

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort von David E. Nichols</b>	I
<b>Vorwort der Autoren</b>	III
<b>Visuelles Inhaltsverzeichnis</b>	XV
<b>Einleitung</b>	1
<b>Navigation und Aufbau</b>	7
Leitfaden durch die Kapitel	7
<b>Einführung in die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Phenylalkylamine</b>	11
<b>1. 2-Phenethylamin</b>	17
<i>Exkurs: Naturstoffe mit Phenethylamin-Grundstruktur</i>	23
<b>2. Amphetamine</b>	49
2.1. Von der Geburtsstunde einer unsterblichen Substanz	49
2.2. Der therapeutische Gebrauch heute	58
2.3. Pharmakologische Wirkungen von Amphetamine	59
2.3.1. Physiologische Wirkungen von Amphetamine	59
2.3.2. Zum zentralen Wirkungsmechanismus von Amphetamine	60
2.3.3. Interaktionen und Vergiftungen	62
2.3.4. Die Chiralität entscheidet über die Aktivität	62
2.4. Klandestine Produktion von Amphetamine	64
2.5. Amphetamine: Ein Naturprodukt?	64
<b>3. Aryl-unsubstituierte Phenylalkylamine</b>	67
3.1. N-Alkylsubstituierte Phenylalkylamine	81
3.1.1. Phenylisopropylamine (Amphetamine)	81
3.1.1.1. Methamphetamine	81
3.1.1.2. Weitere N-Alkylamphetamine	93
3.1.2. Phenethylamine	101
3.1.3. Auswahl einiger kommerziell erfolgreicher Substanzen	103
3.2. N,N-Dialkylsubstituierte Phenylalkylamine	107
3.2.1. N,N-Dialkylsubstituierte Phenylisopropylamine (Amphetamine)	107
3.2.2. N,N-Dialkylsubstituierte Phenethylamine	111
3.3. N-Heterosubstituierte Phenylalkylamine	115
3.4. Phenylalkylamine mit in die Seitenkette inkorporierten Heteroatomen	127
3.5. Phenylalkylamine mit Heteroatomen an der Seitenkette	131
<i>Exkurs: Fluor in der Medizinalchemie</i>	145
3.6. $\alpha$ -Substituierte Phenylalkylamine	157
3.7. $\alpha,\alpha$ -Disubstituierte Phenylalkylamine	163

3.8. $\beta$ -Substituierte Phenylalkylamine	167
3.9. $\beta,\beta$ -Disubstituierte Phenylalkylamine	171
3.10. Phenylalkylamine mit varierter Aminoposition	175
<b>Exkurs: Antidepressiva</b>	181
3.11. Phenylalkylcycloalkylamine	201
<b>Exkurs: Aminoxidaser</b>	209
3.12. Phenylalkylazacycloalkane	223
3.12.1. Aziridine	223
3.12.2. Azetidine	224
3.12.3. Fünfgliedrige Azacyclen	224
3.12.4. Sechsgliedrige Azacyclen	234
3.12.4.1. Piperidine	234
3.12.4.2. Piperazine	246
3.12.4.3. Morpholine	250
3.13. Benzannellierte Cycloalkylamine	259
3.14. Benzannellierte Azacycloalkane	269
3.14.1. Indolin- und Indol-Derivate	269
3.14.2. Tetrahydroisoquinoline	271
3.14.3. Cyclophane	273
3.15. AMDA und Abkömmlinge	275
<b>4. Heteroarylalkylamine</b>	289
4.1. Pyrrolylalkylamine	293
4.1.1. 1-Pyrrolylalkylamine	293
4.1.2. 2-Pyrrolylalkylamine	294
4.1.3. 3-Pyrrolylalkylamine	294
4.2. Furanylalkylamine	297
4.2.1. 2-Furanylalkylamine	297
4.2.2. 3-Furanylalkylamine	299
4.3. Thienylalkylamine	301
4.3.1. 2-Thienylalkylamine	301
4.3.2. 3-Thienylalkylamine	306
4.4. Selenienylalkylamine	309
4.5. Telluroylalkylamine	311
4.6. Imidazolylalkylamine	313
4.6.1. 1-Imidazolylalkylamine	314
4.6.2. 2-Imidazolylalkylamine	315
4.6.3. 4(5)-Imidazolylalkylamine	315
4.7. Oxazolylalkylamine	321
4.8. Thiazolylalkylamine	323
4.9. Isoxazolylalkylamine	325
4.10. Isothiazolylalkylamine	331
4.11. Pyridylalkylamine	333
4.11.1. 2-Pyridylalkylamine	333
4.11.2. 3-Pyridylalkylamine	334

4.11.3. 4-Pyridylalkylamine	335
4.12. Diazinylalkylamine	337
<b>Exkurs: Bioisosterie</b>	339
<b>5. Ersatz des Arylteils durch nichtaromatische Reste</b>	<b>347</b>
5.1. Alkylamine	347
5.2. Alicyclische Alkylamine	349
5.3. Metallocene	353
<b>6. Monosubstituierte Phenylalkylamine</b>	<b>357</b>
6.1. 2-Substituierte Phenylalkylamine	363
6.1.1. Ein paar erwähnenswerte Verbindungen	364
6.1.2. 2-Substituierte Phenoxyalkylamine als Betablocker	368
6.2. 3-Substituierte Phenylalkylamine	375
6.2.1. Ein paar erwähnenswerte Verbindungen	377
6.2.2. Fenfluramin und seine Derivate	378
6.2.2.1. Die Entdeckung von Fenfluramin	379
6.2.2.2. Wirkmechanismus und Nebenwirkungen von Fenfluramin	381
6.2.2.3. Der 5-HT <sub>2C</sub> -Rezeptor und die Nahrungsaufnahme	384
6.2.2.4. Weitere strukturelle Ableitungen von Fenfluramin	385
6.2.3. Weitere 3-substituierte Phenylalkylamine	389
6.2.3.1. Adrenerge Verbindungen	389
6.2.3.2. Schlanke Moleküle imitieren Morphin	390
6.2.3.3. Verschiedenes	392
6.3. 4-Substituierte Phenylalkylamine	401
6.3.1. Natürlich vorkommende 4-substituierte Phenylalkylamine	401
6.3.2. Übersicht der 4-substituierten Phenylalkylamine	402
6.3.3. Die 4-Methoxyphenylalkylamine	407
6.3.4. Serotonerge Agentien	410
6.3.5. 4-Substituierte Phenylalkylamine als 5-HT <sub>2A</sub> -Rezeptorantagonisten	415
6.3.6. Beta-Keto-Funktionalisierung (bk-Verbindungen)	416
6.3.7. MAO-Inhibitoren	418
6.3.8. Anorektika	419
6.3.9. Mit Beta-Rezeptoren interagierende Derivate	424
6.3.10. Weitere Modifikationen	427
<b>Exkurs: Anorektika</b>	437
<b>7. Disubstituierte Phenylalkylamine</b>	<b>459</b>
7.1 2,3-Disubstituierte Phenylalkylamine	465
7.1.1. Auswahl einiger 2,3-disubstituierter Phenylalkylamine	466
7.2. 2,4-Disubstituierte Phenylalkylamine	475
7.2.1. Auswahl einiger 2,4-disubstituierter Phenylalkylamine	477
7.3. 2,5-Disubstituierte Phenylalkylamine	489
7.3.1. Die klassischen Vertreter 2C-H, 2,5-DMA und 4C-H	489

7.3.2. N-Alkylierungen	492
7.3.3. Rigidisierungen der 2,5-disubstituierten Phenylalkylamine	494
7.3.3.1. Rigidisierung der Methoxygruppen	495
7.3.3.2. Rigidisieren der Seitenkette	504
7.3.3.3: Kombinierte Rigidisierung der Seitenkette und einer Methoxygruppe	505
7.3.4. Ersatz der MeO-Gruppen	507
7.3.5. Übersicht weiterer Derivate	510
7.3.6. Anderweitige strukturelle Abwandlungen	512
<b>Exkurs: Drug Discrimination</b>	521
7.4. 2,6-Disubstituierte Phenylalkylamine	531
7.4.1. 2,6-Dimethoxyphenylalkylamine	531
7.4.2. Weitere 2,6-disubstituierte Derivate	533
7.5. 3,4-Disubstituierte Phenylalkylamine	541
7.5.1. Die Bedeutung des Dopamins	541
7.5.2. Die Bedeutung des Norepinephrins (Noradrenalin)	545
7.5.3. Die Bedeutung des Epinephrins (Adrenalin)	547
7.5.4. Übersicht der einfachen 3,4-disubstituierten Phenylalkylamine ohne die 3,4-Methylendioxyphenylalkylamine	549
7.5.4.1. Ein paar erwähnenswerte Derivate	552
7.5.5. Übersicht der einfachen 3,4-Methylendioxyphenylalkylamine	555
7.5.6. Das einzigartige MDMA	557
7.5.6.1. Einleitung	557
7.5.6.2. Die Geschichte und das Vorkommen von MDMA	558
7.5.6.3. Neuronale Wirkmechanismen, Neurotoxizität und physiologische Nebenwirkungen	562
7.5.6.4. Die Enantioselektivität von MDMA	567
7.5.6.5. Der Metabolismus von MDMA	572
7.5.6.6. Und die (psycho)pharmakologische Wirkung sowie Enantioselektivität im Menschen?	574
7.5.6.7. MDMA als Entaktogen – eine eigenständige Substanzklasse	576
7.5.6.8. Das therapeutische Potenzial von MDMA	577
7.5.7. Weitere strukturelle Modifikationen der 3,4-Methylendioxy-Derivate	578
7.5.7.1. N-Substitution	578
7.5.7.2. Alkylierung am $\alpha$ -Kohlenstoff	580
7.5.7.3. Substitution am $\beta$ -Kohlenstoff	582
7.5.7.4. Modifikation der Dioxolgruppe	587
7.5.7.5. Verschieben der Aminoposition	593
7.5.7.6. Substituenten an Aromaten	594
7.5.7.7. Modifikationen der Seitenkette	594
7.5.7.8. Ersatz der Aryleinheit	598
7.5.7.9. Diverses	598
7.5.8. Sonstige 3,4-disubstituierte Arylalkylamine	599
<b>Exkurs: Monoamintransporter</b>	615
7.6. 3,5-Disubstituierte Phenylalkylamine	631

7.6.1. Auswahl einiger 3,5-disubstituierter Phenylalkylamine	631
<b>8. Trisubstituierte Phenylalkylamine</b>	<b>639</b>
8.1. 2,3,4-Trisubstituierte Phenylalkylamine	653
8.1.1. Ein paar erwähnenswerte Verbindungen	654
8.2. 2,3,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine	663
8.3. 2,3,6-Trisubstituierte Phenylalkylamine	669
8.4. 3,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine	673
8.4.1. Mescalin: Die Mutter der psychedelischen Phenethylamine	673
8.4.1.1. Chemie des Mescalins	675
8.4.1.2. Mescalin im Mensch und Tier	676
8.4.1.3. Die subjektiven Effekte im Menschen	680
8.4.1.4. Der Zauberkaktus aus der Neuen Welt wird ein psychedelischer Katalysator für die Menschheit	681
8.4.2. N-Substitution in Mescalin	692
8.4.3. Variation der Kettenlänge von Mescalin und weitere $\alpha,\beta$ -Modifikationen	694
8.4.4. Heteroatome an/in der Seitenkette von Mescalin	697
8.4.5. Variation der Amino-Position in Mescalin	697
8.4.6. Deuterierung von Mescalin	698
8.4.7. Rigitide Analoga von Mescalin	699
8.4.8. Mescalinanaloga: Alkoxymodifikationen im Arylteil	702
8.4.8.1. Bemerkungen zu den Struktur-Aktivitäts-Beziehungen	704
8.4.8.2. Homo-Scaline	704
8.4.8.3. Meta-Scaline, Asymb-Scaline, Symb-Scaline und Tris-Scaline	718
8.4.9. Mescalinanaloga: Alkylthiomodifikationen im Arylteil (Thio-Scaline)	723
8.4.9.1. Homo-4-thio-Scaline	726
8.4.9.2. Homo-3-thio-Scaline	728
8.4.9.3. Thiometa-Scaline	731
8.4.9.4. Thioasymb-Scaline	732
8.4.9.5. Thiosymb-Scaline und Thiotris-Scaline	733
8.4.10. Die 3C-Derivate der Scaline	734
8.4.11. Weitere 3,4,5-trisubstituierte Derivate	740
8.5. 2,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine	757
8.5.1. Die Interaktion mit dem Serotonin-5-HT <sub>2A</sub> -Rezeptor	757
8.5.2. Definition der 2C- und 3C-Derivate (Terminologie)	760
8.5.3. 4-Alkyl-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-R- oder 2C-Alkylderivate)	763
8.5.4. 4-Alkyl-2,5-dimethoxyamphetamine (DOR-Derivate)	772
8.5.5. 4-Alkyloxy-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-O-Derivate)	781
8.5.6. 4-Alkyloxy-2,5-dimethoxyamphetamine (MRM-Derivate)	784
8.5.7. 4-Alkylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-T-Derivate)	787
8.5.8. 4-Alkylthio-2,5-dimethoxyamphetamine (ALEPH-Derivate)	795
8.5.9. 4-Halo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-X-Derivate)	797
8.5.10. 4-Halo-2,5-dimethoxyamphetamine (DOX-Derivate)	799

8.5.11. Weitere 4-heteroatomsubstituierte 2,5-Dimethoxyphenethylamine	801
8.5.12. Weitere 4-heteroatomsubstituierte 2,5-Dimethoxyamphetamine	803
8.5.13. 4-Arylsubstituierte 2,5-Dimethoxyphenethylamine (2C-BI-Derivate)	806
8.5.14. Die Enantioselektivität der 2,4,5-trisubstituierten α-Methylphenethylamine	807
8.5.15. Gegenüberstellung der 2C- und 3C-Derivate	808
8.5.16. Und die 1C-Derivate? 2,4,5-trisubstituierte Benzylamine	811
8.5.17. Metabolismus der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine	812
8.5.18. Psychedelika des Phenethylamintyps: Was sind ihre strukturellen Anforderungen?	815
8.5.19. Lipophilie und Bindungseigenschaften der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine am 5-HT <sub>2A</sub> -Rezeptor	816
8.5.20. Funktionelle Selektivität der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine	818
8.5.21. Modifikation der 2,5-Dimethoxysubstituenten	820
8.5.22. Weitere Modifikationen der 2,4,5-Arylsubstituenten	826
8.5.23. Arylmodifikationen an Methylendioxyphenylalkylaminen	828
8.5.24. 4C-Derivate und α,α-disubstituierte Phenethylamine	831
8.5.25. Substituenten in der β-Position von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen	833
8.5.26. N-Substitution von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen	834
8.5.27. Rigitide Analoga: Über strukturelle Modifikation der Liganden hin zu einem 5-HT <sub>2A</sub> -Rezeptormodell	845
8.5.27.1. Konformelle Untersuchungen an der Ethylaminseitenkette	845
8.5.27.2. Konformationelle Fixierung der MeO-Gruppen	850
8.5.27.3. Zur Nomenklatur der alkyloxyrigidisierten Phenylalkylamine	862
8.5.27.4. Ein fataler Schritt: aus dem Labor direkt in den Menschen	865
8.5.28. Sonstige 2,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine	866
8.6. 2,4,6-Trisubstituierte Phenylalkylamine	881
8.6.1. Die Pseudo-Verbindungen (Ψ-Derivate)	881
8.6.2. Weitere 2,4,6-trisubstituierte Phenylalkylamine	889
8.6.3. Rigidisierte 2,4,6-trisubstituierte Phenylalkylamine	890
<b>9. Tetrasubstituierte Phenylalkylamine</b>	<b>893</b>
9.1. 2,3,4,5-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine	897
9.2. 2,3,4,6-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine	919
9.3. 2,3,5,6-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine	927
<b>10. 2,3,4,5,6-Pentasubstituierte Phenylalkylamine</b>	<b>933</b>
10.1. Die Suche nach potenziell aktiven Substrukturen	933
10.2. Übersicht weiterer pentasubstituierter Derivate	939
10.3. Exotische Phenylalkylamine in Meeresbewohnern	942
<i>Exkurs: Aspekte der molekularen Pharmakologie</i>	947

Stichwortverzeichnis	969
<b>Übersicht der Exkurse</b>	
<i>Naturstoffe mit Phenethylamin-Grundstruktur</i>	23
<i>Fluor in der Medizinalchemie</i>	145
<i>Antidepressiva</i>	181
<i>Aminoxidasen</i>	209
<i>Bioisosterie</i>	339
<i>Anorektika</i>	437
<i>Drug Discrimination</i>	521
<i>Monoamintransporter</i>	615
<i>Aspekte der molekularen Pharmakologie</i>	947