# Studien zur Entwicklung neuer Leitstrukturen für die medikamentöse Adipositastherapie

Vom Fachbereich Chemie der Technischen Universität Darmstadt
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

genehmigte
Dissertation

vorgelegt von

Dipl. Chem. Jan Schönberger
aus Frankfurt / Main

| | |
|---|---|
| Berichterstatter: | Prof. Reggelin |
| Mitberichterstatter: | Prof. Kolmar |
| Tag der Einreichung: | 15.12.2005 |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 30.01.2006 |

Darmstadt 2006

**D17**

*Wer auf der Stelle tritt, kann nur Sauerkraut fabrizieren.*

*Sir Peter Ustinov*

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Michael Reggelin am Clemens Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität Darmstadt seit September 2001 angefertigt.

# Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn *Prof. Dr. Michael Reggelin* danke ich recht herzlich für die interessante und vielseitige Themenstellung, die gewährte Freiheit bei der Durchführung dieser Arbeit und das mir stets entgegengebrachte Vertrauen. Seine Begeisterung für die Chemie war eine große Motivation.

Der *Solvay Pharmaceuticals GmbH* danke ich für die großzügige Unterstützung während meiner Dissertation. Insbesondere Herrn *Dr. Jochen Antel* und Herrn *Dr. Harald Waldeck* möchte ich für Ihre strategische Unterstützung sowie die angenehme und überaus lehrreiche Zusammenarbeit – auch während meines dortigen Forschungsaufenthalts – danken. Herrn *Dr. Michael Firnges* gebührt mein Dank für die Durchführung der in vitro Untersuchungen, die Durchsicht der entsprechenden Passagen dieser Arbeit sowie für seine unermüdliche Geduld, mir die Welt der pharmakologischen Parameter[1] nahe zu bringen. Frau *Dr. Dania Reiche* danke ich für die Anfertigung der in vivo Experimente und die Korrektur der entsprechenden Kapitel dieser Arbeit.

Bei den Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe bedanke ich mich für die freundschaftliche Zusammenarbeit sowie für die offene und herzliche Atmosphäre, die dazu beigetragen hat, dass das Forschen und Leben im Arbeitskreis soviel Spaß gemacht hat. Insbesondere meinen Laborkollegen *Jan Philipp Kaiser* und *Volker Spohr* gilt mein Dank für ihre stete Hilfsbereitschaft, all die wertvollen Diskussionen und nicht zu vergessen die hohe fish-Toleranz in Labor 550. Herrn *Dr. Stefan Slavik* danke ich für die gewissenhafte Korrektur des Manuskripts dieser Arbeit.

Den Service- und Analytik-Abteilungen, insbesondere Herrn *PD Dr. Reinhard Meusinger*, Herrn *Prof. Dr. Johannes Veith* und Frau *Sabine Foro* sowie den Werkstätten der Universität danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung. Herrn *PD Dr. Stefan Immel* bin ich für das zur Verfügung stellen seines Computerprogramms Molarch+ und sein diesbezügliches Engagement dankbar.

Meiner Familie gilt für ihre fortwährende Unterstützung ebenso wie für die gelegentliche Ablenkung von der Chemie ein herzliches Dankeschön.

Ganz besonders danke ich meiner Freundin *Nicole*. Sie war während dieser arbeitsreichen Zeit auch in den mühsamen, stressigen und deprimierenden Phasen immer für mich da.

# Inhaltsverzeichnis


**1 ADIPOSITAS – DIE NEUE VOLKSKRANKHEIT 1**

**1.1 Epidemische Ausbreitung und Folgeerkrankungen 3**

**1.2 Aktuelle medikamentöse Therapiemöglichkeiten 6**

**2 REZEPTORVERMITTELTE LIGANDENWIRKUNGEN 10**

**3 NEUROPHYSIOLOGISCHE REGULATIONSMECHANISMEN DER ENERGIEHOMÖOSTASE 13**

**3.1 Das Melanocortinsystem 16**

3.1.1 MC-Rezeptoren 19

3.1.2 Synthetische Agonisten für den $MC_4$-Rezeptor 21

**3.2 Melanin-concentrating hormone 25**

3.2.1 MCH-Rezeptoren 25

3.2.2 Synthetische Antagonisten für den $MCH_1$-Rezeptor 25

**3.3 Zusammenfassung der gewichtsregulierenden Mediatoren 25**

**4 ZIELSETZUNG 25**

**5 LEITSTRUKTURSUCHE IM UMFELD DES $MC_4$-REZEPTORS 25**

**5.1 Konformationsanalyse des Liganden MTII in Lösung 25**

5.1.1 Strategie der Konnektivitätsanalyse 25

5.1.2 Zuordnung der Resonanzen 25

*5.1.2.1 Zuordnung des Nle-Fragments 25*

*5.1.2.2 Zuordnung des His-Fragments 25*

*5.1.2.3 Zuordnung des Trp-Fragments 25*

*5.1.2.4 Überbrückung der Spinsystemgrenzen 25*

*5.1.2.5 Zuordnung des Asp-Fragments 25*

*5.1.2.6 Zuordnung des Lys-Fragments 25*

*5.1.2.7 Zuordnung des Arg-Fragments 25*

*5.1.2.8 Zuordnung des DPhe-Fragments 25*

5.1.3 Zuordnung diastereotoper Protonen 25

5.1.4 Bestimmung von H,H-Distanzen aus $^1$H,$^1$H-NOESY-Experimenten 25

5.1.5 Distanzgeometrie-Rechnungen 25

**5.2 SAR-Studie des von Merck publizierten Agonisten 5 25**
5.2.1 Synthese des Agonisten **5** 25
5.2.2 Modifizierungen des Agonisten **5** 25
5.2.3 Auswertung der biologischen Testergebnisse 25
*5.2.3.1 In vitro Untersuchungen 25*
*5.2.3.2 In vivo Untersuchungen 25*

**6 LEITSTRUKTURSUCHE IM UMFELD DES $MCH_1$-REZEPTORS 25**

**6.1 SAR-Studie des von Synaptic publizierten Antagonisten SNAP-7941 25**
6.1.1 Synthese des Pyrimidinonfragments **36** 25
6.1.2 Synthese des Piperidinfragments **54** 25
6.1.3 Fragmentkupplung zur Herstellung von Antagonist **SNAP-7941** 25
6.1.4 Auswertung der biologischen Testergebnisse 25

**6.2 Synthesen von arylalkinylbasierten Liganden 25**

**6.3 SAR-Studie des von Takeda publizierten Liganden T-226296 25**
6.3.1 Synthese des Antagonisten **T-226296** 25
6.3.2 SAR-Studie des Antagonisten **T-226296** 25
*6.3.2.1 Modifizierung des Grundgerüsts 25*
*6.3.2.2 Modifizierung des N,N-Abstands zwischen Amin- und Amidfunktion 25*
*6.3.2.3 Modifizierung des Aminofunktion 25*
*6.3.2.4 Modifizierung der lipophilen Einheit 25*
*6.3.2.5 Modifizierung der Leitstruktur 25*
*6.3.2.6 Modifizierung der Amidfunktion 25*

**7 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK 25**

**8 EXPERIMENTELLER TEIL 25**

**8.1 Allgemeine Arbeitsbedingungen und Analysengeräte 25**

**8.2 *AAV-1*: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Peptidkupplung 25**

**8.3 Herstellung der Merck-Referenz 5 25**
8.3.1 Herstellung von (4-Phenylpiperidin-4-yl)methanol **10** 25
8.3.2 Herstellung von Triazolyl-cyclohexyl-piperidin **14** 25
8.3.3 Herstellung von Triazolyl-cyclohexyl-diamid **5** 25

**8.4 SAR-Studie der Merck-Referenz 5 25**

8.4.1 Herstellung von Triazolyl-phenyl-piperidin **21** 25

8.4.2 Herstellung von Triazolyl-phenyl-diamid **23** 25

8.4.3 Herstellung von *tert*-Butylamido-cyclohexyl-diamid **25** 25

8.4.4 Herstellung von *tert*-Butylamido-cyclohexyl-diamid **28** 25

8.4.5 Herstellung von Phenyl-piperidinyl-amid **27** 25

8.4.6 Herstellung von *tert*-Butylamido-phenyl-diamid **29** 25

8.4.7 Herstellung von Benzoimidazolyl-diamid **30** 25

8.4.8 Herstellung von Methylimidazolidinonyl-diamid **31** 25

8.4.9 Herstellung von Benzylimidazolidinonyl-diamid **32** 25

**8.5 Herstellung der Synaptic-Referenz SNAP-7941 25**

8.5.1 Herstellung von 3-(Dibenzylamino)propylmesylat **45** 25

8.5.2 Herstellung von Tetrahydropyridinyltriflat **48** 25

8.5.3 Herstellung von Anilin **53** 25

8.5.4 Herstellung von Acetamid **54** 25

8.5.5 Herstellung von *rac*-Pyrimidinon **36** 25

8.5.6 Herstellung von Phenylethylharnstoff **41** 25

8.5.7 Umsetzung von Phenylethylharnstoff **41** mit DBU 25

8.5.8 Herstellung von *rac*-Hydroxypropylharnstoff **57** 25

8.5.9 Herstellung von *rac*-Propylmesylat **58** 25

8.5.10 Umsetzung von *rac*-Propylmesylat **58** mit Piperidin **54** 25

8.5.11 Herstellung von *rac*-Propylbromid **65** 25

8.5.12 Herstellung des Antagonisten *rac*-**SNAP-7941** 25

8.5.13 Herstellung von *rac*-Phenylpiperidin **67** 25

**8.6 Herstellung von arylalkinylbasierten Liganden 25**

8.6.1 Herstellung von *N*,*N*-Diethylprop-2-inyl-1-amin **71** 25

8.6.2 Herstellung von Bromphenylpropin **73** 25

8.6.3 Herstellung von Propinylpiperidin **68** 25

8.6.4 Herstellung von Phenylamid **78** 25

8.6.5 Herstellung von 4-Bromzimtsäure **81** 25

8.6.6 Herstellung von Phenylacryloylpiperidin **83** 25

**8.7 Herstellung der Takeda-Referenz T-226296 25**

8.7.1 Herstellung von Acetamido-tetralon **86** 25

8.7.2 Umsetzung von Tetralon **86** mit $NaBH_4$ und anschließender HCl-Verkochung 25

8.7.3 Herstellung von Naphthalincarbonsäureester **90** 25

8.7.4 Herstellung von Naphthalincarbonsäureamid **91** 25

8.7.5 Umsetzung von Naphthalincarbonsäureamid **91** mit $Li/NH_3$ 25

8.7.6 Herstellung von *rac*-Tetralincarbonsäureester **94** 25
8.7.7 Herstellung von *rac*-Tetralincarbonsäureamid **95** 25
8.7.8 Herstellung von *rac*-Aminomethyltetralin **96** 25
8.7.9 Herstellung von *rac*-Anilin **97** 25
8.7.10 Herstellung von 4'-Fluorbiphenyl-4-carbonsäure **100** 25
8.7.11 Herstellung des Antagonisten *rac*-**T-226296** 25
8.7.12 Trennung der Enantiomere 25
*8.7.12.1 Herstellung von rac-NBoc-Anilin **101*** *25*
*8.7.12.2 Herstellung von Amid (–)-**T-226296** bzw. (+)-**T-226296*** *25*

**8.8 SAR-Studie der Takeda-Referenz T-226296 25**

8.8.1 Modifizierung des Tetralingrundgerüsts 25
*8.8.1.1 Herstellung von Aminomethylnaphthalin **103*** *25*
*8.8.1.2 Herstellung von Fluorbiphenylamid **112*** *25*
8.8.2 Modifizerung des N,N-Abstands 25
*8.8.2.1 Herstellung von Fluorbiphenylamid **116*** *25*
8.8.3 Modifizierung der Aminofunktion 25
*8.8.3.1 Herstellung von 6-Methylnaphthalin-2-yl-amin **118*** *25*
*8.8.3.2 Herstellung von Fluorbiphenylamid **119*** *25*
8.8.4 Modifizierung der lipophilen Einheit 25
*8.8.4.1 Herstellung von Naphthalinylacetamid **121*** *25*
*8.8.4.2 Herstellung von Naphthalinylbenzamid **123*** *25*
*8.8.4.3 Herstellung von Naphthalinylfluorbenzamid **125*** *25*
*8.8.4.4 Herstellung von 4-Pyridin-4-yl-benzoesäure **127*** *25*
*8.8.4.5 Herstellung von Naphthalinyl-pyridinyl-benzamid **128*** *25*
8.8.5 Modifizierung der Leitstruktur 25
*8.8.5.1 Herstellung von Fluorbiphenyl-phenylamid **130*** *25*
*8.8.5.2 Herstellung von Fluorbiphenyl-piperidiniumiodid **135*** *25*
*8.8.5.3 Herstellung von Fluorbiphenyl-piperidiniumiodid **136*** *25*
*8.8.5.4 Herstellung von Fluorbiphenyl-methylpiperidin **137*** *25*
*8.8.5.5 Herstellung von Fluorbiphenyl-benzylpiperidin **138*** *25*
*8.8.5.6 Herstellung von Fluorbiphenyl-naphthalinylmethyl-piperidin **139*** *25*
*8.8.5.7 Herstellung von Fluorbiphenyl-piperidinyl-essigsäureester **141*** *25*
*8.8.5.8 Herstellung von Aminophenyl-carbamat **132*** *25*
*8.8.5.9 Herstellung von Fluorbiphenyl-piperidin **134*** *25*
*8.8.5.10 Herstellung von Fluorbiphenyl-methylpiperidin **142*** *25*
*8.8.5.11 Herstellung von Fluorbiphenyl-benzylpiperidin **143*** *25*
*8.8.5.12 Herstellung von Fluorbiphenyl-naphthalinylmethyl-piperidin **144*** *25*
*8.8.5.13 Herstellung von Piperidinyl-phenyl-acetamid **146*** *25*
*8.8.5.14 Herstellung von Fluorbiphenyl-piperidinyl-amid **148*** *25*

*8.8.5.15 Herstellung von Fluorbiphenyl-piperidinyl-amid **151*** *25*
*8.8.5.16 Herstellung von Piperidinyl-benzamid **154*** *25*
8.8.6 Modifizierung der Amidfunktion 25
*8.8.6.1 Herstellung von rac-Fluorbiphenylamin **157*** *25*
*8.8.6.2 Herstellung von rac-Fluorbiphenylthioamid **158*** *25*
*8.8.6.3 Herstellung von Fluorbiphenylammoniumiodid **159*** *25*
*8.8.6.4 Herstellung von Fluorbiphenylammoniumiodid **160*** *25*
*8.8.6.5 Herstellung von rac-Methylaminotetralin **165*** *25*
*8.8.6.6 Herstellung von rac-Fluorbiphenylmethylamid **167*** *25*
*8.8.6.7 Herstellung von Naphthalinylmethylamin **169*** *25*
*8.8.6.8 Herstellung von Fluorbiphenylmethylamid **170*** *25*
*8.8.6.9 Herstellung von Acetamid **171*** *25*
*8.8.6.10 Herstellung von Fluorbiphenylethylamid **174*** *25*

**9 DATEN DER DISTANZGEOMETRIE-RECHNUNGEN FÜR MTII 25**

**9.1 Überblick der zugeordneten chemischen Verschiebungen 25**

**9.2 Ablauf der DG-Rechnungen (DGII-Protokoll) 25**

**9.3 Daten der Rechnungen an MTII 25**

**9.4 Quellcode des Dateikonvertierungstools ExSE 25**

**10 ÜBERBLICK ÜBER DIE SYNTHETISIERTEN LIGANDEN 25**

**11 LITERATURVERZEICHNIS 25**

# Abbildungsverzeichnis


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung der BMI-Verteilung in der Bevölkerung der westlichen Industriestaaten um 1960, 2000 und 2040. ..... 4

Abbildung 1.2: Vermeidbarer Anteil ernährungsabhängiger Erkrankungen durch einen gesunden Lebensstil. ..... 5

Abbildung 1.3: Orlistat **1** und Sibutramin **2** – die derzeit einzigen zugelassenen Antiadiposita. ..... 7

Abbildung 2.1: Schematische Darstellung des G-Protein-gekoppelten Rezeptors sowie dessen Interaktion mit einem Agonisten und einem G-Protein. ..... 10

Abbildung 2.2: Funktion eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors in schematischer Darstellung .... 11

Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der POMC-kodierten Peptide $\alpha$-, $\beta$- und $\gamma$-MSH und deren Aminosäuresequenzen sowie die Sequenz des hochwirksamen $\alpha$-MSH Analogons NDP-$\alpha$-MSH. ..... 17

Abbildung 3.2: Von NDP-$\alpha$-MSH abgeleitetes, hochwirksames Heptapeptid **MTII**. ..... 21

Abbildung 3.3: Erster $MC_4$-R selektiver Agonist **Ro27-3225**. ..... 23

Abbildung 3.4: Strukturen von **MTII**-abgeleiteten Lactampeptiden: **SHU9119**, **HS014** und **HS028**. ..... 24

Abbildung 3.5: Aus kombinatorischen Bibliotheken gewonnene, an das His-Phe Fragment angelehnte Leitstruktur **3** und das daraus optimierte Dipeptid **4** sowie der hochaktive niedermolekulare $MC_4$-R Agonist **5**. ..... 25

Abbildung 3.6: Erste nichtpeptidische $MC_4$-R Agonisten: **TRG2407-39** und **TRG2405-252**. ..... 25

Abbildung 3.7: Schematische Darstellung PMCH-kodierter Peptide und deren Aminosäuresequenzen. ..... 25

Abbildung 3.8: Schematischer Überblick der gewichtsregulierenden Mediatoren. ..... 25

Abbildung 4.1: Geplante vergleichende Strukturaufklärung von Heptapeptid **MTII** und Dipeptid **5**. ..... 25

Abbildung 5.1: **MTII**-Struktur mit der in der weiteren Diskussion verwendeten Nummerierung. ..... 25

Abbildung 5.2: Darstellung eines Ausschnitts des 900 MHz-$^1$H-NMR-Spektrums einer Probe von **MTII**. ..... 25

Abbildung 5.3: Zuordnung der Ac-Nle-Spinsysteme. ..... 25

Abbildung 5.4: Zuordnung des His-Spinsystems. ..... 25

Abbildung 5.5: Zuordnung des Trp-Spinsystems. ..... 25

Abbildung 5.6: Tieffeldausschnitt mit Ausschnittsvergrößerungen eines 500 MHz-$^1$H,$^1$H-DQF-COSY-Spektrums zur Zuordnung der Trp- sowie His-Protonen. Ausschnittsvergrößerung zur Zuordnung der aromatischen Trp-Protonen. ..... 25

Abbildung 5.7: Ausschnitte eines 500 MHz-$^{13}$C,$^1$H-HMBC-Spektrums. Die hier gezeigten Bereiche dienten der Überbrückung der Spinsystemgrenzen ausgehend von den bereits zugeordneten Nle-, His- und Trp-Fragmenten. ..... 25

Abbildung 5.8: Ausschnitte eines 900 MHz-$^{13}C,^{1}H$-HSQC-TOCSY-Spektrums zur Zuordnung des Asp-Spinsystems.....25
Abbildung 5.9: Zuordnung der Amidprotonen H-76 (His) und H-77 (Asp). .....25
Abbildung 5.10: Ausschnitte eines 900 MHz-$^{13}C,^{1}H$-HSQC-TOCSY-Spektrums zur Zuordnung des Lys-Spinsystems. .....25
Abbildung 5.11: Ausschnitte eines 900 MHz-$^{13}C,^{1}H$-HSQC-TOCSY-Spektrums zur Zuordnung des Arg-Spinsystems. .....25
Abbildung 5.12: Zuordnung des DPhe-Spinsystems.. .....25
Abbildung 5.13: Newman-Projektionen der drei gestaffelten Konformationen A, B und C zur Zuordnung der diastereotopen Methylenprotonen H-110/H-111 des Nle-Fragments. .....25
Abbildung 5.14: Ausschnitt eines 500 MHz-$^{1}H,^{1}H$-DQF-COSY-Spektrums; Ausschnitt eines 500 MHz-$^{13}C,^{1}H$-HMBC-Spektrums. Die Spektren dienten der diastereotopen Zuordnung der Methylenprotonen H-110 und H-111. .....25
Abbildung 5.15: Ausschnitt aus einem 900 MHz-$^{1}H,^{1}H$-NOESY-Experiment ($\tau_{mix}$ = 200 ms) zur Verdeutlichung der unterschiedlichen Auflösung ober- und unterhalb der Diagonalen. .....25
Abbildung 5.16: Grafischer Überblick über die ermittelten H,H-Distanzen.....25
Abbildung 5.17: Vergleich der H,H-Distanzen zwischen H-75 und H-101 bei einer *trans*- bzw. *cis*-Peptidbindung. .....25
Abbildung 5.18: Veranschaulichung des chiralen Volumens.[297] .....25
Abbildung 5.19: Grafische Darstellung der Pseudoenergien der 100 pseudoenergie-ärmsten, durch DG-Optimierung erhaltenen **MTII**-Konformationen. .....25
Abbildung 5.20: Darstellung der ringüberlagerten **MTII**-Geometrien der Niedrigenergie-Familie (50 Strukturen). Rückgrat ohne Seitenketten und zugleich Suchfragment der ringüberlagerten **MTII**-Geometrien der Niedrigenergie-Familie (50 Strukturen).. .....25
Abbildung 5.21: Darstellung der ringüberlagerten Rückgratgeometrien der energieärmsten **MTII**-Konformere aus der vorgestellten (gelb) sowie aus der von Hruby et al. publizierten (grau) Konformationsanalyse. .....25
Abbildung 5.22: Aus DG-Rechnungen resultierende energieärmste **MTII**-Konformationen. Links: Hier vorgestellte Konformationsanalyse in DMSO-$D_6$ bei 320 K. Rechts: Von Hruby et al. publizierte Konformation in $D_2O/H_2O$ bei 298 K.[303].....25
Abbildung 5.23: Von Elipe et al. publizierte Konformationsanalyse des Liganden **MTII**.[281]. .....25
Abbildung 5.24: In Anlehnung an die Patentliteratur synthetisierter $MC_4$-R Agonist **5**.....25
Abbildung 5.25: In vivo Studie des Agonisten **5** sowie des modifizierten Liganden **28**: Effekt auf die Nahrungsaufnahme. .....25
Abbildung 5.26: In vivo Studie des Agonisten **5** sowie des modifizierten Liganden **28**: Effekt auf das Körpergewicht.....25

Abbildung 6.1: Der als $MCH_1$-Referenzverbindung ausgewählte Antagonist **SNAP-7941**. ..... 25
Abbildung 6.2: Von Boehringer Ingelheim patentierter $MCH_1$-Antagonist **7** ($IC_{50}$ = 8 nM) sowie der geplante strukturverwandte Ligand **68**. ..... 25
Abbildung 6.3: Von Takeda publizierter $MCH_1$-Antagonist (–)-**T-226296**. ..... 25
Abbildung 6.4: Akuter Effekt des racemischen Referenzliganden **T-226296** auf die Nahrungsaufnahme (24 h). ..... 25
Abbildung 6.5: Ausgewählte Beispiele der von Abbott Laboratories publizierten, hochaktiven Aminopiperidin-Serie..... 25
Abbildung 7.1: In Anlehnung an die Patentliteratur synthetisierter $MC_4$-R Agonist **5**. ..... 25
Abbildung 7.2: Referenzligand **T-226296** und der modifizierte hochaktive Ligand **112**. ..... 25
Abbildung 7.3: Vorschlag für ein flexiblere Verknüpfung von lipophiler Einheit und *para*/*meta*-Grundgerüst. ..... 25
Abbildung 7.4: Vorschlag für die Präsentation der lipophilen Einheit unter geändertem, rigidem Winkel. ..... 25
Abbildung 9.1: Überblick der zugeordneten chemischen Verschiebungen des Liganden **MTII**. ..... 25

# Verzeichnis der Schemata


Schema 5.1: Synthese des *N*Boc-geschützten Triazolylmethylpiperidins **14**. ..... 25
Schema 5.2: Synthese des *N*Boc-geschützten Amids **17**. ..... 25
Schema 5.3: Synthese des von Merck publizierten $MC_4$-R Agonisten **5**. ..... 25
Schema 5.4: Synthese des *N*Boc-geschützten Phenylpiperidins **21**. ..... 25
Schema 5.5: Synthese des phenylmodifizierten Liganden **23**. ..... 25
Schema 5.6: Synthese des *tert*-Butylamids **25**. ..... 25
Schema 5.7: Synthese des *N*Cbz-geschützten *tert*-Butylamids **27**. ..... 25
Schema 5.8: Synthese der amidmodifizierten Liganden **28** und **29**. ..... 25
Schema 5.9: Synthese der gerüstmodifizierten Liganden **30**, **31** und **32**. ..... 25
Schema 6.1: Biginelli-Reaktion zur Synthese von Pyrimidinon **36**. ..... 25
Schema 6.2: Umsetzung von Pyrimidinon **36** mit Chloroformiat **37** gemäß Patentvorschrift. ..... 25
Schema 6.3: Regioselektive Umsetzung von Pyrimidinon **36** zu Carbamat **38**. ..... 25
Schema 6.4: Überführung des racemischen Carbamats **36** in das Diastereomerengemisch **41**. ..... 25
Schema 6.5: Oben: Literaturbeispiel der DBU initiierten Spaltung von Harnstoff **42** zur Freisetzung von Methoxypyrimidin **43**. Unten: Die erforderlichen drastischeren Bedingungen zur Freisetzung von Pyrimidinon **36** aus Harnstoff **41** führten zu dessen Racemisierung. ..... 25
Schema 6.6: Synthese des alkylierten Enoltriflats **48** und gescheiterte Suzuki-Kupplung zu Anilin **50**. ..... 25
Schema 6.7: Synthese des Piperidinfragments **54** und das in der Literatur daraus hergestellte Amin **56**. ..... 25
Schema 6.8: Synthese des basenempfindlichen Alkohols **57**. ..... 25
Schema 6.9: Umsetzung von Mesylat **58** mit $K_2CO_3$ zu Pyrimidinon **36**. ..... 25
Schema 6.10: Zur Generierung von Pyrimidinon **36** vorgeschlagener Mechanismus der Harnstoffspaltung. ..... 25
Schema 6.11: Erfolgreiche Fragmentkupplung zur Herstellung von Antagonist **SNAP-7941**. ..... 25
Schema 6.12: Herstellung des modifizierten Phenylpiperidins **67** zur Überprüfung der Amidfunktion als pharmakophor relevantes Strukturelement. ..... 25
Schema 6.13: Nach Alkylierung und anschließender Sonogashira-Kupplung isoliertes Phenylbromid **73**. ..... 25
Schema 6.14: Durch Alkylierung und Sonogashira-Kupplung synthetisiertes Dialkin **68**. ..... 25
Schema 6.15: Durch Peptid- und Sonogashira-Kupplung synthetisiertes Alkin **78**. ..... 25
Schema 6.16: Herstellung von (*E*)-4-Bromzimtsäure **81**. ..... 25
Schema 6.17: Peptid- und Sonogashira-Kupplung zur Synthese des Amids **83**. ..... 25
Schema 6.18: In der Patentliteratur beschriebene Syntheseroute zur Herstellung von Diamin **88**. ..... 25

Schema 6.19: Benzylierung von Aminosäure **89** und anschließende Umsetzung zu Dimethylamid **91**. ..... 25
Schema 6.20: Gescheiterte Birch-Reduktion und Schutzgruppenabspaltung von Amid **91**..... 25
Schema 6.21: Birch-Reduktion von Aminosäure **89** und anschließende Benzylierung zu Ester **94**. ..... 25
Schema 6.22: Synthese des racemischen Tetralingrundgerüsts **97**. ..... 25
Schema 6.23: Suzuki-Kupplung und anschließende Peptidkupplung von Biphenylcarbonsäure **100** und Anilin *rac*-**97** zur Herstellung des Referenzliganden *rac*-**T-226296**. ..... 25
Schema 6.24: Nach Enantiomerentrennung des *N*Boc-Amins *rac*-**101** durchgeführte Entschützung und Peptidkupplung zur Herstellung der Antagonisten (–)-**T-226296** und (+)-**T-226296**. [a] Bestimmung mittels chiraler HPLC..... 25
Schema 6.25: Synthese des achiralen Naphthalin-Gerüstes **103** sowie des Dimerisats **104**. ..... 25
Schema 6.26: Vorgeschlagener Mechanismus zur beobachteten Quasi-Dimerisierung von Amid **102**. ..... 25
Schema 6.27: Durch Peptidkupplung synthetisierter hochwirksamer $MCH_1$-R Ligand **112**. ..... 25
Schema 6.28: Synthese des modifizierten Liganden **116** mit verkürztem Amin/Amid-Abstand. ..... 25
Schema 6.29: Synthese von Amid **119** zur Überprüfung der pharmakophoren Bedeutung der Aminofunktion. ..... 25
Schema 6.30: Modifizierungen der lipophilen Einheit von Ligand **112**. ..... 25
Schema 6.31: Synthese des Pyridinylphenylamids **128**. ..... 25
Schema 6.32: Synthese der neuen *meta*-verknüpften Leitstruktur **130**..... 25
Schema 6.33: Synthese der neuen *para*-verknüpften Leitstruktur **134**. ..... 25
Schema 6.34: Dekorierung der *meta*-verknüpften Leitstruktur **130** mit Alkyl- bzw. Arylalkylsubstituenten. ..... 25
Schema 6.35: Herstellung des gut löslichen Aminoessigsäureesters **141**. ..... 25
Schema 6.36: Dekorierung der *para*-verknüpften Leitstruktur **134** mit Alkyl- bzw. Arylalkylsubstituenten. ..... 25
Schema 6.37: Synthese des zu Piperidin **139** analogen Acetamids **146**. ..... 25
Schema 6.38: Peptidkupplung von Biphenylcarbonsäure **100** zur Herstellung von Amid **148**..... 25
Schema 6.39: Synthese des Naphthylmethylpiperidins **151**..... 25
Schema 6.40: Synthese des zu Amid **148** und **151** analogen Benzamids **154**. ..... 25
Schema 6.41: Reduktion des Antagonisten **T-226296** zum sekundären Amin **157**. ..... 25
Schema 6.42: Herstellung von Thioamid **158** mit Lawessons Reagenz..... 25
Schema 6.43: Methylierungsversuche von zuvor deprotoniertem Amid **112** mit Methyliodid. ..... 25
Schema 6.44: Zu Testzwecken durchgeführte Methylierung von Benzanilid **161**. ..... 25
Schema 6.45: In Anlehnung an die Literatur durchgeführte Testreaktion zur Monomethylierung von *p*-Toluidin **163**. [a] Bestimmung mittels NMR..... 25
Schema 6.46: Erfolgreiche Synthese von Methylamid *rac*-**167** aus Carbamat *rac*-**101**. ..... 25
Schema 6.47: Synthese des achiralen Methylamids **170**. ..... 25

Schema 6.48: Synthese von Acetamid **171** sowie von Carbamat **172**. ....25
Schema 6.49: Amidreduktion und anschließende Peptidkupplung zur Synthese von Ethylamid **174**. ....25
Schema 7.1: Kupplung der Fragmente **65** und **59** zur Herstellung des Referenzliganden **SNAP-7941**. Das Einhalten der Reaktionstemperatur von 35 °C ist für das Gelingen der Reaktion essentiell. ....25

# Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1.1: Gewichtsklassifikation der Adipositas bei Erwachsenen anhand des BMI. ....2
Tabelle 3.1: Affinitäten ($K_i$ binding, [nM]) für verschiedene peptidische Liganden gegenüber MC-R. ....19
Tabelle 3.2: Strukturen und Wirksamkeiten ausgesuchter $MCH_1$-Rezeptor Antagonisten. ....25
Tabelle 5.1: Zusammenstellung der experimentell aus den NMR-Experimenten beobachteten und in den drei gestaffelten Konformeren A, B bzw. C erwarteten Intensitäten der analysierten $^3J$-Korrelationen. ....25
Tabelle 5.2: Zusammenfassung der experimentell in den NMR-Experimenten beobachteten Intensitäten und den daraus resultierenden Konformeren. ....25
Tabelle 5.3: Distanzen, die nach Integration und Kalibrierung aus 900 MHz-$^1$H,$^1$H-NOESY-Experimenten ($\tau_{mix}$ = 100, 200, 300, 400 ms) erhalten wurden.. ....25
Tabelle 5.4: Übersicht über die mittels Molarch+ erstellten Pseudoatome Q-144 bis Q-151. ....25
Tabelle 5.5: Diederwinkel bzw. entsprechende Bindungen, die in der DG-Optimierung als frei rotierbar definiert wurden. ....25
Tabelle 5.6: Wirksamkeiten der synthetisierten Liganden auf den $MC_4$-Rezeptor ....25
Tabelle 10.1: Für den $MC_4$-Rezeptor synthetisierte Agonisten. ....25
Tabelle 10.2: Für den $MCH_1$-Rezeptor synthetisierte Antagonisten. ....25

# Abkürzungen und Akronyme

| | |
|---|---|
| *AAV* | Allgemeine Arbeitsvorschrift |
| abs. | absolut(iert) |
| AgRP | Agouti-related Protein |
| Äq. | Äquivalent |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| ber. | berechnet |
| BMI | Body-Mass-Index |
| Bn | Benzyl |
| Boc | *tert*-Butyloxycarbonyl |
| $Boc_2O$ | Di-*tert*-Butyl-dicarbonat |
| *c*AMP | zyklisches Adenosin-3',5'-mono-phosphat |
| CHO | Chinese Hamster Ovary |
| $\Delta$ | Erhitzen unter Rückfluss |
| d | Tag(e) |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DG | Distanzgeomerie |
| DIO | diätetisch induzierte Obesitas |
| DMAP | 4-*N*,*N*-Dimethylaminopyridin |
| dr | Diastereoisomerenverhältnis |
| $EC_{50}$ | Konzentration, die 50% des maximalen Effekts bewirkt |
| EDC | 1-Ethyl-3-[3-dimethylaminopropyl]-carbodiimid |
| EE | Ethylacetat (Essigsäureethylester) |
| *ee* | Enantiomerenüberschuss |
| EI | Elektronenstoß-Ionisation (MS) |
| *ent* | enantio |
| ESI | Elektronenspray-Ionisation (MS) |
| Ether | Diethylether |
| EtOH | Ethanol |
| GDP | Guanosindiphosphat |
| gef. | gefunden |
| ges. | gesättigt |
| Gew. % | Gewichtsprozent |
| GPCR | G-Protein-gekoppelter Rezeptor |
| GTP | Guanosintriphosphat |
| h | Stunde(n) |
| HEK | Human Embryonic Kidney |
| HOBT | 1-Hydroxybenzotriazol |
| HPLC | High performance liquid chromatography |
| HRMS | hochaufgelöstes MS |
| HTS | High Throughput-Screening |
| $IC_{50}$ | Konzentration, die eine 50%ige Hemmung bewirkt |
| $K_D$ | Dissoziationskonstante |
| $K_i$ | Verdrängungskonstante |
| konz. | konzentriert |
| LiHMDS | Hexamethyldisilazid Lithiumsalz |
| Lit. | Literatur |
| MC | Melanocortin |
| MCH | Melanin-concentrating hormone |
| $MCH_n$-R | Melanin-concentrating hormone Rezeptor, Subtyp *n* |
| $MC_n$-R | Melanocortin Rezeptor, Subtyp *n* |
| MeOH | Methanol |
| min | Minute(n) |
| MS | Massenspektrometrie |
| Ms | Methansulfonyl |
| MSH | Melanin stimulierendes Hormon |
| NMM | *N*-Methylmorpholin |
| NPY | Neuropeptid Y |
| $pA_2$ | normierte Antagonistenwirksamkeit |
| PE | Petrolether (niedrigsiedende Fraktion) |
| PMCH | Präpro-Melanin-concentrating hormone |
| POMC | Proopiomelanocortin |
| PI | Prozent Inhibierung |
| PS | Prozent Stimulation |
| quant. | quantitativ |
| *rac* | racemisch |
| RT | Raumtemperatur |
| SAR | Structure-Activity Relationship |
| Schmp. | Schmelzpunkt |
| Sdp. | Siedepunkt |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| $Tf_2NPh$ | *N*-Phenyl-bis(trifluormethansulfon)imid |
| Tic | Tetrahydroisochinolincarbonsäure |
| Tos | *para*-Tolylsulfonyl |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

# 1 Adipositas – die neue Volkskrankheit

Jährlich nimmt der Mensch in Industrieländern etwa 900 000 kcal zu sich. Dennoch wird nur ein minimaler Anteil im Fettgewebe deponiert, und ein erwachsener Mensch ist normalerweise in der Lage, sein Körpergewicht über Jahre und Jahrzehnte hinweg konstant zu halten. Dies ist eine erstaunliche Leistung, wenn man bedenkt, dass sich schon täglich 25 kcal zuviel an Nahrung – das entspricht etwa 5 g Erdnüssen – über ein Jahr hinweg auf etwa 1.3 kg Gewichtszunahme summieren.[2] Um ein konstantes Körpergewicht zu halten, muss die Energieaufnahme durch die Nahrung langfristig genau dem Energieumsatz des Körpers entsprechen. So zeigte die Framingham-Studie,[3] dass die durchschnittliche Gewichtszunahme zwischen dem 25. und 55. Lebensjahr nur ca. 9 kg beträgt, was einem Überschuss der Kalorienaufnahme gegenüber dem Energieverbrauch von weniger als 0.3% entspricht. Das ist um so beeindruckender, wenn man berücksichtigt, dass ab dem 30. Lebensjahr der Grundumsatz pro Dekade um etwa 2-3% abnimmt.[4] Um die Gewichtskonstanz zu gewährleisten, ist unser Körper mit einem sehr effizienten und komplexen Regulationssystem ausgestattet, das z.B. durch das Entstehen von Hungergefühlen dafür sorgt, dass ein Antrieb zur Nahrungsaufnahme vorhanden ist und so die Energiebilanz ausgeglichen werden kann. Jedoch scheinen die Mechanismen, die uns vor dem Verhungern schützen sollen, besser ausgebildet zu sein, als diejenigen, die eine überhöhte Energieaufnahme verhindern sollen.[5] So sind heute Übergewicht und Adipositas, eine pathologische Erhöhung des Körperfettanteils an der Gesamtkörpermasse, in der Bevölkerung epidemisch verbreitet.[6] Adipositas wird mittlerweile nicht mehr nur als kosmetisches Problem der betroffenen Person, sondern als eine chronische Störung der Gesundheit mit Auswirkungen auf das globale Wohlbefinden gesehen. Nach Ansicht nationaler und internationaler Experten stellt die Fettsucht sogar die derzeit größte Herausforderung für unser Gesundheitswesen dar.[6-10]

Da der Fettanteil des Körpers nur mit aufwändigen und kostspieligen Methoden exakt zu bestimmen ist, wird internationalen Standards entsprechend, der Body-Mass-Index (BMI = Gewicht/Körpergröße$^2$ [kg/m$^2$]) zur Beurteilung von Übergewicht und Adipositas herangezogen (Tabelle 1.1).[11] Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert hiernach Übergewicht bei Erwachsenen als BMI ≥ 25 und Adipositas als BMI ≥ 30.[12] Wie zahlreiche Untersuchungen zeigen konnten,[13-17] stellt der BMI ein akzeptables Maß für die Gesamtkörperfettmasse dar und zeigt von allen Gewichts-Längen-Indizes die stärkste Korrelation mit dem Risiko negativer Auswirkungen auf Gesundheit und Lebenserwartung,[18] weshalb er sich weltweit als Maßeinheit durchgesetzt hat.[19] Da dies nicht nur für Erwachsene sondern auch

für Kinder und Jugendliche zutrifft, wird sowohl von der International Obesity Task Force (IOTF) als auch von der European Childhood Obesity Group (ECOG) die Anwendung des BMI in einer modifizierten Form zur Definition von Übergewicht und Adipositas auch im Kindes- und Jugendalter empfohlen.[20-24]

Tabelle 1.1: Gewichtsklassifikation der Adipositas bei Erwachsenen anhand des BMI.[6, 12]

| Klassifikation | BMI [kg/m$^2$] | Kardiovaskuläre Morbidität |
|---|---|---|
| Untergewicht | < 18.5 | Gering *(erhöhtes Risiko anderer Erkrankungen)* |
| Normalgewicht | 18.5 – 25 | Normal |
| Übergewicht | 25 – 30 | Leicht erhöht |
| Adipositas Grad I | 30 – 35 | Mäßig erhöht |
| Adipositas Grad II | 35 – 40 | Stark erhöht |
| Adipositas Grad III | > 40 | Sehr stark erhöht |

Während früher davon ausgegangen wurde, dass Über- und Fehlernährung die wichtigsten Komponenten bei der Entstehung von Adipositas darstellen, wird heute der Kombination aus Bewegungsmangel,[25] leichtem Zugang zu reichhaltiger Nahrung,[26] Stress[27] und genetischer Veranlagung[28] mehr Bedeutung zugemessen. Studienergebnissen zahlreicher Zwillings- und Adipositasstudien[29, 30] zufolge beträgt der Anteil der Einflussnahme genetischer Faktoren auf die Regulation des Körpergewichtes zwischen 30 und 70 Prozent.[30] Zwar sprechen vordergründig viele Befunde für eine entscheidende Rolle des erhöhten Fettkonsums bei der Adipositasentstehung, jedoch gelingt durch die bloße Verminderung des Fettverzehrs meist nur eine Gewichtsabnahme von 2-6 kg,[31] zumal die meisten Betroffenen das verlorene Gewicht binnen fünf oder weniger Jahre wieder zunehmen.[32] Wiederholt durchgeführte Extremdiäten bewirken über eine Verminderung der Muskelmasse eine Reduktion des Grundumsatzes und führen dadurch bei herkömmlicher Ernährung häufig zur neuerlichen, als Jojo-Effekt bekannten Gewichtszunahme.[33] Die Bedeutung anderer Faktoren für die Entstehung von Übergewicht wird auch aus Untersuchungen deutlich, die mittlerweile nicht nur eine Abnahme des absoluten Verbrauchs an Lebensmitteln pro Kopf der Bevölkerung zeigen, sondern auch einen Rückgang des Fettanteils an der Energieaufnahme,[2] während die Prävalenz von Adipositas gleichzeitig weiter zunimmt. Diese Befunde sprechen für eine wichtige pathogenetische Bedeutung eines verminderten Energieverbrauchs, insbesondere infolge der Abnahme körperlicher Alltagsbewegung. Zwar zeigen Strategien mit diätetischen Interventionen *und* einer Erhöhung der körperlichen Aktivität kurzfristig gute Erfolge, der Langzeiteffekt ist jedoch aufgrund der komplexen Pathogenese äußerst gering.[34]

## 1.1 Epidemische Ausbreitung und Folgeerkrankungen

Weltweit sind heute etwa 1.2 Milliarden Menschen übergewichtig und 300 Millionen von ihnen, das entspricht 8.2% der Weltbevölkerung, leiden bereits unter Adipositas.[12, 35] Damit hat sich die Ausbreitung der Adipositas in den letzten 20 Jahren verdoppelt – viele Industriestaaten Nordamerikas und Europas weisen sogar alle 5-10 Jahre eine Verdopplung auf.[36, 37] Die USA nimmt mit 22% adipösen und 54% übergewichtigen Erwachsenen weltweit eine Spitzenposition ein.[38-41] Nach dem Rauchen (18.1% der Todesursachen im Jahr 2000) stellt dort diese Erkrankung mit 16.6% die zweithäufigste Todesursache im Erwachsenenalter dar.[42, 43] Für Europa liegen Schätzungen vor, dass heute bereits mehr als die Hälfte der 35- bis 65-Jährigen als übergewichtig oder adipös einzustufen sind. Die isolierte Adipositasquote liegt dabei in der Größenordnung von 10-20% bei Männern bzw. 15-25% bei Frauen und ist unter anderem abhängig vom Alter, kulturellen Umfeld, sozialen Status und der Schulbildung (mit einem höheren sozialen Status und einer höheren Schulbildung sinkt die Gefahr einer Adipositaserkrankung).[44-47] In den letzten zehn Jahren stieg sie in fast allen europäischen Ländern um 10-40%.[48] Und auch in Deutschland nimmt die Prävalenz der Adipositas seit Jahrzehnten kontinuierlich zu. Zur Zeit sind mehr als 50% der erwachsenen Bundesbürger übergewichtig und etwa 20% weisen eine behandlungsbedürftige Adipositas auf.[36, 49, 50] Damit besitzt nur etwa ein Drittel der erwachsenen Deutschen ein gesundheitlich wünschenswertes Gewicht. Adipositas stellt jedoch bereits im Kindes- und Jugendalter ein Problem dar. Auch hier ist das Ausmaß der Adipositas und damit die Anzahl der extrem übergewichtigen Kinder in den letzten Jahren besorgniserregend angestiegen. Etwa 20% der Kinder und Jugendlichen in Deutschland sind heute übergewichtig oder adipös.[37] Wie das saarländische Gesundheitsministerium im August 2005 mitteilte, waren bei der Einschulung 6.1% der Kinder übergewichtig und weitere 5.5% leiden bereits unter krankhaftem Übergewicht. Im vierten Schuljahr liegt der Anteil der Übergewichtigen schon bei 19%, in der achten Klasse sind es sogar 22%.[51] Prognosen gehen davon aus, dass sich dieser Trend weiter fortsetzen wird. Dieses Anwachsen ernährungsmitbedingter Erkrankungen hat dramatische medizinische und gesundheitspolitische Konsequenzen: So gab die Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel in ihrem Jahresbericht 2003 bekannt, dass bereits die Hälfte aller Todesfälle, das sind jährlich etwa 400 000 Tote, auf Adipositas und direkte Folgeerkrankungen zurückgeführt werden kann.[36] Um dieser Entwicklung auch von staatlicher Seite aus entgegenzuwirken, wurde von der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 1992 eigens das Deutsche Institut für Ernährungsforschung (DIfE) gegründet. Dieses betreibt

experimentelle und angewandte Forschung auf dem Gebiet Ernährung und Gesundheit mit dem Ziel, die molekularen Ursachen ernährungsbedingter Erkrankungen zu erforschen und neue Strategien für Prävention, Therapie und Ernährungsempfehlungen zu entwickeln.

Unter den Folgen der Überernährung leiden jedoch nicht nur Amerika und Europa. Diese Entwicklung wird in allen Bevölkerungen Südostasiens beobachtet,[52] eine noch vor zehn Jahren in Asien völlig unbekannte Problematik. Ebenso ist auch in den Entwicklungsländern eine Zunahme der unter Fettsucht leidenden Bevölkerung zu verzeichnen, wofür unter anderem die Verwestlichung des Lebensstils verantwortlich gemacht wird.[53, 54] So ist die Fettsucht in Malaysia mittlerweile ausgeprägter als die Unterernährung. Auf der Pazifikinsel Samoa weisen nach Schätzungen sogar 75% der weiblichen und 60% der männlichen städtischen Bevölkerungen eine Adipositasprävalenz auf.[55]

Adipositas ist heute das am schnellsten wachsende Gesundheitsrisiko,[6, 56] zählt zu den weltweit häufigsten Krankheiten und droht Unterernährung und Infektionskrankheiten als signifikanteste bevölkerungsmedizinische Probleme zu ersetzen und das maßgebliche Gesundheitsproblem dieses Jahrhunderts zu werden.[57, 58] Neueste Untersuchungen zeigen eine stetige, nahezu lineare Ausbreitung dieser Erkrankung. Vorausgesetzt, dieser Trend wird beibehalten, wird im Jahr 2040 jeder zweite Erwachsene in den westlichen Industrienationen adipös sein, der Median des BMI wird bei 30 kg/m$^2$ liegen (Abbildung 1.1).*

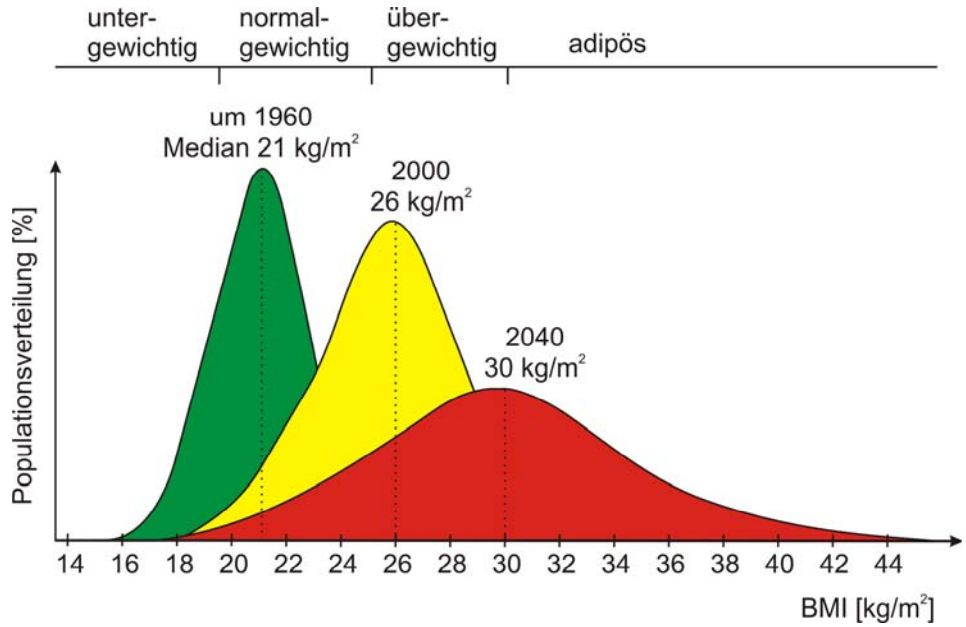



Abbildung 1.1: Schematische Darstellung der BMI-Verteilung in der Bevölkerung der westlichen Industriestaaten um 1960, 2000 und 2040 (adaptiert nach Prentice[56, 61] und Müller[49]).

* Ironischerweise wird diese Eskalation des Körpergewichts von einer ebenfalls durch den Westen angeführten, ständig steigenden Besessenheit nach Schlankheit begleitet.[59, 60]

Inzwischen wurde die Fettleibigkeit eindeutig als ein eigenständiger Risikofaktor unter anderem für Schlaganfälle, Diabetes Typ 2, Arthrose, verschiedene Krebserkrankungen, Bluthochdruck, Arteriosklerose und koronare Herzerkrankungen entlarvt.[58, 62] Als Folge zeigt sich eine verkürzte Lebenserwartung übergewichtiger und adipöser Menschen.[63] So nimmt das Mortalitätsrisiko mit steigendem BMI exponentiell zu und liegt bei einem unter Adipositas Grad III leidenden Menschen bereits um 300% über dem eines Normalgewichtigen.[64] Das Risiko einer Diabeteserkrankung erhöht sich bei Männern mit einem BMI ≥ 35 um den Faktor 42,[65] bei Frauen sogar um das 93-fache.[66] Laut Erhebungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft sind in Deutschland mehr als 60% der insgesamt etwa 4 Millionen Diabetes Typ 2 Fälle durch Übergewicht bedingt. Des weiteren konnte eine 16jährige Studie zeigen, dass krankhaftes Übergewicht für 14-20% aller Krebstodesfälle verantwortlich ist. Zugleich wurde demonstriert, dass bereits eine geringe Gewichtsreduktion von 10% den Ausbruch dieser Pathologien verhindert bzw. verzögert.[64] Auch die Ergebnisse der Nurses Health Study, der zur Zeit weltweit größten Referenzstudie, zeigen, dass ein gesunder Lebensstil zwischen 70 und 90 Prozent der ernährungsabhängigen Erkrankungen vermeiden kann (Abbildung 1.2).[67]

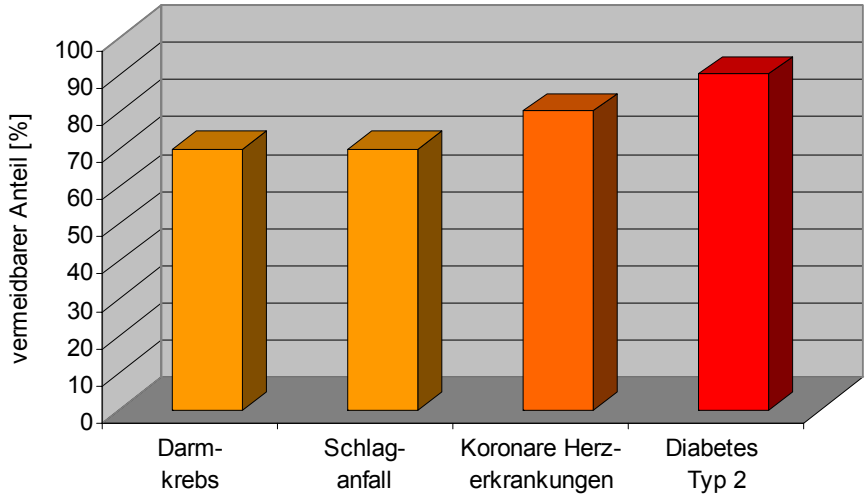



Abbildung 1.2: Vermeidbarer Anteil ernährungsabhängiger Erkrankungen durch einen gesunden Lebensstil (adaptiert nach Willett[67]).

Durch diese signifikanten Erhöhungen des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos sind die Gesundheitskosten, welche direkt der Fettsucht zuzuschreiben sind, über die letzten Jahrzehnte hinweg dramatisch gestiegen.[39, 68] Bereits heute werden in den Industrieländern je nach Ausmaß 5-10% aller Gesundheitsausgaben für die Behandlung der Adipositas und ihrer Folgen aufgewendet;[36, 42] die jährlichen Gesundheitskosten werden derzeit auf über 70 Milliarden US$ geschätzt.[64]

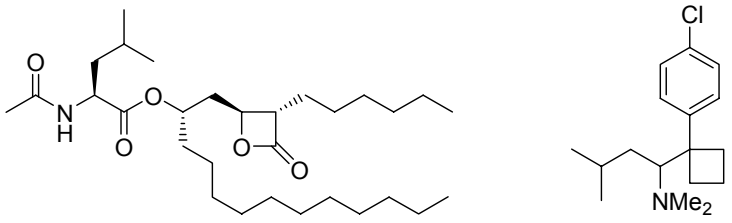
## 1.2 Aktuelle medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Wie in den folgenden Kapiteln noch ausführlich diskutiert wird, ist das Gleichgewicht des Energiehaushalts des Körpers durch ein hochkomplexes und redundant neurohumorales System gesichert, das den Einfluss von Kurzzeitfluktuationen der Energiebalance auf das Körpergewicht minimiert. Da diese physiologischen Prozesse einer durch reduzierte Nahrungsaufnahme angestrebten Gewichtsreduktion entgegenwirken, ist durch bloße Verringerung der Nahrungszufuhr das Problem des Übergewichts meistens nicht zu lösen. Eine populäre Strategie zur Behandlung von Adipositas ist der Ersatz von hochenergetischen Nährstoffen wie Zucker und Fette durch kalorienfreie oder kalorienarme Ersatzstoffe. Jedoch erhöht der Verzehr von kalorienfreien Süßstoffen die Nahrungsaufnahme, da sie keine Sättigungsantwort auslösen.[69] Fettersatzstoffe, üblicherweise durch Lipasen nicht hydrolysierbare Fettpolyester von Kohlehydraten, passieren den Verdauungstrakt nahezu unverändert.[70] Die kontinuierliche Nutzung dieser Fettersatzstoffe führt jedoch neben einem Unbehagen im Magen-Darmtrakt zu einer verminderten Absorption von lipophilen Vitaminen und anderen Nährstoffen.

Wegen der offensichtlichen Bedeutung der Ernährung für das Überleben ist es nicht überraschend, dass das Essverhalten durch mehrfach redundante Mechanismen kontrolliert wird. Dies erklärt wohl auch, weshalb die konservativen Therapieansätze zur Adipositas-behandlung – rein diätische, bewegungs- und verhaltenstherapeutische Methoden – in der Regel nur kurzfristige Erfolge zeigen.[71] Der Wunsch und immer häufiger auch die Notwendigkeit, die Sicherungssysteme des Körpers dennoch zu überwinden, erklärt die Suche nach effizienten Medikamenten zur Therapie der Adipositas. Hierbei kann die Indikation für eine Pharmakotherapie zur Gewichtssenkung nach Einschätzungen der National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity unter folgenden Voraussetzungen gestellt werden:[72]

- Patienten mit einem BMI $\geq 30$, die mit Basis-Maßnahmen (Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapien) keinen ausreichenden Erfolg hatten, d.h. eine Gewichtsabnahme von $< 5\%$ innerhalb von drei Monaten oder Wiederzunahme des Gewichts in dieser Zeit.
- Patienten mit einem BMI $\geq 27$, die zusätzlich gravierende Risikofaktoren und/oder Komorbiditäten aufweisen und bei denen Basis-Maßnahmen nicht erfolgreich waren.

Es wird erwartet, dass die Anzahl der adipösen Erwachsenen in den sieben größten Absatzmärkten (USA, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und Japan) von 95 Millionen im Jahr 2000 auf 139 Millionen im Jahr 2010 steigen wird.[73] In diesem Zeitraum wird dort die Prävalenz der Adipositas vermutlich um durchschnittlich 3.8% jährlich steigen. Während im Jahr 2000 der durch Arzneimittelverkäufe erzielte Umsatz des Adipositasmarktes 426 Millionen US$ betrug, wird das Marktvolumen für das Jahr 2010 auf über 1.3 Milliarden US$ geschätzt.[74] Zudem sind derzeit formal weniger als 25% der potenziellen Patienten als adipös diagnostiziert und weniger als 20% der diagnostizierten werden pharmakologisch therapiert. Der Grund für den geringen Prozentsatz an medikamentös behandelten Patienten ist wohl in der bescheidenen Wirksamkeit der derzeit verfügbaren Medikamente zu suchen: Die verfügbaren Therapien erreichen nur durchschnittlich eine 5-10 prozentige Gewichtsreduktion bei weniger als 50% der Behandelten.[73] Derzeit sind lediglich die zwei Antiadiposita Orlistat **1** (Xenical®) und Sibutramin **2** (Reductil®) zugelassen, welche über die Verminderung der Fettabsorption beziehungsweise die Steigerung des Sättigungsgefühls und des Energieverbrauchs wirken.[34, 75]




**1** **2**

Abbildung 1.3: Orlistat **1** und Sibutramin **2** – die derzeit einzigen zugelassenen Antiadiposita.

Der Fettaufnahmehemmer Orlistat **1** ist ein selektiver Inhibitor der Triglyzeridlipasen im Gastrointestinaltrakt. Durch seine strukturelle Ähnlichkeit mit Triglyceriden kann Orlistat **1** an das aktive Zentrum der Lipase binden und somit die Absorption des mit der Nahrung aufgenommenen Fettes hemmen. In Verbindung mit einer fettreichen Mahlzeit reduziert Orlistat **1** daher die Verdauung von etwa einem Drittel des Nahrungsfetts, welches dann im Stuhl ausgeschieden wird. Dies führt zwangsläufig zu einer verminderten Aufnahme von Nahrungskalorien, wodurch eine Gewichtsabnahme gefördert wird.[76] In Studien wird ein Gewichtsverlust von 9-10% im Vergleich zu 4-6% in der Kontrollgruppe erzielt, jedoch brechen je nach Studienlage 25-85% der Patienten die Therapie ab.[77, 78] Zudem besitzt Orlistat **1** schwerwiegende Nebenwirkungen: Neben einer verminderten Absorption fettlöslicher Vitamine, deren klinische Bedeutung noch ungeklärt ist, und der unangenehmen

Ausscheidung von Fettstühlen, Inkontinenz und Blähungen scheint es aber vor allen Dingen das Krebsrisiko signifikant zu erhöhen.[35, 75, 79, 80] Zudem können medikamentöse Maßnahmen, die wie Orlistat **1** in der Peripherie angreifen, nur solange wirksam sein, wie sie eingenommen werden. Plausibler erscheinen therapeutische Ansätze mit einem primär zentralnervösen Angriffspunkt.

Sibutramin **2** wurde ursprünglich in den achtziger Jahren ohne Erfolg als Antidepressivum geprüft. Verschiede Humanstudien haben allerdings gezeigt, dass Sibutramin **2** im Vergleich zu Placebo zu einem dosisabhängigen, klinisch signifikanten Gewichtsverlust führt. Die Gewichtsreduktion durch Sibutramin **2** ist zwei unterschiedlichen Effekten zuzuschreiben. Zum einen wird das Sättigungsgefühl verstärkt, wodurch es zu einer verminderten Nahrungsaufnahme kommt, zum anderen wird die Thermogenese stimuliert, wodurch der Energieverbrauch auf bis zu 30% ansteigt.[81] Da die Einnahme von Sibutramin **2** mit einem Anstieg der Pulsfrequenz und des Blutdrucks einhergeht,[35, 75, 80, 82] wird es adipösen Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzrhythmusstörungen, koronaren Herzkrankheiten, Herzinsuffizienzen oder Schlaganfällen – ironischerweise Leiden, die häufig aus einer Adipositas resultieren – äußerst ungern verschrieben. Neben den Verdachtsfällen von Herzinfarkt kommt die Suchtgefahr als mögliche Nebenwirkung erschwerend hinzu.[80] Es ist auch klar, dass bei einem Angriffspunkt im Neurotransmittermetabolismus, wie im Falle des Sibutramins **2**, neben der erwünschten Wirkung auch eine Fülle an unerwünschten Wirkungen in Kauf genommen werden muss. Die offiziellen Dosierungsempfehlungen beschränken die Einnahmedauer auf ein Jahr.

Erfahrungen zum klinischen Einsatz von Orlistat **1** und Sibutramin **2** liegen für eine Anwendungsdauer von nur wenigen Jahren vor, sodass eine längere Anwendung nicht empfehlenswert ist.[83] Zudem fehlen für beide Substanzen prospektive Studien mit kardiovaskulären Endpunkten. Weiterhin wäre es wünschenswert, dass Patienten nach beendeter medikamentöser Behandlung weiterhin an Gewicht verlieren würden, was im starken Kontrast zu diesen medikamentösen Therapien steht.[35] Der Nutzen einer Kombination beider Wirkstoffe ist bislang nicht belegt.[83]

Der limitierte Effekt der zugelassenen Medikamente, die problematischen Nebenwirkungen sowie das fehlende Ansprechen bei manchen Patienten und nicht zu vergessen der in naher Zukunft wohl gewichtigste Pharmamarkt haben in unzähligen Konzernen und Forschungseinrichtungen zu einer intensiven Suche nach neuen medikamentösen Therapien mit verbesserten Wirksamkeiten und Verträglichkeiten geführt. Und so gibt es auch bereits einige

hochinteressante, zentral wirkende Substanzen in frühen, zumeist noch vorklinischen Entwicklungsstadien. Zudem haben neue Erkenntnisse zur Physiologie des Energiehaushalts und die Identifikation von die Nahrungsaufnahme kontrollierenden Molekülen zahlreiche neue Ziele und Ansatzpunkte generiert. Die Einführung neuer Therapien und die steigende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas werden den Verkauf von Antiadiposita bis ins Jahr 2010 Schätzungen zufolge verdreifachen.[73]

Wie in diesem Kapitel dargelegt wurde, hat sich Adipositas zum maßgeblichen Gesundheitsproblem nicht nur der Industriestaaten entwickelt; die Notwendigkeit von neuen effektiven Therapien war nie zuvor größer. Als wissenschaftliche Grundlage zur Entwicklung solcher präventiven und medikamentösen Therapien sind Kenntnisse um die molekularen Mechanismen und Ursachen dieser Erkrankung unverzichtbar. Zum besseren Verständnis dieser Prozesse werden im folgenden Kapitel zunächst der Aufbau und die Funktionsweise der in diesem Zusammenhang maßgeblichen, als Schnittstellen zwischen Botenstoffen und Zellen fungierenden Rezeptoren diskutiert.

# 2 Rezeptorvermittelte Ligandenwirkungen

Damit Zellen Informationen mit ihrer Umgebung austauschen können, müssen sie über einen Signalübertragungsapparat verfügen. Im Verlauf der Evolution wurde dies durch den Einbau von Rezeptoren in die zellumgebende Membran bewerkstelligt, die selektiv Signale ins Zellinnere weiterleiten und dadurch über die Aktivierung von intrazellulären Signalwegen eine biologische Antwort auslösen. Diese membranständigen Rezeptoren können in sogenannte einfach-membrangängige Rezeptoren, Ionenkanal-Rezeptoren und G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) unterteilt werden. Die Existenz der GPCR, welchen im Zusammenhang mit der Energiehomöostase besondere Aufmerksamkeit zukommt, wurde in den siebziger Jahren entdeckt.[84] Seit 1983 wurden bislang etwa 2000 GPCR kloniert, die unterschiedlichste Liganden binden und verschiedenste zelluläre Reaktionen hervorrufen. Analogieschlüssen zur Folge wird im Säugerorganismus mit ca. 5000 GPCR gerechnet.[85] Mit dem exponentiellen Anstieg der neuentdeckten GPCR hat sich diese Rezeptorklasse schnell zu einer der für die medikamentöse Therapie wichtigsten Ziele entwickelt. Sie gelten im Allgemeinen als ein für synthetische Liganden relativ leicht zu beeinflussendes Target. Schon heute sind mehr als die Hälfte aller neu eingeführten Arzneimittel gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren gerichtet, um deren Wirkung zu stimulieren oder zu blockieren,[86, 87] wobei für die Stimulation bzw. Inhibierung die Ligandenbindung an den Rezeptor maßgeblich ist. Als Modell hierfür dient die durch eine Reihe experimenteller Untersuchungen[88-91] gestützte Hypothese der konformationellen Selektion. Der in Abbildung 2.1 wiedergegebene schematische Aufbau eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors soll als Diskussionsgrundlage dieser Modellvorstellung dienen.

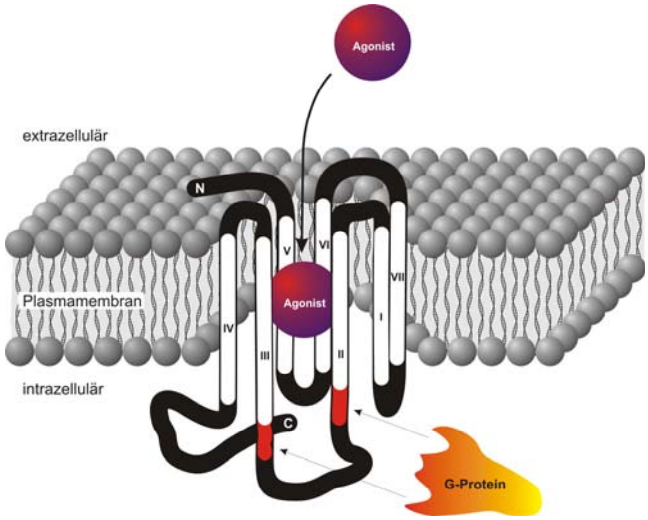



Abbildung 2.1: Schematische Darstellung des G-Protein-gekoppelten Rezeptors (GPCR) sowie dessen Interaktion mit einem Agonisten und einem G-Protein.

Jeder dieser GPCR-Subtypen weist sieben transmembranäre Domänen (I-VII) sowie je drei extra- und intrazelluläre Polypeptidschleifen, sogenannte Loops, auf; das N-terminale Ende befindet sich auf der Zelloberfläche (extrazellulär), das C-terminale Ende hingegen im Cytosol (intrazellulär).[92-94] Gemäß der modellhaften Hypothese stehen nun mindestens zwei unterschiedliche Rezeptorkonformationen eines GPCR miteinander im Gleichgewicht. Im Gegensatz zur inaktiven Konformation löst die aktive Form eine in Abbildung 2.1 angedeutete und im Folgenden noch diskutierte, intrazelluläre Antwort aus. Liganden besitzen nun unterschiedliche Affinitäten zu den verschiedenen Rezeptorkonformationen, wodurch sie je nach Wirksamkeit das Gleichgewicht verschieben. Bindet der Ligand mit hoher Affinität an die inaktive Rezeptorkonformation und reduziert damit den Anteil aktiver Rezeptoren, so wirkt er als Antagonist. Verschiebt er hingegen das Gleichgewicht zugunsten der aktiven Rezeptorkonformation, wird er als Agonist bezeichnet.[95] Die durch einen solchen Agonisten ausgelöste GPCR-Aktivierung ist in Abbildung 2.2 (❶ bis ❻) schematisch dargestellt.

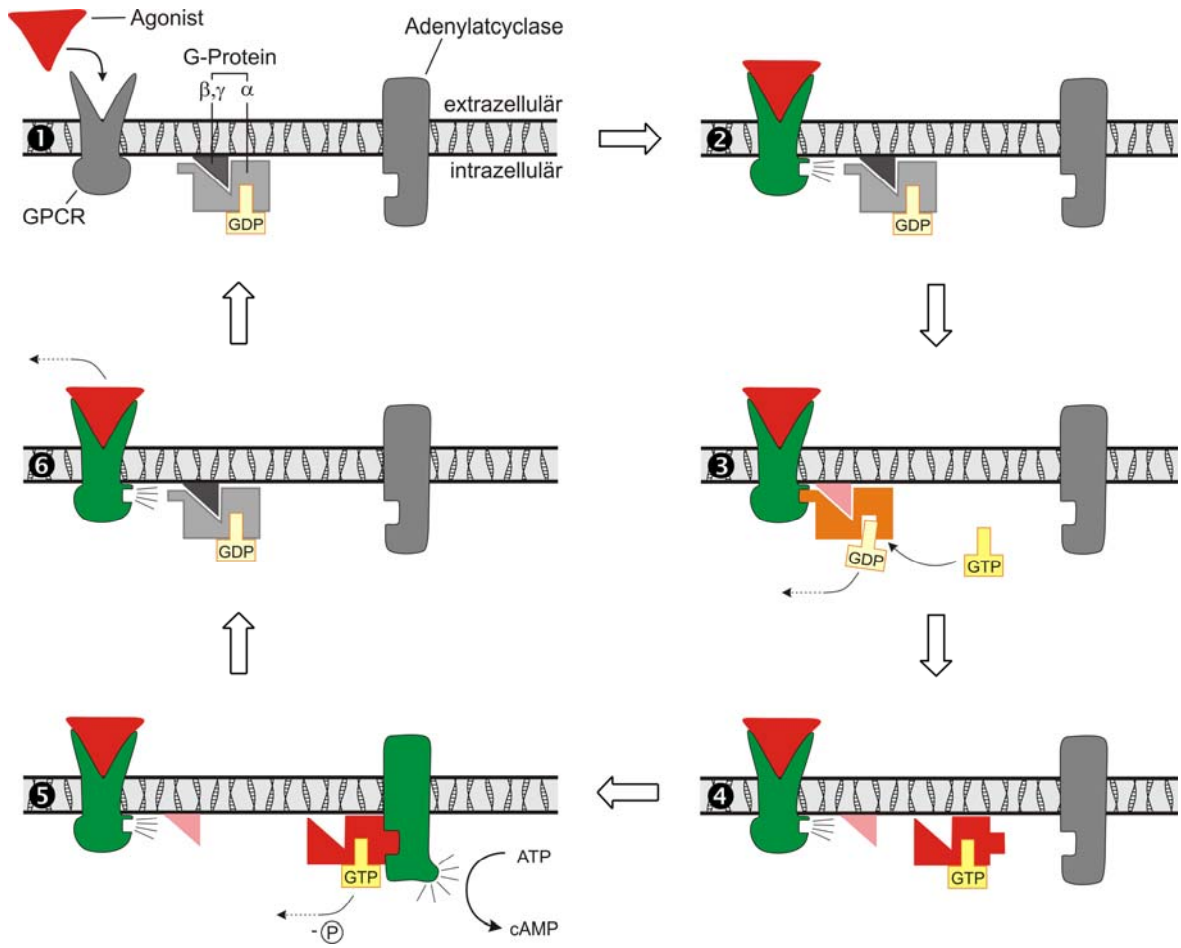



Abbildung 2.2: Funktion eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors in schematischer Darstellung (adaptiert nach Schwartz[96]). ❶ Ruhezustand; ❷ Aktivierung des GPCR; ❸ Bindung des G-Proteins; Austausch von GDP durch GTP; ❹ Trennung der α- von der β,γ-Untereinheit; ❺ Aktivierung des Effektors durch die α-Untereinheit; ❻ Kopplung der deaktivierten α-Untereinheit und dem β,γ-Komplex.

Zunächst ist weder der Agonist, noch das aus α- und β,γ-Untereinheit bestehende, über die hydrophobe β,γ-Untereinheit in der Membran verankerte G-Protein mit dem Rezeptor verknüpft (❶). Liegt nun der Rezeptor durch die extrazelluläre Wechselwirkung mit dem Agonisten in seiner aktiven Konformation vor (❷), so vereinigt sich das G-Protein mit den intrazellulären Loops des Rezeptors und das an die α-Untereinheit gebundene Guanosindiphosphat (GDP) wird gegen Guanosintriphosphat (GTP) ausgetauscht (❸, siehe auch Abbildung 2.1). Das aktivierte G-Protein trennt sich daraufhin vom Rezeptor und dissoziiert in die aktivierte α-Untereinheit und den β,γ-Komplex (❹). Die freie GTP-tragende α-Untereinheit wandert in den Zellkern, wo sie das membrangebundene Enzym Adenylatcyclase aktiviert (❺). Dieses synthetisiert unter ATP-Verbrauch den Second-Messenger zyklisches Adenosinmonophospat (*c*AMP), welcher entweder über eine Proteinkinase weitere Zielproteine der Zelle aktivieren oder Ionenkanäle steuern kann. Die Reaktion wird schließlich dadurch beendet, dass die α-Untereinheit nach Bindung von GTP die Eigenschaften einer GTPase erlangt und das angelagerte GTP somit langsam unter Phosphatabspaltung zu GDP hydrolysiert. Die GDP-tragende, inaktive α-Untereinheit löst sich daraufhin vom Enzym (welches hierdurch deaktiviert wird) und verbindet sich wieder mit dem β,γ-Komplex (❻). Sobald der Agonist vom Rezeptor abdissoziiert, wird auch der GPCR durch die beschriebene Konformationsänderung wieder inaktiv und das System kehrt in seine Ausgangslage zurück (❶).

Im Gegensatz zu dieser Agonist-induzierten Reaktionskaskade kommt es bei antagonistischer Wechselwirkung durch konformationelle Einschränkungen zu keiner Wechselwirkung zwischen G-Proteinen und Rezeptor und damit zu keiner Signaltransduktion.[97, 98] Obwohl viele bekannte GPCR-Eigenschaften durch das diskutierte Modell beschrieben werden können, deuten neuere experimentelle Befunde darauf hin, dass zukünftig noch komplexere Modelle aufgestellt werden müssen, um die Bindung zwischen Rezeptoren und Liganden und die damit verbundenen Aktivierungsprozesse besser beschreiben zu können.[99, 100]

Mit diesen Kenntnissen der rezeptorvermittelten Ligandenwirkung werden nun im folgenden Kapitel die für die Gewichtsregulation entscheidenden Agonisten und Antagonisten sowie die damit kontrollierten neurophysiologischen Regelkreise diskutiert.

# 3 Neurophysiologische Regulationsmechanismen der Energiehomöostase

Das Gehirn reguliert sowohl die Energieaufnahme als auch den Energieumsatz des Körpers, indem es einerseits den Energiezustand des Körpers misst und andererseits Hunger und Sättigung dementsprechend reguliert und anpasst. Dieses Energiehomöostase genannte Phänomen weist auf einen aktiven, metabolischen Prozess hin. Gerade in den letzten Jahren wurden auf molekulargenetischer Ebene einige neue Defekte und Elemente der Körpergewichtsregulation entdeckt; zunehmend werden komplexe Regelkreise der Neuropeptide für die Nahrungsaufnahme verstanden.[101, 102] Dem Hypothalamus (Zwischenhirn) kommt dabei eine dominierende Rolle zu, da dort die Zentren der Gewichtsregulierung und Appetitkontrolle mit zahlreichen Hormonen und Neurotransmittern lokalisiert sind.[103, 104] Diese neuroanatomischen Gegebenheiten lassen sich zunehmend auf molekularer Ebene erklären.

Bei den humoralen Faktoren wird zwischen den Anorexigenen, die Nahrungsaufnahme hemmenden Substanzen, und den Orexigenen, die den Appetit steigern, unterschieden. Einige dieser Botenstoffe wirken auch auf den Energieverbrauch. Schon geringfügige Störungen ihrer Signale wirken sich auf den Appetit aus; Resultat ist dabei häufiger Fettleibigkeit als Magersucht.[105] Während Magersucht mit Hypophagie einhergeht, ist Adipositas mit Hyperphagie verbunden, wobei Hyperphagie als Nahrungsaufnahme von mehr als der optimalen Menge definiert wird. In Zeiten von Hungersnöten oder Krankheiten, wenn ein Energiedefizit die normalen metabolischen Funktionen bedrohen würde, ist Hyperphagie die optimale Antwort. Eine großes medizinisches und naturwissenschaftliches Mysterium ist hingegen, weshalb Hyperphagie im Stadium positiver oder überschüssiger Energie auftreten soll. Auch das Fettgewebe spielt bei der Energiehomöostase eine bedeutende Rolle. Wie die Forschung in den letzten Jahren gezeigt hat, besitzt dieses Gewebe neben der Speicherung von Triglyceriden noch weitere Funktionen. So gibt es fortwährend bioaktive Peptide und Proteine ab, die in hormonelle und neuronale Netzwerke eingreifen.[62] Diese Erkenntnisse sind vor allem Untersuchungen an gesunden und adipösen Nagetieren wie Mäusen und Ratten zu verdanken. Rund 99% der Gene von Maus und Mensch korrespondieren,[62] weshalb davon auszugehen ist, dass es sich bei Krankheiten mit einem genetischen Hintergrund ähnlich verhält. Daher züchten Forscher bereits seit Jahrzehnten gezielt Nagetiere, die als Modellsysteme für menschliche Krankheiten in Frage kommen und detaillierte Studien der Krankheiten auf molekularer Ebene erlauben. Für Adipositas existiert ein derartiges Mausmodell bereits seit 1949[106, 107] – eine Zufallsbeobachtung einer durch offenbar spontane

Mutation innerhalb weniger Tage nach der Geburt adipösen Maus. So war auch die Erforschung der im folgenden diskutierten Regulationsmechanismen erst dank solcher Mausmodelle möglich.

Grundsätzlich müssen kurzfristige von langfristigen Regelkreisen zur Aufrechterhaltung der Gewichtshomöostase unterschieden werden. Während die kurzfristigen Kontrollmechanismen vor allem Sättigung hervorrufen, also die Nahrungsaufnahme beenden, determinieren die langfristigen Steuerungsmodule die längerandauernde Sattheit und damit die Frequenz der Nahrungsaufnahme. So scheinen Aminosäuren wie Tryptophan und Arginin, aber auch Fettsäuren und die intrazelluläre Glukoseverfügbarkeit wichtige Kurzzeitregelkreise für Hunger bzw. Sättigung darzustellen.[108-110] Eine Reihe von Studien zeigte, dass die Magendehnung ebenfalls ein wichtiger Stimulus für die Beendigung einer Mahlzeit ist.[111] Und auch bei dem Hormon Ghrelin scheint es sich um ein Kurzzeitkontrollsystem zu handeln. Während Ghrelin früher als Auslöser für die Ausschüttung von Wachstumshormonen beschrieben wurde, wird es heute vor allem als orexigenes Peptid gesehen:[112] Der Spiegel dieses Hormons steigt im Plasma an, um bei gefülltem Magen sofort wieder zu sinken. Es wird vom Magen sezerniert,[113] wobei es als körpereigenes Hungersignal von Mahlzeit zu Mahlzeit über die Größe und Häufigkeit der Mahlzeit entscheidet.[104, 114] Bei Ratten stimuliert die zentrale Injektion dieses Orexins die Nahrungsaufnahme und auch beim Menschen induziert die intravenöse Verabreichung Hungergefühle. Die kurzfristigen Regelkreise ermöglichen jedoch generell nur eine Feineinstellung der Energiezufuhr.

Für ein konstantes Körpergewicht über Jahre hinweg sind vielmehr die langfristigen Steuerungsmodule von entscheidender Bedeutung. Sie stehen deshalb in der Adipositasforschung im Mittelpunkt des Interesses. Mittlerweile sind zahlreiche Langzeitkontrollsysteme bekannt, welche in die Kontrolle des Körpergewichts durch das Zentrale Nervensystem (ZNS) verwickelt sind. Die Plasmaspiegel dieser Hormone sind während der Nahrungsaufnahme konstant und führen daher nicht zur Beendigung der Kalorienzufuhr. Der Körper reguliert hierüber langfristig die für ihn optimale Energiezufuhr. Das zuerst entdeckte Langzeitkontrollsystem war Insulin. Wie schon früh gezeigt werden konnte, ist die Konzentration des im Pankreas (Bauchspeicheldrüse) gebildeten Hormons im Blutplasma[115, 116] und über den Blutkreislauf auch im Gehirn[117] proportional zum Körperfettgehalt. Im Gehirn beeinflusst es schließlich über Neuronen die Energieaufnahme.[118, 119]

Einen bedeutenden Durchbruch im Verständnis der Energiebilanzierung stellte die Entdeckung des Hormons Leptin im Jahr 1994 dar.[120] Bereits ein Jahr später gelang die

Demonstration, dass ein genetischer Mangel dieses Moleküls den adipösen Phänotyp von so genannten *ob*/*ob*-Mäusen (nach engl. *ob*ese = fettleibig) zur Folge hat.[106, 107, 121, 122] *db*/*db*-Mäuse (*db* = Diabetes) hingegen besitzen ein mutiertes, homozygotes[123] Gen (daher *db*/*db* bzw. *ob*/*ob*) für den entsprechenden Leptin-Rezeptor. Bei beiden ist extreme Adipositas die Folge, die bei der *ob*/*ob*-Maus durch die Verabreichung von Leptin verhindert werden kann, nicht aber bei der *db*/*db*-Maus.[102] Diese Ergebnisse bestätigten die Lipostat-Theorie, in welcher von einem hormonellen Regelkreis zwischen Fettgewebe und Gehirn ausgegangen worden war. Wie eine Studie mittlerweile zeigen konnte, sind zwar sowohl Insulin als auch Leptin an der ZNS-Kontrolle des Energiehaushalts beteiligt, jedoch spielt das Leptin die kritischere Rolle.[124]

Das Protein Leptin (nach altgr. *leptos* = dünn) besteht aus 167 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 16 kDa und wird überwiegend von Fettzellen, den so genannten Adipozyten, produziert.[120, 125] Innerhalb dieser Adipozyten findet der Umbau der Proform zum bioaktiven Hormon statt, das anschließend ausgeschleust wird und mittels Blutzirkulation über einen noch nicht vollständig bekannten Transportmechanismus ins Gehirn gelangt.[29, 126] Dort entfaltet es über nachgeschaltete Neuronen seine anorexigene Wirkung.[127, 128] Die Leptinkonzentration im Körper ist dabei direkt proportional zur tierischen[129, 130] bzw. menschlichen[129, 131-134] Körperfettmasse. Bei einem hohen Bestand an Körperfett steigt demzufolge die Leptinkonzentration im Plasma an, was einerseits die Appetithemmung und andererseits die Thermogenese zur Folge hat. Bei geringem Bestand an Körperfett hingegen signalisieren niedrige Leptinkonzentrationen einen Energiemangel, der nicht nur zu einem gesteigerten Appetit, sondern auch zu einer reversiblen Aufhebung der Reproduktionsfähigkeit führt, um damit den Energieverbrauch für nicht lebensnotwendige Funktionen zu vermeiden. Bei *ob*/*ob*-Mäusen fehlt durch den Defekt des *ob*-Gens die Rückmeldung über die Fettspeicher des Körpers, wodurch dem ZNS eine ständige Unterernährung vorgetäuscht wird. Daher verspüren die Tiere keinerlei Essbremse und erreichen das zweieinhalbfache des normalen Körpergewichtes. Wird diesen Mäusen Leptin entweder in die Blutbahn oder direkt in den Hypothalamus (intracerebroventriculär, icv) injiziert, so reduzieren sie ihre Futteraufnahme drastisch, werden körperlich aktiver und nehmen ab.[5, 121, 135] Bei täglicher Leptininjektion sinkt das Körpergewicht innerhalb von zwei Wochen um rund 30 Prozent.

Schon bald nach der ersten Beschreibung eines genetisch bedingten Leptinmangels als Ursache der Adipositas von *ob*/*ob*-Mäusen wurden entsprechende Mutationen am Menschen

beschrieben.[29, 136] Bei diesen seltenen Fällen von erblichem Leptinmangel – nur bei etwa 5% der extrem adipösen Patienten werden heute solche Gendefekte vermutet[2] – können, wie bei leptindefizienten Mäusen, auch bei diesen Patienten die Symptome durch Zufuhr von Leptin gebessert werden. So führte die Verabreichung von Leptin bei derart betroffenen Kindern zu einer beträchtlichen, anhaltend günstigen Reduktion des Körpergewichts.[137] Dementsprechend hoch waren die Erwartungen, die sich an Leptingabe als Therapie der üblichen, nicht genetisch bedingten Adipositas knüpften. Dieser anfängliche Optimismus wurde jedoch durch den Beweis zerstört, dass Adipositas mit einer Leptinresistenz einhergeht. So konnten Studien zeigen, dass die Leptin-Behandlung von Personen ohne entsprechende Mutation des Leptingens unwirksam ist und lediglich zu Schmerzen und Fibrosierung an der Injektionsstelle führt.[131, 137-140] Zudem weisen die meisten adipösen Menschen paradoxerweise einen im Vergleich zur Fettmasse erhöhten Leptinspiegel auf.[129] Der Grund für die Störung des Leptin-Regelkreises ist noch nicht vollständig geklärt. So wird diskutiert, ob ein defekter Transport des Hormons an der Blut-Hirn-Schranke oder eine fehlerhafte Signalweiterleitung nach Bindung von Leptin an seinen Rezeptor dafür verantwortlich ist.[62, 141] Möglicherweise hat sich bei diesen Patienten die Leptinresistenz auch als Folge der chronisch erhöhten Leptinproduktion entwickelt, die auch durch Gabe hoher Leptindosen nicht zu überwinden war.[5, 135] Die ursprüngliche Hoffnung, Leptin sei das ideale Medikament zur Behandlung der Adipositas, hat sich somit bisher nicht erfüllt.

Die aufgezeigten Grenzen der Leptinbehandlung erhöhen jedoch die Möglichkeit, dass manipulierende Signale jenseits der anorexigene Effekte des Leptins bessere therapeutische Zugänge darstellen könnten. Diese dem Leptin nachgeschalteten Regelkreise rücken in jüngster Zeit verstärkt ins Blickfeld der modernen Gewichtsforschung, wobei dem Melanocortin (MC) und dem Melanin-concentrating hormone (MCH) als vielversprechende Zielstrukturen für die Einflussnahme auf das Körpergewicht zentrale Stellungen zukommen.

## 3.1 Das Melanocortinsystem

Der Name „Melanocortin“ resultiert aus der Beobachtung, dass diese Hormone einerseits Melanozyten zur Melaninproduktion veranlassen, andererseits aber auch die Cortisolbiosynthese und -ausschüttung in der Nebennierenrinde induzieren. Sie regulieren neben dem Energiehaushalt auch die Hautpigmentation und Steroidproduktion, modulieren Immunantworten und Lernprozesse, beeinflussen das Wachstum, die Regenerierung von Nerven und das kardiovaskuläre System.[142-144]

Wie bereits diskutiert, wirkt Leptin an spezifischen Rezeptoren im Hypothalamus, deren Aktivierung andere zentrale Mediatoren beeinflusst, die für die Nahrungsaufnahme wichtig sind. Dabei führt Leptin einerseits zu einer verminderten Bildung appetitsteigernder Hormone wie beispielsweise Neuropeptid Y (NPY)[145] und Agouti-Related-Protein (AgRP)[146-150] und andererseits zu einer erhöhten Bildung appetithemmender Neuropeptide wie Serotonin, Somatostatin sowie des Prohormons Proopiomelanocortin (POMC).[151, 152] Aus diesem Prohormon POMC entstehen durch enzymatische Abspaltung je nach zellulärer Enzymausstattung in den jeweiligen Geweben die natürlichen Agonisten der MC-Rezeptoren (MC-R): das Adrenokortikotrophe Hormon (ACTH) sowie das α-, β- und γ-Melanozytenstimulierende Hormon (MSH) (Abbildung 3.1).[153-155]

| Peptid | Aminosäuresequenz |
|---|---|
| α-MSH: | Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-**His-Phe-Arg-Trp**-Gly-Lys-Pro-Val-$NH_2$ |
| β-MSH: | Ala-Glu-Lys-Lys-Asp-Glu-Gly-Pro-Tyr-Arg-Met-Glu-**His-Phe-Arg-Trp**-Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp |
| γ-MSH: | Ac-Val-Met-Gly-**His-Phe-Arg-Trp**-Asp-Arg-Phe-Gly-$NH_2$ |
| NDP-α-MSH: | Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-**His-(DPhe)-Arg-Trp**-Gly-Lys-Pro-Val-$NH_2$ |

Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der POMC-kodierten Peptide α-, β- und γ-MSH und deren Aminosäuresequenzen sowie die Sequenz des hochwirksamen α-MSH Analogons NDP-α-MSH.

Der hochwirksame, synthetische Ligand NDP-α-MSH unterscheidet sich in seiner Struktur lediglich durch die Konfiguration des Phenylalanins von seinem natürlichen Analogon α-MSH. Da er hierdurch enzymatisch wesentlich stabiler und im Zelltest erheblich aktiver ist, kommt er gegenüber dem natürlichen Liganden in pharmakologischen Zelltests bevorzugt zum Einsatz.

Neben diesen Spaltprodukten und den fünf bislang bekannten MC-Rezeptoren (siehe Kapitel 3.1.1, Seite 19) umfasst das Melanocortinsystem auch noch die zwei endogenen Antagonisten Agouti-Protein[156, 157] und AgRP, welche eine zusätzliche, in ähnlichen Rezeptorsystemen nicht beobachtete Kontrolle erlauben. Ebenso wie Leptin über andere Effektorsysteme wirken kann, werden auch NPY und MSH von weiteren Regulationssystemen im ZNS beeinflusst, die ihrerseits wiederum über ihre Wirkung an verschiedenen Rezeptorsubtypen die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch sowie verschiedene endokrine Funktionen steuern, was zu einer komplexen Vernetzung dieser Mediatoren führt.[104]

Aufgrund ihrer gemeinsamen Herkunft weisen die POMC-Spaltprodukte – wie auch zahlreiche andere MC-verwandte Peptide – die übereinstimmende fundamentale Kernsequenz His-Phe-Arg-Trp auf, wobei die letzten drei Aminosäuren wohl die wichtigsten darstellen.[158] Insbesondere der große Einfluss des Tridecapeptids α-MSH auf die Regulation der Energiehomöostase wurde durch zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen bewiesen.[159] Fehlt dieses Hormon oder im Falle von POMC-knockout Mäusen ($POMC^{-/-}$)[160] dessen Vorstufe POMC, wird wegen des Wegfalls der appetithemmenden Wirkung dieses Peptids eine Adipositas ausgelöst, ebenso wie durch das Fehlen der α-MSH vermittelnden Rezeptoren. Andererseits unterdrückt die zentrale Injektion von α-MSH bei Ratten die Nahrungsaufnahme in Abhängigkeit von der Dosis.[161, 162] Die therapeutische Nutzung dieser Wirkung scheitert daran, dass α-MSH nach intravenöser Applikation die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden und damit den im Hypothalamus befindlichen Rezeptor nicht erreichen kann.[163] Den orexigenen Effekt von NPY vermag α-MSH hingegen nach zentraler Verabreichung nicht zu antagonisieren.[164] Neben den Effekten in der Nahrungsaufnahme ist α-MSH auch in die Thermoregulation verwickelt.[165] Aber auch dem orexigenen AgRP, ein 132-Aminosäuren Peptid, kommt eine bedeutende Stellung in der Gewichtsregulation zu, wie aus zahlreichen in vitro und in vivo Daten hervorgeht.[142, 147, 166-168] Der erhöhten Expression dieses Hormons folgt über eine Blockade der Wirkung von α-MSH eine Erhöhung von Appetit und Nahrungsaufnahme und dadurch eine Körpergewichtszunahme.[169-173] Anders als die durch NPY verursachte, relativ kurze Wirkungsdauer (< 24 Stunden),[174] hält AgRP die erhöhte Nahrungsaufnahme nach einmaliger nanomolarer Infusion für 3-7 Tage aufrecht, was es bis dato zum langanhaltensten Orexigen macht.[166-168] Außerdem verursachen chronische AgRP-Behandlungen bei Ratten eine Reduzierung des Sauerstoffverbrauchs, was auch eine Verringerung des Energieverbrauchs nach sich zieht.[175] Beweise für eine abnormale Energieregulation in AgRP-knockout Mäusen ($AgRP^{-/-}$) gibt es hingegen bisher nicht.[176] Die Enträtselung der Mechanismen hinter dem ungewöhnlich lang andauernden Effekt des AgRP auf die Nahrungsaufnahme könnte neue Mechanismen enthüllen und so das Design von Wirkstoffen, welche resistent gegenüber flüchtiger Wirksamkeit und kompensierenden neurochemischen Veränderungen sind, anleiten. Jedoch sind die exakten Regelkreise und Einflussgrößen, wie auch bei den anderen Neuropeptiden, bis heute nur zum Teil bekannt und Gegenstand der aktuellen Forschung.

### 3.1.1 MC-Rezeptoren

Die fünf bislang bekannten MC-Rezeptoren ($MC_1$-R bis $MC_5$-R), die nach der Reihenfolge ihrer Charakterisierung nummeriert sind[93, 177] und sich in der Gewebsverteilung und in ihrer Bindungsspezifität unterscheiden, vermitteln die unterschiedlichen Wirkungen der Melanocortine. Mit ihrer Entdeckung und Klonierung[92, 93, 178-181] und der daraus gewonnenen Verfügbarkeit von selektiven Antagonisten sind die molekularen Wirkmechanismen im Begriff, aufgeklärt zu werden. Sie stellen heute die Targets für therapeutische Behandlungen einer Vielfalt menschlicher Krankheiten dar, bei Essstörungen insbesondere der $MC_4$-R.
Zwar besitzen die fünf Subtypen weitreichende Sequenzhomologie,[182] jedoch zeigen sich die arttypischen Unterschiede in ihrer Spezifität gegenüber Ligandenbindung und Aktivierung beispielsweise in der Tatsache, dass ACTH alle fünf MC-R, α-MSH hingegen alle bis auf $MC_2$-R und AgRP nur $MC_{3/4}$-R aktiviert.[148, 154, 168] Das Aktivitätsprofil der MSH-Peptide auf die MC-R Subtypen ist mittlerweile gesichert, wenn auch die quantitativen Parameter wie beispielsweise die in Tabelle 3.1 wiedergegebene Peptidaffinität gegenüber einem Melanocortinrezeptor ($K_i$ binding) zum Teil beträchtlich variieren.

Tabelle 3.1: Affinitäten ($K_i$ binding, [nM]) für verschiedene peptidische Liganden gegenüber MC-R.[183-189]

| Ligand | $MC_1$-R | $MC_3$-R | $MC_4$-R | $MC_5$-R |
|---|---|---|---|---|
| α-MSH | 0.12 – 6.0 | 31 – 53 | 39 – 2000 | 560 – 5700 |
| β-MSH | 1.2 – 2.5 | 13 – 57 | 380 – 640 | 14000 |
| γ-MSH | 2.7 | 7.1 | 29000 | 43000 |
| ACTH | 2.5 | 87 | 690 | 17000 |
| NDP-α-MSH | 0.046 – 0.51 | 0.40 – 1.2 | 1.2 – 4.0 | 0.86 – 5.5 |

Wie Ergebnisse aus Tierstudien mittlerweile zeigen konnten, sind für die Gewichtsregulation primär nur die beiden im ZNS exprimierten $MC_3$- und $MC_4$-Rezeptoren von Bedeutung.[190, 191] Wie alle bekannten MC-R gehören auch diese beiden zur Superfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren,[93, 177] deren Aktivität zur Erhöhung der *c*AMP-Produktion (vgl. Kapitel 2, Seite 10) führt.[184, 192, 193] $MC_4$-$R^{-/-}$ Mäuse erreichen bei etwa 10% vergrößerter Körperlänge das doppelte Körpergewicht der Wildtypen. Sie sind motorisch weniger aktiv[194, 195] und haben einen reduzierten Stoffwechsel.[195]
Im Gegensatz zu $MC_4$-$R^{-/-}$ Mäusen sind $MC_3$-$R^{-/-}$ Mäuse nicht hyperphag, zeigen aber im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen ebenfalls erhöhte Fettanlagerungen und eine stärkere Gewichtszunahme bei gleicher Nahrungsaufnahme.[196] Zudem sind männliche und insbesondere weibliche Mäuse, die sowohl kein $MC_3$-R als auch kein $MC_4$-R exprimieren

können, signifikant schwerer als $MC_4$-$R^{-/-}$ Mäuse.[196] Studien an Menschen und Tieren legen jedoch nahe, dass der inhibitorische Effekt der MC hauptsächlich – wahrscheinlich sogar exklusiv – durch zentrale $MC_4$-R vermittelt wird.[142, 183, 197-199] So gewinnt insbesondere der $MC_4$-R immer mehr an Bedeutung in der Energiehomöostase. Im Gegensatz zu adipösen Leptin- (*ob*/*ob*) oder Leptinrezeptor- (*db*/*db*) defizienten Mäusen wird die menschliche Adipositas wohl überwiegend durch chronischen $MC_4$-Antagonismus hervorgerufen.[183]

Der $MC_4$-R wird in Neuronen von mehr als 100 Hirnarealen exprimiert und ist insbesondere in hypothalamischen Arealen zu finden, die an der Gewichtsregulation beteiligt sind.[179] Er bestehend aus 332 Aminosäuren und ist damit, verglichen mit anderen Rezeptoren in der GPCR-Familie, relativ klein.[187] Der $MC_4$-R bindet zwar auch ACTH, β- und γ-MSH, allgemein wird jedoch davon ausgegangen, dass α-MSH in vivo der relevanteste Agonist ist. Die Feinregulation des Körpergewichts resultiert unter anderem aus einem Wechselspiel zwischen $MC_4$-R Agonismus und Antagonismus. Steigt nach einer Überernährung der Serumleptinspiegel an, so bilden leptinsensitive Neurone die MC-Vorstufe POMC. Durch Konvertasen entsteht das $MC_4$-R agonistische α-MSH, welches beim Überwiegen am hypothalamischen $MC_4$-R die Nahrungszufuhr reduziert. Neben der Hemmung der Nahrungsaufnahme sorgt der $MC_4$-R Agonismus auch für eine Steigerung des Energieverbrauchs, so dass hierdurch ebenfalls einer Gewichtszunahme entgegengewirkt wird. Umgekehrt sind bei leeren Energiedepots die Leptinspiegel niedrig, was zu geringer α-MSH-Bildung führt. Zusätzlich fällt die hemmende Wirkung des Leptins auf die NPY/AgRP-Neurone weg, und die jetzt vermehrte AgRP-Expression antagonisiert die ohnehin unter diesen Bedingungen schwache $MC_4$-R Stimulation: Es kommt zu gesteigerter Nahrungsaufnahme und zur Energieeinsparung.[135, 148] Eine Halbierung der AgRP-Expression hat schlankere Ratten mit erhöhten Stoffwechselraten, jedoch ohne Effekt auf ihre Nahrungsaufnahme zur Folge.[200] Demzufolge halten NPY/AgRP und α-MSH durch wechselseitige Kontrolle über den $MC_4$-R die Energiebilanz aufrecht.

Für zukünftige Adipositas-Behandlungen lässt sich dank der Erkenntnisse aus dem Umfeld der Melanocortine als Leptin-nachgeschaltete Regelkreise festhalten, dass eine auf das MC-System zielende, erfolgreiche Behandlung sowohl von einer Verknüpfung zwischen Adipositas und Leptinresistenz, als auch von einer Leptin-ähnlichen Resistenz gegenüber α-MSH unabhängig sein kann.[183, 201-205]

### 3.1.2 Synthetische Agonisten für den $MC_4$-Rezeptor

Der ideale Antiadipositas-Wirkstoff ist ein kleines, potentes, rezeptorselektives, nichtpeptidisches Molekül, da peptidische Verbindungen im gastrointestinalen System labiler sind. Dieses Molekül würde als $MC_4$-R Agonist oder als Inhibitor für die AgRP-Wechselwirkung mit dem $MC_4$-R agieren. Der Wirkstoff sollte nach oraler Verabreichung chemisch stabil und in der Lage sein, die Blut-Hirn-Schranke mit einem geringen Risiko für unerwünschte Nebeneffekte und schädigendem Potenzial zu überwinden. Bei den unterschiedlichen Typen von $MC_3$-R und $MC_4$-R Liganden, einschließlich linearer und zyklischer Agonisten und Antagonisten, wird davon ausgegangen, dass sie signifikante Unterschiede in ihren Bindungsmechanismen besitzen, was auch beim Design von kleinen nichtpeptidischen Molekülen zu berücksichtigen ist. Zudem ist es erforderlich, dass chronische Behandlungen mit dem Wirkstoff die Nahrungsaufnahme erniedrigen, ohne eine kompensatorische Reaktion auf die Ernährung oder andere Anzeichen von Medikamenttoleranz auszulösen. Der anorexigene Effekt muss durch eine Vielzahl von Tests auf unerwünschte Nebenwirkungen hin untersucht werden, wozu auch motorische Beeinträchtigungen und Stress als unspezifische Gründe für einen verminderten Appetit gehören.[206] Diese Verringerung des Körpergewichts sollte sich bevorzugt auf die Fettmasse auswirken und nicht auf den Verlust von Körperwasser oder magerem Gewebe, wie es bei vielen derzeit verfügbaren Diätmedikamenten der Fall ist. Und schließlich muss eine dosisabhängige Unterdrückung der Nahrungsaufnahme und Erhöhung des Energieverbrauchs in Wildtyptieren evident und nicht durch bereits vorhandene genetische Mutationen bedingt sein,[207] um in der gewöhnlichen Adipositas indiziert zu sein.
Viele Informationen über die agonistischen Effekte auf die $MC_{3/4}$-R wurden aus Experimenten mit dem synthetischen, unselektiven $MC_{3/4}$-R Agonisten Melanotan II (**MTII**), ein zyklisches lactamüberbrücktes Heptapeptid (Abbildung 3.2), gewonnen.[153]

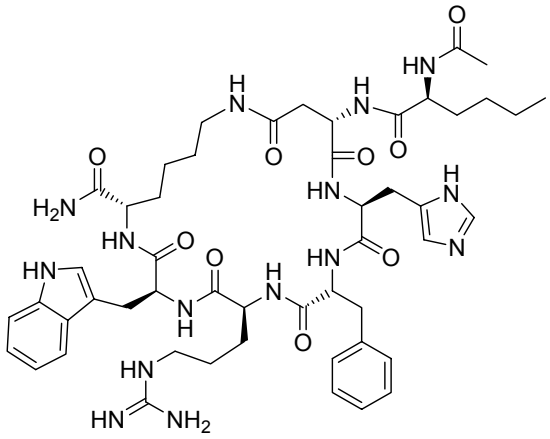


Abbildung 3.2: Von NDP-α-MSH abgeleitetes, hochwirksames Heptapeptid **MTII**.

Es leitet sich vom linearen, hochwirksamen α-MSH Analogon NDP-α-MSH (siehe Abbildung 3.1, Seite 17) ab[208] und wurde wie NDP-α-MSH und andere MSH-Analoga in den achtziger Jahren noch vor der Identifikation der MC-R Subtypen entwickelt. Zentral verabreichtes **MTII** (0.1 nM bis 1 nM Dosen) reduziert die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht von Ratten, welche ausgelöst durch Fasten, Leptindefizienz oder NPY-Injektion Hyperphagie aufweisen.[142, 209] Zudem stimuliert es den Energieverbrauch, was ebenfalls zu einer Reduzierung der Adipositas führt.[194] So erhöhte eine Behandlung mit **MTII** bei Mäusen den Sauerstoffverbrauch um 170% nach einer Stunde.[210] Ratten, die über vier Wochen hinweg mit **MTII** behandelt wurden, verloren in der ersten Woche bedingt durch Hypophagie an Gewicht. In der zweiten Woche normalisierte sich die Nahrungsaufnahme, das Ausgangsgewicht stellte sich jedoch bis zum Ende der Versuchsdauer nicht mehr ein.[190] Auch der geschilderte 3-7 Tage andauernde Mästungseffekt des AgRP (Kapitel 3.1, Seite 16) wird von **MTII** stark verringert: Bereits 24 Stunden nach AgRP-Injektion ist dieser synthetische Ligand wieder in der Lage, die Mästung zu unterdrücken.[166] Diese **MTII**-induzierte Unterdrückung der Nahrungsaufnahme ist mit 24-96 Stunden generell langanhaltend. Der begrenzte Einfluss des $MC_3$-R im Gegensatz zur bedeutenden Rolle des $MC_4$-R auf die Effekte des **MTII** lässt sich aus dem fehlenden anorexigenen Effekt in $MC_4$-$R^{-/-}$ Mäusen ableiten.[194]

Ein potenzielles Problem bei der Wirkung von Chemikalien zur Nahrungsreduzierung ist, dass der pharmakologische Effekt nicht durch eine wahre Reduktion des Appetits oder eine Erhöhung der Sattheit verursacht wird, sondern durch die Entwicklung von Unwohlsein oder andere fütterungsunspezifische Effekte. Eine frühe Studie mit **MTII** zeigte, dass die akute Behandlung bei Ratten eine bedingte Geschmacksaversion hervorruft.[209] Das arzneimittelinduzierte Unwohlsein stellt auch bei der klinischen Nutzung von **MTII** und **MTII**-ähnlichen Liganden zur Adipositasbehandlung wegen der zu erwartenden geringen Bereitschaft zur Medikamenteneinnahme einen ernsthaften Rückschlag dar. Diese nachteiligen Effekte, die vermutlich aus Wechselwirkungen mit anderen, nicht unmittelbar für die Appetitunterdrückung verantwortlichen Rezeptoren resultieren, haben die Suche nach selektiveren Agonisten angetrieben. So zeigt beispielsweise der erste publizierte $MC_4$-R selektive und potente Agonist **Ro27-3225** ($EC_{50}$ = 1 nM; Abbildung 3.3) nach zentraler Gabe bei Ratten und *db*/*db*-Mäusen eine Unterdrückung der Nahrungsaufnahme ohne Anzeichen von nachteiligen Nebenwirkungen.[206]

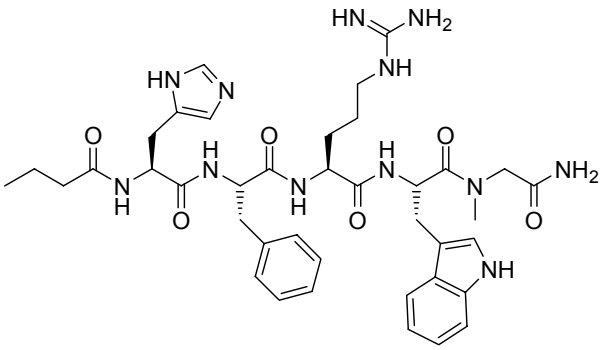


Abbildung 3.3: Erster $MC_4$-R selektiver Agonist **Ro27-3225**.

Studien dieses Pentapeptids am Menschen stehen jedoch noch aus. Seitdem wurden noch weitere potente Peptidfragmente z.B. durch Variation der Aminosäuren und der Lactamringgröße gefunden.[211, 212]

Eine weitere wichtige Eigenschaft für die medikamentöse Behandlung von Menschen ist die Wirksamkeit der Substanz bei wiederholter Einnahme. So ist die Verringerung der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts bei Ratten während chronischer **MTII**-Infusionen nur von vorübergehendem Erfolg,[190, 213] was für einen beharrlichen Sollwert des Körpergewichts spricht. Diese Widerstandsfähigkeit kann sowohl durch Veränderungen in der Expression der MC-R,[190] als auch durch Veränderungen im Spiegel diverser Hormone und Neuropeptide (z.B. erniedrigter Leptin- und erhöhter NPY-Spiegel) zur Steigerung der Nahrungsaufnahme als Antwort auf die Gewichtsverminderung verursacht werden. Die Kenntnis der exakten Konsequenzen chronischer MC-R Stimulation auf die unterschiedlichen energieregulierenden Systeme ist für Strategien zum anhaltenden Gewichtsverlust zwingend erforderlich.

Während Stimulation von $MC_{3/4}$-R die Nahrungsaufnahme und die Gewichtszunahme limitiert, bewirkt der Antagonismus dieser Rezeptoren das Gegenteil. Das meiste Wissen bezüglich des orexigene Effekts von $MC_{3/4}$-R Antagonismus stammt aus Arbeiten mit AgRP-Fragmenten,[171] dem unselektiven $MC_{3/4}$-R Antagonisten **SHU9119**[142] (welcher sich vom Agonisten **MTII** lediglich durch Substitution des DPhe durch die lipophilere 2´-DNaphthylalanylgruppe unterscheidet) und selektiveren Analoga wie beispielsweise **HS014**[214] ($K_i$ = 3.2 nM) und **HS028**[190, 215] ($K_i$ = 0.95 nM), welche ebenfalls die fundamentale MC-Kernsequenz His-X-Arg-Trp aufweisen (Abbildung 3.4).

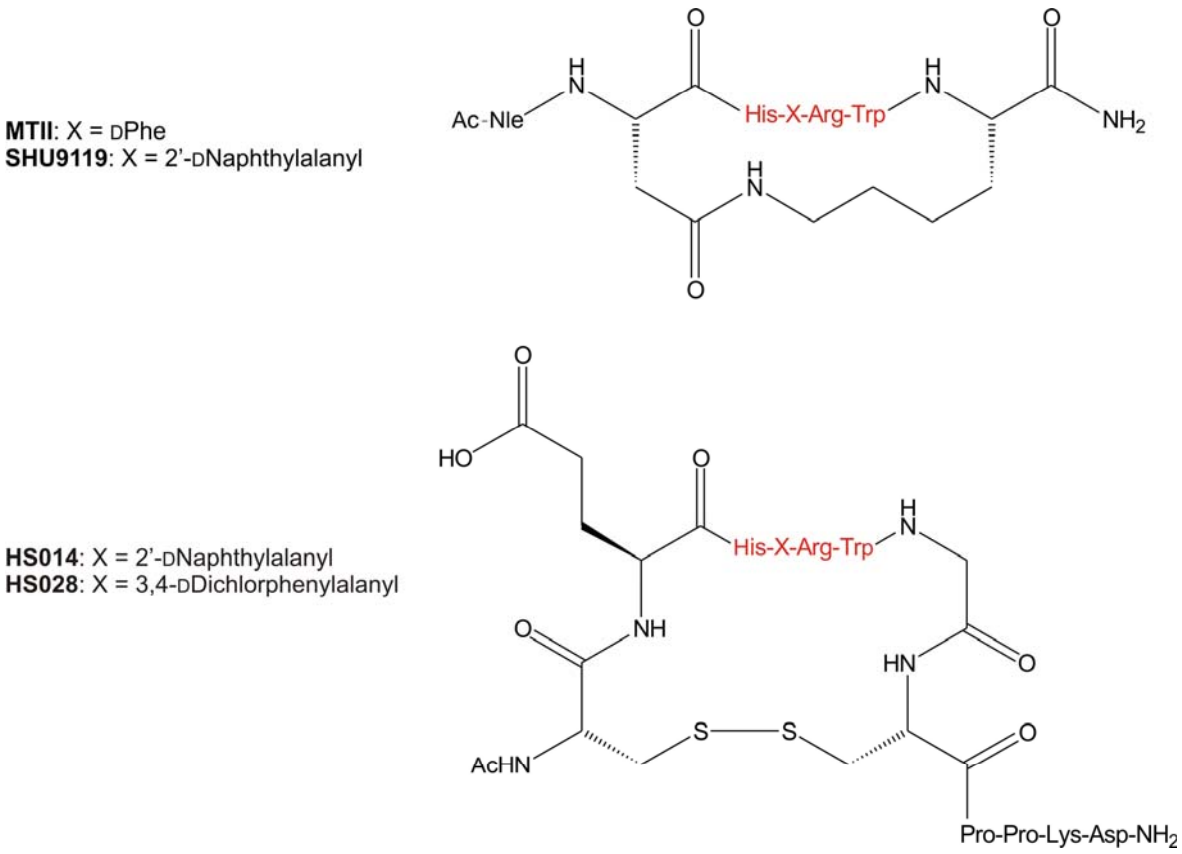
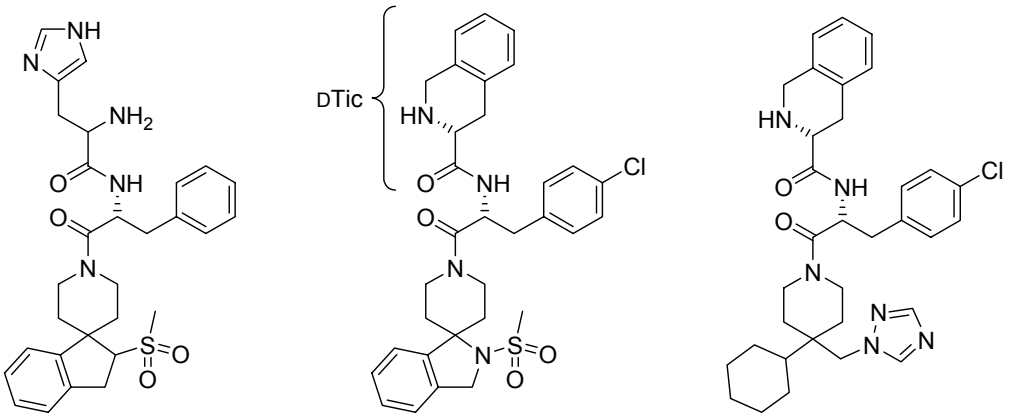



Abbildung 3.4: Strukturen von **MTII**-abgeleiteten Lactampeptiden: **SHU9119**, **HS014** und **HS028**.

Diese Substanzen stimulieren wie auch AgRP die Nahrungsaufnahme in nanomolaren Dosen und erhöhen das Körpergewicht bei Ratten nach akuter und chronischer zentraler Verabreichung.[142, 166, 167, 214, 216] Den großen Effekt des $MC_{3/4}$-R Antagonismus verdeutlichte auch eine Studie, nach welcher Ratten durch chronische Infusionen von **SHU9119** ihre Nahrungsaufnahme verdoppelten und die Körperfettmasse um über 90% zunahm.[201] Ein ähnliches **SHU9119**-Protokoll mit magersüchtigen Ratten konnte deren Anorexie komplett invertieren, wohingegen Behandlungen mit NPY und Ghrelin dies nicht leisten konnten.[217]

Kleine, als $MC_4$-R Agonisten wirkende Moleküle wurden auch durch rationale Design-methoden entdeckt, welche auf die Nachahmung der His-Phe-Arg-Trp Sequenz (vgl. α-MSH und **MTII**) abzielten. Kombinatorische Bibliotheken wurden konstruiert, welche bekannte GPCR privilegierte Strukturen mit dipeptidischen und dipeptoiden Sequenzen verknüpften. Auf diese Weise wurde auch das an die His-Phe Sequenz angelehnte Spiroindanderivat **3** (Abbildung 3.5) entdeckt,[212] welches als frühe Leitstruktur diente ($EC_{50}$ = 530 nM) und nach Optimierung das Spiroindolin-Dipeptid **4** ($K_i$ = 10 nM und $EC_{50}$ = 150 nM) lieferte.

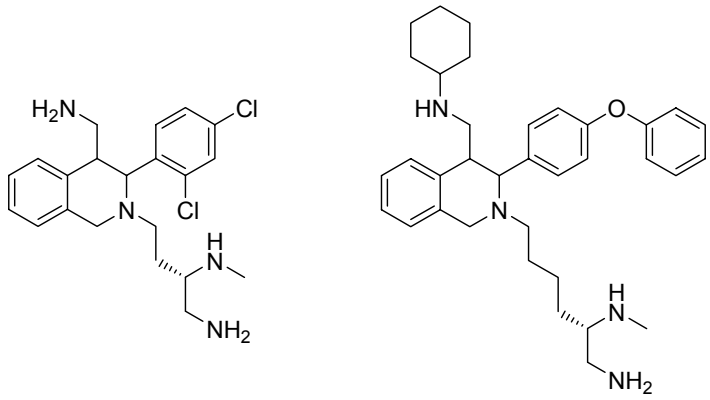



**3** **4** **5**

Abbildung 3.5: Aus kombinatorischen Bibliotheken gewonnene, an das His-Phe Fragment angelehnte Leitstruktur **3** und das daraus optimierte Dipeptid **4** sowie der hochaktive niedermolekulare $MC_4$-R Agonist **5**.

Eine große Verbesserung von Dipeptid **4** gegenüber Spiroindan **3** stellt dessen DPhe(*p*Cl)-DTic Sequenz dar: einerseits verhindert sie den Peptidabbau durch Proteasen und andererseits hat sie eine höhere Spezifität für den $MC_4$-R zur Folge. Wie Variationen im DTic-Rest zeigen konnten, scheint die originale Spiropiperidinserie das Optimum darzustellen.[218] Das Dipeptid **5** ist einer der am besten charakterisierten und potentesten niedermolekularen $MC_4$-R Agonisten ($K_i$ = 1.1 nM, $EC_{50}$ = 2 nM).[212, 219] Wie unabhängige in vivo Studien jedoch zeigten, bewirkt es nach zentraler Gabe lediglich eine mäßige Verringerung der Nahrungsaufnahme, nach Injektion in den Bauchraum bleibt der anorexigene Effekt nahezu aus. Stattdessen wird bei Ratten eine erektile Stimulation beobachtet.[219] Trotz seines peptidischen Charakters zeigt diese Substanz signifikante orale Verfügbarkeiten bei Ratten und Hunden: sie scheint bis zu vier Stunden im Plasma stabil zu sein.

Mittlerweile sind auch einige Patente bezüglich nichtpeptidischer $MC_4$-R Agonisten veröffentlicht, jedoch lieferten bislang nur wenige von ihnen publizierte Beweise für ihre in vivo Wirksamkeit. So stellte die Firma Trega Biosciences mit ihren Isochinolin MC-R Liganden zwei erste Beispiele nichtpeptidischer Agonisten vor (Abbildung 3.6). Sie zeigen generell nur eine geringe Spezifität und haben hochgeladene Strukturen, was für den Einsatz als Medikamente pharmakokinetische Probleme kreiert.[212] Zudem werden in der Patentliteratur keine Kontrollexperimente diskutiert, welche sicherstellen könnten, dass der beobachtete anorexigene Effekt bei Mäusen auf eine Verringerung des Appetits und nicht auf Schmerzen, Übelkeit, Geschmacksaversion oder eine Verringerung der Aktivität zurückzuführen ist.




**TRG2407-39** **TRG2405-252**

Abbildung 3.6: Erste nichtpeptidische $MC_4$-R Agonisten: **TRG2407-39** und **TRG2405-252**.

Dennoch präsentieren sie einen ersten Schritt hin zu nichtpeptidischen MC-R Agonisten. Generell wurden bis heute nur sehr wenige MC-Wirkstoffe auf ihre appetit- und gewichtsregulierenden Eigenschaften am Menschen getestet.

## 3.2 Melanin-concentrating hormone

Ein erst 1998 erkanntes, essentielles Hormon für die Energiehomöostase und das Fressverhalten ist das appetitsteigernde Melanin-concentrating hormone (MCH),[220, 221] welches ebenso wie das Melanocortinsystem in die Regulation durch Leptin eingebunden ist.[222]

MCH wurde erstmals aus der Hirnanhangdrüse von Lachsen isoliert. Der Name des Hormons leitet sich von dessen Fähigkeit ab, die Hautfarbe der Lachse durch Aggregation von melaninhaltigen Pigmenten in den Melanozyten rasch zu verändern, wodurch sich die Fische an ihre Umgebung anpassen können.[223] Menschliches MCH ist im Gegensatz zum Heptadecapeptid des Lachses ein 19-Aminosäuren Neuropeptid und spielt keine Rolle in der Pigmentierung der menschlichen Haut. Die MCH-Sequenz wurde bei Ratten durch Klonierung und Sequenzierung bestätigt,[224] wobei dieses Hormon bei Ratten, Mäusen und Menschen identisch ist[225, 226] (Abbildung 3.7). MCH wird, wie auch die Neuropeptide EI (NEI) und GE (NGE), vom größeren Prohormonvorläufer PräproMCH (PMCH) kodiert,[227] im Gehirn exprimiert[228, 229] und entfaltet seine Wirkung ausschließlich im lateralen Hypothalamus (LHA).[221] Die exakten Rollen von NEI und NGE sind bis heute noch weitgehend unklar.

| Peptid | Aminosäuresequenz |
|---|---|
| Ratte/Maus/Mensch MCH | Asp-Phe-Asp-Met-Leu-Arg-Cys-Met-Leu-Gly-Arg-Val-Tyr-Arg-Pro-Cys-Trp-Gln-Val |
| Lachs MCH | Asp-Thr-Met-Arg-Cys-Met-Val-Gly-Arg-Val-Tyr-Arg-Pro-Cys-Trp-Glu-Val |
| NGE | Gly-Ser-Val-Ala-Phe-Pro-Ala-Glu-Asn-Gly-Val-Gln-Asn-Ala-Glu-Ser-Thr-Gln-Glu |
| NEI | Glu-Ile-Gly-Asp-Glu-Glu-Asn-Ser-Ala-Lys-Phe-Pro-Ile-$NH_2$ |

Abbildung 3.7: Schematische Darstellung PMCH-kodierter Peptide und deren Aminosäuresequenzen.

MCH ist neben vielen anderen physiologischen Funktionen im ZNS (Stressverarbeitung, Lernprozesse, Fortpflanzung, Depressionen und Ängste) maßgeblich auch an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt, was durch Serien von Experimenten und Beobachtungen gezeigt werden konnte. So führt die zentrale Injektion von MCH bei Versuchstieren bereits nach zwei Stunden zu einer signifikanten Zunahme des Futterkonsums: Sie fressen verglichen mit Kontrolltieren das Zwei- bis Dreifache.[230-234] Zudem wird unabhängig von der Nahrungsaufnahme auch die Wasseraufnahme durch MCH signifikant erhöht.[235] Entgegen früheren Befunden[231] konnte kürzlich gezeigt werden, dass auch wiederholte Infusionen von MCH über 12 Tage hinweg in Mäusen und Ratten zu Hyperphagie und Adipositas führen,[234, 236] vergleichbar mit chronischen NPY-Behandlungen. Somit beeinflusst MCH nicht nur, wie bisher angenommen, die sofortige Regulation der Nahrungsaufnahme, sondern auch die langfristige Körpergewichtskontrolle.

Der appetitsteigernde Effekt von MCH wird nicht nur durch Leptin, sondern auch durch α-MSH unterdrückt.[164, 237] Erst vor wenigen Jahren wurde erkannt, dass MCH und α-MSH entgegengesetzten Einfluss auf das Fressverhalten ausüben und dienen bei gleichzeitiger Verabreichung als wechselseitige Antagonisten.[230, 232] Wird die MCH-Konzentration 50% über diejenige des α-MSH erhöht, so überwiegt der MCH-Effekt und Mästung wird beobachtet. Dem gegenüber erhöht die Behandlung mit AgRP oder dem synthetischen $MC_4$-R Antagonisten **SHU9119** die MCH-Expression.[238]

Verglichen mit normalgewichtigen Tieren wird die MCH mRNA im Hypothalamus von *ob*/*ob*- und *db*/*db*-Mäusen zwei- bis dreimal höher exprimiert,[230, 239, 240] und auch nach 48-stündigem Fasten konnte eine erhöhte MCH-Expression im lateralen Hypothalamus von Mäusen und Ratten nachgewiesen werden.[222, 230, 241] Leptin-Behandlungen hingegen ermöglichen die Unterdrückung dieser erhöhten MCH-Expression.[230]

Die wichtige Rolle des MCH in der Entwicklung von Adipositas wurde sehr bald durch Studien an MCH-defizienten Mäusen zusätzlich gefestigt.[242] Das Fehlen des PMCH-Gens ($PMCH^{-/-}$) in diesen MCH-knockout Mäusen hat, bedingt durch Hypophagie und einen erhöhten Energieverbrauch, einen schlanken Phänotyp zur Folge. So wiegen $PMCH^{-/-}$-Mäuse, bei ansonsten unverändertem Phänotyp und Verhalten, 25-30% weniger als ihre Artgenossen – interessanterweise obwohl sie nur etwa 15% weniger Nahrung zu sich nehmen. Die Gewichtsreduktion resultiert aus einer Verringerung des Körperfettanteils, weshalb auch der Leptinspiegel signifikant erniedrigt ist.[242] Wie bereits in Kapitel 3.1 diskutiert wurde, reguliert Leptin unter anderem die Freisetzung verschiedener Neuropeptide wie beispielsweise NPY, POMC und AgRP. Aufgrund des niedrigen Leptinspiegels in $PMCH^{-/-}$-Mäusen sollte eine Erhöhung der NPY- und AgRP-Expression sowie eine Erniedrigung der POMC-Expression erwartet werden. Wie jedoch Untersuchungen belegen, ist lediglich die POMC-Expression bei ansonsten normalen NPY- und AgRP-Spiegeln ausgesprochen reduziert.[242] Besonders bemerkenswert ist, dass im Falle des MCH das Defizit eines einzelnen orexigenen Peptids eine Verringerung der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts zur Folge hat, obwohl orexigene Signale und Regelkreise mehrfach redundant sind. So zeigen NPY-knockout Mäuse dieses Phänomen im Gegensatz zu MCH-knockout Mäusen nicht. [220, 242, 243]

Mäuse, die sowohl kein Leptin als auch kein MCH bilden können – sogenannte Doppelnull-Mäuse ($MCH^{-/-}$ *ob*/*ob*) – zeigen hingegen eine Abschwächung sowohl der Adipositas als auch der assoziierten metabolischen und endokrinen Abnormalitäten der Leptindefizienz. Erstaunlicherweise ist die Nahrungsaufnahme von *ob*/*ob*-Mäusen und Doppelnull-Mäusen identisch und beide Gruppen besitzen einen Seruminsulinspiegel, der im Vergleich zu Kontrolltieren um mehr als 25-fach erhöht ist. Der verringerte Körperfettgehalt bei Doppelnull-Mäusen resultiert allein aus einem erhöhten Energieverbrauch, der durch eine erhöhte Stoffwechselrate im Ruhezustand, eine signifikant erhöhte körperliche Aktivität und eine verbesserte Thermoregulation und Thermogenese zustande kommt.[221]

MCH stellt somit ein Schlüsselneuropeptid dar, welches für das Auftreten des vollen *ob*/*ob*-Phänotyps notwendig ist und sowohl die Energieaufnahme, als auch den -verbrauch beeinflusst. Die genauen Funktionen und insbesondere Wechselwirkungen mit α-MSH und anderen Neuromediatoren müssen jedoch noch präziser untersucht werden.[244]

### 3.2.1 MCH-Rezeptoren

Entscheidende Fortschritte bei der Suche nach den MCH-Rezeptoren gelangen erst im Jahr 1999. Frühere Studien lieferten zwar einige Informationen über MCH Struktur-Aktivitäts-Beziehungen, konnten aber die Rezeptoren selbst nicht charakterisieren.[245-249] Erst seitdem die Rolle dieses Hormons bei Säugetieren, insbesondere für das Fressverhalten, klar dokumentiert war, wurde intensiv nach Rezeptoren geforscht, die MCH als ihren natürlichen Liganden erkennen. Eine ganze Serie von Publikationen im Jahr 1999 präsentierte schließlich den ersten G-Protein-gekoppelten MCH-Rezeptor ($MCH_1$-R), der im ZNS exprimiert wird[250] und zunächst noch als SLC-1 bezeichnet wurde.[251-255] Innerhalb weniger Monate waren Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (*S*tructure-*A*ctivity-*R*elationship; SAR) für die Liganden-wechselwirkung mit dem $MCH_1$-R bekannt,[256-260] welche wertvolle Informationen über die MCH-Strukturaktivität gaben.

Nachdem alle Strategien, weitere MCH-Rezeptoren durch Klonierung der bekannten Sequenz des $MCH_1$-R zu finden, fehlgeschlagen waren, extrahierten im Jahre 2001 fünf Gruppen nahezu gleichzeitig aus Gendatenbanken einen zweiten MCH-Rezeptor ($MCH_2$-R), welcher mit 38% eine relativ geringe Homologie mit dem $MCH_1$-R besitzt. Gewebeverteilung, Genomorganisation und Pharmakologie waren innerhalb von nur vier Monaten publiziert.[261-265] MCH-Rezeptoren werden auch in vielen peripheren Geweben wie Leber, Hoden, weißem Fettgewebe, skeletalen Muskeln und Zunge exprimiert, wenn auch in geringeren Mengen als im ZNS.[266] Bislang ist noch nicht bekannt, welchen Effekt ein MCH-R Antagonist auf die Funktionen dieser peripheren Organe haben könnte.

Interessanterweise wird der $MCH_2$-R unter anderem bei Hunden, Affen und Menschen gefunden,[262, 263] im Gegensatz zum $MCH_1$-R jedoch nicht bei Nagetieren,[251, 254] was die Erforschung des Einflusses des $MCH_2$-R auf die Nahrungsaufnahme und Energiebilanz stark hemmt. Beide Rezeptoren sind hochselektiv für MCH ($MCH_1$-R: $IC_{50} = 0.3$ nM und $EC_{50} = 3.9$ nM; $MCH_2$-R: $IC_{50} = 3.9$ nM und $EC_{50} = 0.1$ nM)[262] und werden nicht durch die anderen Neuropeptide des PMCH (NEI und NGE) aktiviert.[251, 254, 262]

Um die Beteiligung von MCH an der Energiehomöostase und Ausbildung der Adipositas zu untersuchen, haben zwei Forschergruppen von Merck[227] und Lilly[267] unabhängig voneinander die Generierung und Untersuchung von $MCH_1$-R knockout Mäusen ($MCH_1$-$R^{-/-}$) beschrieben. Hiernach besitzen $MCH_1$-$R^{-/-}$ Mäuse ein normales Körpergewicht, sind schlank und haben eine reduzierte Körperfettmasse. Überraschenderweise sind $MCH_1$-$R^{-/-}$ Mäuse unter Standardfutterbedingungen hyperphag, und ihre Schlankheit ist ebenso wie bei

Doppelnull-Mäusen die Konsequenz von Hyperaktivität und verändertem Metabolismus.[227, 267] Konsistent mit dieser Hyperaktivität sind diese Mäuse weniger empfänglich für Diät-induzierte Adipositas. Während die chronische zentrale Infusion von MCH in Wildtyp-Mäusen Hyperphagie und eine leichte Adipositas zur Folge hat, zeigen sich bei $MCH_1$-$R^{-/-}$ Mäusen keine Auswirkungen.[227, 267] Wie aus der geringeren Körperfettmasse zu erwarten war, besitzen $MCH_1$-$R^{-/-}$ Mäuse verglichen mit dem Wildtyp zudem signifikant niedrigere Leptin- und Insulin-Plasmaspiegel.

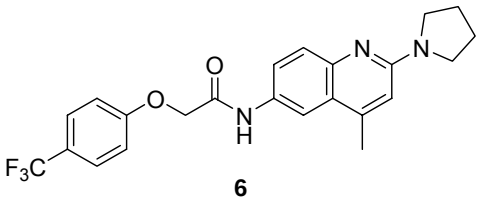
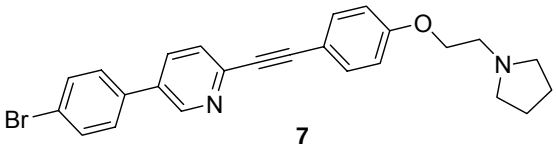
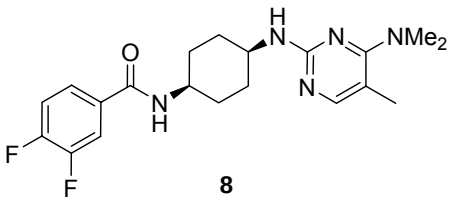
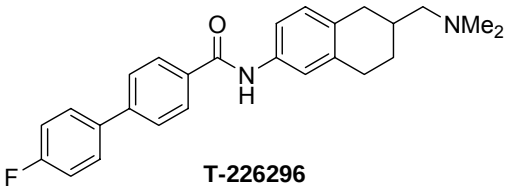
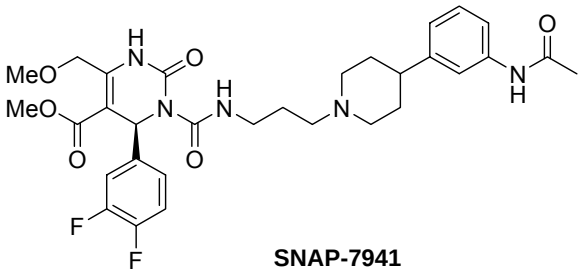
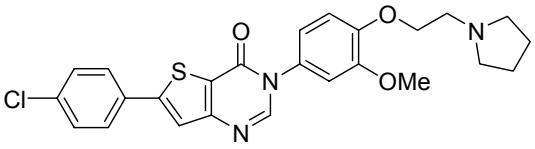
Diese Ergebnisse zeigen, dass der $MCH_1$-R einen wichtigen Mediator für die Energiehomöostase darstellt, und dass die Deaktivierung allein dieses Rezeptors zur Reduktion von durch besonders fettreiche Ernährung ausgelöste Adipositas imstande sein kann. Zudem haben die bisherigen Erfolge bei den pharmakologischen Studien ein neues vielversprechendes Forschungsgebiet im Umfeld der Adipositasforschung eröffnet. Ebenso wie MC wird deshalb auch MCH eine zentrale Rolle in der Entwicklung neuer therapeutischer Substanzen einnehmen.

### 3.2.2 Synthetische Antagonisten für den $MCH_1$-Rezeptor

Die Entdeckung des $MCH_1$-R beschleunigte die Erforschung und das Design von pharmakologischen Agenzien, die zur Untersuchung der physiologischen und pathologischen Rollen des MCH im Gehirn genutzt werden konnten, sowie die Entwicklung von potenten Antagonisten für therapeutische Anwendungen, insbesondere zur Behandlung von Adipositas.[268]

Auch wenn die in der Literatur beschriebenen MCH-Antagonisten unterschiedlichste Strukturen besitzen (Tabelle 3.2), so weisen sie dennoch oftmals einige Gemeinsamkeiten auf.

Tabelle 3.2: Strukturen und Wirksamkeiten ausgesuchter $MCH_1$-Rezeptor Antagonisten.

| # | Unternehmen | Struktur | Wirksamkeit |
|---|---|---|---|
| 1 | Argenta[269] |  **6** | $IC_{50}$ = 10 nM |
| 2 | Boehringer Ingelheim[270] |  **7** | $IC_{50}$ = 8 nM |
| 3 | Taisho/Arena[271] |  **8** | $IC_{50}$ = 2.1 nM |
| 4 | Takeda[272] |  **T-226296** | $IC_{50}$ = 5.5 nM |
| 5 | Synaptic[273] |  **SNAP-7941** | $K_i$ = 15 nM |
| 6 | GlaxoSmithKline[274] |  **GW-803430X** | $IC_{50}$ = 0.5 nM |

Ein häufig wiederkehrendes Strukturmerkmal ist eine zentrale Amideinheit mit einer Aminogruppe an einem Ende des Moleküls und einer lipophilen Einheit am anderen Ende. Argenta (#1) beschrieb eine Serie von 6-Aminochinolin-Gerüsten **6**. Boehringer Ingelheim (#2) eliminierte die Amidgruppe und verbindet die Aminogruppe mit der lipophilen Einheit durch das Ethinfragment und kommt so zu Amin **7**. Taisho und Arena (#3) beschrieben eine *cis*-1,4-Cyclohexyldiamin Serie, welche unterschiedliche aromatische Heterocyclen wie beispielsweise Pyrimidine, Chinoline und Tetrahydrochinoline beinhaltet. Einen Vertreter dieser Serie stellt Pyrimidin **8** dar.

Durch das Screening einer Chemikaliendatenbank unter Nutzung eines entsprechenden Rezeptorbindungsassays mit anschließender Zielstrukturoptimierung wurde von Takeda der oral verfügbare MCH-Antagonist **T-226296** (#4) entdeckt.[272] Das (–)-Enantiomer zeigte in Rezeptorbindungstests eine hohe Affinität für den $MCH_1$-R von Mensch ($IC_{50}$ = 5.5 nM) und Ratte ($IC_{50}$ = 8.6 nM), wobei keine Effekte auf $MCH_2$-R, andere Rezeptoren, Transporter oder Ionenkanäle beobachtet wurden. In zellbasierten funktionellen Assays kehrte **T-226296** die MCH-vermittelte Inhibierung von *c*AMP-Anreicherung um und inhibierte unter anderem die MCH-induzierte intrazelluläre $Ca^{2+}$-Erhöhung. Orale Gabe von **T-226296** (30 mg/kg) unterdrückte in Ratten die durch zentrale MCH-Injektion ausgelöste Nahrungsaufnahme nahezu vollständig, was zeigt, dass **T-226296** einen neuen, oral aktiven und selektiven $MCH_1$-R Antagonisten darstellt.[272]

Synaptic berichtete anorexigene und antidepressive Effekte des MCH-Antagonisten **SNAP-7941** (#5), welcher ebenfalls durch das Screening von Chemikaliendatenbanken mittels $MCH_1$-R exprimierenden Zellen identifiziert wurde.[275] Gesucht wurde eine funktionelle Möglichkeit zur Inhibierung von MCH-induzierter intrazellulärer $Ca^{2+}$-Mobilisierung. Ratten injiziertes **SNAP-7941** (10 mg/kg) inhibierte die durch zuvor verabreichtes MCH verursachte Nahrungsaufnahme und reduzierte den Konsum von schmackhafter Nahrung. Die chronische Behandlung mit **SNAP-7941** (10 mg/kg/Tag) von Ratten, welche einer stark fettreichen Diät unterzogen wurden, hatte lediglich eine mäßige Verringerung des Nahrungskonsums zur Folge. Jedoch konnte eine kontinuierliche Gewichtsreduktion bis zum Ende der Behandlung beobachtet werden,[275] was den Einfluss des Energieverbrauchs auf das Körpergewicht unterstreicht. Diese Effekte von **SNAP-7941** auf Diät-induzierte adipöse Ratten stehen in Übereinstimmung mit der beobachteten Resistenz gegenüber Diät-induzierter Adipositas bei $MCH_1$-$R^{-/-}$ Mäusen.[227, 267]

GlaxoSmithKline berichteten kürzlich, dass die orale Gabe von **GW-803430X** (#6) bei adipösen Mäusen über einen Zeitraum von 12 Tagen einen robusten und kontinuierlichen Gewichtsverlust zur Folge hatte.[276] Bei einer oralen Dosis von 3 mg/kg bewirkt **GW-803430X** einen Gewichtsverlust von 13% während der Versuchsdauer, während Sibutramin **2** bei gleicher Dosis lediglich eine Gewichtsreduktion um 3% hervorruft.

Weiterhin unklar ist hingegen die Bedeutung des $MCH_2$-R für die Adipositas. Durch das geschilderte Fehlen geeigneter Tiermodelle sind bislang keinerlei synthetische $MCH_2$-R Antagonisten bekannt. Auch ist noch ungeklärt, ob ein antagonisierter $MCH_1$-R durch einen $MCH_2$-R funktionell kompensiert werden kann. In diesem Fall wäre eine Inhibierung beider MCH-Rezeptoren (so denn nicht noch mehr Subtypen entdeckt werden) erforderlich, was die Suche nach geeigneten $MCH_2$-R Tiermodellen forcieren würde.

## 3.3 Zusammenfassung der gewichtsregulierenden Mediatoren

Abbildung 3.8 fasst nochmals die wichtigsten der diskutierten Mediatoren der Energiehomöostase am Beispiel des Hungergefühls kurz zusammen.

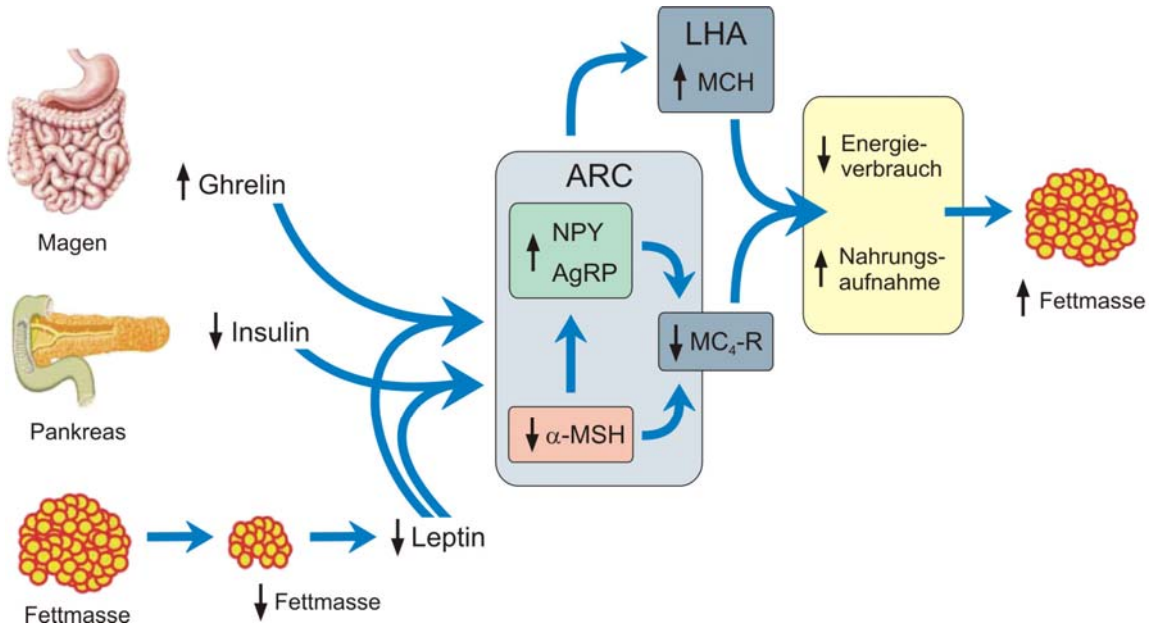



Abbildung 3.8: Schematischer Überblick der gewichtsregulierenden Mediatoren (adaptiert nach Korner[277]).

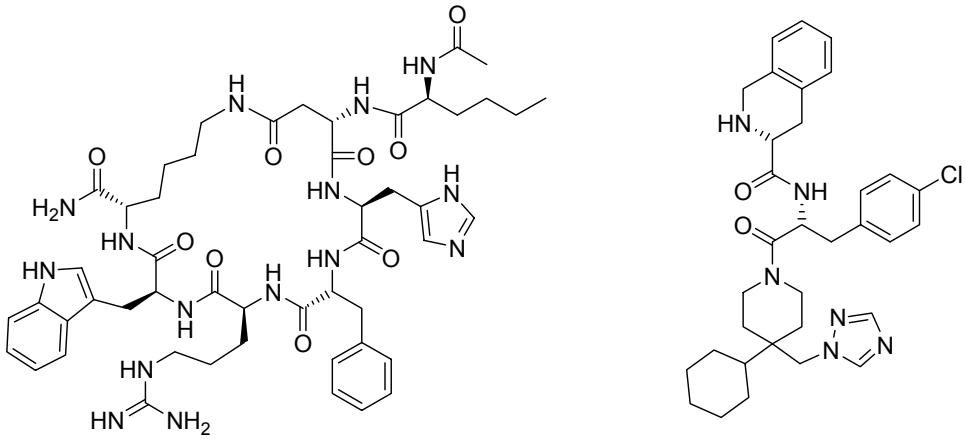
Sowohl eine steigende Plasmakonzentration des vom leeren Magen produzierten Ghrelins als auch sinkende Plasmakonzentrationen des im Pankreas gebildeten Insulins oder des durch die geringer gewordene Fettmasse weniger produzierten Leptins bewirken im Nucleus arcuatus (ARC) eine verringerte Ausschüttung des appetithemmenden α-MSH und die vermehrte Produktion der appetitsteigernden Hormone NPY und AgRP. Die im Vergleich zum hohen NPY- und AgRP-Spiegel geringe Konzentration des α-MSH ermöglicht nun kaum noch eine Aktivierung des $MC_4$-Rezeptors, wodurch die Appetithemmung ausbleibt. Gleichzeitig bewirkt sowohl die Erniedrigung der α-MSH Konzentration als auch die Konzentrationserhöhung von NPY und AgRP eine vermehrte Ausschüttung des appetitsteigernden MCH im lateralen Hypothalamus (LHA). Durch die Unterdrückung der appetithemmenden $MC_4$-Rezeptoren und die gleichzeitige Stimulation der appetitsteigernden MCH-Rezeptoren kommt es schließlich zu einer Erhöhung von Appetit und Nahrungsaufnahme bei gleichzeitiger Reduktion des Energieverbrauchs. Als Folge nimmt die Fettmasse wieder zu.

Die Identifikation dieser Mechanismen der Körpergewichtsregulation hat eine Reihe möglicher Ansatzpunkte für die zentralnervöse Therapie der Adipositas eröffnet. Somit ist in näherer Zukunft mit der Entwicklung innovativer Medikamente zu rechnen, welche eine effiziente Behandlung der Adipositas und ihrer Folgekrankheiten ermöglichen.

# 4 Zielsetzung

„Die fruchtbarste Basis für die Entdeckung eines neuen Medikaments ist es, mit einem alten Medikament zu starten.“[278, 279] In Anlehnung an dieses Zitat von Sir James Black, Nobelpreisträger für Physiologie und Medizin, war es das Ziel dieser Arbeit, ausgehend von bekannten hochwirksamen $MC_4$-Agonisten und $MCH_1$-Antagonisten ein Verständnis für die essentiellen Strukturelemente und -eigenschaften dieser Wirkstoffe zu entwickeln. Hierdurch sollten die Grundlagen zum gezielten Design neuer Liganden zur medikamentösen Behandlung der Adipositas gelegt werden.

Im Umfeld des $MC_4$-Rezeptors sollte versucht werden, durch einen Vergleich der Konformationen in Lösung von Heptapeptid **MTII** (Abbildung 4.1) und dem zuvor zu synthetisierenden Referenzliganden **5** Gemeinsamkeiten bezüglich der räumlichen Präsentation ihrer pharmakophoren Gruppen gegenüber dem Rezeptor zu identifizieren.



**MTII** **5**

Abbildung 4.1: Geplante vergleichende Strukturaufklärung von Heptapeptid **MTII** und Diamid **5**.

Zudem war geplant, über eine SAR-Studie von Diamid **5** weiterführende Erkenntnisse zur Generierung eines entsprechenden Peptidmimetikums zu gewinnen.

Im Umfeld des $MCH_1$-Rezeptors sollten zunächst literaturbekannte, für SAR-Studien als geeignet erscheinende Antagonisten synthetisiert werden, um anschließend die essentiellen pharmakophoren Gruppen und Struktureigenschaften dieser Liganden zu identifizieren. Auch hier sollte das gewonnene Verständnis für die Ligand-Rezeptor-Wechselwirkung als Grundlage für neue Leitstrukturen dienen.

# 5 Leitstruktursuche im Umfeld des $MC_4$-Rezeptors

In den folgenden zwei Kapiteln werden die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Ligandsynthesen sowie die anhand dieser Substanzen gewonnenen Erkenntnisse zum Verständnis der Ligand-Rezeptorbindung vorgestellt. Dabei konzentriert sich dieses Kapitel auf den bereits diskutierten $MC_4$-Rezeptor und seine synthetischen Liganden. So sollten durch den Vergleich der Konformationen in Lösung der hochaktiven Agonisten **MTII** (siehe Abbildung 3.2, Seite 21) und **5** (siehe Abbildung 3.5, Seite 25) neue Erkenntnisse über die die Wirksamkeit vermittelnden, pharmakophoren Gruppen sowie deren Präsentation im Raum erhalten werden. Zwar wurde ein entsprechender Konformationsvergleich bereits in der Publikation des Dipeptids **5** von Merck angestrengt,[280] jedoch beruhte dieser Vergleich lediglich auf Kraftfeldrechnungen ohne die Berücksichtigung experimenteller Daten. Wie sich ein Jahr später zeigen sollte (und in Kapitel 5.1.5 noch diskutiert wird), verließ sich selbst Merck nicht auf diese Analyse als Grundlage zur Leitstruktursuche.[281] Um die tatsächlich in Lösung vorliegende Konformation zu erhalten, wurde eine entsprechende Analyse unter Verwendung des Distanzgeometrie-Verfahrens (DG) durchgeführt. Mit diesem Verfahren kann auf die üblicherweise eingesetzten Kraftfelder verzichtet werden, und es kommen lediglich die experimentell ermittelten H,H-Distanzen sowie Van-der-Waals Abstände und chirale Volumina zum Einsatz. Zeitgleich zur Konformationsanalyse des zyklischen Liganden **MTII** wurde der niedermolekulare Agonist **5** zunächst synthetisiert und für die anschließende SAR-Studie modifiziert. Neben dem geplanten Vergleich beider Konformationen in Lösung wurde Agonist **5** zudem auch als Referenzsubstanz für die Etablierung und Kalibrierung des neu aufgesetzten in vitro Tests benötigt.

## 5.1 Konformationsanalyse des Liganden MTII in Lösung

Für die Konformationsaufklärung in Lösung von physiologisch interessanten Substanzen kommen in der Literatur häufig Gemische aus $CD_3OD$, $D_2O$ und $H_2O$ zum Einsatz, welche die Polarität des Blutes nachahmen sollen. Da es sich jedoch bei dem Wirkort dieses Liganden um eine eher lipophile aprotische Umgebung in der Rezeptortasche handelt, wurde die NMR-Studie im Gegensatz hierzu in DMSO-$D_6$ durchgeführt. Sämtliche Spektren wurden mit der selben Probe von 25 mg des Agonisten **MTII** in 0.5 mL DMSO-$D_6$ bei 320 K (47 °C) in einem 5 mm NMR-Probenröhrchen mit den Spektrometern DRX 500 und DRX 900[282] der Firma Bruker aufgenommen.

### 5.1.1 Strategie der Konnektivitätsanalyse

Durch Auswertung von $^{1}H,^{1}H$-COSY-, $^{1}H,^{1}H$-TOCSY-, $^{13}C,^{1}H$-HSQC-TOCSY-, $^{13}C,^{1}H$-(DEPT-)HSQC-, $^{15}N,^{1}H$-HSQC-, $^{13}C,^{1}H$-HMBC- sowie $^{15}N,^{1}H$-HMBC-Spektren gelang es, alle NMR-aktiven Kerne zuzuordnen. Die Strategie umfasste eine Identifikation der Spinsysteme in den $^{1}H,^{1}H$-TOCSY- und $^{13}C,^{1}H$-HSQC-TOCSY-Experimenten mit anschließender Auswertung der Konnektivitäten dieser Spinsysteme durch $^{1}H,^{1}H$-COSY-, $^{13}C,^{1}H$-HSQC-, $^{13}C,^{1}H$-HMBC-, $^{15}N,^{1}H$-HSQC- und $^{15}N,^{1}H$-HMBC-Experimente. Im Folgenden wird diese Vorgehensweise zur Konnektivitätsanalyse der sieben Aminosäuren des **MTII** auszugsweise dargestellt. Die durch Molarch+[283] vorgenommene und in der folgenden Diskussion verwendete Nummerierung der Atome ist Abbildung 5.1 zu entnehmen.

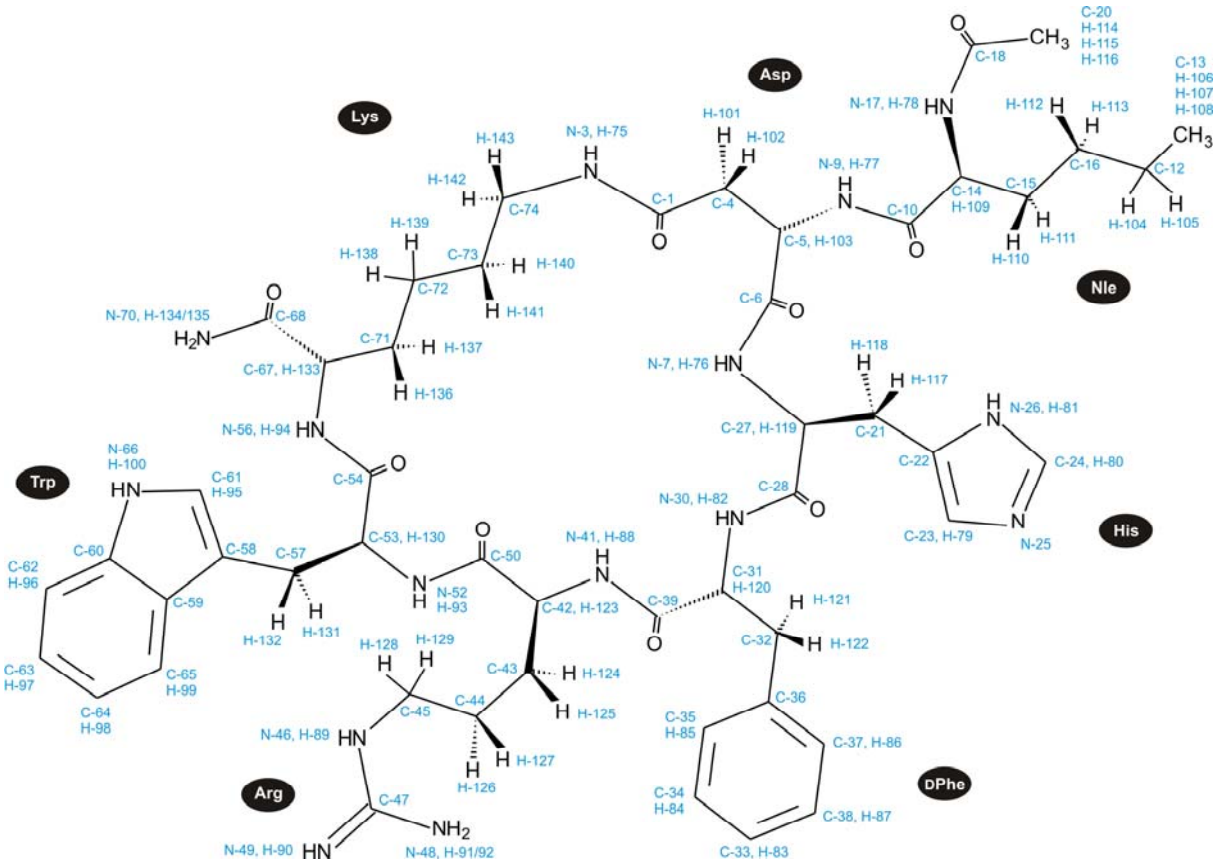



Abbildung 5.1: **MTII**-Struktur mit der in der weiteren Diskussion verwendeten Nummerierung.

### 5.1.2 Zuordnung der Resonanzen

Ausgangspunkte für die 2D-NMR-Analyse stellten die vier im $^{1}H$-NMR-Spektrum (Abbildung 5.2) eindeutig identifizierbaren Protonensignale des Trp-, His- und Nle-Fragments dar: Das ausgesprochen tieffeldige Singulett bei $\delta = 10.778$ ppm konnte dem Aminproton H-100 des Indols zugeordnet werden.[284] Auch die Zuweisung des tieffeldigen Singuletts bei $\delta = 8.861$ ppm zum Imidazolproton H-80 konnte aufgrund seiner charakteris-

tischen Verschiebung zweifelsfrei getroffen werden.[285] Das einzige zu erwartende, hochfeldige Singulett bei $\delta = 1.792$ ppm wurde den Methylprotonen H-114/H-115/H-116 der Acetamidgruppe zugewiesen.[286] Die Zuordnung des Tripletts bei $\delta = 0.814$ ppm mit $^3J = 7.0$ Hz zu den Methylprotonen H-106/H-107/H-108 des Norleucins erfolgte sowohl durch die typisch aliphatische Hochfeldverschiebung als auch durch die beobachtete Signalaufspaltung.[286] Nicht dargestellt ist in Abbildung 5.2 das breite Signal der Guanidinprotonen im Bereich von 13.6 bis 14.6 ppm.

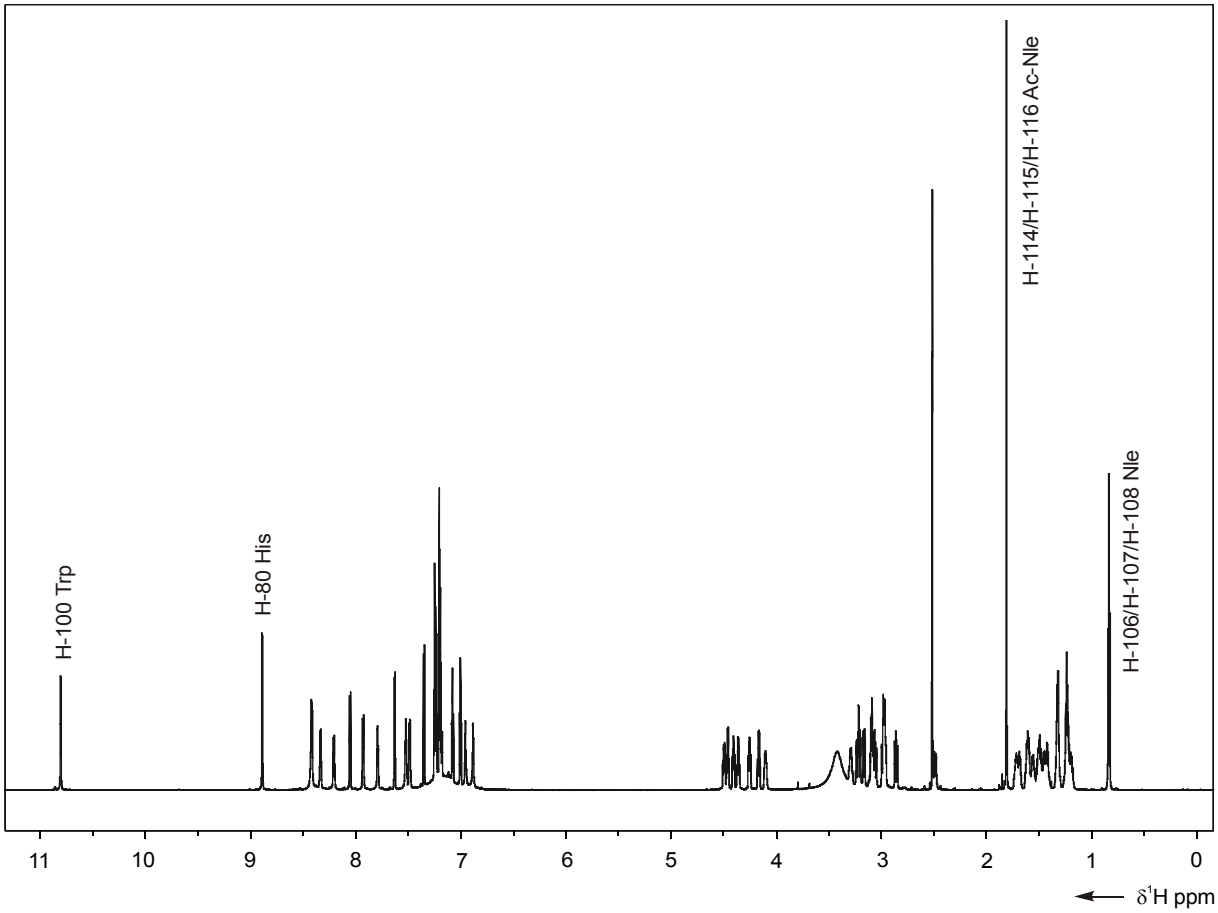



Abbildung 5.2: Darstellung eines Ausschnitts des 900 MHz-$^1$H-NMR-Spektrums einer Probe von **MTII**. Die eindeutig identifizierbaren Signale H-100, H-80, H-114/H-115/H-116 und H-106/H-107/H-108 dienten als Ausgangspunkte für die 2D-NMR-Analyse.

### *5.1.2.1 Zuordnung des Nle-Fragments*

Den eindeutig identifizierbaren Signalen der Methylprotonen des Norleucins an C-13 und der Acetylgruppe an C-20 wurden zunächst mittels $^{13}$C,$^1$H-HSQC-Experiment die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome C-13 bzw. C-20 zugeordnet ($\delta_{C\text{-}13} = 13.54$ bzw. $\delta_{C\text{-}20} = 22.19$ ppm), wodurch der Einstieg in die Spinsysteme des Ac-Nle-Fragments gelang. Durch die Kombination eines $^{13}$C,$^1$H-HSQC-TOCSY- und eines $^{13}$C,$^1$H-HMBC-Experiments (Abbildung 5.3) konnten die Signale der Kohlenstoffatome C-12, C-16, C-15 und C-14 des

Nle-Spinsystems identifiziert werden: $\delta_{C\text{-}12} = 21.63$, $\delta_{C\text{-}16} = 27.17$, $\delta_{C\text{-}15} = 30.86$, $\delta_{C\text{-}14} = 53.09$ ppm. Neben den Methylprotonen an C-13 als Kopplungspartner von C-14 (Abbildung 5.3, oben) wurden H-78, H-109, H-110 und H-111 (diastereotope Zuordnung siehe Kapitel 5.1.3), H-112 und H-113 sowie H-104/H-105 des Nle-Spinsystems identifiziert: $\delta_{H\text{-}78} = 8.020$, $\delta_{H\text{-}109} = 4.142$, $\delta_{H\text{-}110} = 1.452$, $\delta_{H\text{-}111} = 1.579$, $\delta_{H\text{-}112} = 1.201$, $\delta_{H\text{-}113} = 1.180$, $\delta_{H\text{-}104/H\text{-}105} = 1.214$ ppm sowie $^{3}J_{H\text{-}78/H\text{-}109} = 6.4$ Hz. In den folgenden Spektren sind alle besprochenen $J_{C,H}$-Korrelationen durch die entsprechenden Kreuzpeaks sichtbar.

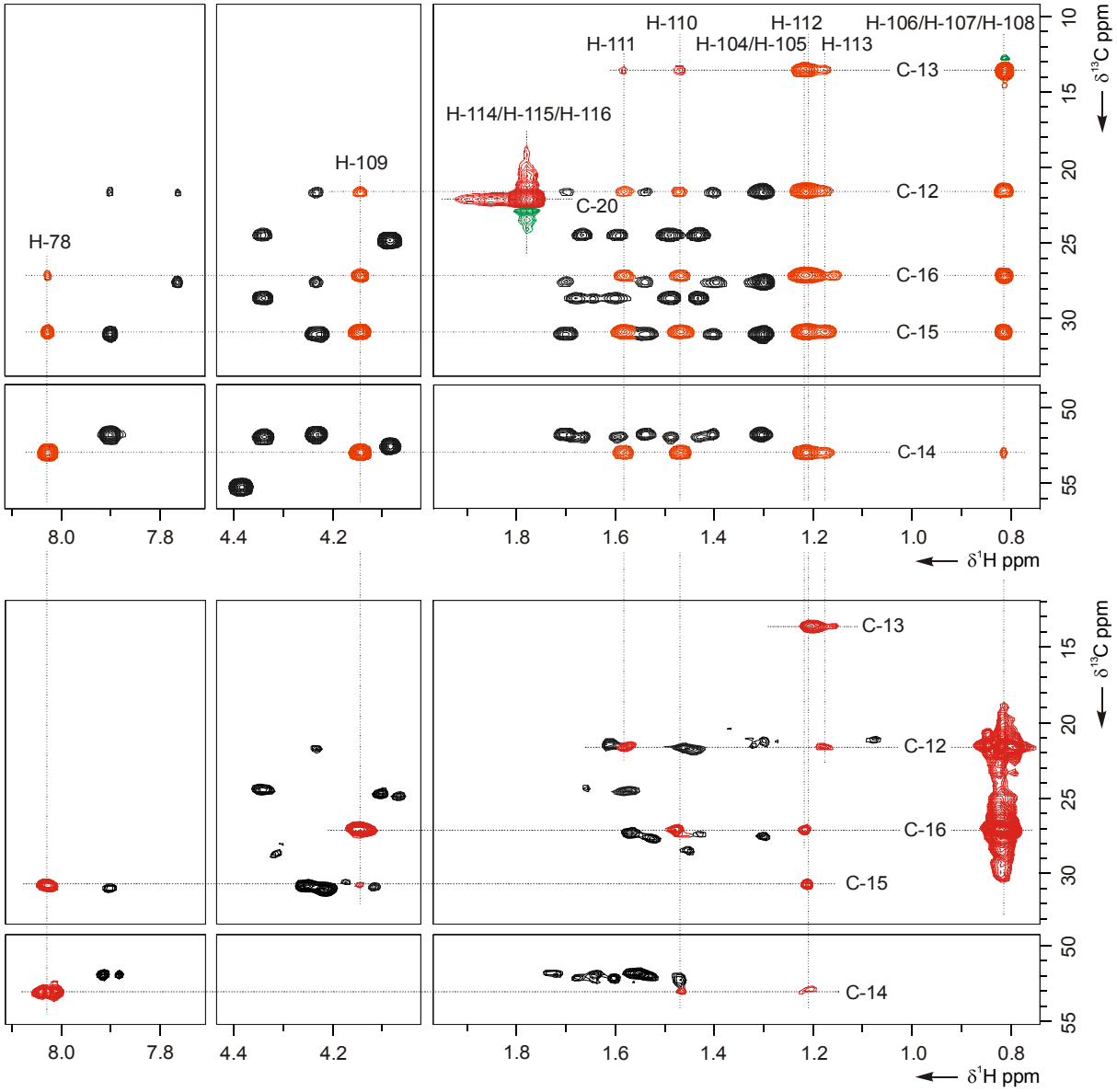



Abbildung 5.3: Zuordnung der Ac-Nle-Spinsysteme. Oben: Ausschnitte eines 900 MHz-$^{13}$C,$^{1}$H-HSQC-TOCSY-Spektrums. Unten: Ausschnitte eines 500 MHz-$^{13}$C,$^{1}$H-HMBC-Spektrums.

### 5.1.2.2 Zuordnung des His-Fragments

Ausgangspunkt für die Zuordnung des Histidinfragments war das eindeutig identifizierbare Signal des His-Protons H-80 ($\delta = 8.861$ ppm), welches durch die Analyse eines $^{13}C,^{1}H$-HSQC-Experiments mit dem Kohlenstoffatom C-24 ($\delta_{C\text{-}24} = 133.44$ ppm) verknüpft werden konnte. Nun war die Identifizierung des His-Spinsystems mittels $^{13}C,^{1}H$-HSQC-TOCSY-Experiments (Abbildung 5.4, links oben) möglich und durch wechselseitiges Zuordnen im $^{13}C,^{1}H$-HMBC- und $^{13}C,^{1}H$-HSQC-Experiment konnten die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome C-22 ($\delta = 130.09$ ppm) und C-23 ($\delta = 116.38$ ppm) sowie des Protons H-79 ($\delta = 7.177$ ppm) identifiziert werden. Die Zuordnung wurde durch das Kreuzsignal der $^{4}J_{H\text{-}79/H\text{-}80}$-Kopplung im $^{1}H,^{1}H$-COSY-Experiment bestätigt (Abbildung 5.6). Dies lässt nun im $^{13}C,^{1}H$-HSQC-TOCSY- und $^{13}C,^{1}H$-HMBC-Experiment (Abbildung 5.4, rechts) die Zuordnung der restlichen Protonen und Kohlenstoffatome zu, wobei die HMBC-Kreuzpeaks zwischen C-22/H-117, C-22/H-118, C-23/H-117 und C-23/H-118 in Abbildung 5.4 aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt sind: $\delta_{H\text{-}117} = 3.220$, $\delta_{H\text{-}118} = 2.961$, $\delta_{H\text{-}119} = 4.063$, $\delta_{H\text{-}76} = 8.391$, $\delta_{C\text{-}21} = 24.97$, $\delta_{C\text{-}27} = 52.57$ ppm sowie $^{3}J_{H\text{-}76/H\text{-}119} = 7.0$ Hz. Proton H-81 unterliegt vermutlich einem schnellen Protonenaustausch und konnte deshalb in keinem NMR-Experiment identifiziert werden.

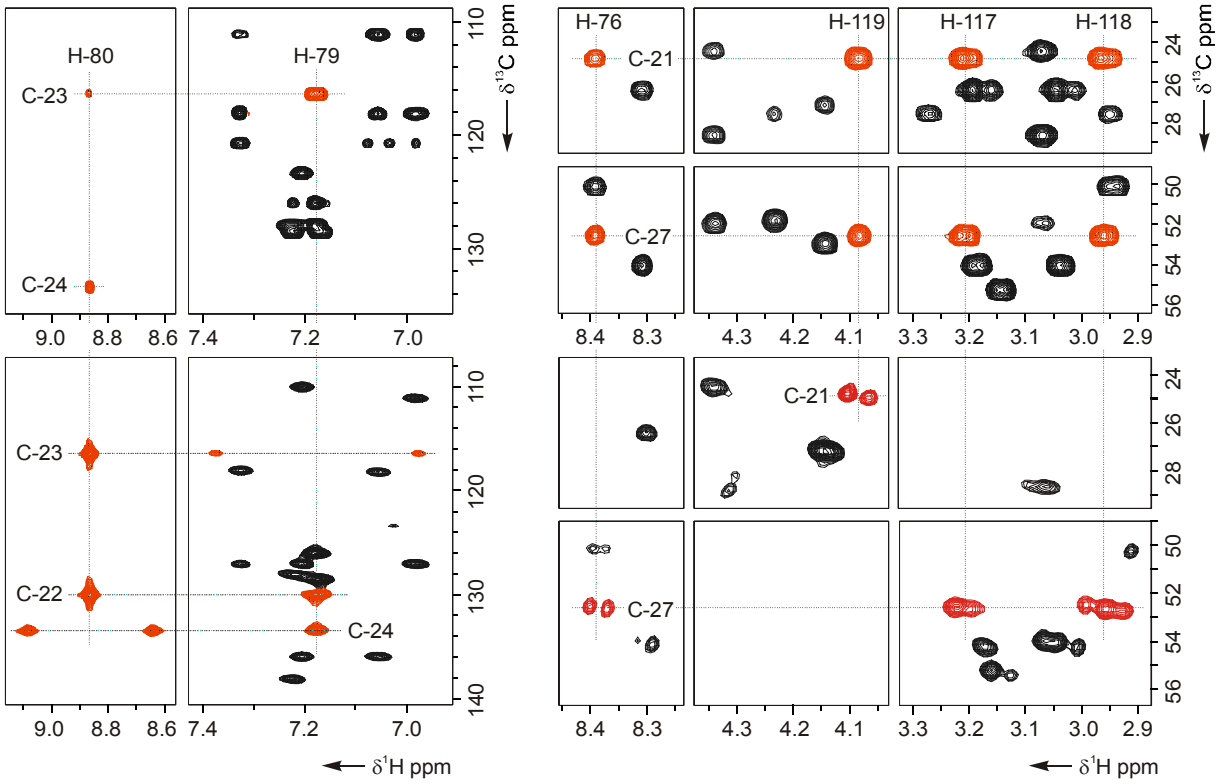



Abbildung 5.4: Zuordnung des His-Spinsystems. Oben: Ausschnitte eines 900 MHz-$^{13}C,^{1}H$-HSQC-TOCSY-Spektrums. Unten: Ausschnitte eines 500 MHz-$^{13}C,^{1}H$-HMBC-Spektrums.

### 5.1.2.3 Zuordnung des Trp-Fragments

Durch analoge Zuordnung des eindeutig identifizierbaren Signals des Trp-Protons H-100 ($\delta$ = 10.778 ppm) konnte durch Analyse eines $^{13}C,^{1}H$-HSQC-TOCSY-Experiments (Abbildung 5.5, links oben) das Signal C-61 ($\delta$ = 123.40 ppm) zugeordnet werden. Hierdurch war bereits das zweite Proton des Spinsystems H-95 ($\delta$ = 7.206 ppm) identifiziert. Der Einstieg in den zweiten aromatischen Ring des Trp-Fragments gelang über die Identifizierung der quarternären Kohlenstoffatome C-59 und C-60 mittels $^{13}C,^{1}H$-HMBC-Experiments ($\delta_{C\text{-}59}$ = 127.09 und $\delta_{C\text{-}60}$ = 135.89 ppm; Abbildung 5.5, links unten). Aufgrund der Kreuzpeaks im $^{13}C,^{1}H$-HSQC-TOCSY- und $^{13}C,^{1}H$-HMBC-Spektrum werden die übrigen Zuordnungen des Fragments abgeleitet: $\delta_{H\text{-}93}$ = 8.301, $\delta_{H\text{-}96}$ = 7.325, $\delta_{H\text{-}97}$ = 7.057, $\delta_{H\text{-}98}$ = 6.983, $\delta_{H\text{-}99}$ = 7.606, $\delta_{H\text{-}130}$ = 4.499, $\delta_{H\text{-}131}$ = 3.050, $\delta_{H\text{-}132}$ = 3.178, $\delta_{C\text{-}53}$ = 54.15, $\delta_{C\text{-}57}$ = 26.37, $\delta_{C\text{-}62}$ = 111.15, $\delta_{C\text{-}63}$ = 120.74, $\delta_{C\text{-}64}$ = 118.07, $\delta_{C\text{-}65}$ = 118.22, $\delta_{C\text{-}58}$ = 110.05 ppm sowie $^{3}J_{H\text{-}96/H\text{-}97}$ = 8.1, $^{3}J_{H\text{-}97/H\text{-}98}$ = 7.9, $^{3}J_{H\text{-}98/H\text{-}99}$ = 7.9, $^{3}J_{H\text{-}93/H\text{-}130}$ = 6.4 Hz. Auch hier wurde auf die Darstellung der HMBC-Kreuzsignale zwischen C-58/H-131, C-58/H-132, C-59/H-131, C-59/H-132, C-61/H-131, C-61/H-132 sowie C-57/H-95 aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

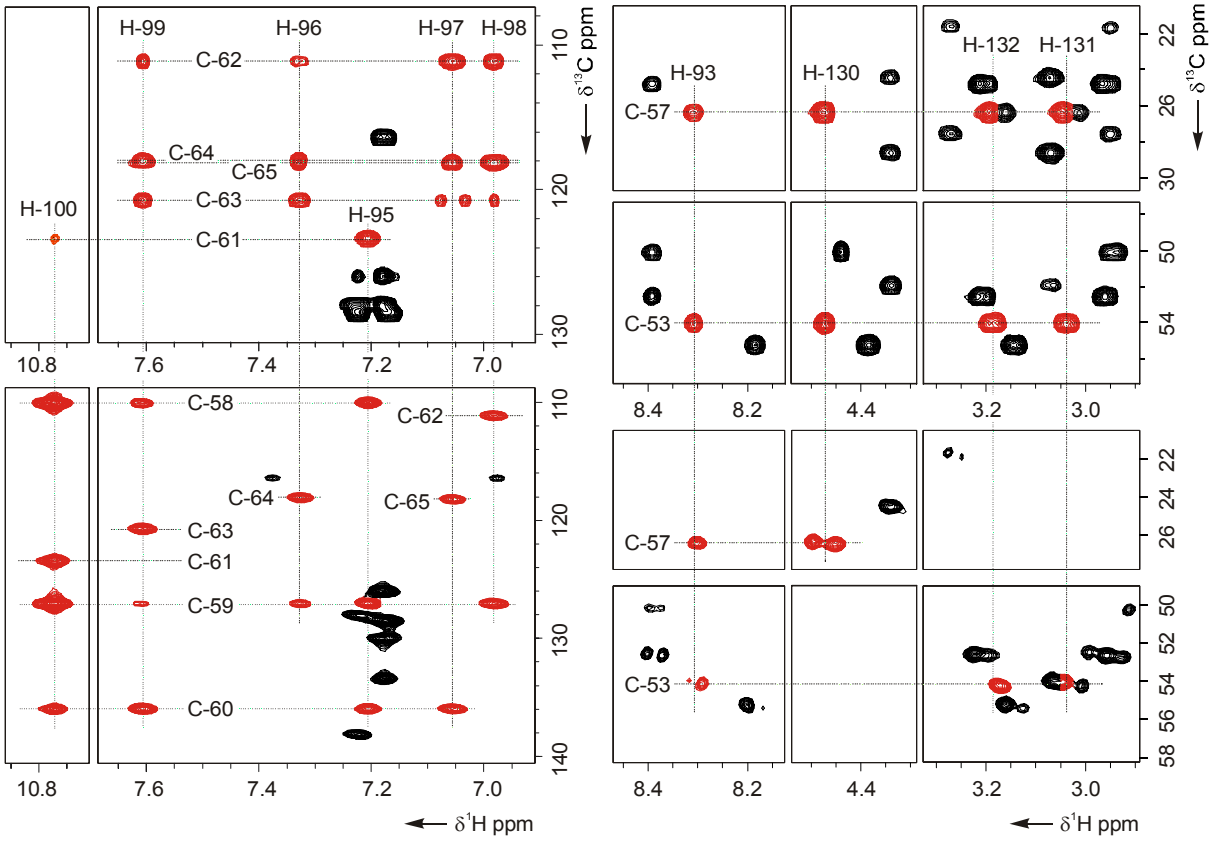



Abbildung 5.5: Zuordnung des Trp-Spinsystems. Oben: Ausschnitte eines 900 MHz-$^{13}C,^{1}H$-HSQC-TOCSY-Spektrums. Unten: Ausschnitte eines 500 MHz-$^{13}C,^{1}H$-HMBC-Spektrums.

Die getroffene Zuordnung der Indolylprotonen wurde durch ein $^{1}H,^{1}H$-COSY-Experiment bestätigt (Abbildung 5.6).

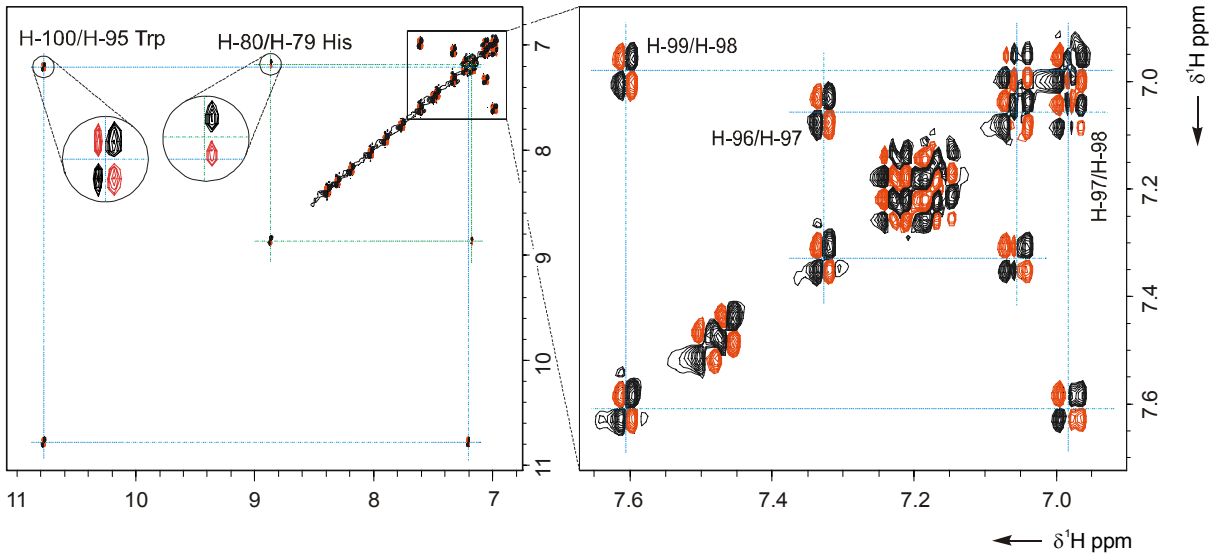



Abbildung 5.6: Links: Tieffeldausschnitt mit Ausschnittsvergrößerungen eines 500 MHz-$^{1}H,^{1}H$-DQF-COSY-Spektrums zur Zuordnung der Trp- sowie His-Protonen. Rechts: Ausschnittsvergrößerung zur Zuordnung der aromatischen Trp-Protonen.

### 5.1.2.4 Überbrückung der Spinsystemgrenzen

Nach der Konnektivitätsanalyse des Nle-, His- und Trp-Fragments gelang ausgehend von den zugeordneten Methinkohlenstoffatomen (C-14, C-27, C-53), Methinprotonen (H-109, H-130) und Amidprotonen (H-76, H-78, H-93) mittels $^{13}C,^{1}H$-HMBC-Experiments (Abbildung 5.7) die Identifikation der quarternären Amidkohlenstoffatome: $\delta_{C\text{-}18} = 169.99$ (Ac-Nle), $\delta_{C\text{-}10} = 172.63$ (Nle), $\delta_{C\text{-}6} = 171.92$ (Asp), $\delta_{C\text{-}28} = 169.46$ (His), $\delta_{C\text{-}50} = 171.58$ (Arg) und $\delta_{C\text{-}54} = 171.22$ ppm (Trp). Dies wiederum ermöglichte über die Zuordnung der Methinprotonen H-123 (Arg), H-103 (Asp) und H-133 (Lys) ($\delta_{H\text{-}123} = 4.340$, $\delta_{H\text{-}103} = 4.440$ und $\delta_{H\text{-}133} = 4.226$ ppm) und der Amidprotonen H-77 (Asp), H-82 (DPhe) und H-94 (Lys) ($\delta_{H\text{-}77} = 8.391$, $\delta_{H\text{-}82} = 8.182$ und $\delta_{H\text{-}94} = 7.894$ ppm) den Einstieg in die Spinsysteme der restlichen Fragmente. Im folgenden $^{13}C,^{1}H$-HMBC-Spektrum sind alle besprochenen $J_{C,H}$-Korrelationen durch die entsprechenden Kreuzpeaks sichtbar. Zusätzlich sind auch die Kreuzsignale von erst im Laufe der späteren Analyse identifizierten, analogen $J_{C,H}$-Korrelationen beschriftet.

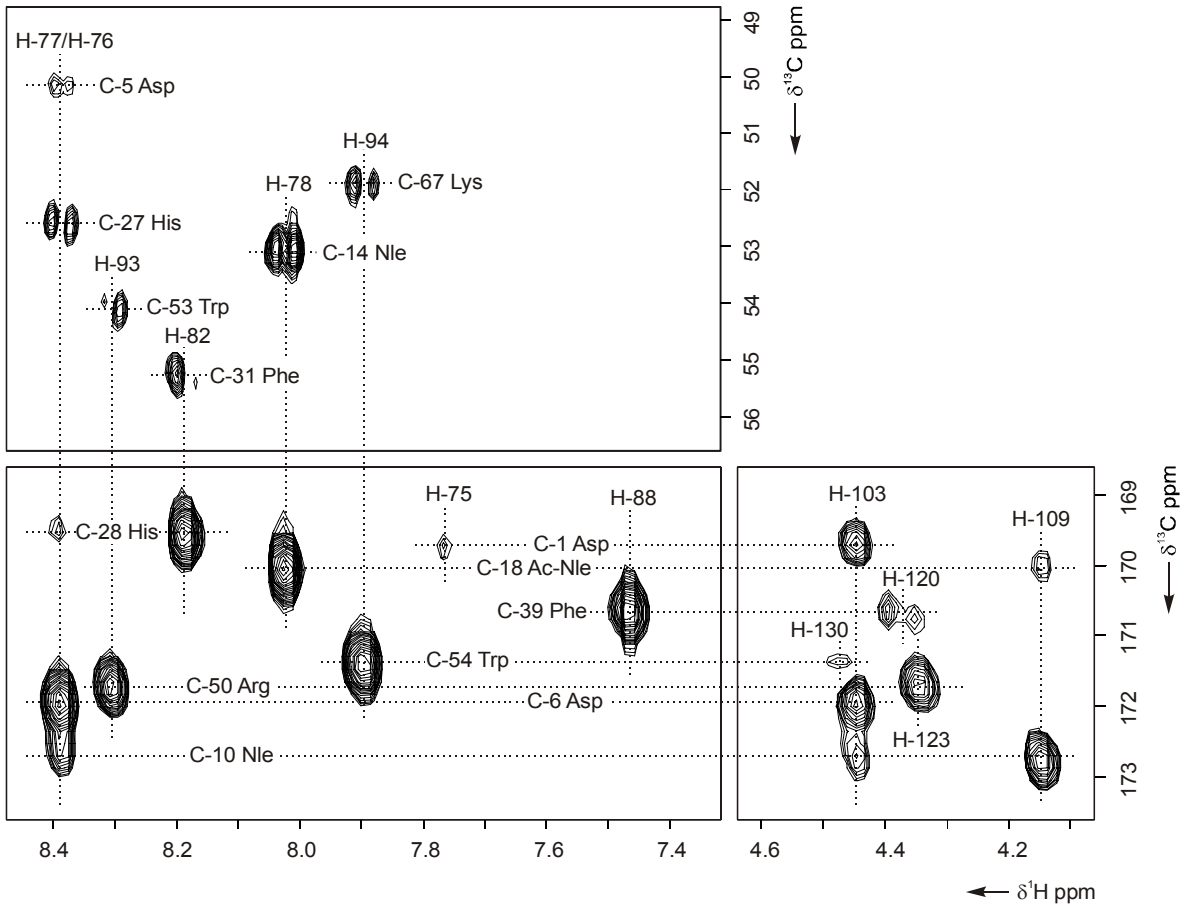



Abbildung 5.7: Ausschnitte eines 500 MHz-$^{13}C,^{1}H$-HMBC-Spektrums. Die hier gezeigten Bereiche dienten der Überbrückung der Spinsystemgrenzen ausgehend von den bereits zugeordneten Nle-, His- und Trp-Fragmenten.

### *5.1.2.5 Zuordnung des Asp-Fragments*

Das Asp-Spinsystem wurde ausgehend vom zuvor identifizierten Kohlenstoffatom C-6 und dem Proton H-103 (siehe Abbildung 5.7) analog den vorherigen Kapiteln zugeordnet. Abbildung 5.8 zeigt Ausschnitte aus einem $^{13}C,^{1}H$-HSQC-TOCSY-Experiment; die Zuordnungen der gezeigten Kreuzpeaks wurde wie folgt getroffen: $\delta_{H\text{-}101/H\text{-}102} = 2.487/2.931$, $\delta_{H\text{-}77} = 8.391$, $\delta_{C\text{-}4} = 37.62$ und $\delta_{C\text{-}5} = 50.11$ ppm sowie $^{3}J_{H\text{-}77/H\text{-}103} = 7.0$ Hz. Mittels $^{13}C,^{1}H$-HMBC-Experiment konnte das Signal des quarternären Amidkohlenstoffatoms C-1 ($\delta = 169.64$ ppm) identifiziert werden. Die diastereotope Zuordnung der Methylenprotonen H-101 und H-102 gelang erst im Laufe der in Kapitel 5.1.5 diskutierten Distanzgeometrie-Rechnungen.

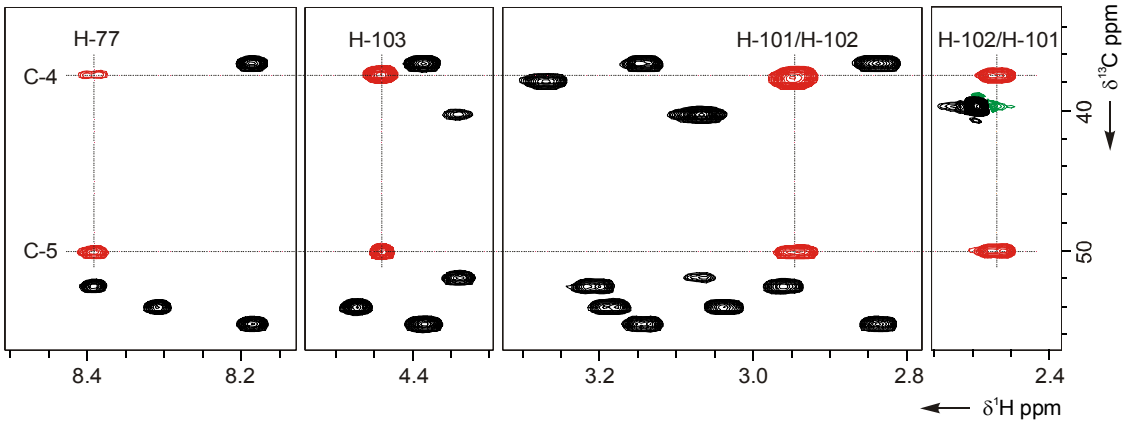



Abbildung 5.8: Ausschnitte eines 900 MHz-$^{13}$C,$^{1}$H-HSQC-TOCSY-Spektrums zur Zuordnung des Asp-Spinsystems.

Wie sich im Laufe der Konnektivitätsanalyse herausstellte, besitzt das Asp-Amidproton H-77 unter den gewählten Bedingungen (320 K, DMSO-$D_6$) eine vom His-Amidproton H-76 nicht unterscheidbare chemische Verschiebung (Abbildung 5.9, rechts). Dies erschwerte die Analyse und im späteren Verlauf auch die Auswertung der NOESY-Experimente sehr. Die getroffene Zuordnung konnte durch wechselseitiges Identifizieren im $^{15}$N,$^{1}$H-HSQC-, $^{15}$N,$^{1}$H-HMBC- und $^{1}$H,$^{1}$H-COSY-Experiment (Abbildung 5.9) bestätigt werden. Es wurden folgende $^{15}$N-Verschiebungen erhalten: $\delta_{N\text{-}7}$ = -241.80, $\delta_{N\text{-}9}$ = -237.91 ppm sowie $^{1}J_{N\text{-}7/H\text{-}76}$ = 93.6 und $^{1}J_{N\text{-}9/H\text{-}77}$ = 92.4 Hz.

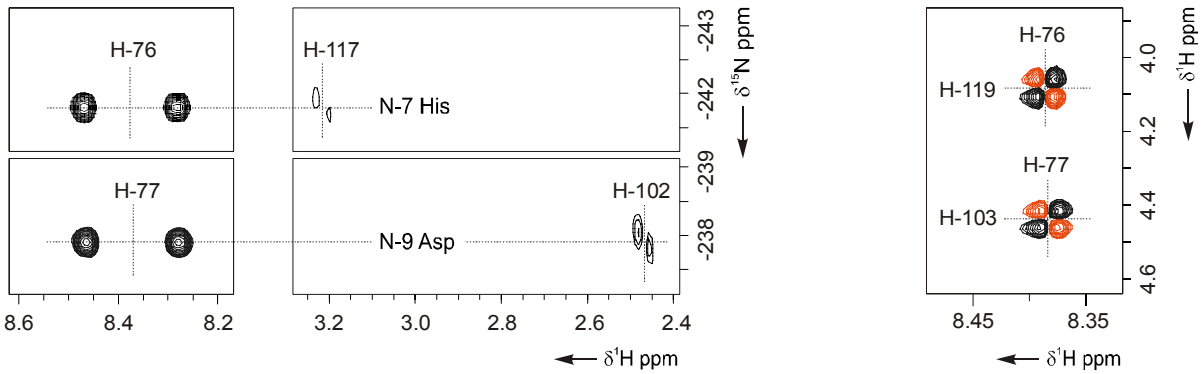



Abbildung 5.9: Zuordnung der Amidprotonen H-76 (His) und H-77 (Asp). Links: Gekoppeltes $^{15}$N,$^{1}$H-HSQC-Spektrum; Mitte: $^{15}$N,$^{1}$H-HMBC-Spektrum; Rechts: $^{1}$H,$^{1}$H-COSY-Spektrum.

### *5.1.2.6 Zuordnung des Lys-Fragments*

Die Zuordnung des Lys-Spinsystems konnte, ausgehend von den zuvor identifizierten Protonen H-94 (siehe Abbildung 5.7) und H-133 sowie dem Amidkohlenstoffatom C-1 (Asp), im wesentlichen durch Auswertung eines $^{13}$C,$^{1}$H-HSQC-TOCSY- (Abbildung 5.10) und eines $^{13}$C,$^{1}$H-HMBC-Experiments durchgeführt werden. Deutlich sichtbar sind im $^{13}$C,$^{1}$H-HSQC-TOCSY-Spektrum die Kreuzpeaks zwischen H-138/H-139, H-141/H-140, H-136, H-137,

H-142/H-143, H-133, H-75, H-94 und den entsprechenden Kohlenstoffatomen C-72, C-73, C-71, C-74 sowie C-67.

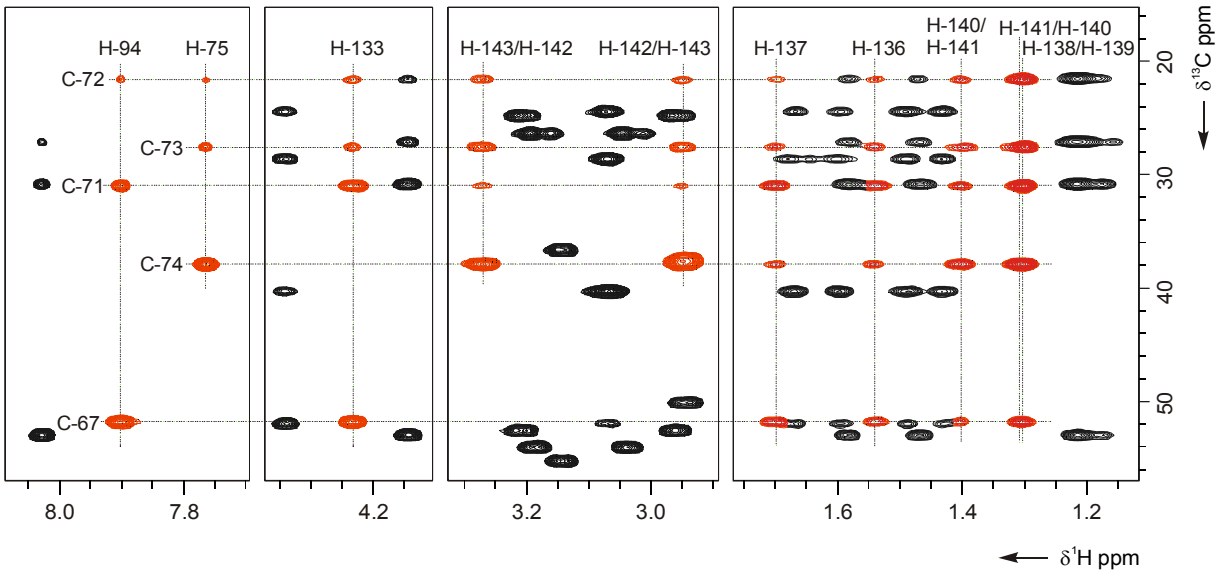



Abbildung 5.10: Ausschnitte eines 900 MHz-$^{13}C,^{1}H$-HSQC-TOCSY-Spektrums zur Zuordnung des Lys-Spinsystems.

Zwischen H-142/H-143 und C-67, H-75 und C-71/C-67 sowie H-94 und C-73/C-74 ist aufgrund der geringen Kopplungskonstanten kein Kreuzsignal im Spektrum erkennbar. Durch die oben erläuterte, wechselseitige Zuordnung konnten folgende Signale identifiziert werden: $\delta_{H\text{-}138/H\text{-}139} = 1.304$, $\delta_{H\text{-}136} = 1.555$, $\delta_{H\text{-}137} = 1.703$, $\delta_{H\text{-}140/H\text{-}141} = 1.311/1.407$, $\delta_{H\text{-}142/H\text{-}143} = 2.950/3.279$, $\delta_{H\text{-}133} = 4.226$, $\delta_{H\text{-}134/135} = 6.841/6.908$, $\delta_{H\text{-}75} = 7.761$, $\delta_{H\text{-}94} = 7.894$, $\delta_{C\text{-}72} = 21.80$, $\delta_{C\text{-}73} = 27.70$, $\delta_{C\text{-}71} = 31.03$, $\delta_{C\text{-}74} = 37.98$, $\delta_{C\text{-}67} = 51.86$, $\delta_{C\text{-}68} = 173.34$ ppm sowie $^{3}J_{H\text{-}75/H\text{-}142/H\text{-}143} = 5.1$ und $^{3}J_{H\text{-}94/H\text{-}133} = 8.2$ Hz. Die diastereotope Zuordnung der Methylenprotonen H-140/H-141 und H-142/H-143 gelang wiederum erst mittels Distanzgeometrie-Rechnungen (siehe Kapitel 5.1.5).

### *5.1.2.7 Zuordnung des Arg-Fragments*

Die Konnektivitätsanalyse des Arg-Spinsystems wurde ausgehend von dem bereits zugeordneten Methinproton H-123 und dem Amidkohlenstoffatom C-50 durchgeführt. Analoge Auswertung eines $^{13}C,^{1}H$-HSQC-TOCSY- sowie eines $^{13}C,^{1}H$-HMBC-Experiments erlaubte die Zuordnung der in Abbildung 5.11 dargestellten Kreuzsignale: $\delta_{H\text{-}126/H\text{-}127} = 1.407/1.452$, $\delta_{H\text{-}125} = 1.659$, $\delta_{H\text{-}124} = 1.607$, $\delta_{H\text{-}128/H\text{-}129} = 3.064$, $\delta_{H\text{-}123} = 4.340$, $\delta_{H\text{-}88} = 7.465$, $\delta_{H\text{-}89} = 7.491$ und $\delta_{C\text{-}44} = 24.44$, $\delta_{C\text{-}43} = 28.66$, $\delta_{C\text{-}45} = 40.33$, $\delta_{C\text{-}42} = 52.04$ ppm sowie $^{3}J_{H\text{-}88/H\text{-}123} = 7.9$ Hz. Auch im Fall von H-126/H-127 war die diastereotope Zuordnung anhand der durchgeführten

NMR-Experimente nicht möglich und gelang wiederum erst durch Distanzgeometrie-Rechnungen (siehe Kapitel 5.1.5).

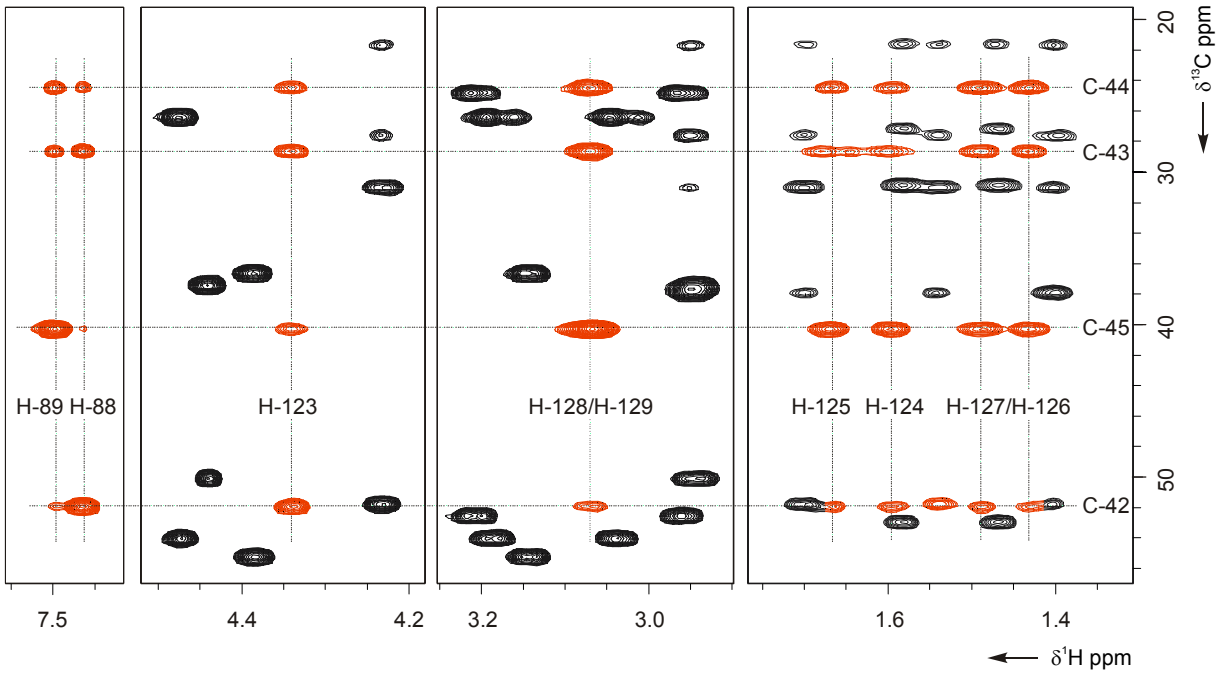



Abbildung 5.11: Ausschnitte eines 900 MHz-$^{13}$C,$^{1}$H-HSQC-TOCSY-Spektrums zur Zuordnung des Arg-Spinsystems.

Das quarternäre Kohlenstoffatom C-47 ($\delta$ = 156.81 ppm) lässt sich mittels $^{13}$C,$^{1}$H-HMBC-Experiment ausgehend von den Methylenprotonen an C-45 ebenfalls identifizieren. Die Guanidinprotonen H-90, H-91 und H-92 hingegen sind aufgrund eines schnellen Protonenaustauschs NMR-spektroskopisch nicht vollständig identifizierbar: das breite Signal im $^{1}$H-NMR-Spektrum im Bereich von 13.6-14.6 ppm besitzt lediglich eine Intensität von 1.5.

### 5.1.2.8 Zuordnung des DPhe-Fragments

Durch Auswertung von $^{1}$H,$^{1}$H-COSY-, $^{1}$H,$^{1}$H-TOCSY-, $^{13}$C,$^{1}$H-HSQC- und $^{13}$C,$^{1}$H-HMBC-Spektren gelang es, ausgehend von den Amidprotonen H-82 (DPhe) und H-88 (Arg) sowie dem Amidkohlenstoffatom C-28 (His), alle Protonen und Kohlenstoffatome des DPhe-Fragments zuzuordnen. Abbildung 5.12 zeigt Ausschnitte aus einem $^{13}$C,$^{1}$H-HSQC-TOCSY-Experiment; die Zuordnungen der gezeigten Kreuzpeaks wurde wie folgt getroffen: $\delta_{H\text{-}122}$ = 2.835, $\delta_{H\text{-}121}$ = 3.146, $\delta_{H\text{-}120}$ = 4.366, $\delta_{H\text{-}83}$ = 7.176, $\delta_{H\text{-}85/H\text{-}86}$ = 7.180, $\delta_{H\text{-}84/H\text{-}87}$ = 7.221, $\delta_{C\text{-}32}$ = 36.76, $\delta_{C\text{-}31}$ = 55.30, $\delta_{C\text{-}33}$ = 126.04, $\delta_{C\text{-}34}$ = 128.05 und $\delta_{C\text{-}35}$ = 128.51 ppm sowie $^{3}J_{H\text{-}82/H\text{-}120}$ = 8.2 Hz. Mittels $^{13}$C,$^{1}$H-HMBC-Experiment konnten die Signale der quarternären Kohlenstoffatome C-36 und C-39 ($\delta_{C\text{-}36}$ = 138.17 und $\delta_{C\text{-}39}$ = 170.52 ppm) identifiziert werden.

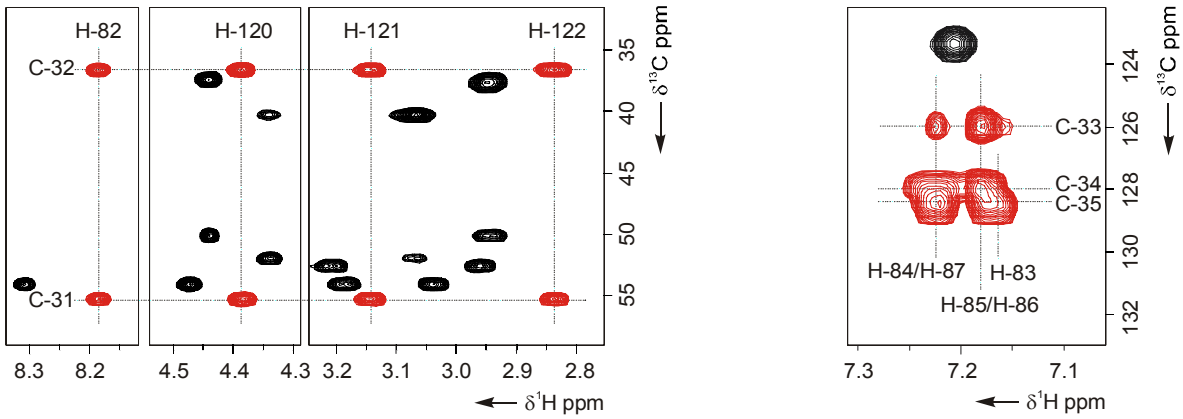



Abbildung 5.12: Zuordnung des DPhe-Spinsystems. Links: Hochfeldausschnitte eines 900 MHz-$^{13}$C,$^{1}$H-HSQC-TOCSY-Spektrums; Rechts: Tieffeldausschnitt eines 900 MHz-$^{13}$C,$^{1}$H-HSQC-TOCSY-Spektrums.

### 5.1.3 Zuordnung diastereotoper Protonen

Die Zuordnung der Protonen der diastereotopen Methylengruppen an C-15 (Nle), C-16 (Nle), C-21 (His), C-32 (DPhe), C-43 (Arg), C-57 (Trp) und C-71 (Lys) konnte durch Vergleich der theoretisch zu erwartenden $^{1}$H,$^{1}$H-COSY- und $^{13}$C,$^{1}$H-HMBC-Kreuzsignalintensitäten mit den experimentell beobachteten durchgeführt werden. Die Kreuzpeakintensitäten können hierbei näherungsweise als Maß für die Größe der Kopplungskonstanten angesehen werden. Der genaue Zusammenhang ist durch die $^{1}$H,$^{1}$H-COSY- bzw. $^{13}$C,$^{1}$H-HMBC-Transferfunktionen gegeben.[287, 288] Für die Winkelabhängigkeit der $^{3}J_{H,H}$- und $^{3}J_{C,H}$-Kopplungen kann eine ideale Karplus-Beziehung angenommen werden, d.h. maximale Kopplung liegt bei 0°/180°, minimale Kopplung bei 90° vor.

Die Zuordnung der diastereotopen Methylenprotonen an C-15 des Nle-Fragments gelang durch kombinierte Auswertung von $^{1}$H,$^{1}$H-COSY- und $^{13}$C,$^{1}$H-HMBC-Experimenten. Ausgangspunkt war die Annahme der drei gestaffelten Konformationen A, B und C (Abbildung 5.13).

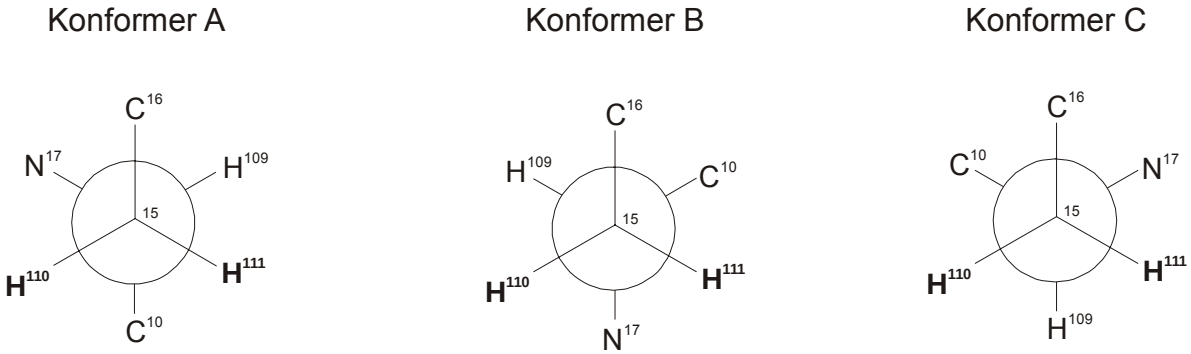



Abbildung 5.13: Newman-Projektionen der drei gestaffelten Konformationen A, B und C zur Zuordnung der diastereotopen Methylenprotonen H-110/H-111 des Nle-Fragments.

Eine vergleichende Zusammenstellung zwischen den experimentell bestimmten und den in den Konformeren A, B und C erwarteten Kreuzpeakintensitäten findet sich in Tabelle 5.1.

Tabelle 5.1: Zusammenstellung der experimentell aus den NMR-Experimenten beobachteten und in den drei gestaffelten Konformeren A, B bzw. C erwarteten Intensitäten der analysierten $^3J$-Korrelationen.

| Kreuzpeak | Art | Erwartung in Konformer A | Erwartung in Konformer B | Erwartung in Konformer C | Experimentelle Beobachtung |
|---|---|---|---|---|---|
| H-109/H-110 | $^1$H,$^1$H-COSY | **stark** | **schwach** | schwach | stark/schwach |
| H-109/H-111 | $^1$H,$^1$H-COSY | **schwach** | **stark** | schwach | |
| C-10/H-110 | $^1$H,$^{13}$C-HMBC | **schwach** | stark | schwach | schwach/schwach |
| C-10/H-111 | $^1$H,$^{13}$C-HMBC | **schwach** | schwach | stark | |

Es gelang relativ einfach, Konformer C auszuschließen, da hier zwei schwache $^1$H,$^1$H-COSY-Peaks zu erwarten wären. Im Spektrum traten jedoch ein sehr schwacher und ein starker Kreuzpeak auf (Abbildung 5.14, links). Im $^{13}$C,$^1$H-HMBC-Spektrum wurden zwei sehr schwache Kreuzsignale zwischen C-10 und H-110 bzw. H-111 beobachtet (Abbildung 5.14, rechts). Der Kreuzpeak zwischen C-10 und H-111 ist in der abgebildeten Projektion nicht sichtbar. Lediglich im Falle von Konformer A deckten sich in beiden NMR-Experimenten die Erwartungen mit den experimentellen Beobachtungen. Somit konnte Konformer A als tatsächlich vorliegende Konformation ermittelt werden, wodurch sich die Zuordnung der diastereotopen Protonen H-110 und H-111 aus dem $^1$H,$^1$H-COSY-Spektrum ergab (siehe Tabelle 5.1): $\delta_{H\text{-}110} = 1.452$ (starker Kreuzpeak), $\delta_{H\text{-}111} = 1.579$ ppm (schwacher Kreuzpeak).

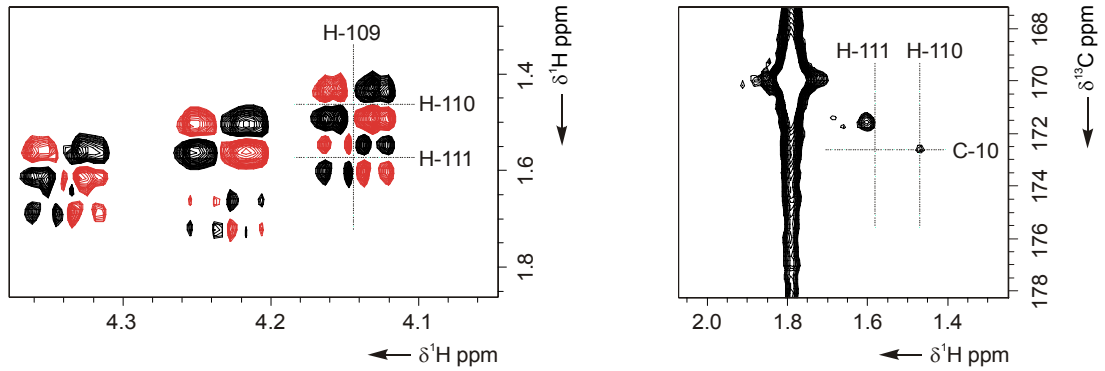
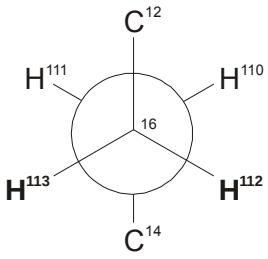
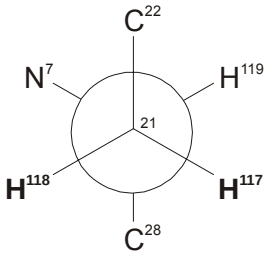
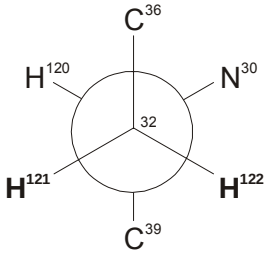
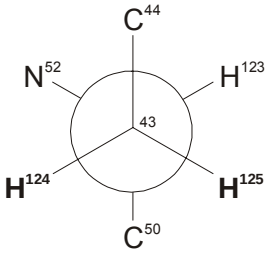
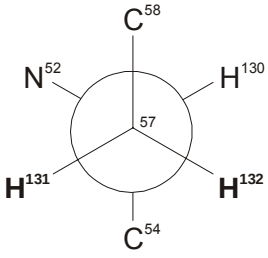
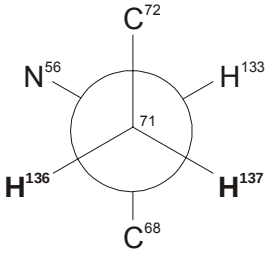



Abbildung 5.14: Links: Ausschnitt eines 500 MHz-$^1$H,$^1$H-DQF-COSY-Spektrums; Rechts: Ausschnitt eines 500 MHz-$^{13}$C,$^1$H-HMBC-Spektrums. Die Spektren dienten der diastereotopen Zuordnung der Methylenprotonen H-110 und H-111.

Die Zuordnung der Protonen der diastereotopen Methylengruppen an C-16 (Nle), C-21 (His), C-32 (DPhe), C-43 (Arg), C-57 (Trp) und C-71 (Lys) gelang analog der beschriebenen Vorgehensweise durch kombinierte Auswertung von $^1$H,$^1$H-COSY- und $^{13}$C,$^1$H-HMBC-Spektren. Eine vergleichende Zusammenstellung zwischen den experimentell beobachteten Kreuzsignalintensitäten und den daraus resultierenden Konformeren findet sich in Tabelle 5.2.

Tabelle 5.2: Zusammenfassung der experimentell in den NMR-Experimenten beobachteten Intensitäten und den daraus resultierenden Konformeren.

| Fragment | Kreuzpeak | Art | Experimentelle Beobachtung | resultierende Konformation | Zuordnung [ppm] |
|---|---|---|---|---|---|
| Nle | H-110/H-112 | $^1H,^1H$-COSY | schwach/stark |  | $\delta_{H\text{-}112}$ = 1.201<br>$\delta_{H\text{-}113}$ = 1.180 |
| | H-110/H-113 | $^1H,^1H$-COSY | | | |
| | H-111/H-112 | $^1H,^1H$-COSY | schwach/stark | | |
| | H-111/H-113 | $^1H,^1H$-COSY | | | |
| | C-14/H-112 | $^1H,^{13}C$-HMBC | schwach/schwach | | |
| | C-14/H-113 | $^1H,^{13}C$-HMBC | | | |
| His | H-119/H-117 | $^1H,^1H$-COSY | schwach/stark |  | $\delta_{H\text{-}117}$ = 3.220<br>$\delta_{H\text{-}118}$ = 2.961 |
| | H-119/H-118 | $^1H,^1H$-COSY | | | |
| | C-28/H-117 | $^1H,^{13}C$-HMBC | schwach/schwach | | |
| | C-28/H-118 | $^1H,^{13}C$-HMBC | | | |
| DPhe | H-120/H-121 | $^1H,^1H$-COSY | schwach/stark |  | $\delta_{H\text{-}121}$ = 3.146<br>$\delta_{H\text{-}122}$ = 2.835 |
| | H-120/H-122 | $^1H,^1H$-COSY | | | |
| | C-39/H-121 | $^1H,^{13}C$-HMBC | schwach/schwach | | |
| | C-39/H-122 | $^1H,^{13}C$-HMBC | | | |
| Arg | H-123/H-124 | $^1H,^1H$-COSY | schwach/stark |  | $\delta_{H\text{-}124}$ = 1.607<br>$\delta_{H\text{-}125}$ = 1.659 |
| | H-123/H-125 | $^1H,^1H$-COSY | | | |
| | C-50/H-124 | $^1H,^{13}C$-HMBC | schwach/schwach | | |
| | C-50/H-125 | $^1H,^{13}C$-HMBC | | | |
| Trp | H-130/H-131 | $^1H,^1H$-COSY | schwach/stark |  | $\delta_{H\text{-}131}$ = 3.050<br>$\delta_{H\text{-}132}$ = 3.178 |
| | H-130/H-132 | $^1H,^1H$-COSY | | | |
| | C-54/H-131 | $^1H,^{13}C$-HMBC | schwach/schwach | | |
| | C-54/H-132 | $^1H,^{13}C$-HMBC | | | |
| Lys | H-133/H-136 | $^1H,^1H$-COSY | schwach/stark |  | $\delta_{H\text{-}136}$ = 1.555<br>$\delta_{H\text{-}137}$ = 1.703 |
| | H-133/H-137 | $^1H,^1H$-COSY | | | |
| | C-68/H-136 | $^1H,^{13}C$-HMBC | schwach/schwach | | |
| | C-68/H-137 | $^1H,^{13}C$-HMBC | | | |

Wie bereits in Kapitel 5.1.2 (siehe Seite 25) erwähnt, war eine Zuordnung der diastereotopen Protonen an C-4 (Asp), C-44 (Arg), C-73 und C-74 (Lys) mit dieser Methode nicht möglich, gelang jedoch im Laufe der in Kapitel 5.1.5 diskutierten Distanzgeometrie-Rechnungen.
Die diastereotopen Protonen der Methylengruppen an C-12 (Nle), C-45 (Arg) und C-72 (Lys) schließlich besitzen jeweils identische chemische Verschiebungen, was bei den folgenden Distanzbestimmungen und den Distanzgeometrie-Rechnungen zu berücksichtigen war.

### 5.1.4 Bestimmung von H,H-Distanzen aus $^1$H,$^1$H-NOESY-Experimenten

Nach der Konstitutionszuordnung wurden zur genauen Bestimmung der Struktur von Agonist **MTII** in Lösung $^1$H,$^1$H-NOESY-Experimente ($\tau_{mix}$ = 100, 200, 300, 400 ms) aufgenommen und quantitativ ausgewertet. Dies erfolgte durch Integration der zugeordneten Kreuzsignale. Hierbei wurde jeweils das Integral des unterhalb der Diagonalen auftretenden NOE-Kreuzsignals zur Auswertung verwendet (4096 Punkte in F2). Zahlreiche NOE-Kreuzpeaks oberhalb der Diagonalen ließen sich aufgrund der zu geringen Auflösung (512 Punkte in F1) nicht separat voneinander integrieren (Abbildung 5.15) und waren daher für die Auswertung ungeeignet.

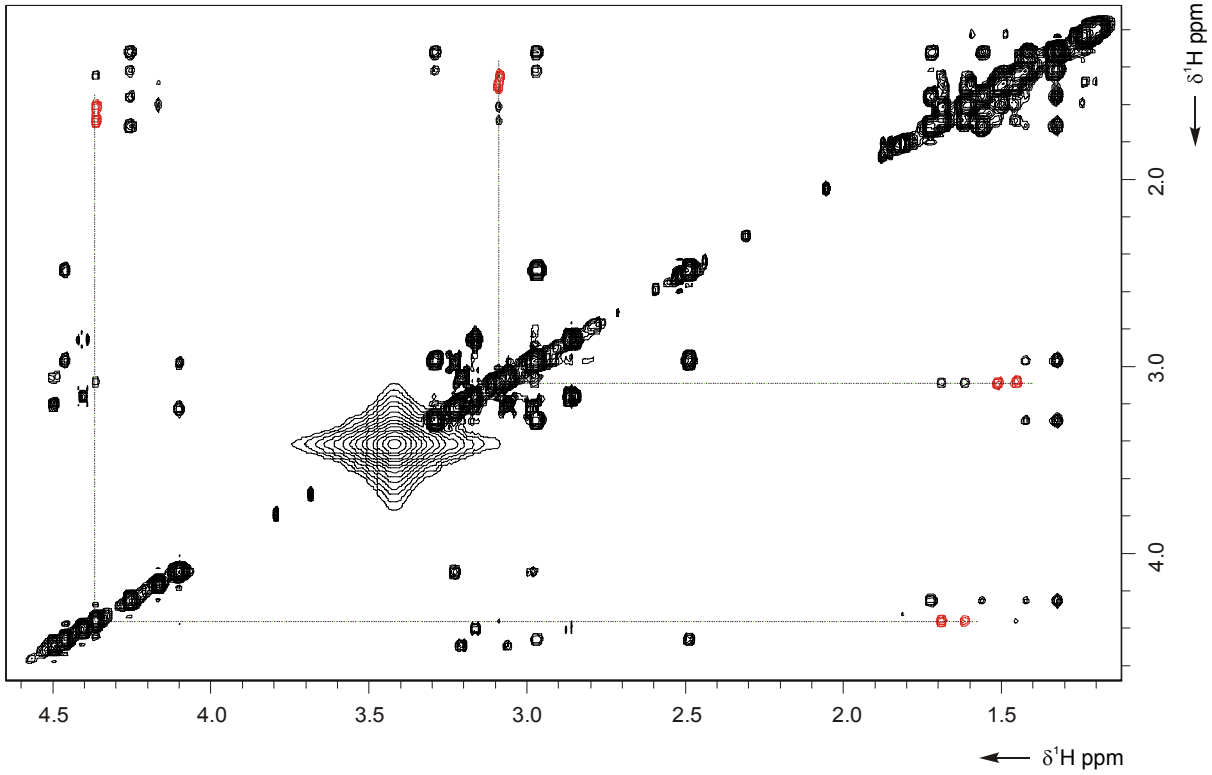



Abbildung 5.15: Ausschnitt aus einem 900 MHz-$^1$H,$^1$H-NOESY-Experiment ($\tau_{mix}$ = 200 ms) zur Verdeutlichung der unterschiedlichen Auflösung ober- und unterhalb der Diagonalen.

Die Umrechnung der Kreuzsignalvolumina in Distanzen erfolgte anschließend im Rahmen der ISPA-Näherung (isolated spin pair approximation)[289] unter Verwendung des konformationsunabhängigen Abstandes des geminalen Protonenpaares an C-4 (Asp) als Kalibriergröße. Die in Tabelle 5.3 angegebenen H,H-Distanzen sind aufgrund der $r^{-6}$-Abhängigkeit der Kreuzsignalvolumina[290] als nicht-linear gemittelte Messgrößen zu verstehen und wurden gemäß $r_{ij} = r_{ref}(I_{ref}/I_{ij})^{1/6}$ berechnet. Hierbei stellt $r_{ref}$ den erwähnten Referenzabstand des geminalen Protonenpaares mit $r_{ref} = 1.78$ Å dar, $I_{ref}$ die Intensität dieses Kreuzpeaks und $I_{ij}$ die Intensität des Kreuzsignals der zu berechnenden H,H-Distanz $r_{ij}$. Der auf diese Weise berechnete H,H-Abstand des geminalen Protonenpaars an C-32 (DPhe) steht mit 1.775 Å (Tabelle 5.3, 200 ms NOE #43) in sehr guter Übereinstimmung mit dem theoretischen Wert von 1.78 Å. Des weiteren waren bei den in Tabelle 5.3 mit *Q* gekennzeichneten Pseudoatomen Multiplizitätskorrekturen bei den Distanzberechnungen vorzunehmen, was im folgenden Kapitel näher erläutert wird.

Tabelle 5.3: Distanzen, die nach Integration und Kalibrierung aus 900 MHz-$^1$H,$^1$H-NOESY-Experimenten ($\tau_{mix}$ = 100, 200, 300, 400 ms) erhalten wurden. Es sind lediglich die für die späteren Distanzgeometrie-Rechnungen tatsächlich verwendeten Distanzen aufgeführt.

| NOE # | Proton $H^i$ | Proton $H^j$ | $H^i$,$H^j$-Distanz [Å] | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 100 ms NOE | 200 ms NOE | 300 ms NOE | 400 ms NOE |
| 1 | H-141 | H-137 | 2.193 | 2.203 | 2.225 | 2.174 |
| 2 | H-141 | H-136 | 2.075 | 2.098 | 2.132 | 2.107 |
| 3 | H-125 | H-101 | 3.663 | 4.053 | 3.939 | 3.788 |
| 4 | H-124 | H-101 | 3.401 | 3.484 | 3.562 | 3.461 |
| 5 | H-141 | H-101 | 3.695 | 3.540 | 4.046 | 3.965 |
| 6 | H-141 | H-122 | 3.559 | 3.492 | 3.979 | 3.622 |
| 7 | H-141 | H-142 | 2.371 | 2.337 | 2.342 | 2.282 |
| 8 | H-140 | H-142 | 2.585 | 2.557 | 2.534 | 2.489 |
| 9 | H-126 | H-102 | 3.707 | 3.358 | 3.415 | 3.301 |
| 10 | H-136 | H-142 | 3.892 | 3.422 | 3.383 | 3.259 |
| 11 | H-124 | H-142 | 3.039 | 3.100 | 3.132 | 3.050 |
| 12 | H-127 | Q-147 | 2.809 | 2.751 | 2.729 | 2.687 |
| 13 | H-126 | Q-147 | 2.827 | 2.789 | 2.766 | 2.718 |
| 14 | H-124 | Q-147 | 3.069 | 2.993 | 2.983 | 2.921 |
| 15 | H-125 | Q-147 | 3.096 | 3.005 | 2.970 | 2.913 |
| 16 | H-140 | H-143 | 2.693 | 2.644 | 2.633 | 2.580 |
| 17 | H-136 | H-143 | 3.122 | 3.032 | 3.078 | 2.978 |
| 18 | H-124 | H-143 | 3.649 | 3.932 | 4.060 | 4.007 |
| 19 | H-137 | H-143 | 3.394 | 3.327 | 3.335 | 3.211 |
| 20 | H-101 | H-102 | 1.780 | 1.780 | 1.780 | 1.780 |
| 21 | Q-146 | H-109 | 3.774 | 3.714 | 4.167 | 3.820 |
| 22 | H-110 | H-109 | 2.995 | 2.983 | 3.025 | 2.920 |
| 23 | H-111 | H-109 | 3.002 | 2.907 | 2.915 | 2.839 |
| 24 | H-141 | H-133 | 2.567 | 2.511 | 2.544 | 2.442 |
| 25 | H-140 | H-133 | 2.845 | 2.783 | 2.788 | 2.716 |
| 26 | H-136 | H-133 | 2.851 | 2.759 | 2.727 | 2.643 |
| 27 | H-137 | H-133 | 2.524 | 2.486 | 2.463 | 2.417 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 28 | H-127 | H-123 | 2.946 | 2.815 | 2.812 | 2.731 |
| 29 | H-126 | H-123 | 3.141 | 2.939 | 2.932 | 2.830 |
| 30 | H-124 | H-123 | 2.698 | 2.619 | 2.598 | 2.522 |
| 31 | H-125 | H-123 | 2.629 | 2.532 | 2.486 | 2.444 |
| 32 | H-136 | H-130 | 4.151 | 3.877 | 3.905 | 3.631 |
| 33 | H-111 | H-103 | 3.834 | 3.612 | 3.693 | 3.525 |
| 34 | H-121 | H-119 | 3.844 | 4.031 | 4.315 | 4.190 |
| 35 | H-117 | H-119 | 2.462 | 2.445 | 2.455 | 2.389 |
| 36 | H-101 | H-109 | 4.456 | 4.294 | 4.128 | 3.929 |
| 37 | H-142 | H-133 | 3.620 | 3.712 | 4.125 | 3.866 |
| 38 | H-143 | H-133 | 3.462 | 3.653 | 3.885 | 3.768 |
| 39 | H-122 | H-120 | 2.919 | 2.775 | 2.720 | 2.625 |
| 40 | H-101 | H-103 | 2.497 | 2.461 | 2.448 | 2.396 |
| 41 | H-132 | H-130 | 2.695 | 2.601 | 2.602 | 2.520 |
| 42 | H-131 | H-130 | 2.511 | 2.467 | 2.450 | 2.392 |
| 43 | H-122 | H-121 | 1.766 | 1.775 | 1.766 | 1.761 |
| 44 | H-141 | Q-151 | 3.774 | 3.766 | 4.079 | 4.104 |
| 45 | H-136 | Q-151 | 3.535 | 3.574 | 3.614 | 3.455 |
| 46 | H-137 | Q-151 | 3.466 | 3.499 | 3.569 | 3.424 |
| 47 | H-141 | H-75 | 2.494 | 2.435 | 2.467 | 2.393 |
| 48 | H-140 | H-75 | 2.946 | 2.815 | 2.812 | 2.744 |
| 49 | H-126 | H-75 | 3.929 | 4.109 | 4.372 | 4.151 |
| 50 | H-136 | H-75 | 3.579 | 3.659 | 3.886 | 3.646 |
| 51 | H-124 | H-75 | 3.312 | 3.279 | 3.424 | 3.273 |
| 52 | H-141 | H-94 | 2.535 | 2.526 | 2.569 | 2.487 |
| 53 | H-140 | H-94 | 3.773 | 3.636 | 3.752 | 3.554 |
| 54 | H-136 | H-94 | 2.600 | 2.554 | 2.542 | 2.505 |
| 55 | H-137 | H-94 | 3.241 | 3.151 | 3.111 | 2.985 |
| 56 | Q-146 | H-78 | 3.924 | 3.946 | 4.338 | 4.005 |
| 57 | H-110 | H-78 | 2.799 | 2.768 | 2.750 | 2.698 |
| 58 | H-111 | H-78 | 3.305 | 3.195 | 3.248 | 3.140 |
| 59 | H-111 | H-82 | 4.010 | 4.148 | 4.137 | 4.005 |
| 60 | H-125 | H-82 | 4.262 | 4.499 | 4.540 | 4.324 |
| 61 | H-127 | H-93 | 3.572 | 3.558 | 3.617 | 3.410 |
| 62 | H-126 | H-93 | 3.772 | 3.596 | 3.706 | 3.421 |
| 63 | H-124 | H-93 | 3.165 | 3.039 | 3.064 | 2.941 |
| 64 | H-112 | H-77 | 4.019 | 4.004 | 4.061 | 3.974 |
| 65 | Q-146 | H-77 | 4.274 | 4.078 | 4.586 | 4.301 |
| 66 | H-110 | H-77 | 3.382 | 3.298 | 3.401 | 3.257 |
| 67 | H-111 | H-77 | 3.284 | 3.146 | 3.224 | 3.070 |
| 68 | H-122 | Q-149 | 3.560 | 3.466 | 3.426 | 3.341 |
| 69 | H-121 | Q-149 | 3.510 | 3.477 | 3.434 | 3.349 |
| 70 | H-101 | H-88 | 3.580 | 3.403 | 3.594 | 3.377 |
| 71 | H-122 | H-88 | 3.221 | 3.125 | 3.110 | 3.009 |
| 72 | H-121 | H-88 | 3.274 | 3.190 | 3.198 | 3.068 |
| 73 | H-143 | H-88 | 3.827 | 3.784 | 3.839 | 3.772 |
| 74 | H-132 | H-99 | 3.775 | 3.581 | 4.116 | 3.525 |
| 75 | H-131 | H-99 | 3.365 | 3.381 | 3.471 | 3.302 |
| 76 | H-101 | H-75 | 2.556 | 2.495 | 2.487 | 2.420 |
| 77 | H-142 | H-75 | 2.182 | 2.143 | 2.127 | 2.098 |
| 78 | H-143 | H-75 | 2.658 | 2.605 | 2.587 | 2.544 |
| 79 | H-142 | H-94 | 3.744 | 4.102 | 4.528 | 4.285 |
| 80 | H-132 | H-94 | 3.517 | 3.320 | 3.312 | 3.163 |
| 81 | H-131 | H-94 | 3.085 | 2.965 | 2.947 | 2.884 |
| 82 | H-101 | H-82 | 4.068 | 3.911 | 4.250 | 3.838 |
| 83 | H-122 | H-82 | 2.433 | 2.393 | 2.372 | 2.341 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 84 | H-121 | H-82 | 3.106 | 2.950 | 2.894 | 2.773 |
| 85 | H-117 | H-82 | 3.495 | 3.479 | 3.655 | 3.371 |
| 86 | H-143 | H-82 | 4.438 | 4.374 | 4.397 | 4.370 |
| 87 | H-143 | H-94 | 4.124 | 4.157 | 4.334 | 4.207 |
| 88 | H-101 | H-76 | 2.676 | 2.634 | 2.628 | 2.548 |
| 89 | H-122 | H-76 | 4.282 | 4.016 | 4.089 | 3.922 |
| 90 | H-131 | H-93 | 2.848 | 2.752 | 2.703 | 2.619 |
| 91 | H-143 | H-76 | 4.365 | 4.244 | 4.182 | 4.169 |
| 92 | H-133 | Q-151 | 3.029 | 2.948 | 2.945 | 2.886 |
| 93 | H-130 | Q-151 | 4.554 | 4.280 | 4.397 | 4.505 |
| 94 | H-123 | H-95 | 3.927 | 3.824 | 3.707 | 3.589 |
| 95 | H-120 | Q-149 | 3.640 | 3.514 | 3.474 | 3.346 |
| 96 | H-130 | H-95 | 3.468 | 3.372 | 3.327 | 3.248 |
| 97 | H-119 | H-88 | 4.021 | 3.815 | 3.858 | 3.663 |
| 98 | H-123 | H-88 | 2.682 | 2.605 | 2.578 | 2.513 |
| 99 | H-120 | H-88 | 2.650 | 2.578 | 2.542 | 2.476 |
| 100 | H-130 | H-88 | 4.147 | 4.283 | 4.173 | 4.228 |
| 101 | H-130 | H-99 | 3.433 | 3.319 | 3.360 | 3.244 |
| 102 | H-133 | H-75 | 4.477 | 4.280 | 4.556 | 4.492 |
| 103 | H-123 | H-75 | 10.042 | 4.686 | 4.999 | 4.617 |
| 104 | H-103 | H-75 | 3.517 | 3.400 | 3.443 | 3.246 |
| 105 | H-130 | H-75 | 4.175 | 4.030 | 4.272 | 4.281 |
| 106 | H-109 | H-94 | 4.460 | 4.054 | 4.490 | 4.319 |
| 107 | H-123 | H-94 | 4.293 | 4.068 | 4.218 | 4.053 |
| 108 | H-130 | H-94 | 2.197 | 2.148 | 2.113 | 2.079 |
| 109 | H-109 | H-78 | 2.935 | 2.896 | 2.868 | 2.797 |
| 110 | H-103 | H-78 | 4.266 | 4.158 | 4.404 | 4.293 |
| 111 | H-119 | H-82 | 2.494 | 2.437 | 2.397 | 2.353 |
| 112 | H-109 | H-82 | 4.566 | 4.081 | 4.341 | 4.135 |
| 113 | H-103 | H-82 | 3.883 | 3.755 | 3.846 | 3.616 |
| 114 | H-130 | H-93 | 2.624 | 2.575 | 2.540 | 2.489 |
| 115 | H-141 | H-88 | 3.947 | 4.343 | 4.145 | 4.000 |
| 116 | H-102 | H-88 | 3.069 | 3.015 | 3.016 | 2.939 |
| 117 | Q-147 | H-88 | 4.311 | 3.815 | 4.089 | 3.736 |
| 118 | H-101 | H-89 | 4.605 | 4.835 | 4.495 | 4.450 |
| 119 | H-142 | H-89 | 4.209 | 3.936 | 4.318 | 3.958 |
| 120 | Q-147 | H-89 | 2.838 | 2.796 | 2.760 | 2.695 |
| 121 | H-125 | H-130 | 3.652 | 3.559 | 3.599 | 3.434 |
| 122 | H-141 | H-130 | 3.382 | 3.298 | 3.401 | 3.257 |
| 123 | H-141 | H-103 | 4.503 | 3.864 | 3.896 | 3.788 |
| 124 | H-102 | H-103 | 2.601 | 2.508 | 2.482 | 2.417 |
| 125 | H-132 | H-130 | 2.714 | 2.609 | 2.608 | 2.527 |
| 126 | H-131 | H-130 | 2.530 | 2.475 | 2.453 | 2.397 |
| 127 | H-109 | H-130 | 3.316 | 3.203 | 3.312 | 3.166 |
| 128 | H-133 | H-130 | 4.098 | 4.197 | 4.263 | 4.277 |
| 129 | H-142 | H-109 | 4.257 | 4.258 | 4.422 | 4.295 |
| 130 | H-145 | H-109 | 6.935 | 5.349 | 5.410 | 5.346 |
| 131 | H-88 | H-82 | 2.490 | 2.442 | 2.418 | 2.370 |
| 132 | H-88 | H-76 | 3.221 | 3.051 | 3.092 | 2.971 |
| 133 | H-95 | H-93 | 3.389 | 3.399 | 3.387 | 3.238 |
| 134 | H-88 | H-93 | 3.165 | 3.039 | 3.064 | 2.941 |

Abbildung 5.16 gibt einen Überblick über die in Tabelle 5.3 aufgelisteten H,H-Distanzen. Für jeden Abstand ist der minimale und maximale Wert, der aus den vier Mischzeiten der NOESY-Experimente resultierte, wiedergegeben. Die im folgenden Kapitel für die Distanzgeometrie-Rechnungen verwendeten Distanzen des 200 ms NOE sind gesondert gekennzeichnet. Wie ein Vergleich mit NOESY-Experimenten verschiedener Mischzeiten zeigte, waren diese Distanzen nicht durch Spindiffusions- und Relaxationseffekte verfälscht.

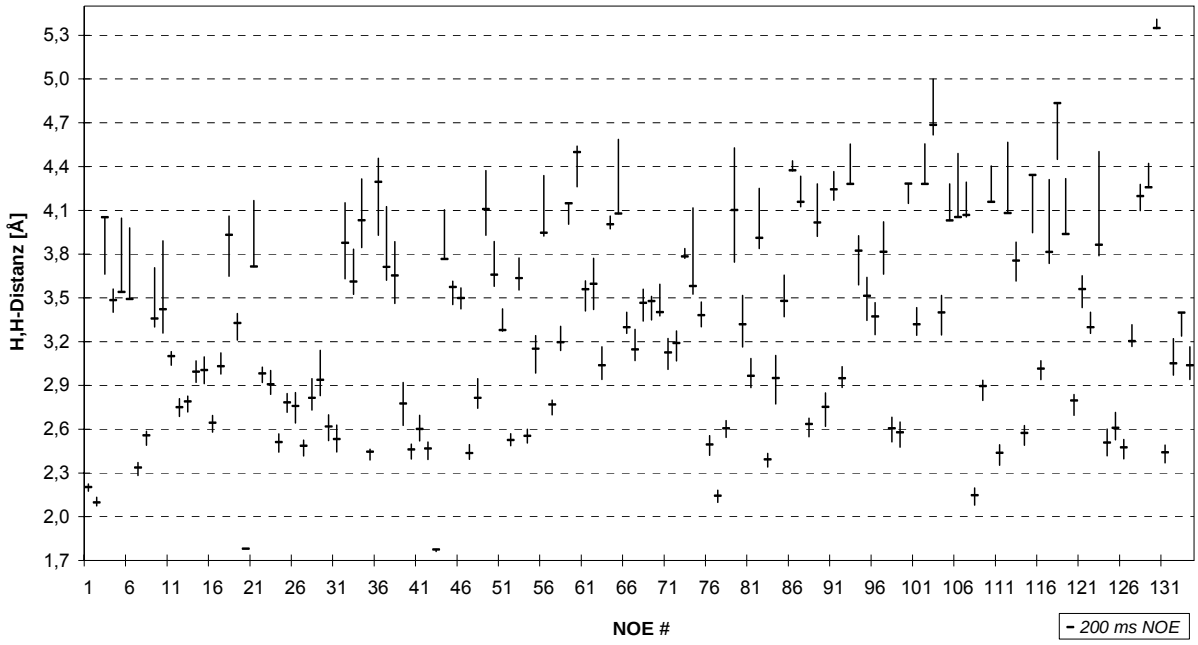



Abbildung 5.16: Grafischer Überblick über die ermittelten H,H-Distanzen. Dargestellt ist jeweils die aus den vier Mischzeiten (100-400 ms) resultierende minimale und maximale Distanz. Die aus dem 200 ms NOE resultierenden Distanzen sind explizit markiert.

### 5.1.5 Distanzgeometrie-Rechnungen

Alle in dieser Arbeit durchgeführten DG-Rechnungen beruhen auf dem DGII-Protokoll (vgl. Kapitel 9.2, Seite 25).[291]

Aufbauend auf der durch qualitative Auswertung der dipolaren Korrelationsexperimente in Abbildung 5.1 (Seite 25) dargestellten Struktur von Agonist **MTII** wurde versucht, mit Hilfe von Distanzgeometrieverfahren (DG)[291-294] eine Struktur in Lösung zu erhalten, die möglichst in Übereinstimmung mit allen Distanzdaten liegt.

Die zur Optimierung notwendige Startstruktur wurde zunächst mittels Macromodel[295] aufgebaut, unter Verwendung des *AMBER94*-Kraftfeldes vorminimiert und sämtliche Atome anschließend durch Molarch+[283] neu nummeriert (Nummerierung siehe Abbildung 5.1, Seite 25). Außerdem wurden unter zu Hilfenahme von Molarch+ die in Tabelle 5.4 aufgelisteten acht Pseudoatome Q-144 bis Q-151 generiert.[296] Hierbei handelt es sich um fiktive Atome, welche die Größe Null besitzen und keinerlei Kräfte auf andere Atome ausüben. Sie dienen lediglich zur Definition einer gewünschten Position im Molekül, welche den gemittelten Massenschwerpunkt von äquivalenten Protonen (mit identischen chemischen Verschiebungen) repräsentiert.

Tabelle 5.4: Übersicht über die mittels Molarch+ erstellten Pseudoatome Q-144 bis Q-151.

| Fragment | „Protonengruppe“ | Pseudoatom | Art |
|---|---|---|---|
| Nle | H-106/H-107/H-108 | Q-144 | Methylprotonen |
| Ac-Nle | H-114/H-115/H-116 | Q-145 | Methylprotonen |
| Nle | H-104/H-105 | Q-146 | Methylenprotonen |
| Arg | H-128/H-129 | Q-147 | Methylenprotonen |
| Lys | H-138/H-139 | Q-148 | Methylenprotonen |
| DPhe | H-85/H-86 | Q-149 | aromatische Protonen |
| DPhe | H-84/H-87 | Q-150 | aromatische Protonen |
| Lys | H-134/H-135 | Q-151 | Amidprotonen |

Von großer Wichtigkeit ist auch die Auswahl der bei den DG-Rechnungen frei rotierbaren Bindungen. Hierfür wurden die in Tabelle 5.5 wiedergegebenen 47 Diederwinkel definiert. Somit sollte die DG-Optimierung in einem ausreichend großen Konformationsraum möglich sein.

Tabelle 5.5: Diederwinkel bzw. entsprechende Bindungen, die in der DG-Optimierung als frei rotierbar definiert wurden.

| # | Fragment | Diederwinkel | Rotierbare Bindung |
|---|---|---|---|
| 1 | Nle | Q144-C13-C12-C16 | C13-C12 |
| 2 | Nle | C15-C16-C12-C13 | C16-C12 |
| 3 | Nle | C14-C15-C16-C12 | C15-C16 |
| 4 | Nle | N17-C14-C15-C16 | C14-C15 |
| 5 | Nle | C18-N17-C14-C15 | N17-C14 |
| 6 | Ac-Nle | C20-C18-N17-C14 | C18-N17 |
| 7 | Ac-Nle | Q145-C20-C18-N17 | C20-C18 |
| 8 | Nle | N17-C14-C10-N9 | C14-C10 |
| 9 | Asp-Nle | C14-C10-N9-C5 | C10-N9 |
| 10 | Asp | C10-N9-C5-C6 | N9-C5 |
| 11 | Asp | N9-C5-C6-N7 | C5-C6 |
| 12 | His-Asp | C5-C6-N7-C27 | C6-N7 |
| 13 | His | C6-N7-C27-C21 | N7-C27 |
| 14 | His | N7-C27-C21-C22 | C27-C21 |
| 15 | His | N7-C27-C28-N30 | C27-C28 |
| 16 | His | C27-C21-C22-N26 | C21-C22 |
| 17 | DPhe-His | C27-C28-N30-C31 | C28-N30 |
| 18 | DPhe | C28-N30-C31-C32 | N30-C31 |
| 19 | DPhe | N30-C31-C32-C36 | C31-C32 |
| 20 | DPhe | C31-C32-C36-C37 | C32-C36 |
| 21 | DPhe | N30-C31-C39-N41 | C31-C39 |
| 22 | Arg-DPhe | C31-C39-N41-C42 | C39-N41 |
| 23 | Arg | C39-N41-C42-C43 | N41-C42 |
| 24 | Arg | N41-C42-C43-C44 | C42-C43 |
| 25 | Arg | C42-C43-C44-C45 | C43-C44 |
| 26 | Arg | C43-C44-C45-N46 | C44-C45 |
| 27 | Arg | C44-C45-N46-C47 | C45-N46 |
| 28 | Arg | N41-C42-C50-N52 | C42-C50 |
| 29 | Arg | C45-N46-C47-N48 | N46-C47 |
| 30 | Arg | N46-C47-N48-H91 | C47-N48 |
| 31 | Arg | N46-C47-N49-H90 | C47-N49 |
| 32 | Trp-Arg | C42-C50-N52-C53 | C50-N52 |
| 33 | Trp | C50-N52-C53-C57 | N52-C53 |
| 34 | Trp | N52-C53-C57-C58 | C53-C57 |
| 35 | Trp | C53-C57-C58-C59 | C57-C58 |
| 36 | Trp | N52-C53-C54-N56 | C53-C54 |
| 37 | Lys-Trp | C53-C54-N56-C67 | C54-N56 |
| 38 | Lys | C54-N56-C67-C68 | N56-C67 |
| 39 | Lys | N56-C67-C68-N70 | C67-C68 |
| 40 | Lys | N56-C67-C71-C72 | C67-C71 |
| 41 | Lys | C67-C68-N70-Q151 | C68-N70 |
| 42 | Lys | C67-C71-C72-C73 | C71-C72 |
| 43 | Lys | C71-C72-C73-C74 | C72-C73 |
| 44 | Lys | C72-C73-C74-N3 | C73-C74 |
| 45 | Lys | C73-C74-N3-C1 | C74-N3 |
| 46 | Asp | N3-C1-C4-C5 | C1-C4 |
| 47 | Asp | C1-C4-C5-C6 | C4-C5 |

Um sowohl *trans*- als auch *cis*-Peptidbindungen zuzulassen, wurden bis auf eine Ausnahme sämtliche Peptidbindungen als frei rotierbar definiert. Da für die H,H-Distanz zwischen H-75 (Lys) und H-101 (Asp) ein Wert von ~2.5 Å bestimmt wurde (siehe Tabelle 5.3, NOE #76), konnte bereits im Vorfeld für die N3-C1 Peptidbindung die *trans*-Konformation nachgewiesen und als Zusatzinformation in den DG-Rechnungen verwendet werden (Abbildung 5.17). Im Fall einer *cis*-Peptidbindung wäre hingegen ein H,H-Abstand von mindestens 3.5 Å zu beobachten gewesen.

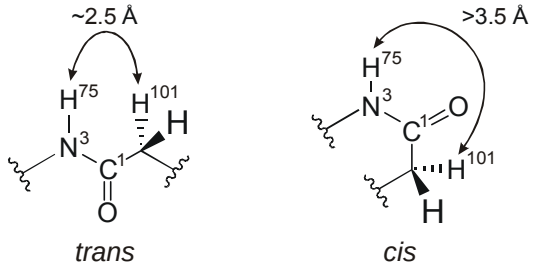



Abbildung 5.17: Vergleich der H,H-Distanzen zwischen H-75 und H-101 bei einer *trans*- bzw. *cis*-Peptidbindung.

Die den DG-Rechnungen zugrunde liegenden Distanzdaten sind in Tabelle 5.3 (siehe Seite 25) grau hinterlegt. Bei den Berechnungen der Distanzen waren entsprechende Multiplizitätskorrekturen vorzunehmen: Vor der Distanzberechnung wurde die Intensität des NOE-Kreuzpeaks zwischen Signal *I* und *S* durch $n_I n_S$ dividiert, wobei $n_I$ und $n_S$ die Anzahl äquivalenter Spins in der Gruppe der Signale *I* bzw. *S* darstellen.[290] Somit machte sich diese Korrektur nur bei Distanzberechnungen mit Pseudoatombeteiligung bemerkbar, da sonst stets $n_I n_S = 1$ gilt. Während für die H,H-Distanzen eine Toleranz von ±10% berücksichtigt wurde, fanden für die H,Q-Distanzen in Anlehnung an die Literatur[290] folgende absolute Toleranzen Anwendung: H/Q-144 und H/Q-145 ($CH_3$): ±0.4 Å; H/Q-149 und H/Q-150 (Aromat): ±2.0 Å; H/Q-151 ($CONH_2$): ±0.7 Å; H/Q-146; H/Q-147 und H/Q-148 ($CH_2$): ±0.7 Å.

Die in den DG-Rechnungen ebenfalls berücksichtigten, gerichteten Volumina, werden durch jeweils vier Liganden an einem tetraedrisch koordinierten Zentralatom aufgespannt (Abbildung 5.18).[297] Da zwei Vektoren bezüglich ihres Vektorproduktes nicht vertauschbar sind, lässt sich der Chiralitätssinn eines stereogenen Zentrums mit Hilfe des Spatproduktes der drei Vektoren kodieren, die von einem beliebigen Atom zu jeweils drei anderen Atomen ausgehen.

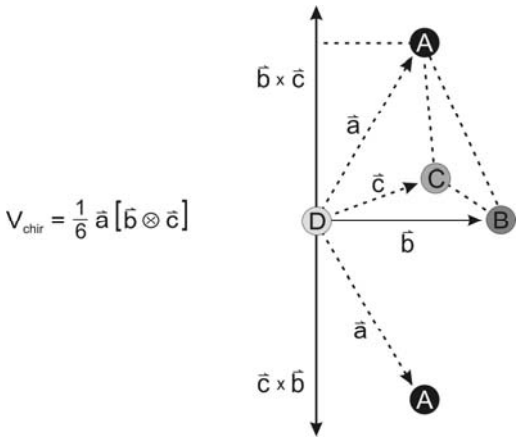



Abbildung 5.18: Veranschaulichung des chiralen Volumens.[297]

Eine weitere wichtige Eigenschaft des chiralen Volumens besteht in der Möglichkeit, diastereotope Atome und Atomgruppen, die an einem tetraedrisch koordinierten Zentralatom gebunden sind, zu unterscheiden. Werden beispielsweise die Liganden **B** und **C** in Abbildung 5.18 als diastereotope Protonen identifiziert, so ist klar ersichtlich, dass deren Vertauschen zu einer Umkehr des Vorzeichens des chiralen Volumens führen muss. Diese Option ist bei der folgenden Analyse der diastereotopen Methyleneinheiten von großer Bedeutung. Darüber hinaus ist auch der Betrag des Volumens von Interesse, da dieser für Bindungswinkel und Bindungslängen kodiert. Insbesondere ein verschwindendes chirales Volumen ist von Interesse, da in diesem Fall das Zentralatom planar koordiniert ist. In einer DG-Rechnung wird also durch ein verschwindendes chirales Volumen an einem Zentrum dessen Planarität erzwungen, wodurch es beispielsweise gelingt, π-Systeme in der Ebene zu halten.

Dementsprechend wurden die aus der Startstruktur erzeugten chiralen Volumina leicht modifiziert (siehe Kapitel 9.3, Seite 25): Im Wesentlichen wurden die chiralen Volumina der Aromaten und Peptidbindungen mehrfach redundant auf Null gesetzt und diejenigen der Methylenprotonen an C-4 (Asp), C-44 (Arg), C-73 und C-74 (Lys), welche diastereotop nicht zuzuordnen waren (siehe Kapitel 5.1.3, Seite 25), vollständig gelöscht, um im Verlauf der Rechnung unter dem Einfluss der experimentellen Randbedingungen neu erzeugt zu werden. (*floating chirality* Ansatz,[298-300] siehe unten).

Ein zentraler Punkt bei der nun folgenden DDD-Optimierung (*Distance bounds Driven Dynamics*)[291, 301] ist die Wahl der Pseudopotenzialfunktion. Um nicht auf zweifelhafte (oder fehlende) Kraftfeldparametrisierungen angewiesen zu sein, wurde hierfür die Funktion

*dischir*† verwendet, welche ausschließlich die observablen Größen Distanzen und chirale Volumina enthält (Gleichung 1).[298]

$$V = K^{dis}\left(\sum_{r>u}\left(r_{ij}^2 - u_{ij}^2\right)^2 + \sum_{l>r}\left(r_{ij}^2 - l_{ij}^2\right)^2\right) + K^{chir}\sum_{v}\left(V^v - V^0\right)^2 \qquad \text{Gleichung 1}$$

Hierbei ermöglichen die Kraftkonstanten $K^{dis}$ und $K^{chir}$ eine Gewichtung von Distanz- und Volumenterm, wobei jedoch beide Konstanten in den hier durchgeführten DG-Rechungen gleich Eins gesetzt wurden. Während $r_{ij}$ den berechneten $H^i$,$H^j$-Abstand darstellt, geben $u_{ij}$ und $l_{ij}$ die experimentell ermittelten Toleranzgrenzen dieser Distanz an. Die Variable $V^v$ beinhaltet das nach der DG-Rechnung bestimmte chirale Volumen, $V^0$ hingegen stellt das durch die Startstruktur vorgegebene chirale Volumen dar.

Die Pseudopotenzialfunktion wird im Folgenden als reduziertes Kraftfeld bezeichnet, die aus dieser Funktion resultierende dimensionslose Zahl als *Pseudoenergie*. Die Pseudoenergie ist ein relatives Maß für die Qualität einer durch das DG-Verfahren erhaltenen Struktur.

Für die Optimierung wurden jeweils 200 Strukturen in den vierdimensionalen Raum eingebettet und anschließend mittels des reduzierten Kraftfelds optimiert; hierfür wurden 500 Schritte durchgeführt (Conjugate-Gradient-Methode). Schließlich folgte eine 50 ps Moleküldynamiksimulation bei 500 K (2500 Schritte mit je 20 fs Simulationsdauer), sowie eine 20 ps Moleküldynamiksimulation während des Abkühlvorgangs auf 1 K (1000 Schritte mit je 20 fs Simulationsdauer). Beide Simulationen fanden ebenfalls unter dem Einfluss des reduzierten Kraftfelds *dischir* statt. Die so erhaltenen Strukturen wurden vom vier- in den dreidimensionalen Raum projiziert und anschließend die beschriebene Abfolge von Optimierung und Moleküldynamiksimulation im dreidimensionalen Raum mit den gleichen Parametern wiederholt.

Um die Sortierung der erhaltenen Strukturen nach ihren Pseudoenergien durchführen zu können, musste zunächst die von der Moleküldynamiksimulation generierte Output-Datei in eine Input-Datei mit geeignetem Dateiformat überführt werden. Hierzu wurde der Dateikonverter *ExSE* – aus nostalgischen Gründen – in Turbo-Pascal programmiert und für UNIX kompiliert (Quellcode siehe Kapitel 9.4, Seite 25). Auch einige andere Hilfsprogramme zur zwingend notwendigen Automatisierung, vor allem zur Analyse der erhaltenen Strukturen, wurden in Turbo-Pascal programmiert.

† *dischir* steht für distances and chiral volumes, die berücksichtigten Variablen.

Erhebliche Probleme bei der Auswahl der H,H- und H,Q-Distanzen für das erläuterte Vorgehen bereiteten die kaum unterscheidbaren chemischen Verschiebungen diverser Protonen {vgl. H-76/H-77 (His/Asp), H-101/H-118/H-142 (Asp/His/Lys), H-126/H-140 (Arg/Lys), H-127/H-110 (Arg/Nle), H-136/H-111 (Lys/Nle), H-132/Q-147 (Trp/Arg), H-79/H-83 (His/DPhe)}. Bei Distanzberechnungen mit Beteiligung dieser Protonen bestand somit die Gefahr, dass es in den NOESY-Experimenten zu Kreuzsignalüberlagerungen gekommen war und sich die resultierenden Integrale aus unbekannten Teilsummen der entsprechenden Kreuzsignale zusammensetzen würden. Somit wären die genutzten H,H- bzw. H,Q-Distanzen ohne jeden Bezug zu den tatsächlich vorliegenden Distanzen. Da andererseits nicht von vorneherein auf alle diese NOE-Kreuzsignale mit zum Teil ausschlaggebenden Distanzinformationen verzichtet werden sollte, wurde das im Folgenden erläuterte Vorgehen erfolgreich angewandt.

Zunächst wurde die diastereotope Zuordnung der durch Auswertung der NMR-Experimente nicht zuordbaren Methylenprotonen (siehe Kapitel 5.1.3, Seite 25) willkürlich getroffen und die entsprechenden chiralen Volumina gelöscht. Nun wurde mit 96 H,H-Distanzen, welche aus absolut eindeutigen NOE-Signalen resultierten, die erste DG-Rechnung durchgeführt. Anschließend erfolgte für die zehn pseudoenergieärmsten Strukturen die Neuberechnung der zuvor gelöschten chiralen Volumina. Für die Lys-Methylengruppen an C-73 und C-74 ergaben sich in allen zehn Strukturen jeweils der gleiche Chiralitätssinn: $V_{chir}$(C-73) ≈ -6.8 und $V_{chir}$(C-74) ≈ 6.6. Stimmt die DG-Priorität, die sich lediglich nach der Atomnummer und nicht nach der Massen- oder Ordnungszahl richtet, zufällig mit der CIP-Priorität überein, kodiert ein positives chirales Volumen $V_{chir}$ für eine (*R*)-Konfiguration. Lässt sich die CIP-Prioritätsreihenfolge durch einmaliges Vertauschen in der DG-Reihenfolge erreichen, entspricht ein negatives chirales Volumen einer (*S*)-Konfiguration. Im konkreten Fall von $V_{chir}$(C-74) stimmen CIP- und DG-Priorität zufällig überein, so dass das erhaltene, positive chirale Volumen für eine (*pro-R*)-Konfiguration kodierte. Da jedoch an C-74 durch die von Molarch+ getroffene Nummerierung eine (*pro-S*)-Konfiguration vorlag, musste die zuvor willkürlich getroffene Zuordnung der Methylenprotonen H-142 und H-143 getauscht werden. Eine erneute DG-Rechnung und die anschließende Konfigurationsauswertung lieferte neben den identischen Absolutbeträgen der chiralen Volumina nun auch die korrekte Konfiguration an C-74. Durch dieses als *floating chirality* bekannte Verfahren[298-300] ergab sich folgende Zuordnung der diastereotopen Protonen an C-73 und C-74, was auch über die Kreuzsignalintensitäten in einem $^1$H,$^1$H-COSY-Experiment analog Kapitel 5.1.3 (siehe Seite 25) bestätigt

werden konnte: $\delta_{H\text{-}140} = 1.407$, $\delta_{H\text{-}141} = 1.311$, $\delta_{H\text{-}142} = 2.950$ und $\delta_{H\text{-}143} = 3.279$ ppm. Diese Zuordnungen wurden für die weiteren DG-Rechnungen genutzt. Hierfür wurden die Absolutbeträge der chiralen Volumina an C-73 und C-74 der Startstruktur berechnet, die Vorzeichen entsprechend der ermittelten Konfiguration modifiziert und ins *chirals file* übernommen. Die beiden anderen willkürlich zugeordneten Methylengruppen an C-4 (Asp) und C-44 (Arg) wiesen hingegen in den zehn energieärmsten Strukturen noch keinen einheitlichen Chiralitätssinn auf und eine Zuordnung war deshalb weiterhin nicht möglich.

Nun wurden parallel DG-Rechnungen zur Überprüfung von H,H- bzw. H,Q-Distanzen vorgenommen, welche bedingt durch nahezu identische chemische Verschiebungen einiger Protonen aus nicht absolut eindeutigen NOE-Kreuzpeaks resultierten. Um die Änderungen der Pseudoenergien interpretierbar zu halten, unterschieden sich hierbei die einzelnen DG-Rechungen jeweils nur um *eine* fragliche H,H- bzw. H,Q-Distanz bei ansonsten identischen Parametern. Es musste berücksichtigt werden, dass die zu testende Distanz, bedingt durch die unterschiedlichen Toleranzgrenzen und die Multiplizitätskorrektur, für das jeweils betrachtete H/H- bzw. H/Q-Paar neu aus dem entsprechenden Integralwert zu berechnen war. Sollte es sich bei der getesteten Distanz nicht um diejenige zwischen dem angenommenen H/H- bzw. H/Q-Paar gehandelt haben, so war ein sprunghafter Anstieg der Pseudoenergien der resultierenden Strukturen im Vergleich zu denjenigen der Ausgangsstrukturen zu beobachten. Lieferte die DG-Rechnung mit einer alternativ möglichen Zuordnung des NOE-Kreuzsignals Strukturen mit vergleichbaren oder besseren Pseudoenergien im Vergleich zu den Ausgangsstrukturen, so wurde diese Distanz mit dieser Zuordnung für alle weiteren DG-Rechnungen verwendet. Resultierten hingegen auch aus dieser alternativen Zuordnung Strukturen mit einer starken Erhöhung der Pseudoenergien, so wurde das entsprechende NOE-Signal aufgrund von Kreuzsignalüberlagerung(en) nicht verwendet.

Diese Vorgehensweise bei fraglichen NOE-Kreuzsignalen zog zahlreiche DG-Rechnungen zur Überprüfung nach sich. So waren beispielsweise sechs DG-Rechnungen notwendig, um festzustellen, dass ein bestimmter NOE-Kreuzpeak aus der Überlagerung der Integrale von H-76/H-101, H-76/H-118, H-76/H-142, H-77/H-101, H-77/H-118 und/oder H-77/H-142 resultierte. Insgesamt waren 129 DG-Rechnungen zur erfolgreichen Extraktion von 38 weiteren, zunächst nicht eindeutigen Distanzen notwendig. 37 NOE-Kreuzsignale erwiesen sich hingegen als überlagerte oder aus anderen Gründen unbrauchbare Kreuzpeaks und konnten nicht für die DG-Rechnungen verwendet werden.

Mit den auf diese Weise erhaltenen 134 Distanzen (siehe Tabelle 5.3, Seite 25) gelang schließlich durch ein erneutes „Floating“ die diastereotope Zuordnung der Asp- und Arg-Methylenprotonen an C-4 bzw. C-44 nach dem bereits erläuterten Vorgehen: $\delta_{H\text{-}101} = 2.931$, $\delta_{H\text{-}102} = 2.487$, $\delta_{H\text{-}126} = 1.452$ und $\delta_{H\text{-}127} = 1.407$ ppm. Einen Überblick über alle mittels NMR-Spektroskopie und DG-Rechnungen zugeordneten chemischen Verschiebungen können dem Anhang (Abbildung 9.1, Seite 25) entnommen werden.

Mit diesen Ausgangsbedingungen (134 Distanzen bei Berücksichtigung der Toleranzgrenzen und Multiplizitätskorrekturen sowie diastereotope Zuordnung aller Protonen) resultierten nach erneuter DG-Rechnung 196 optimierte Konformationen, die anhand ihrer Pseudoenergien sortiert wurden. Abbildung 5.19 gibt einen grafischen Überblick über die Pseudoenergien der 100 pseudoenergieärmsten **MTII**-Konformationen.

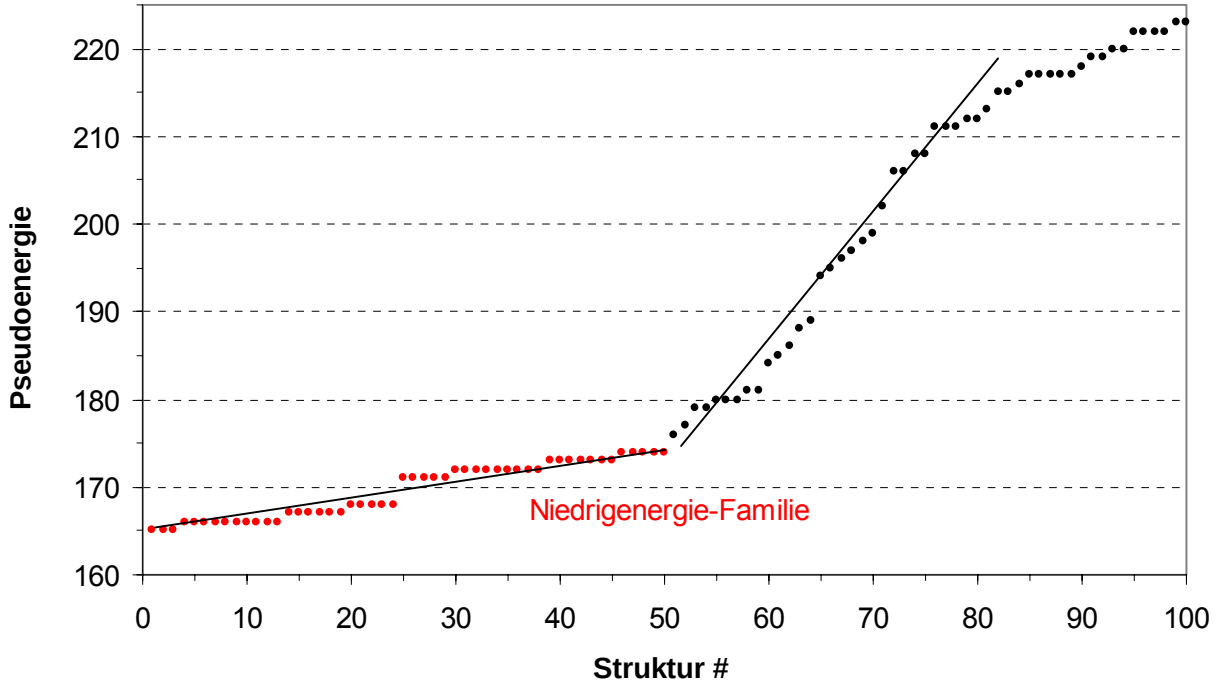



Abbildung 5.19: Grafische Darstellung der Pseudoenergien der 100 pseudoenergieärmsten, durch DG-Optimierung erhaltenen **MTII**-Konformationen. Die Niedrigenergie-Familie beinhaltet die 50 pseudoenergieärmsten der 196 Strukturen.

Die Auswertung dieser Energien lieferte eine als Niedrigenergie-Familie bezeichnete, in Abbildung 5.19 rot markierte Gruppe von 50 Konformationen. Während innerhalb der Niedrigenergie-Familie die Pseudoenergie nur langsam ansteigt, kommt es bei den folgenden Konformationen zu einem schnellen Anstieg der Pseudoenergien. Die mit Molarch+[283] durchgeführte Ringüberlagerung dieser 50 niedrigenergetischen Geometrien lieferte schließlich die in Abbildung 5.20 dargestellte Konformation des Liganden **MTII** in Lösung.

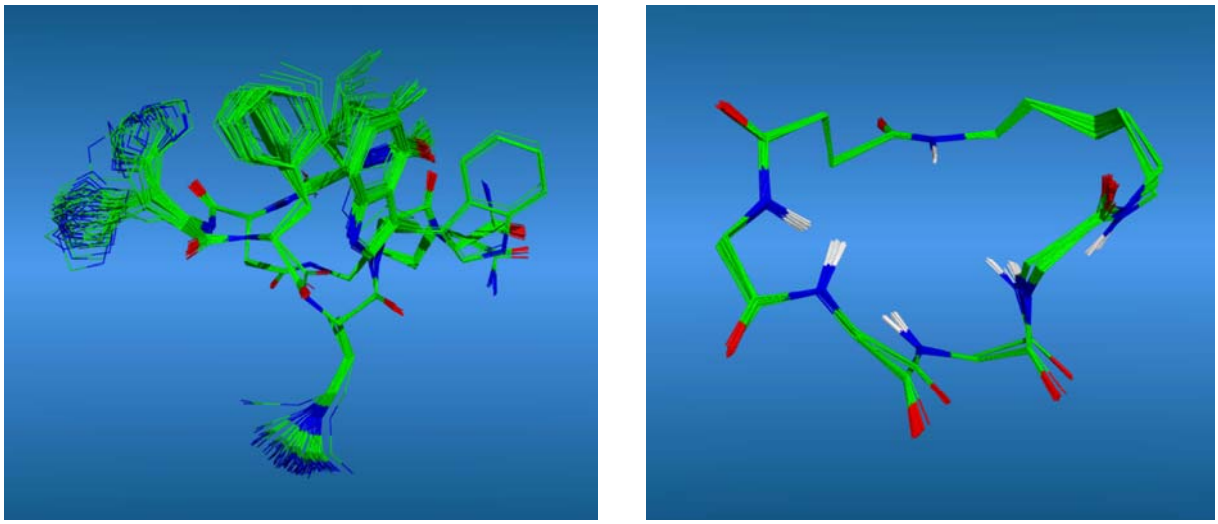


Abbildung 5.20: Links: Darstellung der ringüberlagerten **MTII**-Geometrien der Niedrigenergie-Familie (50 Strukturen). Rechts: Rückgrat ohne Seitenketten und zugleich Suchfragment der ringüberlagerten **MTII**-Geometrien der Niedrigenergie-Familie (50 Strukturen). Auf die Darstellung der Protonen wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

Das in Abbildung 5.20 rechts dargestellte Rückgrat gibt auch zugleich das für die Ringüberlagerung[302] verwendete Suchfragment wieder (siehe *ring.par*, Kapitel 9.3, Seite 25). Wie aus Abbildung 5.20 deutlich wird, besitzt der Ligand in Lösung trotz der gewählten Messtemperatur von 320 K eine stark ausgeprägte Vorzugskonformation: Das Ringgerüst liegt in einer rigiden Konformation mit sechs *trans*-Peptidbindungen vor; sämtliche Amidprotonen sind zudem in das Ringinnere orientiert. Auch die Seitenketten der Aminosäuren weisen erstaunlich konkrete Aufenthaltsorte auf, wobei die Argininseitenkette als einzige in den konvexen Halbraum des wannenförmigen Ringgerüsts zeigt.

Bereits wenige Monate nach der Fertigstellung dieser NMR-Studie publizierten nahezu zeitgleich zwei weitere Forschungsgruppen die Ergebnisse ihrer **MTII**-Strukturaufklärung in Lösung. Die von Hruby et al. angefertigte Analyse beruht auf NMR-Messungen des Liganden in wässriger Lösung (10% $D_2O$/90% $H_2O$) bei 298 K.[303] Zur Auswertung kamen insgesamt 104 H,H-Distanzen, wobei lediglich drei long-range NOEs zwischen Asparaginsäure und Lysin identifiziert wurden. Im Gegensatz zu dem hier verwendeten, ausschließlich auf experimentellen Daten beruhenden DG-Verfahren nutzen Hruby et al. ein restraint molecular dynamic Verfahren mit modifiziertem Kraftfeld inklusive Energietermen für Bindungslängen, Bindungswinkel, Diederwinkel, unpassende Winkel und nichtbindende Wechselwirkungen. Abbildung 5.21 zeigt die ringüberlagerten Gerüstgeometrien des energieärmsten Konformers aus den Rechungen von Hruby et al. (grau) und des im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen energieärmsten Konformers (gelb).

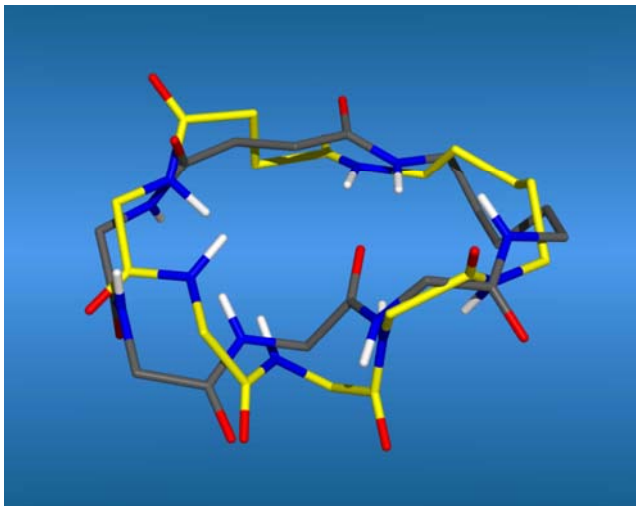


Abbildung 5.21: Darstellung der ringüberlagerten Rückgratgeometrien der energieärmsten **MTII**-Konformere aus der vorgestellten (gelb) sowie aus der von Hruby et al. publizierten (grau) Konformationsanalyse.

Das Grundgerüst scheint trotz der völlig unterschiedlichen Lösungsmittel sowie der unterschiedlichen NMR-Messtemperaturen eine recht ähnliche Vorzugskonformation einzunehmen. Auffällig ist jedoch, dass sich in der Studie von Hruby bedingt durch das protische Lösungsmittel keine intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können, wodurch auch nicht alle Amidsauerstoffe in das Ringinnere orientiert vorliegen. Dieser Unterschied beider Konformationen wird deutlicher, wenn nicht nur das rigide Grundgerüst, sondern der gesamte Agonist betrachtet wird (Abbildung 5.22).

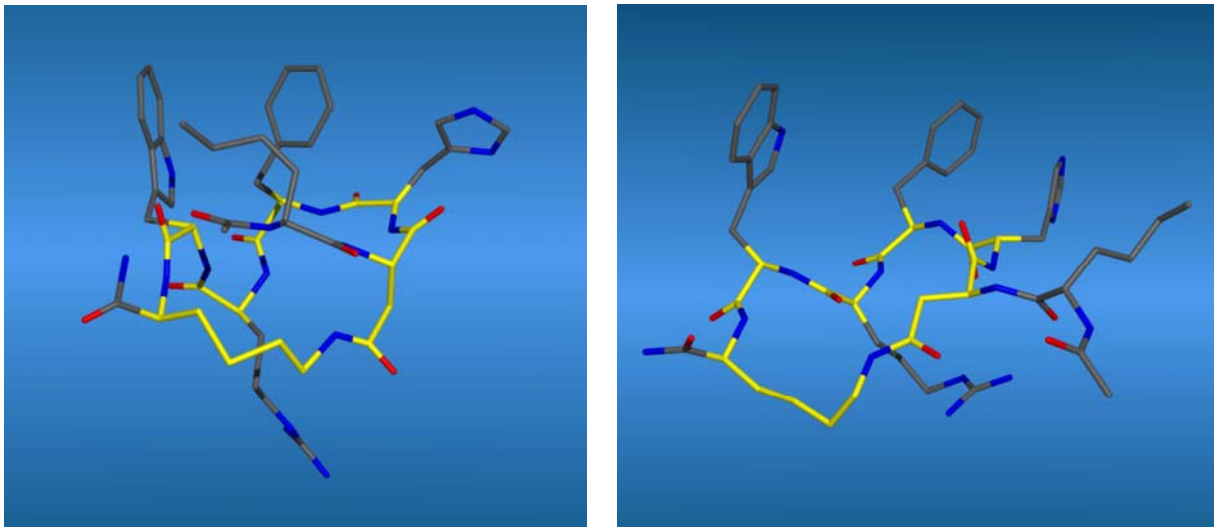


Abbildung 5.22: Aus DG-Rechnungen resultierende energieärmste **MTII**-Konformationen. Links: Hier vorgestellte Konformationsanalyse in DMSO-$D_6$ bei 320 K. Rechts: Von Hruby et al. publizierte Konformation in $D_2O/H_2O$ bei 298 K.[303] Zur besseren Übersichtlichkeit sind die Ringkohlenstoffatome jeweils gelb dargestellt und es wurde auf die Darstellung der Protonen verzichtet.

Während auch in der von Hruby et al. berechneten Struktur lediglich die Argininseitenkette in den konvexen Halbraum des Liganden weist, besitzt die Norleucinseitenkette aufgrund fehlender intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen eine grundlegend andere Orientierung. Die übrigen Seitenketten zeigen generell eine offenere, jedoch zur vorgestellten Konformation ähnliche Geometrie auf.

Die von Elipe et al. (Merck Research Laboratories) publizierte „Analyse" der **MTII**-Geometrie[281] wurde ebenfalls bei 298 K jedoch in $CD_3OD/CD_3OH$ durchgeführt. Bei dieser Analyse wurde lediglich zwischen starken und schwachen Kreuzsignalen unterschieden, wobei jedoch überhaupt keine starken Kreuzpeaks zur Auswertung kamen. Für die lediglich 62 berücksichtigten, schwachen Signale wurden zudem H,H-Distanzen von grundsätzlich 4.5 Å angenommen. Abbildung 5.23 zeigt die publizierte Überlagerung der 56 energieärmsten Konformere.

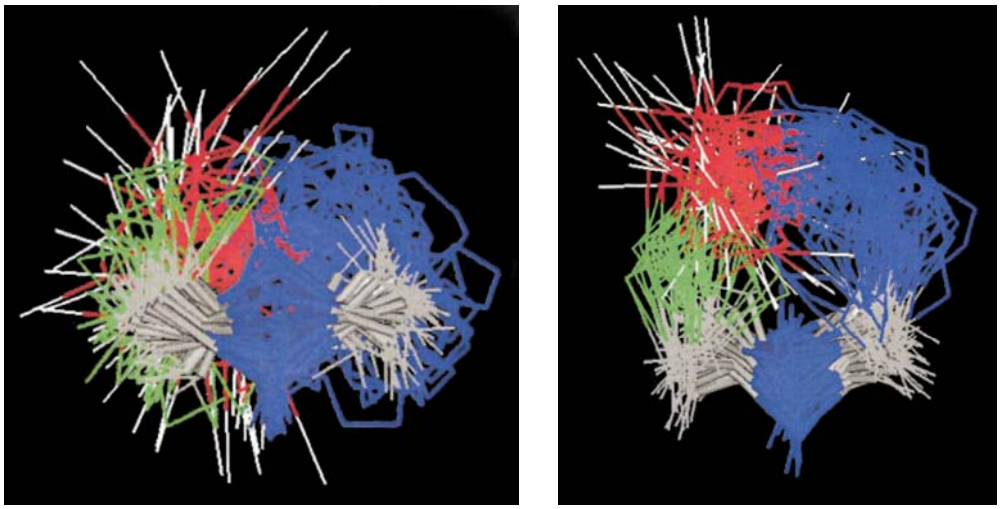
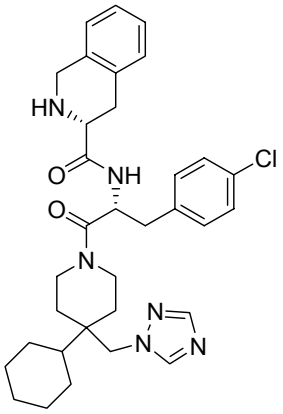


Abbildung 5.23: Von Elipe et al. publizierte Konformationsanalyse des Liganden **MTII**.[281] Dargestellt ist die Überlagerung der 56 energieärmsten Konformere.

Bedingt durch die geringe Anzahl an berücksichtigten H,H-Distanzen sowie die starke Simplifizierung der Auswertung dieser Observablen wurde eine „Vorzugskonformation" erhalten, welche kaum einen Vergleich mit den Ergebnissen der hier vorgestellten Strukturanalyse zulässt.

## 5.2 SAR-Studie des von Merck publizierten Agonisten 5

Wie bereits zu Beginn dieses Kapitels erläutert wurde, war es für die geplante Konformationsanalyse des Agonisten **5** (Abbildung 5.24) in Lösung sowie für die Etablierung und Kalibrierung des neu aufgesetzten in vitro Tests zunächst erforderlich, den hochaktiven Liganden selbst zu synthetisieren.



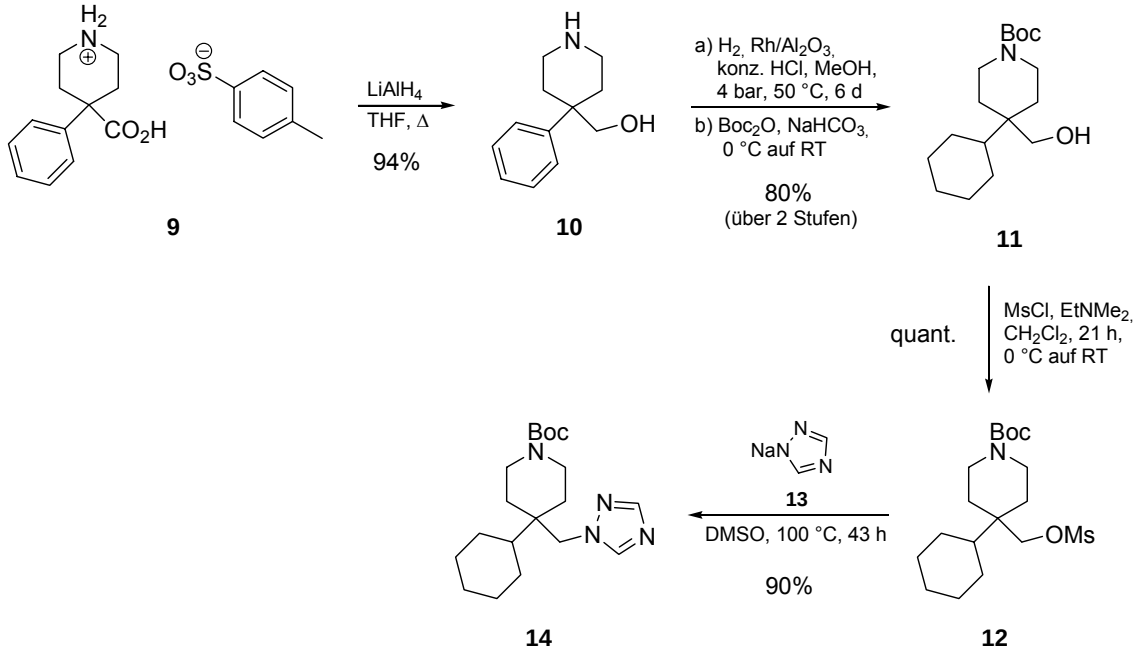

**5**

Abbildung 5.24: In Anlehnung an die Patentliteratur synthetisierter $MC_4$-R Agonist **5**.

Im Folgenden wird diese Synthese vorgestellt sowie erste Modifizierungen des Liganden, welche zeitgleich mit der vorgestellten Konformationsanalyse des Agonisten **MTII** durchgeführt wurden, diskutiert.

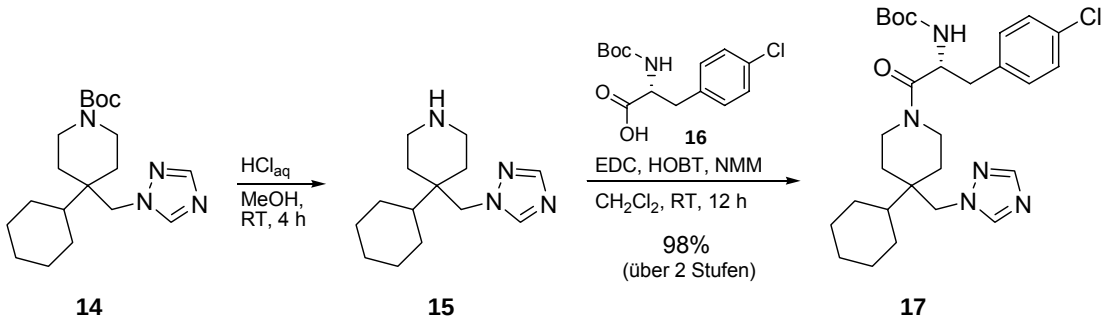
### 5.2.1 Synthese des Agonisten 5

Die Synthese des Agonisten **5** ging vom kommerziell erhältlichen 4-Phenyl-4-piperidincarbonsäure Tosylat **9** aus. Der nach $LiAlH_4$-Reduktion in sehr guter Ausbeute erhaltene Alkohol **10** wurde in Anlehnung an die Literatur[280] unter Rhodiumkatalyse hydriert und das erhaltene Cyclohexylderivat ohne vorherige Isolierung zum *N*Boc-geschützten Piperidin **11** mit 80% Ausbeute über beide Synthesestufen umgesetzt (Schema 5.1).



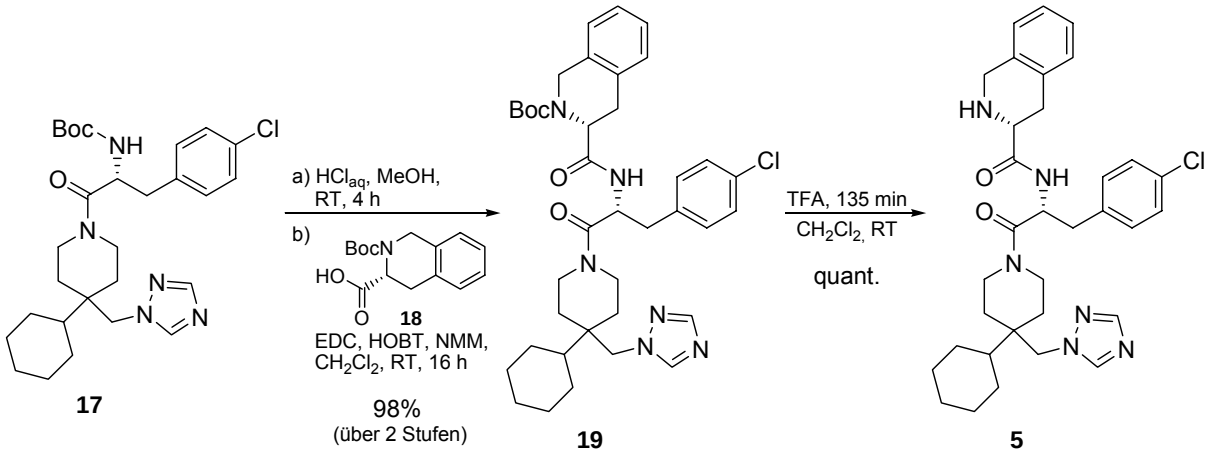

Schema 5.1: Synthese des *N*Boc-geschützten Triazolylmethylpiperidins **14**.

Nach quantitativer Mesylierung konnte das Carbamat **12** schließlich durch Reaktion mit Natriumtriazolat **13** bei 100 °C während 43 h mit einer Ausbeute von 90% in das gewünschte 1,2,4-Triazolyl-Derivat **14** überführt werden. Die anschließende Abspaltung der *N*Boc-Schutzgruppe von Triazolylmethylpiperidin **14** wurde mit konz. Salzsäure in Methanol durchgeführt (Schema 5.2).




Schema 5.2: Synthese des *N*Boc-geschützten Amids **17**.

Nach Umsetzung des erhaltenen Amins **15** mit Boc-DPhe(*p*Cl)-OH **16** gemäß Literaturvorschrift[280] wurde das Kupplungsprodukt **17** in sehr guter Ausbeute über beide Synthesestufen isoliert. Die Abspaltung der *N*Boc-Schutzgruppe von Amid **17** und anschließende Peptidkupplung mit Boc-DTic-OH **18** lieferte Diamid **19** wiederum in sehr guter Ausbeute (Schema 5.3).




Schema 5.3: Synthese des von Merck publizierten $MC_4$-R Agonisten **5**.

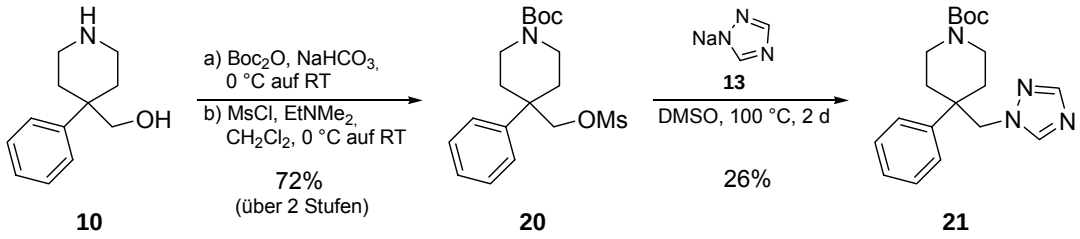
Nach erneuter Abspaltung der *N*Boc-Schutzgruppe mit TFA und anschließender Flash-Säulenchromatographie konnte die gewünschte Referenzverbindung **5** in quantitativer Ausbeute isoliert werden.

### 5.2.2 Modifizierungen des Agonisten 5

Im Rahmen erster SAR-Studien wurden bereits einige Modifizierungen des Liganden **5** publiziert.[212] So führte beispielsweise die Substitution des DPhe-Chlorids durch Fluorid oder eine Methoxygruppe in beiden Fällen zu einer Aktivitätsverschlechterung der entsprechenden Agonisten (Agonist **5**: $EC_{50}$ = 2 nM; Fluoridverbindung: $EC_{50}$ = 27 nM; Methoxyverbindung: $EC_{50}$ = 14 nM). Während die Substitution des Triazols durch Tetrazol jegliche Agonistaktivität aufhebt und die Ligand/Rezeptor-Affinität dramatisch verschlechtert ($K_i$ = 600 nM, was vermutlich eine Folge der negativen Ladung des Tetrazols unter physiologischem pH-Wert ist), hat die Substitution durch *N*-Methyltetrazol einen sehr potenten Agonisten zur Folge ($K_i$ = 0.3 nM, $EC_{50}$ = 0.5 nM).

Im Rahmen dieser Arbeit sollten weitergehende Untersuchungen des Einflusses zunächst der beiden Substituenten des Piperidingrundgerüstes auf die biologische Aktivität durchgeführt werden. Zu diesem Zweck wurden neu synthetisierte Piperidingrundgerüste analog zum Agonisten **5** mit DPhe(*p*Cl)-OH **16** und DTic-OH **18** gekuppelt. Im Folgenden werden diese Synthesen vorgestellt.

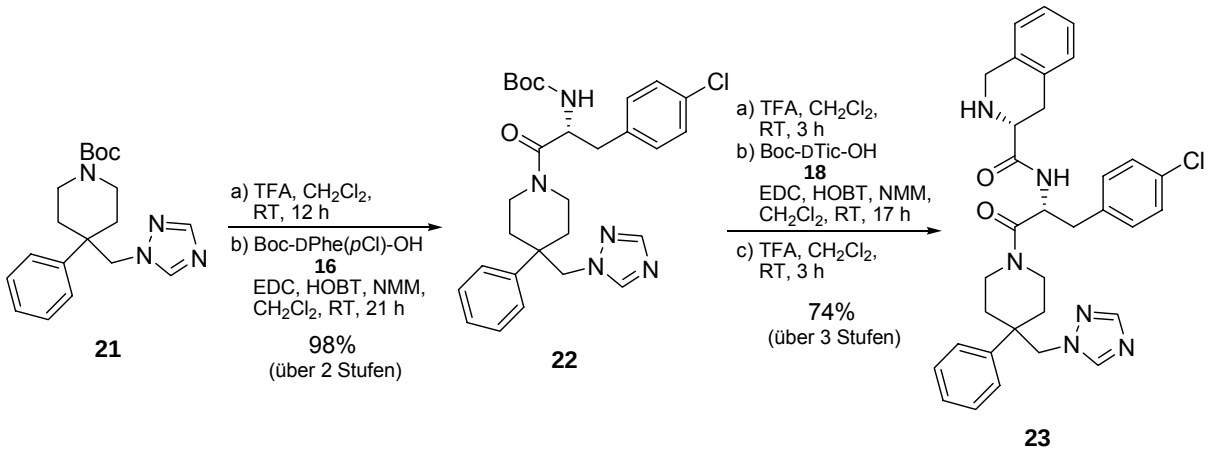
Zunächst wurde die Cyclohexylgruppe des Agonisten **5** durch die präparativ weniger aufwändige Phenylgruppe substituiert. Hierzu wurde der Alkohol **10** in das *N*Boc-geschützte Piperidin-Derivat überführt. Die anschließende Mesylierung der Alkoholfunktion zu Mesylat **20** gelang nach Zugabe von $EtNMe_2$ und MsCl in 72% über beide Synthesestufen (Schema 5.4).




Schema 5.4: Synthese des *N*Boc-geschützten Phenylpiperidins **21**.

Auch nach zweitägiger Reaktionszeit von Mesylat **20** mit Natriumtriazolat **13** bei 100 °C konnte das gewünschte 1,2,4-Triazolylmethylpiperidin **21** lediglich mit 26% Ausbeute isoliert werden. Eine mögliche Ursache für diese schlechte Ausbeute könnte die Neopentyl-Position der zu substituierenden Mesylgruppe darstellen. Zwar wurde bei der analogen Umsetzung zum 1,2,4-Triazolyl-Derivat **14** dieser Effekt nicht beobachtet. Wie aber die in Kapitel 5.2.3 diskutierten Ergebnisse der biologischen Untersuchungen zeigten, scheinen die Grundgerüste **14** und **21** durch den Cyclohexyl- bzw. Phenylsubstituenten entscheidende sterische Unterschiede aufzuweisen.

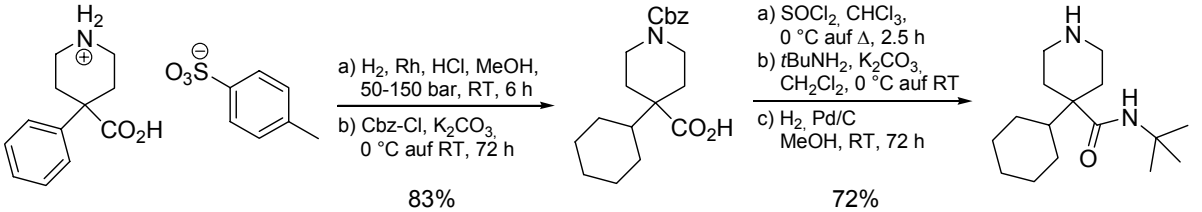
Nach der Umsetzung von *N*Boc-Amin **21** mit TFA und anschießender Peptidkupplung mit Boc-DPhe(*p*Cl)-OH **16** wurde Dipeptid **22** in sehr guter Ausbeute isoliert (Schema 5.5).




Schema 5.5: Synthese des phenylmodifizierten Liganden **23**.

Die Sequenz aus *N*Boc-Entschützung, Peptidkupplung mit Boc-DTic-OH **18** und erneuter *N*Boc-Entschützung lieferte schließlich nach Flash-Säulenchromatographie mit 74% Ausbeute über drei Synthesestufen das gewünschte Dipeptid **23**.

Als nächstes sollte die Triazolylmethylgruppe des Referenzliganden **5** durch die *tert*-Butylamid-Funktion ersetzt werden. Hierzu wurde wiederum das kommerziell erhältliche 4-Phenyl-4-piperidincarbonsäure Tosylat **9** unter Rhodiumkatalyse hydriert und die Aminofunktion durch Umsetzung mit Benzoylchloroformiat und $K_2CO_3$ in guter Ausbeute in das *N*Cbz-geschützte Piperidin **24** überführt (Schema 5.6).

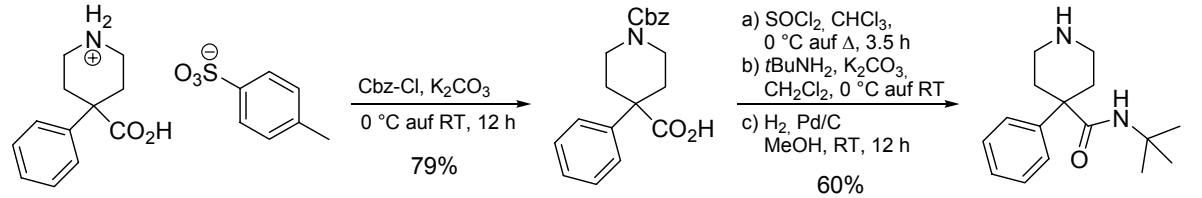



**9** **24** **25**

Schema 5.6: Synthese des *tert*-Butylamids **25**.

Bedingt durch die Überführung der Carbonsäure **24** mittels Thionylchlorid ins Säurechlorid kam eine *N*Boc-Schützung analog der beiden bereits vorgestellten Synthesewege nicht in Frage. Nach Umsetzung des erhaltenen Säurechlorids mit *tert*-Butylamin zum *tert*-Butylamid und anschließender hydrogenolytischer Entschützung wurde das gewünschte Piperidingerüst **25** in 72% Ausbeute über diese drei Synthesestufen isoliert.

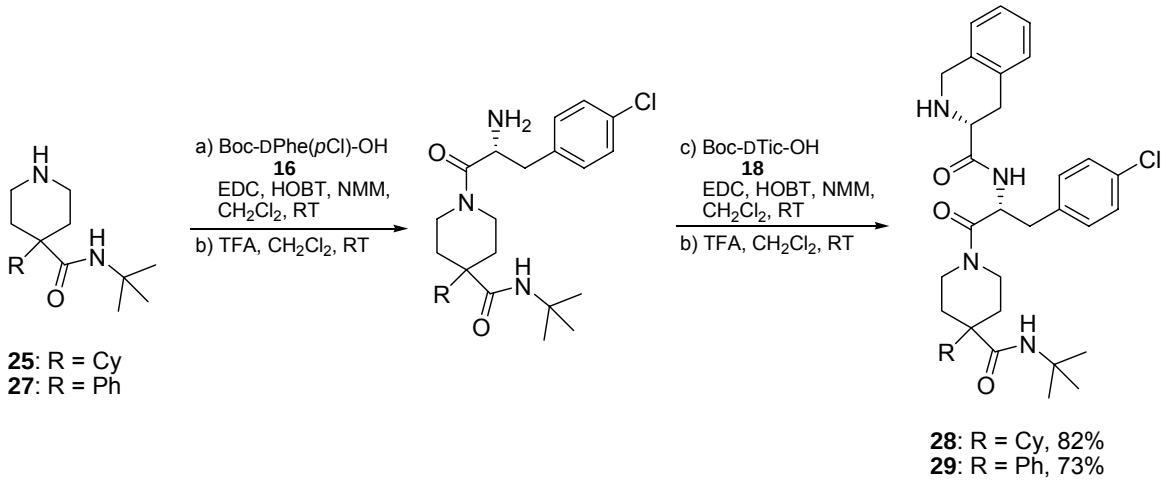
Schließlich wurde die Referenzsubstanz **5** sowohl durch den Phenyl-Substituenten als auch durch die *tert*-Butylamid-Funktion modifiziert. Auch in dieser Syntheseroute wurde 4-Phenyl-4-piperidincarbonsäure Tosylat **9** zunächst mit guter Ausbeute *N*Cbz-geschützt, die Carbonsäure **26** durch Überführung ins Säurechlorid aktiviert und mit *tert*-Butylamin zum Amid umgesetzt (Schema 5.7).




**9** **26** **27**

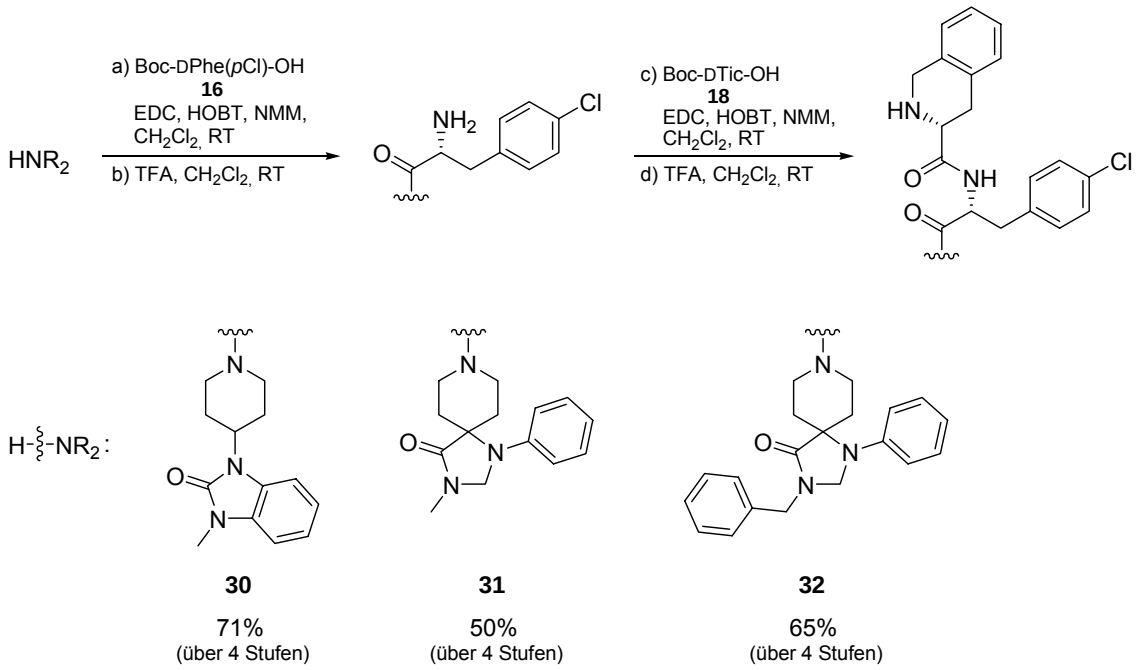
Schema 5.7: Synthese des *N*Cbz-geschützten *tert*-Butylamids **27**.

Nach hydrogenolytischer Entschützung wurde mit 60% Ausbeute über drei Synthesestufen das gewünschte Piperidingerüst **27** isoliert. Die beiden Piperidingerüste **25** und **27** wurden anschließend nach der üblichen Peptidkupplungs/Entschützungssequenz in jeweils guten Ausbeuten über vier Synthesestufen in Dipeptid **28** bzw. **29** überführt (Schema 5.8).




Schema 5.8: Synthese der amidmodifizierten Liganden **28** und **29**.

Zusätzlich zu diesen drei Modifizierungen wurden noch drei weitere Piperidingerüste,[304] welche zuvor in HTS-Verfahren bei Solvay Pharmaceuticals als vielversprechende Strukturmotive identifiziert wurden, mit der vorgestellten Reaktionssequenz zu den jeweiligen Dipeptiden umgesetzt (Schema 5.9).




Schema 5.9: Synthese der gerüstmodifizierten Liganden **30**, **31** und **32**.

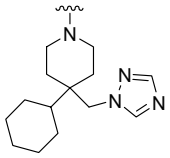
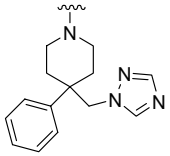
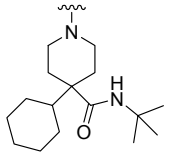
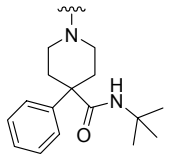
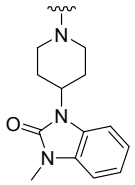
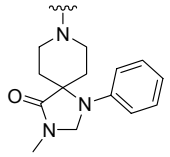
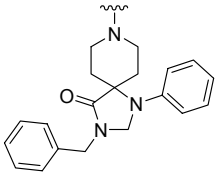
Die so gewonnenen Liganden **30**, **31** und **32** wiesen bereits eine große Diversität zur Referenzsubstanz **5** auf und würden somit nicht mehr in deren Patentrahmen fallen.

## 5.2.3 Auswertung der biologischen Testergebnisse

### *5.2.3.1 In vitro Untersuchungen*

Sowohl die Referenzverbindung **5** als auch die sechs modifizierten Dipeptide wurden im Zelltest auf ihre Bindungsaffinität und funktionelle Wirksamkeit hin untersucht (Tabelle 5.6).

Tabelle 5.6: Wirksamkeiten der synthetisierten Liganden auf den $MC_4$-Rezeptor

| # | Piperidingerüst | Bindungstest[a] | | Funktioneller Zelltest[d] | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | PI[b] [%] | $pK_i$[c] | PS[e] [%] | $pEC_{50}$[f] |
| **5**[g] |  | 98 | 8.0 | 78 | 7.0 |
| **23** |  | 94 | 6.5 | 39 | 5.9 |
| **28** |  | 98 | 7.2 | 85 | **6.8** |
| **29** |  | 103 | 7.0 | 98 | 5.9 |
| **30** |  | 91 | 6.2 | < 15 | < 6.0 |
| **31** |  | 100 | 6.2 | < 15 | < 6.0 |
| **32** |  | 91 | 6.1 | < 15 | < 6.0 |

[a] Mit HEK-293 Zellmembranen durch Verdrängung des Radioliganden ermittelt. [b] Prozent Inhibierung von 10 µM Testkonzentration relativ zu [$^{125}$I]-NDP-α-MSH. [c] -lg(Bindungsaffinität). [d] Mit CHO Zellen durch Einsatz von radioaktivem ATP ermittelt. [e] Effekt von 10 µM Testkonzentration auf radioaktive *c*AMP-Produktion relativ zu 1 µM NDP-MSH. [f] -lg(halbmaximale *c*AMP Stimulationskonzentration).[1] [g] Literaturangaben[280] (CHO Zellen): $pK_i$ = 8.1, $pEC_{50}$ = 8.7.

Während der ermittelte $pK_i$-Wert des Referenzliganden **5** in sehr guter Übereinstimmung mit dem Literaturwert lag, wurde im funktionellen Zelltest nicht der publizierte $pEC_{50}$-Wert[280] erhalten. Unter Berücksichtigung der übereinstimmenden $pK_i$-Werte konnte jedoch davon ausgegangen werden, dass dieser Effekt auf die nicht exakt vergleichbaren Bedingungen bei der Durchführung der Zelltests zurückzuführen war.‡

Wie die in vitro Untersuchungen der modifizierten Liganden **23** und **29** zeigten, hatte die Substitution der Cyclohexylgruppe des Referenzliganden **5** durch den Phenylrest sowohl eine Verringerung der Rezeptorbindungsaffinität als auch der zellulären *c*AMP-Produktion zur Folge. Damit bestätigte sich der bereits während der Synthese des Phenylpiperidingerüsts von Ligand **23** beobachtete, sterische Unterschied zum entsprechenden Cyclohexylgrundgerüst des Referenzliganden **5** (siehe Diskussion zu Schema 5.4, Seite 25). Erfreulicherweise konnte nach dem Austausch der Triazolylmethylfunktionalität gegen die *tert*-Butylamideinheit in Diamid **28** eine nahezu unverändert hohe, funktionelle Zellaktivität nachgewiesen werden. Demzufolge besitzt die *tert*-Butylamideinheit gegenüber dem Rezeptor die gleiche pharmakophore Funktion wie die Triazolylmethylgruppe des Referenzliganden. Da hierzu aus den unten erläuterten Gründen keine weiteren Untersuchungen vorgenommen wurden, kann lediglich vermutet werden, dass beide Funktionalitäten eine Wasserstoffbrückenbindung mit dem Rezeptor eingehen.

Die darüber hinaus hergestellten Diamide **30**, **31** und **32** zeigten keine Stimulation des Rezeptors und lösten demzufolge auch keine zelluläre *c*AMP-Produktion aus. Eine weiterführende Überprüfung mittels geeigneter Zelltests, ob die beobachtete Verdrängung des Radioliganden vom Rezeptor (in allen drei Fällen PI > 90) auf antagonistische Eigenschaften dieser Substanzen zurückzuführen waren, wurde nicht vorgenommen.

#### *5.2.3.2 In vivo Untersuchungen*

Aufgrund der hohen Zellaktivität wurde neben dem Referenzliganden **5** auch der modifizierte *tert*-Butylamidligand **28** auf seine anorexigene Wirkung im Tiermodell untersucht. Zu diesem Zweck wurde männlichen Mäusen täglich jeweils 2*30 mg der Substanz pro Kilogramm ihres Körpergewichts oral verabreicht. Dabei hatten die Mäuse sowohl während der Behandlung (erste Woche), als auch während der Beobachtungsphase nach beendeter Behandlung (zweite Woche) freien Zugang zu Schokolade, Käse und Trockenfutter. Die Bestimmung der Messparameter erfolgte täglich (Behandlungsphase) bzw. alle zwei Tage (Beobachtungs-

‡ Im Gegensatz zur Aktivitätsbestimmung von Antagonisten existiert bei Agonisten keine entsprechende Normierung der Aktivitätskennzahlen, um derartige Effekte zumindest minimieren zu können.

phase). Da die Kontrollwerte der Mäuse im Vorfeld der Untersuchungen vergleichsweise hoch waren, wurde während der ersten Versuchswoche bei der Vehikelgruppe[305] (n = 8) eine Verringerung der Nahrungsaufnahme auf etwa 85% beobachtet (Abbildung 5.25).

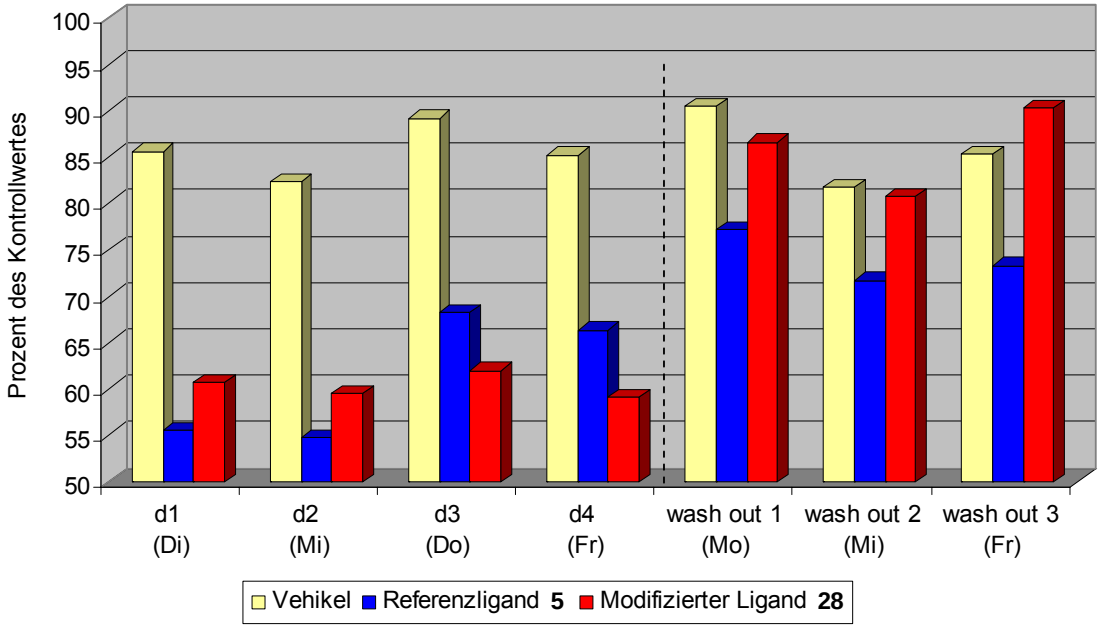



Abbildung 5.25: In vivo Studie des Agonisten **5** sowie des modifizierten Liganden **28**: Effekt auf die Nahrungsaufnahme.
*d1-4*: Orale Gabe von jeweils 2*30 mg/kg/d; *wash out 1-3*: Messung der Nahrungsaufnahme (alle 2 Tage) nach beendeter Verabreichung.

Die Behandlung mit dem Referenzliganden **5** hatte bei der entsprechenden Testgruppe (n = 7) während der ersten beiden Tage (d1/d2) trotz der hochkalorischen Diät eine signifikante Reduzierung der Nahrungsaufnahme auf ca. 55%, an den beiden folgenden Behandlungstagen (d3/d4) auf etwa 67% zur Folge. Die orale Gabe des modifizierten Liganden **28** bewirkte hingegen bei den Mäusen (n = 7) eine über den gesamten Behandlungszeitraum (d1-d4) konstante Reduzierung der Nahrungsaufnahme auf etwa 60%. Im Gegensatz zum Referenzligand **5** zeigte der modifizierte Ligand **28** nach beendeter Behandlung (wash out 1-3) keine verzögerte anorexigene Wirkung: Die Mäuse nahmen schnell wieder die gleiche Nahrungsmenge wie die Vehikelgruppe zu sich.

Das Körpergewicht der Vehikelgruppe war über die Testdauer nicht stabil und stiegt auf etwa 108% während der zwei Wochen an (Abbildung 5.26).

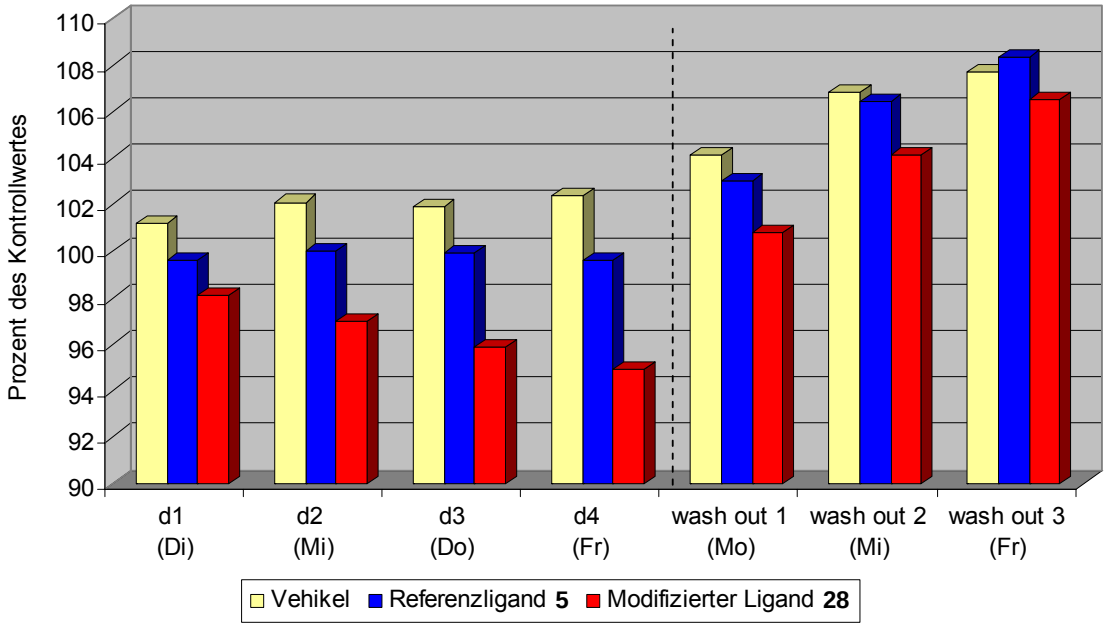



Abbildung 5.26: In vivo Studie des Agonisten **5** sowie des modifizierten Liganden **28**: Effekt auf das Körpergewicht.
*d1-4*: Orale Gabe von jeweils 2*30 mg/kg/d; *wash out 1-3*: Gewichtsmessungen (alle 2 Tage) nach beendeter Verabreichung.

Während durch die Verabreichung des Referenzliganden **5** das Gewicht der Testgruppe konstant blieb (im Gegensatz zum gestiegenen Körpergewicht der Vehikelgruppe), hatte die Gabe von Ligand **28** zudem eine kontinuierliche Gewichtsabnahme bis auf 95% zur Folge. Beide Testgruppen zeigten anschließend (wash out 1-3) eine langsame Rückkehr des Körpergewichts zu dem der Vehikelgruppe. Somit stellt der modifizierte Ligand **28** einen in vivo hochwirksamen $MC_4$-Agonisten dar, welcher trotz eines geringeren anorexigenen Effekts als der Referenzligand **5** eine stärkere Gewichtsreduktion induziert.

Wie eingangs erwähnt, nahm die Etablierung der erforderlichen Zelltests bei Solvay Pharmaceuticals bedauerlicherweise wesentlich mehr Zeit in Anspruch, als anfangs vermutet worden war. So konnten die in
Tabelle 5.6 (Seite 25) wiedergegebenen in vitro Daten erst nach längerer Optimierungsarbeit zuverlässig gemessen werden. Auch zwei externe Firmen, die auf die Durchführung derartiger in vitro Tests spezialisiert sind, lieferten zunächst keine verlässlichen Daten. Da völlig ungewiss war, ob die für SAR-Studien zwingend erforderlichen Zelltests in absehbarer Zeit zuverlässig funktionieren würden, wurde ein Targetwechsel zum $MCH_1$-Rezeptor beschlossen. Abgesehen davon, dass dieser Zelltest bei Solvay Pharmaceuticals bereits

etabliert war, sprach auch das seitdem stark wachsende Interesse zahlreicher Adipositas-Forschungsgruppen für diesen Wechsel; das Interesse am $MC_4$-Rezeptor hingegen lässt scheinbar mehr und mehr nach. Ursache hierfür könnten unter anderem die größeren Erfolgsaussichten bei der Suche und Optimierung von ($MCH_1$-R) Antagonisten im Vergleich zu ($MC_4$-R) Agonisten sein.

Bedingt durch diesen Targetwechsel wurde nicht nur die bereits in Angriff genommene SAR-Studie des Referenzliganden **5** abgebrochen, sondern auch von dessen Konformationsanalyse in Lösung und einem anschließenden Strukturvergleich mit Agonist **MTII** abgesehen.

# 6 Leitstruktursuche im Umfeld des $MCH_1$-Rezeptors

In diesem Kapitel werden die durchgeführten Synthesen und Modifizierungen von als hochaktiv publizierten $MCH_1$-R Antagonisten vorgestellt. Durch Variationen ihrer Strukturen und elektronischen Eigenschaften wurden die aktivitätsvermittelnden pharmakophoren Gruppen sowie die essentiellen Struktureigenschaften identifiziert, wodurch die Konzeption neuer hochaktiver $MCH_1$-R Antagonisten ermöglicht wird.

## 6.1 SAR-Studie des von Synaptic publizierten Antagonisten SNAP-7941

Ebenso wie im Falle des $MC_4$-Referenzliganden **5** wurde auch für den $MCH_1$-Rezeptor ein geeigneter hochaktiver Antagonist als Referenz für die in vitro Tests sowie als Ausgangspunkt für eine SAR-Studie gesucht. Da es sich bei dem bereits in Kapitel 3.2.2 (siehe Seite 25) vorgestellten Liganden **SNAP-7941** (Abbildung 6.1) um einen der bislang in vitro aktivsten $MCH_1$-R Antagonisten handelt, erschien es sinnvoll, diesen Liganden als Referenzverbindung zu wählen.

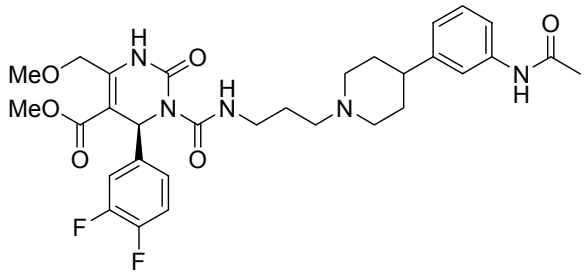
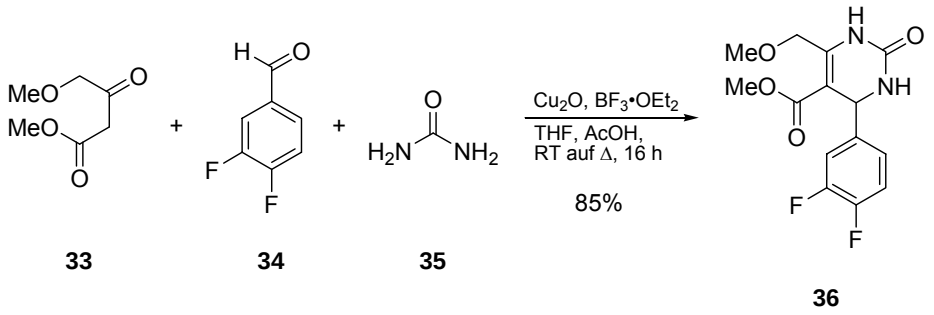



Abbildung 6.1: Der als $MCH_1$-Referenzverbindung ausgewählte Antagonist **SNAP-7941**.

Bei der im Folgenden vorgestellten, konvergenten Synthesestrategie wurde der Ligand in Anlehnung an die Patentliteratur durch die Verknüpfung des Pyrimidinon- und des Piperidinfragments aufgebaut.

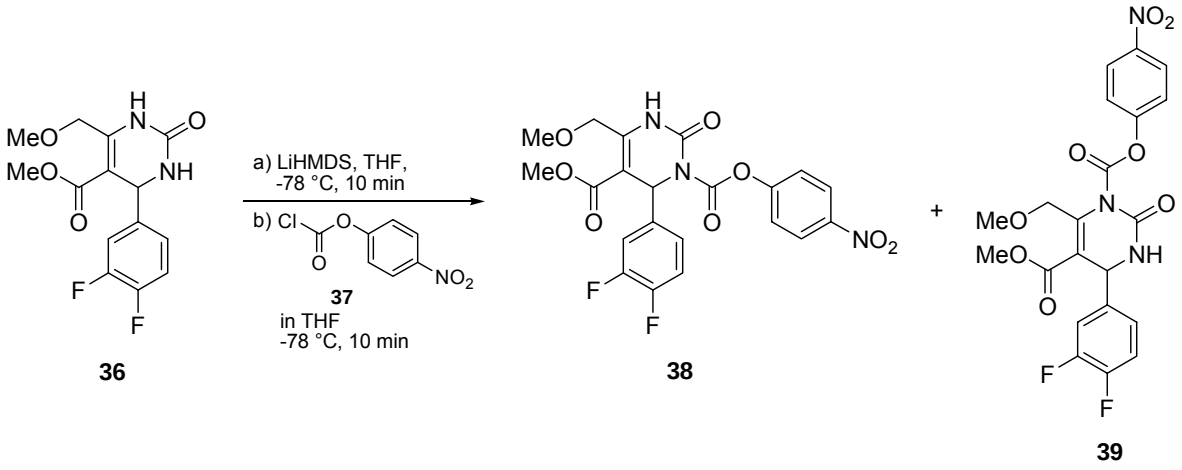
### 6.1.1 Synthese des Pyrimidinonfragments 36

Nach Literaturvorschrift[273] wurde durch Umsetzung von 4-Methoxyacetoacetat **33**, 3,4-Difluorbenzaldehyd **34** und Harnstoff **35** in einer Biginelli-Reaktion Pyrimidinon **36** in guter Ausbeute hergestellt (Schema 6.1).



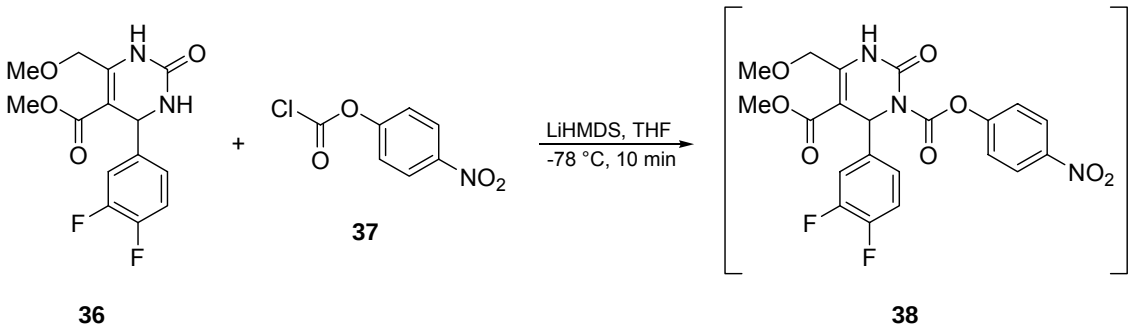

Schema 6.1: Biginelli-Reaktion zur Synthese von Pyrimidinon **36**.

Die anschließende Deprotonierung von Pyrimidinon **36**, gefolgt von der Umsetzung mit 4-Nitrophenylchloroformiat **37** unter exakter Einhaltung der Patentvorschrift[273] lieferte jedoch keineswegs selektiv nur das gewünschte Carbamat **38**, sondern ein Isomerengemisch aus **38** und **39**, welches säulenchromatographisch nicht zu trennen war (Schema 6.2).



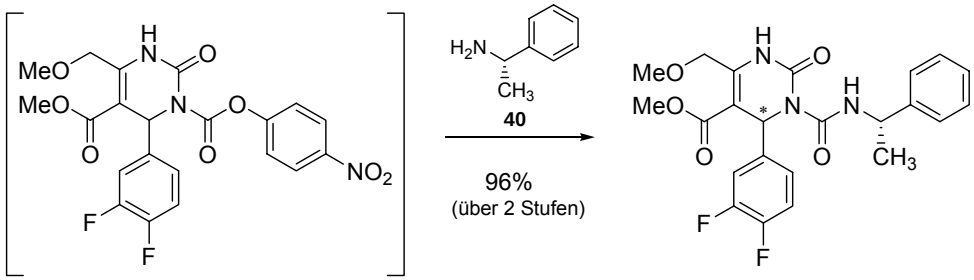

Schema 6.2: Umsetzung von Pyrimidinon **36** mit Chloroformiat **37** gemäß Patentvorschrift.[273]

Auch durch die Zugabe der mittels Inversapparatur auf -78 °C gekühlten Chloroformiatlösung konnte die Selektivität nicht verbessert werden. Erst das Zutropfen der LiHMDS-Lösung bei -78 °C zu einem Gemisch aus Chloroformiat **37** und Pyrimidinon **36** in THF lieferte ausschließlich das gewünschte Isomer **38** (Schema 6.3).




Schema 6.3: Regioselektive Umsetzung von Pyrimidinon **36** zu Carbamat **38**.

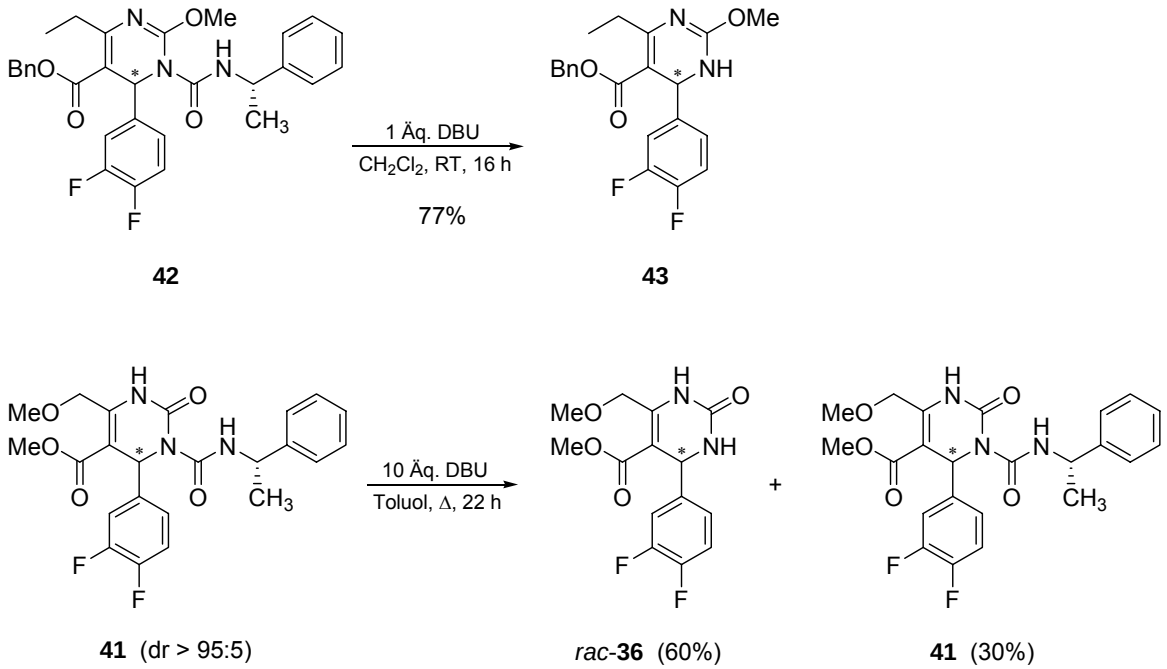
Wie die Trennversuche des Isomerengemisches **38**/**39** gezeigt hatten, sollte auf eine Isolierung des hochreaktiven Carbamats **38** zur Verbesserung der Ausbeuten verzichtet werden. Zur Trennung der Enantiomere wurde das racemische Carbamat **38** durch Umsetzung mit (*S*)-Phenylethylamin **40** zunächst in Harnstoff **41** überführt (Schema 6.4).




**38** **41** (dr = 1:1)

Schema 6.4: Überführung des racemischen Carbamats **36** in das Diastereomerengemisch **41**.

Da die Reaktionslösung noch das im vorherigen Syntheseschritt im Überschuss eingesetzte Chloroformiat **37** enthielt, waren hierzu 3 Äq. des Amins **40** notwendig. Nach Flash-Säulenchromatographie wurden die beiden Diastereomere **41** in sehr guter Ausbeute und Diastereomerenreinheit (dr > 95:5) erhalten. Bedauerlicherweise ließ sich die in der Literatur[273] für Verbindungen wie Harnstoff **42** beschriebene Methode zur schonenden Pyrimidinon-Freisetzung nicht auf Harnstoff **41** übertragen (Schema 6.5).




**42** **43**

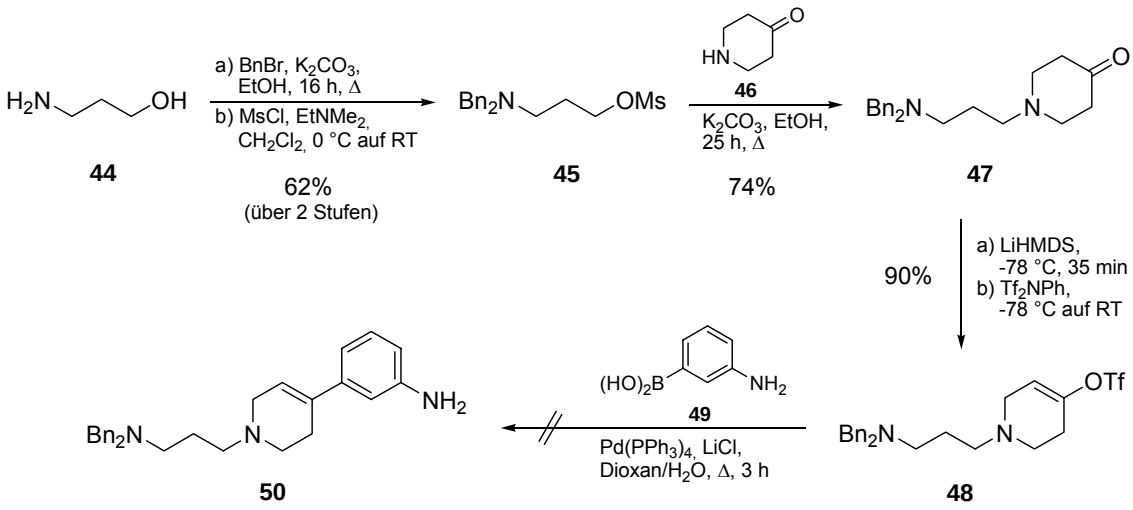
**41** (dr > 95:5) *rac*-**36** (60%) **41** (30%)

Schema 6.5: Oben: Literaturbeispiel[273] der DBU initiierten Spaltung von Harnstoff **42** zur Freisetzung von Methoxypyrimidin **43**. Unten: Die erforderlichen drastischeren Bedingungen zur Freisetzung von Pyrimidinon **36** aus Harnstoff **41** führten zu dessen Racemisierung.

Während sich Harnstoff **42** bereits durch Rühren bei RT mit 1 Äq. DBU mit 77% Ausbeute ins Methoxypyrimidin **43** überführen lässt, war unter identischen Bedingungen keine Umsetzung des Harnstoffs **41** zu beobachten. Nach 22-stündigem Erhitzen von Harnstoff **41** unter Rückfluss mit 10 Äq. DBU wurden nahezu vollständig racemisiertes Pyrimidinon **36** in 60% Ausbeute sowie Edukt **41** in 30% Ausbeute isoliert. Von einer laut Patentliteratur mittels chiraler HPLC durchgeführten Enantiomerentrennung des racemischen Pyrimidinons **36** wurde auf Anraten des Säulenherstellers abgesehen, da die Substanz in keinem der durch ihn zugelassenen Laufmittel ausreichend löslich war und nicht zugelassene Laufmittel die 11 000 EUR teure chirale HPLC-Säule in eine achirale überführen könnten. So wurde vorerst das racemische Pyrimidinon **36** für die weiteren Umsetzungen eingesetzt.

### 6.1.2 Synthese des Piperidinfragments 54

Ausgehend von Piperidin-4-on **46** wurde nach Alkylierung mit Mesylat **45**, welches sich durch Benzylierung von 3-Aminopropanol **44** und anschließender Mesylierung in großen Mengen herstellen ließ (Schema 6.6), das gewünschte Alkylpiperidinon **47** mit 74% Ausbeute erhalten.

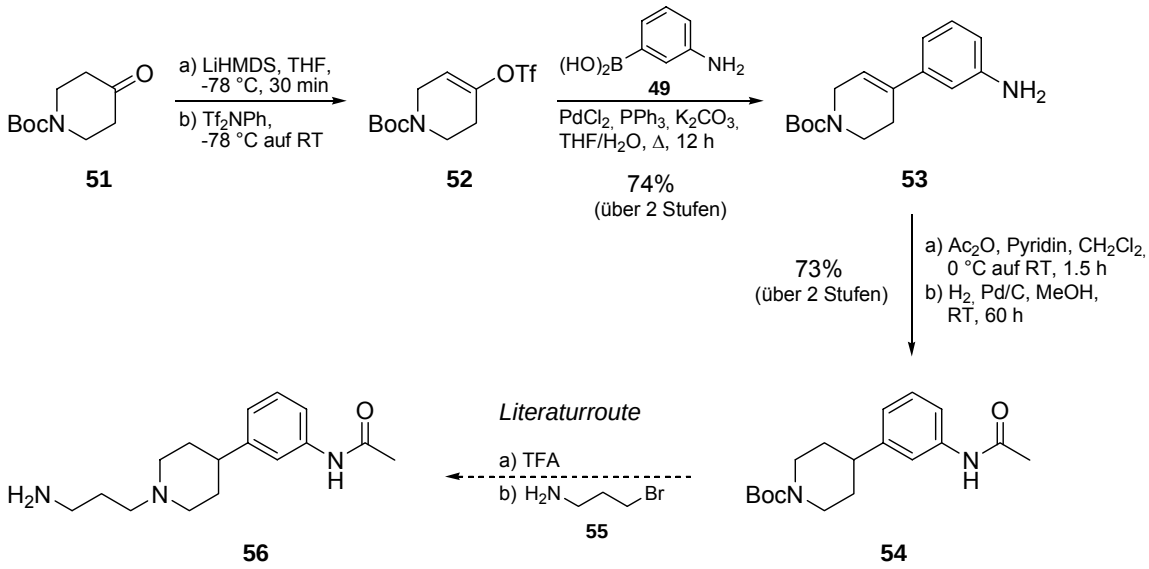



**44** **45** **46** **47** **48** **49** **50**

Schema 6.6: Synthese des alkylierten Enoltriflats **48** und gescheiterte Suzuki-Kupplung zu Anilin **50**.

Nach Deprotonierung und Abfangen des resultierenden Enolats mit $Tf_2NPh$ wurde das unter säulenchromatographischen Bedingungen stabile Enoltriflat **48** in sehr guter Ausbeute isoliert. Leider lieferte die Reaktion dieses Enoltriflats mit Aminophenylboronsäure **49** unter Suzuki-bedingungen nicht das gewünschte Kupplungsprodukt **50**, sondern lediglich ein unidentifizierbares Vielkomponentengemisch. Es wurde vermutet, dass der relativ elektronenreiche Alkylsubstituent von Diamin **48** für das Scheitern der Kupplungsversuche verantwortlich war, weshalb eine in der Literatur beschriebene, alternative Syntheseroute[273] ausgehend vom

elektronenarmen *N*Boc-Piperidinon **51** adaptiert wurde. Dessen Umsetzung mit LiHMDS und $TF_2NPh$ lieferte zunächst Enoltriflat **52** (Schema 6.7), welches ohne Isolierung mit 3-Aminophenylboronsäure **49** zum gewünschten Anilin **53** in 74% Ausbeute über zwei Synthesestufen gekuppelt wurde.

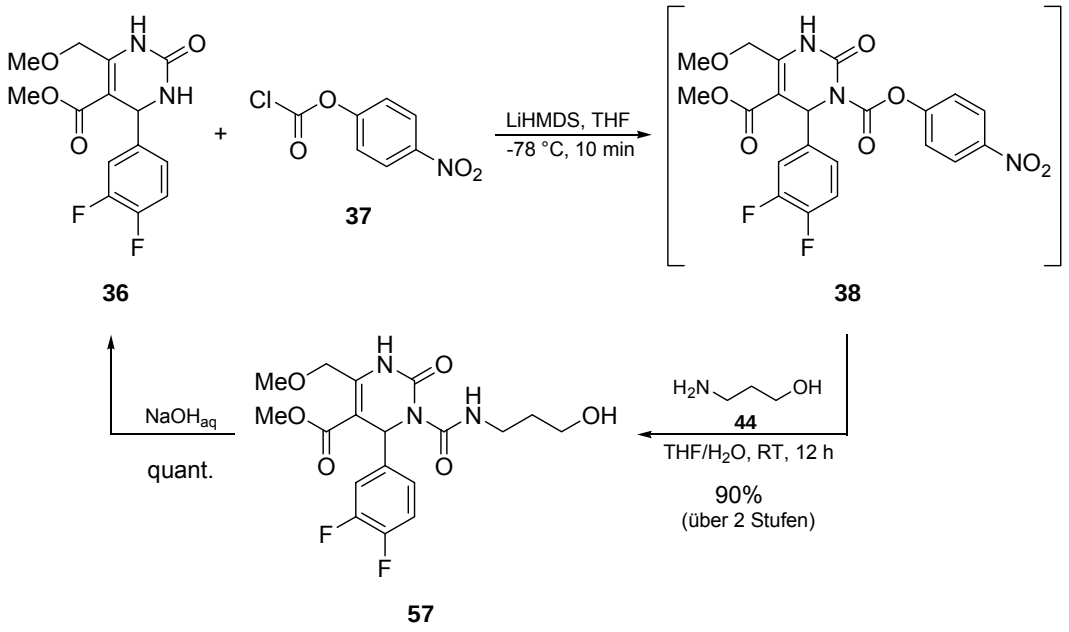



Schema 6.7: Synthese des Piperidinfragments **54** und das in der Literatur daraus hergestellte Amin **56**.

Entgegen der Literaturvorschrift, welche die Suzukikupplung mit 3-Nitrophenylboronsäure vorsieht, wurde hierbei erfolgreich das billigere 3-Aminophenylboronsäure Hemisulfat **49** eingesetzt. Nach Acylierung des anilinischen Stickstoffs und Hydrierung der Doppelbindung wurde Acetamid **54** in guter Ausbeute erhalten. Von der in der Literatur vorgesehen Alkylierung des nach *N*Boc-Abspaltung erhaltenen Piperidins mit 3-Aminopropylbromid **55** wurde abgesehen: Analog zur oben beschriebenen Umsetzung des Pyrimidinonfragments **38** mit (*S*)-Phenylethylamin **40** (siehe Schema 6.4, Seite 25) wäre auch zur Kupplung der Fragmente **38** und **56** ein großer Überschuss des zeit- und kostenintensiv hergestellten Amins **56** notwendig gewesen.

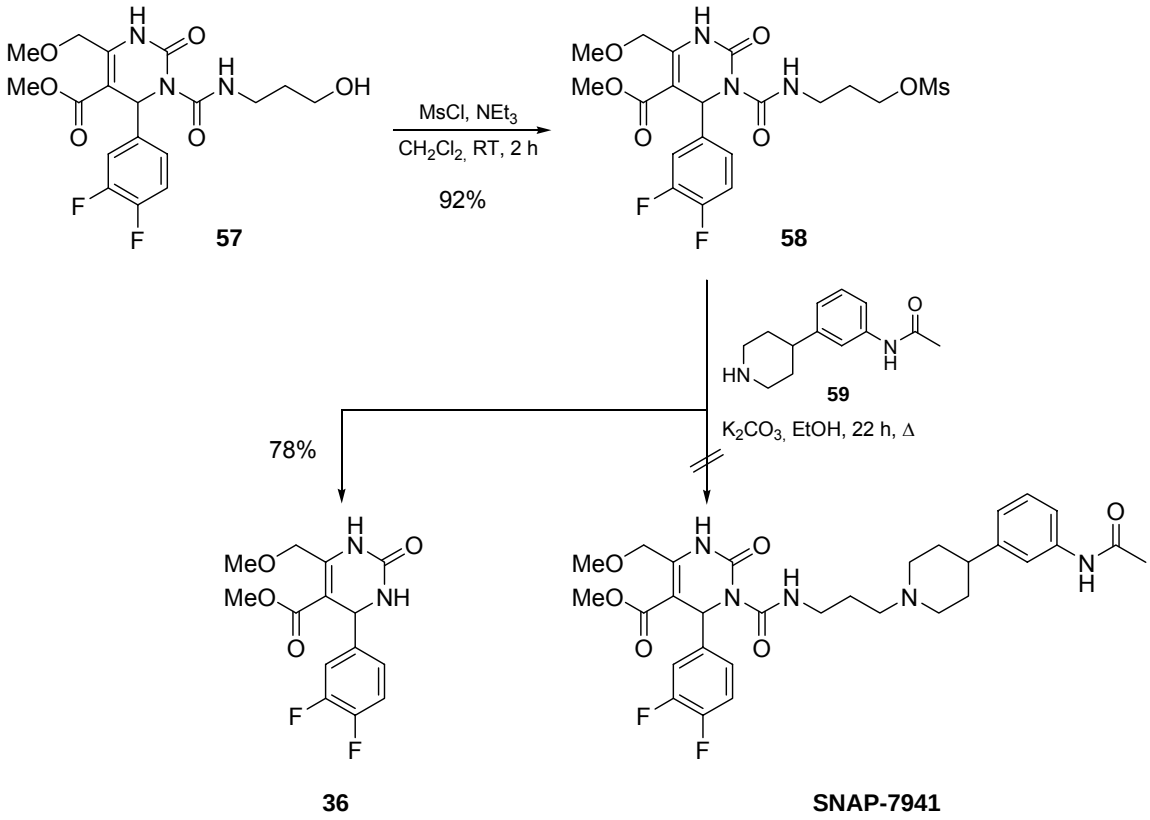
### 6.1.3 Fragmentkupplung zur Herstellung von Antagonist SNAP-7941

Um die Kupplung beider Fragmente ohne diese schmerzhaften Verluste an *N*Boc-Piperidin **54** zu realisieren, wurde stattdessen das nach der bereits diskutierten Methode aus Pyrimidinon **36** und Chloroformiat **37** hergestellte Carbamat **38** mit 7 Äq. 3-Amino-1-propanol **44** umgesetzt (Schema 6.8).



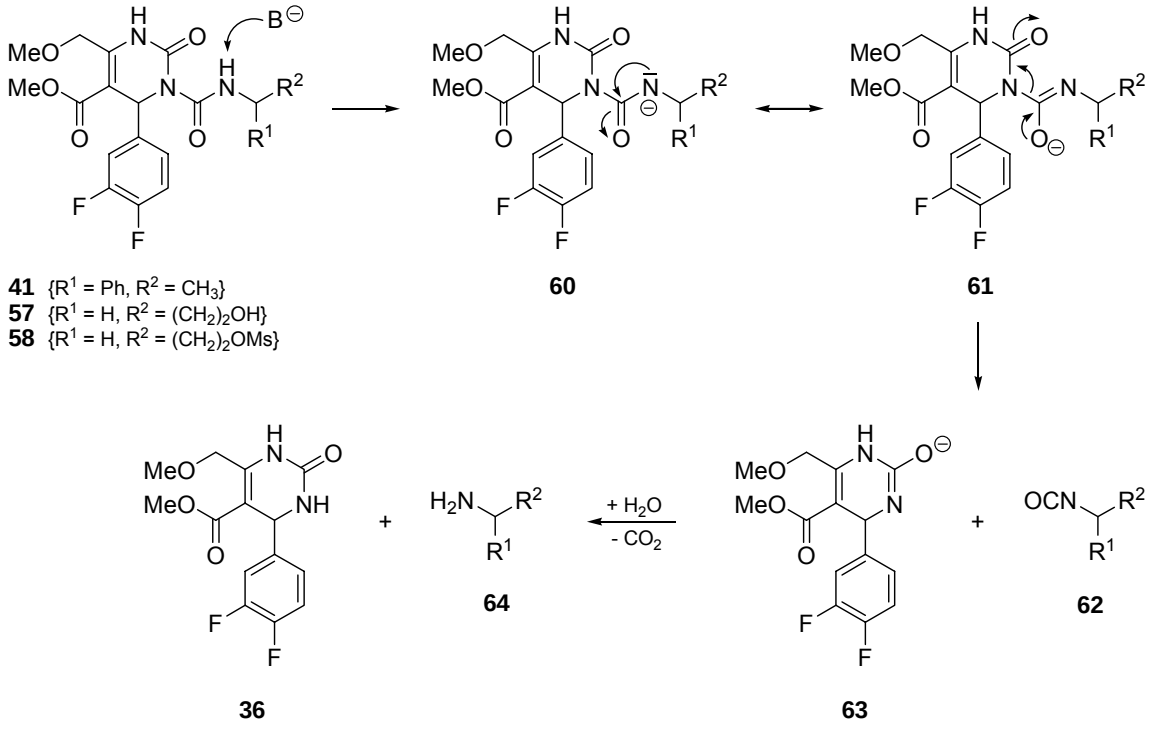

Schema 6.8: Synthese des basenempfindlichen Alkohols **57**.

Extraktionsversuche zur Entfernung des bei der Reaktion entstandenen 4-Nitrophenols mit Natronlauge hatten erstaunlicherweise die in diesem Kapitel noch diskutierte Spaltung des Harnstoffs zur Folge und Pyrimidinon **36** wurde quantitativ zurückgewonnen. Die wässrige Extraktion mit $NaHCO_3$-Lösung und anschließende säulenchromatographische Reinigung lieferte hingegen Alkohol **57** in sehr guter Ausbeute. Zwar lieferte dessen Mesylierung das gewünschte Produkt **58** in 92% Ausbeute (Schema 6.9), jedoch gelang es anschließend nicht, den Referenzliganden durch Alkylierung von Piperidin **59** mit Mesylat **58** herzustellen: Während bei Raumtemperatur keinerlei Umsetzung der Edukte zu beobachten war, hatte 22-stündiges Erhitzen unter Rückfluss die Zersetzung von Mesylat **58** zur Folge.




Schema 6.9: Umsetzung von Mesylat **58** mit $K_2CO_3$ zu Pyrimidinon **36**.

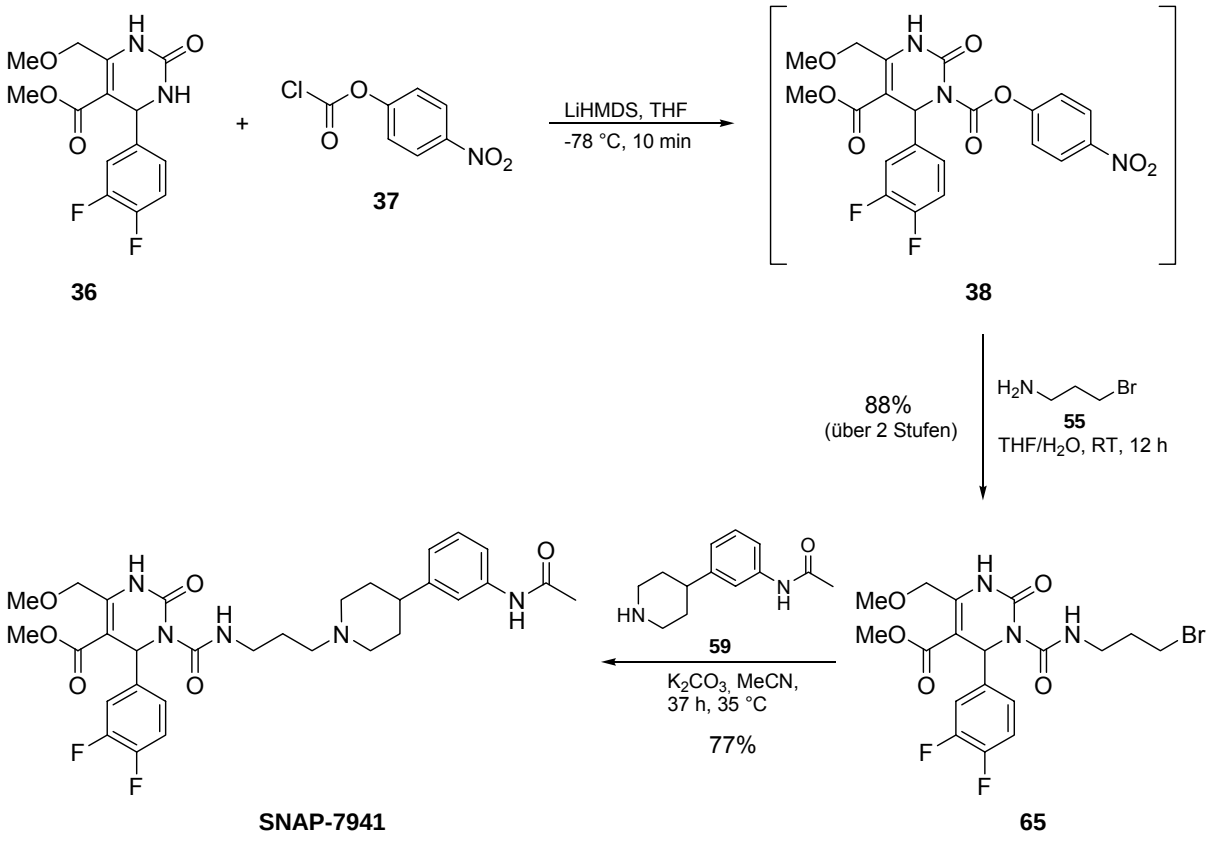
So kam es bereits unter diesen schwach basischen Bedingungen zur Spaltung des Harnstoffs und es wurde mit 78% Ausbeute – wie auch im bereits erläuterten Fall des Hydroxypropylharnstoffs **57** – wiederum Pyrimidinon **36** isoliert. Dies ist um so erstaunlicher, wenn der Vergleich zur Spaltung des Phenylethylharnstoffs **41** (siehe Schema 6.5, Seite 25) gezogen wird. Dieser wurde nach gleicher Reaktionszeit, jedoch bei bedeutend höherer Temperatur und in Gegenwart der wesentlich stärkeren Base DBU lediglich zu 60% in Pyrimidinon **36** überführt; 30% des eingesetzten Harnstoffs **41** hatten unter diesen Reaktionsbedingungen noch nicht reagiert und wurden reisoliert. Eine intramolekulare Zyklisierung von Hydroxypropylharnstoff **57** kann unter Berücksichtigung der auch bei Mesylat **58** beobachteten Harnstoffspaltung als mechanistische Erklärung ausgeschlossen werden. Ebenso scheint auch die im Vergleich zu DBU und $K_2CO_3$ hohe Nukleophilie der dort eingesetzten Natronlauge (bzw. Hydroxid-Ionen) keine Rolle zu spielen. So liegt im Vergleich zu den *n*-Alkylharnstoffen **57** und **58** die Vermutung nahe, dass der in α-Position verzweigte Phenylethylharnstoff **41** einerseits durch sterische Hinderung die erforderliche Deprotonierung stark erschwert und andererseits die Basizität des Harnstoffprotons durch die zusätzlich elektronenschiebende Phenylgruppe herabgesetzt wird. Aus diesen Überlegungen heraus wird der in Schema 6.10 dargestellte Mechanismus vorgeschlagen.




Schema 6.10: Zur Generierung von Pyrimidinon **36** vorgeschlagener Mechanismus der Harnstoffspaltung.

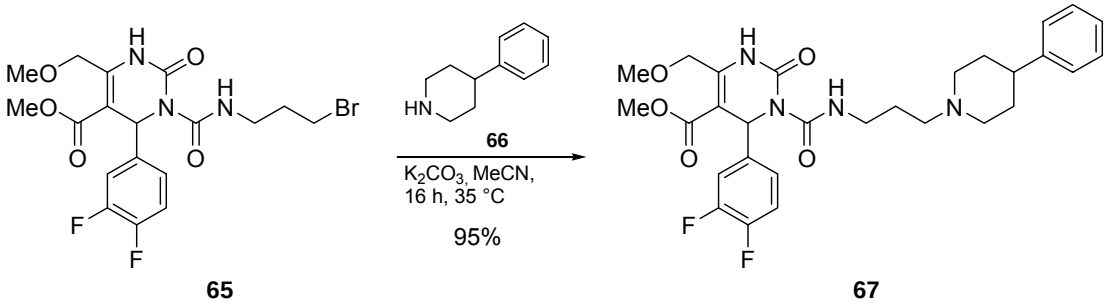
Die Deprotonierung der Harnstoffe **41**, **57** bzw. **58** generiert zunächst Anion **60** bzw. das hierzu mesomere Anion **61**. Diese Spezies kann nun unter Abspaltung des entsprechenden Isocyanats **62** Pyrimidin **63** freisetzen. Nach Hydrolyse wird schließlich das zuvor eingesetzte Amin **64** sowie das stets nachgewiesene Pyrimidinon **36** erhalten. Um die Kupplung der beiden Fragmente unter noch schonenderen Bedingungen durchführen zu können, wurde anstelle von Mesylat **58** auf analoge Weise das reaktivere Bromid **65** durch Umsetzung von Pyrimidinon **36** mit Chloroformiat **37** und anschließender Reaktion des erhaltenen Carbamats **38** mit 3 Äq. 3-Aminopropylbromid **55** in 88% Ausbeute über zwei Synthesestufen hergestellt (Schema 6.11).[§]

[§] Zwar besitzt das Bromid **65** eine für die präparative HPLC ausreichende Löslichkeit, jedoch war keine basisliniengetrennte Aufspaltung der Enantiomere möglich.




Schema 6.11: Erfolgreiche Fragmentkupplung zur Herstellung von Antagonist **SNAP-7941**.

Zwar reichte auch die Reaktivität des Bromids nicht zur Kupplung der Fragmente **59** und **65** bei RT aus, jedoch gelang die gewünschte Umsetzung zum Referenzliganden **SNAP-7941** schließlich bei einer Reaktionstemperatur von 35 °C in 77% Ausbeute, ohne dass es zur Bildung von Pyrimidinon **36** kam. Um die pharmakophore Bedeutung der Acetamidfunktion des Liganden zu überprüfen, wurde zudem Ligand **67** synthetisiert (Schema 6.12).




Schema 6.12: Herstellung des modifizierten Phenylpiperidins **67** zur Überprüfung der Amidfunktion als pharmakophor relevantes Strukturelement.

Gemäß dieser letztendlich erfolgreichen Fragmentkupplung lieferte auch die Umsetzung des käuflichen 4-Phenylpiperidins **66** mit Bromid **65** unter identischen Bedingungen das gewünschte Produkt **67** mit 95% Ausbeute.

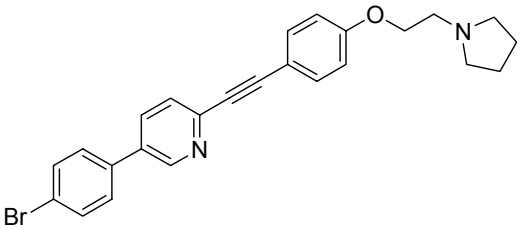
### 6.1.4 Auswertung der biologischen Testergebnisse

Wie die in vitro Untersuchungen des Antagonisten **SNAP-7941** ergaben, zeigte auch das hergestellte Racemat mit einem $pA_2$-Wert[306] von 8.5 ($pK_i = 8.3$) eine ausgesprochen hohe Aktivität im Zelltest, weshalb auf eine Enantiomerentrennung verzichtet wurde.** Im Gegensatz hierzu wurde die Aktivität des modifizierten Liganden **67** mit lediglich $pA_2 = 6.5$ bestimmt. Hierdurch konnte die diesem Liganden fehlende Amidfunktion als wichtiges pharmakophores Strukturelement des Antagonisten **SNAP-7941** identifiziert werden.

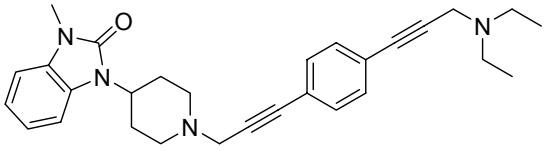
Da die in vivo Untersuchungen beider Substanzen bei männlichen DIO Mäusen (DIO: diätetisch induzierte Obesitas) keinen nennenswerten akuten Effekt nach oraler Gabe auf die Nahrungsaufnahme zeigten, stellte sich die Frage nach der Bioverfügbarkeit des Liganden **SNAP-7941**. Mit einem Molekulargewicht von 613 g/mol liegt dieser Antagonist deutlich über dem allgemein anerkannten Richtwert von 500 g/mol für Wirkstoffe, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden müssen.[307-309] Bedingt durch die beschriebene aufwändige Synthese, die diskutierte Labilität des Liganden sowie die fragliche Bioverfügbarkeit im Organismus wurde nach einem für SAR-Studien besser geeigneten $MCH_1$-Antagonisten gesucht.

## 6.2 Synthesen von arylalkinylbasierten Liganden

Im Hinblick auf den von Boehringer Ingelheim publizierten Antagonisten **7** (Abbildung 6.2; siehe auch Tabelle 3.2, Seite 25) stellte auch ein alkinverbrücktes Strukturmotiv eine interessante Substanzklasse dar. Im Folgenden werden die hierdurch motivierten Synthesen von strukturverwandten Arylalkinen diskutiert.




**7**




**68**

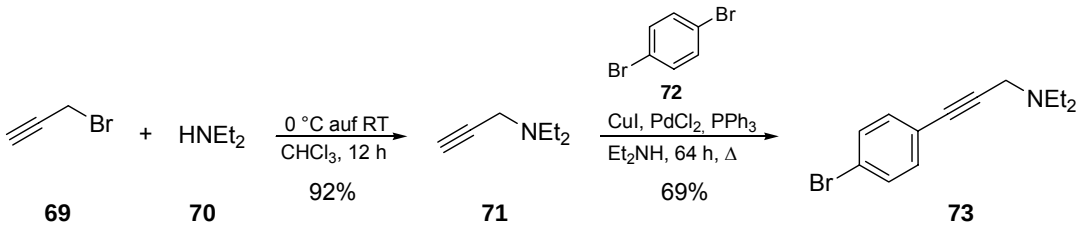
Abbildung 6.2: Von Boehringer Ingelheim patentierter $MCH_1$-Antagonist **7** ($IC_{50}$ = 8 nM) sowie der geplante strukturverwandte Ligand **68**.

Um einen potenziellen Wirkstoff außerhalb des weitgesteckten Patentrahmens des Antagonisten **7** zu entwickeln, wurde als strukturverwandte Verbindung das Dialkin **68**

** Erstaunlicherweise sollen die beiden Enantiomere laut Patentliteratur *unterschiedliche* Molekülionenpeaks besitzen…

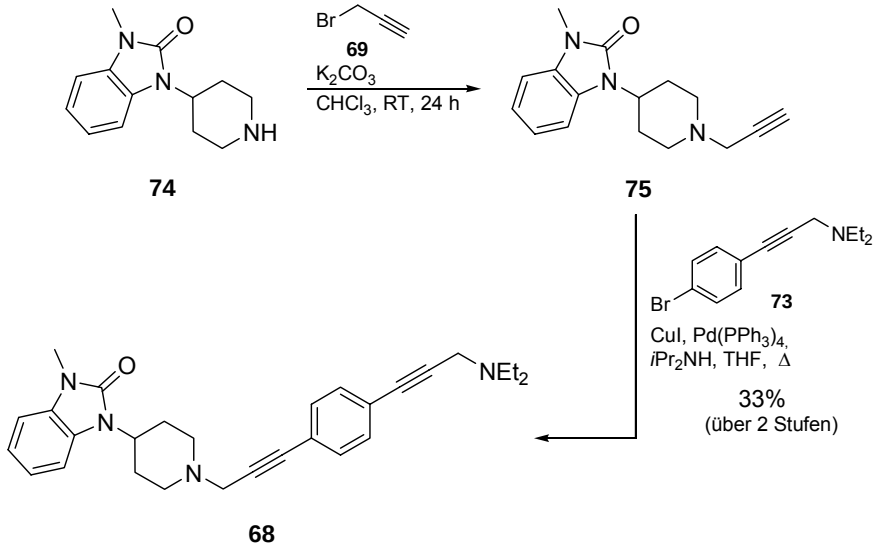
synthetisiert. Das eingesetzte Piperidinfragment wurde zuvor in HTS-Verfahren bei Solvay Pharmaceuticals als vielversprechendes Strukturmotiv für biologisch aktive Substanzen identifiziert.

Zur Herstellung von Bromid **73** wurde zunächst Diethylamin **70** mit Propargylbromid **69** in sehr guter Ausbeute alkyliert (Schema 6.13).




Schema 6.13: Nach Alkylierung und anschließender Sonogashira-Kupplung isoliertes Phenylbromid **73**.

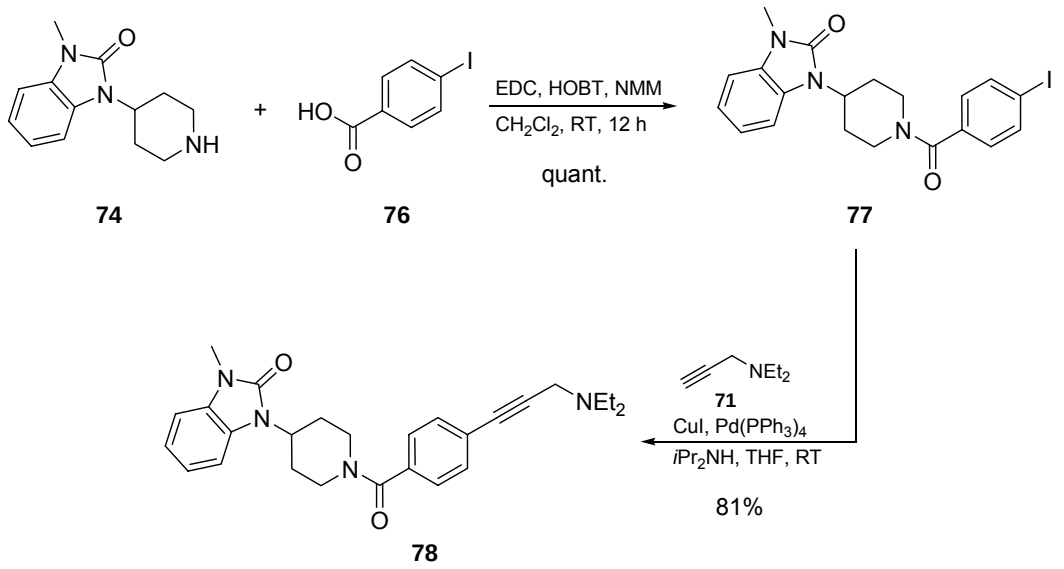
Nach Kupplung des erhaltenen Alkinylamins **71** mit 1,4-Dibrombenzol **72** unter Sonogashira-Bedingungen wurde das gewünschte Phenylbromid **73** mit 69% Ausbeute isoliert. Die Alkylierung von Piperidingerüst **74** mit Propargylbromid **69** lieferte zunächst das Alkin **75** (Schema 6.14), welches durch Sonogashira-Kupplung mit Bromid **73** in das gewünschte Dialkin **68** mit 33% Ausbeute über zwei Synthesestufen überführt wurde.




Schema 6.14: Durch Alkylierung und Sonogashira-Kupplung synthetisiertes Dialkin **68**.

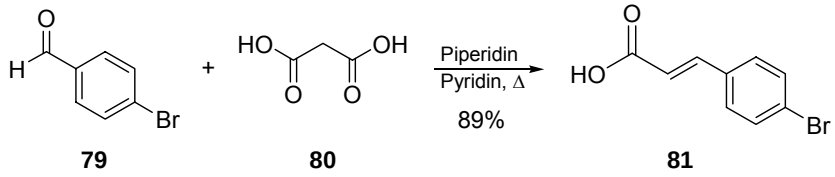
Da dieses Dialkin keinerlei Aktivität im Zelltest zeigte, wurde die zentrale Dreifachbindung durch die bei literaturbekannten $MCH_1$-Antagonisten wesentlich häufiger zu findende Amidfunktion ersetzt. Zudem stellt auch die Amidfunktion des Liganden **SNAP-7941**, wie bereits gezeigt wurde, eine entscheidende pharmakophore Gruppe dar. Um eine Amidfunktion im Liganden zu implementieren, wurde durch Peptidkupplung das Piperidingerüst **74** mit

4-Iodbenzoesäure **76** verknüpft (Schema 6.15), gefolgt von einer Kupplung des erhaltenen Aryliodids **77** mit Alkin **71** unter Sonogashira-Bedingungen bei RT.



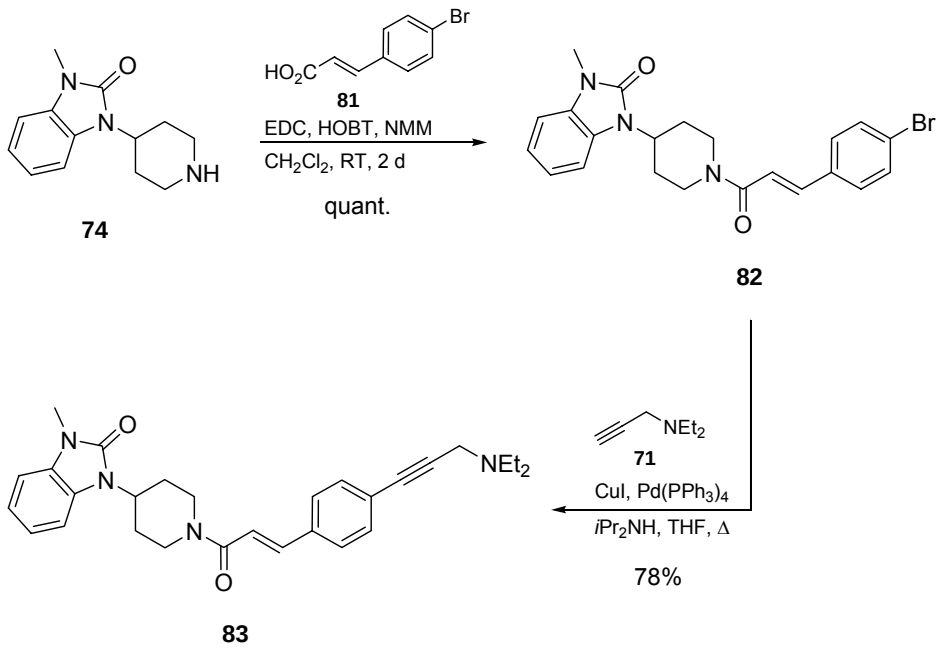

Schema 6.15: Durch Peptid- und Sonogashira-Kupplung synthetisiertes Alkin **78**.

Das gewünschte Amid **78** wurde mit guter Ausbeute über beide Synthesestufen isoliert, zeigte jedoch ebenso wie Dialkin **68** in den durchgeführten in vitro Tests keinerlei $MCH_1$-R Aktivitäten. Um, in Anlehnung an Antagonist **7** von Boehringer Ingelheim, den Abstand zwischen Amin- und Amid-Stickstoff wieder zu vergrößern und gleichzeitig das planare Strukturelement beizubehalten, sollte zwischen Aromat und Amidfunktion eine Doppelbindung eingebracht werden. So wurde nach Literaturvorschrift[310] 4-Brombenzaldehyd **79** und Malonsäure **80** in 89% Ausbeute zu (*E*)-4-Bromzimtsäure **81** umgesetzt (Schema 6.16).




Schema 6.16: Herstellung von (*E*)-4-Bromzimtsäure **81**.

Carbonsäure **81** wurde nach Peptidkupplung mit Piperidingerüst **74** in einer Sonogashira-Kupplung mit Alkin **71** weiter umgesetzt und lieferte mit 78% Ausbeute über beide Synthesestufen das gewünschte Amid **83** (Schema 6.17).




Schema 6.17: Peptid- und Sonogashira-Kupplung zur Synthese des Amids **83**.

Im Vergleich zur vorgestellten Sonogashira-Kupplung von Alkin **71** und dem elektronenarmen Iodbenzamid **77** gelang diese Kupplung mit dem elektronenreichen Bromzimtsäureamid **82** erst bei deutlich höheren Reaktionstemperaturen. Bedauerlicherweise konnte auch bei diesem Amid keine in vitro Wirksamkeit nachgewiesen werden. Da die parallel hierzu durchgeführte, im folgenden Kapitel vorgestellte SAR-Studie des von Takeda publizierten Antagonisten **T-226296** vielversprechende Fortschritte machte, wurde von weiteren Modifizierungen abgesehen und alle Synthesebemühungen auf die SAR-Studie des Takeda-Antagonisten konzentriert.

## 6.3 SAR-Studie des von Takeda publizierten Liganden T-226296

### 6.3.1 Synthese des Antagonisten T-226296

Wie bereits in Kapitel 6.1 (Seite 25) für den Fall des Antagonisten **SNAP-7941** erläutert wurde, war es auch für die geplante SAR-Studie des von Takeda publizierten, in Abbildung 6.3 wiedergegebenen Antagonisten (–)-**T-226296** (siehe auch Tabelle 3.2, Seite 25) zunächst wiederum erforderlich, den Referenzligand zu synthetisieren.

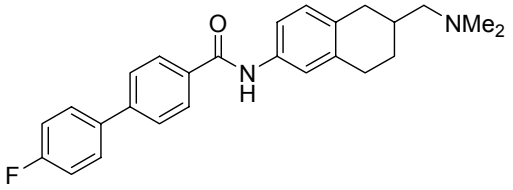
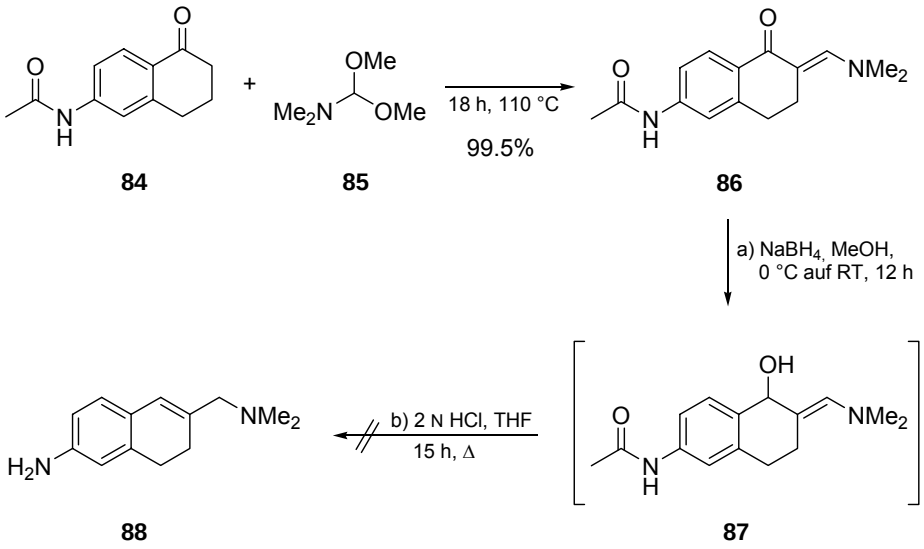



Abbildung 6.3: Von Takeda publizierter $MCH_1$-Antagonist (–)-**T-226296**.

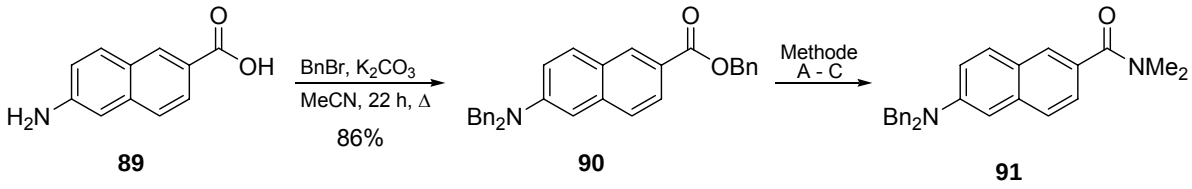
Zu dessen Herstellung wurde gemäß der publizierten Syntheseroute[311] 6-Acetamido-1-tetralon **84** mit DMF-Dimethylacetal **85** für 18 h auf 110 °C erhitzt (Schema 6.18).




Schema 6.18: In der Patentliteratur beschriebene Syntheseroute zur Herstellung von Diamin **88**.

Durch kontinuierliches Abdestillieren des während der Reaktion entstandenen Methanols konnte die Ausbeute an Tetralon **86** gegenüber der Literatur von 78% auf 99.5% gesteigert werden. Die anschließende Reduktion mit $NaBH_4$ zu Alkohol **87**, gefolgt von einer 15-stündigen Verkochung mit 2 N Salzsäure lieferte – wie bereits im Vorfeld befürchtet worden war – nicht das laut Patentliteratur auf diese Weise mit 45% Ausbeute zu erhaltende Diamin **88**. Stattdessen resultierte ein schwarzes Vielkomponentengemisch, aus welchem das möglicherweise enthaltene Produkt **88** mittels Flash-Säulenchromatographie nicht isoliert werden konnte.

Aufgrund dieser nicht nachvollziehbaren Literaturroute sollte eine neue Strategie zur Herstellung des Referenzliganden **T-226296** entwickelt werden, welche zudem eine umfangreichere Diversifizierung des Liganden erlaubte und von einem billigeren, leichter erhältlichen Edukt ausging. Diese Kriterien erfüllend, wurde 6-Amino-2-naphthalinsäure **89** zunächst mit einem Überschuss an Benzylbromid mit 86% Ausbeute dreifach benzyliert (Schema 6.19).



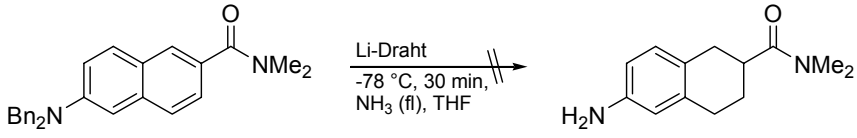

**89** **90** **91**

| Methode | Reaktionsbedingungen | Ausbeute |
|---|---|---|
| A | $HNMe_2$, EtOH, 100 bar, 100 °C, 46 h | 0%[a] |
| B | $HNMe_2$, NaCN, EtOH, Ampulle, 60 °C, 78 h | 61%[b] |
| C | $HNMe_2$, *n*BuLi, THF, 0 °C auf RT, 12 h | quant.[c] |

[a] Kein Umsatz laut DC. [b] 34% Edukt **90** reisoliert.
[c] Bestimmung mittels NMR-Spektroskopie.

Schema 6.19: Benzylierung von Aminosäure **89** und anschließende Umsetzung zu Dimethylamid **91**.

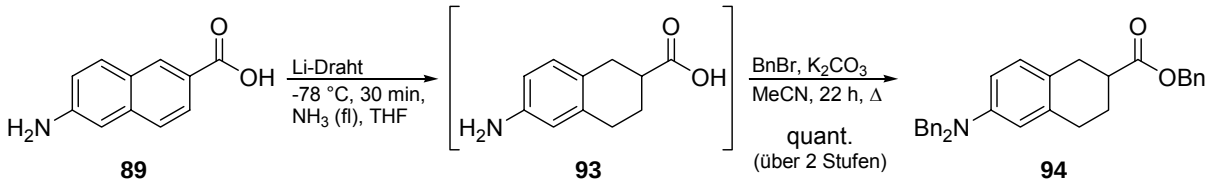
Während der Versuch, den erhaltenen Benzylester **90** mit ethanolischer Dimethylaminlösung bei 100 bar $N_2$-Druck und 100 °C Ölbadtemperatur in das gewünschte Dimethylamid **91** zu überführen (Methode A), fehlschlug, gelang die cyanidkatalysierte[312] Umsetzung während 78 h mit 61% Ausbeute (Methode B). Trotz der langen Reaktionszeit wurden 34% des Edukts reisoliert. Erfreulicherweise konnte dieses Ergebnis durch die Reaktion von Benzylester **90** mit $LiNMe_2$ (Methode C) noch optimiert und das gewünschte Produkt **91** in sehr guter Reinheit und quantitativer Ausbeute erhalten werden. Auf eine Abtrennung des abgespaltenen Benzylalkohols konnte im Hinblick auf die Folgereaktion verzichtet werden. Die Umsetzung von Naphthalin **91** unter Birch-Bedingungen lieferte nicht wie geplant durch die gleichzeitige Schutzgruppenabspaltung und Reduktion des elektronenärmeren der beiden Naphthylringe[313] das gewünschte Anilin **92**, sondern hatte lediglich die Zersetzung des Edukts zu einem unidentifizierbaren Produktgemisch zur Folge (Schema 6.20).




**91** **92**

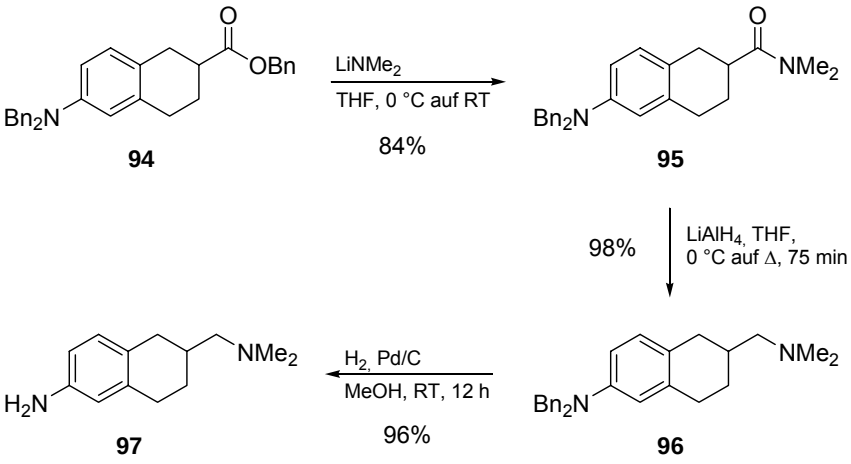
Schema 6.20: Gescheiterte Birch-Reduktion und Schutzgruppenabspaltung von Amid **91**.

Da vermutlich die Amidfunktion die Ursache für die beobachtete Zersetzung darstellte, musste die Birch-Reduktion vor der Einführung dieser funktionellen Gruppe erfolgen. Aus diesem Grund wurde Aminosäure **89** unter ansonsten gleichen Bedingungen erfolgreich der geplanten Reduktion unterzogen (Schema 6.21).




Schema 6.21: Birch-Reduktion von Aminosäure **89** und anschließende Benzylierung zu Ester **94**.

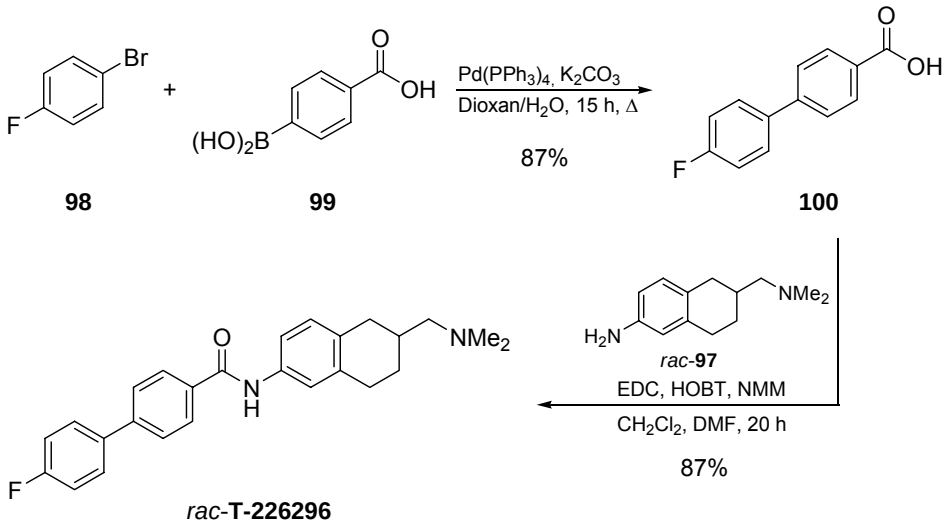
Das resultierende Reaktionsgemisch wurde ohne Aufreinigung der Aminosäure **93** wiederum benzyliert und das racemische Tetralin **94** in quantitativer Ausbeute über beide Synthesestufen erhalten. Die nach der bereits vorgestellten Methode C (siehe Schema 6.19) durchgeführte Umsetzung des Esters **94** mit $LiNMe_2$ lieferte mit 84% Ausbeute Dimethylamid **95** (Schema 6.22), welches durch $LiAlH_4$-Reduktion und hydrogenolytische Spaltung der Aminschutzgruppen mit jeweils sehr guten Ausbeuten in das racemische Anilin **97** überführt wurde.




Schema 6.22: Synthese des racemischen Tetralingrundgerüsts **97**.

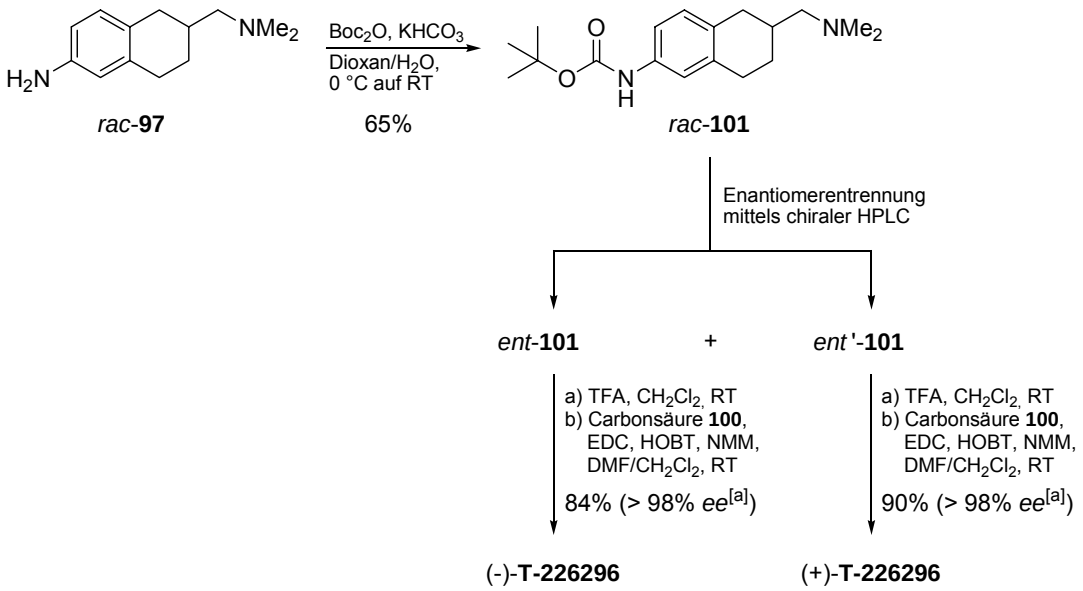
Sowohl Amin *rac*-**96** als auch Anilin *rac*-**97** zeigten mittels chiraler HPLC keine basisliniengetrennten Signale für die konstituierenden Enantiomere. Eine entsprechende Trennung von *rac*-**97** durch diastereoisomere Salzbildung mit (L)-(+)-Weinsäure[314] gelang nicht.

Nach der erfolgreichen Synthese des racemischen Tetralingrundgerüsts wurde in Anlehnung an die Literatur[311] durch Suzuki-Kupplung von 1-Brom-4-fluorbenzol **98** und 4-Carboxyphenylboronsäure **99** unter Standardbedingungen Biphenylcarbonsäure **100** mit 87% Ausbeute hergestellt (Schema 6.23).




Schema 6.23: Suzuki-Kupplung und anschließende Peptidkupplung von Biphenylcarbonsäure **100** und Anilin *rac*-**97** zur Herstellung des Referenzliganden *rac*-**T-226296**.

Die anschließende Peptidkupplung mit Anilin **97** lieferte nach Kristallisation mit guten Ausbeuten den gewünschten, aber racemischen Referenzliganden **T-226296**. Zwar konnte die in der Literatur beschriebene Aufspaltung des Racemats mittels chiraler HPLC nachvollzogen werden, jedoch erlaubte wiederum die in den zugelassenen Laufmitteln äußerst geringe Löslichkeit des Liganden keine präparative Enantiomerentrennung. Da eine Racematspaltung sowohl der Amine *rac*-**96** und *rac*-**97** als auch des Liganden *rac*-**T-226296** nicht möglich war, wurde nach einer geeigneten, gut löslichen Zwischenstufe gesucht, die mittels präparativer chiraler HPLC in ihre Enantiomere aufgetrennt werden kann. Da die verwendete HPLC-Säule (Daicel Co., Chiralcel OD) zwar eine Aufspaltung des Amids **T-226296**, jedoch nicht der beiden Amine lieferte, wurde die Amidfunktion als entscheidendes Strukturfragment für eine erfolgreiche Enantiomerentrennung angenommen. Aus diesen Überlegungen heraus wurde Amin *rac*-**97** in das mit der Amidfunktion strukturell eng verwandte, gut lösliche Carbamat *rac*-**101** überführt (Schema 6.24). Nach erfolgreicher Enantiomerentrennung mittels chiraler HPLC und anschließender *N*Boc-Abspaltung mit TFA wurden beide Amine unter den zuvor beschriebenen Bedingungen jeweils mit Biphenylcarbonsäure **100** zu den enantiomerenreinen Liganden (–)-**T-226296** bzw. (+)-**T-226296** umgesetzt. Eine Zuordnung der absoluten Konfigurationen wurde nicht durchgeführt.




Schema 6.24: Nach Enantiomerentrennung des *N*Boc-Amins *rac*-**101** durchgeführte Entschützung und Peptidkupplung zur Herstellung der Antagonisten (–)-**T-226296** und (+)-**T-226296**. [a] Bestimmung mittels chiraler HPLC.

Die in vitro Untersuchung des Liganden (–)-**T-226296** ergab einen $pA_2$-Wert von 7.8 und bestätigten damit die Literaturangaben.[272] Wie sich zeigte, war jedoch überraschenderweise auch das (+)-Enantiomer mit $pA_2 = 7.6$ nahezu genauso aktiv; der racemische Ligand lieferte erwartungsgemäß mit $pA_2 = 7.7$ die gemittelte Aktivität beider Enantiomere. Die in vivo Wirksamkeit des racemischen Liganden wurde daraufhin ebenfalls erfolgreich nachgewiesen: So hatte die einmalige orale Gabe des racemischen Liganden **T-226296** (30 mg/kg Körpergewicht) bei weiblichen DIO Mäusen eine Reduzierung der 24 h Nahrungsaufnahme um 41% zur Folge, bei männlichen DIO Mäusen sogar eine Verringerung um 61% (Abbildung 6.4). Nach Gabe von 2*30 mg/kg/d nahmen die männlichen DIO Mäuse verglichen mit der Kontrolle nur noch 28% der üblichen Nahrung auf.

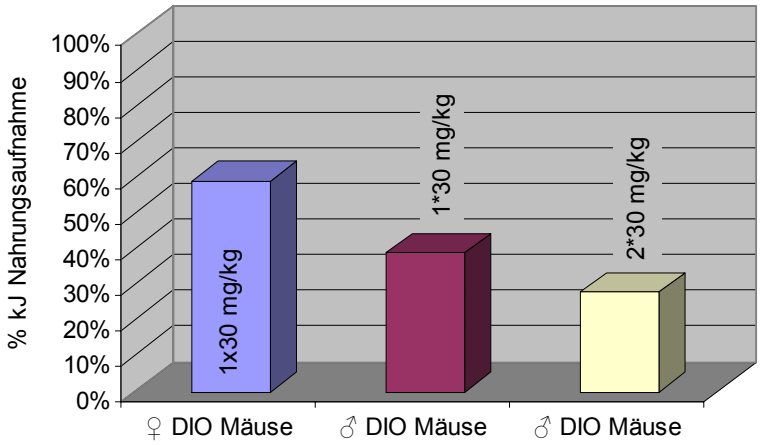


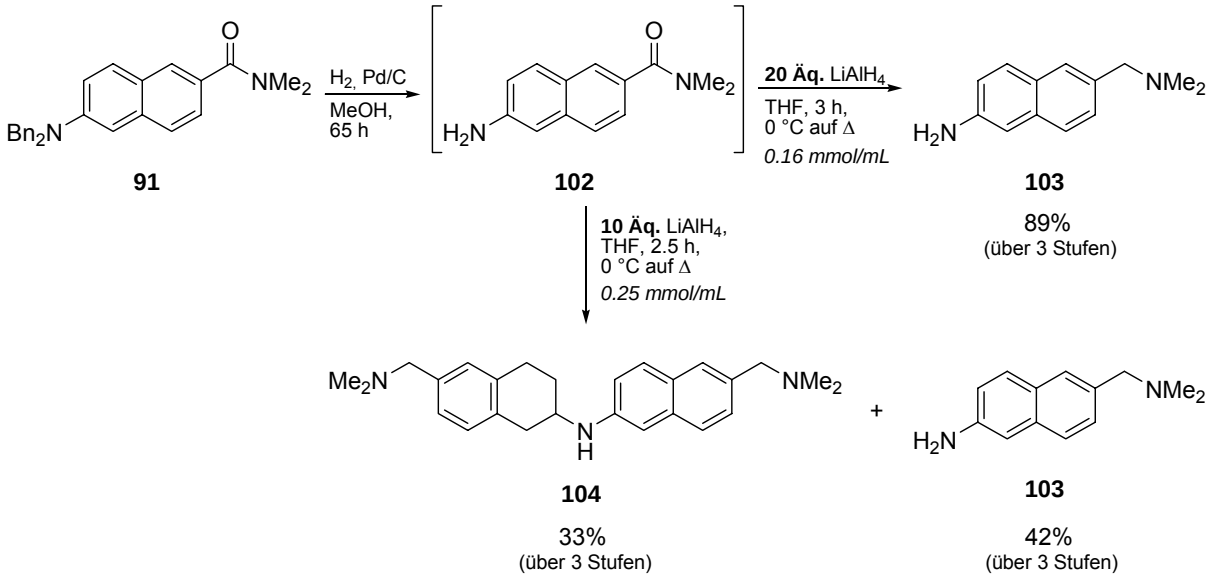

Abbildung 6.4: Akuter Effekt des racemischen Referenzliganden **T-226296** auf die Nahrungsaufnahme (24 h).

Nach wiederholter Gabe einer Dosis von 1*30 mg/kg/d über vier Tage zeigten die weiblichen DIO Mäuse bei einer Reduzierung der Nahrungsaufnahme um 35% bereits eine Gewichtsreduktion von 5%. Drei Tage nach der letzten Verabreichung des racemischen Antagonisten **T-226296** lag die Nahrungsaufnahme im Vergleich zur Kontrolle bei 85% und das Körpergewicht bei 98%.

## 6.3.2 SAR-Studie des Antagonisten T-226296

### *6.3.2.1 Modifizierung des Grundgerüsts*

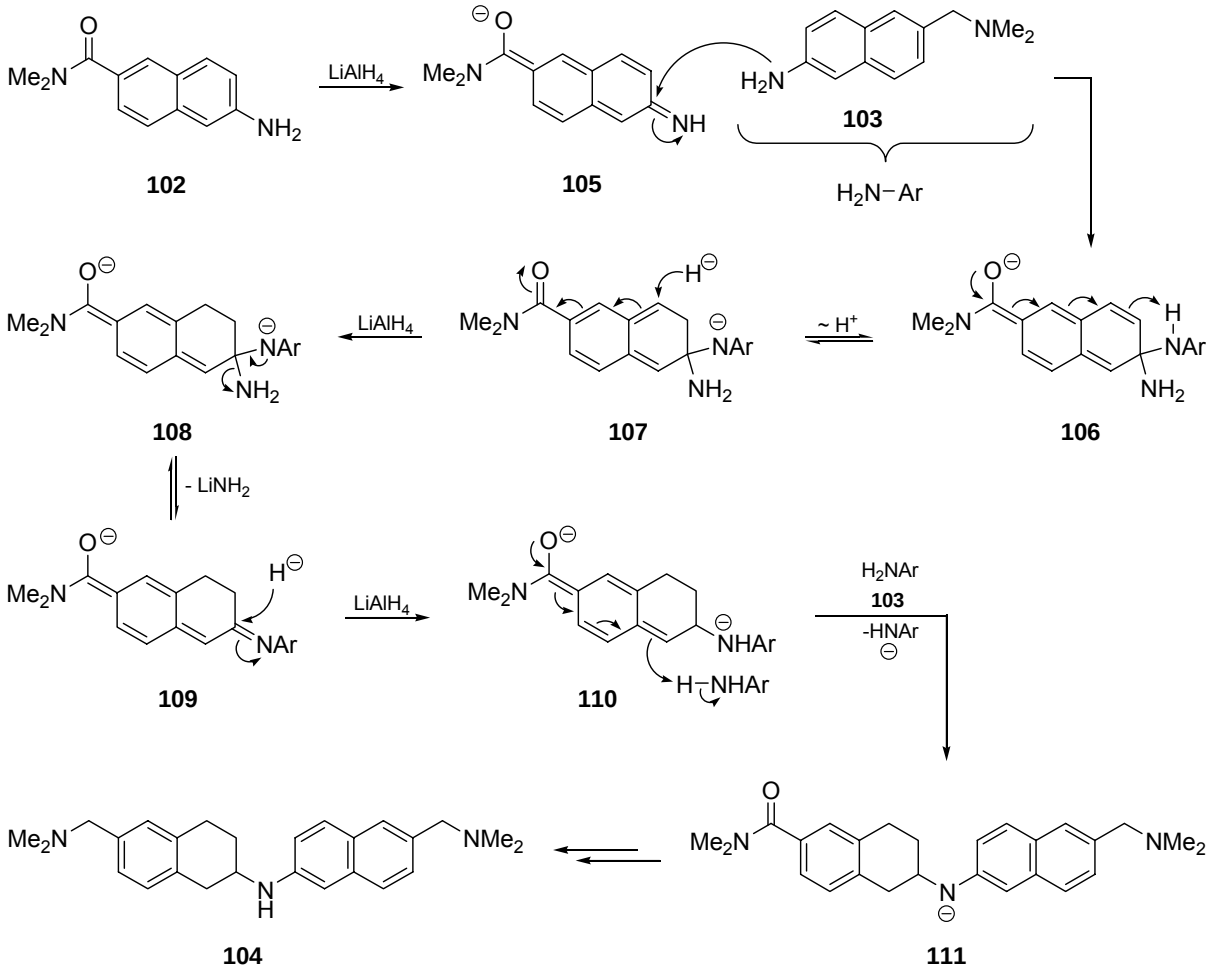
Da die Absolutkonfiguration des Tetralingerüsts scheinbar keinen entscheidenden Einfluss auf die Antagonistenaktivität hatte, lag es nahe, auf das stereogene Zentrum durch Substitution des Tetralingerüsts gegen das Naphthalingerüst vollkommen zu verzichten. Während diese Modifizierung mit der literaturbekannten Syntheseroute des Antagonisten **T-226296** nicht möglich ist, stellte sie für den neu etablierten Zugang keinen größeren Syntheseaufwand dar.
Ausgehend von Dibenzylamin **91**, eine bereits für den Referenzliganden **T-226296** synthetisierte Zwischenstufe (siehe Schema 6.19, Seite 25), wurde nach hydrogenolytischer Abspaltung der Benzylschutzgruppen und anschließender Reduktion des direkt weiter umgesetzten Amids **102** mit 20fachen $LiAlH_4$-Überschuss das gewünschte Naphthalingerüst **103** mit sehr guter Ausbeute erhalten (Schema 6.25).




Schema 6.25: Synthese des achiralen Naphthalin-Gerüstes **103** sowie des Dimerisats **104**.

Wurden hingegen für die Reduktion von Amid **102** lediglich 10 Äq. $LiAlH_4$ bei gleichzeitiger Erhöhung der Eduktkonzentration von 0.16 auf 0.25 mmol/mL THF verwendet, so konnte das gewünschte Diamin **103** mit lediglich 42% Ausbeute isoliert werden. Ein überraschendes

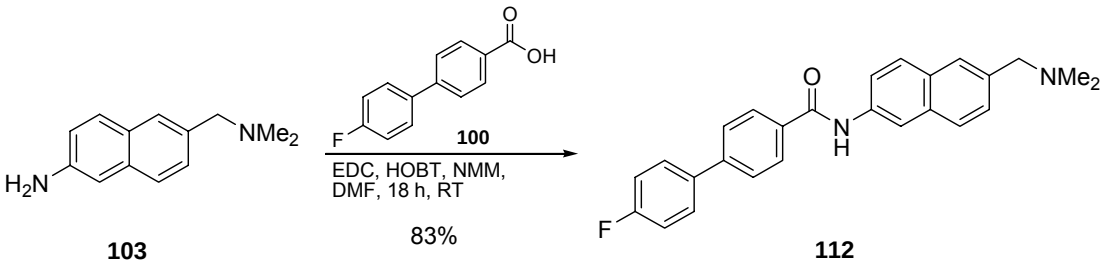
zweites Produkt, welches sich durch massen- und NMR-spektroskopische Untersuchungen als Quasi-Dimerisat **104** identifizieren ließ, wurde mit 33% Ausbeute erhalten. Als mechanistische Erklärung für diese Beobachtung wird der in Schema 6.26 wiedergegebene Reaktionsverlauf vorgeschlagen.




Schema 6.26: Vorgeschlagener Mechanismus zur beobachteten Quasi-Dimerisierung von Amid **102**.

Nach der Deprotonierung von Amin **102** mit $LiAlH_4$ sollte das resultierende Anion bevorzugt in der Iminform **105** vorliegen, an welche nun das bereits über den üblichen Mechanismus der Amidreduktion gebildete Amin **103** addiert. Das erhaltene Aminal **106** steht durch die formulierte Umprotonierung mit dem Aminoanion **107** im Gleichgewicht, welches analog zur Reduktion eines vinylogen Esters mit $LiAlH_4$ hydriert wird. Das resultierende Dianion **108** befindet sich durch die Eliminierung von Lithiumamid im Gleichgewicht mit Imin **109**, welches durch $LiAlH_4$-Reduktion zum Dianion **110** reagiert. Als Protonenquelle für dessen Umsetzung zum Amid **111** steht lediglich das Amin **103** zur Verfügung. Schließlich wird nach dem üblichen Mechanismus der Amidreduktion das Quasi-Dimer **104** isoliert.

Die Peptidkupplung des Naphthylamins **103** mit Biphenylcarbonsäure **100** lieferte unter Standardbedingungen das gewünschte Naphthylamid-Derivat **112** mit 83% Ausbeute (Schema 6.27).

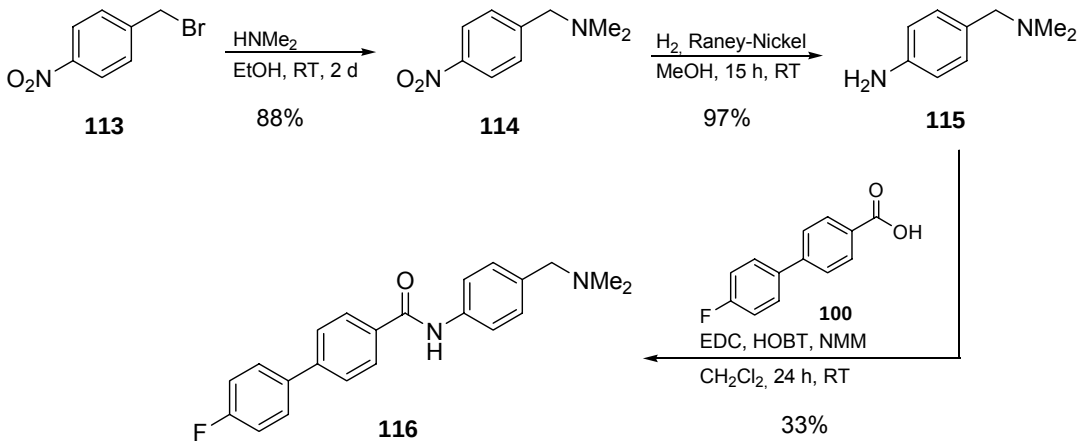



Schema 6.27: Durch Peptidkupplung synthetisierter hochwirksamer $MCH_1$-R Ligand **112**.

Die anschließend mit diesem Liganden durchgeführten in vitro Tests bestätigten die Vermutung, dass das stereogene Zentrum des ursprünglichen Tetralingerüsts kein entscheidendes Strukturmerkmal des Antagonisten **T-226296** im Hinblick auf dessen biologische Wirksamkeit darstellte. So besaß der achirale Naphthylamid-Ligand **112** mit $pA_2 = 8.7$ ($pK_i = 8.1$) sogar eine deutlich höhere $MCH_1$-Aktivität als der Referenzligand. Die daraufhin durchgeführten in vivo Tests bestätigten die anorexigene Wirkung des Liganden: Die orale Verabreichung des Antagonisten **112** verringerte die Nahrungsaufnahme während 24 h bei männlichen DIO Mäusen um 48% bei Gabe von 2*10 mg/kg bzw. um 61% bei einer Dosis von 2*30 mg/kg.

### *6.3.2.2 Modifizierung des N,N-Abstands zwischen Amin- und Amidfunktion*

Des weiteren wurde überprüft, welche Bedeutung dem Abstand zwischen Amin- und Amidfunktion zukommt. Zu diesem Zweck wurde 4-Nitrobenzylbromid **113** mit Dimethylaminlösung in 88% Ausbeute alkyliert (Schema 6.28), die Nitrogruppe des resultierenden tertiären Amins **114** mit Raney-Nickel hydriert und das in sehr guter Ausbeute erhaltene Anilin **115** mit Biphenylcarbonsäure **100** in 33% Ausbeute zum gewünschten Benzylamin **116** umgesetzt.

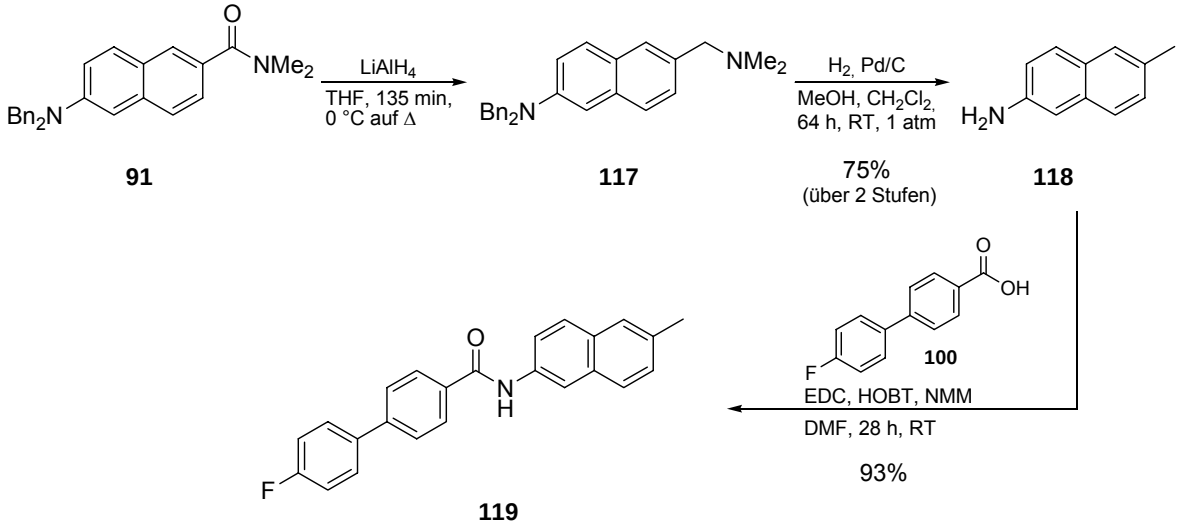



Schema 6.28: Synthese des modifizierten Liganden **116** mit verkürztem Amin/Amid-Abstand.

Durch diese Modifizierung verringerte sich der N,N-Abstand von etwa 9.1 Å im hochwirksamen Naphthylamid **112** auf etwa 6.7 Å im Phenylamid **116**. Die ermittelte Aktivität von Phenylamid **116** mit $pA_2 = 5.4$ verdeutlichte, dass eine Abstandsverringerung zwischen Amin- und Amidstickstoff – wenn überhaupt – nur in sehr engen Grenzen vorgenommen werden darf, um nicht die Wirksamkeit des Liganden vollständig zu verlieren.

### *6.3.2.3 Modifizierung des Aminofunktion*

Somit scheint auch die Aminofunktion eine bedeutende pharmakophore Rolle für die biologische Wirksamkeit des Liganden zu spielen. Um dies zu überprüfen, wurde eine „aminfreie" Modifizierung des Liganden **112** hergestellt. Ausgehend von Dimethylamid **91** wurde nach $LiAlH_4$-Reduktion und anschließender Hydrierung des direkt weiter umgesetzten Amins **117** mit 75% Ausbeute über beide Synthesestufen Methylnaphthylamin **118** als farbloser Feststoff erhalten (Schema 6.29).



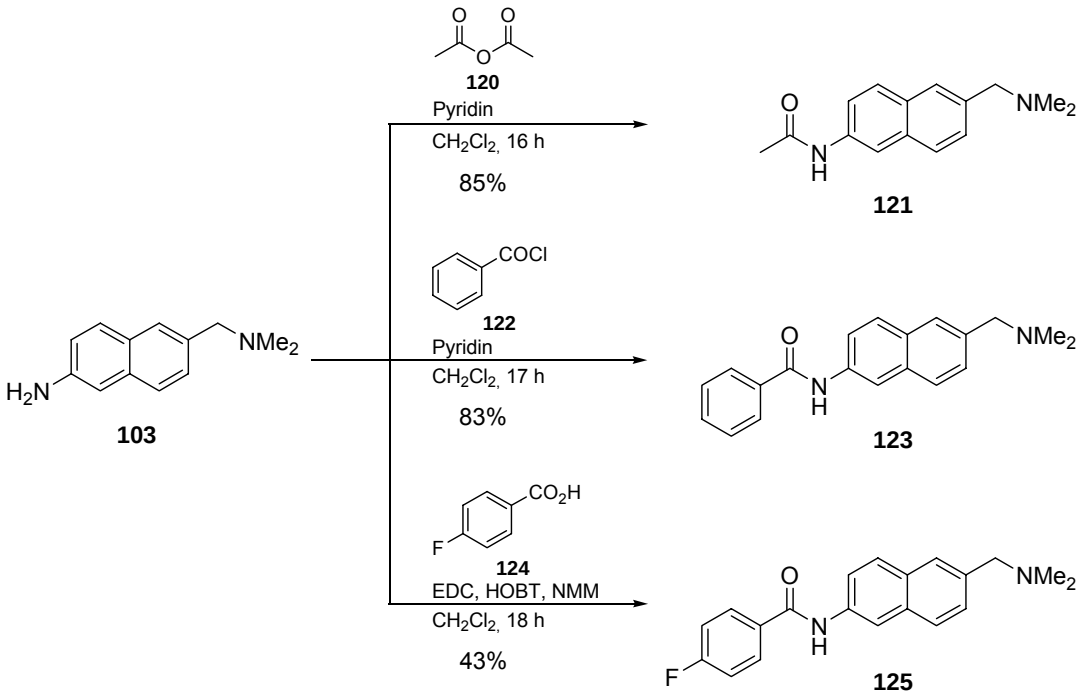

Schema 6.29: Synthese von Amid **119** zur Überprüfung der pharmakophoren Bedeutung der Aminofunktion.

Die durchgeführte Peptid-Kupplung mit Carbonsäure **100** lieferte schließlich Methylnaphthylamid **119** mit sehr guter Ausbeute. Dessen pharmakologische Untersuchung ergab $pA_2 < 6.0$ und bestätigte damit die essentielle Notwendigkeit der Aminofunktion für die Aktivitäten der Antagonisten **112** und **T-226296**. Wird dieses Ergebnis auf zahlreiche andere $MCH_1$-R Antagonisten übertragen, welche, wie bereits in Kapitel 3.2.2 (Seite 25) diskutiert wurde, nahezu ausschließlich eine Aminofunktion aufweisen, kann dieses Ergebnis wohl als allgemeingültiges Prinzip für einen $MCH_1$-R Antagonisten angesehen werden.

### *6.3.2.4 Modifizierung der lipophilen Einheit*

Ein weiteres, in Kapitel 3.2.2 (Seite 25) diskutiertes, gemeinsames Strukturelement zahlreicher $MCH_1$-R Antagonisten stellt eine endständige lipophile Einheit dar. Um den Einfluss der lipophilen Fluorbiphenyleinheit des hier diskutierten Antagonisten **T-226296** bzw. **112** zu untersuchen, wurden die im Folgenden vorgestellten Modifizierungen synthetisiert und pharmakologisch untersucht.

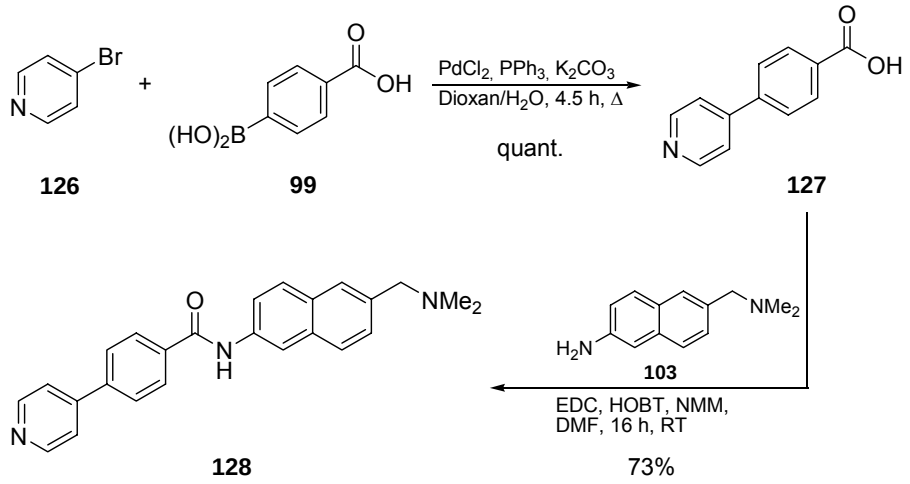
Ausgehend von Naphthylamin **103** wurde nach Umsetzung mit Essigsäureanhydrid **120** in guter Ausbeute Acetamid **121** erhalten (Schema 6.30).




Schema 6.30: Modifizierungen der lipophilen Einheit von Ligand **112**.

Die analoge Reaktion mit Benzoylchlorid **122** lieferte ebenfalls in guter Ausbeute Benzamid **123**. Das gewünschte Fluorbenzamid **125** konnte hingegen nach der Peptidkupplung von 4-Fluorbenzosäure **124** und Naphthylamin **103** lediglich mit 43% Ausbeute

isoliert werden. Wie die Zelltests zeigten, ging die $MCH_1$-Aktivität in allen drei Fällen vollständig verloren: $pA_2$ (**121**) < 6.0, $pA_2$ (**123**) < 6.0 und $pA_2$ (**125**) < 5.0. Wie vor allem Fluorbenzamid **125** demonstrierte, ist dabei anscheinend nicht allein die elektronische Eigenschaft des Substituenten ausschlaggebend, sondern die Längenausdehnung des lipophilen Rests. Vermutlich muss also dieser Substituent tief genug in eine Rezeptortasche eintauchen, um sich dort verankern und die Bindungsaffinität des Liganden entscheidend erhöhen zu können. Um die lipophile Einheit des Antagonisten **112** durch einen ebenfalls elektronenarmen Biarylsubstituenten zu ersetzen, wurde zunächst 4-Carboxyphenylboronsäure **99** unter Suzuki-Bedingungen mit 4-Brompyridin **126** gekuppelt (Schema 6.31).



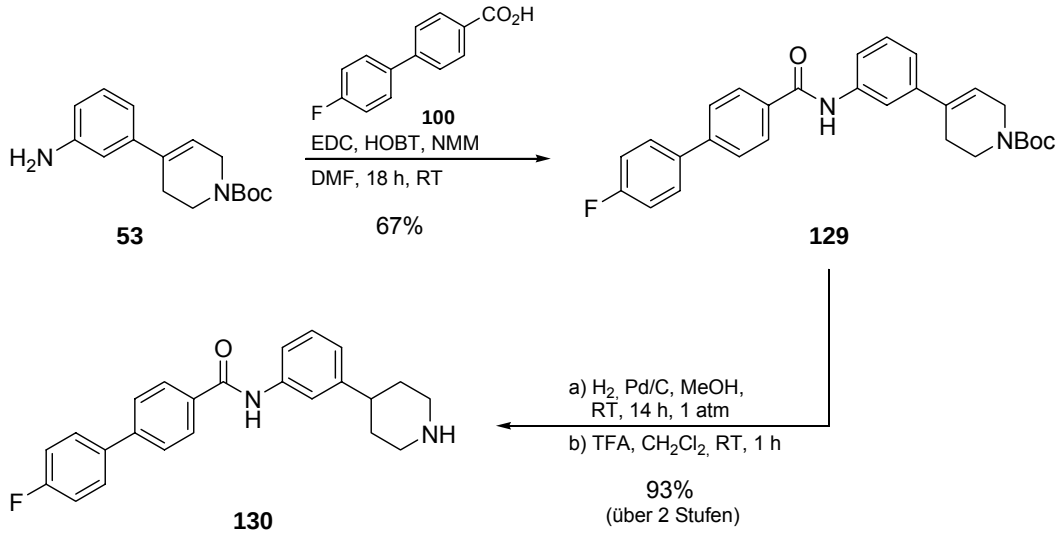

Schema 6.31: Synthese des Pyridinylphenylamids **128**.

Die in quantitativer Ausbeute erhaltene Carbonsäure **127** lieferte wiederum nach Peptidkupplung mit Naphthylamin **103** in 73% Ausbeute das entsprechend modifizierte Naphthylamid **128**. Obwohl die sterischen und auch elektronischen Eigenschaften der Pyridinylphenyleinheit nahezu identisch mit denen des Fluorbiphenylsubstituenten sein sollten, zeigten die in vitro Untersuchungen des Pyridinylbenzamids **128** entgegen aller Erwartungen mit einem $pA_2$-Wert von 5.9 ($pK_i = 6.7$) keine nennenswerte Wirksamkeit. Dieses Ergebnis macht anschaulich klar, wie notwendig detailliertere Kenntnisse der relevanten Rezeptorbindungsstellen wären, um derartige Effekt erklären zu können.

### *6.3.2.5 Modifizierung der Leitstruktur*

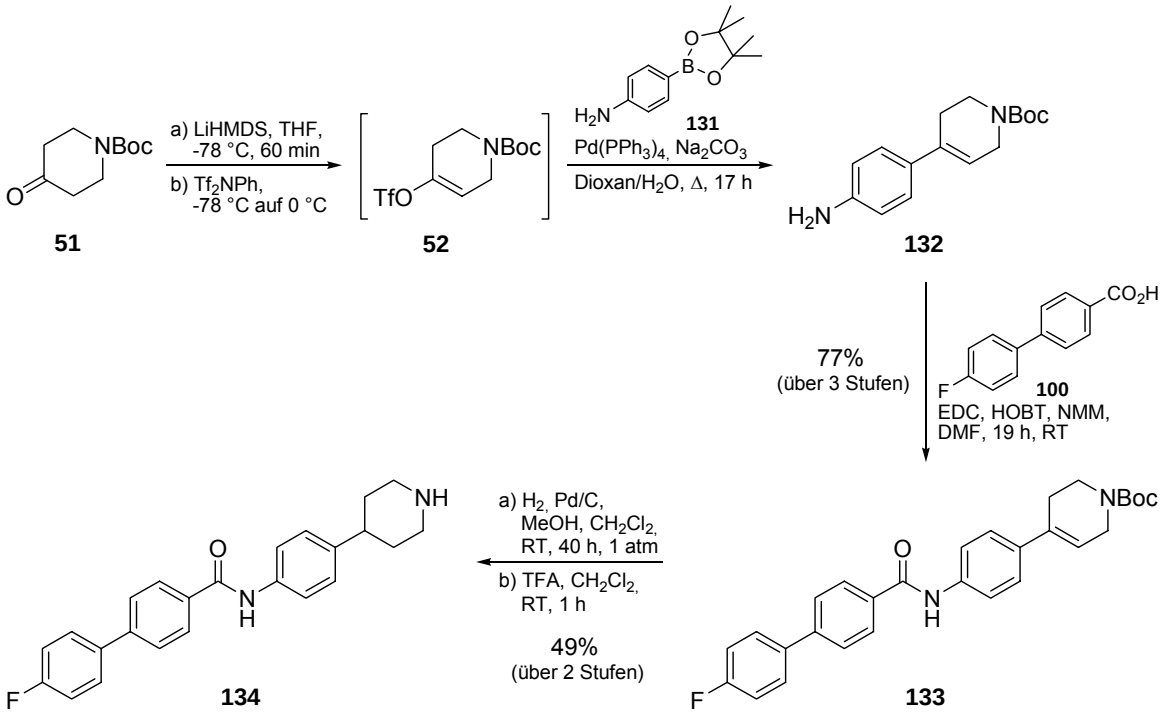
Weitere Erkenntnisse über die räumlichen Anforderungen an den lipophilen Rest wurden unter anderem durch Kombination der lipophilen Einheit **100** und dem im Rahmen der Synthese des Antagonisten **SNAP-7941** hergestellten Grundgerüst **53** (Synthese siehe Schema 6.7, Seite 25) gewonnen. Das daraus erhaltene Amid **129** wurde hydriert und die

*N*Boc-Schutzgruppe durch Behandlung mit TFA abgespalten (Schema 6.32). Nach Flash-Säulenchromatographie konnte das schwerlösliche Amin **130** mit 62% Ausbeute über drei Synthesestufen erhalten werden.




Schema 6.32: Synthese der neuen *meta*-verknüpften Leitstruktur **130**.

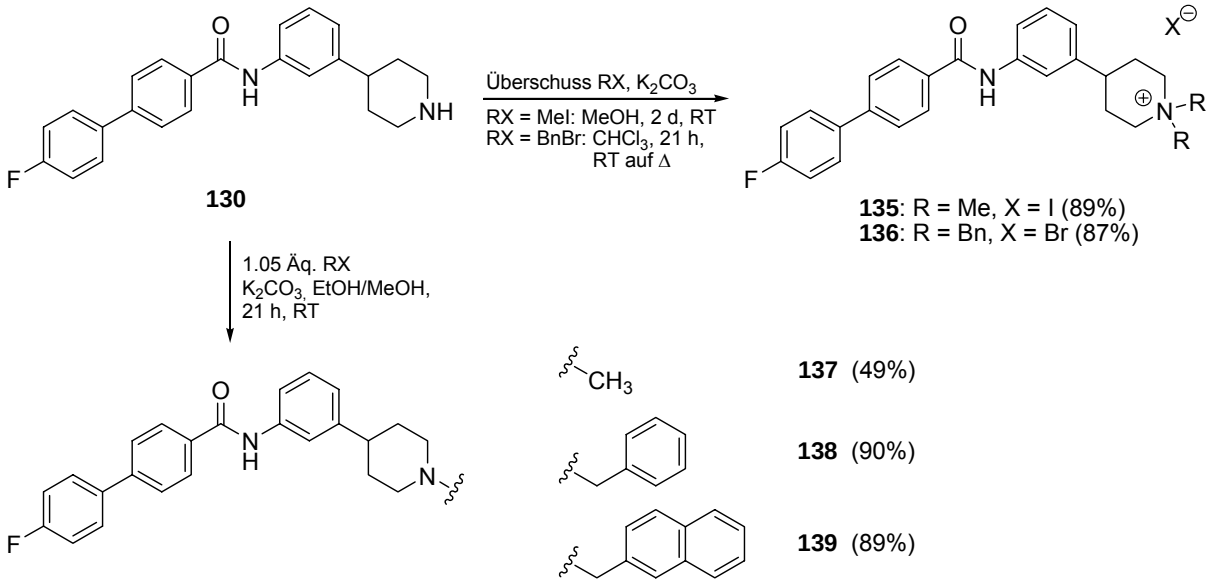
Des weiteren gelang parallel zur Synthese der *meta*-verknüpften Leitstruktur **130** auch die Herstellung des entsprechenden *para*-verknüpften Gerüsts. Hierzu wurde nach Überführung von 4-*N*Boc-Piperidinon **51** in das Enoltriflat **52** und Kupplung mit Boronsäureester **131** unter Suzuki-Bedingungen Anilin **132** erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung mit Carbonsäure **100** gekuppelt wurde (Schema 6.33).




Schema 6.33: Synthese der neuen *para*-verknüpften Leitstruktur **134**.

Filtration lieferte mit 77% Ausbeute über drei Synthesestufen das schwerlösliche Amid **133**. Die anschließende Hydrierung der Doppelbindung, gefolgt von der *N*Boc-Abspaltung mit TFA lieferte mit 49% Ausbeute über beide Synthesestufen das gewünschte Amin **134**. Aufgrund der äußerst geringen Löslichkeit erfolgte die Produktaufreinigung durch Auskochen der Verunreinigungen mit $CH_2Cl_2/Et_2O$.

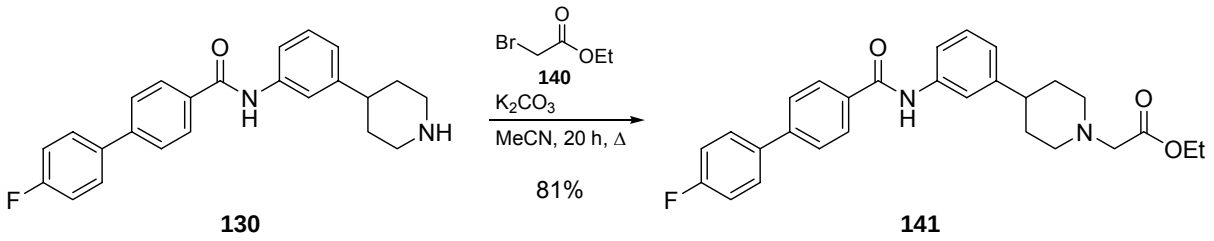
Die bereits vergleichsweise hohen $MCH_1$-Aktivitäten dieser beiden lipophilen Grundgerüste (**130**: $pA_2 = 5.8$; **134**: $pA_2 = 5.9$) ließen auf eine durch geeignete Dekoration gesteigerte in vitro Aktivität hoffen. Zu diesem Zweck wurden beide Amine **130** und **134** mit sterisch unterschiedlich anspruchsvollen Alkyl- bzw. Alkylarylresten versehen. Wie die Reaktionen von Amin **130** mit Methyliodid bzw. Benzylbromid zeigten, fand bei Verwendung eines Überschusses an Alkylierungsmittel in guten Ausbeuten eine Umsetzung zu den sehr schwerlöslichen, quartären Ammoniumsalzen **135** bzw. **136** statt (Schema 6.34).




Schema 6.34: Dekorierung der *meta*-verknüpften Leitstruktur **130** mit Alkyl- bzw. Arylalkylsubstituenten.

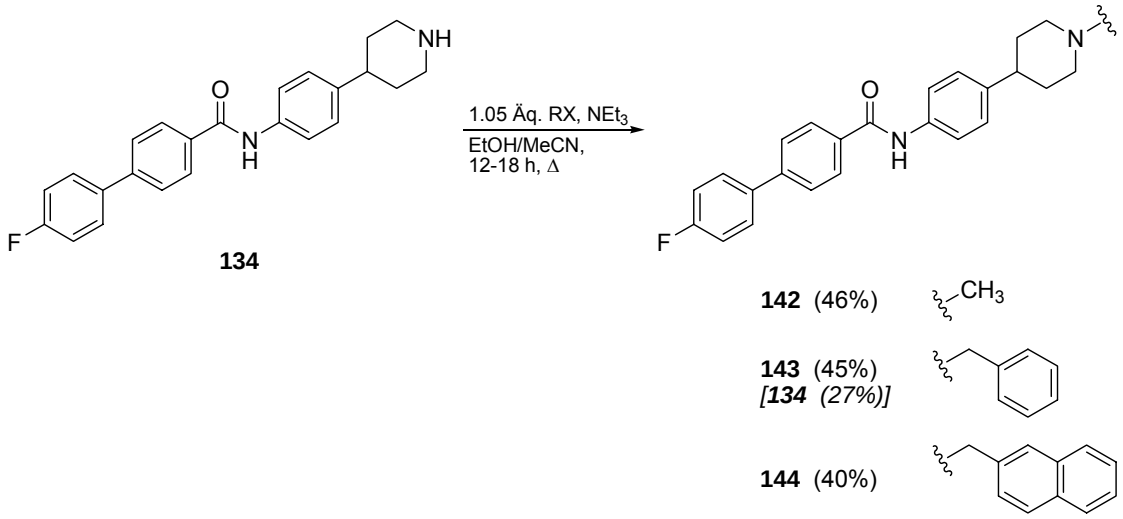
Die Synthese der monoalkylierten tertiären Amine **137**, **138** und **139** gelang erst durch den stöchiometrischen Einsatz der Alkylierungsmittel. Durch die identischen $R_F$-Werte von Edukt **130** und den drei Alkylierungsprodukten konnte der Reaktionsumsatz mittels DC nicht beobachtet werden, was auch die moderate Ausbeute der Methylierung zu Amin **137** erklärt. Zudem erschwert die äußerst geringe Löslichkeit in den gängigen Lösungsmitteln die Isolierung der Produkte.

Um einen Löslichkeitseffekt der Liganden auf die Zelltests zu überprüfen, wurde außerdem durch Alkylierung des Amins **130** mit Bromessigsäureester **140** das gut lösliche Amin **141** in 81% Ausbeute hergestellt (Schema 6.35).




Schema 6.35: Herstellung des gut löslichen Aminoessigsäureesters **141**.

Ebenso lieferte die stöchiometrische Umsetzung der *para*-substituierten Leitstruktur **134** mit den gleichen Alkylierungsmitteln die gewünschten tertiären Amine **142**-**144** (Schema 6.36).



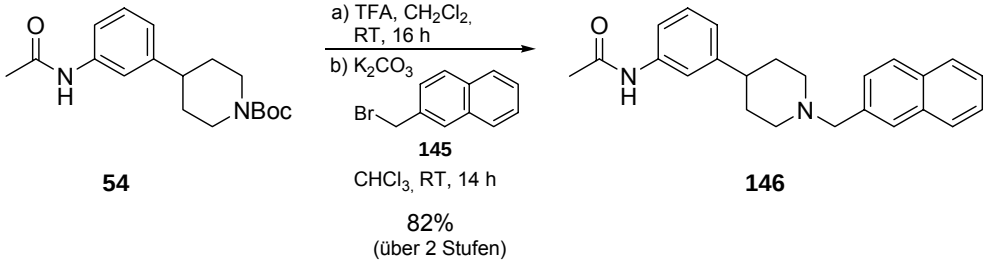

Schema 6.36: Dekorierung der *para*-verknüpften Leitstruktur **134** mit Alkyl- bzw. Arylalkylsubstituenten.

Sie zeichneten sich im Vergleich zu den entsprechenden *meta*-verknüpften Aminen **137**-**139** durch eine noch schlechtere Löslichkeit in allen gängigen Lösungsmitteln aus. Zudem besaßen auch diese drei Alkylierungsprodukte den gleichen $R_F$-Wert wie ihr Edukt **134**, was wiederum keine Beobachtung des Reaktionsumsatzes zuließ. Bedingt durch die schwierige Aufreinigung wurde lediglich exemplarisch für die Umsetzung mit Benzylbromid das Edukt **134** in 27% Ausbeute reisoliert. Zudem wurde die Isolierung der kleinen Substanzmengen (140-160 mg) aus den Glasfritten durch die elektrostatische Aufladung der feinpulvrigen Amine sehr erschwert und stellte eine weitere Ursache für die geringen Ausbeuten dar.

Entgegen aller Erwartungen lieferten die in vitro Untersuchungen sowohl der alkylierten *meta*-, als auch der *para*-Piperidine gegenüber den undekorierten Grundgerüsten keine erhöhten $pA_2$-Werte. Während die methylierten Piperidine **137** ($pA_2 = 5.7$) und **142** ($pA_2 = 5.8$) nahezu die gleichen Antagonistenaktivitäten wie ihre Grundgerüste aufwiesen, zeigten die sterisch anspruchsvolleren Benzyl- (**138**, **143**) und Naphthylmethylpiperidine

(**139**, **144**) und auch der gut lösliche Aminoethylester **141** keine in vitro Wirksamkeit. Grund für die mangelhaften Aktivitäten scheint die Präsentation der Biphenyleinheit gegenüber dem Rezeptor unter einem räumlich ungünstigen Winkel zu sein. Hierdurch kann die lipophile Einheit nicht wie erforderlich in die wohl tunnelartige Rezeptortasche eindringen und sich dort verankern. Als Folge sinkt die Bindungsaffinität des Liganden gegenüber dem Rezeptor und damit seine inhibitorische Aktivität.

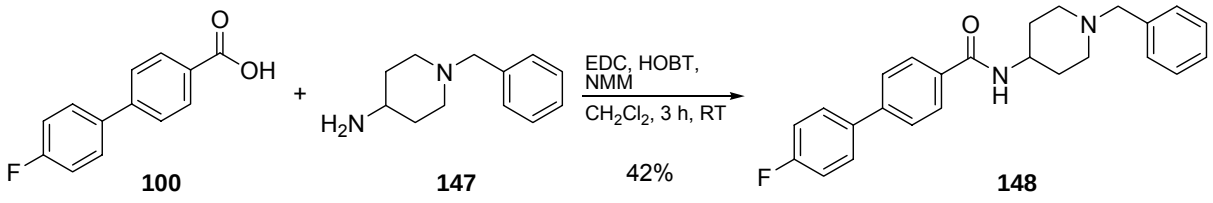
Diese Hypothese wird durch weitere, im Folgenden diskutierte Untersuchungen gestützt. Zunächst wurde das während der Synthese des Antagonisten **SNAP-7941** gewonnene Acetamid **54** (siehe Schema 6.7, Seite 25) durch Behandlung mit TFA *N*Boc-entschützt und anschließend mit 2-Brommethylnaphthalin **145** in guter Ausbeute zum tertiären Piperidin **146** weiter umgesetzt (Schema 6.37).




Schema 6.37: Synthese des zu Piperidin **139** analogen Acetamids **146**.

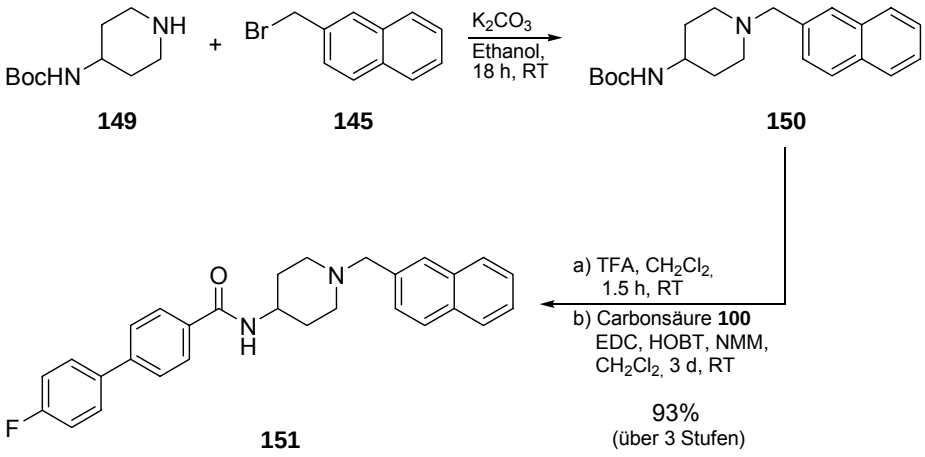
Acetamid **146** zeigte im Gegensatz zum analogen Biphenylamid **139** ($pA_2 < 5.0$) trotz bzw. wegen der fehlenden lipophilen Einheit mit $pA_2 = 6.1$ ($pK_i = 6.4$) eine signifikante Rezeptoraktivität. Die bei diesem Liganden durch die Methylgruppe substituierte lipophile Einheit ermöglichte zwar keine Verankerung des Antagonisten in der Rezeptortasche (weshalb die Substanz auch nur einen moderaten $pA_2$-Wert lieferte), führte jedoch nicht wie im Fall des Biphenylamids **139** durch einen ungünstig präsentierten und damit störenden Substituenten zum vollständigen Verlust der Rezeptoraffinität.

Des weiteren wurde durch Peptidkupplung von Carbonsäure **100** und 4-Amino-benzyl-piperidin **147** das schwer lösliche Benzylpiperidin **148** mit 42% Ausbeute erhalten (Schema 6.38).



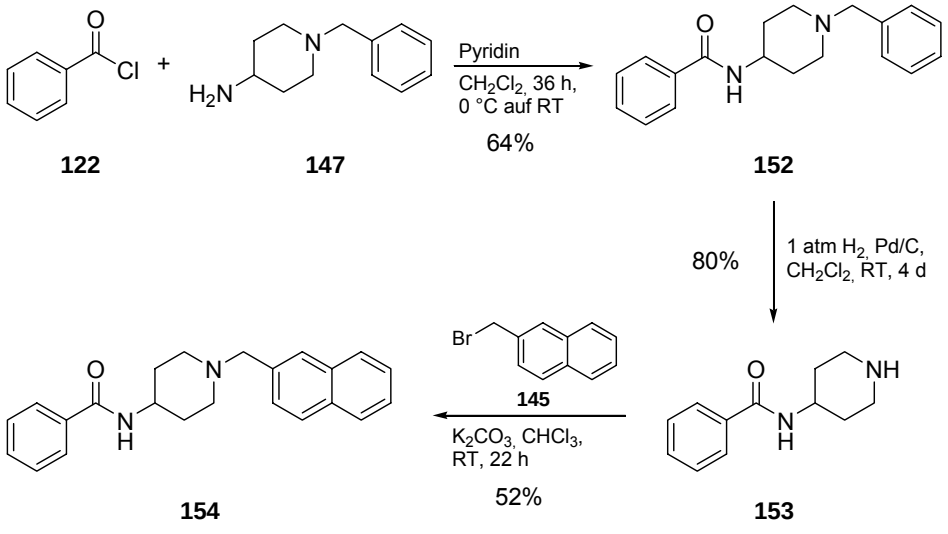

Schema 6.38: Peptidkupplung von Biphenylcarbonsäure **100** zur Herstellung von Amid **148**.

Das analoge Naphthylmethylpiperidin **151** (Schema 6.39) wurde hingegen nach Alkylierung von *N*Boc-Aminopiperidin **149**, Entschützung des resultierenden Carbamats **150** mit TFA und anschließender Umsetzung mit Carbonsäure **100** in sehr guter Ausbeute erhalten.




Schema 6.39: Synthese des Naphthylmethylpiperidins **151**.

Sowohl Benzylamin **148** als auch Naphthylmethylamin **151** wiesen keinerlei $MCH_1$-Rezeptoraktivität (jeweils $pA_2 < 5.0$) in den durchgeführten in vitro Untersuchungen auf, weshalb auch in diesem Fall die lipophile Biphenyleinheit verkürzt wurde. Zu diesem Zweck wurde zunächst 4-Amino-benzylpiperidin **147** mit Benzoylchlorid **122** zu Benzylamid **152** umgesetzt (Schema 6.40) und nach Kristallisation aus Aceton als gelber Feststoff mit 64% Ausbeute isoliert.

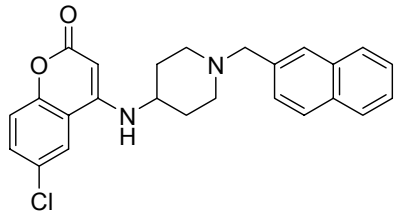



Schema 6.40: Synthese des zu Amid **148** und **151** analogen Benzamids **154**.

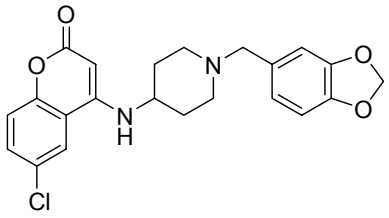
Die anschließende hydrogenolytische Benzylspaltung lieferte mit 80% Ausbeute Amin **153** als farblosen Feststoff, welcher mit 2-Brommethylnaphthalin **145** zum gewünschten Benzamid **154** mit 52% Ausbeute umgesetzt wurde.

Die signifikant höhere Aktivität von Benzamid **154** mit $pA_2 = 6.3$ ($pK_i = 6.1$) sowie weitere hochaktive, aus patentrechtlichen Gründen hier leider nicht diskutierbare Aminopiperidine bestärkten erneut die Vermutung, dass auch im Fall der Biphenylamide **148** und **151** die lipophile Einheit gegenüber der tunnelartigen Rezeptortasche unter einem ungünstigen Winkel präsentiert wurde und somit keine nennenswerte Bindungsaffinität zwischen Ligand und Rezeptor zustande kommen konnte.

Und schließlich publizierte Abbott Laboratories im August 2005 eine Serie von in vitro und in vivo ebenfalls hochwirksamen Antagonisten,[315] welche Benzamid **154** strukturell verblüffend ähneln. Abbildung 6.5 zeigt beispielhaft aus dieser Serie die Aminopiperidine **155** und **156**.




**155** ($IC_{50}$ = 92 nM[a])



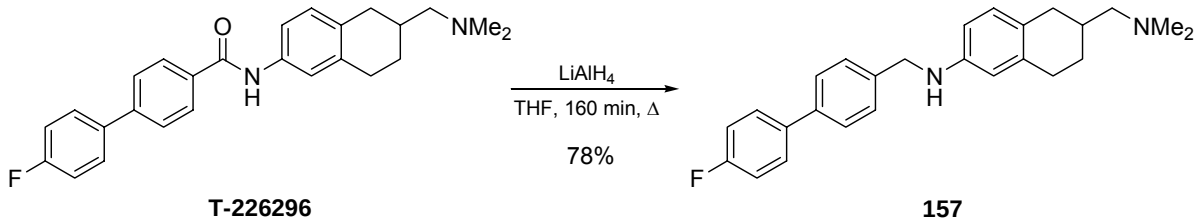

**156** ($IC_{50}$ = 28 nM[a])

Abbildung 6.5: Ausgewählte Beispiele der von Abbott Laboratories publizierten, hochaktiven Aminopiperidin-Serie. [a] Inhibierung der zellulären $MCH_1$-vermittelten $Ca^{2+}$-Freisetzung.

Im Gegensatz zu den vorgestellten neuen Leitstrukturen **130** und **134** weisen diese Aminopiperidine eine pseudo-*meta*-substituierte lipophile Einheit auf, was erneut die ungünstige Präsentation der Biphenyleinheit gegenüber der Rezeptortasche bekräftigt.

### 6.3.2.6 Modifizierung der Amidfunktion

Von großem Interesse für die $MCH_1$-Aktivität war auch die Amidfunktion des Referenzliganden **T-226296**. Um zunächst die Bedeutung des Carbonylsauerstoffs zu identifizieren, wurde der racemische Antagonist **T-226296** mittels $LiAlH_4$-Reduktion mit 78% Ausbeute in das sekundäre Amin **157** überführt (Schema 6.41).

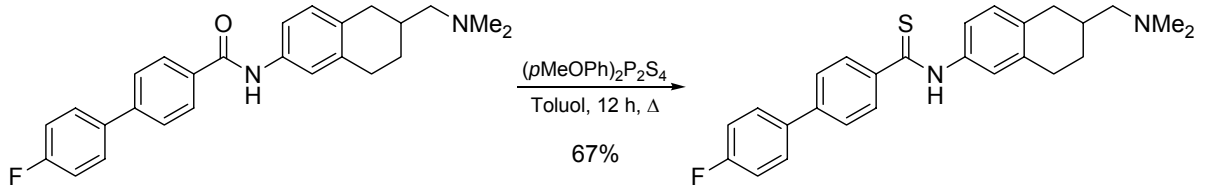



**T-226296** **157**

Schema 6.41: Reduktion des Antagonisten **T-226296** zum sekundären Amin **157**.

Wie der resultierende, signifikante Aktivitätsabfall des Amins **157** auf $pA_2 = 6.3$ verdeutlichte, kommt dem Amidsauerstoff eine entscheidende pharmakophore Rolle zu. Da die

vorgenommene Amidreduktion jedoch sowohl die strukturelle als auch die elektronische Eigenschaft des Liganden verändert hatte, war zur eindeutigen Identifizierung der pharmakophoren Funktion eine weitere Modifizierung des Referenzliganden notwendig. Um zu überprüfen, ob die Amidfunktion als Wasserstoffbrückenakzeptor fungiert, sollte die Funktionalität in das entsprechende Thioamid überführt werden: Bedingt durch ihre schlechten Akzeptoreigenschaften bilden Thioamide im Gegensatz zu Amiden nahezu keine Wasserstoffbrückenbindungen aus. Aus diesem Grund wurde Ligand **T-226296** durch Erhitzen mit Lawessons Reagenz während 12 h mit 67% Ausbeute in das Thioamid **158** überführt (Schema 6.42).

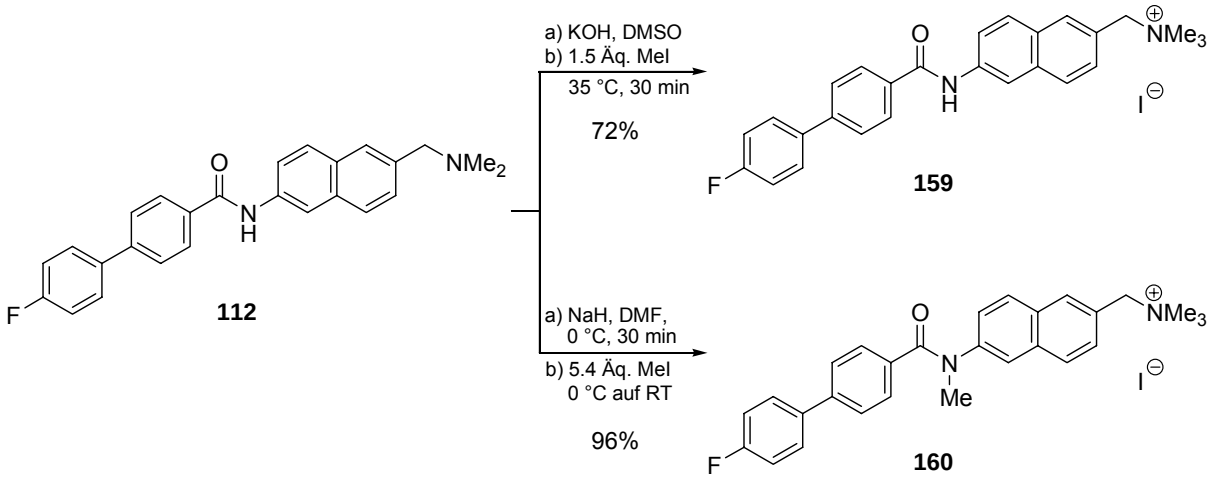



**T-226296** **158**

Schema 6.42: Herstellung von Thioamid **158** mit Lawessons Reagenz.

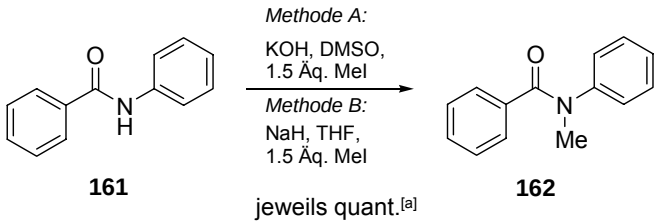
Auch dieser Ligand zeigte mit $pA_2 = 6.5$ nahezu den gleichen Aktivitätsverlust wie Amin **157**. Da jedoch Thioamid **158** im Gegensatz zu Amin **157** eine zu Amid **T-226296** vergleichbare Planarität besitzt, konnte eine konstitutionelle Ursache für den beobachteten Aktivitätsverlust ausgeschlossen werden. Somit konnte die Eigenschaft des Amidsauerstoffs von Ligand **T-226296**, als Wasserstoffbrücken-Akzeptor gegenüber dem $MCH_1$-Rezeptor aufzutreten, als essentielles Strukturelement des Referenzliganden nachgewiesen werden.

Schließlich wurde überprüft, ob die Amidfunktion zugleich auch als Wasserstoffbrückendonor gegenüber dem Rezeptor fungieren muss. Eine präparativ leicht zugängliche Lösung, die zudem keine sterische Änderung zur Folge gehabt hätte, wäre ein H/D-Austausch des Amidwasserstoffs gewesen. Zwar würde Deuterium kaum noch entsprechende Brückenbindungen eingehen, jedoch müssten die in vitro Tests, um einen erneuten D/H-Austausch zu verhindern, in zelltoxischer $D_2O$-Lösung erfolgen. Aus diesem Grund sollte der Amidstickstoff stattdessen methyliert werden und auf diese Weise für Wasserstoffbrückenbindungen nicht mehr zur Verfügung stehen. Überraschenderweise konnte nach Deprotonierung des Amids **112** mittels in DMSO gelöstem KOH und anschließender Zugabe von 1.5 Äq. Methyliodid ausschließlich das quartäre Ammoniumiodid **159** mit 72% Ausbeute isoliert werden (Schema 6.43).




Schema 6.43: Methylierungsversuche von zuvor deprotoniertem Amid **112** mit Methyliodid.

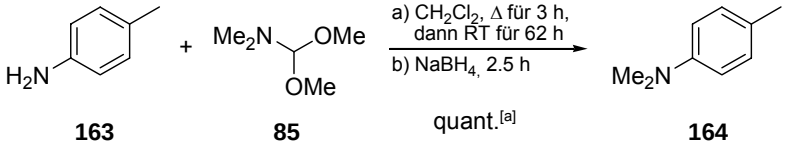
Auch Umsetzungen mit KH oder NaH in THF, DMSO oder auch DMF unter ansonsten vergleichbaren Bedingungen lieferten stets das Ammoniumsalz **159**. Erst nach Zugabe eines großen Überschusses an Methyliodid zum deprotonierten Amid **112** war eine Methylierung der Amidfunktion zu beobachten. Bemerkenswerterweise konnte das in sehr guter Ausbeute erhaltene Ammoniumsalz **160** mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt werden. Die zu Testzwecken unter identischen Bedingungen durchgeführten Methylierungsversuche von Benzanilid **161** lieferten hingegen nach Deprotonierung sowohl mit KOH in DMSO als auch mit NaH in THF und anschließender Zugabe von 1.5 Äq. Methyliodid das gewünschte Methylamid **162** mit sehr guten Ausbeuten (Schema 6.44).




Schema 6.44: Zu Testzwecken durchgeführte Methylierung von Benzanilid **161**. [a] Bestimmung mittels NMR.

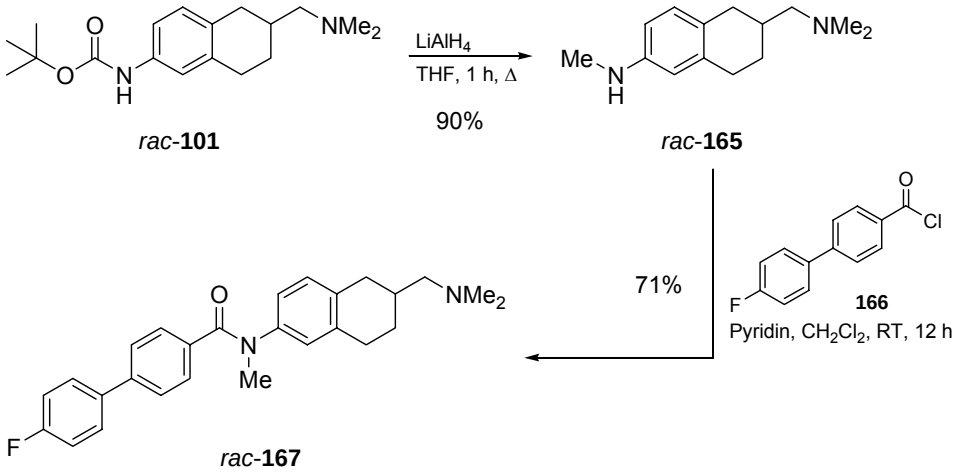
Demzufolge ist nicht die Delokalisierung der negativen Ladung des deprotonierten Amidstickstoffs, sondern vielmehr die unerwartet hohe Nukleophilie des Aminstickstoffs für diese Befunde verantwortlich. Um dieses Problem zu umgehen, mußte die gewünschte Methylierung auf einer früheren Synthesestufe des Liganden eingeführt werden. Hierfür bot sich die Monoalkylierung des anilinischen Stickstoffs des Tetralingrundgerüsts an. Da im Fall der Methylierung mittels reduktiver Aminierung (Eschweiler-Clarke-Reaktion) stets dialkylierte Amine erhalten werden, wurde zunächst überprüft, ob sich die für Alkylamine literaturbekannte Monomethylierung auf Aniline übertragen ließ. Zu diesem Zweck wurde

*p*-Toluidin **163** gemäß der Literaturvorschrift[316] mit DMF-dimethylacetal **85** bis zum vollständigen Umsatz des Anilins gerührt und anschließend mit $NaBH_4$ versetzt (Schema 6.45).




Schema 6.45: In Anlehnung an die Literatur durchgeführte Testreaktion zur Monomethylierung von *p*-Toluidin **163**. [a] Bestimmung mittels NMR.

Wie die NMR-spektroskopische Untersuchung des Reaktionsproduktes zeigte, wurde jedoch ausschließlich Dimethylanilin **164** erhalten. Aus diesem Grund wurde das bereits für die Enantiomerentrennung hergestellte *N*Boc-geschützte Anilin *rac*-**101** (siehe Schema 6.24, Seite 25) erfolgreich durch $LiAlH_4$-Reduktion mit 90% Ausbeute in das gewünschte Methylanilin *rac*-**165** überführt (Schema 6.46).

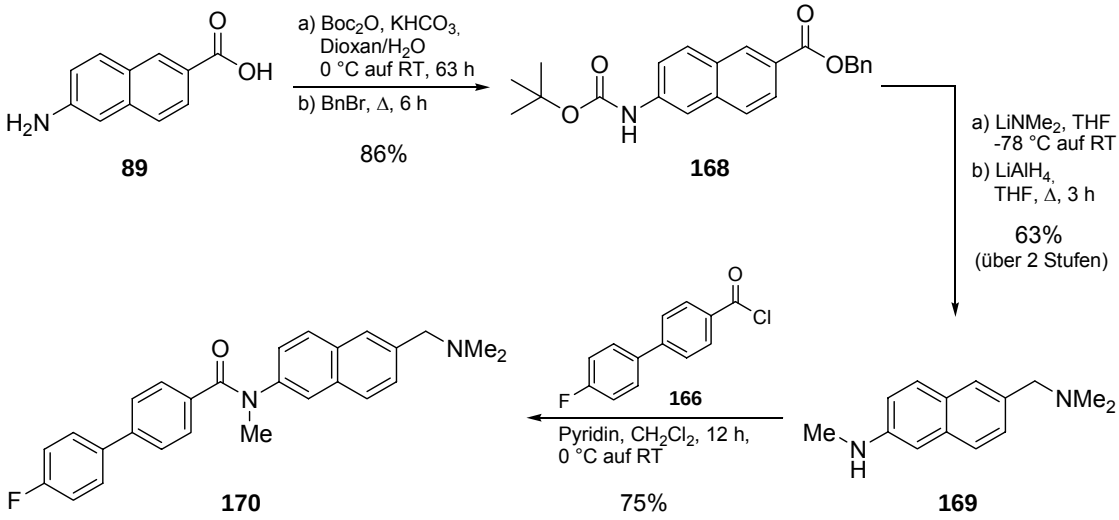



Schema 6.46: Erfolgreiche Synthese von Methylamid *rac*-**167** aus Carbamat *rac*-**101**.

Da der Versuch, Methylamid *rac*-**167** unter den üblichen Peptidkupplungsbedingungen aus Methylamin *rac*-**165** herzustellen, ohne Erfolg verlief, wurde zunächst Carbonsäure **100** durch Überführung ins Säurechlorid **166** aktiviert. Dessen Umsetzung mit Amin **165** in Gegenwart von Pyridin lieferte schließlich mit 71% Ausbeute das racemische Methylamid *rac*-**167**.

Der für diesen Liganden in der durchgeführten zellbiologischen Untersuchung ermittelte $pA_2$-Wert von 7.3 ($pK_i = 7.5$) belegte eindeutig, dass die Amidfunktion des Antagonisten keine Donoreigenschaft gegenüber dem Rezeptor zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen aufweisen muss. Da einerseits im Organismus Methylamide gegenüber Amiden generell wesentlich hydrolysestabiler sind und andererseits das methylierte Amid **167** gegenüber dem freien Amid **T-226296** bessere Lösungseigenschaften besaß, war es für die

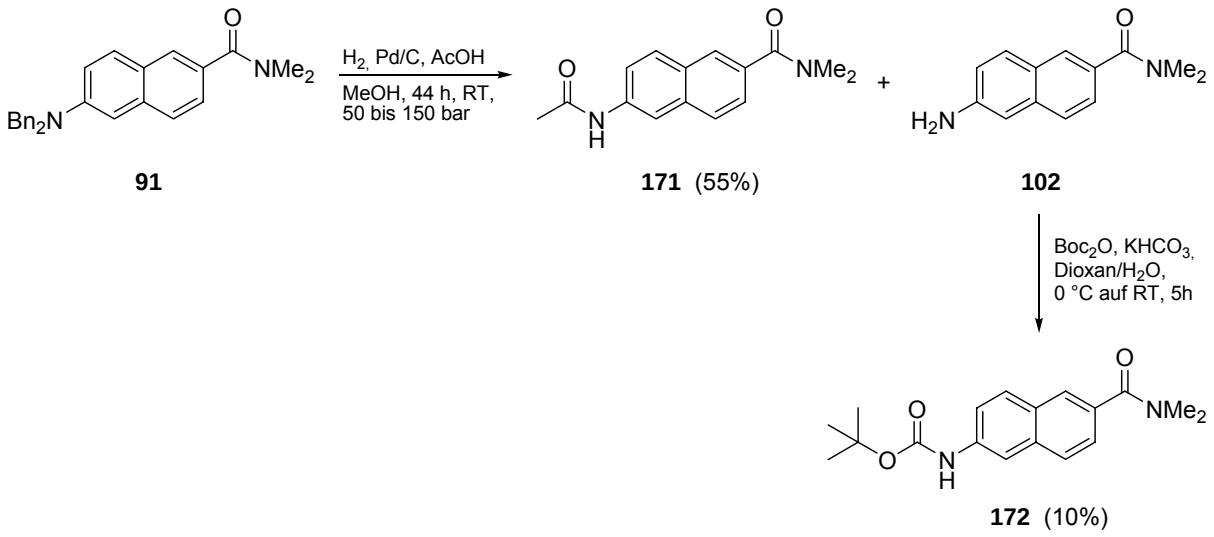
geplanten in vivo Untersuchungen sinnvoll, für die hierzu benötigten größeren Mengen an Ligand den analogen achiralen Methylamidliganden **170** (Schema 6.47) herzustellen. Unter Berücksichtigung der erfolgreich durchgeführten Herstellung des Methylamids *rac*-**167** wurde die dort angewandte Schutzgruppenstrategie entsprechend auf die Syntheseroute angepasst, wodurch diese um zwei Synthesestufen verkürzt werden konnte.




Schema 6.47: Synthese des achiralen Methylamids **170**.

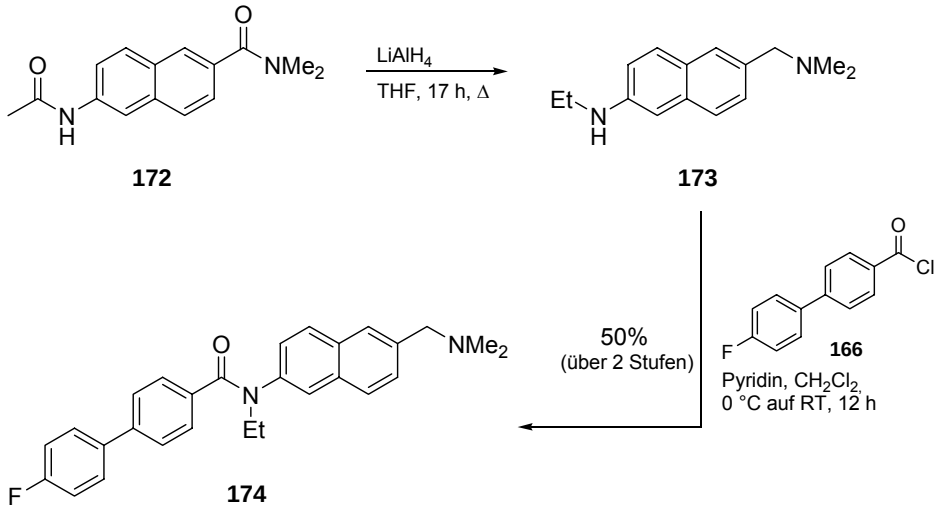
Die *N*Boc-Schützung von Aminosäure **89** erfolgte in einem Dioxan/Wasser-Gemisch, welches nach 63 h mit Benzylbromid versetzt wurde. Nach Umkristallisation aus Toluol/Hexan wurde in 86% Ausbeute Benzylester **168** erhalten, welcher durch Umsetzung mit $LiNMe_2$ und anschließender $LiAlH_4$-Reduktion sowohl der Carbamat- als auch der Amidfunktion Diamin **169** in 63% Ausbeute über beide Synthesestufen lieferte. Die Umsetzung dieses Diamins zu Methylamid **170** gelang wiederum erfolgreich durch die Reaktion des zuvor mittels Oxalylchlorid hergestellten Säurechlorids **166**. Nach Flash-Säulenchromatographie wurde in 75% Ausbeute die gewünschte Menge von etwa 4 g des ebenfalls in vitro hochaktiven Liganden **170** ($pA_2 = 7.3$) erhalten. Als Grund für die im Vergleich zum freien Amid **112** ($pA_2 = 8.7$; Schema 6.27, Seite 25) geringere Rezeptoraktivität wurde eine leicht erhöhte sterische Hinderung dieser bindungsrelevanten pharmakophoren Gruppe des Liganden gegenüber dem Rezeptor vermutet. Um diesen sterischen Einfluss des Amidalkyl-substituenten auf die biologische Aktivität zu untersuchen, wurde auch noch das analoge Ethylamid hergestellt.

Ausgehend vom Dimethylamid **91** wurden die Benzylschutzgruppen hydrogenolytisch gespalten, wobei das entschützte Anilin **102** durch die dem Lösungsmittel zugesetzte Essigsäure mit 55% Ausbeute direkt in Acetamid **171** überführt wurde (Schema 6.48).




Schema 6.48: Synthese von Acetamid **171** sowie von Carbamat **172**.

Das nicht acylierte Anilin **102** wurde nach Neutralisation mit $KHCO_3$ durch Zusatz von $Boc_2O$ mit 10% Ausbeute zu Carbamat **172** umgesetzt, welches wie in Schema 6.47 diskutiert wurde, als Zwischenprodukt in der Herstellung des Methylanilins **169** zum Einsatz kam. Acetamid **171** wurde durch $LiAlH_4$-Reduktion und Umsetzung des erhaltenen Ethylamins **173** mit Säurechlorid **166** in 50% Ausbeute über beide Synthesestufen in das gewünschte Ethylamid **174** überführt (Schema 6.49).




Schema 6.49: Amidreduktion und anschließende Peptidkupplung zur Synthese von Ethylamid **174**.

Die ermittelte Rezeptoraktivität von Ethylamid **174** lag mit $pA_2 = 6.5$ nahezu eine Größenordnung unter der Aktivität von Methylamid **170** ($pA_2 = 7.3$; Schema 6.47, Seite 25) und über zwei Größenordnungen unter der des freien Amids **112** ($pA_2 = 8.7$; Schema 6.27, Seite 25). Dieser Trend ließ klar erkennen, dass bereits der geringe sterische Anspruch der gewählten Alkylsubstituenten (bei nahezu unveränderten elektronischen Eigenschaften) maßgeblich die

Rezeptorbindungsaffinitäten der Liganden beeinflusst. So stellte der Methylsubstituent des Liganden **170** mit $pA_2 = 7.3$ einen sinnvollen Kompromiss aus Antagonistenstabilität unter physiologischen Bedingungen und Rezeptoraktivität dar.

Eine überraschenderweise als hochaktiv identifizierte, bislang in der Adipositasliteratur völlig unbeachtete Substanzklasse kann ebenso wie deren Herstellung und die vorgenommenen weiterführenden Untersuchungen bedauerlicherweise aus patentrechtlichen Gründen[317] im Rahmen dieser Arbeit nicht diskutiert werden. Anhand dieser Studien konnte ein bis dato als zwingend erforderlich angenommenes Strukturmerkmal der $MCH_1$-Antagonisten widerlegt werden.

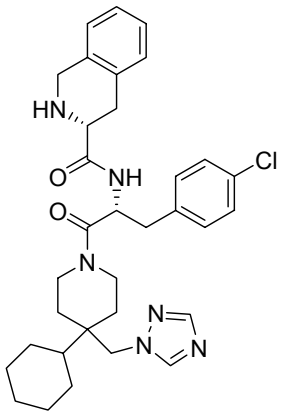
# 7 Zusammenfassung und Ausblick

Die Suche nach neuen Wirkstoffen zur medikamentösen Adipositasbehandlung stellt seit einigen Jahren ein weltweit intensivst bearbeitetes Thema der akademischen und industriellen Forschung dar. In der vorliegenden Arbeit wurden die pharmakophoren Strukturelemente literaturbekannter Wirkstoffe identifiziert und auf dieser Grundlage neue Leitstrukturen zur medikamentösen Adipositastherapie entwickelt.

Im Wesentlichen wurden folgende Ziele erreicht:

1a) Die Konformationsanalyse des Heptapeptids **MTII** in Lösung gelang nach Zuordnung aller NMR-aktiven Kerne und quantitativer Auswertung von 134 NOESY-Kreuzsignalen mit Hilfe des DG-Verfahrens. Die Analyse belegte, dass der Agonist selbst bei der gewählten Messtemperatur von 320 K eine erstaunlich rigide Konformation einnimmt. Die von Hruby et al. kurze Zeit später publizierte NMR-Struktur[303] steht unter Berücksichtigung der recht unterschiedlichen Messbedingungen und Rechenverfahren in guter Übereinstimmung mit der hier vorgestellten **MTII**-Konformation in Lösung.

1b) Die Synthese des von Merck publizierten $MC_4$-R Agonisten **5**[280] (Abbildung 7.1) gelang mit sehr guten Ausbeuten.



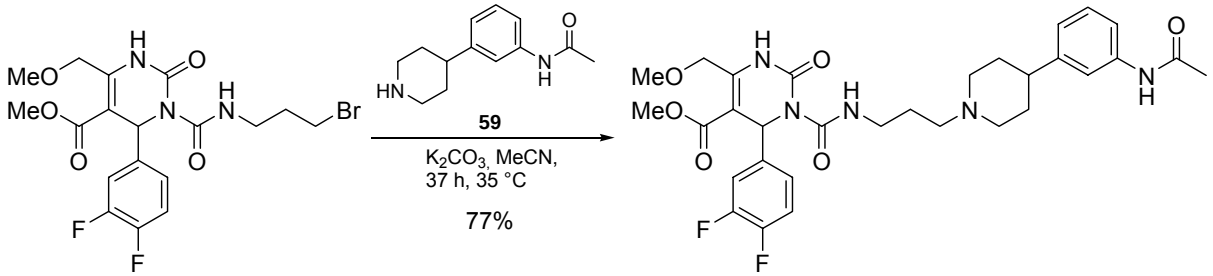

**5**

Abbildung 7.1: In Anlehnung an die Patentliteratur synthetisierter $MC_4$-R Agonist **5**.

Ebenso wurden erste Modifizierungen des Piperidingerüsts erfolgreich durchgeführt. Bedingt durch das bei Solvay Pharmaceuticals zu diesem Zeitpunkt noch nicht etablierte, für eine SAR-Studie jedoch zwingend erforderliche Zellassay ließ sich die publizierte Rezeptoraktivität des Referenzliganden **5** zunächst nicht reproduzieren. Von der geplanten NMR-Strukturanalyse des Referenzliganden sowie von einem Konformationsvergleich mit Peptid **MTII** wurde deshalb abgesehen und das Target gewechselt. Erst im

Nachhinein konnten die biologischen Literaturdaten verifiziert und der Einfluss der Gerüstsubstituenten auf die $MC_4$-Rezeptoraktivität untersucht werden. Während die Substitution der Cyclohexylgruppe durch einen Phenylrest zu einem erheblichen Aktivitätsverlust führte, lieferte der Austausch der Triazolylmethyleinheit gegen *tert*-Butylamid einen in vitro und in vivo hochwirksamen Agonisten.

2a) Für die Synthese des $MCH_1$-R Referenzliganden **SNAP-7941** war eine Modifizierung der in der Patentliteratur[273] beschriebenen Synthesestrategie notwendig. Letztendlich konnte der racemische Wirkstoff durch sorgfältige Optimierung der Kupplungsbedingungen aus dem Pyrimidinon **65** und dem Piperidin **59** mit guter Ausbeute hergestellt (Schema 7.1) und die publizierte in vitro Aktivität auch mit dem Racemat bestätigt werden.

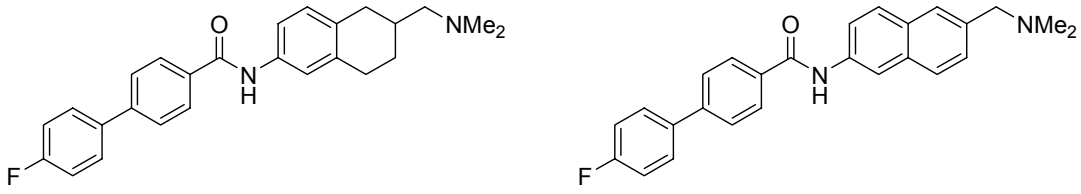



**65** **SNAP-7941**

Schema 7.1: Kupplung der Fragmente **65** und **59** zur Herstellung des Referenzliganden **SNAP-7941**. Das Einhalten der Reaktionstemperatur von 35 °C ist für das Gelingen der Reaktion essentiell.

Wie die SAR-Studie zeigte, handelte es sich bei der Acetamideinheit um ein entscheidendes Pharmakophor des Referenzliganden **SNAP-7941**. Bedingt durch die chemische Labilität und die scheinbar mangelhafte Bioverfügbarkeit des Referenzliganden **SNAP-7941** in den durchgeführten in vivo Tests wurde für eine weiterführende SAR-Studie ein besser geeigneter Wirkstoff gesucht.

2b) Für die Herstellung des von Takeda publizierten Referenzliganden **T-226296**[272] (Abbildung 7.2) wurde eine neue Syntheseroute erfolgreich etabliert, welche neben dem kostengünstigeren Edukt und einer verbesserten Gesamtausbeute vor allem eine umfassendere Modifizierung des Wirkstoffs im Rahmen der SAR-Studie erlaubte.

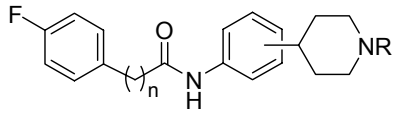



**T-226296** **112**

Abbildung 7.2: Referenzligand **T-226296** und der modifizierte hochaktive Ligand **112**.

Wie sich zeigte, konnte durch eine Planarisierung des Tetralingerüsts die Rezeptoraktivität des Liganden **112** erheblich gesteigert werden. Als essentielle pharmakophore Elemente des Wirkstoffs stellten sich die tertiäre Aminofunktion, der Abstand zwischen Amin- und Amidstickstoff sowie die lipophile Fluorbiphenyleinheit heraus. Wie Experimente mit neu eingeführten Aminophenylpiperidin- und Aminopiperidin-Grundgerüsten deutlich machten, ist auch der Präsentationswinkel der mit diesen Gerüsten verknüpften Biphenyleinheit gegenüber dem Rezeptor von entscheidender Wichtigkeit für die in vitro Wirksamkeit. Des weiteren wurde der Carbonylsauerstoff der Amidfunktion als zwingend erforderlicher Wasserstoffbrückenakzeptor identifiziert, wohingegen der Amidstickstoff keine derartige Brückenbindung mit dem Rezeptor eingeht. Er wurde unter Erhalt der Rezeptoraktivität zur Verbesserung der Hydrolysestabilität methyliert.
Eine überraschenderweise gefundene, neue Substanzklasse, welche aus patentrechtlichen Gründen im Rahmen dieser Arbeit nicht diskutiert werden konnte, widerlegt ein bis dato als zwingend erforderlich angenommenes Strukturmerkmal der $MCH_1$-Antagonisten.

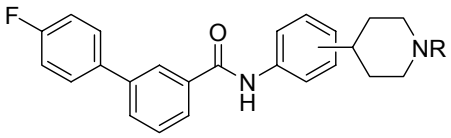
Die vorliegende Arbeit hat ein vertieftes Verständnis für die Entwicklung neuer Wirkstoffleitstrukturen im Umfeld Obesitas geschaffen; eine weitere Forschung auf dem Gebiet der $MCH_1$-Rezeptorantagonisten erscheint sinnvoll. Insbesondere die Optimierung der neu eingeführten Grundgerüste zur Generierung neuer Leitstrukturen sollte im Zentrum weiterer Untersuchungen liegen. Einen wichtigen Ansatz hierzu stellt die Modifizierung des diskutierten Biphenyl-Präsentationswinkels dar. Dies ist unter anderem durch eine flexiblere Verknüpfung von lipophiler Einheit und *para*- oder *meta*-Grundgerüst, wie es in Abbildung 7.3 anhand von Amid **175** dargestellt ist, denkbar.




**175**

Abbildung 7.3: Vorschlag für ein flexiblere Verknüpfung von lipophiler Einheit und *para*/*meta*-Grundgerüst.

Der Ligand sollte somit den vom Rezeptor geforderten Präsentationswinkel ausbilden können. Zugleich könnte hierdurch auch die geringe Löslichkeit der Liganden verbessert werden. Aber auch eine Optimierung des rigiden Präsentationswinkels wie im Fall des Referenzliganden **T-226296** sollte in Erwägung gezogen werden. So könnte bereits der Aufbau von Grundgerüst **176** aus der *meta*-verknüpften Biphenyleinheit die gewünschte Aktivitätssteigerung liefern (Abbildung 7.4).




**176**

Abbildung 7.4: Vorschlag für die Präsentation der lipophilen Einheit unter geändertem, rigidem Winkel.

Da lediglich die Akzeptoreigenschaft der Amidfunktion von Referenzligand **T-226296** für die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen benötigt wird, sollte auch über ein hydrolysestabileres, amidfreies Grundgerüst nachgedacht werden. Hierfür bieten sich analoge Harnstoffe und Ketone bevorzugt an.

Und schließlich stellt eine weiterführende Untersuchung der hochaktiven neuen Substanzklasse ein spannendes Themengebiet dar, welches bislang keinerlei Berücksichtigung in der Adipositasforschung fand.

# 8 Experimenteller Teil

## 8.1 Allgemeine Arbeitsbedingungen und Analysengeräte

**Lösungsmittel** wurden für den Einsatz in wasserempfindlichen Reaktionen nach Standardverfahren gereinigt/getrocknet[318] und unter Argonatmosphäre aufbewahrt bzw. frisch destilliert eingesetzt: Diethylether, Toluol und THF wurden vor Gebrach über Natrium/Benzophenon unter Argon, Dichlormethan über Calciumhydrid unter Argon und Methanol über Magnesium destilliert. Zum Entgasen der Lösungsmittel wurde die „freeze-pump-thaw"-Technik angewandt. Deuterierte Lösungsmittel wurden wie erhalten verwendet.

**Edukte** und **Reagenzien** wurden bei verschiedenen Anbietern (*Acros Organics*, *Sigma-Aldrich*, *Fluka*, *Merck*, *ABCR*, *Grüssing*, *Iris Biotech*, *Maybridge*) gekauft und entweder direkt eingesetzt oder vor der Benutzung nach Standardvorschriften gereinigt bzw. getrocknet. Kalium- und Natriumhydrid wurden vor Gebrauch durch dreimaliges Waschen mit PE unter Schutzgas von Mineralöl befreit und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet. Die so erhaltene Masse an Hydrid wurde über Differenzwägung des Kolbens bestimmt. *n*-Butyllithium (*n*BuLi) wurde als etwa 2.5 M Lösung in *n*-Hexan verwendet.

**Reaktionen** mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten in einer sauerstofffreien, trockenen Argonatmosphäre mit Mehrhahntechnik ausgeführt. Lösungsmittel und Reagenzien wurden durch Serumstopfen mittels Spritzen transferiert. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC verfolgt.

Als **Schutzgas** kam Argon der Qualität 4.8 ohne weitere Aufreinigung zum Einsatz.

**Dünnschichtchromatographie (DC):**
Die qualitative Dünnschichtchromatographie erfolgte auf Kieselgelfertigplatten SilG/$UV_{254}$ mit einer Schichtdicke von 0.25 mm bzw. 0.2 mm der Firma *Machery Nagel & Co*., Düren. Die Chromatogramme wurden mit Kammersättigung erstellt; die Entwicklung der DC-Platten erfolgte neben der Detektion der Fluoreszenzlöschung bei $\lambda$ = 254 nm [UV] durch Eintauchen in eine der folgenden Lösungen:
Kaliumpermanganat-Tauchlösung: 5 g $NaHCO_3$, 1.5 g $KMnO_4$, 400 mL $H_2O$ (Eintauchen und anschließende Wärmebehandlung). Zur Fixierung der Chromatogramme wurde überschüssiges Kaliumpermanganat in einem Wasserbad herausgelöst.

Ninhydrin-Spray: Butanolisches Sprühreagenz der Firma *Acros Organics* (Einsprühen und anschließende Wärmebehandlung).
Anisaldehyd-Tauchlösung: 340 mL EtOH, 12.5 mL konz. $H_2SO_4$, 9.2 mL 4-Methoxybenzaldehyd, 3.75 mL Essigsäure (Eintauchen und anschließende Wärmebehandlung).
Jod-Bad: 30 g Jod, 20 g KI, 200 mL EtOH, 200 mL $H_2O$ (Eintauchen und trocknen lassen).
Cersulfat-/Phosphormolybdänsäure-Tauchlösung: 25 g Phosphormolybdänsäure, 10 g $Ce(SO_4)_2 \cdot H_2O$, 60 mL konz. $H_2SO_4$, 940 mL $H_2O$ (Eintauchen und anschließende Wärmebehandlung).

**Flash-Säulenchromatographie:**

Für die Flash-Säulenchromatographie kamen Apparaturen der Firma *Glasgerätebau Ochs GmbH* zum Einsatz. Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (Korngröße 15-40 μm) der Firma *Merck* verwendet. Die Trennungen wurden bei RT mit einem Pressluftdruck von 2.5-3.0 bar durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden zuvor destilliert. Vor Beginn der Chromatographie wurde das Kieselgel durch Spülen mit MeOH, EE und schließlich PE konditioniert.

**Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC):**

HPLC-Pumpe der Firma *Jasco* (PU-980, Intelligent HPLC Pump); UV Detektor der Firma *Jasco* (UV-975, Intelligent UV-VIS Detector); OR-Detektor der Firma *Jasco* (OR-990, Chiral Detector).

**Gehaltsbestimmung der Stammlösung metallorganischer Reagenzien:**

In einen 10 mL Schlenkkolben wird ungefähr 1 mmol (156.27 mg) Menthol exakt eingewogen, mit einer Spatelspitze 1,10-Phenanthrolin versetzt, in 3 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Aus einer tarierten Spritze wird mit der Lösung des metallorganischen Reagenzes bis zum Farbumschlag nach rot titriert und durch Differenzwägung die benötigte Menge der metallorganischen Verbindung ermittelt.
Aus dem Quotienten der eingewogenen Menthol-Menge in Millimol [mmol] und der Masse der benötigten Lösung in Gramm [g] ergibt sich der Gehalt T der Lösung in [mmol/g].[319]

$$T\,(metallorg.Verb.)\,[\mathrm{mmol/g}] = \frac{n\,(Menthol)\,[\mathrm{mmol}]}{m\,(metallorg.Lösung)\,[\mathrm{g}]}$$

**Kernresonanz-Spektroskopie (NMR):**

NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern AC 300, ARX 300, DRX 500 und DRX 900[282] der Firma *Bruker Biospin GmbH* aufgenommen. Die Auswertung der 1D-NMR-Spektren erfolgte mit Hilfe der Software WinNuts-NMR der Firma *Acorn NMR*, die 2D-NMR-Spektren wurden unter Zuhilfenahme der Software Topspin (Version 1.1 bis 1.3) der Firma *Bruker Biospin GmbH* ausgewertet.

Die jeweilige Messfrequenz, das verwendete Lösungsmittel und die Messtemperatur sind den spektroskopischen Daten in Klammern vorangestellt. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard (δ = 0 ppm) angegeben. Lösungsmittelsignale wurden auf die in der Literatur angegebenen Werte kalibriert.[320] Zur Bezeichnung der Feinstrukturen der Protonen-Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: *s* (Singulett), *d* (Dublett), *t* (Triplett), *q* (Quartett), *m* (Multiplett). Breite Signale werden mit *br* charakterisiert. Pseudomultiplizitäten werden in Anführungszeichen gesetzt. Die Kopplungskonstanten *J* werden in Hertz angegeben.

Die Lage der $^{13}$C-Signale wurde den breitbandentkoppelten Spektren entnommen und deren Zuordnung mit Hilfe der 2D-Spektren erreicht. Falls die Zuordnung der Signale nicht möglich war, ist eine Liste der beobachteten Signale angegeben. Kopplungen zu $^{19}$F-Kernen sind in Hertz angegeben.

**Massenspektrometrie (MS):**

ESI-MS-Spektren wurden mit einem *Bruker-Franzen* Esquire LC Massenspektrometer, EI-MS-Spektren mit einem doppelt fokussierenden Massenspektrometer MAT 95 und hochaufgelöste MS-Spektren mit einem *Finnigan* GCQ GC-MS-System aufgenommen. Die detektierten Ionenmassen *m*/*z* werden in *u*, die relativen Intensitäten in % bezüglich des intensivsten Signals angegeben.

**Elementaranalysen:**

Elementaranalysen wurden mit Hilfe eines C,H,N-Analyseapparates Vario EL III der Firma *Elementar* durchgeführt. Die berechneten und gefundenen Werte sind Angaben in Gewichtsprozent. Auf die Aufnahme von Elementaranalysen fluorierter Verbindungen wurde verzichtet, um das Gerät zu schonen.

**Schmelzpunkte (Schmp.):**

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungs-Apparatur SG 2000 der Firma *HWS-Laboratoriumstechnik* bestimmt und sind unkorrigiert.

**Drehwerte:**

Die Drehwerte wurden mit einem *Perkin Elmer* Polarimeter 241 mit *Haake* D8 Thermostat aufgenommen. Die Messungen erfolgten in 1 dm Küvetten.

**Laborjournalnummern:**

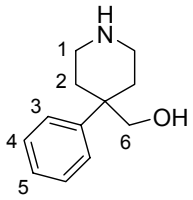
Die Laborjournalnummern {JS###} sind den entsprechenden Versuchsbeschreibungen zugeordnet.

## 8.2 *AAV-1*: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Peptidkupplung

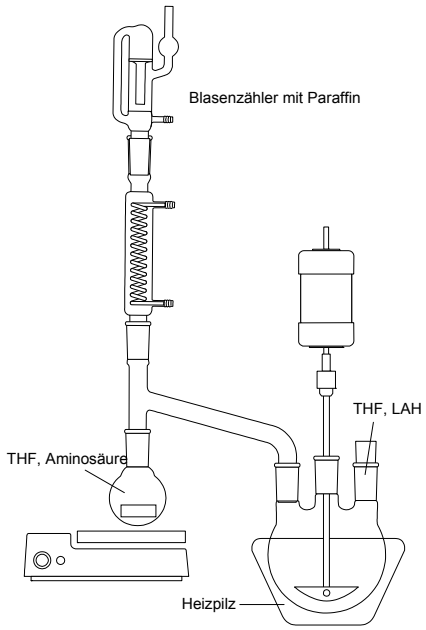
Carbonsäure und Amin werden in DMF oder $CH_2Cl_2$ gelöst/suspendiert und bei 0 °C mit 1.4 Äq. EDC, 1.5 Äq. HOBT und 3.0 Äq. NMM (in dieser Reihenfolge) versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Bei kleinen Ansätzen kann die Umsetzung schon von Beginn an bei RT ausgeführt werden. Die klare Lösung wird in EE aufgenommen, mit ges. $NH_4Cl$-Lösung, ges. $NaHCO_3$-Lösung und schließlich mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden jeweils mit EE extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ und Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

## 8.3 Herstellung der Merck-Referenz 5

### 8.3.1 Herstellung von (4-Phenylpiperidin-4-yl)methanol 10




In Modifikation einer Literaturvorschrift[321] werden in den Vorlagekolben (100 mL NS29-Kolben mit Dreieckrührstab) der mit Argon belüfteten Apparatur 40.0 g (106 mmol, 1.00 Äq.) 4-Phenyl-4-piperidincarbonsäure Tosylat **9** gefüllt und bis zum Überlauf wird mit abs. THF aufgefüllt. In den Reaktionskolben werden 500 mL abs. THF gefüllt und unter kräftigem Rühren portionsweise 10.1 g (265 mmol, 10.00 Äq.) $LiAlH_4$ zugesetzt. Nun wird zum Rückfluss erhitzt und mit Hilfe des Magnetrührers die Carbonsäure nach und nach vorsichtig in den Reaktionskolben übergeschwemmt. Nach vollständiger Überführung der Carbonsäure in den Reaktionskolben wird für 2 h 15 min unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird durch Zutropfen von 10 mL $H_2O$ und anschließend von 10 mL 15%iger KOH-Lösung bei 0 °C beendet und erneut für 1 h 15 min unter Rückfluss erhitzt. Die schleimige Suspension wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der resultierende graue Feststoff mittels Soxhlettapparatur während 54 h mit $CHCl_3$ extrahiert. Die Lösung wird anschließend mit 6N Natronlauge gewaschen, die wässrige



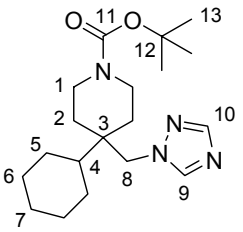
Phase mit $CHCl_3$ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene farblose Feststoff wird in 150 mL Ether aufgenommen, die Suspension für 10 min unter Rückfluss erhitzt und für 12 h bei -27 °C gelagert. Nach Filtration des Feststoffs werden 19.1 g (94.3%) Alkohol **10** als farbloses Pulver erhalten. {JS234/236/237/242/*268*}

$\mathbf{R_F}$ = 0.09 (EE/MeOH/$NH_3$ = 90:10:1).

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K): δ = 1.609 (br. s, N*H*, O*H*), 1.765 (ddd, 2-H, 2'-H), 2.080-2.191 (m, 2-H', 2'-H'), 2.689 (ddd, 1-H, 1'-H), 2.871 (ddd, 1-H', 1'-H'), 3.542 (s, 6-$H_2$), 7.200-7.418 (m, 3-$H_2$, 4-$H_2$, 5-H) ppm.
$J_{1,1'}$ = 13.9 Hz, $J_{1,2}$ = 9.7 Hz, $J_{1,2'}$ = 3.7 Hz, $J_{1',2}$ = 2.9 Hz, $J_{2,2'}$ = 12.8 Hz.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[322]

### 8.3.2 Herstellung von Triazolyl-cyclohexyl-piperidin 14




Ein Gemisch von 22.4 g (117 mmol, 1.00 Äq.) Alkohol **10**, 12.1 g (5.86 mmol, 0.05 Äq.) Rhodium (5 Gew. % auf $Al_2O_3$) und 97.00 mL (1.17 mmol, 10.00 Äq.) konz. Salzsäure (37%ig) in 190 mL MeOH wird unter 4 bar $H_2$-Druck bei 50 °C während 6 d hydriert. Die Suspension wird über Celite filtriert und der Filterrückstand mit MeOH nachgespült.
Der klaren roten Lösung werden portionsweise 118.0 g (1.41 mol, 12.00 Äq.) $NaHCO_3$ zugesetzt, anschließend bei 0 °C 25.05 mL (117.1 mmol, 1.00 Äq.) $Boc_2O$ zugetropft und langsam auf RT erwärmt. Nach 5 h 30 min bei RT wird die Suspension im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mittels Soxhlettapparatur während 3 h mit Ether extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden 27.7 g (79.7%) Carbamat **11** als farbloses Pulver erhalten. $\mathbf{R_F}$ = 0.18 (EE/PE = 1:1). {JS269}
In Anlehnung an die Literatur[280] wird eine Lösung von 27.7 g (93.0 mmol, 1.00 Äq.) Carbamat **11** und 11.08 mL (102.3 mmol, 1.10 Äq.) $EtNMe_2$ in 350 mL $CH_2Cl_2$ bei 0 °C mit 7.95 mL (102.3 mmol, 1.10 Äq.) MsCl versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Nach 21 h wird klare Lösung zweimal mit $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die

vereinigten wässrigen Phasen mit $CH_2Cl_2$ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird in quantitativer Ausbeute und guter Reinheit Mesylat **12** als gelbes Harz erhalten. $\mathbf{R_F}$ = 0.18 (EE/PE = 1:1). {JS275}

In Anlehnung an die Literatur[280] wird das erhaltene Mesylat **12** in 150 mL DMSO gelöst, mit 18.3 g (201.5 mmol, 2.17 Äq.) 1,2,4-Natriumtriazol **13** versetzt und bei 100 °C gerührt. Nach 43 h wird das Lösungsmittel bei 100 °C im Vakuum entfernt, der Rückstand in EE aufgenommen, dreimal mit $NH_4Cl$-Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet. Das noch Triazol und DMSO enthaltende Harz wird erneut in EE aufgenommen und zweimal mit jeweils 200 mL $H_2O$ gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden erneut über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung des Rückstandes mittels Soxhlettextraktion während 17 h mit Ether werden 29.2 g (71.9% über 4 Stufen) 1,2,4-Triazol **14** als farbloses Pulver erhalten. {JS279}

$\mathbf{R_F}$ = 0.20 (EE/PE = 2:1).

**Schmp.**: 126-127 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 0.977 (dq, 6-H, 6'-H), 1.059-1.250 (m, 5-H, 5'-H, 7-H), 1.334 (dt, 2-H, 2'-H), 1.408-1.462 (m, 4-H, 13-$H_9$), 1.638-1.717 (m, 2-H', 2'-H', 7-H'), 1.752 (d, 6-H', 6'-H'), 1.817 (dt, 5-H', 5'-H'), 3.453 („t", 1-$H_2$, 1'-$H_2$), 4.198 (s, 8-$H_2$), 7.921 (s, 10-H), 8.017 (s, 9-H) ppm.
$J_{1,2'}$ = 5.8 Hz, $J_{1',2}$ = 5.8 Hz, $J_{2,2'}$ = 13.9 Hz, $J_{5,5'}$ = 13.0 Hz, $J_{5,6}$ = 2.0 Hz, $J_{6,6'}$ = 12.1 Hz.

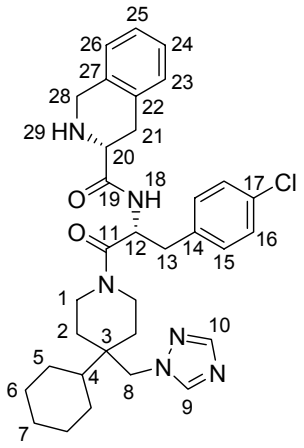
**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 26.37 (6-C), 26.49 (7-C), 27.08 (5-C), 28.47 (13-C), 29.72 (2-C), 37.91 (3-C), 39.06 (br. s, 1-C), 40.42 (4-C), 52.43 (8-C), 79.56 (12-C), 144.32 (9-C), 151.50 (10-C), 155.02 (11-C) ppm.

**EI-MS**: m/z (%): 348 (10, $[M]^+$), 292 (25, $[MH\text{-}t\text{Bu}]^+$), 275 (15, $[M\text{-O}t\text{Bu}]^+$), 247 (45, $[M\text{-CO}_2t\text{Bu}]^+$), 178 (100, $[M\text{-CO}_2t\text{Bu-Triazol}]^{\cdot+}$).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **$C_{19}H_{32}N_4O_2$**: (348.48) | ber.: | C 65.48 | H 9.26 | N 16.08 |
| | gef.: | C 65.49 | H 9.27 | N 15.91 |

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[280]

### 8.3.3 Herstellung von Triazolyl-cyclohexyl-diamid 5




In Anlehnung an die Literatur[280] wird eine Lösung von 5.423 g (15.562 mmol, 1.00 Äq.) Triazol **14** in 25 mL MeOH mit 25.77 mL (37%ig, 311.237 mmol, 20.00 Äq.) Salzsäure versetzt und bei RT für 4 h gerührt. Die Lösung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand gemäß *AAV-1* mit 4.665 mg (15.562 mmol, 1.00 Äq.) Boc-D-Phe(*p*Cl)-OH **16**, 4.172 g (21.787 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 3.154 g (23.343 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 6.16 mL (56.024 mmol, 1.50 Äq.) NMM in 50 mL $CH_2Cl_2$ innerhalb von 12 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Kieselgelfiltration (Laufmittel: EE; $\mathbf{R_F}$ = 0.22 (EE/PE = 6:1)) werden 8.108 g (98.3%) Amid **17** als farbloser Schaum erhalten. Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben. {JS284/286}

In Anlehnung an die Literatur[280] wird eine Lösung von 3.823 g (7.212 mmol, 1.00 Äq.) Amid **17** in 50 mL MeOH mit 26.00 mL (10%ig, 72.119 mmol, 20.00 Äq.) Salzsäure versetzt und bei RT für 12 h gerührt. Die Lösung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand gemäß *AAV-1* mit 1.820 g (6.563 mmol, 1.00 Äq.) Boc-D-Tic-OH **18**, 1.759 g (9.188 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 1.330 g (9.844 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 5.20 mL (47.252 mmol, 7.60 Äq.) NMM in 100 mL $CH_2Cl_2$ innerhalb von 16 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 10:1 → EE; $\mathbf{R_F}$ = 0.30 (EE/PE = 10:1)) werden 4.421 g (97.7%) Diamid **19** als farbloser Schaum erhalten. {JS287/288}

In Anlehnung an die Literatur[280] wird eine Lösung von 4.098 g (5.945 mmol, 1.00 Äq.) Diamid **19** in 30 mL $CH_2Cl_2$ mit 9.10 mL (118.876 mmol, 20.00 Äq.) TFA versetzt und für 135 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von $NaHCO_3$-Lösung beendet, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit $CH_2Cl_2$ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/MeOH/$NH_3$ = 100:1.5:1 → 100:2:1 → 100:3:1) werden 3.511 g (quant.) Amin **5** als farbloser Feststoff erhalten. {JS292}

**$R_F$** = 0.17 (EE/MeOH/$NH_3$ = 100:2:1).

**Schmp.**: 79-81 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ = +32.3 (c = 1.00 in $CH_2Cl_2$).

**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 373 K): δ = 0.837-0.991 (m, 6-H, 6'-H), 1.034-1.811 (m, 2-$H_4$, 4-H, 5-$H_4$, 6-H', 6'-H', 7-$H_2$, 29-H), 2.709 (dd, 21-H), 2.831 (dd, 13-H), 2.897 (dd, 21-H'), 2.968 (dd, 13-H'), 3.295-3.441 (m, 1-H, 1'-H), 3.460 (dd, 20-H), 3.566-3.669 (m, 1-H', 1'-H'), 3.860 (s, 28-$H_2$), 4.228 (s, 8-$H_2$), 5.012 („q", 12-H), 7.008-7.050 (m, 26-H), 7.072-7.133 (m, 23-H, 24-H, 25-H), 7.179 (d, 15-$H_2$), 7.263 (d, 16-H), 7.901 (s, 10-H), 7.921 (br. s, 18-H), 8.403 (s, 9-H) ppm.
$J_{12,13/13'}$ = 7.0 Hz, $J_{12,18}$ = 7.0 Hz, $J_{13,13'}$ = 13.6 Hz, $J_{15,16}$ = 8.3 Hz, $J_{20,21}$ = 5.2 Hz, $J_{20,21'}$ = 9.1 Hz, $J_{21,21'}$ = 16.1 Hz.

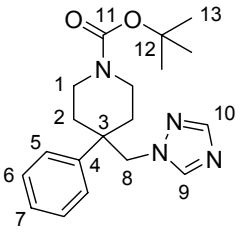
**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 373 K): δ = 25.37 (6-C), 25.52 (7-C), 26.12 (5-C), 27.89 (3-C), 29.32 (br. s, 2-C), 30.20 (21-C), 37.03 (br. s, 1-C), 37.13 (13-C), 41.29 (4-C), 45.75 (28-C), 48.57 (12-C), 50.76 (8-C), 55.18 (20-C), 124.96 (26-C), 125.05 (25-C), 125.27 (24-C), 127.44 (16-C), 128.05 (23-C), 130.60 (15-C), 130.82 (17-C), 133.88 (22-C), 135.63 (14-C), 135.84 (27-C), 144.75 (9-C), 150.43 (10-C), 168.44 (11-C), 171.42 (19-C) ppm.

**ESI-MS**: *m*/*z* (%): 611 (100, $[M+Na]^+$), 589 (60, $[MH]^+$).

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[280]

## 8.4 SAR-Studie der Merck-Referenz 5

### 8.4.1 Herstellung von Triazolyl-phenyl-piperidin 21




Einer Lösung von 4.510 g (23.579 mmol, 1.00 Äq.) Alkohol **10** in 50 mL $CH_2Cl_2$ werden 7.082 g (70.737 mmol, 3.00 Äq.) $KHCO_3$ zugesetzt, anschließend bei 0 °C 6.00 mL (26.952 mmol, 1.14 Äq.) $Boc_2O$ zugetropft und über Nacht auf RT erwärmt. Die Suspension wird in EE aufgenommen, dreimal mit jeweils 50 mL ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der resultierende farblose Feststoff ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt. $\mathbf{R_F}$ = 0.61 (EE/PE = 1:1). {JS-FK2}

Eine Lösung des erhaltenen Öls in 100 mL $CH_2Cl_2$ wird mit 5.11 mL (47.158 mmol, 2.00 Äq.) $EtNMe_2$ versetzt, bei 0 °C werden 5.50 mL (70.737 mmol, 3.00 Äq.) MsCl zugetropft und über Nacht auf RT erwärmt. Die klare gelbe Lösung wird dreimal mit $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 6.260 g (71.9% über 2 Stufen) Mesylat **20** als farbloses Harz erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird. $\mathbf{R_F}$ = 0.71 (EE/PE = 1:1). {JS-FK3}

Eine Lösung des erhaltenen Harzes (6.260 g, 16.943 mmol) in 50 mL DMSO wird mit 3.856 g (42.358 mmol, 2.50 Äq.) 1,2,4-Natriumtriazol **13** versetzt und bei 100 °C für 2 d gerührt. Die Lösung wird in EE aufgenommen, viermal mit $H_2O$ gewaschen, die vereinigten wässrigen Phasen mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:1) werden 1.490 g (25.7%) 1,2,4-Triazol **21** als farbloses Pulver erhalten. {JS-FK4}

$\mathbf{R_F}$ = 0.11 (EE/PE = 2:1).

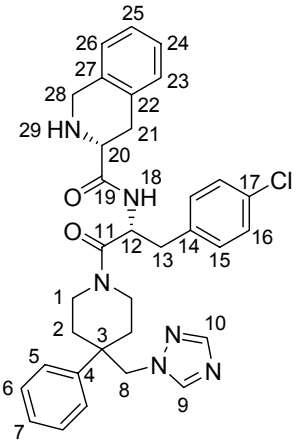
**Schmp.**: 109-110 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.438 (s, 13-$H_9$), 1.849 (ddd, 2-H, 2'-H), 2.244 (d, 2-H', 2'-H'), 3.035 („t", 1-H, 1'-H), 3.845 (d, 1-H', 1'-H'), 4.235 (s, 8-$H_2$), 7.031 (s, 9-H), 7.078-7.105 (m, 5-$H_2$), 7.266 (tt, 7-H), 7.339 („t", 6-$H_2$), 7.830 (s, 10-H) ppm.
$J_{1,2'}$ = 11.3 Hz, $J_{1',2}$ = 10.6 Hz, $J_{1,2}$ = 3.9 Hz, $J_{2,2'}$ = 14.1 Hz, $J_{5,6}$ = 7.4 Hz, $J_{5,7}$ = 1.2 Hz, $J_{6,7}$ = 7.4 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 28.48 (13-C), 32.97 (2-C), 40.07 (br. s, 1-C), 42.45 (3-C), 60.98 (8-C), 79.65 (12-C), 126.82 (5-C), 127.44 (7-C), 129.22 (6-C), 140.58 (4-C), 143.71 (9-C), 151.19 (10-C), 154.89 (11-C) ppm.

**EI-MS**: m/z (%): 342 (15, $[M]^+$), 285 (25, $[M\text{-}t\text{Bu}]^+$), 241 (45, $[M\text{-}CO_2t\text{Bu}]^+$), 172 (85, $[C_9H_{18}NO_2]^+$), 57 (100, $[t\text{Bu}]^+$).

### 8.4.2 Herstellung von Triazolyl-phenyl-diamid 23




Eine Lösung von 420 mg (1.227 mmol, 1.00 Äq.) Triazol **21** in 10 mL $CH_2Cl_2$ wird mit 1.88 mL (24.540 mmol, 20.00 Äq.) TFA versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Die Lösung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand gemäß *AAV-1* mit 368 mg (1.227 mmol, 1.00 Äq.) Boc-DPhe(*p*Cl)-OH **16**, 329 mg (1.718 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 249 mg (1.841 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 809 µL (7.362 mmol, 6.00 Äq.) NMM in 25 mL $CH_2Cl_2$ innerhalb von 21 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 5:1; $\mathbf{R_F}$ = 0.11) werden 630 mg (98.0%) Amid **22** als farbloser Schaum erhalten. {JS378}
Eine Lösung von 615 mg (1.174 mmol, 1.00 Äq.) Amid **22** in 15 mL $CH_2Cl_2$ wird mit 1.80 mL (23.481 mmol, 20.00 Äq.) TFA versetzt und bei RT für 3 h gerührt. Die Lösung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand gemäß *AAV-1* mit 326 mg

(1.174 mmol, 1.00 Äq.) Boc-DTic-OH **18**, 315 mg (1.644 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 238 mg (1.761 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 645 µL (5.870 mmol, 5.00 Äq.) NMM in 30 mL $CH_2Cl_2$ innerhalb von 17 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 6:1; $\mathbf{R_F}$ = 0.07) werden 758 mg (94.5%) des gewünschten Diamids als farbloser Schaum erhalten. {JS408}

Eine Lösung von 740 mg (1.083 mmol, 1.00 Äq.) des erhaltenen Diamids in 15 mL $CH_2Cl_2$ wird mit 1.61 mL (21.662 mmol, 20.00 Äq.) TFA versetzt und für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von $NaHCO_3$-Lösung beendet, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/MeOH/$NH_3$ = 100:1:1) werden 497 mg (78.7%) Amin **23** als farbloser Feststoff erhalten. {JS414}

$\mathbf{R_F}$ = 0.05 (EE/MeOH/$NH_3$ = 100:1:1).

**Schmp.**: 90-91 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ = +37.6 (c = 1.00 in $CH_2Cl_2$).

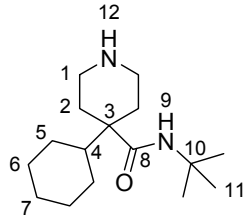
**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 373 K): δ = 1.629-1.888 (m, 2-H, 2'-H), 2.035-2.224 (m, 2-H', 2'-H'), 2.623-3.199 (m, 1-$H_4$, 13-$H_2$, 21-$H_2$), 3.450 (br. s, 20-H), 3.842 (s, 28-$H_2$), 4.328 (s, 8-$H_2$), 5.017 („q", 12-H), 6.990-7.362 (m, 5-$H_2$, 6-$H_2$, 7-H, 15-$H_2$, 16-$H_2$, 23-H, 24-H, 25-H, 26-H), 7.543 (s, 9-H), 7.780 (s, 10-H), 7.920 (br. s, 18-H) ppm.
$J_{12,13/13'}$ = 7.5 Hz.

**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 373 K): δ = 30.20 (21-C), 32.24 (br. s, 2-C), 36.98 (1-C), 41.37 (3-C), 45.72 (28-C), 48.56 (12-C), 55.17 (20-C), 58.07 (8-C), 124.98 (26-C), 125.09 (25-C), 125.30 (24-C), 126.11 (7-C), 126.23 (5-C), 127.42 (16-C), 127.96 (6-C), 128.06 (23-C), 130.63 (15-C), 130.81 (17-C), 133.88 (22-C), 135.67 (14-C), 135.84 (27-C), 141.04 (4-C), 143.83 (9-C), 150.23 (10-C), 168.42 (11-C), 171.50 (19-C) ppm.

**ESI-MS**: *m/z* (%): 605 (40, $[M+Na]^+$), 583 (100, $[MH]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 582.2507 ± 0.0040
gef.: 582.2475

### 8.4.3 Herstellung von *tert*-Butylamido-cyclohexyl-diamid 25




Eine Suspension von 10.000 g (26.494 mmol, 1.00 Äq.) 4-Phenyl-4-piperidincarbonsäure Tosylat **9** und 2.500 g (1.215 mmol, 0.05 Äq.) Rhodium (5 Gew. % auf $Al_2O_3$) in 50 mL MeOH und 22 mL (37%ig, 265.677 mmol, 10.00 Äq.) konz. Salzsäure wird während 6 h mit 150-50 bar $H_2$-Druck hydriert. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert, das Filtrat mit $K_2CO_3$ neutralisiert, weitere 3.662 g (26.494 mmol, 1.00 Äq.) $K_2CO_3$ zugesetzt und mit 110 mL MeOH und 110 mL $H_2O$ verdünnt. Anschließend werden bei 0 °C 4.52 mL (31.772 mmol, 1.2 Äq.) Benzylchloroformiat zugetropft, auf RT erwärmt und für 72 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in $CHCl_3$ aufgenommen, mit $NH_4Cl$-Lösung gewaschen, die wässrige Phase viermal mit $CHCl_3$ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 7.620 g (83.3%) Carbamat **24** als farbloser Feststoff erhalten, welcher ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird. {JS-FS2}

Eine Lösung von 7.620 g (22.059 mmol, 1.00 Äq.) Carbamat **24** in 100 mL $CHCl_3$ wird bei 0 °C mit 8.00 mL (110.532 mmol, 5.00 Äq.) $SOCl_2$ versetzt, auf RT erwärmt und schließlich für 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges $SOCl_2$ sowie das Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 50 mL $CH_2Cl_2$ aufgenommen, bei 0 °C mit 4.573 g (33.089 mmol, 1.50 Äq.) $K_2CO_3$ und 2.79 mL (26.471 mmol, 1.2 Äq.) *tert*-Butylamin versetzt, auf RT erwärmt und für 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 100 mL $CH_2Cl_2$ verdünnt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 mL $CH_2Cl_2$ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der resultierende gelbe Feststoff wird in wenig Petrolether digeriert, auf -18 °C gekühlt und der Feststoff abfiltriert. Es werden 6.370 g (72.0%) Amid als farbloses Pulver erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird. $\mathbf{R_F}$ = 0.08 (EE/PE = 1:15). {JS-FS3}

Eine Lösung von 6.331 g (15.806 mmol, 1.00 Äq.) dieses Amids in 100 mL MeOH wird mit 843 mg (0.792 mmol, 0.05 Äq.) Pd/C (10 Gew. % Pd) versetzt und während 72 h bei RT mit 1 atm $H_2$-Druck hydriert. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Filtrat im

Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es werden 4.210 g (quant.) Amin **25** als farbloser Feststoff erhalten. {JS-FS4}

**$R_F$** = 0.07 ($CHCl_3/NH_3$ = 100:1).

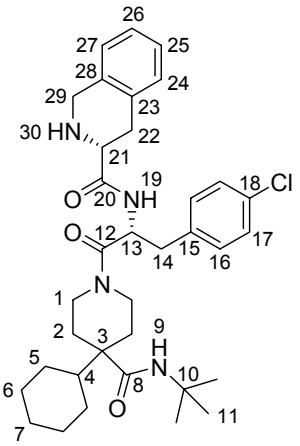
**Schmp.**: 115-117 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$ + 3 Tropfen $CD_3OD$, 500 MHz, 300 K): δ = 0.980 (dq, 6-H, 6'-H), 1.102 (tt, 7-H), 1.141-1.284 (m, 5-H, 5'-H, 4-H), 1.366 (s, 11-$H_9$), 1.541 (dt, 2-H, 2'-H), 1.662 (br. d, 7-H'), 1.731 (br. d, 6-H', 6'-H'), 1.790 (br. d, 5-H', 5'-H'), 1.995 (d, 2-H', 2'-H'), 2.721 (d„t", 1-H, 1'-H), 3.046 („t"d, 1-H', 1'-H'), 5.600 (9-H) ppm.
$J_{1,1'}$ = 12.8 Hz, $J_{1,2'}$ = 2.2 Hz, $J_{1',2}$ = 2.7 Hz, $J_{1',2'}$ = 3.8 Hz, $J_{2,2'}$ = 13.8 Hz, $J_{5,5'}$ = 13.3 Hz, $J_{5,6}$ = 2.9 Hz, $J_{6,6'}$ = 12.5 Hz, $J_{6,7}$ = 3.4 Hz, $J_{7,7'}$ = 12.6 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$ + 3 Tropfen $CD_3OD$, 125 MHz, 300 K): δ = 26.41 (7-C), 26.87 (6-C), 27.38 (5-C), 28.65 (11-C), 30.90 (2-C), 42.98 (1-C), 47.07 (4-C), 48.45 (3-C), 51.40 (10-C), 173.38 (8-C) ppm.

**EI-MS**: *m/z* (%): 266 (35, $[M]^+$), 210 (100, $[MH\text{-}t\text{Bu}]^+$), 166 (50, $[M\text{-}CONHt\text{Bu}]^+$), 154 (95, $[C_{10}H_{20}N]^+$).

### 8.4.4 Herstellung von *tert*-Butylamido-cyclohexyl-diamid 28




Gemäß *AAV-1* werden 1.138 g (4.271 mmol, 1.00 Äq.) Amin **25**, 1.344 g (4.485 mmol, 1.05 Äq.) Boc-DPhe(*p*Cl)-OH **16**, 1.145 g (5.980 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 866 mg (6.407 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 1.41 mL (12.814 mmol, 3.00 Äq.) NMM in 20 mL $CH_2Cl_2$ innerhalb von 16 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Entfernen des

Lösungsmittels im Vakuum wird das gewünschte Amid als farbloser Schaum erhalten, welcher ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird. {JS687}

Das erhaltene Amid wird in 20 mL $CH_2Cl_2$ gelöst, mit 10.00 mL (129.802 mmol, 30.00 Äq.) TFA versetzt und bei RT für 4.5 h gerührt. Die Lösung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand gemäß *AAV-1* mit 1.295 g (4.670 mmol, 1.10 Äq.) Boc-DTic-OH **18**, 1.145 g (5.979 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 866 mg (6.407 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 1.409 mL (12.813 mmol, 3.00 Äq.) NMM in 50 mL $CH_2Cl_2$ innerhalb von 22 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das gewünschte Diamid als schwach brauner Schaum erhalten. {JS690}

Das erhaltene Diamid wird in 20 mL $CH_2Cl_2$ gelöst, mit 10.00 mL (129.802 mmol, 30.00 Äq.) TFA versetzt und für 4.5 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, in Toluol aufgenommen mit 5 mL $EtNMe_2$ und erneut im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 2:1 + 0.5% $EtNMe_2$) werden 2.137 g (82.4% über 4 Stufen) Amin **28** als farbloser Feststoff erhalten. {JS416/*691*}

**$R_F$** = 0.08 (EE/PE = 2:1 + 0.5% $EtNMe_2$).

**Schmp.**: 90-91 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ = +30.4 (c = 1.00 in $CH_2Cl_2$).

**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 373 K): δ = 0.826-0.980 (m, 6-H, 6'-H), 1.004-1.343 (m, 2-H, 2'-H, 5-H, 5'-H, 7-$H_2$, 11-$H_9$), 1.550-1.659 (m, 6-H', 6'-H'), 1.701-1.778 (m, 5-H', 5'-H'), 1.991-2.057 (m, 2-H', 2'-H'), 2.525-2.684 (br. s, 1-H, 1'-H), 2.769 (dd, 22-H), 2.853 (dd, 14-H), 2.931-3.008 (m, 14-H', 22-H'), 3.588 (dd, 21-H), 3.947 (s, 29-$H_2$), 4.093-4.326 (br. s, 1-H', 1'-H'), 5.010 („q", 13-H), 6.328 (s, 9-H), 7.037-7.084 (m, 27-H), 7.089-7.160 (m, 24-H, 25-H, 26-H), 7.165-7.233 (m, 16-$H_2$), 7.239-7.338 (d, 17-H), 8.063 (d, 19-H), 8.403 (s, 9-H) ppm.

$J_{13,14/14'}$ = 7.0 Hz, $J_{13,19}$ = 7.0 Hz, $J_{14,14'}$ = 13.2 Hz, $J_{21,22}$ = 5.2 Hz, $J_{21,22'}$ = 9.5 Hz, $J_{22,22'}$ = 16.2 Hz.

**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 373 K): δ = 25.68 (7-C), 26.06 (5-C), 26.73 (6-C), 28.17 (11-C), 29.61 (br. s, 2-C), 30.02 (22-C), 36.53 (br. s, 1-C), 37.05 (14-C), 45.10 (4-C), 45.42 (29-C), 47.95 (3-C), 48.61 (13-C), 50.09 (10-C), 54.95 (21-C), 125.16 (27-C), 125.30 (26-C),

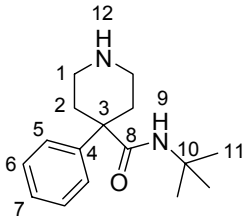
125.60 (25-C), 127.52 (17-C), 128.01 (24-C), 130.61 (16-C), 130.91 (18-C), 133.32 (23-C), 134.50 (28-C), 135.64 (15-C), 168.05 (12-C), 170.65 (20-C), 172.07 (8-C) ppm.

**ESI-MS**: *m/z* (%): 629 (20, $[M+Na]^+$), 607 (100, $[MH]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 606.3337 ± 0.0050
gef.: 606.3322

**$C_{35}H_{47}ClN_4O_3$**: (607.23) ber.: C 69.23 H 7.80 N 9.23
gef.: C 68.98 H 7.79 N 9.04

### 8.4.5 Herstellung von Phenyl-piperidinyl-amid 27




Zu einer Suspension von 10.000 g (26.494 mmol, 1.00 Äq.) 4-Phenyl-4-piperidincarbonsäure Tosylat **9** und 14.647 g (105.974 mmol, 4.00 Äq.) $K_2CO_3$ in 150 mL MeOH werden bei 0 °C 4.52 mL (31.772 mmol, 1.2 Äq.) Benzylchloroformiat zugetropft und über Nacht auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in $CHCl_3$ aufgenommen, mit $NH_4Cl$-Lösung gewaschen, die wässrige Phase zweimal mit $CHCl_3$ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 7.102 g (79.0%) Carbamat **26** als farbloser Feststoff erhalten, welcher ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird. {JS-DK1}
Eine Lösung von 7.102 g (20.926 mmol, 1.00 Äq.) Carbamat **26** in 150 mL $CHCl_3$ wird bei 0 °C mit 15.56 mL (209.261 mmol, 10.00 Äq.) $SOCl_2$ versetzt, auf RT erwärmt und schließlich für 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges $SOCl_2$ sowie das Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 100 mL $CH_2Cl_2$ aufgenommen, bei 0 °C mit 5.784 g (41.852 mmol, 2.00 Äq.) $K_2CO_3$ und 2.62 mL (25.111 mmol, 1.2 Äq.) *tert*-Butylamin versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:4, $\mathbf{R_F}$ = 0.27) gereinigt. Es werden 6.722 g (81.4%) Amid als gelbes Öl erhalten. {JS-DK2}

Eine Lösung von 6.772 g (17.039 mmol, 1.00 Äq.) dieses Amids in 150 mL MeOH wird mit 907 mg (0.852 mmol, 0.05 Äq.) Pd/C (10 Gew. % Pd) versetzt und während 12 h bei RT mit 1 atm $H_2$-Druck hydriert. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in $CH_2Cl_2$ aufgenommen, mit ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, die wässrige Phase dreimal mit $CH_2Cl_2$ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden ohne erforderliche Aufreinigung 3.271 g (73.7%) Amin **27** als farbloser Feststoff erhalten. {JS-DK4}

**$R_F$** = 0.25 ($CH_2Cl_2$/MeOH/$NH_3$ = 90:10:1).

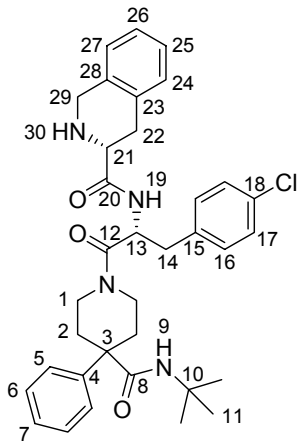
**Schmp.**: 85 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K): δ = 1.220 (s, 11-$H_9$), 1.924-2.013 (m, 2-H, 2'-H), 2.239-2.310 (m, 2-H', 2'-H'), 2.915-2.978 (m, 1-$H_4$), 4.973 (s, 9-H), 7.235-7.373 (m, 5-$H_2$, 6-$H_2$, 7-H) ppm.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz, 300 K): δ = 28.62 (11-C), 35.60 (2-C), 43.68 (1-C), 50.13 (3-C), 51.05 (10-C), 126.13 (5-C), 126.93 (7-C), 128.91 (6-C), 144.16 (4-C), 174.30 (8-C) ppm.

**EI-MS**: *m*/*z* (%): 260 (55, $[M]^+$), 204 (85, $[MH\text{-}t\text{Bu}]^+$), 187 (30, $[M\text{-}NHt\text{Bu-}1]^+$), 148 (100, $[C_{10}H_{14}N]^+$).

### 8.4.6 Herstellung von *tert*-Butylamido-phenyl-diamid 29




Gemäß *AAV-1* werden 300 mg (1.220 mmol, 1.00 Äq.) Amin **27**, 366 mg (1.220 mmol, 1.00 Äq.) Boc-DPhe(*p*Cl)-OH **16**, 327 mg (1.708 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 247 mg (1.830 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 402 µL (3.660 mmol, 3.00 Äq.) NMM in 25 mL $CH_2Cl_2$

innerhalb von 16 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:4, $\mathbf{R_F}$ = 0.08) werden 603 mg (93.8%) des gewünschten Amids als farbloser Schaum erhalten. {JS371}

Eine Lösung von 568 mg (1.048 mmol, 1.00 Äq.) des erhaltenen Amids in 15 mL $CH_2Cl_2$ wird mit 1.65 mL (21.560 mmol, 20.58 Äq.) TFA versetzt und bei RT für 3 h gerührt. Die Lösung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand gemäß *AAV-1* mit 299 mg (1.078 mmol, 1.03 Äq.) Boc-DTic-OH **18**, 289 mg (1.509 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 219 mg (1.617 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 593 µL (5.394 mmol, 5.15 Äq.) NMM in 20 mL $CH_2Cl_2$ innerhalb von 18 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das gewünschte Diamid als farbloser Schaum erhalten, welcher ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird. {JS409}

Das erhaltene Diamid wird in 15 mL $CH_2Cl_2$ gelöst, mit 1.50 mL (20.254 mmol, 20.44 Äq.) TFA versetzt und für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird in EE aufgenommen, mit ges. $NaHCO_3$- und NaCl-Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen jeweils mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:1 → 2:1 + 1% $EtNMe_2$) werden 439 mg (77.9% über 3 Stufen) Amin **29** als farbloser Feststoff erhalten. {JS415}

$\mathbf{R_F}$ = 0.05 (EE/PE = 1:1 + 1% $EtNMe_2$).

**Schmp.**: 89-91 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ = +28.3 (c = 1.00 in $CH_2Cl_2$).

**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 373 K): δ = 1.225 (s, 11-$H_9$), 1.513-1.880 (m, 2-H, 2'-H), 2.313-2.423 (m, 2-H', 2'-H'), 2.707 (dd, 22-H), 2.828-2.930 (m, 14-H, 22-H'), 2.934-3.027 (m, 14-H', 1-H, 1'-H), 3.462 (dd, 21-H), 3.532-4.194 (br. s, 1-H', 1'-H'), 3.856 (s, 29-$H_2$), 5.042 („q", 13-H), 6.229 (s, 9-H), 7.002-7.048 (m, 27-H), 7.052-7.135 (m, 24-H, 25-H, 26-H), 7.197 (d, 16-$H_2$), 7.219-7.276 (d, 7-H, 17-$H_2$), 7.295-7.375 (m, 5-$H_2$, 6-$H_2$), 7.943 (d, 19-H) ppm.

$J_{13,14/14'}$ = 7.0 Hz, $J_{13,19}$ = 7.0 Hz, $J_{16,17}$ = 8.4 Hz, $J_{21,22}$ = 5.2 Hz, $J_{21,22'}$ = 9.0 Hz, $J_{22,22'}$ = 16.0 Hz.

**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 373 K): δ = 27.91 (11-C), 30.22 (22-C), 33.22 (br. s, 2-C), 37.18 (br. s, 1-C, 14-C), 45.70 (29-C), 48.51 (13-C), 49.03 (3-C), 50.15 (10-C), 55.20 (21-C),

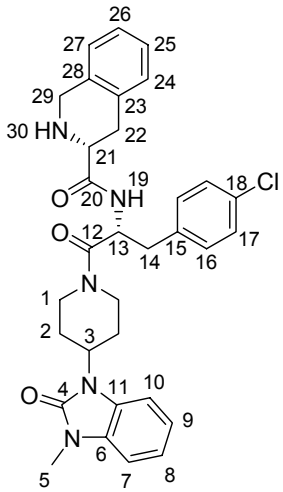
124.96 (27-C), 125.05 (26-C), 125.17 (5-C), 125.26 (25-C), 125.94 (7-C), 127.43 (17-C), 127.77 (6-C), 128.03 (24-C), 130.61 (16-C), 130.85 (18-C), 133.88 (23-C), 135.72 (15-C), 135.86 (28-C), 143.41 (4-C), 168.36 (12-C), 171.48 (20-C), 171.71 (8-C) ppm.

**ESI-MS**: *m*/*z* (%): 623 (85, $[M+Na]^+$), 601 (100, $[MH]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 600.2868 ± 0.0050
gef.: 600.2879

**$C_{35}H_{41}ClN_4O_3$**: (601.18) ber.: C 69.93 H 6.87 N 9.32
gef.: C 69.98 H 7.02 N 9.01

### 8.4.7 Herstellung von Benzoimidazolyl-diamid 30




Gemäß *AAV-1* werden 300 mg (1.297 mmol, 1.00 Äq.) Amin[304] **74**, 389 mg (1.297 mmol, 1.00 Äq.) Boc-DPhe(*p*Cl)-OH **16**, 348 mg (1.816 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 263 mg (1.946 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 428 µL (3.891 mmol, 3.00 Äq.) NMM in 25 mL $CH_2Cl_2$ innerhalb von 20 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das gewünschte Amid als farbloser Schaum erhalten, welcher ohne Aufreinigung umgesetzt wird. $\mathbf{R_F}$ = 0.15 (EE/PE = 2:1). {JS384}

Eine Lösung des erhaltenen Amids in 15 mL $CH_2Cl_2$ wird mit 1.94 mL (25.924 mmol, 20.00 Äq.) TFA versetzt und bei RT für 3 h gerührt. Die Lösung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand gemäß *AAV-1* mit 359 mg (1.297 mmol, 1.00 Äq.) Boc-DTic-OH **18**, 348 mg (1.814 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 263 mg (1.944 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 712 µL (6.476 mmol, 5.00 Äq.) NMM in 30 mL $CH_2Cl_2$ innerhalb von 22 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das gewünschte Diamid als farbloses Harz erhalten. $\mathbf{R_F}$ = 0.03 (EE/PE = 1:1). {JS411}

Das erhaltene Diamid wird in 15 mL $CH_2Cl_2$ gelöst, mit 1.79 mL (24.129 mmol, 20.00 Äq.) TFA versetzt und für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird in EE aufgenommen, mit ges. $NaHCO_3$- und NaCl-Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen jeweils mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 5:1 + 1% $EtNMe_2$) werden 525 mg (70.8% über 4 Stufen) Amin **30** als farbloser Feststoff erhalten. {JS417}

**$R_F$** = 0.05 (EE/PE = 5:1 + 1% $EtNMe_2$).

**Schmp.**: 142.0-142.5 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ = +28.5 (c = 0.94 in $CH_2Cl_2$).

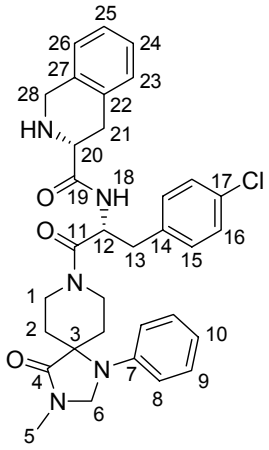
**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 373 K): Gemisch aus den Sesselkonformeren A und B: δ = 1.674-1.781 (m, 2-H, 2'-H), 1.972-2.374 (m, 2-H', 2'-H'), 2.591-2.771 (m, $1_A$-H, $1'_A$-H, 22-H), 2.814-2.928 (m, 14-H, 22-H'), 3.009 (dd, $14_A$-H'), 3.041 (dd, $14_B$-H'), 3.079-3.241 (m, $1_B$-H, $1'_B$-H), 3.302 (s, $5_A$-$H_3$), 3.330 (s, $5_B$-$H_3$), 3.394-3.473 (m, 21-H), 3.818 (s, 29-$H_2$), 4.053-4.157 (m, $1_B$-H', $1'_B$-H'), 4.421-4.590 (m, $1_A$-H', $1'_A$-H', 3-H), 5.028-5.125 (m, 13-H), 6.983-7.157 (m, 7-H, 8-H, 9-H, 24-H, 25-H, 26-H, 27-H), 7.223 (d, 16-$H_2$), 7.267-7.346 (m, 10-H, 17-$H_2$), 8.175 (d, $19_B$-H), 8.345 (d, $19_A$-H) ppm.
$J_{13,14}$ = 6.0 Hz, $J_{14/14'}$ = 14.0 Hz, $J_{16,17}$ = 8.3 Hz, $J_{19A,13}$ = 8.3 Hz, $J_{19B,13}$ = 8.3 Hz.

**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 373 K): Gemisch aus den Sesselkonformeren A und B: δ = 26.73 (5-C), 28.48 ($2_{A/B}$-C), 29.09 ($2_{B/A}$-C), 30.62 ($22_B$-C), 30.74 ($22_A$-C), 36.94 ($14_A$-C), 37.33 ($14_B$-C), 41.13 ($1'_A$-C), 41.32 ($1_A$-C), 44.37 ($1'_B$-C), 44.43 ($1_B$-C), 46.26 ($29_B$-C), 46.32 ($29_A$-C), 48.86 ($13_B$-C), 49.21 ($13_A$-C), 50.03 ($3_A$-C), 50.24 ($3_B$-C), 55.48 ($21_B$-C), 55.60 ($21_A$-C), 107.81 (7-C), 108.33 ($10_B$-C), 108.70 ($10_A$-C), 120.64/120.67/120.79 ($8_{A/B}$-C, $9_{A/B}$-C), 125.55 ($26_A$-C, $27_A$-C), 126.62 ($26_B$-C, $27_B$-C), 128.75 (24-C, $25_A$-C), 125.81 ($25_B$-C), 127.74 ($11_A$-C), 127.84 ($11_B$-C), 127.93 ($17_A$-C), 128.03 ($17_B$-C), 128.27 (24-C), 129.70 (6-C), 131.05 ($18_A$-C), 131.18 ($18_B$-C), 131.31 (16-C), 134.28 ($23_A$-C), 134.35 ($23_B$-C), 136.10 ($15_B$-C), 136.18 ($15_A$-C, $28_B$-C), 136.29 ($28_A$-C), 152.90 ($4_A$-C), 152.93 ($4_B$-C), 168.55 ($12_A$-C), 168.71 ($12_B$-C), 171.89 (20-C) ppm.

**ESI-MS**: *m/z* (%): 594 (100, $[M-H+Na]^+$), 572 (20, $[M]^+$).

**$C_{32}H_{34}ClN_5O_3$**: (572.10) ber.: C 67.18 H 5.99 N 12.24
gef.: C 66.89 H 6.03 N 12.10

### 8.4.8 Herstellung von Methylimidazolidinonyl-diamid 31




Gemäß *AAV-1* werden 300 mg (1.223 mmol, 1.00 Äq.) Amin[304] **OB0209-3**, 367 mg (1.223 mmol, 1.00 Äq.) Boc-DPhe(*p*Cl)-OH **16**, 328 mg (1.712 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 248 mg (1.835 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 403 µL (3.669 mmol, 3.00 Äq.) NMM in 25 mL $CH_2Cl_2$ innerhalb von 22 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das gewünschte Amid als farbloser Schaum erhalten, welcher ohne Aufreinigung umgesetzt wird. $\mathbf{R_F}$ = 0.22 (EE/PE = 3:2). {JS385}

Eine Lösung von 627 mg (1.190 mmol, 1.00 Äq.) des erhaltenen Amids in 15 mL $CH_2Cl_2$ wird mit 1.82 mL (23.795 mmol, 20.00 Äq.) TFA versetzt und bei RT für 3 h gerührt. Die Lösung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand gemäß *AAV-1* mit 330 mg (1.190 mmol, 1.00 Äq.) Boc-DTic-OH **18**, 319 mg (1.666 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 241 mg (1.785 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 654 µL (5.948 mmol, 5.00 Äq.) NMM in 30 mL $CH_2Cl_2$ innerhalb von 23 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das gewünschte Diamid als farbloses Harz erhalten. $\mathbf{R_F}$ = 0.09 (EE/PE = 3:2). {JS412}

Das erhaltene Diamid wird in 15 mL $CH_2Cl_2$ gelöst, mit 1.52 mL (20.488 mmol, 20.00 Äq.) TFA versetzt und für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird in EE aufgenommen, mit ges. $NaHCO_3$- und NaCl-Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen jeweils mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 4:1 + 1%

$EtNMe_2$) werden 356 mg (49.6% über 4 Stufen) Amin **31** als farbloser Feststoff erhalten. {JS418}

**$R_F$** = 0.07 (EE/PE = 4:1 + 1% $EtNMe_2$).

**Schmp.**: 93-94 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ = +38.4 (c = 1.00 in $CH_2Cl_2$).

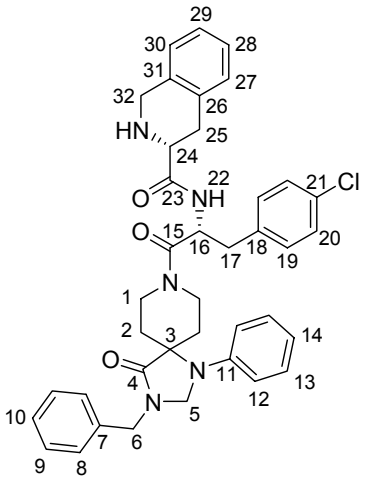
**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 373 K): δ = 1.687 (br. d, 2-H, 2'-H), 2.130-2.312 (m, 2-H', 2'-H'), 2.691 (dd, 21-H), 2.848-2.931 (m, 5-$H_3$, 13-H, 21-H'), 3.042 (dd, 13-H'), 3.473 (dd, 20-H), 3.612 (br. s, 1-H, 1'-H), 3.845 (d, 28-$H_2$), 3.984 (br. s, 1-H', 1'-H'), 4.671 (s, 6-$H_2$), 5.061 (br. q, 12-H), 6.761-6.834 (m, 12-$H_2$, 14-H), 6.996-7.134 (m, 23-H, 24-H, 25-H, 26-H), 7.188-7.283 (m, 9-$H_2$, 15-$H_2$, 16-$H_2$), 8.017 (br. s, 18-H) ppm.
$J_{2,2'}$ = 13.6 Hz, $J_{12,13}$ = 6.8 Hz, $J_{12,13'}$ = 6.3 Hz, $J_{13,13'}$ = 13.9 Hz, $J_{20,21}$ = 5.2 Hz, $J_{20,21'}$ = 9.0 Hz, $J_{21,21'}$ = 16.0 Hz, $J_{28,26}$ = 5.3 Hz.

**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 373 K): δ = 26.68 (5-C), 28.83 (br. s, 2-C), 30.13 (21-C), 36.75 (13-C), 40.80 (1-C), 45.69 (28-C), 48.67 (12-C), 55.18 (20-C), 59.44 (3-C), 64.15 (6-C), 115.21 (br. s, 8-C), 119.06 (br. s, 10-C), 124.98 (26-C), 125.06 (25-C), 125.27 (24-C), 127.41 (16-C), 128.05 (23-C), 128.54 (9-C), 130.54 (15-C), 130.72 (17-C), 133.79 (22-C), 135.72 (27-C), 135.83 (14-C), 142.52 (7-C), 168.65 (11-C), 171.51 (19-C), 172.64 (4-C) ppm.

**ESI-MS**: *m*/*z* (%): 608 (100, $[M-H+Na]^+$), 586 (20, $[M]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 585.2503 ± 0.0020
gef.: 585.2490

### 8.4.9 Herstellung von Benzylimidazolidinonyl-diamid 32




Gemäß *AAV-1* werden 400 mg (1.244 mmol, 1.00 Äq.) Amin[304] **OB0209-4**, 373 mg (1.244 mmol, 1.00 Äq.) Boc-DPhe(*p*Cl)-OH **16**, 334 mg (1.742 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 252 mg (1.866 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 410 µL (3.732 mmol, 3.00 Äq.) NMM in 25 mL $CH_2Cl_2$ innerhalb von 24 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:2, $\mathbf{R_F}$ = 0.17) werden 718 mg (95.7%) des gewünschten Amids als farbloser Schaum erhalten. {JS386}

Eine Lösung von 691 mg (1.146 mmol, 1.00 Äq.) des erhaltenen Amids in 15 mL $CH_2Cl_2$ wird mit 1.75 mL (22.913 mmol, 20.00 Äq.) TFA versetzt und bei RT für 4 h gerührt. Die Lösung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand gemäß *AAV-1* mit 318 mg (1.146 mmol, 1.00 Äq.) Boc-DTic-OH **18**, 307 mg (1.604 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 232 mg (1.719 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 630µL (5.730 mmol, 5.00 Äq.) NMM in 30 mL $CH_2Cl_2$ innerhalb von 23.5 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:2 → 1:1, $\mathbf{R_F}$ = 0.05) werden 792 mg (90.7%) des gewünschten Diamids als farbloses Harz erhalten. {JS413}

Das erhaltene Diamid wird in 15 mL $CH_2Cl_2$ gelöst, mit 1.54 mL (20.778 mmol, 20.00 Äq.) TFA versetzt und für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird in EE aufgenommen, mit ges. $NaHCO_3$- und NaCl-Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen jeweils mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 2:1 → 4:1 + 1% $EtNMe_2$) werden 515 mg (65.0% über 4 Stufen) Amin **32** als farbloser Feststoff erhalten. {JS419}

$\mathbf{R_F}$ = 0.09 (EE/PE = 2:1 + 1% $EtNMe_2$).

**Schmp.**: 89-90 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ = +36.7 (c = 1.00 in $CH_2Cl_2$).

**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 373 K): δ = 1.732 (d, 2-H, 2'-H), 2.166-2.368 (br. s, 2-H', 2'-H'), 2.702 (dd, 25-H), 2.858-2.928 (m, 17-H, 25-H'), 3.054 (dd, 17-H'), 3.488 (dd, 24-H), 3.550-3.772 (br. s, 1-H, 1'-H), 3.855 (d, 32-$H_2$), 3.921-4.151 (br. s, 1-H', 1'-H'), 4.585 (s, 6-$H_2$), 4.620 (s, 5-$H_2$), 5.075 (br. q, 16-H), 6.752-6.838 (m, 12-$H_2$, 14-H), 7.003-7.072 (m, 27-H, 30-H), 7.078-7.134 (m, 28-H, 29-H), 7.171-7.245 (m, 19-$H_2$, 13-$H_2$), 7.268 (d, 20-$H_2$), 7.301-7.352 (m, 8-$H_2$, 10-H), 7.356-7.411 (m, 9-$H_2$), 8.036 (br. s, 22-H) ppm.
$J_{2,2'}$ = 13.0 Hz, $J_{12,13}$ = 8.1 Hz, $J_{16,17}$ = 6.5 Hz, $J_{17,17'}$ = 13.9 Hz, $J_{19,20}$ = 8.3 Hz, $J_{24,25}$ = 5.3 Hz, $J_{24,25'}$ = 9.1 Hz, $J_{25,25'}$ = 16.1 Hz, $J_{30,32}$ = 4.7 Hz.

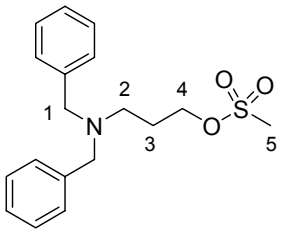
**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 373 K): δ = 28.58 (br. s, 2-C), 30.11 (25-C), 36.77 (17-C), 41.42 (1-C), 43.71 (6-C), 45.68 (32-C), 48.74 (16-C), 55.17 (24-C), 59.80 (3-C), 62.46 (5-C), 115.39 (br. s, 12-C), 118.68 (br. s, 14-C), 124.98 (30-C), 125.06 (29-C), 125.29 (28-C), 126.96 (10-C), 127.11 (8-C), 127.41 (20-C), 128.05 (27-C), 128.13 (9-C), 128.53 (13-C), 130.54 (19-C), 130.74 (21-C), 133.74 (26-C), 135.60 (31-C), 135.65 (7-C), 135.83 (18-C), 142.40 (11-C), 168.65 (15-C), 171.47 (23-C), 172.76 (4-C) ppm.

**ESI-MS**: *m/z* (%): 684 (100, $[M-H+Na]^+$), 662 (20, $[M]^+$).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **$C_{39}H_{40}ClN_5O_3$**: (662.22) | ber.: | C 70.73 | H 6.09 | N 10.58 |
| | gef.: | C 70.74 | H 6.18 | N 10.31 |

## 8.5 Herstellung der Synaptic-Referenz SNAP-7941

### 8.5.1 Herstellung von 3-(Dibenzylamino)propylmesylat 45




Ein Gemisch aus 15.66 mL (131.540 mmol, 1.92 Äq.) Benzylbromid, 5.20 mL (68.401 mmol, 1.00 Äq.) 3-Aminopropanol **44** und 21.816 g (157.849 mmol, 2.30 Äq.) $K_2CO_3$ in 100 mL EtOH wird für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Suspension filtriert,

der Filterrückstand mit EE gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. $\mathbf{R_F}$ (3-*N*,*N*-Dibenzylaminopropanol) = 0.22 (EE/PE = 1:3) {JS503}

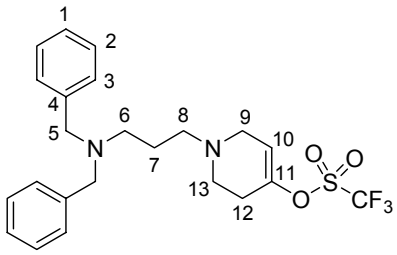
Der erhaltene Rückstand wird in 100 mL $CH_2Cl_2$ gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 9.95 mL (92.078 mmol, 1.40 Äq.) $EtNMe_2$ und 5.62 mL (72.347 mmol, 1.10 Äq.) MsCl versetzt. Nach 30 min bei 0 °C wird auf RT erwärmt und weitere 2 h gerührt. Da laut DC noch Dibenzylaminopropanol vorliegt, wird die Lösung bei RT erneut mit 1.02 mL (13.154 mmol, 0.2 Äq.) MsCl versetzt und weitere 20 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit ges. $NH_4Cl$-Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit $CH_2Cl_2$ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:4 → 1:2) werden 13.534 g (61.7% über zwei Stufen) Mesylat **45** als farbloses Öl erhalten. {JS504}

$\mathbf{R_F}$ = 0.32 (EE/PE = 1:3).

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K): δ = 1.888 (quin, 3-$H_2$), 2.537 (t, 2-$H_2$), 2.794 (s, 5-$H_3$), 3.544 (s, 1-$H_4$), 4.218 (t, 4-$H_2$), 7.188-7.366 (m, Ph-$H_{10}$) ppm.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz, 300 K): δ = 27.08 (3-C), 37.25 (5-C), 49.31 (2-C), 58.62 (1-C), 68.25 (4-C), 127.10 (Ph-*C*), 128.37 (Ph-*C*), 128.90 (Ph-*C*), 139.37 (Ph-*C*) ppm.

### 8.5.2 Herstellung von Tetrahydropyridinyltriflat 48




Eine Lösung von 5.312 g (15.930 mmol, 1.00 Äq.) Mesylat **45**, 2.691 g (17.523 mmol, 1.10 Äq.) 4-Piperidinon·HCl Monohydrat **46** und 8.807 g (63.722 mmol, 4.00 Äq.) $K_2CO_3$ in 50 mL EtOH wird für 25 h unter Rückfluss erhitzt. Die erkaltete Suspension wird filtriert, der Filterrückstand mit EE gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:1 + 0.5% $EtNMe_2$, $\mathbf{R_F}$ = 0.30) werden 3.968 g (74.0%) 1-(3-(Dibenzylamino)propyl)piperidin-4-on **47** als gelbes Öl erhalten. {JS*505*/510}

Eine Lösung von 1.803 g (5.358 mmol, 1.00 Äq.) Piperidinon **47** in 30 mL THF wird bei -78 °C mit 5.894 g (5.894 mmol, 1.10 Äq.) LiHMDS (1 M in THF) versetzt. Nach 35 min wird eine Lösung von 2.010 g (5.626 mmol, 1.05 Äq.) $Tf_2NPh$ in 10 mL THF zugetropft. Nach weiteren 15 min wird auf RT erwärmt und nochmals 2 h 45 min gerührt. Die Lösung wird in EE aufgenommen, mit ges. $NaHCO_3$- und NaCl-Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrigen Phasen jeweils mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:4) werden 2.260 g (90.0%) Triflat **48** als farbloses Öl erhalten. {JS506/*512*}

$\mathbf{R_F}$ = 0.20 (EE/PE = 1:4).

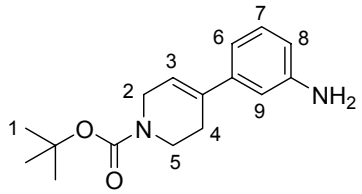
**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.687 („quin“, 7-$H_2$), 2.337-2.381 (m, 12-$H_2$), 2.411-2.457 (m, 8-$H_2$), 2.480 (t, 6-$H_2$), 2.622 (t, 13-$H_2$), 3.025 (dt, 9-$H_2$), 3.587 (s, 5-$H_4$), 5.654 (tt, 10-H), 7.198-7.256 (m, 1-$H_2$), 7.248-7.367 (m, 2-$H_4$, 3-$H_4$) ppm.
$J_{6,7}$ = 7.0 Hz, $J_{7,8}$ = 7.0 Hz, $J_{9,10}$ = 3.5 Hz, $J_{9,12}$ = 2.9 Hz, $J_{10,12}$ = 1.4 Hz, $J_{12,13}$ = 5.7 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 24.52 (7-C), 28.01 (12-C), 49.32 (13-C), 50.38 (9-C), 51.28 (6-C), 54.76 (8-C), 58.66 (5-C), 115.90 (10-C), 127.19 (1-C), 128.39 (2-C), 129.06 (3-C), 139.24 (4-C), 147.21 (11-C) ppm.

**EI-MS**: m/z (%): 469 (1, $[MH]^+$), 377 (45, $[M\text{-}Bn]^+$), 244 (70, $[M\text{-}Bn_2NC_2H_4]^+$), 91 (100, $[Bn]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 469.1773 ± 0.0040
gef.: 469.1813

### 8.5.3 Herstellung von Anilin 53




In Modifikation der Literaturvorschrift[273] wird eine Lösung von 2.560 g (12.848 mmol, 1.10 Äq.) 4-*N*-Boc-Piperidinon **51** in 20 mL THF bei -78 °C mit 16.70 mL (1 M in THF, 16.702 mmol, 1.43 Äq.) LiHMDS versetzt, nach 30 min eine Lösung von 5.050 g

(14.135 mmol, 1.21 Äq.) $Tf_2NPh$ in 15 mL THF zugetropft, für weitere 15 min bei -78 °C gerührt und über Nacht auf RT erwärmt. $\mathbf{R_F}$ = 0.43 (EE/PE = 1:6). {JS492/530/555/*615*/648/653}

Die Reaktionslösung wird mit 20 mL Wasser und 50 mL THF verdünnt, mit 4.837 g (35.000 mmol, 3.00 Äq.) $K_2CO_3$, 2.170 g (11.666 mmol, 1.00 Äq.) 3-Aminophenylboronsäure Hemisulfat **49**, 306 mg (1.166 mmol, 0.10 Äq.) $PPh_3$ und 103 mg (0.583 mmol, 0.05 Äq.) $PdCl_2$ versetzt, entgast und unter inerten Arbeitsbedingungen über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die erkaltete rot-braune Suspension wird in EE aufgenommen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:2) werden 2.360 g (73.7% über 2 Stufen) Anilin **53** als gelbes Harz erhalten. {JS495/534/557/*616*}

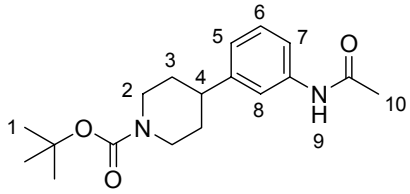
$\mathbf{R_F}$ = 0.17 (EE/PE = 1:2).

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K): δ = 1.491 (s, 1-$H_9$), 2.453-2.495 (m, 4-$H_2$), 3.604 (t, 5-$H_2$), 4.026-4.058 (m, 2-$H_2$), 5.976 (br. s, 3-H), 6.582 (dd, 8-H), 6.678 (t, 9-H), 6.767 (d, 6-H), 7.105 (t, 7-H) ppm.

$J_{4,5}$ = 5.7 Hz, $J_{6,7}$ = 7.8 Hz, $J_{7,8}$ = 7.8 Hz, $J_{8,9}$ = 1.8 Hz.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[273]

### 8.5.4 Herstellung von Acetamid 54




Eine Lösung von 5.718 g (20.842 mmol, 1.00 Äq.) Anilin **53** in 40 mL $CH_2Cl_2$ wird mit 9.10 mL (113.116 mmol, 5.43 Äq.) Pyridin versetzt, auf 0 °C gekühlt, mit 4.00 mL (56.053 mmol, 2.69 Äq.) Acetylchlorid versetzt und nach 20 min auf RT erwärmt. Nach 1 h 30 min wird die Reaktion durch Zugabe von ges. $NH_4Cl$-Lösung beendet. Das Gemisch wird in EE aufgenommen, jeweils zweimal mit ges. $NH_4Cl$- und $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, die Phasen jeweils getrennt, die wässrigen Phasen mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das nach einer Säulenfiltration (EE/PE = 1:1) erhaltene gelbe ölige Gemisch wird ohne zusätzliche Aufreinigung weiter umgesetzt. $\mathbf{R_F}$ = 0.19 (EE/PE = 1:1). {JS*496*/558}

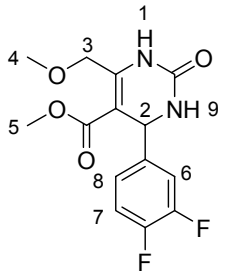
Eine Lösung des erhaltenen Öls in 70 mL MeOH wird mit 1.499 g (1.409 mmol, 0.07 Äq.) Pd/C (10 Gew. % Pd) versetzt und während 60 h bei Normaldruck und RT hydriert. Die Suspension wird über Celite filtriert, mit MeOH nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 2:1) werden 4.839 g (72.9% über 2 Stufen) Acetamid **54** als farbloses Harz erhalten. {JS*498*/559}

$\mathbf{R_F}$ = 0.31 (EE/PE = 2:1).
$\mathbf{R_F}$ (Produkt) = $\mathbf{R_F}$ (Edukt); im Gegensatz zum Produkt färbt das Edukt schon bei RT mit $KMnO_4$ an.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K): δ = 1.479 (s, 1-$H_9$), 1.592 („dq“, 3-H, 3’-H), 1.754-1.855 (m, 3-H’, 3’-H’), 2.164 (s, 10-$H_3$), 2.625 (tt, 4-H), 2.782 („dt“, 2-H, 2’-H), 4.227 (br. d, 2-H’, 2’-H’), 6.941 (d, 5-H), 7.200-7.454 (m, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H) ppm.
$J_{2,2'}$ = 2.4 Hz, $J_{2,3}$ = 12.4 Hz, $J_{3,3'}$ = 4.2 Hz, $J_{3,4}$ = 12.4 Hz, $J_{3',4}$ = 3.6 Hz, $J_{5,6}$ = 7.3 Hz.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[273]

### 8.5.5 Herstellung von *rac*-Pyrimidinon 36




Nach Literaturvorschrift[273] wird ein Gemisch von 8.90 mL (Gehalt 97%, 78.248 mmol, 1.00 Äq.) 3,4-Difluorbenzaldehyd **34**, 10.945 mL (82.161 mmol, 1.05 Äq.) 4-Methoxyacetoacetat **33** und 7.049 g (117.372 mmol, 1.50 Äq.) Harnstoff **35** in 100 mL THF unter inerten Arbeitsbedingungen bei RT portionsweise mit 1.154 g (7.825 mmol, 0.10 Äq.) $Cu_2O$ und 452 µL (7.825 mmol, 0.10 Äq.) Essigsäure und anschließend mit 12.78 mL (101.723 mmol, 1.30 Äq.) $BF_3{\cdot}OEt_2$ versetzt. Die rote Suspension wird für 16 h unter Rückfluss erhitzt und die Reaktion nach dem Erkalten durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$-Lösung beendet. Die nun grüne Suspension wird über Celite filtriert, der Filterrückstand mit $CH_2Cl_2$ gewaschen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit $CH_2Cl_2$ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach

Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:1) werden 20.650 g (84.5%) racemisches Pyrimidinon **36** als farbloser Schaum erhalten. {JS432}

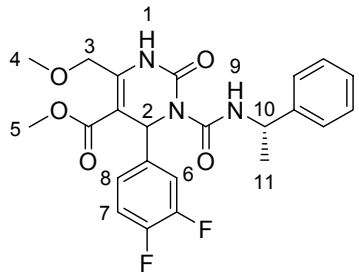
*Zwar ist mittels chiraler HPLC (Daicel Co., Chiralcel OD 250 mm × 4.6 mm) eine basisliniengetrennte Aufspaltung des Racemats in seine Enantiomere möglich, jedoch erlaubt die äußerst geringe Löslichkeit des Pyrimidinons **36** in den durch den Säulen-Hersteller zugelassenen Lösungsmitteln keine präparative Trennung.*

$\mathbf{R_F}$ = 0.16 (EE/PE = 1:1).

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K): δ = 3.455 (s, 4-$H_3$), 3.641 (s, 5-$H_3$), 4.635 (s, 3-$H_2$), 5.338 (s, 2-H), 6.806 (br. s, 9-H), 6.979-7.165 (m, 6-H, 7-H, 8-H), 7.668(br. s, 1-H) ppm.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[273]

### 8.5.6 Herstellung von Phenylethylharnstoff 41




In Modifikation einer Literaturvorschrift[273] werden zu einer Lösung von 1.205 g (3.859 mmol, 1.00 Äq.) Pyrimidinon **36** und 2.722 g (13.506 mmol, 3.50 Äq.) 4-Nitrophenylchloroformiat **37** in 25 mL THF bei -78 °C innerhalb von 7 min 10.81 mL (10.805 mmol, 2.80 Äq.) LiHMDS (1 M in THF) zugetropft. Nach weiteren 10 min wird die Reaktion durch Zugabe von 20 mL Wasser bei -78 °C beendet und das Gemisch auf RT erwärmt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit $CHCl_3$ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über $Na_2SO_4$ getrocknet. Da sich das nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhaltene gelbe Öl unter säulenchromatographischen Bedingungen zersetzt, wird ohne Aufreinigung weiter umgesetzt. $\mathbf{R_F}$ = 0.19 (EE/PE = 1:2) {JS465/466/*467*/471}

Eine Lösung des erhaltenen Carbamats in 50 mL $Et_2O$ wird bei RT mit 1.49 mL (11.577 mmol, 3.00 Äq.) (*S*)-Phenylethylamin **40** versetzt und über Nacht gerührt. Die klare gelbe Lösung wird mit 10%iger $K_2CO_3$-Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel:

EE/PE = 1:5 → 1:2) werden 771 mg (43.5%, dr > 95:5) Diastereomer A, 656 mg (37.0%, dr > 95:5) Diastereomer B sowie 275 mg (15.5%) Diastereomerengemisch erhalten (∑ 1.702 g; 96.0% über 2 Stufen). {JS*468*/472/497}

**Diastereomer A:**

**$R_F$** = 0.09 (EE/PE = 1:5).

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K): δ = 1.498 (d, 11-$H_3$), 3.483 s, 4-$H_3$), 3.665 (s, 5-$H_3$), 4.671 (s, 3-$H_2$), 4.970 („quin", 10-H), 6.626 (s, 2-H), 7.013-7.403 (m, 6-H, 7-H, 8-H, Ph-$H_5$), 7.716 (s, 1-H), 9.192 (d, 9-H) ppm.
$J_{9,10}$ = 7.0 Hz, $J_{10,11}$ = 7.0 Hz.

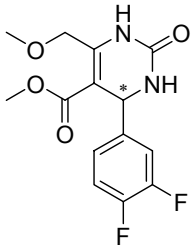
**Diastereomer B:**

**$R_F$** = 0.06 (EE/PE = 1:5).

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K): δ = 1.511 (d, 11-$H_3$), 3.483 s, 4-$H_3$), 3.706 (s, 5-$H_3$), 4.695 (s, 3-$H_2$), 5.009 („quin", 10-H), 6.704 (s, 2-H), 6.975-7.157 (m, 6-H, 7-H, 8-H), 7.205-7.357 (m, Ph-$H_5$), 7.746 (s, 1-H), 9.199 (d, 9-H) ppm.
$J_{9,10}$ = 6.9 Hz, $J_{10,11}$ = 6.9 Hz.

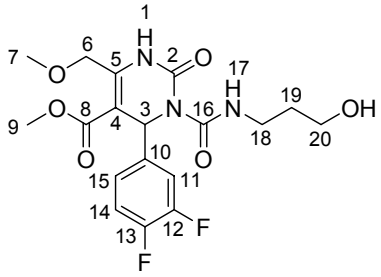
Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[273]

### 8.5.7 Umsetzung von Phenylethylharnstoff 41 mit DBU




In Anlehnung an eine Literaturvorschrift[273] werden 583 mg (1.269 mmol, 1.00 Äq.) diastereomerenreines Carbamat **41** und 1.90 mL (12.689 mmol, 10.00 Äq.) DBU in 20 mL absolutem Toluol gelöst und unter inerten Arbeitsbedingungen für 22 h unter Rückfluss erhitzt. Nach wässriger Aufarbeitung werden 177 mg (30.4%) Edukt **41** sowie 237 mg (59.8%) nahezu vollständig racemisiertes Pyrimidinon **36** erhalten. {JS*474*/479/480/500}

### 8.5.8 Herstellung von *rac*-Hydroxypropylharnstoff 57




Zu einer Lösung von 414 mg (1.326 mmol, 1.00 Äq.) Pyrimidinon *rac*-**36** und 935 g (4.640 mmol, 3.50 Äq.) 4-Nitrophenylchloroformiat **37** in 20 mL THF werden bei -78 °C während 5 min 3.71 mL (3.712 mmol, 2.80 Äq.) LiHMDS (1 M in THF) zugetropft. Nach weiteren 10 min wird die Reaktion durch Zugabe von 10 mL Wasser beendet, auf RT erwärmt, mit 706 µL (9.280 mmol, 7.00 Äq.) 3-Amino-1-propanol versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die gelbe Lösung wird zweimal mit 10%iger $KHSO_4$-Lösung sowie zweimal mit ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, die Phasen jeweils getrennt, die wässrigen Phasen mit $Et_2O$ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 3:2 → 3:1) werden 494 mg (90.1%) Harnstoff *rac*-**57** als farbloses Harz erhalten. {JS*473*/482/483}

*Der Versuch, das während der Reaktion entstandene 4-Nitrophenol mit Natronlauge zu extrahieren, hat die Eliminierung des Carbamats zur Folge und es wird Edukt* ***36*** *zurückgewonnen. {JS477/478}*

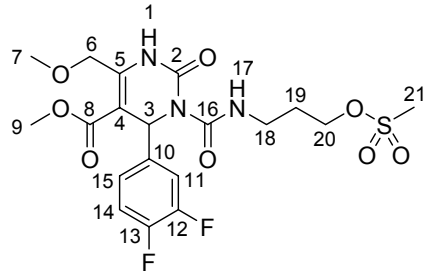
**$R_F$** = 0.09 (EE/PE = 3:2).

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K): δ = 1.731 („quin", 19-$H_2$), 2.760 (br. s, $CH_2OH$), 3.411-3.477 (m, 18-$H_2$), 3.487 (s, 7-$H_3$), 3.553-3.657 (m, 20-$H_2$), 3.715 (s, 9-$H_3$), 4.692 (s, 6-$H_2$), 6.681 (s, 3-H), 7.024-7.223 (m, 11-H, 14-H, 15-H), 7.780 (s, 1-H), 8.938 (t, 17-H) ppm.

$J_{17,18}$ = 6.0 Hz, $J_{18,19}$ = 6.1 Hz, $J_{19,20}$ = 6.1 Hz.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[323]

### 8.5.9 Herstellung von *rac*-Propylmesylat 58



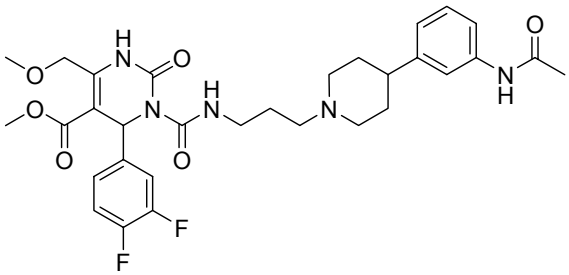
Zu einer Lösung von 549 mg (1.328 mmol, 1.00 Äq.) Alkohol *rac*-**57** und 241 µL (1.726 mmol, 1.30 Äq.) $NEt_3$ in 25 mL $CH_2Cl_2$ werden bei RT 124 µL (1.593 mmol, 1.20 Äq.) MsCl zugetropft und für 2 h gerührt. Da laut DC noch Edukt **57** vorliegt, werden nochmals 241 µL (1.726 mmol, 1.20 Äq.) $NEt_3$, 124 µL (1.593 mmol, 1.20 Äq.) MsCl sowie 16 mg (0.132 mmol, 0.10 Äq.) DMAP zugesetzt. Nach weiteren 2 h wird die Lösung mit ges. $NaHCO_3$- und $NH_4Cl$-Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen jeweils mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:1) werden 598 mg (91.6%) Mesylat **58** als farbloses Harz erhalten. {JS484/485}

$\mathbf{R_F}$ = 0.10 (EE/PE = 1:1).

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K): δ = 1.999 („quin", 19-$H_2$), 3.023 (s, 21-$H_3$), 3.340-3.535 (m, 7-$H_3$, 18-$H_2$), 3.715 (s, 9-$H_3$), 4.273 (t, 20-$H_2$), 4.685 (d, 6-$H_2$), 6.550 (s, 3-H), 7.055-7.115 (m, 14-H, 15-H), 7.132-7.219 (m, 11-H), 7.739 (s, 1-H), 8.946 (t, 17-H) ppm.
$J_{3,6}$ = 0.7 Hz, $J_{17,18}$ = 5.8 Hz, $J_{18,19}$ = 6.2 Hz, $J_{19,20}$ = 6.2 Hz.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[323]

### 8.5.10 Umsetzung von *rac*-Propylmesylat 58 mit Piperidin 54

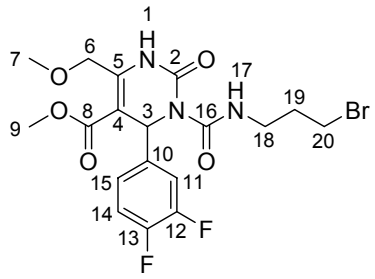


Eine Lösung von 299 mg (0.940 mmol, 1.04 Äq.) Boc-Amin **54** in 20 mL $CH_2Cl_2$ wird bei RT mit 1.40 mL (18.800 mmol, 20.00 Äq.) TFA versetzt und über Nacht gerührt. Die klare Lösung wird im Vakuum vollständig vom Lösungsmittel befreit. {JS487} Der Rückstand

wird in 30 mL EtOH aufgenommen, mit 445 mg (0.905 mmol, 1.00 Äq.) Mesylat **58** und 2.501 g (18.100 mmol, 20.00 Äq.) $K_2CO_3$ versetzt und unter inerten Arbeitsbedingungen für 22 h unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird filtriert, der Filterrückstand mit EE gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 3:1) werden 221 mg (78.2%) Pyrimidinon **36** als farbloses Harz erhalten. {JS488/*489*}

Die analytischen Daten entsprechen denen des in Kapitel 8.5.5 hergestellten Pyrimidinons **36**.

### 8.5.11 Herstellung von *rac*-Propylbromid 65




Zu einer Lösung von 500 mg (1.601 mmol, 1.00 Äq.) Pyrimidinon *rac*-**36** und 1.129 g (5.604 mmol, 3.50 Äq.) 4-Nitrophenylchloroformiat **37** in 20 mL THF werden bei -78 °C langsam 4.48 mL (4.483 mmol, 2.80 Äq.) LiHMDS (1 M in THF) zugetropft. Nach 10 min wird die Reaktion durch Zugabe von 500 µL Wasser beendet, auf 0 °C erwärmt, mit 885 mg (1.601 mmol, 4.00 Äq.) $K_2CO_3$ und 1.051 g (4.800 mmol, 3.00 Äq.) 3-Aminopropylbromid Hydrobromid **55** versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Die leuchtend gelbe Suspension wird zweimal mit $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit $Et_2O$ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:3) werden 673 mg (88.3%) Bromid *rac*-**65** als farbloses Öl erhalten. {JS553/561}

*Mittels chiraler HPLC (Daicel Co., Chiralcel OD 250 mm × 4.6 mm) ist keine basislinien-getrennte Aufspaltung des Racemats* **65** *in seine Enantiomere möglich.*

**$R_F$** = 0.13 (EE/PE = 3:1).

**Schmp.**: 85.9-87.3 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 2.101 („quin“, 19-H), 2.105 („quin“, 19-H’), 3.368-3.432 (m, 20-$H_2$, 18-H), 3.460-3.543 (m, 7-$H_3$, 18-H’), 3.712 (s, 9-$H_3$), 4.691 (d, 6-$H_2$), 6.673 (s, 3-H), 7.041-7.119 (m, 14-H, 15-H), 7.158-7.209 (m, 11-H), 7.795 (s, 1-H), 8.890 (t, 17-H) ppm.

$J_{3,6}$ = 0.7 Hz, $J_{17,18}$ = 5.8 Hz, $J_{18,19}$ = 6.6 Hz, $J_{18,19'}$ = 6.6 Hz, $J_{19,20}$ = 6.6 Hz, $J_{19',20}$ = 6.6 Hz.

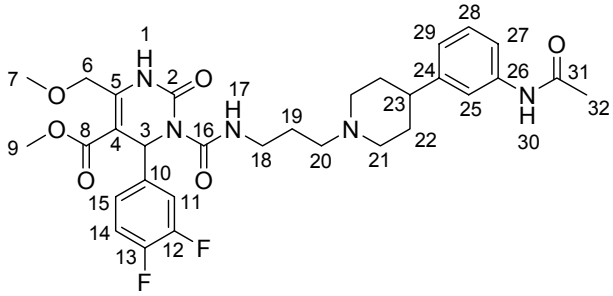
**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 30.56 (20-C), 32.34 (19-C), 39.24 (18-C), 51.83 (9-C), 53.12 (3-C), 59.28 (7-C), 68.23 (6-C), 101.62 (4-C), 116.26 (d, 11-C), 117.49 (14-C), 123.18 (dd, 15-C), 137.51 (dd, 10-C), 146.27 (2-C), 150.12 (dd, 12-C oder 13-C), 150.35 (dd, 13-C oder 12-C), 152.60 (5-C), 153.43 (16-C), 164.60 (8-C) ppm.

$J_{10,12\text{-F}}$ = 4.6 Hz, $J_{10,13\text{-F}}$ = 3.9 Hz, $J_{11,12\text{-F}}$ = 18.4 Hz, $J_{12,13\text{-F}}$ = 12.6 Hz, $J_{13,12\text{-F}}$ = 12.6 Hz, $J_{12,12\text{-F}}/J_{13,13\text{-F}}$ = 252.6/250.8 Hz, $J_{14,13\text{-F}}$ = 17.3 Hz, $J_{15,12\text{-F}}$ = 3.5 Hz, $J_{15,13\text{-F}}$ = 5.8 Hz.

**EI-MS**: m/z (%): 477, 475 (5, $[M]^+$), 446, 444 (1, $[M\text{-}CH_3O]^+$), 395 (1, $[M\text{-}HBr]^+$), 368 (1, $[M\text{-}C_2H_4Br]^+$), 311 (100, $[C_{14}H_{13}F_2N_2O_4]^+$), 280 (85, $[C_{13}H_{10}F_2N_2O_3]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 475.0554 ± 0.0030
gef.: 475.0529

### 8.5.12 Herstellung des Antagonisten *rac*-SNAP-7941




Zunächst wird eine Lösung von 360 mg (1.130 mmol, 1.05 Äq.) Boc-Amin **54** in 25 mL $CH_2Cl_2$ mit 1.68 mL (22.612 mmol, 21.00 Äq.) TFA versetzt und für 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit 10 mL Toluol versetzt und das Lösungsmittel im Vakuum vollständig entfernt. Der Rückstand wird in 40 mL MeCN aufgenommen, mit 511 mg (1.073 mmol, 1.00 Äq.) Bromid **65** und 1.561 g (11.300 mmol, 10.53 Äq.) $K_2CO_3$ versetzt und unter inerten Arbeitsbedingungen für 37 h bei 35 °C gerührt. Die gelbe Suspension wird filtriert, der Filterrückstand mit EE gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand wird in EE aufgenommen, zweimal mit ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen,

die wässrigen Phasen mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE + 0.5% $EtNMe_2$ → EE/MeOH 20:1 + 0.5% $EtNMe_2$) werden 505 mg (76.6%) Acetamid *rac*-**SNAP-7941** als schwach gelber Schaum erhalten. {JS563}

**$R_F$** = 0.05 (EE + 0.5% $EtNMe_2$).

**Schmp.**: 66-68 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.710-1.861 (m, 19-$H_2$, 22-$H_2$, 22'-$H_2$), 1.988 (t, 21-H, 21'-H), 2.160 (s, 32-$H_3$), 2.369-2.492 (m, 20-$H_2$, 23-H), 2.965-3.034 (m, 21-H', 21'-H'), 3.295-3.378 (m, 18-H), 3.384-3.498 (m, 7-$H_3$, 18-H'), 3.708 (s, 9-$H_3$), 4.677 (s, 6-$H_2$), 6.695 (s, 3-H), 6.957 (d, 29-H), 7.027-7.123 (m, 14-H, 15-H), 7.156-7.232 (m, 11-H, 28-H), 7.275 (d, 27-H), 7.494 (s, 25-H), 7.561 (s, 30-H), 7.999 (s, 1-H), 8.995 (t, 17-H) ppm.
$J_{17,18}$ = 5.6 Hz, $J_{21,22}$ = 11.0 Hz, $J_{27,28}$ = 7.9 Hz, $J_{28,29}$ = 7.6 Hz.

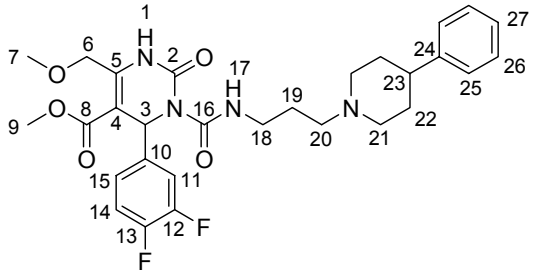
**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 24.67 (32-C), 26.62 (19-C), 33.24 ($22_A$-C), 33.26 ($22_B$-C), 39.89 (18-C), 42.89 (23-C), 51.82 (9-C), 53.02 (3-C), 54.53 ($21_A$-C), 54.57 ($21_B$-C), 56.89 (20-C), 59.19 (7-C), 68.16 (6-C), 101.80 (4-C), 116.25 (d, 11-C), 117.43 (14-C), 117.67 (27-C), 118.46 (25-C), 123.00 (29-C), 123.11 (dd, 15-C), 128.96 (28-C), 137.78 („t", 10-C), 138.19 (26-C), 146.57 (2-C), 147.66 (24-C), 150.10 (dd, 12-C oder 13-C), 150.28 (dd, 13-C oder 12-C), 152.43 (5-C), 153.28 (16-C), 164.77 (8-C), 168.56 (31-C) ppm.
$J_{10,12\text{-F}}$ = 4.6 Hz, $J_{10,13\text{-F}}$ = 4.6 Hz, $J_{11,12\text{-F}}$ = 17.9 Hz, $J_{12,13\text{-F}}$ = 12.6 Hz, $J_{13,12\text{-F}}$ = 12.6 Hz, $J_{12,12\text{-F}}/J_{13,13\text{-F}}$ = 249.4/248.9 Hz, $J_{14,13\text{-F}}$ = 17.4 Hz, $J_{15,12\text{-F}}$ = 3.4 Hz, $J_{15,13\text{-F}}$ = 5.7 Hz.

**EI-MS**: m/z (%): 613 (1, $[M]^+$), 395 (2, $[C_{18}H_{19}F_2N_3O_5]^+$), 280 (25, $[C_{13}H_{10}F_2N_2O_3]^+$), 231 (100, $[(AcNH)(C_6H_4)(C_5H_9N)CH_2]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 613.2712 ± 0.0050
gef.: 613.2698

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[273]

### 8.5.13 Herstellung von *rac*-Phenylpiperidin 67



Ein Gemisch aus 258 mg (0.541 mmol, 1.00 Äq.) Bromid **65**, 92 mg (0.568 mmol, 1.05 Äq.) 4-Phenylpiperidin **66** und 225 mg (1.625 mmol, 3.00 Äq.) $K_2CO_3$ in 30 mL MeCN wird für 16 h bei 35 °C gerührt. Die Suspension wird filtriert, der Filterrückstand mit EE gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 2:1 + 0.5% $EtNMe_2$) werden 285 mg (94.5%) Piperidin **67** als schwach gelber Schaum erhalten. {JS*560*/556}

**$R_F$** = 0.09 (EE/PE = 2:1 + 0.5% $EtNMe_2$).

**Schmp.**: ~35 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.782-1.841 (m, 19-$H_2$, 22-$H_2$, 22'-$H_2$), 1.991-2.066 (m, 21-H, 21'-H), 2.406 (t, 20-$H_2$), 2.439-2.520 (m, 23-H), 2.981-3.049 (m, 21-H', 21'-H'), 3.288-3.365 (m, 18-H), 3.368-3.446 (m, 18-H'), 3.476 (s, 7-$H_3$), 3.709 (s, 9-$H_3$), 4.681 (d, 6-$H_2$), 6.690 (s, 3-H), 7.033-7.120 (m, 14-H, 15-H), 7.156-7.312 (m, 11-H, 25-$H_2$, 26-$H_2$, 27-H), 7.712 (s, 1-H), 8.890 (t, 17-H) ppm.
$J_{3,6}$ = 0.7 Hz, $J_{17,18}$ = 5.6 Hz, $J_{19,20}$ = 7.4 Hz.

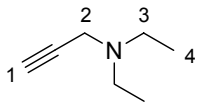
**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 26.89 (19-C), 33.43 (22-C, Sesselkonformation A), 33.47 (22-C, Sesselkonformation B), 39.52 (18-C), 42.84 (23-C), 51.82 (9-C), 53.08 (3-C), 54.57 (21-C), 56.53 (20-C), 59.30 (7-C), 68.29 (6-C), 101.53 (4-C), 116.30 (d, 11-C), 117.48 (14-C), 123.15 (dd, 15-C), 126.20 (27-C), 126.99 (25-C), 128.50 (26-C), 137.73 („t", 10-C), 146.43 (24-C), 146.53 (2-C), 150.12 (dd, 12-C oder 13-C), 150.27 (dd, 13-C oder 12-C), 152.50 (5-C), 153.23 (16-C), 164.72 (8-C) ppm.
$J_{10,12\text{-F}}$ = 4.6 Hz, $J_{10,13\text{-F}}$ = 4.6 Hz, $J_{11,12\text{-F}}$ = 17.1 Hz, $J_{12,13\text{-F}}$ = 12.6 Hz, $J_{13,12\text{-F}}$ = 12.6 Hz, $J_{12,12\text{-F}}/J_{13,13\text{-F}}$ = 249.3/248.9 Hz, $J_{14,13\text{-F}}$ = 17.4 Hz, $J_{15,12\text{-F}}$ = 3.5 Hz, $J_{15,13\text{-F}}$ = 6.9 Hz.

**EI-MS**: m/z (%): 556 (55, $[M]^+$), 312 (35, $[C_{14}H_{14}F_2N_2O_4]^+$), 280 (60, $[C_{13}H_{10}F_2N_2O_3]^+$), 174 (100, $[(C_6H_5)(C_5H_9N)CH_2]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 556.2497 ± 0.0020
gef.: 556.2509

## 8.6 Herstellung von arylalkinylbasierten Liganden

### 8.6.1 Herstellung von *N*,*N*-Diethylprop-2-inyl-1-amin 71

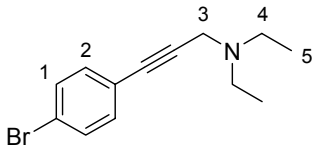



In Anlehnung an die Literatur[324] werden zu einer Lösung von 40 mL (385.031 mmol, 8.42 Äq.) Diethylamin **70** in 30 mL $CHCl_3$ bei 0 °C 6.00 mL (45.716 mmol, 1.00 Äq.) Propargylbromid **69** (80 Gew. % in Toluol) zugetropft. Das Gemisch wird über Nacht langsam auf RT erwärmt. Die Suspension wird in Ether aufgenommen, mit $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet. Nach fraktionierender Destillation (Sdp. 51-53 °C bei 100 mbar) werden 4.719 g (92.8%) Amin **71** als farblose, leicht flüchtige Flüssigkeit erhalten. {JS571/*663*}

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K): δ = 1.074 (t, 4-$H_6$), 2.156 (t, 1-H), 2.552 (q, 3-$H_4$), 3.437 (d, 2-$H_2$) ppm.
$J_{1,2}$ = 2.4 Hz, $J_{3,4}$ = 7.2 Hz.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[324]

### 8.6.2 Herstellung von Bromphenylpropin 73




Ein Gemisch aus 847 mg (7.622 mmol, 1.00 Äq.) Amin **71**, 3.596 g (15.244 mmol, 2.00 Äq.) 1,4-Dibrombenzol **72**, 68 mg (0.381 mmol, 0.05 Äq.) $PdCl_2$, 200 mg (0.762 mmol, 0.10 Äq.) $PPh_3$ und 145 mg (0.762 mmol, 0.10 Äq.) CuI in 25 mL (239.300 mmol, 31.40 Äq.) Diethylamin **70** wird entgast und für 64 h unter Rückfluss erhitzt. Die schwarze Suspension

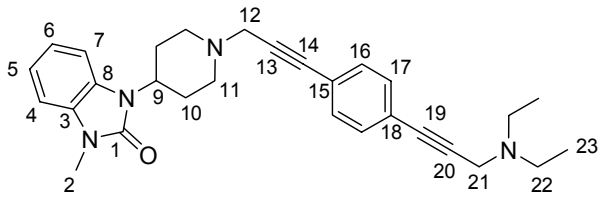
wird im Vakuum vom überschüssigen Diethylamin **70** befreit, der Rückstand in EE aufgenommen, über 5 cm Kieselgel filtriert und das Kieselgel mit 250 mL EE/1% $EtNMe_2$ nachgespült. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:2 + 0.5% $EtNMe_2$) werden 1.390 g (68.5%) Bromid **73** als gelb-braune Flüssigkeit erhalten. {JS572}

$\mathbf{R_F}$ = 0.19 (EE/PE = 1:2 + 0.5% $EtMe_2N$).

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K): δ = 1.113 (t, 5-$H_6$), 2.616 (q, 4-$H_4$), 3.621 (s, 3-$H_2$), 7.277 (dt, 2-$H_2$), 7.423 (dt, 1-$H_2$) ppm.
$J_{1,2}$ = 8.4 Hz, $J_{1,2'}$ = 2.1 Hz, $J_{4,5}$ = 7.2 Hz.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[325]

### 8.6.3 Herstellung von Propinylpiperidin 68




Eine Lösung von 1.100 g (4.756 mmol, 1.00 Äq.) Amin **74**, 655 µL (4.994 mmol, 1.05 Äq.) Propargylbromid **69** (80 Gew. % in Toluol) und 986 g (7.134 mmol, 1.50 Äq.) $K_2CO_3$ in 20 mL $CHCl_3$ wird für 24 h bei RT gerührt. Die Suspension wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. {JS564/*576*}
Der Rückstand wird in 15 mL (105.840 mmol, 41.62 Äq.) *i*$Pr_2NH$ und 15 mL THF gelöst, mit 745 mg (2.798 mmol, 1.10 Äq.) Bromid **73** und 48 mg (0.254 mmol, 0.10 Äq.) CuI versetzt. Die klare Lösung wird entgast, mit 147 mg (0.127 mmol, 0.05 Äq.) $Pd(PPh_3)_4$ versetzt, erneut entgast und für 20 h unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird über 5 cm Kieselgel filtriert, das Kieselgel mit 150 mL Ether/1% $EtNMe_2$ nachgespült und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 2:1 + 0.5% $EtNMe_2$) werden 379 mg (32.8%) Alkin **68** als gelbes Harz erhalten. {JS579/*674*}

$\mathbf{R_F}$ = 0.05 (EE/PE = 2:1 + 0.5% $EtMe_2N$).

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.117 (t, 23-$H_6$), 1.832-1.889 (m, 10-H, 10'-H), 2.445-2.571 (m, 10-H', 10'-H', 11-H, 11'-H), 2.626 (q, 22-$H_4$), 3.100-3.145 (m, 11-H', 11'-H'), 3.412 (s, 2-$H_3$), 3.584 (s, 12-$H_2$), 3.647 (s, 21-$H_2$), 4.423 (tt, 9-H), 6.974 (dd, 4-H), 7.046 (dt, 6-H), 7.085 (dt, 5-H), 7.294 (dd, 7-H), 7.371 (d, 16-$H_2$, 17-$H_2$) ppm.

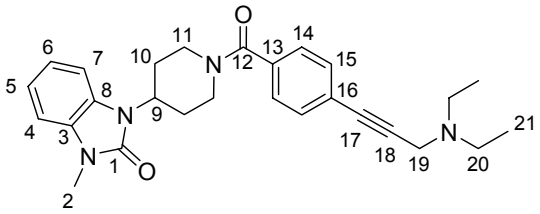
$J_{4,5}$ = 7.6 Hz, $J_{4,6}$ = 1.5 Hz, $J_{5,6}$ = 7.6 Hz, $J_{5,7}$ = 1.2 Hz, $J_{6,7}$ = 7.6 Hz, $J_{9,10}$ = 4.2 Hz, $J_{9,10'}$ = 12.0 Hz, $J_{16,17}$ = 2.9 Hz, $J_{22,23}$ = 7.2 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 12.75 (23-C), 27.24 (2-C), 29.41 (10-C), 41.65 (21-C), 47.47 (22-C), 48.02 (12-C), 50.79 (9-C), 52.46 (11-C), 84.76 (19-C), 85.27 (14-C), 86.22 (13-C), 86.44 (20-C), 107.63 (4-C), 109.65 (7-C), 120.95 (5-C), 121.04 (6-C), 122.68 (15-C), 123.28 (18-C), 128.24 (8-C), 130.33 (3-C), 131.69/131.70 (16-C, 17-C), 154.12 (1-C) ppm.

**ESI-MS**: *m*/*z* (%): 477 (30, $[M+Na]^+$), 455 (35, $[MH]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 454.2733 ± 0.0020
gef.: 454.2736

### 8.6.4 Herstellung von Phenylamid 78




Gemäß *AAV-1* werden 300 mg (1.297 mmol, 1.00 Äq.) Amin **74**, 338 mg (1.361 mmol, 1.05 Äq.) 4-Iodbenzoesäure **76**, 348 mg (1.815 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 263 mg (1.945 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 428 µL (3.891 mmol, 3.00 Äq.) NMM in 20 mL $CH_2Cl_2$ innerhalb von 12 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wird Amid **77** in quantitativer Ausbeute als farbloser Schaum erhalten. Es wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt. {JS583/*589*}

Amid **77** wird in 10 mL (70.560 mmol, 54.40 Äq.) *i*$Pr_2NH$ und 10 mL THF gelöst, mit 122 mg (1.097 mmol, 1.10 Äq.) Alkin **71** und 19 mg (0.100 mmol, 0.10 Äq.) CuI versetzt. Die klare Lösung wird entgast, mit 58 mg (0.050 mmol, 0.05 Äq.) $Pd(PPh_3)_4$ versetzt, erneut entgast und für 38 h bei RT gerührt. Die Suspension wird über 5 cm Kieselgel filtriert, das Kieselgel mit 150 mL EE/MeOH/$EtNMe_2$ (100:2:0.5) nachgespült und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/MeOH = 100:1 + 0.5% $EtNMe_2$) werden 360 mg (81.2%) Alkin **78** als farbloser Feststoff erhalten. {JS588/*670*}

**$R_F$** = 0.07 (EE/MeOH = 100:1 + 0.5% $EtMe_2N$).

**Schmp.**: 114-116 °C.

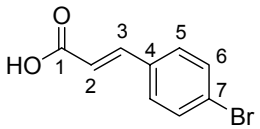
**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.118 (t, 21-$H_6$), 1.882 (br. s, 10-H, 10'-H), 2.417 (br. s, 10-H', 10'-H'), 2.628 (q, 20-$H_4$), 2.919 (br. s, 11-H), 3.160 (br. s, 11-H), 3.414 (s, 2-$H_3$), 3.649 (s, 19-$H_2$), 3.930 (br. s, 11-H), 4.557 (tt, 9-H), 4.924 (br. s, 11-H), 6.997 (dd, 4-H), 7.069-7.137 (m, 5-H, 6-H, 7-H), 7.414 (dt, 14-$H_2$), 7.480 (dt, 15-$H_2$) ppm.
$J_{4,5}$ = 7.6 Hz, $J_{4,6}$ = 1.8 Hz, $J_{9,10}$ = 4.2 Hz, $J_{9,10'}$ = 12.4 Hz, $J_{14,15'}$ = 1.9 Hz, $J_{14,15}$ = 8.5 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 12.71 (21-C), 27.18 (2-C), 29.53 (10-C), 41.62 (19-C), 42.14 (11-C), 47.45 (20-C), 51.15 (9-C), 84.35 (17-C), 86.48 (18-C), 107.85 (4-C), 108.77 (7-C), 121.23 (6-C), 121.28 (5-C), 125.19 (16-C), 127.09 (14-C), 128.07 (8-C), 130.27 (3-C), 131.92 (15-C), 135.11 (13-C), 153.90 (1-C), 170.04 (12-C) ppm.

**ESI-MS**: *m/z* (%): 467 (20, $[M+Na]^+$), 445 (100, $[MH]^+$), 372 (5, $[M-NEt_2]^+$).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **$C_{27}H_{32}N_4O_2 \cdot 0.25\ H_2O$**: (449.07) | ber.: | C 72.21 | H 7.29 | N 12.48 |
| | gef.: | C 72.20 | H 7.38 | N 12.30 |

### 8.6.5 Herstellung von 4-Bromzimtsäure 81




Gemäß Literaturvorschrift[310] wird eine Lösung von 5.000 g (27.024 mmol, 1.00 Äq.) 4-Brombenzaldehyd **79**, 3.375 g (32.429 mmol, 1.20 Äq.) Malonsäure **80** und 535 µL (5.405 mmol, 0.20 Äq.) Piperidin in 42 mL Pyridin für 19 h unter Rückfluss erhitzt. Da laut DC noch Aldehyd **79** vorliegt, werden weitere 1.090 g (10.475 mmol, 0.39 Äq.) Malonsäure **80** zugesetzt und für weitere 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die erkaltete Lösung wird auf ein Gemisch aus 10 mL konz. Salzsäure und 200 mL Eiswasser gegossen, woraufhin ein weißer Feststoff ausfällt. Der Feststoff wird abfiltriert und mehrmals mit kaltem Wasser gewaschen. Nach Umkristallisation aus EtOH/Wasser (1:1) werden 5.487 g (89.4%) Carbonsäure **81** als farbloser Feststoff erhalten. {JS-OM6}

**Schmp.**: 267 °C.

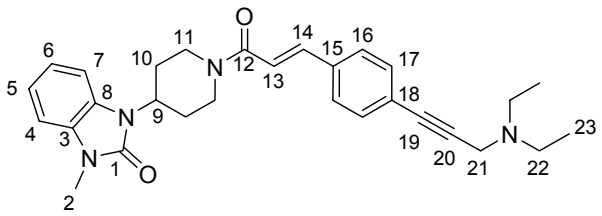
**$^1$H-NMR** ($DMSO-D_6$, 300 MHz, 300 K): δ = 6.345 (d, 2-H), 7.378-7.521 (m, 3-H, 5-$H_2$, 6-$H_2$) ppm.

$J_{2,3}$ = 16.1 Hz.

**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 75 MHz, 300 K): δ = 118.67 (2-C), 122.53 (7-C), 128.31 (5-C), 130.61 (6-C), 132.22 (4-C), 141.35 (3-C), 166.45 (1-C) ppm.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[310]

### 8.6.6 Herstellung von Phenylacryloylpiperidin 83




Gemäß *AAV-1* werden 300 mg (1.297 mmol, 1.00 Äq.) Amin **74**, 309 mg (1.361 mmol, 1.05 Äq.) Carbonsäure **81**, 348 mg (1.815 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 263 mg (1.945 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 428 µL (3.891 mmol, 3.00 Äq.) NMM in 20 mL $CH_2Cl_2$ innerhalb von 2 d umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wird Amid **82** in quantitativer Ausbeute als farbloser Schaum erhalten. Es wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt. {JS582}
244 mg (0.554 mmol, 1.00 Äq.) Amid **82** werden in 10 mL (70.560 mmol, 54.40 Äq.) *i*$Pr_2NH$ und 10 mL THF gelöst, mit 68 mg (0.610 mmol, 1.10 Äq.) Alkin **71** und 11 mg (0.055 mmol, 0.10 Äq.) CuI versetzt. Die klare Lösung wird entgast, mit 32 mg (0.028 mmol, 0.05 Äq.) $Pd(PPh_3)_4$ versetzt, erneut entgast und für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Die erkaltete Suspension wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in EE aufgenommen, zweimal mit 25%iger $NH_3$-Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/MeOH = 100:1 + 0.5% $EtNMe_2$) werden 202 mg (77.5%) Alkin **83** als farbloser Feststoff erhalten. {JS587/*685*}

**$R_F$** = 0.12 (EE/MeOH = 100:1 + 0.5% $EtMe_2N$).

**Schmp.**: 50-52 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.120 (t, 23-$H_6$), 1.947 (br. d, 10-H, 10'-H), 2.385 (dq, 10-H', 10'-H'), 2.631 (q, 22-$H_4$), 2.815 (br. s, 11-H), 3.301 (br. s, 11-H), 3.417 (s, 2-$H_3$), 3.652 (s, 21-$H_2$), 4.301 (br. s, 11-H), 4.621 (tt, 9-H), 4.965 (br. s, 11-H), 6.940 (d, 13-H),

6.970-7.008 (m, 4-H), 7.028-7.120 (m, 5-H, 6-H, 7-H), 7.424 (d, 16-$H_2$), 7.477 (d, 17-$H_2$), 7.687 (d, 14-H) ppm.

$J_{9,10}$ = 4.2 Hz, $J_{9,10'}$ = 12.4 Hz, $J_{10,10'}$ = 12.7 Hz, $J_{13,14}$ = 15.3 Hz, $J_{16,17}$ = 8.4 Hz, $J_{22,23}$ = 7.2 Hz.

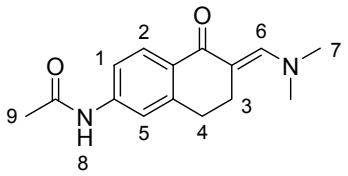
**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 12.74 (23-C), 27.25 (2-C), 29.24 (br. s, 10-C, Sesselkonformation A), 30.22 (br. s, 10-C, Sesselkonformation B), 41.72 (21-C), 42.23 (br. s, 11-C, Sesselkonformation A), 45.68 (br. s, 11-C, Sesselkonformation B), 47.48 (22-C), 51.06 (9-C), 84.80 (19-C), 86.75 (20-C), 107.83 (4-C), 109.08 (7-C), 117.63 (13-C), 121.24 (6-C, 5-C), 124.81 (18-C), 127.75 (16-C), 128.01 (8-C), 130.30 (3-C), 132.23 (17-C), 134.84 (15-C), 142.44 (14-C), 153.94 (1-C), 165.44 (12-C) ppm.

**ESI-MS**: *m*/*z* (%): 493 (100, $[M+Na]^+$), 471 (30, $[MH]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 470.2682 ± 0.0030
gef.: 470.2680

## 8.7 Herstellung der Takeda-Referenz T-226296

### 8.7.1 Herstellung von Acetamido-tetralon 86



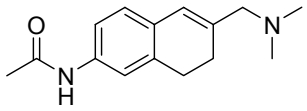

Nach Literaturvorschrift[311] werden 8.268 g (40.681 mmol, 1.00 Äq.) 6-Acetamido-1-tetralon **84** in 50 mL (373.447 mmol, 9.20 Äq.) *N*,*N*-Dimethylformamid-dimethylacetal **85** gelöst und für 18 h bei 110 °C Ölbadtemperatur gerührt. Hierbei wird das während der Reaktion entstehende MeOH kontinuierlich abdestilliert. Der Niederschlag wird nach dem Erkalten abfiltriert, mit Ether gewaschen und ergibt 10.456 g (99.5%, Literaturausbeute:[311] 78.4%) Tetralon **86** als gelb-braunes Pulver, welches ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird. {JS332/333/336/*341*}

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K): δ = 2.183 (s, 9-$H_3$), 2.757-2.837 (m, 3-H, 4-H), 2.855-2.938 (m, 3-H', 4-H'), 3.099 (s, 7-$H_6$), 7.179 (dd, 1-H), 7.688 (s, 5-H, 6-H), 7.934 (d, 2-H), 8.361 (s, 8-H) ppm.

$J_{1,2}$ = 8.4 Hz, $J_{1,5}$ = 2.0 Hz.

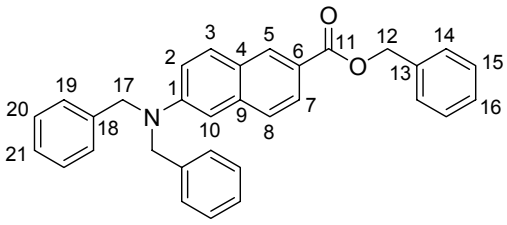
Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[311]

### 8.7.2 Umsetzung von Tetralon 86 mit $NaBH_4$ und anschließender HCl-Verkochung



Nach Literaturvorschrift[311] werden 1.663 g (6.438 mmol, 1.00 Äq.) Tetralon **86** in 25 mL Methanol suspendiert, auf 0 °C gekühlt und mit 2.435 g (64.378 mmol, 40.00 Äq.) $NaBH_4$ versetzt. Die Suspension wird langsam über Nacht auf RT erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in EE aufgenommen, mit $NaHCO_3$- und NaCl-Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen jeweils mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.
Das erhaltene rot-braune Harz wird gemäß Literaturvorschrift[311] ohne Aufreinigung in 50 mL THF gelöst, mit 50 mL 2 N HCl versetzt und für 15 h unter Rückfluss erhitzt. Nach wässriger Aufarbeitung laut Vorschrift wird ein schwarzes Harz erhalten, bei welchem es sich laut DC um ein Vielkomponentengemisch handelt. Das möglicherweise enthaltene gewünschte Produkt kann mittels Flash-Säulenchromatographie nicht isoliert werden. {JS335/337}

### 8.7.3 Herstellung von Naphthalincarbonsäureester 90



Eine Suspension von 5.018 g (Gehalt: 90%, 24.125 mmol, 1.00 Äq.) 6-Amino-2-naphthalinsäure **89**, 10.4 mL (86.953 mmol, 3.60 Äq.) Benzylbromid und 22.007 g (159.229 mmol, 6.60 Äq.) $K_2CO_3$ in 100 mL MeCN wird für 22 h unter Rückfluss erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird zur Vernichtung des überschüssigen Benzylbromids mit 10 mL wässriger 40%iger Dimethylamin-Lösung versetzt und erneut für 30 min unter Rückfluss erhitzt. Die erkaltete Suspension wird filtriert und der gelbliche Feststoff mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisation aus $CH_2Cl_2$/PE werden 9.434 g (85.5%) Benzylester **90** als weiße Nadeln erhalten. {JS359/*524*/*MK1*/535/696}

$\mathbf{R_F}$ = 0.14 (EE/PE = 1:10).

**Schmp.**: 117.7-117.9 °C.

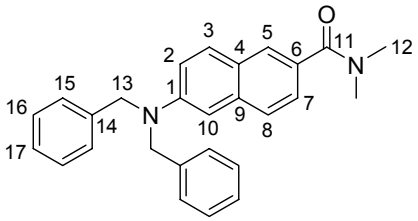
**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 4.752 (s, 17-$H_4$), 5.373 (s, 12-$H_2$), 6.966 (d, 10-H), 7.137 (dd, 2-H), 7.232-7.277 (m, 19-$H_4$, 21-$H_2$), 7.293-7.343 (16-H, 20-$H_4$), 7.354-7.397 (15-$H_2$), 7.442-7.474 (14-$H_2$), 7.500 (d, 8-H), 7.712 (d, 3-H), 7.921 (dd, 7-H), 8.447 (d, 5-H) ppm.
$J_{2,3}$ = 9.1 Hz, $J_{2,10}$ = 2.5 Hz, $J_{5,7}$ = 1.7 Hz, $J_{7,8}$ = 8.7 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 54.32 (17-C), 66.56 (12-C), 105.95 (10-C), 116.41 (2-C), 123.38 (6-C), 125.75 (4-C), 126.07 (7-C), 126.21 (8-C), 126.79 (19-C), 127.34 (21-C), 128.24 (16-C), 128.27 (14-C), 128.70 (15-C), 128.94 (20-C), 130.92 (3-C), 131.18 (5-C), 136.59 (13-C), 137.72 (9-C), 137.83 (18-C), 149.02 (1-C), 167.07 (11-C) ppm.

**EI-MS**: m/z (%): 457 (100, $[M]^+$), 366 (40, $[M\text{-}Bn]^+$), 91 (95, $[Bn]^+$).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **$C_{32}H_{27}NO_2$**: (457.56) | ber.: | C 84.00 | H 5.95 | N 3.06 |
| | gef.: | C 83.92 | H 5.92 | N 3.03 |

### 8.7.4 Herstellung von Naphthalincarbonsäureamid 91




**Methode A**: Im Autoklavenbecher werden 120 mg (0.262 mmol, 1.00 Äq.) Benzylester **90** in 10.00 mL (55.635 mmol, 33% in EtOH, 212.35 Äq.) Dimethylamin gelöst. Der Autoklave wird bei 100 bar $N_2$-Druck mittels Ölbad auf 100 °C erhitzt, wodurch der Arbeitsdruck auf 112 bar ansteigt. Auch nach 46 h ist mittels DC keinerlei Umsatz zu beobachten. Eine Reisolierung des Esters **90** wird nicht durchgeführt. {JS365}

**Methode B**: 314 mg (0.686 mmol, 1.00 Äq.) Benzylester **90**, 6.7 mg (0.137 mmol, 0.20 Äq.) NaCN[312] und 10 mL (55.63 mmol, 33% in EtOH, 81.10 Äq.) Dimethylamin-Lösung werden in einer verschraubten Ampulle bei 60 °C Ölbadtemperatur für 87 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in $CHCl_3$ aufgenommen, über Celite filtriert und das Lösungsmittel wiederum im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:1) werden 166 mg (61.3%) Dimethylamid **91** sowie 107 mg (34.1%)

reisoliertes Edukt **90** erhalten. Aus $CH_2Cl_2$/Ether kristallisiert das Produkt in Form farbloser filziger Nadeln aus. {JS362/363/365/*366*/*368*}

**Methode C**: 8.09 mL (16.181 mmol, 2 M in THF, 1.20 Äq.) Dimethylamin werden bei 0 °C mit 6.21 mL (14.832 mmol, 2.389 M in Hexan, 1.10 Äq.) BuLi versetzt. Nach 20 min bei 0 °C werden 6.170 g (13.484 mmol, 1.00 Äq.) Benzylester **90** gelöst in 40 mL THF zugetropft und über Nacht auf RT erwärmt. Die schwarze Lösung wird in EE aufgenommen, mit $NH_4Cl$-Lösung gewaschen, die wässrige Phase mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das laut $^1$H-NMR-Spektrum in quantitativer Ausbeute erhaltene Amid **91** ist lediglich durch den abgespaltenen Benzylalkohol verunreinigt und wird deshalb ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt. {JS391/*527*/536/590}

$\mathbf{R_F}$ = 0.17 (EE/PE = 1:1).

**Schmp.**: 132.7-133.6 °C.

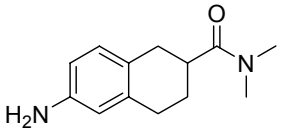
**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 3.064 (br. s, 12-$H_6$), 4.747 (s, 13-$H_4$), 6.964 (d, 10-H), 7.148 (dd, 2-H), 7.234-7.284 (m, 15-$H_4$, 17-$H_2$), 7.295-7.342 (m, 16-$H_4$), 7.365 (dd, 7-H), 7.516 (d, 8-H), 7.654 (d, 3-H), 7.750 (s, 5-H) ppm.
$J_{2,3}$ = 9.1 Hz, $J_{2,10}$ = 2.6 Hz, $J_{5,7}$ = 1.8 Hz, $J_{7,8}$ = 8.5 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 35.62 (br. s, 12-C), 39.87 (br. s, 12'-C), 54.34 (13-C), 106.07 (10-C), 116.55 (2-C), 125.29 (7-C), 125.87 (4-C), 126.17 (8-C), 126.80 (15-C), 127.10 (5-C), 127.21 (17-C), 128.86 (16-C), 129.57 (6-C), 129.77 (3-C), 135.59 (9-C), 138.14 (14-C), 148.06 (1-C), 172.20 (11-C) ppm.

**EI-MS**: m/z (%): 394 (100, $[M]^+$), 350 (60, $[M\text{-}NMe_2]^+$), 303 (27, $[M\text{-}Bn]^+$).

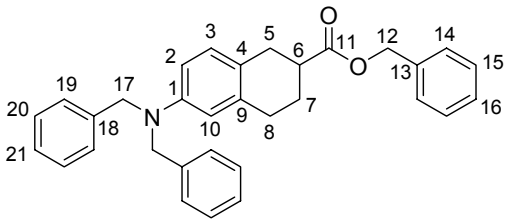
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **$C_{27}H_{26}N_2O$**: (394.51) | ber.: | C 82.20 | H 6.64 | N 7.10 |
| | gef.: | C 82.10 | H 6.66 | N 7.09 |

### 8.7.5 Umsetzung von Naphthalincarbonsäureamid 91 mit Li/$NH_3$




In eine Lösung von 150 mg (0.380 mmol, 1.00 Äq.) Amid **91** in 4 mL THF werden bei -78 °C etwa 15 mL Ammoniakgas einkondensiert und die resultierende Suspension mit 40 mg (5.704 mmol, 15.20 Äq.) Li-Draht versetzt. Nach 30 min wird die tief-grüne Suspension bei -78 °C portionsweise mit 308 mg (5.704 mmol, 15.20 Äq.) $NH_4Cl_{(f)}$ versetzt, woraufhin sich die Suspension entfärbt. Das Gemisch wird durch langsames Auftauen über Nacht vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 20 mL Ether und 20 mL Wasser aufgenommen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Sowohl $^1$H-NMR-Spektrum als auch DC vom resultierenden Rückstand zeigen ein Vielkomponentengemisch, welches mittels Flash-Säulenchromatographie nicht getrennt werden kann. {JS370}

### 8.7.6 Herstellung von *rac*-Tetralincarbonsäureester 94




In einem 250 mL Dreihalskolben werden 4.040 g (Gehalt 90%, 19.424 mmol, 1.00 Äq.) 6-Amino-2-naphthalinsäure **89** in 50 mL THF suspendiert und auf -78 °C gekühlt. Nach dem Einkondensieren von etwa 100 mL Ammoniakgas wird die resultierende braune Lösung portionsweise mit 1.072 g (154.445 mmol, 7.95 Äq.) Li-Draht versetzt. 7 min nach beendeter Zugabe verfärbt sich die Suspension tiefblau bis schwarz. Nach weiteren 30 min wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 8.312 g (155.392 mmol, 8.00 Äq.) $NH_4Cl$ beendet. Nachdem die Suspension vollständig entfärbt ist, wird das Kältebad entfernt und der Ammoniak durch langsames Auftauen auf RT entfernt. {JS376/381/392/*402*/424}

Das resultierende Gemisch wird in 150 mL MeCN aufgenommen, mit 26.846 g (194.240 mmol, 10.00 Äq.) $K_2CO_3$ versetzt und für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 13.94 mL (116.544 mmol, 6.00 Äq.) Benzylbromid wird für weitere 22 h unter Rückfluss erhitzt. Zum Vernichten des überschüssigen Benzylbromids werden bei RT 18.00 mL

(10.142 mmol, 5.16 Äq.) einer 33%igen Lösung von $Me_2NH$ in EtOH zugesetzt, für 30 min bei RT gerührt und schließlich für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die erkaltete Suspension wird filtriert, der Filterrückstand mit 250 mL EE gründlich gewaschen und das Filtrat im Vakuum bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in EE aufgenommen, zweimal mit ges. $NH_4Cl$-Lösung extrahiert und die wässrigen Phasen nochmals mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: PE/Ether = 10:1) werden 8.966 g *rac*-Tetralin **94** (quant. über zwei Stufen) als gelbes Öl erhalten. {JS377/393/*403*/425}

**$R_F$** = 0.29 (PE/Ether = 10:1).

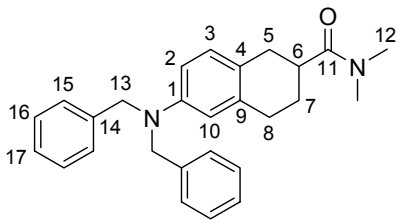
**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.752-1.855 (m, 7-H), 2.102-2.189 (m, 7-H'), 2.669-2.761 (m, 5-H, 6-H, 8-H), 2.853-2.959 (m, 5-H', 8-H'), 4.576 (s, 17-$H_4$), 5.132 (d, 12-$H_2$), 6.462 (d, 10-H), 6.541 (dd, 2-H), 6.880 (d, 3-H), 7.190-7.246 (m, Ph-$H_6$), 7.260-7.356 (m, Ph-$H_9$) ppm.
$J_{2,10}$ = 2.6 Hz, $J_{2,3}$ = 8.5 Hz, $J_{12,14}$ = 1.6 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 26.15 (7-C), 29.16 (8-C), 30.85 (5-C), 40.58 (6-C), 54.21 (17-C), 66.24 (12-C), 111.09 (2-C), 112.23 (10-C), 123.27 (4-C), 126.80 (19-C), 126.92 (21-C), 128.08 (14-C), 128.20 (16-C), 128.63 (15-C), 128.69 (20-C), 129.85 (3-C), 136.29 (13-C), 136.44 (9-C), 138.87 (18-C), 147.66 (1-C), 175.51 (11-C) ppm.

**EI-MS**: m/z (%): 461 (100, $[M]^+$), 370 (35, $[M\text{-}Bn]^+$), 91 (80, $[Bn]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 461.2355 ± 0.0030
gef.: 461.2359

### 8.7.7 Herstellung von *rac*-Tetralincarbonsäureamid 95




19.42 mL (38.848 mmol, 2.00 Äq., 2 M in THF) $Me_2NH$ werden bei -78 °C unter inerten Arbeitsbedingungen mit 8.861 mL (24.280 mmol, 1.25 Äq., 2.74 M in Hexan) *n*BuLi versetzt, für 5 min bei -78 °C und anschließend für 30 min bei 0 °C gerührt. Durch die Zugabe des in

30 mL THF gelösten *rac*-Tetralins **94** (8.966 g, 19.424 mmol, 1.00 Äq.) bei 0 °C verfärbt sich die klare Lösung schwarz (im Falle einer zu geringen Menge an Dimethylamin-Anionen bleibt diese Schwarzfärbung nicht erhalten: es ist ein Farbumschlag nach gelb-braun zu beobachten). Die Lösung wird über Nacht auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 5 mL Wasser beendet, wobei sich die noch immer schwarze Lösung gelblich entfärbt. Das Gemisch wird mit ges. NaCl-Lösung versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:1) werden 6.485 g (83.8%) *rac*-Dimethylamid **95** als leicht gelbes Harz erhalten. {JS395/*404*/438}

**$R_F$** = 0.16 (EE/PE = 1:1).

**Schmp**.: 96.1-96.8 °C.

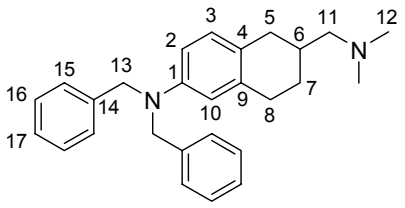
**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.805-1.971 (m, 7-H, 7-H'), 2.676-2.773 (m, 5-H, 8-H, 8-H'), 2.811-2.889 (m, 6-H), 2.893-2.978 (m, 5'-H, 12-$H_3$), 3.038 (s, 12'-$H_3$), 4.589 (s, 13-$H_4$), 6.492 (br. s, 10-H), 6.548 (br. dd, 2-H), 6.889 (d, 3-H), 7.191-7.257 (m, Ph-$H_6$), 7.264-7.318 (m, Ph-$H_4$) ppm.
$J_{2,10}$ = 2.1 Hz, $J_{2,3}$ = 8.5 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 26.45 (7-C), 29.45 (8-C), 31.53 (5-C), 35.66 (12-C), 37.15 (12'-C), 37.85 (6-C), 54.21 (13-C), 110.95 (2-C), 112.26 (10-C), 124.02 (4-C), 126.76 (15-C), 126.87 (17-C), 128.63 (16-C), 129.75 (3-C), 136.52 (9-C), 138.84 (14-C), 147.59 (1-C), 175.61 (11-C) ppm.

**EI-MS**: m/z (%): 398 (100, $[M]^+$), 325 (75, $[M\text{-}CHONMe_2]^+$), 91 (60, $[Bn]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 398.2358 ± 0.0020
gef.: 398.2348

### 8.7.8 Herstellung von *rac*-Aminomethyltetralin 96




Zu einer Suspension von 616 mg (16.230 mmol, 15.00 Äq.) $LiAlH_4$ in 20 mL THF werden bei 0 °C 1.725 g (4.328 mmol, 1.00 Äq.) *rac*-Dimethylamid **95**, gelöst in 20 mL THF, langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird auf RT erwärmt, 5 min gerührt und schließlich 75 min unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 600 µL Wasser gefolgt von 600 µL 15%iger KOH-Lösung bei 0 °C beendet. Die graue Suspension wird für 30 min bis zur Weißfärbung des Feststoffs unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird noch warm filtriert, der Filterrückstand mit 30 mL Ether gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:3 + 1% $EtNMe_2$) werden 1.625 g (97.6%) *rac*-Dimethylamin **96** als farbloses Öl erhalten. {JS396/*399*/405/440}

*Mittels chiraler HPLC (Daicel Co., Chiralcel OD 250 mm × 4.6 mm) ist keine basislinien-getrennte Aufspaltung des Racemats **96** in seine Enantiomere möglich.*

$\mathbf{R_F}$ = 0.06 (EE/PE = 1:3 + 1% $EtNMe_2$).

$\mathbf{R_F}$ = 0.20 (Ether/PE = 3:1 + 1% $EtNMe_2$).

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.280-1.383 (m, 7-H), 1.833-1.932 (m, 6-H, 7-H'), 2.155-2.249 (m, 12-$H_6$, 11-$H_2$), 2.304 (dd, 5-H), 2.669-2.720 (m, 8-H, 8-H'), 2.817 (dd, 5-H'), 4.585 (s, 13-$H_4$), 6.482 (d, 10-H), 6.534 (dd, 2-H), 6.898 (d, 3-H), 7.192-7.253 (m, Ph-$H_6$), 7.266-7.316 (m, Ph-$H_4$) ppm.

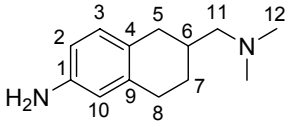
$J_{2,3}$ = 8.5 Hz, $J_{2,10}$ = 2.7 Hz, $J_{5,5'}$ = 16.1, $J_{5,6}$ = 10.6 Hz, $J_{5',6}$ = 5.2 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 28.24 (7-C), 29.65 (8-C), 32.93 (6-C), 33.77 (5-C), 46.10 (12-C), 54.27 (13-C), 66.53 (11-C), 110.89 (2-C), 112.39 (10-C), 124.96 (4-C), 126.85 (15-C), 126.87 (17-C), 128.67 (16-C), 129.98 (3-C), 137.66 (9-C), 139.05 (14-C), 147.49 (1-C) ppm.

**EI-MS**: *m*/*z* (%): 384 (28, $[M]^+$), 339 (100, $[M\text{-}HNMe_2]^+$).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $\mathbf{C_{27}H_{32}N_2}$: (384.26) | ber.: | C 84.33 | H 8.39 | N 7.28 |
| | gef.: | C 84.13 | H 8.46 | N 7.17 |

### 8.7.9 Herstellung von *rac*-Anilin 97




Eine Lösung von 791 mg (2.057 mmol, 1.00 Äq.) *rac*-Dimethylamin **96** in 30 mL MeOH wird mit 109 mg (0.103 mmol, 0.05 Äq.) Pd/C (10 Gew. % Pd) versetzt und bei RT mit 1 atm $H_2$-Druck über Nacht hydriert. Die Suspension wird über Celite filtriert, der Filterrückstand mit 20 mL MeOH gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 2:1 + 1% $EtNMe_2$) werden 403 mg (95.9%) *rac*-Anilin **97** als zähes Öl erhalten. {JS*398*/401/407}

*Mittels chiraler HPLC (Daicel Co., Chiralcel OD 250 mm × 4.6 mm) ist keine basislinien-getrennte Aufspaltung des Racemats **97** in seine Enantiomere möglich.*

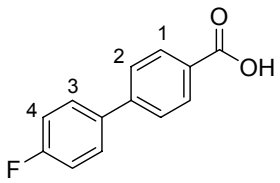
$\mathbf{R_F}$ = 0.19 (EE/PE = 2:1 + 1% $EtNMe_2$).

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K): δ = 1.280-1.434 (m, 7-H), 1.828-1.979 (m, 6-H, 7-H'), 2.177-2.287 (m, 11-$H_2$, 12-$H_6$), 2.307 (dd, 5-H), 2.728 (dd, 8-H, 8-H'), 2.820 (dd, 5-H'), 3.487 (br. s, N$H_2$), 6.433 (d, 10-H), 6.473 (dd, 2-H), 6.882 (d, 3-H) ppm.
$J_{2,10}$ = 2.4 Hz, $J_{2,3}$ = 7.9 Hz, $J_{5,5'}$ = 16.1, $J_{5,6}$ = 10.8 Hz, $J_{5',6}$ = 4.5 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz, 300 K): δ = 28.04 (7-C), 29.12 (8-C), 32.78 (6-C), 33.86 (5-C), 46.10 (12-C), 66.35 (11-C), 113.38 (2-C), 115.21 (10-C), 126.67 (4-C), 130.06 (3-C), 137.79 (9-C), 144.11 (1-C) ppm.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[311]

### 8.7.10 Herstellung von 4'-Fluorbiphenyl-4-carbonsäure 100



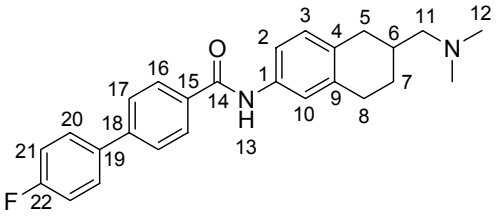

Eine Suspension von 5.000 g (30.131 mmol, 1.00 Äq.) 4-Carboxyphenylboronsäure **99**, 3.48 mL (31.638 mmol, 1.05 Äq.) 1-Brom-4-fluor-benzol **98** und 9.582 g (90.394 mmol, 3.00 Äq.) $K_2CO_3$ in 90 mL Dioxan/35 mL Wasser wird entgast, mit 1.741 g (1.506 mmol, 0.05 Äq.) $Pd(PPh_3)_4$ versetzt, erneut entgast und für 15 h unter inerten Arbeitsbedingungen unter Rückfluss erhitzt. Die erkaltete Suspension wird mit 2 N Salzsäure neutralisiert. Nach

Zugabe von 200 mL Wasser gehen die anorganischen Salze in Lösung und gleichzeitig fällt Carbonsäure **100** als brauner Niederschlag aus. Nach mehrmaliger Kristallisation aus EtOH/Wasser werden 5.690 g (87.3%) des gewünschten Produktes als farbloses Pulver erhalten. {*JS423*/634/654}

**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 300 MHz, 300 K): δ = 7.321 („t", 4-$H_2$), 7.750-7.801 (m, 3-$H_2$, 2-$H_2$), 8.013 (d, 1-$H_2$), 13.007 (br. s, COO*H*) ppm.
$J_{1,2}$ = 8.4 Hz, $J_{3,4}$ = 8.8 Hz, $J_{4,F}$ = 8.8 Hz.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[326]

### 8.7.11 Herstellung des Antagonisten *rac*-T-226296




In Anlehnung an die Literaturvorschrift[311] werden gemäß *AAV-1* 613 mg (3.000 mmol, 1.00 Äq.) Amin **97**, 649 mg (3.000 mmol, 1.00 Äq.) Carbonsäure **100**, 804 mg (4.200 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 608 mg (4.500 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 990 µL (9.000 mmol, 3.00 Äq.) NMM in 30 mL DMF/10 mL $CH_2Cl_2$ innerhalb von 20 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Kristallisation aus EE/*i*$Pr_2O$ werden 1.046 g (86.6%) Amid **T-226296** als farbloses Pulver erhalten. {JS400/*406*/422}
*Zwar ist mittels chiraler HPLC (Daicel Co., Chiralcel OD 250 mm × 4.6 mm) eine basisliniengetrennte Aufspaltung des Racemats **T-226296** in seine Enantiomere möglich, jedoch erlaubt seine äußerst geringe Löslichkeit (~1 mg/mL MeOH) in den durch den Säulen-Hersteller zugelassenen Lösungsmitteln keine präparative Trennung.*

**$R_F$** = 0.17 (EE/PE = 2:1 + 1% $EtNMe_2$).

**Schmp.**: 180-181 °C (Literatur:[311] 184-186 °C).

**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 310 K): δ = 1.277-1.386 (m, 7-H'), 1.836-1.960 (m, 6-H, 7-H'), 2.141-2.189 (m, 11-$H_2$, 12-$H_6$), 2.315 (dd, 5-H), 2.723-2.779 (m, 8-H, 8-H'), 2.814 (dd, 5-H'), 7.035 (d, 3-H), 7.324 („t", 21-$H_2$), 7.481 (dd, 2-H), 7.530 (d, 10-H), 7.800 (d, 17-$H_2$), 7.800 (dd, 20-$H_2$), 8.046 (d, 16-$H_2$), 10.073 (s, 13-H) ppm.

$J_{2,3}$ = 8.2 Hz, $J_{2,10}$ = 2.0 Hz, $J_{5,5'}$ = 16.5, $J_{5,6}$ = 9.8 Hz, $J_{5',6}$ = 4.8 Hz, $J_{16,17}$ = 8.5 Hz, $J_{20,21}$ = 8.9 Hz, $J_{20,F}$ = 5.2 Hz, $J_{21,F}$ = 8.9 Hz.

**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 310 K): δ = 27.17 (7-C), 28.37 (8-C), 31.94 (6-C), 33.48 (5-C), 45.62 (12-C), 65.20 (11-C), 115.83 (d, 21-C), 118.06 (2-C), 120.37 (10-C), 126.45 (20-C), 128.25 (16-C), 128.88 (3-C), 128.94 (d, 17-C), 131.55 (4-C), 133.72 (15-C), 135.55 (d, 19-C), 136.52 (9-C, 1-C), 141.83 (18-C), 162.20 (d, 22-C), 164.73 (14-C) ppm.
$J_{17,F}$ = 1.2 Hz, $J_{19,F}$ = 3.5 Hz, $J_{21,F}$ = 21.2 Hz, $J_{22,F}$ = 245.3 Hz.

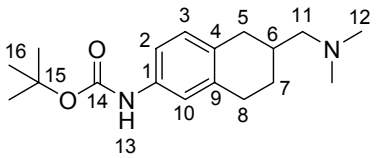
**EI-MS**: *m/z* (%): 402 (15, $[M]^+$), 357 (10, $[M\text{-}HNMe_2]^+$), 199 (28, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CO]^+$), 58 (100, $[Me_2NCH_2]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 402.2107 ± 0.0050
gef.: 402.2095

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[311]

## 8.7.12 Trennung der Enantiomere

### *8.7.12.1 Herstellung von rac-NBoc-Anilin **101***




Eine Lösung von 947 mg (4.635 mmol, 1.00 Äq.) *rac*-Diamin **97** und 2.320 g (23.175 mmol, 5.00 Äq.) $KHCO_3$ in 30 mL Dioxan und 15 mL Wasser wird auf 0 °C gekühlt, mit 1.19 mL (5.562 mmol, 1.20 Äq.) $Boc_2O$ versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Nach 14 h wird das Gemisch mit EE versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 4:1 + 0.5% $EtNMe_2$) werden 919 mg (65.1%) Carbamat **101** als schwach gelber Feststoff erhalten. {JS449/673}
Die Auftrennung des racemischen Carbamats **101** in seine Enantiomere erfolgt mittels chiraler HPLC (Daicel Co., Chiralcel OD 250 mm × 20 mm):

- Mobile Phase: Hexan/EtOH 85:15 + 0.1% $EtNMe_2$
- Fluss: 8 mL/min → 17 bar
- 4 Läufe à 50 mg Racemat

⇒ Retentionszeit (+)-Enantiomer = 15 Minuten
⇒ Retentionszeit (–)-Enantiomer = 22 Minuten.

**$R_F$** = 0.22 (EE/PE = 5:1 + 1% $EtNMe_2$).

**Schmp.**: 92.3-94.1 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.320-1.424 (m, 7-H), 1.502 (s, 16-$H_9$), 1.871-1.970 (m, 6-H, 7-H'), 2.216-2.269 (m, 11-$H_2$, 12-$H_6$), 2.358 (dd, 5-H), 2.753-2.807 (m, 8-H, 8-H'), 2.866 (dd, 5-H'), 6.376 (br. s, 13-H), 6.967-6.985 (br. s, 2-H, 3-H), 7.174 (br. s, 10-H) ppm. $J_{5,5'}$ = 16.2, $J_{5,6}$ = 10.1 Hz, $J_{5',6}$ = 4.8 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz, 300 K): δ = 27.88(7-C), 28.48 (16-$H_9$), 29.13 (8-C), 32.53 (6-C), 34.01 (5-C), 46.13 (12-C), 66.22 (11-C), 80.32 (15-C), 116.48 (2-C), 118.86 (10-C), 129.64 (3-C), 131.33 (4-C), 135.90 (1-C), 137.68 (9-C), 153.05 (14-C) ppm.

### *8.7.12.2 Herstellung von Amid (–)-T-226296 bzw. (+)-T-226296*

Das mittels chiraler HPLC erhaltene Enantiomere *ent*-**101** bzw. *ent*'-**101** wird mit 20 Äq. TFA während 20 h entschützt und nach *AAV-1* analog der Herstellung des racemischen Amids **T-226296** zum entsprechenden enantiomerenreinen Amid (–)-**T-226296** (107 mg, 84.3%, > 98% *ee* laut chiraler HPLC) bzw. (+)-**T-226296** (117 mg, 90.3%, > 98% *ee* laut chiraler HPLC) umgesetzt. {JS453/454}

(+)-**T-226296**: $[\alpha]_D^{25}$ = +27.6 (c = 0.51 in $CH_2Cl_2$).
(–)-**T-226296**: $[\alpha]_D^{25}$ = –28.8 (c = 0.50 in $CH_2Cl_2$).

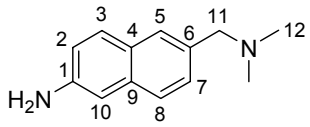
Die Literaturangaben[311] der Drehwerte in MeOH können nicht nachvollzogen werden, da sich einerseits bei 25 °C lediglich 0.4 mg Amid **T-226296** in 1 mL MeOH lösen lassen und andererseits beide Enantiomere laut Literatur einen positiven Drehwert besitzen sollen.

Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen denen des Racemats **T-226296** sowie der Literatur.[311]

## 8.8 SAR-Studie der Takeda-Referenz T-226296

### 8.8.1 Modifizierung des Tetralingrundgerüsts

#### *8.8.1.1 Herstellung von Aminomethylnaphthalin **103***




Eine Suspension von 9.824 g (24.904 mmol, 1.00 Äq.) Dibenzylamin **91** **(**Rohprodukt aus Kapitel 8.7.4: Methode A) und 1.324 g (1.245 mmol, 0.05 Äq.) Pd/C (10 Gew. % Pd) in 100 mL MeOH und 5 mL Essigsäure wird im Autoklaven während 65 h bei 100 bar Wasserstoffdruck und RT hydriert. Nach Filtration über Celite, Nachspülen des Filterrückstandes mit 300 mL heißem EtOH und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird in quantitativer Ausbeute und sehr guter Reinheit Dimethylamid **102** erhalten. Auf eine Aufreinigung des in den üblichen Lösungsmitteln sehr schlecht löslichen Amids kann verzichtet werden. $\mathbf{R_F}$ = 0.06 (EE/PE = 1:1 + 0.5% $EtNMe_2$). {JS539}

**Methode A**: 5.336 g (24.904 mmol, 1.00 Äq.) Dimethylamid **102** werden in 100 mL THF suspendiert und bei 0 °C portionsweise mit 2.363 g (62.260 mmol, 10.00 Äq.) $LiAlH_4$ versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Suspension für 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Durch die Zugabe von 2.3 mL Wasser gefolgt von 2.3 mL 15%iger KOH-Lösung bei 0 °C wird die Reaktion beendet. Die anfangs graue Suspension wird für 30 min bis zur Weißfärbung des Feststoffs unter Rückfluss erhitzt, anschließend warm filtriert und der Filterrückstand mit 200 mL Ether gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und anschließender Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/5% MeOH/1% $EtNMe_2$) werden 2.070 g (41.5% über 3 Stufen) Diamin **103** als braunes Öl sowie 1.574 g (32.6% über 3 Stufen) racemisches Triamin **104** ebenfalls als braunes Öl erhalten. {JS544}

**Methode B**: 1.028 g (4.798 mmol, 1.00 Äq.) Dimethylamid **102** werden in 30 mL THF suspendiert und bei 0 °C portionsweise mit 910 mg (23.979 mmol, 20.00 Äq.) $LiAlH_4$ versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Suspension für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Durch die Zugabe von 900 µL Wasser gefolgt von 900 µL 15%iger KOH-Lösung und nochmals 900 µL Wasser bei 0 °C wird die Reaktion beendet. Die anfangs graue Suspension wird für 30 min bis zur Weißfärbung des Feststoffs unter Rückfluss erhitzt, anschließend warm filtriert und der Filterrückstand mehrmals mit Ether gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden 856 mg (89.1% über 3 Stufen) Diamin **103** in sehr guter

Reinheit als braunes Öl erhalten, welches ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wird. Die Bildung des Dimers **104** wird nicht beobachtet. {JS-OM7}

$\mathbf{R_F}$ (**103**) = 0.18 (EE/5% MeOH/1% $EtNMe_2$).
$\mathbf{R_F}$ (**104**) = 0.09 (EE/5% MeOH/1% $EtNMe_2$).

**103**:

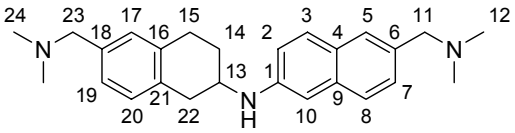
**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 2.265 (s, 12-$H_6$), 3.513 (s, 11-$H_2$), 3.787 (br. s, N$H_2$), 6.902 (dd, 2-H), 6.938 (d, 10-H), 7.347 (dd, 7-H), 7.539 (d, 8-H), 7.563 (br. s, 5-H), 7.607 (d, 3-H) ppm.
$J_{2,3}$ = 8.6 Hz, $J_{2,10}$ = 2.3 Hz, $J_{5,7}$ = 1.8 Hz, $J_{7,8}$ = 8.4 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 45.39 (12-C), 64.54 (11-C), 108.57 (10-C), 118.38 (2-C), 125.95 (8-C), 127.75 (5-C), 127.84 (4-C), 128.04 (7-C), 129.11 (3-C), 132.72 (6-C), 134.32 (9-C), 144.14 (1-C) ppm.

**EI-MS**: m/z (%): 200 (30, $[M]^+$), 156 (100, $[M\text{-}NMe_2]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 200.1314 ± 0.0030
gef.: 200.1315

**Naphthyltetralinylamin 104**:




**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.776-1.879 (m, 14-H), 2.185-2.270 (m, 14-H'), 2.243 (s, 24-$H_6$), 2.255 (s, 12-$H_6$), 2.711 (dd, 22-H), 2.924 („t", 15-H, 15-H'), 3.255 (dd, 22-H'), 3.368 (s, 23-$H_2$), 3.500 (s, 11-$H_2$), 3.837 (br. s, N*H*), 3.928 (br. s, 13-H), 6.833-6.868 (m, 2-H, 10-H), 7.006-7.096 (m, 17-H, 19-H, 20-H), 7.334 (dd, 7-H), 7.539 (br. s, 5-H), 7.559 (d, 8-H), 7.589 (d, 3-H) ppm.
$J_{2,3}$ = 9.5 Hz, $J_{5,7}$ = 1.7 Hz, $J_{7,8}$ = 8.4 Hz, $J_{15+15',14+14'}$ = 6.5 Hz, $J_{22,13}$ = 8.1 Hz, $J_{22',13}$ = 4.7 Hz, $J_{22,22'}$ = 16.2 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 27.49 (15-C), 28.74 (14-C), 36.20 (22-C), 45.43 (12-C), 45.49 (24-C), 48.65 (13-C), 64.22 (23-C), 64.62 (11-C), 105.15 (2-C), 118.37 (10-C), 125.99 (8-C), 126.90 (19-C), 127.33 (1-C), 127.72 (5-C), 128.10 (7-C), 129.01 (3-C), 129.47

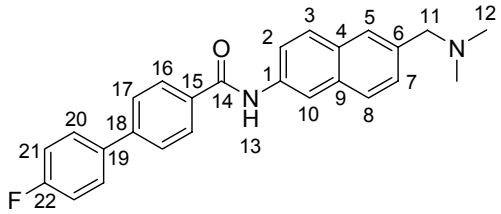
(20-C), 129.54 (17-C), 132.34 (6-C), 133.50 (21-C), 134.61 (9-C), 135.88 (16-C), 136.77 (18-C), 144.80 (4-C) ppm.

**$^{15}$N-NMR** ($CDCl_3$, 50 MHz, 300 K): δ = -298.9 (*N*H) ppm.

**EI-MS**: m/z (%): 387 (90, $[M]^+$), 343 (100, $[M\text{-}NMe_2]^+$), 299 (45, $[M\text{-}2*NMe_2]^+$), 156 (45, $[C_{11}H_{10}N]^+$), 143 (68, $[C_{11}H_{11}]^+$), 58 (65, $[N(CH_3)_3]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 387.2675 ± 0.0030
gef.: 387.2679

### *8.8.1.2 Herstellung von Fluorbiphenylamid **112***




Gemäß *AAV-1* werden 235 mg (1.173 mmol, 1.00 Äq.) Amin **103**, 266 mg (1.232 mmol, 1.05 Äq.) Carbonsäure **100**, 519 mg (1.642 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 237 mg (1.760 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 387 µL (3.520 mmol, 3.00 Äq.) NMM in 10 mL DMF innerhalb von 18 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Kristallisation aus EE/*i*$Pr_2O$ werden 388 mg (83.0%) Amid **112** als farbloses Pulver erhalten. {JS*547*/610}

**$R_F$** = 0.42 (EE/MeOH = 7:3 + 3 Tropfen $NH_{3\,aq}$).

**Schmp.**: 210.5-212 °C.

**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 310 K): δ = 2.189 (s, 12-$H_6$), 3.520 (s, 11-$H_2$), 7.326 („t", 21-$H_2$), 7.448 (dd, 7-H), 7.723 (s, 5-H), 7.790-7.851 (m, 8-H, 17-$H_2$, 20-$H_2$), 7.854-7.875 (m, 2-H, 3-H), 8.125 (d, 16-$H_2$), 8.453 (s, 10-H), 10.433 (s, 13-H) ppm.
$J_{5,7}$ = 1.6 Hz, $J_{7,8}$ = 8.4 Hz, $J_{16,17}$ = 8.4 Hz, $J_{20,21}$ = 8.9 Hz, $J_{21,F}$ = 8.9 Hz.

**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 310 K): δ = 44.92 (12-C), 63.42 (11-C), 115.72 (d, 21-C), 116.45 (10-C), 120.92 (2-C), 126.40 (17-C), 126.59 (5-C), 127.14 (8-C), 127.54 (7-C), 127.79 (3-C), 128.28 (16-C), 128.85 (d, 20-C), 129.79 (4-C), 132.46 (9-C), 133.56 (15-C), 135.48 (d, 19-C), 135.50 (6-C), 136.44 (1-C), 141.96 (18-C), 162.17 (d, 22-C), 165.13 (14-C) ppm.
$J_{20,F}$ = 8.0 Hz, $J_{21,F}$ = 21.8 Hz, $J_{22,F}$ = 245.8 Hz.

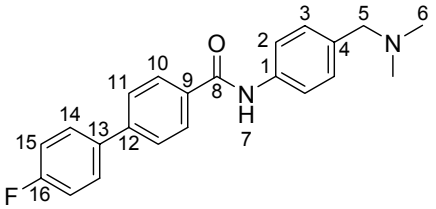
**EI-MS**: *m/z* (%): 398 (50, $[M]^+$), 354 (65, $[M\text{-}NMe_2]^+$), 199 (100, $[NH(C_{10}H_6)(CH_2NMe_2)]^+$, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CO]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 398.1795 ± 0.0040
gef.: 398.1770

**$C_{26}H_{23}FN_2O$**: (398.47) ber.: C 78.37 H 5.82 N 7.03
gef.: C 78.29 H 5.82 N 6.78

### 8.8.2 Modifizerung des N,N-Abstands

#### *8.8.2.1 Herstellung von Fluorbiphenylamid **116***




In Anlehnung an die Literaturvorschrift[327] werden 4.000 g (18.515 mmol, 1.00 Äq.) 4-Nitrobenzylbromid **113** in 20 mL (111.259 mmol, 6.00 Äq.) Dimethylamin (33 Gew. % in EtOH) während 2 d bei RT gerührt. Die klare Lösung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand in EE aufgenommen, mit ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, die wässrige Phase mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden ohne weitere Aufreinigung 2.925 g (87.7%) Amin **114** als orange-gelbe Flüssigkeit in guter Reinheit erhalten. $\mathbf{R_F}$ = 0.12 (EE/PE = 1:5). {JS629}

Das Amin wird in 30 mL MeOH gelöst, mit 100 mg (1.703 mmol, 0.10 Äq.) Raney-Nickel versetzt und während 15 h bei 1 atm $H_2$-Druck hydriert. Die Suspension wird filtriert, der Filterrückstand mit MeOH gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es werden wiederum ohne weitere Aufreinigung 2.364 g (97.0%) Anilin **115** als gelbe Flüssigkeit erhalten. $\mathbf{R_F}$ = 0.15 (EE + 1 Tropfen $NH_{3\ aq}$). {JS635}

Gemäß *AAV-1* werden 827 mg (5.505 mmol, 1.00 Äq.) Anilin **115**, 1.249 g (5.780 mmol, 1.05 Äq.) Carbonsäure **100**, 1.477 g (7.707 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 1.115 g (8.257 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 1.82 mL (16.515 mmol, 3.00 Äq.) NMM in 30 mL $CH_2Cl_2$ während 24 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel:

$CH_2Cl_2$/MeOH/$NH_3$ = 90:10:1) werden 633 mg (33.0%) Amid **116** als nahezu farbloser, schwer löslicher Feststoff erhalten. {JS641}

**$R_F$** = 0.28 ($CH_2Cl_2$/MeOH/$NH_3$ = 90:10:1).

**Schmp.**: 197-198.5 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$ + 4 Tropfen DMSO-$D_6$, 500 MHz, 300 K): δ = 2.227 (s, 6-$H_6$), 3.399 (s, 5-$H_2$), 7.169 (t, 15-$H_2$), 7.265 (d, 3-$H_2$), 7.606-7.667 (m, 14-$H_2$, 11-$H_2$), 7.765 (d, 2-$H_2$), 8.072 (d, 10-$H_2$), 9.988 (s, 7-H) ppm.
$J_{2,3}$ = 8.5 Hz, $J_{10,11}$ = 8.5 Hz, $J_{14,15}$ = 8.6 Hz, $J_{15,F}$ = 8.6 Hz.

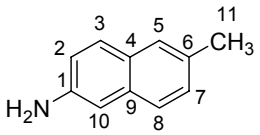
**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$ + 4 Tropfen DMSO-$D_6$, 125 MHz, 300 K): δ = 44.62 (6-C), 63.09 (5-C), 115.24 (d, 15-C), 120.00 (2-C), 126.05 (11-C), 127.91 (10-C), 128.26 (d, 14-C), 128.70 (3-C), 133.48 (9-C), 133.73 (4-C), 135.51 (d, 13-C), 137.50 (1-C), 142.17 (12-C), 162.06 (d, 16-C), 165.07 (8-C) ppm.
$J_{16,F}$ = 246.5 Hz, $J_{15,F}$ = 21.8 Hz, $J_{14,F}$ = 8.0 Hz, $J_{13,F}$ = 3.5 Hz.

**EI-MS**: m/z (%): 348 (45, $[M]^+$), 304 (40, $[M\text{-}NMe_2]^+$), 199 (100, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CO]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 348.1638 ± 0.0030
gef.: 348.1617

## 8.8.3 Modifizierung der Aminofunktion

### *8.8.3.1 Herstellung von 6-Methylnaphthalin-2-yl-amin **118***




Eine Suspension von 1.279 g (33.710 mmol, 10.00 Äq.) $LiAlH_4$ in 50 mL THF wird bei 0 °C mit einer Lösung von 5.319 g (13.484 mmol, 1.00 Äq.) Dimethylamid **91** in 50 mL THF versetzt. Nach 5 min wird die Suspension auf RT erwärmt und schließlich für 135 min unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1.2 mL Wasser und anschließend 1.2 mL 15%iger KOH-Lösung bei 0 °C beendet. Die graue Suspension wird für 25 min bis zur Weißfärbung des Feststoffs unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird noch warm filtriert und der Filterrückstand mit 100 mL Ether gewaschen. Nach dem Entfernen des

Lösungsmittels im Vakuum werden 5.130 g (quant.) Diamin **117** als rot-braunes Öl erhalten, welches ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wird. {JS528}

Eine Suspension von 5.100 g (13.402 mmol, 1.00 Äq.) Diamin **117** und 713 mg (0.670 mmol, 5.00 Äq.) Pd/C (10 Gew. % Pd) in 35 mL MeOH und 20 mL $CH_2Cl_2$ wird bei 1 atm Wasserstoff (Ballon-Technik) während 64 h bei RT gerührt. Das Gemisch wird über Celite filtriert, der Filterkuchen mit 50 mL $CH_2Cl_2$ gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:4) werden 1.569 g (74.5%) Naphthylamin **118** als farbloser Feststoff erhalten. {JS533}

**$R_F$** = 0.63 (EE/PE = 4:1 + 1% $EtNMe_2$).

**$R_F$** = 0.20 (EE/PE = 1:4).

**Schmp.**: 129.4-130.1 °C (Lit.[328] 129-130 °C).

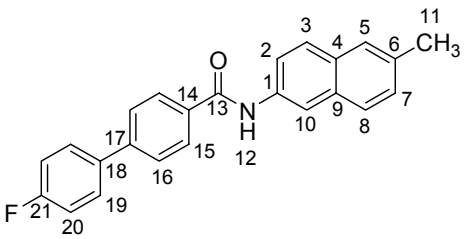
**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 2.422 (s, 11-$H_3$), 3.657 (br. s, N$H_2$), 6.863 (dd, 2-H), 6.899 (d, 10-H), 7.188 (dd, 7-H), 7.442 (s, 5-H), 7.473 (d, 8-H), 7.540 (d, 3-H) ppm.
$J_{2,3}$ = 8.5 Hz, $J_{2,10}$ = 2.3 Hz, $J_{5,7}$ = 1.8 Hz, $J_{7,8}$ = 8.4 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 21.50 (11-C), 108.77 (10-C), 118.40 (2-C), 125.79 (8-C), 126.83 (5-C), 128.30 (4-C), 128.59 (3-C), 128.68 (7-C), 131.89 (6-C), 133.13 (9-C), 143.49 (1-C) ppm.

**EI-MS**: m/z (%): 157 (100, $[M]^+$), 156 (60, $[M-H]^+$).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **$C_{11}H_{11}N \cdot 0.05\ H_2O$**: (158.11) | ber.: | C 83.56 | H 7.08 | N 8.86 |
| | gef.: | C 83.51 | H 7.00 | N 8.83 |

### *8.8.3.2 Herstellung von Fluorbiphenylamid **119***




Gemäß *AAV-1* werden 204 mg (1.297 mmol, 1.10 Äq.) Amin **118**, 255 mg (1.179 mmol, 1.00 Äq.) Carbonsäure **100**, 316 mg (1.651 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 239 mg (1.769 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 389 µL (3.538 mmol, 3.00 Äq.) NMM in 20 mL DMF innerhalb von

28 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Kristallisation aus Wasser/EtOH werden 389 mg (92.8%) Amid **119** als farbloses Pulver erhalten. {JS541}

**$R_F$** = 0.46 (EE/PE = 1:3).

**Schmp.**: 274.5-276.5 °C.

**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 393 K): δ = 2.483 (s, 11-$H_3$), 7.290 („t", 20-$H_2$), 7.331 (dd, 7-H), 7.632 (br. s, 5-H), 7.739 (d, 8-H), 7.755-7.806 (m, 3-H, 16-$H_2$, 19-$H_2$), 7.861 (dd, 2-H), 8.135 (dt, 15-$H_2$), 8.341 (d, 10-H), 10.147 (s, 12-H) ppm.
$J_{2,3}$ = 8.8 Hz, $J_{2,10}$ = 2.0 Hz, $J_{5,7}$ = 1.7, $J_{7,8}$ = 8.3 Hz, $J_{15,15'}$ = 1.9 Hz, $J_{15,16}$ = 8.5 Hz, $J_{19,20}$ = 8.8 Hz, $J_{20,F}$ = 8.8 Hz.

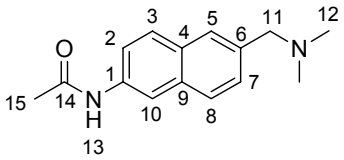
**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 393 K): δ = 20.30 (11-C), 115.02 (d, 20-C), 116.44 (10-C), 120.73 (2-C), 125.64 (5-C), 125.81 (16-C), 126.51 (8-C), 126.55 (3-C), 127.66 (15-C), 127.73 (7-C), 128.24 (d, 19-C), 129.88 (4-C), 131.08 (9-C), 133.25 (6-C), 133.41 (14-C), 135.27 (18-C), 135.54 (1-C), 161.75 (d, 21-C), 164.65 (13-C) ppm.
$J_{18,F}$ = 3.4 Hz, $J_{19,F}$ = 8.2 Hz, $J_{20,F}$ = 21.8 Hz, $J_{21,F}$ = 245.6 Hz.

**EI-MS**: *m/z* (%): 355 (55, $[M]^+$), 199 (100, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CO]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 355.1372 ± 0.0030
gef.: 355.1361

## 8.8.4 Modifizierung der lipophilen Einheit

### *8.8.4.1 Herstellung von Naphthalinylacetamid **121***




250 mg (1.248 mmol, 1.00 Äq.) Diamin **103**, 153 µL (1.623 mmol, 1.30 Äq.) Essigsäureanhydrid **120** und 141 µL (1.748 mmol, 1.40 Äq.) Pyridin werden in 20 mL $CH_2Cl_2$ gelöst und für 16 h bei RT gerührt. Die rot-braune Lösung wird mit EE und ges. $NaHCO_3$-Lösung versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum

entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE + 1% $EtNMe_2$) werden 257 mg (85.0%) Acetamid **121** als farbloser Feststoff erhalten. {JS545}

**$R_F$** = 0.08 (EE + 1% $EtNMe_2$).

**Schmp.**: 103-104 °C.

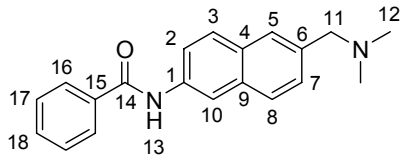
**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 310 K): δ = 2.101 (s, 15-$H_3$), 2.170 (s, 12-$H_6$), 3.492 (s, 11-$H_2$), 7.404 (dd, 7-H), 7.565 (dd, 2-H), 7.669 (s, 5-H), 7.736 (d, 8-H), 7.796 (d, 3-H), 8.234 (s, 10-H), 10.046 (s, 13-H) ppm.
$J_{2,3}$ = 8.8 Hz, $J_{2,10}$ = 2.0 Hz, $J_{5,7}$ = 1.6 Hz, $J_{7,8}$ = 8.5 Hz.

**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 310 K): δ = 23.92 (15-C), 44.90 (12-C), 63.40 (11-C), 114.80 (10-C), 119.84 (2-C), 126.55 (5-C), 126.98 (8-C), 127.50 (7-C), 127.89 (3-C), 129.41 (4-C), 132.55 (9-C), 135.12 (6-C), 136.56 (1-C), 168.31 (14-C) ppm.

**EI-MS**: *m/z* (%): 242 (50, $[M]^+$), 199 (45, $[M\text{-}CH_3CO]^+$), 198 (75, $[M\text{-}NMe_2]^+$), 156 (100, $[H_2N(C_{10}H_6)CH]^{\bullet+}$).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **$C_{15}H_{18}N_2O$**: (242.32) | ber.: | C 74.35 | H 7.49 | N 11.56 |
| | gef.: | C 74.30 | H 7.56 | N 11.31 |

### *8.8.4.2 Herstellung von Naphthalinylbenzamid **123***




230 mg (1.148 mmol, 1.00 Äq.) Diamin **103**, 147 µL (1.263 mmol, 1.10 Äq.) Benzoylchlorid **122** und 129 µL (1.607 mmol, 1.40 Äq.) Pyridin werden in 40 mL $CH_2Cl_2$ gelöst und für 17 h bei RT gerührt. Die resultierende Suspension wird mit EE und 5%iger Natronlauge versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE + 1% $EtNMe_2$) werden 289 mg (82.7%) Benzamid **123** als farbloser Feststoff erhalten. {JS546}

**$R_F$** = 0.18 (EE + 1% $EtNMe_2$).

**Schmp.**: 172-173 °C.

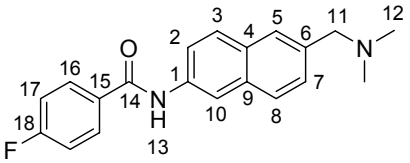
**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 310 K): δ = 2.189 (s, 12-$H_6$), 3.522 (s, 11-$H_2$), 7.447 (dd, 7-H), 7.553 („t", 17-$H_2$), 7.608 (t, 18-H), 7.723 (s, 5-H), 7.799 (d, 8-H), 7.823 (dd, 2-H), 7.866 (d, 3-H), 8.022 (d, 16-$H_2$), 8.425 (s, 10-H), 10.382 (s, 13-H) ppm.
$J_{2,3}$ = 8.8 Hz, $J_{2,10}$ = 1.9 Hz, $J_{5,7}$ = 1.0 Hz, $J_{7,8}$ = 8.4 Hz, $J_{16,17}$ = 7.5 Hz, $J_{17,18}$ = 7.5 Hz.

**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 310 K): δ = 44.93 (12-C), 63.42 (11-C), 116.42 (10-C), 120.91 (2-C), 126.58 (5-C), 127.13 (8-C), 127.55 (7-C, 16-C), 127.77 (3-C), 128.26 (17-C), 129.77 (4-C), 131.43 (18-C), 132.44 (9-C), 134.86 (15-C), 136.42 (1-C), 165.58 (14-C) ppm.

**EI-MS**: *m/z* (%): 304 (60, $[M]^+$), 260 (90, $[M\text{-}NMe_2]^+$), 105 (100, $[(C_6H_5)CO]^+$).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **$C_{20}H_{20}N_2O$**: (304.39) | ber.: | C 78.92 | H 6.62 | N 9.20 |
| | gef.: | C 78.83 | H 6.59 | N 9.19 |

### *8.8.4.3 Herstellung von Naphthalinylfluorbenzamid **125***




Gemäß *AAV-1* werden 138 mg (0.689 mmol, 1.00 Äq.) Amin **103**, 101 mg (0.723 mmol, 1.05 Äq.) 4-Fluorbenzoesäure **124**, 305 mg (0.964 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 140 mg (1.033 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 227 µL (2.067 mmol, 3.00 Äq.) NMM in 15 mL $CH_2Cl_2$ umgesetzt. Da nach 15 h laut DC noch Amin **103** vorliegt, werden nochmals 48 mg (0.344 mmol, 0.50 Äq.) 4-Fluorbenzoesäure, 109 mg (0.344 mmol, 0.50 Äq.) EDC·HCl, 56 mg (0.413 mmol, 0.60 Äq.) HOBT und 114 µL (1.033 mmol, 1.50 Äq.) NMM zugesetzt und weitere 18 h bei RT gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE + 0.5% $EtNMe_2$) werden 96 mg (43.2%) Amid **125** als farbloses Pulver erhalten. {JS606}

**$R_F$** = 0.10 (EE + 0.5% $EtNMe_2$).

**Schmp.**: 170-171 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 2.283 (s, 12-$H_6$), 3.560 (s, 11-$H_2$), 7.145 („t", 17-$H_2$), 7.459 (dd, 7-H), 7.566 (dd, 2-H), 7.686 (s, 5-H), 7.751 (d, 8-H), 7.781 (d, 3-H), 7.912 (dd, 16-$H_2$), 8.012 (s, 13-H), 8.258 (d, 10-H) ppm.

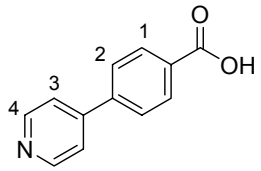
$J_{2,3}$ = 8.8 Hz, $J_{2,10}$ = 2.0 Hz, $J_{5,7}$ = 1.7 Hz, $J_{7,8}$ = 8.5 Hz, $J_{16,17}$ = 8.7 Hz, $J_{16,F}$ = 5.0 Hz, $J_{17,F}$ = 8.7 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 45.64 (12-C), 64.62 (11-C), 116.00 (d, 18-C), 117.26 (10-C), 120.35 (2-C), 127.40 (5-C), 127.85 (8-C), 128.32 (7-C), 128.85 (3-C), 129.59 (d, 17-C), 130.92 (4-C), 133.25 (9-C), 131.29 (d, 15-C), 135.18 (1-C), 164.94 (14-C) ppm.
$J_{15,F}$ = 3.4 Hz, $J_{16,F}$ = 8.6 Hz, $J_{17,F}$ = 21.8 Hz, $J_{18,F}$ = 252.8 Hz.

**EI-MS**: *m/z* (%): 322 (55, $[M]^+$), 278 (95, $[M\text{-}NMe_2]^+$), 123 (100, $[F(C_6H_4)CO]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 322.1482 ± 0.0020
gef.: 322.1467

### *8.8.4.4 Herstellung von 4-Pyridin-4-yl-benzoesäure **127***



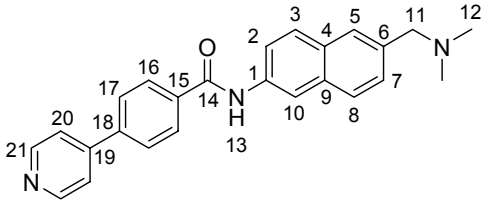

In Anlehnung an die Literatur[329] wird eine Suspension von 606 mg (3.651 mmol, 1.00 Äq.) 4-Carboxyphenylboronsäure **99**, 710 mg (3.651 mmol, 1.00 Äq.) 4-Brompyridin-hydrochlorid **126** und 2.018 g (14.604 mmol, 4.00 Äq.) $K_2CO_3$ in 30 mL Dioxan/10 mL Wasser entgast, mit 32 mg (0.182 mmol, 0.05 Äq.) $PdCl_2$ und 96 mg (0.365 mmol, 0.10 Äq.) $PPh_3$ versetzt, erneut entgast und für 4.5 h unter inerten Arbeitsbedingungen unter Rückfluss erhitzt. Die noch warme Suspension wird über Celite filtriert und das Filtrat mit $NH_4Cl$-Lösung neutralisiert. Beim Erkalten der Lösung fällt das gewünschte Produkt in Form von perlmutfarbenen Plättchen aus. Nach Umkristallisation aus EtOH/Wasser werden 727 mg (quant.) Amid **127** als farbloses Pulver erhalten. {JS603}

**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 300 MHz, 300 K): δ = 7.479 (br. s, COO*H*), 7.725 (dd, 3-$H_2$), 7.797 (d, 2-$H_2$), 8.006 (d, 1-$H_2$), 8.635 (d, 4-$H_2$) ppm.
$J_{1,2}$ = 8.3 Hz, $J_{3,4}$ = 4.7 Hz, $J_{3,3'}$ = 1.7 Hz.

**EI-MS**: m/z (%): 199 (100, $[M]^+$), 182 (65, $[M\text{-}OH]^+$), 154 (30, $[(C_5H_4N)(C_6H_4)]^+$).

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.[330]

### 8.8.4.5 Herstellung von Naphthalinyl-pyridinyl-benzamid ***128***




Gemäß *AAV-1* werden 240 mg (1.198 mmol, 1.00 Äq.) Amin **103**, 251 mg (1.258 mmol, 1.05 Äq.) Carbonsäure **127**, 530 mg (1.678 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 243 mg (1.797 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 395 µL (3.595 mmol, 3.00 Äq.) NMM in 10 mL DMF innerhalb von 16 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: $CH_2Cl_2$/6% MeOH/1% $NH_3$) werden 334 mg (73.1%) Amid **128** als schwach gelb-braunes Pulver erhalten. Auch nach Umkristallisation aus EE bleibt die hellbraune Farbe des Produktes erhalten. {JS607}

**$R_F$** = 0.09 ($CH_2Cl_2$/6% MeOH/1% $NH_3$).

**Schmp.**: 198-199 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$ + 3 Tropfen $CD_3OD$, 500 MHz, 300 K): δ = 2.291 (s, 12-$H_6$), 3.595 (s, 11-$H_2$), 7.451 (dd, 7-H), 7.575 (dd, 20-$H_2$), 7.689 (s, 5-H), 7.706 (dd, 2-H), 7.750 (d, 17-$H_2$), 7.796 (d, 8-H), 7.816 (d, 3-H), 8.086 (d, 16-$H_2$), 8.241 (s, 13-H), 8.335 (s, 10-H), 8.634 (dd, 21-$H_2$) ppm.
$J_{2,3}$ = 9.0 Hz, $J_{2,10}$ = 2.0 Hz, $J_{5,7}$ = 1.5 Hz, $J_{7,8}$ = 8.5 Hz, $J_{16,17}$ = 8.3 Hz, $J_{20,20'}$ = 1.6 Hz, $J_{20,21}$ = 4.5 Hz, $J_{21,21'}$ = 1.6 Hz.

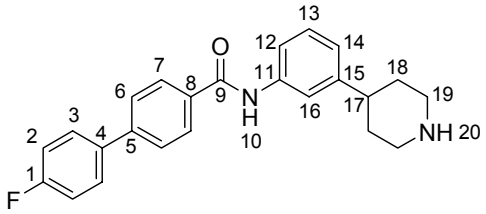
**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$ + 3 Tropfen $CD_3OD$, 125 MHz, 300 K): δ = 45.09 (12-C), 64.29 (11-C), 117.44 (10-C), 121.01 (2-C), 121.96 (20-C), 127.25 (17-C), 127.82 (5-C), 128.10 (7-C), 128.28 (16-C), 128.54 (8-C), 128.55 (3-C), 130.72 (4-C), 133.20 (9-C), 134.77 (6-C), 135.60 (1-C), 135.63 (15-C), 140.97 (18-C), 147.83 (19-C), 149.84 (21-C), 165.98 (14-C) ppm.

**EI-MS**: *m*/*z* (%): 381 (8, $[M]^+$), 338 (35, $[M+1-NMe_2]^+$), 337 (20, $[M-NMe_2]^+$), 227 (20, $[(CONH)(C_{10}H_6)(CH_2NMe_2)]^+$), 199 (35, $[NH(C_{10}H_6)(CH_2NMe_2)]^+$), 182 (100, $[(C_5H_4N)(C_6H_4)CO]^+$), 154 (30, $[(C_5H_4N)(C_6H_4)]^+$).

**$C_{25}H_{23}N_3O·H_2O$**: (399.48) ber.: C 75.16 H 6.31 N 10.52
gef.: C 75.23 H 6.22 N 10.43

## 8.8.5 Modifizierung der Leitstruktur

### *8.8.5.1 Herstellung von Fluorbiphenyl-phenylamid **130***




Gemäß *AAV-1* werden 2.360 g (8.601 mmol, 1.00 Äq.) Anilin **53**, 1.952 g (9.031 mmol, 1.05 Äq.) Carbonsäure **100**, 2.308 g (12.042 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 1.743 g (12.902 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 2.84 mL (25.805 mmol, 3.00 Äq.) NMM in 15 mL $CH_2Cl_2$ und 15 mL DMF innerhalb von 18 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:3, $\mathbf{R_F}$ = 0.18) werden 2.711 g (66.7%) Amid **129** als farbloser Schaum erhalten. {JS620}

Eine Lösung von 2.675 g (5.660 mmol, 1.00 Äq.) Amid **129** in 30 mL MeOH wird mit 301 mg (0.283 mmol, 0.05 Äq.) Pd/C (10 Gew. % Pd) versetzt und bei RT mit 1 atm $H_2$-Druck während 14 h hydriert. Die Suspension wird über Celite filtriert und der Filterrückstand mit MeOH nachgespült. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das gewünschte Amid als farbloser Schaum erhalten, welcher ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wird. $\mathbf{R_F}$ (Produkt) = $\mathbf{R_F}$ (Edukt) {JS621}

Eine Lösung von 2.457 g (5.177 mmol, 1.00 Äq.) des erhaltenen Carbamats in 20 mL $CH_2Cl_2$ wird mit 10.00 mL (134.625 mmol, 26.00 Äq.) TFA versetzt und für 60 min bei RT gerührt. Die klare Lösung wird in EE aufgenommen, mit ges. $NaHCO_3$- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen jeweils mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: $CH_2Cl_2$/MeOH/$NH_3$ = 80:20:1) werden 1.930 g (93.3% über 2 Stufen) Amin **130** als farbloser, schwerlöslicher Feststoff erhalten. {JS622}

$\mathbf{R_F}$ = 0.14 ($CH_2Cl_2$/MeOH/$NH_3$ = 80:20:1).

**Schmp.**: 147.5-148.1 °C.

**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 333 K): δ = 1.531 (d„q“, 18-H, 18’-H), 1.730 (d, 18-H’, 18’-H’), 2.537-2.717 (m, 17-H, 19-H, 19’-H), 2.943 (br. s, 20-H), 3.048 (d, 19-H’, 19’-H’), 6.973 (d, 14-H), 7.266 (t, 13-H), 7.310 (t, 2-$H_2$), 7.643 (d, 12-H), 7.701 („t”, 16-H), 7.771-7.817 (m, 3-$H_2$, 6-$H_2$), 8.070 (dt, 7-$H_2$), 10.093 (s, 10-H) ppm.

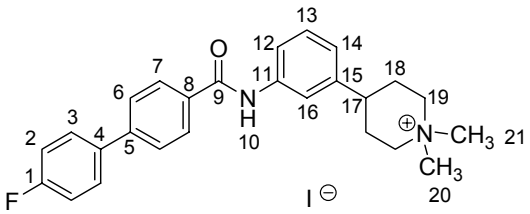
$J_{2,3}$ = 8.8 Hz, $J_{6,7}$ = 8.4 Hz, $J_{12,13}$ = 7.8 Hz, $J_{13,14}$ = 7.8 Hz, $J_{12,16}$ = 1.8 Hz, $J_{15,16}$ = 1.8 Hz, $J_{17,18}$ = 4.0 Hz, $J_{18,18'}$ = 12.3 Hz, $J_{18,19}$ = 12.3 Hz, $J_{19,19'}$ = 12.3 Hz, $J_{2,F}$ = 8.8 Hz.

**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 333 K): δ = 34.10 (18-C), 42.41 (17-C), 46.39 (19-C), 115.51 (d, 2-C), 117.88 (12-C), 118.60 (16-C), 121.85 (14-C), 126.19 (6-C), 128.01 (7-C), 128.13 (13-C), 128.66 (d, 3-C), 133.59 (8-C), 135.42 (d, 4-C), 138.94 (11-C), 141.75 (5-C), 147.20 (15-C), 162.03 (d, 1-C), 164.73 (9-C) ppm.
$J_{1,F}$ = 245.5 Hz, $J_{2,F}$ = 21.7 Hz, $J_{3,F}$ = 8.6 Hz, $J_{4,F}$ = 2.3 Hz.

**EI-MS**: m/z (%): 374 (44, $[M]^+$), 318 (95, $[M\text{-}C_3H_6N]^+$), 199 (100, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CO]^+$).

**EI-HRMS**: *m*/*z* ber.: 374.1795 ± 0.0020
gef.: 374.1798

### *8.8.5.2 Herstellung von Fluorbiphenyl-piperidiniumiodid **135***




Ein Gemisch von 260 mg (0.694 mmol, 1.00 Äq.) Amin **130**, 100 µL (1.605 mmol, 2.31 Äq.) MeI und 288 mg (2.083 mmol, 3.00 Äq.) $K_2CO_3$ in 15 mL MeOH wird für 2 d bei RT gerührt. Die klare Lösung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, in $CH_2Cl_2$ aufgenommen und filtriert, der Filterrückstand dreimal mit reichlich $CH_2Cl_2$ gewaschen und das Lösungsmittel wiederum im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation aus EtOH/*i*$Pr_2O$ werden 329 mg (89.3%) Ammoniumsalz **135** als farbloses, schwerlösliches Pulver erhalten. {JS640}

**Schmp.**: 230.5-231.5 °C.

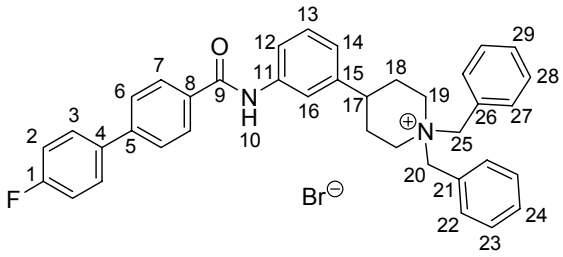
**$^1$H-NMR** ($CD_3OD$ + 4 Tropfen DMSO-$D_6$, 500 MHz, 300 K): δ = 2.084 (d, 18-H, 18'-H), 2.248 (d,,q", 18-H', 18'-H'), 3.005 (tt, 17-H), 3.282 (s, 20-$H_3$), 3.294 (s, 21-$H_3$), 3.571-3.688 (m, 19-$H_2$, 19'-$H_2$), 7.206 (d, 14-H), 7.266 (t, 2-$H_2$), 7.396 (t, 13-H), 7.652 (ddd, 12-H), 7.741-7.818 (m, 3-$H_2$, 6-$H_2$), 7.840 (t, 16-H), 8.086 (d, 7-$H_2$) ppm.
$J_{2,3}$ = 8.8 Hz, $J_{6,7}$ = 8.5 Hz, $J_{12,13}$ = 7.9 Hz, $J_{12,14}$ = 1.0 Hz, $J_{12,16}$ = 1.9 Hz, $J_{13,14}$ = 7.9 Hz, $J_{17,18}$ = 4.0 Hz, $J_{17,18'}$ = 12.5 Hz, $J_{18,18'}$ = 12.8 Hz, $J_{18,19}$ = 4.4 Hz, $J_{2,F}$ = 8.8 Hz,.

**$^{13}$C-NMR** ($CD_3OD$ + 4 Tropfen DMSO-$D_6$, 125 MHz, 300 K): δ = 28.60 (18-C), 40.20 (17-C), 48.04 (20-C), 57.03 (21-C), 63.77 (19-C), 116.90 (d, 2-C), 120.81 (12-C), 120.84 (16-C), 124.05 (14-C), 127.99 (6-C), 129.49 (7-C), 130.15 (d, 3-C), 130.27 (13-C), 134.88 (8-C), 137.34 (d, 4-C), 140.36 (11-C), 144.50 (5-C), 145.38 (15-C), 164.19 (d, 1-C), 167.79 (9-C) ppm.

$J_{1,F}$ = 246.8 Hz, $J_{2,F}$ = 21.7 Hz, $J_{3,F}$ = 8.5 Hz, $J_{4,F}$ = 3.5 Hz.

**ESI-MS**: *m*/*z* (%): 403 (100, $[M]^+$).

### *8.8.5.3 Herstellung von Fluorbiphenyl-piperidiniumiodid **136***




Ein Gemisch von 200 mg (0.534 mmol, 1.00 Äq.) Amin **130**, 165 µL (1.387 mmol, 2.60 Äq.) BnBr und 148 mg (1.068 mmol, 2.00 Äq.) $K_2CO_3$ in 5 mL $CHCl_3$ wird für 6 h bei RT gerührt und weitere 21 h unter Rückfluss erhitzt. Die warme Suspension wird filtriert, der Filterrückstand mit EE nachgewaschen, das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der braune Rückstand mit MeOH gewaschen. Es werden 296 mg (87.2%) Ammoniumsalz **136** als farbloses, in allen gängigen Lösungsmitteln sehr schwerlösliches Pulver erhalten. {JS625}

**Schmp.**: 240-241 °C.

**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 313 K, 5 mg): δ = 2.044 (d, 18-H, 18'-H), 2.428-2.531 (m, 18-H', 18'-H'), 2.691 (tt, 17-H), 3.242 („t", 19-H, 19'-H), 3.649 (d, 19-H', 19'-H'), 4.531 (s, 20-$H_2$), 5.068 (s, 25-$H_2$), 7.188 (d, 14-H), 7.291-7.352 (m, 2-$H_2$, 13-H), 7.487-7.598 (m, 22-$H_2$, 23-$H_2$, 24-H, 28-$H_2$, 29-H), 7.664 (d, 12-H), 7.721-7.761 (m, 27-$H_2$), 7.775-7.830 (m, 3-$H_2$, 6-$H_2$), 7.881 (s, 16-H), 8.099 (d, 7-$H_2$), 10.360 (s, 10-H) ppm.

$J_{6,7}$ = 8.4 Hz, $J_{12,13}$ = 8.1 Hz, $J_{13,14}$ = 7.7 Hz, $J_{17,18}$ = 3.4 Hz, $J_{17,18'}$ = 12.3 Hz, $J_{18,18'}$ = 13.6 Hz, $J_{18,19}$ = 12.4 Hz, $J_{19,19'}$ = 12.4 Hz.

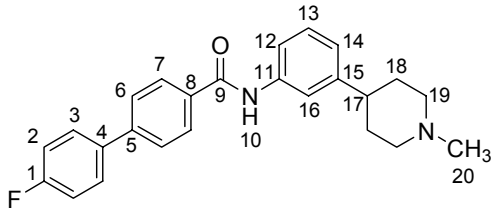
**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 313 K, 5 mg): δ = 26.24 (18-C), 38.06 (17-C), 55.43 (19-C), 60.19 (25-C), 65.33 (20-C), 115.68 (d, 2-C), 118.87 (12-C), 119.40 (16-C), 122.19

(14-C), 126.30 (6-C), 127.23 (21-C), 127.84 (26-C), 128.22 (7-C, 13-C), 128.69 (23-C), 128.79 (d, 3-C), 128.93 (28-C), 130.06 (24-C), 130.15 (29-C), 133.08 (27-C), 133.48 (8-C), 133.67 (22-C), 135.43 (d, 4-C), 139.09 (11-C), 141.83 (5-C), 143.78 (15-C), 162.11 (d, 1-C), 164.83 (9-C) ppm.

$J_{1,F}$ = 246.8 Hz, $J_{2,F}$ = 21.7 Hz, $J_{3,F}$ = 8.5 Hz, $J_{4,F}$ = 3.5 Hz.

**ESI-MS**: *m*/*z* (%): 555 (100, $[M]^+$), 463 (50, $[M\text{-}1\text{-}Bn]^+$).

### *8.8.5.4 Herstellung von Fluorbiphenyl-methylpiperidin **137***




Ein Gemisch von 111 mg (0.296 mmol, 1.00 Äq.) Amin **130**, 19 µL (0.302 mmol, 1.02 Äq.) MeI und 82 mg (0.593 mmol, 2.00 Äq.) $K_2CO_3$ in 20 mL MeOH/10 mL $CH_2Cl_2$ wird für 20 h bei RT gerührt. Die Suspension wird mit 20 mL $CH_2Cl_2$ versetzt, mit 20 mL $H_2O$ gewaschen, die wässrige Phase zweimal mit $CH_2Cl_2$ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: $CH_2Cl_2$/MeOH/$NH_{3\ aq}$ = 80:20:1) werden 56 mg (48.6%) Methylamin **137** als farbloser Feststoff erhalten. {JS683}

$\mathbf{R_F}$ = 0.14 ($CH_2Cl_2$/MeOH/$NH_{3\ aq}$ = 80:20:1).

$\mathbf{R_F}$ (Produkt) = $\mathbf{R_F}$ (Edukt).

**Schmp.**: 134.5-135.5 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.753-1.868 (m, 18-$H_2$, 18'-$H_2$), 2.035 (dt, 19-H, 19'-H), 2.309 (s, 20-$H_3$), 2.432-2.514 (m, 17-H), 2.958 (d, 19-H', 19'-H'), 7.019 (d, 14-H), 7.135 (t, 2-$H_2$), 7.279 (t, 13-H), 7.498 (d, 12-H), 7.528-7.564 (m, 3-$H_2$, 16-H), 7.594 (d, 6-$H_2$), 7.916 (d, 7-$H_2$), 8.064 (s, 10-H) ppm.

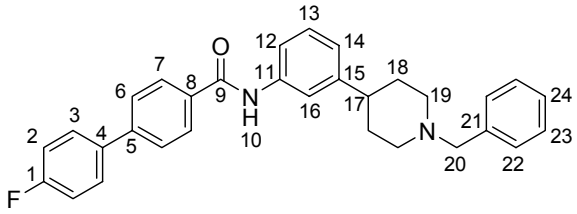
$J_{2,3}$ = 8.6 Hz, $J_{6,7}$ = 8.4 Hz, $J_{12,13}$ = 7.8 Hz, $J_{13,14}$ = 7.8 Hz, $J_{18,19}$ = 3.5 Hz, $J_{18',19}$ = 11.4 Hz, $J_{2,F}$ = 8.6 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 33.44 (18-C), 42.12 (17-C), 46.51 (20-C), 56.38 (19-C), 115.99 (d, 2-C), 118.32 (12-C), 119.19 (16-C), 123.07 (14-C), 127.29 (6-C), 127.80 (7-C), 128.94 (d, 3-C), 129.22 (13-C), 133.78 (8-C), 136.11 (d, 4-C), 138.14 (11-C), 143.61 (5-C), 147.55 (15-C), 163.03 (d, 1-C), 165.50 (9-C) ppm.
$J_{1,F}$ = 247.6 Hz, $J_{2,F}$ = 21.3 Hz, $J_{3,F}$ = 8.1 Hz, $J_{4,F}$ = 3.4 Hz.

**EI-MS**: m/z (%): 388 (100, $[M]^+$), 387 (98, $[M-1]^+$), 373 (30, $[M-Me]^+$), 199 (80, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CO]^+$), 70 (65, $[C_4H_8N]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 388.1951 ± 0.0030
gef.: 388.1927

### *8.8.5.5 Herstellung von Fluorbiphenyl-benzylpiperidin **138***




Ein Gemisch von 154 mg (0.411 mmol, 1.00 Äq.) Amin **130**, 51 µL (0.431 mmol, 1.05 Äq.) BnBr und 63 mg (0.452 mmol, 1.10 Äq.) $K_2CO_3$ in 10 mL EtOH wird für 21 h bei RT gerührt. Die Suspension wird mit 30 mL $H_2O$ versetzt, der Niederschlag abfiltriert und mit $H_2O$ gewaschen. Nach Trocknen im Ölpumpenvakuum werden 171 mg (89.5%) Benzylamin **138** als farbloser Feststoff erhalten. {JS643}

$\mathbf{R_F}$ = 0.14 ($CH_2Cl_2$/MeOH/$NH_{3\ aq}$ = 80:20:1).
$\mathbf{R_F}$ (Produkt) = $\mathbf{R_F}$ (Edukt); Produkt färbt im Gegensatz zu Edukt nicht mit Ninhydrin an.

**Schmp.**: 171.5-172.5 °C.

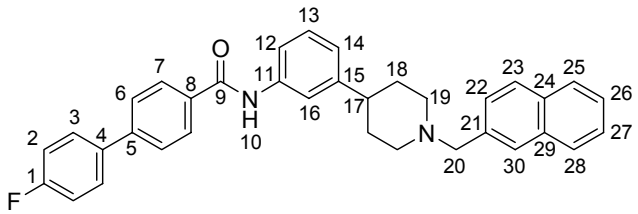
**$^1$H-NMR** ($DMSO-D_6$, 500 MHz, 333 K): δ = 1.693 (d„q“, 18-H, 18’-H), 1.784 (br. d, 18-H’, 18’-H’), 2.088 (dt, 19-H, 19’-H), 2.465-2.544 (m, 17-H), 2.934 (br. d, 19-H’, 19’-H’), 3.513 (s, 20-$H_2$), 6.992 (d, 14-H), 7.220-7.358 (m, 2-$H_2$, 13-H, 22-$H_2$, 23-$H_2$, 24-H), 7.662 (d, 12-H), 7.726 (br. s, 16-H), 7.772-7.829 (m, 3-$H_2$, 6-$H_2$), 8.072 (d, 7-$H_2$), 10.086 (s, 10-H) ppm.
$J_{6,7}$ = 8.5 Hz, $J_{12,13}$ = 7.7 Hz, $J_{13,14}$ = 7.7 Hz, $J_{17,18}$ = 3.5 Hz, $J_{18,18'}$ = 12.2 Hz, $J_{18,19}$ = 11.6 Hz, $J_{18',19}$ = 2.3 Hz, $J_{19,19'}$ = 11.6 Hz.

**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 333 K): δ = 32.92 (18-C), 41.66 (17-C), 53.33 (19-C), 62.14 (20-C), 115.50 (d, 2-C), 117.93 (12-C), 118.57 (16-C), 121.87 (14-C), 126.18 (6-C), 126.44 (24-C), 127.78 (7-C), 128.00 (23-C), 128.15 (13-C), 128.40 (22-C), 128.65 (d, 3-C), 133.55 (8-C), 135.40 (d, 4-C), 138.48 (21-C), 138.94 (11-C), 141.75 (5-C), 146.48 (15-C), 162.02 (d, 1-C), 164.69 (9-C) ppm.
$J_{1,F}$ = 245.8 Hz, $J_{2,F}$ = 21.2 Hz, $J_{3,F}$ = 8.5 Hz, $J_{4,F}$ = 3.5 Hz.

**EI-MS**: m/z (%): 463 (80, $[M-1]^+$), 373 (100, $[M-Bn]^+$), 318 (90, $[C_{21}H_{17}FNO]^+$), 199 (95, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CO]^+$), 91 (80, $[Bn]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 464.2264 ± 0.0030
gef.: 464.2247

### *8.8.5.6 Herstellung von Fluorbiphenyl-naphthalinylmethyl-piperidin **139***




Ein Gemisch von 145 mg (0.387 mmol, 1.00 Äq.) Amin **130**, 90 mg (0.406 mmol, 1.05 Äq.) BnBr und 59 mg (0.425 mmol, 1.10 Äq.) $K_2CO_3$ in 20 mL EtOH wird für 21 h bei RT gerührt. Die Suspension wird mit 25 mL $H_2O$ versetzt, der Niederschlag abfiltriert und mit $H_2O$ gewaschen. Nach Trocknen im Ölpumpenvakuum werden 177 mg (88.8%) Amin **139** als farbloser Feststoff erhalten. {JS644}

**$R_F$** = 0.14 ($CH_2Cl_2$/MeOH/$NH_{3\ aq}$ = 80:20:1).
**$R_F$** (Produkt) = **$R_F$** (Edukt); Produkt färbt im Gegensatz zu Edukt nicht mit Ninhydrin an.

**Schmp.**: 195-196 °C.

**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 333 K): δ = 1.725 (d„q“, 18-H, 18’-H), 1.799 (br. d, 18-H’, 18’-H’), 2.151 (t, 19-H, 19’-H), 2.481-2.571 (m, 17-H), 2.989 (d, 19-H’, 19’-H’), 3.682 (s, 20-$H_2$), 7.001 (d, 14-H), 7.268 (t, 13-H), 7.316 (t, 2-$H_2$), 7.451-7.516 (m, 26-H, 27-H), 7.534 (d, 22-H), 7.660 (d, 12-H), 7.732 (br. s, 16-H), 7.770-7.836 (m, 3-$H_2$, 6-$H_2$, 30-H), 7.853-7.914 (m, 23-H, 25-H, 28-H), 8.072 (d, 7-$H_2$), 10.087 (s, 10-H) ppm.

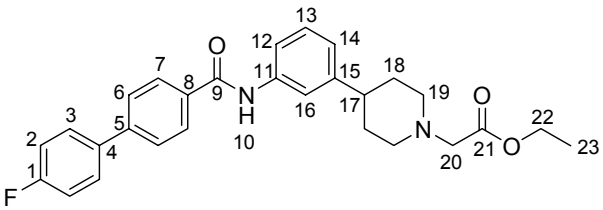
$J_{2,3}$ = 8.8 Hz, $J_{6,7}$ = 8.5 Hz, $J_{12,13}$ = 7.7 Hz, $J_{13,14}$ = 7.7 Hz, $J_{17,18}$ = 3.3 Hz, $J_{18,18'}$ = 11.6 Hz, $J_{18,19}$ = 11.6 Hz, $J_{19,19'}$ = 11.6 Hz, $J_{22,23}$ = 8.5 Hz, $J_{2,F}$ = 8.8 Hz.

**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 333 K): δ = 32.93 (18-C), 41.67 (17-C), 53.44 (19-C), 62.25 (20-C), 115.50 (d, 2-C), 117.94 (12-C), 118.57 (16-C), 121.89 (14-C), 125.18 (27-C), 125.63 (26-C), 126.18 (6-C), 126.67 (23-C), 126.98 (22-C), 127.16 (30-C), 127.23 (25-C), 127.29 (28-C), 128.00 (7-C), 128.15 (13-C), 128.66 (d, 3-C), 132.07 (24-C), 132.72 (29-C), 133.55 (8-C), 135.40 (d, 4-C), 136.22 (21-C), 138.95 (11-C), 141.74 (5-C), 146.48 (15-C), 162.02 (d, 1-C), 164.69 (9-C) ppm.
$J_{1,F}$ = 245.6 Hz, $J_{2,F}$ = 21.8 Hz, $J_{3,F}$ = 8.8 Hz, $J_{4,F}$ = 3.3 Hz.

**EI-MS**: m/z (%): 514 (10, $[M]^+$), 374 (45, $[M\text{-}C_{11}H_8]^+$), 373 (40, $[M\text{-}C_{11}H_9]^+$), 318 (90, $[C_{21}H_{17}FNO]^+$), 199 (100, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CO]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 514.2421 ± 0.0030
gef.: 514.2431

### *8.8.5.7 Herstellung von Fluorbiphenyl-piperidinyl-essigsäureester **141***




Ein Gemisch von 500 mg (1.335 mmol, 1.00 Äq.) Amin **130**, 149 µL (1.335 mmol, 1.00 Äq.) Bromessigsäureethylester **140** und 203 mg (1.469 mmol, 1.10 Äq.) $K_2CO_3$ in 10 mL MeCN wird für 20 h unter Rückfluss erhitzt. Die erkaltete Suspension wird filtriert, der Filterrückstand mit $CH_2Cl_2$ gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/Hexan = 1:2 + 1% $Et_3N$) werden 500 mg (81.3%) Ester **141** als farbloser Feststoff erhalten. {JS703}

**$R_F$** = 0.09 (EE/Hexan = 1:2 + 1% $Et_3N$).

**Schmp.**: 129 °C.

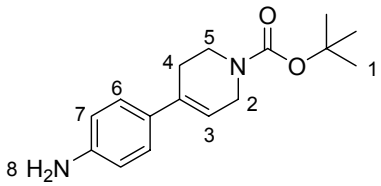
**$^{1}$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.288 (t, 23-$H_3$), 1.784-1.921 (m, 18-$H_2$, 18'-$H_2$), 2.275 (dt, 19-H, 19'-H), 2.499 (tt, 17-H), 3.032 (d, 19-H', 19'-H'), 3.237 (s, 20-$H_2$), 4.203 (q, 22-$H_2$), 7.016 (d, 14-H), 7.145 (t, 2-$H_2$), 7.281 (t, 13-$H_2$), 7.515 (d, 12-H), 7.540-7.586 (m, 3-$H_2$, 16-H), 7.615 (d, 6-$H_2$), 7.943 (d, 7-$H_2$), 8.095 (s, 10-H) ppm.
$J_{2,3}$ = 8.5 Hz, $J_{6,7}$ = 8.2 Hz, $J_{12,13}$ = 7.8 Hz, $J_{13,14}$ = 7.8 Hz, $J_{17,18}$ = 4.1 Hz, $J_{17,18}$ = 4.1 Hz, $J_{17,18'}$ = 11.6 Hz, $J_{18,19}$ = 11.3 Hz, $J_{18',19}$ = 2.9 Hz, $J_{19,19'}$ = 11.3 Hz, $J_{22,23}$ = 7.1 Hz, $J_{2,F}$ = 8.5 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 14.39 (23-C), 33.29 (18-C), 42.28 (17-C), 54.17 (19-C), 60.06 (20-C), 60.69 (22-C), 115.99 (d, 2-C), 118.29 (12-C), 119.13 (16-C), 123.07 (14-C), 127.29 (6-C), 127.82 (7-C), 128.95 (d, 3-C), 129.21 (13-C), 133.79 (8-C), 136.12 (d, 4-C), 138.18 (11-C), 143.62 (5-C), 147.46 (15-C), 163.00 (d, 1-C), 165.47 (9-C), 170.76 (21-C) ppm.
$J_{1,F}$ = 246.0 Hz, $J_{2,F}$ = 20.8 Hz, $J_{3,F}$ = 8.1 Hz, $J_{4,F}$ = 3.4 Hz.

**EI-MS**: m/z (%): 460 (2, $[M]^+$), 414 (15, $[M\text{-}C_2H_6O]^+$), 387 (100, $[M\text{-}C_3H_5O_2]^+$), 199 (15, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CO]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 460.2162 ± 0.0050
gef.: 460.2148

### *8.8.5.8 Herstellung von Aminophenyl-carbamat **132***



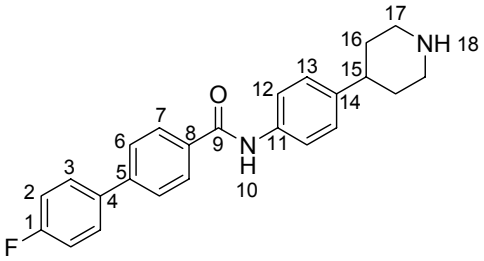

Eine Lösung von 2.200 g (11.042 mmol, 1.16 Äq.) 4-*N*Boc-Piperidinon **51** in 40 mL THF wird bei -78 °C mit 14.35 mL (1 M in THF, 14.354 mmol, 1.51 Äq.) LiHMDS versetzt, nach 60 min wird eine Lösung von 4.339 g (12.146 mmol, 1.28 Äq.) $Tf_2NPh$ in 30 mL THF zugetropft, für 60 min bei -78 °C und schließlich für 60 min bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 200 µL (6.250 mmol, 0.66 Äq.) MeOH versetzt, auf RT erwärmt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. {JS653}
Der Rückstand wird 30 mL Dioxan/30 mL $H_2O$ aufgenommen, mit 2.084 g (9.512 mmol, 1.00 Äq.) 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin **131** und 3.025 g (28.536 mmol, 3.00 Äq.) $Na_2CO_3$ versetzt und entgast. Nach Zugabe von 550 mg

(0.476 mmol, 0.05 Äq.) $Pd(PPh_3)_4$ wird erneut entgast und für 17 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert, der Filterrückstand mit EE nachgewaschen und das Filtrat mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:3) wird ein Gemisch aus Anilin **132** und 2,3-Dimethyl-butan-2,3-diol erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt. {JS655}

**$R_F$** = 0.11 (EE/PE = 1:3).

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K): δ = 1.480 (s, 1-$H_9$), 2.468 (br. s, 4-$H_2$), 3.242 (br. s, 8-$H_2$), 3.603 („t", 5-$H_2$), 4.034 ("q", 2-$H_2$), 5.885 (br. s, 3-H), 6.650 (d, 7-$H_2$), 7.189 (d, 6-$H_2$) ppm.
$J_{2,3}$ = 3.0 Hz, $J_{4,5}$ = 5.8 Hz, $J_{6,7}$ = 8.8 Hz.

### *8.8.5.9 Herstellung von Fluorbiphenyl-piperidin **134***




Gemäß *AAV-1* werden 2.610 g (9.512 mmol, 1.00 Äq.) Anilin **132**, 2.159 g (9.988 mmol, 1.05 Äq.) Carbonsäure **100**, 2.553 g (13.317 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 1.928 g (14.268 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 3.14 mL (28.536 mmol, 3.00 Äq.) NMM in 50 mL $CH_2Cl_2$ und 5 mL DMF innerhalb von 19 h umgesetzt. Da der gebildete Niederschlag in EE unlöslich ist, wird die Suspension mit Ether versetzt, der schleimige Feststoff über Nacht filtriert und mit Ether gewaschen. Es werden 3.438 g (76.5%) Amid **133** als hellbrauner, in den üblichen Lösungsmitteln nahezu unlöslicher Feststoff erhalten, welcher ohne Aufreinigung weiter umgesetzt werden muss. {JS656}
Das Amid wird in 20 mL $CH_2Cl_2$/40 mL MeOH suspendiert, mit 387 mg (0.364 mmol, 0.05 Äq.) Pd/C (10 Gew. % Pd) versetzt und bei RT und 1 atm $H_2$-Druck während 40 h hydriert. Die Suspension wird über Celite filtriert und der Filterrückstand mit 200 mL $CH_2Cl_2$ nachgespült (Produkt ist in MeOH noch unlöslicher als in $CH_2Cl_2$). Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden 3.242 g (93.9%) des gewünschten Amids als farbloser

Schaum erhalten, welcher ohne Aufreinigung weiter umgesetzt werden muss. $\mathbf{R_F}$ = 0.09 ($CH_2Cl_2$ + 1% MeOH). {JS621}

Das erhaltene Amid wird in 20 mL $CH_2Cl_2$ suspendiert, mit 5.26 mL (68.315 mmol, 10.00 Äq.) TFA versetzt (woraufhin das Amid sofort in Lösung geht) und für 1 h bei RT gerührt. Die klare Lösung wird mit 10.000 g (72.354 mmol, 10.74 Äq.) $K_2CO_3$ neutralisiert, mit 50 mL $CH_2Cl_2$ verdünnt, der Feststoff abfiltriert, der Filterrückstand mit 150 mL $CH_2Cl_2$ nachgespült und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Filterrückstand wird mit 200 mL Wasser gewaschen und der Rückstand mit dem aus dem Filtrat erhaltenen Feststoff vereinigt. Nach Auskochen mit $CH_2Cl_2/Et_2O$ werden 1.324 g (51.8%) Amin **134** als weißer Feststoff erhalten. {JS658}

$\mathbf{R_F}$ = 0.10 ($CH_2Cl_2$/MeOH/$NH_3$ = 80:20:1).

**Schmp.**: 236.5-238 °C.

**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 300 K, 5 mg): δ = 1.600 („q“, 16-H, 16'-H), 1.779 (d, 16-H', 16'-H'), 2.648 (tt, 15-H), 2.736 („t“, 17-H, 17'-H), 3.154 (d, 17-H', 17'-H'), 3.472 (br. s, 18-H), 7.211 (d, 13-$H_2$), 7.338 (t, 2-$H_2$), 7.723 (d, 12-$H_2$), 7.778-7.858 (m, 3-$H_2$, 6-$H_2$), 8.047 (d, 7-$H_2$), 10.232 (s, 10-H) ppm.

$J_{2,3}$ = 8.8 Hz, $J_{6,7}$ = 8.1 Hz, $J_{12,13}$ = 8.4 Hz, $J_{15,16/16'}$ = 3.7 Hz, $J_{15,16/16'}$ = 12.6 Hz, $J_{16,16'}$ = 12.6 Hz, $J_{16,17}$ = 12.6 Hz, $J_{16',17'}$ = 11.7 Hz, $J_{17,17'}$ = 11.7 Hz, $J_{2,F}$ = 8.8 Hz.

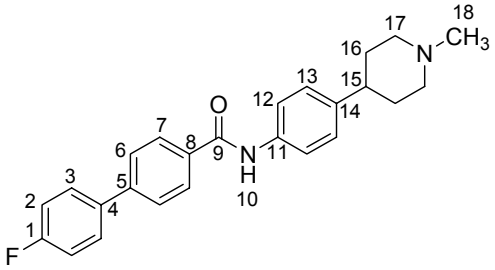
**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K, 5 mg): δ = 32.52 (16-C), 40.64 (15-C), 45.51 (17-C), 115.84 (d, 2-C), 120.51 (12-C), 126.46 (6-C), 126.62 (13-C), 128.29 (7-C), 128.95 (d, 3-C), 133.65 (8-C), 135.54 (d, 4-C), 137.20 (11-C), 141.43 (14-C), 141.92 (5-C), 162.23 (d, 1-C), 164.87 (9-C) ppm.

$J_{1,F}$ = 245.7 Hz, $J_{2,F}$ = 21.3 Hz, $J_{3,F}$ = 8.4 Hz, $J_{4,F}$ = 2.3 Hz.

**EI-MS**: *m/z* (%): 374 (35, $[M]^+$), 318 (18, $[M\text{-}C_3H_6N]^+$), 199 (100, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CO]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 374.1795 ± 0.0020
gef.: 374.1787

### 8.8.5.10 Herstellung von Fluorbiphenyl-methylpiperidin ***142***




Eine Suspension von 300 mg (0.801 mmol, 1.00 Äq.) Amin **134** in 20 mL MeCN wird mit 558 µL (4.006 mmol, 5.00 Äq.) $Et_3N$ und 76 µL (0.801 mmol, 1.00 Äq.) $Me_2SO_4$ versetzt und für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird auf RT abgekühlt, mit 20 mL $CHCl_3$ versetzt, der Niederschlag abfiltriert und mit $CHCl_3$ gewaschen. Es werden 143 mg (46.0%) Amin **142** als farbloser, in allen gängigen Lösungsmitteln schwerlöslicher Feststoff erhalten. {JS661}

$\mathbf{R_F}$ (Produkt) = $\mathbf{R_F}$ (Edukt) = 0.10 ($CH_2Cl_2$/MeOH/$NH_3$ = 80:20:1).

**Zersetzung** bei ca. 215 °C.

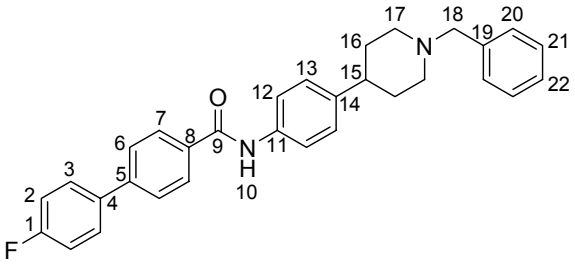
**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 333 K, 5 mg): δ = 1.551 (d„q“, 16-H, 16’-H), 1.732 (d, 16-H’, 16’-H’), 2.597 (tt, 15-H), 2.704 (d„t“, 17-H, 17’-H), 3.106 (d, 17-H’, 17’-H’), 3.290 (s, 18-$H_3$), 7.113 (d, 13-$H_2$), 7.216 (t, 2-$H_2$), 7.622 (d, 12-$H_2$), 7.772-7.830 (m, 3-$H_2$, 6-$H_2$), 7.949 (d, 7-$H_2$), 10.011 (s, 10-H) ppm.
$J_{2,3}$ = 8.8 Hz, $J_{6,7}$ = 8.3 Hz, $J_{12,13}$ = 8.5 Hz, $J_{15,16/16'}$ = 3.7 Hz, $J_{15,16/16'}$ = 12.6 Hz, $J_{16,16'}$ = 12.6 Hz, $J_{16,17}$ = 12.6 Hz, $J_{16',17}$ = 2.2 Hz, $J_{17,17'}$ = 12.6 Hz, $J_{2,F}$ = 8.8 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 333 K, 5 mg): δ = 31.81 (16-C), 40.00 (15-C), 45.05 (17-C), 52.42 (18-C), 115.52 (d, 2-C), 120.46 (12-C), 126.19 (6-C), 126.29 (13-C), 128.01 (7-C), 128.66 (d, 3-C), 133.58 (8-C), 135.41 (4-C), 137.08 (11-C), 140.92 (14-C), 141.74 (5-C), 162.03 (d, 1-C), 164.65 (9-C) ppm.
$J_{1,F}$ = 245.3 Hz, $J_{2,F}$ = 21.3 Hz, $J_{3,F}$ = 8.6 Hz.

**EI-MS**: *m*/*z* (%): 388 (55, $[M]^+$), 374 (25, $[MH\text{-}CH_3]^+$), 199 (100, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CO]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 388.1951 ± 0.0020
gef.: 388.1938

### 8.8.5.11 Herstellung von Fluorbiphenyl-benzylpiperidin ***143***




Eine Suspension von 293 mg (0.782 mmol, 1.00 Äq.) Amin **134** in 20 mL EtOH wird mit 545 µL (3.912 mmol, 5.00 Äq.) $Et_3N$ und 98 µL (0.822 mmol, 1.05 Äq.) BnBr versetzt und für 14 h unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird auf RT abgekühlt, der Niederschlag abfiltriert und mehrmals mit $CHCl_3$ gewaschen. Es werden 163 mg (44.8%) Amin **143** als farbloser, in allen gängigen Lösungsmitteln schwerlöslicher Feststoff erhalten. Aus dem Filtrat werden 79 mg (27.0%) Edukt **134** reisoliert. {JS659}

$\mathbf{R_F}$ (Produkt) = $\mathbf{R_F}$ (Edukt) = 0.10 ($CH_2Cl_2$/MeOH/$NH_3$ = 80:20:1).

**Schmp.**: 218.5-220 °C.

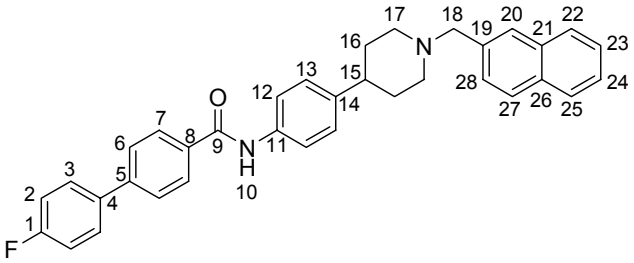
**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 300 K, 5 mg): δ = 1.664 (d„t“, 16-H, 16’-H), 1.738 (d, 16-H’, 16’-H’), 2.043 (d„t“, 17-H, 17’-H), 2.475 (tt, 15-H), 2.913 (d, 17-H’, 17’-H’), 3.495 (s, 18-$H_2$), 7.118-7.275 (m, 13-$H_2$, 22-H), 7.302-7.365 (m, 2-$H_2$, 20-$H_2$, 21-$H_2$), 7.704 (d, 12-$H_2$), 7.782-7.849 (m, 3-$H_2$, 6-$H_2$), 8.044 (d, 7-$H_2$), 10.208 (s, 10-H) ppm.
$J_{6,7}$ = 8.4 Hz, $J_{12,13}$ = 8.5 Hz, $J_{15,16/16'}$ = 3.6 Hz, $J_{15,16/16'}$ = 12.3 Hz, $J_{16,16'}$ = 12.3 Hz, $J_{16,17}$ = 12.3 Hz, $J_{16',17}$ = 2.1 Hz, $J_{17,17'}$ = 11.6 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K, 5 mg): δ = 33.15 (16-C), 41.30 (15-C), 53.62 (17-C), 62.45 (18-C), 115.83 (d, 2-C), 120.41 (12-C), 126.45 (6-C), 126.72 (13-C), 126.76 (22-C), 128.08 (21-C), 128.29 (7-C), 128.76 (20-C), 128.94 (d, 3-C), 133.68 (8-C), 135.55 (d, 4-C), 137.08 (11-C), 138.60 (19-C), 141.63 (14-C), 141.89 (5-C), 162.22 (d, 1-C), 164.83 (9-C) ppm.
$J_{1,F}$ = 245.0 Hz, $J_{2,F}$ = 21.7 Hz, $J_{3,F}$ = 8.5 Hz, $J_{4,F}$ = 2.3 Hz.

**EI-MS**: *m*/*z* (%): 464 (65, $[M]^+$), 374 (35, $[MH\text{-}Bn]^+$), 199 (100, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CO]^+$), 91 (55, $[Bn]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 464.2264 ± 0.0020
gef.: 464.2253

### 8.8.5.12 Herstellung von Fluorbiphenyl-naphthalinylmethyl-piperidin ***144***



Eine Suspension von 300 mg (0.801 mmol, 1.00 Äq.) Amin **134** in 20 mL EtOH wird mit 558 µL (4.006 mmol, 5.00 Äq.) $Et_3N$ und 186 mg (0.841 mmol, 1.05 Äq.) 2-(Brommethyl)-naphthalin **145** versetzt und für 12.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird auf RT abgekühlt, mit 20 mL $CHCl_3$ versetzt, der Niederschlag abfiltriert und mehrmals mit $CHCl_3$ gewaschen. Es werden 166 mg (40.3%) Amin **144** als farbloser, in allen gängigen Lösungsmitteln schwerlöslicher Feststoff erhalten. {JS660}

$\mathbf{R_F}$ (Produkt) = $\mathbf{R_F}$ (Edukt) = 0.10 ($CH_2Cl_2$/MeOH/$NH_3$ = 80:20:1).

**Schmp.**: 234.5-235.5 °C.

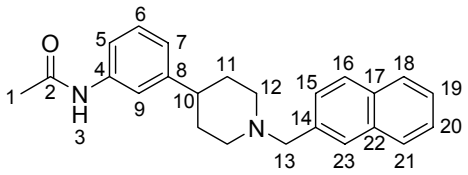
**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 300 K, 5 mg): δ = 1.649-1.808 (m, 16-$H_2$, 16'-$H_2$), 2.145 („t", 17-H, 17'-H), 2.466-2.561 (m, 15-H), 2.983 (d, 17-H', 17'-H'), 3.685 (s, 18-$H_2$), 7.234 (d, 13-$H_2$), 7.313 (t, 2-$H_2$), 7.450-7.515 (m, 24-H, 25-H), 7.530 (d, 20-$H_2$), 7.708 (d, 12-$H_2$), 7.766-7.835 (m, 3-$H_2$, 6-$H_2$, 28-H), 7.854-7.915 (m, 21-H, 23-H, 26-H), 8.054 (d, 7-$H_2$), 10.093 (s, 10-H) ppm.
$J_{2,3}$ = 8.8 Hz, $J_{6,7}$ = 8.5 Hz, $J_{12,13}$ = 8.4 Hz, $J_{16,17}$ = 11.3 Hz, $J_{17,17'}$ = 11.3 Hz, $J_{20,21}$ = 8.5 Hz, $J_{2,F}$ = 8.8 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K, 5 mg): δ = 32.93 (16-C), 41.05 (15-C), 53.49 (17-C), 62.28 (18-C), 115.51 (d, 2-C), 120.33 (12-C), 125.20 (25-C), 125.63 (24-C), 126.17 (6-C), 126.39 (13-C), 126.73 (21-C), 127.03 (20-C), 127.17 (28-C), 127.23 (23-C), 127.28 (26-C), 128.00 (7-C), 128.66 (d, 3-C), 132.16 (22-C), 132.74 (27-C), 133.59 (8-C), 135.42 (4-C), 136.20 (19-C), 136.88 (11-C), 141.44 (14-C), 141.71 (5-C), 162.13 (d, 1-C), 164.64 (9-C) ppm.
$J_{1,F}$ = 245.4 Hz, $J_{2,F}$ = 21.4 Hz, $J_{3,F}$ = 8.3 Hz.

**EI-MS**: *m*/*z* (%): 514 (5, $[M]^+$), 374 (40, $[M\text{-}C_{11}H_8]^+$), 199 (100, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CO]^+$), 144 (10, $[C_{11}H_9]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 514.2421 ± 0.0020
gef.: 514.2405

### *8.8.5.13 Herstellung von Piperidinyl-phenyl-acetamid **146***




Zunächst wird eine Lösung von 319 mg (1.003 mmol, 1.00 Äq.) Boc-Amin **54** in 10 mL $CH_2Cl_2$ mit 1.49 mL (20.060 mmol, 20.00 Äq.) TFA versetzt und für 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit 10 mL Toluol versetzt und das Lösungsmittel im Vakuum vollständig entfernt. Der Rückstand wird in 20 mL $CHCl_3$ aufgenommen, mit 208 mg (1.505 mmol, 1.50 Äq.) $K_2CO_3$ und 233 mg (1.053 mmol, 1.05 Äq.) 2-(Brommethyl)naphthalin **145** versetzt und für 14 h bei RT gerührt. Die Suspension wird filtriert, der Filterrückstand mit EtOH gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 3:1 + 0.5% $EtNMe_2$) werden 293 mg (81.5%) Amin **146** als farbloser Feststoff erhalten. {JS647}

**$R_F$** = 0.10 (EE/PE = 3:1 + 0.5% $EtMe_2N$).

**Schmp.**: 167.5-168 °C.

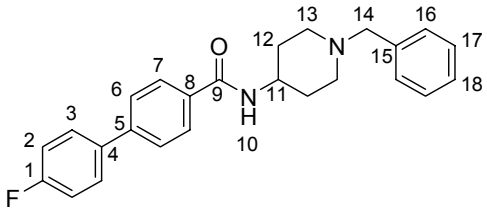
**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.762-1.830 (m, 11-$H_2$, 11'-$H_2$), 2.079-2.169 (m, 1-$H_3$, 12-H, 12'-H), 2.439-2.528 (m, 10-H), 3.039 (d, 12-H', 12'-H'), 3.698 (s, 13-$H_2$), 6.969 (d, 7-H), 7.217 (t, 6-H), 7.280-7.341 (m, 3-H, 5-H), 7.375 (br. s, 9-H), 7.418-7.482 (m, 19-H, 20-H), 7.521 (dd, 15-H), 7.758 (s, 23-H), 7.787-7.837 (m, 16-H, 18-H, 21-H) ppm.
$J_{5,6}$ = 7.8 Hz, $J_{6,7}$ = 7.8 Hz, $J_{12,12'}$ = 11.6 Hz, $J_{15,16}$ = 8.5 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 24.75 (1-C), 33.48 (11-C), 42.76 (10-C), 54.44 (12-C), 63.68 (13-C), 117.84 (5-C), 118.64 (9-C), 122.92 (7-C), 125.69 (20-C), 126.06 (19-C), 127.69 (15-C), 127.77/127.80/127.85/127.95 (16-C, 18-C, 21-C, 23-C), 129.09 (6-C), 132.89 (17-C), 133.47 (22-C), 136.16 (14-C), 138.09 (4-C), 147.64 (8-C), 168.38 (2-C) ppm.

**EI-MS**: m/z (%): 358 (50, $[M]^+$), 217 (55, $[M\text{-}C_{11}H_9]^+$), 141 (100, $[C_{11}H_9]^+$).

**$C_{24}H_{26}N_2O$**: (358.48) ber.: C 80.41 H 7.31 N 7.81
gef.: C 80.29 H 7.27 N 7.77

### 8.8.5.14 Herstellung von Fluorbiphenyl-piperidinyl-amid ***148***




Gemäß *AAV-1* werden 599 mg (3.146 mmol, 1.05 Äq.) 4-Amino-benzylpiperidin **147**, 648 mg (2.997 mmol, 1.00 Äq.) Carbonsäure **100**, 804 mg (4.195 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 607 mg (4.495 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 989 µL (8.991 mmol, 3.00 Äq.) NMM in 30 mL $CH_2Cl_2$ innerhalb von 3 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 6:1 + 0.5% $EtNMe_2$, in siedendem Toluol aufgetragen) werden bedingt durch die schlechte Löslichkeit 493 mg (42.3%) Amid **148** als farbloser Feststoff erhalten. {JS642}

**$R_F$** = 0.17 (EE/PE = 6:1 + 0.5% $EtMe_2N$).

**Schmp.**: 191.6-192.1 °C.

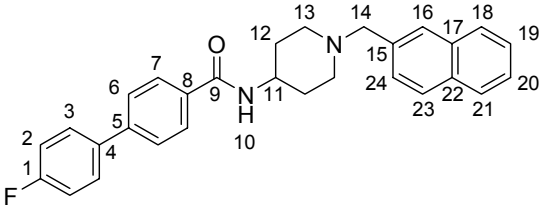
**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.596 (d"q", 12-H, 12'-H), 2.022 (d, 12-H', 12'-H'), 2.176 (dt, 13-H, 13'-H), 2.856 (d, 13-H', 13'-H'), 3.515 (s, 14-$H_2$), 3.980-4.072 (m, 11-H), 6.158 (d, 10-H), 7.123 („tt", 2-$H_2$), 7.225-7.277 (m, 18-H), 7.300-7.326 (m, 16-$H_2$, 17-$H_2$), 7.533 (ddt, 3-$H_2$), 7.563 (dt, 6-$H_2$), 7.812 (dt, 7-$H_2$) ppm.
$J_{2,2'}$ = 2.1 Hz, $J_{2/2',3/3'}$ = 8.7 Hz, $J_{3,3'}$ = 2.1 Hz, $J_{6,6'}$ = 1.8 Hz, $J_{6/6',7/7'}$ = 8.4 Hz, $J_{7,7'}$ = 1.8 Hz, $J_{10,11}$ = 7.9 Hz, $J_{11,12/12'}$ = 3.6 Hz, $J_{12,12'}$ = 11.2 Hz, $J_{12,13}$ = 1.8 Hz, $J_{12,13'}$ = 11.2 Hz, $J_{12',13}$ = 11.2 Hz, $J_{2/2',F}$ = 8.7 Hz, $J_{3/3',F}$ = 5.3 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 32.43 (12-C), 47.27 (11-C), 52.46 (13-C), 63.18 (14-C), 115.93 (d, 2-C), 127.12 (6-C), 127.17 (18-C), 127.59 (7-C), 128.34 (17-C), 128.89 (d, 3-C), 129.19 (16-C), 133.61 (8-C), 136.25 (d, 4-C), 138.46 (15-C), 143.23 (5-C), 162.93 (d, 1-C), 166.53 (9-C) ppm.
$J_{1,F}$ = 247.6 Hz, $J_{2,F}$ = 21.8 Hz, $J_{3,F}$ = 8.5 Hz, $J_{4,F}$ = 3.1 Hz.

**EI-MS**: m/z (%): 388 (10, $[M]^+$), 199 (100, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CO]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 388.1951 ± 0.0030
gef.: 388.1938

### 8.8.5.15 Herstellung von Fluorbiphenyl-piperidinyl-amid ***151***




Ein Gemisch aus 563 mg (2.444 mmol, 1.02 Äq.) 2-(Brommethyl)naphthalin **145**, 500 mg (2.396 mmol, 1.00 Äq.) 4-(*N*-Boc-amino)piperidin **149** und 662 mg (4.793 mmol, 2.00 Äq.) $K_2CO_3$ in 20 mL EtOH wird für 18 h bei RT gerührt, die Suspension filtriert, der Filterrückstand mit EE nachgespült und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das gewünschte Produkt wird als farbloser Feststoff in quantitativer Ausbeute und sehr guter Reinheit erhalten und wird ohne Aufreinigung weiter umgesetzt. $\mathbf{R_F}$ = 0.47 (EE/PE = 1:1 + ein Tropfen $NH_{3\ aq}$). {JS630}

Eine Lösung des erhaltenen Carbamats in 15 mL $CH_2Cl_2$ wird mit 3.56 mL (47.920 mmol, 20.00 Äq.) TFA versetzt und für 1.5 h bei RT gerührt. Die Lösung wird in EE aufgenommen, mit 5%iger Natronlauge gewaschen, die wässrige Phase mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird in 30 mL $CH_2Cl_2$ aufgenommen und gemäß *AAV-1* mit 544 mg (2.515 mmol, 1.05 Äq.) Carbonsäure **100**, 643 mg (3.354 mmol, 1.40 Äq.) EDC·HCl, 486 mg (3.594 mmol, 1.50 Äq.) HOBT und 790 µL (7.188 mmol, 3.00 Äq.) NMM umgesetzt. Nach 23 h werden nochmals 104 mg (0.479 mmol, 0.20 Äq.) Carbonsäure **100** zugesetzt und weitere 52 h bei RT gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: $CH_2Cl_2$/MeOH/$EtNMe_2$ = 100:0:1 → 100:2:1) mit anschließendem Auskochen des schwach gelben Feststoffs mit EE/MTBE werden 976 mg (92.9% über drei Stufen) Amid **151** als farbloser Feststoff erhalten. {JS632/633}

$\mathbf{R_F}$ = 0.13 ($CH_2Cl_2$/MeOH/$EtNMe_2$ = 100:2:1).

**Schmp.**: 210-211 °C.

**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 353 K): δ = 1.700 (d"q", 12-H, 12'-H), 1.859 (d, 12-H', 12'-H'), 2.163 (t, 13-H, 13'-H), 2.903 (d, 13-H', 13'-H'), 3.663 (s, 14-$H_2$), 3.803-3.910 (m, 11-H), 7.276 (t, 2-$H_2$), 7.444-7.536 (m, 19-H, 20-H, 24-H), 7.674-7.763 (m, 3-$H_2$, 6-$H_2$), 7.790 (s, 16-$H_2$), 7.834-7.901 (m, 18-H, 21-H, 23-H), 7.950 (d, 7-$H_2$), 8.027 (d, 10-H) ppm.

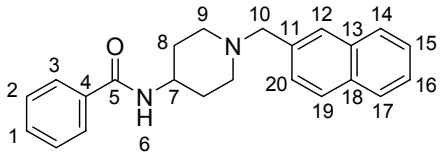
$J_{2,3}$ = 8.7 Hz, $J_{6,7}$ = 8.4 Hz, $J_{10,11}$ = 7.4 Hz, $J_{11,12/12'}$ = 2.8 Hz, $J_{12,12'}$ = 11.7 Hz, $J_{12,13}$ = 11.7 Hz, $J_{12',13'}$ = 11.7 Hz, $J_{2,F}$ = 8.7 Hz.

**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 353 K): δ = 31.12 (12-C), 46.65 (11-C), 51.84 (13-C), 61.79 (14-C), 115.24 (d, 2-C), 125.01 (20-C), 125.45 (19-C), 125.82 (6-C), 126.49 (16-C), 126.75 (24-C), 126.99 (23-C), 127.06 (18-C), 127.12 (21-C), 127.48 (7-C), 128.38 (d, 3-C), 131.97 (22-C), 132.62 (17-C), 133.50 (8-C), 135.46 (d, 4-C), 136.13 (15-C), 141.12 (5-C), 161.83 (d, 1-C), 164.99 (9-C) ppm.
$J_{1,F}$ = 244.2 Hz, $J_{2,F}$ = 21.3 Hz, $J_{3,F}$ = 8.1 Hz, $J_{4,F}$ = 2.3 Hz.

**EI-MS**: m/z (%): 438 (15, $[M]^+$), 199 (25, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CO]^+$), 141 (100, $[(C_{10}H_7)CH_2]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 438.2108 ± 0.0020
gef.: 438.2102

### *8.8.5.16 Herstellung von Piperidinyl-benzamid **154***




Einer Suspension von 7.902 g (30.023 mmol, 1.00 Äq.) 4-Amino-1-benzylpiperidin·HCl·$H_2O$ **147** in 50 mL $CH_2Cl_2$ werden bei 0 °C 5.31 mL (66.050 mmol, 2.20 Äq.) Pyridin und 6.97 mL (60.046 mmol, 2.00 Äq.) Benzoylchlorid **122** zugesetzt. Nach 5 min wird auf RT erwärmt und für 18 h gerührt. Da keine Reaktion zu beobachten ist, werden unter Eiskühlung 9.80 mL (90.069 mmol, 3.00 Äq.) $EtNMe_2$ zugesetzt und weitere 18 h bei RT gerührt. Das Gemisch wird in 400 mL EE aufgenommen, mit ges. $NH_4Cl$-Lösung und dreimal mit 1 N Natronlauge gewaschen, die wässrigen Phasen jeweils mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation aus Aceton werden 5.640 g (63.9%) Amid **152** als gelblicher Feststoff erhalten. $\mathbf{R_F}$ = 0.25 (EE/PE = 5:1). {JS-AS2}
Eine Lösung von 5.361 g (18.210 mmol, 1.00 Äq.) Amid **152** in 100 mL $CH_2Cl_2$ wird mit 969 mg (0.911 mmol, 0.05 Äq.) Pd/C (10 Gew. % Pd) versetzt und bei RT und 1 atm $H_2$-Druck während 4 d hydriert. Die Suspension wird über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: $CH_2Cl_2$/MeOH = 1:1 + 1% $NH_3$) werden 2.560 g (79.5%) Amin **153** als farbloser Feststoff erhalten. $\mathbf{R_F}$ = 0.25 ($CH_2Cl_2$/MeOH = 1:1 + 1% $NH_3$). {JS-AS3/JS-MT3}

Eine Lösung von 241 mg (1.181 mmol, 1.05 Äq.) Amin **153** in 20 mL $CHCl_3$ wird mit 259 mg (1.125 mmol, 1.00 Äq.) 2-(Brommethyl)naphthalin **145** und 171 mg (1.237 mmol, 1.10 Äq.) $K_2CO_3$ versetzt und für 22 h bei RT gerührt. Die Suspension wird filtriert, der Filterrückstand mit $CHCl_3$ gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 2:1 + 0.5% $EtNMe_2$, in $CHCl_3$ auftragen) werden 203 mg (52.4%) Amin **154** als farbloser filziger Feststoff erhalten. {JS684}

**$R_F$** = 0.15 (EE/PE = 2:1 + 0.5% $EtMe_2N$).

**Schmp.**: 191.3 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.560 (dq, 8-H, 8'-H), 2.017 (d, 8-H', 8'-H'), 2.216 („t", 9-H, 9'-H), 2.881 (d, 9-H', 9'-H'), 3.654 (s, 10-$H_2$), 3.979-4.071 (m, 7-H), 6.049 (d, 6-H), 7.385-7.529 (m, 1-H, 2-$H_2$, 12-H, 16-H, 17-H), 7.710-7.771 (m, 3-$H_2$, 20-H), 7.783-7.858 (m, 13-H, 15-H, 18-H) ppm.
$J_{7,8}$ = 3.5 Hz, $J_{8,8'}$ = 11.8 Hz, $J_{8,9}$ = 11.8 Hz, $J_{9,9'}$ = 11.8 Hz.

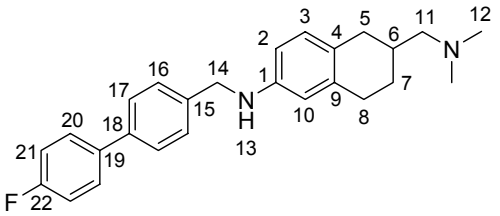
**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 32.48 (8-C), 47.22 (7-C), 52.55 (9-C), 63.33 (10-C), 125.70/126.08 (16-C, 17-C), 126.96 (3-C), 127.47 (12-C), 127.66/127.75/127.81/ 127.98 (13-C, 15-C, 18-C, 20-C), 128.64 (2-C), 131.47 (1-C), 132.88 (14-C), 133.44 (19-C), 134.97 (4-C), 136.25 (11-C), 166.94 (5-C) ppm.

**EI-MS**: m/z (%): 344 (20, $[M]^+$), 203 (10, $[M\text{-}C_{11}H_9]^+$), 141 (100, $[C_{11}H_9]^+$), 82 (95, $[C_5H_8N]^+$).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **$C_{23}H_{24}N_2O$**: (344.45) | ber.: | C 80.20 | H 7.02 | N 8.13 |
| | gef.: | C 80.17 | H 7.02 | N 8.12 |

## 8.8.6 Modifizierung der Amidfunktion

### *8.8.6.1 Herstellung von rac-Fluorbiphenylamin **157***




Eine Lösung von 272 mg (0.675 mmol, 1.00 Äq.) Amid *rac*-**T-226296** in 20 mL THF wird bei RT mit 11 mg (2.703 mmol, 16.00 Äq.) $LiAlH_4$ versetzt und für 160 min unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 µL 15%iger KOH-Lösung bei 0 °C beendet. Die graue Suspension wird für 10 min bis zur Weißfärbung des Feststoffs unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird noch warm filtriert und der Filterrückstand mit 20 mL Ether gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 4:1 + 1% $EtNMe_2$) werden 126 mg (78.1%) racemisches Diamin **157** als farbloser Feststoff erhalten. {JS549}

**$R_F$** = 0.22 (EE/PE = 4:1 + 1% $EtNMe_2$).

**Schmp.**: 66-68 °C.

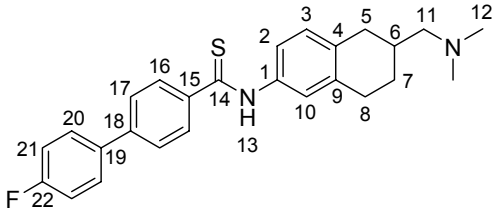
**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.336-1.440 (m, 7-H'), 1.896-1.992 (m, 6-H, 7-H'), 2.243-2.386 (m, 5-H, 11-$H_2$, 12-$H_6$), 2.750 (dd, 8-H, 8-H'), 2.840 (dd, 5-H'), 3.908 (br. s, 13-H), 4.338 (s, 14-H), 6.401 (d, 10-H), 6.458 (dd, 2-H), 6.916 (d, 3-H), 7.114 („t", 21-$H_2$), 7.424 (d, 16-$H_2$), 7.504 (d, 17-$H_2$), 7.528 (dd, 20-$H_2$) ppm.
$J_{2,3}$ = 8.2 Hz, $J_{2,10}$ = 2.6 Hz, $J_{5,5'}$ = 16.1, $J_{5',6}$ = 4.9 Hz, $J_{8,7}$ = 8.5 Hz, $J_{8',7}$ = 4.3 Hz, $J_{16,17}$ = 8.3 Hz, $J_{20,21}$ = 8.8 Hz, $J_{20,F}$ = 5.3 Hz, $J_{21,F}$ = 8.8 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 28.07 (7-C), 29.24 (8-C), 32.66 (6-C), 33.82 (5-C), 45.89 (12-C), 48.36 (14-C), 66.06 (11-C), 111.44 (2-C), 112.75 (10-C), 115.77 (d, 21-C), 125.53 (4-C), 127.33 (d, 17-C), 128.06 (16-C), 128.71 (20-C), 130.10 (3-C), 137.13 (d, C-19), 137.66 (9-C), 139.00 (15-C), 139.24 (18-C), 146.27 (1-C), 162.56 (d, 22-C) ppm.
$J_{19,F}$ = 3.4 Hz, $J_{20,F}$ = 8.1 Hz, $J_{21,F}$ = 21.7 Hz, $J_{22,F}$ = 246.6 Hz.

**EI-MS**: m/z (%): 388 (18, $[M]^+$), 343 (95, $[M\text{-}HNMe_2]^+$), 185 (80, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CH_2]^+$), 58 (100, $[Me_2NCH_2]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 388.2315 ± 0.0029
gef.: 388.2316

### 8.8.6.2 Herstellung von rac-Fluorbiphenylthioamid ***158***




Eine Lösung von 145 mg (0.360 mmol, 1.00 Äq.) Amid *rac*-**T-226296** und 88 mg (0.216 mmol, 1.20 Äq.) Lawesson's Reagenz in 20 mL Toluol wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird in EE aufgenommen, mit $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, die wässrige Phase mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/PE = 1:1 + 0.5% $EtNMe_2$ → EE/PE = 5:1 + 0.5% $EtNMe_2$) werden 101 mg (67.0%) Thioamid **158** als gelber Feststoff erhalten. {JS584}

**$R_F$** = 0.07 (EE/PE = 5:1 + 0.5% $EtNMe_2$).

**Schmp.**: 152.7-153.4 °C.

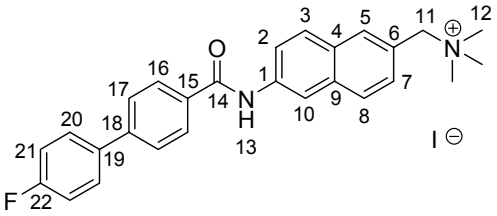
**$^1$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 310 K): δ = 1.290-1.395 (m, 7-H'), 1.858-1.967 (m, 6-H, 7-H'), 2.126-2.218 (m, 11-$H_2$, 12-$H_6$), 2.353 (dd, 5-H), 2.742-2.801 (m, 8-H, 8-H'), 2.863 (dd, 5-H'), 7.120 (d, 3-H), 7.321 („t", 21-$H_2$), 7.471-7.582 (m, 2-H, 10-H), 7.737 (d, 17-$H_2$), 7.787 (dd, 20-$H_2$), 7.920 (d, 16-$H_2$), 11.598 (br. s, 13-H) ppm.
$J_{2,3}$ = 8.1 Hz, $J_{5,5'}$ = 16.7, $J_{5,6}$ = 10.0 Hz, $J_{5',6}$ = 4.9 Hz, $J_{16,17}$ = 8.3 Hz, $J_{20,21}$ = 8.9 Hz, $J_{20,F}$ = 5.4 Hz, $J_{21,F}$ = 8.9 Hz.

**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 310 K): δ = 26.98 (7-C), 28.17 (8-C), 31.78 (6-C), 33.59 (5-C), 45.53 (12-C), 65.10 (11-C), 115.72 (d, 21-C), 121.51 (2-C), 123.94 (10-C), 125.93 (17-C), 127.99 (16-C), 128.70 (d, 20-C), 128.75 (3-C), 134.27 (4-C), 135.51 (d, 19-C), 136.55 (9-C), 137.42 (1-C), 141.03 (18-C), 141.22 (15-C), 162.10 (d, 22-C), 196.17 (14-C) ppm.
$J_{19,F}$ = 2.5 Hz, $J_{20,F}$ = 8.5 Hz, $J_{21,F}$ = 21.8 Hz, $J_{22,F}$ = 245.7 Hz.

**EI-MS**: *m/z* (%): 418 (30, $[M]^+$), 215 (35, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CS]^+$), 58 (100, $[Me_2NCH_2]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 418.1880 ± 0.0020
gef.: 418.1881

### 8.8.6.3 Herstellung von Fluorbiphenylammoniumiodid ***159***




Eine Lösung von 279 mg (0.641 mmol, 1.00 Äq.) Amid **112** und 162 mg (2.887 mmol, 4.50 Äq.) gepulvertes KOH in 5 mL DMSO werden bei 35 °C mit 60 µL (0.962 mmol, 1.50 Äq.) Methyliodid versetzt. Bereits nach wenigen Minuten beginnt ein gelber Niederschlag auszufallen. Nach 30 min wird die Suspension mit 30 mL Wasser versetzt, wodurch der gelbe Niederschlag in Lösung geht und das gewünschte Produkt ausfällt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und nach Trocknung im Vakuum werden 249 mg (71.8%) Ammoniumiodid **159** als gelbes Pulver erhalten. {JS*664*/667}

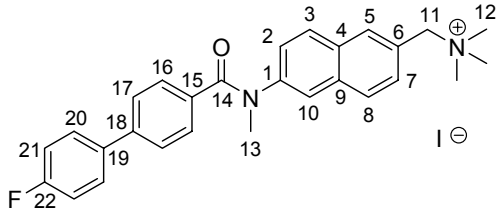
**Schmp.**: 234.5-235.0 °C.

**$^{1}$H-NMR** (DMSO-$D_6$, 500 MHz, 310 K): δ = 3.110 (s, 12-$H_9$), 4.709 (s, 11-$H_2$), 7.345 („t", 21-$H_2$), 7.617 (d, 7-H), 7.789-7.904 (m, 17-$H_2$, 20-$H_2$), 7.957 (d, 2-H), 8.005 (d, 8-H), 8.025 (d, 3-H), 8.082 (s, 5-H), 8.128 (d, 16-$H_2$), 8.601 (s, 10-H), 10.595 (s, 13-H) ppm.
$J_{2,2}$ = 8.8 Hz, $J_{7,8}$ = 8.2 Hz, $J_{16,17}$ = 8.2 Hz, $J_{20,21}$ = 8.8 Hz, $J_{21,F}$ = 8.8 Hz.

**$^{13}$C-NMR** (DMSO-$D_6$, 125 MHz, 310 K): δ = 51.81 (12-C), 67.95 (11-C), 115.86 (d, 21-C), 116.10 (10-C), 121.64 (2-C), 126.54 (17-C), 132.63 (5-C), 128.05 (8-C), 129.70 (7-C), 128.82 (3-C), 128.44 (16-C), 128.98 (d, 20-C), 129.32 (4-C), 133.85 (9-C), 133.35 (15-C), 135.45 (d, 19-C), 124.51 (6-C), 138.18 (1-C), 142.18 (18-C), 162.26 (d, 22-C), 165.41 (14-C) ppm.
$J_{19,F}$ = 2.5 Hz, $J_{20,F}$ = 8.1 Hz, $J_{21,F}$ = 21.1 Hz, $J_{22,F}$ = 245.4 Hz.

**ESI-MS**: *m*/*z* (%): 413 (100, $[M]^+$), 354 (60, $[M\text{-}NMe_3]^+$).

### 8.8.6.4 Herstellung von Fluorbiphenylammoniumiodid ***160***




**Methode A**: Eine Lösung von 200 mg (0.502 mmol, 1.00 Äq.) Amid **112** in 5 mL DMF wird bei 0 °C mit 22 mg (0.552 mmol, 1.10 Äq.) NaH (60 Gew. % in Mineralöl), nach 30 min mit 170 µL (2.731 mmol, 5.44 Äq.) Methyliodid versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Nach 16 h wird die klare rot-braune Lösung mit 15 mL Wasser sowie 50 mL $CH_2Cl_2$ versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit weiteren 50 mL $CH_2Cl_2$ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: $CH_2Cl_2$/MeOH = 9:1) werden 268 mg (96.3%) Ammoniumiodid **160** als schwach gelbes Pulver erhalten. {JS646}

**Methode B**: Eine Lösung von 1.710 g (4.145 mmol, 1.00 Äq.) Methylamid **170** in 30 mL $CH_2Cl_2$ wird mit 1.29 mL (20.727 mmol, 5.00 Äq.) Methyliodid versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die klare gelbe Lösung wird im Vakuum vollständig vom Lösungsmittel befreit und der resultierende gelbe Feststoff mit 50 mL MTBE gewaschen. Nach Trocknen des feingemörserten Pulvers für 4 d im Hochvakuum bei RT und unter Lichtausschluss werden ohne weitere Aufreinigung 2.298 g (quant.) Ammoniumiodid **160** als schwach gelbes Pulver erhalten. {JS713}

$\mathbf{R_F}$ = 0.14 ($CH_2Cl_2$/MeOH = 9:1).

**Schmp.**: 162.5-164.5 °C.

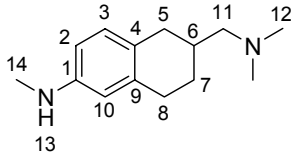
**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 3.412 (s, 12-$H_9$), 3.585 (13-$H_3$), 5.180 (s, 11-$H_2$), 7.011 („t", 21-$H_2$), 7.273 (dd, 2-H), 7.301 (d, 17-$H_2$), 7.350-7.423 (m, 16-$H_2$, 20-$H_2$), 7.582 (d, 10-H), 7.686 (dd, 7-H), 7.745 (d, 8-H), 7.796 (d, 3-H), 8.169 (br. s, 5-H) ppm.
$J_{2,3}$ = 8.8 Hz, $J_{2,10}$ = 2.1 Hz, $J_{5,7}$ = 1.7 Hz, $J_{7,8}$ = 8.5 Hz, $J_{16,17}$ = 8.3 Hz, $J_{20,21}$ = 8.6 Hz, $J_{21,F}$ = 8.6 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 38.84 (13-C), 53.09 (12-C), 68.69 (11-C), 115.80 (d, 21-C), 124.33 (10-C), 125.04 (6-C), 126.52 (17-C), 126.71 (2-C), 128.74 (d, 20-C), 128.96 (8-C), 129.45 (16-C), 129.86 (3-C), 129.97 (7-C), 130.94 (9-C), 133.60 (5-C), 134.16 (4-C), 134.48 (15-C), 136.02 (d, 19-C), 141.58 (18-C), 144.24 (1-C), 162.73 (d, 22-C), 170.50 (14-C) ppm.

$J_{19,F}$ = 2.6 Hz, $J_{20,F}$ = 8.4 Hz, $J_{21,F}$ = 21.8 Hz, $J_{22,F}$ = 247.0 Hz.

**ESI-MS** ($CHCl_3$): *m*/*z* (%): 578 (10, $[MH+I+Na]^+$), 427 (80, $[M]^+$), 368 (100, $[M\text{-}NMe_3]^+$).

### *8.8.6.5 Herstellung von rac-Methylaminotetralin **165***




Eine Lösung von 870 mg (2.858 mmol, 1.00 Äq.) Carbamat *rac*-**101** in 20 mL THF wird bei RT portionsweise mit 541 mg (14.289 mmol, 20.00 Äq.) $LiAlH_4$ versetzt und für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 500 µL Wasser gefolgt von 500 µL 15%iger KOH-Lösung und 500 µL Wasser bei 0 °C beendet. Die graue Suspension wird für 10 min bis zur Weißfärbung des Feststoffs unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird noch warm filtriert und der Filterrückstand mit 30 mL Ether gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden 561 mg (89.9%) Methylamin **165** als gelbes Öl erhalten, welches ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wird. {JS675}

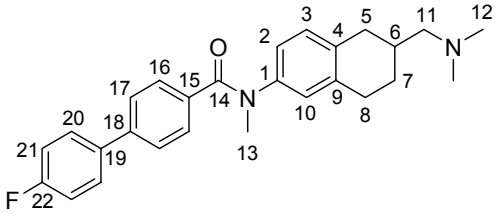
**$R_F$** = 0.27 (EE/PE = 5:1 + 1% $EtNMe_2$).

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K): δ = 1.316-1.458 (m, 7-H), 1.815-1.991 (m, 6-H, 7-H'), 2.104-2.402 (m, 5-H, 11-$H_2$, 12-$H_6$), 2.725-2.889 (m, 5-H', 8-H, 8-H', 14-$H_3$), 3.511 (br. s, 13-H), 6.354 (d, 10-H), 6.427 (dd, 2-H), 6.918 (d, 3-H) ppm.

$J_{2,10}$ = 2.5 Hz, $J_{2,3}$ = 8.2 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz, 300 K): δ = 28.15 (7-C), 29.34 (8-C), 32.84 (6-C), 32.84 (14-C), 33.83 (5-C), 46.10 (12-C), 66.38 (11-C), 111.16 (2-C), 112.22 (10-C), 125.40 (4-C), 129.98 (3-C), 137.67 (9-C), 147.48 (1-C) ppm.

### 8.8.6.6 Herstellung von rac-Fluorbiphenylmethylamid ***167***




1.447 g (6.693 mmol, 1.00 Äq.) Carbonsäure **100** werden in 20 mL $SOCl_2$ für 75 min unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das überschüssige $SOCl_2$ im Vakuum entfernt, der Rückstand in Toluol aufgenommen und das restliche $SOCl_2$ mit dem Toluol im Vakuum azeotrop abdestilliert. {JS680}

641 mg (2.731 mmol, 1.10 Äq.) des erhaltenen Säurechlorids **166** werden in 20 mL $CH_2Cl_2$ suspendiert und mit 1.00 mL (12.412 mmol, 5.00 Äq.) Pyridin versetzt. Nach Zugabe von 542 mg (2.482 mmol, 1.00 Äq.) Methylamin **165**, gelöst in 20 mL $CH_2Cl_2$, wird über Nacht bei RT gerührt. Die klare rot-braune Lösung wird mit ges. $NaHCO_3$-Lösung versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase nochmals mit $CH_2Cl_2$ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: $CH_2Cl_2$/5% MeOH/1% $EtNMe_2$) werden 733 mg (70.9%) racemisches Methylamid **167** als schwach gelber Feststoff erhalten. {JS681}

**$R_F$** = 0.16 ($CH_2Cl_2$/5% MeOH/1% $EtNMe_2$).

**Schmp.**: 39-41 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.270-1.381 (m, 7-H'), 1.822-1.950 (m, 6-H, 7-H'), 2.164-2.250 (m, 11-H, 11-H', 12-$H_6$), 2.328 (dd, 5-H), 2.631-2.746 (m, 8-H, 8-H'), 2.846 (dd, 5-H'), 3.469 (s, 13-$H_3$), 6.763 (dd, 2-H), 6.812 (d, 10-H), 6.928 (d, 3-H), 7.072 („t", 21-$H_2$), 7.348 (d, 17-$H_2$), 7.391 (d, 16-$H_2$), 7.469 (dd, 20-$H_2$) ppm.

$J_{2,3}$ = 8.2 Hz, $J_{2,10}$ = 1.9 Hz, $J_{5,5'}$ = 16.7, $J_{5,6}$ = 10.5 Hz, $J_{5',6}$ = 5.0 Hz, $J_{16,17}$ = 8.3 Hz, $J_{20,21}$ = 8.7 Hz, $J_{20,F}$ = 5.3 Hz, $J_{21,F}$ = 8.7 Hz.

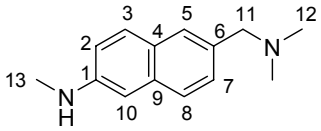
**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 27.60 (7-C), 28.92 (8-C), 32.37 (6-C), 34.11 (5-C), 38.78 (13-C), 46.08 (12-C), 66.16 (11-C), 115.75 (d, 21-C), 124.28 (2-C), 126.24 (17-C), 126.87 (10-C), 128.73 (d, 20-C), 129.48 (16-C), 129.98 (3-C), 135.06 (4-C, 15-C), 136.44 (d, 19-C), 138.08 (9-C), 141.14 (18-C), 142.48 (1-C), 162.75 (d, 22-C), 170.30 (14-C) ppm.

$J_{19,F}$ = 3.4 Hz, $J_{20,F}$ = 8.1 Hz, $J_{21,F}$ = 21.8 Hz, $J_{22,F}$ = 246.9 Hz.

**EI-MS**: *m/z* (%): 416 (10, $[M]^+$), 372 (5, $[M\text{-}HNMe_2]^+$), 199 (30, $[F(C_6H_4)(C_6H_4)CO]^+$), 58 (100, $[Me_2NCH_2]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 416.2264 ± 0.0030
gef.: 416.2274

### *8.8.6.7 Herstellung von Naphthalinylmethylamin **169***




Eine Suspension von 5.190 g (Gehalt: 90%, 24.953 mmol, 1.00 Äq.) 6-Amino-2-naphthalinsäure **89** in 70 mL Dioxan/70 mL $H_2O$ wird bei RT mit 12.491 g (124.765 mmol, 5.00 Äq.) $KHCO_3$ versetzt, nach 10 min auf 0 °C gekühlt, mit 10.68 mL (49.905 mmol, 2.00 Äq.) $Boc_2O$ versetzt und langsam auf RT erwärmt. Nach 63 h wird das Reaktionsgemisch mit 6.90 mL (59.888 mmol, 2.40 Äq.) BnCl versetzt, für 6 h unter Rückfluss erhitzt, mit 5.000 g (61.316 mmol, 2.46 Äq.) Dimethylamin Hydrochlorid versetzt und erneut für 20 min unter Rückfluss erhitzt. Die resultierende Emulsion wird in EE aufgenommen, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, die wässrige Phase mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation aus Toluol/Hexan werden 8.110 g (86.3%) Rohprodukt erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird. $\mathbf{R_F}$ = 0.60 (EE/Hexan = 1:1). {JS704/705}
Eine Lösung von 16.00 mL (31.998 mmol, 1.50 Äq.) Dimethylamin (2 M in THF) wird bei 0 °C mit 29.86 mL (29.865 mmol, 1.40 Äq.) LiHMDS (1 M in THF) versetzt, nach 10 min wird der aus der vorherigen Reaktion erhaltene Ester in 80 mL THF gelöst und zugetropft. Nach 30 min wird das Gemisch auf RT erwärmt und weitere 1.5 h gerührt. Da laut DC noch nicht umgesetzter Benzylester vorliegt, werden nochmals bei 0 °C 10.00 mL (10.002 mmol, 0.469 Äq.) LiHMDS (1 M in THF) zugetropft, langsam auf RT erwärmt und übers Wochenende gerührt. Da laut DC auch nach Zugabe von weiteren 10.00 mL (20.000 mmol, 0.94 Äq.) Dimethylamin (2 M in THF) und 30.00 mL LiHMDS (ca. 1 M in THF, genauer Titer unbekannt) bei -78 °C und anschließendem Rühren bei 0 °C und RT kein vollständiger Umsatz zu erreichen ist, wird die Reaktion durch Zugabe von 10 mL $H_2O$ beendet. Das Gemisch wird in EE aufgenommen, mit $NH_4Cl$-Lösung gewaschen, die wässrige Phase mit

EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. $\mathbf{R_F}$ = 0.09 (EE/Hexan = 1:1). {JS710}
Zu einer Lösung des Rückstandes in 250 mL THF werden bei 0 °C 64.00 mL (63.996 mmol, 12.00 Äq.) $LiAlH_4$ (1 M in THF) zugetropft. Nach 2 min wird auf RT erwärmt und schließlich für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die gelbe Suspension wird bei 0 °C durch Zugabe von 2.5 mL $H_2O$, 2.5 mL 10%ige Natronlauge und 2.5 mL $H_2O$ beendet. Nach erneutem Erhitzen unter Rückfluss für 30 min wird die Suspension filtriert, der Filterrückstand mit MTBE gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE + 0.5% $Et_3N$) werden 2.900 g (63.4% über 2 Stufen) Diamin **169** als schwach gelber Feststoff erhalten. Des weiteren wird (6-Methylamino-naphthalin-2-yl)-methanol **169b** massenspektroskopisch nachgewiesen, jedoch nicht isoliert. {JS711}

Diamin **169**:
$\mathbf{R_F}$ = 0.14 (EE + 0.5% $Et_3N$).

**Schmp.**: 77.5-78.5 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 303 K): δ = 2.251 (s, 12-$H_6$), 2.891 (s, 13-$H_3$), 3.496 (s, 11-$H_2$), 3.831 (br. s, N*H*), 6.766 (d, 10-H), 6.832 (dd, 2-H), 7.337 (dd, 7-H), 7.541 (s, 5-H), 7.580 („t“, 3-H, 8-H) ppm.
$J_{2,3}$ = 5.3 Hz, $J_{2,10}$ = 1.3 Hz, $J_{5,7}$ = 1.0 Hz, $J_{7,8}$ = 5.3 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 303 K): δ = 30.85 (13-C), 45.40 (12-C), 64.61 (11-C), 103.81 (10-C), 118.01 (2-C), 126.07 (8-C), 127.37 (4-C), 127.75 (5-C), 128.02 (7-C), 128.75 (3-C), 132.20 (6-C), 134.68 (9-C), 147.05 (1-C) ppm.

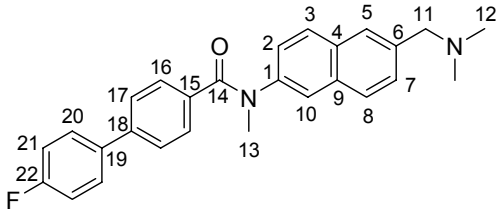
**ESI-MS**: *m*/*z* (%): 215 (10, $[MH]^+$), 170 (100, $[MH\text{-}NMe_2]^+$).

**ESI-HRMS**: m/z ber.: 215.1548 ± 0.0020
gef.: 215.1539

Aminoalkohol **169b**:
$\mathbf{R_F}$ = 0.80 (EE + 0.5% $Et_3N$).

**ESI-MS**: *m*/*z* (%): 188 (10, $[MH]^+$), 173 (100, $[M\text{-}CH_3]^+$), 172 (40, $[M\text{-}NMe_2]^+$), 156 (45, $[M\text{-}CH_2OH]^+$).

### 8.8.6.8 Herstellung von Fluorbiphenylmethylamid ***170***




Eine Suspension von 3.129 g (14.474 mmol, 1.10 Äq.) Carbonsäure **100** wird bei 0 °C mit 1.58 mL (18.423 mmol, 1.40 Äq.) Oxalylchlorid versetzt, für 5 min gerührt, auf RT erwärmt und schließlich für 1 h 45 min unter Rückfluss erhitzt. Die farblose Suspension wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 30 mL $CH_2Cl_2$ gelöst, bei 0 °C mit 1.60 mL (19.739 mmol, 1.50 Äq.) Pyridin und einer Lösung von 2.820 g (13.158 mmol, 1.00 Äq.) Diamin **169** in 20 mL $CH_2Cl_2$ versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Die klare rot-braune Lösung wird in $CH_2Cl_2$ aufgenommen, mit 5%iger Natronlauge gewaschen, die wässrige Phase dreimal mit insgesamt 500 mL $CH_2Cl_2$ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE + 1% $Et_3N$) werden 4.050 g (74.6%) Methylamid **170** als farbloser Feststoff erhalten. {JS712}

**$R_F$** = 0.10 (EE + 1% $Et_3N$).

**Schmp.**: 128 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 2.269 (s, 12-$H_6$), 3.544 (s, 11-$H_2$), 3.596 (s, 13-$H_3$), 7.040 („t", 21-$H_2$), 7.178 (dd, 2-H), 7.296 (d, 17-$H_2$), 7.386-7.435 (m, 16-$H_2$, 20-$H_2$), 7.456 (dd, 7-H), 7.516 (d, 10-H), 7.649-7.695 (m, 3-H, 5-H, 8-H) ppm.
$J_{2,3}$ = 8.7 Hz, $J_{2,10}$ = 1.8 Hz, $J_{5,7}$ = 1.4 Hz, $J_{7,8}$ = 8.4 Hz, $J_{16,17}$ = 8.2 Hz, $J_{20,21}$ = 8.6 Hz, $J_{21,F}$ = 8.6 Hz.

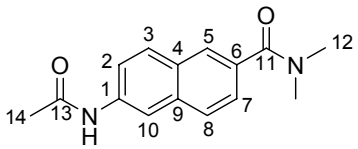
**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 38.87 (13-C), 45.60 (12-C), 64.47 (11-C), 115.76 (d, 21-C), 124.71 (10-C), 125.62 (2-C), 126.40 (17-C), 127.40 (5-C), 127.86 (8-C), 128.33 (7-C), 128.76 (d, 20-C), 129.12 (3-C), 129.60 (16-C), 131.66 (4-C), 132.91 (9-C), 134.78 (15-C), 136.32 (d, 19-C), 137.29 (6-C), 141.40 (18-C), 142.36 (1-C), 162.77 (d, 22-C), 170.50 (14-C) ppm.
$J_{19,F}$ = 3.4 Hz, $J_{20,F}$ = 8.1 Hz, $J_{21,F}$ = 21.8 Hz, $J_{22,F}$ = 247.0 Hz.

**ESI-MS**: *m*/*z* (%): 413 (100, $[MH]^+$), 368 (20, $[M\text{-}NMe_2]^+$).

**EI-HRMS**: m/z ber.: 412.1951 ± 0.0050
gef.: 412.1927

**$C_{27}H_{25}FN_2O$**: (412.51) ber.: C 78.62 H 6.11 N 6.79
gef.: C 78.73 H 6.05 N 6.84

### *8.8.6.9 Herstellung von Acetamid **171***




Eine Lösung von 5.428 g (25.453 mmol, 1.00 Äq.) Dibenzylamin **91** **(**Rohprodukt aus Kapitel 8.7.4: Methode A) in 100 mL MeOH wird mit 1.354 g (1.273 mmol, 0.05 Äq.) Pd/C (10 Gew. % Pd) versetzt und im Autoklaven für 15 h bei 50 bar $H_2$-Druck, nach Zugabe von 10 mL Essigsäure für 24 h bei 100 bar und schließlich bei 150 bar $H_2$-Druck für 5 h jeweils bei RT hydriert. Nach Filtration über Celite, Nachspülen des Filterrückstandes mit MeOH und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden 12.583 g eines rot-braunen Gemisches aus Anilin **102** und Acetamid **171** erhalten. Auf eine Aufreinigung des Gemisches muss aufgrund dessen äußerst schlechten Löslichkeit verzichtet werden. {JS702}
Das Gemisch wird in 30 mL Dioxan/30 mL $H_2O$ aufgenommen, mit 25.480 g (254.530 mmol, 10.00 Äq.) $KHCO_3$ versetzt, bei 0 °C werden anschließend 20.00 mL (93.471 mmol, 3.67 Äq.) $Boc_2O$ zugespritzt und das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt. Nach 5 h bei RT wird die Suspension für 40 min unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird in EE aufgenommen, mit ges. $NaHCO_3$- und $NH_4Cl$-Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen jeweils mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: $CH_2Cl_2$ → $CH_2Cl_2$/EE 2:1 → EE → $CH_2Cl_2$/5% MeOH) werden 3.590 g (55.0% über 3 Stufen) Acetamid **171** sowie 780 mg (9.8% über 3 Stufen) Boc-Amin **172** erhalten. {JS702}

**$R_F$** (**172**)= 0.09 (EE/Hexan = 1:1). (vgl. Kapitel 8.8.6.7, Seite 25)

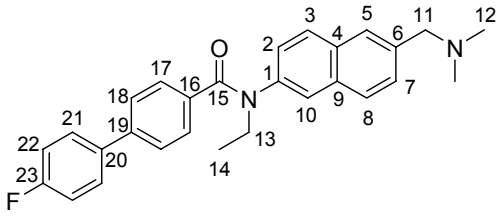
Acetamid **171**:
**$R_F$** = 0.06 (EE/$CH_2Cl_2$ = 1:1).

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 303 K): δ = 2.116 (s, 14-$H_3$), 2.999 (br. s, 12-$H_6$), 7.457 (dd, 2-H), 7.621 (dd, 7-H), 7.842 (d, 3-H), 7.890 (br. s, 5-H), 7.913 (d, 8-H), 8.325 (br. s, 10-H), 10.183 (s, N*H*) ppm.

$J_{2,3}$ = 8.5 Hz, $J_{2,10}$ = 1.5 Hz, $J_{5,7}$ = 2.1 Hz, $J_{7,8}$ = 8.9 Hz.

**ESI-MS**: *m*/*z* (%): 257 (100, $[MH]^+$), 212 (80, $[M\text{-}NMe_2]^+$).

### *8.8.6.10 Herstellung von Fluorbiphenylethylamid **174***




Eine Suspension von 1.581 g (6.164 mmol, 1.00 Äq.) Acetamid **171** wird bei RT tropfenweise mit 19.00 mL (1 M in THF, 18.493 mmol, 12.00 Äq.) $LiAlH_4$ versetzt und für 17 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird bei 0 °C durch Zugabe von 1 mL $H_2O$ und 1 mL 10%iger Natronlauge beendet, anschließend für 30 min unter Rückfluss erhitzt, die Suspension warm filtriert und der Filterrückstand mit $CH_2Cl_2$ gewaschen. Nachdem das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit wurde, wird das geringfügig verunreinigte Diamin **173** als braunes Öl erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt wird. $\mathbf{R_F}$ = 0.15 (EE + 1% $Et_3N$). {JS706}

Eine Suspension von 1.333 g (6.165 mmol, 1.00 Äq.) Carbonsäure **100** wird bei 0 °C mit zwei Tropfen DMF und 635 µL (7.398 mmol, 1.20 Äq.) Oxalylchlorid versetzt, für 5 min gerührt, auf RT erwärmt und schließlich für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die klare gelbe Lösung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 10 mL $CH_2Cl_2$ gelöst, bei 0 °C mit 746 µL (9.248 mmol, 1.50 Äq.) Pyridin und einer Lösung des erhaltenen Diamins **173** in 15 mL $CH_2Cl_2$ versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Die klare rot-braune Lösung wird in $CH_2Cl_2$ aufgenommen, mit 5%iger Natronlauge gewaschen, die wässrige Phase mit $CH_2Cl_2$ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/Hexan = 4:1 + 0.5% $Et_3N$ → EE + 0.5% $Et_3N$) werden 1.320 g (50.2% über 2 Stufen) Ethylamid **174** als farbloser Feststoff erhalten. {JS708}

$\mathbf{R_F}$ = 0.15 (EE + 0.5% $Et_3N$).

**Schmp.**: 48.5-51 °C.

**$^1$H-NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.272 (t, 14-$H_3$), 2.300 (s, 12-$H_6$), 3.587 (s, 11-$H_2$), 4.085 (q, 13-$H_2$), 7.034 („t", 22-$H_2$), 7.178 (dd, 2-H), 7.289 (d, 18-$H_2$), 7.385-7.432 (m, 17-$H_2$, 21-$H_2$), 7.469 (dd, 7-H), 7.504 (d, 10-H), 7.684 („t", 3-H, 5-H, 8-H) ppm.
$J_{2,3}$ = 8.7 Hz, $J_{2,10}$ = 1.8 Hz, $J_{5,7}$ = 1.4 Hz, $J_{7,8}$ = 8.4 Hz, $J_{17,18}$ = 8.2 Hz, $J_{21,22}$ = 8.6 Hz, $J_{22,F}$ = 8.6 Hz.

**$^{13}$C-NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 13.17 (14-C), 45.43 (12-C), 45.87 (13-C), 64.32 (11-C), 115.61 (d, 22-C), 125.67 (10-C), 126.42 (2-C), 126.24 (18-C), 127.48 (5-C), 127.84 (8-C), 128.15 (7-C), 128.62 (d, 21-C), 128.98 (3-C), 129.41 (17-C), 131.63 (4-C), 132.83 (9-C), 135.05 (16-C), 136.23 (d, 20-C), 136.56 (6-C), 141.15 (19-C), 140.63 (1-C), 162.64 (d, 23-C), 170.03 (14-C) ppm.
$J_{20,F}$ = 3.4 Hz, $J_{21,F}$ = 8.0 Hz, $J_{22,F}$ = 21.7 Hz, $J_{23,F}$ = 246.8 Hz.

**ESI-MS**: *m*/*z* (%): 427 (100, $[MH]^+$), 382 (55, $[M\text{-}NMe_2]^+$).

**ESI-HRMS**: m/z ber.: 427.2180± 0.0050
gef.: 427.2170

**$C_{28}H_{27}FN_2O \cdot 0.4\ H_2O$**: (433.73) ber.: C 77.54 H 6.46 N 6.46
gef.: C 77.51 H 6.38 N 6.46

# 9 Daten der Distanzgeometrie-Rechnungen für MTII

## 9.1 Überblick der zugeordneten chemischen Verschiebungen

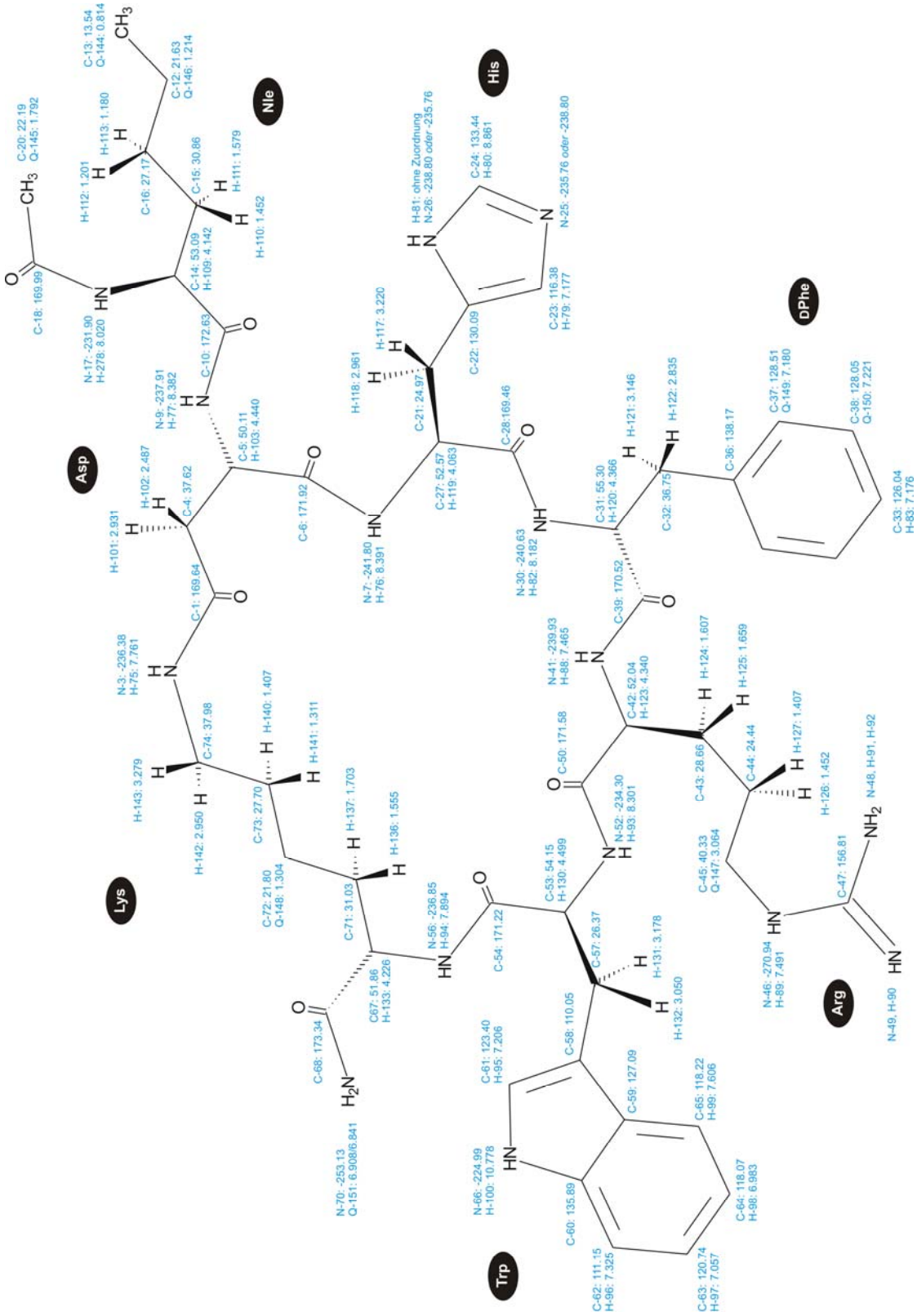



Abbildung 9.1: Überblick der zugeordneten chemischen Verschiebungen des Liganden **MTII**.

## 9.2 Ablauf der DG-Rechnungen (DGII-Protokoll)

### Job-Datei

```
#########################
# command file for dgII #
#########################
#
cd /data/re/dg/mt2/Diss_Rechnung
#
#-------------------------------------------------#
  makeholo.exe < makeholo.in > makeholo.out
#-------------------------------------------------#
  mergexpt.exe < mergexpt1.in > mergexpt1.out
  /bin/mv dgul dgulvdW
#-------------------------------------------------#
  mergexpt.exe < mergexpt2.in > mergexpt2.out
#-------------------------------------------------#
## makechirals.exe < makechirals.in > makechirals.out
#-------------------------------------------------#
  metrize.exe < metrize.in > metrize.out
#-------------------------------------------------#
  optimize.exe < optimize1.in > optimize1.out
#-------------------------------------------------#
  shake.exe < shake1.in > shake1.out
#-------------------------------------------------#
  dimred.exe < dimred.in > dimred.out
#-------------------------------------------------#
  optimize.exe < optimize2.in > optimize2.out
#-------------------------------------------------#
  shake.exe < shake2.in > shake2.out
  /bin/mkdir get_scoor
  /bin/cp s3omcoor get_scoor
  /bin/cp shake2.out get_scoor/
#-------------------------------------------------#
#
# end dgII command file
```

### Input-Dateien

**makeholo.in** (Erzeugen der holonomischen *restraints*)

```
<file>.dgstart          ;Input, Startkoordinaten
l                       ;linear
<file>.dihd             ;Input, rotierbare Diederwinkel
0 0.010                 ;upper und lower bounds
```

**mergexpt1.in** (Einbau der experimentellen Werte)

```
dgcoor                  ;Input, Strukturkoordinaten aus makeholo.out
holovdW                 ;Input lower bounds (vdW-Radien, aus makeholo.out)
<file>.noe              ;Input, Distanzdaten
```

**mergexpt2.in** (Einbau der experimentellen Werte)

```
dgcoor                  ;Input, Strukturkoordinaten aus makeholo.out
holo                    ;Input lower bounds (aktuelle Distanzen, aus makeholo.out)
<file>.noe              ;Input, Distanzdaten
```

**makechirals.in** (Erzeugung der chiralen Volumina)

```
dgcoor                  ;Input, Strukturkoordinaten aus makeholo.out
l                       ;linear
```

**metrize.in** (Einbetten in 4D)

```
dgul                    ;Input (aus mergexpt2.out)
dgcoor                  ;Input, Strukturkoordinaten
mcoor                   ;Output
280377                  ;Zufallszahl
200                     ;Anzahl der eingebetteten Strukturen
4                       ;Dimensionalität
```

**optimize1.in** (Kraftfeldrechnung unter Einfluss von dischir, 4D)

```
dgulvdW                 ;Input (aus mergexpt1.out)
mcoor                   ;Input (aus mergexpt1.out)
chirals                 ;Input (aus makechirals.out)
omcoor                  ;Output
1                       ;Anzahl der Durchläufe
dischir                 ;verwendetes reduziertes Kraftfeld
500 1 20                ;number of steps/target function value/freq. of Output
```

**shake1.in** (Moleküldynamiksimulation unter Einfluss von dischir, 4D)

```
dgulvdW                 ;Input (aus mergexpt1.out)
omcoor                  ;Input (aus optimize1.out)
chirals                 ;Input (aus makechirals.out)
somcoor                 ;Output
2                       ;Anzahl der Durchläufe
dischir                 ;verwendetes reduziertes Kraftfeld
500 10 0.02 2500 500 1  ;Simulationstemp./Zeitkonstante für Temperaturankopplung/
                        ;MD-Schritt [fs]/Anzahl der Schritte/freq. of Output/loop
dischir                 ;verwendetes reduziertes Kraftfeld
1 50 0.02 1000 100 1    ;Simulationstemp./Zeitkonstante für Temperaturankopplung/
                        ;MD-Schritt [fs]/Anzahl der Schritte/freq. of Output/loop
```

**dimred.in** (Reduktion der Dimensionalität von 4D auf 3D)

```
somcoor                 ;Input (aus shake1.out)
d3coor                  ;Output
3                       ;Dimensionalität
```

**optimize2.in** (Kraftfeldrechnung unter Einfluss von dischir, 3D)

```
dgulvdW                 ;Input (aus mergexpt2.out)
d3coor                  ;Input (aus dimred.out)
chirals                 ;Input (aus makechirals.out)
o3mcoor                 ;Output
1                       ;Anzahl der Durchläufe
dischir                 ;verwendetes reduziertes Kraftfeld
500 1 20                ;number of steps/target function value/freq. of Output
```

**shake2.in** (Moleküldynamiksimulation unter Einfluss von dischir, 3D)

```
dgulvdW                 ;Input (aus mergexpt2.out)
o3mcoor                 ;Input (aus optimize2.out)
chirals                 ;Input (aus makechirals.out)
s3omcoor                ;Output
2                       ;Anzahl der Durchläufe
dischir                 ;verwendetes reduziertes Kraftfeld
500 10 0.02 2500 500 1  ;Simulationstemp./Zeitkonstante für Temperaturankopplung/
                        ;MD-Schritt [fs]/Anzahl der Schritte/freq. of Output/loop
dischir                 ;verwendetes reduziertes Kraftfeld
1 50 0.02 1000 100 1    ;Simulationstemp./Zeitkonstante für Temperaturankopplung/
                        ;MD-Schritt [fs]/Anzahl der Schritte/freq. of Output/loop
```

## 9.3 Daten der Rechnungen an MTII

### Input-Dateien

**dgdihd** (rotierbare Diederwinkel)

```
mtii
   47
    1mtii  tor1    1   15   16   12   13  143  c15  c16  c12  c13       0.000
    1mtii  tor2    2   14   15   16   12  143  c14  c15  c16  c12       0.000
    1mtii  tor3    3   17   14   15   16  143  n17  c14  c15  c16       0.000
    1mtii  tor4    4   18   17   14   15  143  c18  n17  c14  c15       0.000
    1mtii  tor5    5   20   18   17   14  143  c20  c18  n17  c14       0.000
    1mtii  tor6    6   17   14   10    9  143  n17  c14  c10   n9       0.000
    1mtii  tor7    7   14   10    9    5  143  c14  c10   n9   c5       0.000
    1mtii  tor8    8   10    9    5    6  143  c10   n9   c5   c6       0.000
    1mtii  tor9    9    9    5    6    7  143   n9   c5   c6   n7       0.000
    1mtii tor10   10    5    6    7   27  143   c5   c6   n7  c27       0.000
    1mtii tor11   11    6    7   27   21  143   c6   n7  c27  c21       0.000
    1mtii tor12   12    7   27   21   22  143   n7  c27  c21  c22       0.000
    1mtii tor13   13    7   27   28   30  143   n7  c27  c28  n30       0.000
    1mtii tor14   14   27   21   22   26  143  c27  c21  c22  n26       0.000
    1mtii tor15   15   27   28   30   31  143  c27  c28  n30  c31       0.000
    1mtii tor16   16   28   30   31   32  143  c28  n30  c31  c32       0.000
    1mtii tor17   17   30   31   32   36  143  n30  c31  c32  c36       0.000
    1mtii tor18   18   31   32   36   37  143  c31  c32  c36  c37       0.000
    1mtii tor19   19   30   31   39   41  143  n30  c31  c39  n41       0.000
    1mtii tor20   20   31   39   41   42  143  c31  c39  n41  c42       0.000
    1mtii tor21   21   39   41   42   43  143  c39  n41  c42  c43       0.000
    1mtii tor22   22   41   42   43   44  143  n41  c42  c43  c44       0.000
    1mtii tor23   23   42   43   44   45  143  c42  c43  c44  c45       0.000
    1mtii tor24   24   43   44   45   46  143  c43  c44  c45  n46       0.000
    1mtii tor25   25   44   45   46   47  143  c44  c45  n46  c47       0.000
    1mtii tor26   26   41   42   50   52  143  n41  c42  c50  n52       0.000
    1mtii tor27   27   42   50   52   53  143  c42  c50  n52  c53       0.000
    1mtii tor28   28   50   52   53   57  143  c50  n52  c53  c57       0.000
    1mtii tor29   29   52   53   57   58  143  n52  c53  c57  c58       0.000
    1mtii tor30   30   53   57   58   59  143  c53  c57  c58  c59       0.000
    1mtii tor31   31   52   53   54   56  143  n52  c53  c54  n56       0.000
    1mtii tor32   32   53   54   56   67  143  c53  c54  n56  c67       0.000
    1mtii tor33   33   54   56   67   68  143  c54  n56  c67  c68       0.000
    1mtii tor34   34   56   67   68   70  143  n56  c67  c68  n70       0.000
    1mtii tor35   35   56   67   71   72  143  n56  c67  c71  c72       0.000
    1mtii tor36   36   67   71   72   73  143  c67  c71  c72  c73       0.000
    1mtii tor37   37   71   72   73   74  143  c71  c72  c73  c74       0.000
    1mtii tor38   38   72   73   74    3  143  c72  c73  c74   n3       0.000
    1mtii tor39   39   73   74    3    1  143  c73  c74   n3   c1       0.000
    1mtii tor40   40    3    1    4    5  143   n3   c1   c4   c5       0.000
    1mtii tor41   41    1    4    5    6  143   c1   c4   c5   c6       0.000
    1mtii tor42   42   45   46   47   48  143  c45  n46  c47  n48       0.000
    1mtii tor43   43   46   47   48   91  143  n46  c47  n48  h91       0.000
    1mtii tor44   44   46   47   49   90  143  n46  c47  n49  h90       0.000
    1mtii tor45   45   67   68   70  151  143  c67  c68  n70 q151       0.000
    1mtii tor46   46  145   20   18   17  143 q145  c20  c18  n17       0.000
    1mtii tor47   47  144   13   12   16  143 q144  c13  c12  c16       0.000
```

**200ms.noe** (experimentell ermittelte Distanzen)

```
constraint     1     mtii     h141     1     mtii     h137     2.423     1.983
constraint     1     mtii     h141     1     mtii     h136     2.307     1.888
constraint     1     mtii     h125     1     mtii     h101     4.458     3.647
constraint     1     mtii     h124     1     mtii     h101     3.832     3.136
constraint     1     mtii     h141     1     mtii     h101     3.895     3.186
constraint     1     mtii     h141     1     mtii     h122     3.841     3.143
constraint     1     mtii     h141     1     mtii     h142     2.571     2.104
constraint     1     mtii     h140     1     mtii     h142     2.813     2.302
```

```
constraint     1     mtii     h126     1     mtii     h102     3.694     3.022
constraint     1     mtii     h136     1     mtii     h142     3.764     3.080
constraint     1     mtii     h124     1     mtii     h142     3.410     2.790
constraint     1     mtii     h127     1     mtii     q147     3.451     2.051
constraint     1     mtii     h126     1     mtii     q147     3.489     2.089
constraint     1     mtii     h124     1     mtii     q147     3.693     2.293
constraint     1     mtii     h125     1     mtii     q147     3.705     2.305
constraint     1     mtii     h140     1     mtii     h143     2.909     2.380
constraint     1     mtii     h136     1     mtii     h143     3.335     2.729
constraint     1     mtii     h124     1     mtii     h143     4.325     3.539
constraint     1     mtii     h137     1     mtii     h143     3.660     2.995
constraint     1     mtii     h101     1     mtii     h102     1.958     1.602
constraint     1     mtii     q146     1     mtii     h109     4.414     3.014
constraint     1     mtii     h110     1     mtii     h109     3.281     2.684
constraint     1     mtii     h111     1     mtii     h109     3.198     2.617
constraint     1     mtii     h141     1     mtii     h133     2.762     2.260
constraint     1     mtii     h140     1     mtii     h133     3.062     2.505
constraint     1     mtii     h136     1     mtii     h133     3.035     2.483
constraint     1     mtii     h137     1     mtii     h133     2.735     2.237
constraint     1     mtii     h127     1     mtii     h123     3.096     2.533
constraint     1     mtii     h126     1     mtii     h123     3.233     2.645
constraint     1     mtii     h124     1     mtii     h123     2.881     2.357
constraint     1     mtii     h125     1     mtii     h123     2.785     2.279
constraint     1     mtii     h136     1     mtii     h130     4.265     3.489
constraint     1     mtii     h111     1     mtii     h103     3.973     3.251
constraint     1     mtii     h121     1     mtii     h119     4.434     3.628
constraint     1     mtii     h117     1     mtii     h119     2.690     2.201
constraint     1     mtii     h101     1     mtii     h109     4.723     3.864
constraint     1     mtii     h142     1     mtii     h133     4.083     3.341
constraint     1     mtii     h143     1     mtii     h133     4.019     3.288
constraint     1     mtii     h122     1     mtii     h120     3.053     2.498
constraint     1     mtii     h101     1     mtii     h103     2.707     2.215
constraint     1     mtii     h132     1     mtii     h130     2.861     2.341
constraint     1     mtii     h131     1     mtii     h130     2.714     2.220
constraint     1     mtii     h122     1     mtii     h121     1.952     1.597
constraint     1     mtii     h141     1     mtii     q151     4.466     3.066
constraint     1     mtii     h136     1     mtii     q151     4.274     2.874
constraint     1     mtii     h137     1     mtii     q151     4.199     2.799
constraint     1     mtii     h141     1     mtii      h75     2.679     2.192
constraint     1     mtii     h140     1     mtii      h75     3.096     2.533
constraint     1     mtii     h126     1     mtii      h75     4.519     3.698
constraint     1     mtii     h136     1     mtii      h75     4.025     3.293
constraint     1     mtii     h124     1     mtii      h75     3.607     2.951
constraint     1     mtii     h141     1     mtii      h94     2.779     2.273
constraint     1     mtii     h140     1     mtii      h94     3.999     3.272
constraint     1     mtii     h136     1     mtii      h94     2.809     2.299
constraint     1     mtii     h137     1     mtii      h94     3.467     2.836
constraint     1     mtii     q146     1     mtii      h78     4.646     3.246
constraint     1     mtii     h110     1     mtii      h78     3.045     2.492
constraint     1     mtii     h111     1     mtii      h78     3.515     2.876
constraint     1     mtii     h111     1     mtii      h82     4.562     3.733
constraint     1     mtii     h125     1     mtii      h82     4.949     4.049
constraint     1     mtii     h127     1     mtii      h93     3.914     3.202
constraint     1     mtii     h126     1     mtii      h93     3.956     3.236
constraint     1     mtii     h124     1     mtii      h93     3.343     2.735
constraint     1     mtii     h112     1     mtii      h77     4.405     3.604
constraint     1     mtii     q146     1     mtii      h77     4.778     3.378
constraint     1     mtii     h110     1     mtii      h77     3.628     2.968
constraint     1     mtii     h111     1     mtii      h77     3.460     2.831
constraint     1     mtii     h122     1     mtii     q149     5.466     1.466
constraint     1     mtii     h121     1     mtii     q149     5.477     1.477
constraint     1     mtii     h101     1     mtii      h88     3.743     3.063
constraint     1     mtii     h122     1     mtii      h88     3.437     2.812
constraint     1     mtii     h121     1     mtii      h88     3.509     2.871
constraint     1     mtii     h143     1     mtii      h88     4.162     3.405
constraint     1     mtii     h132     1     mtii      h99     3.939     3.223
constraint     1     mtii     h131     1     mtii      h99     3.719     3.043
constraint     1     mtii     h101     1     mtii      h75     2.745     2.246
```

```
constraint     1     mtii     h142     1     mtii      h75     2.357     1.929
constraint     1     mtii     h143     1     mtii      h75     2.865     2.344
constraint     1     mtii     h142     1     mtii      h94     4.512     3.692
constraint     1     mtii     h132     1     mtii      h94     3.652     2.988
constraint     1     mtii     h131     1     mtii      h94     3.262     2.669
constraint     1     mtii     h101     1     mtii      h82     4.302     3.520
constraint     1     mtii     h122     1     mtii      h82     2.632     2.153
constraint     1     mtii     h121     1     mtii      h82     3.245     2.655
constraint     1     mtii     h117     1     mtii      h82     3.827     3.131
constraint     1     mtii     h143     1     mtii      h82     4.812     3.937
constraint     1     mtii     h143     1     mtii      h94     4.573     3.742
constraint     1     mtii     h101     1     mtii      h76     2.898     2.371
constraint     1     mtii     h122     1     mtii      h76     4.418     3.614
constraint     1     mtii     h131     1     mtii      h93     3.027     2.477
constraint     1     mtii     h143     1     mtii      h76     4.669     3.820
constraint     1     mtii     h133     1     mtii     q151     3.648     2.248
constraint     1     mtii     h130     1     mtii     q151     4.980     3.580
constraint     1     mtii     h123     1     mtii      h95     4.206     3.441
constraint     1     mtii     h120     1     mtii     q149     5.514     1.514
constraint     1     mtii     h130     1     mtii      h95     3.709     3.035
constraint     1     mtii     h119     1     mtii      h88     4.197     3.434
constraint     1     mtii     h123     1     mtii      h88     2.866     2.345
constraint     1     mtii     h120     1     mtii      h88     2.835     2.320
constraint     1     mtii     h130     1     mtii      h88     4.711     3.854
constraint     1     mtii     h130     1     mtii      h99     3.651     2.987
constraint     1     mtii     h133     1     mtii      h75     4.708     3.852
constraint     1     mtii     h123     1     mtii      h75     5.155     4.218
constraint     1     mtii     h103     1     mtii      h75     3.740     3.060
constraint     1     mtii     h130     1     mtii      h75     4.433     3.627
constraint     1     mtii     h109     1     mtii      h94     4.460     3.649
constraint     1     mtii     h123     1     mtii      h94     4.474     3.661
constraint     1     mtii     h130     1     mtii      h94     2.363     1.933
constraint     1     mtii     h109     1     mtii      h78     3.185     2.606
constraint     1     mtii     h103     1     mtii      h78     4.574     3.742
constraint     1     mtii     h119     1     mtii      h82     2.680     2.193
constraint     1     mtii     h109     1     mtii      h82     4.489     3.673
constraint     1     mtii     h103     1     mtii      h82     4.130     3.379
constraint     1     mtii     h130     1     mtii      h93     2.832     2.317
constraint     1     mtii     h141     1     mtii      h88     4.777     3.909
constraint     1     mtii     h102     1     mtii      h88     3.316     2.713
constraint     1     mtii     q147     1     mtii      h88     4.515     3.115
constraint     1     mtii     h101     1     mtii      h89     5.318     4.351
constraint     1     mtii     h142     1     mtii      h89     4.330     3.543
constraint     1     mtii     q147     1     mtii      h89     3.496     2.096
constraint     1     mtii     h125     1     mtii     h130     3.915     3.203
constraint     1     mtii     h141     1     mtii     h130     3.628     2.968
constraint     1     mtii     h141     1     mtii     h103     4.250     3.478
constraint     1     mtii     h102     1     mtii     h103     2.759     2.257
constraint     1     mtii     h132     1     mtii     h130     2.869     2.348
constraint     1     mtii     h131     1     mtii     h130     2.722     2.227
constraint     1     mtii     h109     1     mtii     h130     3.523     2.883
constraint     1     mtii     h133     1     mtii     h130     4.617     3.778
constraint     1     mtii     h142     1     mtii     h109     4.684     3.832
constraint     1     mtii     q145     1     mtii     h109     5.749     4.949
constraint     1     mtii      h88     1     mtii      h82     2.686     2.197
constraint     1     mtii      h88     1     mtii      h76     3.356     2.746
constraint     1     mtii      h95     1     mtii      h93     3.739     3.059
constraint     1     mtii      h88     1     mtii      h93     3.343     2.735
```

**chirals** (chirale Volumina)

```
mtii
  155
    1mtii     1    2    3    4    1   o2   n3   c4   c1        0.000
    1mtii     2    1   74   75    3   c1  c74  h75   n3        0.000
    1mtii     3    4    6    9  103   c4   c6   n9 h103        8.513
    1mtii     4    5    7    8    6   c5   n7   o8   c6        0.000
    1mtii     5    6   27   76    7   c6  c27  h76   n7        0.000
```

```
1mtii     6    5   10   77    9   c5  c10  h77   n9        0.000
1mtii     7    9   11   14   10   n9  o11  c14  c10        0.000
1mtii     8   10   15   17  109  c10  c15  n17 h109       -8.529
1mtii     9   14   18   78   17  c14  c18  h78  n17        0.000
1mtii    10   17   19   20   18  n17  o19  c20  c18        0.000
1mtii    11   21   23   26   22  c21  c23  n26  c22        0.000
1mtii    12   22   25   79   23  c22  n25  h79  c23        0.000
1mtii    13   25   26   80   24  n25  n26  h80  c24        0.000
1mtii    14   22   24   81   26  c22  c24  h81  n26        0.000
1mtii    15    7   21   28  119   n7  c21  c28 h119        8.547
1mtii    16   27   29   30   28  c27  o29  n30  c28        0.000
1mtii    17   28   31   82   30  c28  c31  h82  n30        0.000
1mtii    18   30   32   39  120  n30  c32  c39 h120       -8.511
1mtii    19   34   38   83   33  c34  c38  h83  c33        0.000
1mtii    20   32   35   37   36  c32  c35  c37  c36        0.000
1mtii    21   31   40   41   39  c31  o40  n41  c39        0.000
1mtii    22   39   42   88   41  c39  c42  h88  n41        0.000
1mtii    23   41   43   50  123  n41  c43  c50 h123        8.515
1mtii    24   47   91   92   48  c47  h91  h92  n48        0.000
1mtii    25   42   51   52   50  c42  o51  n52  c50        0.000
1mtii    26   50   53   93   52  c50  c53  h93  n52        0.000
1mtii    27   52   54   57  130  n52  c54  c57 h130       -8.522
1mtii    28   53   55   56   54  c53  o55  n56  c54        0.000
1mtii    29   54   67   94   56  c54  c67  h94  n56        0.000
1mtii    30   57   59   61   58  c57  c59  c61  c58        0.000
1mtii    31   58   60   65   59  c58  c60  c65  c59        0.000
1mtii    32   59   62   66   60  c59  c62  n66  c60        0.000
1mtii    33   58   66   95   61  c58  n66  h95  c61        0.000
1mtii    34   60   63   96   62  c60  c63  h96  c62        0.000
1mtii    35   62   64   97   63  c62  c64  h97  c63        0.000
1mtii    36   63   65   98   64  c63  c65  h98  c64        0.000
1mtii    37   59   64   99   65  c59  c64  h99  c65        0.000
1mtii    38   60   61  100   66  c60  c61 h100  n66        0.000
1mtii    39   56   68   71  133  n56  c68  c71 h133       -8.535
1mtii    40   67   69   70   68  c67  o69  n70  c68        0.000
1mtii    41   86   37   36   38  h86  c37  c36  c38        0.000
1mtii    42   87   38   37   33  h87  c38  c37  c33        0.000
1mtii    43   84   34   33   35  h84  c34  c33  c35        0.000
1mtii    44   85   35   36   34  h85  c35  c36  c34        0.000
1mtii    45   36   37   38   87  c36  c37  c38  h87        0.000
1mtii    46   37   38   33   83  c37  c38  c33  h83        0.000
1mtii    47   38   33   34   84  c38  c33  c34  h84        0.000
1mtii    48   33   34   35   85  c33  c34  c35  h85        0.000
1mtii    49   32   36   37   86  c32  c36  c37  h86        0.000
1mtii    50   32   36   35   85  c32  c36  c35  h85        0.000
1mtii    51   35   36   37   86  c35  c36  c37  h86        0.000
1mtii    52   22   26   24   80  c22  n26  c24  h80        0.000
1mtii    53   24   25   23   79  c24  n25  c23  h79        0.000
1mtii    54   21   22   26   81  c21  c22  n26  h81        0.000
1mtii    55   21   22   23   79  c21  c22  c23  h79        0.000
1mtii    56   57   58   61   95  c57  c58  c61  h95        0.000
1mtii    57   58   61   66  100  c58  c61  n66 h100        0.000
1mtii    58   66   60   62   96  n66  c60  c62  h96        0.000
1mtii    59   60   62   63   97  c60  c62  c63  h97        0.000
1mtii    60   62   63   64   98  c62  c63  c64  h98        0.000
1mtii    61   63   64   65   99  c63  c64  c65  h99        0.000
1mtii    62   57   58   61   66  c57  c58  c61  n66        0.000
1mtii    63   57   58   59   65  c57  c58  c59  c65        0.000
1mtii    64   58   61   66   60  c58  c61  n66  c60        0.000
1mtii    65   61   66   60   59  c61  n66  c60  c59        0.000
1mtii    66   61   66   60   62  c61  n66  c60  c62        0.000
1mtii    67   66   60   62   63  n66  c60  c62  c63        0.000
1mtii    68   60   62   63   64  c60  c62  c63  c64        0.000
1mtii    69   62   63   64   65  c62  c63  c64  c65        0.000
1mtii    70   63   64   65   59  c63  c64  c65  c59        0.000
1mtii    71   64   65   59   58  c64  c65  c59  c58        0.000
1mtii    72   65   59   58   61  c65  c59  c58  c61        0.000
1mtii    73   66   60   59   65  n66  c60  c59  c65        0.000
```

```
1mtii    74   66   60   59   58  n66  c60  c59  c58        0.000
1mtii    75   62   60   59   65  c62  c60  c59  c65        0.000
1mtii    76   62   60   59   58  c62  c60  c59  c58        0.000
1mtii    77   95   61   58   59  h95  c61  c58  c59        0.000
1mtii    78   95   61   66   60  h95  c61  n66  c60        0.000
1mtii    79   97   63   64   65  h97  c63  c64  c65        0.000
1mtii    80   98   64   65   59  h98  c64  c65  c59        0.000
1mtii    81   99   65   59   58  h99  c65  c59  c58        0.000
1mtii    82   99   65   59   60  h99  c65  c59  c60        0.000
1mtii    83   14   16  110  111  c14  c16 h110 h111        6.927
1mtii    84   12   15  112  113  c12  c15 h112 h113        6.932
1mtii    85   22   27  117  118  c22  c27 h117 h118        6.792
1mtii    86   31   36  121  122  c31  c36 h121 h122        6.812
1mtii    87   42   44  124  125  c42  c44 h124 h125        6.922
1mtii    88   53   58  131  132  c53  c58 h131 h132        6.816
1mtii    89   67   72  136  137  c67  c72 h136 h137        6.937
1mtii    90   19   18   17   78  o19  c18  n17  h78        0.000
1mtii    91   19   18   17   14  o19  c18  n17  c14        0.000
1mtii    92   19   18   17   20  o19  c18  n17  c20        0.000
1mtii    93   20   18   17   14  c20  c18  n17  c14        0.000
1mtii    94   20   18   17   78  c20  c18  n17  h78        0.000
1mtii    95   14   78   17   18  c14  h78  n17  c18        0.000
1mtii    96   11   10    9   77  o11  c10   n9  h77        0.000
1mtii    97   11   10    9    5  o11  c10   n9   c5        0.000
1mtii    98   11   10    9   14  o11  c10   n9  c14        0.000
1mtii    99   77    9    5   10  h77   n9   c5  c10        0.000
1mtii   100   77    9   10   14  h77   n9  c10  c14        0.000
1mtii   101    5    9   10   14   c5   n9  c10  c14        0.000
1mtii   102    8    6    7   76   o8   c6   n7  h76        0.000
1mtii   103    8    6    5    7   o8   c6   c5   n7        0.000
1mtii   104    8    6    7   27   o8   c6   n7  c27        0.000
1mtii   105   76    7    6    5  h76   n7   c6   c5        0.000
1mtii   106   76    7    6   27  h76   n7   c6  c27        0.000
1mtii   107    5    6    7   27   c5   c6   n7  c27        0.000
1mtii   108   29   28   30   82  o29  c28  n30  h82        0.000
1mtii   109   29   28   30   31  o29  c28  n30  c31        0.000
1mtii   110   29   28   30   27  o29  c28  n30  c27        0.000
1mtii   111   31   28   30   82  c31  c28  n30  h82        0.000
1mtii   112   27   28   30   82  c27  c28  n30  h82        0.000
1mtii   113   27   28   30   31  c27  c28  n30  c31        0.000
1mtii   114   40   39   41   88  o40  c39  n41  h88        0.000
1mtii   115   40   39   41   42  o40  c39  n41  c42        0.000
1mtii   116   40   39   41   31  o40  c39  n41  c31        0.000
1mtii   117   31   39   41   88  c31  c39  n41  h88        0.000
1mtii   118   31   39   41   88  c31  c39  n41  h88        0.000
1mtii   119   31   39   41   42  c31  c39  n41  c42        0.000
1mtii   120   51   50   52   93  o51  c50  n52  h93        0.000
1mtii   121   51   50   52   53  o51  c50  n52  c53        0.000
1mtii   122   51   50   52   42  o51  c50  n52  c42        0.000
1mtii   123   42   50   52   93  c42  c50  n52  h93        0.000
1mtii   124   53   50   52   93  c53  c50  n52  h93        0.000
1mtii   125   42   50   52   53  c42  c50  n52  c53        0.000
1mtii   126   55   54   56   94  o55  c54  n56  h94        0.000
1mtii   127   55   54   56   67  o55  c54  n56  c67        0.000
1mtii   128   55   54   56   53  o55  c54  n56  c53        0.000
1mtii   129   53   54   56   94  c53  c54  n56  h94        0.000
1mtii   130   67   54   56   94  c67  c54  n56  h94        0.000
1mtii   131   53   54   56   67  c53  c54  n56  c67        0.000
1mtii   132    2    1    3   75   o2   c1   n3  h75        0.000
1mtii   133    2    1    3   74   o2   c1   n3  c74        0.000
1mtii   134    2    1    3    4   o2   c1   n3   c4        0.000
1mtii   135    4    1    3   75   c4   c1   n3  h75        0.000
1mtii   136   74    1    3   75  c74   c1   n3  h75        0.000
1mtii   137    4    1    3   74   c4   c1   n3  c74        0.000
1mtii   138  134  135  151   70 h134 h135 q151  n70        0.000
1mtii   139   68   69  151   70  c68  o69 q151  n70        0.000
1mtii   140   68   67  151   70  c68  c67 q151  n70        0.000
1mtii   141   89   46   47   49  h89  n46  c47  n49        0.000
```

```
    1mtii   142   89   46   47   48  h89  n46  c47  n48        0.000
    1mtii   143   46   47   49   90  n46  c47  n49  h90        0.000
    1mtii   144   46   47   48   91  n46  c47  n48  h91        0.000
    1mtii   145   46   47   48   92  n46  c47  n48  h92        0.000
    1mtii   146   90   49   47   48  h90  n49  c47  n48        0.000
    1mtii   147   49   47   48   91  n49  c47  n48  h91        0.000
    1mtii   148   49   47   48   92  n49  c47  n48  h92        0.000
    1mtii   149   49   47   48   46  n49  c47  n48  n46        0.000
    1mtii   150   68   69   67   70  c68  o69  c67  n70        0.000
    1mtii   151   45   46   47   89  c45  n46  c47  h89        0.000
    1mtii   152   43   45  126  127  c43  c45 h126 h127        6.901
    1mtii   153    1    5  101  102   c1   c5 h101 h102        6.882
    1mtii   154   72   74  140  141  c72  c74 h140 h141       -6.883
    1mtii   155    3   73  142  143   n3  c73 h142 h143       -6.605
```

## Suchfragment für die Ringüberlagerung mittels Molarch+

**ring.par**

```
FRAGMENT      SEARCH:      mtii
SIZE  MIN     SPC
      35      35     0
SORT  NO      BONDS  BONDED ATOMS
      C1      1      0
      O2      2      1      1
      N3      3      1      1
      C4      4      1      1
      C5      5      1      4
      C6      6      1      5
      N7      7      1      6
      O8      8      1      6
      C27     9      1      7
      C28     10     1      9
      O29     11     1      10
      N30     12     1      10
      C31     13     1      12
      C39     14     1      13
      O40     15     1      14
      N41     16     1      14
      C42     17     1      16
      C50     18     1      17
      O51     19     1      18
      N52     20     1      18
      C53     21     1      20
      C54     22     1      21
      O55     23     1      22
      N56     24     1      22
      C67     25     1      24
      C71     26     1      25
      C72     27     1      26
      C73     28     1      27
      C74     29     2      3      28
      H75     30     1      3
      H76     31     1      7
      H82     32     1      12
      H88     33     1      16
      H93     34     1      20
      H94     35     1      24
```

## Startgeometrie von MTII (.dg-Format)

**mtiipseudo.dgstart**

```
mtii
  151    3
    1mtii    c1    1  -1.019  -2.215  -1.613    2    3    4    0    0
    1mtii    o2    2  -2.095  -1.669  -1.630    1    0    0    0    0
    1mtii    n3    3  -0.872  -3.578  -1.426    1   74   75    0    0
    1mtii    c4    4   0.284  -1.449  -1.787    1    5  101  102    0
    1mtii    c5    5   0.068   0.041  -2.092    4    6    9  103    0
    1mtii    c6    6   1.403   0.793  -1.934    5    7    8    0    0
    1mtii    n7    7   1.326   2.170  -1.791    6   27   76    0    0
    1mtii    o8    8   2.459   0.207  -1.853    6    0    0    0    0
    1mtii    n9    9  -0.495   0.284  -3.421    5   10   77    0    0
    1mtii   c10   10  -1.138   1.475  -3.730    9   11   14    0    0
    1mtii   o11   11  -1.270   2.355  -2.908   10    0    0    0    0
    1mtii   c12   12   1.062   4.233  -6.531   13   16  104  105  146
    1mtii   c13   13   2.402   3.497  -6.396   12  106  107  108  144
    1mtii   c14   14  -1.626   1.655  -5.183   10   15   17  109    0
    1mtii   c15   15  -0.500   2.239  -6.053   14   16  110  111    0
    1mtii   c16   16  -0.053   3.654  -5.642   12   15  112  113    0
    1mtii   n17   17  -2.829   2.479  -5.199   14   18   78    0    0
    1mtii   c18   18  -3.678   2.516  -6.289   17   19   20    0    0
    1mtii   o19   19  -3.485   1.858  -7.283   18    0    0    0    0
    1mtii   c20   20  -4.877   3.440  -6.156   18  114  115  116  145
    1mtii   c21   21   2.387   4.406  -1.821   22   27  117  118    0
    1mtii   c22   22   3.663   5.167  -1.609   21   23   26    0    0
    1mtii   c23   23   4.520   5.655  -2.509   22   25   79    0    0
    1mtii   c24   24   5.330   6.151  -0.551   25   26   80    0    0
    1mtii   n25   25   5.536   6.254  -1.882   23   24    0    0    0
    1mtii   n26   26   4.180   5.482  -0.424   22   24   81    0    0
    1mtii   c27   27   2.472   2.956  -1.324    7   21   28  119    0
    1mtii   c28   28   2.506   2.853   0.216   27   29   30    0    0
    1mtii   o29   29   2.375   3.808   0.947   28    0    0    0    0
    1mtii   n30   30   2.628   1.563   0.712   28   31   82    0    0
    1mtii   c31   31   2.486   1.239   2.125   30   32   39  120    0
    1mtii   c32   32   3.820   1.309   2.880   31   36  121  122    0
    1mtii   c33   33   6.906  -1.258   1.288   34   38   83    0    0
    1mtii   c34   34   6.092  -1.708   2.327   33   35   84  150    0
    1mtii   c35   35   5.096  -0.879   2.844   34   36   85  149    0
    1mtii   c36   36   4.898   0.407   2.326   32   35   37    0    0
    1mtii   c37   37   5.725   0.850   1.287   36   38   86  149    0
    1mtii   c38   38   6.722   0.023   0.770   33   37   87  150    0
    1mtii   c39   39   1.840  -0.163   2.239   31   40   41    0    0
    1mtii   o40   40   2.240  -1.097   1.581   39    0    0    0    0
    1mtii   n41   41   0.785  -0.312   3.128   39   42   88    0    0
    1mtii   c42   42   0.136  -1.606   3.329   41   43   50  123    0
    1mtii   c43   43   0.854  -2.381   4.447   42   44  124  125    0
    1mtii   c44   44   0.342  -3.814   4.696   43   45  126  127    0
    1mtii   c45   45   0.292  -4.679   3.442   44   46  128  129  147
    1mtii   n46   46   1.515  -4.577   2.669   45   47   89    0    0
    1mtii   c47   47   1.545  -4.853   1.396   46   48   49    0    0
    1mtii   n48   48   1.331  -6.086   1.041   47   91   92    0    0
    1mtii   n49   49   1.947  -3.951   0.507   47   90    0    0    0
    1mtii   c50   50  -1.355  -1.379   3.638   42   51   52    0    0
    1mtii   o51   51  -1.774  -1.334   4.770   50    0    0    0    0
    1mtii   n52   52  -2.180  -1.151   2.544   50   53   93    0    0
    1mtii   c53   53  -3.574  -0.726   2.704   52   54   57  130    0
    1mtii   c54   54  -4.573  -1.875   2.448   53   55   56    0    0
    1mtii   o55   55  -5.731  -1.650   2.176   54    0    0    0    0
    1mtii   n56   56  -4.107  -3.174   2.584   54   67   94    0    0
    1mtii   c57   57  -3.895   0.486   1.811   53   58  131  132    0
    1mtii   c58   58  -2.807   1.527   1.753   57   59   61    0    0
    1mtii   c59   59  -2.129   2.179   2.813   58   60   65    0    0
    1mtii   c60   60  -1.188   3.031   2.281   59   62   66    0    0
    1mtii   c61   61  -2.256   2.007   0.583   58   66   95    0    0
```

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1mtii | c62 | 62 | -0.363 | 3.805 | 3.092 | 60 | 63 | 96 | 0 | 0 |
| 1mtii | c63 | 63 | -0.500 | 3.702 | 4.478 | 62 | 64 | 97 | 0 | 0 |
| 1mtii | c64 | 64 | -1.456 | 2.840 | 5.027 | 63 | 65 | 98 | 0 | 0 |
| 1mtii | c65 | 65 | -2.280 | 2.077 | 4.193 | 59 | 64 | 99 | 0 | 0 |
| 1mtii | n66 | 66 | -1.285 | 2.917 | 0.917 | 60 | 61 | 100 | 0 | 0 |
| 1mtii | c67 | 67 | -4.978 | -4.331 | 2.384 | 56 | 68 | 71 | 133 | 0 |
| 1mtii | c68 | 68 | -5.694 | -4.666 | 3.708 | 67 | 69 | 70 | 0 | 0 |
| 1mtii | o69 | 69 | -5.465 | -5.673 | 4.335 | 68 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | n70 | 70 | -6.618 | -3.743 | 4.160 | 68 | 134 | 135 | 151 | 0 |
| 1mtii | c71 | 71 | -4.196 | -5.544 | 1.848 | 67 | 72 | 136 | 137 | 0 |
| 1mtii | c72 | 72 | -3.716 | -5.418 | 0.388 | 71 | 73 | 138 | 139 | 148 |
| 1mtii | c73 | 73 | -2.571 | -4.416 | 0.168 | 72 | 74 | 140 | 141 | 0 |
| 1mtii | c74 | 74 | -2.019 | -4.458 | -1.252 | 3 | 73 | 142 | 143 | 0 |
| 1mtii | h75 | 75 | 0.080 | -3.967 | -1.367 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h76 | 76 | 0.399 | 2.616 | -1.872 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h77 | 77 | -0.395 | -0.438 | -4.146 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h78 | 78 | -3.028 | 3.055 | -4.371 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h79 | 79 | 4.445 | 5.593 | -3.602 | 23 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h80 | 80 | 5.983 | 6.538 | 0.243 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h81 | 81 | 3.750 | 5.236 | 0.481 | 26 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h82 | 82 | 2.821 | 0.780 | 0.067 | 30 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h83 | 83 | 7.693 | -1.913 | 0.879 | 33 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h84 | 84 | 6.235 | -2.721 | 2.740 | 34 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h85 | 85 | 4.456 | -1.249 | 3.663 | 35 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h86 | 86 | 5.590 | 1.862 | 0.867 | 37 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h87 | 87 | 7.365 | 0.383 | -0.051 | 38 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h88 | 88 | 0.445 | 0.491 | 3.675 | 41 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h89 | 89 | 2.402 | -4.935 | 3.041 | 46 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h90 | 90 | 2.190 | -3.017 | 0.867 | 49 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h91 | 91 | 2.103 | -6.357 | 0.425 | 48 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h92 | 92 | 0.344 | -6.181 | 0.796 | 48 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h93 | 93 | -1.787 | -1.178 | 1.592 | 52 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h94 | 94 | -3.187 | -3.323 | 3.018 | 56 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h95 | 95 | -2.512 | 1.750 | -0.452 | 61 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h96 | 96 | 0.382 | 4.486 | 2.648 | 62 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h97 | 97 | 0.143 | 4.306 | 5.141 | 63 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h98 | 98 | -1.566 | 2.767 | 6.122 | 64 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h99 | 99 | -3.037 | 1.411 | 4.635 | 65 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h100 | 100 | -0.701 | 3.442 | 0.219 | 66 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h101 | 101 | 0.864 | -1.551 | -0.841 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h102 | 102 | 0.892 | -1.916 | -2.596 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h103 | 103 | -0.616 | 0.439 | -1.305 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h104 | 104 | 1.216 | 5.304 | -6.261 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h105 | 105 | 0.735 | 4.222 | -7.596 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h106 | 106 | 3.198 | 3.997 | -6.991 | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h107 | 107 | 2.749 | 3.468 | -5.340 | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h108 | 108 | 2.338 | 2.447 | -6.757 | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h109 | 109 | -1.878 | 0.638 | -5.573 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h110 | 110 | 0.374 | 1.550 | -6.011 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h111 | 111 | -0.827 | 2.258 | -7.118 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h112 | 112 | 0.297 | 3.649 | -4.586 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h113 | 113 | -0.931 | 4.338 | -5.680 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h114 | 114 | -5.509 | 3.412 | -7.071 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h115 | 115 | -5.514 | 3.141 | -5.294 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h116 | 116 | -4.550 | 4.492 | -6.001 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h117 | 117 | 1.542 | 4.940 | -1.330 | 21 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h118 | 118 | 2.159 | 4.402 | -2.911 | 21 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h119 | 119 | 3.422 | 2.523 | -1.719 | 27 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h120 | 120 | 1.785 | 1.964 | 2.603 | 31 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h121 | 121 | 4.189 | 2.361 | 2.874 | 32 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h122 | 122 | 3.646 | 1.062 | 3.953 | 32 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h123 | 123 | 0.187 | -2.209 | 2.394 | 42 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h124 | 124 | 1.941 | -2.435 | 4.202 | 43 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h125 | 125 | 0.793 | -1.802 | 5.398 | 43 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h126 | 126 | 1.008 | -4.302 | 5.447 | 44 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h127 | 127 | -0.671 | -3.780 | 5.160 | 44 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h128 | 128 | 0.092 | -5.736 | 3.732 | 45 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1mtii | h129 | 129 | -0.584 | -4.357 | 2.834 | 45 | 0 | 0 | 0 | 0 |

```
1mtii  h130  130  -3.753  -0.414   3.759   53    0    0    0    0
1mtii  h131  131  -4.084   0.125   0.773   57    0    0    0    0
1mtii  h132  132  -4.838   0.971   2.151   57    0    0    0    0
1mtii  h133  133  -5.770  -4.098   1.633   67    0    0    0    0
1mtii  h134  134  -6.768  -2.872   3.628   70    0    0    0    0
1mtii  h135  135  -7.100  -3.947   5.044   70    0    0    0    0
1mtii  h136  136  -3.325  -5.761   2.509   71    0    0    0    0
1mtii  h137  137  -4.857  -6.441   1.904   71    0    0    0    0
1mtii  h138  138  -3.373  -6.424   0.048   72    0    0    0    0
1mtii  h139  139  -4.578  -5.148  -0.264   72    0    0    0    0
1mtii  h140  140  -2.926  -3.385   0.390   73    0    0    0    0
1mtii  h141  141  -1.749  -4.637   0.884   73    0    0    0    0
1mtii  h142  142  -2.830  -4.200  -1.971   74    0    0    0    0
1mtii  h143  143  -1.725  -5.506  -1.491   74    0    0    0    0
1mtii  q144  144   2.762   3.304  -6.362   13    0    0    0    0
1mtii  q145  145  -5.191   3.681  -6.122   20    0    0    0    0
1mtii  q146  146   0.976   4.763  -6.928   12    0    0    0    0
1mtii  q147  147  -0.246  -5.047   3.283   45    0    0    0    0
1mtii  q148  148  -3.975  -5.786  -0.108   72    0    0    0    0
1mtii  q149  149   5.240   0.126   2.153   35   37    0    0    0
1mtii  q150  150   6.574  -0.981   1.462   34   38    0    0    0
1mtii  q151  151  -6.888  -3.387   4.308   70    0    0    0    0
```

## DG-optimierte Geometrie von MTII (.pdb-Format)

**scoor1.pdb**

```
HEADERmtii
REMARK   MOLECULE     1      ATOMS    143
ATOM      1  C1    1     1       7.092  11.833   2.850
ATOM      2  O2    1     2       7.137  12.863   2.341
ATOM      3  N3    1     3       7.717  10.992   3.159
ATOM      4  C4    1     4       5.402  11.395   3.009
ATOM      5  C5    1     5       5.377  11.318   4.659
ATOM      6  C6    1     6       3.824  10.966   4.906
ATOM      7  N7    1     7       3.434   9.905   4.071
ATOM      8  O8    1     8       3.198  11.535   5.666
ATOM      9  N9    1     9       6.117  10.023   5.164
ATOM     10  C10   1    10       7.162  10.315   6.106
ATOM     11  O11   1    11       7.481  11.339   6.483
ATOM     12  C12   1    12       7.955   6.184   8.116
ATOM     13  C13   1    13       8.831   5.710   9.291
ATOM     14  C14   1    14       7.834   8.920   6.603
ATOM     15  C15   1    15       6.729   8.434   7.659
ATOM     16  C16   1    16       6.901   7.227   8.444
ATOM     17  N17   1    17       9.023   9.259   7.314
ATOM     18  C18   1    18      10.068   8.532   7.746
ATOM     19  O19   1    19      10.193   7.343   7.546
ATOM     20  C20   1    20      11.146   9.269   8.574
ATOM     21  C21   1    21       1.056   9.382   4.895
ATOM     22  C22   1    22        .962  10.231   6.107
ATOM     23  C23   1    23       1.501  10.038   7.357
ATOM     24  C24   1    24        .438  11.937   7.420
ATOM     25  N25   1    25       1.144  11.081   8.158
ATOM     26  N26   1    26        .325  11.430   6.190
ATOM     27  C27   1    27       2.255   9.226   4.125
ATOM     28  C28   1    28       2.448   7.798   3.440
ATOM     29  O29   1    29       1.580   7.194   2.947
ATOM     30  N30   1    30       3.766   7.353   3.630
ATOM     31  C31   1    31       3.985   5.887   3.495
ATOM     32  C32   1    32       5.058   5.651   4.748
ATOM     33  C33   1    33       2.923   6.321   8.469
ATOM     34  C34   1    34       3.654   7.374   7.891
ATOM     35  C35   1    35       4.335   7.164   6.667
ATOM     36  C36   1    36       4.304   5.929   6.049
```

```
ATOM     37  C37   1    37       3.593   4.855   6.649
ATOM     38  C38   1    38       2.902   5.057   7.858
ATOM     39  C39   1    39       4.815   5.565   2.127
ATOM     40  O40   1    40       4.698   4.507   1.608
ATOM     41  N41   1    41       5.519   6.565   1.699
ATOM     42  C42   1    42       6.761   6.433    .775
ATOM     43  C43   1    43       7.418   7.896   1.027
ATOM     44  C44   1    44       8.220   8.338   -.347
ATOM     45  C45   1    45       7.419   8.039  -1.581
ATOM     46  N46   1    46       7.268   9.170  -2.469
ATOM     47  C47   1    47       6.677   9.170  -3.609
ATOM     48  N48   1    48       6.092   8.102  -4.052
ATOM     49  N49   1    49       6.673  10.317  -4.361
ATOM     50  C50   1    50       7.551   5.384   1.790
ATOM     51  O51   1    51       7.701   4.296   1.301
ATOM     52  N52   1    52       7.750   5.894   2.945
ATOM     53  C53   1    53       7.778   5.271   4.412
ATOM     54  C54   1    54       9.427   5.640   5.061
ATOM     55  O55   1    55       9.386   5.211   6.176
ATOM     56  N56   1    56      10.053   6.138   4.245
ATOM     57  C57   1    57       8.184   3.698   4.113
ATOM     58  C58   1    58       6.868   2.898   4.078
ATOM     59  C59   1    59       6.239   2.201   5.088
ATOM     60  C60   1    60       5.100   1.612   4.557
ATOM     61  C61   1    61       6.055   2.890   2.976
ATOM     62  C62   1    62       4.264    .825   5.356
ATOM     63  C63   1    63       4.603    .631   6.726
ATOM     64  C64   1    64       5.748   1.282   7.259
ATOM     65  C65   1    65       6.563   2.042   6.466
ATOM     66  N66   1    66       5.033   2.035   3.268
ATOM     67  C67   1    67      11.315   6.970   3.900
ATOM     68  C68   1    68      12.395   6.215   4.818
ATOM     69  O69   1    69      13.387   5.805   4.583
ATOM     70  N70   1    70      11.863   6.097   6.189
ATOM     71  C71   1    71      11.148   8.344   4.888
ATOM     72  C72   1    72      11.189   9.612   3.604
ATOM     73  C73   1    73       9.853  10.460   4.032
ATOM     74  C74   1    74       9.301  10.972   2.762
ATOM     75  H75   1    75       7.382   9.970   3.542
ATOM     76  H76   1    76       4.186   9.522   3.375
ATOM     77  H77   1    77       5.933   9.187   4.856
ATOM     78  H78   1    78       9.016  10.347   7.657
ATOM     79  H79   1    79       2.085   9.186   7.679
ATOM     80  H80   1    80        .003  12.889   7.784
ATOM     81  H81   1    81       -.165  11.854   5.396
ATOM     82  H82   1    82       4.508   8.026   4.053
ATOM     83  H83   1    83       2.323   6.509   9.383
ATOM     84  H84   1    84       3.737   8.356   8.394
ATOM     85  H85   1    85       4.868   8.024   6.194
ATOM     86  H86   1    86       3.568   3.859   6.153
ATOM     87  H87   1    87       2.340   4.217   8.326
ATOM     88  H88   1    88       5.254   7.390   2.093
ATOM     89  H89   1    89       7.665  10.075  -2.297
ATOM     90  H90   1    90       6.200  10.273  -5.261
ATOM     91  H91   1    91       6.187   7.362  -3.431
ATOM     92  H92   1    92       5.679   8.227  -4.962
ATOM     93  H93   1    93       7.830   6.797   3.001
ATOM     94  H94   1    94       9.524   6.176   3.386
ATOM     95  H95   1    95       6.140   3.536   2.043
ATOM     96  H96   1    96       3.339    .397   4.935
ATOM     97  H97   1    97       3.994    .002   7.368
ATOM     98  H98   1    98       6.005   1.154   8.330
ATOM     99  H99   1    99       7.437   2.632   6.840
ATOM    100  H100  1   100       4.237   1.814   2.589
ATOM    101  H101  1   101       5.518  10.961   2.374
ATOM    102  H102  1   102       5.679   9.872   2.879
ATOM    103  H103  1   103       5.788  11.925   4.909
ATOM    104  H104  1   104       7.447   5.287   7.651
```

```
ATOM    105  H105  1   105       8.659   6.575   7.300
ATOM    106  H106  1   106       8.794   6.467  10.123
ATOM    107  H107  1   107       9.868   5.505   9.052
ATOM    108  H108  1   108       8.377   4.765   9.776
ATOM    109  H109  1   109       7.787   8.401   5.684
ATOM    110  H110  1   110       6.873   9.481   8.420
ATOM    111  H111  1   111       5.763   8.937   7.549
ATOM    112  H112  1   112       5.825   6.615   8.428
ATOM    113  H113  1   113       6.935   7.437   9.577
ATOM    114  H114  1   114      12.040   9.510   7.983
ATOM    115  H115  1   115      10.706  10.197   9.021
ATOM    116  H116  1   116      11.456   8.617   9.442
ATOM    117  H117  1   117        .854   8.166   5.355
ATOM    118  H118  1   118        .114   9.392   4.341
ATOM    119  H119  1   119       2.939   8.533   5.432
ATOM    120  H120  1   120       3.288   5.450   3.394
ATOM    121  H121  1   121       5.499   4.956   4.610
ATOM    122  H122  1   122       5.855   6.595   4.668
ATOM    123  H123  1   123       6.754   6.321   -.074
ATOM    124  H124  1   124       6.268   8.497    .609
ATOM    125  H125  1   125       7.781   8.089   1.712
ATOM    126  H126  1   126       8.020   9.398   -.035
ATOM    127  H127  1   127       9.213   7.997   -.273
ATOM    128  H128  1   128       6.366   7.685  -1.332
ATOM    129  H129  1   129       7.901   7.194  -2.129
ATOM    130  H130  1   130       7.422   5.688   4.824
ATOM    131  H131  1   131       8.512   3.741   3.220
ATOM    132  H132  1   132       9.107   3.336   4.402
ATOM    133  H133  1   133      11.211   7.476   3.197
ATOM    134  H134  1   134      11.307   5.321   6.402
ATOM    135  H135  1   135      11.862   7.037   6.689
ATOM    136  H136  1   136       9.737   8.245   4.917
ATOM    137  H137  1   137      10.944   8.703   5.391
ATOM    138  H138  1   138      11.007   9.195   2.754
ATOM    139  H139  1   139      11.869  10.121   3.982
ATOM    140  H140  1   140       9.575  10.006   4.660
ATOM    141  H141  1   141       8.839   8.986   3.924
ATOM    142  H142  1   142       9.101  10.378   1.795
ATOM    143  H143  1   143       8.832   9.499   2.411
CONECT    1    2    3    4
CONECT    2    1
CONECT    3    1   74   75
CONECT    4    1    5  101  102
CONECT    5    4    6    9  103
CONECT    6    5    7    8
CONECT    7    6   27   76
CONECT    8    6
CONECT    9    5   10   77
CONECT   10    9   11   14
CONECT   11   10
CONECT   12   13   16  104  105
CONECT   13   12  106  107  108
CONECT   14   10   15   17  109
CONECT   15   14   16  110  111
CONECT   16   12   15  112  113
CONECT   17   14   18   78
CONECT   18   17   19   20
CONECT   19   18
CONECT   20   18  114  115  116
CONECT   21   22   27  117  118
CONECT   22   21   23   26
CONECT   23   22   25   79
CONECT   24   25   26   80
CONECT   25   23   24
CONECT   26   22   24   81
CONECT   27    7   21   28  119
CONECT   28   27   29   30
CONECT   29   28
CONECT   30   28   31   82
CONECT   31   30   32   39  120
CONECT   32   31   36  121  122
CONECT   33   34   38   83
CONECT   34   33   35   84
CONECT   35   34   36   85
CONECT   36   32   35   37
CONECT   37   36   38   86
CONECT   38   33   37   87
CONECT   39   31   40   41
CONECT   40   39
CONECT   41   39   42   88
CONECT   42   41   43   50  123
CONECT   43   42   44  124  125
CONECT   44   43   45  126  127
CONECT   45   44   46  128  129
CONECT   46   45   47   89
CONECT   47   46   48   49
CONECT   48   47   91   92
CONECT   49   47   90
CONECT   50   42   51   52
CONECT   51   50
CONECT   52   50   53   93
CONECT   53   52   54   57  130
CONECT   54   53   55   56
CONECT   55   54
CONECT   56   54   67   94
CONECT   57   53   58  131  132
CONECT   58   57   59   61
```

```
CONECT   59   58   60   65
CONECT   60   59   62   66
CONECT   61   58   66   95
CONECT   62   60   63   96
CONECT   63   62   64   97
CONECT   64   63   65   98
CONECT   65   59   64   99
CONECT   66   60   61  100
CONECT   67   56   68   71  133
CONECT   68   67   69   70
CONECT   69   68
CONECT   70   68  134  135
CONECT   71   67   72  136  137
CONECT   72   71   73  138  139
CONECT   73   72   74  140  141
CONECT   74    3   73  142  143
CONECT   75    3
CONECT   76    7
CONECT   77    9
CONECT   78   17
CONECT   79   23
CONECT   80   24
CONECT   81   26
CONECT   82   30
CONECT   83   33
CONECT   84   34
CONECT   85   35
CONECT   86   37
CONECT   87   38
CONECT   88   41
CONECT   89   46
CONECT   90   49
CONECT   91   48
CONECT   92   48
CONECT   93   52
CONECT   94   56
CONECT   95   61
CONECT   96   62
CONECT   97   63
CONECT   98   64
CONECT   99   65
CONECT  100   66
CONECT  101    4
CONECT  102    4
CONECT  103    5
CONECT  104   12
CONECT  105   12
CONECT  106   13
CONECT  107   13
CONECT  108   13
CONECT  109   14
CONECT  110   15
CONECT  111   15
CONECT  112   16
CONECT  113   16
CONECT  114   20
CONECT  115   20
CONECT  116   20
CONECT  117   21
CONECT  118   21
CONECT  119   27
CONECT  120   31
CONECT  121   32
CONECT  122   32
CONECT  123   42
CONECT  124   43
CONECT  125   43
CONECT  126   44
CONECT  127   44
CONECT  128   45
CONECT  129   45
CONECT  130   53
CONECT  131   57
CONECT  132   57
CONECT  133   67
CONECT  134   70
CONECT  135   70
CONECT  136   71
CONECT  137   71
CONECT  138   72
CONECT  139   72
CONECT  140   73
CONECT  141   73
CONECT  142   74
CONECT  143   74
END
```

## 9.4 Quellcode des Dateikonvertierungstools ExSE

**exse.pas** (Konvertierung von shake2.out nach shake.lp)

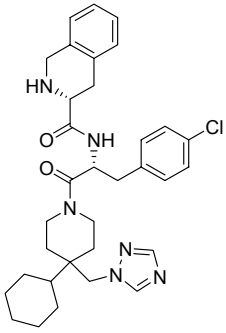
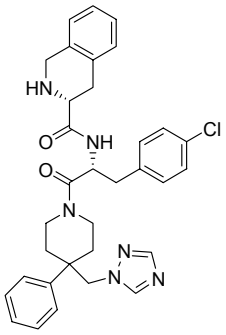
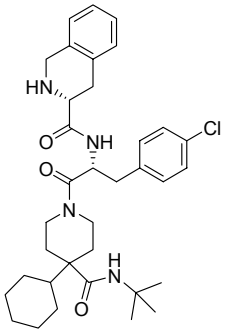
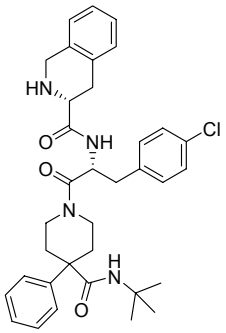
```
program ExSE;  {Extraktion von Strukturnummer und Errorwert}
uses CRT;
type
    struktur=record
      total: real;
      chiral: real;
    end;
const file_in='shake2.out';
      file_out='shake.lp';
      vgl=' optimization completed of structure';
var
   data: array[1..1000] of struktur;
   pos: array[1..1000] of longint;
   t,s:string;
   a,e,i,j,k,n,Code: integer;
   y,z,m:longint;
   F: text;
   r: real;

begin
     writeln;
     assign(F, file_in);
     reset(F);
     for i:=1 to 1000 do pos[i]:=0;
     y:=0; n:=1;
     while not EoF(F) do begin
        t:='';
        inc(y);   {Zeilennummer bzw. Anzahl der Zeilen}
        readln(F,s);
        if s<>'' then for i:=1 to 36 do t:=t+s[i];
        if t=vgl then begin
            pos[n]:=y;    {Zeilennummer mit Endergebnis merken}
            inc(n);
          end;
     end;
     reset(F);
     m:=1; n:=1; y:=1;
     while pos[n]<>0 do begin
        for z:=m to pos[n]-4 do readln(F);
        for i:=1 to 2 do begin
          k:=1; t:='';
          for j:=1 to 200 do s[j]:='x';     {Ende der Zahl durch <x> erkennbar}
          readln(F,s);
          val(s[k],r,code);
          while code<>0 do begin
             inc(k);
             val(s[k],r,code);
          end;
          a:=k;       {Anfang der Zahl merken}
          while s[k]<>'x' do inc(k);
          e:=k-1;     {Ende der Zahl inkl. Exponent}
          for z:=a to e do t:=t+s[z];
          val(t,r,code);
          if (r=0) and (i=1) then writeln('Fehler! Struktur ',n,' besitzt
          Energie ',r:1:3);
          if i=1 then data[y].total:=r else data[y].chiral:=r;
        end; {for}
        readln(f); readln(f);     {2 Zeilen Ueberspringen...}
        m:=pos[n]+1;
        inc(n);
        inc(y);
     end; {while}
```

```
     close(F);
     assign(F, file_out);
     rewrite(F);
     for i:=1 to y-1 do begin
       writeln(F,'starting optimization of structure ',i);
       writeln(F,'total error     :',data[i].total:11:3);
       writeln(F,'chiral error    :',data[i].chiral:11:3);
     end; {for}
     close(F);
     writeln;
     writeln('Datei ',file_out,' wurde erstellt - ',y-1,' Strukturen...');
     writeln;
end.
```

# 10 Überblick über die synthetisierten Liganden

Tabelle 10.1: Für den $MC_4$-Rezeptor synthetisierte Agonisten.

| Struktur | # | $pK_i$ | $pEC_{50}$ | Querverweis |
|---|---|---|---|---|
|  | **5** | 8.0 | 7.0 | Schema 5.3, Seite 25 |
|  | **23** | 6.5 | 5.9 | Schema 5.5, Seite 25 |
|  | **28** | 7.2 | 6.8 | Schema 5.8, Seite 25 |
|  | **29** | 7.0 | 5.9 | Schema 5.8, Seite 25 |

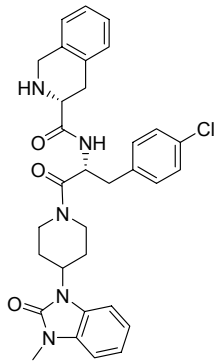
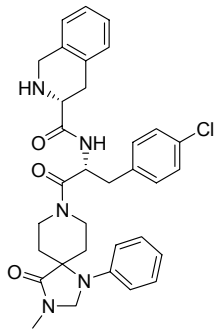
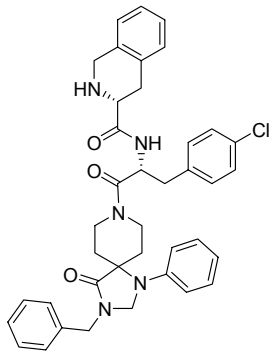
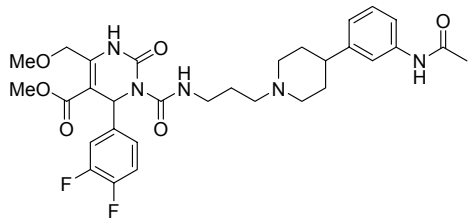
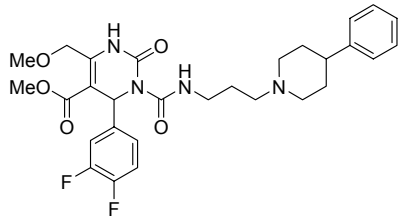
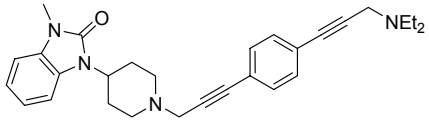
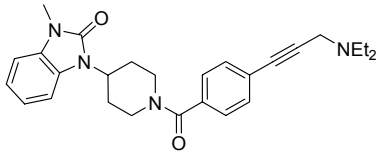
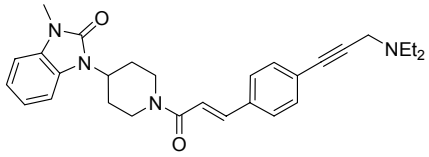
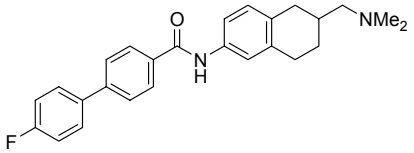
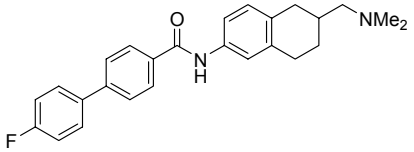
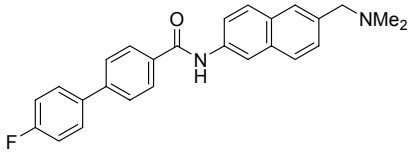
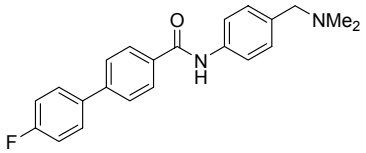
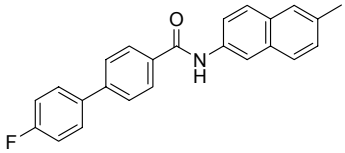
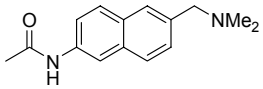
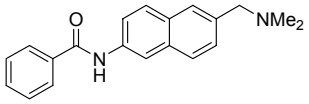
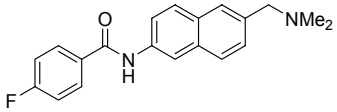
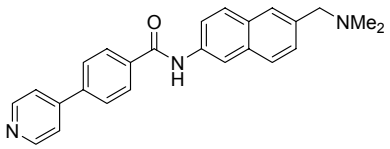
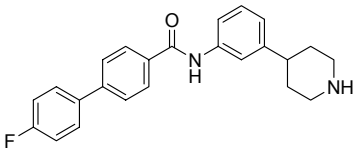
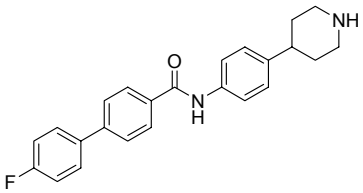
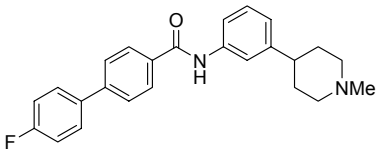
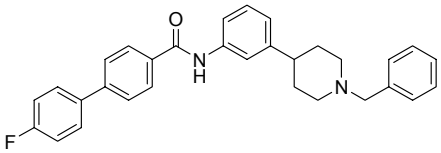
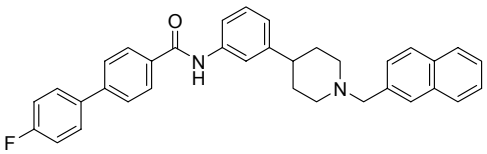
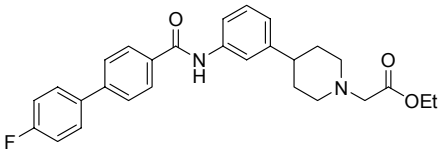
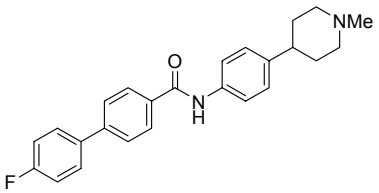
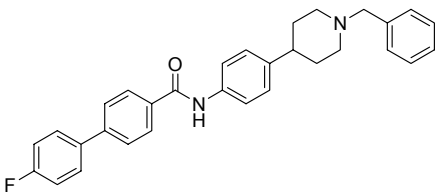
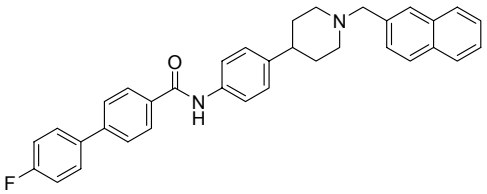
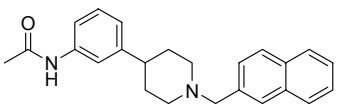
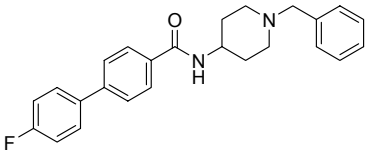
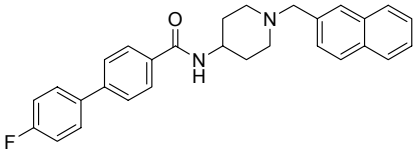
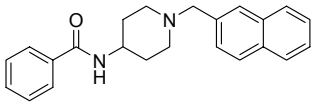
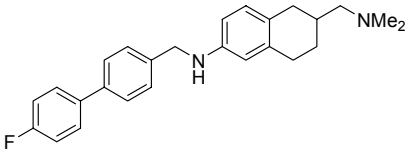
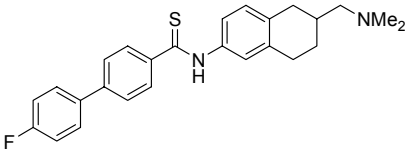
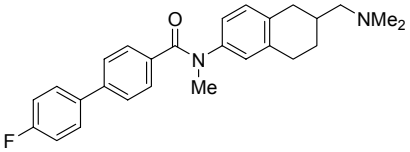
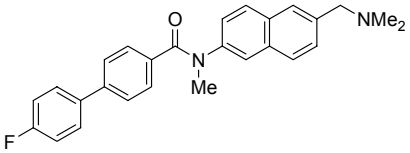
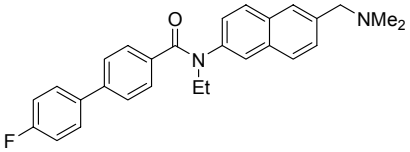
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
|  | **30** | 6.2 | < 6.0 | Schema 5.9, Seite 25 |
|  | **31** | 6.2 | < 6.0 | Schema 5.9, Seite 25 |
|  | **32** | 6.1 | < 6.0 | Schema 5.9, Seite 25 |

Tabelle 10.2: Für den $MCH_1$-Rezeptor synthetisierte Antagonisten.

| Struktur | # | $pA_2$ | Querverweis |
|---|---|---|---|
|  | *rac*-**SNAP-7941** | 8.5 | Schema 6.11, Seite 25 |
|  | **67** | 6.5 | Schema 6.12, Seite 25 |

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | **68** | < 5.0 | Schema 6.14, Seite 25 |
|  | **78** | < 5.0 | Schema 6.15, Seite 25 |
|  | **83** | < 5.0 | Schema 6.17, Seite 25 |
|  | (–)-**T-226296** | 7.8 | Schema 6.23, Seite 25<br>Schema 6.24, Seite 25 |
|  | (+)-**T-226296** | 7.6 | Schema 6.23, Seite 25<br>Schema 6.24, Seite 25 |
|  | **112** | 8.7 | Schema 6.27, Seite 25 |
|  | **116** | 5.4 | Schema 6.28, Seite 25 |
|  | **119** | < 6.0 | Schema 6.29, Seite 25 |
|  | **121** | < 6.0 | Schema 6.30, Seite 25 |
|  | **123** | < 6.0 | Schema 6.30, Seite 25 |
|  | **125** | < 5.0 | Schema 6.30, Seite 25 |
|  | **128** | 5.9 | Schema 6.31, Seite 25 |

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | **130** | 5.8 | Schema 6.32, Seite 25 |
|  | **134** | 5.9 | Schema 6.33, Seite 25 |
|  | **137** | 5.7 | Schema 6.34, Seite 25 |
|  | **138** | < 5.0 | Schema 6.34, Seite 25 |
|  | **139** | < 5.0 | Schema 6.34, Seite 25 |
|  | **141** | < 5.0 | Schema 6.36, Seite 25 |
|  | **142** | 5.8 | Schema 6.36, Seite 25 |
|  | **143** | < 5.0 | Schema 6.36, Seite 25 |
|  | **144** | < 5.0 | Schema 6.36, Seite 25 |
|  | **146** | 6.1 | Schema 6.37, Seite 25 |

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | **148** | < 5.0 | Schema 6.38, Seite 25 |
|  | **151** | < 5.0 | Schema 6.39, Seite 25 |
|  | **154** | 6.3 | Schema 6.40, Seite 25 |
|  | **157** | 6.3 | Schema 6.41, Seite 25 |
|  | **158** | 6.5 | Schema 6.42, Seite 25 |
|  | *rac*-**167** | 7.3 | Schema 6.46, Seite 25 |
|  | **170** | 7.3 | Schema 6.47, Seite 25 |
|  | **174** | 6.5 | Schema 6.49, Seite 25 |

# 11 Literaturverzeichnis


[1] M. Firnges, Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hannover. Persönliche email-Mitteilung: "$EC_{50}$-Wert ist klar!" **18.10.2005**.
[2] A. Hamann, H. Munzberg, P. Algenstaedt, J. Tafel, *Herz* **2001**, *26*, 178.
[3] H. B. Hubert, *Annual Review of Public Health* **1986**, *7*, 493.
[4] A. Keys, H. L. Taylor, F. Grande, *Metabolism: clinical and experimental* **1973**, *22*, 579.
[5] B. M. Spiegelman, J. S. Flier, *Cell* **2001**, *104*, 531.
[6] WHO, in *Obesity. Preventing and Managing the Global Epideminc. Technical Report Series 894*, World Health Organization, Genf, **2000**.
[7] C. B. Ebbeling, D. B. Pawlak, D. S. Ludwig, *Lancet* **2002**, *360*, 473.
[8] K. Kelner, L. Helmuth, *Science* **2003**, *299*, 845.
[9] S. Kumanyika, R. W. Jeffery, A. Morabia, C. Ritenbaugh, V. J. Antipatis, *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* **2002**, *26*, 425.
[10] W. Kiess, A. Hamann, H. Hauner, H. Häring, J. Hebebrand, *Diabetologie Informationen* **2001**, *Heft 1*, 26.
[11] M. Wabitsch, U. Braun, E. Heinze, R. Muche, H. Mayer, W. Teller, C. Fusch, *American Journal of Clinical Nutrition* **1996**, *64*, 1.
[12] WHO, in *Technical Report Series*, World Health Organization, Genf, **2003**.
[13] D. S. Gray, K. Fujioka, *Journal of Clinical Epidemiology* **1991**, *44*, 545.
[14] M. Rosenbaum, R. L. Leibel, *Advances in Pediatrics* **1988**, *35*, 73.
[15] G. W. Strain, B. Zumoff, *Journal of the American College of Nutrition* **1992**, *11*, 715.
[16] S. R. Daniels, P. R. Khoury, J. A. Morrison, *Pediatrics* **1997**, *99*, 804.
[17] A. Pietrobelli, M. S. Faith, D. B. Allison, D. Gallagher, G. Chiumello, S. B. Heymsfield, *Journal of Pediatrics* **1998**, *132*, 204.
[18] W. C. Willett, W. H. Dietz, G. A. Colditz, *New England journal of medicine* **1999**, *341*, 427.
[19] A. Keys, F. Fidanza, M. J. Karvonen, N. Kimura, H. L. Taylor, *Journal of chronic diseases* **1972**, *25*, 329.
[20] E. M. Poskitt, *Acta Paediatrica* **1995**, *84*, 961.
[21] K. Zwiauer, M. Wabitsch, *Monatsschrift Kinderheilkunde* **1997**, *145*, 1312.
[22] W. H. Dietz, T. N. Robinson, *Journal of Pediatrics* **1998**, *132*, 191.
[23] M. C. Bellizzi, W. H. Dietz, *American Journal of Clinical Nutrition* **1999**, *70*, 173S.
[24] J. H. Himes, W. H. Dietz, *American Journal of Clinical Nutrition* **1994**, *59*, 307.
[25] J. C. Wells, *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* **1998**, *22*, 1139.
[26] B. J. Rolls, *Journal of Nutrition* **2000**, *130*, 268S.
[27] E. S. Praham, *Nutrition Research* **1990**, 831.
[28] L. Perusse, C. Bouchard, *American Journal of Clinical Nutrition* **2000**, *72*, 1285S.
[29] G. S. Barsh, I. S. Farooqi, S. O'Rahilly, *Nature* **2000**, *404*, 644.
[30] R. J. F. Loos, C. Bouchard, *Journal of Internal Medicine* **2003**, *254*, 401.
[31] W. C. Willett, *American Journal of Clinical Nutrition* **1998**, *67*, 556S.
[32] J. O. Hill, H. R. Wyatt, *American Journal of Clinical Nutrition* **1999**, *69*, 1064.
[33] N. M. Byrne, R. L. Weinsier, G. R. Hunter, R. Desmond, M. A. Patterson, B. E. Darnell, P. A. Zuckerman, *American Journal of Clinical Nutrition* **2003**, *77*, 1368.
[34] B. Pichler, B. Ludvik, *Journal für Kardiologie* **2003**, *10*, 427.
[35] V. Brower, *EMBO Reports* **2002**, *3*, 601.
[36] T. Storck, M. Stöhling-Kober, J. Schöffler, in *Jahresbericht 2003*, Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Karlsruhe, **2004**, pp. 41.
[37] C. Roth, M. Lakomek, H. Muller, K. J. Harz, *Monatsschrift Kinderheilkunde* **2002**, *150*, 329.
[38] K. M. Flegal, M. D. Carroll, R. J. Kuczmarski, C. L. Johnson, *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* **1998**, *22*, 39.
[39] R. J. Kuczmarski, K. M. Flegal, S. M. Campbell, C. L. Johnson, *Journal of the American Medical Association* **1994**, *272*, 205.
[40] M. Chopra, S. Galbraith, I. Darnton-Hill, *Bulletin of the World Health Organization* **2002**, *80*, 952.
[41] J. Marx, *Science* **2003**, *299*, 846.
[42] *Eurohealth* **2003**, *9*, 1.
[43] D. Griffith, in *Sacramento Bee, Obesity on track to be No. 1 killer*, Sacramento, **10.03.2004**.
[44] J. C. Seidell, *Journal of endocrinological investigation* **2002**, *25*, 816.
[45] J. O. Hill, J. C. Peters, *Science* **1998**, *280*, 1371.
[46] G. Egger, B. Swinburn, *BMJ* **1997**, *315*, 477.
[47] U. Helmert, H. Strube, *Gesundheitswesen* **2004**, *66*, 409.

[48] *International Obesity Task Force (IOTF)*, www.iotf.com, **2003**.
[49] M. J. Müller, S. Danielzik, *Der Internist* **2004**, *45*, 166.
[50] K. E. Bergmann, G. B. Mensink, *Gesundheitswesen* **1999**, *61 Spec No*, S115.
[51] A. Kindel, in *Ärzte Zeitung*, Saarbrücken, **28.08.2005**.
[52] B. M. Popkin, *Nutrition Reviews* **1994**, *52*, 285.
[53] M. E. Grol, J. M. Eimers, J. F. Alberts, L. M. Bouter, I. Gerstenbluth, Y. Halabi, E. van Sonderen, W. J. van den Heuvel, *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* **1997**, *21*, 1002.
[54] A. M. Hodge, G. K. Dowse, H. Gareeboo, J. Tuomilehto, K. G. Alberti, P. Z. Zimmet, *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* **1996**, *20*, 137.
[55] A. M. Hodge, G. K. Dowse, P. Z. Zimmet, V. R. Collins, *Obesity Research* **1995**, *3 Suppl 2*, 77s.
[56] A. Prentice, *Obesity Matters 1* **1998**, 17.
[57] P. G. Kopelman, *Nature* **2000**, *404*, 635.
[58] J. G. Wechsler, *Der Internist* **1997**, *38*, 231.
[59] A. K. Lindeman, *Medicine and Science in Sports and Exercise* **1999**, *31*, 1135.
[60] J. Watts, *Lancet* **2002**, *360*, 318.
[61] A. M. Prentice, *British medical bulletin* **1997**, *53*, 229.
[62] C. D. Wetzler, *Pharmazeutische Zeitung* **2003**, *148*, 38.
[63] A. Peeters, J. Barendregt Jan, F. Willekens, P. Mackenbach Johan, A. Al Mamun, L. Bonneux, *Annals of internal medicine* **2003**, *138*, 24.
[64] J. R. Szewczyk, D. D. Sternbach, *Curr. Med. Chem.: Immunol., Endocr. Metab. Agents* **2005**, *5*, 73.
[65] J. M. Chan, E. B. Rimm, G. A. Colditz, M. J. Stampfer, W. C. Willett, *Diabetes Care* **1994**, *17*, 961.
[66] G. A. Colditz, W. C. Willett, A. Rotnitzky, J. E. Manson, *Annals of Internal Medicine* **1995**, *122*, 481.
[67] W. C. Willett, *Science* **2002**, *296*, 695.
[68] WHO, in *Technical Report Series, Vol. 210*, World Health Organization, Genf, **1998**.
[69] J. E. Blundell, S. M. Green, *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* **1996**, *20 Suppl 2*, S12.
[70] R. Hunt, N. L. Zorich, A. B. Thomson, *Canadian Journal of Gastroenterology* **1998**, *12*, 193.
[71] J. S. Torgerson, *MMW Fortschritte der Medizin* **2002**, *144*, 24.
[72] National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, *Journal of the American Medical Association* **1996**, *276*, 1907.
[73] C. Farrigan, K. Pang, *Nature Reviews Drug Discovery* **2002**, *1*, 257.
[74] C. Farrigan, K. Pang, *Nature Reviews Drug Discovery* **2002**, *1*, 258.
[75] G. A. Bray, *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* **2001**, *2*, 403.
[76] K. M. Hvizdos, A. Markham, *Drugs* **1999**, *58*, 743.
[77] L. Sjostrom, A. Rissanen, T. Andersen, M. Boldrin, A. Golay, H. P. F. Koppeschaar, M. Krempf, *Lancet* **1998**, *352*, 167.
[78] M. H. Davidson, J. Hauptman, M. DiGirolamo, J. P. Foreyt, C. H. Halsted, D. Heber, D. C. Heimburger, C. P. Lucas, D. C. Robbins, J. Chung, S. B. Heymsfield, *Journal of the American Medical Association* **1999**, *281*, 235.
[79] J. O. Hill, J. Hauptman, J. W. Anderson, K. Fujioka, P. M. O'Neil, D. K. Smith, J. H. Zavoral, L. J. Aronne, *American Journal of Clinical Nutrition* **1999**, *69*, 1108.
[80] M. Heier, J.-H. Wiskow, W. Zdral, *Capital* **2003**, 45.
[81] D. L. Hansen, S. Toubro, M. J. Stock, I. A. Macdonald, A. Astrup, *International Journal of Obesity* **1999**, *23*, 1016.
[82] D. L. Hansen, S. Toubro, M. J. Stock, I. A. Macdonald, A. Astrup, *American Journal of Clinical Nutrition* **1998**, *68*, 1180.
[83] H. Hauner, A. Hamann, B. Husemann, H. Liebermeister, M. Wabitsch, J. Westenhöfer, W. Wiegand-Glebinski, A. Wirth, G. Wolfram, in *Prävention und Therapie der Adipositas*, Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Hamburg, Düsseldorf, Freising-Weihenstephan, **2002**.
[84] A. F. Welton, P. M. Lad, A. C. Newby, H. Yamamura, S. Nicosia, M. Rodbell, *Journal of Biological Chemistry* **1977**, *252*, 5947.
[85] A. Marchese, S. R. George, L. F. Kolakowski, K. R. Lynch, B. F. O'Dowd, *Trends in Pharmacological Sciences* **1999**, *20*, 370.
[86] M. Sautel, G. Milligan, *Current Medicinal Chemistry* **2000**, *7*, 889.
[87] H. Schwalbe, G. Wess, *Chembiochem* **2002**, *3*, 915.
[88] P. Samama, S. Cotecchia, T. Costa, R. J. Lefkowitz, *Journal of Biological Chemistry* **1993**, *268*, 4625.
[89] R. J. Lefkowitz, S. Cotecchia, P. Samama, T. Costa, *Trends in Pharmacological Sciences* **1993**, *14*, 303.
[90] A. M. Spiegel, *Annual Review of Physiology* **1996**, *58*, 143.
[91] T. W. Schwartz, M. M. Rosenkilde, *Trends in Pharmacological Sciences* **1996**, *17*, 213.

[92] V. Chhajlani, J. E. S. Wikberg, *FEBS Letters* **1992**, *309*, 417.
[93] K. G. Mountjoy, L. S. Robbins, M. T. Mortrud, R. D. Cone, *Science* **1992**, *257*, 1248.
[94] I. Gantz, Y. Konda, T. Tashiro, Y. Shimoto, H. Miwa, G. Munzert, S. J. Watson, J. DelValle, T. Yamada, *Journal of Biological Chemistry* **1993**, *268*, 8246.
[95] P. Chidiac, T. E. Hebert, M. Valiquette, M. Dennis, M. Bouvier, *Molecular Pharmacology* **1994**, *45*, 490.
[96] J. H. Schwartz, E. R. Kandel, in *Principles of Neural Science*, 3 ed., Elsevier, New York, **1991**, p. 176.
[97] M. A. Kjelsberg, S. Cotecchia, J. Ostrowski, M. G. Caron, R. J. Lefkowitz, *Journal of Biological Chemistry* **1992**, *267*, 1430.
[98] U. Gether, S. Lin, P. Ghanouni, J. A. Ballesteros, H. Weinstein, B. K. Kobilka, *EMBO Journal* **1997**, *16*, 6737.
[99] T. Kenakin, *Trends in Pharmacological Sciences* **1997**, *18*, 416.
[100] U. Gether, B. K. Kobilka, *Journal of Biological Chemistry* **1998**, *273*, 17979.
[101] J. M. Friedman, *Nature* **1997**, *385*, 119.
[102] J. A. Yanovski, S. Z. Yanovski, *Journal of the American Medical Association* **1999**, *282*, 1504.
[103] J. K. Elmquist, C. F. Elias, C. B. Saper, *Neuron* **1999**, *22*, 221.
[104] M. W. Schwartz, G. J. Morton, *Nature* **2002**, *418*, 595.
[105] S. P. Kalra, M. G. Dube, S. Pu, B. Xu, T. L. Horvath, P. S. Kalra, *Endocrine Reviews* **1999**, *20*, 68.
[106] G. Fantuzzi, R. Faggioni, *Journal of Leukocyte Biology* **2000**, *68*, 437.
[107] J. M. Friedman, J. L. Halaas, *Nature* **1998**, *395*, 763.
[108] G. A. Bray, *Obesity research* **1996**, *4*, 489.
[109] S. Nicolaidis, P. C. Even, *International Journal of Obesity* **1990**, *14 Suppl 3*, 35.
[110] P. J. Havel, *Experimental Biology and Medicine* **2001**, *226*, 963.
[111] K. A. Houpt, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **1982**, *6*, 145.
[112] M. Nakazato, N. Murakami, Y. Date, M. Kojima, H. Matsuo, K. Kangawa, S. Matsukura, *Nature* **2001**, *409*, 194.
[113] A. Inui, *Nature Reviews Neuroscience* **2001**, *2*, 551.
[114] A. M. Wren, L. J. Seal, M. A. Cohen, A. E. Brynes, G. S. Frost, K. G. Murphy, W. S. Dhillo, M. A. Ghatei, S. R. Bloom, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **2001**, *86*, 5992.
[115] J. D. Bagdade, E. L. Bierman, D. Porte, Jr., *Journal of Clinical Investigation* **1967**, *46*, 1549.
[116] D. Porte, Jr., R. J. Seeley, S. C. Woods, D. G. Baskin, D. P. Figlewicz, M. W. Schwartz, *Diabetologia* **1998**, *41*, 863.
[117] G. D. Baura, D. M. Foster, D. Porte, Jr., S. E. Kahn, R. N. Bergman, C. Cobelli, M. W. Schwartz, *Journal of Clinical Investigation* **1993**, *92*, 1824.
[118] S. C. Woods, E. C. Lotter, L. D. McKay, D. Porte, Jr., *Nature* **1979**, *282*, 503.
[119] D. G. Baskin, B. J. Wilcox, D. P. Figlewicz, D. M. Dorsa, *Trends in Neurosciences* **1988**, *11*, 107.
[120] Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold, J. M. Friedman, *Nature* **1994**, *372*, 425.
[121] J. L. Halaas, K. S. Gajiwala, M. Maffei, S. L. Cohen, B. T. Chait, D. Rabinowitz, R. L. Lallone, S. K. Burley, J. M. Friedman, *Science* **1995**, *269*, 543.
[122] J. K. Elmquist, E. Maratos-Flier, C. B. Saper, J. S. Flier, *Nature Neuroscience* **1998**, *1*, 445.
[123] Homozygot bedeutet, dass das Erbgut einer Zelle zwei identische Allele, also zwei gleiche Kopien eines bestimmten Gens auf den beiden Chromsomen aufweist, die das Gen enthalten.
[124] D. K. Sindelar, P. J. Havel, R. J. Seeley, C. W. Wilkinson, S. C. Woods, M. W. Schwartz, *Diabetes* **1999**, *48*, 1275.
[125] H. Masuzaki, Y. Ogawa, N. Isse, N. Satoh, T. Okazaki, M. Shigemoto, K. Mori, N. Tamura, K. Hosoda, et al., *Diabetes* **1995**, *44*, 855.
[126] W. A. Banks, A. J. Kastin, W. Huang, J. B. Jaspan, L. M. Maness, *Peptides* **1996**, *17*, 305.
[127] D. G. Baskin, J. F. Breininger, M. W. Schwartz, *Diabetes* **1999**, *48*, 828.
[128] C. C. Cheung, D. K. Clifton, R. A. Steiner, *Endocrinology* **1997**, *138*, 4489.
[129] M. Maffei, J. Halaas, E. Ravussin, R. E. Pratley, G. H. Lee, Y. Zhang, H. Fei, S. Kim, R. Lallone, et al., *Nature Medicine* **1995**, *1*, 1155.
[130] R. C. Frederich, A. Hamann, S. Anderson, B. Loellmann, B. B. Lowell, J. S. Flier, *Nature Medicine* **1995**, *1*, 1311.
[131] R. V. Considine, M. K. Sinha, M. L. Heiman, A. Kriauciunas, T. W. Stephens, M. R. Nyce, J. P. Ohannesian, C. C. Marco, L. J. McKee, T. L. Bauer, *New England Journal of Medicine* **1996**, *334*, 292.
[132] R. V. Considine, E. L. Considine, C. J. Williams, M. R. Nyce, S. A. Magosin, T. L. Bauer, E. L. Rosato, J. Colberg, J. F. Caro, *Journal of Clinical Investigation* **1995**, *95*, 2986.
[133] G. P. McGregor, J. F. Desaga, K. Ehlenz, A. Fischer, F. Heese, A. Hegele, C. Lammer, C. Peiser, R. E. Lang, *Endocrinology* **1996**, *137*, 1501.
[134] F. Loennqvist, P. Arner, L. Nordfors, M. Schalling, *Nature Medicine* **1995**, *1*, 950.
[135] R. S. Ahima, J. S. Flier, *Annual Review of Physiology* **2000**, *62*, 413.

[136] C. T. Montague, I. S. Farooqi, J. P. Whitehead, M. A. Soos, H. Rau, N. J. Wareham, C. P. Sewter, J. E. Digby, S. N. Mohammed, J. A. Hurst, C. H. Cheetham, A. R. Earley, A. H. Barnett, J. B. Prins, S. O'Rahilly, *Nature* **1997**, *387*, 903.
[137] I. S. Farooqi, G. Matarese, G. M. Lord, J. M. Keogh, E. Lawrence, C. Agwu, V. Sanna, S. A. Jebb, F. Perna, S. Fontana, R. I. Lechler, A. M. DePaoli, S. O'Rahilly, *Journal of Clinical Investigation* **2002**, *110*, 1093.
[138] M. W. Schwartz, R. W. Gelling, *Nature Medicine* **2002**, *8*, 779.
[139] C. J. Hukshorn, F. M. H. van Dielen, W. A. Buurman, M. S. Westerterp-Plantenga, L. A. Campfield, W. H. M. Saris, *International Journal of Obesity* **2002**, *26*, 504.
[140] H. A. Wieland, B. S. Hamilton, *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* **2001**, *39*, 406.
[141] J. F. Caro, J. W. Kolaczynski, M. R. Nyce, J. P. Ohannesian, I. Opentanova, W. H. Goldman, R. B. Lynn, P. L. Zhang, M. K. Sinha, R. V. Considine, *Lancet* **1996**, *348*, 159.
[142] W. Fan, B. A. Boston, R. A. Kesterson, V. J. Hruby, R. D. Cone, *Nature* **1997**, *385*, 165.
[143] A. Kask, L. Rago, J. E. S. Wikberg, H. B. Schioth, *European Journal of Pharmacology* **1998**, *360*, 15.
[144] J. E. Wikberg, R. Muceniece, I. Mandrika, P. Prusis, J. Lindblom, C. Post, A. Skottner, *Pharmacological Research* **2000**, *42*, 393.
[145] M. W. Schwartz, R. J. Seeley, L. A. Campfield, P. Burn, D. G. Baskin, *Journal of Clinical Investigation* **1996**, *98*, 1101.
[146] C. Broberger, J. Johansen, C. Johansson, M. Schalling, T. Hokfelt, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1998**, *95*, 15043.
[147] T. M. Mizuno, C. V. Mobbs, *Endocrinology* **1999**, *140*, 814.
[148] M. M. Ollmann, B. D. Wilson, Y. K. Yang, J. A. Kerns, Y. Chen, I. Gantz, G. S. Barsh, *Science* **1997**, *278*, 135.
[149] M. Graham, J. R. Shutter, U. Sarmiento, I. Sarosi, K. L. Stark, *Nature Genetics* **1997**, *17*, 273.
[150] J. R. Shutter, M. Graham, A. C. Kinsey, S. Scully, R. Luthy, K. L. Stark, *Genes & Development* **1997**, *11*, 593.
[151] M. W. Schwartz, R. J. Seeley, S. C. Woods, D. S. Weigle, L. A. Campfield, P. Burn, D. G. Baskin, *Diabetes* **1997**, *46*, 2119.
[152] J. E. Thornton, C. C. Cheung, D. K. Clifton, R. A. Steiner, *Endocrinology* **1997**, *138*, 5063.
[153] C. Haskell-Luevano, T. K. Sawyer, S. Hendrata, C. North, L. Panahinia, M. Stum, D. J. Staples, A. M. D. L. Castrucci, M. E. Hadley, V. J. Hruby, *Peptides* **1996**, *17*, 995.
[154] K. G. Mountjoy, J. Wong, *Molecular and Cellular Endocrinology* **1997**, *128*, 171.
[155] T. M. Mizuno, S. P. Kleopoulos, H. T. Bergen, J. L. Roberts, C. A. Priest, C. V. Mobbs, *Diabetes* **1998**, *47*, 294.
[156] D. Lu, D. Willard, I. R. Patel, S. Kadwell, L. Overton, T. Kost, M. Luther, W. Chen, R. P. Woychik, W. O. Wilkison, *Nature* **1994**, *371*, 799.
[157] S. J. Bultman, E. J. Michaud, R. P. Woychik, *Cell* **1992**, *71*, 1195.
[158] Y.-k. Yang, T. M. Fong, C. J. Dickinson, C. Mao, J.-Y. Li, M. R. Tota, R. Mosley, L. H. T. Van der Ploeg, I. Gantz, *Biochemistry* **2000**, *39*, 14900.
[159] L. E. Pritchard, A. V. Turnbull, A. White, *Journal of Endocrinology* **2002**, *172*, 411.
[160] L. Yaswen, N. Diehl, M. B. Brennan, U. Hochgeschwender, *Nature Medicine* **1999**, *5*, 1066.
[161] R. Poggioli, A. V. Vergoni, A. Bertolini, *Peptides* **1986**, *7[Cone, 1993, AN 1993:509071]*, 843.
[162] S. Tsujii, G. A. Bray, *Brain Research Bulletin* **1989**, *23*, 165.
[163] H. L. Fehm, W. Kern, A. Peters, *Medizinische Klinik* **2004**, *99*, 674.
[164] N. A. Tritos, D. Vicent, J. Gillette, D. S. Ludwig, E. S. Flier, E. Maratos-Flier, *Diabetes* **1998**, *47*, 1687.
[165] Q.-H. Huang, M. L. Entwistle, J. D. Alvaro, R. S. Duman, V. J. Hruby, J. B. Tatro, *Journal of Neuroscience* **1997**, *17*, 3343.
[166] M. M. Hagan, P. A. Rushing, L. M. Pritchard, M. W. Schwartz, A. M. Strack, L. H. T. Van Der Ploeg, S. C. Woods, R. J. Seeley, *American Journal of Physiology* **2000**, *279*, R47.
[167] H. J. Grill, A. B. Ginsberg, R. J. Seeley, J. M. Kaplan, *Journal of Neuroscience* **1998**, *18*, 10128.
[168] C. J. Small, M. S. Kim, S. A. Stanley, J. R. Mitchell, K. Murphy, D. G. Morgan, M. A. Ghatei, S. R. Bloom, *Diabetes* **2001**, *50*, 248.
[169] D. L. Marks, R. D. Cone, *Recent Progress in Hormone Research* **2001**, *56*, 359.
[170] M. R. Tota, T. S. Smith, C. Mao, T. MacNeil, R. T. Mosley, L. H. T. Van der Ploeg, T. M. Fong, *Biochemistry* **1999**, *38*, 897.
[171] Y.-K. Yang, D. A. Thompson, C. J. Dickinson, J. Wilken, G. S. Barsh, S. B. H. Kent, I. Gantz, *Molecular Endocrinology* **1999**, *13*, 148.

[172] R. D. Rosenfeld, L. Zeni, A. A. Welcher, L. O. Narhi, C. Hale, J. Marasco, J. Delaney, T. Gleason, J. S. Philo, V. Katta, J. Hui, J. Baumgartner, M. Graham, K. L. Stark, W. Karbon, *Biochemistry* **1998**, *37*, 16041.
[173] M. Rossi, M. S. Kim, D. G. A. Morgan, C. J. Small, C. M. B. Edwards, D. Sunter, S. Abusnana, A. P. Goldstone, S. H. Russell, S. A. Stanley, D. M. Smith, K. Yagaloff, M. A. Ghatei, S. R. Bloom, *Endocrinology* **1998**, *139*, 4428.
[174] B. A. Gosnell, J. E. Morley, A. S. Levine, *Brain Research* **1986**, *369*, 177.
[175] C. J. Small, Y. L. Liu, S. A. Stanley, I. P. Connoley, A. Kennedy, M. J. Stock, S. R. Bloom, *International Journal of Obesity* **2003**, *27*, 530.
[176] S. Qian, H. Chen, D. Weingarth, M. E. Trumbauer, D. E. Novi, X. Guan, H. Yu, Z. Shen, Y. Feng, E. Frazier, A. Chen, R. E. Camacho, L. P. Shearman, S. Gopal-Truter, D. J. MacNeil, L. H. T. Van der Ploeg, D. J. Marsh, *Molecular and Cellular Biology* **2002**, *22*, 5027.
[177] R. D. Cone, K. G. Mountjoy, L. S. Robbins, J. H. Nadeau, K. R. Johnson, L. Roselli-Rehfuss, M. T. Mortrud, *Annals of the New York Academy of Sciences* **1993**, *680*, 342.
[178] V. Chhajlani, R. Muceniece, J. E. S. Wikberg, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1993**, *195*, 866.
[179] I. Gantz, H. Miwa, Y. Konda, Y. Shimoto, T. Tashiro, S. J. Watson, J. DelValle, T. Yamada, *Journal of Biological Chemistry* **1993**, *268*, 15174.
[180] I. Gantz, Y. Shimoto, Y. Konda, H. Miwa, C. J. Dickinson, T. Yamada, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1994**, *200*, 1214.
[181] R. A. Adan, J. Oosterom, G. Ludvigsdottir, J. H. Brakkee, J. P. Burbach, W. H. Gispen, *European Journal of Pharmacology* **1994**, *269*, 331.
[182] D. J. MacNeil, A. D. Howard, X. Guan, T. M. Fong, R. P. Nargund, M. A. Bednarek, M. T. Goulet, D. H. Weinberg, A. M. Strack, D. J. Marsh, H. Y. Chen, C.-P. Shen, A. S. Chen, C. I. Rosenblum, T. MacNeil, M. Tota, E. D. MacIntyre, L. H. T. Van der Ploeg, *European Journal of Pharmacology* **2002**, *440*, 141.
[183] D. Huszar, C. A. Lynch, V. Fairchild-Huntress, J. H. Dunmore, Q. Fang, L. R. Berkemeier, W. Gu, R. A. Kesterson, B. A. Boston, R. D. Cone, F. J. Smith, L. A. Campfield, P. Burn, F. Lee, *Cell* **1997**, *88*, 131.
[184] J. E. S. Wikberg, *European Journal of Pharmacology* **1999**, *375*, 295.
[185] C. Haskell-Luevano, S. Hendrata, C. North, T. K. Sawyer, M. E. Hadley, V. J. Hruby, C. Dickinson, I. Gantz, *Journal of Medicinal Chemistry* **1997**, *40*, 2133.
[186] H. B. Schioth, F. Mutulis, R. Muceniece, P. Prusis, J. E. S. Wikberg, *European Journal of Pharmacology* **1998**, *349*, 359.
[187] H. B. Schioth, S. Petersson, R. Muceniece, M. Szardenings, J. E. Wikberg, *FEBS Letters* **1997**, *410*, 223.
[188] H. B. Schioth, F. Mutulis, R. Muceniece, P. Prusis, J. E. S. Wikberg, *British Journal of Pharmacology* **1998**, *124*, 75.
[189] Y. K. Yang, C. J. Dickinson, Q. Zeng, J. Y. Li, D. A. Thompson, I. Gantz, *Journal of biological chemistry* **1999**, *274*, 14100.
[190] L. Jonsson, J. O. Skarphedinsson, G. V. Skuladottir, H. Watanobe, H. B. Schioth, *Journal of Endocrinology* **2002**, *173*, 517.
[191] R. J. Seeley, K. A. Yagaloff, S. L. Fisher, P. Burn, T. E. Thiele, G. van Dijk, D. G. Baskin, M. W. Schwsartz, *Nature* **1997**, *390*, 349.
[192] H. B. Schioth, V. Chhajlani, R. Muceniece, V. Klusa, J. E. Wikberg, *Life Sciences* **1996**, *59*, 797.
[193] H. Wessells, K. Fuciarelli, J. Hansen, M. E. Hadley, V. J. Hruby, R. Dorr, N. Levine, *Journal of Urology* **1998**, *160*, 389.
[194] A. S. Chen, J. M. Metzger, M. E. Trumbauer, X. M. Guan, H. Yu, E. G. Frazier, D. J. Marsh, M. J. Forrest, S. Gopal-Truter, J. Fisher, R. E. Camacho, A. M. Strack, T. N. Mellin, D. E. MacIntyre, H. Y. Chen, L. H. Van der Ploeg, *Transgenic Research* **2000**, *9*, 145.
[195] L. Ste Marie, G. I. Miura, D. J. Marsh, K. Yagaloff, R. D. Palmiter, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2000**, *97*, 12339.
[196] A. S. Chen, D. J. Marsh, M. E. Trumbauer, E. G. Frazier, X.-M. Guan, H. Yu, C. I. Rosenblum, A. Vongs, Y. Feng, L. Cao, J. M. Metzger, A. M. Strack, R. E. Camacho, T. N. Mellin, C. N. Nunes, W. Min, J. Fisher, S. Gopal-Truter, D. E. MacIntyre, H. Y. Chen, L. H. T. Van der Ploeg, *Nature Genetics* **2000**, *26*, 97.
[197] C. Vaisse, K. Clement, B. Guy-Grand, P. Froguel, *Nature Genetics* **1998**, *20*, 113.
[198] G. S. H. Yeo, S. Farooqi, S. Aminian, D. J. Halsall, R. G. Stanhope, S. O'Rahilly, *Nature Genetics* **1998**, *20*, 111.
[199] Y. C. Chagnon, W.-J. Chen, L. Perusse, M. Chagnon, A. Nadeau, W. O. Wilkison, C. Bouchard, *Molecular Medicine* **1997**, *3*, 663.
[200] H. Makimura, T. M. Mizuno, J. W. Mastaitis, R. Agami, C. V. Mobbs, *BMC neuroscience* **2002**, *3*, 18.

[201] T. Adage, A. J. W. Scheurink, S. F. De Boer, K. De Vries, J. P. Konsman, F. Kuipers, R. A. H. Adan, D. G. Baskin, M. W. Schwartz, G. Van Dijk, *Journal of Neuroscience* **2001**, *21*, 3639.
[202] E. Savontaus, I. M. Conwell, S. L. Wardlaw, *Brain Research* **2002**, *958*, 130.
[203] B. D. Wilson, M. M. Ollmann, G. S. Barsh, *Molecular Medicine Today* **1999**, *5*, 250.
[204] J. A. Harrold, G. Williams, P. S. Widdowson, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1999**, *258*, 574.
[205] H. Wang, L. H. Storlien, X.-F. Huang, *American Journal of Physiology* **2002**, *282*, E1352.
[206] S. C. Benoit, M. W. Schwartz, J. L. Lachey, M. M. Hagan, P. A. Rushing, K. A. Blake, K. A. Yagaloff, G. Kurylko, L. Franco, W. Danhoo, R. J. Seeley, *Journal of Neuroscience* **2000**, *20*, 3442.
[207] P. A. Rushing, M. M. Hagan, R. J. Seeley, T. A. Lutz, S. C. Woods, *Endocrinology* **2000**, *141*, 850.
[208] F. Al-Obeidi, A. M. d. L. Castrucci, M. E. Hadley, V. J. Hruby, *Journal of Medicinal Chemistry* **1989**, *32*, 2555.
[209] T. E. Thiele, G. Van Dijk, K. A. Yagaloff, S. L. Fisher, M. Schwartz, P. Burn, R. J. Seeley, *American Journal of Physiology* **1998**, *274*, R248.
[210] M. A. Cowley, N. Pronchuk, W. Fan, D. M. Dinulescu, W. F. Colmers, R. D. Cone, *Neuron* **1999**, *24*, 155.
[211] M. A. Bednarek, T. MacNeil, R. Tang, R. N. Kalyani, L. H. T. Van der Ploeg, D. H. Weinberg, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2001**, *286*, 641.
[212] V. S. Goodfellow, J. Saunders, *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2003**, *3*, 855.
[213] B. S. Hamilton, H. N. Doods, *Obesity Research* **2002**, *10*, 182.
[214] A. Kask, L. Rago, F. Mutulis, R. Pahkla, J. E. S. Wikberg, H. B. Schioth, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1998**, *245*, 90.
[215] G. V. Skuladottir, L. Jonsson, J. O. Skarphedinsson, F. Mutulis, R. Muceniece, A. Raine, I. Mutule, J. Helgason, P. Prusis, J. E. S. Wikberg, H. B. Schioth, *British Journal of Pharmacology* **1999**, *126*, 27.
[216] M. M. Wirth, S. Q. Giraudo, *Brain Research* **2001**, *897*, 169.
[217] B. E. Wisse, R. S. Frayo, M. W. Schwartz, D. E. Cummings, *Endocrinology* **2001**, *142*, 3292.
[218] B. L. Palucki, R. P. Nargund, Merck & Co., Inc., USA, Application: WO, **2001**, p. 59.
[219] R. K. Bakshi, K. J. Barakat, R. P. Nargund, B. L. Palucki, A. A. Patchett, I. Sebhat, Z. Ye, D. P. L. H. T. Van, Merck & Co., Inc., USA; Van Der Ploeg, Leonardus H. T., Application: WO, **2000**, p. 124.
[220] J. S. Flier, E. Maratos-Flier, *Cell* **1998**, *92*, 437.
[221] G. Segal-Lieberman, R. L. Bradley, E. Kokkotou, M. Carlson, D. J. Trombly, X. Wang, S. Bates, M. G. Myers, Jr., J. S. Flier, E. Maratos-Flier, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2003**, *100*, 10085.
[222] N. A. Tritos, J. W. Mastaitis, E. Kokkotou, E. Maratos-Flier, *Brain Research* **2001**, *895*, 160.
[223] H. Kawauchi, I. Kawazoe, M. Tsubokawa, M. Kishida, B. I. Baker, *Nature* **1983**, *305*, 321.
[224] J. L. Nahon, F. Presse, J. C. Bittencourt, P. E. Sawchenko, W. Vale, *Endocrinology* **1989**, *125*, 2056.
[225] F. Presse, J. L. Nahon, W. H. Fischer, W. Vale, *Molecular Endocrinology* **1990**, *4*, 632.
[226] C. Breton, M. Schorpp, J. L. Nahon, *Molecular Brain Research* **1993**, *18*, 297.
[227] D. J. Marsh, D. T. Weingarth, D. E. Novi, H. Y. Chen, M. E. Trumbauer, A. S. Chen, X.-M. Guan, M. M. Jiang, Y. Feng, R. E. Camacho, Z. Shen, E. G. Frazier, H. Yu, J. M. Metzger, S. J. Kuca, L. P. Shearman, S. Gopal-Truter, D. J. MacNeil, A. M. Strack, D. E. MacIntyre, L. H. T. Van der Ploeg, S. Qian, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2002**, *99*, 3240.
[228] F. Presse, G. Hervieu, T. Imaki, P. E. Sawchenko, W. Vale, J. L. Nahon, *Endocrinology* **1992**, *131*, 1241.
[229] S. Grillon, C. Herve, B. Griffond, D. Fellmann, *Neuropeptides* **1997**, *31*, 131.
[230] D. Qu, D. S. Ludwig, S. Gammeltoft, M. Piper, M. A. Pelleymounter, M. J. Cullen, W. F. Mathes, J. Przypek, R. Kanarek, E. Maratos-Flier, *Nature* **1996**, *380*, 243.
[231] M. Rossi, S. J. Choi, D. O'Shea, T. Miyoshi, M. A. Ghatei, S. R. Bloom, *Endocrinology* **1997**, *138*, 351.
[232] D. S. Ludwig, K. G. Mountjoy, J. B. Tatro, J. A. Gillette, R. C. Frederich, J. S. Flier, E. Maratos-Flier, *American Journal of Physiology* **1998**, *274*, E627.
[233] M. Rossi, S. A. Beak, S.-J. Choi, C. J. Small, D. G. A. Morgan, M. A. Ghatei, D. M. Smith, S. R. Bloom, *Brain Research* **1999**, *846*, 164.
[234] O. Della-Zuana, F. Presse, C. Ortola, J. Duhault, J. L. Nahon, N. Levens, *International Journal of Obesity* **2002**, *26*, 1289.
[235] D. J. Clegg, E. L. Air, S. C. Benoit, R. S. Sakai, R. J. Seeley, S. C. Woods, *American Journal of Physiology* **2003**, *284*, R494.
[236] M. Ito, A. Gomori, A. Ishihara, Z. Oda, S. Mashiko, H. Matsushita, M. Yumoto, M. Ito, H. Sano, S. Tokita, M. Moriya, H. Iwaasa, A. Kanatani, *American Journal of Physiology* **2003**, *284*, E940.
[237] A. Sahu, *Endocrinology* **1998**, *139*, 4739.
[238] R. Hanada, M. Nakazato, S. Matsukura, N. Murakami, H. Yoshimatsu, T. Sakata, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2000**, *268*, 88.

[239] M. S. Mondal, M. Nakazato, S. Matsukura, *Regulatory Peptides* **2002**, *104*, 21.
[240] A. Stricker-Krongrad, T. Dimitrov, B. Beck, *Molecular Brain Research* **2001**, *92*, 43.
[241] C. Herve, D. Fellmann, *Neuropeptides* **1997**, *31*, 237.
[242] M. Shimada, N. A. Tritos, B. B. Lowell, J. S. Flier, E. Maratos-Flier, *Nature* **1998**, *396*, 670.
[243] J. C. Erickson, K. E. Clegg, R. D. Palmiter, *Nature* **1996**, *381*, 415.
[244] J. A. Boutin, T. Suply, V. Audinot, M. Rodriguez, P. Beauverger, J.-P. Nicolas, J.-P. Galizzi, J.-L. Fauchere, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* **2002**, *80*, 388.
[245] I. Kawazoe, H. Kawauchi, T. Hirano, N. Naito, *International Journal of Peptide & Protein Research* **1987**, *29*, 714.
[246] M. Lebl, V. J. Hruby, A. M. d. L. Castrucci, M. A. Visconti, M. E. Hadley, *Journal of Medicinal Chemistry* **1988**, *31*, 949.
[247] M. Lebl, V. J. Hruby, A. M. Castrucci, M. E. Hadley, *Life Sciences* **1989**, *44*, 451.
[248] T. O. Matsunaga, V. J. Hruby, M. Lebl, A. M. d. L. Castrucci, M. E. Hadley, *Peptides* **1989**, *10*, 773.
[249] T. O. Matsunaga, V. J. Hruby, M. Lebl, A. M. d. L. Castrucci, M. E. Hadley, *Life Sciences* **1992**, *51*, 679.
[250] G. J. Hervieu, J. E. Cluderay, D. Harrison, J. Meakin, P. Maycox, S. Nasir, R. A. Leslie, *European Journal of Neuroscience* **2000**, *12*, 1194.
[251] J. Chambers, R. S. Ames, D. Bergsma, A. Muir, L. R. Fitzgerald, G. Hervieu, G. M. Dytko, J. J. Foley, J. Martins, W.-S. Liu, J. Park, C. Ellis, S. Ganguly, S. Konchar, J. Cluderay, R. Leslie, S. Wilson, H. M. Sarau, *Nature* **1999**, *400*, 261.
[252] P. M. Lembo, E. Grazzini, J. Cao, D. A. Hubatsch, M. Pelletier, C. Hoffert, S. St-Onge, C. Pou, J. Labrecque, T. Groblewski, D. O'Donnell, K. Payza, S. Ahmad, P. Walker, *Nature Cell Biology* **1999**, *1*, 267.
[253] Y. Shimomura, M. Mori, T. Sugo, Y. Ishibashi, M. Abe, T. Kurokawa, H. Onda, O. Nishimura, Y. Sumino, M. Fujino, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1999**, *261*, 622.
[254] Y. Saito, H. P. Nothacker, Z. Wang, S. H. Lin, F. Leslie, O. Civelli, *Nature* **1999**, *400*, 265.
[255] D. Bächner, H. J. Kreienkamp, C. Weise, F. Buck, D. Richter, *FEBS Letters* **1999**, *457*, 522.
[256] D. Macdonald, N. Murgolo, R. Zhang, J. P. Durkin, X. Yao, C. D. Strader, M. P. Graziano, *Molecular Pharmacology* **2000**, *58*, 217.
[257] V. Audinot, P. Beauverger, C. Lahaye, T. Suply, M. Rodriguez, C. Ouvry, V. Lamamy, J. Imbert, H. Rique, J.-L. Nahon, J.-P. Galizzi, E. Canet, N. Levens, J.-L. Fauchere, J. A. Boutin, *Journal of Biological Chemistry* **2001**, *276*, 13554.
[258] V. Audinot, C. Lahaye, T. Suply, P. Beauverger, M. Rodriguez, J.-P. Galizzi, J.-L. Fauchere, J. A. Boutin, *British Journal of Pharmacology* **2001**, *133*, 371.
[259] E. Kokkotou, J. W. Mastaitis, D. Qu, D. Hoersch, L. Slieker, K. Bonter, N. A. Tritos, E. Maratos-Flier, *Neuropeptides* **2000**, *34*, 240.
[260] T. Suply, O. Della Zuana, V. Audinot, M. Rodriguez, P. Beauverger, J. Duhault, E. Canet, J.-P. Galizzi, J.-L. Nahon, N. Levens, J. A. Boutin, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2001**, *299*, 137.
[261] S. An, G. Cutler, J. J. Zhao, S.-G. Huang, H. Tian, W. Li, L. Liang, M. Rich, A. Bakleh, J. Du, J.-L. Chen, K. Dai, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2001**, *98*, 7576.
[262] A. W. Sailer, H. Sano, Z. Zeng, T. P. McDonald, J. Pan, S.-S. Pong, S. D. Feighner, C. P. Tan, T. Fukami, H. Iwaasa, D. L. Hreniuk, N. R. Morin, S. J. Sadowski, M. Ito, M. Ito, A. Bansal, B. Ky, D. J. Figueroa, Q. Jiang, C. P. Austin, D. J. MacNeil, A. Ishihara, M. Ihara, A. Kanatani, L. H. T. Van der Ploeg, A. D. Howard, Q. Liu, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2001**, *98*, 7564.
[263] J. Hill, M. Duckworth, P. Murdock, G. Rennie, C. Sabido-David, R. S. Ames, P. Szekeres, S. Wilson, D. J. Bergsma, I. S. Gloger, D. S. Levy, J. K. Chambers, A. I. Muir, *Journal of Biological Chemistry* **2001**, *276*, 20125.
[264] M. Rodriguez, P. Beauverger, I. Naime, H. Rique, C. Ouvry, S. Souchaud, S. Dromaint, N. Nagel, T. Suply, V. Audinot, J. A. Boutin, J. P. Galizzi, *Molecular Pharmacology* **2001**, *60*, 632.
[265] M. Mori, M. Harada, Y. Terao, T. Sugo, T. Watanabe, Y. Shimomura, M. Abe, Y. Shintani, H. Onda, O. Nishimura, M. Fujino, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2001**, *283*, 1013.
[266] E. G. Kokkotou, N. A. Tritos, J. W. Mastaitis, L. Slieker, E. Maratos-Flier, *Endocrinology* **2001**, *142*, 680.
[267] Y. Chen, C. Hu, C.-K. Hsu, Q. Zhang, C. Bi, M. Asnicar, H. M. Hsiung, N. Fox, L. J. Slieker, D. D. Yang, M. L. Heiman, Y. Shi, *Endocrinology* **2002**, *143*, 2469.
[268] A. J. Carpenter, D. L. Hertzog, *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2002**, *12*, 1639.
[269] R. Arienzo, D. E. Clark, S. Cramp, S. Daly, H. J. Dyke, P. Lockey, D. Norman, A. G. Roach, K. Stuttle, M. Tomlinson, M. Wong, S. P. Wren, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 4099.

[270] S.-G. Mueller, D. Stenkamp, K. Arndt, G. J. Roth, R. R. H. Lotz, T. Lehmann-Lintz, M. Lenter, P. Lustenberger, K. Rudolf, (Boehringer Ingelheim, Germany). WO2004039780, **2004**, p. 361.
[271] Y. Sekiguchi, K. Kanuma, K. Omodera, T. Busujima, T.-A. Tran, S. Han, M. Casper, B. A. Kramer, G. Semple, N. Zou, (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd., Japan). EP1464335, **2004**, p. 586.
[272] S. Takekawa, A. Asami, Y. Ishihara, J. Terauchi, K. Kato, Y. Shimomura, M. Mori, H. Murakoshi, K. Kato, N. Suzuki, O. Nishimura, M. Fujino, *European Journal of Pharmacology* **2002**, *438*, 129.
[273] B. Lagu, J. Wetzel, M. R. Marzabadi, J. E. Deleon, C. Gluchowski, S. Noble, D. Nagarathnam, G. Chiu, Synaptic Pharmaceutical Corporation, USA., WO 02/06245 A1, **2002**, p. 310.
[274] K. K. Barvian, A. L. Handlon, D. L. Hertzog, C. E. Hyman, (Glaxo Group Limited, UK). WO2005042541, **2005**, p. 59.
[275] B. Borowsky, M. M. Durkin, K. Ogozalek, M. R. Marzabadi, J. DeLeon, B. Lagu, R. Heurich, H. Lichtblau, Z. Shaposhnik, I. Daniewska, T. P. Blackburn, T. A. Branchek, C. Gerald, P. J. Vaysse, C. Forray, *Nature Medicine* **2002**, *8*, 1039.
[276] A. J. Carpenter, J. P. Cooper, A. L. Handlon, D. L. Hertzog, C. E. Hyman, Y. C. Guo, J. D. Speake, D. R. Witty, (SmithKline Beecham PLC, UK). WO2003033476, **2003**, p. 138.
[277] J. Korner, J. Aronne Louis, *Journal of Clinical Investigation* **2003**, *111*, 565.
[278] T. N. K. Raju, *Lancet* **2000**, *356*, 81.
[279] C. G. Wermuth, *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, *47*, 1303.
[280] I. K. Sebhat, W. J. Martin, Z. Ye, K. Barakat, R. T. Mosley, D. B. R. Johnston, R. Bakshi, B. Palucki, D. H. Weinberg, T. MacNeil, R. N. Kalyani, R. Tang, R. A. Stearns, R. R. Miller, C. Tamvakopoulos, A. M. Strack, E. McGowan, D. E. Cashen, J. E. Drisko, G. J. Hom, A. D. Howard, D. E. MacIntyre, L. H. T. van der Ploeg, A. A. Patchett, R. P. Nargund, *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, *45*, 4589.
[281] M. V. S. Elipe, R. T. Mosley, M. A. Bednarek, B. H. Arison, *Biopolymers* **2003**, *68*, 512.
[282] Für die großzügige Messzeit am DRX 900 während der Osterfeiertage danke ich dem Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main.
[283] Programm zur Bearbeitung, Modifizierung und grafischen Darstellung von Molekülstrukturen. http://csi.chemie.tu-darmstadt.de/ak/immel/index.html.
[284] Z. P. Kortylewicz, R. E. Galardy, *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33*, 263.
[285] A. Casini, A. Scozzafava, F. Mincione, L. Menabuoni, M. A. Ilies, C. T. Supuran, *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *43*, 4884.
[286] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, in *Spektrokopische Methoden in der organischen Chemie*, 6 ed., Thieme, Stuttgart, **2002**, pp. 196.
[287] C. Griesinger, H. Schwalbe, J. Schleucher, M. Sattler, in *Two-Dimensional-NMR-Spectroscopy, Vol. 1* (Eds.: W. R. Croasmun, R. M. K. Carlson), VCH, Weinheim, **1994**, p. Kapitel 3.
[288] H. Kessler, M. Gehrke, C. Griesinger, *Angewandte Chemie* **1988**, *100*, 507.
[289] B. A. Borgias, M. Gochin, D. J. Kerwood, T. L. James, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **1990**, *22*, 83.
[290] D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, 2nd ed., Wiley-VCH, **2000**.
[291] R. Kaptein, R. Boelens, R. M. Scheek, W. F. van Gunsteren, *Biochemistry* **1988**, *27*, 5389.
[292] M. Reggelin, M. Koeck, K. Conde-Frieboes, D. F. Mierke, *Angewandte Chemie* **1994**, *106*, 822.
[293] D. F. Mierke, M. Reggelin, *Journal of Organic Chemistry* **1992**, *57*, 6365.
[294] M. Koeck, J. Junker, *Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 8614.
[295] Programm zum Aufbau von Molekülen und Durchführung von kraftfeldberuhten Energieminimierungen. http://www.schrodinger.com.
[296] K. Wüthrich, John Wiley & Sons, New York, **1986**, p. 176ff.
[297] M. Reggelin, *Moderne Aspekte der Organischen Chemie: Stöchiometrische und katalytische asymmetrische Synthese, Struktur und Dynamik reaktiver Zwischenstufen; Kombinatorische Chemie*, Universität Frankfurt/Main, Habilitationsschrift, **1996**.
[298] I. D. Kuntz, J. F. Thomason, C. M. Oshiro, *Methods in Enzymology* **1989**, *177*, 159.
[299] P. L. Weber, R. Morrison, D. Hare, *Journal of Molecular Biology* **1988**, *204*, 483.
[300] R. H. A. Folmer, C. W. Hilbers, R. N. H. Konings, M. Nilges, *Journal of Biomolecular NMR* **1997**, *9*, 245.
[301] R. M. Scheek, W. F. Van Gunsteren, R. Kaptein, in *Methods in Enzymology, Vol. 177*, **1989**, pp. 204.
[302] Komandozeile, um mittels Molarch+ die in der Datei *sum* (DG-Format) zusammengefasste Niedrigenergiefamilie nach dem in der Datei *ring.par* hinterlegten Suchfragment zu durchsuchen, zu fitten und das Resultat sowohl vollständig als auch reduziert auf das Rückgrat jeweils im pdb-Format zu speichern: > molarch+ --sn --dg sum --par ring.par --fit sum dg search pre write sequence fit_alles.pdb uni fit_ring.pdb --pdb fit_ring.pdb &.

[303] J. Ying, E. Kover Katalin, X. Gu, G. Han, B. Trivedi Dev, J. Kavarana Malcolm, J. Hruby Victor, *Biopolymers* **2003**, *71*, 696.
[304] Substanz wurde freundlicherweise von der Solvay Pharmaceuticals GmbH zur Verfügung gestellt.
[305] Die Vehikelgruppe erhält während der gesamten Testphase das reine Vehikel (ein inertes Lösungsmittel; hier: 99% Wasser; 1% polymere Additive) verabreicht. D.h. im Gegensatz zum Vehikel der eigentlichen Testgruppe ist das Vehikel der Vehikelgruppe nicht mit der zu testenden Substanz versetzt. Hierdurch lässt sich erkennen, ob bereits der Behandlungsprozess selbst Auswirkungen auf den zu untersuchenden Effekt hat.
[306] Zur besseren Vergleichbarkeit der in vitro Aktivitäten wurden generell $pA_2$-Werte ermittelt, welche durch folgende Normierung erhalten werden: $pA_2 = pIC_{50} + lg([L]/EC_{50} - 1)$. [L] = Konzentration des Referenzagonisten MCH.
[307] M. Vieth, M. G. Siegel, R. E. Higgs, I. A. Watson, D. H. Robertson, K. A. Savin, G. L. Durst, P. A. Hipskind, *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, *47*, 224.
[308] C. A. Lipinski, *Journal of pharmacological and toxicological methods* **2000**, *44*, 235.
[309] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews* **1997**, *23*, 3.
[310] J. A. Mikroyannidis, I. K. Spiliopoulos, T. S. Kasimis, A. P. Kulkarni, S. A. Jenekhe, *Macromolecules* **2003**, *36*, 9295.
[311] K. Kato, J. Terauchi, M. Mori, N. Suzuki, Y. Shimomura, S. Takekawa, Y. Ishihara, (Takeda Chemical Industries, Ltd., Japan). WO0121577, **2001**, p. 363.
[312] T. Hoegberg, P. Stroem, M. Ebner, S. Raemsby, *Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52*, 2033.
[313] A. R. Murthy, N. S. Sundar, G. S. R. S. Rao, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2831.
[314] D. Kozma, M. Acs, E. Fogassy, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6907.
[315] P. R. Kym, R. Iyengar, A. J. Souers, J. K. Lynch, A. S. Judd, J. Gao, J. Freeman, M. Mulhern, G. Zhao, A. Vasudevan, D. Wodka, C. Blackburn, J. Brown, J. L. Che, C. Cullis, S. J. Lai, M. LaMarche, T. Marsilje, J. Roses, T. Sells, B. Geddes, E. Govek, M. Patane, D. Fry, B. D. Dayton, S. Brodjian, D. Falls, M. Brune, E. Bush, R. Shapiro, V. Knourek-Segel, T. Fey, C. McDowell, G. A. Reinhart, L. C. Preusser, K. Marsh, L. Hernandez, H. L. Sham, C. A. Collins, *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48*, 5888.
[316] J. Zhang, H.-M. Chang, R. R. Kane, *Synlett* **2001**, 643.
[317] [redacted].
[318] W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of laboratory chemicals*, Butterworth-Heinemann, Oxford, **2000**.
[319] E. Vedejs, D. A. Engler, J. E. Telschow, *Journal of Organic Chemistry* **1978**, *43*, 188.
[320] H. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.
[321] G. I. Stevenson, I. Huscroft, A. M. MacLeod, C. J. Swain, M. A. Cascieri, G. G. Chicchi, M. I. Graham, T. Harrison, F. J. Kelleher, M. Kurtz, T. Ladduwahetty, K. J. Merchant, J. M. Metzger, D. E. MacIntyre, S. Sadowski, B. Sohal, A. P. Owens, *Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, *41*, 4623.
[322] M. A. Iorio, P. Mazzeo, W. Pinto-Scognamiglio, M. Marotta, S. Chiavarelli, *Farmaco* **1967**, *22*, 12.
[323] D. Cui, M. R. Davis, M. Dunn, B. E. Evans, H. P. Kari, B. Lagu, D. Nagarathnam, K. P. Vyas, K. Zhang, (Synaptic Pharmaceutical Corporation, USA). US6274585, **2001**, p. 27.
[324] A. Viola, J. J. Collins, N. Filipp, J. S. Locke, *Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58*, 5067.
[325] M. P. Terpugova, I. L. Kotlyarevskii, Y. I. Amosov, S. I. Makhtarulin, *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **1976**, 697.
[326] X. Li, C. Abell, M. Ladlow, *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 4189.
[327] D. R. Crist, G. J. Jordan, D. W. Moore, J. A. Hashmall, A. P. Borsetti, S. A. Turujman, *Journal of the American Chemical Society* **1983**, *105*, 4136.
[328] P. R. Wells, P. G. E. Alcorn, *Australian Journal of Chemistry* **1963**, *16*, 1108.
[329] Y. Gong, H. W. Pauls, *Synlett* **2000**, 829.
[330] M. Pervez, (AstraZeneca AB, Swed.). WO2001090073, **2001**, p. 8.

Jan Schönberger
Birkenweg 13
64807 Dieburg

15.12.2005

**Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich meine Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Jan Schönberger
Birkenweg 13
64807 Dieburg

15.12.2005

**Erklärung**

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

Jan Schönberger

geb. am 28. März 1977 in Frankfurt / Main

Birkenweg 13
64807 Dieburg

## Schulausbildung

| | |
|---|---|
| 08.1987 – 06.1996 | Christian Wirth-Gymnasium Usingen |
| 20.06.1996 | Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (gut) |

## Studium

| | |
|---|---|
| 10.1996 – 10.1998 | Grundstudium der Chemie an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt |
| 05.10.1998 | Abschluss: Vordiplom (sehr gut) |
| 10.1998 – 07.2001 | Hauptstudium der Chemie an der Philipps-Universität Marburg |
| 01.2001 – 07.2001 | Diplomarbeit an der Philipps-Universität Marburg am Institut für Organische Chemie, Arbeitskreis Prof. Dr. Armido Studer<br>Thema: *Stereoselektiver radikalischer Aryltransfer von Schwefel zu Kohlenstoff* |
| 02.07.2001 | Abschluss: Diplom (sehr gut) |

## Dissertation

| | |
|---|---|
| seit 09.2001 | Dissertation an der Technischen Universität Darmstadt am Clemens Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie, Arbeitskreis Prof. Dr. Michael Reggelin<br>Thema: *Studien zur Entwicklung neuer Leitstrukturen für die medikamentöse Adipositastherapie* |

Dieburg, 15.12.2005