Als Trainingsset dienten Substanzen aus der Reihe der Tetrahydrobenzindole, Arylsulfonamide, Aporphine und einiger unselektiver Liganden, u. a. Ergoline. Ein Vergleich niedriger Energiezustände der Ligandkonformationen lieferte verschiedene Pharmakophorhypothesen. Die Hypothese, die von den meisten Strukturen unterstützt wird, enthält als essentielle Bestandteile einen aromatischen Ring, einen protonierten Stickstoff, einen Wasserstoffbrückenakzeptor und eine hydrophobe Region im Abstand von 4,9-5,9 Å vom basischen Zentrum entfernt.

Dieses Modell wurde benutzt, um ausgehend von der Pharmakophorhypothese neuartige Liganden zu postulieren (vgl. Kapitel 2.4.4.4). Letztendlich handelt es sich bei der computergestützten Entwicklung neuer Liganden jedoch um klassischen bioisosteren Austausch zweier funktioneller Gruppen.

Kolaczkowski et al. [130] kommen ausgehend von einem strukturell sehr diversen Trainingsset verschiedener oben beschriebenen Antagonisten durch Docking in ein Rhodopsin-basiertes 5-HT₇-Rezeptormodell zu einem sehr ähnlichen Pharmakophormodell. Es umfasst als essentielle Bestandteile für 5-HT₇-Antagonismus ein protoniertes basisches Zentrum, drei hydrophobe/aromatische Regionen und zwei Wasserstoffbrückenakzeptoren, die spezifische Interaktionspunkte mit dem 5-HT₇-Rezeptorprotein darstellen.

Die Arbeit von Vermeulen et al. zu Pharmakophorhypothesen von 5-HT₇-Rezeptoragonisten [131] benutzt eine Reihe strukturell diverser Liganden mit intrinsischer Aktivität am 5-HT₇-Rezeptor, bestehend aus Tryptaminen, Aminotetralinen, Ergolinen und den unter 2.4.4.7 beschriebenen Arylpiperazinen. Die Autoren berechnen eine CoMFA und postulieren folgende strukturelle Voraussetzungen für 5-HT₇-Rezeptoragonismus: Flaches aromatisches Ringsystem mit protoniertem Stickstoff in einem bestimmten Abstand vom aromatischen Zentrum. Außerdem erscheint eine Wasserstoffbrückenakzeptorfunktion in der Nähe des aromatischen Zentrums bedeutsam. Die hohe Affinität von 5-CT verglichen mit anderen Tryptaminderivaten wird durch die Möglichkeit der doppelten Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen der Carboxamidgruppe zu einer spezifischen Threonin-Hydroxyfunktion im Rezeptorprotein begründet.

Offen bleibt die Frage nach der Effizienz und dem Anwendungswert derartiger *in-silico*-Methoden gegenüber herkömmlichen *in-carbonico*-Methoden [132].

3 Aufgabenstellung

Agonisten und Antagonisten mit Selektivität für bestimmte Rezeptoren besitzen erhebliche Bedeutung als Werkzeuge für die experimentelle Physiologie und Pharmakologie. Während bereits seit einigen Jahren sehr potente und selektive Antagonisten für den 5-HT₇-Rezeptor bekannt sind, fehlen weiterhin 5-HT₇-selektive Agonisten. Die Substanz 5-Carboxamidotryptamin (5-CT) wurde lange Zeit als 5-HT₁-selektive Substanz betrachtet, bis weitere 5-HT-Rezeptoren entdeckt wurden, für die 5-CT ebenfalls beachtliche Affinität und intrinsische Aktivität besitzt (5-HT₅, 5-HT₇). Mit der Entwicklung selektiver 5-HT₇-Agonisten und ihrer experimentellen Verwendung könnten sich einige Effekte, die bisher mit Rezeptoren der 5-HT₁-Familie verbunden wurden, durch andere 5-HT-Rezeptoren verursacht zeigen.

Die Substanz 5-CT wurde als bisher potenteste agonistische Substanz an 5-HT₇-Rezeptoren mit gewisser Präferenz oder Selektivität beschrieben. Sie scheint daher geeignet als Leitsubstanz für die systematische Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen als wichtiger Schritt für die Entwicklung 5-HT₇-selektiver Substanzen. Durch die systematische Veränderung verschiedener Molekülpositionen sollten folgende Fragen bearbeitet werden:

- Welche Molekülteile sind für Affinität am 5-HT₇-Rezeptor verantwortlich?
- Welche Molekülteile sind für intrinsische Aktivität verantwortlich?
- Welche Molekülteile sind für Selektivität gegen andere 5-HT-Rezeptoren verantwortlich?

Folgende Veränderungen in der 5-CT-Struktur wurden als strategisch wertvolle Information postuliert:

Die Substitution des basischen Stickstoffs sollte Informationen über die Größe und Beschaffenheit der Bindungstasche für 5-CT im 5-HT₇-Rezeptor liefern. Dazu wurden aliphatische und zyklische Substituenten verschiedener Größe eingeführt, sowie Substituenten mit weiteren Interaktionsmöglichkeiten zum Rezeptorprotein, z. B. durch

Wasserstoffbrückenbindungen zu Heteroatomen oder durch elektrostatische Wechselwirkungen mit Aromaten.

Durch Veränderung der Carbonsäureamidfunktion in der 5-Position des Indolkerns sollten Rückschlüsse auf die Art der Interaktion des Moleküls mit dem Rezeptorprotein in diesem Bereich gewonnen werden. Außerdem besteht hier die Möglichkeit der Affinitäts- und Selektivitätsverbesserung durch Vergrößerung dieser Funktion und durch eine bessere Ausnutzung der Interaktionen zum Rezeptorprotein.

Die Seitenkette des Tryptamins bietet sich für Modifikationen an. Erstens sollte durch Rigidisierung Aufschluss über aktive Konformationen gewonnen werden. Zweitens bietet sich durch die Rigidisierung die Möglichkeit zum Selektivitätsgewinn, da verschiedene Rezeptoren den Liganden wahrscheinlich nicht in derselben Konformation binden, sofern die Unterschiede in der räumlichen Struktur der Bindungstasche ausreichend groß sind. Drittens kann sogar ein Affinitätsgewinn durch Rigidisierung und damit einhergehender reduzierter konformativer Freiheit erzielt werden.

Durch Substitutionen im aromatischen Teil lassen sich ebenfalls Unterschiede der 5-HT-Rezeptorstrukturen ausnutzen. Dies könnte in einer Erhöhung der Affinität und der Selektivität resultieren und stellt daher eine interessante Modifikationsmöglichkeit dar.

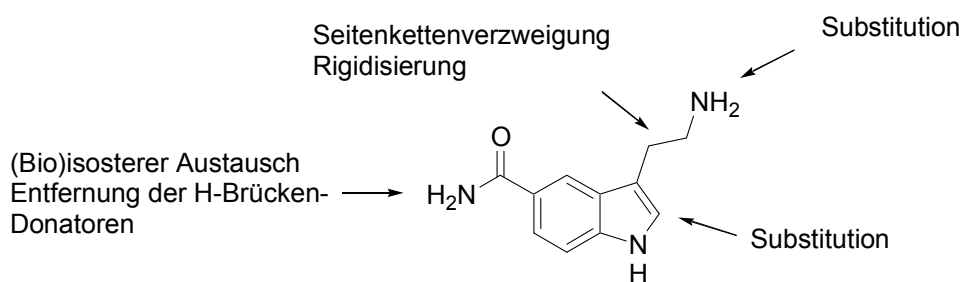


Abb. 27 Übersicht über die geplanten Modifikationen der Leitstruktur 5-CT

Die Auswahl der synthetisierten Substanzen erfolgte primär nach oben aufgeführten Gesichtspunkten, erst an zweiter Stelle nach synthetischer Bequemlichkeit. Der wissenschaftlichen Aussagekraft aufgrund einer großen molekularen Diversität der Endverbindungen wurde größere Bedeutung zugemessen als der Vollständigkeit

homologer Reihen. So wurde auch zur Synthese einzelner Substanzen bisweilen der Mehraufwand einer komplett neuen Syntheseroute in Kauf genommen.

Für die Entwicklung selektiver Liganden als pharmakologische Werkzeuge, wie es eine Zielsetzung dieser Arbeit ist, ist es von großem Interesse, die Aktivität in einem physiologisch möglichst intakten Gewebe zu beobachten, was durch die Verwendung organpharmakologischer Testmodelle möglich wird. Die Verwendung organpharmakologischer Modelle zeichnet sich darüberhinaus durch vergleichsweise geringen apparativen und technologischen Aufwand aus. In der vorliegenden Arbeit wurde aus diesen Überlegungen heraus zur pharmakologischen Charakterisierung der Substanzen das Modell der isolierten Pulmonalarterie junger Schweine von Jähnichen et al. [94] benutzt.

4 Chemischer Teil

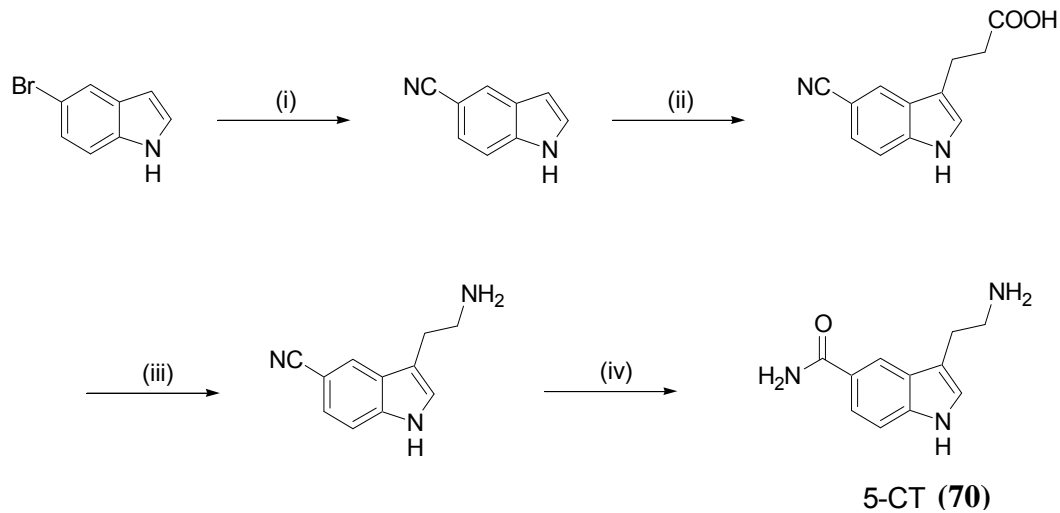
Gemäß der dieser Arbeit zugrunde liegenden Aufgabenstellung sollte zunächst eine Syntheseroute gefunden werden, die folgende Ansprüche erfüllt:

- Variationsmöglichkeiten in den zentralen Bereichen
 - basische Funktion,
 - Seitenkette,
 - Position 5 des Indolnukleus.
- Gute Gesamtausbeuten
- Angenehme Handhabung der Intermediate (gute Löslichkeit in einer Vielzahl organischer Lösemittel, chromatographisches Verhalten, Stabilität gegenüber Laborbedingungen)

4.1 Synthese der Leitverbindung 5-CT

4.1.1 Literatursynthesen

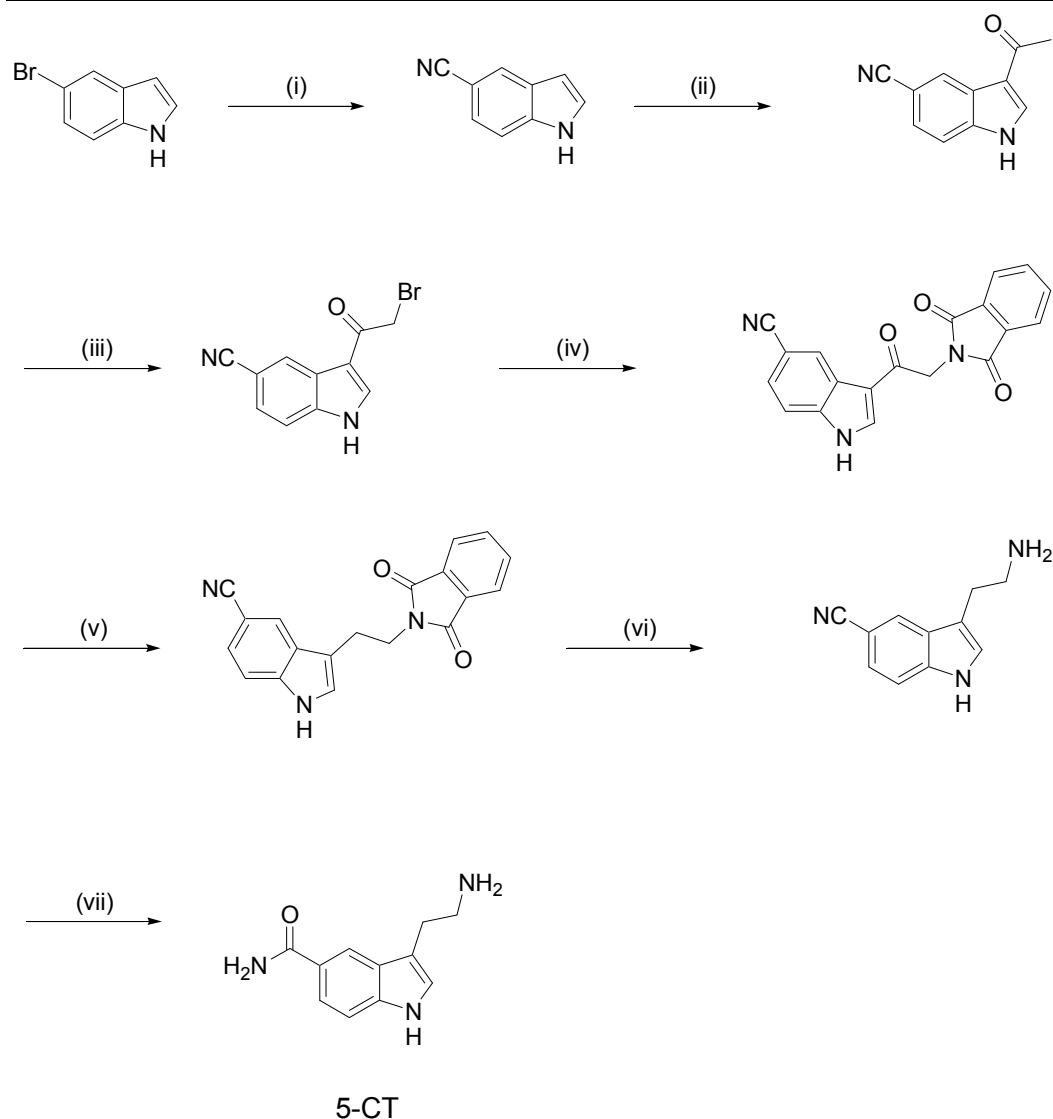
Zur Synthese der Leitverbindung 5-CT existiert eine Literaturvorschrift [133]. Ausgehend von kommerziell erhältlichem 5-Bromindol wird zunächst über eine *Rosenmund-von-Braun*-Reaktion 5-Cyanoindol hergestellt. Anschließend erfolgt unter Ausnutzung der Enaminstruktur im Indolfünfring eine *Michael*-Addition mit Acrylsäure zur entsprechenden Indol-3-propionsäure, welche mittels Diphenylazidophosphat in 5-Cyanotryptamin umgewandelt wird. Die Cyanofunktion wird mit Hilfe von alkalischer Wasserstoffperoxidlösung partiell zum Carbonsäureamid hydrolysiert (Abb. C1).



(i) CuCN, N-Methylpyrrolidin-2-on; (ii) Acrylsäure, AcOH, Ac₂O; (iii) Diphenylazidophosphat, Et₃N, *t*BuOH;
(iv) H₂O₂, NaOH, MeOH, THF

Abb. 28 Synthese von 5-CT nach [133]

Eine alternative in derselben Publikation beschriebene Syntheseroute startet ebenfalls beim 5-Cyanoindol, welches nach *Friedel-Crafts* mit Acetylchlorid unter Einwirkung von SnCl₄ acetyliert wird. Das erhaltene 3-Acetyl-5-cyanoindol wird in α -Position der Carbonylgruppe bromiert, das Halogen anschließend gegen Phthalimid substituiert. Chemoselektive Reduktion der Ketofunktion mit NaBH₄ liefert das Phthalimid-geschützte 5-Cyanotryptamin, welches nach Entfernen der Schutzgruppe zum 5-CT umgesetzt wird (Abb. 28).



(i) CuCN, N-Methylpyrrolidin-2-on; (ii) AcOCl, SnCl₄, Benzol; (iii) Br₂, DMF, MeOH; (iv) K-Phthalimid, DMF; (v) NaBH₄, Diglyme, 2-PrOH; (vi) H₂N-NH₂, H₂O, EtOH, (vii) NaOH, H₂O₂

Abb. 29 Alternative Synthese von 5-CT

Beide Syntheserouten stellen zwar einen Zugang zur Leitverbindung 5-CT dar, haben jedoch zu erhebliche Mängel, um als Grundlage dieser Arbeit zu dienen: So lassen beide Synthesen kaum Variationsspielraum in den als zentral angesehenen Molekülteilen basische Funktion, Seitenkette und Position 5 des Indolkerns zu. Außerdem sind die beschriebenen Gesamtausbeuten von ca. 7 % der Theorie in der ersten, bzw. 1 % in der zweiten Route zu ineffizient.

Somit erschien die Suche nach einer Syntheseroute, die größeren Spielraum in den genannten Teilen zulässt, erstrebenswert und von zentraler Bedeutung für das Gelingen der Arbeit.

4.1.2 Diskussion alternativer Synthesestrategien

4.1.2.1 Fischer-Indol-Synthese [134-136]

Die *Fischer-Indol-Synthese* bietet prinzipiell einen breiten Zugang zu verschiedenen Indolderivaten und somit auch zu Tryptaminen. Ausgehend von passend substituierten Phenylhydrazinen wird mit geeigneten Aldehyden oder Ketonen zunächst ein Phenylhydrazon gebildet, welches anschließend säurekatalysiert zu den entsprechend substituierten Indol- bzw. Tryptaminderivaten umgelagert wird (Abb. 30).

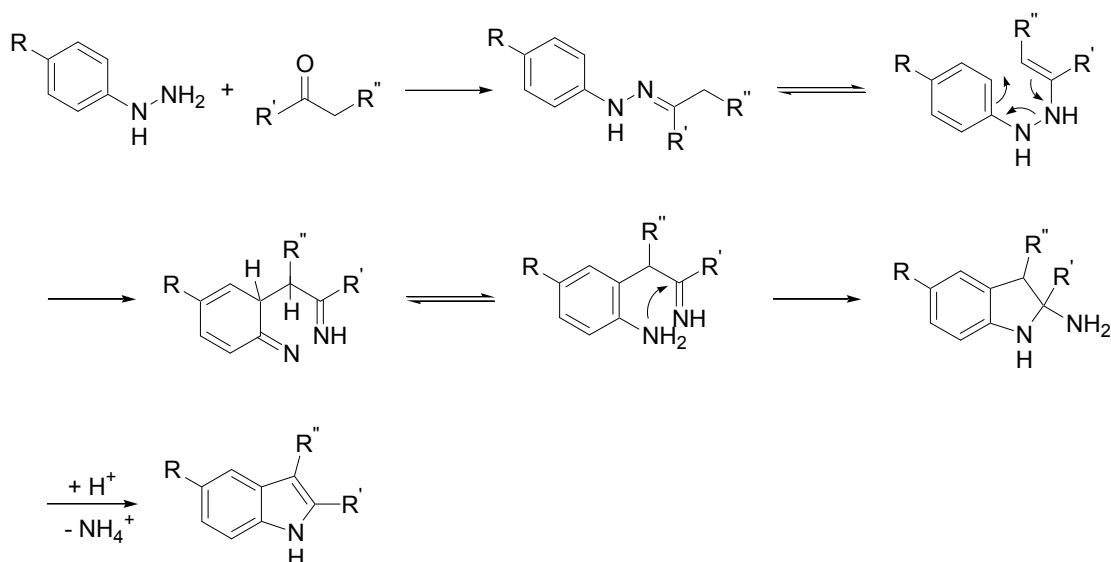


Abb. 30 Mechanismus der Fischer-Indol-Synthese nach [135,136]

Substituierte Phenylhydrazine lassen sich leicht aus preiswerten käuflichen Anilinderivaten durch Diazotierung mit Natriumnitrit in konzentrierter Salzsäure und anschließende Reduktion mit Zinn(II)chlorid erhalten [137]. Der wesentliche Vorteil dieser Syntheseroute liegt in der prinzipiell außerordentlich großen Variabilität und niedrigen Stufenanzahl. Mit Hilfe geeignet substituierter Aldehyde oder Ketone sollten sich eine große Anzahl der gewünschten Tryptaminderivate herstellen lassen. Dieser

theoretischen Betrachtung stehen beachtliche praktische Schwierigkeiten gegenüber: Die Umlagerung des Phenylhydrazons zum substituierten Indol, also der Schlüsselschritt dieser Syntheseroute, verläuft unter sehr uneinheitlichen Bedingungen in schwankender Effektivität. Hinweise aus der Literatur [134-136] sowie eigene Versuche legten einen aufwendigen synthetischen Vorversuchsprozess nahe. Es zeichnete sich ab, dass für jedes Derivat eine Vielzahl verschiedener Reaktionsbedingungen ausgetestet werden müsste.

Aus 4-Hydrazinobenzamid (**1**) und Phthalimid-substituiertem Butyraldehyddiethylacetal konnte durch Erhitzen in 5 %iger ethanolischer Salzsäure das Phthalimid-geschützte 5-CT (**135**) als mögliche Vorstufe der Leitverbindung 5-CT erhalten werden (Abb. 31).

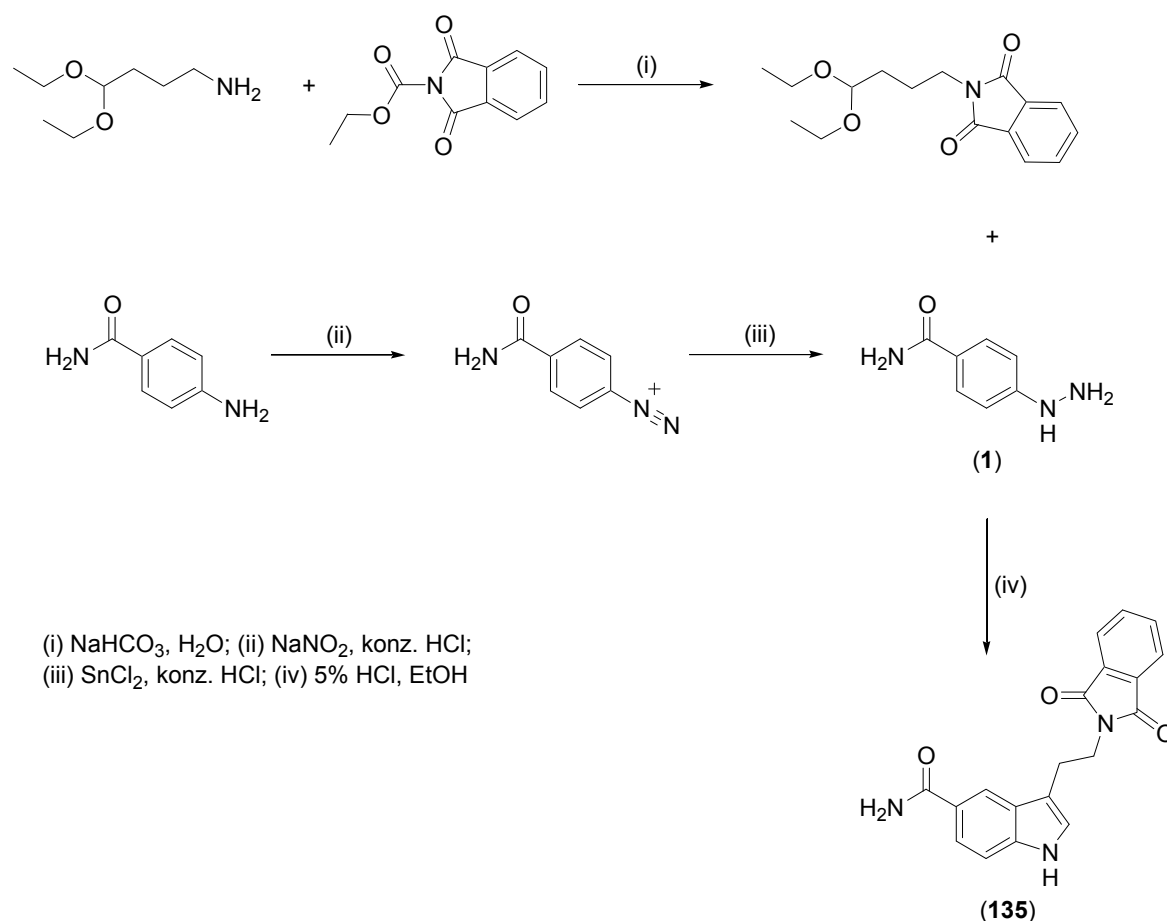


Abb. 31 Darstellung von Phthalimid-geschütztem-5-CT (**135**) als potenzielle 5-CT-Vorstufe

Die Reaktion verlief jedoch in sehr geringer Ausbeute (< 5 % d. Th.). Außerdem ist eine recht komplizierte Weiterverarbeitung dieser Verbindung zu erwarten, da die Phthalimidgruppe nicht ohne weiteres selektiv gegenüber der Carbonsäureamidfunktion in Position 5 gespalten werden kann. Daher kommt dieser Reaktionsfolge lediglich der Charakter eines „proof of principle“ zu. Es wurde von einem grundlegenden Gebrauch dieser Syntheseroute Abstand genommen.

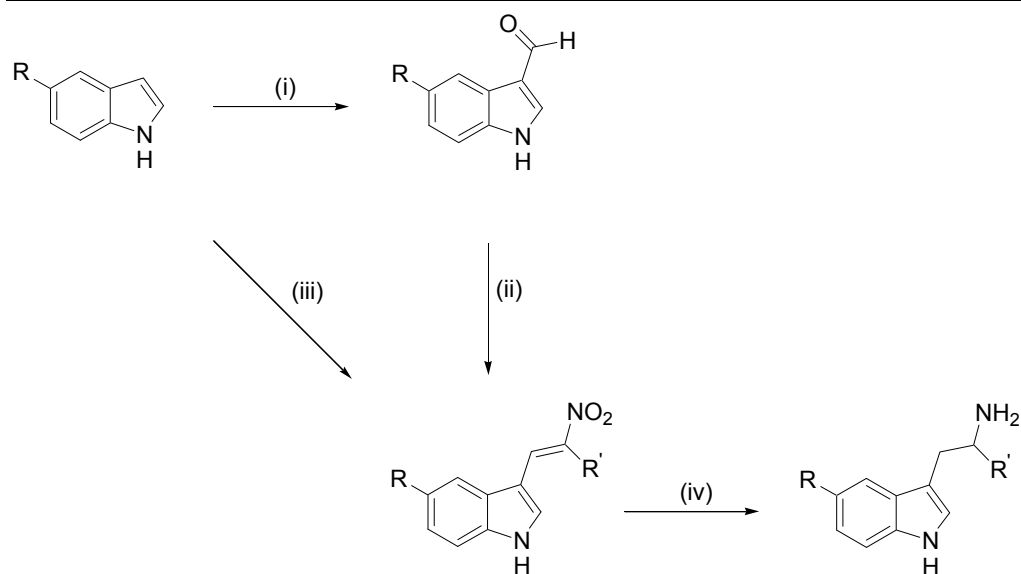
Lediglich die Derivate 2-Methyl- und 2-Phenyl-5-CT (**106**) und (**107**) konnten durch eine elegante Anwendung der *Fischer*-Synthese erhalten werden. Die Synthese dieser Verbindungen wird in einem späteren Kapitel besprochen (Kap.4.6.1).

4.1.2.2 Klassische Tryptaminsynthesen

Klassische Tryptaminsynthesen gehen von einem passend substituierten Indolnukleus aus, in den nachfolgend die Seitenkette eingebaut wird. Diese Strategie wurde bereits in zahlreichen Studien zu Serotoninderivaten erfolgreich angewandt. Die Einführung der Seitenkette erfolgt typischerweise auf folgende Art:

4.1.2.2.1 Tryptaminsynthese über Nitrovinylindole [138]

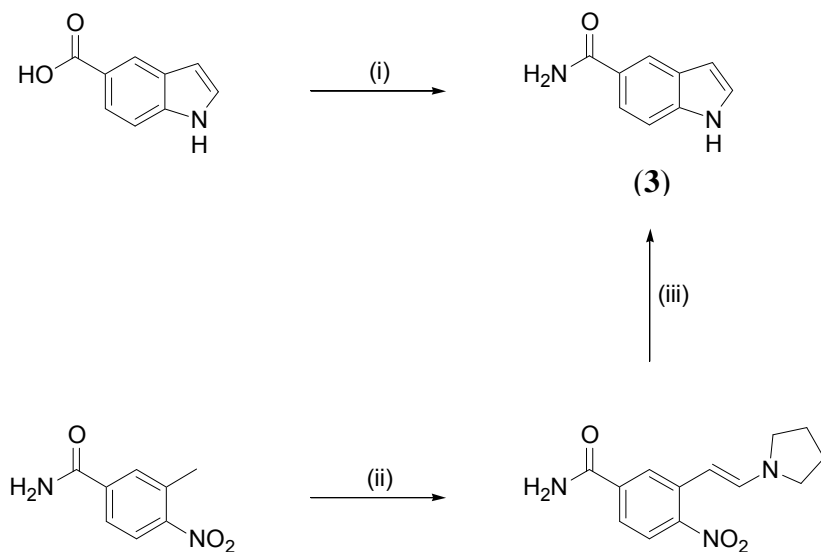
Vilsmeier-Haack-Formylierung [139] und nachfolgende *Henry*-Reaktion [140] mit Nitroalkanen liefert Nitrovinylindole, die mit Lithiumaluminiumhydrid zu den entsprechenden Tryptaminen reduziert werden können [141]. Der Vorteil dieser Methode besteht in der Möglichkeit, auf einfache Weise einen α -Alkylsubstituenten in das Tryptaminmolekül einzufügen. Ein entsprechendes Nitrovinylindol kann auch durch eine *Michael*-analoge Reaktion des substituierten Indols mit Dimethylaminonitroethen in Trifluoressigsäure/Methylenchlorid erhalten werden [142-144]. Auf diese Weise kann jedoch kein Intermediat hergestellt werden, welches nach Reduktion eine α -Alkylsubstitution in der Tryptaminseitenkette enthält (Abb. 32).



(i) POCl_3 , DMF; (ii) $\text{R}'\text{-NO}_2$; (iii) $\text{Me}_2\text{N-CH=CH-NO}_2$, CH_2Cl_2 , TFA; (iv) LiAlH_4 , THF

Abb. 32 Tryptaminsynthese via Nitrovinylindole [138,142]

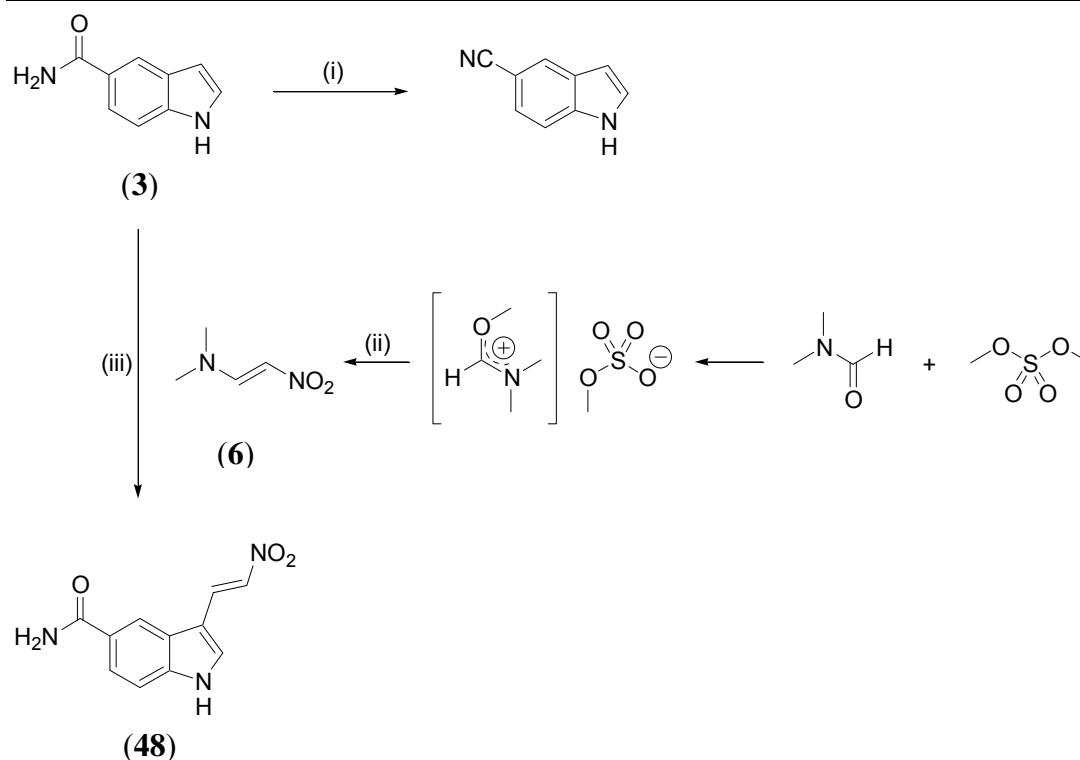
Für die Synthese der Leitverbindung 5-CT wurde Indol-5-carbonsäureamid (**3**) benötigt, welches entweder aus Indol-5-carbonsäure durch Umsetzung mit Ammoniak nach erfolgter Aktivierung der Carbonsäure mit CDI (Carbonyldiimidazol) [145], bzw. DCC (Dicyclohexylcarbodiimid) und 1-Hydroxybenzotriazol [146,147] oder durch *Leimgruber-Batcho*-Synthese aus 3-Methyl-4-nitrobenzolcarbonsäureamid mit DMFDMA (Dimethylformamiddimethylacetal) in DMF und anschließende Reduktion mit Ammoniumformiat unter Palladiumkatalyse in THF/MeOH erhalten wird (Abb. 33) [148].



(i) CDI, DMF, NH_3 (aq), bzw. DCC, 1-Hydroxybenzotriazol, DMF, NH_3 (aq); (ii) DMFDMA, DMF, Pyrrolidin;
(iii) NH_4HCOO , MeOH, Pd-C

Abb. 33 Synthese von Indol-5-carboxamid (3) [148]

Die nachfolgende Formylierung nach *Vilsmeier-Haack* mit POCl_3 in DMF ergab durch Dehydratisierung 5-Cyanoindol. Zur Erlangung der gewünschten Nitrovinylverbindung wurde also Indol-5-carbonsäureamid (3) mit Dimethylaminonitroethen (6) in Methylenechlorid/Trifluoressigsäure behandelt. Dimethylaminonitroethen wird nach der Methode von *Severin* und *Büchi* aus Dimethylformamid, Dimethylsulfat und Nitromethan unter basischen Bedingungen hergestellt und muss frisch verwendet werden (Abb. 34) [149,150].

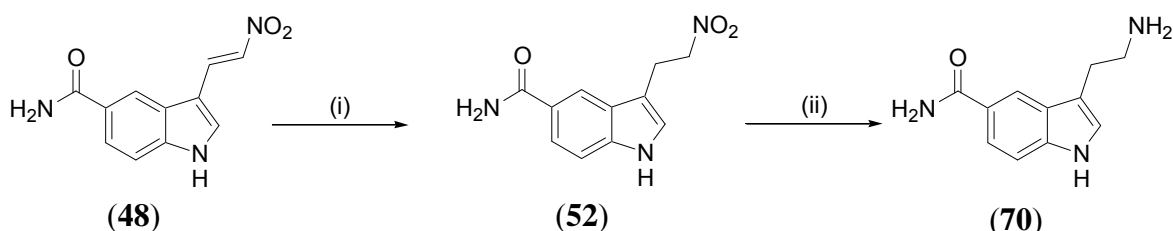


(i) POCl_3 , DMF; (ii) Na, EtOH, MeNO_2 ; (iii) TFA, CHCl_2

Abb. 34 Synthese von Nitrovinylindol-5-carboxamid (48) [142]

Die erhaltene Verbindung 3-Nitrovinylindol-5-carbonsäureamid (48) zeichnet sich gegenüber dem klassischerweise zur Reduktion verwendeten Lithiumaluminiumhydrid als besonders sensibel aus, da die Carbonsäureamidfunktion ebenfalls reduktionsempfindlich ist. Es wurde also nach Möglichkeiten der chemoselektiven Reduktion zunächst der Vinylgruppe und nachfolgend der Nitrofunktion gesucht. Die Verwendung von Natriumborhydrid erschien für diesen Zweck praktikabel, wobei der Wahl des Lösemittels eine entscheidende Bedeutung zukommt [151]: Wie die meisten Nitrovinylindole besitzt auch dieses Derivat in den meisten Lösemitteln nur eine sehr begrenzte Löslichkeit. Die Reduktionskraft dieses komplexen Hydrids hängt aber maßgeblich vom Lösemittel ab. Protische Lösemittel wie etwa aliphatische Alkohole steigern die Reduktionskraft, so dass sorgfältig darauf geachtet werden muss, dass die Chemoselektivität erhalten bleibt. Das in einem analogen Fall [151] verwendete Lösemittelgemisch iPrOH/CHCl_3 konnte in einer praktikablen Ansatzgröße (≤ 1 Liter für 10 mmol) keine ausreichende Lösung ergeben. Schließlich ließ sich in einer Mischung

aus Methanol und Dimethylformamid (1:1) ein Kompromiss zwischen Löslichkeit und chemischer Reaktivität finden [152]. Die anschließende Reduktion des Nitroethylderivats (**52**) gelang problemlos mit Ammoniumformiat in Methanol/THF unter Palladiumkatalyse und führte zur Leitverbindung 5-CT [153] (Abb. 35).



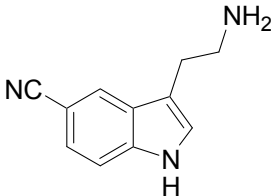
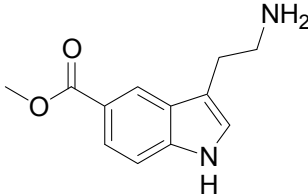
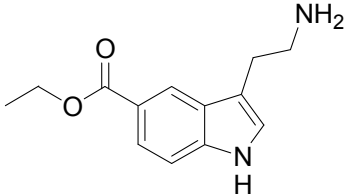
(i) NaBH₄, DMF, MeOH; (ii) NH₄HCOO, Pd-C, MeOH bzw. H₂ (8 bar), Pd-C, MeOH

Abb. 35 Chemoselektive Reduktionen von Nitrovinylindol-5-carboxamid zu 5-CT (**70**)

Die auf diesem Wege erfolgte Synthese von 5-CT lieferte eine Gesamtausbeute von ca. 5%. Diese Route führt zwar zur Leitverbindung 5-CT, jedoch lässt sie keine Variation im basischen Molekülteil oder in der Seitenkette zu. Lediglich in der 5-Position modifizierte Derivate ließen sich auf diese Weise herstellen, wobei die modifizierte Gruppe bereits in einer frühen Synthesephase eingeführt werden müsste, was eine hohe Gesamtstufenanzahl erforderlich machte. Abschließend stellt die geringe Gesamtausbeute dieser Route natürlich ein großes Manko dar, so dass nach weiteren Synthesemöglichkeiten gesucht wurde.

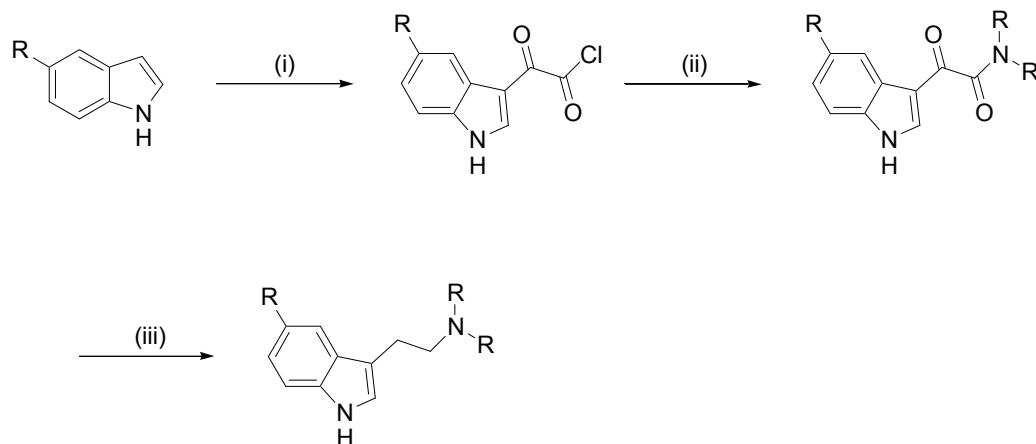
Allerdings wurden über diese Syntheseroute die Methyl- und Ethylester der Tryptamin-5-carbonsäure (**111** und **112**) aus den entsprechenden Edukten Indol-5-carbonsäuremethylester (**5**) und Indol-5-carbonsäureethylester, sowie 5-Cyanotryptamin (**113**) aus Indol-5-carbonitril (**4**) hergestellt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Übersicht über die durch chemoselektive Reduktion erhaltenen Endverbindungen

| Verbindung | Struktur |
|------------|---|
| 113 |  |
| 111 |  |
| 112 |  |

4.1.2.2.2 Tryptaminsynthese über Oxalsäurederivate [154,155]

Alternativ kann ein geeignet substituiertes Indolderivat mit Oxalylchlorid und einem primären oder sekundären Amin versetzt werden, wobei entsprechende Indolyglyoxalsäureamide erhalten werden, die durch einfache Reduktion in die entsprechenden Tryptamine überführt werden können (Abb. 36). Diese Syntheseroute gewährt einen einfachen Zugang zu im basischen Molekülteil modifizierten Tryptaminen. Ausgehend von Indol-5-carbonsäureamid (**3**) lässt sich auf diesem Weg jedoch kein gewünschtes Tryptamin herstellen, da eine chemoselektive Reduktion der Glyoxalsäureamidfunktion neben dem Carbonsäureamid in Position 5 nicht möglich ist.



(i) $(\text{COCl})_2$, Et_2O ; (ii) R_2NH , Et_2O ; (iii) LiAlH_4 , THF

Abb. 36 Tryptaminsynthese über die Oxalylchloridroute

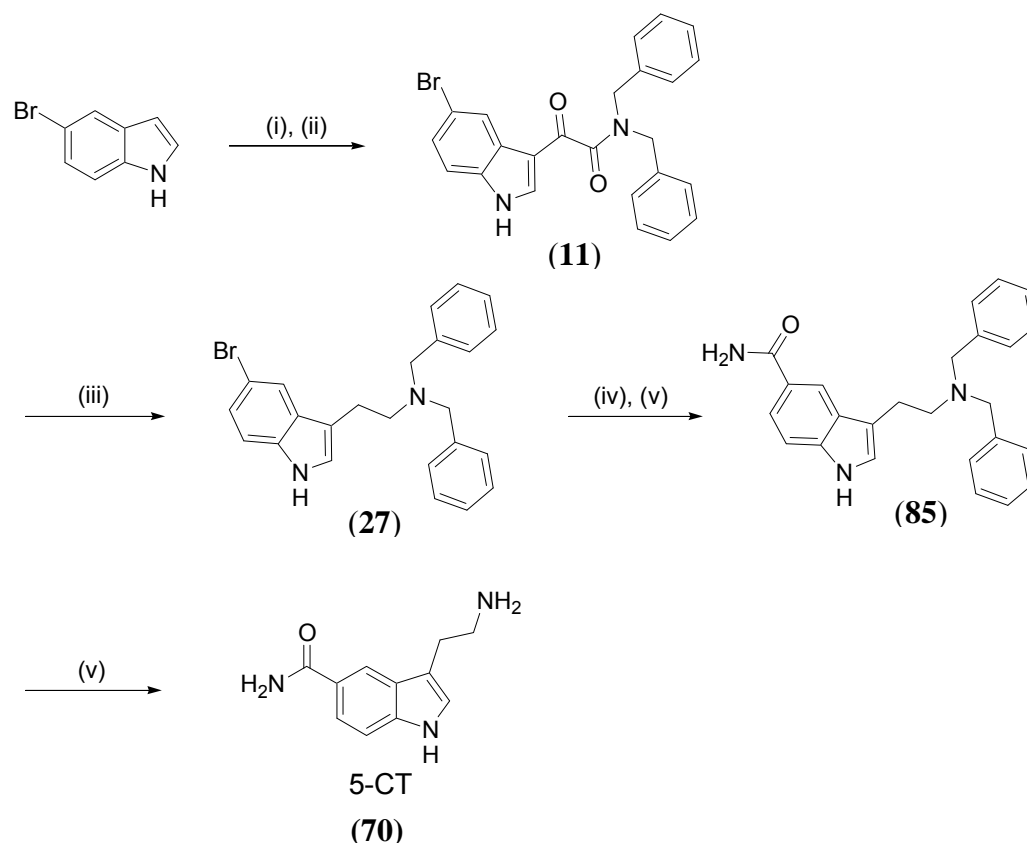
Dieser Weg bietet jedoch die Möglichkeit zu Vorstufen, bei denen die Carbonsäureamidfunktion erst in einem späteren Syntheseschritt eingeführt wird (s. folgendes Kapitel).

4.1.3 Entwicklung einer praktikablen Syntheseroute zu einer Vielzahl strukturell variiertes Tryptaminderivate [156-158]

Die Einführung der 5-Funktion zu einem späteren Synthesezeitpunkt gelingt durch Lithiierung einer 5-Halogenindolverbindung und anschließende Umsetzung mit elektrophilen Reagenzien. Hinsichtlich Lithiierungsgrad, chemischer Praktikabilität und kommerzieller Verfügbarkeit erwies sich die 5-Bromverbindung als besonders attraktiv. Ausgehend vom relativ preisgünstigen 5-Bromindol lässt sich mit Hilfe der oben beschriebenen Methoden eine Vielzahl verschiedener 5-Bromtryptaminderivate mit den Variationen in der basischen Funktion und der Seitenkette herstellen, welche durch Lithiierung mit $t\text{BuLi}$ und anschließender Umsetzung mit verschiedenen Elektrophilen eine breite Palette an Derivaten liefert.

So gelingt die Synthese von 5-CT ausgehend von 5-Bromindol nach Umsetzung mit Oxalylchlorid und Dibenzylamin und anschließender Reduktion zum *N,N*-Dibenzyl-5-bromtryptamin (**27**). Austausch des Halogens durch Lithiierung und Umsetzung mit Trimethylsilylisocyanat liefert das Dibenzyl-geschützte 5-CT (**85**). Die Abspaltung der

Benzylreste erfolgt durch Hydrierung in Methanol unter 8 bar Wasserstoffdruck und Palladiumkatalyse. 5-CT wird in einer Gesamtausbeute von ca. 30% der Theorie erhalten (Abb. 37).



(i) (COCl)₂, Et₂O; (ii) Bn₂NH, Et₂O; (iii) LiAlH₄, THF; (iv) (KH), t-BuLi, Me₃SiNCO, THF; (v) H₂O;
(vi) H₂, (8 bar), Pd-C, MeOH

Abb. 37 Synthese von 5-CT (70) via Oxalylchloridroute

4.2 Synthese der tertiären Amine

5-Bromindol wird in Diethylether unter Kühlung mit Oxalylchlorid versetzt. Das entstehende, gelb gefärbte Intermediat wird abfiltriert und ohne weitere Aufreinigung in Diethylether suspendiert und mit dem entsprechenden Dialkylamin versetzt. Durch Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wird das entsprechende 5-Bromindolglyoxalsäureamid in Ausbeuten zwischen 75% und 90% über zwei Stufen erhalten.

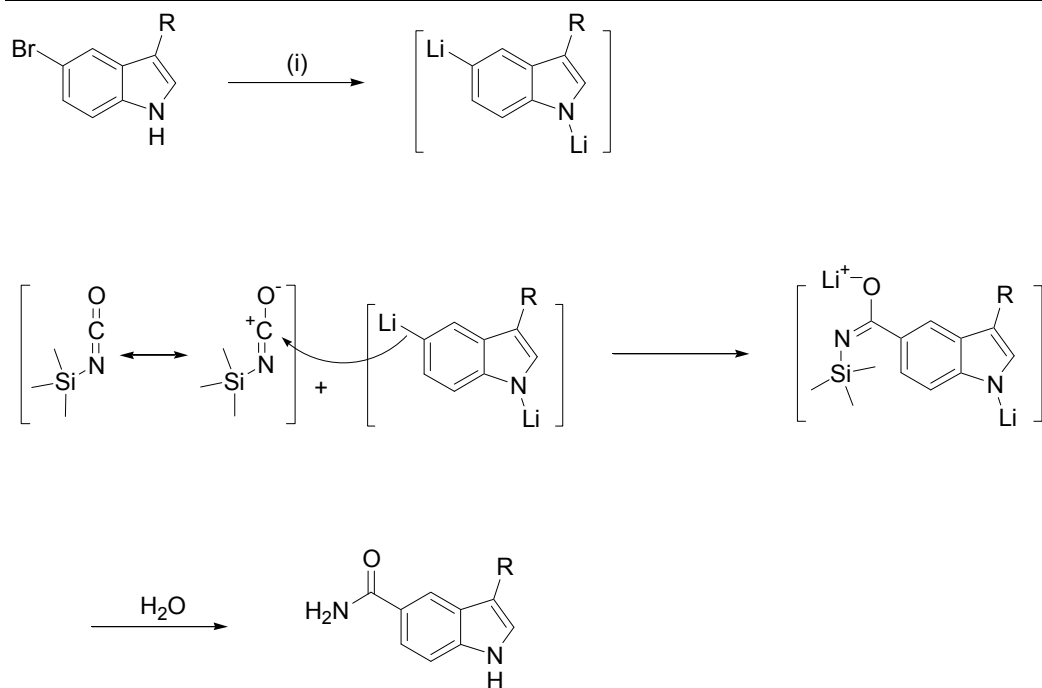
Das Reaktionsintermediat wird in THF gelöst und unter Eiskühlung zu einer Suspension von vier Äquivalenten Lithiumaluminiumhydrid in THF getropft. Anschließend ein- bis zweistündiger Reflux und wässrige Aufarbeitung liefert das entsprechende *N,N*-Dialkyl-5-Bromtryptamin (**23** bis **37**) in guten bis sehr guten Ausbeuten. Bei diesem Reaktionsschritt kann partielle reduktive Debromierung des Aromaten erfolgen. ¹H-NMR-spektroskopisch lassen sich bis zu 10 % 5-H-Tryptamin abschätzen. Diese Syntheseverunreinigung kann durch Chromatographie nicht entfernt werden. Nach Fällung des Tryptamins mit isopropylalkoholischer Salzsäure und Umkristallisation des Hydrochlorids in Ethanol ist keine Verunreinigung mehr im ¹H-NMR-Spektrum zu erkennen. Möglicherweise ist die Sorgfalt bei der wässrigen Aufarbeitung des Ansatzes für die Entstehung des Beiproduktes entscheidend: Da bei der Zerstörung des Lithiumalanats mit Wasser elementarer Wasserstoff entsteht, von dem bekannt ist, dass Dehalogenierung von Halogenaromaten erfolgen kann, sollte bei der Aufarbeitung auf die Entstehung möglichst geringer Mengen an Wasserstoff geachtet werden (Kühlung auf 0° C, vorsichtiges Zupipettieren kleiner Wassermengen). Bei Einhalten dieser Bedingungen wurde das Auftreten von dehalogenierten Produkten verringert.

Viele der synthetisierten 5-Bromtryptaminverbindungen zeigten nach Fällung mit isopropylalkoholischer Salzsäure aus Diethylether beim Umkristallisieren aus Ethanol die Tendenz zur Zersetzung. Fällungs- oder Umkristallisationsbedingungen, unter denen diese Tendenz nicht auftritt, konnten nicht ermittelt werden. Dies erklärt die stark schwankenden Ausbeuten in dieser Substanzklasse. In der Regel wurde später auf eine Darstellung der Hydrochloride verzichtet, da die freien Basen auch als Edukte der nächsten Synthesestufe besser geeignet sind.

Das *N,N*-Dialkyl-5-bromtryptamin (**23** bis **37**) wird als freie Base in wasserfreiem THF gelöst und auf -78°C abgekühlt (Argon-Schutzgasatmosphäre, Trockeneis, Aceton). Zu der Reaktionslösung werden vorsichtig drei Äquivalente *t*BuLi getropft. Die Literatur beschreibt die Notwendigkeit einer Deprotonierung des Indolkerns, um Lithierungen in Position 2 oder 3 im Indol zu verhindern. Es wird die Verwendung eines Äquivalents Kaliumhydrid empfohlen, da mit anderen Basen wie z.B. *n*BuLi, *t*BuLi oder Natriumhydrid schwankende Lithierungen erfolgten [156]. Die Verwendung von

Kaliumhydrid ist jedoch mit einigen Schwierigkeiten verbunden: So ist Kaliumhydrid handelsüblich in einer 30%igen Mineralölsuspension erhältlich, deren exakte stöchiometrische Dosierung sehr schwierig ist. Ein vorheriges Abwaschen des Mineralöls beispielsweise mit Diethylether und anschließende Trocknung ist aufgrund der außerordentlich hohen Reaktivität des trockenen Kaliumhydrids nicht zu empfehlen: Bereits Luftfeuchtigkeit ist in der Lage, das Reagenz zu entzünden [159]. Es wurde ein kleiner Überschuss verwendet, der bei der wässrigen Aufarbeitung zu teils erheblichen Problemen führte (spontane Entzündung des bei der Aufarbeitung entstehenden Wasserstoffs). Somit wurde das Kaliumhydrid in späteren Ansätzen durch das etwas einfacher zu handhabende *t*BuLi ersetzt, welches sowieso für die Lithiierung verwendet werden muss. Dabei wurden ein Äquivalent zur Deprotonierung und zwei zur Lithiierung verwendet. Dies erklärt die starken Schwankungen in der Ausbeute dieser Reaktion, was jedoch wegen der höheren Sicherheit in Kauf genommen wurde. Da die erhaltenen Verbindungen in der Regel die gesuchten Endverbindungen darstellten, wurde die geringe Reproduzierbarkeit akzeptiert.


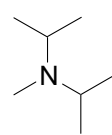
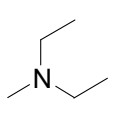
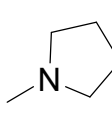
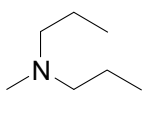
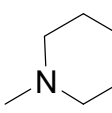
Im Schlüsselschritt dieser Syntheseroute, dem Austausch des Bromatoms gegen die Carbonsäureamidfunktion, greift das lithiierte Indol am elektrophilen Kohlenstoff im Trimethylsilylisocyanat an (Abb. 38). Die Trimethylsilylgruppe geht bei der wässrigen Aufarbeitung als Trimethylsilanol verloren.

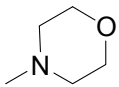
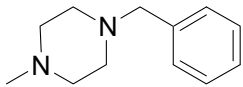
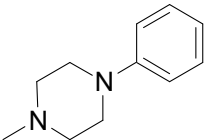


(i) *t*BuLi (3 Äq.)

Abb. 38 Austausch des Halogens gegen eine Carbonsäureamidfunktion

Tabelle 4: Übersicht über die hergestellten tertiären Amine

| Verbindung | Rest | Verbindung | Rest |
|------------|---|------------|---|
| 71 |  | 74 |  |
| 72 |  | 75 |  |
| 73 |  | 76 |  |

| Verbindung | Rest | Verbindung | Rest |
|------------|---|------------|---|
| 77 |  | 79 |  |
| 78 |  | | |

Die Verwendung anderer elektrophiler Reagenzien wie CO_2 oder Dimethylacetamid liefert Zwischenprodukte, die zu einer Vielzahl weiterer Derivate weiter umgesetzt werden können (Abb. 39).

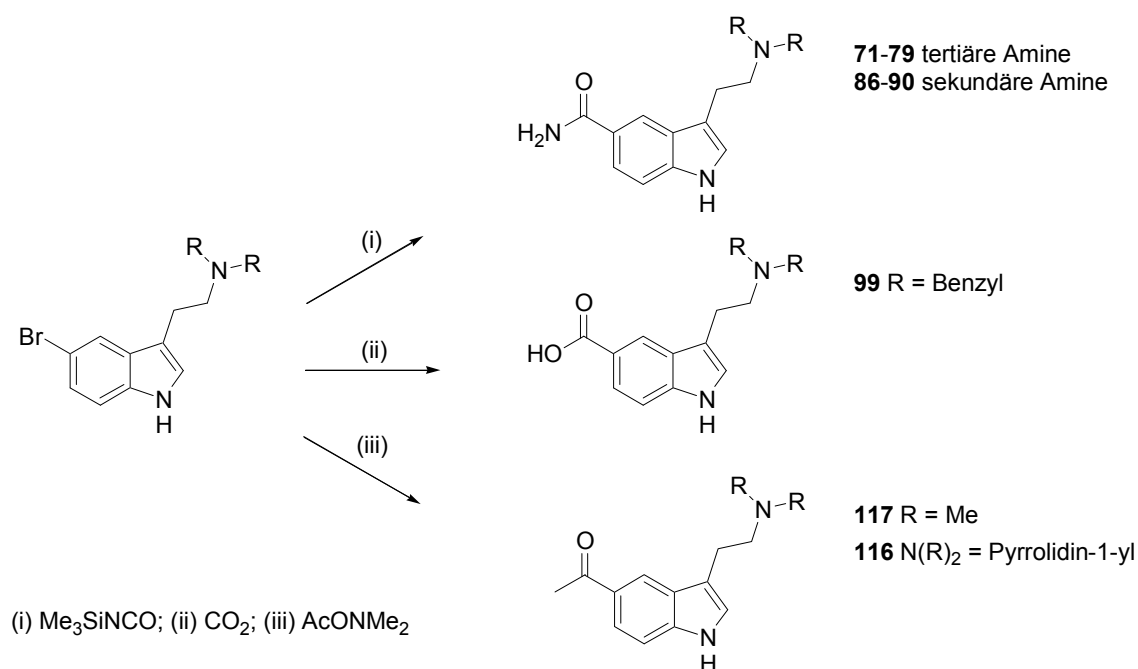


Abb. 39 Verwendung verschiedener Elektrophile

Die Verwendung des Schwefel-analogen Trimethylsilylthioisocyanats führte nicht wie erwartet zum analogen Thioamid. Im Trimethylsilylthioisocyanat besitzt der Kohlenstoff aufgrund der geringeren Elektronegativität des Schwefels verglichen mit Sauerstoff eine deutlich geringere positive Partiaalladung, so dass nicht der Kohlenstoff bevorzugter

Angriffsort des lithiierten Indols ist, sondern das Siliciumatom. Auch stellt das Thiocyanat eine hervorragende Abgangsgruppe dar, so dass mit diesem Reagenz ein in der 5-Position Trimethylsilyl-substituiertes Tryptaminderivat (**114**) entsteht (Abb. 40).

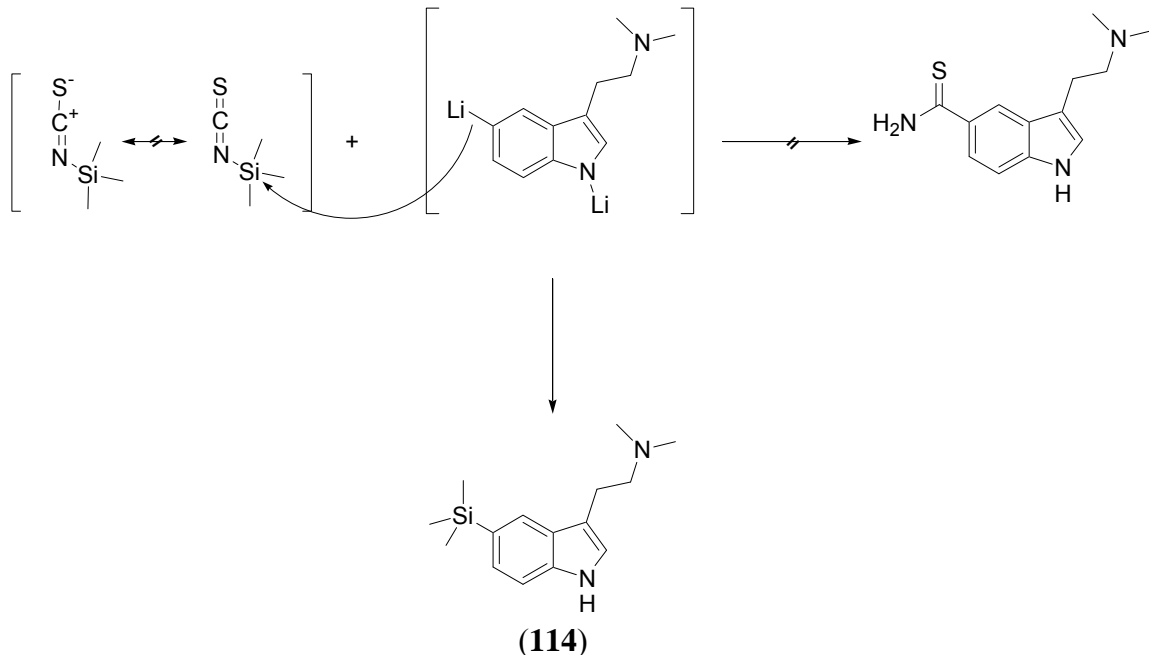
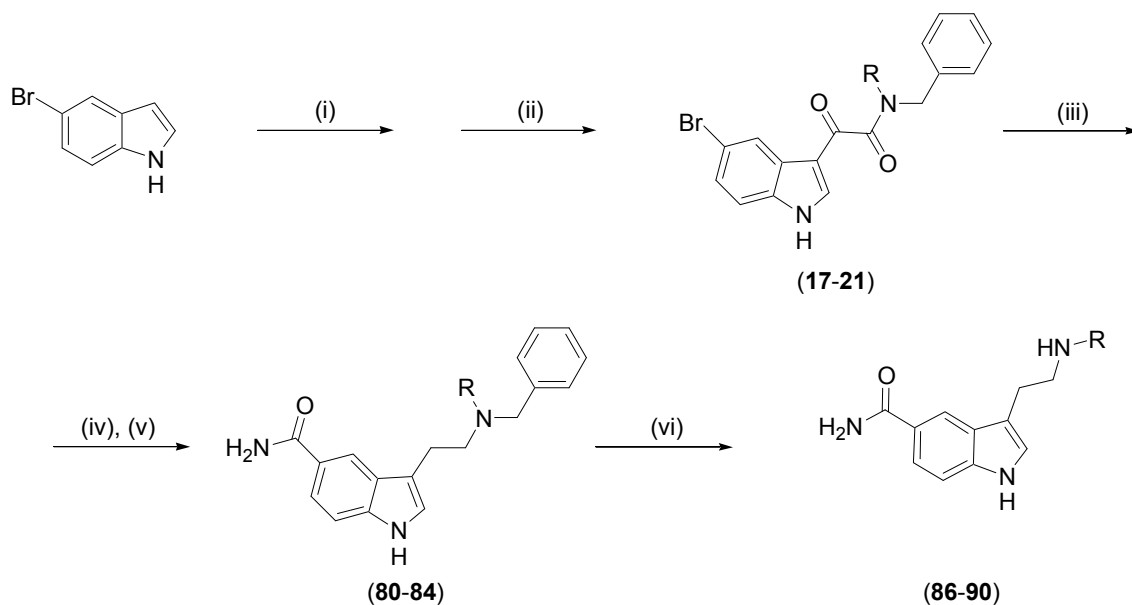


Abb. 40 Anderer Reaktionsverlauf bei der Verwendung von Trimethylsilylthiocyanat

4.3 Synthese der sekundären Amine

Da in der Lithierungsreaktion keine aciden Wasserstoffatome vorhanden sein dürfen, wurden zur Synthese der sekundären Amine entsprechende Benzylamine verwendet. Die Benzylgruppe konnte im letzten Reaktionsschritt durch Hydrogenolyse entfernt werden (Abb. 41).



(i) $(\text{COCl})_2$, Et_2O ; (ii) R-NH-Bn , Et_2O ; (iii) LiAlH_4 , THF ; (iv) $t\text{BuLi}$, Me_3SiNCO , THF ; (v) H_2O ; (vi) H_2 (8 bar), Pd-C , MeOH

Abb. 41 Synthese der sekundären Amine (86) bis (90)

Tabelle 5: Übersicht über die sekundären Amine

| Verbindung | Rest | Verbindung | Rest |
|------------|------|------------|------|
| 86 | | 89 | |
| 87 | | 90 | |
| 88 | | | |

4.4 Modifikationen in der Position 5

Für die Aufstellung von Struktur-Wirkungsbeziehungen ist die Frage nach der Art der Interaktion zwischen der Carbonsäureamidfunktion im 5-CT und dem 5-HT₇-Rezeptorprotein von großem Interesse. Prinzipiell existieren hier verschiedene Möglichkeiten:

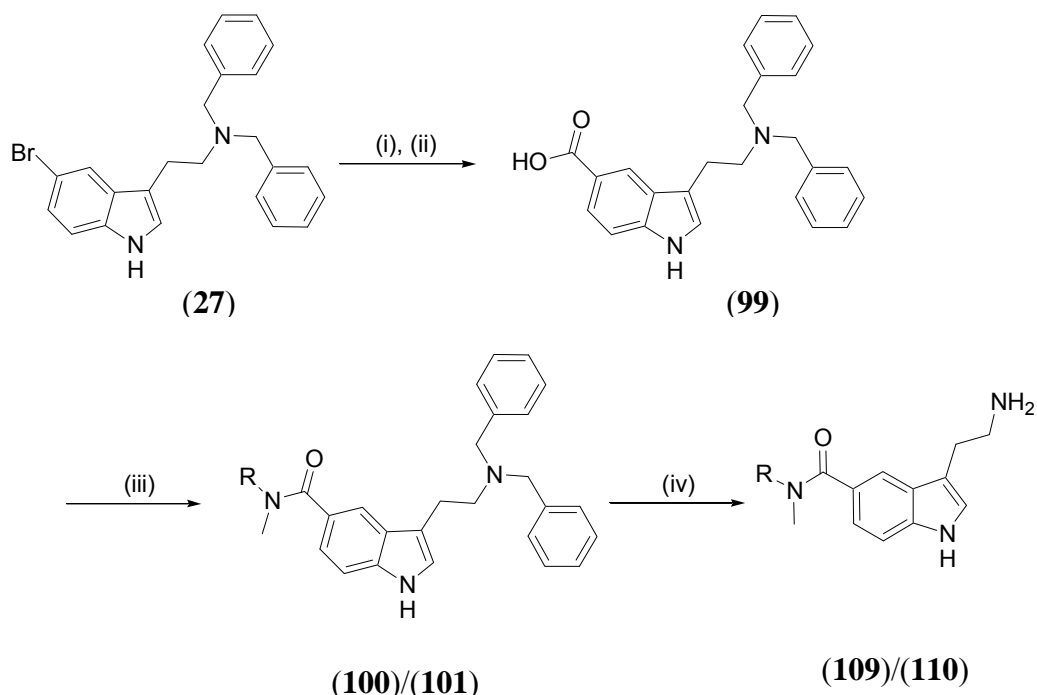
- Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem Rezeptorprotein und dem Carbonylsauerstoff als Wasserstoffbrückenakzeptor,
- Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem Rezeptorprotein und den Amidprotonen als Wasserstoffbrückendonatoren, sowie
- die zumindest theoretische Möglichkeit einer π -Wechselwirkung zwischen aromatischen Aminosäuren des Rezeptorproteins und den π -Elektronen der sp^2 -hybridisierten Kohlenstoff- und Sauerstoffatome und des freien Stickstoffelektronenpaars.

Durch Austausch der Wasserstoffatome in der Carbonsäureamidfunktion gegen kleine unpolare Gruppen kann Aufschluss über die Funktion der Wasserstoffatome gewonnen werden. Daher wurden beide Wasserstoffatome gegen Methylgruppen ausgetauscht.

Durch Austausch der Carbonsäureamidfunktion gegen einen Rest, der zur π -Wechselwirkung mit dem Rezeptorprotein in der Lage ist, der jedoch keine Wasserstoffbrücken bilden kann, sollte die letztgenannte Interaktionsmöglichkeit eruiert werden können. Hierfür eignet sich die Einführung eines aromatischen Restes wie dem Phenylrest als Modellverbindung.

4.4.1 Synthese der alkylierten Carbonsäureamide

Nach Substitution des Broms im *N,N*-Dibenzyl-5-bromtryptamin (**27**) durch Kohlenstoffdioxid wird eine Carbonsäure (**99**) erhalten, die nach Aktivierung durch Carbonyldiimidazol mit Methylamin oder Dimethylamin die entsprechenden alkylsubstituierten Carbonsäureamide **100** und **101** ergibt, welche durch hydrogenolytische Debenzylierung in die Tryptamincarbonsäureamide **109** und **110** überführt werden (Abb. 42) [145].



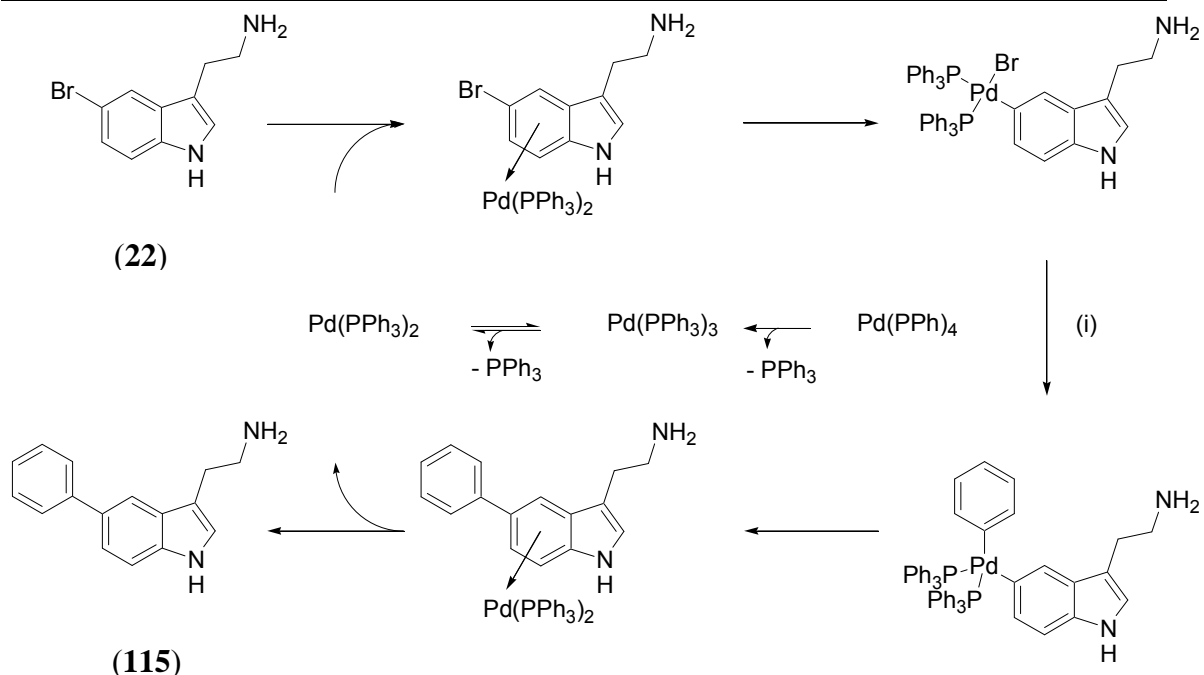
R = H oder Me

(i) *t*BuLi, CO₂, THF (ii) H₂O; (iii) CDI, MeNHR, DMF, H₂O; (iv) H₂ (8 bar), Pd-C, MeOH

Abb. 42 Synthese der Alkylamide **109** und **110**

4.4.2 Synthese von 5-Phenyltryptamin

Aryl-Arylverbindungen lassen sich durch die Gruppe der Palladium-katalysierten Kreuzkopplungsreaktionen darstellen. Die Synthese von 5-Phenyltryptamin (**103**) lässt sich in einer *Suzuki*-Kopplung durch Reaktion von 5-Bromtryptamin (**22**) und Phenylboronsäure bewerkstelligen: Die Synthese verläuft in wässrigem Ethanol aus 5-Bromtryptamin, Phenylboronsäure, NaHCO₃ und *tetrakis*-(Triphenylphosphin)-palladium(0) als Katalysator mit etwa 25% Ausbeute (Abb. 43).



(i) $\text{PhB}(\text{OH})_2$, $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, Na_2CO_3

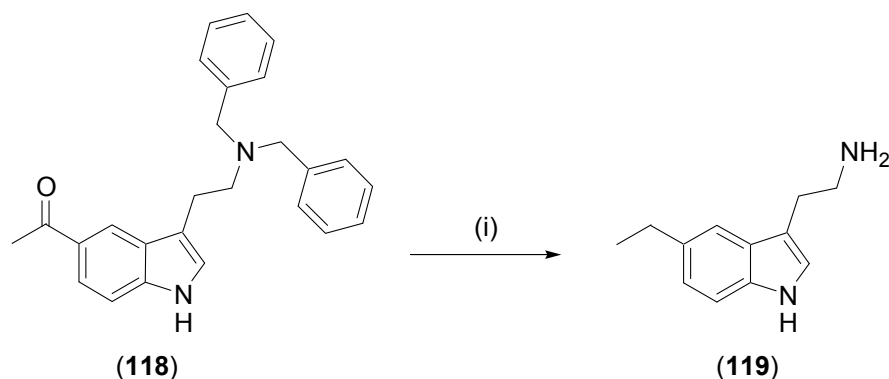
Abb. 43 Mechanismus der Synthese von 5-Phenyltryptamin (115) [160]

Um die Reaktionssequenz einzuleiten, muss zunächst der elektronendefizitäre Komplex $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ entstehen, der mit dem Aromaten einen π -Komplex bildet. Danach schiebt sich das Palladiumatom zwischen Halogenen und Aromaten. Dieser Schritt stellt eine Oxidation des Palladiums dar. Der nächste Reaktionsschritt ist eine Ummetallierung: Aus der Phenyl-Bor-Verbindung wird eine Phenyl-Palladiumverbindung, so dass einer der Pd-Liganden gegen den Phenylrest ausgetauscht wird. Im folgenden Schritt wird zwischen den beiden Arylresten eine σ -Bindung geknüpft, die Oxidationszahl des nun wieder im π -Komplex gebundenen Palladiums verringert sich wieder. Schließlich dissoziiert das Palladium aus dem Arylkomplex und steht für einen weiteren Reaktionszyklus zur Verfügung.

4.4.3 Synthese von 5-Acetyltryptaminen

Wie in Kap. 4.2 (Abb. 39) beschrieben, führt die Verwendung von Dimethylacetamid zu 5-Acetylderivaten (116) und (117). Die ebenfalls angestrebte Synthese von

5-Acetyltryptamin gelang über diese Route jedoch nicht, da bei der hydrogenolytischen Debenzylierung von *N,N*-Dibenzyl-5-Acetyltryptamin (**118**) unter Palladiumkatalyse auch die Acetylgruppe reduziert wird. Es entstand 5-Ethyltryptamin (**119**) (Abb. 44).



(i) H₂ (8 bar), Pd-C, MeOH

Abb. 44 Umsetzung von **118** zu 5-Ethyltryptamin (**119**)

4.5 Variation der Seitenkette

Der Variation der Seitenkette in der Leitstruktur kommt besondere Bedeutung für die Aufstellung von Struktur-Wirkungsbeziehungen zu. Es bieten sich folgende Möglichkeiten zur Variation an:

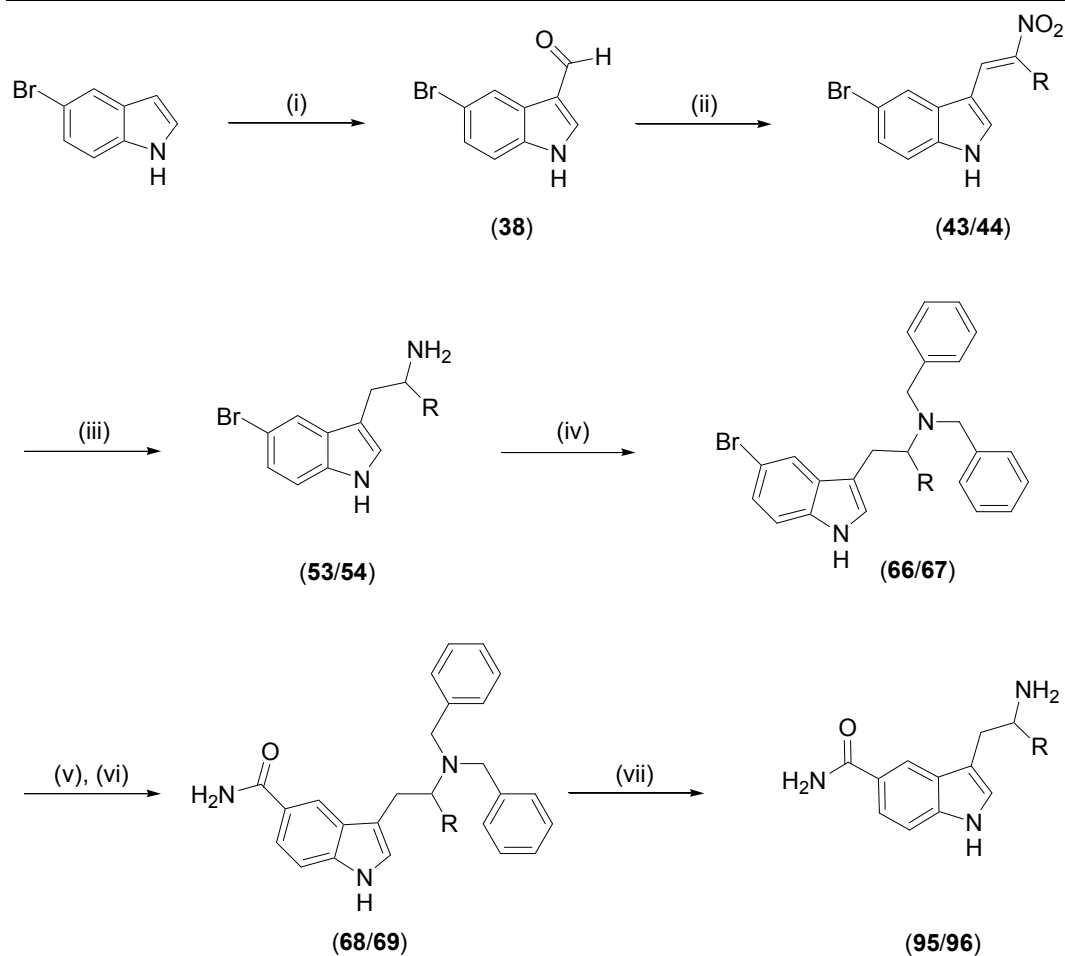
- Einführung von Alkylsubstituenten:
 - Durch die Vergrößerung der lipophilen Oberfläche kann ein Affinitätsgewinn erreicht werden.
 - Da die Bindungstaschen für Serotonin in den verschiedenen 5-HT-Rezeptoren in der räumlichen Ausrichtung nicht identisch sind, besteht die Möglichkeit, durch Einführung von Alkylgruppen die spezifischen Unterschiede der einzelnen 5-HT-Rezeptoren auszunutzen und so einen Selektivitätsgewinn zu erzielen.
 - Ferner wird mit der Einführung von Alkylsubstituenten in die Seitenkette ein Stereozentrum generiert. Die einzelnen Isomere unterscheiden sich deutlich in ihrer dreidimensionalen Struktur und sollten so die Möglichkeit

zur Ausnutzung spezifischer Unterschiede in den Rezeptorproteinen und somit selektiveren Interaktion geben.

- Rigidisierung der Seitenkette durch ihre Eingliederung in zyklische Strukturen:
 - Durch die Rigidisierung werden dem Molekül konformative Freiheiten genommen, was sich in einem Entropiegewinn und somit in einem Affinitätsgewinn ausdrücken könnte.
- Variation des Abstands zwischen aromatischem Molekülteil und basischer Funktion.

4.5.1 α -Alkyltryptamine

Wie bereits oben diskutiert, kann zur Synthese der α -Alkyltryptamine nicht auf die Oxalylchloridroute zurückgegriffen werden. Stattdessen wurde 5-Bromindol nach *Vilsmeier-Haack* formyliert (**38**) [139] und in einer anschließenden *Henry*-Reaktion mit Nitroethan oder Nitropropan in die Methyl- oder Ethyl-substituierten Nitrovinylindole **42/44** überführt [138,140]. Anschließende Reduktion durch Lithiumalanat in THF lieferte die α -Alkyl-5-bromtryptamine **53/54**. Nach Schützen der Aminfunktion mit zwei Äquivalenten Benzylbromid kann in beschriebener Weise lithiiert und substituiert werden. Die Abspaltung der Benzylgruppen erfolgt in gewohnter Weise mit Wasserstoff/Palladium zu den α -Alkyl-5-CT-Derivaten **95** und **96** (Abb. 45).



R = Me oder Et

(i) POCl₃, DMF; (ii) R-CH₂-NO₂, NH₄AcO; (iii) LiAlH₄, THF; (iv) BnBr, K₂CO₃, Aceton; (v) tBuLi, Me₃SiNCO, THF; (vi) H₂O; (vii) H₂ (8 bar), Pd-C, MeOH

Abb. 45 Synthese der α -Alkylderivate von 5-CT **95** und **96**

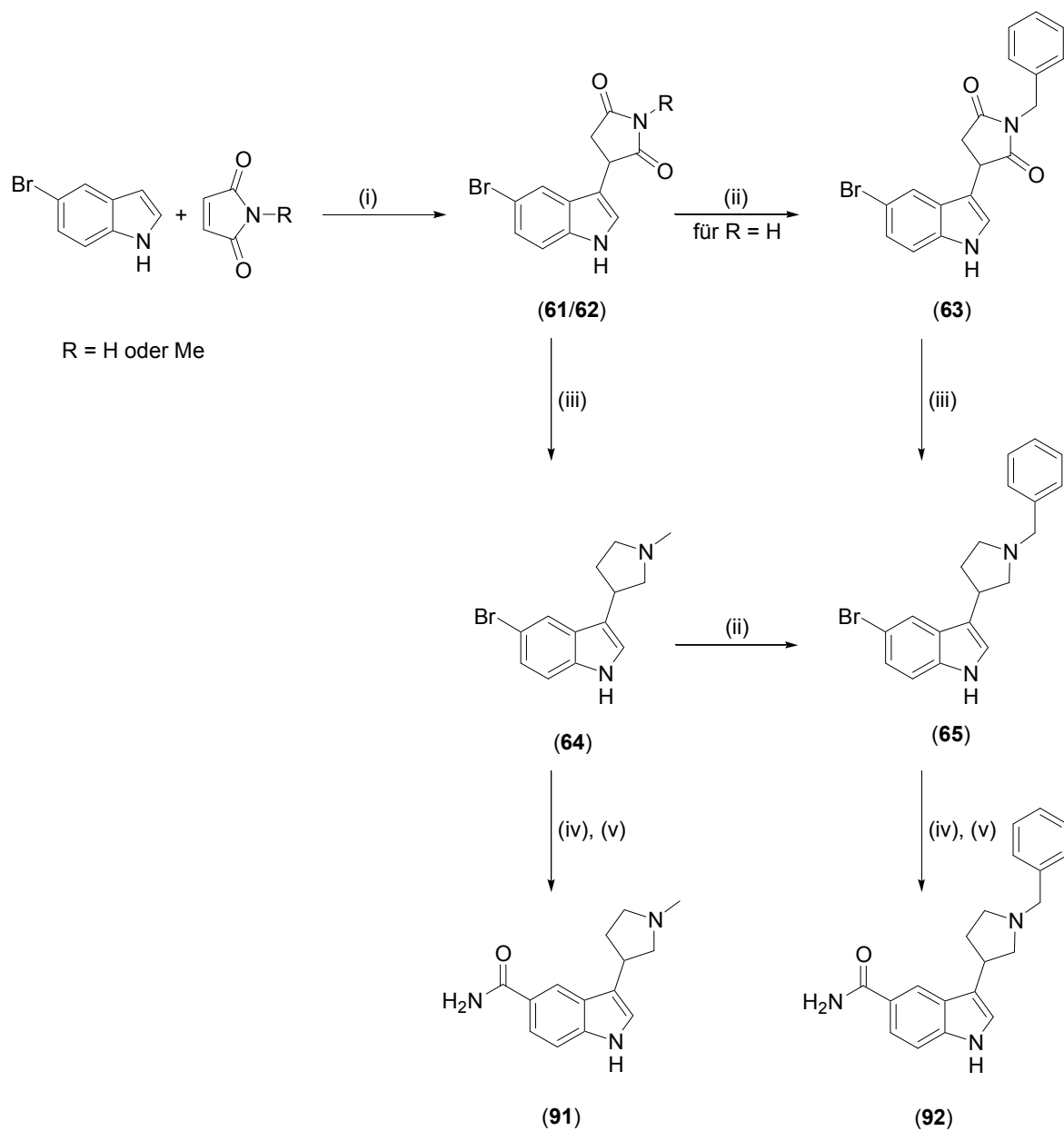
4.5.2 Rigidisierte Verbindungen

In dieser Arbeit wurden zwei verschiedene Möglichkeiten der Seitenkettenrigidisierung realisiert: Durch Einbeziehung der kompletten Tryptaminseitenkette in einen Pyrrolidinring erhält man Indolylpyrrolidine. Außerdem wurde eine in der α -Position verzweigte Seitenkette durch Integration in einen Pyrrolidinrest in einer bestimmten Konformation festgehalten.

4.5.2.1 Synthese der Indolylpyrrolidinderivate **91** und **92**

Aufgrund der Enamin-Partialstruktur im Indolfünfring reagiert Indol in der Position 3 als Nukleophil. Unter sauren Bedingungen lassen sich mit geeigneten α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen *Michael*-Reaktionen durchführen [161]. 5-Bromindol wird in Eisessig drei Tage lang mit Maleimid bzw. N-Methylmaleimid refluxiert. Es entstehen Indolyl-substituierte Succinimide (**61** - **63**). Der Verwendung von N-Benzylmaleimid ist die beschriebene Verwendung von Maleimid und anschließende Umsetzung mit Benzylbromid vorzuziehen, da die Reaktion mit N-Benzylmaleimid in zu kleinen Ausbeuten verläuft.

Die entstandenen Succinimide lassen sich mit Lithiumalanat zu den entsprechenden Pyrrolidinderivaten **64/65** reduzieren. Weitere Behandlung zu den Carboxamiden **91/92** erfolgte in beschriebener Weise (Abb. 46).



(i) AcOH; (ii) BnBr, K₂CO₃, Aceton; (iii) LiAlH₄, THF; (iv) tBuLi, Me₃NCO, THF; (v) H₂O

Abb. 46 Synthese der Indolympyrrolidine **91** und **92**

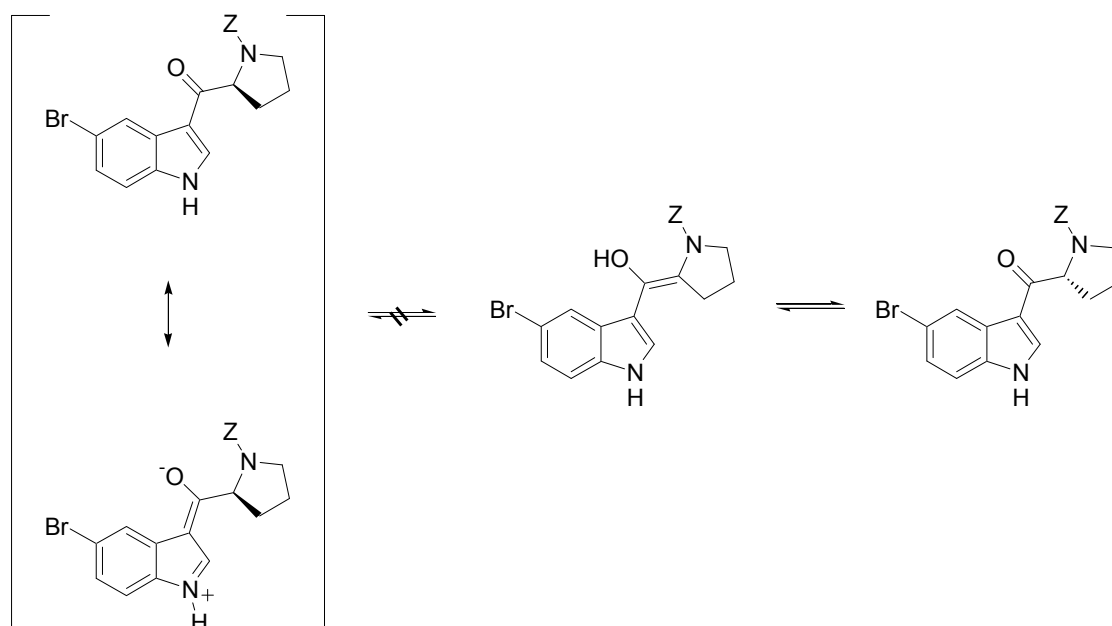
4.5.2.2 Synthese enantiomerenreiner *N*-Methylpyrrolidinylmethylindole (93/94)

Ausgehend von enantiomerenrein erhältlichem D- oder L-Prolin lassen sich Tryptaminderivate mit rigidisierter Seitenkette enantiomerenrein darstellen [162]. Zunächst wird der Prolinstickstoff mit Chlorameisensäurebenzylester geschützt. Das erhaltene *Z*-Prolin **55/56** wird in CH₂Cl₂ mit Oxalsäuredichlorid in sein Säurechlorid überführt.

5-Bromindol wird in Benzol mit zwei Äquivalenten Ethylmagnesiumbromid versetzt. Es erfolgt Deprotonierung des Indolstickstoffs zur Aktivierung der Position 3, die nun durch Elektrophile, z.B. Carbonsäurechloride angreifbar ist. Das zweite Äquivalent Grignard-Reagenz wird benötigt, um nach der Substitution des 3-Wasserstoffs freiwerdende Protonen zu neutralisieren.

Das in der vorigen Reaktion erhaltene *Z*-Prolinchlorid wird in Benzol aufgenommen und zur Indol-Grignardreagenz-Lösung getropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur findet keine weitere Umsetzung statt.

Die erhaltenen Intermediate **57/58** sind enantiomerenrein darstellbar, obwohl sie ein nicht-stabilisiertes Stereozentrum in Nachbarschaft einer Carbonylfunktion enthalten. Unter basischen Bedingungen wäre nach Deprotonierung und Resonanzstabilisierung eine Inversion des Stereozentrums und Racemisierung denkbar. Jedoch stellen diese Intermediate vinyloge Carbonsäureamide dar, d. h. durch die Anwesenheit des Indol-Stickstoffs mit seinem positiven mesomeren Effekt wird die Carbonylaktivität derart weit vermindert, dass eine Deprotonierung durch Basen am α -Kohlenstoffatom unterbleibt (Abb. 47).

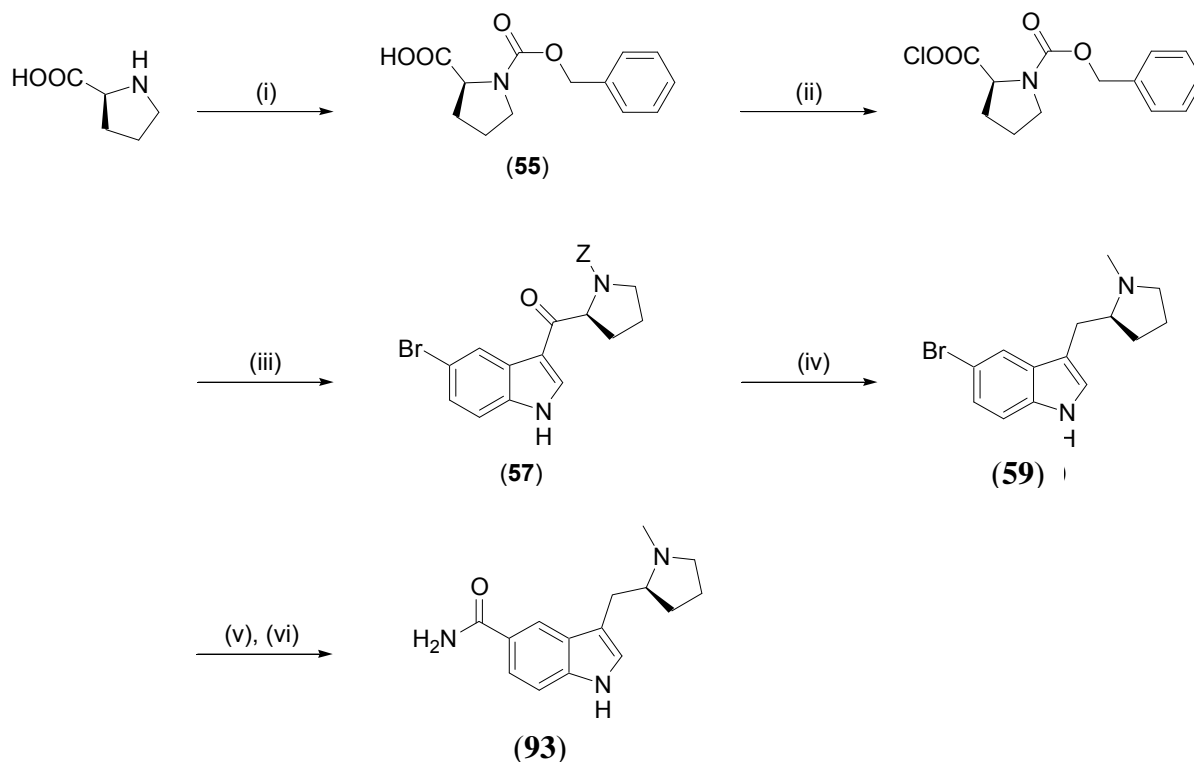


Z = BnOCO-

Abb. 47 Denkbare Inversion am α -Kohlenstoffatom (rechts) vs. Stabilität durch vinyloges Amid (links) bei **57/58**

Dieses Verhalten ist auch bei anderen Substanzen, z. B. dem therapeutisch verwendeten Ondansetron, beobachtet worden. Diesen theoretischen Überlegungen entspricht die Beobachtung, dass die erhaltenen Enantiomere auf dieser und den beiden folgenden Stufen sehr hohe optische Aktivität aufweisen, deren Betrag für die Enantiomere gleich ist und deren Drehsinn genau entgegengesetzt ist. Aufgrund dieser theoretischen Erwägungen und der praktischen Ergebnisse wurde auf eine Bestimmung der Enantiomerenreinheit und auf eine kristallographische Analyse zur Bestimmung der absoluten Konfiguration verzichtet.

Reduktion der Carbonylgruppe mit LiAlH_4 in THF ergibt die entsprechenden Tryptaminderivate **59/60**. Anschließender Austausch des Bromsubstituenten gegen den Carbonsäureamidrest erfolgt in oben beschriebener Weise (Abb. 48). Die erhaltenen Derivate **93/94** zeigen eine verhältnismäßig hohe spezifische Drehung.



(i) BnOCOCl, NaOH, H₂O; (ii) (COCl)₂, CH₂Cl₂; (iii) 5-Br-Indol, EtMgBr, Benzol; (iv) LiAlH₄, THF;
 (v) tBuLi, Me₃SiNCO, THF; (vi) H₂O
 Z = BnOCO-

Abb. 48 Synthese des enantiomerenreinen Pyrrolidinylmethylindols **93**, analoge Reaktionsfolge für **94**

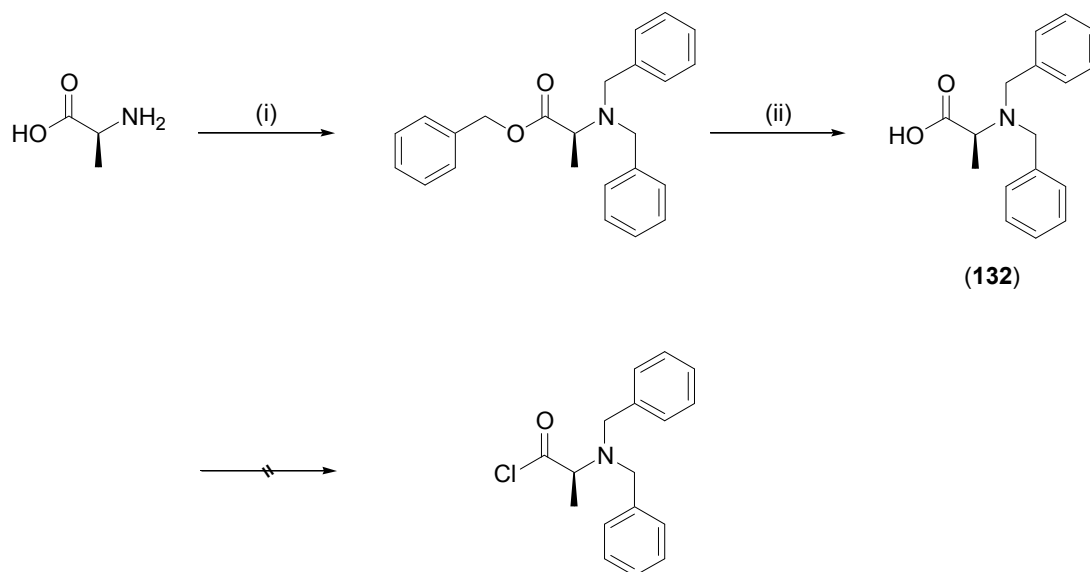
4.5.2.3 Versuch der Synthese enantiomerenreiner α -Alkyltryptamine

Natürlich liegt die Möglichkeit nahe, mit einer analogen Reaktionsführung unter Verwendung anderer Aminosäuren den natürlichen chiralen Pool zur Synthese enantiomerenreiner α -Alkyltryptamine zu nutzen. Dies wurde jedoch im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht erreicht. Als wichtigstes Element zum Gelingen dieser Synthese sollte die Wahl einer geeigneten Schutzgruppe für die im Gegensatz zum Prolin nicht sekundäre, sondern primäre Aminfunktion sein.

Folgende Möglichkeiten wurden untersucht:

- Verwendung von *N,N*-Dibenzylalanin (Abb. 49)
- Verwendung von *N*-Benzyl-*N*-Cbz-Alanin (Abb. 50)
- Verwendung von „Phthalimid-Alanin“ (Abb. 51)

Alanin kann mit Benzylchlorid vollständig benzyliert werden, wobei zusätzlich zur Aminfunktion auch der Carboxylsauerstoff reagiert. Der Benzylester kann im basischen Milieu gespalten werden, so dass *N,N*-Dibenzylalanin (**132**) erhalten wird [163]. Hierbei handelt es sich aufgrund seiner zwitterionischen Struktur um eine schwierig zu handhabende Verbindung, was Reinigung und Lösungsverhalten betrifft. In zahlreichen Versuchsansätzen konnte keine Überführung ins Carbonsäurechlorid und anschließende Umsetzung zum Tryptaminderivat erreicht werden (Abb. 49).



(i) BnCl, KOH, EtOH, H₂O; (ii) KOH, Propylenglycol;

Abb. 49 Gescheiterte Darstellung von *N,N*-Dibenzylalaninchlorid

Zur besseren Handhabbarkeit des zur Synthese benötigten geschützten Alaninderivates sollte die Zwitterionstruktur vermieden werden. Alanin kann in einer reduktiven Aminierung mit Benzaldehyd in die monobenzylierte Form überführt werden. Eine nachfolgende Benzyloxycarbonylierung stellte sich jedoch als schwierig heraus, vermutlich da der bereits vorhandene Benzylrest aufgrund seiner Größe einen nucleophilen Angriff auf das Säurechlorid erschwert (Abb. 50).

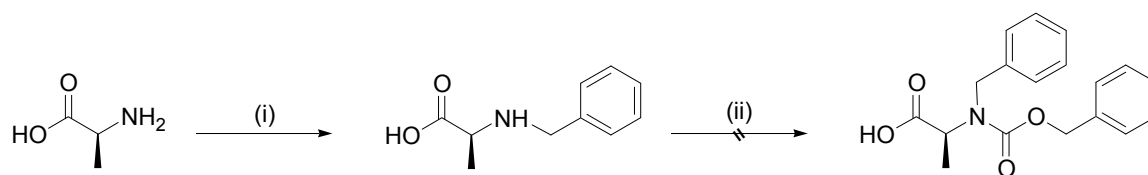
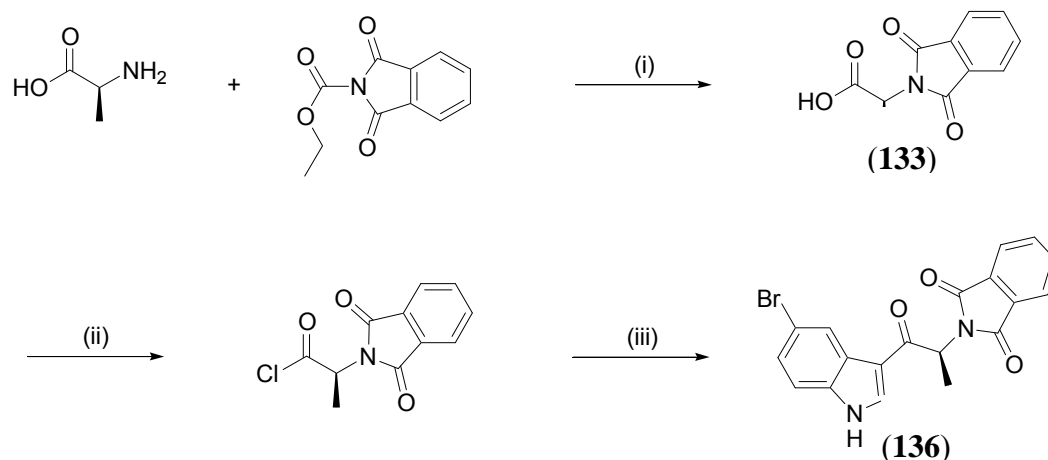


Abb. 50 Gescheiterte Darstellung von *N*-Benzyl-*N*-Benzyloxycarbonylalanin

Die umgekehrte Reaktionsreihenfolge, also zuerst Benzyloxycarbonylierung und anschließende reduktive Aminierung mit Benzaldehyd funktioniert nicht aufgrund der durch die Carbonylierung des Alaninstickstoffs verlorenen Basizität.

Eine Syntheseroute, die eine Benzylierung nach Benzyloxycarbonylierung in der ersten beschriebenen Weise nutzt, scheitert daran, dass die Benzyloxycarbonylschutzgruppe unter den hydrolytischen Bedingungen der Benzylesterspaltung ebenfalls gespalten wird. Auf eine weitere Untersuchung wurde im Rahmen dieser Arbeit verzichtet.

Laut Literaturangaben eignet sich die Phthalimidschutzgruppe nicht für Reaktionen unter Bedingungen der Grignard-Reaktion [164]. Aufgrund der einfachen Zugänglichkeit des Phthalimid-geschützten Alanins **133** wurde jedoch versucht, die Schlüsselreaktion, also die Kopplung von Phthalimid-geschütztem Alanin an 5-Bromindol durchzuführen. Die Darstellung des Phthalimid-geschützten Alanins **133** gelingt einfach durch Umsetzung von L-Alanin mit *N*-Ethoxycarbonylphthalimid. Das erhaltene Alaninderivat wird mit Oxalylchlorid in CH_2Cl_2 ins Carbonsäurechlorid überführt und in Benzol mit 5-Bromindol unter Einfluss von zwei Äquivalenten Ethylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Reaktion gelingt in deutlich geringerer Ausbeute als mit Cbz-geschütztem Prolin (10% über zwei Stufen verglichen mit 35%) (Abb. 51).



(i) NaHCO_3 , H_2O ; (ii) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 ; (iii) 5-Br-Indol, EtMgBr , Benzol

Abb. 51 Synthese des Intermediats **136**

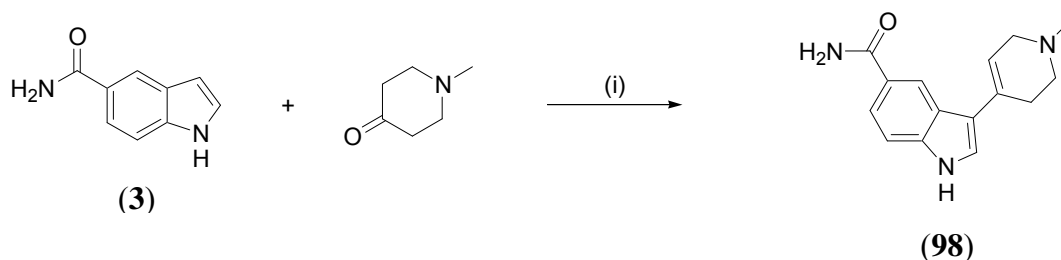
Als folgende Reaktionen schlossen sich chemoselektive Reduktion der Carbonylfunktion, Entfernen der Phthalimid-Schutzgruppe durch Hydrazinolyse, Schützen des erhaltenen α -Methyltryptamins mit Benzylchlorid, Austauschen der Bromfunktion gegen eine

Carbonsäureamidfunktion und Entschützen durch Hydrogenolyse an. Aufgrund der geringen Ausbeute der Schlüsselreaktion und der hohen Anzahl der folgenden Syntheseschritte wurde von einer weiteren Verfolgung dieses Weges Abstand genommen.

4.5.3 Synthese eines Tetrahydropyridinderivats

Indol-3-yltetrahydropyridine sind seit längerem als potente Liganden an verschiedenen 5-HT-Rezeptoren bekannt. Durch die Eingliederung in einen Sechsring erhalten basisches und aromatisches Zentrum trotz verlängerter Zwischenkette einen vergleichbaren Abstand zueinander wie im Tryptaminmolekül. Die Seitenkette büßt jedoch konformative Freiheit ein, was zu erhöhter Affinität und Selektivität führen kann [165-168].

Wie in der Fachliteratur beschrieben, lässt sich Indol in Methanol durch Methanolat deprotonieren und reagiert mit *N*-Alkyl-4-piperidon in einer einstufigen Reaktion zu einem Indolyltetrahydropyridin [166]. Diese Reaktion gelingt auch mit Indol-5-carboxamid (**3**) als Ausgangsstoff, wobei jedoch weitere Äquivalente Natriummethanolat verwendet wurden, um eine Neutralisation durch Amidprotonen zu verhindern. Es wurde das *N*-Methylderivat **98** hergestellt (Abb. 52).



(i) NaMeO, MeOH

Abb. 52 Synthese des Tetrahydropyridinderivats **98** [166]

4.6 Synthese von kernsubstituierten Derivaten

4.6.1 Substitution in Position 2

Die Einführung von Substituenten in den Indolkern wurde als besonders attraktiv betrachtet, da hier beachtliches Potenzial zur Gewinnung von Selektivität gegenüber anderen Serotoninrezeptoren liegt.

Um das Potenzial der Modifikationen in dieser Position auszuloten, wurden ein Methyl- und ein Phenylrest als Substituenten verschiedener Größe eingeführt.

Zur Synthese von 2-Phenyl-5-CT (**107**) wurden folgende Strategien verfolgt (Abb. 53):

- Synthese von 2-Phenyl-5-bromindol (**103**) und nachfolgende Tryptaminsynthese über den Oxalylchloridweg (Weg A).
- Fischer-Indol-Synthese aus 4-Bromphenylhydrazin mit 4-Chlorbutyrophenon (Weg B).

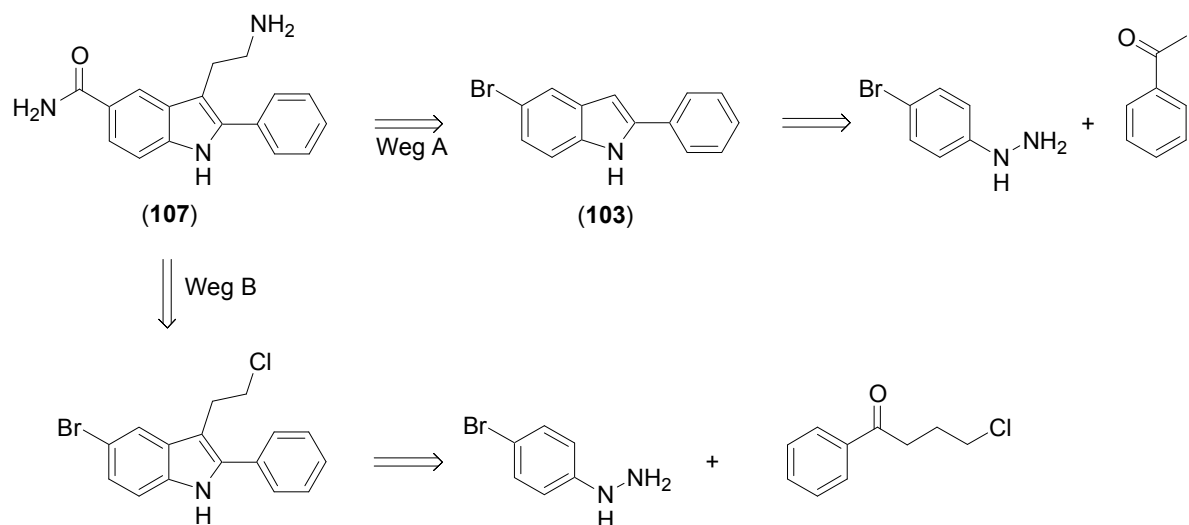


Abb. 53 Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese von 2-Phenyl-5-CT (**107**)

Weg A

Die Synthese von 2-Phenyl-5-bromindol (**103**) gelingt durch Umsetzung von 4-Bromphenylhydrazin mit Acetophenon in Ethanol. Das entstandene Phenylhydrazon wird anschließend in Polyphosphorsäure bei 130 °C zum entsprechenden Indol zyklisiert. Die nachfolgende Umsetzung mit Oxalylchlorid gelang jedoch nicht, vermutlich wegen der veränderten sterischen und elektronischen Situation im Indolfünfring.

Weg B

Hierbei sollte zunächst ein Phenylhydrazon isoliert werden, welches unter geeigneten Bedingungen zu 5-Brom-3-(2-chlorethyl)-2-phenylindol umgelagert wird. Anschließend sollten in einer geeigneten Reaktionsfolge der Bromsubstituent gegen die gewünschte Carbonsäureamidfunktion und der Chlorsubstituent gegen die erwünschte Aminfunktion getauscht werden.

Bereits der erste Schritt zeigt jedoch Schwierigkeiten. Erst nach Verwendung der freien Base anstelle des käuflichen Hydrochlorids konnte aus p-Bromphenylhydrazin mit 4-Chlorbutyrophenon in Ethanol ein in farblosen Kristallen ausfallendes Produkt mit definierbarer Struktur isoliert werden. Das entstandene Produkt wurde in Polyphosphorsäure weiter umgesetzt, ergab jedoch keine Tryptaminvorstufe sondern ein Produkt gänzlich anderer Struktur. MS-, ¹H-NMR-Untersuchungen sowie darauf folgende Literaturrecherche lieferten die folgende Struktur und einen plausiblen Reaktionsmechanismus (Abb. 54):

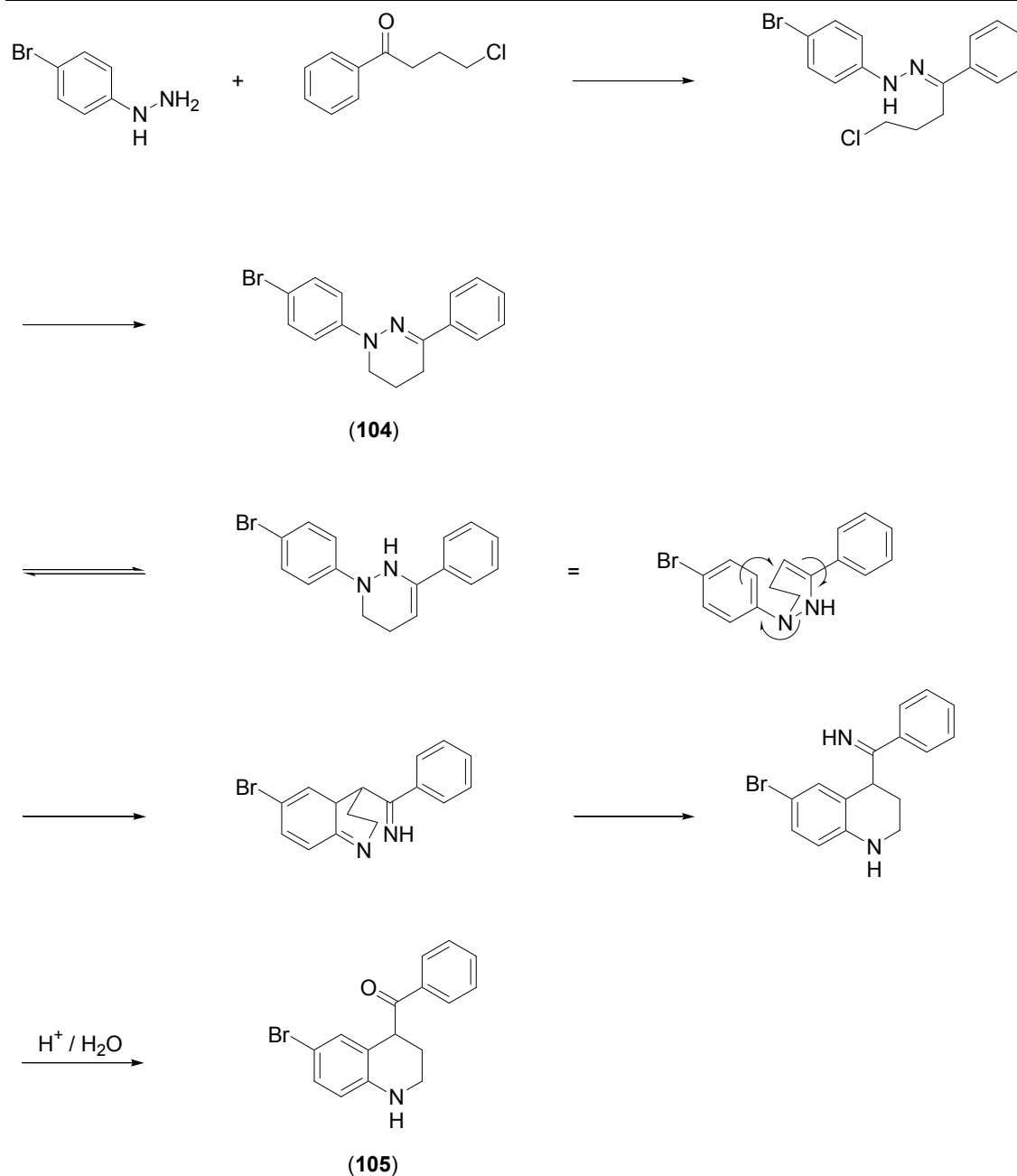


Abb. 54 Struktur des Intermediats und postulierter Mechanismus zum Produkt **105**

Die Literatur beschreibt eine analog durchgeführte Reaktionsfolge [169-171]. Die Autoren postulierten, dass unter bestimmten Reaktionsbedingungen das ebenfalls durch intramolekulare Reaktion folgende Produkt entsteht, welches jedoch nicht aus dem Reaktionsansatz ausfällt (Abb. 55):

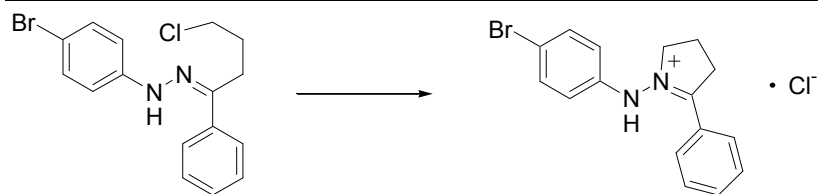


Abb. 55 Bildung eines alternativen zyklischen Intermediats

Dieses Intermediat sollte unter günstigen Bedingungen nach dem Mechanismus der Fischer-Synthese cyclisieren, wobei eleganterweise der zweite Phenylhydrazinstickstoff nicht wie üblich als Ammoniak eliminiert wird, sondern aufgrund seiner Einbettung im Molekül als basischer Tryptaminstickstoff erhalten bleibt. Tatsächlich konnte nachher aus 4-Carbamoylphenylhydrazin und 4-Chlorbutyrophenon einfach durch Erhitzen in Ethanol das gewünschte 2-Phenyl-5-CT (**107**) erhalten werden. Die Synthese der Verbindung 2-Methyl-5-CT (**106**) erfolgte analog aus 4-Carbamoylphenylhydrazin mit 5-Chlorpentan-2-on. Bei dieser Reaktionsführung sind prinzipiell nach *Fischer* zwei verschiedene Zyklisierungsprodukte denkbar, da das intermediär entstehende Enamin isomerisieren kann. Es ist jedoch lediglich das gewünschte Zyklisierungsprodukt erhalten worden, da das höher substituierte Olefin thermodynamisch stabiler ist (Abb. 56).

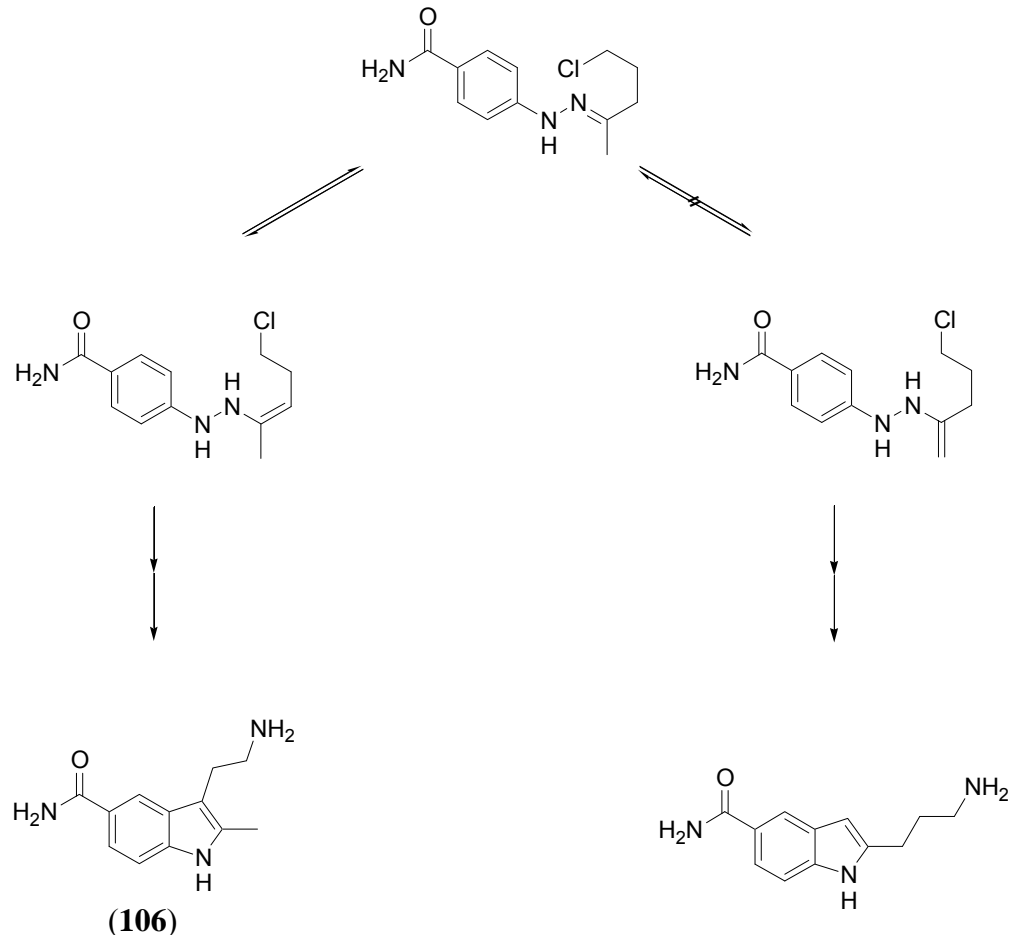


Abb. 56 Ausschließliche Bildung von 2-Methyl-5-CT (106) in einer Fischer-Reaktion

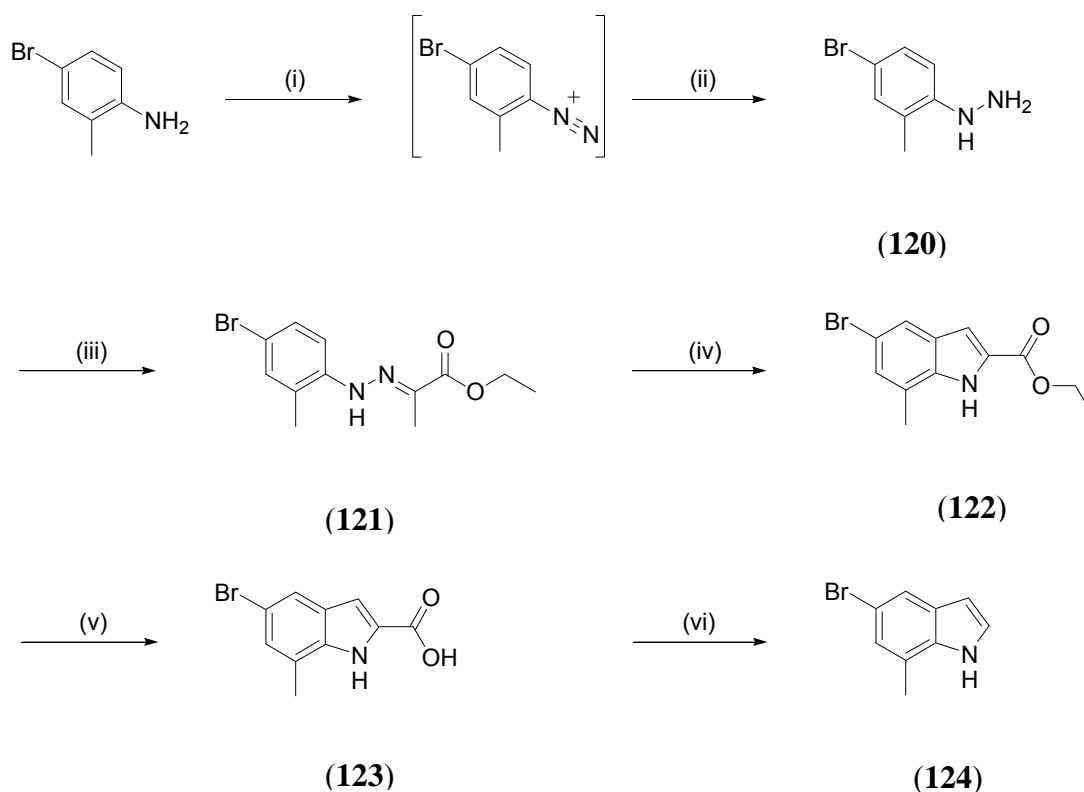
Versuche, die Leitverbindung 5-CT auf einem analogen Weg aus 4-Hydrazinobenzamid und 4-Chlorbutanal herzustellen, welches aus 4-Chlorbutanol durch Swern-Oxidation oder aus Ethyl-4-chlorbutyrat durch Reduktion mit DIBAL (Diisobutylaluminiumhydrid) zugänglich ist, scheiterten jedoch.

4.6.2 Substitution in anderen Positionen

Als weitere interessante Moleküle wurden die Derivate 4-Methyl-, 6-Methyl- und 7-Methyl-5-CT gewählt. Schlüsselproblem dieser Synthese ist die Bereitstellung eines geeigneten 4- bzw. 6- oder 7-Methyl-5-X-indols (X= Br, CN, COOH). Es wurde eine *Fischer*-Indol-Synthese gewählt, da hierfür geeignet substituierte Edukte preiswert erworben werden konnten.

Ausgehend von 2-Methyl-4-bromanilin wurde mit NaNO_2 in konzentrierter Salzsäure diazotiert und anschließend mit Zinn(II)chlorid reduziert [137]. Das erhaltene Phenylhydrazin **120** wurde mit Brenztraubensäure in Ethanol erhitzt, das entstandene Phenylhydrazon **121** als gelber Niederschlag isoliert. Bei dieser Reaktion tritt gleichzeitig Veresterung der Brenztraubensäurefunktion auf. Dies bedeutet zwar einen zusätzlichen Schritt der Esterspaltung auf einer späteren Stufe. Da jedoch die Phenylhydrazonbildung und die spätere Esterhydrolyse nahezu quantitativ erfolgen, wurde auf eine Optimierung der Phenylhydrazonsynthese in einem nicht alkoholischen Lösemittel verzichtet.

Die anschließende Zyklisierung erfolgte in Trifluoressigsäure in etwa 80 % Ausbeute, während Eisessig, 20 %ige und 40 %ige Schwefelsäure keine Umsetzung nach 24 h Reflux erkennen ließen. Der Ester **122** wurde anschließend in THF/Wasser mit LiOH nahezu quantitativ zur Indolcarbonsäure (**123**) gespalten. Die abschließende Decarboxylierung zum 5-Brom-7-methylindol (**124**) erfolgte in siedendem Diphenylether zu ca. 80 % (Abb. 57).

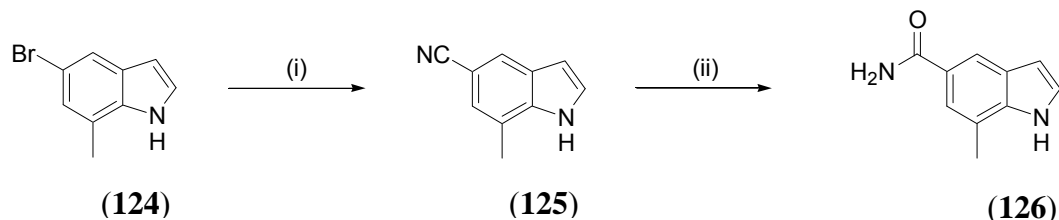


(i) NaNO_2 , HCl ; (ii) SnCl_2 , HCl ; (iii) CH_3COCOOH , EtOH ; (iv) TFA ; (v) LiOH , H_2O ; (vi) Ph_2O

Abb. 57 Synthese von 5-Brom-7-methylindol (**124**)

Für die weitergehende Synthese wurde das Brom gegen Cyanid in einer *Rosenmund-von-Braun*-Reaktion [172-174] ausgetauscht und das erhaltene 5-Cyano-7-methylindol (**125**) in verdünnter alkalischer Wasserstoffperoxidlösung bei Raumtemperatur partiell zum Carbonsäureamid **126** hydrolysiert (Abb. 58).

Die partielle Nitrilhydrolyse kann auch nur in alkalischer Lösung ohne Wasserstoffperoxidkatalyse erfolgen. Hierbei besteht jedoch die Gefahr der vollständigen Hydrolyse, da die Reaktionstemperatur relativ hoch gewählt werden muss. Wasserstoffperoxid beschleunigt die Reaktion, so dass bei Raumtemperatur gearbeitet werden kann und eine weitere Hydrolyse des Carbonsäureamids ausbleibt.



(i) CuCN, N-Methylpyrrolidin-2-on; (ii) NaOH, H₂O₂, H₂O

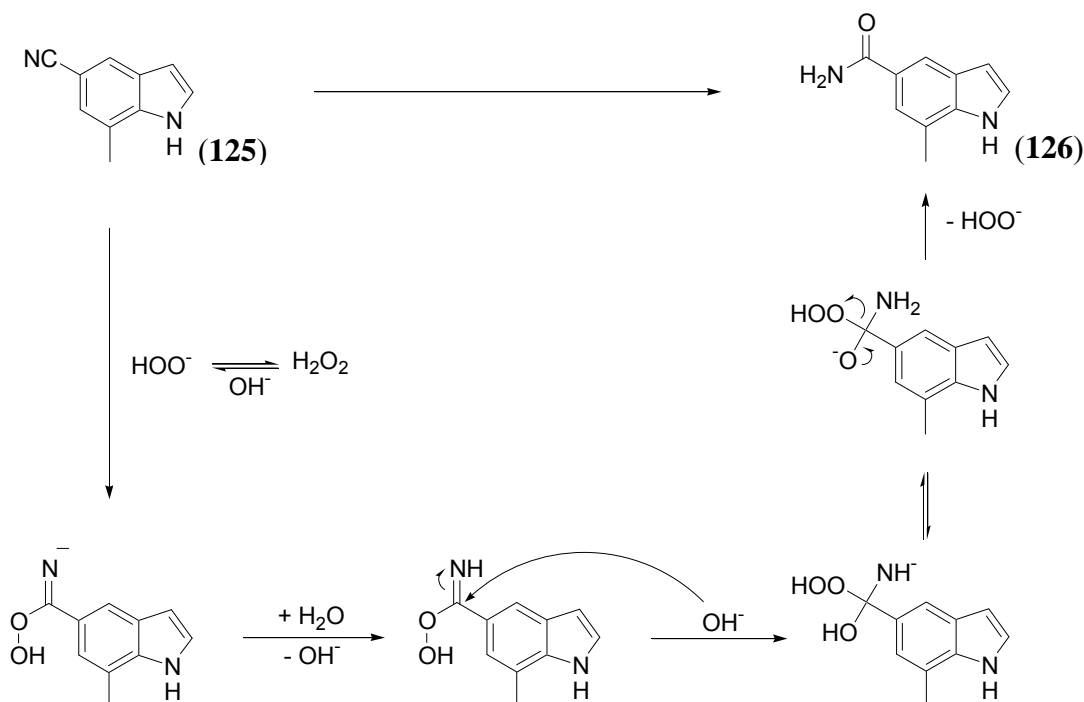
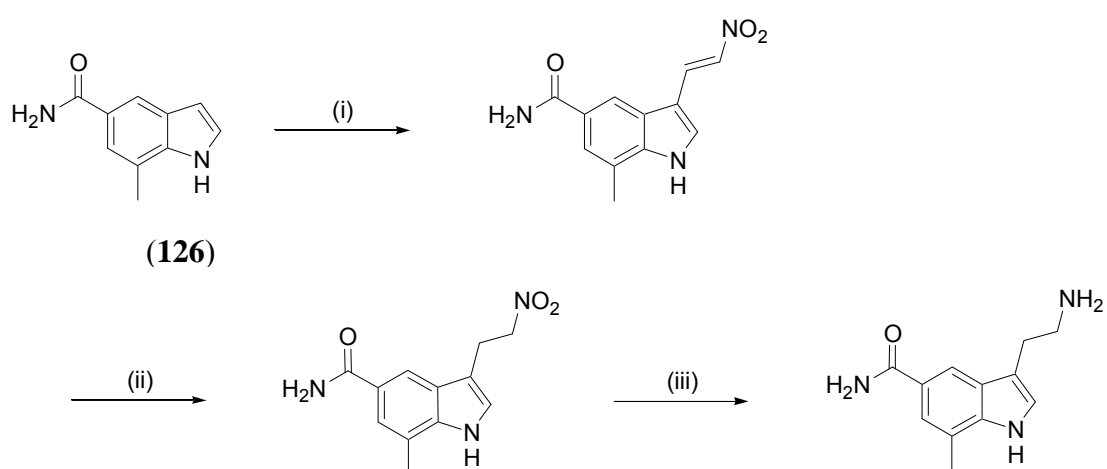


Abb. 58 Synthese von 7-Methylindol-5-carbonsäureamid (126) und Mechanismus der partiellen Nitrilhydrolyse nach [160]

Im basischen Milieu entstehen Hydroperoxid-Ionen, die aufgrund des α -Effekts (Erhöhung der Nukleophilie durch Überlappung mit den freien Elektronenpaaren des α -Atoms, in diesem Fall Sauerstoff) stärkere Nukleophile als Hydroxidionen darstellen und somit schneller und bei niedrigerer Temperatur an die CN-Dreifachbindung addieren. Die intermediär entstehende Imidpersäure dissoziiert nur in sehr geringem Maße, so dass eine nukleophile Substitution der OOH- durch eine OH-Gruppe über die beschriebenen Zwischenstufen erfolgen kann. Den Mechanismus dieser Substitution bezeichnet man als B_{AC}2-Mechanismus (basenvermittelte Acyl-O-Spaltung zweiter Reaktionsordnung).

Nun sollte nach einer *Michael*-analogen Reaktion des Indols mit Dimethylaminonitroethen (**6**) und nachfolgender chemoselektiver Hydrierung zunächst der Doppelbindung und letztlich der Nitrogruppe das gewünschte 7-Methyl-5-CT erhalten werden (Abb. 59).

Bei der beschriebenen *Michael*-Reaktion scheint es jedoch auf die Frische des verwendeten Reagenzes anzukommen [159]. Die Synthese zum entsprechenden Nitrovinylindolderivat gelang nicht. Aus Zeitgründen wurde auf eine weitere Erschließung dieser Substanzen verzichtet.



(i) $\text{Me}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{NO}_2$, TFA, CH_2Cl_2 ; (ii) NaBH_4 , MeOH, DMF; (iii) H_2 (8 bar), Pd-C, MeOH

Abb. 59 Geplante Fertigstellung der Synthese von 7-Methyl-5-CT

Bei der Verwendung des stellungsisomeren 4-Brom-3-methylanilin entstehen während der *Fischer*-Zyklisierung die Stellungsisomeren 4-Methyl- und 6-Methylindolderivate (**131**), die nur schwer trennbar sind. Bei dem Versuch einer dünnschichtchromatographischen Optimierung der Trennung konnte in Laufmitteln verschiedener Polarität auch bei großer Laufstrecke keine Trennung erkannt werden. Jedoch gelingt bei der Sublimation der gemischten 5-Brom-4-methyl- und 5-Brom-6-methylindol (**131**) eine partielle Anreicherung eines Isomers, wie aus dem NMR-Spektrum der erhaltenen Substanz erkennbar ist.

5 Pharmakologisch-Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Angaben

5.1.1 Allgemeine Versuchsbedingungen

Falls nicht anders angegeben, werden alle Daten als arithmetischer Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben. Um den Einfluss individueller Unterschiede der Tiere möglichst weit zu unterbinden, wurden alle Experimente möglichst an mindestens drei verschiedenen Tieren durchgeführt.

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

Als Nährlösung für die Experimente an der Rattenschwanzarterie und der Ferkelpulmonalarterie wurde jeweils *Altura*-Nährlösung folgender Zusammensetzung verwendet:

Tabelle 6: Zusammensetzung der Altura Nährlösung

| Bestandteil | [mmol / L] | [g / 10 L] |
|--|------------|------------|
| NaCl | 118,07 | 69,0 |
| KCl | 4,70 | 3,50 |
| NaHCO ₃ | 25,00 | 21,0 |
| KH ₂ PO ₄ | 1,20 | 1,63 |
| CaCl ₂ • 2 H ₂ O | 2,50 | 3,7 |
| MgSO ₄ • 7 H ₂ O | 1,20 | 3,0 |
| D-Glucose • H ₂ O | 10,00 | 19,80 |

5.1.2 Begriffsdefinitionen

In Anlehnung an die Empfehlungen des Komitees für Rezeptornomenklatur und Wirkstoffklassifizierung der IUPHAR werden folgende Begriffe, Parameter und Symbole zur Charakterisierung von Substanzen benutzt [175,176].

Allgemeine Definitionen

$c(X)$ molare Konzentration der Substanz X

$\log x$ Dekadischer Logarithmus von x

Agonist Eine Substanz, die an ein Rezeptorprotein bindet, dessen aktive Konformation stabilisiert und dadurch eine biologische Antwort hervorruft.

Voller Agonist:

Ein Agonist, der in einem bestimmten System die maximal mögliche biologische Antwort hervorruft.

Partieller Agonist:

Ein Agonist, der in einem bestimmten System einen geringeren Maximaleffekt als ein voller Agonist am selben Rezeptor hervorruft.

Antagonist Eine Substanz, die den biologischen Effekt einer anderen Substanz, üblicherweise eines Agonisten, vermindert.

Kompetitiver Antagonismus:

Eine gleichzeitige Bindung von Agonist und kompetitiven Antagonist ist ausgeschlossen, da die Substanzen die gleiche oder überlappende Bindungsstellen besetzen.

Potenz Ein Ausdruck für die Aktivität einer Substanz, bezogen auf die benötigte Konzentration, um einen bestimmten Effekt auszulösen (z. B. pEC_{50} , pA_2).

Wirksamkeit („*efficacy*“) Das Ausmaß, zu dem verschiedene Agonisten, bei gleicher Rezeptorbesetzung, unterschiedlich ausgeprägte Effekte erzielen. Nach Stephenson ist e_a das Verhältnis aus dem Anteil besetzter Rezeptoren und dem ausgelösten Signal. Eine alternative Definition ist z. B. nach Furchgott die *intrinsic efficacy*. Als ein indirektes Maß findet der maximale beobachtete Effekt (E_{max}) und die intrinsische Aktivität (α) in Relation zum maximal beobachteten Effekt eines vollen Referenzagonisten Anwendung.

5.1.3 Definition der pharmakologischen Parameter

pEC_{50} Negativer dekadischer Logarithmus der Konzentration eines Agonisten, die den halbmaximalen biologischen Effekt der Substanz auslöst.

E_{max} Maximaler biologischer Effekt einer Substanz

CR „*Concentration ratio*“, das Verhältnis der Konzentration des Agonisten in Anwesenheit und Abwesenheit des Antagonisten zur Erzielung desselben Effektes.

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- und Anwesenheit (*) des partiellen Agonisten. Aus der Steigung der gewichteten Ausgleichsgeraden im $[A]/[A^*]$ Diagramm lässt sich K_p berechnen:

$$K_p = \frac{c(P) \times m}{1 - m} \times \left(1 - \frac{\varepsilon_p}{\varepsilon_A}\right)$$

pA_2 Negativ dekadischer Logarithmus der Konzentration eines Antagonisten, die es erforderlich macht, die Agonistenkonzentration zu verdoppeln, um den gleichen agonistischen Effekt, wie in Abwesenheit des Antagonisten zu erzielen. Die Bestimmung des pA_2 -Wertes erfolgt nach der Methode von Schild: Liegen für einen Antagonisten experimentelle Daten über

einen größeren Konzentrationsbereich vor, so kann der pA_2 -Wert aus dem Schnittpunkt der Ausgleichsgeraden im $\lg(CR - 1)$ gegen $-\lg c(\text{Antagonist})$ Diagramm ermittelt werden. Dazu muss noch der Zusammenhang auf Linearität geprüft werden. Ist die Steigung nur zufällig von Eins verschieden, so wird sie auf Eins festgesetzt. Der Antagonismus wird dann als kompetitiv eingestuft.

5.1.4 Datenanalyse und Datenpräsentation

5.1.4.1 Auswertung der Konzentrations-Wirkungs-Daten

Die experimentell gewonnenen Konzentrations-Wirkungs-Daten wurden mit der Software Graph Pad Prism 5 ausgewertet. Die Anpassung erfolgte durch eine auf der klassischen Rezeptortheorie beruhende Funktion zwecks Ermittlung der Parameter E_{\max} , pEC_{50} und der Steigung (*Hill-Slope*).

$$\text{Effekt} = \text{Min} + \frac{\text{Max} - \text{Min}}{1 + 10^{(\lg EC_{50} - x) \times \text{Hillslope}}}$$

wobei $x = \lg c(\text{Agonist})$.

Der Minimalwert *Min* wurde grundsätzlich auf 0 gesetzt. Bei der Berechnung der pK_P -Werte nach Kaumann wurde der Wert *Min* gleich der prozentualen Kontraktion zu Beginn der zweiten Serotoninkurve gesetzt, der Wert *Max* dann auf 100.

5.1.4.2 Statistik

Die Prüfung auf signifikante Unterschiede erfolgte mit Hilfe des t-Tests nach Student mit einem Signifikanzniveau von $P = 0,05$. Vorher ist jedoch auf Normalverteilung der Werte zu prüfen. Dies erfolgte mittels des Tests nach *David*. Hierbei wird der Quotient aus Spannweite und Standardabweichung gebildet und mit tabellierten Werten verglichen.

5.2 5-HT₇-Testmodell an der isolierten Ferkelpulmonalarterie [94]

Zur Charakterisierung 5-HT₇-abhängiger Effekte wird die von Jähnichen und Pertz beschriebene Versuchsanordnung genutzt [94]. Aus den Lungen frisch geschlachteter Ferkel (Gewicht 20 bis 40 kg) wird die Pulmonalarterie isoliert und in einer Carbogen-gesättigten Altura-Nährlösung von anhaftendem Lungen- und Fettgewebe befreit. Zur Beseitigung überlagernder 5-HT_{2B}-Effekte wird das Endothel mithilfe von Zahnseide (Oral B, Super Floss) entfernt. Dabei ist darauf zu achten, dass das Endothel vollständig entfernt wird, jedoch keine Schädigung der glatten Gefäßmuskulatur einhergeht. Die Pulmonalarterie wird in 3-4 mm große Ringe geschnitten (Durchmesser 1-2 mm) und auf zwei Metallhaken aufgefädelt, die in einer Carbogen-gesättigten Altura-Nährlösung mittels Faden und Schlinge fixiert werden. Die Organteile werden auf 20 mN vorgespannt. Die Badtemperatur beträgt 37 °C. Während einer initialen Äquilibrationsphase wird nach 15 min auf 20 mN nachgespannt und nach weiteren 15 min die Nährlösung ausgetauscht (Spüldauer 3 min). Nach Nachspannen erfolgt eine 30 minütige Ruhephase, an die sich eine Vorstimulation mit 240 mM KCl anschließt. Nach erfolgter Kontraktion wird KCl ausgespült (Spüldauer 5 min). Es folgen eine 15 minütige Ruhephase, 3 minütiges Spülen sowie eine weitere 15 minütige Ruhephase. Anschließend erfolgt eine Kontraktion mittels des Prostaglandin PGF_{2α}-Derivates U46619 (Konzentration 3,2 nM). Zur Überprüfung der erfolgreichen Entfernung des Endothels wird auf dem Gipfel der Kontraktion Bradykinin zugegeben (Konzentration 10 nM). Es folgen 10 minütiges Ausspülen, 15 minütige Ruhephase, 3 minütiges Spülen, Nachspannen auf 20 mN, 15 minütige Ruhe. Anschließend erfolgt eine weitere Kontraktion mit U46619 sowie anschließende Zugabe von Bradykinin. Nach folgendem Ausspülen, Ruhe, Spülen und Nachspannen folgt 30 minütige Inkubation mit der Testsubstanz (Antagonistexperiment) bzw. 30 minütige Ruhephase (Agonistexperimente). Allen Bädern wird zur Unterdrückung 5-HT_{2A}-abhängiger Kontraktionen Ketanserin zugesetzt (Konzentration 0,1 µM). Bei Organen, die auf Bradykininzugabe mit mehr als 10% der U46619-Kontraktion reagierten, wird der NO-Synthaseinhibitor L-NAME zugegeben (Konzentration 0,1 mM). Anschließend erfolgt eine weitere Kontraktion mit U46619. Auf dem Höhepunkt der Kontraktion wird eine Konzentrations-Wirkungskurve

mit der Testsubstanz bzw. 5-HT oder 5-CT aufgenommen. Da die 5-HT-abhängige Relaxation nicht zeitunabhängig ist, kann lediglich eine Konzentrations-Wirkungskurve pro Organ aufgenommen werden.

Zum Beweis des Agonismus an 5-HT₇-Rezeptoren wurden Kontrollexperimente in Gegenwart von 3 – 100 nM des selektiven 5-HT₇-Rezeptorantagonisten SB269970 durchgeführt.

5.3 5-HT_{2A}-Testmodell an der isolierten Rattenschwanzarterie

Zur Charakterisierung 5-HT_{2A}-vermittelter Effekte wurde die von Pertz und Elz beschriebene Versuchsdurchführung angewandt [177]. Wistar-Ratten beiderlei Geschlechts werden in CO₂ getötet und zum Ausbluten dekapitiert. Anschließend wird sofort die Arterie der Schwanzunterseite isoliert und in eine mit O₂/CO₂ (Carbogen) gesättigte Altura-Nährlösung gegeben. Anhaftendes Nerven- und Fettgewebe wird entfernt. Das Endothel wird durch Einführen eines Metalldrahtes (Durchmesser 0,3 mm) in das Gefäßlumen zerstört. Die Arterie wird in 3-5 mm lange Stücke geschnitten und auf zwei L-förmige Haken aufgefädelt. Diese werden in einer Carbogen-gesättigten Altura-Nährlösung mittels Faden und Schlinge fixiert. Die Badtemperatur beträgt 37 °C. Nach Vorspannen auf 5 mN erfolgt eine Äquilibrationsphase von 60 min, während der nach 30 min das Nährmedium gewechselt (Spülzeit 3 min) und die Vorspannung von 5 mN erneuert wird. Im Anschluss erfolgt eine Vorstimulation mit jeweils 1 und 10 µM Serotonin (submaximal bzw. maximal). Nach Auswaschen des Serotonins (Spülzeit ca. 15 min), einer Ruhepause von 15 min, erneutem Mediaustausch (Spülzeit 3 min) und einer 30 minütigen Ruhephase erfolgt die Aufnahme einer Konzentrations-Wirkungskurve von Serotonin (Konzentration 10 nM bis 32 µM). Es folgt wie nach der initialen Äquilibrationsphase Auswaschen der Substanz, 15 minütige Ruhephase und erneuter Mediumwechsel. Anschließend wird für 30 min die Testsubstanz bzw. Ketanserin inkubiert (Antagonistexperiment) bzw. es erfolgt eine 30 minütige Ruhephase (Agonistexperiment). Danach erfolgt die Aufnahme einer weiteren Serotonin-Konzentrations-Wirkungskurve.

Während aller Experimente sind Prazosin (0,3 μM) und Cocain (6 μM) in der Nährlösung zur Blockade kontraktile α_1 -Rezeptoren und 5-HT-Transporter vorhanden.

Zum Beweis des Agonismus an 5-HT_{2A}-Rezeptoren wurden Kontrollexperimente in Gegenwart von 2 nM des selektiven 5-HT_{2A}-Antagonisten Ketanserin durchgeführt.

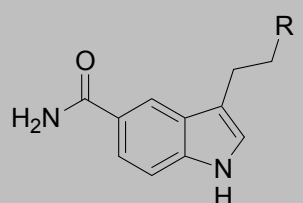

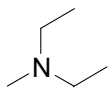
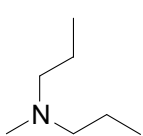
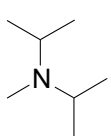
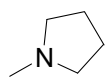
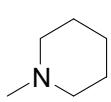
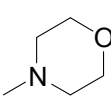
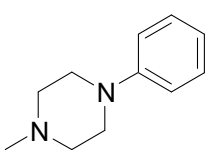
5.4 Testergebnisse an der isolierten Ferkelpulmonalarterie (5-HT₇)

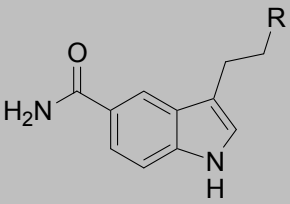
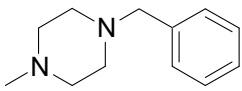

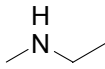
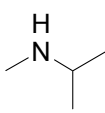
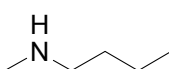
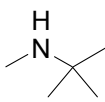
5.4.1 Veränderungen in der basischen Funktion

Gemäß der in Kapitel 3 definierten Aufgabenstellung wurden 5-CT-Derivate mit veränderter basischer Funktion hergestellt. Veränderungen in diesem Molekülteil sollten Rückschlüsse auf die Größe der Bindungstasche im 5-HT₇-Rezeptor ermöglichen. Darüber hinaus bietet die Substitution im basischen Teil die Möglichkeit, neue Interaktionsmöglichkeiten mit dem Rezeptorprotein zu schaffen und dadurch die Affinität zu erhöhen: So bieten Alkylketten die Möglichkeit zur lipophilen Interaktion. Die Verwendung weiterer Heteroatome als Wasserstoffbrückenakzeptoren wie z. B. in den Morpholin-, Phenylpiperazin- und Benzylpiperazinderivaten **77**, **78** und **79** bietet die Möglichkeit zur elektrostatischen Interaktion. Die beiden letztgenannten Derivate bieten darüber hinaus die Möglichkeit zur zusätzlichen π -Interaktion zwischen den Arylresten im „östlichen“ Molekülteil und aromatischen Aminosäuren des Rezeptorproteins. Da aus der Familie der Arylpiperazine bereits potente Liganden am 5-HT₇-Rezeptor beschrieben worden sind (Kap. 2.4.4.3 und 2.4.4.7), erschien es interessant die Frage zu klären, ob dieser Rest auch im Carboxamidotryptamin Affinität zum 5-HT₇-Rezeptor besitzt.

Es wurde als möglich erachtet, dass mit zunehmender Substituentengröße die intrinsische Affinität abnehmen werde. Von Interesse ist also auch der Zusammenhang zwischen Substituentengröße und der intrinsischen Aktivität beim Übergang zu antagonistischen Substanzen.

Tabelle 7: 5-HT₇-Aktivitäten der im basischen Teil modifizierten 5-CT-Derivate

|  | | pEC ₅₀ ± SEM | pA ₂ ± SEM | N | E _{max} ± SEM |
|---|---|-------------------------|---------------------------|----|------------------------|
| 5-HT | | 6,39 ± 0,04 | | 60 | 100 |
| 5-CT | NH ₂ | 7,50 ± 0,05 | | 32 | 108 ± 4 |
| 71 |  | 5,74 ± 0,17 | | 6 | 53 ± 5 |
| 72 |  | 5,47 ± 0,06 | | 6 | 40 ± 6 |
| 73 |  | 5,61 ± 0,08 | | 7 | 63 ± 5 |
| 74 |  | | 5,69 ± 0,08 ^{a)} | 4 | 0 |
| 75 |  | | 5,44 ± 0,19 ^{b)} | 6 | 0 |
| 76 |  | | 5,05 ± 0,19 ^{b)} | 5 | 0 |
| 77 |  | | 5,49 ± 0,21 ^{a)} | 4 | 0 |
| 78 |  | | 6,37 ± 0,16 ^{c)} | 10 | 0 |

|  | | $pEC_{50} \pm SEM$ | $pA_2 \pm SEM$ | N | $E_{max} \pm SEM$ |
|---|---|--------------------|------------------------|---|-------------------|
| 79 |  | | $5,15 \pm 0,16^a)$ | 5 | 0 |
| 86 |  | $6,17 \pm 0,06$ | | 5 | 99 ± 7 |
| 87 |  | $5,73 \pm 0,03$ | | 4 | 70 ± 4 |
| 88 |  | $4,98 \pm 0,03$ | | 4 | 66 ± 11 |
| 89 |  | | $5,58 \pm 0,23^{d,f)}$ | 2 | < 10 |
| 90 |  | | $5,04 \pm 0,22^e)$ | 4 | 0 |

^{a)} $c = 3 - 10 \mu M$; ^{b)} $c = 1 - 10 \mu M$; ^{c)} $c = 0,3 - 3 \mu M$; ^{d)} $c = 3 \mu M$; ^{e)} $c = 10 \mu M$; ^{f)} Spannweite Maximal-/Minimalwert

Zunächst ist in dieser Reihe zu beobachten, dass eine Substitution im basischen Molekülteil sofort mit einem Affinitätsverlust einhergeht. Selbst die kleinstmögliche Mono-Methylsubstitution resultiert in einem Affinitätsabfall verglichen mit der Leitverbindung um den Faktor 21. Mit wachsender Alkylkettenlänge und weiterer Substitution (tertiäre Amine) sinkt die Affinität weiter.

Sehr interessant ist der Vergleich der zyklischen Derivate mit den offenkettigen: Alle zyklischen Derivate weisen Antagonismus am 5-HT₇-Rezeptor der Ferkelpulmonalarterie auf, während die offenkettigen Derivate bis zu einer bestimmten Kettenlänge in der Lage sind, den Rezeptor zu aktivieren. Zur Aktivierung des Rezeptors müssen die Alkylketten

also offenbar eine Konformation einnehmen, in der die beiden Ketten einen größeren Abstand zueinander aufweisen als dies in der zyklischen Struktur möglich ist.

Der Anstieg der Affinität im Morpholinderivat **77** verglichen mit dem Piperidinderivat **76** ist nicht signifikant ($p > 0,05$), weshalb eine günstige Beeinflussung der Interaktion mit dem Rezeptorprotein durch das zusätzliche Sauerstoffatom im Ring nicht wahrscheinlich ist.

Von besonderem Interesse ist das Phenylpiperazinderivat **78**, welches eine Affinität im submikromolaren Bereich aufweist (427 nM). Die Phenylpiperazin-Partialstruktur ist bekanntermaßen in der Lage, besonders gut mit Rezeptoren für biogene Amine zu interagieren, es existieren zahlreiche Derivate mit unterschiedlichen Affinitäten und Selektivitäten. Auch für den 5-HT₇-Rezeptor erwies sich diese Partialstruktur als wesentliches Element in der Entwicklung hochaffiner Liganden (Kapitel 2.4.4.3 und 2.4.4.7). Im Rahmen dieser Arbeit interessierte vor allem die Frage, welchen Einfluss die Einführung dieser Partialstruktur auf Affinität und intrinsische Aktivität besitzt. Vergleicht man die Affinität mit denen vorher beschriebener Antagonisten, so liegt die Affinität um den Faktor 10-100 niedriger als bei den Konkurrenzderivaten. Die Hypothesen der in der Einleitung beschriebenen Pharmakophormodelle lassen sich möglicherweise nutzen, um diese Differenz zu erklären: Die Verbindung besitzt prinzipiell alle strukturellen Voraussetzungen für 5-HT₇-Rezeptorbindung: Ionisierbare Aminstruktur, zwei aromatische Reste, von denen einer eine Gruppe zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen trägt (Carboxamidpartialstruktur). Auffällig ist jedoch, dass der *Spacer* zwischen ionisierbarem Amin und substituiertem Aromaten mit zwei Kohlenstoffatomen deutlich kleiner als in den Vergleichsstrukturen ist. Die Verbindung lässt sich nicht optimal in die postulierten Wirkkonformationen einfügen. Eine Verlängerung des Spacers um zwei oder drei Methylengruppen könnte die Affinität maßgeblich verbessern.

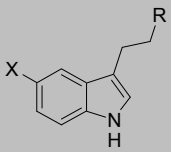
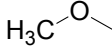
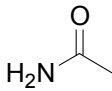
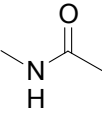
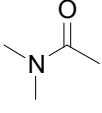
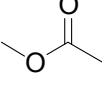
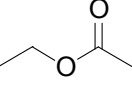
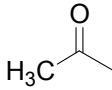

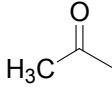
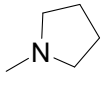

Das homologe Derivat **79** zeigt jedoch bereits eine deutlich verminderte Affinität. Hierfür könnten mehrere Gründe verantwortlich sein. Zum einen ist der Abstand zwischen Aromat und ionisierbarem Amin deutlich vergrößert. Zum zweiten wird durch Entfernung des Aromaten aus der unmittelbaren Nachbarschaft des Piperazinrings der zweite

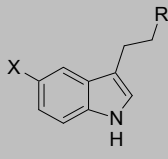



Stickstoff basisch, so dass die elektronischen Effekte im Molekül völlig verändert sein könnten und auf diese Weise die Interaktion mit dem Rezeptorprotein verschlechtern.

5.4.2 Austausch der Carboxamidfunktion in Position 5

Zur Untersuchung des Einflusses des Substituenten in der Position 5 wurden verschiedene Derivate hergestellt. Der Austausch der Wasserstoffatome in der Carboxamidfunktion durch Methylgruppen sollte Aufschluss über die Art der Interaktion mit dem Rezeptorprotein geben. Es wurden weitere Derivate hergestellt, die zwar die Möglichkeit der Wasserstoffbrückenakzeptanz durch eine Carbonylfunktion besitzen (Ester und Acetylderivate), jedoch nicht zu einer Wasserstoffbrückendonation geeignet sind. Darüber hinaus wurden Derivate hergestellt, die lediglich Analoga der π -Systeme in der Carbonylfunktion darstellen (Phenyl- und Cyanoderivat). Das infolge synthetischen Zufalls erhaltene Trimethylsilylderivat war von Interesse, weil das carba-analoge *t*-Butyltryptamin am strukturell dem 5-HT₇-Rezeptor eng verwandten 5-HT_{1D}-Rezeptor einen potenten Agonisten darstellt [158].

Tabelle 8: 5-HT₇-Aktivitäten der in der 5-Position modifizierten Derivate

|  | | | pEC ₅₀ ± SEM | pA ₂ ± SEM | N | E _{max} ± SEM |
|---|---|---|-------------------------|---------------------------|----|------------------------|
| Nr. | X | R | | | | |
| 5-HT | OH | NH ₂ | 6,39 ± 0,04 | | 60 | |
| 5-MeOT ^[94] |  | NH ₂ | 5,93 ± 0,12 | | | 95 ± 13 |
| 5-CT |  | NH ₂ | 7,50 ± 0,05 | | 32 | 108 ± 4 |
| 109 |  | NH ₂ | 4,91 ± 0,18 | | 7 | 94 ± 6 |
| 110 |  | NH ₂ | 4,85 ± 0,11 | | 8 | 67 ± 5 |
| 111 |  | NH ₂ | 5,44 ± 0,13 | | 8 | 55 ± 6 |
| 112 |  | NH ₂ | 4,80 ± 0,12 | | 9 | 94 ± 6 |
| 117 |  |  | | 5,30 ± 0,12 ^{a)} | 4 | 0 |
| 116 |  |  | | 5,15 ± 0,13 ^{a)} | 4 | 0 |
| 115 |  | NH ₂ | 5,30 ± 0,12 | | 4 | 50 ± 7 |

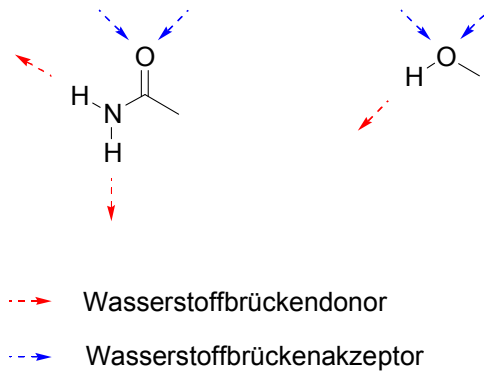
|  | | | pEC ₅₀ ± SEM | pA ₂ ± SEM | N | E _{max} ± SEM |
|---|---|---|-------------------------|---------------------------|---|------------------------|
| Nr. | X | R | | | | |
| 113 | NC | NH ₂ | 4,95 ± 0,15 | | 5 | 82 ± 7 |
| 23 | Br |  | | 5,15 ± 0,14 ^{a)} | 5 | 0 |
| 114 |  |  | | 5,57 ± 0,19 ^{b)} | 5 | 0 |

^{a)} $c = 10 \mu\text{M}$; ^{b)} $c = 3 - 10 \mu\text{M}$

Die Carbonsäureamidfunktion in der Leitverbindung 5-CT erscheint für Untersuchungen zum Einfluss auf die Affinität aus verschiedenen Gründen besonders geeignet: Der Austausch der phenolischen Hydroxygruppe gegen eine Carbonsäureamidgruppe erhöht zum einen die Aktivität am 5-HT₇-Rezeptor um das Zehnfache. Zum anderen wird durch diese Veränderung eine gewisse Selektivität gegenüber anderen Serotoninrezeptoren erreicht.

Die Affinitätserhöhung verglichen mit Serotonin kann folgende Ursachen haben: Entweder werden durch die Carbonsäureamidstruktur mit ihren besonderen elektronischen Eigenschaften und ihren Möglichkeiten zur Wasserstoffbrückenakzeptierung sowie zur Wasserstoffbrückendonierung spezifischere Interaktionen mit dem Rezeptorprotein möglich, oder durch eine veränderte räumliche Anordnung aufgrund der modifizierten Größe kommt eine bestimmte Interaktionsart besonders zur Geltung. Der Vergleich der Affinitäten der bekannten Strukturen Serotonin (pEC₅₀ = 6,51), 5-CT (pEC₅₀ = 7,51) und 5-Methoxytryptamin (pEC₅₀ = 5,93, Daten aus [94]) führt zu folgenden grundlegenden Überlegungen: Die Blockade der Wasserstoffbrücken-fähigen Hydroxyfunktion durch Methylierung führt zu einem Aktivitätsabfall um den Faktor vier. Eine Beteiligung einer

Wasserstoffbrückeninteraktion über den Wasserstoff erscheint dabei möglich. Die Carbonsäureamidfunktion im 5-CT weist verglichen mit der Hydroxyfunktion im Serotonin mehr Interaktionsmöglichkeiten auf:



Der Carbonylsauerstoff ist wie der Hydroxysauerstoff im Serotonin zur Ausbildung zweier Wasserstoffbrücken befähigt. Die beiden Wasserstoffatome in der Amidfunktion können jedoch in verschiedene Richtungen Wasserstoffbrücken ausbilden.

Darüber hinaus ist natürlich sowohl die Hydroxy- als auch die Carbonsäureamidfunktion zur Ausbildung räumlich ungerichteter elektrostatischer Interaktionen befähigt.

Es sollte daher untersucht werden, welchen Einfluss die einzelnen möglichen Bindungsbestandteile an der Ligandbindung haben. Zunächst wurden daher die Wasserstoffatome in der Carbonsäureamidfunktion durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert. Bei diesen Derivaten bleibt die Möglichkeit zur Interaktion zwischen Carbonylsauerstoff und Rezeptorprotein, nicht jedoch zur elektrostatischen Interaktion über die Wasserstoffatome. Erwartungsgemäß sinkt bei diesen Derivatisierungen die Aktivität schrittweise. Allerdings kann nach dieser Betrachtung ein sterischer Einfluss auf die Interaktion aufgrund der vergrößerten Substituenten nicht ausgeschlossen werden.

Ein vergleichbarer Effekt wird auch bei den isosteren Esterderivaten **111** und **112** erwartet und ist auch sichtbar, da auch diesen Derivaten bei vergleichbarer räumlicher Ausrichtung die Möglichkeit zur Wasserstoffbrückendonierung fehlt. Die zusätzliche Möglichkeit zur Ausbildung einer Wasserstoffbrücke über den zweiten Estersauerstoff wird dabei offensichtlich nicht genutzt: Der Austausch der Carbonsäureamidfunktion

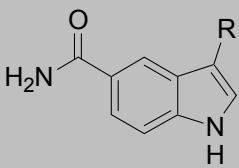
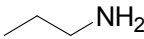
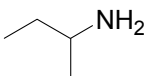
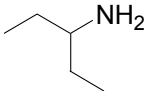
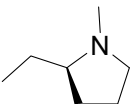
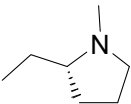
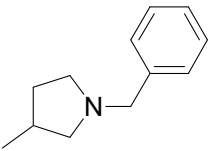
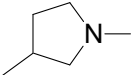
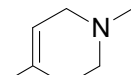
gegen die beiden Esterfunktionen resultiert in dramatischem Aktivitätsverlust in vergleichbarer Größenordnung. Die Daten der Acetylverbindungen sind leider mit den übrigen nicht ganz vergleichbar, da es sich bei diesen Verbindungen nicht um primäre, sondern tertiäre Amine handelt, deren Substituenten im Aminteil wie bereits gezeigt die Affinität ebenfalls stark verschlechtern. Da auf dem beschrittenen Syntheseweg jedoch das primäre Acetyltryptamin nicht darstellbar war, muss auf dessen Werte verzichtet werden. Interessanterweise verändert sich jedoch bei Einführung des Acetylrestes die Wirkqualität zum Antagonismus.

Sehr schwer einzuordnen sind die Derivate **113**, **114**, **115** und **23**. Diesen Verbindungen ist gemein, dass ihnen bei mit der Hydroxyfunktion im Serotonin vergleichbarer Größe die Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken zum Rezeptorprotein fehlt und sie sich daher gut als Kontrollverbindungen eignen. Die Einführung der Cyano-, Phenyl- und Bromfunktion resultiert jeweils in starkem Aktivitätsabfall bei einer gewissen restlichen intrinsischen Aktivität. Das Trimethylsilylderivat zeigt wie erwartet keine agonistische Wirkung mehr, besitzt jedoch noch nennenswerte Affinität zum Rezeptor im mikromolaren Bereich (2,7 μM).

5.4.3 Verzweigt-kettige Derivate

Die Untersuchung seitenkettenverzweigter Derivate ist aus folgenden Gründen interessant: Durch Verzweigung der Aminoethylseitenkette werden Chiralitätszentren generiert, die zur spezifischeren Ausnutzung der räumlichen Rezeptorstruktur und somit zur Affinität und Selektivität beitragen können. Die Einbindung dieser Seitenkette in zyklische Strukturen bietet neben der vergrößerten lipophilen Oberfläche die Möglichkeit der Einschränkung konformativer Freiheit. Dies kann aufgrund eines Entropiegewinns zur Affinitätserhöhung beitragen und ermöglicht möglicherweise Rückschlüsse auf aktive Konformationen.

Tabelle 9: 5-HT₇-Aktivitäten der verzweigt-kettigen Derivate

|  | | pEC ₅₀ ± SEM | pA ₂ ± SEM | N | E _{max} ± SEM |
|---|---|-------------------------|---------------------------|----|------------------------|
| Nr. | R | | | | |
| 5-CT |  | 7,50 ± 0,05 | | 32 | 108 ± 4 |
| 95 |  | 5,61 ± 0,16 | | 6 | 62 ± 11 |
| 96 |  | 4,90 ± 0,14 | | 4 | 76 ± 4 |
| 93 |  | 4,91 ± 0,16 | | 5 | 78 ± 7 |
| 94 |  | 5,80 ± 0,18 | | 7 | 56 ± 8 |
| 92 |  | 5,18 ± 0,10 | | 4 | 92 ± 4 |
| 91 |  | 6,25 ± 0,10 | | 4 | 92 ± 8 |
| 98 |  | | 5,61 ± 0,11 ^{a)} | 8 | 0 |

^{a)} c = 3 μM

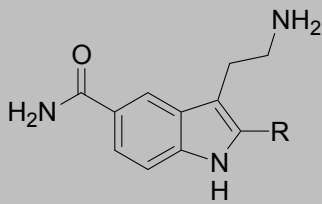
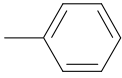
Die Hoffnungen in die Aussagekraft dieser Verbindungen wurden allerdings nicht erfüllt: Sämtliche Modifikationen resultierten in Aktivitätsverlusten um mindestens eine, meist jedoch zwei Größenordnungen. Die interessanteste Verbindung aus dieser Reihe ist das seitenkettenzyklisierte Derivat **91**, welches bei nahezu vollem Agonismus eine Affinität im submikromolaren Bereich (562 nM) aufweist, obwohl es sich um ein tertiäres Amin handelt. Die Spaltung des Racemats und die Bereitstellung der Desmethylverbindung sollten interessante Aufgabenstellungen für zukünftige Untersuchungen darstellen.

Der Vergleich der beiden enantiomerenrein dargestellten Derivate **93** und **94** zeigt ein eudismisches Verhältnis von annähernd einer Größenordnung. Auch bei diesen Verbindungen muss mit deutlichen Aktivitätseinbußen aufgrund des tertiären Aminstickstoffs gerechnet werden, so dass eine zukünftige Untersuchung der demethylierten Verbindungen noch interessant erscheint.

5.4.4 Substitution in der Position 2

Durch Einführung von Substituenten in den Indolkern sollten sich Möglichkeiten zur Steigerung der Selektivität ergeben. Die Derivate **106** und **107** wurden als repräsentative Modellverbindungen zur Abschätzung der Größe einer möglichen Bindungstasche in dieser Region gewählt.

Tabelle 10: 5-HT₇-Aktivitäten der 2-substituierten 5-CT-Derivate

|  | | pEC ₅₀ ± SEM | pA ₂ ± SEM | N | E _{max} ± SEM |
|---|---|-------------------------|---------------------------|----|------------------------|
| Nr. | R | | | | |
| 5-CT | H | 7,50 ± 0,05 | | 32 | 108 ± 4 |
| 106 | —CH ₃ | | 5,25 ± 0,19 ^{a)} | 6 | < 20 |
| 107 |  | | 4,86 ± 0,17 ^{a)} | 5 | 0 |

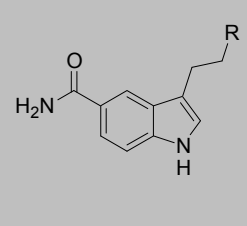


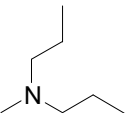
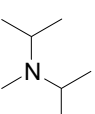



^{a)} c = 3 – 10 μM

Offenbar wird allerdings die Substitution in der Position 2 des Indolkerns vom 5-HT₇-Rezeptor nicht toleriert. Sowohl die räumlich anspruchsvolle Phenylsubstitution als auch die kleine Methylsubstitution resultieren im starken Verlust der intrinsischen Aktivität und Affinität. Diese Information lässt sich jedoch für zukünftige Überlegungen zur Synthese von Tryptaminen mit Selektivität gegenüber 5-HT₇ nutzen, da eine Substitution in dieser Molekülposition offenbar absolut schädlich für 5-HT₇-Rezeptoraktivität ist.

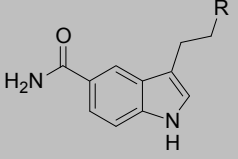
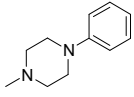



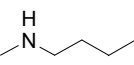

5.5 Ergebnisse der Testung an der Rattenschwanzarterie (5-HT_{2A})

5.5.1 Veränderungen in der basischen Funktion

Tabelle 11: 5-HT_{2A}-Aktivitäten der in der basischen Funktion modifizierten 5-CT-Derivate

|  | | $\Delta pEC_{50} \pm SEM$ | N | $E_{max} \pm SEM$ | pEC_{50} | $pK_p \pm SEM$ | $pA_2 \pm SEM$ |
|---|---|---------------------------|-----|-------------------|------------|---------------------------|---------------------------|
| 5-HT | | 0,00 | 294 | 100 | 6,95 | | |
| 5-CT | NH ₂ | 1,54 ± 0,05 | 4 | 74 ± 4 | 5,41 | | |
| 71 |  | 1,60 ± 0,09 | 3 | 67 ± 1 | 5,35 | n. b. | |
| 72 |  | 2,31 ± 0,07 | 4 | 63 ± 4 | 4,64 | 4,48 ^{a)} | |
| 73 |  | 1,99 ± 0,03 | 6 | 56 ± 4 | 4,96 | 5,01 ± 0,02 ^{a)} | |
| 74 |  | 2,03 ± 0,08 | 4 | 70 ± 6 | 4,92 | 4,68 ± 0,10 ^{a)} | |
| 75 |  | 1,91 ± 0,04 | 4 | 70 ± 3 | 5,04 | n. b. | |
| 76 |  | | 6 | 0 | | | 4,85 ± 0,05 ^{c)} |
| 77 |  | 2,37 ± 0,07 | 5 | 41 ± 3 | 4,58 | 4,68 ± 0,10 ^{b)} | |

Pharmakologisch-Experimenteller Teil

|  | | $\Delta pEC_{50} \pm SEM$ | N | $E_{max} \pm SEM$ | pEC_{50} | $pK_p \pm SEM$ | $pA_2 \pm SEM$ |
|---|---|---------------------------|----|-------------------|------------|-------------------|-------------------|
| 78 |  | | 18 | 0 | | | $7,57^d$ |
| 86 |  | $1,78 \pm 0,07$ | 4 | 73 ± 4 | 5,17 | $4,72 \pm 0,09^a$ | |
| 87 |  | $1,91 \pm 0,04$ | 5 | 74 ± 2 | 5,04 | $4,79 \pm 0,20^a$ | |
| 88 |  | $2,02 \pm 0,07$ | 4 | 64 ± 3 | 4,93 | $4,69 \pm 0,07^a$ | |
| 89 |  | $1,89 \pm 0,29$ | 6 | 12 ± 1 | 5,06 | $4,73 \pm 0,09^b$ | |
| 90 |  | | 4 | 0 | | | $3,69 \pm 0,20^e$ |

^{a)} $c = 200 \mu M$; ^{b)} $c = 100-200 \mu M$; ^{c)} $c = 32 - 100 \mu M$; ^{d)} $0,1 - 10 \mu M$; ^{e)} $c = 100 \mu M$

Die agonistische Potenz der 5-CT-Derivate an der isolierten Rattenschwanzarterie (5-HT_{2A}) ist generell niedriger als an der isolierten Ferkelpulmonalarterie (5-HT₇). Mit zunehmender Größe der Substituenten im basischen Molekülteil nimmt hier die agonistische Potenz ab, wie dies auch bei früheren Untersuchungen von Tryptaminen beobachtet wurde [138]. Methylsubstituenten werden noch weitgehend toleriert, größere Substitutionen gehen mit Aktivitätsverlust einher. Die singuläre antagonistische Wirkqualität der Piperidinverbindung **76** zwischen den sterisch vergleichbaren Verbindungen **75** und **77** ist nicht erklärbar.

Auffällig, nicht jedoch überraschend, ist vor allem die vergleichsweise hohe antagonistische Potenz der Phenylpiperazinverbindung **78** mit einer Affinität im Bereich

von unter 30 nM. Bereits in früheren Untersuchungen wurde die hohe Affinität von Phenylpiperazinen an 5-HT_{2A}-Rezeptoren festgestellt.

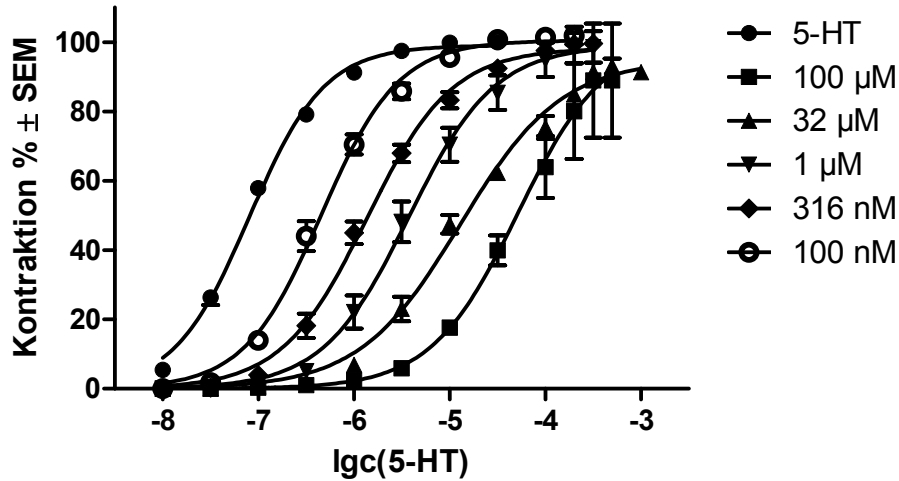


Abb. 60 Konzentrations-Wirkungs-Kurven von 5-HT und 78

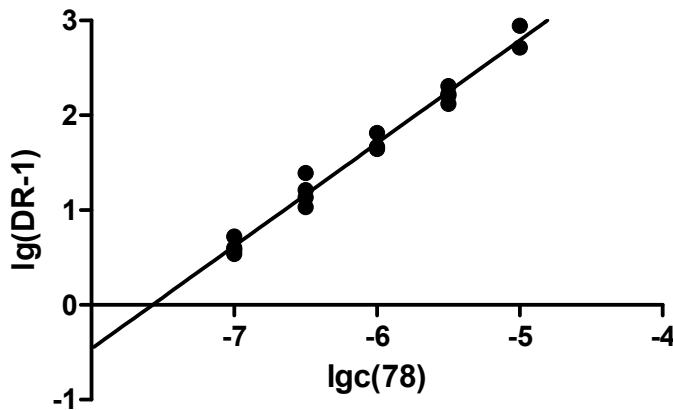
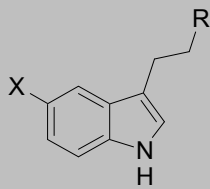
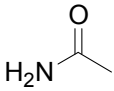
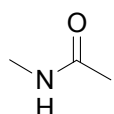
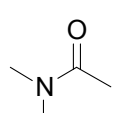
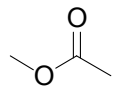
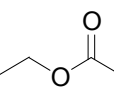
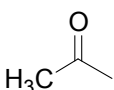

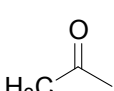

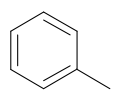


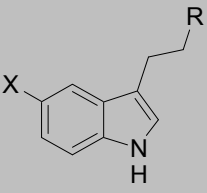



Abb. 61 Schild-Plot von 78 gegen 5-HT

Die Steigung der Regressionsgeraden aus der Schild-Analyse beträgt $1,085 \pm 0,04$ und ist damit signifikant von Eins verschieden ($p < 0,05$). Der errechnete pA_2 -Wert beträgt 7,57 (27 nM) (Abb. 60 und 61).

5.5.2 Austausch der Carboxamidfunktion in Position 5

Tabelle 12: 5-HT_{2A}-Aktivitäten der in der 5-Position modifizierten Derivate

|  | | | $\Delta pEC_{50} \pm SEM$ | N | $E_{max} \pm SEM$ | pEC_{50} | $pK_p \pm SEM$ bzw. $pA_2 \pm SEM$ |
|---|---|---|---------------------------|-----|-------------------|------------|--|
| Nr. | X | R | | | | | |
| 5-HT | OH | NH ₂ | 0,00 | 294 | 100,0 | 6,95 | |
| 5-CT |  | NH ₂ | $1,54 \pm 0,05$ | 4 | 74 ± 4 | 5,41 | |
| 109 |  | NH ₂ | $2,59 \pm 0,05$ | 4 | 26 ± 6 | 4,36 | $4,56 \pm 0,12^a$ |
| 110 |  | NH ₂ | $2,23 \pm 0,17$ | 7 | 52 ± 6 | 4,72 | $4,01 \pm 0,09^c$ |
| 111 |  | NH ₂ | $2,07 \pm 0,06$ | 4 | 86 ± 5 | 4,88 | $4,32 \pm 0,12^a$ |
| 112 |  | NH ₂ | $2,23 \pm 0,16$ | 4 | 45 ± 3 | 4,72 | $4,99 \pm 0,34^a$ |
| 117 |  |  | $1,94 \pm 0,21$ | 4 | 21 ± 3 | 5,01 | $5,25 \pm 0,06^a$ |
| 116 |  |  | $1,70 \pm 0,25$ | 4 | 15 ± 1 | 5,25 | $5,41 \pm 0,07^b$ |
| 115 |  | NH ₂ | $2,77 \pm 0,08$ | 3 | 35 ± 2 | 4,18 | n.b. |

|  | | | $\Delta pEC_{50} \pm SEM$ | N | $E_{max} \pm SEM$ | pEC_{50} | $pK_P \pm SEM$ bzw. $pA_2 \pm SEM$ |
|---|---|---|---------------------------|----|-------------------|------------|--|
| Nr. | X | R | | | | | |
| 113 | NC | NH ₂ | $1,76 \pm 0,13$ | 4 | 72 ± 2 | 5,19 | $4,41 \pm 0,11$ ^{b)} |
| 23 | Br |  | $1,44 \pm 0,18$ | 4 | 39 ± 8 | 5,51 | n.b. |
| 114 |  |  | | 33 | < 10 | | $6,84 \pm 0,06$ ^{d)} |

a) $c = 200 \mu M$; b) $c = 100-200 \mu M$; c) $100-316 \mu M$; d) $0,1 - 100 \mu M$

So wie sich die Einführung der stark hydrophilen Carbonsäureamidfunktion in das Tryptamingerüst sehr ungünstig auf die Potenz am 5-HT_{2A}-Rezeptor auswirkt, sind auch andere isostere und hydrophile Substituenten aktivitätsmindernd. Wie weiter unten beschrieben, lässt sich diese Benachteiligung der Ligand-Rezeptor-Interaktion nicht für die Synthese selektiverer Verbindungen nutzen, da auch die oben postulierte notwendige Wasserstoffbrückenbindung zum 5-HT₇-Rezeptor nicht mehr ausgebildet werden kann.

Die interessanteste Verbindung dieser Reihe ist die Trimethylsilylverbindung **114**, die trotz der kleinen Molekülstruktur beachtliche antagonistische Potenz im submikromolaren Bereich (214 nM) aufweist.

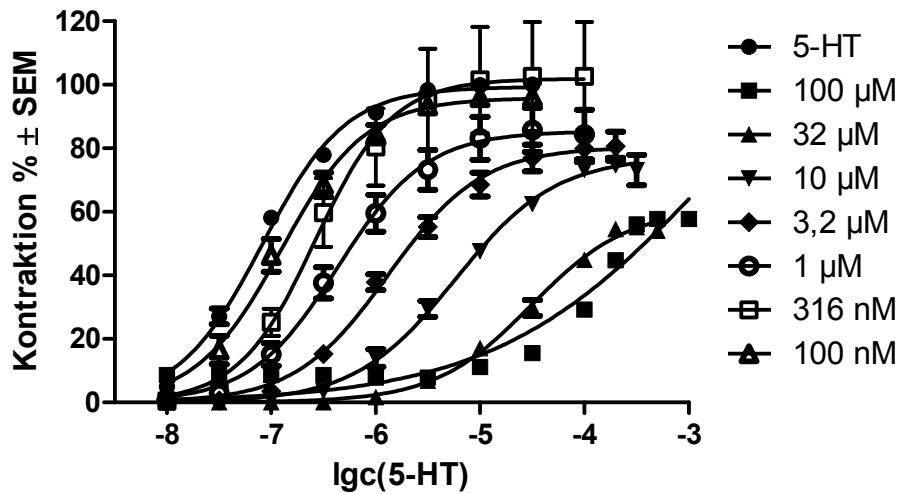


Abb. 62 Konzentrations-Wirkungskurven von 5-HT und 114

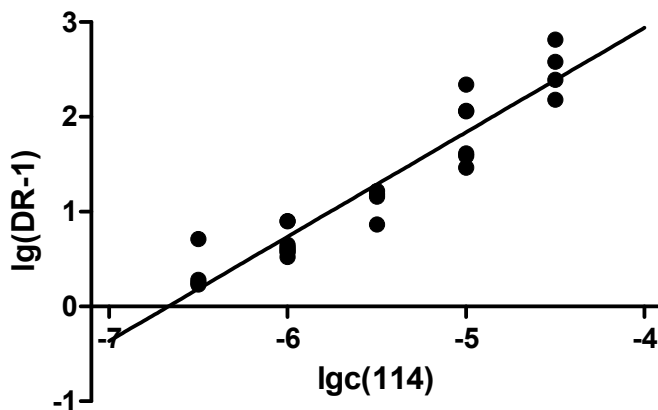
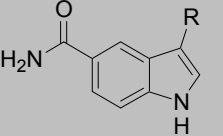
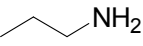
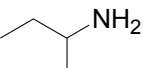
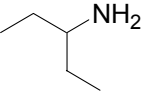
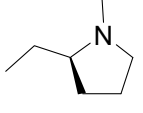
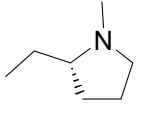
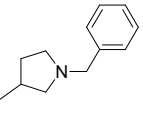
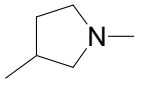


Abb. 63 Schild-Plot von 114 gegen 5-HT

Die Steigung der Regressionsgeraden in der Schildanalyse beträgt 1.102 ± 0.08 und ist damit nicht signifikant von Eins verschieden. Der berechnete pA_2 -Wert beträgt $6,84 \pm 0,06$. Die Substanz zeigt bei hohen Konzentrationen eine starke Depression der Konzentrations-Wirkungs-Kurve, was auf eine nicht kompetitive Wirkkomponente hindeutet (Abb. 62 und 63).

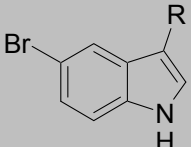
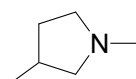
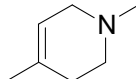
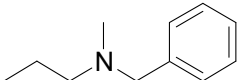
5.5.3 Verzweigt-kettige Derivate

Tabelle 13: 5-HT_{2A}-Aktivitäten der verzweigt-kettigen Derivate

|  | | $\Delta pEC_{50} \pm SEM$ | N | $E_{max} \pm SEM$ | pEC_{50} | $pA_2 \pm SEM$ | $pK_p \pm SEM$ |
|---|---|---------------------------|---|-------------------|------------|--------------------|--------------------|
| Nr. | R | | | | | | |
| 5-CT |  | $1,54 \pm 0,05$ | 4 | 74 ± 4 | 5,41 | | |
| 95 |  | $2,08 \pm 0,07$ | 4 | 41 ± 2 | 4,87 | | $5,35 \pm 0,08^a)$ |
| 96 |  | $2,02 \pm 0,13$ | 6 | 57 ± 6 | 4,93 | | $4,51 \pm 0,12^a)$ |
| 93 |  | $2,42 \pm 0,25$ | 3 | 46 ± 3 | 4,53 | | $4,68 \pm 0,04^a)$ |
| 94 |  | $1,75 \pm 0,05$ | 3 | 63 ± 2 | 5,20 | | $5,08 \pm 0,12^a)$ |
| 92 |  | | 7 | 0 | | $5,26 \pm 0,08^b)$ | |
| 91 |  | | 4 | 0 | | $5,03 \pm 0,10^c)$ | |

^{a)} $c = 200 \mu M$; ^{b)} $c = 10 - 32 \mu M$; ^{c)} $c = 32 \mu M$

Tabelle 14: 5-HT_{2A}-Aktivitäten der 5-Bromderivate **64**, **97**, **33**

|  | | N | E _{max} | pA ₂ ± SEM |
|---|---|----|------------------|---------------------------|
| Nr. | R | | | |
| 64 |  | 12 | < 10 | 7,58 ± 0,19 ^{a)} |
| 97 |  | 17 | 0 | 7,57 ± 0,05 ^{b)} |
| 33 |  | 11 | 0 | 6,78 ± 0,13 ^{c)} |

^{a)} 10 μM; ^{b)} c = 0,03 - 10 μM; ^{c)} c = 0,3 - 32 μM

Verglichen mit der Leitverbindung 5-CT weisen die seitenkettenverzweigten Derivate geringere Potenz am 5-HT_{2A}-Rezeptor auf. Wie weiter unten beschrieben, lassen sich diese Ergebnisse jedoch nicht zur Selektivitätssteigerung nutzen, da die Potenz am 5-HT₇-Rezeptor stärker abnimmt.

Im Rahmen dieser Reihe wurden die beiden 5-Bromderivate **64** (Syntheseintermediat) und **97** mituntersucht, da einige 5-Bromtryptamine nennenswerte Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren besitzen. Die β-verzweigte Pyrrolidinyilverbindung **64** weist bereits eine Affinität im nanomolaren Bereich auf (pA₂ = 7,58 ± 0,19 bei 10 μM). Allerdings wurde bei sinkender Antagonistenkonzentration eine deutliche Wirkungsabnahme beobachtet (pA₂ = 6,45 ± 0,04 bei 1 μM). Vermutlich reichte bei den niedrigeren Konzentrationen (0,1 - 1 μM) die Äquilibrierungszeit von 30 Minuten nicht aus, um einen Gleichgewichtszustand zwischen freiem und Rezeptor-gebundenem Antagonisten zu erreichen. Die Steigung der Regressionsgeraden in der Schild-Analyse weicht daher auch deutlich von Eins ab (Steigung = 2,13 ± 0,17) (Abb. 64 und 65).

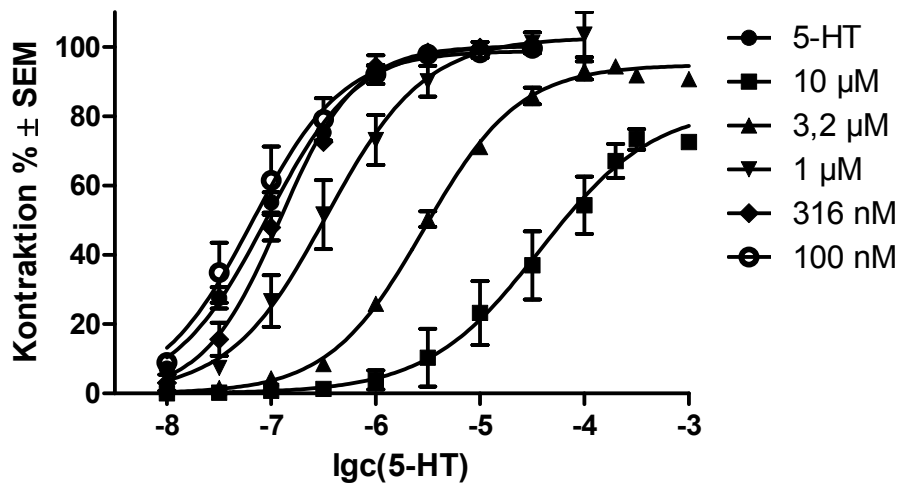


Abb. 64 Konzentrations-Wirkungs-Kurven für 5-HT und 64

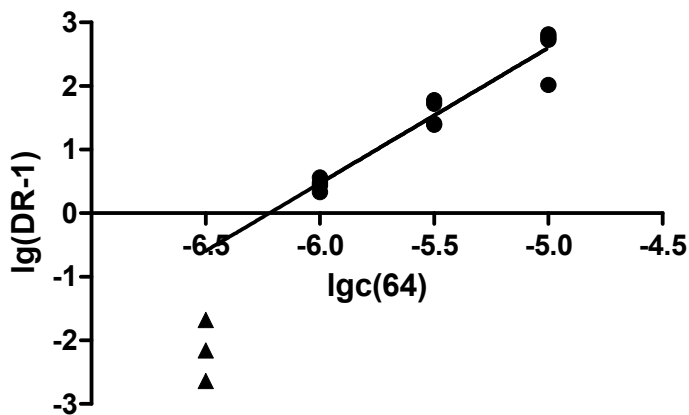


Abb. 65 Schild-Plot für 64 gegen 5-HT (dreieckige Werte wurden aus der Regressionsanalyse ausgeschlossen)

Die Tetrahydropyridinverbindung **97** zeigt ebenfalls eine vergleichsweise hohe Affinität im mittleren nanomolaren Bereich. Die Steigung der Regressionsgeraden aus der Schild-Analyse ist mit $1,041 \pm 0,06$ nicht signifikant von Eins verschieden. Der berechnete pA_2 -Wert beträgt $7,57 \pm 0,05$ (27 nM) (Abb. 66 und 67).

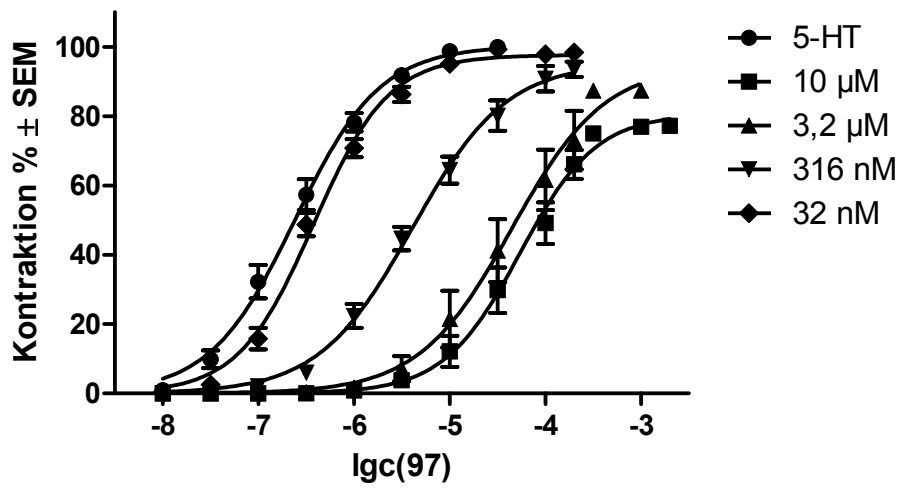


Abb. 66 Konzentrations-Wirkungs-Kurven von 5-HT und 97

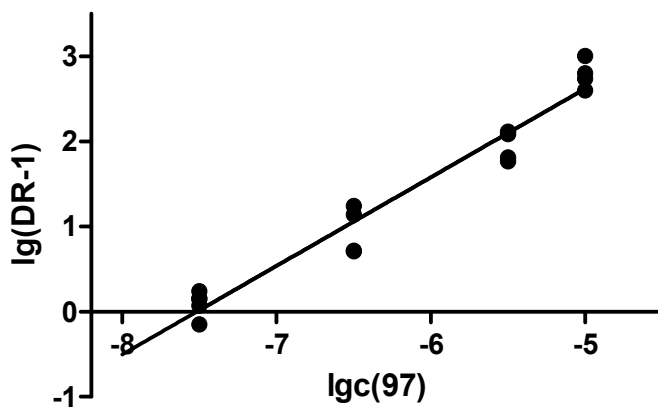
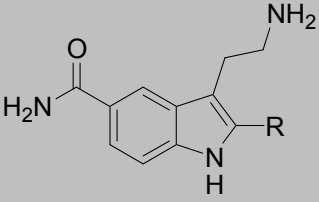
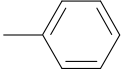


Abb. 67 Schild-Plot von 97 gegen 5-HT

5.5.4 Substitution in der Position 2

Tabelle 15: 5-HT_{2A}-Aktivitäten der 2-substituierten 5-CT-Derivate

|  | | $\Delta pEC_{50} \pm SEM$ | N | $E_{max} \pm SEM$ | pEC_{50} | pA_2 |
|---|---|---------------------------|----|-------------------|------------|--------------------|
| Nr. | R | | | | | |
| 5-CT | H | $1,54 \pm 0,05$ | 4 | 74 ± 4 | 5,41 | |
| 106 | —CH ₃ | | 2 | < 5 | | 4,62 ^{a)} |
| 107 |  | | 16 | 0 | | 6,65 ^{b)} |

^{a)} $c = 10 \mu M$; ^{b)} $c = 0,3 - 32 \mu M$

Die Einführung einer Methylgruppe in Position 2 sorgt für eine Minderung der Potenz am 5-HT_{2A}-Rezeptor. Interessant, jedoch nicht überraschend ist die relativ hohe antagonistische Potenz der 2-Phenylverbindung im submikromolaren Bereich trotz Carbonsäureamidfunktion in Position 5. 2-Phenyltryptamine wurden bereits früher als potente Liganden an 5-HT_{2A}-Rezeptoren beschrieben [178,179].

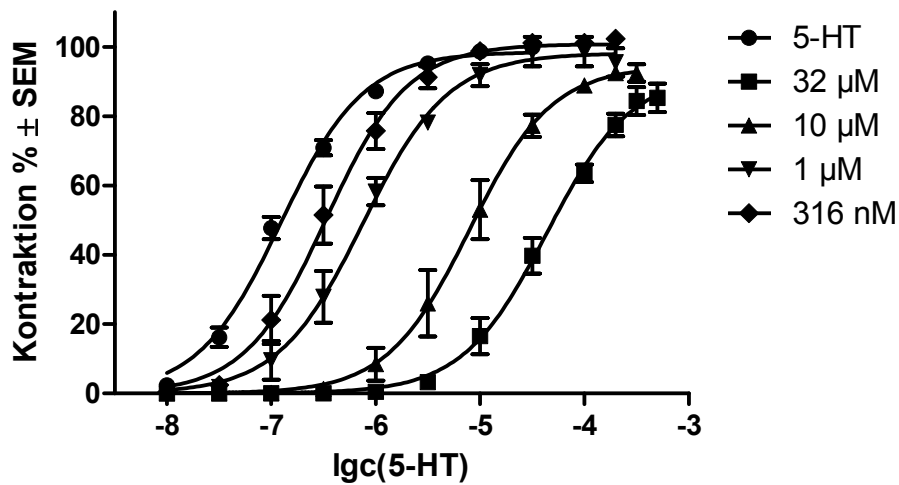


Abb. 68 Konzentrations-Wirkungs-Kurven von 5-HT und 107

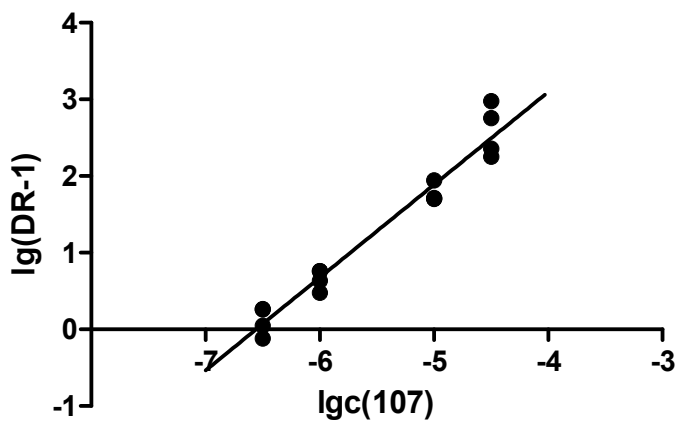


Abb. 69 Schild-Plot von 107 gegen 5-HT

Aus der Schild-Regression ergibt sich ein $pA_2 = 6,652$ bei einer Steigung von $1,22 \pm 0,07$, die signifikant von 1 unterschiedlich ist. Im Diagramm der Konzentrations-Wirkungs-Kurven von Serotonin bei verschiedenen Antagonistkonzentrationen zeigt sich mit steigender Konzentration eine leichte Depression (Abb. 68 und 69).

5.6 Einfluss der untersuchten Molekülveränderungen auf die Selektivität 5-HT₇ vs. 5-HT_{2A}

5.6.1 Veränderungen in der basischen Funktion

Tabelle 16: Selektivitäten der im basischen Teil modifizierten 5-CT-Derivate

| Substanznummer | Potenz | | Selektivität für 5-HT ₇ |
|----------------|-------------------|--------------------|------------------------------------|
| | 5-HT ₇ | 5-HT _{2A} | |
| 5-HT | 6,39 | 6,95 | 0,3 |
| 5-CT | 7,50 | 5,41 | 123,0 |
| 71 | 5,93 | 5,35 | 3,8 |
| 72 | 5,47 | 4,64 | 6,8 |
| 73 | 5,61 | 4,96 | 4,5 |
| 74 | 5,69 | 4,92 | 5,9 |
| 75 | 5,44 | 5,04 | 2,5 |
| 76 | 5,05 | 4,85 | 1,6 |
| 77 | 5,49 | 4,58 | 8,1 |
| 78 | 6,37 | 7,57 | 0,06 |
| 79 | 5,15 | n.b. | n.b. |
| 86 | 6,17 | 5,17 | 10,0 |
| 87 | 5,73 | 5,04 | 4,9 |
| 88 | 4,98 | 4,93 | 1,1 |

| Substanznummer | Potenz | | Selektivität für 5-HT ₇ |
|----------------|-------------------|--------------------|------------------------------------|
| | 5-HT ₇ | 5-HT _{2A} | |
| 89 | 5,58 | 5,06 | 3,3 |
| 90 | 5,04 | 3,69 | 22,4 |

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, haben sämtliche strukturellen Modifikationen einen negativen Einfluss auf die Selektivität gegenüber 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie. Die in der Leitverbindung 5-CT vorhandene Selektivität von zwei Größenordnungen wird durch sämtliche Substitutionen im basischen Molekülteil verloren. Lediglich die Verbindungen **86** und **90** zeigen eine Selektivität von einer Größenordnung. Die Phenylpiperazinverbindung **78** zeigt sogar eine verhältnismäßig hohe Selektivität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren (Faktor 16).

5.6.2 Austausch der Carboxamidfunktion in Position 5

Tabelle 17: Selektivitäten der in der 5-Position modifizierten Derivate

| Substanznummer | Potenz | | Selektivität für 5-HT ₇ |
|----------------|-------------------|--------------------|------------------------------------|
| | 5-HT ₇ | 5-HT _{2A} | |
| 5-HT | 6,39 | 6,95 | 0,3 |
| 5-CT | 7,50 | 5,41 | 123,0 |
| 109 | 4,91 | 4,36 | 3,5 |
| 110 | 4,85 | 4,72 | 1,3 |
| 111 | 5,44 | 4,88 | 3,6 |
| 112 | 4,80 | 4,72 | 1,2 |

| Substanznummer | Potenz | | Selektivität für 5-HT ₇ |
|----------------|-------------------|--------------------|------------------------------------|
| | 5-HT ₇ | 5-HT _{2A} | |
| 117 | 5,30 | 5,01 | 1,9 |
| 116 | 5,15 | 5,25 | 0,8 |
| 115 | 5,30 | 4,18 | 13,1 |
| 113 | 4,95 | 5,19 | 0,6 |
| 23 | 5,15 | 5,51 | 0,4 |
| 114 | 5,57 | 6,67 | 0,08 |

Auch beim Austausch der Carbonsäureamidfunktion gegen andere Substituenten wird die Selektivität gegenüber 5-HT_{2A}-Rezeptoren stark reduziert. Diese Ergebnisse sind nicht überraschend, da die Veränderungen in diesem Molekülteil bereits starke Potenzeinbußen am 5-HT₇-Rezeptor nach sich ziehen. Lediglich die Einführung eines Phenylrestes in Position 5 (**115**) wird am 5-HT_{2A}-Rezeptor noch weniger toleriert. Die Einführung der Trimethylsilylfunktion (**114**) dagegen trägt zum Selektivitätsgewinn für 5-HT_{2A}-Rezeptoren bei (Faktor 13).

5.6.3 Verzweigt-kettige Derivate

Tabelle 18: Selektivitäten der verzweigt-kettigen Derivate

| Substanznummer | Potenz | | Selektivität für 5- HT ₇ |
|----------------|-------------------|--------------------|-------------------------------------|
| | 5-HT ₇ | 5-HT _{2A} | |
| 5-CT | 7,50 | 5,41 | 123,0 |
| 95 | 5,61 | 4,87 | 5,5 |
| 96 | 4,90 | 4,93 | 0,9 |
| 93 | 4,91 | 4,53 | 2,4 |
| 94 | 5,80 | 5,20 | 4,0 |
| 92 | 5,18 | 5,26 | 0,8 |
| 91 | 6,25 | 5,03 | 16,6 |
| 98 | 5,61 | n. b. | n. b. |

Die Möglichkeit, durch α -verzweigte Substanzen sterische Unterschiede in den verschiedenen Rezeptorproteinen auszunutzen, kann bei 5-CT-Derivaten gegenüber 5-HT_{2A}-Rezeptoren nicht genutzt werden. In dieser Substanzklasse resultiert die Verzweigung der Seitenkette in einer abnehmenden Selektivität. Lediglich die β -verzweigte Tetrahydropyridinverbindung **91** zeigt Selektivität von mehr als einer Größenordnung gegenüber 5-HT_{2A}-Rezeptoren und stellt auch aus diesem Grund den interessantesten Ausgangspunkt für weitere Entwicklungen dar.

5.6.4 Substitution in der Position 2

Tabelle 19: Selektivitäten der 2-substituierten 5-CT-Derivate

| Substanznummer | Potenz | | Selektivität für 5-HT ₇ |
|----------------|-------------------|--------------------|------------------------------------|
| | 5-HT ₇ | 5-HT _{2A} | |
| 5-CT | 7,50 | 5,41 | 123,0 |
| 106 | 5,25 | 4,62 | 4,3 |
| 107 | 4,86 | 6,65 | 0,02 |

Die Substitution in Position 2 des Indolkerns resultiert sowohl bei kleinem Methyl- als auch großem Phenylrest in starkem Selektivitätsverlust. Die 2-Phenylsubstitution stellt dagegen einen vielversprechenden Ansatzpunkt zur Selektivitätssteigerung bei 5-HT_{2A}-Liganden, wie am Beispiel der Verbindung **107** gezeigt werden konnte (Selektivität für 5-HT_{2A} Faktor 62).

6 Zusammenfassung

Die Ziele der vorliegenden Arbeit gliederten sich in drei Bereiche: Die Bereitstellung (neuartiger) Derivate der Leitverbindung 5-Carboxamidotryptamin (5-CT), die pharmakologische Charakterisierung ihrer 5-HT₇-Rezeptoraktivität und 5-HT₇-Rezeptorselektivität, sowie die Aufstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen.

Zur Bereitstellung der zu untersuchenden Derivate war es notwendig, einen effizienten und versatilen Zugang zu einer möglichst großen Anzahl verschiedener Derivate zu schaffen. Es wurde eine Syntheseroute entwickelt, die ausgehend von kommerziell relativ preisgünstigem 5-Bromindol über eine Umsetzung mit Oxalylchlorid und sekundären Aminen sowie nachfolgender Reduktion zu einer Vielzahl im basischen Teil variabler 5-Bromtryptamine führt. Ausgehend von diesen Intermediaten lassen sich durch Metallierung der 5-Bromfunktion und anschließende Umsetzung mit elektrophilen Reagenzien wie z. B. Trimethylsilylisocyanat, CO₂ oder Dimethylacetamid zahlreiche Derivate in guten bis sehr guten Ausbeuten darstellen. Die Leitverbindung 5-CT ist auf diese Weise in einer Gesamtausbeute von ca. 30 % d. Th. ausgehend von 5-Bromindol erhältlich. Verglichen mit der einzigen in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlichten Synthese von Agarwal et al. [133], die die Leitverbindung 5-CT in einer Gesamtausbeute von 7 % d. Th. ausgehend vom selben Edukt bereitstellt, bedeutet die in dieser Arbeit vorgestellte Synthese eine Effizienzsteigerung um fast das fünffache. Die in dieser Arbeit vorgestellte Synthese besitzt darüberhinaus den wesentlichen Vorteil der größeren Variabilität für Modifikationen im basischen Molekülteil und in der 5-Position des Indols.

Die pharmakologische Charakterisierung der synthetisierten Substanzen erfolgte mit etablierten *in-vitro*-organopharmakologischen Methoden: Die Aktivität an 5-HT₇-Rezeptoren wurde an der isolierten und deendothelialisierten Pulmonalarterie junger Schweine untersucht [94]. Zur Bestimmung der Selektivität gegenüber 5-HT_{2A}-Rezeptoren wurde die Aktivität der Substanzen an der isolierten Rattenschwanzarterie gemessen [177].

Für die Entwicklung selektiver Agonisten an 5-HT₇-Rezeptoren ist die Analyse von Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung unerlässlich. Ein Ziel dieser Arbeit war daher, molekulare Strukturelemente zu erkennen, die die Affinität zum Rezeptorprotein, die Selektivität gegenüber anderen Rezeptoren und die intrinsische Aktivität am 5-HT₇-Rezeptor beeinflussen. Dabei wurde besonderen Wert auf die Auswahl strukturell möglichst diverser Wirkstoffe gelegt. Untersucht wurde zunächst der Einfluss veränderter Strukturen im basischen Molekülteil, die sich durch Größe, molekulare Flexibilität und im Vorhandensein weiterer Interaktionsmöglichkeiten mit dem Rezeptorprotein unterscheiden: Es wurden sekundäre und tertiäre Amine mit aliphatischen Substituenten verschiedener Größe, sowie heterocyclische Derivate hergestellt und untersucht. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass jede Substitution in der basischen Funktion verglichen mit der Leitverbindung 5-CT zu einer sinkenden Aktivität am 5-HT₇-Rezeptor führt. Sekundäre Amine besitzen dabei eine höhere Potenz als tertiäre Amine. Mit steigender Substituentengröße geht auch die intrinsische Aktivität verloren, die Bindungsfähigkeit zum Rezeptor bleibt jedoch erhalten. Eine Ausnahmestellung bildet das Phenylpiperazin-derivatisierte Tryptamin (**78**), das mit einem pA₂-Wert von 6,37 den potentesten Liganden am 5-HT₇-Rezeptor der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Verbindungen darstellt.

Als besonders kritisch für die 5-HT₇-Rezeptorinteraktion wurde die Carbonsäureamidfunktion in der Leitstruktur 5-CT erkannt, weshalb isostere und andere Derivate dieser Funktion hergestellt und analysiert wurden. Der Austausch der Hydroxidfunktion im 5-HT gegen die Carbonsäureamidfunktion im 5-CT bewirkt einen erheblichen Anstieg der Potenz um den Faktor 10, was wahrscheinlich mit den besonderen Interaktionsmöglichkeiten der Wasserstoffatome in der Carbonsäureamidfunktion verbunden ist. Dementsprechend ist leicht einzusehen, dass isostere Analoga wie Carbonsäureester, Methyamide oder Acetylverbindungen ohne diese Interaktionsmöglichkeiten einen dramatischen Potenzverlust um zwei bis drei Größenordnungen erleiden, was auch für die weitgehend unpolaren Phenyl-, Brom-, Trimethylsilyl- und Cyanoderivate gilt. Interessanterweise weist die versehentlich synthetisierte Trimethylsilylverbindung **114** vergleichsweise hohe Affinität am

5-HT_{2A}-Rezeptor der isolierten Rattenschwanzarterie im submikromolaren Bereich auf (145 nM).

Der Einfluss der Seitenkettenverzweigung und Seitenkettenflexibilität kann von besonderer Bedeutung für die Rezeptorinteraktion sein und wurde daher eingehend anhand strukturell diverser Derivate untersucht. Zum Einsatz kamen dabei sowohl α - und β -verzweigte Derivate als auch Derivate mit zyklisch fixierter Seitenkette. Mit den α -verzweigten Pyrrolidinderivaten **93** und **94** wurden enantiomerenreine Derivate synthetisiert. Grundsätzlich resultieren α -Alkylsubstitutionen in einem deutlichen Aktivitätsverlust. Der Vergleich der enantiomerenreinen Pyrrolidinderivate **93** und **94** zeigt, dass das (*S*)-Enantiomer um etwa eine Größenordnung stärker wirkt. Interessanterweise bewirkt die Einbindung der Seitenkette in einen Pyrrolidinring unter β -Verzweigung in der Verbindung **91** einen vergleichsweise moderaten Rückgang der Affinität. Mit einer Aktivität im submikromolekularen Bereich und beinahe vollem Agonismus ($EC_{50} = 562$ nM, $E_{max} = 93$ %) stellt diese Verbindung einen interessanten Ausgangspunkt für weitere Entwicklungen dar.

Zuletzt sollte der Einfluss auf die oben genannten Parameter von kleinen und großen Substituenten im Indolkern untersucht werden. Die Synthese von 2-substituierten Derivaten gelang dabei in einer eleganten Anwendung der *Fischer*-Indolsynthese. Die Synthese der angestrebten 4-, 6- und 7-Methylderivate scheiterte auf einer späten Synthesestufe. Leider zeigten die beiden Derivate **106** und **107** stark reduzierte Aktivität am 5-HT₇-Rezeptor. Die 2-Phenylverbindung **107** wurde allerdings im Modell der isolierten Rattenschwanzarterie als mittelpotenter Antagonist am 5-HT_{2A}-Rezeptor (224 nM) identifiziert.

Während der Austausch der Hydroxyfunktion im 5-HT-Molekül gegen die Carbonsäureamidfunktion die Selektivität um den Faktor 400 steigert, führen Veränderungen im basischen Molekülteil, in der Seitenkette, in der Position 5 des Indolkerns und am Indolkern zu Verbindungen geringerer Selektivität. Von gewissem Interesse ist in dieser Betrachtung wieder die rigidisierte Pyrrolidinverbindung **91** mit der größten Selektivität gegen 5-HT_{2A} (Faktor 16). Die Informationen dieser Struktur-Wirkungs-Untersuchung lassen sich eher umgekehrt nutzen als Merkmale zur Gewinnung

von 5-HT_{2A}-Selektivität. Die Verbindung **107** besitzt bemerkenswerte 5-HT_{2A}-Selektivität um den Faktor 60 trotz der Carboxamidfunktion. Frühere Untersuchungen in der Gruppe 2-Phenyl-substituierter Tryptamine werden durch diese Ergebnisse bestärkt [178,179].

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Angaben

Wasserfreie Lösemittel wurden frisch destilliert oder durch Versetzen des entsprechenden Lösemittels in p.A.-Qualität mit Molekularsieb 4 Å gewonnen.

Alle Reaktionen mit wasserfreien Lösemitteln wurden unter Stickstoff oder Argon in getrockneten Kolben durchgeführt.

Zweiphasenextraktionen erfolgten in Scheidetrichtern angemessener Größe.

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

Schmelzpunkte

Alle angegebenen Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunkt-Messgerät Büchi Melting Point B-545 ermittelt. Es handelt sich um korrigierte Werte.

Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden von der Abteilung Zentrale Analytik – Elementaranalyse der Universität Regensburg mit dem Gerät Heraeus CHN Rapid ausgeführt.

¹H-NMR-Spektroskopie

Die Messungen wurden mit einem Bruker Avance 300 MHz Spektrometer bei Raumtemperatur aufgenommen. Als Lösemittel wurden DMSO-d₆, CDCl₃, MeOD-d₄, als interner Standard TMS verwendet.

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

Experimenteller Teil

der hochauflösenden PI-EIMS-Spektren mit einem Finnigan MAT 95 der Firma Finnigan, Bremen, Deutschland.

Chromatographie

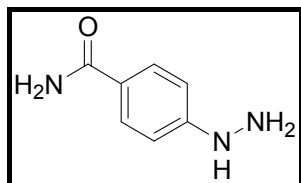
Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel 60 F₂₅₄-Folien der Firma Merck, Darmstadt, Deutschland verwendet.

Drehwerte

Die Drehwinkel der optisch aktiven Verbindungen wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 241 Polarimeter bei Raumtemperatur und 589 nm (Natrium-D-Linie) bestimmt.

7.2 Chemisch-Experimenteller Teil

(1) 4-Hydrazinobenzamid

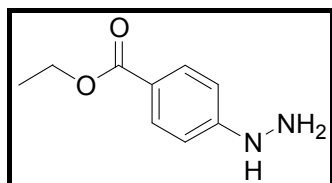


Formel und Masse: $C_7H_9N_3O \cdot HCl$, $M = 151,17 (187,63) \text{ g/mol}$

6,81 g 4-Aminobenzamid (50 mmol) werden fein pulverisiert in 30 mL halbkonzentrierte Salzsäure ($c = 5 \text{ M}$) gegeben. In einer Eis-Kochsalz-Kältemischung wird der Ansatz auf $-15 \text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Der Lösung werden 20 mL einer NaNO_2 -Lösung ($c = 2,5 \text{ M}$) zuge tropft, so dass die Innentemperatur unter $5 \text{ }^\circ\text{C}$ bleibt. Mit KI-Stärkepapier erfolgt Prüfung auf NO_2^- -Überschuss: Es wird solange NaNO_2 -Lösung zugegeben, bis der Nachweis nach 5 min noch positiv ausfällt. Überschüssige salpetrige Säure wird mit wenig Sulfamidsäure entfernt. Die erhaltene Lösung wird bei $-15 \text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von 33,8 g $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$ (150 mmol) in 35 mL konzentrierter Salzsäure ($w = 37 \%$) zuge tropft. Der entstandene farblose Niederschlag wird abfiltriert, mit konzentrierter Salzsäure und Wasser gewaschen und im Exsikkator über Orangegel und NaOH getrocknet.

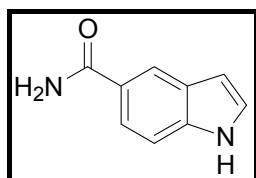
| | |
|--------------------|---|
| Ausbeute: | 5,91 g, (31,5 mmol), 63 % d. Th.; farbloser Feststoff |
| $^1\text{H-NMR}$: | 10,42 (s, br, 3H, NH_3^+), 8,70 (s, br, 1H, NH), 7,86 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,80-7,82 (d, 2H, ArH), 7,19 (s, br, 1H, Amid-NH), 6,95-6,98 (d, 2H, ArH) |
| ESI-MS: | 151,6 MH^+ |
| Schmelzpunkt: | 241,9 °C |

(2) 4-Hydrazinobenzoesäureethylester



| | |
|--------------------|---|
| Formel und Masse: | $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot (\text{HCl})$, $M = 180,21$ (216,67) g/mol |
| $^1\text{H-NMR}$: | 10,57 (s, br, 3H, NH_3^+), 8,99 (s, br, 1H, NH), 7,91-7,85 (d, 2H, ArH), 7,04-6,98 (d, 2H, ArH), 4,29-4,21 (q, 2H, Et- CH_2), 1,32-1,26 (t, 3H, Et- CH_3) |
| ESI-MS: | 221,9 MH^+ + MeCN (19,1), 180,8 MH^+ (100,0), 163,8 (15,4) |

(3) 1H-Indol-5-carbonsäureamid



| | |
|-------------------|---|
| Formel und Masse: | $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$, $M = 160$, 18 g/mol |
|-------------------|---|

Weg A: 5,6 g Indol-5-carbonsäure (34,7 mmol) werden in 50 mL DMF gelöst. Nach Zugabe von 5,18 g 1-Hydroxybenzotriazol (38,3 mmol) und 7,83 g DCC (38,3 mmol) wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach erfolgt Zugabe von 8 mL NH_3 -Lösung ($w = 25\%$) und Rühren bei Raumtemperatur über Nacht. Der feste Niederschlag wird abfiltriert und mit DMF gewaschen. Die Lösung wird bei reduziertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Fließmittel Aceton : MeOH/ NH_3 ges. 98 : 2).

| | |
|-----------|---|
| Ausbeute: | 1,68 g (10,49 mmol); 30,2 % d. Th.; farbloser Feststoff |
|-----------|---|

Weg B (nach *Leimgruber-Batcho*): 2,7 g 3-Methyl-4-nitrobenzamid (15 mmol) werden gemeinsam mit 5,1 g DMFDMA (Dimethylformamiddiethylacetal, 42,8 mmol) in 20 mL DMF gelöst. Nach Zugabe von 2,2 g Pyrrolidin (30,9 mmol) wird unter Rückfluss 6 h erhitzt. Das Lösemittel wird bei reduziertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in 25 mL THF und 25 mL MeOH gelöst. Es werden 3 g Ammoniumformiat (47 mmol) zugegeben. Nach Zugabe von 0,6 g Pd-C (w = 10 %) wird unter Rückfluss 2,5 h erhitzt (starke Gasentwicklung). Der Ansatz wird auf Raumtemperatur abgekühlt, über Na₂SO₄ filtriert, das Lösemittel wird bei reduziertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Fließmittel EtOAc).

Ausbeute: 1,25 g (7,8 mmol); 52 % d. Th.; farbloser Feststoff

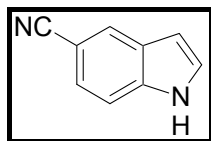
Weg C: Zu einer Lösung von 9,1 g Indol-5-carbonsäure (56,4 mmol) in 150 mL DMF werden 9,16 g (56,5 mmol) CDI (Carbonyldiimidazol) gegeben. Die Lösung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird zu 75 mL NH₃-Lösung (w = 25 %) getropft und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird bei reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel CH₂Cl₂/ MeOH 95 : 5).

Ausbeute: 8,2 g (51,2 mmol); 63 % d. Th.; farbloser Feststoff

¹H-NMR: 11,32 (s, br, 1H, ArNH), 8,16 (s, 1H, ArH), 7,82 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,64-7,68 (d, 1H, ArH), 7,39-7,42 (m, 2H, ArH), 7,08 (s, br, 1H, Amid-NH), 6,52-6,54 (m, 1H, ArH)

CI-MS: 178,1 MNH₄⁺ (100), 161,1 MH⁺ (80,1)

Schmelzpunkt: 166,4 °C

(4) 1H-Indolcarbonitril

Formel und Masse: $C_9H_6N_2$, $M = 142,16 \text{ g/mol}$

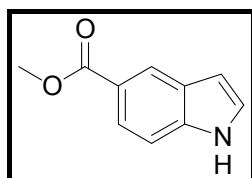
10,0 g 5-Bromindol (51 mmol) werden in 100 mL *N*-Methylpyrrolidin-2-on gelöst und mit 8,4 g CuCN (93,8 mmol) versetzt. Der Ansatz wird 2 h bei 190 °C erhitzt. Nach Abkühlen wird die schwarze Flüssigkeit auf 200 ml Wasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : PE 40 : 60).

Ausbeute: 4,8 g (33,8 mmol), 66 % d. Th., farblose Kristalle

1H -NMR: 11,72 (s, br, 1H, ArNH), 8,12 (s, 1H, ArH), 7,57-7,60 (m, 2H, ArH), 7,41-7,46 (m, 1H, ArH), 7,60-7,62 (m 1H, ArH)

IR (cm^{-1}): 3393 (NH), 2225 (CN)

Schmelzpunkt: 109,0 °C

(5) 1H-Indol-5-carbonsäuremethylester

Formel und Masse: $C_{10}H_9NO_2$, $M = 175,19 \text{ g/mol}$

10 g (58 mmol) 3-Methyl-4-nitrobenzoesäure werden gemeinsam mit 19,7 g (165 mmol) DMFDMA in 60 mL DMF gelöst. Nach Zugabe von 8,6 g (120 mmol) Pyrrolidin wird 6h lang refluxiert. Der Ansatz wird auf Raumtemperatur abgekühlt, überschüssiges Lösemittel wird abdestilliert, der entstandene tiefrote Rückstand über Nacht am Ölpumpenvakuum getrocknet und ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet.

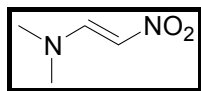
Der Rückstand wird in einer Mischung aus 100 mL THF und 100 mL Methanol gelöst. Nach Zugabe von 11,05 g (174 mmol) NH_4HCOO und 2,5 g Pd-C ($w(Pd) = 10 \%$) unter

Rückfluss erhitzt (starke Gasentwicklung) bis der Ansatz entfärbt ist (30 Minuten). Der Ansatz wird auf Raumtemperatur abgekühlt und über Na_2SO_4 filtriert. Das Filtrat wird unter reduziertem Druck bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel CH_2Cl_2).

Ausbeute: 5,59 g (31,9 mmol), 55 % d. Th., farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,42-8,43 (m, 2H, ArNH und ArH), 7,89-7,93 (m, 1H, ArH), 7,39-7,42 (d, 1H, ArH), 7,27-7,28 (m, 1H, ArH), 6,64-6,66 (m, 1H, ArH), 3,93 (s, 3H, CH_3)

(6) Dimethyl-(2-nitrovinyl)-amin



Formel und Masse: $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$, $M = 116,12 \text{ g/mol}$

Herstellung nach [149,150]: 36,55 g (0,5 mol) DMF werden mit 60,55 g (0,5 mol) Dimethylsulfat 2 h lang auf $70 \text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt (DMF-DMSO₄-Komplex).

Zu einer Lösung von 2,3 g (100 mmol) Natrium in 100 mL abs. EtOH werden 20 g DMF-DMSO₄-Komplex und 6,1 g (100 mmol) Nitromethan gegeben. Der Ansatz wird 1-2 Minuten zum Sieden erhitzt, danach auf Raumtemperatur abgekühlt und bei vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wird mit CH_2Cl_2 extrahiert, anschließend wird das Extraktionsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird mit $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ kaltem iPrOH gewaschen und aus iPrOH umkristallisiert.

Ausbeute: 4,77 g (41 mmol), 41 % d. Th., schwach braune Rhomben

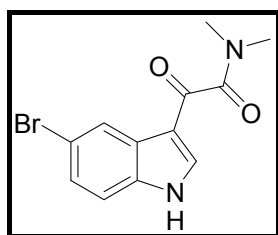
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,09-8,13 (d, 1H, CH), 6,57-6,61 (d, 1H, CH), 3,18 (s, 3H, CH_3), 2,88 (s, 1H, CH_3)

7.2.1 Glyoxalsäurederivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von 2-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacetamiden:

3,92 g 5-Bromindol (20 mmol) werden in 50 mL Diethylether gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung aus 3,81 g Oxalsäuredichlorid (30 mmol, 1,5 Äq) in 15 mL Diethylether versetzt. Bei Raumtemperatur wird gerührt bis das Bromindol dünnenschichtchromatographisch nicht mehr detektierbar ist (2-3 h). Der entstandene gelbe Niederschlag wird abfiltriert und mehrfach mit Diethylether gewaschen, bis das Filtrat nicht mehr sauer reagiert. Das erhaltene 2-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacetylchlorid wird ohne weitere Aufreinigung verwendet. Es wird in 75 mL Diethylether suspendiert und tropfenweise mit einer in Diethylether verdünnten Lösung aus 40 mmol (2 Äq) des entsprechenden Amins versetzt. Der Reaktionsansatz wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der Ansatz wird mit einer gesättigten Lösung von KHSO_4 in Wasser angesäuert und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösemittels wird der farblose Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : PE 80 : 20). Eine kleine Menge wird als analytische Probe aus Ethylacetat umkristallisiert.

(7) 2-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-dimethyl-2-oxoacetamid



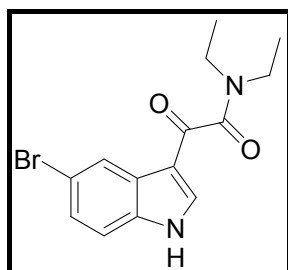
Formel und Masse: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{BrO}_2$, $M = 295,14 \text{ g/mol}$

7,84 g 5-Bromindol (40 mmol), 5,58 g Oxalylchlorid (44 mmol), 13,6 g Dimethylamin in wässriger Lösung ($w = 40 \% \hat{=} 5,43 \text{ g Dimethylamin}$)

Experimenteller Teil

| | | | | |
|--------------------|---|---------|--------|--------|
| Ausbeute: | 4,9 g (16,6 mmol) 41,1 % d. Th.; sehr feine farblose Kristalle | | | |
| $^1\text{H-NMR}$: | 13,48 (s, br, 1H, ArNH), 8,21 (s, 1H, ArH), 8,17 (s, 1H, ArH), 7,49–7,52 (d, 1H, ArH), 7,39–7,43 (m, 1H, ArH), 2,96 (s, 3H, CH ₃), 2,88 (s, 3H, CH ₃) | | | |
| EI-MS (70 eV): | 296,0 MH ⁺ (^{81}Br , 14); 294,0 MH ⁺ (^{79}Br , 14); 223,9 (^{81}Br , 92); 221,9 (^{79}Br , 100) | | | |
| Elementaranalyse: | ber.: | C 48,84 | H 3,76 | N 9,49 |
| | gef.: | C 48,78 | H 3,87 | N 9,56 |
| Schmelzpunkt: | 157,9 °C | | | |

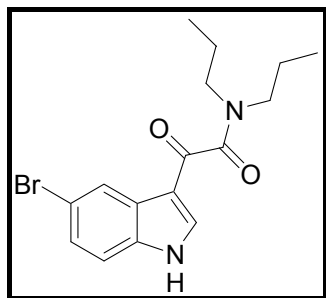
(8) 2-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-diethyl-2-oxoacetamid



Formel und Masse: C₁₄H₁₅BrN₂O₂, M = 323,19 g/mol

3,9 g 5-Bromindol (20 mmol), 2,79 g Oxalylchlorid (22 mmol), 4,39 g Diethylamin (60 mmol)

| | | | | |
|--------------------|--|---------|--------|--------|
| Ausbeute: | 1,94 g (6,0 mmol), 30 % d. Th.; sehr feine farblose Kristalle | | | |
| $^1\text{H-NMR}$: | 13,50 (s, br, 1H, ArNH), 8,21-8,27 (m, 1H, ArH), 8,18 (s, 1H, ArH), 7,48-7,53 (m, 1H, ArH), 7,40-7,45 (m, 1H, ArH), 3,40-3,47 (q, 2H, CH ₂ , J = 5,3 Hz), 3,21-3,28 (q, 2H, CH ₂ , J = 5,3 Hz), 1,16-1,21 (t, 3H, CH ₃ , J = 5,3 Hz), 1,04-1,09 (t, 3H, CH ₃ , J = 5,3 Hz) | | | |
| CI-MS: | 341,9 MNH ₄ ⁺ (100; ^{81}Br); 340,0 MNH ₄ ⁺ (94,0; ^{79}Br); 324,9 MH ⁺ (26; ^{81}Br); 323,0 MH ⁺ (20; ^{79}Br) | | | |
| Elementaranalyse: | ber. | C 51,67 | H 4,72 | N 8,61 |
| | gef. | C 51,45 | H 4,58 | N 8,86 |
| | berechnet als C ₁₄ H ₁₅ BrN ₂ O ₂ • 1/8 H ₂ O | | | |
| Schmelzpunkt: | 167,3 °C | | | |

(9) 2-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-*N,N*-dipropylacetamid

Formel und Masse: $C_{16}H_{19}BrN_2O_2$, $M = 351,24$ g/mol

3,92 g 5-Bromindol (20 mmol), 2,79 g Oxalylchlorid (22 mmol), 8,1 g Di-n-propylamin (80 mmol)

Ausbeute: 4,50 g (12,8 mmol), 64 % d. Th. über zwei Stufen; sehr feine farblose Kristalle

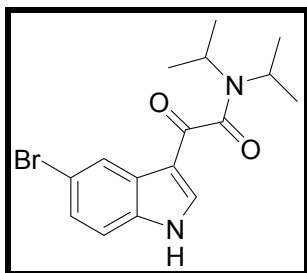
1H -NMR: 13,46 (s, br, 1H, ArNH), 8,23 („s“, 1H, ArH), 8,08 („s“, 1H, ArH), 7,48-7,56 (m, 1H, ArH), 7,40-7,45 (m, 1H, ArH), 3,33-3,39 (t, 2H, NCH₂, $J = 6,8$ Hz), 3,12-3,19 (t, 2H, NCH₂, $J = 6,8$ Hz), 1,43-1,70 (m, 4H, CH₂), 0,86-0,92 (t, 3H, CH₃, $J = 6,8$ Hz), 0,64-0,70 (t, 3H, CH₃, $J = 6,8$ Hz)

CI-MS: 370,1 MNH₄⁺ (^{81}Br , 86); 368,1 MNH₄⁺ (^{79}Br , 100); 353,1 MH⁺ (^{81}Br , 40); 351,0 MH⁺ (^{79}Br , 40)

| | | | | |
|-------------------|------|---------|--------|--------|
| Elementaranalyse: | ber. | C 54,71 | H 5,45 | N 7,98 |
| | gef. | C 54,41 | H 5,52 | N 7,93 |

Schmelzpunkt: 204,1 °C

(10) 2-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-diisopropyl-2-oxoacetamid



Formel und Masse: $C_{16}H_{19}BrN_2O_2$, $M = 351,24 \text{ g/mol}$

3,92 g 5-Bromindol (20 mmol), 2,79 g Oxalylchlorid (22 mmol), 8,1 g Di-*i*-propylamin (80 mmol)

Ausbeute: 4,29 g (12,2 mmol), 61 % d. Th. über zwei Stufen; sehr feine farblose Kristalle

$^1\text{H-NMR}$: 13,40 (s, br, 1H, ArNH), 8,19 (s, 1H, ArH), 8,06 (s, 1H, ArH), 7,51-7,57 (m, 1H, ArH), 7,39-7,46 (m, 1H, ArH), 3,58-3,78 (m, 2H, CH), 1,46-1,48 (d, 6H, CH_3 , $J = 6,0 \text{ Hz}$), 1,04-1,06 (d, 6H, CH_3 , $J = 6,0 \text{ Hz}$)

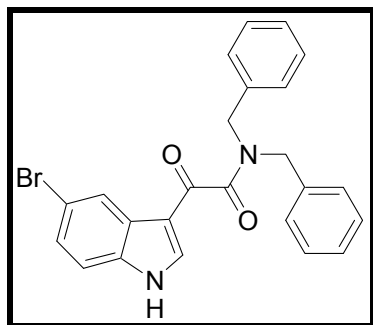
CI-MS: 351,8 M^+ (^{81}Br , 100); 350,0 M^+ (^{79}Br , 84)

Elementaranalyse: ber. C 54,36 H 5,49 N 7,92

gef. C 54,22 H 5,46 N 7,87

berechnet als $C_{16}H_{19}BrN_2O_2 \cdot \frac{1}{8} \text{H}_2\text{O}$

Schmelzpunkt: 242,8°C

(11) *N,N*-Dibenzyl-2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacetamid

Formel und Masse: $C_{24}H_{19}BrN_2O_2$, $M = 447,33 \text{ g/mol}$

8,82 g 5-Bromindol (45 mmol), 11,42 g Oxalylchlorid (90 mmol), 35,51 g Dibenzylamin (180 mmol)

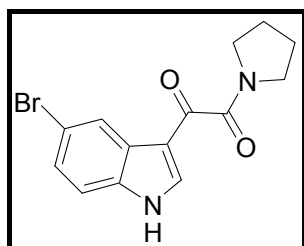
Ausbeute: 14,90 g (33,3 mmol), 74 % d. Th., farblose Kristalle

$^1\text{H-NMR}$: 12,51 (s, br, 1H, ArNH), 8,24 (s, 2H, ArH), 7,49-7,52 (d, 1H, ArH), 7,22-7,43 (m, 11H, ArH), 4,55 (s, 2H, Ph-CH₂), 4,40 (s, 2H, Ph-CH₂)

CI-MS: 448,2 M^+ (57,2), 445,8 M^+ (100)

| | | | | |
|-------------------|------|---------|--------|--------|
| Elementaranalyse: | ber. | C 64,44 | H 4,28 | N 6,26 |
| | gef. | C 64,17 | H 4,28 | N 6,19 |

Schmelzpunkt: 182,6 °C

(12) 1-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-ethan-1,2-dion

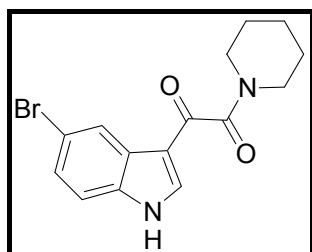
Formel und Masse: $C_{14}H_{13}BrN_2O_2$, $M = 321,17 \text{ g/mol}$

9,8 g 5-Bromindol (50 mmol), 6,3 g Oxalylchlorid (50 mmol), 7,9 g Pyrrolidin (111 mmol)

Experimenteller Teil

| | | | | |
|---------------------|--|---------|--------|--------|
| Ausbeute: | 13,97 g (43,5 mmol), 87 % d. Th., sehr feine farblose Kristalle | | | |
| ¹ H-NMR: | 13,44 (s, br, 1H, ArNH), 8,22-8,28 (m, 2H, ArH), 7,49-7,55 (d, 1H, ArH), 7,40-7,45 (m, 1H, ArH), 3,45-3,49 (m, 2H, CH ₂), 3,37-3,41 (m, 2H, CH ₂), 1,81-1,89 (m, 4H, CH ₂) | | | |
| CI-MS: | 321,8 M ⁺ (100, ⁸¹ Br), 319,8 M ⁺ (95,0) | | | |
| Elementaranalyse: | ber. | C 52,36 | H 4,08 | N 8,72 |
| | gef. | C 52,22 | H 4,00 | N 8,66 |
| Schmelzpunkt: | 221,7 °C | | | |

(13) 1-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-2-piperidin-1-yl-ethan-1,2-dion

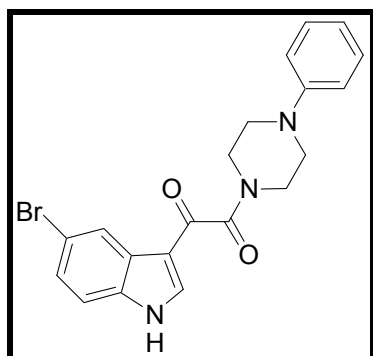


Formel und Masse: C₁₅H₁₅BrN₂O₂, M = 335,20 g/mol

13,47 g 5-Bromindol (68,7 mmol), 9,16 g Oxalylchlorid (72,1 mmol), 4,56 g Piperidin (53,6 mmol)

| | | | |
|---------------------|---|--|--|
| Ausbeute: | 19,80 g (59,0 mmol), 86 % d. Th., sehr feine farblose Kristalle | | |
| ¹ H-NMR: | 13,38 (s, br, 1H, ArNH), 8,18-8,25 (m, 2H, ArH), 7,48-7,52 (d, 1H, ArH), 7,38-7,42 (d, 1H, ArH), 3,52-3,60 (m, 2H, CH ₂), 3,24-3,28 (m, 2H, CH ₂), 1,57 ("s", br, 4H, CH ₂), 1,40 ("s", br, 2H, CH ₂) | | |
| EI-MS: | 324,0 M ⁺ (⁸¹ Br, 6); 322,0 M ⁺ (⁷⁹ Br, 6); 224,0 (⁸¹ Br, 91); 222,0 (⁷⁹ Br, 100) | | |
| ESI: | <i>m/z</i> 324,9; 322,9 | | |
| Schmelzpunkt: | 216,5 °C unter Zersetzung | | |

(14) 1-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)-ethan-1,2-dion



Formel und Masse: $C_{20}H_{18}BrN_3O_2$, $M = 414,54$ g/mol

3,92 g 5-Bromindol (20 mmol), 2,79 g Oxalylchlorid (22 mmol), 6,48 g 1-Phenylpiperazin (40 mmol)

Ausbeute: 3,98 g (9,6 mmol), 48 % d. Th., farblose Kristalle

1H -NMR: 13,48 (s, br, 1H, ArNH), 8,28 (s, 2H, ArH), 7,50-7,52 (d, 1H, ArH), 7,42-7,46 (m, 1H, ArH), 7,19-7,27 (m, 2H, ArH), 6,92-6,98 (m, 2H, ArH), 6,79-6,86 (m, 1H, ArH), 3,72-3,78 (m, 2H, CH₂), 3,48-3,51 (m, 2H, CH₂), 3,26-3,31 (m, 2H, CH₂), 3,06-3,11 (m, 2H, CH₂)

EI-MS (70 eV): 413,0 M⁺ (^{81}Br , 22); 411,0 M⁺ (^{79}Br , 23); 132,1 (100)

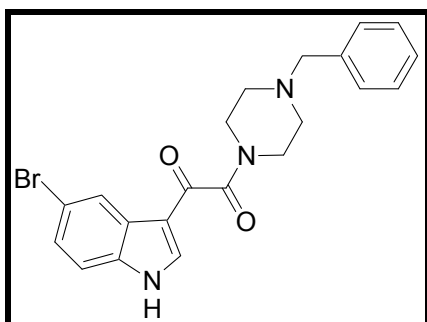
Elementaranalyse: ber. C 57,94 H 4,44 N 10,14

gef. C 58,65 H 4,82 N 10,14

berechnet als $C_{20}H_{18}BrN_3O_2 \cdot \frac{1}{8} H_2O$

Schmelzpunkt: 208,4 °C

(15) 1-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-2-(5-brom-1H-indol-3-yl)-ethan-1,2-dion



Formel und Masse: $C_{21}H_{20}BrN_3O_2$, $M = 426,31$ g/mol

5,88 g 5-Bromindol (30 mmol), 4,57 g Oxalylchlorid (36 mmol), 21,15 g N-Benzylpiperazin (120 mmol)

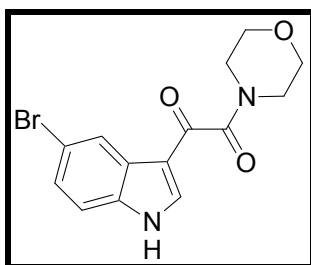
Ausbeute: 7,55 g (17,7 mmol), 59 % d. Th., farblose Kristalle

1H -NMR: 13,48 (s, br, 1H, ArNH), 8,23 (s, 2H, ArH), 7,52 (d, 1H, ArH), 7,44 (d, 1H, ArH), 7,22-7,37 (m, 4H, ArH), 7,13-7,18 (m, 1H, ArH), 3,61-3,64 (m, 2H, CH₂), 3,45 (s, 2H, CH₂), 3,28-3,36 (m, 2H, CH₂), 2,48-2,52 (m, 2H, CH₂), 2,29-2,35 (m, 2H, CH₂)

CI-MS: 427,9 MH⁺ (^{81}Br , 78); 426,0 MH⁺ (^{79}Br , 63); 256,1 (100)

Schmelzpunkt: 155,5 °C

(16) 1-(5-Brom-1H-indol-3-yl)-2-morpholin-4-yl-ethan-1,2-dion



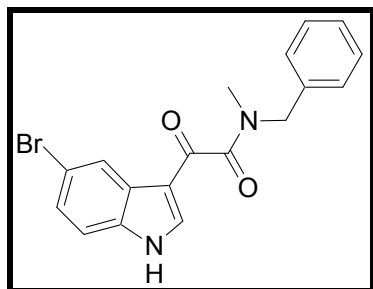
Formel und Masse: $C_{14}H_{13}BrN_2O_3$, $M = 337,17$ g/mol

2,94 g 5-Bromindol (15 mmol), 3,81 g Oxalylchlorid (30 mmol), 5,23 g Morpholin (60 mmol)

Ausbeute: 3,52 g (10,4 mmol), 70 % d. Th., farblose Kristalle

¹H-NMR: 12,51 (s, br, 1H, ArNH), 8,26-8,31 (m, 2H, ArH), 7,50-7,52 (m, 1H, ArH), 7,42-7,47 (m, 1H, ArH), 3,84-3,90 (t, 2H, CH₂), 3,56-3,61 (t, 2H, CH₂), 2,74-2,77 (t, 2H, CH₂), 2,52-2,57 (t, 2H, CH₂)

(17) N-Benzyl-2-(5-brom-1H-indol-3-yl)-N-methyl-2-oxoacetamid



Formel und Masse: C₁₈H₁₅BrN₂O₂, M = 371,23 g/mol

2,94 g 5-Bromindol (15 mmol), 1,9 mL Oxalylchlorid (21 mmol, 1,4 Äq.), 3,87 mL N-Benzylmethylamin (30 mmol, 2 Äq.)

Ausbeute: 5,14 g, (13,8 mmol), 92 % d. Th., farblose Kristalle

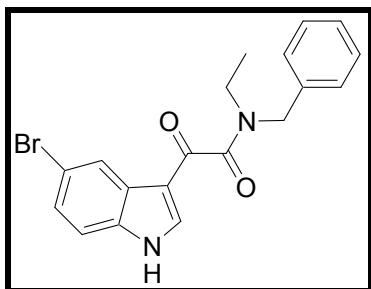
¹H-NMR: 12,51 (s, br, 1H, ArNH), 8,30-8,31 (d, 0,45H, ArH), 8,27 (s, 1H, ArH), 8,23 (s, 0,55H, ArH), 7,50-7,56 (m, 1H, ArH), 7,30-7,46 (m, 5H, ArH), 4,71 (s, 1,1H, Ph-CH₂), 4,50 (s, 0,9H, Ph-CH₂), 2,91 (s, 1,35H, CH₃), 2,86 (s, 1,65H, CH₃)

CI-MS: 389,9 MHNH₄⁺ (⁸¹Br, 63); 388,0 MHNH₄⁺ (⁷⁹Br, 100); 372,9 MH⁺ (⁸¹Br, 37); 371,0 MH⁺ (⁷⁹Br, 30)

| | | | | |
|-------------------|------|---------|--------|--------|
| Elementaranalyse: | ber. | C 58,24 | H 4,07 | N 7,55 |
| | gef. | C 58,62 | H 4,35 | N 7,24 |

Schmelzpunkt: 187,1 °C

(18) *N*-Benzyl-2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-*N*-ethyl-2-oxoacetamid



Formel und Masse: $C_{19}H_{17}BrN_2O_2$, $M = 385,26 \text{ g/mol}$

2,94 g 5-Bromindol (15 mmol), 2,2 mL Oxalylchlorid (24,3 mmol), 4,50 mL *N*-Benzylethylamin (30 mmol)

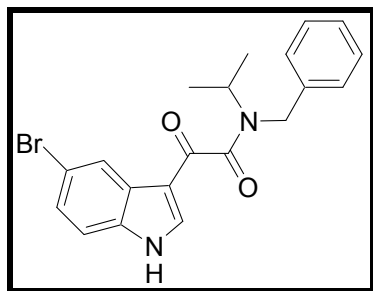
Ausbeute: 4,60 g (11,9 mmol), 80 % d. Th., farblose Kristalle

$^1\text{H-NMR}$: 12,50 (s, br, 1H, ArNH), 8,21-8,29 (m, 1,3H, ArH), 8,21 (s, 0,7H, ArH), 7,50-7,56 (m, 1H, ArH), 7,40-7,48 (m, 3H, ArH), 7,30-7,35 (m, 3H, ArH), 4,70 (s, 1,1H, Ph-CH₂), 4,49 (s, 0,9H, Ph-CH₂), 3,30-3,36 (q, 0,9H, CH₂), 3,16-3,22 (q, 1,1H, CH₂), 1,01-1,12 (m, 3H, CH₃)

CI-MS: 403,9 MNH_4^+ (^{81}Br , 100); 402,0 MNH_4^+ (^{79}Br , 88); 386,9 MH^+ (^{81}Br , 76); 384,9 (^{79}Br , 68)

| | | | | |
|-------------------|------|---------|--------|--------|
| Elementaranalyse: | ber. | C 59,23 | H 4,45 | N 7,27 |
| | gef. | C 59,45 | H 4,58 | N 7,11 |

Schmelzpunkt: 167,2 °C

(19) N-Benzyl-2-(5-brom-1H-indol-3-yl)-N-isopropyl-2-oxoacetamid

Formel und Masse: $C_{20}H_{19}BrN_2O_2$, $M = 399,29$ g/mol

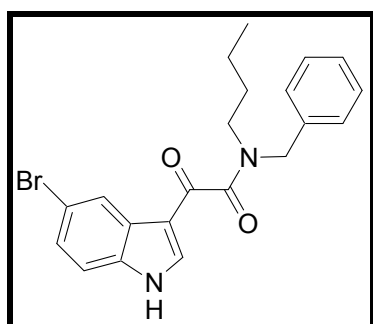
2,94 g 5-Bromindol (15 mmol), 2,0 mL Oxalylchlorid (22 mmol), 5,0 mL N-Benzylisopropylamin (30 mmol)

Ausbeute: 5,16 g (12,9 mmol), 87 % d. Th., farblose Kristalle

1H -NMR: 12,51 (s, br, 1H, ArNH), 8,28 (s, 0,7H, ArH), 8,14-8,20 (m, 1,3H, ArH), 7,37-7,55 (m, 5H, ArH), 7,22-7,30 (m, 2H, ArH), 4,67 (s, 1,3H, Ph-CH₂), 4,48 (s, 0,7H, Ph-CH₂), 3,92-4,05 (m, 1H, CH), 1,14-1,18 (d, 2H, CH₃), 1,05-1,10 (d, 4H, CH₃)

CI-MS: 418,1 MNH₄⁺ (^{81}Br , 100); 416,1 MNH₄⁺ (^{79}Br , 98); 401,1 MH⁺ (^{81}Br , 55); 399,1 MH⁺ (^{79}Br , 41)

Schmelzpunkt: 184,2 °C

(20) N-Benzyl-2-(5-brom-1H-indol-3-yl)-N-butyl-2-oxoacetamid

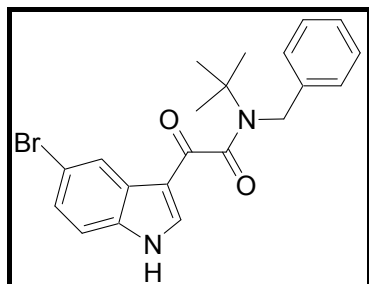
Formel und Masse: $C_{21}H_{21}BrN_2O_2$, $M = 413,32$ g/mol

2,94 g 5-Bromindol (15 mmol), 2,0 mL Oxalylchlorid (22 mmol), 5,4 mL N-Benzyl-*n*-butylamin (30 mmol)

Experimenteller Teil

| | | | | |
|--------------------|--|---------|--------|--------|
| Ausbeute: | 4,95 g (12 mmol), 80 % d. Th., farblose Kristalle | | | |
| $^1\text{H-NMR}$: | 12,49 (s, br, 1H, ArNH), 8,18-8,26 (m, 2H, ArH), 7,50-7,54 (m, 1H, ArH), 7,38-7,46 (m, 3H, ArH), 7,30-7,34 (m, 3H, ArH), 4,70 (s, 1,1H, Ph-CH ₂), 4,48 (s, 0,9H, Ph-CH ₂), 3,27-3,31 (t, 1H, CH ₂), 3,11-3,08 (t, 1H, CH ₂), 1,41-1,56 (m, 2H, CH ₂), 1,22-1,33 (m, 1H, CH ₂), 1,00-1,11 (m, 1H, CH ₂), 0,86-0,92 (t, 1,5H, CH ₃), 0,64-0,70 (t, 1,5H, CH ₃) | | | |
| CI-MS: | 432,1 MNH ₄ ⁺ (^{81}Br , 93); 430,1 MNH ₄ ⁺ (^{79}Br , 100); 414,9 MH ⁺ (^{81}Br , 53); 413,0 (^{79}Br , 36) | | | |
| Elementaranalyse: | ber. | C 61,03 | H 5,12 | N 6,78 |
| | gef. | C 61,04 | H 5,18 | N 6,72 |
| Schmelzpunkt: | 204,3 °C | | | |

(21) *N*-Benzyl-2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-*N*-tert-butyl-2-oxoacetamid



Formel und Masse: C₂₁H₂₁BrN₂O₂, M = 413,32 g/mol

2,94g 5-Bromindol (15 mmol), 2,0 mL Oxalylchlorid (22 mmol), 5,6 mL *N*-Benzyl-*t*-butylamin (30 mmol)

| | | | |
|--------------------|---|--|--|
| Ausbeute: | 3,02g (7,3 mmol), 49 % d. Th., farblose Kristalle | | |
| $^1\text{H-NMR}$: | 12,42 (s, br, 1H, ArNH), 8,12-8,18 (m, 2H, ArH), 7,50-7,53 (d, 1H, ArH), 7,30-7,42 (m, 5H, ArH), 7,20-7,27 (m, 1H, ArH), 4,80 (s, 0,15H, Ph-CH ₂), 4,56 (s, 1,85H, Ph-CH ₂), 1,45 (s, 8,3H, CH ₃), 1,29 (s, 0,7H, CH ₃) | | |

| | | | | |
|-------------------|---|---------|--------|--------|
| CI-MS: | 432,1 MNH_4^+ (^{81}Br , 34); 430,1 MNH_4^+ (^{79}Br , 37); 415,1 MH^+ (^{81}Br , 100); 413,1 MH^+ (^{79}Br , 81) | | | |
| Elementaranalyse: | ber. | C 61,03 | H 5,12 | N 6,78 |
| | gef. | C 61,01 | H 5,17 | N 6,71 |
| Schmelzpunkt: | 199,7 °C | | | |

7.2.2 Bromtryptamine

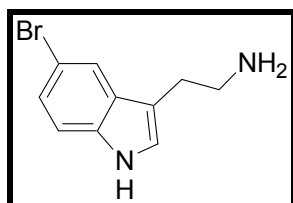
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der *N,N*-Dialkyl-5-bromtryptamine

Ein 5-Bromindol-3-yloxalsäureamid wird in THF gelöst und unter Eiskühlung zu einer Suspension aus LiAlH_4 (4 Äq) in THF getropft. Der Reaktionsansatz wird 1 h zum Reflux erhitzt, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr detektierbar ist. Der Ansatz wird auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit Wasser (4 Äq) in 20 mL THF versetzt. Der entstandene gelartige Niederschlag wird abfiltriert und viermal mit je 50 mL THF bei 50 °C extrahiert. Aus den vereinigten Filtraten wird das Lösemittel abdestilliert. Der entstandene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : PE : Diethylamin 80-95 : 0-15 : 1-5). Das erhaltene farblose Öl wird als Hydrochlorid gefällt oder direkt weiterverwendet.

Fällung als Hydrochlorid:

Das farblose Öl wird in ca. 50 mL Diethylether gelöst. Unter Rühren wird tropfenweise eine 1 M HCl ($c = 5\text{-}6 \text{ M HCl}$ in *i*-PrOH, 1 : 5 in Diethylether) zugegeben bis die Fällung vollständig ist. Der erhaltene farblose Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und aus EtOH umkristallisiert.

(22) 2-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-ethylamin (5-Bromtryptamin)



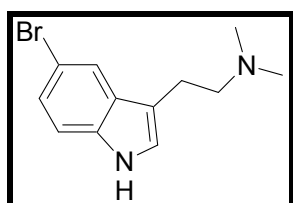
Formel und Masse: $C_{10}H_{11}BrN_2 \cdot (HCl)$, $M = 239,12$ (275,58) g/mol

1,34 g 5-Brom-3-(nitrovinyl)indol (5 mmol) werden in 20 mL trockenem THF gelöst und zu einer Suspension aus 0,57 g $LiAlH_4$ (15 mmol) in 20 mL trockenem THF bei 0 °C vorsichtig zugetropft. Es wird bis zur Entfärbung refluxiert (DC-Kontrolle).

Ausbeute: 0,93 g (3,4 mmol), 68 % d. Th; farblose Kristalle

1H -NMR: 11,33 (s, br, 1H, ArNH), 7,98 (s, br, 3H, NH_3^+), 7,76 (s, 1H, ArH), 7,31-7,40 (m, 2H, ArH), 7,19-7,22 (d, 1H, ArH), 2,93-3,05 (m, 4H, CH_2)

(23) [2-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-dimethylamin



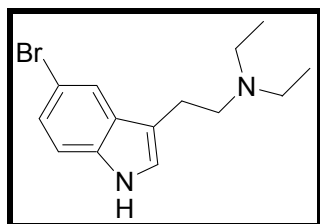
Formel und Masse: $C_{12}H_{15}BrN_2 \cdot (HCl)$, $M = 267,17$ (303,63) g/mol

4,9 g (16,6 mmol) 2-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-dimethyl-2-oxoacetamid, 2,5 g $LiAlH_4$ (66 mmol), 75 mL THF

Ausbeute: 3,3 g (10,8 mmol), 66 % d. Th, farblose Kristalle

1H -NMR: 11,25 (s, br, 1H, ArNH), 10,64 (s, br, 1H, NH^+), 7,82 (s, 1H, ArH), 7,29-7,33 (m, 2H, ArH), 7,17-7,20 (m, 1H, ArH), 3,27-3,31 (m, 2H, CH_2), 3,12-3,17 (m, 2H, CH_2), 2,82 (s, 6H, CH_3),

| | | | | |
|-------------------|---|---------|--------|--------|
| ES-MS: | 268,9 MH ⁺ (100; ⁸¹ Br), 266,8 MH ⁺ (98,2; ⁷⁹ Br) | | | |
| Elementaranalyse: | berechnet: | C 47,47 | H 5,31 | N 9,23 |
| | gefunden: | C 47,39 | H 5,12 | N 9,13 |
| Schmelzpunkt: | 182,3 °C | | | |

(24) [2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)-ethyl]-diethylamin

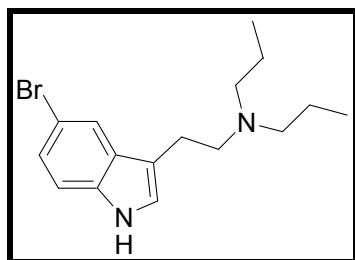
Formel und Masse: C₁₄H₁₉BrN₂ (•HCl), M = 295,22 (331,69) g/mol

3,0 g (9,3 mmol) 2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)-N,N-diethyl-2-oxoacetamid, 1,4 g LiAlH₄ (37 mmol), 75 mL THF

Ausbeute: 2,22 g (6,7 mmol), 72 % d. Th., farbloses Öl

¹H-NMR: 11,23 (s, br, 1H, ArNH), 10,22 (s, br, 1H, NH⁺), 7,83 ("s", 1H, ArH), 7,31-7,34 (m, 2H, ArH), 7,14-7,26 (m, 2H, ArH), 3,08-3,24 (m, 8H, CH₂), 1,21-1,27 (t, 6H, CH₃, J = 6,2 Hz)

CI-MS: 313,1 MNH₄⁺ (92,1; ⁸¹Br), 311,0 MNH₄⁺ (100, ⁷⁹Br), 297,1 MH⁺ (22,2; ⁸¹Br), 295,0 MH⁺ (26,7; ⁷⁹Br)

(25) [2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)-ethyl]-dipropylamin

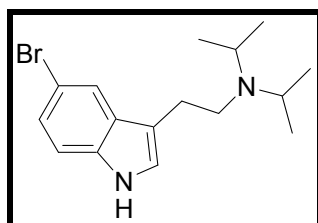
Formel und Masse: C₁₆H₂₃BrN₂ (•HCl), M = 323,29 (359,74) g/mol

1,7 g (4,8 mmol) 2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)-2-oxo-N,N-dipropylacetamid, 0,73 g LiAlH₄ (19,2 mmol)

Experimenteller Teil

Ausbeute: 0,96 g freie Base (3,0 mmol), 62 % d. Th, schwach gelbes Öl
¹H-NMR: 11,23 (s, br, 1H, ArNH), 10,25 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,81 (s, 1H, ArH), 7,36-7,31 (m, 2H, ArH), 7,22-7,18 (m, 1H, ArH), 3,30-3,21 (m, 2H, CH₂), 3,15-3,03 (m, 6H, CH₂), 1,75-1,64 (m, 4H, CH₂), 0,92-0,87 (t, 6H, CH₃)
CI-MS: 324,9 MH⁺ (100, ⁸¹Br), 323,1 MH⁺ (92, ⁷⁹Br)

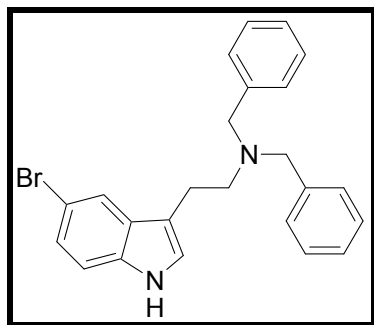
(26) [2-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-diisopropylamin



Formel und Masse: C₁₆H₂₃BrN₂ (•HCl), M = 323,29 (359,74) g/mol

3,0 g (8,5 mmol), 2-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-diisopropyl-2-oxoacetamid, 1,3 g (34,2 mmol) LiAlH₄, 40 mL THF

Ausbeute: 2,17 g (6,04 mmol), 71 % d. Th., farbloses Öl
¹H-NMR: 11,27 (s, br, 1H, ArNH), 9,61 (s, br, 1H, NH⁺), 7,72 (s, 1H, ArH), 7,42 (s, 1H, ArH), 7,38-7,32 (m, 1H, ArH), 7,22-7,18 (d, 1H, ArH), 3,76-3,64 (m, 2H, N⁺CH), 3,29-3,21 (m, 2H, CH₂), 3,20-3,12 (m, 2H, CH₂), 1,35-1,31 (d, 12H, CH₃)
CI-MS: 324,9 MH⁺ (⁸¹Br, 100); 323,0 MH⁺ (⁷⁹Br, 92)

(27) Dibenzyl-[2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]amin

Formel und Masse: $C_{24}H_{23}BrN_2 \cdot HCl$, $M = 419,37$ (455,83) g/mol

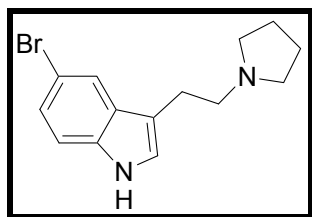
4,5 g (10 mmol) *N,N*-Dibenzyl-2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacetamid, 1,52 g (40 mmol) $LiAlH_4$, 100 mL THF

Ausbeute: 3,5 g (7,68 mmol), 77 % d. Th., farbloser Feststoff

1H -NMR: 11,17 (s, br, 1H, ArNH), 11,08 (s, br, 1H, NH^+), 7,72-7,67 (m, 4H, ArH), 7,43-7,52 (m, 6H, ArH), 7,40 ("s", 1H, ArH), 7,28-7,31 (d, 1H, ArH), 7,13-7,20 (m, 2H, ArH), 4,39-4,50 (m, 4H, $BnCH_2$), 3,16-3,22 (m, 2H, CH_2), 3,06-3,12 (m, 2H, CH_2),

CI-MS: 420,9 MH^+ (100; ^{81}Br), 419,1 MH^+ (82,4; ^{79}Br)

Schmelzpunkt: 238,9 °C

(28) 5-Brom-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol

Formel und Masse: $C_{14}H_{17}BrN_2$, $M = 293,21$ g/mol

4,4 g (13,7 mmol) 1-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-ethan-1,2-dion, 2,1 g $LiAlH_4$ (54,8 mmol) in 50 mL abs. THF

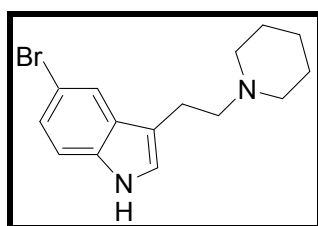
Experimenteller Teil

Ausbeute: 3,3 g (11,2 mmol), 82 % d. Th., schwach gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,20 (s, br, 1H, ArNH), 7,72 (s, 1H, ArH), 7,21-7,26 (m, 1H, ArH), 7,14-7,19 (m, 1H, ArH), 7,02 (s, 1H, ArH), 2,91-2,98 (t, 2H, CH_2), 2,75-2,82 (t, 2H, CH_2), 2,60-2,69 (m, 4H, CH_2), 1,80-1,86 (m, 4H, CH_2)

PI-EIMS: 294,2 M^+ (20,1; ^{81}Br), 292,2 M^{++} (30,3; ^{79}Br), 210,0 (85,1); 208,1 (83,6), 84,1 (CH_2) $_4\text{N}=\text{CH}_2^{++}$ (100)

(29) 5-Brom-3-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-indol



Formel und Masse: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrN}_2 \cdot (\text{HCl})$, 307,23 (343,70) g/mol

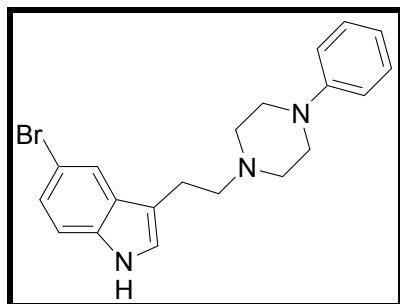
6,3 g (18,8 mmol) 1-(5-Brom-1H-indol-3-yl)-2-piperidin-1-yl-ethan-1,2-dion, 2,85 g LiAlH_4 (75,2 mmol), 150 mL THF

Ausbeute: 3,0 g (9,76 mmol), 52 % d. Th., schwach gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$: 11,20 (s, br, 1H, ArNH), 10,28 (s, br, 1H, NH^+), 7,80 (s, 1H, ArH), 7,27-7,34 (m, 2H, ArH), 7,17-7,21 (m 1H, ArH), 3,51-3,56 (m, 2H, CH_2), 3,11-3,22 (m, 4H, CH_2), 2,87-2,98 (m, 2H, CH_2), 1,71-1,82 (m, 5H, CH_2), 1,32-1,47 (m, 1H, CH_2)

EI-MS (70 eV): 308,0 M^+ (^{81}Br , 0,5) 306,1 M^+ (^{79}Br , 0,5); 98,2 (100)

ESI-MS: m/z 309,0; 307,0

(30) 5-Brom-3-[2-(4-phenylpiperazin-1-yl)-ethyl]-1H-indol

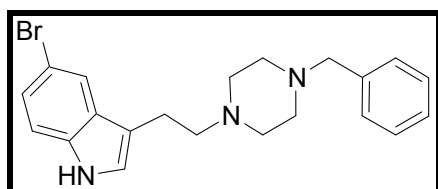
Formel und Masse: $C_{20}H_{22}BrN_3 \cdot HCl$, $M = 384,32$ (420,78) g/mol

2,2 g (5,3 mmol) 1-(5-Brom-1H-indol-3-yl)-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)-ethan-1,2-dion,
0,81 g $LiAlH_4$ (21,3 mmol), 50 mL THF

Ausbeute: 1,4 g (3,6 mmol) freie Base, 69 % d. Th., schwach braunes Öl

1H -NMR: 11,22 (s, br, 1H, ArNH), 10,87 (s, br, 1H, NH^+), 7,85 (s, 1H, ArH),
7,18–7,35 (m, 4H, ArH), 6,99–7,04 (d, 2H, ArH), 6,82–6,89 (m, 1H,
ArH), 3,82–3,86 (m, 2H, CH_2), 3,64–3,69 (m, 2H, CH_2), 3,09–3,21
(m, 8H, CH_2)

ES-MS: 385,8 MH^+ (100; ^{81}Br), 383,9 MH^+ (98,3; ^{79}Br)

(31) 3-[2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-ethyl]-5-brom-1H-indol

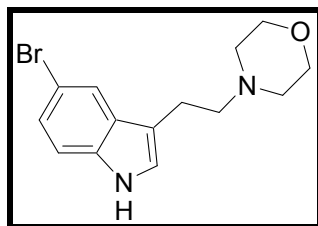
Formel und Masse: $C_{21}H_{24}BrN_3$, $M = 398,35$ g/mol

6,4 g (15 mmol) 1-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-2-(5-brom-1H-indol-3-yl)-ethan-1,2-dion,
2,28 g $LiAlH_4$ (60 mmol), 100 mL THF

Ausbeute: 3,39 g (7,8 mmol), 52 % d. Th., schwach gelbes Öl

1H -NMR: 11,21 (s, br, 1H, ArNH), 7,85 (s, 1H ArH), 7,25–7,38 (m, 7H, ArH),
7,16–7,21 (d, 1H, ArH), 5,09–5,14 (m, 2H, $BnCH_2$), 3,53–3,58 (m,
2H, CH_2), 2,83–3,04 (m, 6H, CH_2), 2,54–2,61 (m, 4H, CH_2)

(32) 5-Brom-3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol



Formel und Masse: $C_{14}H_{17}BrN_2O \cdot HCl$, $M = 309,21$ (345,67) g/mol

3,37 g (10 mmol) 1-(5-Brom-1H-indol-3-yl)-2-morpholin-4-yl-ethan-1,2-dion, 1,52 g (40 mmol) $LiAlH_4$, 100 mL THF

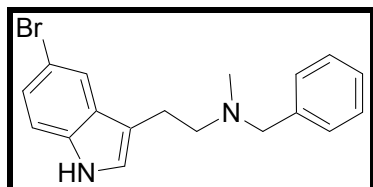
Ausbeute: 2,8 g (8,1 mmol), 81 % d. Th, farblose Substanz

1H -NMR: 11,21 (s, br, 1H, ArNH), 11,04 (s, br, 1H, NH^+) 7,85 (s, 1H, ArH), 7,29-7,36 (m, 2H, ArH), 7,15-7,20 (m, 1H, ArH), 3,94-4,00 (m, 2H, CH_2), 3,75-3,83 (t, 2H, CH_2), 3,51-3,54 (d, 2H, CH_2), 3,29-3,39 (m, 2H, CH_2), 3,05-3,18 (m, 4H, CH_2)

CI-MS: 310,9 MH^+ (100, ^{81}Br), 309,0 MH^+ (93,9; ^{79}Br)

Schmelzpunkt: 235,6 °C

(33) Benzyl-[2-(5-brom-1H-indol-3-yl)-ethyl]-methylamin



Formel und Masse: $C_{18}H_{19}BrN_2$, $M = 343,27$ g/mol

5,0 g (13,5 mmol) *N*-Benzyl-2-(5-brom-1H-indol-3-yl)-*N*-methyl-2-oxoacetamid, 2,04 g $LiAlH_4$ (53,9 mmol, 4 Äq.), 100 mL THF

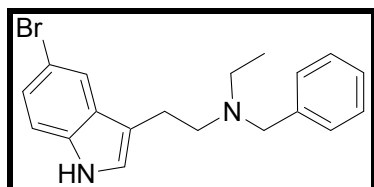
Ausbeute: 2,31 g (6,8 mmol) freie Base, 50 % d. Th., schwach gelber Feststoff

1H -NMR: 10,99 (br, s, 1H, NH); 7,58 (s, 1H, Ar-H); 7,11-7,32 (m, 8H, Ar-H); 3,56 (s, 2H, $BnCH_2$); 3,33 (s, 3H, CH_3); 2,87 (t, 2H, CH_2); 2,64 (t, 2H, CH_2)

CI-MS: 345,1 MH⁺ (⁸¹Br, 95); 343,1 MH⁺ (⁷⁹Br, 100)

Schmelzpunkt: 136,4 °C

(34) Benzyl-[2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-ethylamin



Formel und Masse: C₁₉H₂₁BrN₂ (•HCl), M = 357,30 (393,76) g/mol

4,50 g (11,6 mmol) *N*-Benzyl-2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-*N*-ethyl-2-oxoacetamid, 1,77 g LiAlH₄ (46,6 mmol), 100 mL THF

Ausbeute: 2,78 g, 67 % d. Th., farblose Kristalle

¹H-NMR: 10,98 (s, br, 1H, ArNH); 7,62 (s, 1H, ArH); 7,13-7,32 (m, 8H, ArH); 3,63 (s, 2H, BnCH₂); 2,82 (q, 2H, CH₂CH₃); 2,54-2,71 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1,06 (t, 3H, CH₃)

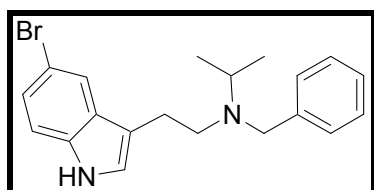
CI-MS: 359,1 MH⁺ (⁸¹Br, 100); 357,1 MH⁺ (⁷⁹Br, 98)

HR-MS: berechnet: 357,0966

gefunden: 357,0962

Schmelzpunkt: 121,9-124,9 °C unter Zersetzung

(35) Benzyl-[2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-isopropylamin



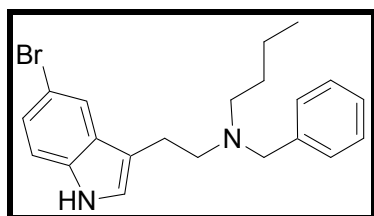
Formel und Masse: C₂₀H₂₃BrN₂ (•HCl), M = 371,32 (407,78) g/mol

5,2 g (13 mmol) *N*-Benzyl-2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-*N*-isopropyl-2-oxoacetamid, 1,97 g LiAlH₄ (52 mmol), 100 mL THF

Experimenteller Teil

| | |
|--------------------|--|
| Ausbeute: | 3,3 g (8,1 mmol), 62 % d. Th., farbloser Feststoff |
| $^1\text{H-NMR}$: | 11,23 (s, br, 1H, ArNH), 10,30 (s, br, 1H, NH^+) 7,77-7,81 (m, 2H, ArH), 7,60 (s, 1H, ArH), 7,45-7,52 (m, 3H, ArH), 7,27-7,36 (m, 2H, ArH), 7,15-7,20 (d, 1H, ArH), 4,37-4,49 (m, 2H, BnCH_2), 3,57-3,65 (m, 1H, CH_2), 3,22-3,32 (m, 1H, CH), 3,10-3,18 (m, 2H, CH_2), 2,97-3,08 (m, 1H, CH_2), 1,35-1,40 (d, 6H, CH_3) |
| CI-MS: | 373,2 MH^+ (93,4; ^{81}Br), 371,1 (100,0; ^{79}Br) |
| Schmelzpunkt: | 186,0 °C |

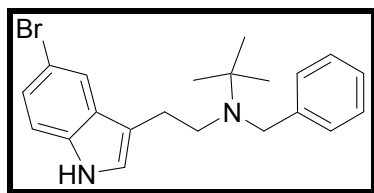
(36) Benzyl-[2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-butylamin



Formel und Masse: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrN}_2 \cdot (\text{HCl})$, $M = 385,35$ (421,81) g/mol

4,95 g (12 mmol) *N*-Benzyl-2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-*N*-butyl-2-oxoacetamid, 1,82 g LiAlH_4 (48 mmol), 100 mL THF

| | |
|--------------------|--|
| Ausbeute: | 2,27 g (5,4 mmol), 45 % d. Th., schwach gelb gefärbte Substanz |
| $^1\text{H-NMR}$: | 11,21 (s, br, 1H, ArNH), 10,54 (s, br, 1H, NH^+), 7,66-7,71 (m, 3H, ArH), 7,41-7,45 (m, 3H, ArH), 7,28-7,34 (m, 2H, ArH), 7,15-7,20 (m, 1H, ArH), 4,38-4,50 (m, 2H, BnCH_2), 3,13-3,21 (m, 4H, CH_2), 3,02-3,10 (m, 2H, CH_2), 1,64-1,80 (m, 2H, CH_2), 1,21-1,30 (q, 2H, CH_2), 0,78-0,82 (t, 3H, CH_3) |
| CI-MS: | 387,1 MH^+ (^{81}Br , 88); 385,1 MH^+ (^{79}Br , 100) |
| Schmelzpunkt: | 214,7 °C (HCl) |

(37) Benzyl-[2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-*tert*-butylamin

Formel und Masse: $C_{21}H_{25}BrN_2 \cdot HCl$, $M = 385,35$ (421,81) g/mol

2,94 g (7,1 mmol) *N*-Benzyl-2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-*N*-*tert*-butyl-2-oxoacetamid,
1,08 g $LiAlH_4$ (7,1 mmol), 75 mL THF

Ausbeute: 1,48 g (3,5 mmol), 49 % d. Th., schwach gelb gefärbter Feststoff

1H -NMR: 11,22 (s, br, 1H, ArNH), 9,71 (s, br, 1H, NH^+), 7,88-7,92 (m, 2H, ArH), 7,54-7,60 (m, 3H, ArH), 7,26-7,30 (d, 1H, ArH), 7,11-7,17 (m, 2H, ArH), 6,99 (s, 1H, ArH), 4,65-4,70 (m, 1H, CH_2), 4,19-4,12 (m, 1H, CH_2), 3,41-3,35 (m, 1H, CH_2), 3,18-3,06 (m, 1H, CH_2), 2,82-2,92 (m, 1H, CH_2), 2,20-2,31 (m, 1H, CH_2), 1,55 (s, 9H, CH_3)

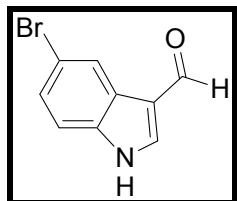
CI-MS: 387,1 MH^+ (94,2; ^{81}Br), 385,1 MH^+ (100, ^{79}Br), 164,1 (40,7)

Schmelzpunkt: 219,6 °C

7.2.3 Synthese verzweigtkettiger Derivate

7.2.3.1 Aldehyde

(38) 5-Brom-1*H*-indol-3-carbaldehyd



Formel und Masse: C_9H_6BrNO , $M = 224,06 \text{ g/mol}$

15,34 g $POCl_3$ (100 mmol) werden zu 26,4 g DMF (360 mmol) getropft (Innentemperatur $\leq 20 \text{ }^\circ\text{C}$). Danach werden 19,6 g 5-Bromindol (100 mmol), in 200 mL DMF gelöst, zugetropft (Innentemperatur $\leq 25 \text{ }^\circ\text{C}$). Der Ansatz wird 1 h auf $35 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Es wird mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung alkalisiert und auf ca $80 \text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt, bis deutlich der Geruch von Dimethylamin wahrnehmbar ist. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt, der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus DMF/Wasser (ca. 1 : 4) umkristallisiert. Trocknen bei $50 \text{ }^\circ\text{C}$ über Nacht.

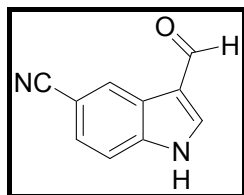
Ausbeute: 38,97 g, 86,85 mmol, 87 % d. Th., farblose Kristalle

$^1\text{H-NMR}$ ($CDCl_3$): 10,04 (s, 1H, CHO), 8,75 (s, br, 1H, ArNH), 8,50 (s, 1H, ArH), 7,84-7,85 (d, 1H, ArH), 7,42-7,45 (d, 1H, ArH), 7,30-7,33 (d, 1H, ArH),

CI-MS: 242,8 MNH_4^+ (100; ^{81}Br), 240,9 MH^+ (92,2; ^{79}Br), 225,9 MH^+ (42,8), 223,8 MH^+ (48,1)

IR (cm^{-1}) 3207 (NH), 1639 (CO)

Schmelzpunkt: $209,8 \text{ }^\circ\text{C}$

(39) 3-Formyl-1*H*-indol-5-carbonitril

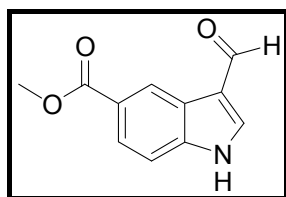
Formel und Masse: $C_{10}H_6N_2O$, $M = 170,17 \text{ g/mol}$

Herstellung analog 5-Brom-1*H*-indol-3-carbaldehyd (**38**): 4,6 g $POCl_3$ (30 mmol), 30 mL DMF, 4,3 g (30 mmol) 5-Cyanoindol (**4**)

Ausbeute: 4,06 g (23,9 mmol), 80 % d. Th., farbloser Feststoff

1H -NMR: 12,60 (s, br, 1H, ArNH), 10,00 (s, 1H, CHO), 8,52 (s, 1H, ArH),
8,47 (s, 1H, ArH), 7,63-7,73 (m, 2H, ArH)

Schmelzpunkt: 119,7 °C

(40) 3-Formyl-1*H*-indol-5-carbonsäuremethylester

Formel und Masse: $C_{11}H_9NO_3$, $M = 203,20 \text{ g/mol}$

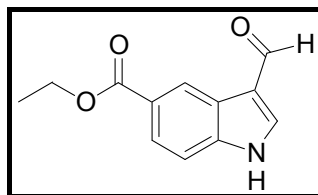
Herstellung analog 5-Brom-1*H*-indol-3-carbaldehyd (**38**): 4,6 g (26 mmol) Indol-5-carbonsäuremethylester (**5**), 30 mL DMF, 4,23 g $POCl_3$ (27,3 mmol)

Ausbeute: 4,33 g (21,3 mmol), 82 % d. Th., farbloser Feststoff

1H -NMR: 11,42 (s, br, 1H, ArNH), 10,04 (s, 1H, CHO), 8,20 (s, 1H, ArH),
7,68-7,71 (m, 1H, ArH), 7,46-7,51 (m, 1H, ArH), 7,38 (s, 1H, ArH), 3,88 (s, 3H, CH_3)

Schmelzpunkt: 132,5 °C

(41) 3-Formyl-1*H*-indol-5-carbonsäureethylester



Formel und Masse: $C_{12}H_{11}NO_3$, $M = 217,22 \text{ g/mol}$

Herstellung analog 5-Brom-1*H*-indol-3-carbaldehyd (**38**): 3,78 g (20 mmol) Indol-5-carbonsäureethylester, 30 mL DMF, 3,06 g (20 mmol) $POCl_3$

Ausbeute: (15,6 mmol), 78 % d. Th., farbloser Feststoff

1H -NMR: 11,44 (s, 1H, ArNH), 10,01 (s, 1H, CHO), 8,17 (s, 1H, ArH), 7,67-7,71 (m, 1H, ArH), 7,45-7,49 (m, 1H, ArH), 7,39 (s, 1H, ArH), 4,26-4,34 (q, 2H, Et- CH_2), 1,32-1,38 (t, 3H, Et- CH_3)

Schmelzpunkt: 138,2 °C

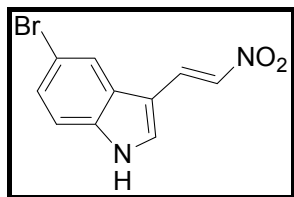
7.2.3.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 5-Brom-3-nitrovinylindole

Weg A (Henry-Reaktion):

14,2 g (65 mmol) 5-Brom-1*H*-indol-3-carbaldehyd (**38**) werden in 150 mL Nitroalkan gelöst. Nach Zugabe von 10 g NH_4AcO wird refluxiert bis dünnschichtchromatographisch kein Aldehyd mehr detektierbar ist. Nach Abkühlen auf -20 °C wird der entstandene stark gelb-rot gefärbte Niederschlag abfiltriert und mit Toluol gewaschen. Umkristallisation aus Toluol ergibt das entsprechende Nitrovinylindol.

Weg B:

20 mmol eines substituierten Indols werden gemeinsam mit 2,55 g (22 mmol) *N,N*-Dimethylaminonitroethen (**6**) in 100 mL CH_2Cl_2 gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit 12 mL Trifluoressigsäure versetzt. Unter Eiskühlung wird 3 h gerührt. Der Ansatz wird auf Eis gegossen, vorsichtig mit $NaHCO_3$ neutralisiert und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden bei reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel abhängig vom Substituenten).

(42) 5-Brom-3-(2-nitrovinyl)-1H-indol

Formel und Masse: $C_{10}H_7BrN_2O_2$, $M = 267,08$ g/mol

7,19 g (32,1 mmol) 5-Brom-1H-indol-3-carbaldehyd (**38**), 150 mL Nitromethan, 8 g Ammoniumacetat (Weg A)

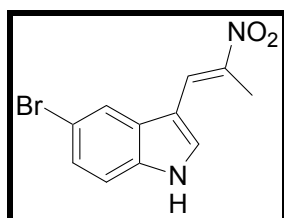
Ausbeute: 7,2 g (27,9 mmol), 87 % d. Th., roter Feststoff

1H -NMR: 12,35 (s, br, 1H, ArNH), 8,37-8,41 (d, 1H, ArH), 8,23-8,28 (d, 2H, ArH), 8,09-8,13 (d, 1H, ArH), 7,47-7,50 (d, 1H, CH), 7,37-7,41 (q, 1H, CH)

PI-EIMS (70 eV): 268,1 M^{+} (^{81}Br , 96); 266,1 M^{+} (^{79}Br , 100)

HR-MS: berechnet: 265,9691
gefunden: 265,9693

Schmelzpunkt: 209,7 °C

(43) 5-Brom-3-(2-nitropropenyl)-1H-indol

Formel und Masse: $C_{11}H_9BrN_2O_2$, $M = 281,11$ g/mol

10,2 g (45,5 mmol) 5-Brom-1H-indol-3-carbaldehyd (**38**), 250 mL Nitroethan, 10 g Ammoniumacetat (Weg A)

Ausbeute: 9,3 g (33,1 mmol), 73 % d. Th., gelber Feststoff

1H -NMR: 13,21 (s, br, 1H, ArNH), 8,36 (s, 1H, ArH), 8,07 (s, 1H, ArH), 8,00 (s, 1H, ArH), 7,43-7,48 (d, 1H, ArH), 7,33-7,38 (m, 1H, VinylH), 2,52 (s, 3H, CH_3)

Experimenteller Teil

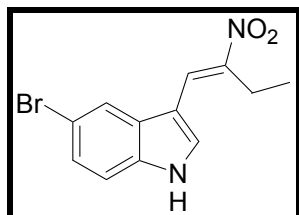
CI-MS: 300,1 MNH_4^+ (96,2; ^{81}Br), 298,0 MNH_4^+ (100; ^{79}Br),

Elementaranalyse: ber.: C 46,26 H 3,35 N 9,81
gef.: C 46,63 H 3,29 N 10,04

berechnet als $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2 \cdot \frac{1}{4} \text{H}_2\text{O}$

Schmelzpunkt: 215,4°C

(44) 5-Brom-3-(2-nitrobut-1-enyl)-1H-indol



Formel und Masse: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$, $M = 295,14 \text{ g/mol}$

11,2 g (50 mmol) 5-Brom-1H-indol-3-carbaldehyd (**38**), 100 mL Nitropropan, 11 g Ammoniumacetat (Weg A)

Ausbeute: 13,3 g (45 mmol), 90 % d. Th., gelber Feststoff

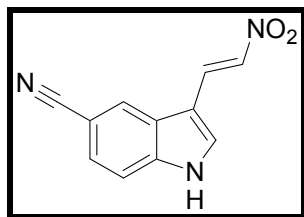
$^1\text{H-NMR}$: 12,32 (s, br, 1H, ArNH); 8,34 (s, 1H, ArH); 8,09 (s, 1H, ArH); 8,01 (s, 1H, ArH); 7,48 (d, 1H, ArH), 7,37 (d, 1H, VinylH); 2,90 (q, 2H, EtCH_2), 1,19 (t, 3H, EtCH_3)

CI-MS: 314,1 MNH_4^+ (47,0; ^{81}Br), 312,0 MNH_4^+ (44,8; ^{79}Br), 297,1 MH^+ (20,1; ^{81}Br), 295,0 MH^+ (20,9; ^{79}Br), 267,1 MH^+-NO (64,7; ^{81}Br), 265,0 MH^+-NO (100; ^{79}Br)

Elementaranalyse: ber.: C 48,84 H 3,76 N 9,49
gef.: C 48,64 H 3,73 N 9,49

berechnet als $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$

Schmelzpunkt: 151,8 °C

(45) 3-(2-Nitrovinyl)-1H-indol-5-carbonitril

Formel und Masse: $C_{11}H_7N_3O_2$, $M = 213,20$ g/mol

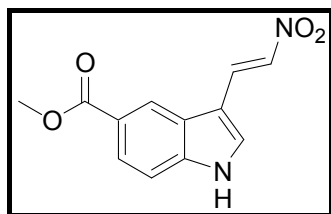
3,4 g (20 mmol) 5-Cyanoindol-3-carbaldehyd (**39**), 150mL Nitromethan, 3,4 g Ammoniumacetat (Weg A)

Ausbeute: 3,50 g (16,4 mmol), 82 % d. Th., gelber Feststoff

1H -NMR: 12,60 (s, br, 1H, ArNH), 8,69 (s, 1H, ArH), 8,40-8,45 (m, 2H, ArH), 8,23-8,27 (d, 1H, ArH), 7,61-7,70 (m, 2H, VinylH)

CI-EIMS (70 eV): 231,0 MNH_4^+ (100); 214,1 MH^+ (6,7)

Schmelzpunkt: 263,4 °C

(46) 3-(2-Nitrovinyl)-1H-indol-5-carbonsäuremethylester

Formel und Masse: $C_{12}H_{10}N_2O_4$, $M = 246,22$ g/mol

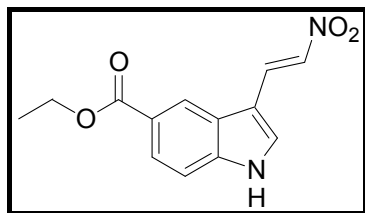
4,06 g (20 mmol) 3-Formyl-1H-indol-5-carbonsäuremethylester (**40**), 100 mL Nitromethan, 3,8 g Ammoniumacetat (Weg A)

Ausbeute: 3,1 g (12,6 mmol), 63 % d. Th., stark gelb gefärbte Substanz

1H -NMR: 12,51 (s, br, 1H, ArNH), 8,41-8,49 (m, 2H, ArH), 8,38 (s, 1H, ArH), 7,98-8,03 (d, 1H, ArH), 7,86-7,90 (d, 1H, CH), 7,59-7,63 (d, 1H, ArH), 3,87 (s, 3H, CH_3)

Schmelzpunkt: 254,3 °C

(47) 3-(2-Nitrovinyl)-1H-indol-5-carbonsäureethylester



Formel und Masse: $C_{13}H_{12}N_2O_4$, $M = 260,25$ g/mol

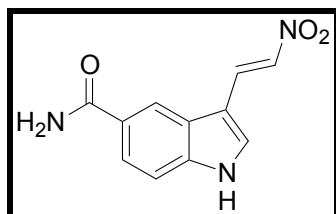
3,78 g (20 mmol) Indol-5-carbonsäureethylester, 2,55 g (22 mmol) *N,N*-Dimethylaminonitroethen (6), 20 mL CH_2Cl_2 , 4 mL (52 mmol) TFA (Weg B)

Ausbeute: 2,2 g (8,6 mmol), 43 % d. Th., stark gelb gefärbter Feststoff

1H -NMR: 12,52 (s, br, 1H, ArNH), 8,47-8,49 (m, 2H, ArH), 8,39-8,43 (d, 1H, ArH), 7,98-8,02 (d, 1H, ArH), 7,87-7,90 (q, 1H, Vinyl-H), 7,60-7,63 (d, 1H, Vinyl-H), 4,32-4,40 (q, 2H, Et- CH_2 , $J=5,3$ Hz), 1,34-1,39 (t, 3H, CH_3 , $J=4,7$ Hz)

Schmelzpunkt: 262,8 °C

(48) 3-(2-Nitrovinyl)-1H-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: $C_{11}H_9N_3O_3$, $M = 231,21$ g/mol

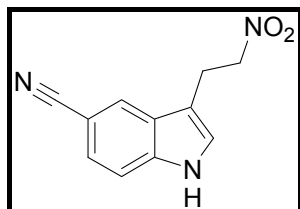
3,2 g (20 mmol) Indol-5-carbonsäureamid (3), 100 mL CH_2Cl_2 , 2,55 g (22 mmol) *N,N*-Dimethylaminonitroethen (6), tropfenweise 12 mL TFA unter Eiskühlung (Weg B)

Ausbeute: 1,94 g (8,4 mmol), 42 % d. Th., gelber Feststoff

1H -NMR: 12,40 (s, br, 1H, ArNH), 8,39-8,46 (m, 2H, ArH), 8,28-8,31 (m, 1H, ArH), 8,24 (s, 1H, ArH), 8,21 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,86-7,90 (q, 1H, VinylH), 7,55-7,58 (d, 1H, VinylH), 7,33 (s, br, 1H, Amid-NH)

PI-EIMS (70eV): 231,0 M⁺ (100), 184,0 (27,1), 168,0 (27,7), 140,0 (26,2), 115,0 (32,3)

(49) 3-(2-Nitroethyl)-1H-indol-5-carbonitril



Formel und Masse: C₁₁H₉N₃O₂, M = 215,21 g/mol

Herstellung analog [152]: Zu einer Lösung von 1,08 g (5,1 mmol) 3-(2-Nitrovinyl)-1H-indol-5-carbonitril (**45**) in 40 mL DMF und 40 mL Methanol werden bei Raumtemperatur aufgeteilt auf mehrere Portionen 2,18 g (57,6 mmol) NaBH₄ zugegeben bis der Ansatz entfärbt ist (ca. 4 h). Der Ansatz wird mit Salzsäure (c = 1 mol/L) vorsichtig neutralisiert (Gasentwicklung), mit 100 mL Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die Etherphase wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : PE 80 : 20).

Ausbeute: 0,63 g (2,9 mmol), 58 % d. Th., farbloser Feststoff

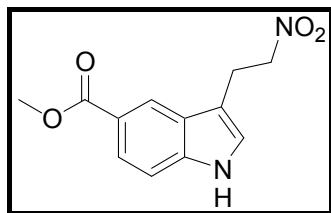
¹H-NMR: 11,53 (s, br, 1H, ArNH), 8,22 (s, 1H, ArH), 7,51-7,54 (d, 1H, ArH), 7,41-7,45 (m, 2H, ArH), 4,84-4,88 (t, 2H, CH₂, J=4,6 Hz), 3,36-3,41 (t, 2H, CH₂, J=4,6 Hz)

CI-MS: 234,1 MNH₄⁺ (100,0), 217,2 MH⁺ (2,2), 199,1 (9,7), 184,1 (13,0)

IR (cm⁻¹): 3297 (NH), 2223 (CN), 1540 (NO₂)

Schmelzpunkt: 138,5 °C

(50) 3-(2-Nitroethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäuremethylester



Formel und Masse: $C_{12}H_{12}N_2O_4$, $M = 248,24$ g/mol

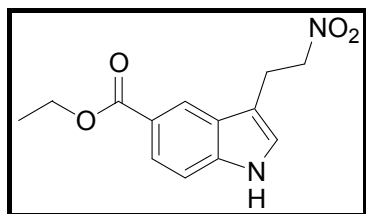
Herstellung analog 3-(2-Nitroethyl)-1*H*-indol-5-carbonitril (**49**): 1,48 g (6 mmol) 3-(2-Nitrovinyl)-1*H*-indol-5-carbonsäuremethylester (**46**), 2,27 g (56 mmol) $NaBH_4$

Ausbeute: 0,91 g (3,6 mmol), 60 % d. Th., farbloser Feststoff

1H -NMR ($CDCl_3$): 8,33 (s, br, 1H, ArNH), 7,91-7,93 (d, 1H, ArH), 7,36-7,40 (d, 1H, ArH), 7,11-7,13 (m, 1H, ArH), 4,66-4,71 (t, 2H, CH_2 -NO₂), 3,46-3,51 (t, 2H, CH_2)

Schmelzpunkt: 150,6 °C

(51) 3-(2-Nitroethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureethylester



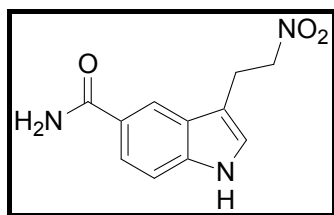
Formel und Masse: $C_{13}H_{14}N_2O_4$, $M = 262,27$ g/mol

Herstellung analog 3-(2-Nitroethyl)-1*H*-indol-5-carbonitril (**49**): 2,9 g (11,1 mmol) 3-(2-Nitrovinyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureethylester (**51**), 1,7 g $NaBH_4$ (45 mmol)

Ausbeute: 1,98 g (7,5 mmol), 68 % d. Th., farbloser Feststoff

1H -NMR: 11,37 (s, br, 1H, ArNH), 8,29 (s, 1H, ArH), 7,72-7,77 (d, 1H, ArH), 7,43-7,46 (d, 1H, ArH), 7,34-7,35 (d, 1H, ArH), 4,81-4,86 (t, 2H, CH_2), 4,31-4,38 (q, 2H, Et CH_2), 3,38-3,42 (t, 2H, CH_2), 1,32-1,38 (t, 3H, Et CH_3)

Schmelzpunkt: 156,8 °C

(52) 3-(2-Nitroethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid

Formel und Masse: $C_{11}H_{11}N_3O_3$, $M = 233,23$ g/mol

Herstellung analog 3-(2-Nitroethyl)-1*H*-indol-5-carbonitril (**49**): 0,7 g (3,0 mmol) 3-(2-Nitrovinyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid (**48**), 0,46 g NaBH₄ (12,2 mmol)

Ausbeute: 0,42 g (1,8 mmol), 60 % d. Th., farbloser Feststoff

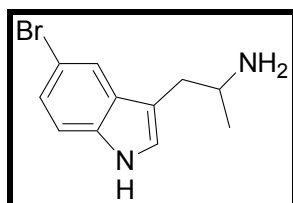
¹H-NMR: 11,17 (s, br, 1H, ArNH), 8,21 (s, 1H, ArH), 7,83 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,66-7,69 (d, 1H, ArH), 7,33-7,37 (d, 1H, ArH), 7,27 (s, 1H, ArH), 7,11 (s, br, 1H, Amid-NH), 4,85-4,91 (t, 2H CH₂), 3,38-3,42 (t, 2H, CH₂)

CI-MS: 234,1 MH⁺ (100,0), 217,1 (73,5), 202,1 (43,5)

7.2.3.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von α-Alkyl-5-bromtryptaminen

12,82 g (45,6 mmol) 5-Bromindol-3-yl-2-nitropropen (**43**) werden in 250 mL THF gelöst und unter Eiskühlung zu einer Suspension aus 6,94 g LiAlH₄ (4 Äq) in THF getropft. Der Ansatz wird 1 h zum Reflux erhitzt bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr detektierbar ist. Nach Abkühlen auf 0 °C wird vorsichtig Wasser in THF zugetropft. Der entstandene gelartige Rückstand wird abfiltriert und viermal mit 50 mL THF bei 50 °C extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden eingengt.

(53) 2-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethylamin



Formel und Masse: $C_{11}H_{13}BrN_2 \cdot (HCl)$, $M = 253,14$ (289,60) g/mol

4,22 g (15 mmol) 5-Brom-3-(2-nitropropenyl)-1*H*-indol (**43**), 2,27 g $LiAlH_4$ (60 mmol)

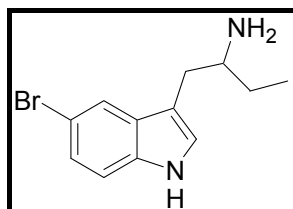
Ausbeute: 2,30 g (7,95 mmol), 53 % d. Th., farbloser Feststoff

1H -NMR: 11,25 (s, br, 1H, ArNH), 7,94 (s, br, 3H, NH_3^+), 7,81 (s, 1H, ArH), 7,30-7,36 (m, 2H, ArH), 7,17-7,21 (d, 1H, ArH), 3,36-3,41 (m, 1H, CH), 2,97-3,06 (m, 1H, CH), 2,75-2,83 (m, 1H, CH), 1,12-1,16 (d, 3H, CH_3)

CI-MS: 254,9 MH^+ (^{81}Br , 100); 253,0 MH^+ (^{79}Br , 87)

Schmelzpunkt: 199,4 °C

(54) 1-(5-Brom-1*H*-indol-3-ylmethyl)-propylamin



Formel und Masse: $C_{12}H_{15}BrN_2 \cdot (HCl)$, $M = 267,17$ (303,63) g/mol

8,85 g (30 mmol) 5-Brom-3-(2-nitrobut-1-enyl)-1*H*-indol (**44**), 4,55 g $LiAlH_4$ (120 mmol), 250 mL THF

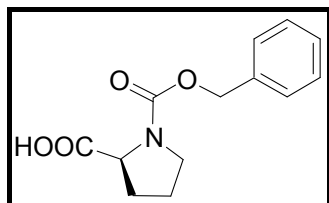
Ausbeute: 6,65 g (21,9 mmol), 73 % d. Th., farbloser Feststoff

1H -NMR: 11,28 (s, br, 1H, ArNH), 7,99 (s, br, 3H, NH_3^+), 7,76 (s, 1H, ArH), 7,31-7,36 (m, 2H, ArH), 7,15-7,19 (d, 1H, ArH), 3,21-3,28 (m, 1H, CH), 2,87-3,02 (m, 2H, CH_2), 1,46-1,64 (m, 2H, CH_2), 0,89-0,93 (t, 3H, CH_3)

CI-MS: 269,1 MH⁺ (⁸¹Br, 97); 267,1 MH⁺ (⁷⁹Br, 100)

Schmelzpunkt: 242,2 °C

(55) (S)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-benzylester

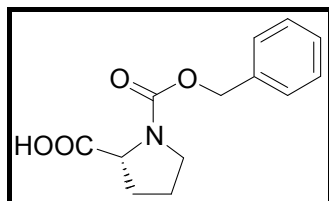


Formel und Masse: C₁₃H₁₅NO₄, M = 249,27 g/mol

Zu einer eisgekühlten Suspension aus 10,0 g (86,9 mmol) *L*-Prolin in 25 mL Wasser werden 17,4 mL (c = 5 M, 86,9 mmol NaOH) Natronlauge getropft. Unter Eiskühlung wird die Lösung mit 16,3 g (95,5 mmol) Chlorameisensäurebenzylester (Cbz-Cl) und 48 mL (c = 2 M; 95,5 mmol NaOH) Natronlauge versetzt. Der Ansatz wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird einmal mit Diethylether extrahiert, dann angesäuert und ein weiteres Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft, in EtOAc gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *n*-Hexan ausgefällt. Bei der ersten Trübung wird zur Unterstützung der Kristallisation mit einem Glasstab an der Kolbenwand gerieben, dann eine Stunde bei 0 °C gerührt. Der farblose Niederschlag wird abfiltriert und ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet.

¹H-NMR: 12,62 (s, br, 1H, COOH), 7,28-7,38 (m, 5H, ArH), 5,03-5,10 (s, 2H, BnCH₂), 4,13-4,29 (m, 1H, CHCOO), 3,34-3,43 (m, 2H, CH₂), 2,12-2,29 (m, 1H, CH₂), 1,80-1,93 (m, 3H, CH₂)

(56) (R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-benzylester

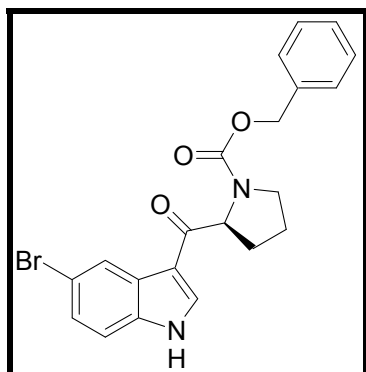


Formel und Masse: $C_{13}H_{15}NO_4$, $M = 249,27$ g/mol

Die Darstellung erfolgte in gleicher Weise wie (S)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-benzylester (**55**) mit 10,0 g D-Prolin.

1H -NMR: 12,62 (s, br, 1H, COOH), 7,28-7,38 (m, 5H, ArH), 5,03-5,10 (s, 2H, BnCH₂), 4,13-4,29 (m, 1H, CHCOO), 3,34-3,43 (m, 2H, CH₂), 2,12-2,29 (m, 1H, CH₂), 1,80-1,93 (m, 3H, CH₂)

(57) (S)-2-(5-Brom-1H-indol-3-carbonyl)-pyrrolidin-1-carbonsäurebenzylester



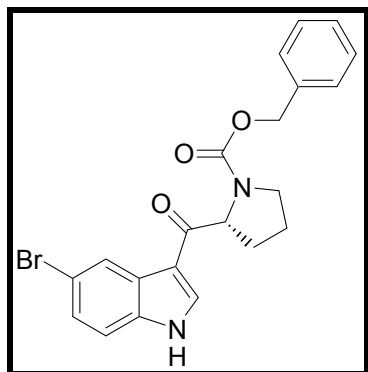
Formel und Masse: $C_{21}H_{19}BrN_2O_3$, $M = 427,30$ g/mol

6,23 g (25 mmol) Cbz-L-Prolin (**55**) werden in 40 mL CH_2Cl_2 mit einigen Tropfen DMF und mit 18,75 mL Oxalylchlorid ($c = 2$ mol/ L in CH_2Cl_2) bei 0 °C versetzt. Rühren bei Raumtemperatur für 2 h. Das Lösemittel wird bei reduziertem Druck abdestilliert und durch 30 mL Benzol ersetzt. 4,90 g (25 mmol) 5-Bromindol werden in 50 mL Benzol gelöst und bei 0 °C mit 16,67 mL ($c = 3$ M in Et_2O , 50 mmol) Ethylmagnesiumbromidlösung versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird die oben beschriebene Lösung des entstandenen Z-Prolinchlorids zugetropft. Der Ansatz

wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 50 mL gesättigter $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_2$ -Lösung versetzt. Der entstandene farblose Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat noch mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft, der Rückstand gemeinsam mit dem abfiltrierten Feststoff in CH_2Cl_2 -MeOH gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : PE 80 : 20).

| | |
|--------------------|---|
| Ausbeute: | 2,56 g (6,0 mmol), 24 % d. Th., farbloser Feststoff |
| $^1\text{H-NMR}$: | 12,21 (s, br, 1H, ArNH), 8,50-8,54 (m, 1H, ArH), 8,31-8,38 (d, 1H, ArH), 7,47-7,50 (d, 1H, ArH), 7,34-7,40 (m, 3H, ArH), 7,01-7,12 (m, 3H, ArH), 4,85-5,02 (m, 1H, CO-CH-N), 5,08-5,21 (m, 2H, BnCH ₂), 3,48-3,57 (m, 2H, N-CH ₂), 2,28-2,42 (m, 1H, CH ₂), 1,82-1,91 (m, 3H, CH ₂) |
| CI-MS: | 445,9 MNH_4^+ (100; ^{81}Br), 444,0 MNH_4^+ (76,4; ^{79}Br), 430,8 MH^+ (59,2; ^{81}Br), 428,7 MH^+ (57,5; ^{79}Br) |
| Drehwert: | $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -147,7^\circ$ (MeOH), c = 1,0084 g/mL |
| Elementaranalyse: | ber.: C 59,03 H 4,48 N 6,56 gef.: C 58,77 H 4,70 N 6,43 berechnet als $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_3$ |
| Schmelzpunkt: | 190,3 °C |

(58) (R)-2-(5-Brom-1H-indol-3-carbonyl)-pyrrolidin-1-carbonsäurebenzylester



Formel und Masse: $C_{21}H_{19}BrN_2O_3$, $M = 427,30 \text{ g/mol}$

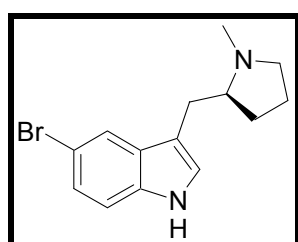
Darstellung analog zum (*S*)-Enantiomer (**57**): 6,23 g (25 mmol) Cbz-D-Prolin (**56**) werden in 40 mL CH_2Cl_2 mit einigen Tropfen DMF und mit 18,75 mL Oxalylchlorid ($c = 2 \text{ mol/L}$ in CH_2Cl_2) bei 0 °C versetzt. Rühren bei Raumtemperatur für 2 h. Das Lösemittel wird bei reduziertem Druck abdestilliert und durch 30 mL Benzol ersetzt. 4,90 g (25 mmol) 5-Bromindol werden in 50 mL Benzol gelöst und bei 0 °C mit 16,67 mL ($c = 3 \text{ M}$ in Et_2O , 50 mmol) Ethylmagnesiumbromidlösung versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird die oben beschriebene Lösung des entstandenen *Z*-Prolinchlorids zugetropft. Der Ansatz wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 50 mL gesättigter $(NH_4)_2CO_3$ -Lösung versetzt. Der entstandene farblose Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat noch mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft, der Rückstand gemeinsam mit dem abfiltrierten Feststoff in CH_2Cl_2 -MeOH gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : PE 80 : 20).

Ausbeute: 2,99 g (7,0 mmol), 28 % d. Th., farblose Kristalle

1H -NMR: 12,21 (s, br, 1H, ArNH), 8,50-8,54 (m, 1H, ArH), 8,31-8,38 (d, 1H, ArH), 7,47-7,50 (d, 1H, ArH), 7,34-7,40 (m, 3H, ArH), 7,01-7,12 (m, 3H, ArH), 4,85-5,02 (m, 1H, CO-CH-N), 5,08-5,21 (m, 2H, $PhCH_2$), 3,48-3,57 (m, 2H, N- CH_2), 2,28-2,42 (m, 1H, CH_2), 1,82-1,91 (m, 3H, CH_2)

| | |
|-------------------|---|
| CI-MS: | 445,9 MNH_4^+ (100; ^{81}Br), 444,0 MNH_4^+ (76,4; ^{79}Br), 430,8 MH^+ (59,2; ^{81}Br), 428,7 MH^+ (57,5; ^{79}Br) |
| Drehwert: | $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 148,5^\circ$ (MeOH), $c = 1,003$ g/100 mL |
| Elementaranalyse: | ber. C 59,03 H 4,48 N 6,56 gef.: C 59,09 H 4,53 N 6,49 berechnet als $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_3$ |
| Schmelzpunkt: | 191,5 °C |

(59) (S)-5-Brom-3-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol



Formel und Masse: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_2$, $M = 293,21$ g/mol

Herstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung von *N,N*-Dialkyl-5-bromtryptaminen: 3,20 g (7,5 mmol) (*S*)-2-(5-Brom-1*H*-indol-3-carbonyl)-pyrrolidin-1-carbonsäurebenzylester (**57**) in THF, zu einer Suspension aus 1,14 g LiAlH_4 (30 mmol) in THF

Ausbeute: 1,82 g (6,2 mmol), 83 % d. Th., leicht gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,20 (s, br, 1H, ArNH), 8,67 (s, 1H, ArH), 7,23 (s, 2H, ArH), 7,10 (s, 1H, ArH), 3,18-3,25 (m, 2H, CH_2), 2,60-2,72 (m, 2H, CH_2), 2,43 (s, 3H, CH_3), 2,29-2,38 (m, 1H, CH), 1,79-1,90 (m, 2H, CH_2), 1,67-1,74 (m, 2H, CH_2)

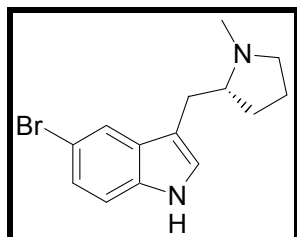
CI-MS: 295,1 MH^+ (^{81}Br , 93); 293,1 MH^+ (^{79}Br , 100)

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 90,0^\circ$ (CHCl_3), $c = 1,009$ g/100 mL

HR-MS: berechnet: 293,0653

gefunden: 293,0657

(60) (R)-5-Brom-3-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol



Formel und Masse: $C_{14}H_{17}BrN_2$, $M = 293,21 \text{ g/mol}$

Herstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung von *N,N*-Dialkyl-5-bromtryptaminen: 3,6 g (8,4 mmol) (*R*)-2-(5-Brom-1*H*-indol-3-carbonyl)-pyrrolidin-1-carbonsäurebenzylester (**58**), 50 mL THF, 1,28 g (33,2 mmol) $LiAlH_4$

Ausbeute: 2,21 g (7,5 mmol), 89,7 % d. Th., farbloses Öl

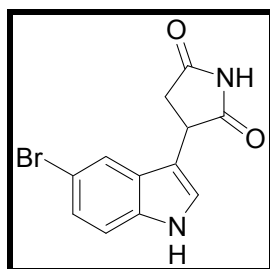
1H -NMR ($CDCl_3$): 8,20 (s, br, 1H, ArNH), 8,67 (s, 1H, ArH), 7,23 (s, 2H, ArH), 7,10 (s, 1H, ArH), 3,18-3,25 (m, 2H, CH_2), 2,60-2,72 (m, 2H, CH_2), 2,43 (s, 3H, CH_3), 2,29-2,38 (m, 1H, CH), 1,79-1,90 (m, 2H, CH_2), 1,67-1,74 (m, 2H, CH_2)

CI-MS: 295,1 MH^+ (^{81}Br , 93); 293,1 MH^+ (^{79}Br , 100)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 90,1^\circ$ ($CHCl_3$), $c = 1,0124 \text{ g/100 mL}$

HR-MS: berechnet: 293,0653
 gefunden: 293,0655

(61) 3-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-pyrrolidin-2,5-dion



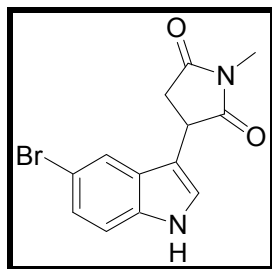
Formel und Masse: $C_{12}H_9BrN_2O_2$, $M = 293,12 \text{ g/mol}$

9,8 g 5-Bromindol (50 mmol) werden mit 4,85 g Maleimid (50 mmol) in 200 mL Essigsäure gelöst und drei Tage lang refluxiert. Nach Abkühlen wird vorsichtig mit $NaHCO_3$ neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, das

Extraktionsmittel bei reduziertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird aus iPrOH umkristallisiert. Aus dem Lösemittel wird weiteres Produkt durch Säulenchromatographie gereinigt (Fließmittel EtOAc).

| | |
|---------------------|---|
| Ausbeute: | 4,67 g nach Umkristallisation (15,9 mmol), 32 % d. Th. 2,11 g nach Säulenchromatographie (7,2 mmol), 14 % d. Th. zusammen 6,78 g (23,1 mmol), 46 % d. Th.; farblose Kristalle |
| ¹ H-NMR: | 11,23 (s, br, 1H, ArNH), 11,19 (s, br, 1H, Imid-NH), 7,58 (s, 1H, ArH), 7,37 (s, 1H, ArH), 7,25-7,31 (d, 1H, ArH), 7,13-7,16 (d, 1H, ArH), 4,26-4,32 (m, 1H, CH), 3,10-3,18 (m, 1H, CH), 2,72-2,81 (m, 1H, CH), |
| EI-MS (70 eV): | 293,9 M ⁺ (⁸¹ Br, 99); 291,9 M ⁺ (⁷⁹ Br, 100); 222,9 (⁸¹ Br, 95); 220,9 (⁷⁹ Br, 97) |
| Elementaranalyse: | ber.: C 49,17 H 3,09 N 9,56 gef.: C 48,89 H 3,11 N 9,59 berechnet als C ₁₂ H ₉ BrN ₂ O ₂ |
| Schmelzpunkt: | 225,6 °C |

(62) 3-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-1-methylpyrrolidin-2,5-dion



Formel und Masse: C₁₃H₁₁BrN₂O₂, M = 307,15 g/mol

1,96 g (10 mmol) 5-Bromindol werden mit 3,33 g (30 mmol) *N*-Methylmaleimid in 50 mL Eisessig 3 Tage refluxiert. Nach Abkühlen wird die Säure vorsichtig mit NaHCO₃ neutralisiert, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus iPrOH umkristallisiert, das Filtrat nochmals säulenchromatographisch aufgereinigt (Fließmittel EtOAc).

Experimenteller Teil

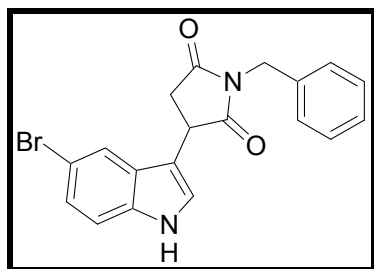
Ausbeute: 1,05 g (3,42 mmol) nach Umkristallisation, 34 % d. Th.
0,84 g (2,7 mmol) nach Säulenchromatographie, 27 % d. Th.
zusammen 1,89 g (5,1 mmol), 51 % d. Th., schwach gelber
Feststoff

$^1\text{H-NMR}$: 11,28 (s, br, 1H, ArNH), 7,64 (s, 1H, ArH), 7,39 (s, 1H, ArH),
7,30-7,33 (d, 1H, ArH), 7,15-7,20 (d, 1H, ArH), 4,34-4,41 (m, 1H,
CH), 3,16-3,27 (m, 1H, CH), 2,92 (s, 3H, CH₃), 2,77-2,81 (m, 1H,
CH)

Elementaranalyse: ber.: C 50,83 H 3,61 N 9,12
gef.: C 50,86 H 3,52 N 9,12
berechnet als C₁₃H₁₁BrN₂O₂

Schmelzpunkt: 200,6 °C

(63) 1-Benzyl-3-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-pyrrolidin-2,5-dion



Formel und Masse: C₁₉H₁₅BrN₂O₂, M = 383,26 g/mol

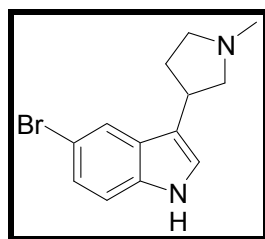
1,47 g (5,3 mmol) 3-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-pyrrolidin-2,5-dion (**61**) werden in 35 mL Aceton gelöst, mit 0,74 g (5,8 mmol) K₂CO₃ und 1,0 g (5,8 mmol) Benzlbromid (versetzt und über Nacht refluxiert. Nach Abkühlen wird Wasser zugegeben, vorsichtig mit Salzsäure (c = 2 M) neutralisiert und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : Petrolether 85 : 15).

Ausbeute: 1,3 g (3,4 mmol), 64 % d. Th., farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$: 11,28 (s, br, 1H, ArNH), 7,67 (s, 1H, ArH), 7,41 (s, 1H, ArH),
7,18-7,46 (m, 6H, ArH), 4,56 (s, 2H, Ph-CH₂), 4,42-4,48 (m, 1H,
CH), 3,21-3,28 (m, 1H, CH), 2,88-2,95 (m, 1H, CH)

| | | | | |
|-------------------|---|---------|--------|--------|
| EI-MS (70 eV): | 384,0 M ⁺⁺ (⁸¹ Br, 57); 382,0 M ⁺⁺ (⁷⁹ Br, 61); 223,0 (⁸¹ Br, 86); 221,0 (⁷⁹ Br, 100) | | | |
| Elementaranalyse: | ber.: | C 59,55 | H 3,95 | N 7,31 |
| | gef.: | C 59,44 | H 3,93 | N 7,26 |
| | berechnet als C ₁₉ H ₁₅ BrN ₂ O ₂ | | | |
| Schmelzpunkt: | 182,3 °C | | | |

(64) 5-Brom-3-(1-methylpyrrolidin-3-yl)-1H-indol

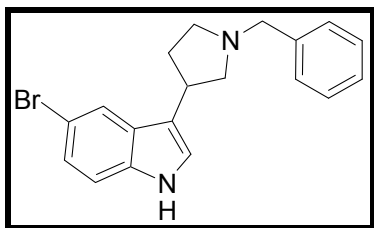


Formel und Masse: C₁₃H₁₅BrN₂, M = 279,18 g/mol

Herstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung von *N,N*-Dialkyl-5-bromtryptaminen: 0,92 g (3 mmol) 3-(5-Brom-1H-indol-3-yl)-1-methylpyrrolidin-2,5-dion (**62**), gelöst in THF, werden bei 0 °C zu einer Suspension aus 0,46 g LiAlH₄ (12 mmol) in 30 mL THF getropft und anschließend 2 h refluxiert.

| | | | | |
|--|---|---------|--------|--------|
| Ausbeute: | 346 mg freie Base (1,24 mmol), 41,3 % d. Th., farbloser Feststoff | | | |
| ¹ H-NMR (CDCl ₃): | 8,45 (s, br, 1H, ArNH), 7,71 (s, 1H, ArH), 7,19-7,24 (m, 2H, ArH), 6,96 (s, 1H, ArH), 3,59-3,71 (m, 1H, CH), 3,10-3,15 (m, 1H, CH), 2,66-2,93 (m, 3H, CH), 2,48 (s, 3H, CH ₃), 2,33-2,43 (m, 1H, CH), 1,95-2,08 (m, 1H, CH) | | | |
| MS: | 281,0 MH ⁺ (88,1; ⁸¹ Br), 279,0 MH ⁺ (100, ⁷⁹ Br) | | | |
| Elementaranalyse: | ber.: | C 55,04 | H 5,51 | N 9,88 |
| | gef.: | C 54,74 | H 5,53 | N 9,59 |
| | berechnet als C ₁₃ H ₁₅ N ₂ · ¼ H ₂ O | | | |
| HR-MS: | ber.: 278,0419 | | | |
| | gef.: 278,0420 | | | |
| Schmelzpunkt: | 170,0 °C | | | |

(65) 3-(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)-5-brom-1H-indol



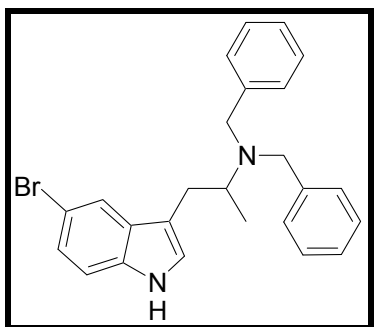
Formel und Masse: $C_{19}H_{19}BrN_2$, $M = 355,28$ g/mol

Herstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung von *N,N*-Dialkyl-5-bromtryptaminen: 1,2 g (3,1 mmol) 1-Benzyl-3-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-pyrrolidin-2,5-dion (**63**), 30 mL THF, 0,48 g (12,5 mmol) $LiAlH_4$

Ausbeute: 680 mg (1,9 mmol), 58 % d. Th., schwach gelbes Öl

1H -NMR ($CDCl_3$): 8,05 (s, br, 1H, ArNH), 7,88 (s, 1H, ArH), 7,18-7,41 (m, 7H, ArH), 6,96 (s, 1H, ArH), 3,66-3,79 (m, 2H, Ph- CH_2), 3,53-3,64 (m, 1H, CH), 3,01-3,08 (t, 1H, CH), 2,76-2,82 (m, 2H, CH), 2,64-2,70 (m, 1H, CH), 2,29-2,41 (m, 1H, CH), 1,92-2,05 (m, 1H, CH)

(66) Dibenzyl-[2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-amin



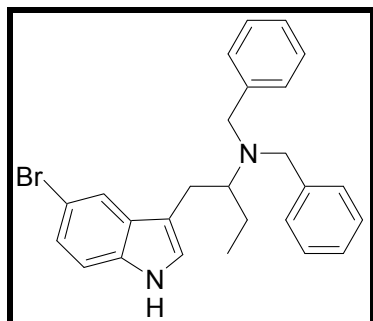
Formel und Masse: $C_{25}H_{25}BrN_2$, $M = 433,39$ g/mol

3,65 g (12,6 mmol) 2-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethylamin-Hydrochlorid (**53**) werden in Wasser gelöst, mit KOH bis zur deutlich alkalischen Reaktion versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Der Extrakt wird mit 3,34 g (31,5 mmol, 2,5 Äq.) Na_2CO_3 und 4,53 g (26,5 mmol, 2,1 Äq.) Benzylbromid versetzt und drei Stunden refluxiert. Der Ansatz wird mit Wasser versetzt, die organische Phase separiert und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung

gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und bei vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : PE : Diethylamin 60 : 39 : 1).

Ausbeute: 4,09 g (9,44 mmol), 75 % d. Th., farbloses Öl
 $^1\text{H-NMR}$: 10,97 (s, br, 1H, ArNH), 7,19-7,48 (m, 12H, ArH), 7,02-7,09 (m, 2H, ArH), 3,64-3,72 (d, 2H, Ph- CH_2), 3,49-3,53 (d, 2H, Ph- CH_2), 2,99-3,06 (m, 1H, CH), 2,88-2,94 (m, 1H, CH), 2,63-2,72 (m, 1H, CH), 0,93-0,99 (d, 3H, CH_3)

(67) Dibenzyl-[1-(5-brom-1*H*-indol-3-ylmethyl)-propyl]-amin



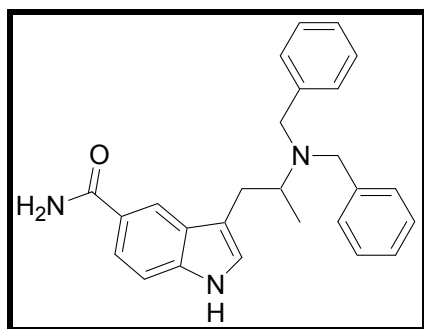
Formel und Masse: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{BrN}_2$, $M = 447,42 \text{ g/mol}$

2,43 g (8 mmol) 1-(5-Brom-1*H*-indol-3-ylmethyl)-propylamin-Hydrochlorid (**54**) werden in Wasser gelöst, mit KOH bis zur deutlich alkalischen Reaktion versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Der Extrakt wird mit 2,14 g Na_2CO_3 (20,2 mmol; 2,5 Äq.), 7 mL Wasser und 2,85 g Benzylbromid (16,6 mmol, 2,1 Äq.) versetzt und drei Stunden refluxiert. Der Ansatz wird mit Wasser versetzt, die organische Phase separiert und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und bei vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : PE : Diethylamin 60 : 39 : 1).

Experimenteller Teil

Ausbeute: 2,84 g (6,35 mmol), 79 % d. Th., farbloses Öl
¹H-NMR: 10,99 (s, br, 1H, ArNH), 7,20-7,46 (m, 12H), 7,09-7,12 (m, 2H, ArH), 3,62-3,82 (m, 4H, BnCH₂), 3,14-3,19 (m, 1H, CHN), 2,51-2,68 (m, 2H, Ar-CH₂), 1,48-1,61 (m, 1H, EtCH₂), 1,21-1,36 (m, 1H, EtCH₂), 0,76-0,82 (t, 3H, EtCH₃)
CI-MS: 449,1 MH⁺ (⁸¹Br, 91), 447,1 MH⁺ (⁷⁹Br, 100)

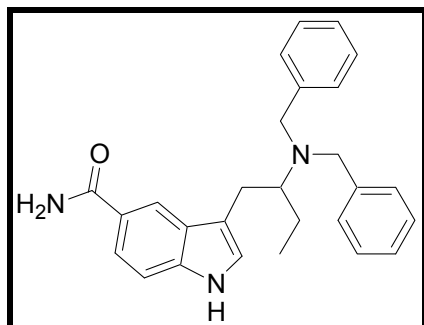
(68) 3-(2-Dibenzylaminopropyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: C₂₆H₂₇N₃O, M = 397,52 g/mol

Herstellung analog der Synthese von Indol-5-carbonsäureamiden aus 5-Bromindolen:
1,95 g (4,5 mmol) Dibenzyl-[2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-amin (**66**), 9 ml (13,5 mmol) *t*BuLi, 1,04 g (9,0 mmol) TMSNCO

Ausbeute: 0,44 g (1,11 mmol), 15 % d. Th., farbloses Öl
¹H-NMR: 11,02 (s, br, 1H, ArNH), 8,13 (s, 1H, ArH), 7,71 (s, br, 1H, AmidNH), 7,59-7,62 (m, 1H, ArH), 7,16-7,37 (m, 11H, ArH), 7,08 (s, 1H, ArH), 7,01 (s, br, 1H, AmidNH), 3,57-3,78 (q, 4H, PhCH₂), 3,14-3,18 (m, 1H, CH), 2,88-2,96 (m, 1H, CH), 2,68-2,77 (m, 1H, CH), 0,99-1,02 (d, 3H, CH₃)
CI-MS: 398,3 MH⁺ (100)

(69) 3-(2-Dibenzylaminobutyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid

Formel und Masse: $C_{27}H_{29}N_3O$, $M = 411,55$ g/mol

Herstellung nach der Synthese von Indol-5-carbonsäureamiden aus 5-Bromindolen: 2,24 g (5 mmol) Dibenzyl-[1-(5-brom-1*H*-indol-3-ylmethyl)-propyl]-amin (**67**), 10 mL *t*BuLi (15 mmol), 1,19 g TMSNCO

Ausbeute: 1,51 g (3,67 mmol), 74 % d. Th., farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$: 11,01 (s, br, 1H, ArNH), 8,13 (s, 1H, ArH), 7,79 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,60-7,63 (d, 1H, ArH), 7,36-7,42 (m, 4H, ArH), 7,27-7,33 (m, 5H, ArH), 7,19-7,23 (m, 2H, ArH), 7,13 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,07 (s, 1H, ArH), 4,01-4,08 (q, 4H, Bn-CH₂), 3,78-3,83 (d, 1H, CH₂), 3,62-3,67 (d, 1H, CH₂), 2,55-2,62 (m, 1H, CH), 1,51-1,62 (m, 1H, CH₂), 1,29-1,40 (m, 1H, CH₂), 0,74-0,79 (t, 3H, CH₃)

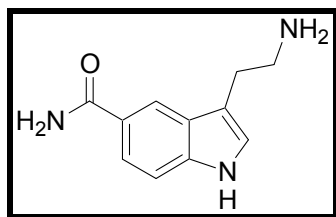
CI-MS: 412,3 MH⁺ (100)

7.2.4 5-CT-Derivate

7.2.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Indol-5-carbonsäureamiden aus 5-Bromindolen

Ein 5-Bromindolderivat wird in abs. THF gelöst und unter Ar-Schutzatmosphäre bei -78 °C (Trockeneis/ Aceton) mit drei Äquivalenten *t*BuLi (c = 1,5 M in Pentan) versetzt. Nach 15 Minuten Rühren wird der Ansatz für 15 Minuten der Raumtemperatur ausgesetzt, um einen höheren Lithierungsgrad zu erreichen. Danach wird wieder auf -78 °C abgekühlt, und der Ansatz wird mit zwei Äquivalenten Trimethylsilylisocyanat versetzt. Der Ansatz wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt, dann auf Wasser gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : Diethylamin 95 : 5).

(70) 3-(2-Aminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid (5-CT)



Formel und Masse: C₁₁H₁₃N₃O (•HCl), M = 203,26 (239,71) g/mol

Darstellung:

- Methode A aus 3-(2-Nitroethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid (**52**):

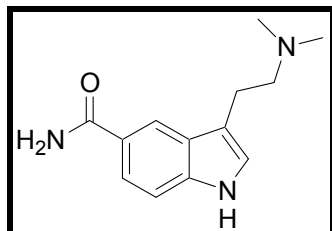
0,65 g (2,8 mmol) 3-(2-Nitroethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid (**52**) werden in 20 mL MeOH gelöst. Nach Zugabe von 1 g NH₄HCOO und 0,2 g Pd-C (w(Pd) = 10 %) wird 1 h refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz über Na₂SO₄ filtriert. Der Filtrerrückstand wird viermal mit MeOH gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden bei vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit wenig isopropylalkoholischer Salzsäure (c = 5-6 M) versetzt und mit Diethylether verdünnt. Der entstehende farblose Niederschlag wird aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 340 mg (1,5 mmol), 5 % d. Th.

- Methode B aus 3-(2-Dibenzylaminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid (**85**):
1,22 g (2,9 mmol) 3-(2-Dibenzylaminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid (**85**) werden in 50 mL MeOH gelöst, mit 100 mg Pd-C (w(Pd) = 10 %) versetzt und im Autoklaven bei 8 bar Wasserstoffdruck über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Fällung als Hydrochlorid.

Ausbeute: 577 mg (2,4 mmol), 83 % d. Th., farbloser Feststoff
¹H-NMR: 11,227 (s, br, 1H, ArNH), 8,26 (s, 1H, ArH), 8,05 (s, br, 3H, NH₃⁺), 7,88 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,65 (d, 1H, ArH), 7,30-7,38 (m, 2H, ArH), 7,11 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,04-3,09 (m, 4H, CH₂CH₂)
 CI-MS: 221,2 MNH₄⁺ (100), 204,1 MH⁺ (90,5)
 Elementaranalyse: ber.: C 49,96 H 6,38 N 15,89
 gef.: C 49,95 H 6,02 N 15,81
 berechnet als C₁₁H₁₃N₃O • HCl • 1 3/8 H₂O
 Schmelzpunkt: 224,4 °C (EtOH)

(71) 3-(2-Dimethylaminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: C₁₃H₁₇N₃O (•HCl), M = 231,30 (267,76) g/mol

0,5 g KH-Suspension (w = 30 %; 3,7 mmol KH) in 30 mL THF, 0,80 g (3 mmol) [2-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-dimethylamin (**23**), 4 mL *t*BuLi (6 mmol), 0,69 g TMSNCO

Ausbeute: 370,5 mg (1,38 mmol), 46 % d. Th., farbloser Feststoff
¹H-NMR: 11,25 (s, br, 1H, ArNH), 10,48 (s, br, 1H, NH⁺), 8,30 (s, 1H, ArH), 7,85 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,66 (d, 1H, ArH), 7,31-7,38 (m, 2H, ArH), 7,11 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,31-3,38 (m, 2H, CH₂), 3,12-3,17 (m, 2H, CH₂), 2,80-2,84 (m, 6H, CH₃)

Experimenteller Teil

PI-EIMS: 231,2 M⁺ (9,2), 58,1 (H₃C)₂N=CH₂⁺ (100)

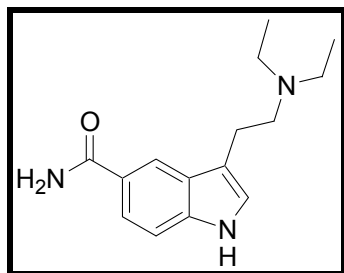
Elementaranalyse: ber.: C 56,42 H 6,92 N 15,18

gef.: C 56,55 H 6,63 N 15,09

berechnet als C₁₃H₁₇N₃O (•HCl) •1/2 H₂O

Schmelzpunkt: 248,2 °C

(72) 3-(2-Diethylaminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: C₁₅H₂₁N₃O (•HCl), M = 259,35 (295,81) g/mol

0,4 g (w = 30 %; 3 mmol KH) KH-Suspension, 0,89 g (3 mmol) [2-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-diethylamin (**24**), 4 mL *t*BuLi (6 mmol), 0,69 g TMSNCO

Ausbeute: 120,3 mg (0,41 mmol), 14 % d. Th., farbloser Feststoff

¹H-NMR: 11,25 (s, 1H, br, ArNH), 10,37 (s, br, 1H, NH⁺), 8,30 (s, 1H, ArH), 7,87 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,66-7,69 (m, 1H, ArH), 7,37-7,41 (m, 2H, ArH), 7,14 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,14-3,35 (m, 8H, EtCH₂ + Ethylen-CH₂), 1,26 (t, 6H, J=7,4 Hz, EtCH₃)

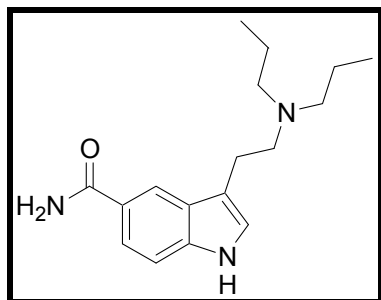
CI-MS: 260,1 MH⁺ (100)

Elementaranalyse: ber.: C 59,11 H 7,61 N 13,79

gef.: C 59,27 H 7,75 N 13,40

berechnet als C₁₅H₂₁N₃O •HCl •1/2 H₂O

Schmelzpunkt: 242,2 °C

(73) 3-(2-Dipropylaminoethyl)-1H-indol-5-carbonsäureamid

Formel und Masse: $C_{17}H_{25}N_3O$, $M = 287,41 \text{ g/mol}$

0,97 g (3 mmol) [2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)-ethyl]-dipropylamin (**25**), 6 mL *t*BuLi (9 mmol), 0,71 g TMSNCO (6 mmol)

Ausbeute: 0,39 g freie Base (1,36 mmol), 45 % d. Th., farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$: 11,02 (s, br, 1H, ArNH), 8,12 (s, 1H, ArH), 7,85 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,61-7,64 (m, 1H, ArH), 7,29-7,31 (d, 1H, ArH), 7,21 (s, 1H, ArH), 7,05 (s, br, 1H, Amid-NH), 2,78-2,84 (m, 2H, CH_2), 2,68-2,73 (t, 2H, CH_2), 2,41-2,46 (m, 4H, CH_2), 1,36-1,50 (m, 4H, CH_2), 0,83-0,90 (t, 6H, CH_3)

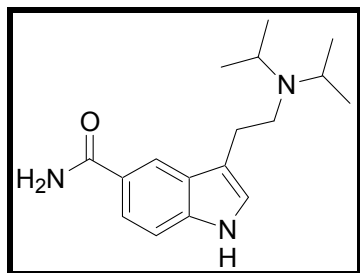
CI-MS: 288,3 MH^+ (100)

HR-MS: ber.: 287,1998

gef.: 287,1991

Schmelzpunkt: 160,3 °C

(74) 3-(2-Diisopropylaminoethyl)-1H-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: $C_{17}H_{25}N_3O \cdot HCl$, $M = 287,41$ (323.87) g/mol

0,24 g KH-Suspension (w = 30 % in Mineralöl; 1,76 mmol), 0,57 g (1,76 mmol) [2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)-ethyl]-diisopropylamin (**26**), 2,4 mL *t*BuLi (3,6 mmol), 0,41 g TMSNCO (3,6 mmol)

Ausbeute: 146,5 mg (0,45 mmol), 26 % d. Th., farbloser Feststoff

1H -NMR: 11,28 (s, br, 1H, ArNH), 9,74 (s, br, 1H, NH^+), 8,20 (s, 1H, ArH), 7,86 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,65-7,68 (d, 1H, ArH), 7,42 (s, 1H, ArH), 7,35-7,38 (d, 1H, ArH), 7,12 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,66-3,75 (m, 2H, CH), 3,17-3,31 (m, 4H, CH_2), 1,35-1,38 (d, 12H, CH_3)

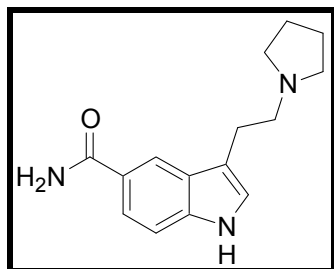
CI-MS: 288,2 MH^+ (100)

Elementaranalyse: ber.: C 62,18 H 8,13 N 12,80

gef.: C 62,06 H 8,21 N 12,73

berechnet als $C_{17}H_{25}N_3O \cdot HCl \cdot 1/4 H_2O$

Schmelzpunkt: 216,5-218 °C

(75) 3-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid

Formel und Masse: $C_{15}H_{19}N_3O \cdot HCl$, $M = 257,34$ (293,80) g/mol

0,31 g KH-Suspension ($w = 30\%$ in Mineralöl; 2,32 mmol), 0,68 g (2,32 mmol) 5-Brom-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol (**28**), 3,1 mL *t*BuLi (4,64 mmol), 0,53 g TMSNCO (4,64 mmol)

Ausbeute: 182,1 mg (0,62 mmol), 27 % d. Th., farbloser Feststoff

1H -NMR: 11,24 (s, br, 1H, NH), 10,71 (s, br, 1H, NH^+), 8,28 (s, 1H, ArH), 7,88 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,69-7,69 (d, 1H, ArH), 7,66-7,32 (m, 2H, ArH), 7,15 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,57-3,63 (m, 2H, CH_2), 3,42 (t, 2H, $J=7,1$ Hz, CH_2), 3,16 (t, 2H, $J=7,1$ Hz, CH_2), 3,08-3,13 (m, 2H, CH_2), 1,85-2,08 (m, 4H, CH_2)

CI-MS: 258,1 MH^+ (100)

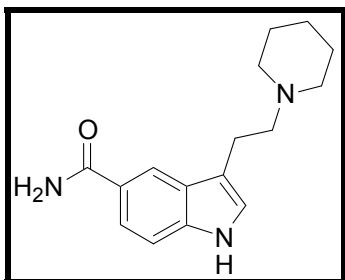
Elementaranalyse: ber.: C 61,32 H 6,86 N 14,30

gef.: C 60,90 H 6,73 N 14,16

berechnet als $C_{15}H_{19}N_3O \cdot HCl$

Schmelzpunkt: 245,1 °C (HCl)

(76) 3-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-1H-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: $C_{16}H_{21}N_3O \cdot HCl$, $M = 271,36$ (307,83) g/mol

2,0 g KH-Suspension (w = 30 % in Mineralöl; 5,2 mmol, 0,6 g KH), 1,6 g (5,2 mmol) 5-Brom-3-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-indol (**29**), 7 ml *t*BuLi (10,4 mmol), 1,2 g TMSNCO (10,4 mmol)

Ausbeute: 0,99 g (3,22 mmol), 62 % d. Th., farbloser Feststoff

1H -NMR: 11,22 (s, br, 1H, ArNH), 10,23 (s, br, 1H, NH^+), 8,32 (s, 1H ArH), 7,86 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,65-7,69 (m, 1H, ArH), 7,30-7,38 (m, 2H, ArH), 7,14 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,53-3,57 (m, 2H, CH_2), 3,18-3,26 (m, 4H, CH_2), 2,94-2,72 (m, 2H, CH_2), 1,81-1,71 (m, 4H, CH_2), 1,47-1,41 (m, 2H, CH_2)

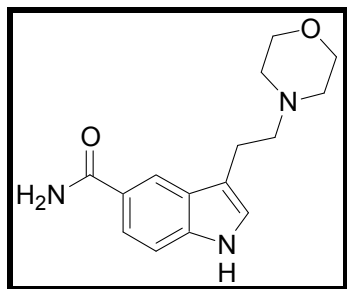
ES-MS: 272,0 MH^+ (100)

Elementaranalyse: ber.: C 61,53 H 7,26 N 13,45

gef.: C 61,87 H 7,16 N 13,45

berechnet als $C_{16}H_{21}N_3O \cdot HCl \cdot \frac{1}{4} H_2O$

Schmelzpunkt: 261,5 °C

(77) 3-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid

Formel und Masse: $C_{15}H_{19}N_3O_2$, $M = 273,34 \text{ g/mol}$

0,4 g KH-Suspension ($w = 30 \%$ in Mineralöl; 3 mmol KH), 0,93 g (3 mmol) 5-Brom-3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1*H*-indol (**32**), 4 mL *t*BuLi (6 mmol), 0,69 g TMSNCO (6 mmol)

Ausbeute: 229,6 mg freie Base (0,84 mmol), 28 % d. Th., farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$: 11,02 (s, br, 1H, ArNH), 8,14 (s, 1H, ArH), 7,84 (s, br, 1H, AmidNH), 7,59-7,63 (m, 1H, ArH), 7,29-7,33 (m, 1H, ArH), 7,21 (s, 1H, ArH), 7,07 (s, br, 1H, AmidNH), 3,54-3,58 (m, 4H, Morpholin- CH_2), 2,82-2,89 (t, 2H, CH_2 , $J=6,9 \text{ Hz}$), 2,55-2,62 (t, 2H, CH_2 , $J=6,9 \text{ Hz}$), 2,42-2,53 (m, 4H, Morpholin- CH_2)

CI-MS: 274,2 MH^+ (100)

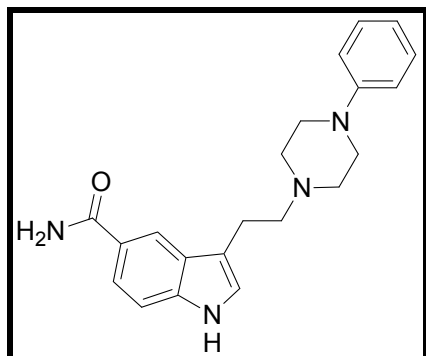
Elementaranalyse: ber.: C 63,81 H 7,14 N 14,88

gef.: C 63,79 H 6,96 N 14,55

berechnet als $C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$

Schmelzpunkt: 197,8 °C

(78) 3-[2-(4-Phenylpiperazin-1-yl)-ethyl]-1*H*-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: $C_{21}H_{24}N_4O \cdot HCl$, $M = 348,45$ (384,91) g/mol

0,2 g KH-Suspension (w = 30 % in Mineralöl; 1,5 mmol), 0,58 g (1,5 mmol) 5-Brom-3-[2-(4-phenylpiperazin-1-yl)-ethyl]-1*H*-indol (**30**), 2 mL *t*BuLi (3 mmol), 0,35 g TMSNCO (3 mmol)

Ausbeute: 184,8 mg (0,48 mmol), 32 % d. Th., farbloser Feststoff

1H -NMR: 11,23 (s, br, 1H, ArNH), 10,65 (s, br, 1H, NH^+), 8,30 (s, 1H, ArH), 7,85 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,68 (d, 1H, ArH), 7,25-7,40 (m, 4H, ArH), 7,17 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,03 (d, 2H, ArH), 6,87 (t, 1H, ArH), 3,70-3,89 (m, 4H, CH_2), 3,13-3,45 (m, 8H, CH_2)

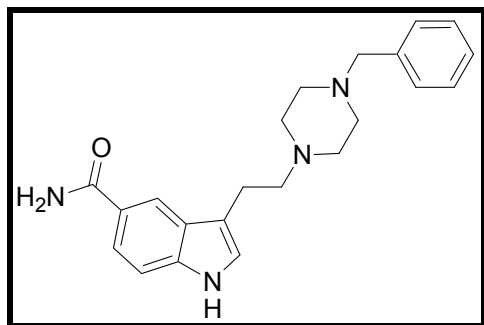
CI-MS: 349,2 MH^+ (100)

Elementaranalyse: ber.: C 64,77 H 6,60 N 14,39

gef.: C 64,53 H 6,24 N 14,29

berechnet als $C_{21}H_{24}N_4O \cdot HCl \cdot \frac{1}{4} H_2O$

Schmelzpunkt: 307 °C unter Verkohlung

(79) 3-[2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-ethyl]-1*H*-indol-5-carbonsäureamid

Formel und Masse: $C_{22}H_{26}N_4O \cdot HCl$, $M = 362,48$ (398,94) g/mol

0,54 g (1,36 mmol) 3-[2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-ethyl]-5-brom-1*H*-indol (**31**), 2,7 mL *t*BuLi (4,07 mmol), 0,32 g TMSNCO (2,72 mmol)

Ausbeute: 207 mg freie Base (0,57 mmol), 42 % d. Th., farbloser Feststoff

1H -NMR: 11,22 (s, br, 1H, ArNH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,87 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,66 (d, 1H, ArH), 7,20-7,38 (m, 4H, ArH), 7,11 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,00-7,02 (d, 2H, ArH), 6,79-6,83 (m, 1H, ArH), 5,07-5,12 (m, 2H, BnCH₂), 3,55-3,58 (m, 2H, CH₂), 2,80-3,02 (m, 6H, CH₂), 2,54-2,61 (m, 4H, CH₂)

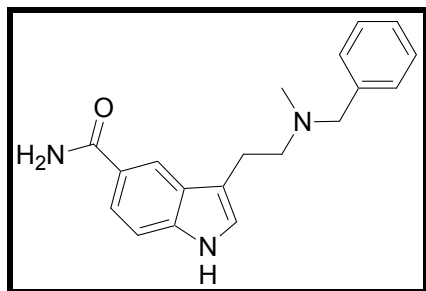
ES-MS: 363,2 MH⁺ (100)

HR-MS: ber.: 362,2107

gef.: 362,2109

Schmelzpunkt: 281 °C unter Verkohlung

(80) 3-[2-(Benzylmethylamino)-ethyl]-1H-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: $C_{19}H_{21}N_3O$, $M = 307,40$ g/mol

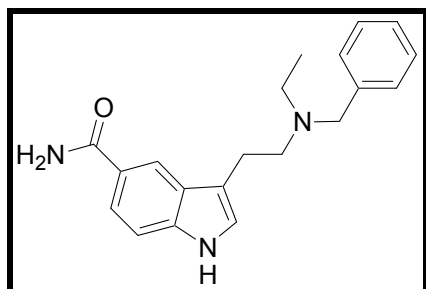
2,31 g (6,7 mmol) Benzyl-[2-(5-brom-1H-indol-3-yl)-ethyl]-methylamin (**33**), 14,8 ml 1,5 M *t*-BuLi (22,2 mL), 1,8 ml Me_3SiNCO (13,4 mmol)

Ausbeute: 1,57 g (5,1 mmol), 77 % d. Th., schwach gelbes Öl

1H -NMR: 10,99 (s, br, 1H, ArNH), 8,12 (s, 1H, ArH), 7,81 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,58–7,61 (d, 1H, ArH), 7,19-7,30 (m, 7H, ArH), 7,07 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,52 (s, 2H, $PhCH_2$), 2,83–2,91 (m, 2H, CH_2), 2,60–2,67 (m, 2H, CH_2), 2,18 (s, 3H, CH_3)

CI-MS: 308,2 MH^+ (100)

(81) 3-[2-(Benzylethylamino)-ethyl]-1H-indol-5-carbonsäureamid

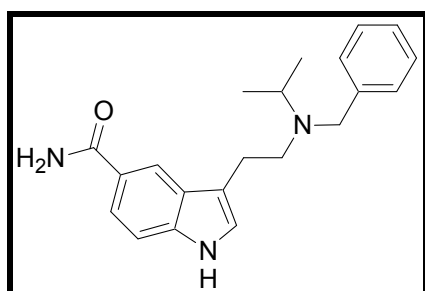


Formel und Masse: $C_{20}H_{23}N_3O$, $M = 321,42$ g/mol

2,6 g (7,1 mmol) Benzyl-[2-(5-brom-1H-indol-3-yl)-ethyl]-ethylamin (**34**), 15,8 mL 1,5 M *t*BuLi (23,7 mmol), 1,9 mL TMSNCO (14,2 mmol)

| | |
|--------------------|---|
| Ausbeute: | 0,4 g (1,24 mmol), 18 % d. Th., schwach gelbes Öl |
| $^1\text{H-NMR}$: | 11,02 (s, br, 1H, ArNH), 8,12 (s, 1H, ArH), 7,80 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,59–7,63 (d, 1H, ArH), 7,18-7,34 (m, 7H, ArH), 7,07 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,75 (s, 2H, Ph-CH ₂), 2,86–2,91 (t, 2H, CH ₂), 2,69–2,76 (t, 2H, CH ₂), 2,52-2,61 (q, 2H, EtCH ₂), 1,01-1,08 (t, 3H, EtCH ₃) |
| CI-MS: | 322,2 MH ⁺ (100) |

(82) 3-[2-(Benzylisopropylamino)-ethyl]-1*H*-indol-5-carbonsäureamid

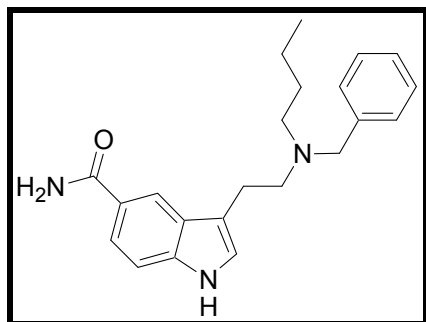


Formel und Masse: C₂₁H₂₅N₃O, M = 335,45 g/mol

3,16 g (8,4 mmol) Benzyl-[2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-isopropylamin (**35**), 18,5 mL 1,5 M *t*BuLi (27,8 mmol), 2,34 mL TMSNCO (16,8 mmol)

| | |
|--------------------|--|
| Ausbeute: | 0,82 g (2,46 mmol), 29 % d. Th., schwach gelbes Öl |
| $^1\text{H-NMR}$: | 10,99 (s, br, 1H, ArNH), 8,09 (s, 1H, ArH), 7,81 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,59–7,63 (d, 1H, ArH), 7,15-7,39 (m, 7H, ArH), 7,06 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,67 (s, 2H, PhCH ₂), 2,91-3,00 (m, 1H, <i>i</i> PrCH), 2,77–2,82 (t, 2H, CH ₂), 2,66-2,72 (t, 2H, CH ₂), 0,98-1,02 (d, 6H, <i>i</i> PrCH ₃) |

(83) 3-[2-(Benzylbutylamino)-ethyl]-1*H*-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: $C_{22}H_{27}N_3O$, $M = 349,48 \text{ g/mol}$

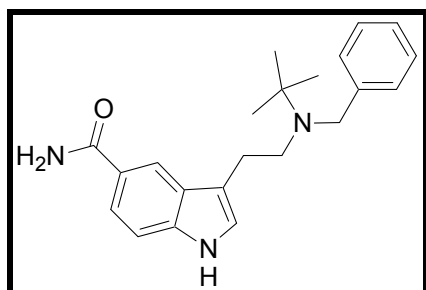
2,17 g (8,4 mmol) Benzyl-[2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-butylamin (**36**), 12,5 mL
1,5 M *t*BuLi (18,7 mmol), 1,5 mL TMSNCO (11,2 mmol)

Ausbeute: 1,68 g (4,8 mmol), 86 % d. Th., farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$: 10,09 (s, br, 1H, ArNH), 8,11 (s, 1H, ArH), 7,80 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,57-7,62 (m, 1H, ArH), 7,26-7,31 (m, 5H, ArH), 7,16 (s, 2H, ArH), 7,05 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,64 (s, 2H, PhCH₂), 2,83-2,90 (m, 2H, CH₂), 2,68-2,74 (m, 2H, CH₂), 1,34-1,48 (m, 2H, CH₂), 1,19-1,27 (m, 2H, CH₂), 0,76-0,82 (m, 5H, CH₂ + CH₃)

CI-MS: 350,2 MH⁺ (100)

(84) 3-[2-(Benzyl-*tert*-butyl-amino)-ethyl]-1*H*-indol-5-carbonsäureamid

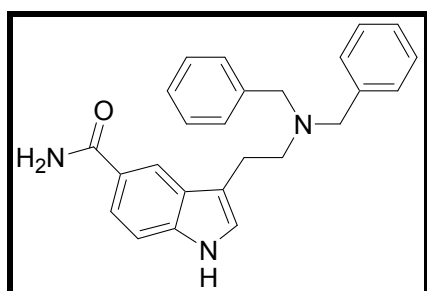


Formel und Masse: $C_{22}H_{27}N_3O$, $M = 349,48 \text{ g/mol}$

1,48 g (3,8 mmol) Benzyl-[2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-*tert*-butylamin (**37**), 8,4 mL
1,5 M *t*BuLi (12,6 mmol), 1,0 mL TMSNCO (7,6 mmol)

| | |
|--------------------|--|
| Ausbeute: | 0,64 g (1,83 mmol), 48 % d. Th., farbloses Öl |
| $^1\text{H-NMR}$: | 10,98 (s, br, 1H, ArNH), 7,99 (s, 1H, ArH), 7,80 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,57–7,61 (d, 1H, ArH), 7,45-7,49 (d, 2H, ArH), 7,28-7,32 (m, 4H, ArH), 7,17-7,21 (m, 1H, ArH), 7,07 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,82 (s, 2H, PhCH ₂), 2,76–2,82 (m, 2H, CH ₂), 2,60–2,65 (m, 2H, CH ₂), 1,12 (s, 9H, CH ₃) |
| ES-MS: | 349,9 MH ⁺ (100) |

(85) 3-(2-Dibenzylaminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: C₂₅H₂₅N₃O (•HCl), M = 383,50 (419,96) g/mol

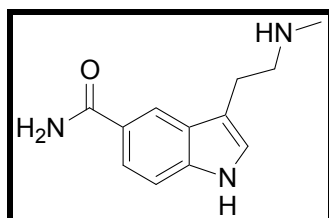
4,6 g (11,0 mmol) Dibenzyl-[2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]amin (**27**), 22,0 mL (c = 1,5 M, 33,0 mmol) *t*BuLi, 2,53 g (22,0 mmol) TMSNCO

| | |
|--------------------|---|
| Ausbeute: | 2,90 g, (6,9 mmol), 63 % d. Th., schwach gelbes Öl |
| $^1\text{H-NMR}$: | 11,12 (s, br, 1H, ArNH), 10,68 (s, br, 1H, NH ⁺), 8,20 (s, 1H, ArH), 7,78 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,63-7,68 (m, 5H, ArH), 7,43-7,52 (m, 6H, ArH), 7,31-7,35 (d, 1H, ArH), 7,14 („s“, 2H, ArH + Amid-NH), 4,41-4,50 (m, 4H, PhCH ₂), 3,18-3,29 (m, 4H, CH ₂) |

7.2.4.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur hydrogenolytischen Debenzylierung

Das Edukt wird in MeOH gelöst, mit einer Spatelspitze Palladium auf Aktivkohle (Pd-C, w = 10 % Pd) versetzt und im Autoklaven mit Wasserstoff unter 8 bar Druck über Nacht oder bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr detektierbar ist bei Raumtemperatur gerührt. Die Aktivkohle wird über Na₂SO₄ abfiltriert und zwei Mal mit MeOH gewaschen. Das Filtrat wird bei vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird, sofern eine Fällung als Hydrochlorid erfolglos war, säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : MeOH : Diethylamin 50 : 45 : 5).

(86) 3-(2-Methylaminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: C₁₂H₁₅N₃O, M = 217,27 g/mol

769 mg (2,5 mmol) 3-[2-(Benzylmethylamino)-ethyl]-1*H*-indol-5-carbonsäureamid (**80**)

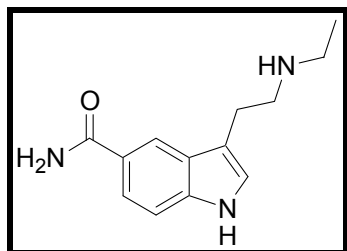
Ausbeute: 342 mg (1,58 mmol), 63 % d. Th. farbloses Öl

¹H-NMR: 11,04 (s, br, 1H, ArNH), 8,18 (s, 1H, ArH), 7,86 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,71-7,75 (d, 1H, ArH), 7,29-7,33 (d, 1H, ArH), 7,19 (s, 1H, ArH), 7,07 (s, br, 1H, Amid-NH), 2,74-2,87 (m, 4H, CH₂), 2,32 (s, 3H, CH₃), 1,83 (s, 1H, NH)

EI-MS: 217,1 M⁺ (6,9), 174,1 M⁺ - CH₂NCH₃ (100), 130,1 (55,0)

HR-MS: ber.: 217,1215

gef.: 217,1217

(87) 3-(2-Ethylaminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid

Formel und Masse: $C_{13}H_{17}N_3O \cdot HCl$, $M = 231,30$ (267,76) g/mol

645 mg (2,0 mmol) 3-[2-(Benzylethylamino)-ethyl]-1*H*-indol-5-carbonsäureamid (**81**)

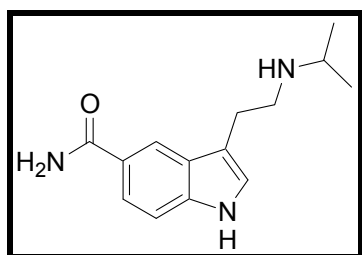
Ausbeute: 380 mg (1,64 mmol), 82 % d. Th., stark hygroskopische farblose Substanz ($\cdot HCl$)

1H -NMR: 11,23 (s, br, 1H, ArNH), 8,89 (s, br, 2H, NH_2^+), 8,29 (s, 1H, ArH), 7,88 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,64-7,69 (d, 1H, ArH), 7,32-7,38 (m, 2H, ArH), 7,14 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,10-3,17 (m, 4H, CH_2CH_2), 2,97-3,02 (q, 2H, $EtCH_2$), 1,00-1,06 (t, 3H, $EtCH_3$)

EI-MS (70 eV): m/z (rel. Int. [%]): 231,1 M^+ (7); 173,9 (83); 130,1 (30); 58,2 $C_3H_8N^+$ (100)

HR-MS: ber.: 231,1372

gef.: 231,1366

(88) 3-(2-Isopropylaminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid

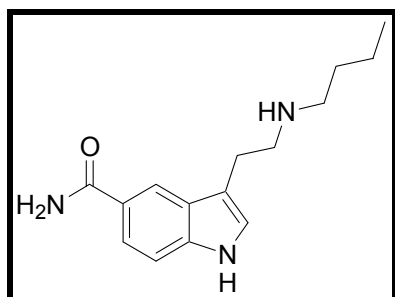
Formel und Masse: $C_{14}H_{19}N_3O$, $M = 245,33$ g/mol

671 mg (2,0 mmol) 3-[2-(Benzylisopropylamino)-ethyl]-1*H*-indol-5-carbonsäureamid (**82**)

Experimenteller Teil

| | |
|--------------------|---|
| Ausbeute: | 358 mg (1,46 mmol), 73 % d. Th. farbloses Öl |
| $^1\text{H-NMR}$: | 11,02 (s, br, 1H, ArNH), 8,19 (s, 1H, ArH), 7,86 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,62-7,67 (d, 1H, ArH), 7,31-7,35 (d, 1H, ArH), 7,21 (s, 1H, ArH), 7,06 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,18 (s, 1H, NH), 2,72-2,85 (m, 5H, CH ₂ + CH), 0,95-1,00 (d, 6H, CH ₃) |
| CI-MS: | m/z (rel. Int. [%]): 246,2 MH ⁺ (100) |
| HR-MS: | ber.: 245,1528 gef.: 245,1529 |

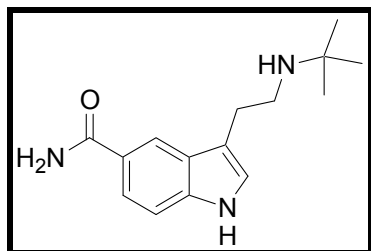
(89) 3-(2-Butylaminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: C₁₅H₂₁N₃O, M = 259,35 g/mol

0,52 g (1,5 mmol) 3-[2-(Benzylbutylamino)-ethyl]-1*H*-indol-5-carbonsäureamid (**89**)

| | |
|--------------------|--|
| Ausbeute: | 288 mg (1,11 mmol), 74 % d. Th. farbloses Öl |
| $^1\text{H-NMR}$: | 11,03 (s, br, 1H, ArNH), 8,17 (s, 1H, ArH), 7,82 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,60–7,65 (d, 1H, ArH), 7,29-7,34 (d, 1H, ArH), 7,21 (s, 1H, ArH), 7,07 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,34-3,42 (m, 6H, CH ₂), 2,89 (s, 1H, NH), 1,21-1,43 (m, 4H, CH ₂), 1,81-1,88 (t, 3H, CH ₃) |
| EI-MS (70 eV): | m/z (rel. Int. [%]): 259,1 M ⁺ (8); 173,8 (86); 86,1 C ₅ H ₁₂ N ⁺ (88); 44,1 (100) |
| HR-MS: | ber.: 259,1685 gef.: 259,1687 |

(90) 3-(2-tert-Butylaminoethyl)-1H-indol-5-carbonsäureamid

Formel und Masse: $C_{15}H_{21}N_3O$, $M = 259,35$ g/mol

524 mg (1,5 mmol) 3-[2-(Benzyl-*tert*-butyl-amino)-ethyl]-1H-indol-5-carbonsäureamid (**84**)

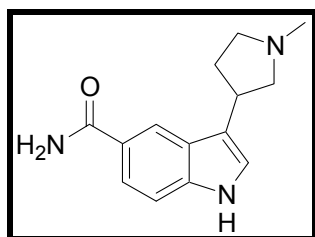
Ausbeute: 303 mg (1,17mmol), 78 % d. Th. schwach gelbes Öl

1H -NMR: 11,07 (s, br, 1H, ArNH), 8,18 (s, 1H, ArH), 7,85 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,60-7,64 (d, 1H, ArH), 7,30-7,34 (d, 1H, ArH), 7,21 (s, 1H, ArH), 7,05 (s, br, 1H, Amid-NH), 2,85 (s, 1H, NH), 2,75-2,83 (m, 4H, CH₂), 1,04 (s, 9H, CH₃)

CI-MS: m/z (rel. Int. [%]): 260,1 MH⁺ (100)

HR-MS: ber.: 259,1685

gef.: 259,1682

(91) 3-(1-Methylpyrrolidin-3-yl)-1H-indol-5-carbonsäureamid

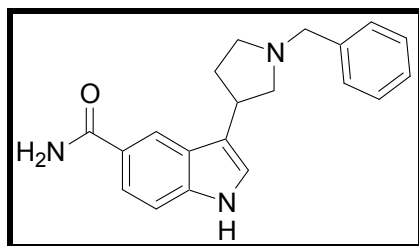
Formel und Masse: $C_{14}H_{17}N_3O$, $M = 243,31$ g/mol

558 mg (2 mmol) 5-Brom-3-(1-methylpyrrolidin-3-yl)-1H-indol (**64**)

Experimenteller Teil

| | |
|---------------------|---|
| Ausbeute: | 329,5 mg (1,35 mmol), 68 % d. Th., farbloses Öl |
| ¹ H-NMR: | 11,01 (s, br, 1H, ArNH), 8,16 (s, 1H, ArH), 7,82 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,61-7,64 (d, 1H, ArH), 7,40-7,43 (d, 1H, ArH), 7,21 (s, 1H, ArH), 7,07 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,50-3,60 (m, 1H, CH), 3,31-3,37 (m, 2H, CH ₂), 3,01-3,08 (t, 1H, CH ₂), 2,71-2,76 (t, 1H, CH ₂), 2,38-2,42 (m, 1H, CH ₂), 2,30 (s, 3H, CH ₃), 1,82-1,93 (m, 1H, CH ₂) |
| CI-MS: | 244,1 MH ⁺ (100) |
| HR-MS: | ber.: 243,1372 gef.: 243,1366 |

(92) 3-(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)-1H-indol-5-carbonsäureamid

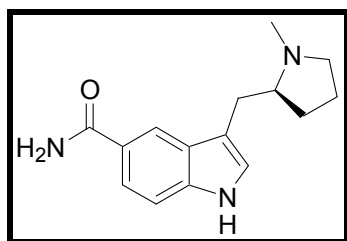


Formel und Masse: C₂₀H₂₁N₃O, M = 319,41 g/mol

1,5 g (4,2 mmol) 3-(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)-5-brom-1H-indol (**65**)

| | |
|---------------------|--|
| Ausbeute: | 0,55 g (1,72 mmol), 41 % d. Th., farbloses Öl |
| ¹ H-NMR: | 11,02 (s, br, 1H, ArNH), 8,22 (s, 1H, ArH), 7,84 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,60-7,65 (d, 1H, ArH), 7,28-7,37 (m, 5H, ArH), 7,20-7,24 (m, 2H, ArH), 7,08 (s, br, 1H, Amid-NH), 5,65 (s, 2H, PhCH ₂), 3,51-3,62 (m, 2H, CH ₂), 3,01-3,08 (t, 1H, CH), 2,70-2,79 (m, 1H, CH), 2,58-2,65 (m, 1H, CH), 2,22-2,33 (m, 1H, CH), 1,86-2,00 (m, 1H, CH) |
| CI-MS: | 320,2 MH ⁺ (100) |
| HR-MS: | ber.: 319,1685 gef.: 319,1682 |

(93) (S)-3-(1-Methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: $C_{15}H_{19}N_3O$, $M = 257,34 \text{ g/mol}$

733 mg (2,5 mmol) (S)-5-Brom-3-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol (**59**) werden in 10 mL abs. THF gelöst, bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ unter Ar-Atmosphäre mit 5 mL ($c = 1,5 \text{ M}$ in Pentan, 7,5 mmol) *t*BuLi versetzt. Der Ansatz wird 15 Minuten aus dem Kältebad der Raumtemperatur ausgesetzt, anschließend wieder auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und mit 0,58 g (5 mmol) Trimethylsilylisocyanat versetzt. Langsames Erwärmen auf Raumtemperatur über Nacht.

Ausbeute: 347 mg (1,35 mmol), 54 % d. Th. schwach gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$: 11,02 (s, br, 1H, ArNH), 8,13 (s, 1H, ArH), 7,85 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,62-7,66 (d, 1H, ArH), 7,31-7,34 (d, 1H, ArH), 7,21 (s, 1H, ArH), 7,07 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,06-3,16 (m, 2H, CH_2), 2,60-2,67 (m, 1H, CH), 2,50 (s, 3H, CH_3) 2,26-2,35 (m, 2H, CH_2), 1,47-1,79 (m, 4H, CH_2)

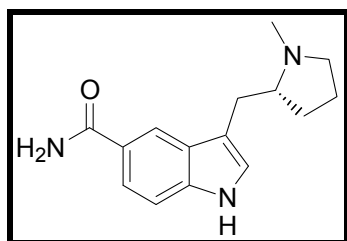
EI-MS (70 eV): m/z (rel. Int. [%]): 257,0 $\text{M}^{+\bullet}$ (<2); 84,1 $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^+$ (100)

HR-MS: ber.: 257,1528

gef.: 257,1531

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -67,5^\circ$ (MeOH), $c = 0,9994 \text{ g/100 mL}$

(94) (R)-3-(1-Methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: $C_{15}H_{19}N_3O$, $M = 257,34 \text{ g/mol}$

Herstellung nach der Synthese von (*S*)-3-(1-Methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid (**93**): 884,7 mg (3,02 mmol) (*R*)-5-Brom-3-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1*H*-indol (**60**), 6,03 mL (9,06 mmol) *t*BuLi, 0,72 g (6,04 mmol) TMSNCO

Ausbeute: 0,55 g freie Base (2,14 mmol), 71 % d. Th., farbloses Öl

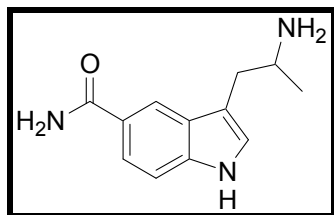
$^1\text{H-NMR}$: 11,02 (s, br, 1H, ArNH), 8,13 (s, 1H, ArH), 7,85 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,62-7,66 (d, 1H, ArH), 7,31-7,34 (d, 1H, ArH), 7,21 (s, 1H, ArH), 7,07 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,06-3,16 (m, 2H, CH_2), 2,60-2,67 (m, 1H, CH), 2,50 (s, 3H, CH_3) 2,26-2,35 (m, 2H, CH_2), 1,47-1,79 (m, 4H, CH_2)

CI-MS 258,2 MH^+ (100)

HR-MS: ber.: 257,1528

gef.: 257,1525

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 62,4^\circ$ (MeOH), $c = 1,0094$

(95) 3-(2-Aminopropyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid

Formel und Masse: $C_{12}H_{15}N_3O$, $M = 217,27$ g/mol

Herstellung nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur hydrogenolytischen Debenzylierung: 400 mg (1 mmol) 3-(2-Dibenzylaminopropyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid (**68**) werden 25 ml MeOH gelöst, mit Pd-C versetzt und bei 8 bar H_2 über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

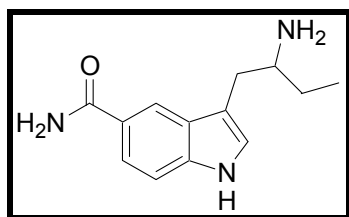
Ausbeute: 130 mg (0,598 mmol), 60 % d. Th.

Versuch der Fällung als Hydrochlorid: Substanz verfärbt sich und kristallisiert nicht

1H -NMR: 11,22 (s, br, 1H, ArNH), 8,30 (s, 1H, ArH), 7,97 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,64-7,68 (d, 1H, ArH), 7,34-7,39 (d, 1H, ArH), 7,32 (s, 1H, ArH), 7,11 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,42-3,50 (m, 1H, CH), 3,01-3,12 (m, 1H, CH), 2,79-2,88 (m, 1H, CH), 2,51 (s, 2H, NH_2), 1,13-1,17 (d, 3H, CH_3)

CI-MS: 218,2 MH^+ (100,0)

(96) 3-(2-Aminobutyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: $C_{13}H_{17}N_3O$, $M = 231,30$ g/mol

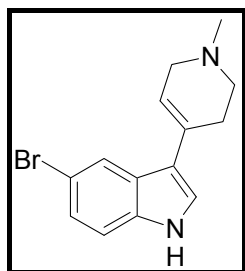
Herstellung nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur hydrogenolytischen Debenzylierung: 1,03 g (2,5 mmol) 3-(2-Dibenzylaminobutyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureamid (**69**) werden in 30 mL MeOH gelöst, mit Pd-C versetzt und bei 8 bar H_2 über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Ausbeute: 0,468 g (2,03 mmol), 81 % d. Th., farbloses Öl

1H -NMR: 11,21 (s, br, 1H, ArNH), 8,22 (s, 1H, ArH), 7,92 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,65-7,70 (d, 1H, ArH), 7,35-7,39 (d, 1H, ArH), 7,30 (s, 1H, ArH), 7,11 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,21-3,26 (m, 1H, CH), 2,90-2,94 (m, 2H, CH_2), 2,51 (s, 2H, NH_2), 1,40-1,60 (m, 2H, CH_2), 0,88-0,92 (t, 3H, CH_3)

CI-MS: 249,1 MNH_4^+ (21); 232,1 MH^+ (22)

(97) 5-Brom-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1*H*-indol



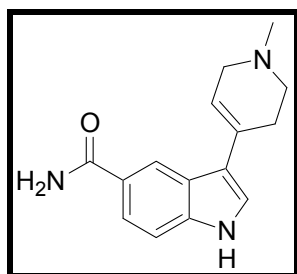
Formel und Masse: $C_{14}H_{15}BrN_2$, $M = 291,19$ g/mol

Zu einer Lösung von 2,27 g ($w = 95$ %, 40 mmol) Natriummethanolat in 40 mL MeOH werden 1,96 g (10 mmol) 5-Bromindol, gelöst in 5 mL MeOH, und 2,26 g (20 mmol) *N*-Methylpiperid-4-on getropft. Der Ansatz wird refluxiert bis dünnschichtchromatographisch keine weitere Veränderung detektierbar ist (48 h). Der

Ansatz wird bei reduziertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird aus EtOH umkristallisiert.

| | |
|--------------------|---|
| Ausbeute: | 1,8 g (6,2 mmol), 62 % d. Th. schwach gelbe Kristalle |
| $^1\text{H-NMR}$: | 11,24 (s, br, 1H, ArNH), 8,28 (s, 1H, ArH), 7,66-7,70 (m, 1H, ArH), 7,48 (s, 1H, ArH), 7,28-7,33 (m, 1H, ArH), 6,20 (s, 1H, Vinyl-CH), 3,06-3,12 (m, 2H, CH_2), 2,54-2,61 (m, 4H, CH_2), 2,29 (s, 3H, CH_3) |
| MS: | 292,3 M^+ (97,0; ^{81}Br), 290,3 M^+ (100; ^{79}Br), |
| HR-MS: | ber.: 290,0419 gef.: 290,0413 |
| Schmelzpunkt: | 272,5 °C unter Zersetzung |

(98) 3-(1-Methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-carbonsäureamid



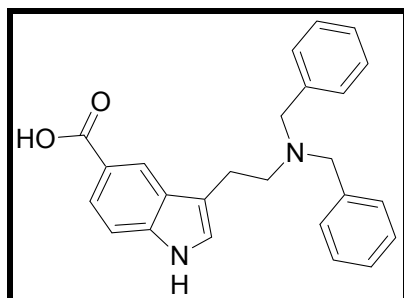
Formel und Masse: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$, $M = 255,32 \text{ g/mol}$

Zu einer Lösung von 0,57 g ($w = 95 \%$, 10 mmol) Natriummethanolat in 10 mL abs. MeOH werden 320 mg (2 mmol) Indol-5-carboxamid (**3**) in MeOH gegeben. Zugabe von 453 mg (4,0 mmol) *N*-Methylpiperid-4-on. Der Ansatz wird refluxiert bis dünnschichtchromatographisch keine weitere Veränderung detektierbar ist (48 h). Der Ansatz wird bei reduziertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird aus EtOH umkristallisiert.

Experimenteller Teil

| | | | | |
|--------------------|---|---------|--------|---------|
| Ausbeute: | 457 mg (1,79 mmol), 90 % d. Th., gelbe Kristalle | | | |
| $^1\text{H-NMR}$: | 11,50 (s, br, 1H, ArNH), 8,36 (s, 1H, ArH), 7,96 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,66-7,70 (d, 1H, ArH), 7,41 (s, 1H, ArH), 7,36-7,39 (d, 1H, ArH), 7,10 (s, br, 1H, Amid-NH), 6,21-6,26 (m, 1H, CH), 3,06 (s, 2H, CH ₂), 2,53-2,60 (m, 4H, CH ₂), 2,27 (s, 3H, CH ₃) | | | |
| CI-MS: | 256,1 MH ⁺ (100) | | | |
| Elementaranalyse: | ber.: | C 68,16 | H 6,86 | N 15,90 |
| | gef.: | C 68,36 | H 6,74 | N 15,96 |
| | berechnet als C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O • 1/2 H ₂ O | | | |
| Schmelzpunkt: | 213-215 °C | | | |

(99) 3-(2-Dibenzylaminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäure



Formel und Masse: C₂₅H₂₄N₂O₂, M = 384,48 g/mol

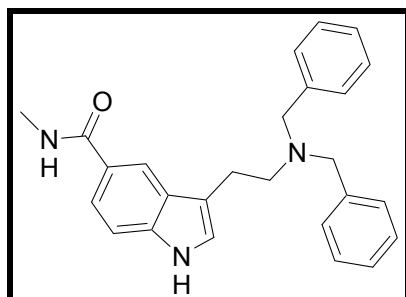
Herstellung analog der Synthese von Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Indol-5-carbonsäureamiden aus 5-Bromindolen: 4,98 g Dibenzyl-[2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]amin (**27**) (11,9 mmol), 25 mL (37,5 mmol, 3,2 Äq.) *t*BuLi, ca. 2 g Trockeneis

Der entstandene farblose Niederschlag wird abfiltriert, in Wasser aufgelöst und tropfenweise mit verdünnter Salzsäure (c = 1 M) versetzt. Der am isoelektrischen Punkt ausgefällte farblose Niederschlag wird abfiltriert, im Vakuum über Orangegel getrocknet und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

| | | | |
|--------------------|--|--|--|
| Ausbeute: | 2,65 g (6,9 mmol), 58 % d. Th., farblose Substanz | | |
| $^1\text{H-NMR}$: | 12,31 (s, br, 1H, COOH), 11,09 (s, 1H, ArNH), 8,08 (s, 1H, ArH), 7,62-7,68 (m, 1H, ArH), 7,18-7,35 (m, 11H, ArH), 7,14 (s, 1H, ArH), 3,77 (s, 4H, PhCH ₂), 2,91-2,98 (t, 2H, CH ₂ , J=6,8 Hz), 2,64-2,72 (t, 2H, CH ₂ , J=6,8 Hz), | | |

ES-MS: 383,2 (M-H⁺)⁻ (100)
 IR (cm⁻¹): 3027 (CH), 1677 (CO), 1453, 1373, 1121, 746

(100) 3-(2-Dibenzylaminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäuremethamid



Formel und Masse: C₂₅H₂₇N₃O, M = 385,51 g/ mol

769 mg (2 mmol) 3-(2-Dibenzylaminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäure (**99**) werden in 3 mL DMF gelöst, mit 324 mg (2 mmol) CDI versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann erfolgt Zugabe von 5 mL Methylaminlösung (w = 30 % in Wasser) und Rühren bei Raumtemperatur über Nacht. Der Ansatz wird mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : Diethylamin 98 : 2).

Ausbeute: 426 mg (1,07 mmol), 54 % d. Th., farbloses Öl

¹H-NMR: 10,97 (s, br, 1H, ArNH), 8,19 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,99 (s, 1H, ArH), 7,54-7,59 (m, 1H, ArH), 7,18-7,37 (m, 11H, ArH), 7,09 (s, 1H, ArH), 3,73 (s, 4H, BnCH₂), 2,92-2,97 (t, 2H, CH₂), 2,79 (s, 3H, CH₃), 2,69-2,74 (t, 2H, CH₂)

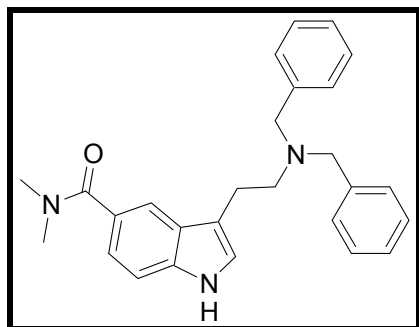
CI-MS: 398,2 MH⁺ (100)

Elementaranalyse: ber.: C 78,03 H 7,05 N 10,43

gef.: C 77,68 H 6,90 N 10,45

berechnet als C₂₅H₂₇N₃O • ¼ H₂O

Schmelzpunkt: 147,3 °C

(101) 3-(2-Dibenzylaminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäuredimethylamid

Formel und Masse: $C_{27}H_{29}N_3O$, $M = 411,55 \text{ g/mol}$

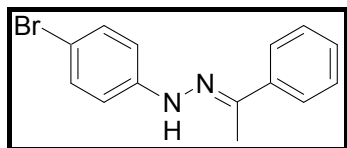
769 mg (2 mmol) 3-(2-Dibenzylaminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäure (**99**) werden in 3 mL DMF gelöst, mit 324 mg (2 mmol) CDI versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann erfolgt Zugabe von 5 mL Dimethylaminlösung ($w = 70 \%$ in Wasser) und Rühren bei Raumtemperatur über Nacht. Der Ansatz wird mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und bei vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : Diethylamin 98 : 2).

Ausbeute: 0,51 g (1,24 mmol), 62 % d. Th., farbloses Öl

1H -NMR: 10,99 (s, br, 1H, ArNH), 8,18-8,21 (m, 1H, ArH), 8,00 (s, 1H, ArH), 7,54-7,59 (d, 1H, ArH), 7,18-7,37 (m, 9H, ArH), 7,11 (m, 2H, ArH), 3,64 (s, 4H, BnCH₂), 2,91-2,98 (m, 8H, CH₂ + CH₃), 2,68-2,74 (m, 2H, CH₂)

CI-MS: 412,1 MH⁺ (100)

Schmelzpunkt: 151,2 °C

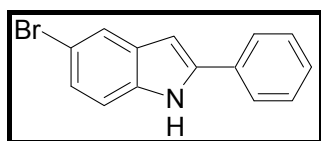
(102) N-(4-Bromphenyl)-N'-(1-phenylethyliden)-hydrazin

Formel und Masse: $C_{14}H_{13}BrN_2$, $M = 289,18$ g/mol

11,18 g (50 mmol) 4-Bromphenylhydrazin ($\bullet HCl$) werden gemeinsam mit 6,01 g (50 mmol) Acetophenon in 200 mL EtOH (50 % V/V) gelöst und 2 h refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der entstandene schwach gelbe Niederschlag abfiltriert und aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 12,07 g (41,7 mmol), 84 % d. Th., schwach gelb gefärbter Feststoff

1H -NMR ($CDCl_3$): 7,78-7,80 (d, 2H, ArH), 7,34-7,43 (m, 5H, ArH), 7,06-7,10 (d, 2H, ArH), 2,24 (s, 3H, CH_3)

(103) 5-Brom-2-phenyl-1H-indol

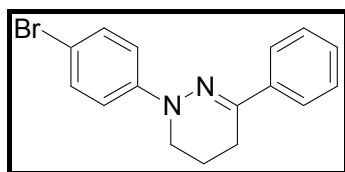
Formel und Masse: $C_{14}H_{10}BrN$, $M = 272,15$ g/mol

5,78 g (20 mmol) N-(4-Bromphenyl)-N'-(1-phenylethyliden)-hydrazin (**102**) werden 1 h lang in 30 g Polyphosphorsäure bei 130 °C erhitzt. Der Ansatz wird nach Abkühlen vorsichtig mit 150 mL Wasser verdünnt und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und bei vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene farblose Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : PE 20 : 80).

Ausbeute: 4,52 g (16,6 mmol), 83 % d. Th., farbloser Feststoff

1H -NMR: 11,74 (s. br. 1H, ArNH), 7,81-7,87 (m, 2H, ArH), 7,69 (s, 1H, ArH), 7,42-7,49 (m, 2H, ArH), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 1H, ArH), 6,88 (s, 1H, ArH)

(104) 1-(4-Bromphenyl)-3-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridazin



Formel und Masse: $C_{16}H_{15}BrN_2$, $M = 315,21$ g/mol

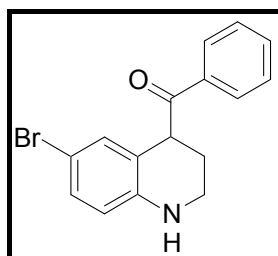
2,23 g (10 mmol) 4-Bromphenylhydrazin ($\cdot HCl$) werden in 30 mL Schwefelsäure ($w = 4\%$, aus 1,2 g konz. H_2SO_4 ad 30 mL) gelöst und mit 1,82 g (10 mmol) 4-Chlorbutyrophenon versetzt. Nach Zugabe von 10 mL EtOH wird 2 h refluxiert. Der entstandene farblose Niederschlag wird abfiltriert und mit kaltem EtOH gewaschen.

Ausbeute: 1,01 g (3,2 mmol), 32 % d. Th. farbloser Feststoff

1H -NMR: 7,85-7,89 (d, 2H, ArH), 7,78-7,82 (d, 2H, ArH), 7,38-7,45 (m, 5H, ArH), 3,70-3,76 (t, 2H, CH_2), 2,64-2,70 (t, 2H, CH_2), 2,02-2,11 (m, 2H, CH_2)

EI-MS: 316,1 M^{++} (^{81}Br ; 97,3), 314,1 M^{++} (^{79}Br ; 100)

(105) (6-Brom-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl)-phenylmethanon

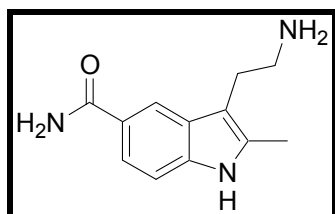


Formel und Masse: $C_{16}H_{14}BrNO$, $M = 316,20$ g/mol

351 mg (1,11 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-3-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridazin (**104**) werden 1 h lang in 20 g Polyphosphorsäure bei 120 °C erhitzt. Der Ansatz wird in 50 mL Wasser gegossen, mit KOH-Plätzchen vorsichtig alkalisiert und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und bei reduziertem Druck eingedampft. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt ($EtOAc : MeOH : Diethylamin$ 85 : 10 : 5).

| | |
|-------------------------|--|
| Ausbeute: | 74 mg (0,23 mmol), 21 % d. Th., schwach gelb gefärbtes Öl |
| $^1\text{H-NMR}$: | 8,05-8,09 (d, 2H, ArH), 7,67-7,71 (t, 1H, ArH), 7,56-7,61 (m, 2H, ArH), 7,03-7,07 (m, 1H, ArH), 6,88 (s, 1H, ArH), 6,49-6,52 (d, 1H, ArH), 6,08 (s, br, 1H, NH), 4,95-4,99 (t, 1H, Bn-CH), 3,12-3,21 (m, 1H, CH ₂), 2,98-3,08 (m, 1H, CH ₂), 1,91-1,99 (m, 2H, CH ₂) |
| EI-MS: | 317,0 M ⁺ (^{81}Br ; 22,3) 315,0 M ⁺ (^{79}Br ; 23,6), 211,9 (^{81}Br ; 99,3), 210,0 (^{79}Br ; 98,4), 130,0 (100) |
| IR (cm ⁻¹): | 3407 (NH), 2925 (ArCH), 1675 (CO), 1597, 1497, 1210 |

(106) 3-(2-Aminoethyl)-2-methyl-1*H*-indol-5-carbonsäureamid

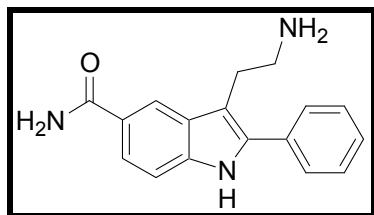


Formel und Masse: C₁₂H₁₅N₃O (•HCl), M = 217,27 (253,73) g/mol

0,94 g (5 mmol) 4-Carboxamidophenylhydrazin (•HCl) (**1**) werden am Anionenaustauscher Amberlite IRA 400 OH⁻ in die freie Base überführt, in 30 mL EtOH gelöst und mit 0,72 g frisch destilliertem 5-Chlorpentan-2-on (6 mmol) 4 h refluxiert.

| | |
|--------------------|---|
| Ausbeute: | 637 mg (2,51 mmol), 50 % d. Th., farblose Kristalle |
| $^1\text{H-NMR}$: | 11,13 (s, br, 1H, ArNH), 8,15 (s, 1H, ArH), 7,96 (s, br, 3H, NH ₃ ⁺), 7,82 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,58 (d, 1H, ArH), 7,25 (d, 1H, ArH), 7,08 (s, br, 1H, Amid-NH), 2,97 ("s", 4H, CH ₂ CH ₂), 2,35 (s, 3H, CH ₃) |
| CI-MS: | 235,2 MNH ₄ ⁺ (77); 218,2 MH ⁺ (100) |
| HR-MS: | ber.: 217,1215 gef.: 217, 1210 |
| Schmelzpunkt: | 281,3 °C |

(107) 3-(2-Aminoethyl)-2-phenyl-1H-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: $C_{17}H_{17}N_3O \cdot HCl$, $M = 279,34$ (315,80) g/mol

0,94 g (5 mmol) 4-Carboxamidophenylhydrazin ($\cdot HCl$) (**1**) werden am Anionenaustauscher Amberlite IRA 400 OH^- in die freie Base überführt, in 30 mL EtOH gelöst und mit 1,06 g 4-Chlorbutyrophenon ($w = 95\%$, 5,5 mmol) 4 h refluxiert. Der ausgefallene farblose Niederschlag besteht aus einer Mischung aus dem gewünschten Produkt und dem trizyklischen Nebenprodukt. Umkristallisation aus EtOH beseitigt die Verunreinigung.

Ausbeute: 220 mg (0,7 mmol), 14 % d. Th., farbloser Feststoff

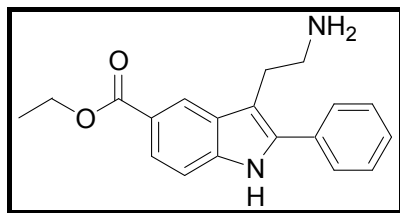
1H -NMR: 11,63 (s, br, 1H, ArNH), 8,42 (s, 1H, ArH), 8,12 (s, br, 3H, NH_3^+), 7,96 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,67-7,76 (m, 3H, ArH), 7,54-7,60 (m, 2H, ArH), 7,39-7,48 (m, 2H, ArH), 7,22 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,09-3,22 (m, 4H, CH_2)

CI-MS: 297,2 $M+NH_4^+$ (23); 280,2 MH^+ (100)

HR-MS: ber.: 279,1372

gef.: 279,1366

Schmelzpunkt: 315,7 °C

(108) 3-(2-Aminoethyl)-2-phenyl-1*H*-indol-5-carbonsäureethylester

Formel und Masse: $C_{19}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$, $M = 308,38$ (344,84) g/mol

2,17 g (10 mmol) 4-Hydrazinbenzoesäureethylester ($\cdot HCl$) (**2**) werden am Anionenaustauscher Amberlite IRA 400 OH^- in 25 mL EtOH gelöst und nach Zugabe von 1,83 g 4-Chlorbutyrophenon 4 h lang refluxiert. Der Ansatz wird auf $0^\circ C$ abgekühlt, entstandener Niederschlag abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wird bei vermindertem Druck eingedampft, der entstandene Rückstand wird aus EtOAc unter Zugabe weniger Tropfen EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 557 mg (1,6 mmol), 16 % d. Th., farbloser Feststoff

1H -NMR: 11,82 (s, br, 1H, ArNH), 8,33 (s, 1H, ArH) 8,08 (s, br, 3H, NH_3^+), 7,76-7,80 (d, 1H, ArH), 7,68-7,71 (m, 2H, ArH), 7,51-7,59 (m, 2H, ArH), 7,45-7,50 (m, 2H, ArH), 4,30-4,38 (q, 2H, EtCH₂), 3,19-3,25 (m, 2H, CH₂), 2,98-3,06 (m, 2H, CH₂), 1,31-1,38 (t, 3H, EtCH₃)

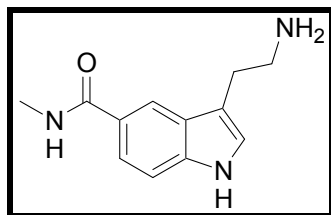
MS: 308,4 M^{++} (15,8), 279,3 (100), 250,3 (63,4), 204,3 (55,6)

HR-MS: ber.: 308,1525

gef.: 308,1526

Schmelzpunkt: 186,5 $^\circ C$

(109) 3-(2-Aminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäuremethyamid



Formel und Masse: $C_{12}H_{15}N_3O$, $M = 217,27$ g/mol

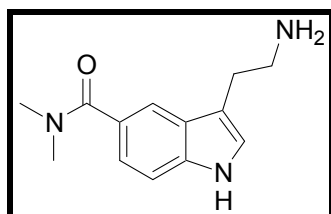
Herstellung nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur hydrogenolytischen Debenzylierung: 286 mg (0,72 mmol) (**100**) werden in MeOH gelöst, mit Pd-C (w(Pd) = 10 %) versetzt und bei 8 bar H_2 über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Ausbeute: 123,6 mg (0,57 mmol), 79 % d. Th., farbloses Öl

1H -NMR: 11,13 (s, br, 1H, ArNH), 8,38 (s, br, 1H, Amid-NH), 8,14 (s, 1H, ArH), 7,57-7,61 (d, 1H, ArH), 7,32-7,36 (d, 1H, ArH), 7,22 (s, 1H, ArH), 3,31 (s, br, 2H, NH_2), 2,78-2,88 (m, 7H, $CH_2 + CH_3$)

CI-MS: 235,1 MNH_4^+ (95); 218,2 MH^+ (100)

(110) 3-(2-Aminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäuredimethylamid

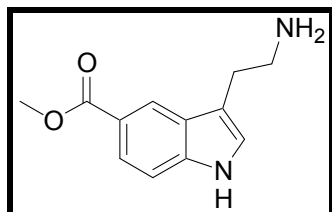


Formel und Masse: $C_{13}H_{17}N_3O$, $M = 231,30$ g/mol

Herstellung nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur hydrogenolytischen Debenzylierung: 250 mg (0,61 mmol) (**101**) werden in 10 mL MeOH gelöst, mit Pd-C (w(Pd) = 10 %) versetzt und bei 8 bar H_2 über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

| | |
|---------------------|---|
| Ausbeute: | 116 mg (0,5 mmol), 82 % d. Th., farbloses Öl |
| ¹ H-NMR: | 10,96 (s, br, 1H, ArNH), 7,60 (s, 1H, ArH), 7,32-7,36 (d, 1H, ArH), 7,20 (s, 1H, ArH), 7,10-7,13 (d, 1H, ArH), 3,31 (s, br, 2H, NH ₂), 2,99 (s, 6H, CH ₃) 2,71-2,80 (m, 4H, CH ₂) |
| CI-MS: | 232,2 MH ⁺ (100) |

(111) 3-(2-Aminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäuremethylester

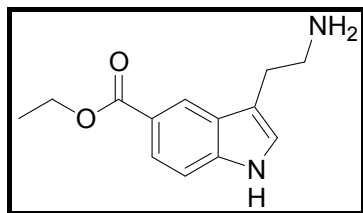


Formel und Masse: C₁₂H₁₄N₂O₂ (•HCl), M = 218,26 (254,72) g/ mol

0,9 g (3,6 mmol) 3-(2-Nitroethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäuremethylester (**50**) werden in 25 mL THF und 25 mL MeOH gelöst, mit ca. 1g (≈ 20 mmol) NH₄HCOO versetzt. Nach Zugabe von 0,2 g Pd-C (w(Pd) = 10 %) wird refluxiert, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr detektierbar ist.

| | |
|---------------------|--|
| Ausbeute: | 358 mg (1,41 mmol), 39 % d. Th., farbloser Feststoff |
| ¹ H-NMR: | 11,44 (s, br, 1H, ArNH), 8,25 (s, 1H, ArH), 8,03 (s, br, 3H, NH ₃ ⁺), 7,71-7,74 (d, 1H, ArH), 7,40-7,43 (d, 1H, ArH), 7,35 (s, 1H, ArH), 3,82 (s, 3H, CH ₃), 3,05 ("s", 4H, (CH ₂ CH ₂)) |
| EI-MS (70 eV): | 218,0 MH ⁺ (16); 189,1 (100); 188,1 (71); 174,0 (53) |
| Elementaranalyse: | ber.: C 56,58 H 5,94 N 11,00 gef.: C 56,26 H 5,93 N 10,83 berechnet als C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ (•HCl) |
| Schmelzpunkt: | 268,8 °C |

(112) 3-(2-Aminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureethylester



Formel und Masse: $C_{13}H_{16}N_2O_2 \cdot (HCl)$; $M = 232,28$ (268,74) g/mol

203 mg (0,77 mmol) 3-(2-Nitroethyl)-1*H*-indol-5-carbonsäureethylester (**51**) werden in 10 mL MeOH gelöst, mit Pd-C (w(Pd) = 10 %) versetzt und unter 8 bar H_2 über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Aktivkohle wird über Na_2SO_4 filtriert und zwei Mal mit MeOH ausgewaschen. Das Lösemittel wird bei reduziertem Druck abdestilliert.

Ausbeute: 132 mg (0,49 mmol), 64 % d. Th., schwach gelber Feststoff

1H -NMR: 11,43 (s, br, 1H, ArNH), 8,25 (s, 1H, ArH), 7,93 (s, br, 3H, NH_3^+), 7,72-7,78 (m, 1H, ArH), 7,42-7,47 (d, 1H, ArH), 7,39 (s, 1H, ArH), 4,29-4,35 (q, 2H, EtCH₂), 3,05-3,09 (m, 4H, CH₂-CH₂), 1,31-1,36 (t, 3H, EtCH₃)

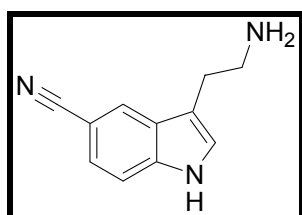
EI-MS (70 eV): 232,1 MH⁺ (14,7), 203,1 (73,8), 174,1 (100)

HR-MS: ber.: 232,1212

gef.: 232,1210

Schmelzpunkt: 271,4 °C

(113) 3-(2-Aminoethyl)-1*H*-indol-5-carbonitril

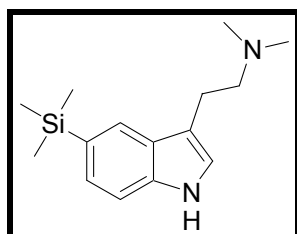


Formel und Masse: $C_{11}H_{11}N_3 \cdot (HCl)$, $M = 185,23$ (221,69) g/mol

430 mg (2 mmol) 3-(2-Nitroethyl)-1*H*-indol-5-carbonitril (**49**) werden in MeOH gelöst, mit Pd-C versetzt (w(Pd) = 10 %) und im Autoklaven unter 8 bar H_2 -Druck über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

| | |
|---------------------|---|
| Ausbeute: | 127 mg (0,57 mmol), 29 % d. Th., Zersetzung beim Umkristallisieren, farbloser Feststoff |
| ¹ H-NMR: | 11,67 (s, br, 1H, ArNH), 8,12-8,16 (m, 1H, ArH), 7,98 (s, br, 3H, NH ₃ ⁺), 7,39-7,53 (m, 3H, ArH), 3,02-3,15 (m, 4H, CH ₂ CH ₂) |
| ESI-MS: | 203,7 MNH ₄ ⁺ (100), 186,6 MH ⁺ (11,3) |
| HR-MS: | ber.: 185,0953 gef.: 185,0952 |
| Schmelzpunkt: | 224,2 °C unter Zersetzung |

(114) Dimethyl-[2-(5-trimethylsilanyl-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-amin



Formel und Masse: C₁₅H₂₄N₂Si, M = 260,45 g/mol

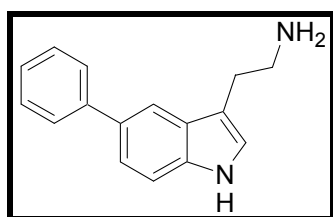
0,5 g KH-Suspension (w = 30 % in Mineralöl, 3,7 mmol KH) werden in 10 mL abs. THF suspendiert. Bei 0 °C werden 0,75 g (2,8 mmol) [2-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-dimethylamin (**23**), gelöst in 5 mL abs. THF, zugetropft. Nach 10 Minuten wird auf -78 °C abgekühlt und 4 mL (1,5 M in Pentan, 6 mmol) *t*BuLi zugetropft. Nach 15 Minuten werden 0,79 g (6 mmol) Trimethylsilylisothiocyanat zugetropft. Langsames Erwärmen auf RT. Der Ansatz wird auf 50 mL Wasser gegeben und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsazlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei reduziertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : PE : Diethylamin 80 : 18 : 2).

| | |
|---------------------|--|
| Ausbeute: | 453 mg (1,74 mmol) freie Base, farblose Substanz |
| ¹ H-NMR: | 10.89 (s, br, 1H, ArNH), 7,64 (s, 1H, ArH), 7,32-7,37 (d, 1H, ArH), 7,18-7,21 (d, 1H, ArH), 7,13 (s, 1H, ArH), 2,81-2,86 (t, 2H, CH ₂), 2,52-2,58 (t, 2H, CH ₂), 2,12 (s, 6H, N(CH ₃) ₂), 0,28 (s, 9H, Si(CH ₃) ₃) |

Experimenteller Teil

| | | | |
|-------------------|--|--------|---------|
| CI-MS: | 261,1 MH ⁺ (100) | | |
| HR-MS: | ber.: 260,1709 | | |
| | gef.: 260,1708 | | |
| Elementaranalyse: | ber.: C 68,00 | H 9,32 | N 10,57 |
| | gef.: C 67,82 | H 9,28 | N 10,51 |
| | berechnet als C ₁₅ H ₂₄ N ₂ Si • ¼ H ₂ O | | |
| Schmelzpunkt: | 125,3 °C | | |

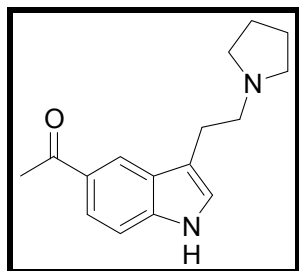
(115) 2-(5-Phenyl-1*H*-indol-3-yl)-ethylamin



Formel und Masse: C₁₆H₁₆N₂ (•HCl), M = 236,32 (272,78) g/mol

1,38 g (5 mmol) 5-Bromtryptamin (•HCl) (**22**) werden in 5 mL Wasser gelöst und mit 0,67 g (5,5 mmol) Phenylboronsäure, gelöst in 5 mL EtOH, 1,06 g Na₂CO₃ (10 mmol) und mit 231 mg Pd(PPh₃)₄, gelöst in 5 mL EtOH versetzt. 4 h Reflux (Schwarzfärbung). Der Ansatz wird auf 50 mL Wasser gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei vermindertem Druck eingeeengt. Das erhaltene gelbe Öl wird in Et₂O gelöst und mit isopropylalkoholischer Salzsäure versetzt. Die erhaltene farblose Substanz wird aus Toluol/ EtOH umkristallisiert.

| | | | |
|---------------------|--|--|--|
| Ausbeute: | 312 mg (1,14 mmol), 23 % d. Th., farbloser Feststoff | | |
| ¹ H-NMR: | 11,07 (s, br, 1H, ArNH), 8,01 (s, br, 3H, NH ₃ ⁺), 7,85 (s, 1H, ArH), 7,69 (d, 1H, ArH), 7,47-7,32 (m, 5H, ArH), 7,30-7,28 (m, 2H, ArH), 3,08 (m, 4H, CH ₂ CH ₂) | | |
| EI-MS: | 237,1 MH ⁺ (100) | | |
| HR-MS: | ber.: 236,1313 | | |
| | gef.: 236,1312 | | |
| Schmelzpunkt: | 250,4 °C | | |

(116) 1-[3-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-5-yl]-ethanon

Formel und Masse: $C_{16}H_{20}N_2O \cdot (HCl)$, $M = 256,35$ (292,81) g/mol

Bei 0 °C wird zu 1,50 g einer Suspension aus KH in Mineralöl ($w = 30\%$, 0,45 g KH, 11,2 mmol) in 20 mL THF 3,3 g (11,2 mmol) (**28**) in 20 mL THF getropft (Ar-Atmosphäre). Nach 10 Minuten Rühren wird auf -78 °C (Trockeneis/Aceton) abgekühlt. Es werden 15 mL *t*BuLi-Lösung in Pentan ($c = 1,5\text{ M}$, 22,3 mmol) zugetropft. Nach weiteren 10 Minuten werden 1,95 g (22,4 mmol) Dimethylacetamid in 5 mL THF zugetropft. Langsam wird der Reaktionsansatz auf RT erwärmt. Der Ansatz wird vorsichtig auf 100 mL Eiswasser gegossen und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Salzlösung gewaschen und bei vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : MeOH(NH₃) 95 : 5).

Ausbeute: 48 mg (0,16 mmol), 1,5 % d. Th. farbloser Feststoff

¹H-NMR: 11,39 (s, br, 1H, ArNH), 10,75 (s, br, 1H, NH⁺), 8,33 (s, 1H, ArH), 7,69–7,72 (m, 1H, ArH), 7,38–7,40 (d, 1H, ArH), 7,34 (s, 1H, ArH), 3,55–3,63 (m, 2H, CH₂), 3,30–3,43 (m, 2H, CH₂), 3,18–3,23 (m, 2H, CH₂), 2,99–3,10 (m, 2H, CH₂), 2,58 (s, 3H, CH₃), 1,83–2,06 (m, 4H, CH₂)

HR-MS: ber.: 256,1576

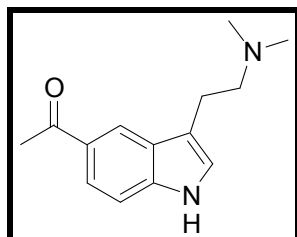
gef.: 256,1572

Elementaranalyse: ber.: C 65,13 H 7,26 N 9,49

gef.: C 65,06 H 7,17 N 9,35

berechnet als $C_{16}H_{20}N_2O \cdot (HCl) \cdot 1/8 H_2O$

Schmelzpunkt: 238,0 °C

(117) 1-[3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-ethanon

Formel und Masse: $C_{14}H_{18}N_2O \cdot (HCl)$, $M = 230,31$ (266,77) g/mol

0,5 g KH-Suspension ($w = 30\%$ in Mineralöl) werden in 10 mL abs. THF suspendiert. Bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 0,80 g (3 mmol) [2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)-ethyl]-dimethylamin (**23**) in 5 mL abs. THF zugetropft. Abkühlen auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, Zugabe von 4 mL 1,5 M *t*BuLi in Pentan. Nach 15 Minuten Zugabe von 0,52 g (6 mmol) Dimethylacetamid. Langsames Erwärmen auf Raumtemperatur. Der Ansatz wird vorsichtig auf 50 mL Eiswasser gegossen und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Salzlösung gewaschen und bei vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : MeOH(NH_3) 95 : 5).

Ausbeute: 62 mg (0,23 mmol), 12 % d. Th., farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$: 11,40 (s, br, 1H, ArNH), 10,16 (s, br, 1H, NH^+), 8,33 (s, 1H, ArH), 7,76-7,79 (d, 1H, ArH), 7,41-7,45 (d, 1H, ArH), 7,35 (s, 1H, ArH), 3,31-3,37 (t, 2H, CH_2), 3,14-3,19 (t, 2H, CH_2), 2,82 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,63 (s, 3H, COCH_3)

EI-MS: 230,1 M^{++} (13,0), 129,0 (17,8), 58,0 (100)

HR-MS: ber.: 230,1419

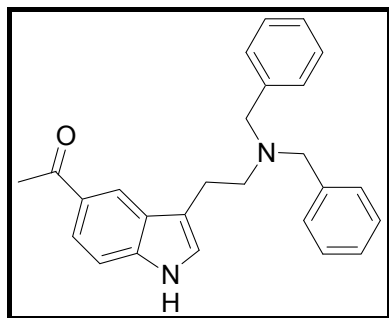
gef.: 230,1413

Elementaranalyse: ber.: C 60,66 H 7,05 N 10,13

gef.: C 60,97 H 7,31 N 10,16

berechnet als $C_{14}H_{18}N_2O \cdot (HCl) \cdot 1/2 H_2O$

Schmelzpunkt: $212,2\text{ }^{\circ}\text{C}$

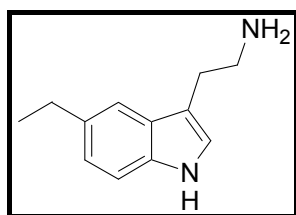
(118) 1-[3-(2-Dibenzylaminoethyl)-1*H*-indol-5-yl]-ethanon

Formel und Masse: $C_{26}H_{26}N_2O \cdot HCl$, $M = 382,51$ (418,97) g / mol

Herstellung analog zur Synthese von 1-[3-(2-Dimethylaminoethyl)-1*H*-indol-5-yl]-ethanon (**117**): 2,10 g (5 mmol) Dibenzyl-[2-(5-brom-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]amin (**27**) 0,67 g (5 mmol, $w = 30\%$) KH-Suspension, 6,7 mL (10 mmol, $c = 1,5$ M in Pentan) *t*BuLi.

Ausbeute: 103 mg (0,25 mmol), 5 % d. Th. farbloses Öl

1H -NMR ($CDCl_3$): 8,51 (s, br, 1H, ArNH), 8,31 (s, 1H, ArH), 7,87-7,90 (m, 1H, ArH), 7,20-7,38 (m, 12H, ArH), 3,74 (s, 4H, Bn- CH_2), 2,86-2,92 (t, 2H, CH_2), 2,72-2,79 (t, 2H, CH_2), 2,05 (s, 3H, Ac- CH_3)

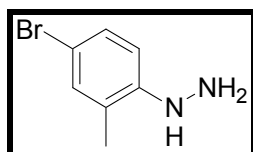
(119) 2-(5-Ethyl-1*H*-indol-3-yl)-ethylamin

Formel und Masse: $C_{12}H_{16}N_2 \cdot HCl$, $M = 188,27$ (224,74) g/mol

Herstellung nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur hydrogenolytischen Debenzylierung: 83 mg (0,22 mmol) 1-[3-(2-Dibenzylaminoethyl)-1*H*-indol-5-yl]-ethanon (**118**).

| | |
|--------------------|--|
| Ausbeute: | nicht bestimmt |
| $^1\text{H-NMR}$: | 10,85 (s, br, 1H, ArNH), 7,89 (s, br, 3H, NH_3^+), 7,33 (s, 1H, ArH), 7,28-7,30 (d, 1H, ArH), 7,18 (s, 1H, ArH), 7,95-7,98 (d, 1H, ArH), 3,02-3,08 (t, 2H, CH_2), 2,93-2,98 (t, 2H, CH_2), 2,62-2,72 (q, 2H, Et CH_2), 1,18-1,25 (t, 3H, Et CH_3) |
| CI-MS: | 189,1 MNH_4^+ (100,0) |

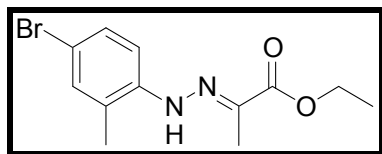
(120) (4-Brom-2-methylphenyl)hydrazin



Formel und Masse: $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrN}_2 \cdot (\text{HCl})$, $M = 201,07$ (237,53) g/mol

Herstellung analog der Synthese von 4-Hydrazinobenzamid (**1**): 9,30 g (50 mmol) 4-Brom-2-methylanilin werden in 50 mL konz. HCl gelöst und bei 0 °C langsam mit einer wässrigen Lösung von 3,80 g (55 mmol) NaNO_2 in 35 mL Wasser versetzt. Rühren 30 Minuten bei 0 °C. Die Reaktionslösung wird tropfenweise zu einer Lösung aus 29,4 g (155 mmol) SnCl_2 in 50 mL konz. HCl bei RT gegeben. Nach 1 h Rühren wird der farblose Niederschlag abfiltriert, mit konz. HCl gewaschen und im Exsikkator bei Wasserstrahlpumpenvakuum über Orangegel und KOH getrocknet.

| | |
|--------------------|--|
| Ausbeute: | 9,4 g (39,6 mmol), 79 % d. Th., farbloser Feststoff |
| $^1\text{H-NMR}$: | 10,28 (s, br, 3H, NH_3^+), 8,00 (s, br, 1H, NH), 7,36-7,39 (m, 2H, ArH), 6,85-6,89 (d, 1H, ArH), 2,18 (s, 3H, CH_3) |
| ES-MS: | 244,0 MH^+ +AcN (94,8; ^{81}Br), 242,0 MH^+ +MeCN (100, ^{79}Br), 203,0 MH^+ (84,3; ^{81}Br), 201,0 MH^+ (87,2; ^{79}Br), 185,9 MH^+ - NH_3 (56,2); 183,9 MH^+ - NH_3 (54,8) |

(121) 2-[(4-Brom-2-methylphenyl)hydrazono]propionsäureethylester

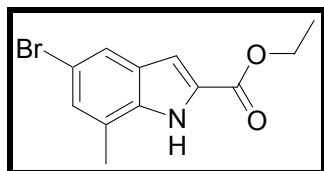
Formel und Masse: $C_{12}H_{15}BrN_2O_2$, $M = 299,17 \text{ g/mol}$

2,38 g (10 mmol) 4-Brom-2-methylphenylhydrazinhydrochlorid werden in 50 mL EtOH gelöst und mit 0,97 g Brenztraubensäure (11 mmol) versetzt. Nach 6 h Reflux wird der Reaktionsansatz auf 0 °C abgekühlt. Der ausgefallene gelbe Niederschlag wird abfiltriert und aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 2,64 g (8,8 mmol), 88 % d. Th., hellgelber Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 12,99 (s, br, 1H, NH), 7,43-7,48 (d, 1H, ArH), 7,21-7,29 (m, 2H, ArH), 4,24-4,32 (q, 2H, EtCH_2), 2,23 (s, 3H, CH_3), 2,18 (s, 3H, CH_3), 1,33-1,38 (t, 3H, EtCH_3)

ESI-MS: 301,1 MH^+ (99,2; ^{81}Br), 299,0 MH^+ (100; ^{79}Br)

(122) 5-Brom-7-methyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester

Formel und Masse: $C_{12}H_{12}BrNO_2$, $M = 282,14 \text{ g/mol}$

8,5 g (28,4 mmol) 2-[(4-Brom-2-methylphenyl)hydrazono]propionsäureethylester (**121**) werden in 120 mL TFA refluxiert, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar ist (2 h). Der Reaktionsansatz wird auf Eis gegossen, mit NaHCO_3 neutralisiert und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Salzlösung gewaschen und bei vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel $\text{EtOAc} : \text{PE } 30 : 70$).

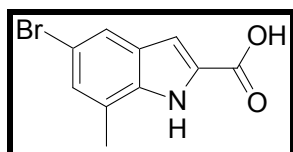
Experimenteller Teil

Ausbeute: 4,56 g (16,1 mmol), 57 % d. Th., farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,86 (s, br, 1H, ArNH), 7,68 (s, 1H, ArH), 7,21-7,25 (d, 1H, ArH), 7,12 (s, 1H, ArH), 4,36-4,43 (q, 2H, EtCH₂), 2,50 (s, 3H, Ar-CH₃), 1,38-1,43 (t, 3H, EtCH₃)

EI-MS: 283,1 M⁺ (60,7; ^{81}Br), 281,1 M⁺ (62,4; ^{79}Br), 237,1 M⁺-EtOH (96,3; ^{81}Br), 235,0 M⁺-EtOH (100; ^{79}Br)

(123) 5-Brom-7-methyl-1H-indol-2-carbonsäure



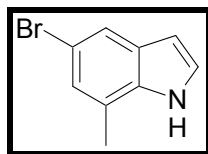
Formel und Masse: $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}_2$, $M = 254,08$ g/mol

4,28 g (15,2 mmol) 5-Brom-7-methyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester (**122**) werden in 20 mL THF gelöst, mit 0,79 g (33 mmol) LiOH und 5 mL Wasser versetzt und refluxiert, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr erkennbar ist (ca. 2 h). Das Lösemittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen. Es wird mit Salzsäure angesäuert und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Salzlösung gewaschen und bei vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird aus PE umkristallisiert.

Ausbeute: 3,8 g (mmol), % d. Th., farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$: 13,05 (s, br, 1H, COOH), 11,82 (s, br, 1H, ArNH), 7,64 (s, 1H, ArH), 7,11 (s, 1H, ArH), 7,03 (s, 1H, ArH), 2,53 (s, 3H, CH₃)

Schmelzpunkt: 242,8 °C

(124) 5-Brom-7-methyl-1H-indol

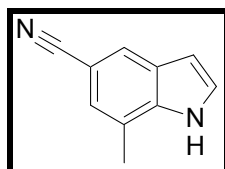
Formel und Masse: C_9H_8BrN , $M = 210,07 \text{ g/mol}$

2,94 g (11,6 mmol) 5-Brom-7-methylindol-2-carbonsäure (**123**) werden in 25 g Diphenylether für 2 h refluxiert. Der Ansatz wird abgekühlt und direkt säulenchromatographisch aufgereinigt (Fließmittel zuerst PE, bis Diphenylether komplett ausgewaschen ist, dann PE : EtOAc 70 : 30).

Ausbeute: 2,07 g (9,85 mmol), 85 % d. Th., farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$: 11,30 (s, br, ArNH), 7,57 (s, 1H, ArH), 7,33-7,37 (m, 1H, ArH), 7,00-7,02 (m, 1H, ArH), 6,41-6,44 (m, 1H, ArH), 2,49 (s, 3H, CH_3)

EI-MS: 211,1 M^+ (92,7; ^{81}Br), 209,2 M^+ (100; ^{79}Br)

(125) 7-Methyl-1H-indol-5-carbonitril

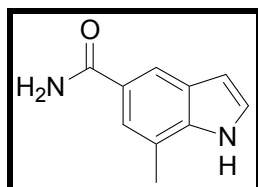
Formel und Masse: $C_{10}H_8N_2$, $M = 156,19 \text{ g/mol}$

2,04 g (9,7 mmol) 5-Brom-7-methylindol (**124**) werden in 20 mL *N*-Methylpyrrolidin-2-on gelöst und mit 1,87 g (17,8 mmol) CuCN versetzt. Es wird 1 h refluxiert. Die schwarze Lösung wird auf 50 mL Wasser gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Salzlösung gewaschen und bei vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : PE 30 : 70).

Experimenteller Teil

Ausbeute: 1,33 g (8,52 mmol), 88 % d. Th., farbloser Feststoff
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,49 (s, br, 1H, ArNH), 7,85 (s, 1H, ArH), 7,32-7,36 (m, 1H, ArH),
7,22-7,28 (m, 2H, ArH), 6,61-6,66 (m, 1H, ArH), 2,50 (s, 3H, CH_3)
Schmelzpunkt: 174,3 °C

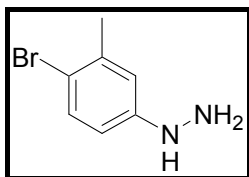
(126) 7-Methyl-1*H*-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$, $M = 174,20 \text{ g/mol}$

1,33 g (8,5 mmol) 7-Methyl-1*H*-indol-5-carbonitril (**125**) werden in 2,5 mL MeOH und 12,5 mL THF gelöst und 15 Minuten lang unter Eiskühlung gerührt. Es werden 13,5 mL Wasserstoffperoxidlösung ($w = 30 \%$) tropfenweise zugegeben, so dass die Temperatur 15 °C nicht überschreitet. Rühren 15 Minuten lang bei 15 °C, dann Abkühlen auf < 5 °C. Dann erfolgt tropfenweise Zugabe von 13,5 mL Natronlauge ($w = 20 \%$). Dann Rühren bei 15 – 20 °C für 24 Stunden. Die Reaktion verläuft nicht vollständig. Der Ansatz wird mit Salzsäure neutralisiert, mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Salzlösung gewaschen und bei vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc).

Ausbeute: 0,62 g (3,56 mmol), 42 % d. Th. farbloses Öl
0,53 g Edukt(3,46 mmol, 41 %) konnten zurückgewonnen werden.
 $^1\text{H-NMR}$: 11,28 (s, br, 1H, ArNH), 7,99 (s, 1H, ArH), 7,78 (s, br, 1H, Amid-NH), 7,48 (s, 1H, ArH), 7,39-7,42 (m, 1H, ArH), 7,12 (s, br, 1H, Amid-NH), 6,50-6,52 (m, 1H, ArH), 3,32 (s, 3H, CH_3)
EI-MS: 174,1 $\text{M}^{+\bullet}$ (100); 158,1 (94); 130,1 (54)
ESI-MS: 175,0 MH^+
Schmelzpunkt: 135,8 °C

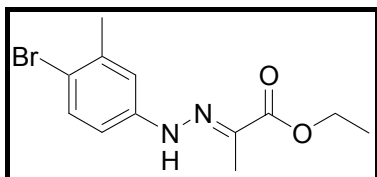
(127) (4-Brom-3-methylphenyl)-hydrazin

Formel und Masse: $C_7H_9BrN_2 \cdot HCl$, $M = 201,07$ (237,53) g/mol

Herstellung analog der Synthese von 4-Hydrazinobenzamid (**1**): 18,6 g (100 mmol) 4-Brom-3-methylamin werden in 100 mL Salzsäure ($w = 36\%$) suspendiert, langsames Zutropfen einer Lösung von 7,6 g (110 mmol) $NaNO_2$ in 70 mL Wasser

Ausbeute: 18,05 g (76 mmol), 76 % d. Th. farbloser Feststoff

1H -NMR: 10,33 (s, br, 3H, NH_3^+), 8,99 (s, br, 1H, NH), 7,29-7,38 (m, 1H, ArH), 6,82-6,86 (m, 2H, ArH), 2,19 (s, 3H, CH_3)

(128) 2-[(4-Brom-3-methylphenyl)-hydrazono]-propionsäureethylester

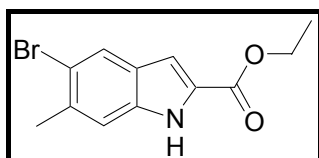
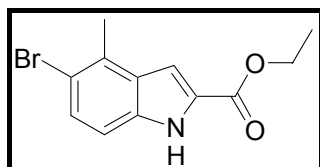
Formel und Masse: $C_{12}H_{15}BrN_2O_2$, $M = 299,17$ g/mol

7,13 g (30 mmol) (4-Brom-3-methylphenyl)-hydrazin (**127**) werden mit 2,64 g (30 mmol) Brenztraubensäure in 120 mL EtOH gelöst. Nach 6 h Reflux wird der Reaktionsansatz auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Der ausgefallene gelbe Niederschlag wird abfiltriert und aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 5,88 g (19,6 mmol), 65 % d. Th., gelber Feststoff

1H -NMR ($CDCl_3$): 12,00 (s, br, 1H, NH), 7,38-7,44 (m, 2H, ArH), 7,06 (s, 1H, ArH), 4,22-4,31 (q, 2H, Et- CH_2), 2,19 (s, 3H, CH_3), 2,16 (s, 3H, CH_3), 1,33-1,39 (t, 3H, Et- CH_3)

(129) 5-Brom-4-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester/ 5-Brom-6-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester



Formel und Masse: $C_{12}H_{12}BrNO_2$, $M = 282,14$ g/mol

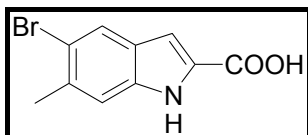
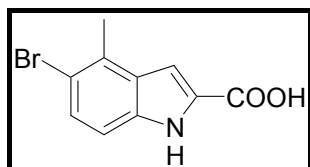
3,3 g (11 mmol) 2-[(4-Brom-3-methylphenyl)-hydrazono]-propionsäureethylester (**128**) werden in 30 mL TFA refluxiert, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar ist. Der Reaktionsansatz wird auf Eis gegossen, mit $NaHCO_3$ neutralisiert und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Salzlösung gewaschen und bei vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel EtOAc : PE 30 : 70).

Ausbeute: 2,83 g (10,0 mmol), 91 % d. Th.; farbloser Feststoff (Isomerenmischung)

1H -NMR: 12,05 (s, br, 0,5H, ArNH), 11,93 (s, br, 0,5H, ArNH), 7,92 (s, 0,5H, ArH), 7,39-7,43 (m, 1H, ArH), 7,21-7,24 (m, 1H, ArH), 7,09 (s, 0,5H, ArH), 4,30-4,40 (m, 2H, Et- CH_2), 2,49 („s“, 3H, CH_3), 1,30-1,38 (m, 3H, Et- CH_3)

EI-MS: 283,1 M^+ (66,6; ^{81}Br), 281,1 (69,5; ^{79}Br), 237,0 (98,3; ^{81}Br), 235,0 (100,0; ^{79}Br), 128,1 (84,9), 102,1 (76,4)

(130) 5-Brom-4-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäure / 5-Brom-6-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäure



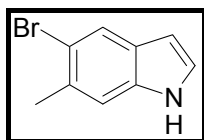
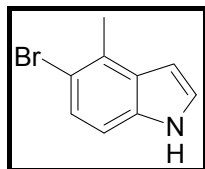
Formel und Masse: $C_{10}H_8BrNO_2$, $M = 254,08$ g/mol

2,79 g (9,9 mmol) der Isomerenmischung aus 5-Brom-4-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester/ 5-Brom-6-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**129**) werden in 30 mL THF gelöst und mit einer Lösung von 0,48 g (20 mmol) in 10 mL Wasser versetzt und refluxiert bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar ist. Das THF wird bei reduziertem Druck abdestilliert, die zurückbleibende wässrige Flüssigkeit wird mit Salzsäure ($c = 2$ M) angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und bei vermindertem Druck eingedampft.

Ausbeute: 1,86 g (7,3 mmol), 74 % d. Th.; farbloser Feststoff

1H -NMR: 13,97 (s, br, 1H, COOH), 11,96 (s, br, 0,5H, ArNH), 11,83 (s, br, 0,5H, ArNH), 7,90 (s, 0,5H, ArH), 7,37-7,40 (m, 1H, ArH), 7,20-7,25 (m, 1H, ArH), 7,03 (s, 0,5H, ArH), 2,58 (s, 1,5H, CH_3), 2,46 (s, 1,5H, CH_3)

(131) 5-Brom-4-methyl-1*H*-indol / 5-Brom-6-methyl-1*H*-indol



Formel und Masse: C_9H_8BrN , $M = 210,07$ g/mol

3,14 g (12,4 mmol) der Isomerenmischung aus 5-Brom-4-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäure/5-Brom-6-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (**130**) werden in 30 g Diphenylether gelöst und 1 h refluxiert. Ansatz wird abgekühlt und direkt

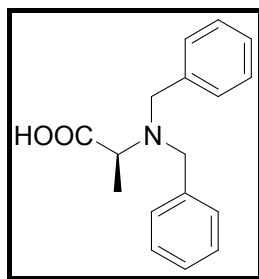
säulenchromatographisch aufgereinigt (Fließmittel zuerst PE, bis Diphenylether komplett ausgewaschen ist, dann PE : EtOAc 70 : 30).

Ausbeute: 2,52 g (12,0 mmol), 97 % d. Th.; farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,28 (s, br, 0,5H, ArNH), 8,05 (s, br, 0,5H, ArNH), 7,82 (s, 0,5H, ArH), 7,32-7,36 (m, 1H, ArH), 7,28-7,29 (m, 1H, ArH), 7,19-7,22 (m, 1H, ArH), 7,13-7,16 (m, 1H, ArH), 6,56-6,59 (m, 1H, ArH),

$^1\text{H-NMR}$ nach Sublimieren (CDCl_3): 8,05 (s, br, 1H, ArNH), 7,82 (s, 1H, ArH), 7,28-7,29 (m, 1H, ArH), 7,13-7,16 (m, 1H, ArH), 6,56-6,59 (m, 1H, ArH), 2,48 (s, 3H, CH_3)

(132) (S)-2-Dibenzylamino-propionsäure

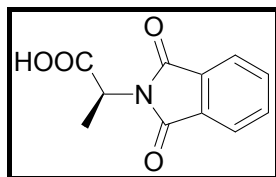


Formel und Masse: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, $M = 269,34 \text{ g/mol}$

10 mL Benzylchlorid werden langsam zu einer siedenden Lösung aus 1,8 g (20,2 mmol) L-Alanin in 20 ml EtOH, 10 mL Wasser und 6 mL Kalilauge (42 mmol KOH, $c = 7 \text{ M}$) getropft und 1 h refluxiert. Der Alkohol wird anschließend abdestilliert, der Ansatz mit Eisessig angesäuert und mit CHCl_3 extrahiert. Nach Abdestillieren des CHCl_3 wird bei $120 \text{ }^\circ\text{C}$ im Vakuum der entstandene Benzylalkohol abdestilliert. Das entstandene Öl wird 5 Minuten lang in 5 mL ($c = 20 \text{ \%}$ in Propylenglykol) KOH-Lösung hydrolysiert. Der Ansatz wird mit 30 mL Wasser verdünnt, mit Eisessig angesäuert und mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und bei vermindertem Druck eingedampft.

| | |
|--------------------|--|
| Ausbeute: | 1,56 g (5,8 mmol), 29 % d. Th. über zwei Stufen, farbloser Feststoff |
| $^1\text{H-NMR}$: | 12,35 (s, br, 1H, COOH), 7,28-7,39 (m, 8H, ArH), 7,21-7,27 (m, 2H, ArH), 3,62-3,79 (q, 4H, BnCH ₂), 3,28-3,33 (q, 1H, CH), 1,23-1,28 (d, 3H, CH ₃) |
| CI-MS: | 287,1 MNH ₄ ⁺ (1,4), 270,2 MH ⁺ (100,0) |

(133) (S)-2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroisindol-2-yl)-propionsäure

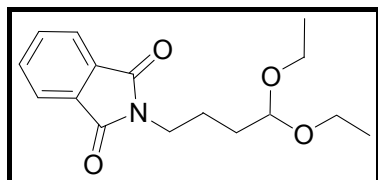


Formel und Masse: C₁₁H₉NO₄, M = 219,20 g/mol

4,45 g (50 mmol) L-Alanin werden mit 8,4 g (100 mmol) NaHCO₃ in Wasser und mit 11,51 g (52,5 mmol) Ethyl-1,3-dioxoisindolin-2-carboxylat versetzt. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei vermindertem Druck eingedampft. Das entstandene farblose Öl wird in EtOH aufgenommen und durch tropfenweise Zugabe von Wasser ausgefällt.

| | |
|--------------------|---|
| Ausbeute: | 2,25 g (10,3 mmol), 20,5 % d. Th., farbloser Feststoff |
| $^1\text{H-NMR}$: | 13,13 (s, br, 1H, COOH), 7,88-7,94 (m, 4H, ArH), 4,82-4,91 (q, 1H, CH), 1,51-1,55 (d, 3H, CH ₃) |

(134) 2-(4,4-Diethoxybutyl)-isindol-1,3-dion



Formel und Masse: C₁₆H₂₁NO₄, M = 291,35 g/mol

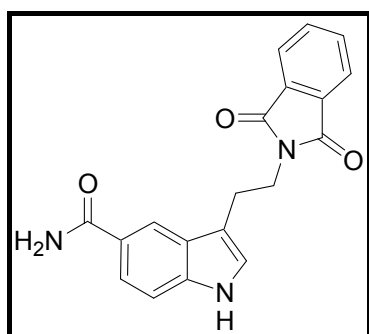
8,33 g (46,5 mmol, w = 90 %) 4-Aminobutyraldehyddiethylacetal werden mit 10,73 g (48,95 mmol) Ethyl-1,3-dioxoisindolin-2-carboxylat und 3,93 g (46,8 mmol) NaHCO₃ in 75 mL Wasser gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit

CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei reduziertem Druck eingedampft.

Ausbeute: 12,2 g (41,9 mmol), 90 % d. Th., farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃): 7,83-7,86 (m, 2H, ArH), 7,70-7,73 (m, 2H, ArH), 4,50-4,53 (t, 1H, CH, J=3,7 Hz), 3,69-3,74 (t, 2H, CH₂, J=4,7 Hz), 3,58-3,66 (m, 2H, CH₂), 3,43-3,54 (m, 2H, CH₂), 1,77-1,80 (m, 2H, CH₂), 1,62-1,76 (m, 2H, CH₂), 1,17-1,21 (t, 6H, CH₃, J=4,7 Hz),

(135) 3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroisindol-2-yl)-ethyl]-1H-indol-5-carbonsäureamid



Formel und Masse: C₁₉H₁₅N₃O₃, M = 333,35 g/mol

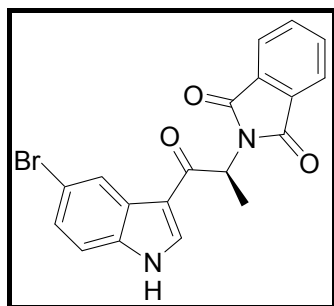
Eine Mischung aus 2,81g (15 mmol) 4-Hydrazinobenzamid (•HCl) (**1**) und 4,37 g (15 mmol) 2-(4,4-Diethoxybutyl)-isindol-1,3-dion (**134**) werden in 100 mL EtOH für 1 h auf 60 °C erhitzt. Anschließend erfolgt Zugabe von 1 mL Salzsäure (w = 36 %) und Reflux für 2 h. Der Ansatz wird auf Raumtemperatur abgekühlt und bei reduziertem Druck eingedampft. Der entstandene ölige Rückstand wird in wenig EtOH aufgenommen. Im Eisbad bilden sich einige Kristalle der gewünschten Verbindung.

Ausbeute: 105 mg (0,31 mmol), 2 % d. Th., farbloser Feststoff

¹H-NMR: 11,04 (s, br, 1H, ArNH), 8,19 (s, 1H, ArH), 7,80-7,87 (m, 5H, ArH + Amid-NH), 7,61-7,64 (d, 1H, ArH), 7,31-7,33 (d, 1H, ArH), 7,21-7,22 (d, 1H, ArH), 7,08 (s, br, 1H, Amid-NH), 3,87-3,92 (t, 2H, CH₂, J= 4,9 Hz), 3,05-3,09 (t, 2H, CH₂, J= 4,9 Hz),

| | |
|-------------------------|---|
| MS: | 333,0 M ⁺ (41,1), 186,0 (62,8), 173,0 (100,0) |
| IR (cm ⁻¹): | 3357 (Amid-NH), 3329 (Indol-NH), 1769 (Amid-CO), 1714 (Imid-CO), 1643, 1411 |

(136) 2-[2-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-2-oxoethyl]-isoindol-1,3-dion



Formal und Masse: C₁₉H₁₃BrN₂O₂, M = 397,23 g/mol

1,10 g (5 mmol) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-propionsäure (**135**) werden in 10 mL CH₂Cl₂ gelöst und mit 5 Tropfen DMF versetzt. Bei 0 °C werden 0,95 g (7,5 mmol) Oxalylchlorid zugetropft. Nach 1 h wird das Lösemittel bei vermindertem Druck abdestilliert und durch 20 mL Benzol ersetzt. Die entstandene Lösung wird bei 0 °C zu einer Lösung aus 0,98 g (5 mmol) 5-Bromindol in Benzol und 3,33 mL (10 mmol, c = 3 M in THF) EtMgBr gegeben. Anschließend wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird durch Zugabe von 60 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung neutralisiert und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird aus EtOH umkristallisiert.

| | |
|-------------------------|--|
| Ausbeute: | 248 mg, (0,62 mmol), 12 % d. Th., farbloser Feststoff |
| ¹ H-NMR: | 12,18 (s, br, 1H, ArNH), 8,32-8,35 (m, 1H, ArH), 8,28 (s, 1H, ArH), 7,83-7,92 (m, 4H, ArH), 7,42-7,48 (d, 1H, ArH), 7,33-7,39 (m, 1H, ArH), 5,59-5,68 (q, 1H, CH), 1,72-1,78 (d, 3H, CH ₃) |
| IR (cm ⁻¹): | 3433 (NH), 1707 (Imid-CO), 1665 (Ar-CO) |
| Schmelzpunkt: | 155,6 °C |

7.3 Pharmakologisch-experimenteller Teil

7.3.1 Kontrolleexperimente zum 5-HT₇-Rezeptoragonismus an der isolierten Pulmonalarterie

Tabelle 20: Ergebnisse der Kontrolleexperimente zum 5-HT₇-Rezeptoragonismus

| Substanz | pA ₂ (SB269970) | c(SB269970) [nM] | N |
|----------|----------------------------|------------------|---|
| 71 | 8,14 ± 0,13 ^{a)} | 3 – 16 | 4 |
| 72 | 8,30 ± 0,02 ^{b)} | 10 | 2 |
| 73 | 8,53 ± 0,24 ^{b)} | 100 | 2 |
| 86 | 8,58 ± 0,15 ^{a)} | 3 – 30 | 4 |
| 87 | 8,46 ± 0,50 ^{b)} | 3 | 2 |
| 88 | 8,44 ± 0,21 ^{b)} | 3 | 2 |
| 91 | 8,50 ± 0,07 ^{a)} | 30 | 4 |
| 94 | 8,84 ± 0,03 ^{b)} | 3 | 2 |
| 96 | 8,20 ± 0,15 ^{b)} | 10 | 2 |
| 109 | 8,51 ± 0,42 ^{b)} | 3 | 2 |
| 110 | 8,67 ± 0,22 ^{a)} | 3 | 3 |
| 111 | 8,49 ± 0,15 ^{b)} | 3 | 2 |
| 112 | 8,24 ± 0,18 ^{b)} | 3 | 2 |
| 113 | 8,36 ± 0,21 ^{b)} | 3 | 2 |
| 115 | 8,52 ± 0,33 ^{b)} | 3 | 2 |

^{a)} Mittelwert ± SEM; ^{b)} Spannweite Maximal-/Minimalwert

7.3.2 Kontrollexperimente zum 5-HT_{2A}-Agonismus an der isolierten Rattenschwanzarterie

Tabelle 21: Ergebnisse der Kontrollexperimente zum 5-HT_{2A}-Rezeptoragonismus

| Substanz | pA ₂ (Ketanserin) ^{a)} | c(Ketanserin) [nM] | N |
|----------|--|--------------------|---|
| 23 | 8,89 ± 0,23 | 2 | 2 |
| 71 | 9,37 ± 0,06 | 2 | 2 |
| 72 | 9,48 ± 0,10 | 2 | 2 |
| 73 | 8,92 ± 0,13 | 2 | 2 |
| 74 | 9,11 ± 0,20 | 2 | 2 |
| 75 | 9,43 ± 0,24 | 2 | 2 |
| 77 | 8,74 ± 0,18 | 2 | 2 |
| 86 | 9,51 ± 0,06 | 2 | 2 |
| 87 | 9,80 ± 0,04 | 2 | 2 |
| 88 | 9,20 ± 0,21 | 2 | 2 |
| 93 | 9,31 ± 0,14 | 2 | 2 |
| 94 | 8,92 ± 0,18 | 2 | 2 |
| 109 | 9,89 ± 0,08 | 2 | 2 |
| 111 | 8,61 ± 0,02 | 2 | 2 |
| 112 | 9,52 ± 0,02 | 2 | 2 |
| 113 | 8,74 ± 0,26 | 2 | 2 |
| 115 | 9,12 ± 0,17 | 2 | 2 |

^{a)} Spannweite Maximal-/Minimalwert

8 Literaturverzeichnis

1. Fischer E: **Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme.** *Ber. Dt. Chem. Ges.* 1894, **27**:2985-2993.
2. Barnes NM, Sharp T: **A review of central 5-HT receptors and their function.** *Neuropharmacology* 1999, **38**:1083-1152.
3. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PP: **International Union of Pharmacology. Classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin).** *Pharmacol Rev* 1994, **46**:157-203.
4. Göthert M, Starke K: **Pharmakologie des Serotonins.** In *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, edn 8. Edited by Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K: Urban & Fischer; 2001:219-229.
5. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Schäfer-Korting M: **Serotonin.** In *Arzneimittelwirkungen*, edn 8. Edited by E M, G G, H K, M S-K: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2001:462-466.
6. Sanders-Bush E, Mayer SE: **5-Hydroxytryptamine (Serotonin): Receptor Agonists and Antagonists.** In *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, edn 11. Edited by Brunton LL: McGraw Hill Medical Publishing Division 2006:297-315.
7. Pootanakit K, Brunken WJ: **5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptor expression in the mammalian retina.** *Brain Res* 2000, **875**:152-156.
8. Plassat JL, Amlaiky N, Hen R: **Molecular cloning of a mammalian serotonin receptor that activates adenylate cyclase.** *Mol Pharmacol* 1993, **44**:229-236.
9. Eglen RM, Alvarez R, Carter D, Leung E, Jakeman L, To Z, Tsou AP: **Cloned and native guinea pig 5-HT₇ receptors. Characterization using an integrated approach.** *Ann N Y Acad Sci* 1997, **812**:216-217.
10. Tsou AP, Kosaka A, Bach C, Zuppan P, Yee C, Tom L, Alvarez R, Ramsey S, Bonhaus DW, Stefanich E, Jakeman L, Eglen RM, Chan HW: **Cloning and expression of a 5-hydroxytryptamine₇ receptor positively coupled to adenylyl cyclase.** *J Neurochem* 1994, **63**:456-464.
11. Bard JA, Zgombick J, Adham N, Vaysse P, Branchek TA, Weinshank RL: **Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT₇) positively linked to adenylate cyclase.** *J Biol Chem* 1993, **268**:23422-23426.

12. Heidmann DE, Metcalf MA, Kohen R, Hamblin MW: **Four 5-hydroxytryptamine₇ (5-HT₇) receptor isoforms in human and rat produced by alternative splicing: species differences due to altered intron-exon organization.** *J Neurochem* 1997, **68**:1372-1381.
13. Jasper JR, Kosaka A, To ZP, Chang DJ, Eglén RM: **Cloning, expression and pharmacology of a truncated splice variant of the human 5-HT₇ receptor (h5-HT₇(b)).** *Br J Pharmacol* 1997, **122**:126-132.
14. Krobert KA, Bach T, Syversveen T, Kvingedal AM, Levy FO: **The cloned human 5-HT₇ receptor splice variants: a comparative characterization of their pharmacology, function and distribution.** *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2001, **363**:620-632.
15. Stam NJ, Roesink C, Dijcks F, Garritsen A, van Herpen A, Olijve W: **Human serotonin 5-HT₇ receptor: cloning and pharmacological characterisation of two receptor variants.** *FEBS Lett* 1997, **413**:489-494.
16. Contesse V, Lenglet S, Grumolato L, Anouar Y, Lihmann I, Lefebvre H, Delarue C, Vaudry H: **Pharmacological and molecular characterization of 5-hydroxytryptamine₇ receptors in the rat adrenal gland.** *Mol Pharmacol* 1999, **56**:552-561.
17. Heidmann DE, Szot P, Kohen R, Hamblin MW: **Function and distribution of three rat 5-hydroxytryptamine₇ (5-HT₇) receptor isoforms produced by alternative splicing.** *Neuropharmacology* 1998, **37**:1621-1632.
18. Lovenberg TW, Baron BM, de Lecea L, Miller JD, Prosser RA, Rea MA, Foye PE, Racke M, Slone AL, Siegel BW, Danielson PE, Sutcliffe JG, Erlander MG: **A novel adenylyl cyclase-activating serotonin receptor (5-HT₇) implicated in the regulation of mammalian circadian rhythms.** *Neuron* 1993, **11**:449-458.
19. Meyerhof W, Obermüller F, Fehr S, Richter D: **A novel rat serotonin receptor: primary structure, pharmacology, and expression pattern in distinct brain regions.** *DNA Cell Biol* 1993, **12**:401-409.
20. Ruat M, Traiffort E, Leurs R, Tardivel-Lacombe J, Diaz J, Arrang J-M, Schwartz J-C: **Molecular cloning, characterization, and localization of a high-affinity serotonin receptor (5-HT₇) activating cAMP formation.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993, **90**:8547-8551.
21. Shen Y, Monsma FJ, Jr., Metcalf MA, Jose PA, Hamblin MW, Sibley DR: **Molecular cloning and expression of a 5-hydroxytryptamine₇ serotonin receptor subtype.** *J Biol Chem* 1993, **268**:18200-18204.
22. Saudou F, Hen R: **5-Hydroxytryptamine receptor subtypes in vertebrates and invertebrates.** *Neurochem Int* 1994, **25**:503-532.

23. Lee DW, Pietrantonio PV: **In vitro expression and pharmacology of the 5-HT7-like receptor present in the mosquito *Aedes aegypti* tracheolar cells and hindgut-associated nerves.** *Insect Mol Biol* 2003, **12**:561-569.
24. Pietrantonio PV, Jagge C, McDowell C: **Cloning and expression analysis of a 5HT7-like serotonin receptor cDNA from mosquito *Aedes aegypti* female excretory and respiratory systems.** *Insect Mol Biol* 2001, **10**:357-369.
25. Hobson RJ, Hapiak VM, Xiao H, Buehrer KL, Komuniecki PR, Komuniecki RW: **SER-7, a *Caenorhabditis elegans* 5-HT7-like receptor, is essential for the 5-HT stimulation of pharyngeal pumping and egg laying.** *Genetics* 2006, **172**:159-169.
26. Nelson CS, Cone RD, Robbins LS, Allen CN, Adelman JP: **Cloning and expression of a 5HT7 receptor from *Xenopus laevis*.** *Receptors Channels* 1995, **3**:61-70.
27. Bonaventure P, Nepomuceno D, Kwok A, Chai W, Langlois X, Hen R, Stark K, Carruthers N, Lovenberg TW: **Reconsideration of 5-Hydroxytryptamine (5-HT)7 Receptor Distribution Using [³H]5-Carboxamidotryptamine and [³H]8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetraline: Analysis in Brain of 5-HT1A Knockout and 5-HT1A/1B Double-Knockout Mice.** *J Pharmacol Exp Ther* 2002, **302**:240-248.
28. Gustafson EL, Durkin MM, Bard JA, Zgombick J, Branchek TA: **A receptor autoradiographic and in situ hybridization analysis of the distribution of the 5-ht7 receptor in rat brain.** *Br J Pharmacol* 1996, **117**:657-666.
29. Bhalla P, Saxena PR, Sharma HS: **Molecular cloning and tissue distribution of mRNA encoding porcine 5-HT7 receptor and its comparison with the structure of other species.** *Mol Cell Biochem* 2002, **238**:81-88.
30. Kinsey AM, Wainwright A, Heavens R, Sirinathsinghji DJS, Oliver KR: **Distribution of 5-ht5A, 5-ht5B, 5-ht6 and 5-HT7 receptor mRNAs in the rat brain.** *Mol Brain Res* 2001, **88**:194-198.
31. Neumaier JF, Sexton TJ, Yracheta J, Diaz AM, Brownfield M: **Localization of 5-HT7 receptors in rat brain by immunocytochemistry, in situ hybridization, and agonist stimulated cFos expression.** *J Chem Neuroanatomy* 2001, **21**:63-73.
32. To ZP, Bonhaus DW, Eglen RM, Jakeman LB: **Characterization and distribution of putative 5-ht7 receptors in guinea-pig brain.** *Br J Pharmacol* 1995, **115**:107-116.
33. Terron JA, Bouchelet I, Hamel E: **5-HT7 receptor mRNA expression in human trigeminal ganglia.** *Neurosci Lett* 2001, **302**:9-12.
34. Hagan JJ, Price GW, Jeffrey P, Deeks NJ, Stean T, Piper D, Smith MI, Upton N, Medhurst AD, Middlemiss DN, Riley GJ, Lovell PJ, Bromidge SM, Thomas DR:

- Characterization of SB-269970-A, a selective 5-HT(7) receptor antagonist.** *Br J Pharmacol* 2000, **130**:539-548.
35. Nilsson T, Longmore J, Shaw D, Pantev E, Bard JA, Branchek T, Edvinsson L: **Characterisation of 5-HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques.** *Eur J Pharmacol* 1999, **372**:49-56.
36. Schoeffter P, Ullmer C, Bobirnac I, Gabbiani G, Lübbert H: **Functional, endogenously expressed 5-hydroxytryptamine 5-HT7 receptors in human vascular smooth muscle cells.** *Br J Pharmacol* 1996, **117**:993-994.
37. Ullmer C, Schmuck K, Kalkman HO, Lübbert H: **Expression of serotonin receptor mRNAs in blood vessels.** *FEBS Lett* 1995, **370**:215-221.
38. Hemedah M, Coupar IM, Mitchelson FJ: **[³H]-Mesulergine labels 5-HT7 sites in rat brain and guinea-pig ileum but not rat jejunum.** *Br J Pharmacol* 1999, **126**:179-188.
39. Hemedah M, Coupar IM, Mitchelson FJ: **Characterisation of a 5-HT7 binding site in mouse ileum.** *Eur J Pharmacol* 2000, **387**:265-272.
40. Leon-Ponte M, Ahern GP, O'Connell PJ: **Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT7 receptor.** *Blood* 2007, **109**:3139-3146.
41. Krobert KA, Levy FO: **The human 5-HT7 serotonin receptor splice variants: constitutive activity and inverse agonist effects.** *Br J Pharmacol* 2002, **135**:1563-1571.
42. Brüß M, Kiel S, Bönisch H, Kostanian A, Göthert M: **Decreased agonist, but not antagonist, binding to the naturally occurring Thr92Lys variant of the h5-HT7(a) receptor.** *Neurochem Int* 2005, **47**:196-203.
43. Baker LP, Nielsen MD, Impey S, Metcalf MA, Poser SW, Chan G, Obrietan K, Hamblin MW, Storm DR: **Stimulation of type 1 and type 8 Ca²⁺/calmodulin-sensitive adenylyl cyclases by the G_s-coupled 5-hydroxytryptamine subtype 5-HT7A receptor.** *J Biol Chem* 1998, **273**:17469-17476.
44. Lenglet S, Louiset E, Delarue C, Vaudry H, Contesse V: **Involvement of T-type calcium channels in the mechanism of action of 5-HT in rat glomerulosa cells: a novel signaling pathway for the 5-HT7 receptor.** *Endocr Res* 2002, **28**:651-655.
45. Kvachnina E, Liu G, Dityatev A, Renner U, Dumuis A, Richter DW, Dityateva G, Schachner M, Voyno-Yasenetskaya TA, Ponimaskin EG: **5-HT7 receptor is coupled to G alpha subunits of heterotrimeric G12-protein to regulate gene transcription and neuronal morphology.** *J Neurosci* 2005, **25**:7821-7830.

46. Norum JH, Hart K, Levy FO: **Ras-dependent ERK Activation by the Human Gs-coupled Serotonin Receptors 5-HT4(b) and 5-HT7(a)**. 2003, **278**:3098-3104.
47. Hedlund PB, Sutcliffe JG: **Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT7 receptor research**. *Trends Pharmacol Sci* 2004, **25**:481-486.
48. Hedlund PB, Carson MJ, Sutcliffe JG, Thomas EA: **Allosteric regulation by oleamide of the binding properties of 5-hydroxytryptamine7 receptors**. *Biochem Pharmacol* 1999, **58**:1807-1813.
49. Hedlund PB, Danielson PE, Thomas EA, Slanina K, Carson MJ, Sutcliffe JG: **No hypothermic response to serotonin in 5-HT7 receptor knockout mice**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, **100**:1375-1380.
50. Thomas EA, Carson MJ, Neal MJ, Sutcliffe JG: **Unique allosteric regulation of 5-hydroxytryptamine receptor-mediated signal transduction by oleamide**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997, **94**:14115-14119.
51. Thomas EA, Carson MJ, Sutcliffe JG: **Oleamide-induced modulation of 5-hydroxytryptamine receptor-mediated signaling**. *Ann N Y Acad Sci* 1998, **861**:183-189.
52. Thomas EA, Cravatt BF, Sutcliffe JG: **The Endogenous Lipid Oleamide Activates Serotonin 5-HT7-Neurons in Mouse Thalamus and Hypothalamus**. *J Neurochem* 1999, **72**:2370-2378.
53. Sjögren B, Hamblin MW, Svenningsson P: **Cholesterol depletion reduces serotonin binding and signaling via human 5-HT(7(a)) receptors**. *Eur J Pharmacol* 2006, **552**:1-10.
54. Sjögren B, Svenningsson P: **Depletion of the lipid raft constituents, sphingomyelin and ganglioside, decreases serotonin binding at human 5-HT7(a) receptors in HeLa cells**. *Acta Physiol (Oxford)* 2007, **190**:47-53.
55. Sjögren B, Svenningsson P: **Caveolin-1 affects serotonin binding and cell surface levels of human 5-HT7(a) receptors**. *FEBS Lett* 2007, **581**:5115-5121.
56. Dogrul A, Seyrek M: **Systemic morphine produces antinociception mediated by spinal 5-HT7, but not 5-HT1A and 5-HT2 receptors in the spinal cord**. *Br J Pharmacol* 2006, **149**:498-505.
57. Harte SE, Kender RG, Borszcz GS: **Activation of 5-HT1A and 5-HT7 receptors in the parafascicular nucleus suppresses the affective reaction of rats to noxious stimulation**. *Pain* 2005, **113**:405-415.
58. Rocha-González HI, Meneses A, Carlton SM, Granados-Soto V: **Pronociceptive role of peripheral and spinal 5-HT7 receptors in the formalin test**. *Pain* 2005, **117**:182-192.

59. Terron JA: **The 5-HT₇ receptor: A target for novel therapeutic avenues.** *IDrugs* 1998, **1**:302-310.
60. Pouzet B: **SB-258741: a 5-HT₇ receptor antagonist of potential clinical interest.** *CNS Drug Rev* 2002, **8**:90-100.
61. Villalon CM, Centurion D, Valdivia LF, de Vries P, Saxena PR: **Migraine: pathophysiology, pharmacology, treatment and future trends.** *Curr Vasc Pharmacol* 2003, **1**:71-84.
62. Lambert GA, Donaldson C, Hoskin KL, Boers PM, Zagami AS: **Dilatation induced by 5-HT in the middle meningeal artery of the anaesthetised cat.** *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004, **369**:591-601.
63. Villalon CM, Centurion D, Valdivia LF, De Vries P, Saxena PR: **An introduction to migraine: from ancient treatment to functional pharmacology and antimigraine therapy.** *Proc West Pharmacol Soc* 2002, **45**:199-210.
64. Terron JA, Falcon-Neri A: **Pharmacological evidence for the 5-HT₇ receptor mediating smooth muscle relaxation in canine cerebral arteries.** *Br J Pharmacol* 1999, **127**:609-616.
65. Terron JA: **Involvement of the 5-HT₇ receptor in craniovascular vasodilatation: potential impact in migraine.** *Proc West Pharmacol Soc* 1998, **41**:247-251.
66. Terron JA: **Is the 5-HT(7) receptor involved in the pathogenesis and prophylactic treatment of migraine?** *Eur J Pharmacol* 2002, **439**:1-11.
67. Ying S-W, Rusak B: **5-HT₇ receptors mediate serotonergic effects on light-sensitive suprachiasmatic nucleus neurons.** *Brain Research* 1997, **755**:246-254.
68. Roth BL, Craigo SC, Choudhary MS, Uluer A, Monsma FJ, Jr., Shen Y, Meltzer HY, Sibley DR: **Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors.** *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **268**:1403-1410.
69. Cushing DJ, Zgombick JM, Nelson DL, Cohen ML: **LY215840, a high-affinity 5-HT₇ receptor ligand, blocks serotonin-induced relaxation in canine coronary artery.** *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **277**:1560-1566.
70. De Vries P, De Visser PA, Heiligers JP, Villalon CM, Saxena PR: **Changes in systemic and regional haemodynamics during 5-HT₇ receptor-mediated depressor responses in rats.** *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999, **359**:331-338.
71. De Vries P, Villalon CM, Heiligers JP, Saxena PR: **Nature of 5-HT₁-like receptors mediating depressor responses in vagosympathectomized rats; close resemblance to the cloned 5-HT₇ receptor.** *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1997, **356**:90-99.

72. Terron JA: **Role of 5-HT₇ receptors in the long-lasting hypotensive response induced by 5-hydroxytryptamine in the rat.** *Br J Pharmacol* 1997, **121**:563-571.
73. Jorgensen HS: **Studies on the neuroendocrine role of serotonin.** *Dan Med Bull* 2007, **54**:266-288.
74. Papageorgiou A, Deneff C: **Stimulation of growth hormone release by 5-hydroxytryptamine (5-HT) in cultured rat anterior pituitary cell aggregates: evidence for mediation by 5-HT_{2B}, 5-HT₇, 5-HT_{1B}, and ketanserin-sensitive receptors.** *Endocrinology* 2007, **148**:4509-4522.
75. Laplante P, Diorio J, Meaney MJ: **Serotonin regulates hippocampal glucocorticoid receptor expression via a 5-HT₇ receptor.** *Brain Res Dev Brain Res* 2002, **139**:199-203.
76. Yau JL, Olsson T, Noble J, Seckl JR: **Serotonin receptor subtype gene expression in the hippocampus of aged rats following chronic amitriptyline treatment.** *Brain Res Mol Brain Res* 1999, **70**:282-287.
77. Clemett DA, Cockett MI, Marsden CA, Fone KC: **Antisense oligonucleotide-induced reduction in 5-hydroxytryptamine₇ receptors in the rat hypothalamus without alteration in exploratory behaviour or neuroendocrine function.** *J Neurochem* 1998, **71**:1271-1279.
78. Le Corre S, Sharp T, Young AH, Harrison PJ: **Increase of 5-HT₇ (serotonin-7) and 5-HT_{1A} (serotonin-1A) receptor mRNA expression in rat hippocampus after adrenalectomy.** *Psychopharmacology (Berlin)* 1997, **130**:368-374.
79. Hery M, Francois-Bellan AM, Hery F, Deprez P, Becquet D: **Serotonin directly stimulates luteinizing hormone-releasing hormone release from GT1 cells via 5-HT₇ receptors.** *Endocrine* 1997, **7**:261-265.
80. Lenglet S, Delarue C, Lefebvre H, Vaudry H, Contesse V: **Rat glomerulosa cells express functional 5-HT₇ receptors.** *Endocr Res* 2000, **26**:597-602.
81. Lenglet S, Louiset E, Delarue C, Vaudry H, Contesse V: **Activation of 5-HT₇ receptor in rat glomerulosa cells is associated with an increase in adenylyl cyclase activity and calcium influx through T-type calcium channels.** *Endocrinology* 2002, **143**:1748-1760.
82. Contesse V, Lefebvre H, Lenglet S, Kuhn JM, Delarue C, Vaudry H: **Role of 5-HT in the regulation of the brain-pituitary-adrenal axis: effects of 5-HT on adrenocortical cells.** *Can J Physiol Pharmacol* 2000, **78**:967-983.
83. Vanhoenacker P, Haegeman G, Leysen JE: **5-HT₇ receptors: current knowledge and future prospects.** *Trends Pharmacol Sci* 2000, **21**:70-77.

84. Tonini M, Vicini R, Cervio E, De Ponti F, De Giorgio R, Barbara G, Stanghellini V, Dellabianca A, Sternini C: **5-HT₇ receptors modulate peristalsis and accommodation in the guinea pig ileum.** *Gastroenterology* 2005, **129**:1557-1566.
85. De Ponti F, Tonini M: **Irritable bowel syndrome: new agents targeting serotonin receptor subtypes.** *Drugs* 2001, **61**:317-332.
86. Prins NH, Briejer MR, Van Bergen PJ, Akkermans LM, Schuurkes JA: **Evidence for 5-HT₇ receptors mediating relaxation of human colonic circular smooth muscle.** *Br J Pharmacol* 1999, **128**:849-852.
87. Lopez-Rodriguez ML, Porras E, Morcillo MJ, Benhamu B, Soto LJ, Lavandera JL, Ramos JA, Olivella M, Campillo M, Pardo L: **Optimization of the Pharmacophore Model for 5-HT₇R Antagonism. Design and Synthesis of New Naphtholactam and Naphthosultam Derivatives.** *J Med Chem* 2003, **46**:5638-5650.
88. Adham N, Zgombick JM, Bard J, Branchek TA: **Functional Characterization of the Recombinant Human 5-Hydroxytryptamine₇(a) Receptor Isoform Coupled to Adenylate Cyclase Stimulation.** *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **287**:508-514.]
89. Salomon Y, Londos C, Rodbell M: **A highly sensitive adenylate cyclase assay.** *Anal Biochem* 1974, **58**:541-548.
90. Frandsen EK, Krishna G: **A simple ultrasensitive method for the assay of cyclic AMP and cyclic GMP in tissues.** *Life Sci* 1976, **18**:529-541.
91. Thomson CG, Beer MS, Curtis NR, Diggle HJ, Handford E, Kulagowski JJ: **Thiazoles and thiopyridines: novel series of high affinity h5HT₇ ligands.** *Bioorg Med Chem Lett* 2004, **14**:677-680.
92. Terron JA: **The relaxant 5-HT receptor in the dog coronary artery smooth muscle: pharmacological resemblance to the cloned 5-ht₇ receptor subtype.** *Br J Pharmacol* 1996, **118**:1421-1428.
93. Carter D, Champney M, Hwang B, Eglen RM: **Characterization of a postjunctional 5-HT receptor mediating relaxation of guinea-pig isolated ileum.** *Eur J Pharmacol* 1995, **280**:243-250.
94. Jähnichen S, Glusa E, Pertz HH: **Evidence for 5-HT_{2B} and 5-HT₇ receptor-mediated relaxation in pulmonary arteries of weaned pigs.** *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2005, **371**:89-98.
95. Feuilloley M, Netchitailo P, Lihmann I, Delarue C, Vaudry H: **Development of a simplified perfusion system of rat zona glomerulosa. Effect of cytochalasin B on spontaneous and ACTH-stimulated corticosteroidogenesis.** *J Steroid Biochem* 1986, **24**:331-334.

96. Leboulenger F, Delarue C, Belanger A, Perroteau I, Netchitailo P, Leroux P, Jegou S, Tonon MC, Vaudry H: **Direct radioimmunoassay for plasma corticosterone and aldosterone in frog. I. Validation of the methods and evidence for daily rhythms in a natural environment.** *Gen Comp Endocrinol* 1982, **46**:521-532.
97. Psychoactive Drug Screening Program (PDSP) on World Wide Web URL: <http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php>
98. Forbes IT, Cooper DG, Dodds EK, Douglas SE, Gribble AD, Ife RJ, Lightfoot AP, Meeson M, Campbell LP, Coleman T, Riley GJ, Thomas DR: **Identification of a novel series of selective 5-HT₇ receptor antagonists.** *Bioorg Med Chem Lett* 2003, **13**:1055-1058.
99. Forbes IT, Dabbs S, Duckworth DM, Jennings AJ, King FD, Lovell PJ, Brown AM, Collin L, Hagan JJ, Middlemiss DN, Riley GJ, Thomas DR, Upton N: **(R)-3,N-dimethyl-N-[1-methyl-3-(4-methyl-piperidin-1-yl)propyl]benzenesulfonamide: the first selective 5-HT₇ receptor antagonist.** *J Med Chem* 1998, **41**:655-657.
100. Forbes IT, Douglas S, Gribble AD, Ife RJ, Lightfoot AP, Garner AE, Riley GJ, Jeffrey P, Stevens AJ, Stean TO, Thomas DR: **SB-656104-A: a novel 5-HT(7) receptor antagonist with improved in vivo properties.** *Bioorg Med Chem Lett* 2002, **12**:3341-3344.
101. Lovell PJ, Bromidge SM, Dabbs S, Duckworth DM, Forbes IT, Jennings AJ, King FD, Middlemiss DN, Rahman SK, Saunders DV, Collin LL, Hagan JJ, Riley GJ, Thomas DR: **A novel, potent, and selective 5-HT(7) antagonist: (R)-3-(2-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethyl)pyrrolidine-1-sulfonyl)phenol (SB-269970).** *J Med Chem* 2000, **43**:342-345.
102. Kikuchi C, Ando T, Watanabe T, Nagaso H, Okuno M, Hiranuma T, Koyama M: **2a-[4-(Tetrahydropyridindol-2-yl)butyl]tetrahydrobenzindole Derivatives: New Selective Antagonists of the 5-Hydroxytryptamine₇ Receptor.** *J Med Chem* 2002, **45**:2197-2206.
103. Kikuchi C, Nagaso H, Hiranuma T, Koyama M: **Tetrahydrobenzindoles: selective antagonists of the 5-HT₇ receptor.** *J Med Chem* 1999, **42**:533-535.
104. Volk B, Barkoczy J, Hegedus E, Udvari S, Gacsalyi I, Mezei T, Pallagi K, Kompagne H, Levay G, Egyed A, Harsing LG, Jr., Spedding M, Simig G: **(Phenylpiperazinyl-butyl)oxindoles as selective 5-HT₇ receptor antagonists.** *J Med Chem* 2008, **51**:2522-2532.
105. López-Rodríguez ML, Porrás E, Benhamú B, Ramos JA, Morcillo MJ, Lavandera JL: **First pharmacophoric hypothesis for 5-HT₇ antagonism.** *Bioorg Med Chem Lett* 2000, **10**:1097-1100.

106. Linnanen T, Brisander M, Mohell N, Johansson AM: **Serotonergic and dopaminergic activities of rigidified (R)-aporphine derivatives**. *Bioorg Med Chem Lett* 2001, **11**:367-370.
107. Linnanen T, Brisander M, Unelius L, Rosqvist S, Nordvall G, Hacksell U, Johansson AM: **Atropisomeric Derivatives of 2',6'-Disubstituted (R)-11-Phenylaporphine: Selective Serotonin 5-HT₇ Receptor Antagonists**. *J Med Chem* 2001, **44**:1337-1340.
108. Linnanen T, Brisander M, Unelius L, Sundholm G, Hacksell U, Johansson AM: **Derivatives of (R)-1,11-Methyleneaporphine: Synthesis, Structure, and Interactions with G-Protein Coupled Receptors**. *J Med Chem* 2000, **43**:1339-1349.
109. Isaac MB, Xin T, O'Brien A, St-Martin D, Naismith A, MacLean N, Wilson J, Demchyshyn L, Tehim A, Slassi A: **1-(Bicyclopiperazinyl)ethylindoles and 1-(homopiperazinyl)ethyl-indoles as highly selective and potent 5-HT₇ receptor ligands**. *Bioorg Med Chem Lett* 2002, **12**:2451-2454.
110. Leopoldo M, Berardi F, Colabufo NA, Contino M, Lacivita E, Niso M, Perrone R, Tortorella V: **Structure-Affinity Relationship Study on N-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-yl)-4-Aryl-1-Piperazinealkylamides, a New Class of 5-Hydroxytryptamine₇ Receptor Agents**. *J Med Chem* 2004, **47**:6616-6624.
111. Leopoldo M, Berardi F, Colabufo NA, Contino M, Lacivita E, Perrone R, Tortorella V: **Studies on 1-arylpiperazine derivatives with affinity for rat 5-HT₇ and 5-HT_{1A} receptors**. *J Pharm Pharmacol* 2004, **56**:247-255.
112. Leopoldo M, Lacivita E, Colabufo NA, Niso M, Berardi F, Perrone R: **Bivalent ligand approach on 4-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-1-(2-methoxyphenyl)piperazine: Synthesis and binding affinities for 5-HT₇ and 5-HT_{1A} receptors**. *Bioorg Med Chem* 2007, **15**:5316-5321.
113. Leopoldo M, Lacivita E, Contino M, Colabufo NA, Berardi F, Perrone R: **Structure-Activity Relationship Study on N-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-yl)-4-aryl-1-piperazinehexanamides, a Class of 5-HT₇ Receptor Agents. 2**. *J Med Chem* 2007, **50**:4214-4221.
114. Leopoldo M, Lacivita E, De Giorgio P, Fracasso C, Guzzetti S, Caccia S, Contino M, Colabufo NA, Berardi F, Perrone R: **Structural Modifications of N-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-yl)-4-Aryl-1-piperazinehexanamides: Influence on Lipophilicity and 5-HT₇ Receptor Activity. Part III**. *J Med Chem* 2008, **51**:5813-5822.
115. Yufeng H, Atsuo K: **Amidino-Urea Serotonin Receptor Ligands and Compositions, their Pharmaceutical Uses, and Methods for their Synthesis**. WO Patent 2001, WO0236554.

116. Holmberg P, Sohn D, Leideborg R, Caldirola P, Zlatoidsky P, Hanson S, Mohell N, Rosqvist S, Nordvall G, Johansson AM, Johansson R: **Novel 2-aminotetralin and 3-aminochroman derivatives as selective serotonin 5-HT₇ receptor agonists and antagonists.** *J Med Chem* 2004, **47**:3927-3930.
117. Händlerinformation: www.tocris.com
118. Paillet-Loilier M, Fabis F, Lepailleur A, Bureau R, Butt-Gueulle S, Dauphin F, Delarue C, Vaudry H, Rault S: **Phenylpyrroles, a new chemolibrary virtual screening class of 5-HT₇ receptor ligands.** *Bioorg Med Chem Lett* 2005, **15**:3753-3757.
119. Paillet-Loilier M, Fabis F, Lepailleur A, Bureau R, Butt-Gueulle S, Dauphin F, Lesnard A, Delarue C, Vaudry H, Rault S: **Novel aminoethylbiphenyls as 5-HT₇ receptor ligands.** *Bioorg Med Chem Lett* 2007, **17**:3018-3022.
120. Mattson RJ, Denhart DJ, Catt JD, Dee MF, Deskus JA, Ditta JL, Epperson J, Dalton King H, Gao A, Poss MA, Purandare A, Tortolani D, Zhao Y, Yang H, Yeola S, Palmer J, Torrente J, Stark A, Johnson G: **Aminotriazine 5-HT₇ antagonists.** *Bioorg Med Chem Lett* 2004, **14**:4245-4248.
121. Raubo P, Beer MS, Hunt PA, Huscroft IT, London C, Stanton JA, Kulagowski JJ: **Aminoalkyl phenyl sulfones-a novel series of 5-HT₇ receptor ligands.** *Bioorg Med Chem Lett* 2006, **16**:1255-1258.
122. Na YH, Hong SH, Lee JH, Park W-K, Baek D-J, Koh HY, Cho YS, Choo H, Pae AN: **Novel quinazolinone derivatives as 5-HT₇ receptor ligands.** *Bioorg Med Chem* 2008, **16**:2570-2578.
123. Peters J-U, Lübbers T, Alanine A, Kolczewski S, Blasco F, Steward L: **Cyclic guanidines as dual 5-HT_{5A}/5-HT₇ receptor ligands: Optimising brain penetration.** *Bioorg Med Chem Lett* 2008, **18**:262-266.
124. Peters J-U, Lübbers T, Alanine A, Kolczewski S, Blasco F, Steward L: **Cyclic guanidines as dual 5-HT_{5A}/5-HT₇ receptor ligands: Structure-activity relationship elucidation.** *Bioorg Med Chem Lett* 2008, **18**:256-261.
125. Vermeulen ES, van Smeden M, Schmidt AW, Sprouse JS, Wikstrom HV, Grol CJ: **Novel 5-HT₇ receptor inverse agonists. Synthesis and molecular modeling of arylpiperazine- and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-based arylsulfonamides.** *J Med Chem* 2004, **47**:5451-5466.
126. Godel T, Hunkeler W: **Isoquinoline Derivatives for Use against CNS Disorders** WO Patent 1998, WO9924022.
127. Parikh V, Welch WM, Schmidt AW: **Discovery of a series of (4,5-Dihydroimidazol-2-yl)-biphenylamine 5-HT₇ agonists.** *Bioorg Med Chem Lett* 2003, **13**:269-271.

128. Wilcox RE, Ragan JE, Pearlman RS, Brusniak MY, Eglén RM, Bonhaus DW, Tenner TE, Jr., Miller JD: **High-affinity interactions of ligands at recombinant guinea pig 5HT₇ receptors**. *J Comput Aided Mol Des* 2001, **15**:883-909.
129. Lopez-Rodríguez ML, Porrás E, Benhamú B, Ramos JA, Morcillo MJ, Lavandera JL: **Corrigendum to "First pharmacophoric hypothesis for 5-HT₇ antagonism"**: [Bioorg Med Chem Lett **10** (2000) 1097]. *Bioorg Med Chem Lett* 2000, **10**:2045.
130. Kolaczowski M, Nowak M, Pawlowski M, Bojarski AJ: **Receptor-Based Pharmacophores for Serotonin 5-HT₇R Antagonists-Implications to Selectivity**. *J Med Chem* 2006, **49**:6732-6741.
131. Vermeulen ES, Schmidt AW, Sprouse JS, Wikstrom HV, Grol CJ: **Characterization of the 5-HT₇ Receptor. Determination of the Pharmacophore for 5-HT₇ Receptor Agonism and CoMFA-Based Modeling of the Agonist Binding Site**. *J Med Chem* 2003, **46**:5365-5374.
132. Matzdorf T: Laborjournal.; 2008.
133. Agarwal A, Jalluri RK, DeWitt Blanton Jr. C, Taylor EW: **A New Synthesis of the Potent 5-HT₁ Receptor Ligand, 5-Carboxyamidotryptamine (5-CT)**. *Synth Comm* 1993, **23**:1101-1110.
134. Webb CF: **Indole Compounds and Use Therof**. US Patent 1979, US4252803.
135. Robinson B: **The Fischer Indole Synthesis**. *Chem Rev* 1963, **63**:373-401.
136. Robinson B: **Studies on the Fischer indole synthesis**. *Chem Rev* 1969, **69**:227-250.
137. Becker HGO, Beckert R, Domschke G, Fanghänel E, Habicher WD, Metz P, Pavel D, Schwetlick K: **Organikum**. WILEY-VCH Verlag GmbH; 2001:638-639.
138. Schumacher M: **Chirale Arylmethoxytryptamine als 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten: Synthese, Analytik und in-vitro-Pharmakologie [Dissertation]**. Regensburg: 2007.
139. Becker HGO, Beckert R, Domschke G, Fanghänel E, Habicher WD, Metz P, Pavel D, Schwetlick K: **Organikum**. WILEY-VCH Verlag GmbH; 2001:383-385.
140. Henry L: *Compt. Rend.* 1895, **121**:211.
141. Ash ASF, Wragg WR: **Synthesis of the 3-2-aminopropyl- and 3-2-aminobutyl-derivatives of 5-hydroxyindole, and an alternative synthesis of 5-hydroxytryptamine**. *J Chem Soc (resumed)* 1958:3887-3892.
142. Büchi G, Mak C-P: **Nitro Olefination of Indoles and Some Substituted Benzenes with 1-Dimethylamino-2-nitroethylene**. *J Org Chem* 1977, **42**:1784-1786.

143. Mahboobi S, Burgemeister T, Kastner F: **Über die Reaktion von 3-(2-Nitroethyl)indol-2-malonestern mit Michael-Akzeptoren.** *Arch. Pharm. (Weinheim)* 1995, **328**:29-38.
144. Mahboobi S, Kuhr S: **2-Substituierte Indole als Zwischenprodukte von Pyrrolino[3,4-c]carbazolen.** *Arch. Pharm. (Weinheim)* 1995, **328**:45-52.
145. Anderson GW, Paul R: **N,N'-Carbonldiimidazole, a new Reagent for Peptide Synthesis.** *J Am Chem Soc* 1958, **80**:4423-4423.
146. Chen S-T, Wu S-H, Wang K-T: **A Simple Method for Amide Formation from Protected Amino Acids and Peptides.** *Synthesis* 1989:37-38.
147. König W, Geiger R: **Eine neue Methode zur Synthese von Peptiden: Aktivierung der Carboxylgruppe mit Dicyclohexylcarbodiimid unter Zusatz von 1-Hydroxy-benzotriazolen.** *Chem. Ber.* 1970, **103**:788-798.
148. Batcho ADL, Willy: **Intermediates for Indoles.** US Patent 1975, US3976639.
149. Severin T, Brück B: **Umsetzungen mit 1-Nitro-2-dimethylamino-äthylen.** *Chem. Ber.* 1965, **98**:3847-3853.
150. Bredereck H, Effenberger F, Simchen G: **Reaktionsfähige Säureamid-Dimethylsulfat-Komplexe.** *Angew Chem* 1961, **73**:493.
151. Mahboobi S: **Synthesis of the Alkaloid Woodinine.** *Arch Pharm* 1992, **325**:249-250.
152. Somei M, Wakida M, Ohta T: **The Chemistry of Indoles. XLIV. Synthetic Study Directed toward 3,4,5,6-Tetrahydro-1H-azepino[5,4,3-cd]indoles.** *Chem Pharm Bull* 1988, **36**:1162-1168.
153. Mahboobi S, Bernauer K: **Synthesis of Esters of 3-(2-Aminoethyl)-1H-indole-2-acetic Acid and 3-(2-Aminoethyl)-1H-indole-2-malonic Acid (= 2-(3-(2-Aminoethyl)1H-indol-2-yl)Propanedioic Acid).** *Helv Chim Acta* 1988, **71**:2034-2041.
154. Macor JE, Post R, Ryan K: **A Simple Synthesis of 5-Amino-3-(2-dimethylaminoethyl)indole [5-Amino-N,N-dimethyltryptamine].** *Synth Comm* 1993, **23**:65-72.
155. Holenz J, Merce R, Diaz JL, Guitart X, Codony X, Dordal A, Romero G, Torrens A, Mas J, Andaluz B, Hernandez S, Monroy X, Sanchez E, Hernandez E, Perez R, Cubi R, Sanfeliu O, Buschmann H: **Medicinal Chemistry Driven Approaches Toward Novel and Selective Serotonin 5-HT₆ Receptor Ligands.** *J Med Chem* 2005, **48**:1781-1795.
156. Moyer MP, Shiurba JF, Rapoport H: **Metal-Halogen Exchange of Bromoindoles. A Route to Substituted Indoles.** *J Org Chem* 1986, **51**:5106-5110.

157. Yang Y, Martin AR, Nelson DL, Regan J: **Synthesis of some 5-substituted Indoles.** *Heterocycles* 1992, **34**:1169-1175.
158. Xu Y-C, Schmaus JM, Walker C, Krushinski J, Adham N, Zgombick JM, Liang SX, Kohlman DT, Audia JE: **N-Methyl-5-tert-butyltryptamine: A Novel, Highly Potent 5-HT_{1D} Receptor Agonist.** *J Med Chem* 1999, **42**:526-531.
159. Pongratz H. Persönliche Mitteilung
160. Brückner R: **Alkenylierung und Arylierung von Bor-gebundenen Organylresten (Suzuki-Kupplung).** In *Reaktionsmechanismen*. Spektrum Akademischer Verlag; 2003:701-706. vol 2.]
161. Macor JE, Blank DH, Ryan K, Post RJ: **A Direct Synthesis of 3-(Pyrrolidin-3-yl)indoles for Use as Conformationally Restricted Analogs of Tryptamines.** *Synthesis* 1997:443-449.
162. Macor JE, Blake J, Fox CB, Johnson C, Koe BK, Lebel LA, Morrone JM, Ryan K, Schmidt AW, Schulz DW, Zorn SH: **Synthesis and Serotonergic Pharmacology of the Enantiomers of 3-((N-Methylpyrrolidin-2-yl)methyl)-5-methoxy-1H-indole: Discovery of Stereogenic Differentiation in the Aminoethyl Side Chain of the Neurotransmitter Serotonin.** *J Med Chem* 1992, **35**:4503-4505.
163. Velluz L, Amiard G, Heymes R: **Utilisation d'intermédiaires N-benzylés en synthèse peptidique. III. - Dibenzylation des α -amino-acides et dédoublement.** *Bull Soc Chim Fr* 1955, **37**:201-204.
164. Greene TWW, Peter G. M. (Ed): *Protective groups in organic synthesis*; 1999.
165. Taylor EW, Nikam SS, Lambert G, Martin AR, Nelson DL: **Molecular determinants for recognition of RU 24969 analogs at central 5-hydroxytryptamine recognition sites: use of a bilinear function and substituent volumes to describe steric fit.** *Mol Pharm* 1988, **34**:42-53.
166. Agarwal A, Pearson PP, Taylor EW, Li HB, Dahlgren T, Herslof M, Yang Y, Lambert G, Nelson DL: **Three-dimensional quantitative structure-activity relationships of 5-HT receptor binding data for tetrahydropyridinylindole derivatives: a comparison of the Hansch and CoMFA methods.** *J Med Chem* 1993, **36**:4006-4014.
167. Guillaume J, Dumont C, Laurent J, Nédélec L: **(Tétrahydro-1,2,3,6 pyridinyl-4)-3 1H-indoles: synthèse, propriétés sérotoninergique et anti-dopaminergiques.** *Eur J Med Chem* 1987, **22**:33-43.
168. Macor JE, Burkhart CA, Heym JH, Ives JL, Lebel LA, Newman ME, Nielsen JA, Ryan K, Schulz DW: **3-(1,2,5,6-Tetrahydropyrid-4-yl)pyrrolo[3,2-b]pyrid-5-one: a potent and selective serotonin (5-HT₁*) agonist and rotationally**

- restricted phenolic analog of 5-methoxy-3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)indole. *J Med Chem* 1990, **33**:2087-2093.
169. Ashton WT, Sisco RM, Yang YT, Lo J-L, Yudkovitz JB, Cheng K, Goulet MT: **Substituted Indole-5-carboxamides and -acetamides as Potent Nonpeptide GnRH Receptor Antagonists.** *Bioorg Med Chem Lett* 2001, **11**:1723-1726.
170. Sannicolò F: **Studies on the Fischer Indole Synthesis: Behaviour of Cyclic Hydrazones of Tetrahydropyridazine and Pyrazoline Series in Polyphosphoric Acid.** *Tetrahedron Lett* 1984, **25**:3101-3102.
171. Schliemann W, Büge A, Reppel L: **Synthese einiger von ω -Chlorbutyrophenonen abgeleiteten Verbindungen.** *Pharmazie* **35**:140-143.
172. Rosenmund KW, Struck E: **Das am Ringkohlenstoff gebundene Halogen und sein Ersatz durch andere Substituenten. I. Mitteilung: Ersatz des Halogens durch die Carboxylgruppe.** *Chem. Ber.* 1919, **52**:1749-1756.
173. von Braun J, Manz G: **Fluoranthen und seine Derivate. III. Mitteilung.** *Liebigs Ann. Chem.* 1931, **488**:111-126.
174. Zanon J, Klapars A, Buchwald SL: **Copper-Catalyzed Domino Halide Exchange-Cyanation of Aryl Bromides.** *J Am Chem Soc* 2003, **125**:2890-2891.
175. Jenkinson DH, Barnard EA, Hoyer D, Humphrey PP, Leff P, Shankley NP: **International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. IX. Recommendations on terms and symbols in quantitative pharmacology.** *Pharmacological Reviews* 1995, **47**:255-266.
176. Neubig RR, Spedding M, Kenakin T, Christopoulos A: **International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on Terms and Symbols in Quantitative Pharmacology.** *Pharmacological Reviews* 2003, **55**:597-606.
177. Pertz H, Elz S: **In-vitro pharmacology of sarprogrolate and the enantiomers of its major metabolite: 5-HT_{2A} receptor specificity, stereoselectivity and modulation of ritanserin-induced depression of 5-HT contractions in rat.** *J. Pharm. Pharmacol.* 1995, **47**:310-316.
178. Stevenson GI, Smith AL, Lewis S, Michie SG, Neduvélil JG, Patel S, Marwood R, Patel S, Castro JL: **2-Aryl tryptamines: selective high-affinity antagonists for the h5-HT_{2A} receptor.** *Bioorg Med Chem Lett* 2000, **10**:2697-2699.
179. Crawforth J, Goodacre S, Maxey R, Bourrain S, Patel S, Marwood R, O'Connor D, Herbert R, Hutson P, Rowley M: **3-(4-Piperidiny)- and 3-(8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-phenyl-1H-indoles as bioavailable h5-HT_{2A} antagonists.** *Bioorg Med Chem Lett* 2000, **10**:2701-2703.