

Synthese potentiell neuroprotektiver Wirkstoffe basierend auf heterozyklischen Grundstrukturen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Anna Lena Pfaff, M. Sc.

aus

Frankfurt a. M.

Marburg an der Lahn, 2019

Erstgutachter: Prof. Dr. Martin Schlitzer

Zweitgutachter: Prof. Dr. Carsten Culmsee

Eingereicht am 24.04.2019

Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.2019

Hochschulkennziffer: 1180

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	V
Schemaverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1. Einleitung	1
1.1 Neurodegenerative Erkrankungen.....	1
1.2 Zelltod	1
1.3 Apoptose.....	2
1.3.1 Intrinsische Apoptose.....	2
1.3.2 Extrinsische Apoptose und Zusammenführung der Signalwege.....	5
1.4 Ferroptose.....	6
1.5 Glutamat-induzierter Zelltod als biologisches Testsystem – Oxytose	8
1.6 Neuroprotektive Wirkstoffe	9
1.7 Neuroprotektion durch BI-6C9 und BI-11A7	13
1.8 MTT-Test zur Bestimmung der Zellviabilität.....	15
2. Aufgabenstellung	17
3. Ergebnisse und Diskussion.....	19
3.1 5-Benzyliden-thiazolidin-2,4-dione	19
3.2 Pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidin-4-one	35
3.3 Synthese von BI-6C9	46
3.4 Biarylthioether-Derivate mit Piperidin-Linker.....	52
3.5 Von Diphenylamin abgeleitete Derivate	65
3.6 Phenylsulfanylanylinderivate	75
3.7 Benzophenon-Derivate.....	77
3.8 Chromanderivate	80
3.9 Weiterführende Untersuchungen der protektivsten Substanzen	85
3.9.1 Differenzielle Puls-Voltammetrie	86
4. Zusammenfassung und Ausblick	90
fischfischfisch.....	97
5. Experimenteller Teil.....	98
3-Phenylthiazolidin-2,4-dion.....	103
(Z)-5-(4-Hydroxybenzyliden)-3-(2-methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion.....	104
6. Literatur	231
Übersicht über die getesteten Verbindungen	237
Veröffentlichungen.....	247
Eidesstattliche Erklärung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Lebenslauf	248
Danksagung.....	248

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolutiert
ACSL4	Long-chain-fatty-acid—CoA ligase 4
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätssyndrom
AIF	Apoptosis-inducing factor
AMPA	2-Amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol)propionat
Apaf-1	Apoptotic protease activating factor 1
Ar	Aromat
ATP	Adenosin-Triphosphat
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion
Äq	Äquivalente
Bax	Bcl-2-associated X protein
Bcl	B-cell lymphoma protein
BH	Bcl-2 homology
Bid	BH3-interacting domain death antagonist
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
br	breit
Caspase	Cystein-dependent aspartate-specific protein
CDI	Carbonyldiimidazol
CDK	Cyclin-dependent kinase
CoA	Coenzym A
COMT	Catechol- <i>O</i> -methyltransferase
COSY	correlation spectroscopy
DC	Dünnschichtchromatografie
DCM	Dichlormethan
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
DHB	3,4-Dihydroxybenzoesäureethylester
DISC	death-inducing signaling complex
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure

Abkürzungsverzeichnis

DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
DPV	Differenzielle Pulsvoltammetrie
E	Elektrodenpotenzial
EDC	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid
EDDA	Ethylendiamindiacetat
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
F	Faradaykonstante
FACS	fluorescence-activated cell sorting
FADD	Fas-associated protein with death domain
Fmoc	Fluorenyloxycarbonyl
FT-IR	Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie
GABA	4-Aminobutansäure
GPX4	Glutathionperoxidase 4
GSH	Glutathion
h	Stunde / Planck'sches Wirkungsquantum
HBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorphosphat
HIBCH	3-Hydroxyisobutyryl-CoA-Hydrolase
HMQC	heteronuclear multiple-quantum correlation spectroscopy
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
J	Kopplungskonstante
k	Geschwindigkeitskonstante
K	Gleichgewichtskonstante
LM	Lösungsmittel
m	Multipllett / mittelstark / Masse
M	Molarität
Me	Methyl
MeOH	Methanol
mGluR	metabotroper Glutamatrezeptor
min	Minute
MOMP	mitochondrial outer membrane permeabilization

Abkürzungsverzeichnis

MPEP	2-Methyl-6-(phenylethynyl)pyridin
MTBE	Methyl- <i>t</i> -butylether
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazoliumbromid
N _A	Avogadro-Konstante
NADH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid
NEt ₃	Triethylamin
NHE	Normalwasserstoffelektrode
NMDA	<i>N</i> -Methyl-D-Aspartat
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOESY	nuclear overhauser effect spectroscopy
PBS	phosphate-buffered saline
PDE	Phosphodiesterase
PPAR _γ	peroxisome-proliferator-activated receptor γ
R	Molare Gaskonstante
ROS	Reactive oxygen species
RT	Raumtemperatur
s	Singulett / stark
Smp	Schmelzpunkt
t	Triplett
tBid	trunkiertes Bid
T	Temperatur
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TNF	Tumornekrosefaktor
v	Resonanzfrequenz
VDAC	voltage-dependent anion channels
w	schwach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Liganden der Glutamatrezeptoren: NMDA (1), Kainsäure (2) und AMPA (3).....	2
Abbildung 2: Vereinfachte schematische Darstellung der extrinsischen und intrinsischen Apoptose.....	5
Abbildung 3: Die Bcl-xL- und Bcl-2-Inhibitoren BH3I-1 (4), BI21-C6 (5), TM-179 (6) und Flavonoid (7).....	6
Abbildung 4: RSL3 (8) und Erastin (9), Auslöser der Ferroptose.	7
Abbildung 5: Die Arzneistoffe Sorafenib (10) und Sulfasalazin (11).	7
Abbildung 6: Vereinfachte Darstellung der Signalwege der Oxytose. Modifiziert nach Schrader. ^[56]	8
Abbildung 7: Die neuroprotektiven Wirkstoffe Dizocilpin (12), Memantin (13), MPEP (14), Valproinsäure (15), Propofol (16) und Muscimol (17).....	9
Abbildung 8: Progesteron und Allopurinol.....	10
Abbildung 9: Die Antioxidantien Ascorbinsäure (20), α -Tocopherol (21) und Trolox (22)...	10
Abbildung 10: Die Flavonoide Calycopterin (23), Baicalein (24) und 6-Bromcumarincarbonsäure (25).	11
Abbildung 11: Der Chelatbildner Deferoxamin (26).....	11
Abbildung 12: Die Thiazolidindione Troglitazon (27) und Pioglitazon (28).	11
Abbildung 13: Die Polyphenole Curcumin (29) und Resveratrol (30).....	12
Abbildung 14: Der Wirkstoff Ebselen (31).....	12
Abbildung 15: Die neuroprotektiven Substanzen BI-6C9 (32) und BI-11A7 (33) sowie das Fragment BI-2A7 (34).....	13
Abbildung 16: Im MTT-Test zellfrei getestete Substanzen.....	16
Abbildung 17: Die axial-chiralen Verbindungen 2-(Methoxyphenyl)imino-3-(methoxyphenyl)-thiazolidin-2,4-dion (62) und	23
Abbildung 18: Ergebnisse des MTT-Tests von 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (64) als Balkendiagramm und Tabelle.	24
Abbildung 19: Die von Harada beschriebene Verbindung 69.	26
Abbildung 20: Tolcapon (70) und das davon abgeleitete Thiazolidindion 71.....	27
Abbildung 21: Die Pyrazolopyrimidinone Schl-24394 (100) und BAY 73-6691 (101).....	35
Abbildung 22: Das in situ gebildete Molekül Schl-30950 (110).	38
Abbildung 23: Grundstruktur der von Barho dargestellten Verbindungen.....	52
Abbildung 24: Die von Barho beschriebenen neuroprotektiven Substanzen Schl-28164 (123) und Schl-28322 (124).....	52
Abbildung 25: Die Synthesebausteine Schl-28190 (43) und Schl-28122 (47).....	53
Abbildung 26: Der Bernsteinsäureabkömmling Schl-28268 (140).....	57
Abbildung 27: Auf 4-Phenoxyanilin basierende Sulfonamide.	60
Abbildung 28: Für weitere NMR-Messungen ausgewählte Verbindungen Schl-30816 (150) und Schl-30825 (136).....	60
Abbildung 29: ¹ H-NMR-Spektrum von Schl-30825.....	61
Abbildung 30: Koaleszenz des Methylsignals von Schl-30825.....	62
Abbildung 31: Ausschnitt des H,H-COSY von Schl-30816 (150).	63

Abbildung 32: Ausschnitte von APT-Spektrum (oben) und DEPT-Spektrum (unten) von Schl-30816 (150).	64
Abbildung 33: Ergebnisse des MTT-Tests von N-Phenyl-p-phenylen-1,4-diamin (151).	66
Abbildung 34: Die Phenylalaninderivate Schl-30192 (174) und Schl-30193 (175).	73
Abbildung 35: Die exemplarisch untersuchten Verbindungen 159 und 169	73
Abbildung 36: Mit Corina online erstellte dreidimensionale Visualisierung von Schl-30736 (158) und BI-6C9 (32). ^[142]	74
Abbildung 37: Dosisabhängige Protektion der vier ausgewählten Substanzen.	85
Abbildung 38: DPV-Messung von MTT (41).	87
Abbildung 39: Die neuroprotektive Verbindung BI-6C9 (32).	90
Abbildung 40: Das Fragment BI-2A7 (34) und die darauf basierenden Heterozyklen.	91
Abbildung 41: Rigidisierung des Linkers durch Wechsel vom GABA-Derivat Sch-24396 (204) zu Schl-24519 (45).	91
Abbildung 42: Von Barho auf Basis von 4-Phenoxyanilin synthetisierte Verbindungen mit Aminosäure- beziehungsweise Antioxidansekement.	91
Abbildung 43: Die zwei protektivsten Benzylidenthiazolidin-2,4-dione 66 und 87	92
Abbildung 44: Die zwei protektivsten, in 6-Position substituierten Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one 119 und 120 sowie die ursprüngliche Verbindung 100	92
Abbildung 45: Die vier Grundkörper mit unterschiedlich verbrückten Phenylringen als Grundstrukturen für weitere Derivatisierungen.	94
Abbildung 46: Die fluoreszierende Verbindung Schl-30118 (145).	94
Abbildung 47: Das von Barho synthetisierte Dansylderivat Schl-28337 (148). ^[102]	95
Abbildung 48: Die protektive Chromanverbindung Schl-30845 (200).	96
Abbildung 49: Die als protektive Substanzen gefundenen Verbindungen Schl-30172 (161), Schl-30174 (162) und Schl-30736 (158).	97

Schemenverzeichnis

Schema 1: Synthese von BI-6C9 (32) nach Becattini. ^[98]	14
Schema 2: Reduktion von MTT (41) zum Formazan 42	15
Schema 3: Die von BI-6C9 abgeleiteten Grundstrukturen dieser Arbeit.	17
Schema 4: Synthese von 3-(2-Methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (52) aus dem Isocyanat 57	20
Schema 5: Synthese von 3-(4-Morpholinophenyl)thiazolidin-2,4-dion (54) aus 4- Morpholinoanilin (58) und CDI (59).	21
Schema 6: Knoevenagel-Kondensation von Thiazolidindionen mit Benzaldehydderivaten. ..	21
Schema 7: Zweistufige Synthese der Hydantoine am Beispiel von 93	32
Schema 8: Synthese des zyklischen Imids 96	32
Schema 9: Synthese des Pyrazolopyrimidins 104 aus dem substituierten Pyrimidin 102 mit tert-Butylcarbazat (103).	35
Schema 10: Synthese der Pyrazole 108 und 109	36
Schema 11: Synthese von Schl-24391 (111) aus dem estersubstituierten Pyrazol 108	38
Schema 12: Synthese von 111 aus dem Pyrazol Schl-30062 (112) nach Hydrolyse von 109 . ..	39
Schema 13: Reduktion der Nitrogruppe von 111 zum Amin Schl-24394 (100).	39
Schema 14: Synthese der 5-benzylsubstituierten Derivate 116 und 117	41
Schema 15: Synthese des 6-hydroxysubstituierten Derivats Schl-30914 (118).	41
Schema 16: Synthese von Schl-30061 (121).	44
Schema 17: Synthese von BI-6C6 (37).	46
Schema 18: Entschützung von BI-6C6 (37) zu BI-6C7 (38).	47
Schema 19: Synthese von BI-6C8 (40).	48
Schema 20: Reduktion von BI-6C8 (40) zu BI-6C9 (32).	50
Schema 21: Synthese der Aminosäurederivate am Beispiel von Schl-30820 (128).	53
Schema 22: Synthese der Aminosäurederivate am Beispiel von Schl-30820 (154).	65
Schema 23: Synthese des Benzophenonderivats Schl-28114 (184).	77
Schema 24: Kondensation von Schl-28114 (184) mit Hydrazin zum Hydrazon 185	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Als Edukte für Knoevenagel-Kondensation verwendete Thiazolidin-2,4-dione. ^[56]	19
Tabelle 2: Von Schrader synthetisierte Benzylidenderivate sowie deren neuroprotektive und neurotoxische Wirksamkeit. ^[56]	26
Tabelle 3: Nicht-protektive Substanzen mit unpolaren Benzyliden-Resten.	28
Tabelle 4: Nicht-protektive Substanzen mit polaren Benzyliden-Resten.	29
Tabelle 5: Übersicht der wirksamen kondensierten Thiazolidindione.	31
Tabelle 6: Weitere vom 3-Phenylthiazolidin-2,4-dion abgeleitete Derivate.....	33
Tabelle 7: Reaktionsbedingungen zur Pyrazolsynthese.	37
Tabelle 8: Ergebnisse der Pyrazolopyrimidinonderivate im MTT-Test.	40
Tabelle 9: 6-Hydroxysubstituierte Pyrazolopyrimidine.	42
Tabelle 10: In 6-Position substituierte Pyrazolopyrimidine.....	43
Tabelle 11: Weitere synthetisierte Pyrazolderivate.....	44
Tabelle 12: Kupplungsreagenzien-Screening bei der Synthese von BI-6C6 (37).	46
Tabelle 13: Lösungsmittel-Screening zur Synthese von BI-6C8 (40).	49
Tabelle 14: Ergebnisse des MTT-Tests für die einzelnen Stufen der BI-6C9-Synthese.	51
Tabelle 15: Übersicht über 4-(4-Nitrophenyl)sulfanylanilin-Derivate ohne bzw. mit verknüpften linearen Aminosäuren.	54
Tabelle 16: Übersicht über Derivate mit aliphatischen Aminosäureresten.....	56
Tabelle 17: Zusammenfassung von Derivaten aus Umsetzungen mit aromatischen Aminosäuren.	58
Tabelle 18: Weitere Derivate ausgehend von 4-(4-Nitrophenyl)sulfanylanilin und Vergleich mit dem von Barho synthetisierten Phenoxyanilinabkömmling Schl-28164 (123).	59
Tabelle 19: Diphenylaminbasierte Derivate und Umsetzung mit linearen Aminosäuren.....	68
Tabelle 20: Weitere durch Umsetzung von N-Phenyl-p-phenylendiamin erhaltene Verbindungen.	69
Tabelle 21: Auf Diphenylamin basierende Substanzen mit nicht-aromatischen Aminosäurebausteinen.	70
Tabelle 22: Auf aromatischen Aminosäuren basierende Verbindungen mit Amin- Brückenkopf.	72
Tabelle 23: Von Phenylsulfanylanilin ausgehende Derivate.	75
Tabelle 24: Ergebnisse der MTT-Tests der synthetisierten Benzophenonderivate.....	78
Tabelle 25: Auf 4-Phenoxyanilin basierende Verbindungen mit antioxidativen Strukturelementen.	81
Tabelle 26: Von N-Phenyl-p-phenylen-1,4-diamin abgeleitete Chromanderivate.	82
Tabelle 27: Chromanderivate mit Schwefel-Brückenkopf.....	83

1. Einleitung

1.1 Neurodegenerative Erkrankungen

Neurodegenerative Erkrankungen sind solche, die mit dem Verlust von Nervenzellen des zentralen Nervensystems einhergehen und so zum Nachlassen geistiger und körperlicher Fähigkeiten führen. Immer mehr Menschen sind mit zunehmendem Alter betroffen. Mit steigender Lebenserwartung steigt auch das Auftreten neurodegenerativer Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson. Die Steigerung der Fallzahlen in der EU führt zu einer prognostizierten Verdreifachung von Demenzerkrankten zwischen 2000 und 2050.^[1]

1.2 Zelltod

Der Verlust von Nervenzellen kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden. Je nach auslösendem Faktor kann sich auch der Mechanismus, der zum Zelltod führt, unterscheiden. Es gibt eine Vielzahl verschiedener Mechanismen, deren Übergang ineinander oft fließend ist.^[2] Im Jahr 1986 veröffentlichte Robert Horvitz auf Basis der Vorarbeiten von Sydney Brenner und John Sulston seine Entdeckungen der genetischen Regulierung von Organentwicklung und programmiertem Zelltod am Organismus der Nematode *Caenorhabditis elegans*.^[3] Die bekanntesten Verläufe des Zelltods sind die streng regulierten Prozesse intrinsische und extrinsische Apoptose und die nicht kontrolliert ablaufende Nekrose. Die morphologischen Verläufe von Nekrose und Apoptose sind optisch unterscheidbar. Bei der Nekrose schwillt die Zelle an, die Strukturen der Zelle lösen sich auf und die Zellmembran wird zerstört, wodurch die Zellbestandteile unkontrolliert austreten können. Im Gegensatz dazu ist bei der Apoptose ein Schrumpfen der Zelle zu beobachten und es kommt zur Fragmentierung in Zellvesikel. Eine scharfe Abgrenzung der verschiedenen Arten von Zelltod ist nicht immer eindeutig, sondern fließend. Daher wurde der Begriff Nekroptose als Bezeichnung für die Mischform aus reguliertem und unreguliertem Zelltod mit deren verschiedenen Ausprägungen etabliert.^[2, 4] Weitere Formen des Zelltods sind beispielsweise Oxytose und Ferroptose, die bei der Untersuchung neurodegenerativer Erkrankungen von Interesse sind.

1.3 Apoptose

Apoptose ist eine Form des programmierten Zelltods und spielt bereits bei der Embryonalentwicklung eine wichtige Rolle. Der Begriff wurde 1972 von Kerr *et al.* geprägt.^[5] Die Persistenz der zwischen den Fingern angelegten Schwimmhäute wird beispielsweise durch Apoptose der entsprechenden Hautzellen verhindert.^[6] Auch später wird durch Apoptose gealterter, überzähliger oder beschädigter Zellen die Funktionalität des Gewebes aufrechterhalten.^[5]

Das Signal zum regulierten Absterben der Zelle kann von äußeren (extrinsischen) oder inneren (intrinsischen) Faktoren ausgelöst werden. Die möglichen Signalwege sind sehr vielfältig, da zahlreiche Proteine involviert sind, die sich gegenseitig beeinflussen und den Verlauf regulieren, weshalb diese Mechanismen teilweise noch nicht endgültig aufgeklärt sind. Die aus extrinsischer und intrinsischer Apoptose resultierenden Signalkaskaden verlaufen anfangs unterschiedlich, münden jedoch am Ende in eine Kaskade proteolytischer Spaltung bestimmter Proteine, den sogenannten Procaspasen.^[7] Als Caspasen (cysteinyl-aspartate specific proteases) werden die aus Procaspasen freigesetzten, aktivierten Proteasen bezeichnet. Man unterteilt sie in zwei Gruppen: Initiatorcaspasen, die zur weiteren Spaltung anderer Procaspasen führen und Effektorcaspasen, die weitere Proteine aktivieren und das Signal verstärken.

1.3.1 Intrinsische Apoptose

Bei der intrinsischen Apoptose spielen die Rezeptoren in der neuronalen Zellmembran eine wichtige Rolle. Glutaminsäure ist eine als exzitatorischer Neurotransmitter wirkende Aminosäure und spielt eine bedeutsame Rolle in der Erregungsbildung und -leitung im zentralen Nervensystem. Es gibt drei Typen ionotroper Glutamat-Rezeptoren, die sich vor allem im Aufbau und ihren Aktivierungs- und Leitungseigenschaften unterscheiden. Diese sind nach ihren spezifischen Agonisten benannt: *N*-Methyl-D-Asparaginsäure (NMDA, **1**), Kainsäure (**2**) und (*S*)-2-Amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol)propionsäure (AMPA, **3**, Abbildung 1).

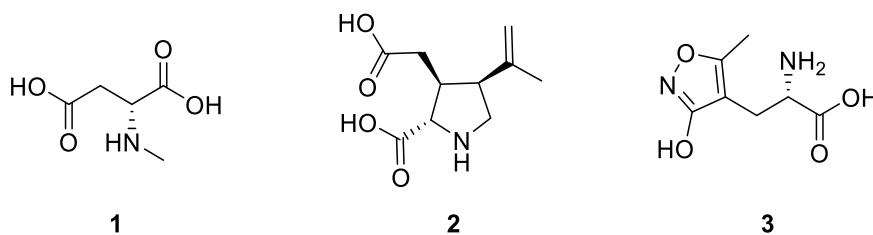


Abbildung 1: Die Liganden der Glutamatrezeptoren: NMDA (**1**), Kainsäure (**2**) und AMPA (**3**).

Durch eine erhöhte extrazelluläre Glutamatkonzentration kommt es zu einer Überstimulation der Glutamat-Rezeptoren und zu einem hohen Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle. Die erhöhte

intrazelluläre Ionenkonzentration führt durch Aktivierung zahlreicher calciumsensitiver Enzyme, beispielsweise Calpaine und Endonukleasen, zur Auslösung der Apoptose. Dieses glutamatinduzierte Absterben der Zelle wird als Exzitotoxizität bezeichnet und kann im Übermaß zur Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen führen.^[8-9]

Allgemein führen, als Auslöser der intrinsischen Apoptose wirkende, erhöhte Konzentrationen intrazellulären Calciums, exzitotoxischer Aminosäuren oder freier Radikale wie ROS (reactive oxygen species) sowie Entzündungen (erhöhte Cyclooxygenase-Konzentration) zu Neurodegeneration.^[10-11]

ROS können beispielsweise durch H_2O_2 , NO oder Dopamin gebildet werden.^[11-12] Die mitochondriale Bildung der Sauerstoffspezies ist für viele zelluläre Abläufe, beispielsweise zur Signalübertragung, notwendig.^[13-14] Umweltgifte oder andere Noxen können zu einer erhöhten Bildung von ROS und daraus resultierendem oxidativem Stress führen. Die enzymatische ROS-Produktion kann von der gesunden Zelle reguliert sowie geschädigte DNA, Enzyme und Lipide repariert werden.^[11, 15] Zusätzlich können überschüssige ROS durch antioxidative Moleküle, beispielsweise Glutathion (GSH), und enzymatische Reaktionen abgefangen werden. Erhöhte Konzentrationen von ROS führen jedoch zu Zellschäden, wenn die genannten Mechanismen nicht ausreichen, um Lipidperoxide und nachfolgende DNA- und Membranschädigung zu verhindern.^[14, 16]

Durch den erhöhten Zellstress kommt es zur Aktivierung einer Vielzahl von Proteinen. Ein in der Auslösung des Zelltods involviertes Protein ist Bid (BH3-interacting domain death antagonist). Durch Spaltung des Proteins wird das C-terminale, trunkierte tBid freigesetzt (Abbildung 2). Die Transaktivierung von Bid an Mitochondrien wird durch ROS ausgelöst.^[17] Bid ist ein proapoptotisches Mitglied der Bcl-2-Proteinfamilie, welche bei der Regulation des Zelltods eine wichtige Rolle spielt.^[9, 18-26] Zusätzlich spielt Bid auch bei nicht-apoptotischen Mechanismen eine Rolle, beispielsweise bei der Entstehung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen.^[27]

Das aktivierte, proapoptotische tBid transloziert zu den Mitochondrien und löst dort ein Ungleichgewicht pro- und antiapoptotischer Faktoren aus. Es ist stärker wirksam als *full-length* Bid, welches jedoch ebenfalls Apoptose auslösen kann.^[28-29]

Ein wichtiger Bestandteil der mitochondrialen Membranen sind VDAC (voltage-dependent anion channels), die den Transport vieler Metaboliten wie Pyruvat, ATP sowie von Calciumionen regulieren. Durch Oligomerisierung von VDAC mit proapoptotischen Proteinen werden vergrößerte transmembranäre Kanäle am Mitochondrium gebildet (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP).^[30-34] Dies führt zum Zusammenbruch des

Membranpotenzials und zur Freisetzung von Cytochrom C und AIF (apoptosis-inducing factor).^[35-37] Durch Oligomerisierung mehrerer Einheiten Cytochrom C mit dem Protein Apaf-1 (Apoptotic protease activating factor 1) bildet sich das Apoptosom. Das Apoptosom führt zur Freisetzung von Caspase 9 aus Procaspase 9 und somit nach weiterer Spaltung verschiedener Procaspasen zur Apoptose.

Durch DNA-Schäden, beispielsweise verursacht durch interkalierende oder kovalent bindende Chemikalien, kann ebenfalls intrinsische Apoptose ausgelöst werden.^[38] Der Beginn der auf DNA-Schäden folgenden Signalübertragung ist jedoch nicht identisch mit der durch Zellstress initiierten Kaskade. Wird die Apoptose durch DNA-Schäden ausgelöst, erfolgt dies durch Caspase 9 und den Transkriptionsfaktor p53, jedoch wird weder Caspase 3 exprimiert noch Cytochrom C aus Mitochondrien freigesetzt.^[38]

1.3.2 Extrinsische Apoptose und Zusammenführung der Signalwege

Im Gegensatz zu der intrinsischen Apoptose, die durch massive Störung des zellulären Gleichgewichts verursacht wird, wird die extrinsische Apoptose durch Bindung spezieller Liganden an einen Rezeptor der TNF-Rezeptorfamilie ausgelöst (Abbildung 2). Zu diesen an der Zelloberfläche im extrazellulären Raum befindlichen Rezeptoren gehört auch der Fas-Rezeptor. Der Ligand FasL oder andere Tumornekrosefaktoren (TNF) können diesen Rezeptor aktivieren. Der aktivierte Rezeptor bildet durch Trimerisierung den DISC (death-inducing signaling complex). Zu diesem gehört ebenfalls die durch das Adaptorprotein FADD (Fas-associated protein with death domain) an das Homotrimer des Rezeptors gebundene Procaspase 8. Aus dieser Procaspase wird nun die aktivierte Caspase 8 freigesetzt.

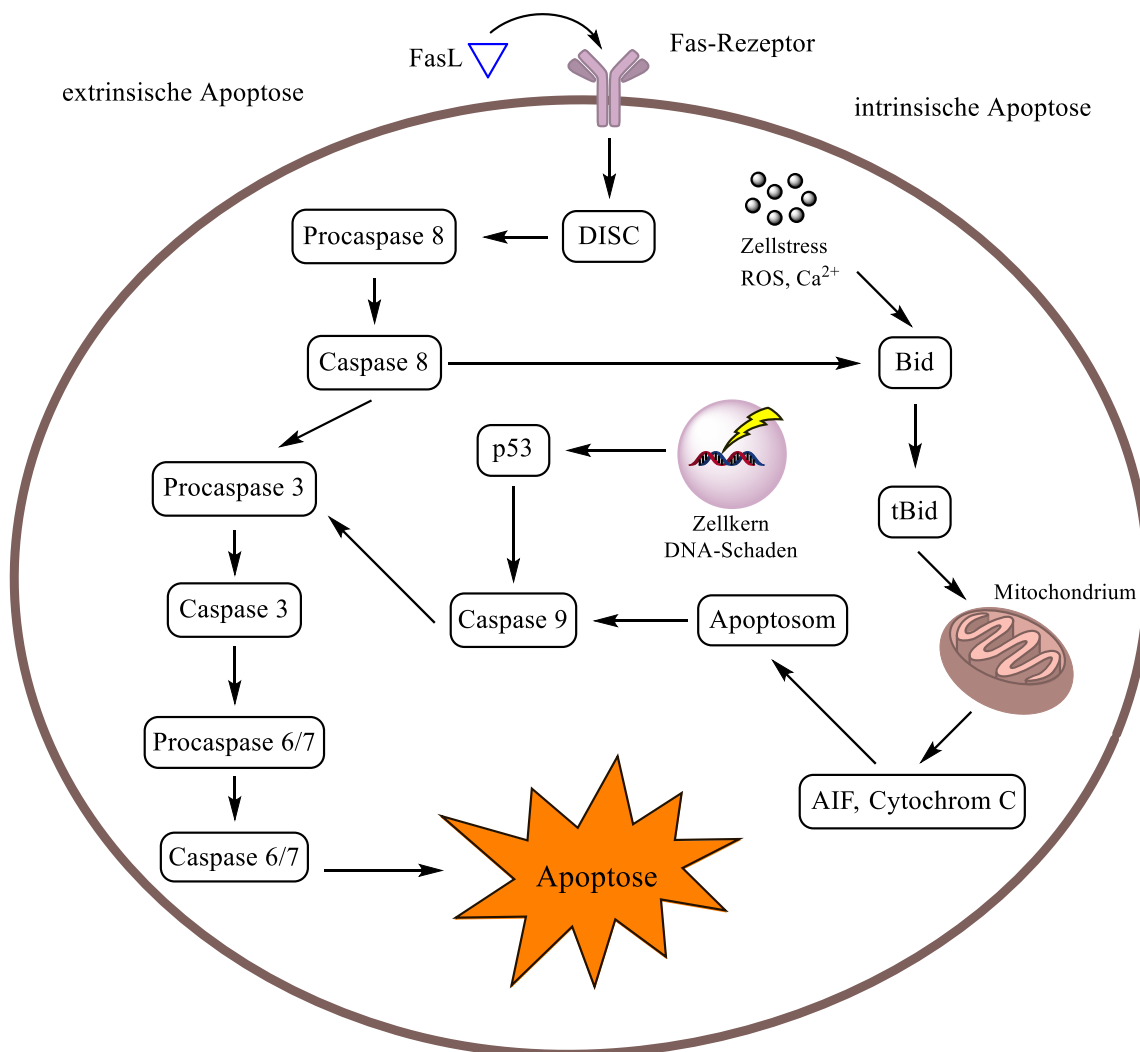


Abbildung 2: Vereinfachte schematische Darstellung der extrinsischen und intrinsischen Apoptose.

Über Caspase 8 und Caspase 9 werden extrinsische und intrinsische Apoptosesignalwege miteinander verbunden.^[39-40]

Bei der extrinsischen Signaltransduktion wird Procaspase 3 durch Caspase 8 gespalten, so dass Caspase 3 freigesetzt wird. Diese wirkt wiederum proteolytisch auf weitere Procaspasen und

kann die Kaskade so fortsetzen. Die Freisetzung von Caspase 3 kann auch durch die auf dem intrinsischen Signalweg aktivierte Caspase 9 induziert werden.^[40] Diese Hauptsignalwege werden je nach Zelltyp und Auslöser auch durch Autoproteolyse und Aktivierung durch andere Caspasen verstärkt.^[41-44]

Neben den beschriebenen Caspasen spielt auch das Protein Bid eine zentrale Rolle bei der Zusammenführung der apoptoseauslösenden Signalwege. Caspase 8 kann ebenfalls, neben anderen Enzymen wie Calpain, *full-length* Bid spalten und das trunkierte, aktivere tBid freisetzen.^[9, 39, 45-47] tBid kann den in Kapitel 1.3.1 beschriebenen, mitochondrialen Pfad des Zelltods auslösen. Durch diesen zusätzlichen Signalweg, der dem der intrinsischen Apoptose entspricht, kann das Apoptosesignal verstärkt werden.

Einige Substanzen wurden als Inhibitoren der zur selben Proteinfamilie wie Bid gehörenden, jedoch anti-apoptischen Proteine Bcl-xL oder Bcl-2 identifiziert.^[48-49] Einzelne Vertreter dieser apoptosefördernden Substanzen sind in Abbildung 3 gezeigt.

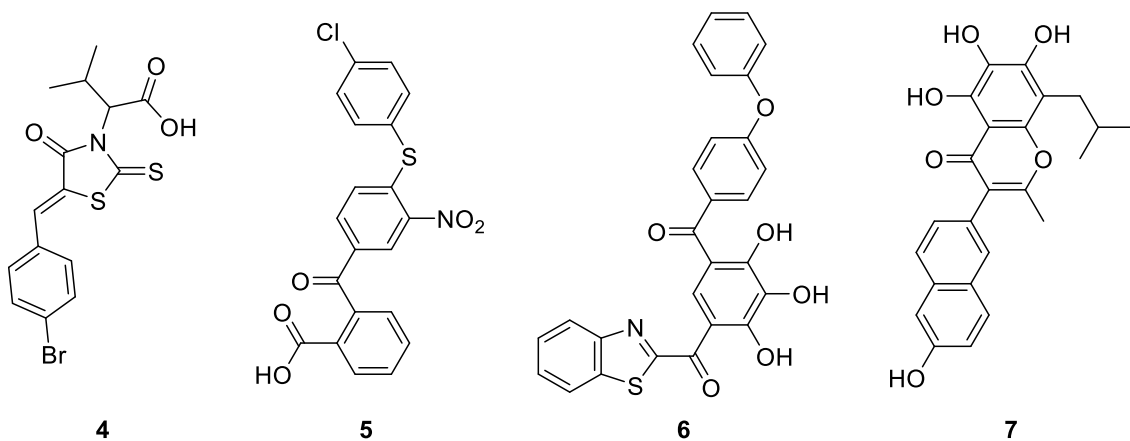


Abbildung 3: Die Bcl-xL- und Bcl-2-Inhibitoren BH31-1 (4), BI21-C6 (5), TM-179 (6) und Flavonoid (7).

Die Vielzahl möglicher Auslöser der Apoptose führt zu verschiedenen, meist vernetzten Signalwegen. Diese Vernetzung und Regulation findet je nach Impuls verschieden stark statt.

1.4 Ferroptose

Die als Ferroptose bezeichnete Form des nichtapoptotischen Zelltods ist von eisenhaltigen Clustern abhängig und führt durch starke Lipidperoxidation zum Zelltod.^[4, 50] Die Bildung dieser Lipidperoxide ist sehr spezifisch und kann nur an Arachidon- und Adrenonphosphatidylethanolaminen stattfinden.^[51] Intrazellulär entstehen ROS durch die eisenkatalysierte Fenton-Reaktion. Auch durch Autophagie wird zelluläres Ferritin abgebaut, was durch die erhöhte Eisen-Konzentration zu Ferroptose führen kann.^[52]

Kontrolliert wird diese Form des Zelltods vor allem durch die Glutathionperoxidase GPX4, welche die Bildung von ROS durch Lipidperoxidation verhindert. Niedrige GPX4-Konzentrationen können die Bildung von Lipidperoxiden nicht mehr verhindern.^[4]

RSL3 (**8**) ist ein VDAC-unabhängiger GPX4-Inhibitor und kann durch diese Wirkungsweise Ferroptose induzieren. Ein weiterer Initiator der Ferroptose ist Erastin (**9**), welches an VDAC bindet und X_c⁻-Antiporter (Cystin/Glutamat-Antiporter) inhibiert (Abbildung 4).^[4]

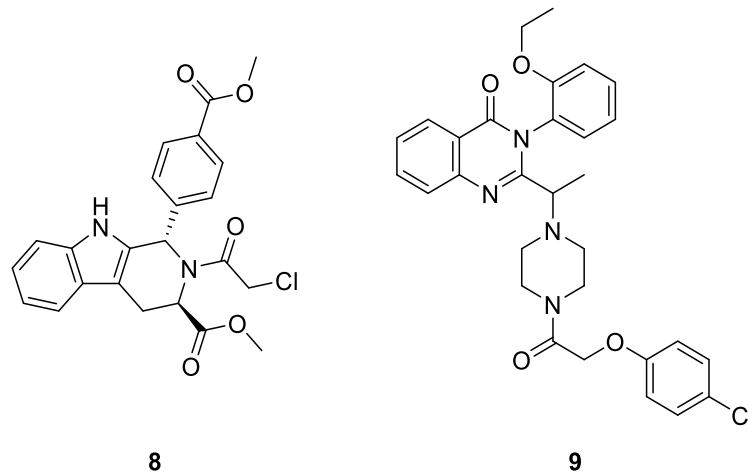


Abbildung 4: RSL3 (**8**) und Erastin (**9**), Auslöser der Ferroptose.

Der als Zytostatikum eingesetzte Proteinkinaseinhibitor Sorafenib (**10**) und das entzündungshemmende Sulfasalazin (**11**), zwei vermarktete Arzneistoffe, inhibieren ebenfalls X_c⁻-Antiporter und können so Ferroptose auslösen (Abbildung 5).^[4]

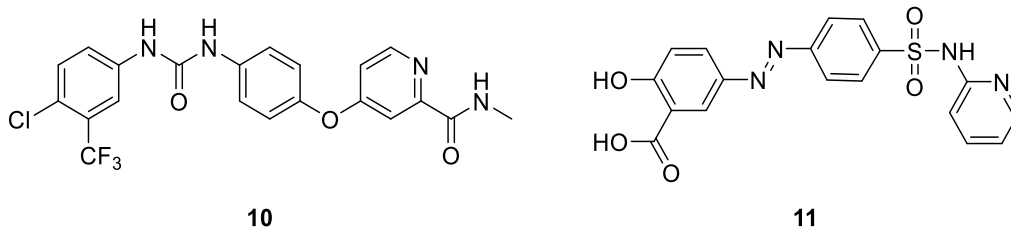


Abbildung 5: Die Arzneistoffe Sorafenib (**10**) und Sulfasalazin (**11**).

Das Protein ACSL4, welches freie Fettsäuren zu CoA-Estern umwandelt und so im Fettstoffwechsel agiert, spielt in der Ausführung der Ferroptose ebenfalls eine wichtige Rolle.^[53]

Auch bei der Ferroptose ist Bid als Vermittler zum mitochondrialen Zelltod involviert, da auch dort eine Transaktivierung an den Mitochondrien ausgelöst wird.^[17, 54]

1.5 Glutamat-induzierter Zelltod als biologisches Testsystem – Oxytose

Oxytose ist der Begriff für den Caspasen-unabhängigen, durch Bid und AIF vermittelten Zelltod, der durch ROS verursacht wird. Durch Glutamat-induzierten Zelltod wird nur eine geringfügig erhöhte Caspasenaktivität festgestellt, deren Inhibition jedoch nicht den Zelltod verhindern kann.^[36] Diese Art des Zelltods durch Bildung von ROS findet hauptsächlich bei Schlaganfällen durch Ischämie und nach Reperfusion statt.^[12] Durch Glutamat wird der NMDA-Rezeptor aktiviert, was zur Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration führt. Durch die ebenfalls induzierte Aktivierung der NO-Synthase wird Stickstoffmonoxid aus Arginin gebildet, welches auch mit Superoxidanionen zum Peroxinitritradikal weiterreagieren kann. Diese ROS führen nachfolgend zu starken Zellschäden. Durch diesen oxidativen Stress kommt es wie bei der Apoptose zur Ausschüttung von Cytochrom C, AIF und weiteren apoptosefördernden Faktoren.

Die Oxytose wird als Testsystem für den neuronalen Zelltod genutzt. Auch in diesem Modellsystem der Apoptose spielt die Freisetzung von tBid aus Bid eine wichtige Rolle. Aufgrund des vergleichbaren Finales der Apoptose- und Oxytose-Kaskaden eignet sich dieses Modellsystem zur Untersuchung der neuroprotektiven Eigenschaften synthetisierter Substanzen.

Die im Arbeitskreis Culmsee verwendeten murinen hippocampalen HT-22 Neuronen besitzen keine NMDA-Rezeptoren. Stattdessen besitzen diese Glutamat-sensitiven Zellen Cystin/Glutamat-Antiporter (X_c⁻), welche intrazelluläres Glutamat nach außen befördern. Durch die stark erhöhte extrazelluläre Glutamat-Konzentration wird dieser Austausch inhibiert (Abbildung 6).^[46, 55]

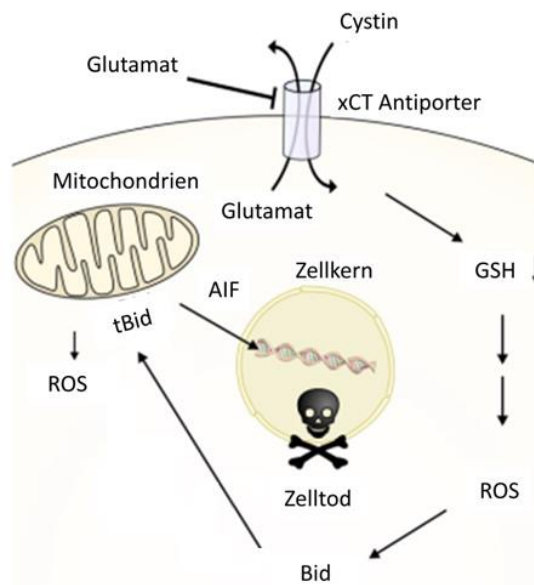


Abbildung 6: Vereinfachte Darstellung der Signalwege der Oxytose. Modifiziert nach Schrader.^[56]

Der entstehende intrazelluläre Cystin-Mangel hat zur Folge, dass die GSH-Synthese verringert wird. Wegen des fehlenden Antioxidans können entstehende ROS nicht abgefangen werden. Dieser oxidative Stress führt zur Aktivierung von Bid. Durch die Translokation von Bid an die Mitochondrienmembran wird durch MOMP die Kaskade ausgelöst, die zum Zelltod führt.

1.6 Neuroprotektive Wirkstoffe

Die in der Signalkaskade eingebundenen Rezeptoren und Proteine sind Angriffspunkte, um übermäßige Apoptose bei neurodegenerativen Erkrankungen zu verhindern.

Eine Vielzahl verschiedener Substanzen zeigte in klinischen Studien neuroprotektive Wirkung.^[14, 57] Die Wirkstoffe Dizocilpin, Memantin, MPEP (2-Methyl-6-(phenylethynyl)pyridin), Valproinsäure, Propofol und Muscimol sind exemplarisch beschrieben (Abbildung 7).

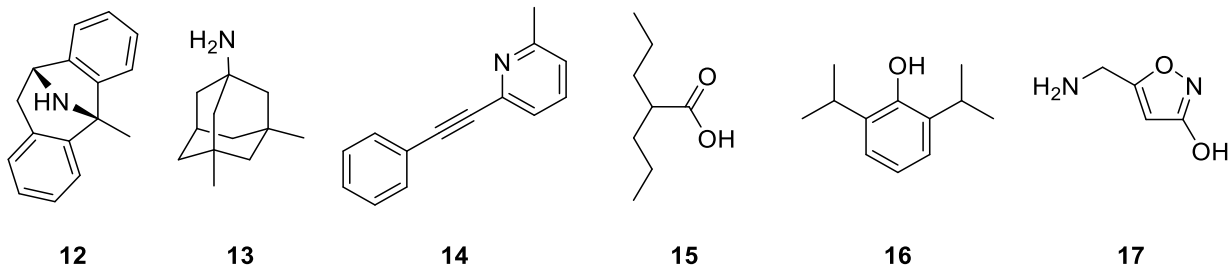


Abbildung 7: Die neuroprotektiven Wirkstoffe Dizocilpin (**12**), Memantin (**13**), MPEP (**14**), Valproinsäure (**15**), Propofol (**16**) und Muscimol (**17**).

MK-801 (Dizocilpin, **12**) ist ein nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptor-Antagonist, wirkt *in vitro* und *in vivo* mit einem $ED_{50} = 0.3$ mg/kg schützend im Schlaganfall-Modell.^[58-59] Jedoch führt der Wirkstoff selbst bei Konzentrationen von 1 mg/kg zu Vakuolen-Bildung in Mitochondrien und endoplasmatischen Reticula, ist also selbst toxisch.^[60] Der Wirkstoff wird, ähnlich wie Ketamin, benutzt, um in Tierversuchen Modell-Psychosen zu induzieren.^[61]

Memantin (**13**), ein substituiertes Adamantan-Derivat, ist ebenfalls *in vitro* und *in vivo* neuroprotektiv. Es wirkt wie Dizocilpin als NMDA-Rezeptor-Antagonist, ist jedoch etwa um Faktor 10 geringer wirksam als Dizocilpin.^[59, 62-63] Es wird als Antidementivum eingesetzt und zeigt auch bei ADHS eine Verringerung der Symptome.^[64]

MPEP (**14**) ist ein selektiver Antagonist eines metabotropen Glutamaterezeptor-Subtyps (mGluR5) und wirkt ab einer Konzentration von $20 \mu\text{M}$ gegen NMDA- oder glutamatinduzierten Zelltod.^[65]

Valproinsäure (**15**), ein GABA-Rezeptor-Agonist, wird gegen Epilepsie eingesetzt. Es ist ein HDAC-Inhibitor und wirkt anti-inflammatorisch, ist jedoch teratogen. Durch Valproinsäure werden vermehrt antiapoptotische Proteine exprimiert, was zur neuroprotektiven Wirkung führt.^[66-69]

Propofol (**16**), ein Anästhetikum, zeigt *in vivo* deutliche Verringerung der Schäden durch zerebrale Ischämie^[70]. Es besitzt jedoch ein hohes Abhängigkeitspotenzial und eine geringe therapeutische Breite.^[71]

Muscimol (**17**), die decarboxylierte Form der im Fliegenpilz (*Amanita muscaria*) vorkommenden Ibotensäure, wirkt als GABA-Rezeptor-Agonist und zeigt *in vitro* und *in vivo* deutliche Protektion gegen Ischämie.^[72-73] Zusätzlich verringert es die Neurotoxizität von mit der Pathogenese von Alzheimer assoziierten β -Amyloidaggregaten.^[74] Muscimol ist ein GABA-Bioisoster mit durch den Heterozyklus verringerter Flexibilität und besitzt ähnliche pK_s -Werte, während Ibotensäure als rigidisiertes Molekül Glutaminsäure ähnelt und als NMDA-Rezeptor-Agonist wirkt.^[75-76]

Auch eine Vielzahl von Steroiden, insbesondere Progesteron (**18**), zeigt neuroprotektive Eigenschaften (Abbildung 8).^[10]

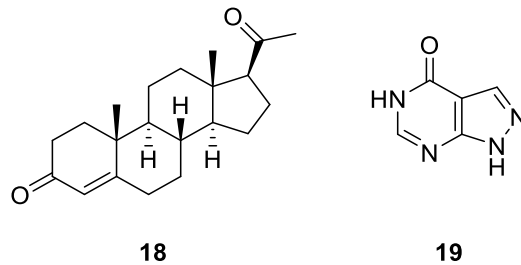


Abbildung 8: Progesteron und Allopurinol.

Allopurinol (**19**, Abbildung 8), ein Inhibitor der Xanthinoxidase, wird als Arzneistoff gegen Gicht eingesetzt. Da bei der Oxidation von Xanthin zu Harnsäure Superoxidanionen entstehen, führt eine Verringerung der Xanthinoxidaseaktivität auch zu geringerem oxidativem Stress. Bei Ratten konnte eine deutliche neuroprotektive Wirkung von Allopurinol nach zerebraler Ischämie gezeigt werden.^[14]

Antioxidantien wie Ascorbinsäure (**20**) oder α -Tocopherol (**21**) können freie Radikale abfangen und so ROS neutralisieren (Abbildung 9).^[77] Trolox (**22**), ein wasserlösliches Analogon von Vitamin E, wurde bereits von Arai *et al.* als wirksamer Baustein bei der Synthese möglicher Alzheimer-Therapeutika eingesetzt.^[78]

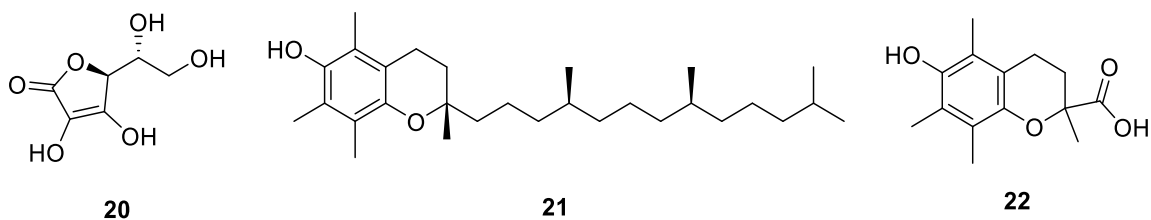


Abbildung 9: Die Antioxidantien Ascorbinsäure (**20**), α -Tocopherol (**21**) und Trolox (**22**).

Auch Flavonoide wie Calycopterin (**23**) und Baicalein (**24**) können unter anderem durch Reduktion von ROS neuroprotektiv wirken, 6-Bromcumarincarbonsäure (**25**) wirkt durch Blockierung von NMDA-Rezeptoren (Abbildung 10).^[79-82]

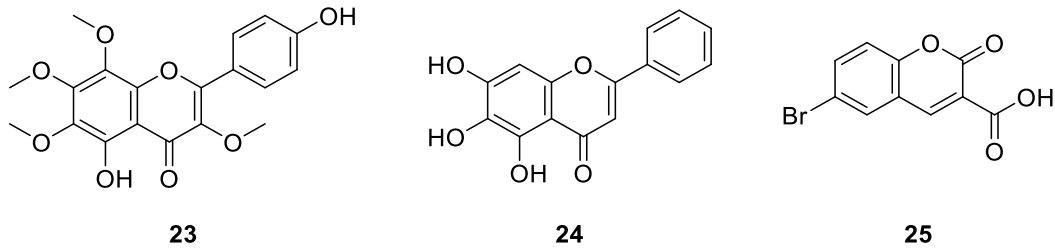


Abbildung 10: Die Flavonoide Calycopterin (**23**), Baicalein (**24**) und 6-Bromcumarincarbonsäure (**25**).

Um Ferroptose zu verhindern, werden hauptsächlich antioxidativ wirkende Substanzen oder solche, die Eisen chelatisieren können, eingesetzt. Deferoxamin (**26**), ein Chelatbildner, der vor Ferroptose schützen kann, wird auch gegen Eisenvergiftung vermarktet (Abbildung 11).^[50]

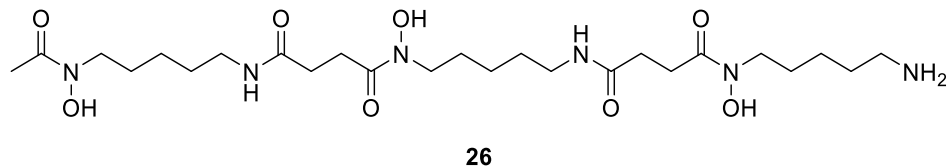


Abbildung 11: Der Chelatbildner Deferoxamin (**26**).

Das Ferroptose-involvierte Protein ACSL4 wird durch die Thiazolidindione Rosiglitazon, Troglitazon (**27**) und Pioglitazon (**28**) inhibiert, was zur Verringerung der Ferroptose führt (Abbildung 12).^[53, 83] Troglitazon (**27**) enthält einen Chromanol-Baustein, der möglicherweise durch seine antioxidative Funktion die Protektivität dieser Substanz weiter erhöht.^[53] Pioglitazon (**28**) zeigte neuroprotektive Wirkung in verschiedenen *in vitro*- und *in vivo*-Parkinson-Modelltests.^[84]

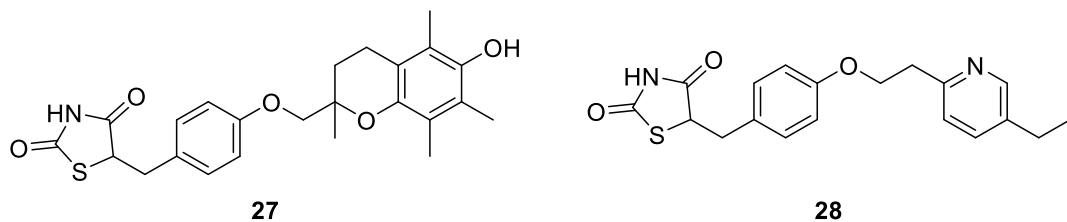


Abbildung 12: Die Thiazolidindione Troglitazon (**27**) und Pioglitazon (**28**).

Baicalein (**24**) wurde ebenfalls als Inhibitor der Ferroptose beschrieben.^[79] Auch Tocopherol (**20**) schützt durch Unterdrückung der Lipoxxygenase, die Hydroperoxyphospholipide bildet, vor Ferroptose.^[51]

Einige Polyphenole, die zu einer Klasse stark antioxidativ wirksamer Substanzen gehören, wirken zusätzlich als Tau-Proteinaggregationsinhibitoren und können so auf mehrere Weisen gegen Neurodegeneration schützen.^[85] Beispielhaft seien Curcumin (**29**), der gelbe Farbstoff

aus der Kurkuma-Wurzel, und Resveratrol (**30**), welches in Trauben vorkommt, genannt (Abbildung 13).^[14, 86-88]

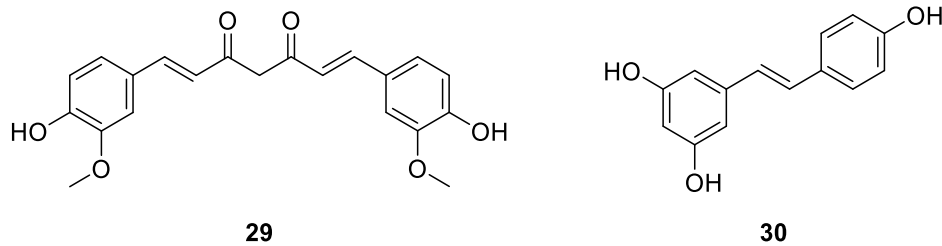


Abbildung 13: Die Polyphenole Curcumin (**29**) und Resveratrol (**30**).

Generell werden vielen Zimtsäurederivaten neuroprotektive Wirkung zugeschrieben.^[89] Ferrostatine schützen durch ihre reduktive Wirkung selektiv gegen Ferroptose.^[90] Ebselen (**31**), eine Organoselenverbindung, wurde ebenfalls als neuroprotektiv beschrieben (Abbildung 14).^[14, 81, 91] Neben vielen weiteren Wirkungsweisen katalysiert es, ähnlich wie die Glutathion-Peroxidase, die Reduktion von ROS. Aufgrund der Toxizität von Selen werden viele Anstrengungen unternommen, verträgliche Ebselen-basierte Wirkstoffe zu synthetisieren.^[91-92]

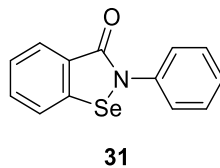


Abbildung 14: Der Wirkstoff Ebselen (**31**).

Von Sheu *et al.* wurden verschiedene Antioxidantien zu Triphenylphosphonen umgesetzt, um sie in den Mitochondrien zu akkumulieren und die neuroprotektive Wirkung dieser Substanzen zu testen. Unter anderem wurden Ebselen (**31**) und Trolox (**21**) als Testsubstanzen verwendet. Als Prodrug gelangten sie in die Zelle und durch enzymatische Spaltung wurden die Antioxidantien wieder freigesetzt. In verschiedenen *in vitro*-Modellen zeigten die Konjugate deutliche Protektion. Die als MitoQ bezeichnete, phosphorylierte Mischung aus Ubichinon und Ubichinol zeigte im Modellversuch bei Ratten schützende Wirkung gegen Ischämie.^[87, 93] Erste Studien zeigen einen schützenden Effekt von Glycin gegen Ethanol-induzierte Neurodegeneration.^[94-95]

Von Ku *et al.* wurde 2016 ein Molekül mit Sulfonamid-Strukturmotiv präsentiert, welches die Regeneration von Axonen durch Stimulation der Neurit-Bildung unterstützen kann.^[96] Der als Antikonvulsivum vermarktete Arzneistoff Phenytoin zeigt bei optischer Neuritis protektive Wirkung gegen die Degeneration der retinalen Nervenfaserschicht, eines Teils der Netzhaut.^[97]

1.7 Neuroprotektion durch BI-6C9 und BI-11A7

Ein weiterer Ansatzpunkt zum Schutz vor neuronalem Zelltod ist die Inhibition der tBid-Freisetzung aus Bid. In der Arbeitsgruppe Pellechia entwickelten Becattini *et al.* 2004 den Bid-Inhibitor BI-6C9 (**32**), der Apoptose verringert.^[98] Auch der als BI-2A7 bezeichnete Baustein 4,4'-Diaminodiphenylsulfid (**34**) zeigte bereits leichte neuroprotektive Wirkung.^[98] Zwei Jahre später wurde ein weiterer Bid-Inhibitor, BI-11A7 (**33**), vorgestellt.^[99] Die Bid-Affinität von **32** und **33** wurde durch NMR-basierte Studien gezeigt.^[98-99] Die Substanzen wurden in den Arbeiten von Schrader und Barho bereits vorgestellt und sind in Abbildung 15 gezeigt.

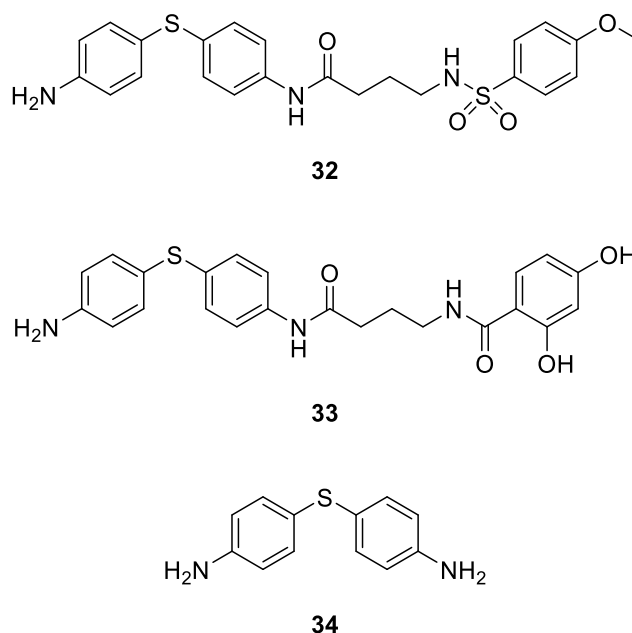


Abbildung 15: Die neuroprotektiven Substanzen BI-6C9 (**32**) und BI-11A7 (**33**) sowie das Fragment BI-2A7 (**34**).

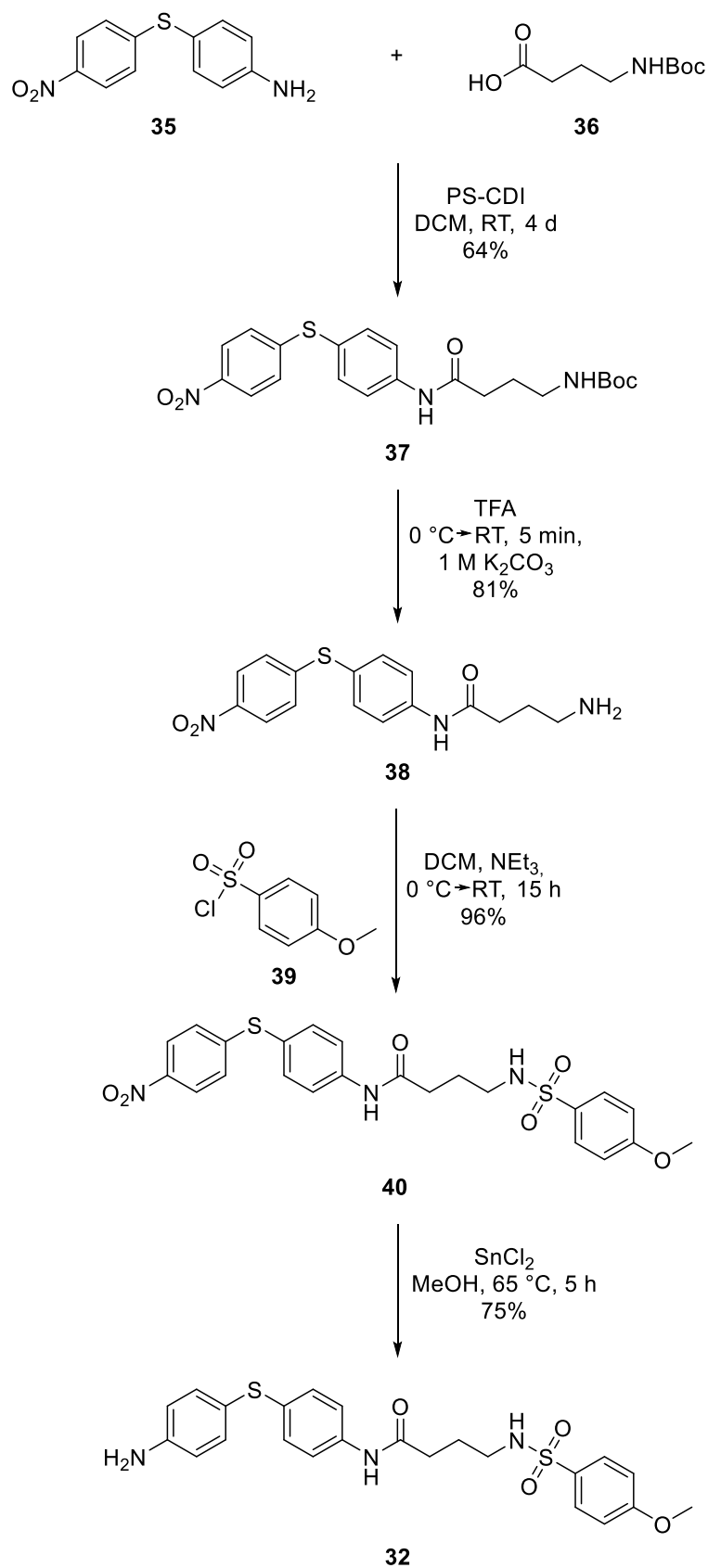
BI-6C9 (**32**) besitzt *in vitro* gute neuroprotektive Eigenschaften. Diese werden durch Verhinderung der Translokation von Bid zu den Mitochondrien erreicht.^[36] Der EC₅₀ gegen Glutamat-induzierten Zelltod beträgt 2.0 µM, bei Erastin-induziertem Zelltod 1.4 µM.^[17] Es handelt sich jedoch um eine nicht wasserlösliche, *in vivo* unwirksame Verbindung. Das Derivat BI-11A7 (**33**), das im Gegensatz zu BI-6C9 kein Sulfonamid, aber zwei phenolische Hydroxygruppen aufweist, ist wasserlöslich und bereits in geringerer Konzentration protektiv. Es ist jedoch bei Konzentrationen von 20 µM selbst toxisch und *in vivo* unwirksam.^[99] BI-11A7 zeigte im Tierversuch Wirkung als Antidepressivum.^[100-101]

Die Literatursynthese von BI-6C9 geht von 4-(4-Nitrophenyl)sulfanylanilin (**35**) und Boc-GABA (**36**) aus, die mit Hilfe von polymergebundenem Kupplungsreagenz zur Reaktion gebracht wurden (Schema 1). Die daran anschließende saure Entschützung zu BI-6C7 (**38**) wurde mit TFA durchgeführt. Die Bildung des Sulfonamids erfolgte durch die Reaktion des freien Amins **38** mit 4-Methoxysulfonsäurechlorid (**39**). Im letzten Schritt entstand durch

Einleitung

Reduktion der aromatischen Nitrogruppe zum Amin mittels Zinndichlorid der Inhibitor BI-6C9

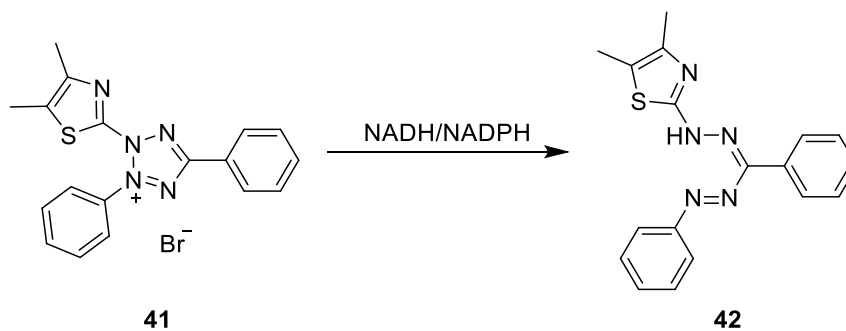
(32).^[98]



Schema 1: Synthese von BI-6C9 (32) nach Becattini.^[98]

1.8 MTT-Test zur Bestimmung der Zellviabilität

Der in Abbildung 15 gezeigte Wirkstoff BI-6C9 (**32**) wird im Rahmen der Bestimmung der Protektion gegen neuronalen, glutamatinduzierten Zelltod an HT-22 Zellen im Arbeitskreis Culmsee als Vergleichssubstanz verwendet. Die Auswertung der Zellviabilität erfolgt mit Hilfe des Farbstoffs 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT, **41**).^[46] Es handelt sich um einen gelben Farbstoff, der wie in Schema 2 gezeigt, von lebenden Zellen zum violetten Formazan **42** reduziert wird. Diese Reduktion läuft vermutlich unter NADH-Verbrauch, die genauen zellulären Vorgänge sind jedoch unbekannt.



Schema 2: Reduktion von MTT (**41**) zum Formazan **42**.

Die Zugabe von MTT (**41**) zu den Zellen erfolgt etwa 16-24 h nach der Schädigung durch Glutamat. Die Experimente werden in 96-well-Platten mit 8000 Zellen pro Vertiefung und Glutamatkonzentrationen von 3-11 mM durchgeführt. Die getesteten Substanzkonzentrationen betragen 0.3 - 100 μ M. Die Substanzen wurden als DMSO-Lösungen aufgebracht. Alle Bedingungen werden achtfach simultan pipettiert, um eine bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu erreichen.

Nach erfolgter Schädigung durch Glutamat wird das Medium ausgetauscht und MTT als Lösung (0.25 mg/mL, 600 μ M) in Phosphatpuffer (PBS, pH 7.4) hinzu pipettiert. Nach einer Inkubationszeit von 1 h wird das Medium entfernt und die Platten bei -80 °C eingefroren, um die Zellwände zu zerstören und den Farbstoff freizusetzen. Dieser wird in DMSO gelöst und die Absorption bestimmt. Die Hintergrundmessung wird bei einer Wellenlänge von 630 nm durchgeführt. Durch photometrische Messung bei einer Wellenlänge von 570 nm kann auf die verbleibende Zellviabilität geschlossen werden. Hierbei wird die Intensität der Blindprobe von unbehandelten Zellen als 100% Lebendzellanteil festgelegt und anhand dieser die Viabilität aus der Absorption der restlichen Proben berechnet. Somit kann eine protektive Wirkung aus erhöhten Viabilitätsraten gegenüber der als Vehikel bezeichneten, unbehandelten, glutamatgeschädigten Zellprobe abgeleitet werden. Durch die pro Substanz durchgeführten acht Messungen kann nun eine statistische Auswertung erfolgen.

Zur Sicherstellung, dass die Reduktion des Tetrazols nicht durch reduktive Eigenschaften der Testsubstanzen herbeigeführt wird, wurden von einigen Substanzen zellfreie Messungen durchgeführt. Kann bei diesen Tests photometrisch erhöhte Absorption durch das violette Formazan festgestellt werden, wirken die getesteten Substanzen selbst reduzierend auf den Farbstoff MTT. Dies konnte jedoch bei keiner der zellfrei getesteten Substanzen BI-6C9 (**32**, Abbildung 15), BI-6C8 (**40**), Schl-28190 (**43**), Schl-30145 (**44**), Schl-24519 (**45**), Schl-28126 (**46**), Schl-28122 (**47**) oder Schl-28258 (**48**, Abbildung 16) beobachtet werden.^[102]

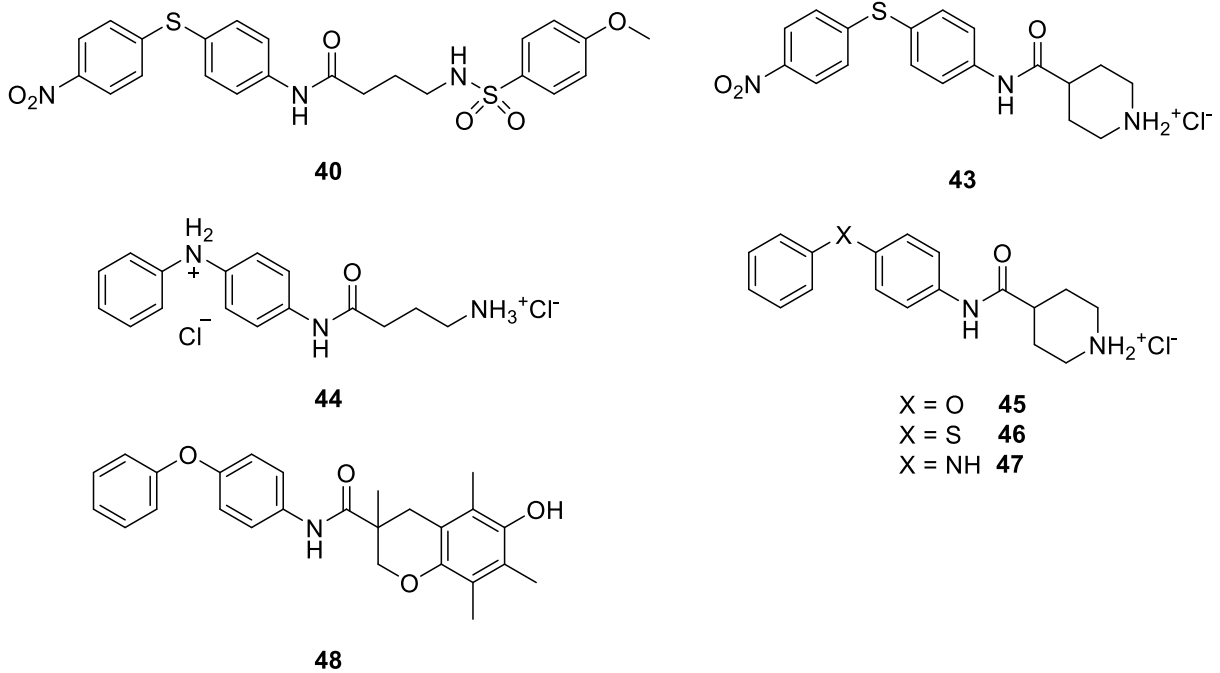
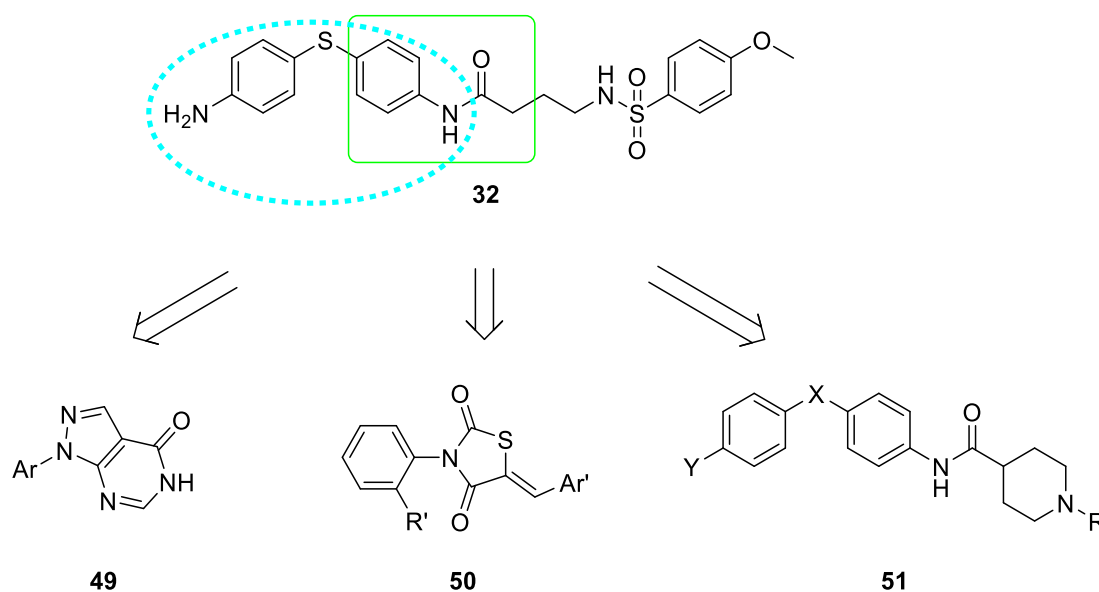


Abbildung 16: Im MTT-Test zellfrei getestete Substanzen.

2. Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollten als Weiterführung der Dissertationen von Schrader und Barho Substanzen verschiedener Verbindungsklassen synthetisiert werden, die potentiell neuroprotektive Eigenschaften besitzen.

Die von F. Schrader beschriebenen Grundgerüste 1-arylsubstituierte Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4*H*-one **49** sowie 3-arylsubstituierte Thiazolidin-2,4-dione **50** sollten weiter derivatisiert und auf ihre protektive Wirkung hin untersucht werden.^[56, 103] Die Substanzklasse der Thiazolidin-2,4-dione **50** wurde aus dem in Schema 3 grün markierten Teil von BI-6C9 (**32**) abgeleitet, während ein 1-arylsubstituiertes Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4*H*-on **49** aus einer Pharmakophormodell-Vergleichssuche des blau markierten Strukturelements, welches BI-2A7 (**34**) entspricht, gefunden wurde.^[56] Zudem sollten auf Grundlage der von Barho untersuchten Verbrückungen der beiden Phenylringe einige der Piperidincarbamide **51** unter anderem mit Aminosäuren umgesetzt werden, um mögliche Steigerungen der neuroprotektiven Wirkung zu erreichen.^[102, 104]



Schema 3: Die von BI-6C9 abgeleiteten Grundstrukturen dieser Arbeit.

Bei den Thiazolidindionen **50** sollte der Grundkörper mit verschiedenen Benzaldehydderivaten kondensiert werden, um den Einfluss der Substitutionsmuster an dem im Schema mit Ar' abgekürzten Aromaten der Benzyliden-Einheit auf die protektiven Eigenschaften der Substanzen zu untersuchen. Weitere Ziele waren die Untersuchung möglicher Änderungen der Wirksamkeit und Löslichkeit durch polare Reste am Benzylidenrest in 5-Position des Thiazolrings sowie der Austausch des Schwefels durch andere Heteroatome oder Kohlenstoff. Außerdem sollte die Klasse der Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine **49** durch Variation der Substituenten an verschiedenen Positionen des Grundgerüsts sowie eine Erweiterung der

Molekülgröße durch das Anfügen von Resten variiert werden, um die von Schrader beschriebene strukturelle Ähnlichkeit zu dem Biarylthioether-Motiv der neuroprotektiven Verbindungen BI-6C9 (**32**) und BI-11A7 (**33**) zu untersuchen.

Weiterhin sollten die von F. Schrader und M. Barho durchgeführten Modifikationen der ursprünglich von **32** abgeleiteten Piperidincarbamide **51** erweitert werden.^[102] Hierbei sollte der Fokus auf die Variation des Brückenkopfs X gelegt werden. Durch Einführung einer Auswahl von Aminosäuren am Piperidinstickstoff in der Position des Substituenten R sollte die Wasserlöslichkeit der Substanzen verbessert werden. Außerdem sollten antioxidative Strukturelemente in die Moleküle integriert werden, um verbesserte Protektion der Substanzen zu erreichen. Durch Anfügen fluoreszierender Marker sollten weiterführende Untersuchungen der Wirkungsweise ermöglicht werden.

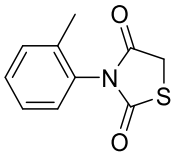
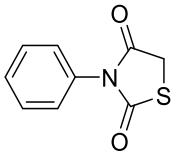
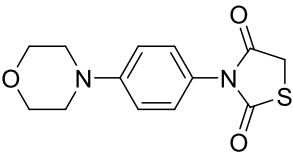
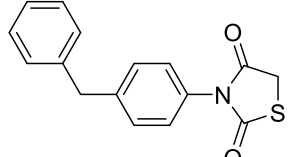
3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 5-Benzyliden-thiazolidin-2,4-dione

Die wirksamsten der in der Dissertation von Schrader beschriebenen neuroprotektiven Thiazolidindione wurden im Rahmen dieser Arbeit mit verschiedenen Benzaldehyden umgesetzt.^[56, 103]

Die Knoevenagel-Kondensation ging hauptsächlich von vier verschiedenen Thiazolidindionen aus: 3-(2-Methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (Schl-24277, **52**), *N*-Phenylthiazolidin-2,4-dion (Schl-24292, **53**), 3-(4-Morpholinophenyl)thiazolidin-2,4-dion (Schl-24304, **54**) und 3-(4-Benzylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (Schl-24387, **55**).^[56] Strukturformeln und beginnende (Prot. ab) sowie maximale protektive Wirkung (max. Prot.) der genannten Substanzen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Falls sie bestimmt wurden, sind die EC₅₀-Werte der Protektion in der letzten Spalte der Tabelle eingetragen. Keine der Substanzen zeigte signifikante zelltoxische Eigenschaften.

Tabelle 1: Als Edukte für Knoevenagel-Kondensation verwendete Thiazolidin-2,4-dione.^[56]

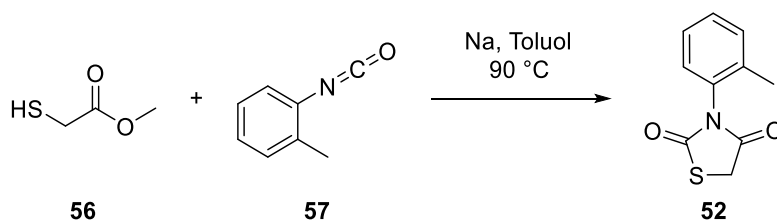
	Nummer	Strukturformel	Prot. ab	max. Prot.	EC ₅₀ ^[103]
1	24277 52		5 μM 47%	50 μM 98%	6.78 μM
2	24292 53		10 μM 53%	30 μM 96%	9.87 μM
3	24304 54		10 μM 41%	50 μM 92%	n.b.
4	24387 55		10 μM 37%	50 μM 98%	13.42 μM

Von Neitemeier wurde beschrieben, dass 3,4-Dihydroxybenzoesäureethylester (DHB) als p53-Inhibitor wirkt und somit die Apoptose unterbinden kann.^[55] Zudem besitzen Dihydroxybenzaldehyde durch die Brenzcatechinstruktur antioxidative Eigenschaften.^[105-107] L-DOPA, eine nicht-proteinogene Aminosäure, ist als Parkinson-Therapeutikum im Einsatz und weist als 3,4-Dihydroxyphenylalanin DHB-ähnliche Strukturelemente auf. Der Wirkstoff Ebselen (**31**, Abbildung 14, Kapitel 1.6) besitzt strukturelle Ähnlichkeit zu stickstoffsubstituierten Thiazolidindionen.

Es entstand die Frage, ob die inhibitorischen und antioxidativen Eigenschaften durch Kondensation auf die Thiazolidindione übertragbar sind, um so bessere Protektion der Substanzklasse zu erreichen. Angestrebt wurde, durch die Vergrößerung der Substanzen eine selektivere Bindung an das adressierte Protein zu erreichen. Von Schrader wurden im Rahmen der Wirkstoffsuche gegen *Plasmodium falciparum* bereits derartige Substanzen synthetisiert. Einige dieser Substanzen wurden im Zusammenhang mit dieser Arbeit aufgrund der strukturellen Übereinstimmung ebenfalls auf ihre neuroprotektive Wirksamkeit untersucht. Es handelt sich zumeist um mit Benzaldehydderivaten kondensierte Rhodanine. Rhodanine sind Thiazolidindion-Analoga und weisen in 2-Position ein doppelt gebundenes Schwefel- anstatt des Sauerstoffatoms der Thiazolidindione auf.

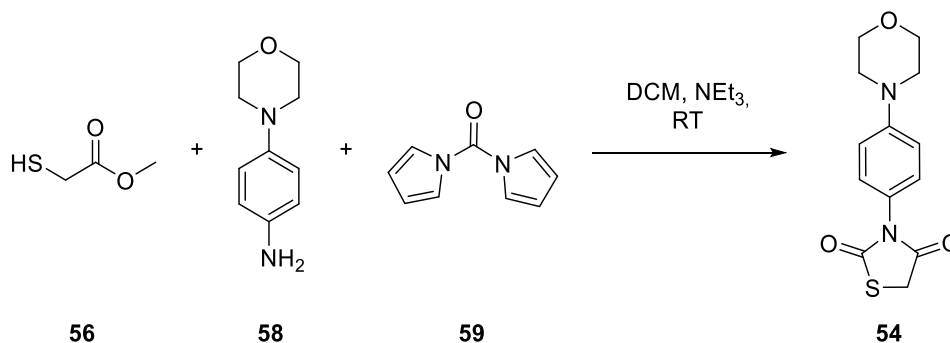
Das in Abbildung 3 (Kapitel 1.3.2) gezeigte Rhodaninderivat BH3I-1 (**4**) ist mit einem substituierten Benzaldehyd kondensiert und weist in 3-Position einen Isovaleriansäuresubstituenten anstelle der von Schrader beschriebenen aromatischen Reste auf.^[48] Das Strukturmotiv eines schwach sauren oder eines fehlenden Substituenten an der Aminogruppe des Thiazolidins ist charakteristisch bei PPAR γ -Inhibitoren.^[108-109] Auch die Struktur des Aldosereduktaseinhibitors Epalrestat besteht aus mit einem Zimtaldehydderivat kondensierter Rhodaninessigsäure.^[110]

Die Synthese der Benzyliden-Thiazolidindione **50** erfolgte in einer zweistufigen Synthese. Zunächst wurde aus Sulfanylessigsäuremethylester (**56**) mit dem entsprechenden Isocyanat der Heterozyklus aufgebaut. Die beispielhafte Synthese von **52** ist in Schema 4 gezeigt.



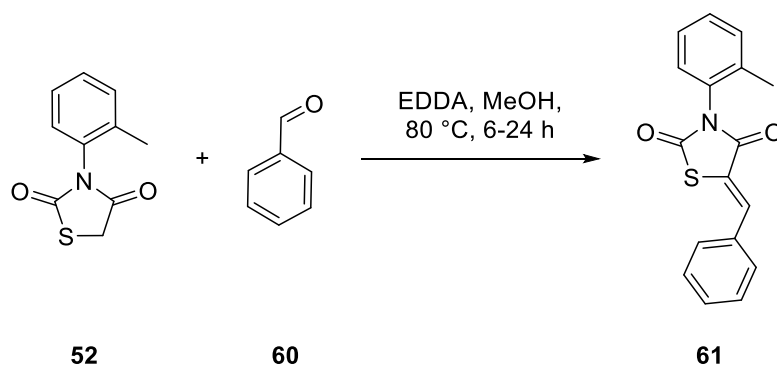
Schema 4: Synthese von 3-(2-Methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (**52**) aus dem Isocyanat **57**.

War das Isocyanat nicht erhältlich, wurde es durch Verwendung von Carbonyldiimidazol (CDI, **59**) und dem substituierten Anilin *in situ* gebildet (Schema 5).



Schema 5: Synthese von 3-(4-Morpholinophenyl)thiazolidin-2,4-dion (**54**) aus 4-Morpholinoanilin (**58**) und CDI (**59**).

Im zweiten Schritt wurde eine Knoevenagel-Kondensation in Methanol durchgeführt. Als Base wurde Ethylendiammoniumdiacetat in katalytischen Mengen eingesetzt (20 mg/mmol Aldehyd). In Schema 6 ist die Synthese von Schl-30004 (**61**) aus Benzaldehyd (**60**) und **52** gezeigt.



Schema 6: Knoevenagel-Kondensation von Thiazolidindionen mit Benzaldehydderivaten.

Alternativ ist diese Reaktion auch unter Mikrowellenbestrahlung ohne Basenzusatz durchführbar.^[111]

Bei der Kondensation der Thiazolidindione mit verschiedenen Benzaldehyden könnten theoretisch *E*- oder *Z*-Isomere entstehen. Jedoch verläuft diese Reaktion streng zu *Z*-Isomeren. Nachgewiesen werden konnte dies durch die Messung eines protonengekoppelten Kohlenstoff-NMR-Spektrums. Das Signal der C4-Carbonylgruppe spaltet zu einem Dublett auf. Die Kopplungskonstante zu dem Proton der exozyklischen C-C-Doppelbindung beträgt $^3J_{\text{CH}} = 6.7$ Hz. Dies liegt im typischen Bereich für *Z*-Isomere. Bei einer *E*-Konfiguration der Doppelbindung ist eine Kopplungskonstante von etwa $^3J_{\text{CH}} = 14$ Hz zu erwarten.^[112]

Anhand des nichtkondensierten Thiazolidindions **52** sollte die Rotationsbarriere des *o*-Methylphenylsubstituenten bestimmt werden. Hierzu wurde ein NMR-Experiment durchgeführt. Es wurden im Bereich von 30 bis 120 °C im 30 °C-Abstand NMR-Spektren

gemessen, um die Koaleszenztemperatur zu bestimmen. Die Messungen erfolgten bei einer Frequenz von 500 MHz in DMSO.

Über die Eyring-Gleichung lässt sich aus dieser Temperatur die Rotationsbarriere berechnen.^[113] Von Interesse war das Signal der C5-Protonen bei 4.4 ppm. Da es sich aufgrund der axialen Chiralität um ein AB-Spinsystem handelt, ist das Signal unterhalb der Koaleszenztemperatur zwei Dubletts mit Dacheffekt und einer H,H-Kopplungskonstante von $^2J_{\text{HH}} = 17.4$ Hz. Durch die Temperaturerhöhung konnte eine Verringerung des Signalabstands bei gleichzeitiger Signalverbreiterung beobachtet werden. Der Signalabstand beträgt bei 30 °C $\Delta\nu = 66.8$ Hz, bei 120 °C noch $\Delta\nu = 44.0$ Hz.

Bei der Koaleszenztemperatur müsste dieses Signal als ein breites Singulett zu sehen sein. Messungen bei höheren Temperaturen als 120 °C konnten jedoch nicht durchgeführt werden. Für koppelnde Kerne gilt für die Geschwindigkeitskonstante k :^[113-114]

$$k = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \sqrt{\Delta\nu^2 + 6 \cdot J^2} = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \sqrt{(66.8 \text{ s}^{-1})^2 + 6 \cdot (17.4 \text{ s}^{-1})^2} = 175.91 \text{ s}^{-1}$$

Die EYRING-Gleichung lautet:

$$k = \frac{RT}{N_A \cdot h} \cdot K$$

Mit R: Molare Gaskonstante, T: Temperatur, h: Planck'sches Wirkungsquantum, N_A : Avogadro-Konstante und K: Gleichgewichtskonstante.

Mit dieser und der Definition der freien Enthalpie ΔG kann die Rotationsbarriere berechnet werden:

$$\Delta G^\ddagger = -RT \cdot \ln K$$

Nach Umformen der EYRING-Gleichung und Einsetzen von k in diese erhält man für die Rotationsbarriere, die gleichbedeutend mit der freien Reaktionsenthalpie ΔG^\ddagger ist, folgenden Mindestwert:

$$\begin{aligned} \Delta G^\ddagger &> RT \cdot \ln \frac{RT}{N_A \cdot h \cdot k} \\ &> 8.314 \frac{\text{J}}{\text{mol} \cdot \text{K}} \cdot 393 \text{ K} \cdot \ln \frac{8.314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} \cdot 393 \text{ K}}{6.022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1} \cdot 6.626 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s} \cdot 175.91 \text{ s}^{-1}} \\ \Delta G^\ddagger &> 3267.402 \frac{\text{J}}{\text{mol}} \cdot \ln(4.655 \cdot 10^{10}) \\ \Delta G^\ddagger &> 3267.402 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot 24.564 \\ \Delta G^\ddagger &> 80.3 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}} \end{aligned}$$

Das strukturell ähnliche Methoxy-Iminothiazolidinon **62** besitzt eine Rotationsbarriere von $\Delta G^\ddagger = 98.1 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$ (Abbildung 17).^[115]

Die ebenfalls N-C-axial chirale Verbindung 1-(2-Methylphenyl)pyrrolidin-2,5-dion (**63**) besitzt eine Rotationsbarriere von $\Delta G^\ddagger = 83.6 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$, was etwa der für Schl-24277 berechneten Mindestbarriere entspricht.^[116]

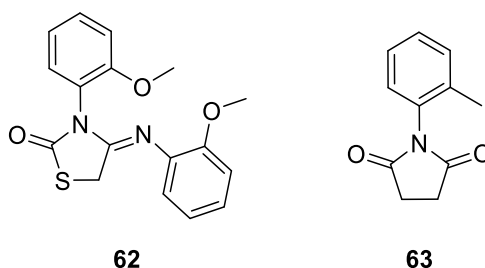
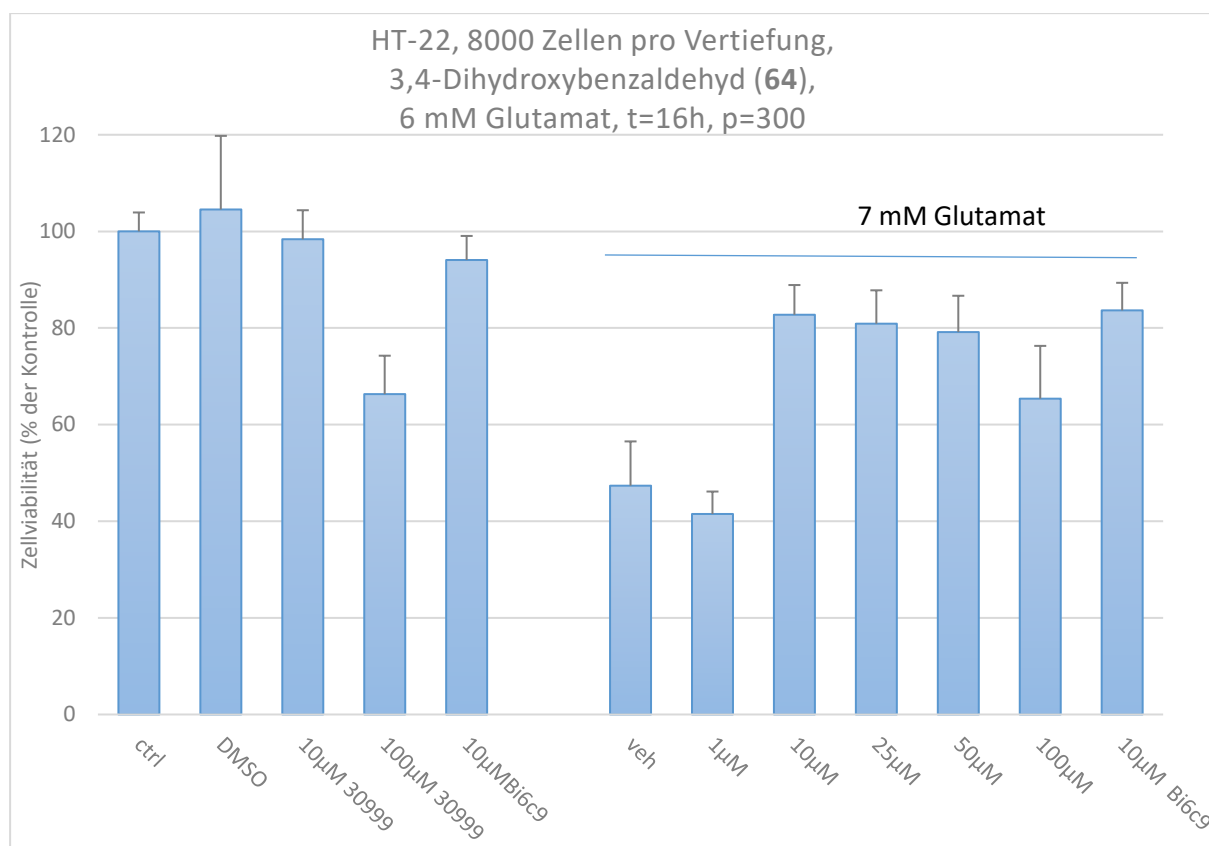


Abbildung 17: Die axial-chiralen Verbindungen 2-(Methoxyphenyl)imino-3-(methoxyphenyl)-thiazolidin-2,4-dion (**62**) und 1-(2-Methylphenyl)pyrrolidin-2,5-dion (**63**).

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Substanzen wurden von Katharina Elsässer im Arbeitskreis Culmsee in einem Assay an HT-22 Neuronen auf neuroprotektive Eigenschaften getestet. Die Auswertung erfolgte anhand der Reduktion des Farbstoffs MTT (**41**, Kapitel 1.8) mittels photometrischer Bestimmung. Pro Substanz wurden 12 verschiedene Bedingungen getestet. Neben geschädigten und ungeschädigten Zellen ohne weitere Zusätze als Kontrollen sowie mit 10 μM BI-6C9 als Positivkontrolle wurden Substanzkonzentrationen von 10 und 100 μM ohne Glutamatschädigung gemessen, um toxische Effekte zu untersuchen. Die niedrigste getestete Substanzkonzentration unter Glutamatschädigung betrug meist 1 μM . Weitere Messkonzentrationen waren 10, 25, 50 und 100 μM . Die Auswertung der Zellviabilität erfolgte mittels photometrischer Bestimmung der MTT-Reduktion. Die Zusammenfassung der Ergebnisse wurden in einem im AK Culmsee erstellten Balkendiagramm präsentiert. Eine Illustration der Testergebnisse sowie die Umwandlung in Tabellenform ist in Abbildung 18 am Beispiel von 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (**64**) gezeigt.

Ergebnisse und Diskussion



	Nummer	Strukturformel	Prot. ab	max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1	30999 3,4-Dihydroxy- Benzaldehyd 64		10 µM 83%	10 µM 83%	100 µM 65%	100 µM 66%

Abbildung 18: Ergebnisse des MTT-Tests von 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (**64**) als Balkendiagramm und Tabelle.

In der Überschrift des Balkendiagramms sind die Testparameter zusammengefasst. Nach Zelltyp und -zahl folgt die Nennung der Testsubstanz, die verwendete Glutamatkonzentration sowie die Inkubationsdauer vor MTT-Zugabe. Zuletzt ist die Zellcharge genannt. Der vom Balken gezeigte Wert ist der jeweilige Mittelwert der entsprechenden achtfachen Messung. Der Fehlerbalken zeigt die zugehörige Standardabweichung. Links im Balkendiagramm sind die genannten Bedingungen zur Bestimmung der Eigentoxizität der Substanzen aufgetragen, während auf der rechten Seite die Lebendzellanteile nach Glutamatschädigung in verschiedenen Konzentrationen dargestellt sind. In der Tabelle sind die zu der abgebildeten Strukturformel gehörenden Testergebnisse mit den bei den jeweiligen Testkonzentrationen bestimmten, prozentualen Lebendzellanteilen nach Glutamatschädigung zusammengefasst. Die in der Tabelle gezeigten Werte sind statistisch signifikant (*scheffé*-Test $p \leq 0.001$). Die angegebenen Werte sind von links nach rechts die getestete Substanzkonzentration bei

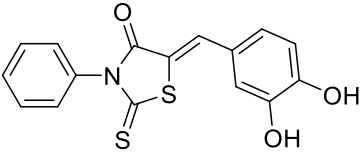
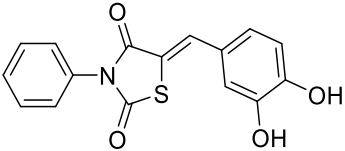
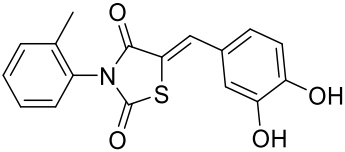
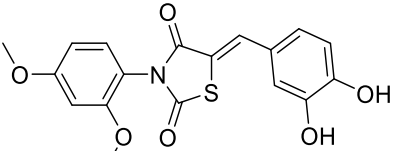
beginnender (Prot. ab), höchster (max. Prot.) und endender (Prot. bis) Protektion aus dem rechten Teil des Balkendiagramms. In der letzten Spalte der Tabelle ist die im linken Teil des Balkendiagramms abgebildete Neurotoxizität der Substanzen angegeben. Es wird die Substanzkonzentration (10 oder 100 μM) angegeben, bei der eine Verringerung der Zellviabilität bestimmt wurde sowie der verbleibende Lebendzellanteil. Ist eine Spalte markiert (-) und sind keine Werte angegeben, wurde durch die Substanz keine signifikante Änderung der Zellviabilität verursacht. Wurden die Werte nicht bestimmt, so ist dies ebenfalls gekennzeichnet (n.b.).

3,4-Dihydroxybenzaldehyd (**64**) zeigt ab einer Konzentration von 10 μM die maximale Protektion von 83% gegen Glutamatschädigung, ist jedoch bei einer Konzentration von 100 μM selbst neurotoxisch. Andere mono- und disubstituierte Hydroxybenzaldehyde oder die entsprechenden getesteten Benzoesäuren zeigten keine protektive Wirkung.

Von Schrader wurden im Rahmen der Wirkstoffsuche gegen von *Plasmodium falciparum* verursachte Malaria bereits einige Thiazolidindione und Rhodanine mit **64** kondensiert.^[56] Eine Auswahl dieser Substanzen wurde auch auf mögliche neuroprotektive Wirksamkeit untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die in der Spalte Toxizität notierten Werte beziehen sich auf die verringerte, verbleibende prozentuale Zellviabilität bei den entsprechenden Substanzkonzentrationen von 10 oder 100 μM ohne Glutamatzusatz.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 2: Von Schrader synthetisierte Benzylidenderivate sowie deren neuroprotektive und neurotoxische Wirksamkeit.^[56]

	Schl-	Strukturformel	Prot. ab	Prot. bis	Toxizität
1	24280 65		10 µM 33%	100 µM 40%	10 µM 67%
2	24295 66		5 µM 91%	100 µM 60%	5 µM 59%
3	24291 67		-	-	10 µM 81%
4	24219 68		10 µM 38%	100 µM 32%	10 µM 45%

Die getesteten Substanzen zeigten deutliche Eigentoxizität bereits bei geringen Konzentrationen. Die benötigten Substanzkonzentrationen, ab denen erste signifikante protektive Effekte sichtbar waren, waren jedoch auch geringer oder vergleichbar mit denen der als Ausgangssubstanzen verwendeten Thiazolidin-2,4-dione. Lediglich das Derivat Schl-24291 (**67**) zeigt keine Protektion und zusätzlich neurotoxische Wirkung (Eintrag 3).

Für Benzyliden-Thiazolidindione wurden bereits eine Vielzahl relevanter biologischer Wirkungen berichtet. Beispielsweise beschrieben Harada *et al.* die als 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase-3-Inhibitor wirksame Substanz **69**, die sich von Schl-24219 (**68**) nur durch Fehlen des 2-Methoxysubstituenten des *N*-Phenylrings sowie den Austausch der 3-Hydroxygruppe der Benzylideneinheit durch einen Bromsubstituenten unterscheidet (Abbildung 19).^[117-118]

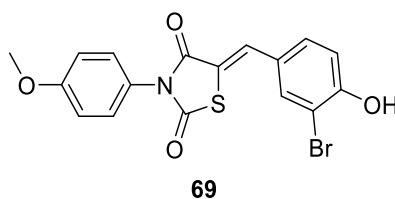


Abbildung 19: Die von Harada beschriebene Verbindung **69**.

Ein weiteres, strukturell ähnliches Benzyliden-Thiazolidindion **71**, welches dem als Parkinsontherapeutikum verwendete Catechol-*O*-methyltransferaseinhibitor (COMT-Inhibitor) Tolcapon (**70**) nachempfunden ist, zeigt vergleichbare Aktivität gegen COMT (Abbildung 20).

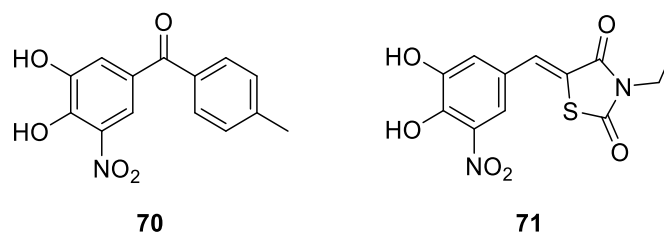


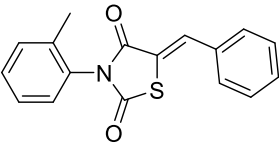
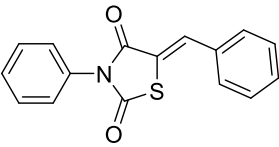
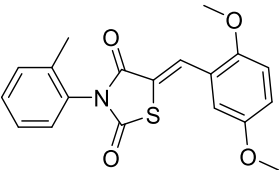
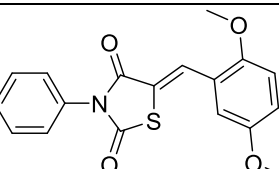
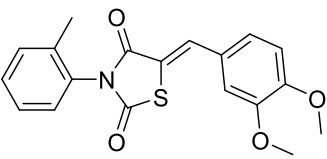
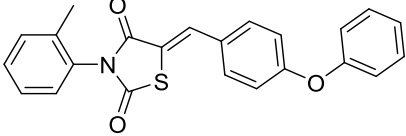
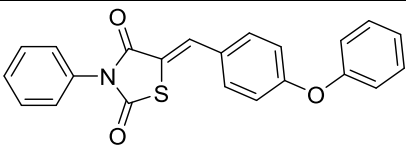
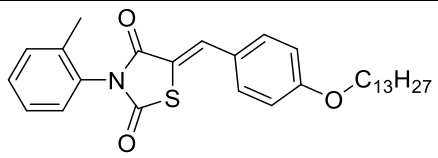
Abbildung 20: Tolcapon (**70**) und das davon abgeleitete Thiazolidindion **71**.

Jedoch wurde das Protein 3-Hydroxyisobutyryl-CoA-Hydrolase (HIBCH) als weiterer Bindungspartner für **71** und Tolcapon (**70**) identifiziert. Die Inhibition dieses hauptsächlich in den Mitochondrien vorkommenden Proteins, welches die Akkumulation von toxischem Methacrylyl-CoA verhindert, könnte eine mitochondriale Toxizität der Benzylidenthiazolidindione erklären.^[119]

Eine Vielzahl von Kombinationen von Benzaldehyden und Thiazolidindionen wurde synthetisiert. Durch Variation der Arylsubstituenten sowie des Substitutionsmusters der verwendeten Benzaldehyde wurde versucht, die neuroprotektive Wirksamkeit zu verbessern und die neurotoxischen Effekte abzumildern. Unter den synthetisierten Verbindungen waren auch zahlreiche Substanzen mit unpolarem Aryl-Substitutionsmuster. Diese zeigten alle im MTT-Test keinerlei protektive Wirksamkeit. Jedoch war in den meisten Fällen ein neurotoxischer Effekt durch die Produkte selbst zu beobachten. Die unpolaren Benzyliden-Thiazolidindione sind mit den dazugehörigen Konzentrationen der ersten toxischen Effekte und entsprechenden Lebendzellanteilen in Tabelle 3 zusammengefasst.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3: Nicht-protective Substanzen mit unpolaren Benzyliden-Resten.

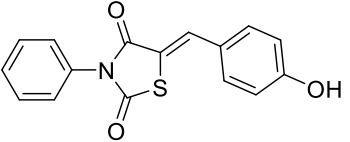
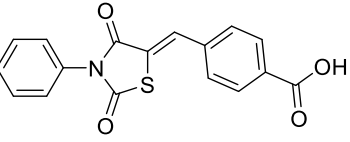
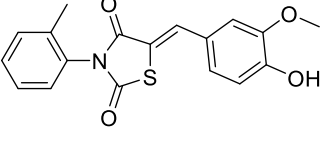
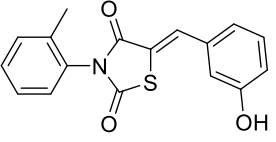
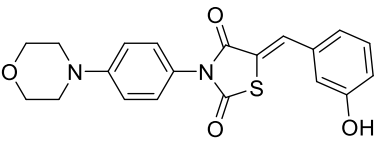
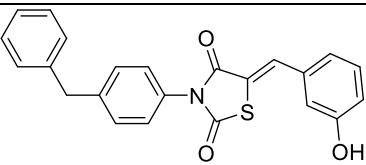
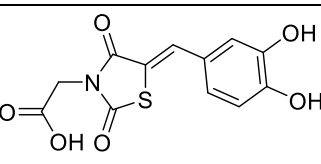
	Nummer	Strukturformel	Toxizität
1	30004 61		100 µM 54%
2	30005 72		100 µM 69%
3	30006 73		100 µM 61%
4	30007 74		100 µM 64%
5	30805 75		100 µM 79%
6	30008 76		10 µM 68%
7	30010 77		100 µM 74%
8	30018 78		n.b.

Gemeinsam ist diesen nicht-protectiven Substanzen, dass bei allen Substanzen, wenn meist auch erst bei höheren Konzentrationen, eine mäßige toxische Wirkung auftritt und sie somit zu den erhofften Ergebnissen gegenteilige Eigenschaften besitzen. Zudem waren einige der getesteten Substanzen sehr schlecht DMSO-löslich, was während des MTT-Tests zu deutlich geringerer biologischer Aktivität oder kompletter Unwirksamkeit der Substanzen führt. Dies betraf die Derivate Schl-30005 (**72**), Schl-30006 (**73**) und Schl-30010 (**77**), während Schl-

30018 (**72**) komplett präzipitierte und nicht auf seine biologische Wirksamkeit untersucht werden konnte (Einträge 2, 3, 7 und 8). Die Verbindungen Schl-30008 (**76**) und Schl-30010 (**77**), welche durch Kondensation der Thiazolidindione mit 4-Phenoxybenzaldehyd synthetisiert wurden, sollten durch den 4-Phenoxyarylrest eine Vergleichbarkeit zu von Barho beschriebenen, auf Phenoxyanilin basierenden Verbindungen, erreichen (Einträge 6 und 7).^[102] Die Ergebnisse des MTT-Tests unterstreichen durch die ausschließlich vorhandene neurotoxische Wirkung jedoch die fehlende Vergleichbarkeit.

Einige weitere kondensierte Thiazolidindione zeigten trotz polaren Benzyliden-Resten ebenfalls keine protektive Wirksamkeit. Diese sind in Tabelle 4 gezeigt.

Tabelle 4: Nicht-protektive Substanzen mit polaren Benzyliden-Resten.

	Nummer	Strukturformel	Toxizität
1	30052 79		100 µM 64%
2	30014 80		10 µM 78%
3	30016 81		100 µM 89%
4	30086 82		10 µM 82%
5	30089 83		10 µM 49%
6	30901 84		-
7	30112 85		-

Die nicht-protaktiven Substanzen mit polaren Arylsubstituenten zeigen teilweise bereits bei geringeren Konzentrationen stärkere toxische Wirkung als die vergleichbaren unpolaren Derivate. Schl-30901 (**84**, Eintrag 6) zeigte keinerlei biologische Wirkung auf die verwendeten Neuronen im MTT-Test. Dies gilt auch für Schl-30112 (**85**), welche als einzige getestete Verbindung keinen *N*-Aryl-substituierten Thiazolidindionbaustein aufweist (Eintrag 7). Die ebenfalls mit einem Carbonsäuresubstituenten funktionalisierte Verbindung Schl-30014 (**80**) war schwer löslich und zeigte dennoch bereits bei einer Konzentration von 10 μM neurotoxische Wirkung (Eintrag 2). Somit sind freie Carbonsäuren bei dieser Auswahl von Substanzen die schlechteste Funktionalität.

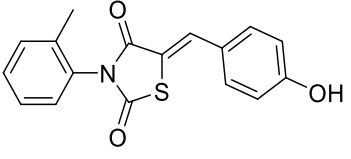
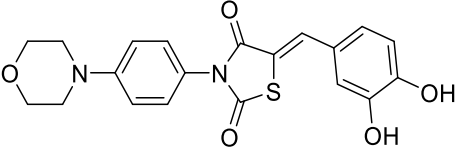
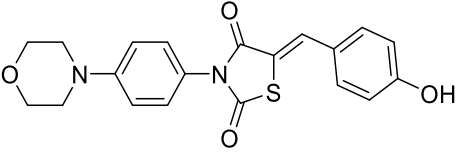
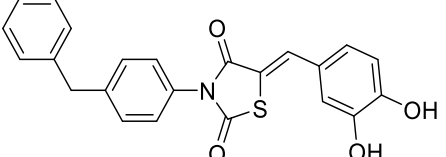
Von Gandini *et al.* wurden aus unsubstituiertem Thiazolidin-2,4-dion und Benzaldehyd, 4-Hydroxybenzaldehyd oder Vanillin synthetisierte Benzylidenthiazolidione als duale Tau-Aggregationshemmer und Glycogensynthasekinase-3 β -Inhibitoren beschrieben. Diese Verbindungen unterscheiden sich von **61**, **72**, **79** und **81** nur durch die bei Gandini fehlenden Stickstoffsubstituenten und weisen auf mögliche andere biologische Wirksamkeit der vorgestellten Verbindungen hin.^[120]

Neben den unwirksamen oder nur toxisch wirkenden Derivaten wurden auch einige Substanzen synthetisiert, die protektive Eigenschaften zeigten.

Die protektiv wirksamen Substanzen sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die Konzentrationen beginnender signifikanter sowie maximaler und endender Protektion sind mit der entsprechenden Zellviabilität in den Spalten notiert. Die niedrigste getestete Konzentration betrug generell, soweit nicht anders angegeben, 1 μM . Weitere Messkonzentrationen waren 10, 25, 50 und 100 μM .

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 5: Übersicht der wirksamen kondensierten Thiazolidindione.

	Nummer	Strukturformel	Prot. ab	max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1	30001 86		50 µM 29%	100 µM 46%	100 µM 46%	100 µM 47%
2	30904 87		10 µM 53%	100 µM >100%	100 µM >100%	100 µM 48%
3	30907 88		50 µM 41%	100 µM >100%	100 µM >100%	100 µM 74%
4	30902 89		10 µM 48%	50 µM 73%	100 µM 59%	10 µM 82%

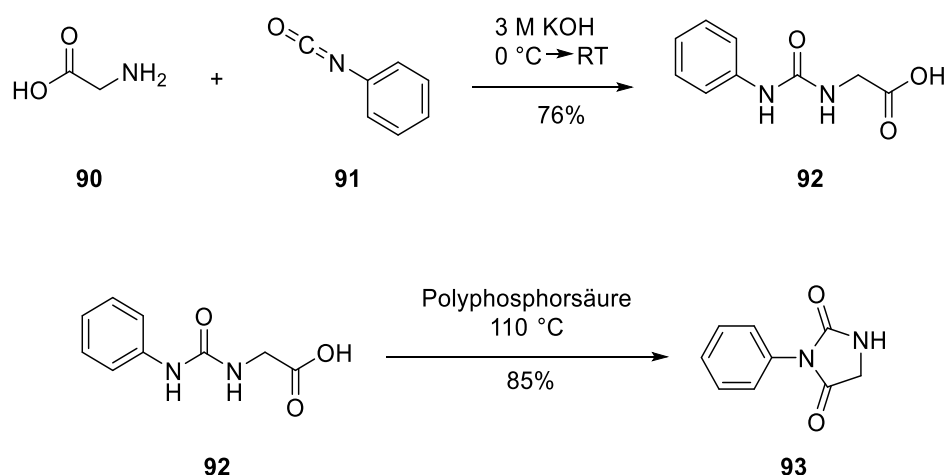
Es zeigt sich, dass für protektive Wirksamkeit eine 4-Hydroxysubstitution des Benzylidenrests notwendig, aber nicht ausreichend ist. 4-Hydroxybenzaldehyd besitzt selbst keine neuroprotektiven Eigenschaften. Erst durch die Umsetzung zu Benzylidenthiazolidindionen tritt diese Wirksamkeit auf. Die meisten, aber nicht alle 4-Hydroxy- oder 3,4-Dihydroxybenzylidenderivate zeigen protektive Eigenschaften. Jedoch zeigen alle kondensierten Derivate signifikante, mehr oder weniger stark ausgeprägte toxische Effekte.

Lediglich bei den vom Morpholinoderivat Schl-24304 (**54**) ausgehenden kondensierten Substanzen **87** und **88** sind beide 4-hydroxysubstituierte Produkte neuroprotektiv. Dennoch ist die Protektion geringer oder vergleichbar mit der Wirksamkeit des Edukts **54** bei zusätzlich auftretender neurotoxischer Wirkung der Substanzen selbst. Bei allen anderen Derivaten lassen sich diese Struktur-Wirkungs-Beziehungen nicht ableiten, da das Vorhandensein von Protektion gegen Glutaminschädigung nicht eindeutig mit bestimmten Strukturmerkmalen wie dem Substitutionsmuster am Benzylidenteil der Verbindungen korreliert.

Einige mit den dargestellten Substanzen vergleichbare Stickstoff-unsubstituierte Benzyliden-Rhodanine wurden als *in vitro* antimikrobiell und zytotoxisch wirksam beschrieben.^[111]

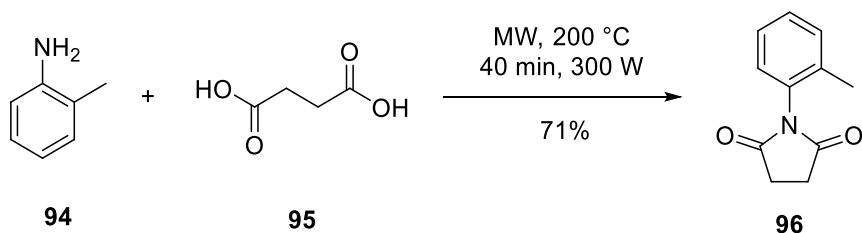
Neben den kondensierten Thiazolidindionen wurden auch weitere heterozyklische Derivate dargestellt und im AK Culmsee auf protektive Eigenschaften getestet. Dies sollte zeigen, ob die

nicht vorhandene protektive Wirkung des von Schrader synthetisierten Hydantoins Schl-24385 (**99**) mit dem veränderten Heterozyklus im Vergleich zu dem entsprechenden Thiazolidin-2,4-dion zusammenhängt. Die Hydantoine wurden aus Phenylisocyanat und der entsprechenden Aminosäure synthetisiert. Die zunächst erhaltenen asymmetrischen Harnstoffe wurden in einer zweiten Stufe in Polyphosphorsäure zu Hydantoinen zyklisiert (Schema 7).



Schema 7: Zweistufige Synthese der Hydantoine am Beispiel von **93**.

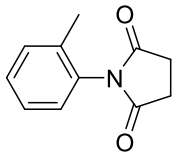
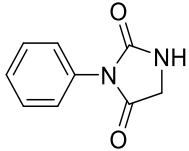
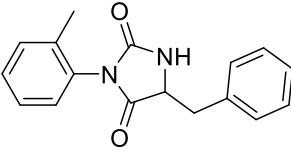
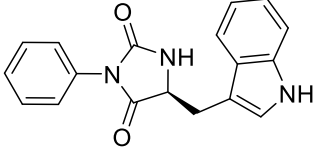
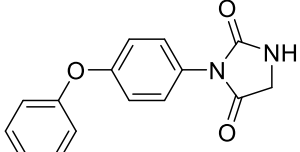
Im Gegensatz dazu konnte das zyklische Imid Schl-30083 durch Mikrowellenbestrahlung von *o*-Toluidin und Bernsteinsäure in einem Schritt erhalten werden (Schema 8).



Schema 8: Synthese des zyklischen Imids **96**.

Die genannten, weiteren heterozyklischen Derivate sowie das ursprüngliche Hydantoin **99** sind in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6: Weitere vom 3-Phenylthiazolidin-2,4-dion abgeleitete Derivate.

	Nummer	Strukturformel	Toxizität
1	30083 96		-
2	30084 93		-
3	30090 97		-
4	30906 98		n.b.
5	24385 ^[56] 99		100 µM 64%

Weil das von Schrader beschriebene Hydantoin **99** (Eintrag 5) toxisch war, wurde untersucht, ob ein weiterer Austausch der Atome im Fünfring oder eine Variation in der Substitution zu protektiven Eigenschaften oder einer Verringerung der Toxizität führen können. Jedoch zeigten die beispielhaft synthetisierten Verbindungen keinerlei Wirksamkeit mehr. Da diese Verbindungen nicht deutlich wirksamer waren als die ursprünglichen unkondensierten Thiazolidindione, wurde aus Zeitgründen von weiteren Derivatisierungen abgesehen.

Bei den Substitutionsmustern der kondensierten Thiazolidin-2,4-dione zeigten sich einige, wenn auch unerwartete, Trends. Leider verbesserten sich die protektiven Eigenschaften durch die Kondensation nicht. Im Gegenteil waren mit wenigen Ausnahmen die kondensierten Derivate ohne protektive Wirksamkeit.

Einige Substanzen waren weder protektiv noch toxisch, was auf mangelnde Löslichkeit oder fehlende Zellpenetration hindeutet. Dies war insbesondere bei Derivaten aus unsubstituiertem Benzaldehyd oder mit unpolaren Resten der Fall.

Der Großteil der dargestellten Verbindungen war, in verschieden starker Ausprägung, zelltoxisch. Da keine einzige der dargestellten kondensierten Verbindungen deutliche Protektion und nicht vorhandene Toxizität vereint, wurde diese Substanzklasse aufgrund der zu den erhofften Eigenschaften deutlich unterschiedlichen Ergebnisse nicht weiterverfolgt.

3.2 Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-one

Von Schrader wurde berichtet, dass ein Vertreter der Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinone **49** durch die von Glinca durchgeführte Entwicklung eines ligandenbasierten Pharmakophormodells anhand der Kombination gewünschter Bindungseigenschaften und einer anschließenden Suche in der Zinc-Datenbank gefunden wurde. Diese von Schrader synthetisierte Verbindung, Schl-24394 (**100**), ist in Abbildung 21 gezeigt und weist ab 25 μM Konzentration protektive Wirkung auf und ist auch bei einer Konzentration von 100 μM nicht toxisch. Weitere Wirkstoffe dieser Substanzklasse sind das als Xanthinoxidase-Inhibitor gegen Gicht eingesetzte Allopurinol (**19**, Abbildung 7, Kapitel 1.6) und der industriell erhältliche, in präklinischer Phase erprobte PDE9-Inhibitor BAY 73-6691 (**101**, Abbildung 21).^[14]

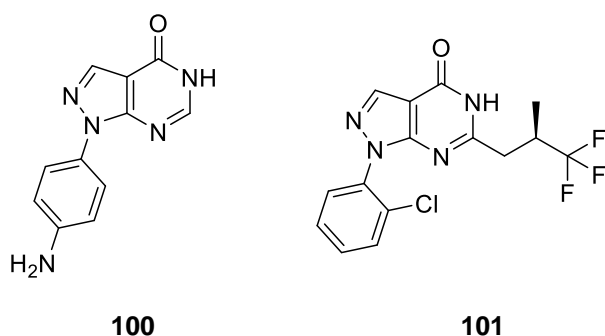
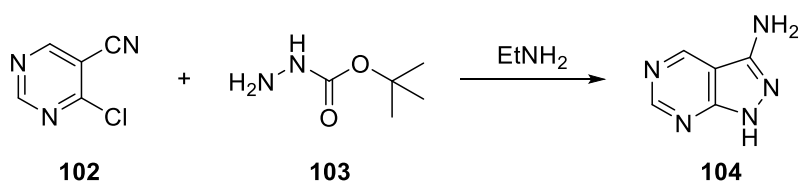


Abbildung 21: Die Pyrazolopyrimidinone Schl-24394 (**100**) und BAY 73-6691 (**101**).

Pyrazolopyrimidine können auf vielfältigen Routen synthetisiert werden.^[121-123] Der Hauptunterschied liegt in der Reihenfolge des Aufbaus des 5- und 6-Rings. Der Aufbau der Zyklen muss in Abhängigkeit des später gewünschten Substitutionsmusters erfolgen. Wird zunächst das Pyrazol aus substituierten Hydrazinen und entsprechenden CH-aciden Verbindungen aufgebaut, schließt sich eine zweite Zyklisierung zum Pyrimidin an. Durch Reaktion des Pyrazols mit kleinen Molekülen, beispielsweise Formamid, Orthoameisensäuretriethylester oder Harnstoff, wird der zweite Ring geschlossen. Werden anstelle von Formamid andere Moleküle, beispielsweise Harnstoff oder Benzaldehyd, für den Ringschluss verwendet, können Substituenten in 6-Position eingeführt werden.^[124]

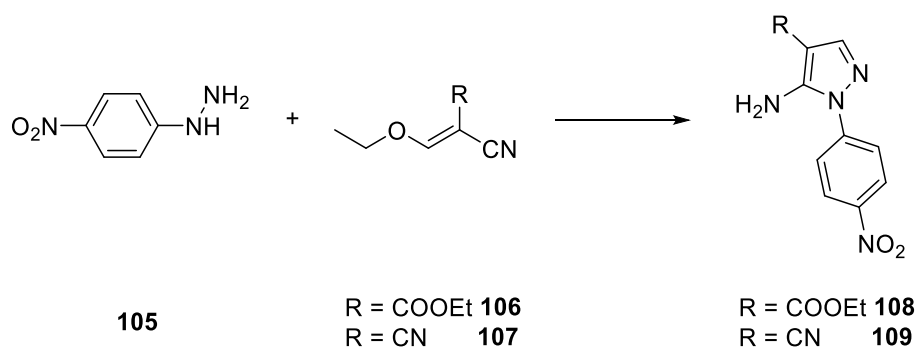
Eine weitere Methode, um Pyrazolopyrimidine zu erhalten, ist der Aufbau des Pyrazolrings durch Zyklisierung entsprechend substituierter Pyrimidine, beispielsweise mit Carbazaten (Schema 9).^[125]



Schema 9: Synthese des Pyrazolopyrimidins **104** aus dem substituierten Pyrimidin **102** mit tert-Butylcarbazat (**103**).

Die Synthese der annelierten Heterozyklen erfolgte in zwei bis drei Stufen. Zur Synthese des Pyrazols wurde neben der von Schmidt und Druey vorgestellten Methode aus 2-Cyan-3-ethoxypropensäureethylester (**97**) und 4-Nitrophenylhydrazinhydrat auch wie von Naghara *et al.* beschrieben 2-(Ethoxymethyliden)malononitril (**98**) sowie das von dos Santos *et al.* eingesetzte 4-Nitrophenylhydrazin-Hydrochlorid als Edukte verwendet.^[126-128]

Zunächst wurde, wie in Schema 10 gezeigt, das Pyrazol aus 4-Nitrophenylhydrazin und einem Malonsäurenitrilderivat dargestellt. Hierbei wurden die vier möglichen Kombinationen der Edukte sowie der Einfluss der Reaktionsbedingungen auf die Ausbeute untersucht.



Schema 10: Synthese der Pyrazole **108** und **109**.

In Tabelle 7 sind eine Auswahl der getesteten Reaktionsbedingungen und Eduktkombinationen zusammengefasst.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 7: Reaktionsbedingungen zur Pyrazolsynthese.

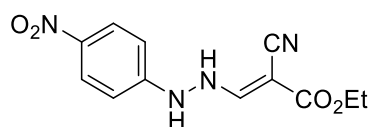
	Hydrazin	Äquivalente Malonsäure- Derivat	Ansatz- Größe	Äquivalente Base	Lösungsmittel	Bedingungen	Ausbeute
1	Hydrat	1.0 Äq Ester 106	5 mmol	-	Ethanol	Rückfluss, 1h	45% 109
2	Hydrat	1.1 Äq. Ester 106	5 mmol	1.1 Äq. NaOAc	Aceton	Rückfluss, 5h	-
3	Hydrat	1.5 Äq. Ester 106	5 mmol	-	Toluol	Rückfluss, 5h	-
4	Hydrochlorid	1.1 Äq. Ester 106	5 mmol	1.0 Äq. NaOAc	Ethanol	Rückfluss, 13h	54% 108
5	Hydrochlorid	1.1 Äq. Ester 106	5 mmol	1.0 Äq. NaOAc	Toluol	Rückfluss, 13h	54% 108
6	Hydrochlorid	1.5 Äq Ester 106	30 mmol	1.5 Äq. NaOAc	Ethanol	Rückfluss, 13h	47% 108
7	Hydrat	1.0 Äq Nitril 107	5 mmol	-	Ethanol	Rückfluss, 3h	14% 109
8	Hydrat	1.5 Äq. Nitril 107	5 mmol	-	Ethanol	Rückfluss, 12h	30% 109
9	Hydrat	1.1 Äq. Nitril 107	5 mmol	-	Toluol	Rückfluss, 12h	-
10	Hydrochlorid	1.5 Äq. Nitril 107	5 mmol	1.0 Äq. NaOAc	Ethanol	Rückfluss, 6h	26% 109 (NMR)
11	Hydrochlorid	1.5 Äq Nitril 107	5 mmol	1.0 Äq. NaOAc	Ethanol	RT, 70h	26% 109 (NMR)
12	Hydrochlorid	1.5 Äq. Nitril 107	5 mmol	2.0 Äq Ammoniak	Ethanol	RT, 60h	-

Die Kombination des 4-Nitrophenylhydrazinhydrats mit 2-Cyan-3-ethoxypropensäureethylester (**106**) lieferte in den aprotischen Lösungsmitteln Aceton beziehungsweise Toluol kein Produkt (Einträge 2 und 3). Wurden stattdessen das Hydrochlorid sowie Natriumacetat als Base verwendet, konnte sowohl bei einer Reaktion in Toluol als auch in dem protischen Lösungsmittel Ethanol das Pyrazol **108** in einer Ausbeute von 54% isoliert werden (Einträge 4 und 5). Wurde 2-(Ethoxymethyliden)malononitril (**107**) als CH-acides Edukt verwendet, konnte bei Verwendung des Hydrochlorids als Reaktionspartner die vermehrte Bildung eines schwer abtrennbaren Nebenprodukts beobachtet werden (Einträge 10 bis 12). Wurde Ammoniak als Base zugesetzt, wurde keine Produktbildung beobachtet (Eintrag 12). Bei der Verwendung von Natriumacetat bildete sich ein schwer separierbares

Substanzgemisch. Das darin enthaltene Pyrazol **109** entsprach einer Ausbeute von etwa 26% (Einträge 10 und 11). Bei Verwendung des Trihydrats konnte bei Durchführung der Reaktion in Toluol als Lösungsmittel ebenfalls keine Produktbildung beobachtet werden, während in Ethanol das Pyrazol **109** gebildet wurde (Einträge 7 bis 9). Durch eine Verlängerung der Reaktionszeit und die Erhöhung des Überschusses des CH-aciden Reaktionspartners auf 1.5 Äquivalente konnte die Ausbeute von 14% auf 30% erhöht werden (Einträge 7 und 8).

Für die Kombination aus 2-Cyan-3-ethoxypropensäureethylester (**106**) und 4-Nitrophenylhydrazin-Hydrochlorid unter Zusatz von 1.0 Äquivalenten Natriumacetat als Base wurde mit 54% die höchste Ausbeute gefunden (Einträge 4 und 5).

Bei allen Kombinationen wurde eine auffällige, allmähliche Verfärbung der Reaktionsmischung von anfänglichem Dunkelrot kurz nach Beginn des Erhitzens zu einem Beigeton bei beendeter Reaktion beobachtet. Wurde die Reaktion nach nur 15 Minuten abgebrochen, konnte das dunkelrote Derivat nach säulenchromatografischer Reinigung isoliert und charakterisiert werden. Durch das isolierbare Molekül Schl-30950 (**110**) konnte die Reaktionsfolge der Pyrazolbildung für diesen Fall gezeigt werden (Abbildung 22).

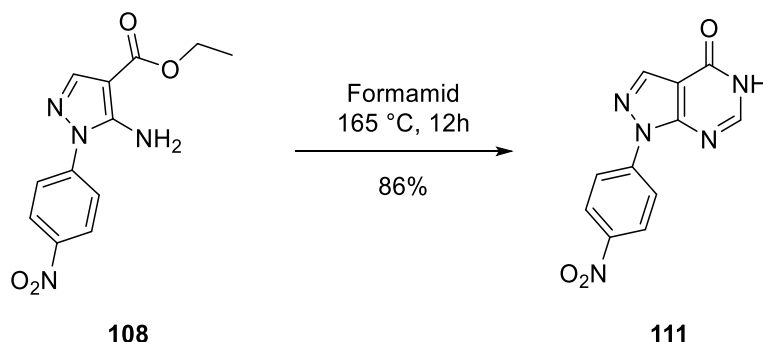


110

Abbildung 22: Das in situ gebildete Molekül Schl-30950 (**110**).

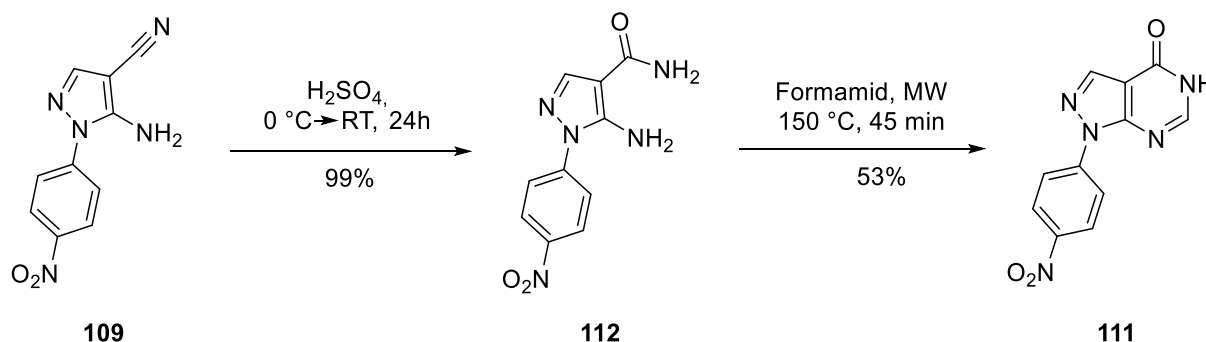
Schl-30950 (**110**) entsteht durch den nucleophilen Angriff des terminalen Hydrazinstickstoffs an der Doppelbindung und anschließender Abspaltung von Ethanol, der Reaktionsmechanismus entspricht dem der Knorr-Pyrazol-Synthese.^[129]

Im nächsten Schritt wurde der zweite Ringschluss zum Pyrimidinon Schl-24391 (**111**) durchgeführt. Das estersubstituierte Pyrazol **108** wurde in Formamid suspendiert und ohne weiteres Lösungsmittel auf 165 °C erhitzt (Schema 11).^[126, 130]



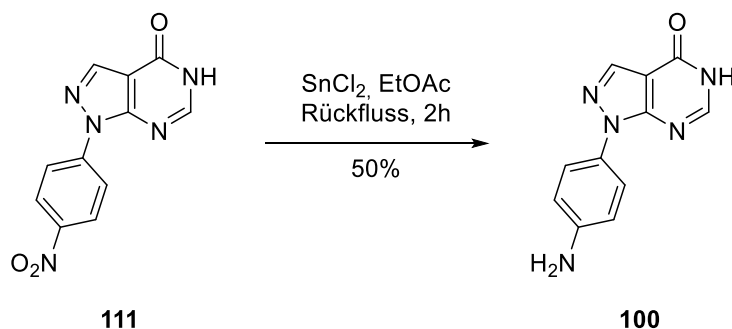
Schema 11: Synthese von Schl-24391 (**111**) aus dem estersubstituierten Pyrazol **108**.

Wurde **107** zur Synthese des Pyrazols Schl-30051 (**109**) verwendet, schloss sich eine mit nahezu quantitativer Ausbeute durchführbare Hydrolyse in konzentrierter Schwefelsäure an, um das 4-amidsubstituierte Pyrazol Schl-30062 (**112**) zu erhalten. Dieses wurde anschließend nach Davoonia *et al.* unter Mikrowellenbestrahlung mit Formamid zur Reaktion gebracht, um den Bizyklus **111** zu erhalten (Schema 12).^[131]



Schema 12: Synthese von **111** aus dem Pyrazol Schl-30062 (**112**) nach Hydrolyse von **109**.

Als letzter Schritt schloss sich die Reduktion der Nitrogruppe von **111** zum Amin **100** an, um das Zielmolekül Schl-24394 zu erhalten. Die Reduktion wurde, wie in Schema 13 gezeigt, mit Zinnchlorid in Ethylacetat durchgeführt.

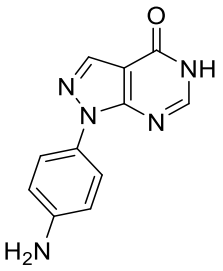
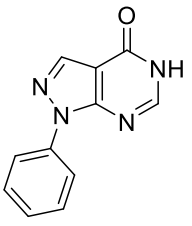
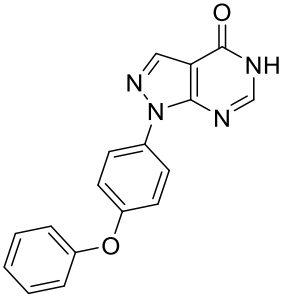


Schema 13: Reduktion der Nitrogruppe von **111** zum Amin Schl-24394 (**100**).

Weitere Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinone wurden unter analogen Bedingungen aus anderen Arylhydrazinen synthetisiert. Die Ergebnisse des biologischen Tests sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Ergebnisse und Diskussion

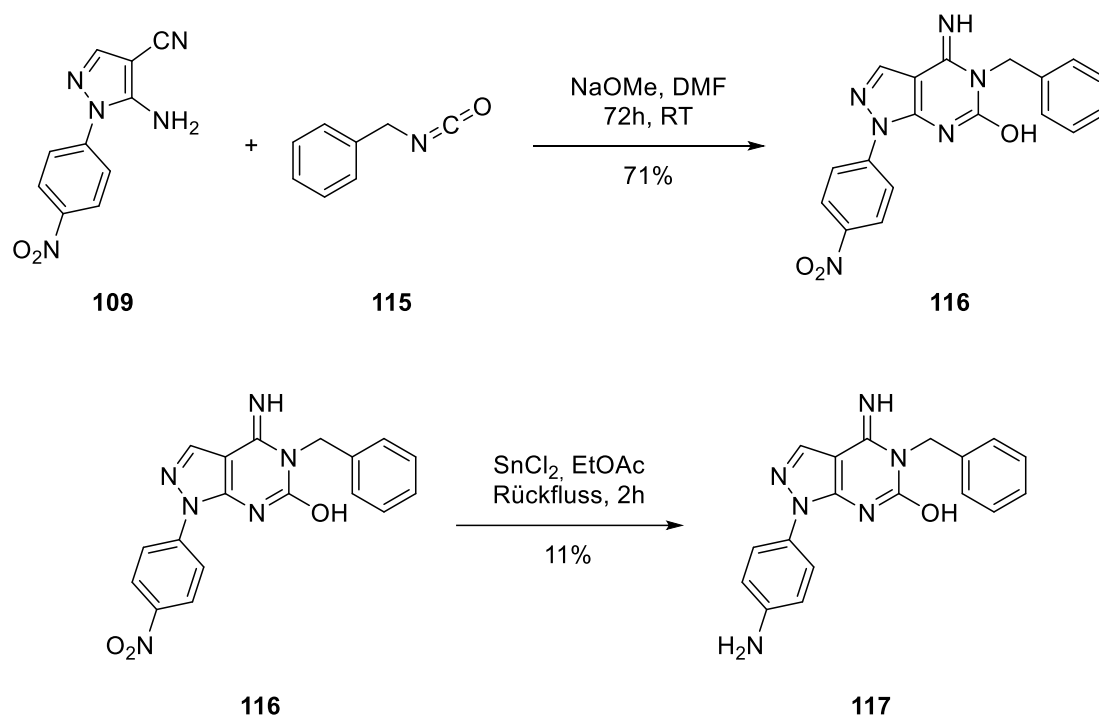
Tabelle 8: Ergebnisse der Pyrazolopyrimidinonderivate im MTT-Test.

	Nummer	Strukturformel	Prot. ab	max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1	24394 [56] 100		25 µM 36%	100 µM 100%	100 µM 100%	-
2	30105 113		-	-	-	-
3	30111 114		-	-	-	100 µM 46%

Die von Schrader vorgestellte Verbindung Schl-24394 (**100**, Eintrag 1), die durch Ähnlichkeits-suche in der Zinc-Datenbank gefunden wurde, zeigt leichte protektive Wirksamkeit ohne toxische Eigenschaften. Die entsprechende Vorstufe, die Nitro-Verbindung **111**, ist sehr schlecht in DMSO löslich und wurde daher nicht auf protektive Eigenschaften untersucht. Die unpolaren Arylreste in 1-Position führten zu einem kompletten Verlust neuroprotektiver Wirksamkeit. Während Schl-30105 (**113**, Eintrag 2) keinerlei Aktivität im MTT-Test zeigte, konnte bei dem 4-Phenoxyphenylsubstituierten Derivat **114** eine deutliche Toxizität beobachtet werden.

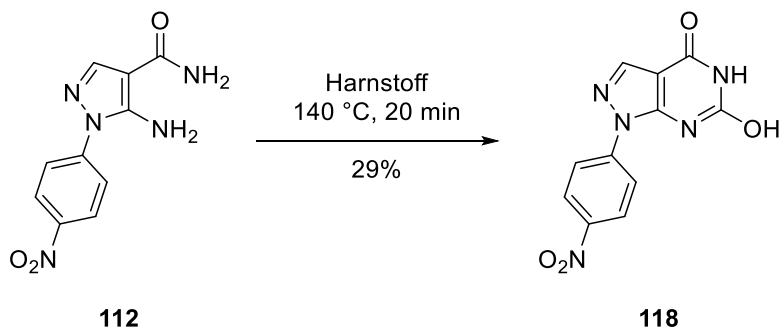
Von Ghorab *et al.* wurde beschrieben, dass ein 1-Phenyl-5-benzyl-substituiertes Pyrazolopyrimidinon apoptosefördernde Eigenschaften besitzt.^[132] Um zu überprüfen, ob diese Wirkung auch bei einem anderen Substituentenmuster auftritt, wurden zwei Derivate synthetisiert.

Schl-30916 (**116**) und Schl-30919 (**117**) wurden durch Umsetzung von **109** mit Benzylisocyanat (**115**) nach Harden *et al.* und anschließender Reduktion der Nitrogruppe mit Zinnchlorid erhalten (Schema 14).^[133]



Schema 14: Synthese der 5-benzylsubstituierten Derivate **116** und **117**.

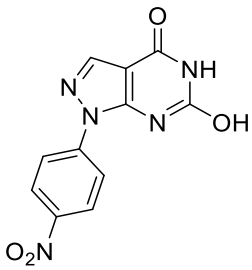
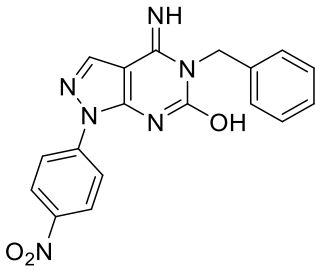
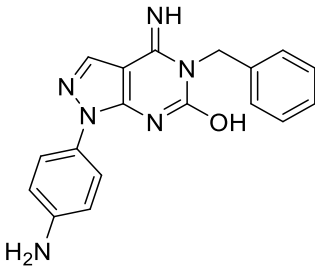
Zum Vergleich wurde auch das lediglich in 6-Position hydroxysubstituierte Derivat Schl-30914 (**118**) nach einer Literaturvorschrift von Holla *et al.* wie in Schema 15 gezeigt aus Schl-30062 (**112**) in einer Harnstoffschmelze synthetisiert.^[124]



Schema 15: Synthese des 6-hydroxysubstituierten Derivats Schl-30914 (**118**).

Die Testergebnisse der 6-hydroxysubstituierten Moleküle sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

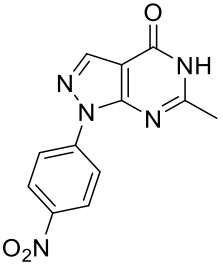
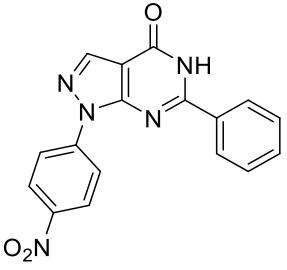
Tabelle 9: 6-Hydroxysubstituierte Pyrazolopyrimidine.

	Nummer	Strukturformel	Prot ab	max	bis	Tox
1	30914 118		-	-	-	-
2	30916 116		-	-	-	10 µM 68%
3	30919 117		50 µM 22%	50 µM 22%	100 µM 31%	100 µM 77%

Die von Ghorab *et al.* beschriebene, ausschließlich stark neurotoxische Wirkung 5-benzylsubstituierter Pyrazolopyrimidinone konnte nicht bestätigt werden.^[132] Zwar konnte neurotoxische Aktivität beobachtet werden, jedoch zeigte Schl-30919 (**117**) ab Konzentrationen von 50 µM signifikante Protektion. **116** zeigte zwar nur toxische Eigenschaften und war zusätzlich schlecht löslich. Durch Reduktion der Nitrofunktion nahm die Toxizität jedoch deutlich ab und es konnte eine leichte neuroprotektive Wirkung von **117** festgestellt werden.

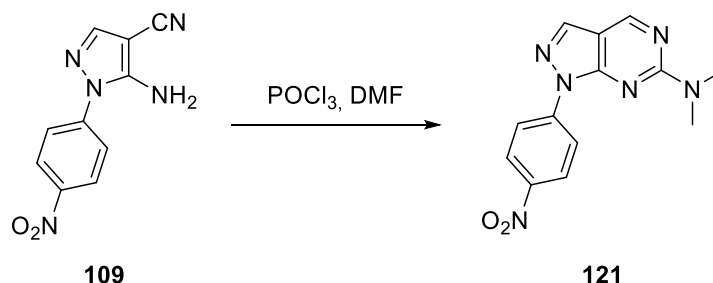
Zusätzlich zu **118** wurden weitere Derivate mit Substituenten in 6-Position hergestellt und auf ihre neuroprotektive Wirksamkeit untersucht (Tabelle 10).

Tabelle 10: In 6-Position substituierte Pyrazolopyrimidine.

	Nummer	Strukturformel	Prot. ab	max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1	30059 119		10 µM 81%	25 µM >100%	50 µM 42%	100 µM 4%
2	30173 120		25 µM 41%	100 µM 48%	100 µM 48%	10 µM 50%

Während Schl-30059 (**119**) nach Zhang *et al.* mit Essigsäure und POCl₃ dargestellt wurde, erfolgte die Synthese von Schl-30173 (**111**) im Eintopfverfahren aus 4-Nitrophenylhydrazin (**105**), (Ethoxymethyliden)malononitril (**107**) und Benzaldehyd (**60**) nach Liu *et al.*^[134-135] Diese Derivate, die in 6-Position mit unpolaren Resten substituiert sind, zeigen im Vergleich der Strukturen dieser Substanzklasse die besten protektiven Eigenschaften. Die Toxizität dieser Verbindungen ist jedoch auch sehr stark. Trotz Nitrofunktion waren diese Derivate noch für den MTT-Test ausreichend gut in DMSO löslich. Auch wenn sich bei der Reduktion von **116** eine Verringerung der Toxizität bei gleichzeitiger Verbesserung der Löslichkeit zeigte, wurde bei **119** und **120** von einer Reduktion abgesehen. Im Vergleich zu BI-6C9 (**32**) war die Kombination der Eigenschaften auch bei diesen Substanzen deutlich schlechter, so dass auch eine Reduktion vermutlich keine ähnlich guten neuroprotektiven Verbindungen ergeben hätte.

Zwei weitere Verbindungen wurden ebenfalls dargestellt. Schl-30061 (**121**) wurde in einer Vilsmeier-Reaktion aus **109** synthetisiert (Schema 16). Diese Substanz besitzt wie Schl-30914 (**118**) einen polaren Substituenten in 6-Position, jedoch keine Carbonylgruppe in 4-Position.



Schema 16: Synthese von Schl-30061 (**121**).

Schl-30051 (**109**) wurde zudem zu Schl-30092 (**122**) reduziert, um die protektiven Eigenschaften des ersten Heterozyklus an einem Derivat mit verbesserter Löslichkeit zu überprüfen. Auch diese Substanzen sollten auf ihre neuroprotektive Wirkung getestet werden (Tabelle 11).

Tabelle 11: Weitere synthetisierte Pyrazolderivate.

	Nummer	Strukturformel	Protektion	Toxizität
1	30061 121		n.b.	n.b.
2	30092 122		-	-

Diese Derivate zeigten keinerlei Wirksamkeit. Schl-30061 (**121**) war nur in heißem DMSO löslich und konnte daher nicht getestet werden. Das Pyrazol **122** zeigte beim MTT-Test keine protektive Wirksamkeit oder Toxizität. Dies unterstreicht die Notwendigkeit des zweiten, annelierten Heterozyklus, um die erwünschte biologische Wirksamkeit zu erhalten.

Wurde bei der Substanzklasse der Pyrazolopyrimidine die aromatische Aminofunktion entfernt oder durch einen Phenoxy-Substituenten ersetzt, war keine protektive Wirksamkeit mehr vorhanden.

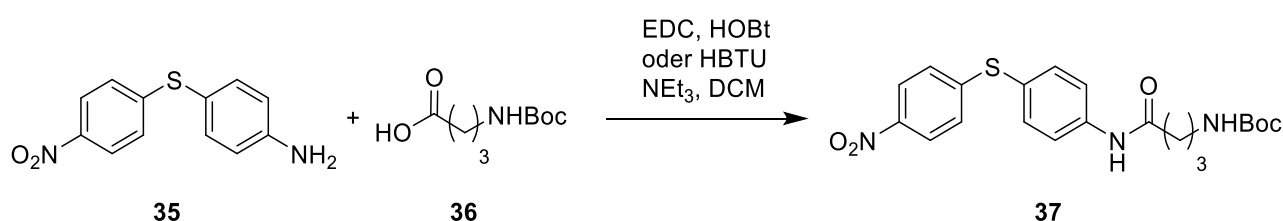
Wurde in 6-Position ein Rest eingeführt, führte dies in den Fällen eines Methyl- oder Phenylrests zu gleichzeitig erhöhter Protektion und Toxizität. Wurde eine Hydroxyfunktion eingeführt, zeigte sich die Substanz als völlig wirkungslos.

Auch die weiteren gezeigten Derivate zeigten keinerlei protektive Wirksamkeit. Mit der Reduktion der Nitrofunktion ging generell eine Löslichkeitsverbesserung einher, teilweise verbunden mit einer geringeren Toxizität. Die Löslichkeit in Wasser war nicht vorhanden, in Lösungsmitteln wie Ethylacetat oder Dichlormethan selbst bei den reduzierten Verbindungen sehr gering und nur in DMSO (oder ausschließlich in TFA im Falle einiger Nitroverbindungen) ausreichend. Die schlechte Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln kann auch ein Hauptgrund für die geringe biologische Aktivität sein. Von Vignaroli *et al.* wurde *N*-Methylpiperazin mittels *O*-Alkylcarbamatlanker an Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinderivate angebracht, um eine Löslichkeitsverbesserung zu erreichen.^[136] Aufgrund der generell nicht sehr guten protektiven Eigenschaften der Substanzklasse wurde jedoch auf diese Derivatisierung verzichtet. Aufgrund der Kombination von schlechter Löslichkeit, geringer protektiver Wirkung und der geringen Aussicht auf deutliche Verbesserung, um mit BI-6C9 (**32**) vergleichbare Eigenschaften zu erhalten, wurde dieser Heterozyklus als Gerüst für neuroprotektive Verbindungen als nicht geeignet angesehen und nicht weiterverfolgt.

3.3 Synthese von BI-6C9

Der im MTT-Test verwendete Vergleichsinhibitor BI-6C9 (**32**) wurde in größeren Mengen synthetisiert, um weitere Untersuchungen an der Substanz in den Arbeitskreisen Culmsee und Keck zu ermöglichen.

Die Synthese wurde anhand der modifizierten Vorschrift von Becattini in vier Stufen durchgeführt.^[98] Ein großer Unterschied zur literaturbekannten Synthese ist der Verzicht auf polymergebundene Kupplungsreagenzien bei der Synthese des Vorläufers BI-6C6 (**37**). Stattdessen wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) verwendet (Schema 17).



Schema 17: Synthese von BI-6C6 (**37**).

Eine weitere, von Verma beschriebene, Methode zur Amidbindungsknüpfung ist der Einsatz des bereits vorgestellten CDI (**59**).^[137] Aufgrund der guten Durchführbarkeit mittels Kupplungsreagenzien wurde diese Herangehensweise jedoch nicht untersucht. Es könnte jedoch eine mögliche Methode zur Amidknüpfung von BI-6C7 (**38**) und 2,4-Dihydroxybenzoesäure zu BI-11A7 (**33**) sein.

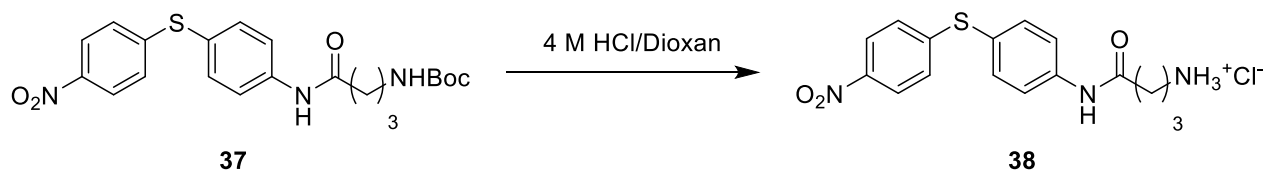
Da die Reaktionen in Ansatzgrößen bis 20 mmol in größerem Maßstab durchgeführt wurden als in der Literatur beschrieben, war eine Abwandlung der Vorgehensweise nötig. In Tabelle 12 sind die verschiedenen getesteten Reaktionsbedingungen zusammengefasst.

Tabelle 12: Kupplungsreagenzien-Screening bei der Synthese von BI-6C6 (**37**).

	Kupplungsreagenz	Ansatzgröße	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	HOBt/EDC, je 1.2 Äq.	10 mmol	Ar, DCM, 16h, RT	92%
2	HOBt/EDC, je 1.3 Äq.	12.8 mmol	Ar, DCM, 38h, RT	83%
3	HOBt/EDC, je 1.2 Äq.	8.9 mmol	Ar, DCM, 38h, RT	84%
4	HOBt/EDC, je 1.2 Äq.	9.8 mmol	DCM, 16h, RT	82%
5	HOBt/EDC, je 1.5 Äq.	5.0 mmol	DCM, 16h, RT	84%
6	HBTU, 1.5 Äq.	10 mmol	DCM, 16h, RT	80%
7	HBTU, 1.5 Äq.	20 mmol	DCM, 16h, RT	80%

Bei größeren Ansätzen von **37** wurde statt HOBt/EDC·HCl auch das Kupplungsreagenz HBTU verwendet, was zu vergleichbaren Ausbeuten von 80% führte (Einträge 6 und 7). Da die Ausbeute bei der Durchführung unter Inertgasatmosphäre mit einer Ausnahme nicht deutlich erhöht war, wurde bei weiteren Versuchen mit Einsatz von Kupplungsreagenzien auf die Verwendung von wasserfreien Lösungsmitteln und der Reaktionsdurchführung unter Inertgasatmosphäre aus Kostengründen verzichtet (Einträge 1 bis 3). Da die Erhöhung der eingesetzten Äquivalente der Kupplungsreagenzien die Ausbeute kaum verbesserte und auch die Reaktionszeit nicht weiter verkürzte, wurde der Einsatz von 1.2 Äquivalenten HOBt und EDC bei weiteren Ansätzen beibehalten (Einträge 4 und 5). Generell konnte die Reaktionszeit im Vergleich zu der von Becattini genannten Dauer von 4 Tagen deutlich verkürzt werden. Zudem konnte die Reaktion ohne den Einsatz polymergebundener Kupplungsreagenzien durchgeführt werden. Die von Becattini beschriebene Ausbeute von 64% bei einer Ansatzgröße von 1.0 mmol konnte dennoch deutlich verbessert werden.

Die anschließende Entschützung zu BI-6C7 (**38**) war unabhängig von der Ansatzgröße unproblematisch und erfolgte nahezu quantitativ. Durch die wasserfreie Entschützung in 4 M HCl in 1,4-Dioxan wurde in den meisten Fällen innerhalb weniger Stunden Ausfällung des Produkts beobachtet (Schema 18). Diese Zwischenstufe der vierstufigen Synthese wurde auch zur Synthese weiterer Derivate verwendet.

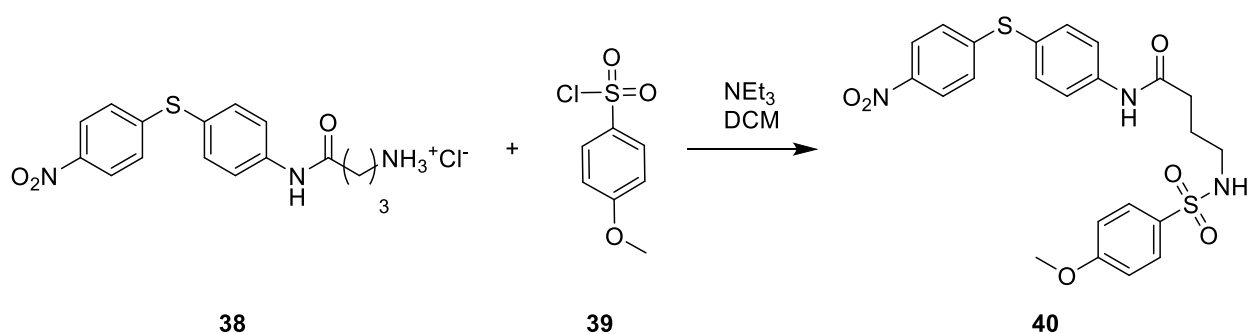


Schema 18: Entschützung von BI-6C6 (**37**) zu BI-6C7 (**38**).

In einigen Fällen konnte das Hydrochlorid jedoch nicht direkt durch Filtration der Reaktionsmischung erhalten werden, da es sehr ölig und hygroskopisch war. In diesen Fällen wurde das Lösungsmittel zunächst entfernt und der Feststoff anschließend in Methanol aufgenommen. Wie sämtliche erhaltene Hydrochloride ist **38** in Methanol sehr gut löslich. Nach Entfernung des Methanols wurde der nun erhaltene Feststoff mit MTBE/Pentan 1:1 gewaschen und anschließend getrocknet.

Becattini beschrieb die Entschützung mittels TFA und erzielte eine Ausbeute von 81% bei einer Ansatzgröße von 0.63 mmol. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Entschützung ergab das Produkt als Hydrochlorid in einer Ausbeute von 99% bei einer erhöhten Ansatzgröße von 7.3 mmol.

Als problematisch erwies sich die Synthese von BI-6C8 (**40**). BI-6C7 (**38**) und Triethylamin wurden in DCM gelöst und in die gekühlte Lösung wurde 4-Methoxysulfonsäurechlorid (**39**) gegeben. Von Becattini wird berichtet, dass bei einer Ansatzgröße von 0.1 mmol nach einer Reaktionszeit von 15 h die Reaktionslösung nach Waschen mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung eingeeengt wurde und das Produkt **40** in einer Ausbeute von 96% erhalten werden konnte (Schema 19).^[98]



Schema 19: Synthese von BI-6C8 (**40**).

Bei analoger Durchführung mit um mindestens Faktor zehn größeren Mengen war die Reaktion nach 24 h nicht beendet und auch bei längerer Reaktionszeit konnten durch das anschließende Waschen der Reaktionsmischung nicht alle Verunreinigungen entfernt werden. Auch eine Durchführung unter luft- und wasserfreien Bedingungen analog zu Yamamoto verbesserte die Ausbeute nicht.^[138]

Wurde jedoch nach vollständigem Reaktionsumsatz noch für ca. 20 h weiter gerührt, fiel das Produkt **40** als Feststoff aus der Reaktionsmischung aus und konnte durch Filtration abgetrennt werden. Die Ausbeute des abfiltrierten Feststoffs betrug bis zu 89% und konnte durch Waschen des Filtrats mit NaOH- und HCl-Lösung und anschließendem Entfernen des Lösungsmittels um maximal 2% erhöht werden, weshalb dies später nicht mehr durchgeführt wurde.

Ein Screening verschiedener Lösungsmittel lieferte sehr unterschiedliche Ergebnisse (Tabelle 13).

Ergebnisse und Diskussion

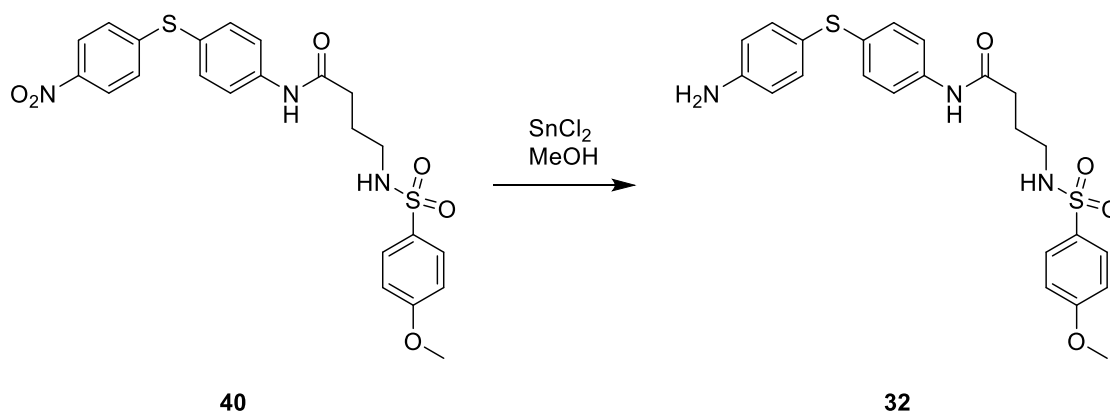
Tabelle 13: Lösungsmittel-Screening zur Synthese von BI-6C8 (**40**).

	Lösungsmittel	Ansatzgröße	Base	Anmerkung	Ausbeute
1	Acetonitril	1.0 mmol	2.5 Äq. NEt ₃	Filtrat extrahiert	44%
2	Pyridin	1.0 mmol	-	-	0%
3	Toluol	1.0 mmol	2.5 Äq. NEt ₃	Filtrat extrahiert	52%
4	Dioxan	1.0 mmol	4.0 Äq. NaHCO ₃	-	0%
5	Dichlormethan	1.0 mmol	2.5 Äq. NEt ₃	Zusatz von 1.5 Äq. HBTU	n.b. (86% verunreinigt)
6	Abs. THF	2.5 mmol	2.5 Äq. NEt ₃	Argonatmosphäre	13%
7	Dichlormethan	1.4 mmol	2.5 Äq. NEt ₃	Filtrat extrahiert	90%
8	Dichlormethan	1.5 mmol	1.1 Äq. NEt ₃	Filtrat extrahiert	84%
9	Dichlormethan	12.5 mmol	2.5 Äq. NEt ₃	-	79%

Bei der Durchführung der Reaktion in Pyridin konnte kein Produkt isoliert werden (Eintrag 2). Der Einsatz von Carbonat als Base und Dioxan als Lösungsmittel war ebenfalls nicht erfolgreich (Eintrag 4). Die besten Ausbeuten lieferten eine Durchführung der Reaktion in Toluol oder Dichlormethan (Einträge 3 und 7 bis 9). Der Zusatz von HBTU nach 4 h, um eine Kupplungsreaktion des möglicherweise hydrolysierten Sulfonsäurechlorids zu ermöglichen, führte zur Isolierung eines Substanzgemisches in geringerer Ausbeute als ohne den Zusatz des Kupplungsreagenzes (Eintrag 5). Aufgrund der Erkenntnis, dass das Produkt nach längerer Reaktionszeit ausfällt, wurde Dichlormethan als Lösungsmittel beibehalten und lediglich die Reaktionszeit folgender Synthesen verlängert.

Die bei einer Ansatzgröße von 1.4 mmol erreichten, mit Becattini vergleichbaren Ausbeute von 90% sank nur moderat auf 79% bei einer Erhöhung der Ansatzgröße auf 12.5 mmol. Dies zeigt, dass die Maßstabsvergrößerung im Vergleich zu Becattini um Faktor 14 beziehungsweise 125 gut durchführbar ist. Mit der verlängerten Reaktionszeit bei den vergrößerten Ansätzen geht jedoch auch eine deutlich erleichterte Isolierung und Reinigung des Rohprodukts einher.

Der letzte Schritt der Synthese umfasste die Reduktion von BI-6C8 (**40**) zu BI-6C9 (**32**). Diese wurde analog zur Veröffentlichung von Becattini mit Zinn(II)chlorid in Methanol durchgeführt (Schema 20).



Schema 20: Reduktion von BI-6C8 (**40**) zu BI-6C9 (**32**).

Bei größeren Ansätzen verlängerte sich die Reaktionszeit der Reduktion deutlich. Ab einer Ansatzgröße von etwa 4 mmol war auch nach 24 h die Reaktion nicht vollständig. Durch säulenchromatographische Reinigung nach der Entfernung der Zinnrückstände konnte nicht umgesetztes BI-6C8 (**40**) abgetrennt und nochmals reduziert werden. Nach der Isolierung von BI-6C9 (**32**) war die rasche Entfernung des Lösungsmittels maßgeblich, da es sich um eine sehr lichtempfindliche Substanz handelt, die sich in Lösung innerhalb weniger Stunden zersetzt und auch als Feststoff lichtgeschützt aufbewahrt werden muss.

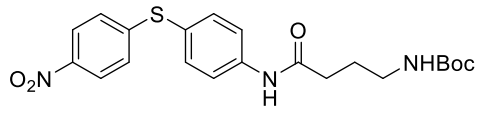
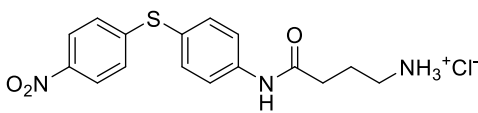
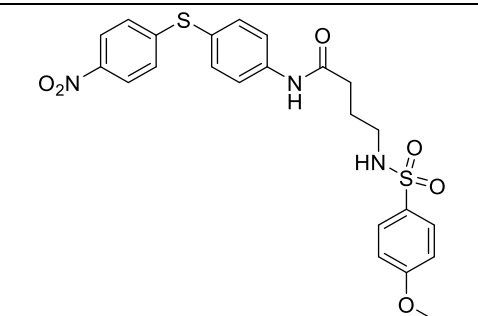
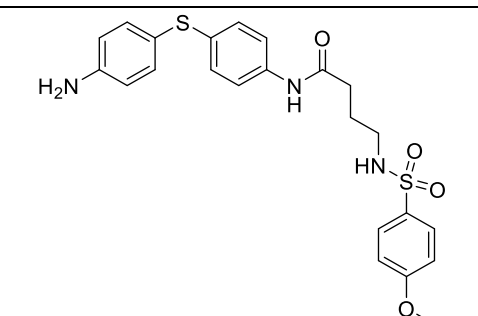
Die von Becattini durchgeführte Reduktion in einer Ansatzgröße von 77 μmol ergab das Produkt BI-6C9 in 75% Ausbeute. Durch die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Reduktion in einer beispielhaften Ansatzgröße von 2.5 mmol konnte BI-6C9 in einer Ausbeute von 89% erhalten werden, was einer Substanzmasse von gut 1.0 g entspricht.

Insgesamt sind die erhaltenen Ausbeuten bei um mindestens Faktor 10 größeren Ansätzen mit Ausnahme von BI-6C8 deutlich höher als bei Becattini. Bei der Synthese von BI-6C8 ist die Ausbeute bei größeren Ansätzen auch noch vergleichbar gut, aber der Aufwand der Reinigung ist deutlich geringer, da es als Feststoff aus dem Reaktionsgemisch ausfällt. Zusätzlich wurde zur Synthese von BI-6C6 kein polymergebundenes Kupplungsreagenz benötigt.

Die einzelnen Verbindungen wurden auch auf ihre protektive Wirkung getestet. In Tabelle 14 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 14: Ergebnisse des MTT-Tests für die einzelnen Stufen der BI-6C9-Synthese.

	Bezeichnung/ Nummer	Strukturformel	Prot. ab	Max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1	BI-6C6 30114 37		25 µM 11%	50 µM 91%	100 µM 90%	100 µM 84%
2	BI-6C7 30123 38		25 µM 82%	25 µM 82%	50 µM 27%	100 µM 4%
3	BI-6C8 28297 ^[102] 40		10 µM 71%	25 µM 84%	100 µM 65%	100 µM 57%
4	BI-6C9 30300 32		6.25 µM 77%	25 µM 95%	100 µM 72%	100 µM 70%

Die neuroprotektive Wirksamkeit steigt mit jedem Syntheseschritt an, während die Toxizität schwankt. Das Zwischenprodukt **38** ist in Konzentrationen von 100 µM extrem toxisch, so dass die protektive Wirkung bereits ab Konzentrationen von 50 µM durch die Toxizität überkompensiert wird. **37** hingegen ist das Derivat mit sowohl den geringsten protektiven als auch toxischen Effekten. Das Zielmolekül **32** zeigt mit der Kombination aus geringer Neurotoxizität und neuroprotektiver Wirksamkeit bereits bei geringen Konzentrationen das beste Wirkungsprofil. Von Neitemeier wurde für BI-6C9 (**32**) ein EC₅₀ von 2.0 µM gegen glutamatinduzierten Zelltod bestimmt.^[17]

3.4 Biarylthioether-Derivate mit Piperidin-Linker

Eine weitere vielversprechende Substanzklasse zur Synthese neuroprotektiver Verbindungen sind die von den Bid-Inhibitoren BI-6C9 (**32**) und BI-11A7 (**33**) abgeleiteten Biarylether-Derivate. Auch in weiteren neuroprotektiven Substanzen ist das Biaryl(thio)etherstrukturmotiv vorhanden (Abbildung 3). Die von Schrader und Barho synthetisierten und optimierten Moleküle **51** haben den in Abbildung 23 gezeigten Aufbau.

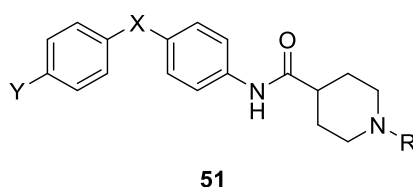


Abbildung 23: Grundstruktur der von Barho dargestellten Verbindungen.

Von Schrader wurde die erfolgreiche Rigidisierung des Linkers durch ein Piperidinmotiv anstelle des flexiblen GABA-Molekülteils beschrieben.^[56] Bei diesen Untersuchungen wurde 4-Phenoxyanilin statt des in BI-6C8 vorhandenen 4-(4-Nitrophenyl)sulfanylanilins (**35**) als Kopfteil der Substanzen verwendet. Durch Barho wurden Effekte von Substituenten in 4-Position des terminalen Phenylrings auf die protektiven Eigenschaften untersucht. Zudem wurde die Variation der verbrückenden Gruppe zwischen den Phenylringen von Barho vorgenommen.^[102] Der ursprüngliche Austausch des Schwefels von **35** durch Sauerstoff sowie die Entfernung oder Variation der Nitrogruppe verbesserten die protektive Wirkung der verglichenen Substanzen jedoch kaum.

Zwei Substanzen, das Pivaloyl-Derivat Schl-28164 (**123**) und das β -Alanin-Derivat Schl-28322 (**124**), zeigten bei Barho die besten neuroprotektiven Eigenschaften.^[102] Diese sind in Abbildung 24 gezeigt.

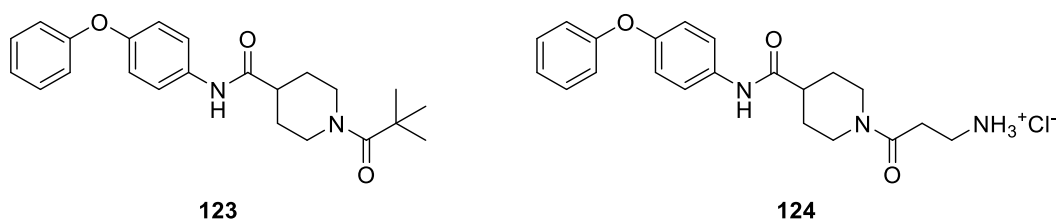


Abbildung 24: Die von Barho beschriebenen neuroprotektiven Substanzen Schl-28164 (**123**) und Schl-28322 (**124**).

Ausgehend von den Optimierungen von Barho wurden im Rahmen dieser Arbeit die Substanzen Schl-28190 (**43**) und Schl-28122 (**47**) mit verschiedenen Aminosäuren umgesetzt (Abbildung 25).

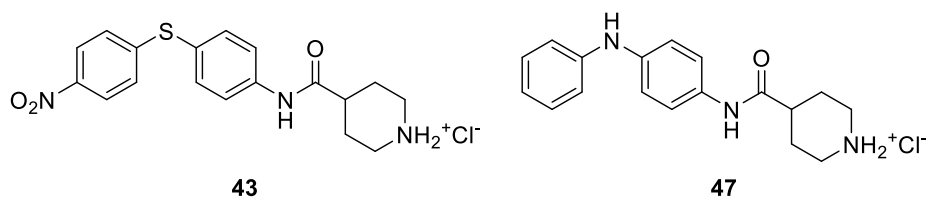
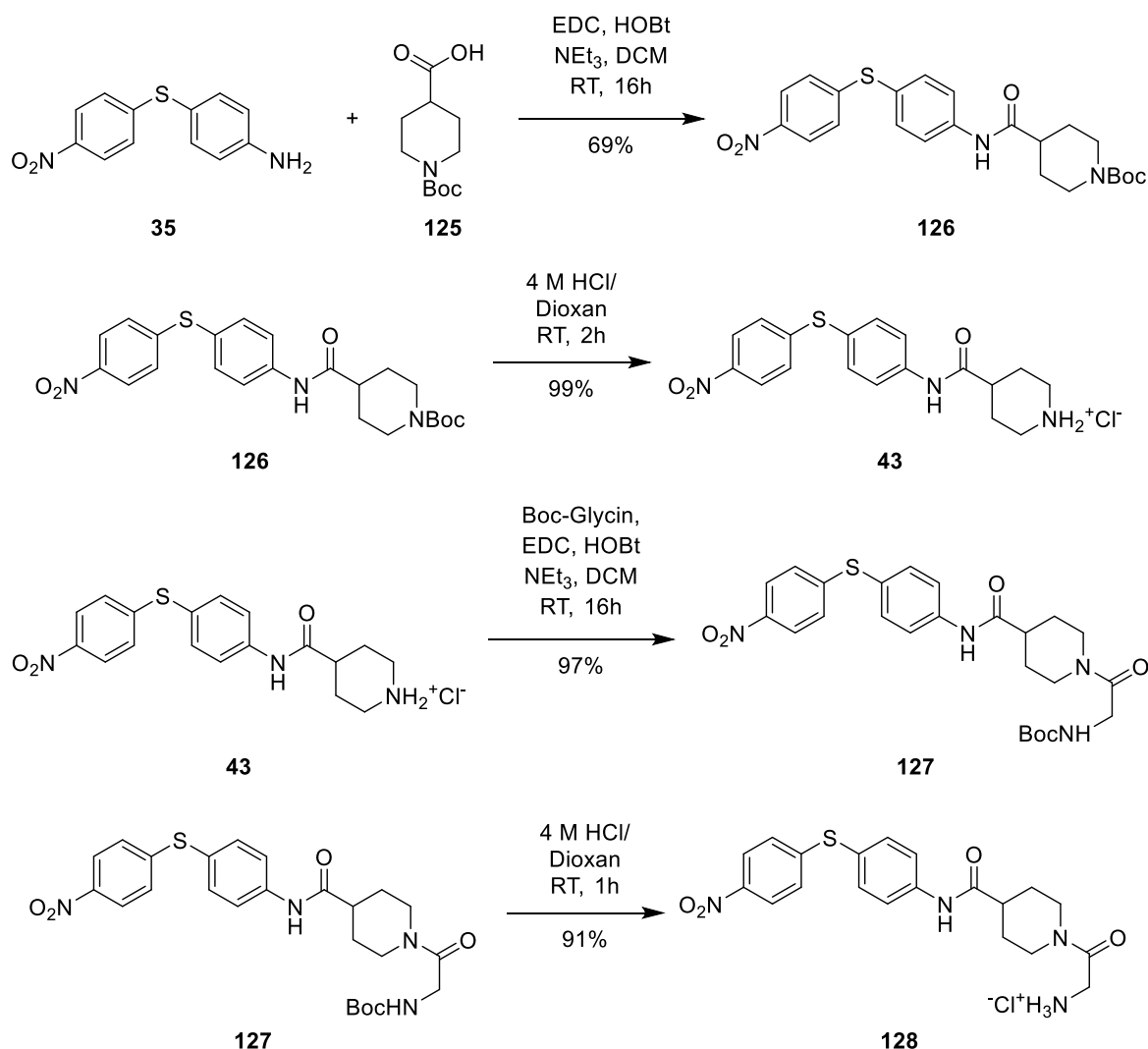


Abbildung 25: Die Synthesebausteine Schl-28190 (**43**) und Schl-28122 (**47**).

Die Umsetzungen erfolgten mittels EDC·HCl und HOBT als Kupplungsreagenzien und wurden in Dichlormethan durchgeführt. Die Synthese des Glycin-Derivats Schl-30820 (**128**) ist in Schema 21 beispielhaft gezeigt.



Schema 21: Synthese der Aminosäurederivate am Beispiel von Schl-30820 (**128**).

Zunächst wurde der Fokus auf die Derivate von **43** gelegt. Durch eine Reduktion der Nitrogruppe zum Amin kann der zu BI-6C9 identische Kopfteil der Moleküle erhalten werden. Da aber auch das Nitroderivat BI-6C8 (**40**) deutliche Protektion zeigt und daher auch bei anderen Substanzen kein vollständiger Verlust der Protektion durch fehlende Reduktion erwartet wurde, wurde meist auf eine Reduktion der Nitrofunktion verzichtet.

Ergebnisse und Diskussion

In Tabelle 15 sind die Derivate der Piperidin-4-carbonsäureamide verknüpft mit linearen α -, β - und γ -Aminosäuren und die gemessene Protektion zusammengefasst.

Tabelle 15: Übersicht über 4-(4-Nitrophenyl)sulfanylanyl-Derivate ohne bzw. mit verknüpften linearen Aminosäuren.

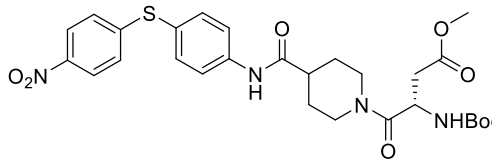
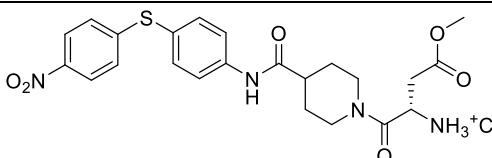
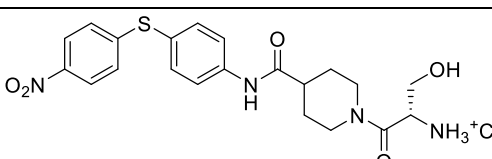
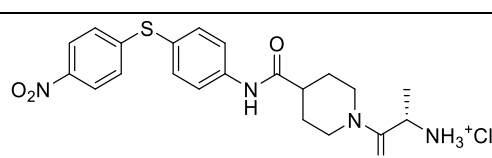
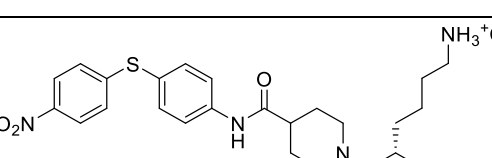
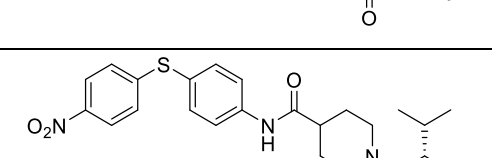
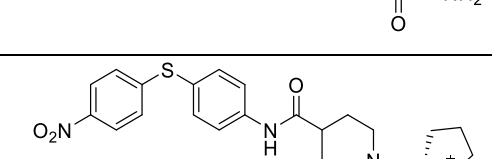
	Nummer	Strukturformel	Prot. ab	Max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1	28141 [102] 126		25 μM 20%	50 μM 25%	100 μM 20%	100 μM 70%
2	28190 [102] 43		10 μM >100%	10 μM >100%	25 μM 80%	50 μM 12%
3	28322 [102] 124		1 μM 51%	100 μM 66%	100 μM 66%	100 μM 71%
4	30813 127		25 μM 18%	100 μM 50%	100 μM 50%	100 μM 70%
5	30820 128		10 μM >100%	10 μM >100%	25 μM 54%	100 μM 6%
6	30818 129		25 μM 30%	50 μM 47%	100 μM 36%	100 μM 55%
7	30821 130		10 μM >100%	25 μM >100%	50 μM >100%	100 μM 3%
8	30811 131		25 μM 25%	50 μM 40%	100 μM 37%	100 μM 60%
9	30812 132		10 μM 64%	50 μM >100%	50 μM >100%	100 μM 60%

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse des in Abbildung 24 gezeigten Derivats Schl-28164 (**123**), welches eine terminale *tert*-Butylgruppe aufweist, wurden in einigen Fällen auch die als *tert*-Butylcarbammat geschützten Vorläufer der Zielverbindungen im AK Culmsee auf protektive Wirksamkeit untersucht (Einträge 1, 4, 6 und 8).

Die getesteten *N*-terminal Boc-geschützten Verbindungen der linearen Aminosäuren waren weniger protektiv, aber auch weniger toxisch als die entsprechenden entschützten Hydrochloride. Es zeigte sich, dass mit zunehmender Kettenlänge der Hydrochloride die toxische Wirkung erst bei höheren Konzentrationen einsetzt. Hier zeigt sich das β -Alanin-Derivat Schl-30821 (**130**) als die beste Kombination aus bei geringen Konzentrationen beginnender Protektion und erst bei hohen Konzentrationen einsetzender Toxizität (Eintrag 7). Dies steht mit dem Ergebnis von Barho im Einklang, jedoch sind sowohl die maximale Protektion als auch die Toxizität bei Schl-28322 (**124**) weniger ausgeprägt (Eintrag 3). Es wurden weitere Derivate mit aliphatischen und aromatischen chiralen α -Aminosäuren synthetisiert. Hierzu wurden die L-Enantiomere einer Auswahl proteinogener Aminosäuren verwendet. In Tabelle 16 sind die Substanzen mit nicht-aromatischen Aminosäureresten zusammengefasst.

Ergebnisse und Diskussion

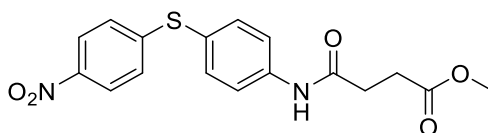
Tabelle 16: Übersicht über Derivate mit aliphatischen Aminosäureresten.

	Nummer	Strukturformel	Prot. ab	Max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1	30809 133		10 µM 19%	100 µM 62%	100 µM 62%	100 µM 56%
2	30823 134		10 µM 26%	50 µM >100%	100 µM 78%	100 µM 87%
3	30162 135		10 µM 62%	25 µM >100%	100 µM 40%	100 µM 35%
4	30825 136		10 µM >100%	10 µM >100%	50 µM 44%	100 µM 4%
5	30164 137		25 µM 93%	50 µM >100%	50 µM >100%	100 µM 30%
6	30826 138		50 µM 65%	100 µM 90%	100 µM 90%	-
7	30720 139		10 µM >100%	10 µM >100%	50 µM 10%	100 µM 4%

Durch die Verwendung von Aminosäuren, die Seitenketten verschiedener Größe und Polarität oder Wasserstoffbrückendonoren und -akzeptoren besitzen, sollte der Einfluss dieser Funktionen auf die Wirksamkeit der neuroprotektiven Substanzen untersucht werden. Auch hier zeigt sich, dass die Boc-geschützte Verbindung **133** sowohl geringere protektive als auch toxische Eigenschaften besitzt als die entschützte Zielverbindung **134** (Einträge 1 und 2). Es ist nur ein einziges Derivat, Schl-30826 (**138**), nicht toxisch (Eintrag 6). Der Vergleich mit dem Alanin-Derivat **136** zeigt jedoch auch erst bei deutlich höheren Konzentrationen einsetzende Protektion (Eintrag 4). Alanin und Prolin sind die einzigen beiden Aminosäuren, deren Derivate

bereits bei 10 μM vollständige Protektion zeigten, jedoch sind diese Substanzen auch sehr stark toxisch (Einträge 4 und 7).

Von Barho dargestellte Derivate mit Bernsteinsäureester-Motiv sind strukturell vergleichbar mit dem Glutaminsäuremethylester-Derivat Schl-30823 (**134**, Eintrag 2).^[102] In Abbildung 26 ist die von Barho synthetisierte Verbindung Schl-28268 (**140**) gezeigt.



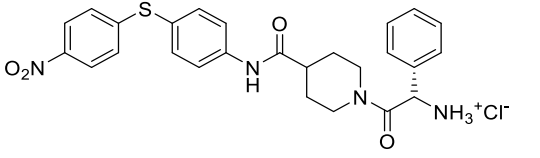
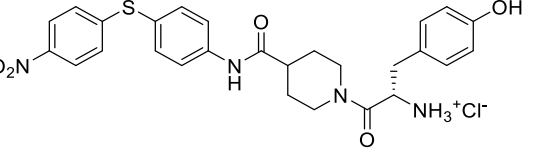
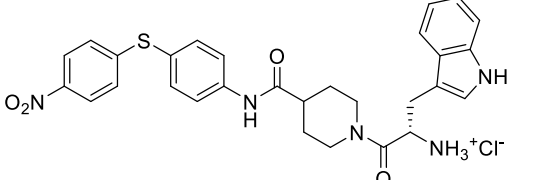
140

Abbildung 26: Der Bernsteinsäureabkömmling Schl-28268 (**140**).

Durch die ebenfalls von Barho untersuchte Verlängerung des Abstands zwischen den Carbonylgruppen durch Änderung der Zahl an Methyleneinheiten in der Kette verringerte sich die Protektion.^[102] Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen der Substanzreihen mit Glycin, β -Alanin und GABA, bei denen ein größerer Abstand zwischen den funktionellen Gruppen ebenfalls zu einer Verringerung der Protektion führte. Dennoch ist das Aminosäurederivat **134** deutlich protektiver und erreicht sogar volle Protektion bei einer Substanzkonzentration von 50 μM . Auch der Boc-geschützte Vorläufer **133** zeigt ähnliche Protektion wie das von Barho vorgestellte Derivat **140** (Eintrag 1). Im Gegensatz zu **140** sind jedoch beide aus Glutaminsäuremethylester synthetisierte Substanzen toxisch.

Eine weitere Serie, bestehend aus Derivaten aromatischer α -Aminosäuren, wurde dargestellt. Die Ergebnisse der MTT-Tests der Substanzen sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 17: Zusammenfassung von Derivaten aus Umsetzungen mit aromatischen Aminosäuren.

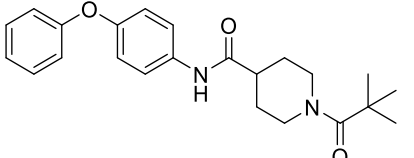
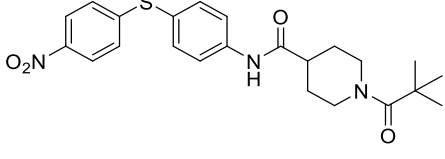
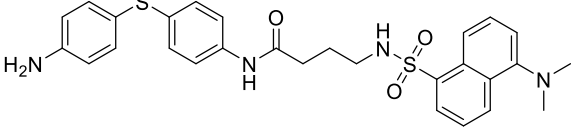
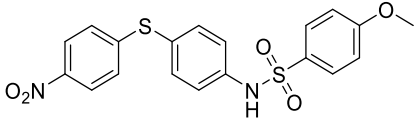
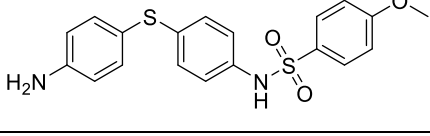
	Nummer	Strukturformel	Prot. ab	max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1	30822 141		10 μM 90%	10 μM 90%	25 μM 30%	100 μM 4%
2	30722 142		10 μM 78%	10 μM 78%	25 μM 65%	100 μM 4%
3	30824 143		10 μM >100%	10 μM >100%	10 μM >100%	100 μM 4%

Schl-30822 (**141**) ist das einzige Derivat der auf (4-Nitrophenyl)sulfanylanilin und α -Aminosäuren basierenden Serie, welches auf einer nicht-proteinogenen Aminosäure, in diesem Fall Phenylglycin, basiert. Alle drei Derivate zeigen bei Substanzkonzentrationen von 100 μ M sehr starke toxische Effekte, die die neuroprotektive Wirkung komplett aufheben. Die Protektion ist bei Substanzkonzentrationen von 1 μ M noch nicht vorhanden und wird spätestens ab Konzentrationen von 50 μ M vollständig durch die Eigentoxizität aufgehoben.

Neben den Aminosäure-Substituenten wurden auch einige weitere Substanzen dargestellt und getestet. In Tabelle 18 sind weitere Derivate zusammengefasst, die aus Umsetzungen von 4-(4-Nitrophenyl)sulfanylanilin (**35**) oder Schl-28190 (**43**) erhalten wurden.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 18: Weitere Derivate ausgehend von 4-(4-Nitrophenyl)sulfanylanilin und Vergleich mit dem von Barho synthetisierten Phenoxyanilinabkömmling Schl-28164 (**123**).

	Nummer	Strukturformel	Prot. ab	Max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1	28164 [102] 123		25 µM 33%	100 µM 90%	100 µM 90%	100 µM 81%
2	30801 144		10 µM 43%	100 µM >100%	100 µM >100%	-
3	30118 145		10 µM 75%	25 µM 77%	100 µM 56%	100 µM 60%
4	30177 146		25 µM 12%	50 µM 46%	100 µM 37%	100 µM 38%
5	30178 147		10 µM 51%	10 µM 51%	100 µM 33%	100 µM 39%

So wurde Schl-30178 (**147**), ein BI-6C9-Derivat, bei dem das GABA-Mittelstück fehlt, synthetisiert, um den Einfluss dieses Linkers zu untersuchen (Eintrag 5). Die Protektion war deutlich schlechter als bei BI-6C9 (**32**). Gleiches gilt für die Vorstufe Schl-30177 (**146**, Eintrag 4), deren Toxizität mit **147** vergleichbar ist. Bei letzterer Verbindung war die Protektion aber noch deutlich geringer ausgeprägt.

Ein weiteres Derivat von BI-6C9, Schl-30118 (**145**), welches durch die Umsetzung von BI-6C7 (**38**) mit Dansylchlorid erhalten wurde, fluoresziert stark bei Anregungswellenlängen von 337 nm, 258 nm und 219 nm mit Emmissionswellenlängen jeweils im Bereich von 510-540 nm (Eintrag 3). Es zeigt zudem Protektion ab 10 µM bei mäßiger Toxizität und kann daher möglicherweise für weitere Untersuchungen zur Wirkungsweise der Verbindungen in Zellen verwendet werden.

Von Barho wurde ein Dansyl-Derivat auf Basis von 4-Phenoxyanilin synthetisiert, welches als verlängerter Linker sowohl einen Piperidin-4-carbonsäurebaustein als auch einen β -Alaninbestandteil aufweist. Dieses in Abbildung 27 gezeigte Derivat Schl-28337 (**148**) zeigte im MTT-Test jedoch keine biologische Wirksamkeit.^[102] Mit Schl-30178 (**147**) vergleichbare, kleine Sulfonamide, die von 4-Phenoxyanilin abgeleitet sind, wurden von Yamada *et al.* zudem

als nichtsteroidale Progesteron-Rezeptor-Antagonisten beschrieben. Ein Beispiel ist die in Abbildung 27 gezeigte Verbindung **149**.^[139]

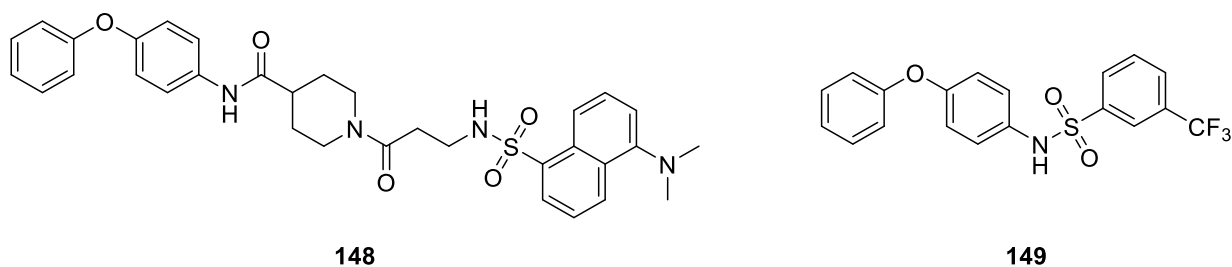


Abbildung 27: Auf 4-Phenoxyanilin basierende Sulfonamide.

Die Verbindung Schl-30801 (**144**) wurde aufgrund der Vergleichbarkeit mit der von Barho synthetisierten, in Abbildung 24 vorgestellten, Substanz Schl-28164 (**123**) aus Pivaloylchlorid dargestellt (Einträge 1 und 2). Im Gegensatz zum 4-Phenoxyanilinderivat **123** ist **144** nicht toxisch und besitzt bereits bei geringeren Konzentrationen protektive Eigenschaften.

Bei einzelnen Vertretern der vorgestellten Verbindungsklasse trat ein teilweise verdoppelter Signalsatz bei den Messungen der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren auf, was durch weitere NMR-Messungen untersucht werden sollte. Diese Verdoppelung ist durch die Bildung von zwei Konformeren, bedingt durch gehinderte Rotation aufgrund sterischen Anspruchs, erklärbar. Zusätzlich wurden zur Unterscheidung der aliphatischen Protonen des Piperidin- sowie des Aminosäurebausteins zweidimensionale Spektren aufgenommen. Es wurden exemplarisch von den in Abbildung 28 gezeigten Verbindungen, dem Alaninderivat Schl-30825 (**136**) und dem zugehörigen Boc-geschützten Vorläufer Schl-30816 (**150**) die Korrelationspektren H,H-COSY, HMQC und HSQC-TOCSY gemessen.

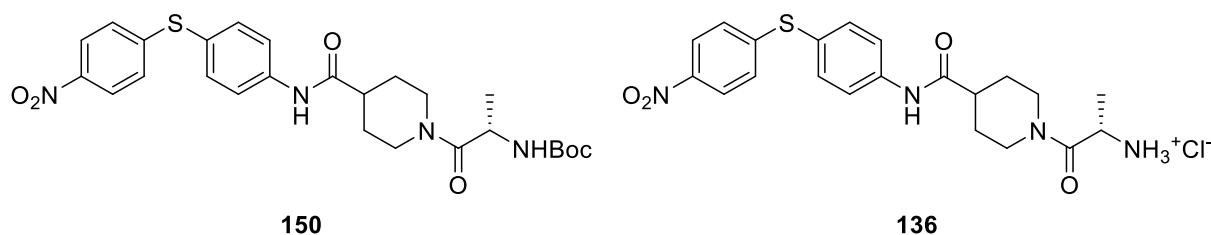


Abbildung 28: Für weitere NMR-Messungen ausgewählte Verbindungen Schl-30816 (**150**) und Schl-30825 (**136**).

Aufgrund der starken Überlappung der aliphatischen Protonensignale ist die Verdoppelung im Protonen-NMR jedoch nur an einzelnen Signalen erkennbar. Bei einigen Hydrochloriden betraf dies vor allem das Signal der terminalen NH₃⁺-Gruppe der Aminosäurereste. Bei Schl-30825 (**136**) ist neben diesem Protonensignal bei 8.2 ppm (Vergrößerung links, dunkelblau markiert) zusätzlich auch das Signal der CH₃-Gruppe des Aminosäurerests bei 1.3 ppm (Vergrößerung rechts, rot markiert) erkennbar verdoppelt (Abbildung 29).

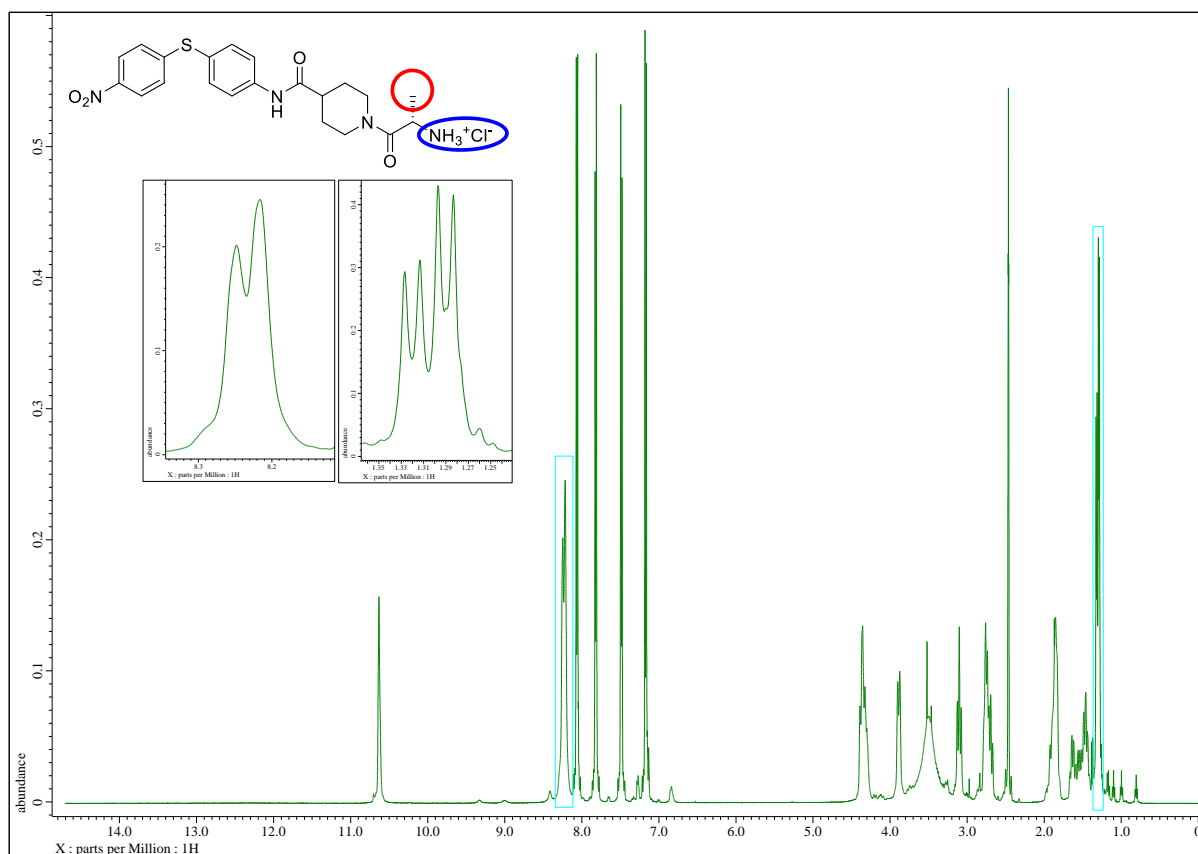


Abbildung 29: ^1H -NMR-Spektrum von Schl-30825.

Auch im Kohlenstoff-NMR traten bei ausreichendem Signal-zu-Rauschen-Verhältnis teilweise verdoppelte Signale bei Derivaten mit sterisch anspruchsvollen, in α -Position substituierten Aminosäuren auf. Die Verdoppelung betraf die zum Piperidin- und Aminosäureteil der Moleküle gehörenden Atome. Auch dies ist durch die Bildung von zwei Konformeren erklärbar.

Durch ^1H -Messungen bei höheren Temperaturen konnte am Beispiel von Schl-30825 bestätigt werden, dass es sich um Rotamere handelt. Bei Temperaturen von $50\text{ }^\circ\text{C}$ bis $70\text{ }^\circ\text{C}$ koaleszieren die Signale der Ammonium- und Methylgruppe. Die Temperaturmessungen als Vergrößerung des Signals der Methylgruppe sind in Abbildung 30 beispielhaft gezeigt.

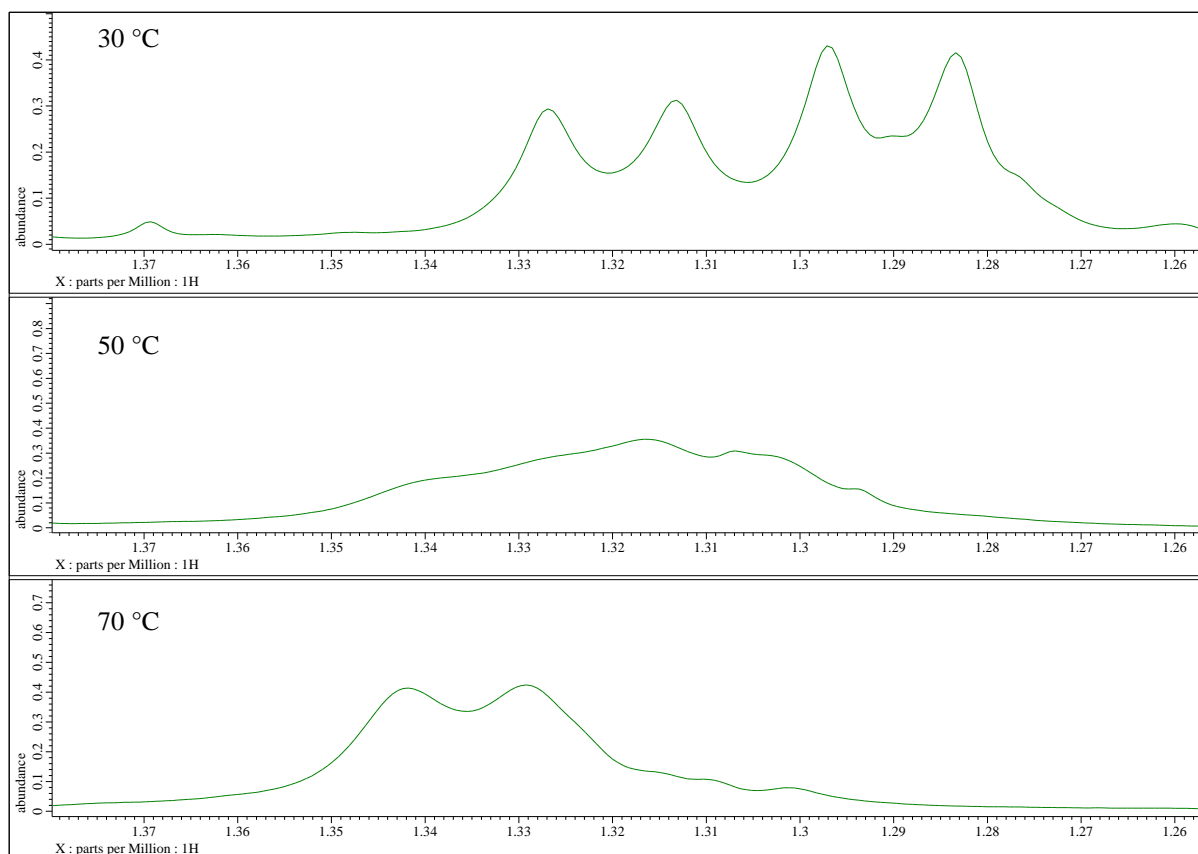


Abbildung 30: Koaleszenz des Methylsignals von Schl-30825.

Auch im ¹³C-NMR konnte bei einer Messtemperatur von 70 °C keine Verdoppelung der Carbonylkohlenstoff-Signale mehr beobachtet werden. Auch einige Signale der aliphatischen Kohlenstoffatome sind bei dieser Temperatur bereits vollständig koalesziert.

Die Signale der Amid- und Carbamat-NH-Signale konnten anhand der zweidimensionalen Spektren eindeutig zugeordnet werden. Das Signal der Carbamat-Gruppe tritt bei 6-7 ppm auf, während das amidische Protonensignal bei 9-10.5 ppm zu finden ist.

Das im Protonen-NMR gemessene Signal des α -CH der Aminosäure ist in der Regel am weitesten tieffeldverschoben, überlappt bei den meisten der vorgestellten Verbindungen jedoch mit einem Protonensignal der Piperidingruppe. Das Signal der Piperidin-CH-Gruppe tritt üblicherweise bei einer chemischen Verschiebung von 2.5 bis 2.7 ppm auf, ist jedoch häufig von anderen Signalen überlagert.

Die exakte Zuordnung dieser Protonen ist daher ohne zweidimensionale Spektren nicht möglich. In Abbildung 31 ist ein Ausschnitt der H,H-COSY-Messung von Schl-30816 (**150**) gezeigt, anhand der die Zuordnung der überlappenden Signale erfolgen konnte.

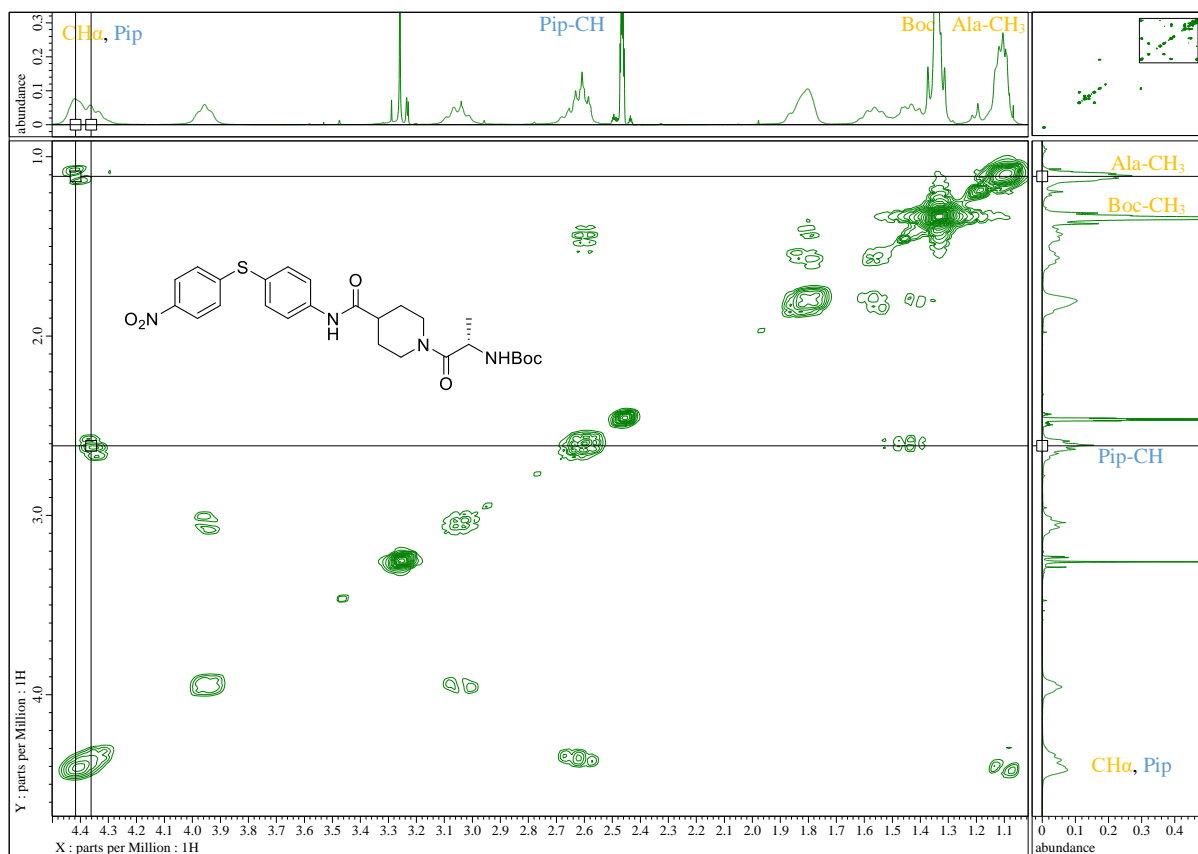


Abbildung 31: Ausschnitt des H,H -COSY von Schl-30816 (**150**).

Das Signal bei 4.4 ppm zeigt zwei Kreuzsignale bei 1.1 ppm und 2.6 ppm, deren Mittelpunkte im gemeinsamen Signal nicht direkt übereinanderliegen. Daher kann dieses Signal als von zwei unterschiedlichen Protonen verursachte, überlappende Einzelsignale identifiziert werden. Ein signalverursachendes Proton ist das α -CH des Alanins, welches ein Kreuzsignal mit der Alanin- CH_3 -Gruppe hervorruft. Die anderen Signale gehören zu den Piperidinprotonen. Das Piperidinproton, welches das Kreuzsignal bei 4.4 ppm verursacht, konnte mittels APT und HMQC als das tertiäre Piperidin-CH identifiziert werden,

Von der Boc-geschützten Verbindung **150** wurde zusätzlich noch eine DEPT-135-Messung durchgeführt, da das Signal eines sekundären Piperidin-Kohlenstoffs mit den durchgeführten Methoden nicht detektiert werden konnte. In Abbildung 32 sind Ausschnitte des breitbandenkoppelten ^{13}C -APT-Spektrums und des Spektrums der DEPT-Messung gegenübergestellt.

Ergebnisse und Diskussion

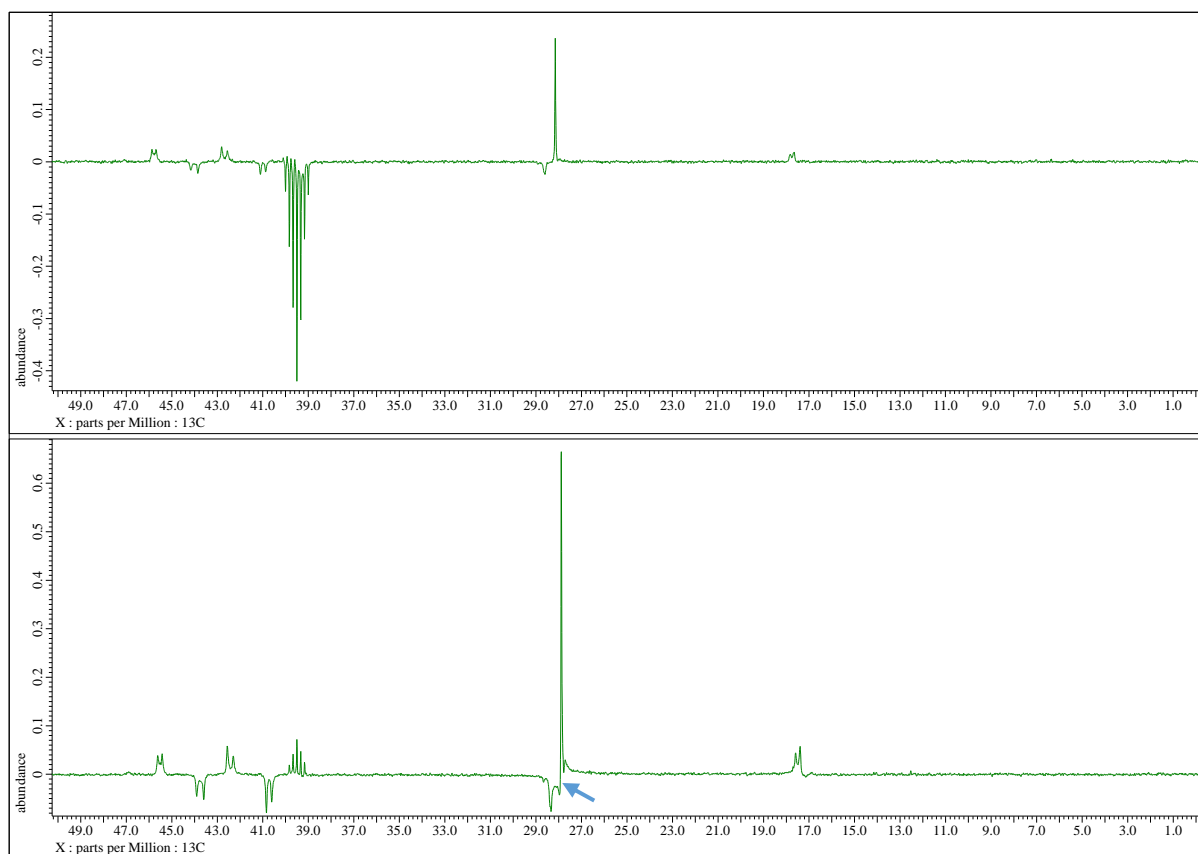
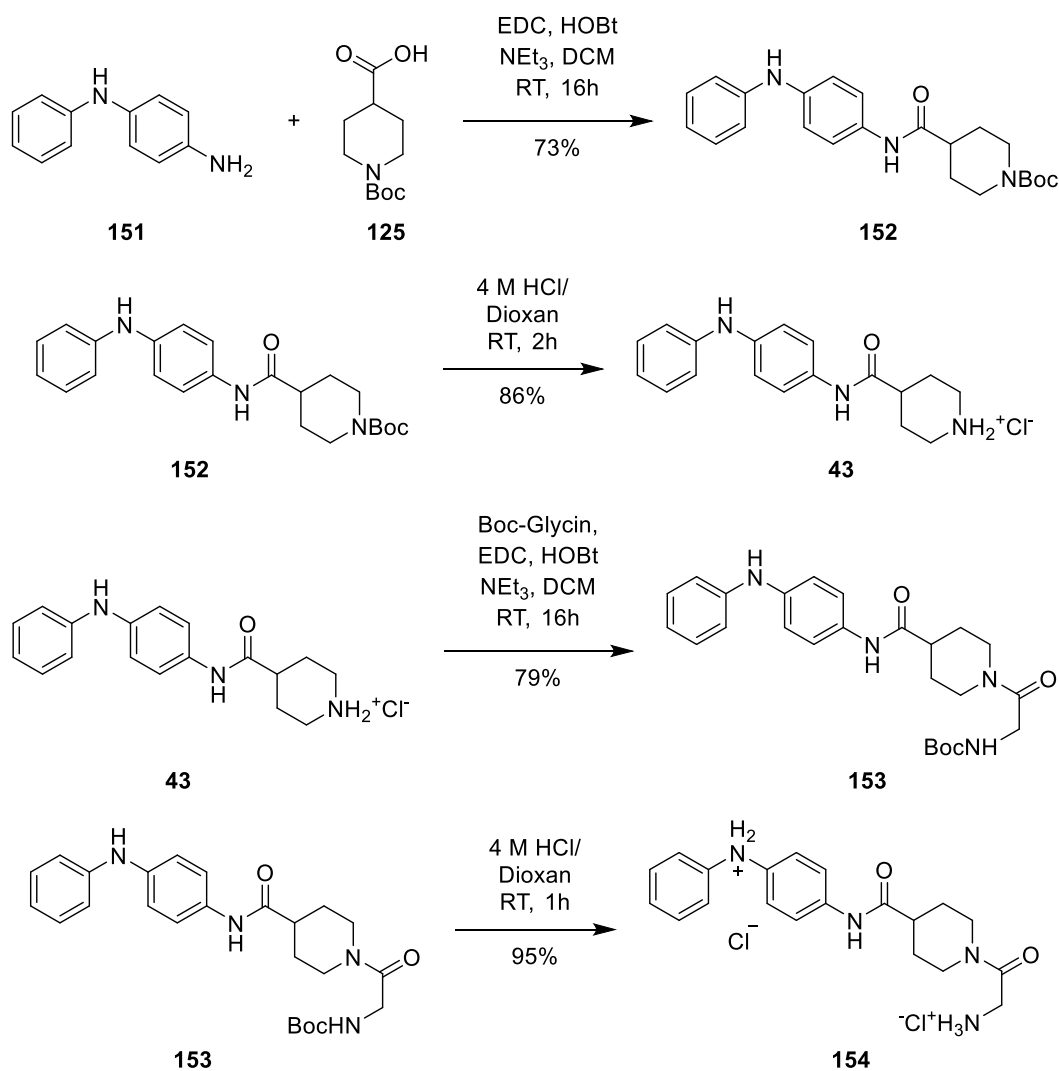


Abbildung 32: Ausschnitte von APT-Spektrum (oben) und DEPT-Spektrum (unten) von Schl-30816 (**150**).

Durch diese Messung konnte gezeigt werden, dass das Signal dieses Kohlenstoffs bei 27.9 ppm mit dem Signal der drei chemisch äquivalenten Boc-CH₃-Gruppen zusammenfällt. Im Spektrum der DEPT-Messung (unten) ist direkt angrenzend zu dem Signal der CH₃-Gruppen das mit Pfeil markierte, zusätzliche, inverse Signal des Piperidinkohlenstoffs zu sehen. Dies wurde für andere Verbindungen dieser Substanzklasse, bei denen ein einzelnes Kohlenstoffsignal nicht detektiert werden konnte, ebenfalls angenommen.

3.5 Von Diphenylamin abgeleitete Derivate

Analog zu den Umsetzungen mit 4-(4-Nitrophenyl)sulfanylanilin (**35**) als Brückenkopf wurde *N*-Phenyl-*p*-phenylen-1,4-diamin (**151**) mit *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**125**) umgesetzt und nach Entschützung mit verschiedenen Aminosäuren gekuppelt. Die Synthese des Glycin-Derivats **154** ist in Schema 22 gezeigt.



Schema 22: Synthese der Aminosäurederivate am Beispiel von Schl-30820 (**154**).

N-Phenyl-*p*-phenylen-1,4-diamin (**151**) zeigt bei Konzentrationen von 1 μ M deutliche Protektion gegen glutamatinduzierten Zelltod bei geringer Toxizität in hoher Konzentration. Die Testergebnisse sind als Balkendiagramm in Abbildung 33 gezeigt.

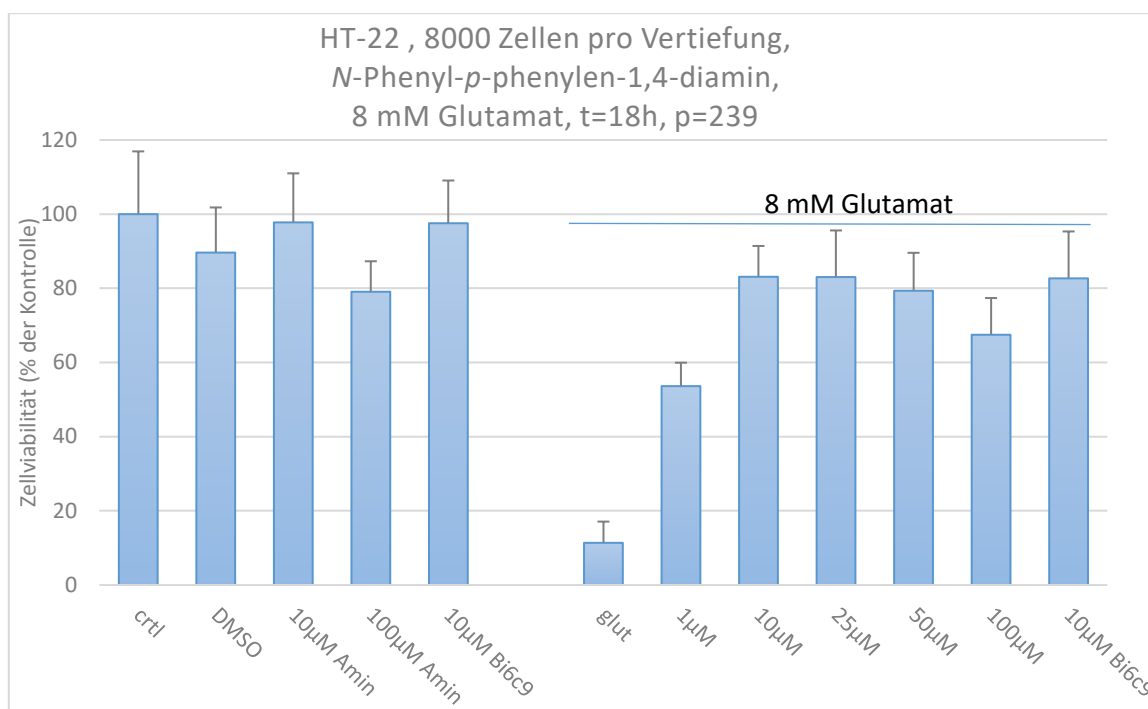


Abbildung 33: Ergebnisse des MTT-Tests von N-Phenyl-p-phenylen-1,4-diamin (**151**).

Die vorgestellte Ausgangsverbindung **151** erreicht keine vollständige Protektion, die maximale Zellviabilitätsrate von 83% wird jedoch bereits bei einer Konzentration von 10 µM erreicht. Auch bei einer Substanzkonzentration von 100 µM beträgt die Zellüberlebensrate trotz beginnender Toxizität noch 67%. Von Sugihara *et al.* wurde die Verwendung einiger Diphenylamin-Derivaten zur Untersuchung der Lipidperoxidation an Erythrozyten beschrieben.^[140] Dort zeigte sich eine antioxidative Wirkung der Substanzen, die auf das phenylverbrückende, sekundäre Amin zurückzuführen ist. Jedoch wurde ab Konzentrationen von 0.1 µM eine beginnende Erhöhung der Bildung von Lipidperoxiden festgestellt, die die antioxidative Wirkung mit steigender Konzentration überwiegt.^[140] Die Neurotoxizität der in dem Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Substanzen stellte sich erst bei höheren Konzentrationen ein und erwies sich als geringer (siehe Abbildung 33).

Bei den Kupplungsreaktionen zur Synthese der Diphenylamin-Derivate wurde auf das Waschen mit HCl-Lösung verzichtet, um mögliche Verluste durch Protonierung desamins zu umgehen. Der pK_s -Wert des Diphenylammonium-Ions beträgt 0.8.^[141] Die Dissoziationskonstante der synthetisierten Diphenylaminderivate sollte durch die vorhandenen Substitutionseffekte nicht niedriger sein als beim unsubstituierten Diphenylamin. Möglich wären daher maximale Verluste aufgrund des Protonierungsgrades von bis zu 14% bei einem postulierten pK_s von 0.8.

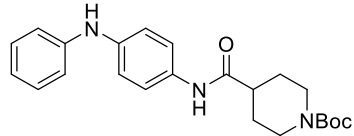
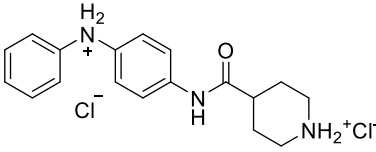
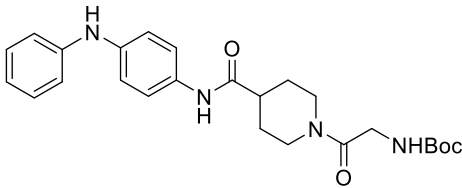
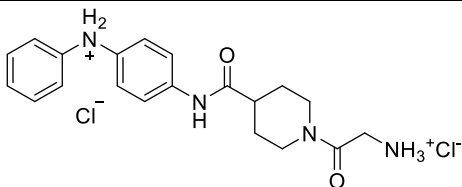
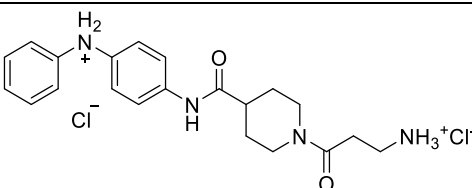
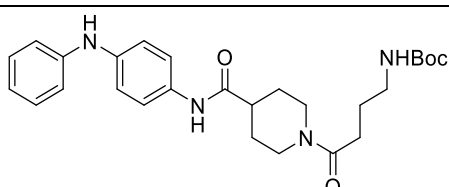
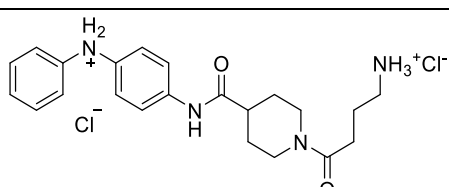
Aufgrund der Protonierbarkeit des Brückenkopfs waren nahezu alle nach der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe in wasserfreier HCl in Dioxan als Hydrochloride erhaltenen Verbindungen in den für biologische Tests nötigen Konzentrationen wasserlöslich und zudem sehr gut in Methanol löslich.

Da viele der Substanzen bereits bei der geringsten zunächst getesteten Konzentration von 1 μM maximale Protektion erreichten, wurden weitere Testreihen in niedrigeren Konzentrationen durchgeführt. Diese Konzentrationen betragen 0.3 μM , 0.6 μM , 1.25 μM , 2.5 μM und 5 μM .

Die von Barho synthetisierten Substanzen Schl-28112 (**152**) und Schl-28122 (**47**) sowie die daraus abgeleiteten Derivate linearer Aminosäuren und die entsprechenden Testergebnisse sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 19: Diphenylaminbasierte Derivate und Umsetzung mit linearen Aminosäuren.

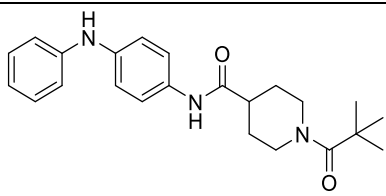
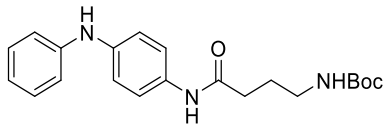
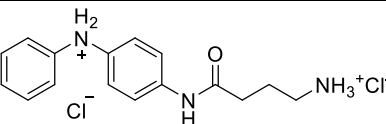
	Nummer	Strukturformel	Prot. ab	Max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1	28112 [102] 152		1 μM 82%	25 μM 86%	100 μM 77%	-
2	28122 [102] 47		1 μM 83%	10 μM >100%	50 μM >100%	100 μM 60%
3	30148 153		1 μM 70%	10 μM 83%	100 μM 76%	-
4	30163 154		0.3 μM 51%	50 μM >100%	100 μM 81%	100 μM 79%
5	30712 155		0.3 μM 22%	100 μM 93%	100 μM 93%	-
6	30147 156		1 μM 58%	1 μM 58%	50 μM 32%	100 μM 17%
7	30151 157		1 μM 84%	100 μM 86%	100 μM 86%	-

Auch bei den stickstoffverbrückten Derivaten wurden wie bei den auf (4-Nitrophenyl)sulfanylanilin basierenden Serien, einige Boc-geschützte Verbindungen auf ihre neuroprotektive Wirksamkeit untersucht. Als einziges Boc-geschütztes Derivat dieser Serie zeigt das GABA-Derivat **156** eine toxische Wirkung, jedoch erst bei höherer Konzentration (Eintrag 6). Auch die entschützte Grundsubstanz Schl-28122 (**47**), auf der die Derivate dieser Serie basieren, sowie das freie Glycinderivat Schl-30163 (**154**) zeigen bei 100 μM mäßige Toxizität (Einträge 2 und 4). Alle in Tabelle 19 gezeigten Derivate zeigen

bereits ab Konzentrationen von 1 μM deutliche Protektion gegen glutamatinduzierten Zelltod, die entschützten Glycin- und β -Alanin-Derivate **154** und **155** sind auch bei den niedrigsten getesteten Konzentrationen von 300 nM wirksam. Generell sind die protektiven Eigenschaften der Boc-geschützten Derivate vergleichbar oder etwas schwächer ausgeprägt als nach erfolgter Entschützung.

Das Pivaloyl-Derivat Schl-30736 (**158**) sowie die durch direkte Umsetzung von *N*-Phenyl-*p*-phenylen-1,4-diamin (**151**) mit dem Linker **36** und anschließender Entschützung erhaltenen Verbindungen Schl-30143 (**159**) und Schl-30145 (**160**) sind mit den Ergebnissen der biologischen Tests in Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 20: Weitere durch Umsetzung von *N*-Phenyl-*p*-phenylendiamin erhaltene Verbindungen.

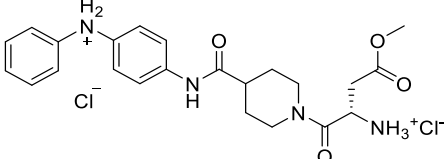
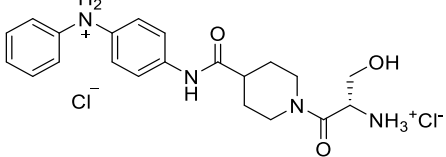
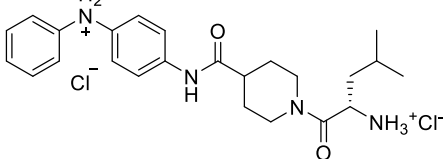
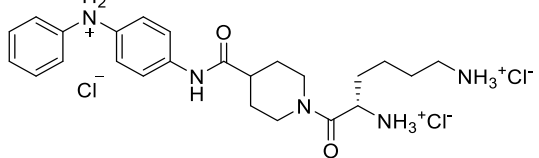
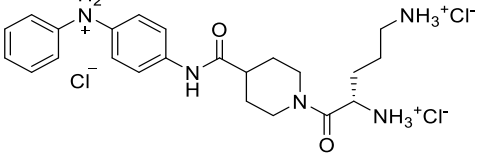
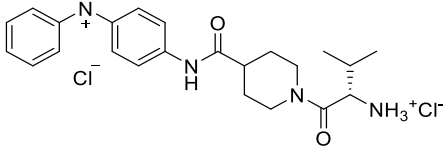
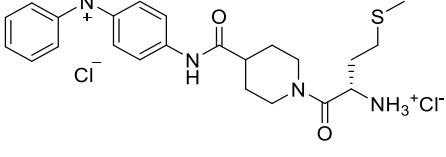
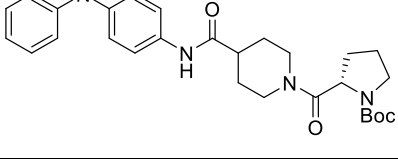
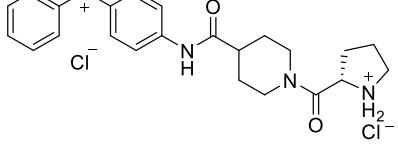
	Nummer	Strukturformel	Prot. ab	Max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1	30736 158		0.3 μM 70%	100 μM 83%	100 μM 83%	-
2	30143 159		1 μM 69%	10 μM 74%	100 μM 57%	100 μM 67%
3	30145 160		10 μM >100%	10 μM >100%	100 μM >100%	-

Auch in diesem Fall zeigt der Boc-geschützte Vorläufer **159** (Eintrag 2) leichte Toxizität bei 100 μM und vergleichbare Protektion wie das Piperidinderivat **152** (Tabelle 19). Die nach Abspaltung der Schutzgruppe erhaltene Substanz Schl-30145 (**160**) war bei einer Konzentration von 1 μM nicht protektiv, ab 10 μM zeigte sie jedoch volle Protektion ohne toxische Wirkung (Eintrag 3). Die durch Umsetzung mit 2,2-Dimethylpropanoylchlorid erhaltene Verbindung Schl-30736 (**158**, Eintrag 1) ist bei der niedrigsten Testkonzentration noch sehr stark protektiv und damit deutlich wirksamer als die vergleichbaren, in Tabelle 18 gezeigten Derivate **123** und **144**, die sich voneinander nur durch die Variation des Brückenkopfs unterscheiden.

Ebenfalls vergleichbar mit den vorgestellten, von (4-Nitrophenyl)sulfanylanilin abgeleiteten Substanzen wurden Serien, basierend auf nicht-aromatischen Aminosäuren synthetisiert (Tabelle 21).

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 21: Auf Diphenylamin basierende Substanzen mit nicht-aromatischen Aminosäurebausteinen.

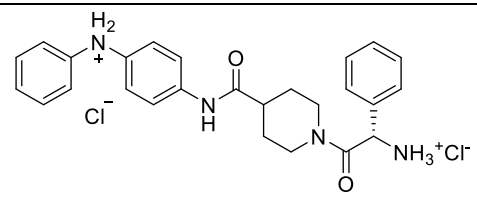
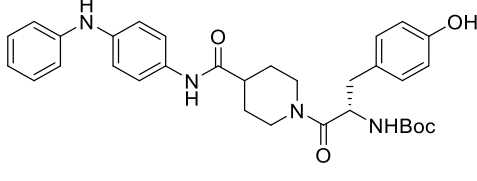
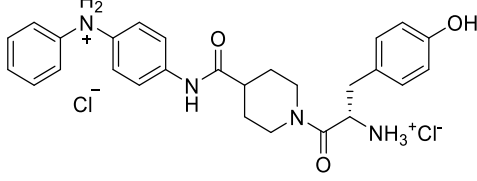
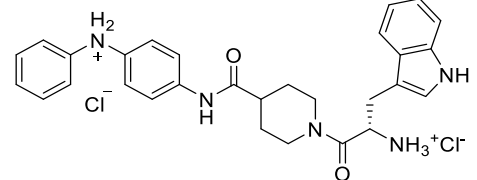
Nummer	Strukturformel	Prot. ab	Max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1 30172 161		0.3 μM 53%	50 μM 91%	100 μM 86%	100 μM 83%
2 30174 162		0.6 μM 54%	100 μM 96%	100 μM 96%	-
3 30721 163		1 μM 65%	10 μM 88%	25 μM 76%	100 μM 4%
4 30170 164		1 μM 21%	100 μM 96%	100 μM 96%	-
5 30731 165		1 μM 47%	100 μM 69%	100 μM 69%	-
6 30732 166		1 μM 71%	25 μM >100%	100 μM 26%	100 μM 33%
7 30171 167		1 μM 86%	25 μM >100%	50 μM 77%	100 μM 11%
8 30704 168		1 μM 64%	25 μM 68%	100 μM 39%	100 μM 35%
9 30718 169		1 μM 54%	25 μM >100%	100 μM 77%	100 μM 49%

Auch in diesem Fall zeigt die zu Vergleichszwecken stellvertretend getestete Boc-geschützte Verbindung **168** geringere maximale Protektion und stärkere Toxizität als die entschützte Verbindung **169** (Einträge 8 und 9). Zwei Substanzen, die aus Serin hergestellte Verbindung Schl-30174 (**162**) sowie die von Glutaminsäuremonomethylester abgeleitete Verbindung **161**, waren auch in submikromolaren Konzentrationen protektiv. Die letztgenannte Substanz zeigte in hohen Konzentrationen leichte Toxizität, war aber bereits in der geringsten Testkonzentration von 0.3 μM deutlich protektiv (Einträge 1 und 2).

Das Serin-Derivat **162** zeigte erst bei der doppelten Konzentration signifikante protektive Eigenschaften, war jedoch als eine der wenigen Substanzen dieser Tabelle neben Schl-30731 (**165**) und Schl-30170 (**164**) nicht toxisch (Einträge 2, 4 und 5). Die Derivate mit polaren Seitenketten zeigten keine toxischen Effekte. Bei den Substanzen, die aus Aminosäuren mit unpolaren Seitenketten synthetisiert wurden, traten deutliche toxische Effekte bei Konzentrationen von 100 μM auf. Das Valin-Derivat Schl-30732 (**166**) wies im Gegensatz zu **167** und dem Leucinabkömmling **163** auch in Konzentrationen von 100 μM noch eine protektive Wirkung auf, die nicht durch die Eigentoxizität der Testsubstanz überkompensiert wurde.

Zuletzt wurde auch eine Serie neuer Substanzen durch Umsetzung des Grundkörpers mit aromatischen Aminosäuren dargestellt (Tabelle 22).

Tabelle 22: Auf aromatischen Aminosäuren basierende Verbindungen mit Amin-Brückenkopf.

	Nummer	Strukturformel	Prot. ab	Max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1	30723 170		1 µM 68%	10 µM >100%	25 µM 83%	100 µM 8%
2	30707 171		1 µM 61%	10 µM 67%	100 µM 60%	100 µM 80%
3	30719 172		1 µM 47%	100 µM 83%	100 µM 83%	100 µM 87%
4	30724 173		1 µM 73%	25 µM >100%	50 µM 23%	100 µM 36%

Der Boc-geschützte Vorläufer Schl-30707 (**171**) ist bei einer Konzentration von 100 µM nur leicht toxisch, zeigt aber in allen getesteten Konzentrationen von 1 µM bis 100 µM eine nur leicht schwankende, mittlere Protektion (Eintrag 2). Das entschützte Molekül **172** zeigt eine höhere maximale Protektion, die mit höherer Substanzkonzentration zudem ansteigt, statt zu stagnieren oder zu sinken (Eintrag 3). Das Tryptophanderivat **173** zeigt bereits bei 1 µM deutliche protektive Eigenschaften, aufgrund der Toxizität der Substanz zeigt sie bei 100 µM keine positiven Effekte mehr (Eintrag 4). Das Phenylglycinderivat **170** zeigt einen ähnlichen Verlauf der konzentrationsabhängigen Zellviabilität, jedoch überwiegt die Toxizität bereits bei geringeren Konzentrationen (Eintrag 1). Bei dem in Tabelle 21 gezeigten Ornithin-Derivat **165** und dem Phenylglycinabkömmling **170** (Tabelle 22, Eintrag 1) handelt es sich um die einzigen, auf nicht-proteinogenen α -Aminosäuren basierenden Vertreter dieser Serie von Substanzen, die einen Diphenylamin-Kopfteil besitzen.

Die durchgängig deutlich erhöhte Protektion der Substanzen mit phenylverbrückender Aminofunktion im Vergleich zu anderen Brückenköpfen ist möglicherweise mit den von

Sugihara *et al.* beschriebenen antioxidativen Eigenschaften des Brückenkopfs zu erklären.^[140] Von einer Reduktion des MTT-Farbstoffs durch die Verbindungen ist aufgrund der durchgeführten zellfreien Messungen mit den Grundsubstanzen nicht auszugehen. Das entsprechende aus Phenylalanin synthetisierte Derivat Schl-30192 (**174**) sowie die vergleichbare, auf (4-Nitrophenyl)sulfanylanilin basierende Verbindung Schl-30193 (**175**) sind in Abbildung 34 gezeigt.

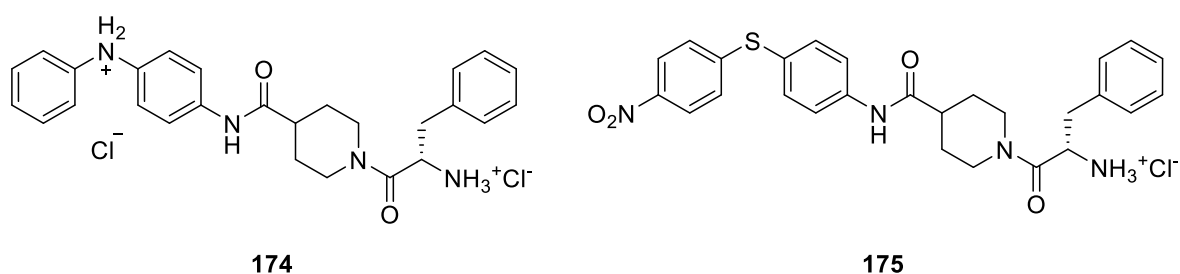


Abbildung 34: Die Phenylalaninderivate Schl-30192 (**174**) und Schl-30193 (**175**).

Basierend auf den Struktur-Wirkungsbeziehungen der synthetisierten Serien auf Basis von (4-Nitrophenyl)sulfanylanilin und *N*-Phenyl-*p*-phenylen-1,4-diamin ist jedoch keine Protektion in submikromolaren Konzentrationen zu erwarten.

Auch bei einigen Substanzen der hier vorgestellten Verbindungsklasse traten einzelne Signale verdoppelt im Kohlenstoff- und Wasserstoff-NMR auf. Wie bereits in Kapitel 3.4 beschrieben, wurde dies auch bei diesen Verbindungen durch Konformere aufgrund gehinderter Rotation verursacht.

Zusätzlich wurden zur Unterscheidung der aliphatischen Protonen des Piperidin- sowie des Aminosäurebausteins zweidimensionale NMR-Spektren aufgenommen. Hierzu wurden exemplarisch von den in Abbildung 35 gezeigten zwei Verbindungen **159** und **169**, davon ein Hydrochlorid und eine Boc-geschützte Substanz, COSY und HMQC gemessen.

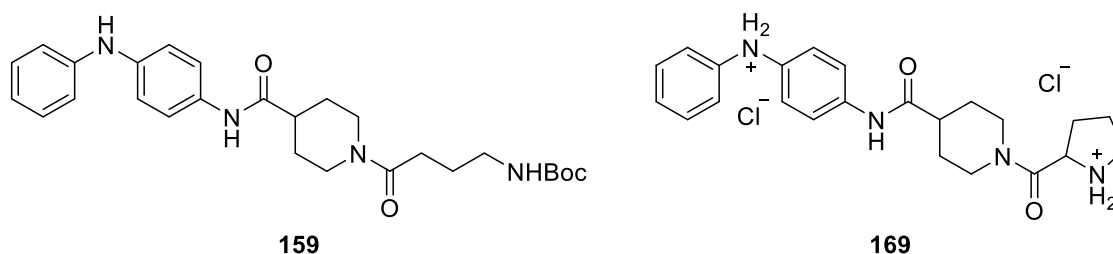


Abbildung 35: Die exemplarisch untersuchten Verbindungen **159** und **169**.

Bei **159**, einer Verbindung ohne chiralen Aminosäurebaustein, wurde kein doppelter Signalsatz beobachtet. Dies ist möglicherweise durch Verringerung des sterischen Anspruchs durch die fehlende Aminogruppe erklärbar.

Zur Überprüfung, ob die Aminogruppe zwischen den Phenylringen bei den protonierten Verbindungen detektierbar ist, wurde zusätzlich von dem Hydrochlorid der Prolin-Verbindung eine NOESY-Messung durchgeführt. Anhand der Auswertung des Spektrums konnte gezeigt werden, dass der protonierten NH_2^+ -Gruppe kein Signal zugeordnet werden konnte und sie somit nicht detektierbar ist. Bei der Boc-geschützten Verbindung **159** konnte ein Signal der Diphenylaminogruppe bei 7.9 ppm gefunden werden.

Die Lage der Piperidinsignale in Protonen- und Kohlenstoff-NMR-Spektren ist mit den untersuchten Biarylthioetherderivaten vergleichbar. Auch bei der Boc-geschützten Verbindung **159** wurde ein Piperidin-Kohlenstoffsignal von dem Signal der Boc-Gruppe überlagert. Dies konnte durch das gemessene HMQC verifiziert werden.

Durch Elementaranalyse wurden exemplarisch bei Schl-30718 (**169**) zwei Chlorid-Ionen nachgewiesen. Dies bestätigt, dass unter den gewählten Reaktionsbedingungen der Schutzgruppenabspaltung sowohl die Aminogruppe zwischen den Phenylringen als auch diejenige der Aminosäure protoniert wird.

Trotz der Ähnlichkeit des Aufbaus von BI-6C9 (**32**) zu den hergestellten Substanzen bestehen deutliche strukturelle Unterschiede. Um diese zu zeigen, sind im Folgenden die mit *Corina online* (https://www.mn-am.com/online_demos/corina_demo) berechneten, dreidimensionalen Strukturen von Schl-30736 (**158**) und BI-6C9 (**32**) gezeigt.

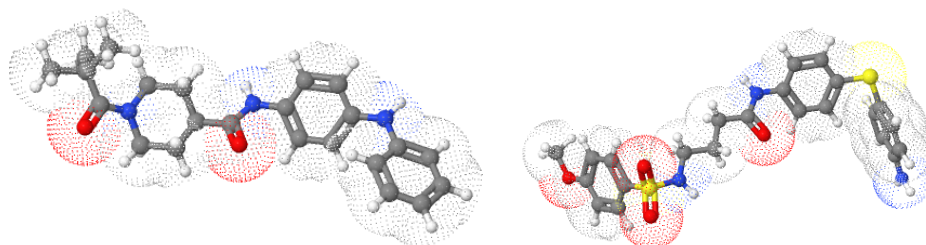


Abbildung 36: Mit Corina online erstellte dreidimensionale Visualisierung von Schl-30736 (**158**) und BI-6C9 (**32**).^[142]

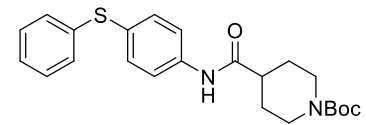
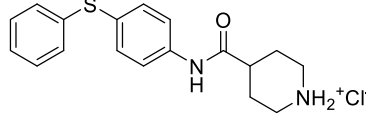
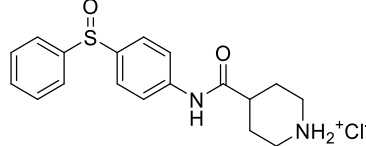
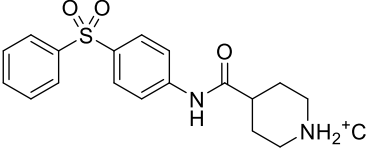
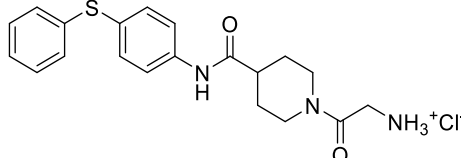
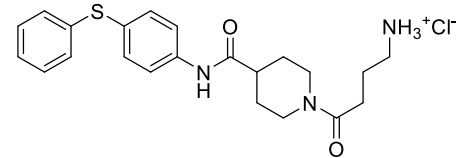
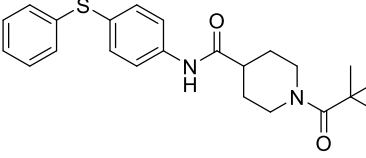
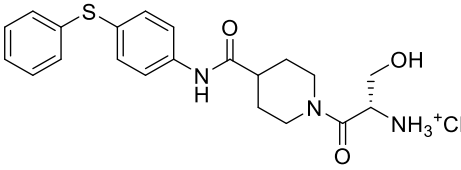
Die unterschiedlichen Bindungswinkel sind eine weitere Möglichkeit, die unterschiedliche Wirkung zu erklären. Der Torsionswinkel zwischen den beiden Phenylringen unterscheidet sich abhängig vom Brückenatom enorm. Während er bei BI-6C9 etwa 90° beträgt, ist er bei **158** deutlich geringer.

Für Diphenylamin wird ein Torsionswinkel von 29° beschrieben.^[143] Berechnungen zeigen eine starke Torsionswinkel-Abhängigkeit der Reaktivität von Diphenylamin.^[144] Der in Abbildung 36 gezeigte Torsionswinkel von **32** deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen Werten.^[145-146] Bei Benzophenon-Derivaten beträgt dieser Winkel in Kristallstrukturen etwa 54° , bei Diphenylmethan etwa 64° .^[147]

3.6 Phenylsulfanylanilinderivate

Weiterhin wurden ausgewählte Verbindungen aus 4-Phenylsulfanylanilin als Kopfteil synthetisiert. Die Synthese erfolgte analog zu der in Schema 21 gezeigten Route. Diese Verbindungen, die im Unterschied zu den in Kapitel 3.4 vorgestellten Substanzen am terminalen Phenylring des Kopfteils keinen Substituenten besitzen, sind in Tabelle 23 gezeigt.

Tabelle 23: Von Phenylsulfanylanilin ausgehende Derivate.

	Nummer	Strukturformel	Prot. ab	Max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1	28111 [102] 176		10 µM 11%	25 µM 76%	100 µM 42%	100 µM 43%
2	28126 [102] 46		10 µM >100%	10 µM >100%	25 µM 57%	50 µM 2%
3	28330 177		-	-	-	-
4	28328 [102] 178		-	-	-	-
5	30153 179		10 µM 34%	10 µM 34%	50 µM 21%	100 µM 7%
6	30152 180		50 µM 32%	50 µM 32%	50 µM 32%	100 µM 6%
7	30200 181		100 µM >100%	100 µM >100%	100 µM >100%	-
8	30161 182		25 µM 47%	25 µM 47%	100 µM 27%	100 µM 17%

Das von Barho synthetisierte Hydrochlorid Schl-28126 (**46**) zeigt wie in allen anderen Serien auch stärkere Protektion bei der geringsten wirksamen Konzentration von 10 μM (Eintrag 2). Durch die stärker ausgeprägte Toxizität wird diese protektive Wirkung bei Konzentrationen über 25 μM jedoch vollständig aufgehoben und keine erhöhte Zellviabilität mehr beobachtet. Im Vergleich zu den in Tabelle 15 gezeigten Derivaten mit Nitrosubstituent am Phenylring bewirkt der von Barho dargestellte Boc-geschützte Vorläufer **176** höhere Zellviabilitätsraten bei gleichen Konzentrationen, während diese bei den Hydrochloriden vergleichbar sind (Einträge 1 und 2).

Die von Barho synthetisierten Verbindungen Schl-28330 (**177**) und Schl-28328 (**178**) zeigen einen kompletten Verlust der Wirksamkeit durch Oxidation des Brückenkopf-Schwefelatoms (Einträge 3 und 4).

Beim Vergleich des Glycinderivats Schl-30153 (**179**) mit dem GABA-Derivat **180**, welches eine längere Alkylkette aufweist, zeigt sich bei vergleichbarer starker Toxizität bei 100 μM ein Beginn der protektiven Eigenschaften bei geringeren Konzentrationen (Einträge 5 und 6). Diese Beobachtung der später beginnenden Protektion steht in Übereinstimmung mit den vergleichbaren Derivaten aus Abschnitt 3.4 und 3.5. Die bei den anderen Serien beobachtete verringerte Toxizität mit wachsender Kettenlänge kann bei Schl-30152 (**177**) im Vergleich zu **179** nicht bestätigt werden.

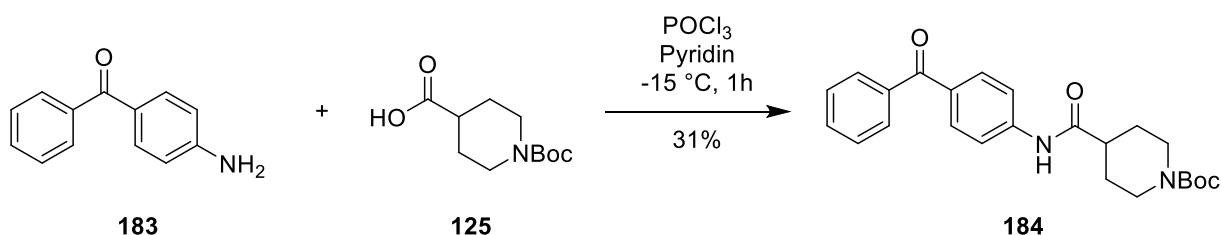
Das 2,2-Dimethylpropanoylderivat **181** ist der einzige Vertreter dieser von Phenylsulfanylanilin ausgehenden Serie, die bei vorhandenen protektiven Eigenschaften keine toxische Wirkung zeigt (Eintrag 7). Die Protektion tritt bis zu einer Konzentration von 50 μM nicht auf, ist jedoch bei der höchsten getesteten Konzentration von 100 μM voll ausgeprägt.

Das bei den Serien mit anderen Kopfteil-Bausteinen positiv auffallende, von Serin abgeleitete Derivat Schl-30161 (**182**) zeigt nur eine mäßige Protektion ab 25 μM (Eintrag 8). Der Verlauf der konzentrationsabhängigen Zellviabilität ähnelt der des Glycinderivats **179**, ist aber zu höheren Konzentrationen hin verschoben.

Verglichen mit dem Ausgangsmolekül **46** zeigt jedoch keines der synthetisierten Derivate bessere Eigenschaften, weshalb von weiteren Derivatisierungen abgesehen wurde.

3.7 Benzophenon-Derivate

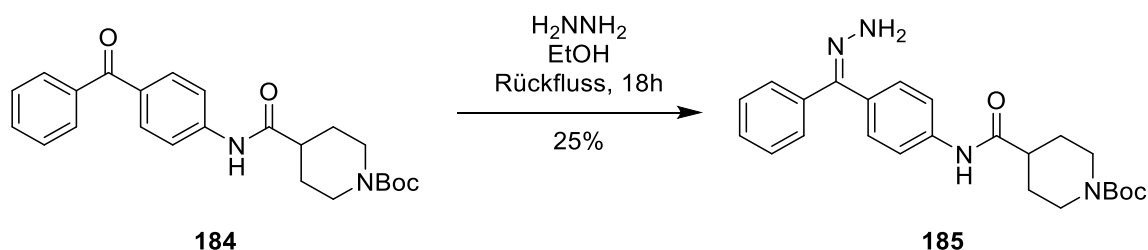
In einer letzten Reihe wurden noch einige vergleichbare Benzophenon-Derivate dargestellt. Die Synthese erfolgte aus 4-Aminobenzophenon (**183**) und *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**125**). Da **183** nicht reaktiv genug ist, um die Amidbindung mit Kupplungsreagenzien zu knüpfen, wurde **125** *in situ* als Säurechlorid aktiviert, um das Amid **184** darzustellen. Die Reaktion wurde in Pyridin mit POCl₃ durchgeführt (Schema 23).



Schema 23: Synthese des Benzophenonderivats Schl-28114 (**184**).

Die anschließende Entschützung des Piperidinstickstoffs und die folgenden Umsetzungen mit Pivaloylchlorid und Aminosäuren konnten analog zu den bisher beschriebenen Substanzen durchgeführt werden.

Zusätzlich wurde durch Kondensation des Benzophenonderivats **184** mit Hydrazinhydrat ein Hydrazon **185** hergestellt und auf die protektive Wirkung untersucht (Schema 24).^[148-150]



Schema 24: Kondensation von Schl-28114 (**184**) mit Hydrazin zum Hydrazon **185**.

Dass das Hydrazon **185** ein Gemisch zweier Isomere etwa im Verhältnis 70:30 ist, konnte anhand der im NMR-Spektrum auftretenden doppelten Signalsätze gezeigt werden.

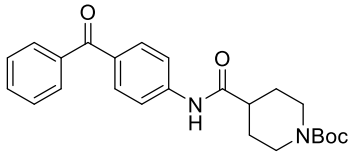
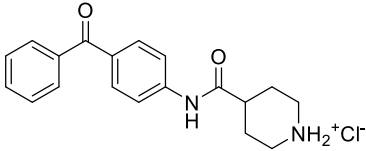
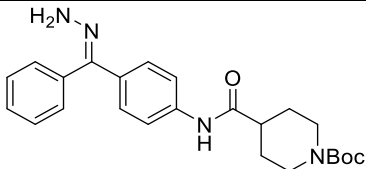
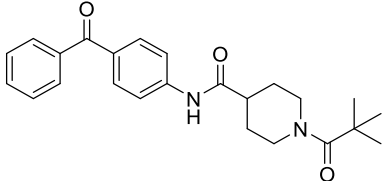
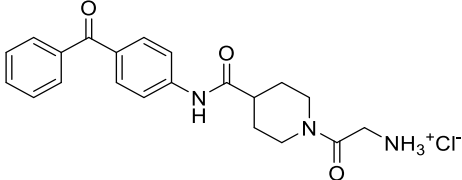
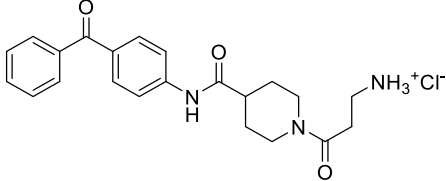
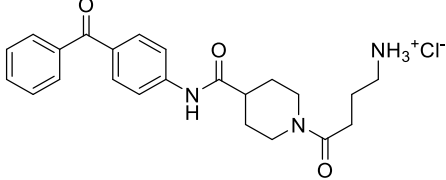
Die Kondensation von **184** konnte auch mit Thiosemicarbazid erfolgreich durchgeführt werden, das erhaltene Produkt Schl-30175 wurde aufgrund der fehlenden Neuroprotektion durch **185** jedoch nicht auf mögliche neuroprotektive Wirkung untersucht. Die mit anderen Carbonylkomponenten beschriebene Kondensation mit Phenylhydrazin sowie Aminorhodanin wurde ebenfalls versucht, die Produkte konnten jedoch nicht erfolgreich isoliert werden.^[151-154]

Für Benzophenonphenylhydrazon wird in der Literatur die Bildung photoinduzierter Radikale beschrieben.^[151] Da diese starke DNA-Schäden verursachen können und die Radikalbildung unter physiologischen Bedingungen nicht ausgeschlossen werden kann, ist der tatsächliche neuroprotektive Charakter dieser Verbindung und möglicherweise anderer Hydrazone *in vivo* sehr fraglich.

Ergebnisse und Diskussion

Die synthetisierten Benzophenon-Derivate sowie die gemessene Protektion sowie Toxizität sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

Tabelle 24: Ergebnisse der MTT-Tests der synthetisierten Benzophenonderivate.

	Nummer	Strukturformel	Prot. ab	Max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1	28114 [102] 184		10 µM 56%	25 µM 61%	50 µM 46%	100 µM 26%
2	28174 [102] 186		25 µM 34%	50 µM 55%	100 µM 52%	100 µM 75%
3	30176 185		-	-	-	100 µM 77%
4	30186 187		50 µM 27%	100 µM 48%	100 µM 48%	100 µM 65%
5	30194 188		50 µM 23%	100 µM 42%	100 µM 42%	-
6	30195 189		100 µM 39%	100 µM 39%	100 µM 39%	-
7	30196 190		-	-	-	100 µM 76%

Wie bereits von Barho beschrieben, sind die Benzophenon-Derivate fast alle toxisch und weniger protektiv als die vergleichbaren Substanzen mit anderen untersuchten Brückenköpfen.

Die allgemein festgestellten Trends, dass Pivaloyl-Derivate zu den protektiveren Substanzen der Serien gehören und dass es abnehmende Protektion bei zunehmender Kettenlänge gibt, konnten ebenfalls bestätigt werden (Einträge 4 bis 7). Das Glycin- sowie das β -Alanin-Derivat **188** und **189** zeigen keine zytotoxische Wirkung, jedoch auch eine erst spät auftretende Protektion mit nur mittlerer Zellviabilität (Einträge 5 und 6). Das als Isomerengemisch vorliegende Hydrazon **185** besitzt keinerlei protektive Wirkung (Eintrag 3). Aufgrund der vorhandenen, mäßigen Toxizität kann jedoch bei **185** und **190** von einer Zellpenetration ausgegangen werden (Einträge 3 und 7).

Insgesamt wurde bei der von Benzophenon abgeleiteten Serie synthetisierter Verbindungen durch keine der vorgenommenen Derivatisierungen eine Verbesserung der Protektion im Vergleich zu den Ausgangssubstanzen Schl-28114 (**184**) und Schl-28174 (**186**) erreicht (Einträge 1 und 2).

3.8 Chromanderivate

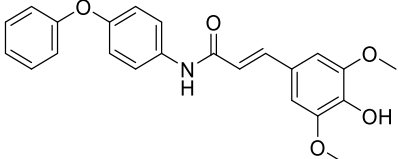
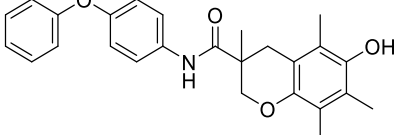
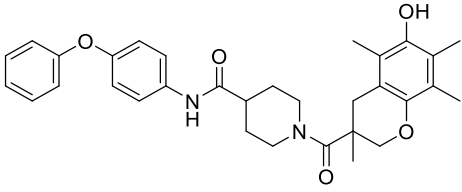
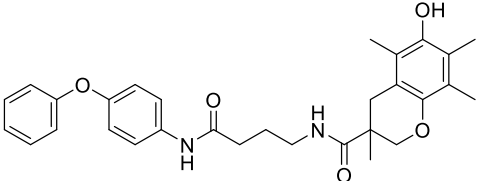
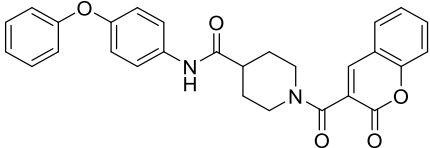
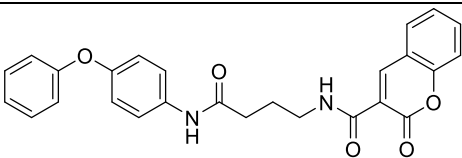
Neben den vorgestellten Substanzreihen verschiedener Aminosäuren mit unterschiedlichen Kopfbausteinen wurden ebenfalls bei den von Barho bereits angesprochenen Antioxidantien als Molekülbestandteil Variationen vorgenommen. Zusätzlich wurde an diesen Derivaten untersucht, ob die Protektion durch Kombination der einzelnen Bausteine tatsächlich additiv ist, wie üblicherweise angenommen wird. Von Barho wurde beschrieben, dass die verwendeten Antioxidantien Sinapinsäure, Trolox (**21**) und Liponsäure keine oder wenig eigene Protektion im MTT-Test zeigten.^[102] Von Barho wurden bereits jeweils eine erste Verbindung aus 4-Phenoxyanilin mit Trolox und Sinapinsäure synthetisiert, auch die in Abbildung 16 (Kapitel 1.8) gezeigte Substanz Schl-28258 (**48**). Im Gegensatz zu den im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen fehlt jedoch der Linker in Form der Piperidin-4-carbonsäure.

Verschiedene Arzneistoffen beinhalten Chromane als Molekülbestandteil. Die in Kapitel 1.6 vorgestellte 6-Brom-cumarincarbonsäure (**25**) wirkt als NMDA/Glutamat-Ionenkanalinhibitor.^[81] Troglitazon (**27**) besitzt ebenfalls einen Chromanbaustein.^[53] Von Palkar *et al.* wurden weitere antiproliferativ wirksame Moleküle beschrieben, die aus mit stickstoffsubstituierten Thiazolidin-2,4-dionen kondensierten Chromenen bestehen.^[155]

Die verschiedenen, bereits vorgestellten Kopf-Linker-Bausteine wurden mit zwei Chromanderivaten, dem fluoreszierenden Chromen Cumarin-3-carbonsäure und dem wasserlöslichen Tocopherol-Derivat Trolox (**21**), umgesetzt. Es wurden einerseits durch die antioxidativen Eigenschaften von Trolox gute protektive Ergebnisse erhofft. Die Umsetzung mit Cumarin-3-carbonsäure diente der Synthese fluoreszierender Substanzen, die möglicherweise Untersuchungen zur Verteilung und Akkumulation in der Zelle gestatten. Die Ergebnisse der MTT-Tests der auf 4-Phenoxyanilin basierenden Verbindungen sind in Tabelle 25 zusammengefasst.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 25: Auf 4-Phenoxyanilin basierende Verbindungen mit antioxidativen Strukturelementen.

	Nummer	Strukturformel	Prot. ab	Max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1	28264 [102] 191		10 µM 99%	10 µM 99%	100 µM 45%	100 µM 41%
2	28258 [102] 48		1 µM 63%	1 µM 63%	25 µM 46%	100 µM 80%
3	30848 192		1 µM >100%	1 µM >100%	100 µM 72%	100 µM 64%
4	30841 193		1 µM 86%	1 µM 86%	100 µM 48%	100 µM 51%
5	30847 194		-	-	-	100 µM 68%
6	30840 195		-	-	-	100 µM 72%

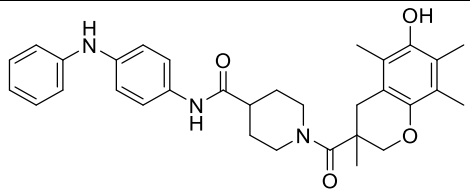
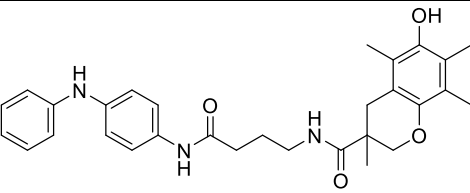
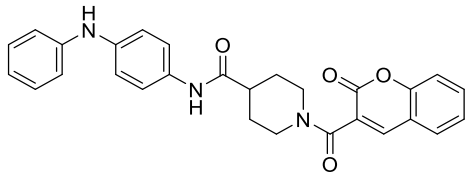
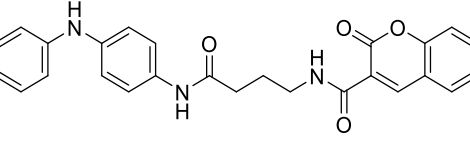
Vergleicht man die Substanzen, die einen 4-Phenoxyanilinbaustein und eine Trolox-Einheit besitzen, fällt auf, dass sich sowohl die neuroprotektive als auch toxische Wirksamkeit im Vergleich zu den Edukten verstärken (Einträge 2 bis 4). Das Derivat **192**, bei dem Piperidin-4-carbonsäure als Linker verwendet wurde, zeigt den höchsten Lebendzellanteil bei den verschiedenen Konzentrationen im MTT-Test (Eintrag 3).

Wurde statt Trolox Cumarin-3-carbonsäure als Chromanbaustein verwendet, konnten im MTT-Test keine neuroprotektiven Eigenschaften festgestellt werden, jedoch zeigten die Derivate neurotoxische Wirkung (Einträge 5 und 6).

Das Sinapinsäure-Derivat **191** (Eintrag 1) von Barho weist Ähnlichkeit mit den Tyrosin-Derivaten Schl-30719 (**172**, Tabelle 22) und Schl-30722 (**142**, Tabelle 17) auf und besitzt ähnliche protektive Eigenschaften wie **172**.

Ebenfalls wurden diese Linker-Chroman-Permutationen auch mit *N*-Phenyl-*p*-phenylen-1,4-diamin (**151**) als Kopfteil synthetisiert. Die Ergebnisse der MTT-Tests im AK Culmsee sind in Tabelle 26 zusammengefasst.

Tabelle 26: Von *N*-Phenyl-*p*-phenylen-1,4-diamin abgeleitete Chromanderivate.

	Nummer	Strukturformel	Prot. ab	Max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1	30849 196		-	-	-	100 µM 56%
2	30843 197		1 µM 80%	1 µM 80%	25 µM 63%	100 µM 44%
3	30850 198		1 µM 67%	100 µM 91%	100 µM 91%	-
4	30851 199		10 µM 74%	10 µM 74%	100 µM 46%	100 µM 61%

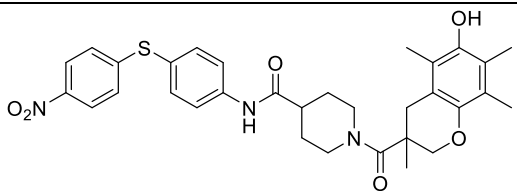
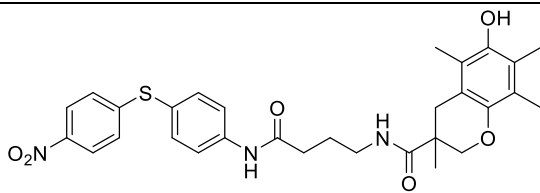
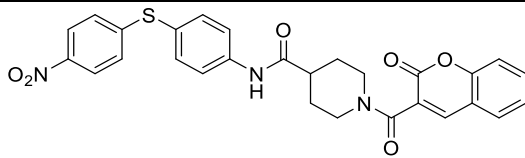
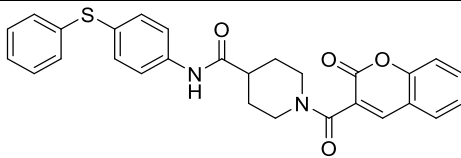
Bei diesen Substanzen fallen teilweise widersprüchliche Ergebnisse im Vergleich zu den von Phenoxyanilin ausgehenden Derivaten auf. So ist zwar im Vergleich der beiden Chromanderivate die Verbindung **199** mit dem flexibleren Linker die weniger stark protektiv wirkende Substanz (Eintrag 3 und 4). Das als wirksame Verbindung erwartete Trolox-Derivat **196** zeigt jedoch nur toxische, aber keine protektive Eigenschaften (Eintrag 1). Schl-30850 (**198**) zeigt als einziges Derivat dieser Serie keine Toxizität (Eintrag 3). Durch die guten protektiven Eigenschaften kann diese Verbindung aufgrund des fluoreszierenden Bausteins möglicherweise weitere Erkenntnisse über die zelluläre Verteilung oder die adressierte Zielstruktur ermöglichen. Der Vertreter dieser Serie mit der besten neuroprotektiven Wirksamkeit ist das GABA-Trolox-Derivat **197** (Eintrag 2). Die entsprechende Verbindung **196** mit dem rigidisierten Linkerbaustein zeigt jedoch keine signifikante neuroprotektive Wirkung, jedoch bei Konzentrationen von 100 µM deutliche Toxizität.

Generell war bei den biologischen Tests der vorgestellten Verbindungen mit Chromanbaustein eine hohe Zellviabilität der Glutamat-geschädigten Probe vorhanden. Diese Grundviabilität

führt zu geringerer möglicher Erhöhung der Zellüberlebensrate durch die zu testenden Substanzen im Vergleich zu der substanzfreien Vergleichsprobe. Dies verringerte die Signifikanz der protektiven Wirksamkeit. Zudem waren bei den für den Test dieser Substanzreihen verwendeten Zellchargen hohe Glutamatkonzentrationen nötig, um eine Schädigung der Zellen zu erreichen. Dies führt zu einer schlechteren Vergleichbarkeit der Protektion beziehungsweise Zellviabilitätsraten mit den in anderen Kapiteln vorgestellten Substanzen.

Auch vergleichbare Derivate mit schwefelverbrückten Phenylringen wurden synthetisiert. Diese sind mit den Ergebnissen der biologischen Testung in Tabelle 27 gezeigt.

Tabelle 27: Chromanderivate mit Schwefel-Brückenkopf.

	Nummer	Strukturformel	Prot. ab	max. Prot.	Prot. bis	Toxizität
1	30845 200		1 µM 92%	1 µM 92%	100 µM 88%	-
2	30846 201		1 µM 77%	10 µM 78%	100 µM 76%	100 µM 69%
3	30844 202		10 µM 44%	100 µM 74%	100 µM 74%	-
4	30842 203		1 µM 25%	100 µM 34%	100 µM 34%	100 µM 83%

Die von Schl-28190 (**43**) ausgehenden Derivate **200** und **202** zeigen beide keine signifikante Toxizität (Einträge 1 und 3). Das Trolox-Derivat **200** zeigt jedoch eine bei niedrigeren Konzentrationen beginnende Protektion und höhere maximale Zellviabilitätsraten (Eintrag 1). Die maximale Protektion des in Eintrag 3 gezeigten Coumarinabkömmlings **202** ist vergleichbar mit dem bei 100 µM mäßig toxischen Trolox-Derivat **201** (Eintrag 2).

Auch das Cumarinderivat **203** zeigt bei einer Konzentration von 100 μM toxische Eigenschaften (Eintrag 4). Zudem ist die durch diese Substanz erreichbare maximale Protektion deutlich geringer als bei dem, nur durch die zusätzliche Nitrogruppe am Kopfteil des Moleküls unterscheidbaren, Derivat **202** (Eintrag 3).

3.9 Weiterführende Untersuchungen der protektivsten Substanzen

Die EC₅₀-Werte der drei neuroprotektivsten Substanzen Schl-30736 (**158**), Schl-30172 (**161**) und Schl-30174 (**162**) sowie des fluoreszierenden Derivats Schl-30118 (**145**) wurden im Arbeitskreis Culmsee bestimmt (Abbildung 37).

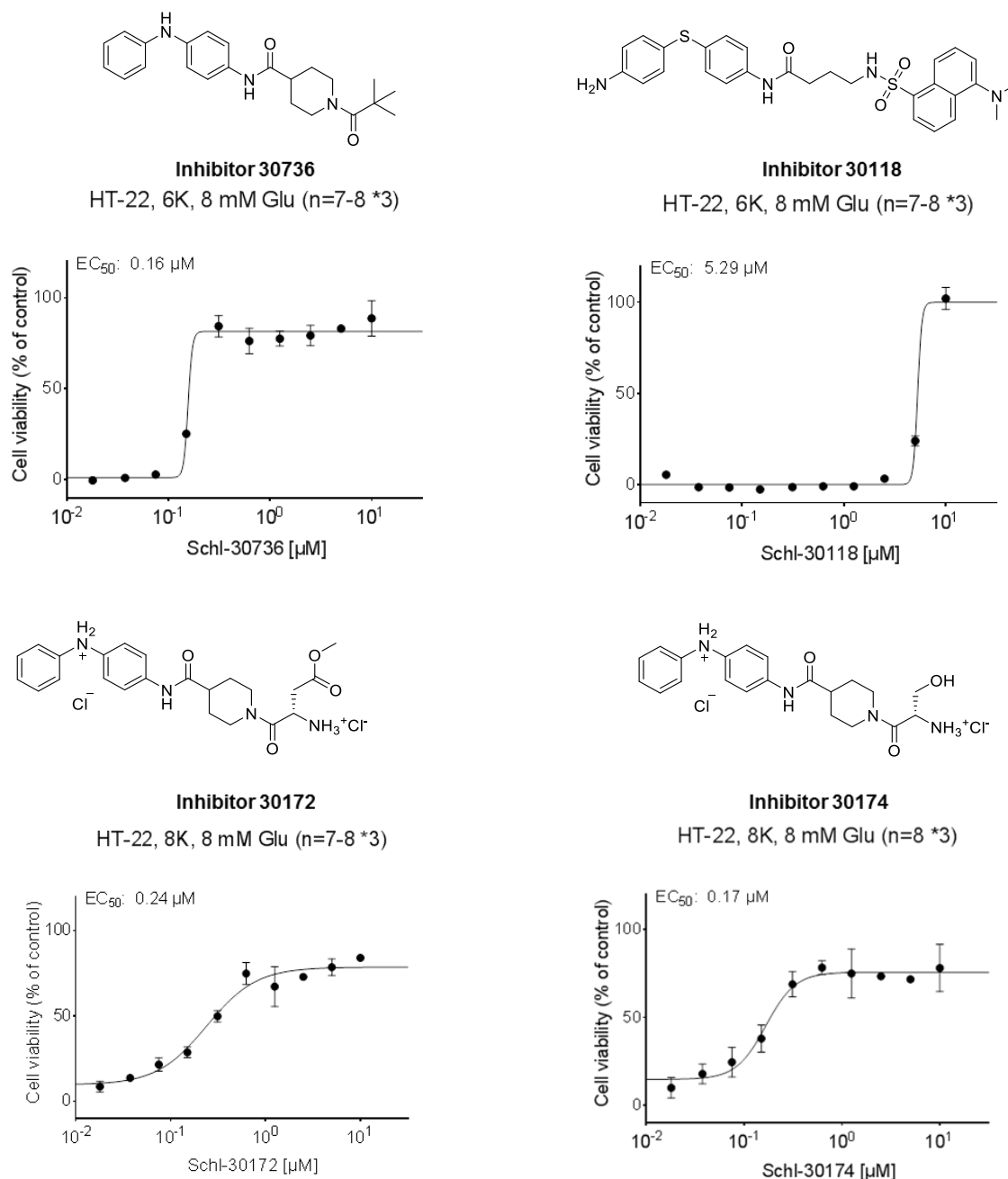


Abbildung 37: Dosisabhängige Protektion der vier ausgewählten Substanzen.

Der EC₅₀ gegen glutamatinduzierten Zelltod beträgt 0.16 µM für **158**, 0.24 µM für **161** sowie 0.17 µM für **162**. Für **145** wurde ein EC₅₀-Wert von 5.29 µM bestimmt. Somit bewegen sich die EC₅₀-Werte der drei Substanzen im um den Faktor 10 niedrigeren Konzentrationsbereich

verglichen mit BI-6C9, welches einen EC_{50} von $2.0 \mu\text{M}$ gegen Glutamat-induzierten Zelltod aufweist.^[17]

Um insbesondere bei den von *N*-Phenyl-*p*-phenylendiamin (**151**) abgeleiteten Substanzen sicherzustellen, dass es sich nicht um falsch positive Ergebnisse handelt, wurden wie in Kapitel 1.8 beschrieben, MTT-Tests ohne Zellen durchgeführt. Eine reduzierende Wirkung konnte jedoch bei keiner der im Arbeitskreis Culmsee getesteten Substanzen beobachtet werden. Um diese Beobachtung zu stützen, wurde von den drei in Abbildung 16 gezeigten, strukturell ähnlichen Grundkörpern Schl-24519 (**45**), Schl-28126 (**46**) und Schl-28122 (**47**) das Redoxpotenzial elektrochemisch mittels differenzieller Puls-Voltammetrie (DPV) bestimmt.

3.9.1 Differenzielle Puls-Voltammetrie

Die differenzielle Puls-Voltammetrie ist eine elektrochemische Methode zur Untersuchung von Redox-Prozessen. Es werden eine linear ansteigende Gleichspannungsrampe und kurze Rechteckspannungspulse gleicher Pulsamplitude überlagert und das Verhältnis des kapazitiven Stroms (I_C) zum faradayschen Strom (I_F) gemessen. Während der kapazitive Strom I_C aus der Auf- und Entladung der elektrochemischen Doppelschicht resultiert, entsteht I_F durch die Durchtrittsreaktion und ist die gewünschte Messgröße. Kommt es durch einen Spannungspuls zu der Reaktion einer redoxaktiven Substanz, erhöhen sich I_C und I_F sprunghaft. Um den kapazitiven Anteil des gemessenen Stroms herauszurechnen, wird der Strom vor und nach dem Spannungspuls gemessen und die Differenz bestimmt, wodurch diskrete Peaks erhalten werden. Da die gemessenen Potenziale von vielen verschiedenen Faktoren wie beispielsweise der Impulsamplitude, der Arbeits- und Referenzelektrode, Lösungsmittel, pH-Wert oder dem Leitsalz abhängig sind, gibt es Tabellen mit Korrekturwerten, um verschiedene Messungen vergleichen zu können.

Von den drei Grundkörpern Schl-24519 (**45**), Schl-28126 (**46**) und Schl-28122 (**47**) sowie dem Farbstoff MTT (**41**) wurde DPV gemessen. Da die Messung der Hydrochloride in verdünnter wässriger Säure durchgeführt wurde, konnte Schl-28190 (**43**) nicht vermessen werden, da es unter diesen Bedingungen nicht löslich ist.

Die Redoxpotenziale wurden gemessen bei Substanzkonzentrationen von $25 \mu\text{M}$ in je 10 mL 0.1 M HCl mit 0.1 M LiClO_4 als Leitsalz mit einer Pt-Elektrode als Messelektrode sowie einer Silberchloridelektrode ($\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}$ ges.) als Referenzelektrode.

In Abbildung 38 ist als Beispiel der Potenzialverlauf der DPV-Messung von MTT (**41**) gezeigt.

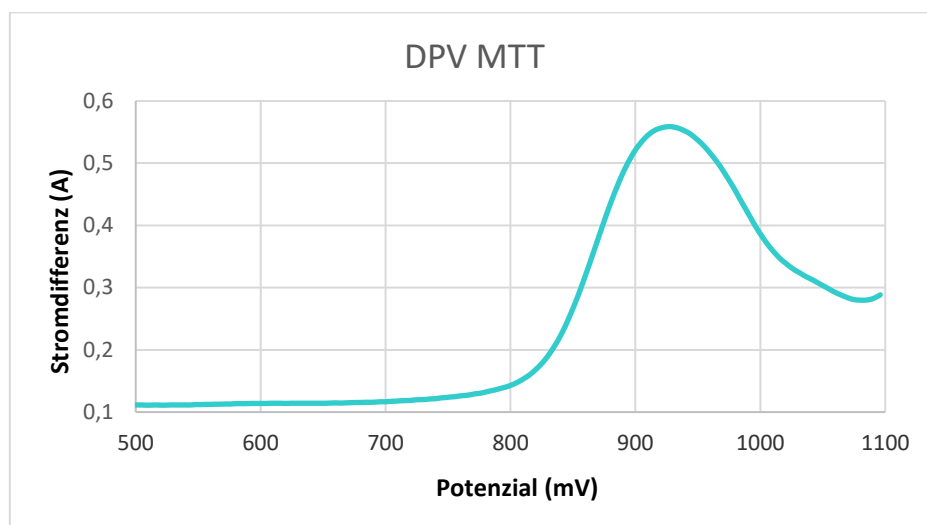


Abbildung 38: DPV-Messung von MTT (**41**).

Die gemessenen Redoxpotenziale sind:

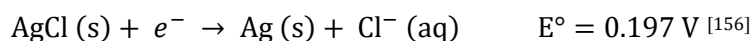
Schl-28122 (**47**): 636 mV

Schl-28126 (**46**): 1052 mV

Schl-24519 (**45**): 1220 mV

MTT (**41**): 928 mV

Die Silberchlorid-Referenzelektrode besitzt ein von der Wasserstoffelektrode (NHE) abweichendes Potenzial. Die Halbzellenreaktion und das zugehörige Standardpotenzial E^0 bei gesättigter KCl-Lösung lauten:



Zusätzlich besteht eine pH-Wert-Abhängigkeit der gemessenen Potenziale. Die vorliegenden Messungen wurden bei pH 1 durchgeführt. Daher ist für einen Vergleich bei pH 7 ebenfalls ein Korrekturfaktor nötig. Die Nernst-Gleichung für das gemessene Potenzial bei Ein-Elektronen-Übertragung lautet:^[157]

$$E(T) = E^0(T) - \frac{R \cdot T}{M \cdot F} \cdot \Delta pH$$

$E(T)$: gemessenes Potenzial, $E^0(T)$: Standardpotenzial, R: Molare Gaskonstante, M: Umrechnungsfaktor ln in log, F: Faradaykonstante und T: Temperatur.

Es ergibt sich, dass das Potenzial bei einer konstanten Temperatur nur vom pH abhängig ist. Daher ist der Korrekturfaktor pro pH-Einheit

$$\Delta pH = -T \frac{R}{M \cdot F} = -T \cdot 0.1985$$

Für die Messtemperatur von 21 °C ergibt sich somit

$$\Delta pH = -294.15 \text{ K} \cdot 0.1985 = -58.39 \frac{\text{mV}}{\text{pH}}$$

Die Korrekturen ergeben folgende Werte gegen NHE:

Schl-28122 (**47**): 789 mV

Schl-28126 (**46**): 1205 mV

Schl-24519 (**45**): 1373 mV

MTT (**41**): 1081 mV

Die bestimmten Werte stimmen mit der Literatur überein. Von Inzelt wurde bei Diphenylamin für die Bildung des Kationradikals bei pH 0 mit einer Platin-Messelektrode ein Oxidationspotenzial von $E = 0.73 \text{ V}$ gegen Kalomelektrode bestimmt.^[158] Das Standardpotenzial dieser Elektrode beträgt $E^0 = 0.248 \text{ V}$.^[159] Für Phenylsulfanylbenzen wurde von Song *et al.* mit einer Gold-Messelektrode ebenfalls bei pH 0 ein Potenzial von $E = 1.058 \text{ V}$ gegen die Kalomelektrode bestimmt.^[160]

Die exakte Position der bei der DPV-Messung untersuchten Oxidation (Heteroatom, Aromat) kann nicht bestimmt werden, da es sich bei den vermessenen Substanzen um ein sich über mehrere mögliche Positionen erstreckendes π -System handelt, in welchem die Ladung nach erfolgter Oxidation delokalisiert ist.

Die Spannung in apoptotischen Zellen beträgt etwa -170 mV , in anderen Zellen etwa -300 mV .^[161] In nicht-apoptotischen Zellen beträgt das Verhältnis von oxidiertem zu reduziertem Glutathion etwa 50:50. Über die Nernst-Gleichung kann berechnet werden, dass die Konzentration des oxidierten Glutathions in apoptotischen Zellen zirka 1000-fach höher ist als in gesunden Zellen.^[161] Das Redoxpotenzial von Glutathion (GSH/GSSG) beträgt $E = -0.24 \text{ V}$.^[162] Das *in vivo* ebenfalls wichtige Redoxpaar NAD^+/NADH zeigt ein Redoxpotenzial von $E = -0.32 \text{ V}$.

Nach der Einteilung von Glód *et al.* entspricht der Wert von Glutathion starken Antioxidantien ($E^\circ < 0.3$ V), während NADH bereits im Bereich der mittleren antioxidativen Stärke ($E^\circ < 0.5$ V) liegt.^[163]

Obwohl von der Lage der Oxidationspotenziale her MTT (35) durch Substanzen mit Diphenylamin-Strukturelement reduziert werden könnte, ist dies unter den mit einer Vielzahl zur DPV verschiedenen Parametern durchgeführten biologischen Testbedingungen nicht zu erwarten. In den bereits beschriebenen zellfreien Messungen konnte keine Reduktion zum Formazan beobachtet werden. Zusätzlich wurde in einem im Arbeitskreis Culmsee durchgeführten, weiterführenden Zelltest, der *fluorescence-activated cell sorting*-Durchflusszytometrie (FACS), keine dosisabhängige Zunahme der Fluoreszenz beobachtet, was diese Annahme ebenfalls bestätigt.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Neurodegenerative Erkrankungen entstehen durch über das normale Level hinaus verstärkten neuronalen Zelltod. Die am längsten bekannte und am besten beschriebene Art des gerichteten Zelltods ist die Apoptose. Neben diesem Prozess gibt es noch die Klassifizierung mehrerer anderer Arten des Zelltods, unter ihnen die Nekrose, Ferroptose und Oxytose.^[2]

Bereits 2004 wurde in der Arbeitsgruppe Pellechia durch fragmentbasierte NMR-Bindungsexperimente an dem im Apoptosesignalweg involvierten Protein Bid ein Molekül mit neuroprotektiven Eigenschaften entwickelt (Abbildung 39).^[98] Dieser Bid-Inhibitor, BI-6C9 (**32**), zeigt *in vitro* hohe neuroprotektive Wirksamkeit und nur mäßige toxische Wirkung in hohen Konzentrationen. Die Verbindung ist jedoch nicht wasserlöslich, was die biologischen Tests erschwert. Die neuroprotektive Wirkung trat zudem *in vivo* nicht auf.^[98] Daher ist BI-6C9 zur Anwendung als neuroprotektiver Wirkstoff ungeeignet.

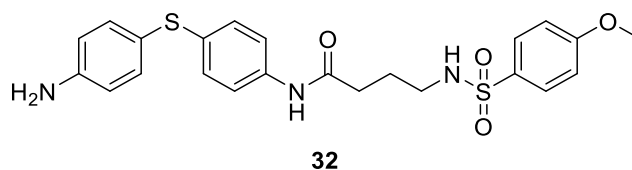


Abbildung 39: Die neuroprotektive Verbindung BI-6C9 (**32**).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, basierend auf den Vorarbeiten von Schrader und Barho, neuroprotektive Verbindungen zu synthetisieren, die mehreren Anforderungen entsprechen. Die neuroprotektive Wirksamkeit *in vitro* sollte besser sein als die der Vergleichssubstanz BI-6C9. Zusätzlich sollten die Zielverbindungen wasserlöslich sein, um weitere Tests zu ermöglichen und weiterhin als potentieller Wirkstoff in Betracht zu kommen. Ein weiterer Aspekt ist eine unkompliziert durchführbare Synthese, um die entsprechende Verbindung auch in größerer Menge herstellen zu können.

Von Schrader und Barho wurden bereits Untersuchungen an verschiedenen Substanzklassen durchgeführt. Basierend auf diesen Vorarbeiten sollte eine weitere Verbesserung der neuroprotektiven Eigenschaften durch zusätzliche Derivatisierungen erreicht werden.

Von Schrader wurden die zwei Heterozyklen 1-(4-Aminophenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5)-on (**100**) und 3-Phenyl-thiazolidin-2,4-dion (**53**) als Grundstrukturen für

weitere Untersuchungen beschrieben (Abbildung 40).^[56, 103] Diese Moleküle basieren auf dem als Kopfteil von BI-6C9 verwendeten Fragment BI-2A7 (**34**).

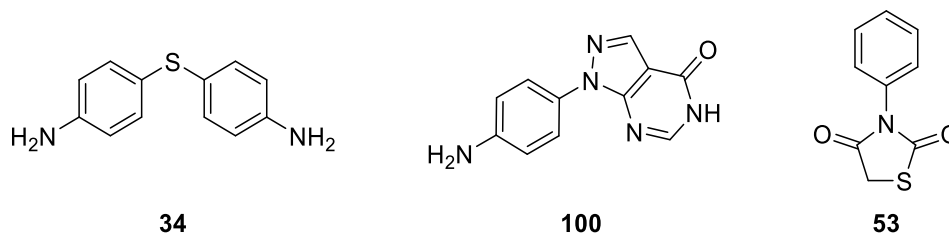


Abbildung 40: Das Fragment BI-2A7 (**34**) und die darauf basierenden Heterozyklen.

Die von Schrader und Barho im Arbeitskreis Schlitzer durchgeführten Arbeiten an der aus drei Bausteinen bestehenden Struktur BI-6C9 (**32**) durch Variation der verschiedenen Molekülteile zeigten eine Verbesserung der neuroprotektiven Aktivität bei Rigidisierung des Linkers durch Verwendung von Piperidin-4-carbonsäure anstelle von 4-Aminobutansäure (Abbildung 41).^[56, 104]

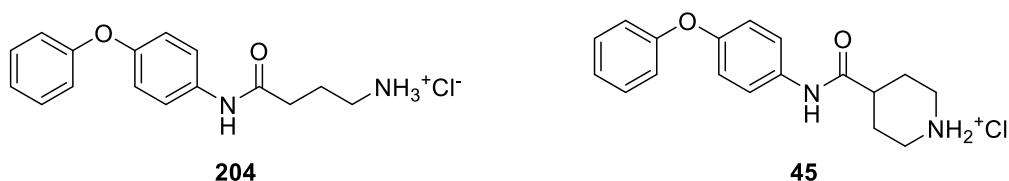


Abbildung 41: Rigidisierung des Linkers durch Wechsel vom GABA-Derivat Sch-24396 (**204**) zu Sch-24519 (**45**).

Weitere Untersuchungen von Barho befassten sich mit der Verbrückung der Phenyrringe im Kopfbereich von **32**. Erste, durch Umsetzungen verschiedener Fragmente mit Aminosäuren oder Antioxidantien erhaltenen Derivate wurden ebenfalls von Barho synthetisiert (Abbildung 42).^[102]

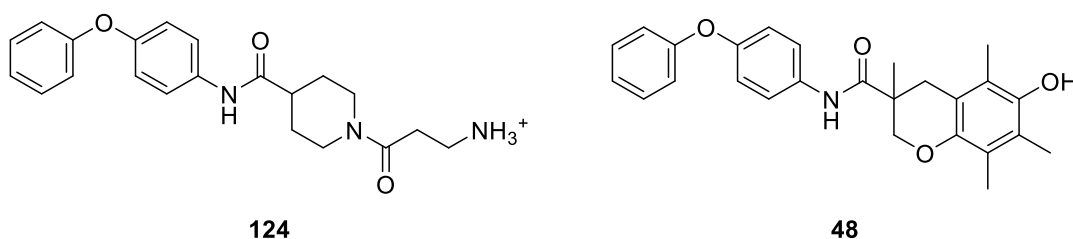


Abbildung 42: Von Barho auf Basis von 4-Phenoxyanilin synthetisierte Verbindungen mit Aminosäure- beziehungsweise Antioxidanseelement.

Ausgehend von diesen Vorarbeiten wurden zunächst weitere Derivatisierungen an den *N*-arylsubstituierten Thiazolidin-2,4-dionen durchgeführt. Eine Variation des Heterozyklus durch Austausch des Schwefels durch Stickstoff oder Kohlenstoff führte jedoch zum Verlust der neuroprotektiven Wirkung.

Weiterhin wurden Knoevenagel-Kondensationen der Thiazolidin-2,4-dione mit substituierten Benzaldehyden durchgeführt. Die erhaltenen Benzylidenthiazolidindione zeigten jedoch im Gegensatz zu den als Edukt verwendeten heterocyclischen Substanzen deutliche neurotoxische

Eigenschaften im MTT-Test. Neuroprotektive Wirkung wurde durch mehrere Substanzen erzielt. Derivate, die durch Kondensation von Benzaldehyden mit unpolaren Substituenten erhalten wurden, zeigten keinerlei protektive Eigenschaften. Nur einzelne, durch Kondensation mit 4-Hydroxybenzaldehyd oder 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (**64**) erhaltene Verbindungen zeigten signifikante Neuroprotektion. Die 4-Hydroxyfunktion war notwendig, aber kein Garant für neuroprotektive Eigenschaften. Zwei Benzylidenthiazolidindione zeigten mit ihren Vorläufern vergleichbare Protektion, dennoch waren sie ab der geringsten wirksamen Konzentration auch stark neurotoxisch. Es handelt sich um das substituierte Morpholin Schl-30904 (**87**) sowie die von Schrader synthetisierte Verbindung Schl-24295 (**66**, Abbildung 43).

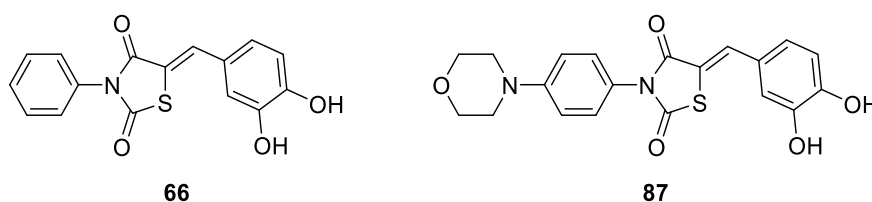


Abbildung 43: Die zwei protektivsten Benzylidenthiazolidin-2,4-dione **66** und **87**.

Der in den potentiellen Bindungseigenschaften mit BI-2A7 (**34**) übereinstimmende, von Schrader beschriebene 1-Aryl-substituierte Heterozyklus **100** wurde weiter untersucht. Variationen des Arylsubstituenten in 1-Position sowie das Anbringen von Resten in 5- und 6-Position des Heterozyklus wurden durchgeführt. Der Austausch des 1-(4-Aminophenyl)substituenten durch 4-Nitrophenyl-, (4-Phenoxy)phenyl- oder Phenyl-Substituenten führte zu in DMSO nahezu unlöslichen Verbindungen. Dies erschwerte die Durchführbarkeit von MTT-Tests, bei denen die getesteten Substanzen zudem nicht neuroprotektiv wirksam waren.

Wurde in 6-Position ein unpolarer Methyl- oder Phenylrest eingeführt, war die neuroprotektive Aktivität auch ohne Reduktion der Nitrofunktion im Vergleich zu Schl-24394 (**100**) erhöht (Abbildung 44). Die Substanzen **119** und **120** wiesen jedoch zugleich eine starke Toxizität auf.

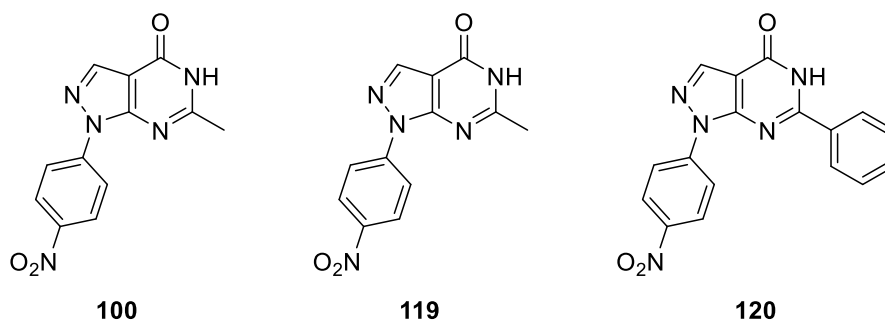


Abbildung 44: Die zwei protektivsten, in 6-Position substituierten Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one **119** und **120** sowie die ursprüngliche Verbindung **100**.

Die Neuroprotektion der von Allopurinol abgeleiteten Substanzen trat, wenn vorhanden, erst bei höheren Konzentrationen auf. Mit Ausnahme von **119**, welches neuroprotektive Wirkung ab einer Konzentration von 10 μM zeigte, wurde signifikante Neuroprotektion frühestens ab Konzentrationen von 25 μM beobachtet. Auch diese Verbindungen waren somit weniger wirksam als BI-6C9 (**32**) und die von Schrader synthetisierten 3-Aryl-thiazolidin-2,4-dione. Aufgrund der schlechten Löslichkeit sowie der geringen neuroprotektiven Wirksamkeit wurden daher keine weiteren Derivate dieser Verbindungsklasse synthetisiert.

Die vierstufige Synthese der als Vergleichssubstanz im MTT-Test verwendeten Verbindung BI-6C9 (**32**) wurde von Becattini *et al.* in Ansatzgrößen von maximal 1.0 mmol beschrieben.^[98] Die erste Reaktion zum Zwischenprodukt BI-6C6 (**37**) erfolgte bei Becattini unter Verwendung polymergebundener Kupplungsreagenzien. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Literaturvorschrift modifiziert, um die Amidbindungsknüpfung auch in größeren Ansätzen ohne den Einsatz von polymergebundenen Kupplungsreagenzien, sondern ausschließlich in Lösung durchzuführen. Durch den Einsatz von HBTU oder der Kombination aus HOBt und EDC·HCl wurde zudem auch eine Verkürzung der Reaktionszeit erreicht. Eine weitere Modifizierung der Syntheseroute zu **32** erfolgte bei der Synthese von BI-6C8 (**40**). Die Reaktionszeit wurde über die vollständige Umsetzung hinaus verlängert, was zu einer Ausfällung des Produkts aus der Reaktionslösung führte. Das Produkt konnte durch Filtration erhalten werden und bedurfte keiner weiteren Reinigung. Die Ausfällung des Produkts ermöglichte Ansatzgrößen von bis zu 12.5 mmol mit einer Ausbeute von 79%, was 4.95 g des Produkts BI-6C8 entspricht. Auch alle anderen Syntheseschritte konnten in größeren Ansätzen und mit besseren Ausbeuten durchgeführt werden als von Becattini beschrieben.

Der dritte Schwerpunkt der vorgestellten Arbeit umfasste Derivatisierungen der von BI-6C9 (**32**) abgeleiteten Fragmente mit verbrückter Biphenylstruktur, bei denen einige der von Barho genannten Ideen aufgenommen wurden. So schienen antioxidative Strukturen und Aminosäuren vielversprechend, um die Protektion weiter zu verbessern.

Daher wurden unter Beibehaltung des Piperidincarbonsäure-Bausteins Reihen mit Aminosäure-Substituenten synthetisiert. Umfangreiche Serien unter Verwendung von Aminosäuren mit polaren, unpolaren, aromatischen und basischen Seitenketten wurden basierend auf den in Abbildung 45 gezeigten Bausteinen Schl-28190 (**43**) und Schl-28122 (**47**) dargestellt. Repräsentative Substituenten wurden weiterhin auch an Benzophenon- sowie

Diphenylsulfanyl-Bausteinen **186** und **46** angebracht, um die daraus resultierenden Produkte ebenfalls zu untersuchen (Abbildung 45).

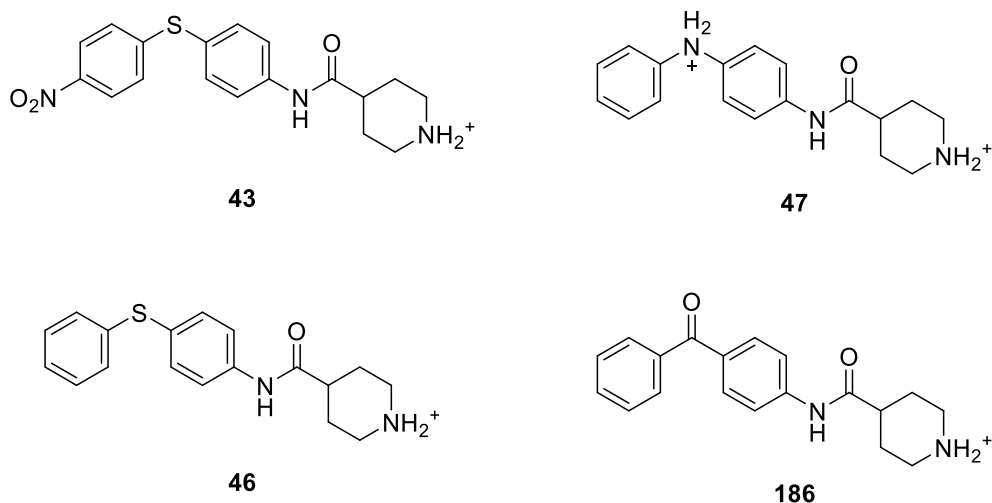


Abbildung 45: Die vier Grundkörper mit unterschiedlich verbrückten Phenylringen als Grundstrukturen für weitere Derivatisierungen.

Da vorherige Ergebnisse von Barho darauf hindeuteten, dass die beiden letztgenannten Kopfgruppen geringere protektive Eigenschaften besitzen, wurden hier nur ausgewählte Derivate hergestellt.

Die in Kapitel 3.4 diskutierten Eigenschaften der Derivate von **43** zeigen eine Verbesserung der protektiven Eigenschaften durch einige der eingeführten Substituenten.

Zudem wiesen die auf Basis von (4-Nitrophenyl)sulfanylamin synthetisierten Derivate ähnliche oder bessere Protektion auf als die von Barho vorgestellten, von 4-Phenoxyanilin als Kopfbaustein ausgehenden, vergleichbaren Substanzen.

Die fluoreszierende Dansylverbindung **145** zeigte ab Konzentrationen von 10 μM deutliche Protektion bei mäßiger Toxizität (Abbildung 46).

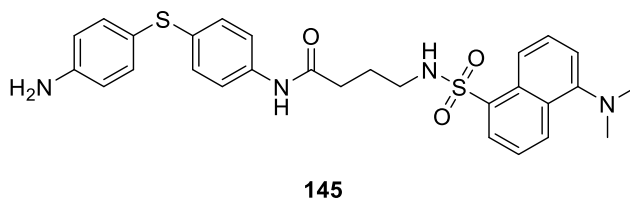
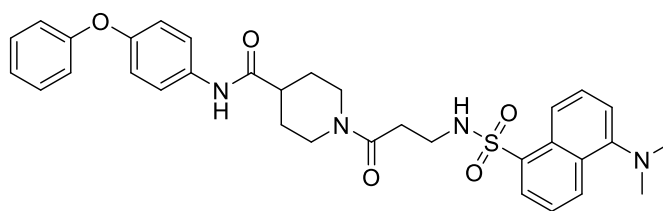


Abbildung 46: Die fluoreszierende Verbindung Schl-30118 (**145**).

Durch die vorhandene Fluoreszenz können weiterführende Untersuchungen ermöglicht werden. Das von Barho synthetisierte, verlängerte, auf 4-Phenoxyanilin basierende Derivat **148** zeigte keine Aktivität im MTT-Test (Abbildung 49).



148

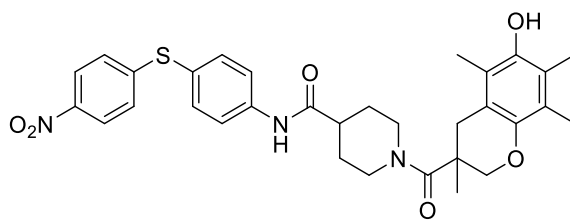
Abbildung 47: Das von Barho synthetisierte Dansylderivat Schl-28337 (**148**).^[102]

Die Variation der Abstände zwischen Kopfbaustein und fluoreszierender Einheit ermöglichen noch weitere Optimierungen, um die Protektion zu verstärken und die toxischen Eigenschaften zu minimieren.

Die Variationen an der auf (4-Phenylsulfonyl)anilin basierenden Verbindung Schl-28126 (**46**) führten nicht zu einer Optimierung der protektiven oder toxischen Eigenschaften. Die von Barho durchgeführte Oxidation des Schwefels führte zu einem kompletten Verlust der Aktivität im MTT-Test. Das durch Umsetzung mit 2,2-Dimethylpropanoylchlorid erhaltene Derivat **181** zeigte auch in dieser Serie keine Toxizität, jedoch auch nur eine sehr spät einsetzende protektive Wirkung.

Im direkten Vergleich der in den Kapiteln 3.4 bis 3.7 beschriebenen Substanzreihen zeigen die Benzophenonderivate die am wenigsten ausgeprägte und erst spät einsetzende Erhöhung der Zellviabilität. Sowohl bei diesen wie auch bei den in Kapitel 3.6 vorgestellten, von Phenylsulfonylanilin ausgehenden Substanzen zeigte keine der vorgenommenen Variationen durch Einführung von Substituenten am Piperidinstickstoff eine Verbesserung der protektiven Eigenschaften im Vergleich zu dem unsubstituierten Vorläufer.

Bei der Permutation verschiedener Bausteine im Kopf- und Linker-Bereich und der Synthese von Derivaten mit Cumarin-3-carbonsäure und Trolox (**21**) zeigten sich mit einer Ausnahme die Substanzen mit Trolox-Molekülteil als protektiver verglichen mit den entsprechenden Cumarinderivaten. Die besten Substanzen jedes getesteten Kopfbausteins enthalten jeweils einen aus Piperidin-4-carbonsäure synthetisierten Linker. Die vielversprechendste, in Abbildung 48 gezeigte Verbindung Schl-30845 (**200**) zeigt keine signifikanten toxischen Eigenschaften und bereits ab einer Konzentration von 1 μM nahezu vollständige Protektion gegen glutamatinduzierten Zelltod.



200

Abbildung 48: Die protektive Chromanverbindung Schl-30845 (**200**).

Einige der vorgestellten Verbindungen zeigen eine gute Kombination aus geringer Toxizität und bereits in geringen Konzentrationen ausgeprägten neuroprotektiven Eigenschaften oder weisen für weitere Untersuchungen geeignete Eigenschaften und interessante Strukturmerkmale auf.

Bei der Synthese der in Kapitel 3.5 vorgestellten Derivate, bei der die Verbrückung der Phenylringe über eine Aminogruppe vorlag, konnten wasserlösliche, im Vergleich zu den anderen Serien wesentlich protektivere, mäßig oder nicht-toxische Verbindungen erhalten werden.

Aus den Ergebnissen der MTT-Tests der synthetisierten Verbindungen konnten in Bezug auf die protektivsten Substanzen keine eindeutigen Struktur-Wirkungs-Beziehungen abgeleitet werden. Nur einzelne Vertreter der Serie erreichten bei keiner der getesteten Konzentrationen volle Protektion der Neuronen. Der von Barho postulierte Einfluss des Abstands zwischen Wasserstoffbrückendonator und -akzeptorfunktion auf die neuroprotektive Wirkung wurde untersucht. Barho synthetisierte Verbindungen auf Basis von Bernsteinsäurederivaten. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Variation der Kettenlänge durch den Einsatz verschiedener Aminosäuren mit terminaler Aminogruppe durchgeführt. Hierzu wurden die Aminosäuren β -Alanin, γ -Aminobuttersäure, Lysin und Ornithin verwendet. Insgesamt war eine Abnahme der Protektion mit zunehmender Größe der Aminosäurereste auffällig. Zudem waren aus Aminosäuren mit Alkylseitenketten synthetisierte Verbindungen etwas weniger protektiv. Es konnte jedoch kein eindeutiger Zusammenhang bezüglich des Vorhandenseins von Wasserstoffbrückendonator- oder -akzeptorfunktionen und deutlichem Einfluss auf die protektiven Eigenschaften gefunden werden.

Bei Konzentrationen von 1 μ M zeigten alle aus Schl-28122 (**47**) synthetisierten Verbindungen signifikante Protektion. Einzelne Substanzen wiesen auch in submikromolaren Konzentrationen deutliche Protektion auf. Diese Verbindungen wurden durch Kupplung von **47** mit Glycin, β -Alanin, Glutaminsäuremethylester oder Serin beziehungsweise der Reaktion

mit Pivaloylchlorid erhalten. Lediglich das Glycin- sowie das Glutaminsäuremethylesterderivat **154** und **161** zeigten leichte Toxizität bei Konzentrationen von 100 μM .

Für die in Abbildung 49 gezeigten, nicht-toxischen Verbindungen Schl-30172 (**161**), Schl-30174 (**162**) und Schl-30736 (**158**) wurden im Arbeitskreis Culmsee die EC_{50} -Werte der Protektion gegen glutamatinduzierten Zelltod bestimmt.

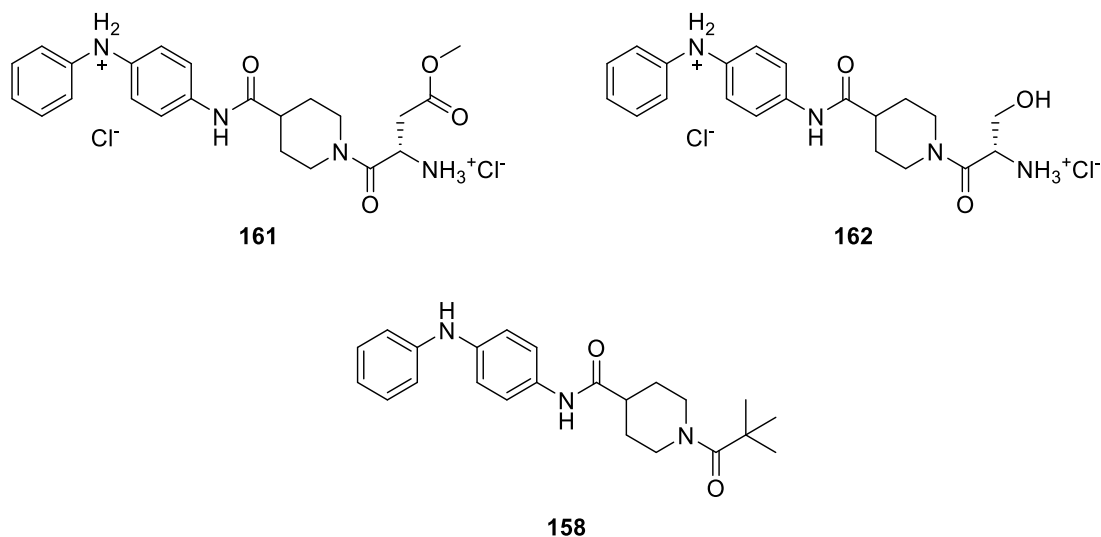


Abbildung 49: Die als protektive Substanzen gefundenen Verbindungen Schl-30172 (**161**), Schl-30174 (**162**) und Schl-30736 (**158**).

Der EC_{50} gegen glutamatinduzierten Zelltod beträgt 0.16 μM für **158**, 0.24 μM für **161** und 0.17 μM für **162**. Die bestimmten EC_{50} -Werte der drei Substanzen sind etwa um den Faktor 10 geringer als die entsprechende Konzentration von BI-6C9 ($\text{EC}_{50} = 2.0 \mu\text{M}$).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Substanzen mit neuroprotektiven Eigenschaften zu finden, die verglichen mit BI-6C9 bereits bei geringeren Konzentrationen wirksam sind. Zudem sollten bessere physikochemische Eigenschaften der Substanzen erreicht werden, insbesondere sollten die Verbindungen wasserlöslich sein.

Von den synthetisierten Substanzen entsprechen Schl-30172 (**161**), Schl-30174 (**162**) und Schl-30736 (**158**) dem Ziel dieser Arbeit. Die drei Verbindungen besitzen die besten neuroprotektiven Eigenschaften der synthetisierten Verbindungen und zeigen bei Konzentrationen von 10 μM keine zelltoxische Wirkung. Verglichen mit BI-6C9 wurde die halbmaximale Protektion gegen glutamatinduzierten Zelltod bei etwa zehnfach geringeren Substanzkonzentrationen erreicht. Zudem entsprechen die Verbindungen Schl-30172 und Schl-30174 durch ihre Wasserlöslichkeit den physikochemischen Anforderungen an die gesuchten neuroprotektiven Verbindungen.

5. Experimenteller Teil

Allgemeine Arbeitstechniken

Sämtliche Reaktionen wurden in Standard-Glasapparaturen nach Literaturvorschriften oder modifizierten Literaturvorschriften durchgeführt. Synthesen unter sauerstoff- und wasserfreien Bedingungen wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt. Hierbei wurden Lösungsmittel und Reagenzien über Spritzen durch ein Kautschuk-Septum überführt und Feststoffe im Argon-Gegenstrom.

Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel für Extraktionen und Säulenchromatographie waren von Analysenqualität und wurden direkt verwendet oder bei technischer Qualität vor der Verwendung destilliert. Für Reaktionen unter Inertgasatmosphäre wurden nach etablierten Methoden getrocknete Lösungsmittel verwendet. Es wurde stets entionisiertes Wasser eingesetzt. Es wurden kommerziell erhältliche Chemikalien von den Firmen *Acros*, *Alfa Aesar*, *carbolution*, *TCI*, *Merck*, *Matrix Scientific*, *abcr* und *Sigma-Aldrich* ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Säulenchromatographie und Dünnschichtchromatographie

Für die präparative Säulenchromatographie wurde *MN Kieselgel 60* (Korngröße 0.04-0.063 mm) der Firma *Macherey-Nagel* verwendet. Die Lösungsmittel sind bei der jeweiligen Versuchsdurchführung angegeben. Es wurde mit Pressluftüberdruck gearbeitet. Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgel-Platten *Alugram Sil G/UV₂₅₄* der Firma *Macherey-Nagel* durchgeführt. Zur Auswertung der Banden wurde UV-Licht der Wellenlängen $\lambda = 366$ nm sowie $\lambda = 254$ nm verwendet. Als Anfärbereagenzien wurden Kaliumpermanganat (1%ig in 0.5 M wässriger K_2CO_3 -Lösung mit 0.2 mM wässriger NaOH) sowie 4-Methoxybenzaldehyd (1%ig in Essigsäure mit 0.75% konz. H_2SO_4) verwendet.

NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden jeweils in den deuterierten Lösungsmitteln $DMSO-d_6$, $TFA-d_1$ oder Toluol- d_8 aufgenommen. Dabei kamen die Spektrometer *ECX-400* (1H -Resonanz: 400 MHz, ^{13}C -Resonanz: 101 MHz) sowie *ECA-500* (1H -Resonanz: 500 MHz, ^{13}C -Resonanz: 126 MHz) der Firma *Jeol* zum Einsatz. Die chemischen Verschiebungen auf der δ -Skala sind in ppm

angegeben. Die Messung der ^{13}C -Spektren erfolgte ^1H -breitbandentkoppelt. Die Angabe der chemischen Verschiebung für ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren erfolgt relativ zu Tetramethylsilan. Als Referenz wurden die Restprotonen-Signale des Deutero-Dimethylsulfoxids (^1H -NMR: $\delta = 2.50$ ppm; ^{13}C -NMR: $\delta = 39.43$ ppm), Deutero-Trifluoressigsäure (^1H -NMR: $\delta = 11.50$ ppm; ^{13}C -NMR: $\delta = 116.6$ bzw. 164.2 ppm), und Deutero-Toluen verwendet. Die Multiplizitäten werden mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett) und m (Multipllett) bezeichnet. Bei aufgelösten Peaks wird die Verschiebung in der Mitte des Signals angegeben, bei Multipletts der gesamte Bereich. Die Kopplungskonstanten J werden in Hertz (Hz) angegeben. Die Bearbeitung und Auswertung der Spektren erfolgte mit den Programmen *MestReNova* Version 9.0.1. und *Jeol Delta* v5.0.5.1.

Massenspektrometrie

Die hochauflösenden massenspektrometrischen Messungen wurden in der zentralen Analytik-Serviceabteilung des Fachbereichs Pharmazie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt. Es kamen die Messmethoden Elektronenspray-Ionisation (ESI) sowie Elektronenstoß-Ionisation (EI) zum Einsatz. Die Aufnahmen erfolgten mit den Geräten *Q-trap 2000* der Firma *Applied Biosystems* sowie *VG-Autospec* der Firma *Micromass*. Die detektierten Ionenmassen sind in m/z (Masse zu Ladung) angegeben. Die angegebenen Werte beziehen sich auf die Isotope mit der größten natürlichen Häufigkeit, die Isotopenmuster stehen in Einklang mit den berechneten natürlichen Isotopenverteilungen.

Infrarot-Spektroskopie

IR-Spektren wurden mit einem *Alpha P* Fourier-Transformations-Spektrometer (FT-IR) der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Substanzen wurden mit der ATR-Technik vermessen. Die Auflistung der charakteristischen Banden erfolgt als Wellenzahl $\tilde{\nu}$ in cm^{-1} , die Intensitäten werden mit s (strong, hohe Absorption), m (medium, durchschnittliche Absorption) und w (weak, schwache Absorption) sowie br (broad, breites Signal) angegeben.

Schmelzpunkt

Die ermittelten Schmelzpunkte wurden mit dem Gerät *MEL-TEMP II* von *Laboratory Devices Inc.* gemessen und sind nicht korrigiert.

Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Synthese von Thiazolidin-2,4-dionen aus Isocyanaten

Unter Inertgasatmosphäre wurden das entsprechende Isocyanat (1.1 eq) und Sulfanylessigsäuremethylester (1.0 eq) in Toluol gelöst, Natrium (0.05 eq) zugegeben und anschließend 12 h auf 110 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde der Feststoff abfiltriert und das Filtrat eingengt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung der angegebenen Fraktion erhalten.

AAV 2: Kondensation von Thiazolidin-2,4-dionen mit aromatischen Aldehyden

Das Thiazolidin-2,4-dion (1 eq) und der entsprechende Aldehyd (1 eq) wurden in Methanol gelöst oder suspendiert und EDDA (20 mg/mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Rückfluss erhitzt (6-16 h). Nach beendeter Reaktion wurde zur Vervollständigung der Kristallisation auf 4 °C abgekühlt, der entstandene Feststoff abgesaugt, mit Methanol gewaschen und gegebenenfalls aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 3: Darstellung asymmetrischer Harnstoffe aus Isocyanaten und Aminosäuren^[164]

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung der entsprechenden Aminosäure (1 eq) in 3 M wässriger KOH wurde langsam das entsprechende Isocyanat (1 eq) getropft. Es wurde bei dieser Temperatur gerührt, bis eine klare Lösung entstand und anschließend 12 h bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde mit 2 M HCl auf pH 3-4 eingestellt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

AAV 4: Zyklisierung der asymmetrischen Harnstoffe zu Hydantoinen

Der entsprechende aus AAV 3 erhaltene Harnstoff (1 eq) wurde in Polyphosphorsäure suspendiert und 24 h auf 110 °C erhitzt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

AAV 5: Darstellung von substituierten Pyrazol-4-carbonsäureethylestern^[130]

Das entsprechende Hydrazin-Hydrochlorid (1.0 eq), Natriumacetat (1.0 eq) und 2-Cyan-3-ethoxypropensäureethylester (1.1 eq) wurden in Ethanol suspendiert, die Reaktionsmischung wurde 13 h unter Rückfluss erhitzt, der entstandene Feststoff abfiltriert, aus Ethanol umkristallisiert, abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.

AAV 6: Darstellung von 4-Cyan-substituierten Pyrazolen ^[130]

Das entsprechende Hydrazinderivat (1.0 eq) und 2-Cyan-3-ethoxypropensäureethylester (1.5 eq) wurden in Ethanol 12 h unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Ethanol gewaschen, aus Ethanol umkristallisiert, abfiltriert und getrocknet.

AAV 7: Darstellung von Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-onen ^[130]

Das entsprechende Pyrazol (1.0 eq) wurde in Formamid suspendiert und 12 h auf 165 °C erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit der doppelten Menge Wasser versetzt, der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

AAV 8: Darstellung von Carbonsäureamiden mittels HBTU

Das entsprechende Amin (1.0 eq) und die Carbonsäure (1.0 eq) wurden in Dichlormethan gelöst bzw. suspendiert und mit Triethylamin (2.0 eq) versetzt. Die Lösung oder Suspension wurde auf 0 °C gekühlt, danach wurde HBTU (1.3 eq) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT gerührt. Die organische Phase wurde dreimal mit 1 M HCl, dreimal mit 1 M wässriger NaOH und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem geeigneten Laufmittel oder durch Ausfällung aus EtOAc/Pentan (1:1).

AAV 9a: Darstellung von Carbonsäureamiden mittels HOBt

Das entsprechende Amin (1.0 eq) und die Carbonsäure (1.0 eq) wurden in Dichlormethan gelöst bzw. suspendiert und mit Triethylamin (2.0 eq) versetzt. Die Lösung oder Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und EDC·HCl (1.2 eq) und HOBt (1.2 eq) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT gerührt. Die organische Phase wurde dreimal mit 1 M HCl, dreimal mit 1 M wässriger NaOH und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

AAV 9b: Darstellung von Carbonsäureamiden mittels HOBt für Produkte mit basischem Stickstoff

Das entsprechende Amin (1.0 eq) und die Carbonsäure (1.0 eq) wurden in Dichlormethan gelöst bzw. suspendiert und mit Triethylamin (2.0 eq) versetzt. Die Lösung oder Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und EDC·HCl (1.2 eq) und HOBt (1.2 eq) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die organische Phase dreimal mit 1 M wässriger NaOH und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄

getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel in einem geeigneten Laufmittel gereinigt.

AAV 10: Abspaltung von Boc-Schutzgruppen

Die entsprechende *N*-Boc-geschützte Verbindung wurde zu einer 4 M Lösung HCl in 1,4-Dioxan gegeben und 2 h bei RT gerührt. Das entstandene Hydrochlorid wurde entweder abfiltriert oder nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten und mit MTBE/Pentan (1:1) gewaschen.

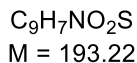
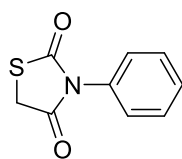
AAV 11: Reduktion aromatischer Nitrogruppen mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$

Die entsprechende Nitroverbindung (1.0 eq) wurde in Ethylacetat gelöst bzw. suspendiert und mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (5.0 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung ein pH-Wert von 7-8 eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt.

AAV 12: Darstellung *N*-Boc-geschützter Amine

Das zu schützende Amin (1.0 eq) wurde in 1.6 M wässriger NaOH gelöst, mit in MTBE gelöstem Boc_2O (1.1 eq) vereinigt und über Nacht stark gerührt. Anschließend wurden die organische und wässrige Phase getrennt und die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wurde mit 1 M HCl auf pH 2 eingestellt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

3-Phenylthiazolidin-2,4-dion (Schl-24292, **53**)



Nach AAV 1 aus Phenylisocyanat (17.8 mL, 150 mmol), Natrium (0.2 g, 8.7 mmol) und Sulfanylessigsäuremethylester (18.0 mL, 150 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des abfiltrierten Feststoffs (DCM→DCM/MeOH 20:1) wurden 3.73 g (19.4 mmol, 13%) des Produkts **53** als gelblicher Feststoff erhalten.

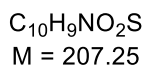
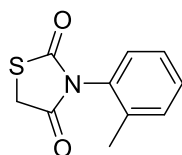
Smp.: 144 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 7.46 – 7.50 (m, 3H, H_{arom}), 7.29 – 7.32 (m, 2H, H_{arom}), 4.31 (s, 2H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 171.7, 171.2, 133.3, 129.0 (2C), 128.6, 127.7 (2C), 34.1 ppm.

HRMS: EI, m/z für C₉H₇NO₂S; berechnet: 193.0198; gefunden: 193.0206.

3-(2-Methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (Schl-24277, **52**)



Gemäß AAV 1 aus o-Tolylisocyanat (18.6 mL, 150 mmol, 1.0 eq), Natrium (0.2 g, 8.7 mmol, 5.0 mol%) und Sulfanylessigsäuremethylester (18.0 mL, 150 mmol, 1.0 eq) dargestellt. Nach Einengen des Filtrats wurde der erhaltene Feststoff säulenchromatographisch gereinigt (DCM→DCM/MeOH 20:1) und 10.4 g (49.9 mmol, 33%) des Produkts **52** als gelblicher Feststoff erhalten.

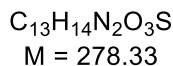
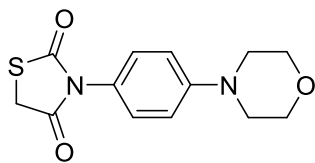
Smp.: 118 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 7.37 – 7.39 (m, 2H, H_{arom}), 7.31 – 7.34 (m, 1H, H_{arom}), 7.22 – 7.24 (m, 1H, H_{arom}), 4.43 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, CH), 4.30 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, CH), 2.09 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 171.4, 171.1, 135.8, 132.4, 130.6, 129.4, 128.7, 126.8, 34.3, 16.8 ppm.

HRMS: EI, m/z für C₁₀H₉NO₂S; berechnet: 207.0345; gefunden: 207.0354.

3-(4-Morpholinophenyl)thiazolidin-2,4-dion (Schl-24304, **54**)



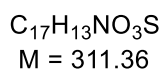
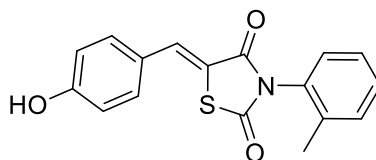
Bei 0 °C wurden unter Inertgasatmosphäre 4-Morpholinoanilin (1.11 g, 6.17 mmol, 1.1 eq), CDI (1.00 g, 6.17 mmol, 1.1 eq) und Sulfanylessigsäuremethylester (0.50 mL, 5.6 mmol, 1.0 eq) in DCM gelöst und anschließend 72 h bei RT gerührt. Es wurde dreimal mit 3 M HCl und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 wurden 1.07 g (3.84 mmol, 62%) des Produkts **54** als hellvioletter Feststoff erhalten.

1H -NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 7.12 – 7.05 (m, 2H, H_{arom}), 7.02 – 6.95 (m, 2H, H_{arom}), 4.24 (s, 2H, CH_2), 3.76 – 3.66 (m, 4H, 2x OCH_2), 3.15 – 3.10 (m, 4H, 2x NCH_2) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 172.7, 172.2, 151.7, 128.9 (2C), 124.7, 115.5 (2C), 66.5 (2C), 48.5 (2C), 34.6 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{13}H_{15}N_2O_3S^+$; berechnet: 279.0798; gefunden: 279.0803.

(Z)-5-(4-Hydroxybenzyliden)-3-(2-methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (Schl-30001, **86**)



Nach AAV 2 aus 3-(2-Methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (**52**, 520 mg, 2.50 mmol), 4-Hydroxybenzaldehyd (307 mg, 2.50 mmol) und 50 mg EDDA synthetisiert. Nach Waschen mit MeOH wurden 602 mg (1.93 mmol, 77%) des Produkts **86** als gelber Feststoff erhalten.

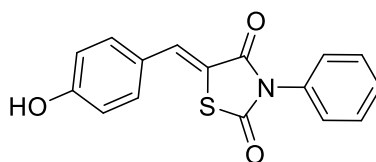
Smp: 272-277 °C (Zersetzung).

1H -NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 10.42 (s, 1H, OH), 7.92 (s, 1H, CH), 7.56 – 7.54 (m, 2H, H_{arom}), 7.44 – 7.33 (m, 4H, H_{arom}), 6.96 – 6.94 (m, 2H, H_{arom}), 2.11 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 166.6, 165.2, 160.3, 135.9, 134.1, 132.7 (2C), 132.3, 130.8, 129.7, 129.0, 127.0, 123.4, 116.6, 116.5 (2C), 17.0 ppm.

HRMS: EI, m/z für C₁₇H₁₃NO₃S; berechnet: 311.0616, gefunden: 311.0599.
FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3412 (w), 1726 (w), 1669 (m), 1576 (s), 1514 (m), 1495 (w), 1435 (w), 1361 (s), 1277 (m), 1208 (w), 1155 (s), 1109 (m), 1057 (w), 1042 (w), 853 (s), 782 (s), 642 (s), 602 (s), 526 (s), 490 (s), 406 (m) cm⁻¹.

(Z)-5-(4-Hydroxybenzyliden)-3-phenylthiazolidin-2,4-dion (Schl-30052, 79)



C₁₆H₁₁NO₃S
M = 297.33

Nach AAV 2 aus 3-Phenylthiazolidin-2,4-dion (**53**, 387 mg, 2.00 mmol), 4-Hydroxybenzaldehyd (244 mg, 2.00 mmol) und 40 mg EDDA synthetisiert. Nach Waschen mit MeOH wurden 285 mg (0.96 mmol, 48%) des Produkts **79** als hellgelber Feststoff erhalten.

Smp.: 254-255 °C (Zersetzung).

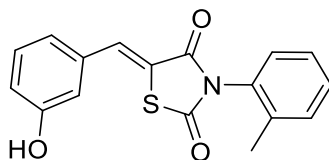
¹H-NMR: 500 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.31 (s, 1H, OH), 7.90 (s, 1H, CH), 7.57 – 7.41 (m, 7H, H_{arom}), 6.96 – 6.94 (m, 2H, H_{arom}) ppm.

¹³C-NMR: 126 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 167.6, 165.9, 160.7, 134.2, 133.8, 133.2 (2C), 129.7 (2C), 129.6, 128.6 (2C), 124.5, 117.3, 117.0 (2C) ppm.

HRMS: ESI(-), m/z für C₁₆H₁₀NO₃S⁻; berechnet: 296.0387, gefunden: 296.0389.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3360 (w), 1727 (w), 1692 (m), 1660 (s), 1577 (s), 1512 (m), 1493 (m), 1435 (m), 1366 (s), 1252 (m), 1230 (m), 1150 (s), 1112 (m), 1054 (m), 1025 (w), 955 (w), 900 (m), 825 (s), 764 (m), 742 (s), 690 (s), 646 (m), 606 (s), 524 (m), 511 (s), 487 (s), 409 (m) cm⁻¹.

(Z)-5-(3-Hydroxybenzyliden)-3-(2-methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (Schl-30086, 82)

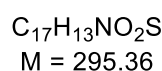
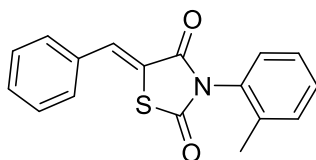


C₁₇H₁₃NO₃S
M = 311.36

Nach AAV 2 aus 3-(2-Methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (**52**, 1.04 g, 5.00 mmol), 3-Hydroxybenzaldehyd (610 mg, 5.00 mmol) und 100 mg EDDA synthetisiert. Nach Waschen mit MeOH wurden 1.02 g (3.25 mmol, 65%) des Produkts **82** als farbloser Feststoff erhalten.

- Smp.:** 204-205 °C (Zersetzung).
- ¹H-NMR:** 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.87 (s, 1H, OH), 7.92 (s, 1H, CH), 7.45 – 7.35 (m, 4H, H_{arom}), 7.16 – 7.04 (m, 2H, H_{arom}), 6.96 – 6.91 (m, 2H, H_{arom}), 2.13 (s, 3H, CH₃) ppm.
- ¹³C-NMR:** 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 167.1, 165.5, 158.5, 136.4, 134.7, 134.3, 132.7, 131.4, 131.1, 130.3, 129.5, 127.5, 122.0, 121.6, 118.6, 116.6, 17.5 ppm.
- HRMS:** EI, m/z für C₁₇H₁₃NO₃S; berechnet: 311.0616, gefunden: 311.0610.
- FT-IR:** ATR, $\tilde{\nu}$ = 3334 (m), 1732 (m), 1656 (vs), 1613 (m), 1592 (s), 1495 (m), 1443 (s), 1355 (s), 1306 (m), 1293 (m), 1233 (m), 1188 (s), 1166 (s), 1150 (s), 1059 (w), 902 (m), 859 (m), 849 (m), 762 (s), 745 (m), 735 (m), 677 (s), 604 (s), 564 (m), 520 (m), 449 (m), 409 (m) cm⁻¹.

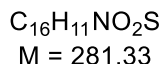
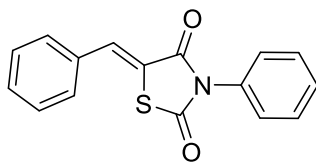
(Z)-5-Benzyliden-3-(2-methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (Schl-30004, **61)**



Nach AAV 2 aus 3-(2-Methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (**52**, 415 mg, 2.00 mmol), Benzaldehyd (0.20 mL, 2.00 mmol) und 40 mg EDDA synthetisiert. Nach Waschen mit MeOH wurden 373 mg (1.26 mmol, 63%) des Produkts **61** als hellgelber Feststoff erhalten.

- Smp.:** 136 °C.
- ¹H-NMR:** 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 8.02 (s, 1H, CH), 7.70 – 7.68 (m, 2H, H_{arom}), 7.62 – 7.50 (m, 3H, H_{arom}), 7.45 – 7.33 (m, 4H, H_{arom}), 2.13 (s, 3H, CH₃) ppm.
- ¹³C-NMR:** 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 166.5, 164.9, 135.9, 133.6, 133.0, 132.2, 130.9, 130.8, 130.2 (2C), 129.8, 129.5 (2C), 128.9, 127.0, 127.0, 17.0 ppm.
- HRMS:** EI, m/z für C₁₇H₁₃NO₂S; berechnet: 295.0667, gefunden: 295.0656.
- FT-IR:** ATR, $\tilde{\nu}$ = 1737 (m), 1678 (s), 1607 (m), 1595 (m), 1491 (w), 1443 (w), 1352 (s), 1282 (w), 1208 (w), 1154 (s), 1111 (w), 861 (w), 850 (m), 755 (vs), 731 (w), 709 (m), 683 (s), 676 (s), 599 (m), 545 (s), 518 (s), 488 (s) cm⁻¹.

(Z)-5-Benzyliden-3-phenylthiazolidin-2,4-dion (Schl-30005, **72**)



Nach AAV 2 aus 3-Phenylthiazolidin-2,4-dion (**53**, 387 mg, 2.00 mmol), Benzaldehyd (0.20 mL, 2.00 mmol) und 40 mg EDDA synthetisiert. Nach Waschen mit MeOH wurden 461 mg (1.64 mmol, 82%) des Produkts **72** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 213 °C.

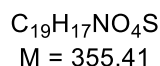
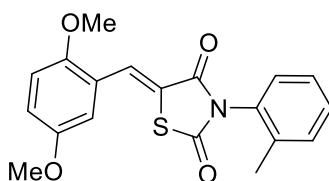
1H -NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 8.00 (s, 1H, CH), 7.70 – 7.67 (m, 2H, H_{arom}), 7.61 – 7.50 (m, 6H, H_{arom}), 7.47 – 7.44 (m, 2H, H_{arom}) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 167.5, 165.8, 133.6, 133.5, 131.2, 130.7 (2C), 130.0 (2C), 129.7 (3C), 128.6 (2C), 122.1 ppm.

HRMS: EI, m/z für C₁₆H₁₁NO₂S; berechnet: 281.0511, gefunden: 281.0508.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3064 (w), 1751 (w), 1690 (s), 1670 (s), 1608 (m), 1592 (m), 1486 (m), 1446 (m), 1361 (m), 1299 (m), 1222 (m), 1192 (w), 1174 (s), 1160 (s), 1072 (w), 1046 (w), 1023 (w), 999 (w), 972 (w), 918 (m), 839 (m), 777 (w), 760 (s), 744 (s), 680 (vs), 627 (m), 604 (m), 547 (s), 523 (s), 485 (m), 411 (m) cm⁻¹.

(Z)-5-(2,5-Dimethoxybenzyliden)-3-(2-methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion
(Schl-30006, **73**)

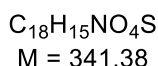
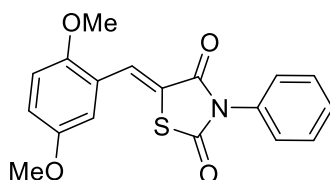


Nach AAV 2 aus 3-(2-Methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (**52**, 415 mg, 2.00 mmol), 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (333 mg, 2.00 mmol) und 40 mg EDDA synthetisiert. Nach Waschen mit MeOH wurden 550 mg (1.55 mmol, 77%) des Produkts **73** als neongelber Feststoff erhalten.

Smp.: 182 °C.

- ¹H-NMR:** 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 8.10 (s, 1H, CH), 7.44 – 7.32 (m, 4H, H_{arom}), 7.16 – 7.10 (m, 2H, H_{arom}), 7.04 – 6.99 (m, 1H, H_{arom}), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃) ppm.
- ¹³C-NMR:** 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 167.2, 165.5, 153.7, 152.9, 136.4, 132.7, 131.4, 130.3, 129.5, 129.0, 127.5, 122.4, 122.3, 118.7, 114.1, 113.7, 56.6, 56.1, 17.5 ppm.
- HRMS:** EI, m/z für C₁₉H₁₇NO₄S; berechnet: 355.0878, gefunden: 355.0866.
- FT-IR:** ATR, $\tilde{\nu}$ = 2940 (w), 2834 (w), 1738 (m), 1682 (s), 1695 (m), 1576 (w), 1490 (s), 1462 (m), 1442 (w), 1423 (m), 1349 (vs), 1282 (vs), 1217 (s), 1174 (s), 1153 (vs), 1131 (m), 1055 (m), 1040 (s), 1020 (s), 952 (w), 837 (m), 804 (m), 782 (m), 755 (s), 742 (s), 707 (s), 678 (m), 628 (m) cm⁻¹.

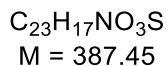
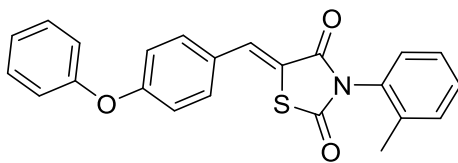
(Z)-5-(2,5-Dimethoxybenzyliden)-3-phenylthiazolidin-2,4-dion (Schl-30007, **74**)



Nach AAV 2 aus 3-Phenyl-2,4-thiazolidindion (**53**, 290 mg, 1.50 mmol), 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (250 mg, 1.50 mmol) und 30 mg EDDA synthetisiert. Nach Waschen mit MeOH wurden 316 mg (0.93 mmol, 62%) des Produkts **74** als neongelber Feststoff erhalten.

- Smp.:** 180 °C.
- ¹H-NMR:** 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 8.08 (s, 1H, CH), 7.58 – 7.43 (m, 6H, H_{arom}), 7.14 – 7.12 (m, 2H, H_{arom}), 3.86 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, CH₃) ppm.
- ¹³C-NMR:** 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 167.6, 165.8, 153.6, 152.9, 133.6, 129.7 (3C), 128.6 (2C), 128.5, 122.6, 122.5, 118.4, 114.1, 113.7, 56.7, 56.1 ppm.
- HRMS:** ESI(+), m/z für C₁₈H₁₆NO₄S; berechnet: 342.0795, gefunden: 342.0793.
- FT-IR:** ATR, $\tilde{\nu}$ = 2944 (w), 2836 (w), 1737 (m), 1679 (s), 1613 (w), 1590 (m), 1575 (m), 1490 (s), 1457 (m), 1426 (m), 1355 (s), 1329 (m), 1284 (s), 1220 (s), 1181 (s), 1150 (vs), 1055 (m), 1042 (m), 1021 (s), 915 (w), 834 (s), 805 (s), 746 (s), 739 (s), 709 (m), 687 (vs), 623 (m), 602 (m), 568 (s) cm⁻¹.

(Z)-3-(2-Methylphenyl)-5-(4-phenoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion (Schl-30008, **76**)



Nach AAV 2 aus 3-(2-Methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (**52**, 311 mg, 1.50 mmol), 4-Phenoxybenzaldehyd (0.27 mL, 1.5 mmol) und 30 mg EDDA synthetisiert. Nach Waschen mit MeOH wurden 466 mg (1.20 mmol, 80%) des Produkts **76** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 191 °C.

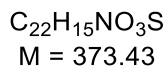
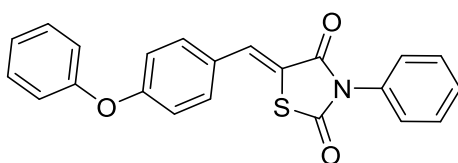
1H -NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 8.00 (s, 1H, CH), 7.73 – 7.70 (m, 2H, H_{arom}), 7.49 – 7.36 (m, 6H, H_{arom}), 7.27 – 7.24 (m, 1H, H_{arom}), 7.15 – 7.13 (m, 4H, H_{arom}), 2.12 (s, 3H, CH₃) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 165.0, 159.2, 155.1, 135.9, 133.0, 132.5 (2C), 132.2, 130.8 (3C), 130.3, 129.8, 128.9, 127.6, 127.0, 124.7, 119.9 (2C), 119.5, 118.3 (2C), 17.0 ppm.

HRMS: EI, m/z für C₂₃H₁₇NO₃S; berechnet: 387.0929, gefunden: 387.0945.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3060 (w), 3036 (w), 1741 (m), 1697 (m), 1680 (vs), 1598 (m), 1579 (s), 1505 (m), 1484 (s), 1359 (vs), 1287 (w), 1241 (vs), 1163 (vs), 1151 (s), 1109 (m), 1057 (m), 865 (m), 845 (s), 832 (s), 786(s), 752 (vs), 693 (m), 685 (m), 606 (m), 540 (s), 529 (vs), 479 (m), 468 (s), 449 (s), 408 (m) cm⁻¹.

(Z)-5-(4-Phenoxybenzyliden)-3-phenylthiazolidin-2,4-dion (Schl-30010, **77**)



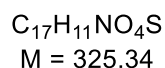
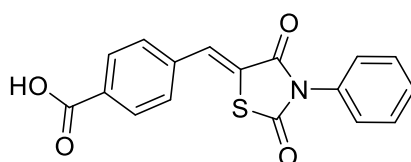
Nach AAV 2 aus 3-Phenylthiazolidin-2,4-dion (**53**, 290 mg, 1.50 mmol), 4-Phenoxybenzaldehyd (0.27 mL, 1.5 mmol) und 30 mg EDDA synthetisiert. Nach Waschen mit MeOH wurden 476 mg (1.27 mmol, 85%) des Produkts **77** als hellgelber Feststoff erhalten.

Smp.: 204 °C.

1H -NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 7.97 (s, 1H, CH), 7.73 – 7.69 (m, 2H, H_{arom}), 7.58 – 7.43 (m, 7H, H_{arom}), 7.28 – 7.22 (m, 1H, H_{arom}), 7.16 – 7.12 (m, 4H, H_{arom}) ppm.

- ¹³C-NMR:** 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 166.9, 165.2, 159.1, 155.1, 133.1, 132.5, 132.4 (2C), 130.3 (2C), 129.1 (3C), 128.0 (2C), 127.7, 124.7, 119.8 (2C), 119.7, 118.3 (2C) ppm.
- HRMS:** EI, m/z für C₂₂H₁₅NO₃S; berechnet: 373.0773, gefunden: 373.0742.
- FT-IR:** ATR, $\tilde{\nu}$ = 3058 (w), 1740 (m), 1673 (s), 1600 (m), 1586 (s), 1504 (m), 1486 (s), 1417 (m), 1357 (s), 1252 (s), 1224 (m), 1198 (m), 1151 (vs), 1113 (m), 896 (m), 871 (m), 829 (s), 748 (vs), 709 (m), 689 (vs), 601 (m), 539 (s), 524 (vs), 485 (s), 409 (m) cm⁻¹.

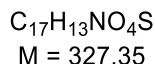
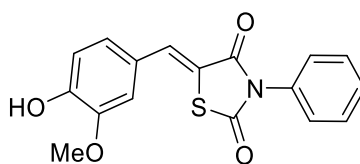
(Z)-4-((2,4-Dioxo-3-phenylthiazolidin-5-yliden)methyl)benzoesäure (Schl-30014, **80**)



Nach AAV 2 aus 3-Phenylthiazolidin-2,4-dion (**53**, 194 mg, 1.00 mmol), 4-Formylbenzoesäure (151 mg, 1.00 mmol) und 20 mg EDDA synthetisiert. Nach Waschen mit MeOH wurden 103 mg (0.32 mmol, 32%) des Produkts **80** als farbloser Feststoff erhalten.

- Smp.:** 256 °C (Zersetzung)
- ¹H-NMR:** 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 13.23 (s, 1H, COOH), 8.11 – 7.87 (m, 2H, H_{arom}), 8.04 (s, 1H, CH), 7.82 – 7.77 (m, 2H, H_{arom}), 7.58 – 7.44 (m, 5H, H_{arom}) ppm.
- ¹³C-NMR:** 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 166.9, 165.3, 159.1, 155.1, 133.1, 132.5, 132.4, 130.4 (2C), 129.2, 128.1, 127.7, 124.7, 119.9 (2C), 119.8, 118.3 ppm.
- HRMS:** EI, m/z für C₁₇H₁₁NO₄S; berechnet: 325.0409, gefunden: 325.0417.
- FT-IR:** ATR, $\tilde{\nu}$ = 3060 (w), 2997 (w), 2822 (w), 2667 (w), 2544 (w), 1752 (w), 1687 (vs), 1613 (m), 1563 (w), 1493 (m), 1425 (s), 1366 (s), 1319 (m), 1282 (s), 1219 (w), 1169 (s), 1157 (s), 1105 (w), 867 (m), 838 (w), 770 (s), 763 (m), 743 (m), 689 (vs) cm⁻¹.

(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzyliden)-3-phenylthiazolidin-2,4-dion (Schl-30016, **81**)



Nach AAV 2 aus 3-Phenylthiazolidin-2,4-dion (**53**, 194 mg, 1.00 mmol), Vanillin (153 mg, 1.00 mmol) und 20 mg EDDA synthetisiert. Nach Waschen mit MeOH wurden 216 mg (0.66 mmol, 66%) des Produkts **81** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 321-323 °C (Zersetzung).

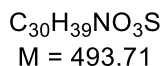
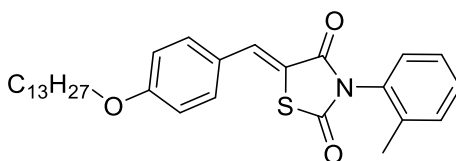
1H -NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.99 (s, 1H, OH), 7.91 (s, 1H, CH), 7.57 – 7.42 (m, 5H, H_{arom}), 7.28 – 7.23 (m, 1H, H_{arom}), 7.19 – 7.12 (m, 1H, H_{arom}), 6.98 – 6.95 (m, 1H, H_{arom}), 3.85 (s, 3H, OCH₃) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 167.0, 165.3, 149.7, 148.0, 133.9, 133.2, 129.1 (2C), 129.0, 128.0 (2C), 124.4, 124.2, 117.0, 116.3, 114.5, 55.7 ppm.

HRMS: EI, m/z für C₁₇H₁₃NO₄S; berechnet: 327.0565, gefunden: 327.0553.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3429 (w), 3008 (w), 2949 (w), 1732 (w), 1698 (w), 1654 (m), 1608 (m), 1584 (m), 1512 (w), 1493 (w), 1463 (m), 1447 (m), 1366 (w), 1311 (m), 1286 (m), 1200 (m), 1166 (m), 1148 (s), 1127 (s), 1031 (m), 824 (s), 761 (s), 736 (m), 622 (vs), 607 (vs), 542 (s), 484 (s) cm⁻¹.

(Z)-3-(2-Methylphenyl)-5-(4-tridecyloxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion (Schl-30018, **78**)



Nach AAV 2 aus 3-(2-Methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (**52**, 208 mg, 1.00 mmol), 4-(Tridecyloxy)benzaldehyd (307 mg, 1.00 mmol) und 20 mg EDDA synthetisiert. Nach Waschen mit MeOH wurden 360 mg (0.73 mmol, 73%) des Produkts **78** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 104 °C.

1H -NMR: 400 MHz, Toluol-*d*₈; δ = 7.88 (s, 1H, CH), 7.20 – 7.13 (m, 2H, H_{arom}), 7.09 – 7.06 (m, 1H, H_{arom}), 7.03 – 6.99 (m, 1H, H_{arom}), 6.71 – 6.64 (m, 2H, H_{arom}), 3.57

(t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH₂), 2.04 (s, 3H, CH₃), 1.59 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH₂), 1.38 – 1.21 (m, 22H, CH₂), 0.95 – 0.87 (m, 3H, CH₃) ppm.

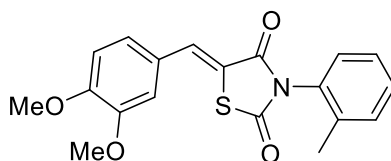
¹³C-NMR: 101 MHz, Toluen-*d*₈; $\delta = 165.7, 165.0, 161.0, 136.2, 133.3, 132.8, 132.2, 130.9, 129.3, 128.8, 128.7, 127.9, 126.7, 126.0, 118.7, 115.0, 67.9, 32.1, 29.9, 29.9, 29.9, 29.8, 29.8, 29.6, 29.6, 29.2, 26.1, 22.9, 17.2, 14.0$ ppm.

HRMS: EI, m/z für C₃₀H₃₉NO₃S; berechnet: 493.2651, gefunden: 493.2680.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu} = 3027$ (w), 2950 (w), 2915 (s), 2849 (m), 1741 (m), 1678 (vs), 1594 (vs), 1562 (m), 1509 (s), 1492 (m), 1465 (m), 1362 (s), 1309 (m), 1256 (vs), 1241 (s), 1173 (vs), 1152 (s), 848 (m), 826 (s), 540 (m), 512 (m) cm⁻¹.

(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzyliden)-3-(2-methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion

(Schl-30805, **75**)



C₁₉H₁₇NO₄S
M = 355.41

Nach AAV 2 aus 3-(2-Methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (**52**, 487 mg, 2.35 mmol), 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (391 mg, 2.35 mmol) und 47 mg EDDA hergestellt. Nach Umkristallisieren aus Ethanol wurden 680 mg (1.91 mmol, 81%) des Produkts **75** als hellgelber Feststoff erhalten.

Smp: 172-173°C.

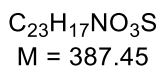
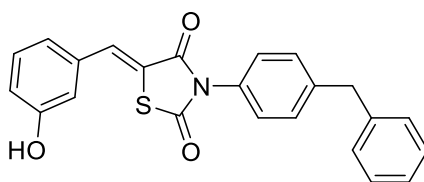
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; $\delta = 7.97$ (s, 1H, CH), 7.41 – 7.15 (m, 7H, H_{arom}), 3.84 (s, 6H, OCH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; $\delta = 166.3, 164.7, 150.9, 148.8, 135.6, 133.7, 132.0, 130.6, 129.5, 128.7, 126.7, 125.4, 123.7, 117.9, 113.3, 112.0, 55.5$ (2C), 16.7 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₁₉H₁₈NO₄S; berechnet: 356.0943, gefunden 356.0951.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu} = 2998$ (w), 2961 (w), 2930 (w), 2838 (w), 1738 (m), 1688 (s), 1677 (s), 1609 (m), 1589 (s), 1516 (s), 1493 (m), 1459 (m), 1442 (m), 1350 (vs), 1311 (s), 1269 (s), 1210 (s), 1155 (s), 1139 (vs), 1023 (vs), 764 (vs), 736 (s), 622 (s), 610 (m), 602 (m), 561 (m), 548 (s), 478 (m), 458 (m) cm⁻¹.

(Z)-3-(4-Benzylphenyl)-5-(3-hydroxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion (Schl-30901, **84**)



Nach AAV 2 aus 3-Hydroxybenzaldehyd (100 mg, 0.82 mmol), 3-(4-Benzylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (**55**, 232 mg, 0.82 mmol) und EDDA (17 mg) dargestellt. Nach Waschen mit MeOH wurde ein Teil des Rohprodukts (70 mg, 180 μ mol) aus MeOH umkristallisiert. Es wurden 31 mg (80 μ mol, 44%) des Produkts **84** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 217-221 °C.

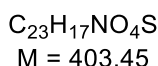
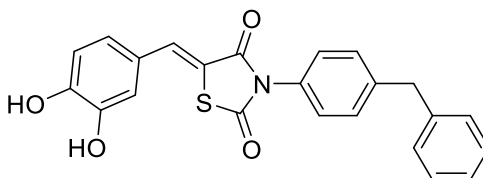
1H -NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 9.87 (s, 1H, OH), 7.87 (s, 1H, CH), 7.40 – 7.28 (m, 9H, H_{arom}), 7.23 – 7.19 (m, 1H, H_{arom}), 7.11 – 7.09 (m, 1H, H_{arom}), 7.05 – 7.03 (m, 1H, H_{arom}), 6.92 – 6.90 (m, 1H, H_{arom}), 4.01 (s, 2H, CH_2) ppm.

^{13}C -NMR: 100 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 166.9, 165.1, 157.9, 142.5, 140.7, 134.2, 133.1, 130.9, 130.4, 129.2 (2C), 128.7 (2C), 128.5 (2C), 127.9 (2C), 126.1, 121.4, 121.2, 117.9, 115.9, 40.6 ppm.

HRMS: EI, m/z für $C_{23}H_{17}NO_3S$; berechnet: 387.0941; gefunden: 387.0929.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3419 (w), 1731 (m), 1664 (s), 1598 (m), 1588 (m), 1508 (w), 1492 (w), 1366 (s), 1320 (w), 1292 (w), 1259 (m), 1229 (w), 1196 (w), 1157 (w), 1107 (w), 1056 (w), 999 (w), 980 (w), 926 (w), 790 (m), 748 (w), 731 (s), 697 (w), 680 (w) cm^{-1} .

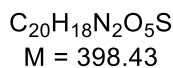
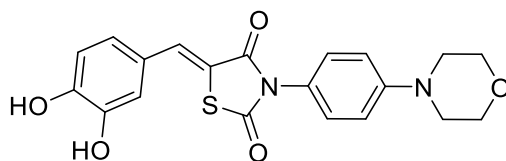
(Z)-3-(4-Benzylphenyl)-5-(3,4-dihydroxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion (Schl-30902, **89**)



Nach AAV 2 aus 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (100 mg, 72 mmol), 3-(4-Benzylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (**55**, 205 mg, 0.72 mmol) und EDDA (15 mg) dargestellt. Nach Waschen mit MeOH wurden 61 mg (0.15 mmol, 20%) des Produkts **89** als farbloser Feststoff erhalten.

- Smp.:** 224 °C.
- ¹H-NMR:** 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.78 (s, 2H, OH), 7.79 (s, 1H, CH), 7.39 – 7.29 (m, 9H, H_{arom}), 7.09 – 7.02 (m, 2H, H_{arom}), 6.90 – 6.88 (m, 1H, H_{arom}), 4.01 (s, 2H, CH₂) ppm.
- ¹³C-NMR:** 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.0, 169.1, 145.5, 145.1, 142.6, 140.6, 130.6, 129.3 (2C), 129.2, 128.7 (2C), 128.5 (2C), 127.9, 127.4 (2C), 126.1, 123.6, 119.9, 115.8, 115.5, 40.5 ppm.
- HRMS:** ESI(-), m/z für C₂₃H₁₆NO₄S⁻; berechnet: 402.0806; gefunden: 402.0808.
- FT-IR:** ATR, $\tilde{\nu}$ = 3516 (w), 3316 (w), 1757 (w), 1673 (m), 1633 (w), 1607 (w), 1587 (w), 1529 (w), 1508 (w), 1494 (w), 1452 (w), 1436 (w), 1371 (w), 1308 (w), 1264 (w), 1213 (w), 1184 (m), 1145 (w), 1108 (m), 1076 (w), 1029 (w), 991 (w), 958 (w), 883 (m), 861 (w), 839 (m), 811 (w), 784 (m), 742 (w) cm⁻¹.

(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzyliden)-3-(4-morpholinophenyl)thiazolidin-2,4-dion
(Schl-30904, **87**)

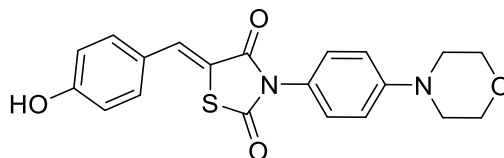


Aus 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (100 mg, 0.72 mmol), 3-(4-Morpholinophenyl)thiazolidin-2,4-dion (**54**, 202 mg, 0.72 mmol) und EDDA (15 mg) nach AAV 2 dargestellt. Nach Waschen mit MeOH wurden 151 mg (0.37 mmol, 52%) des Produkts **87** als gelber Feststoff erhalten.

- Smp.:** 271 °C (Zersetzung).
- ¹H-NMR:** 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.81 (s, 2H, OH), 7.78 (s, 1H, CH), 7.26 – 7.22 (m, 2H, H_{arom}), 7.13 – 7.01 (m, 4H, H_{arom}), 6.89 – 6.87 (m, 1H, H_{arom}), 3.76 – 3.70 (m, 4H, OCH₂), 3.19 – 3.14 (m, 4H, NCH₂) ppm.
- ¹³C-NMR:** 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 167.2, 165.6, 151.2, 151.1, 148.8, 145.9, 133.7, 128.4 (2C), 128.3, 124.1, 116.5, 116.4, 116.3, 114.8 (2C), 68.9 (2C), 47.9 (2C) ppm.
- HRMS:** ESI(+), m/z für C₂₀H₁₉N₂O₅S⁺; berechnet: 399.1009; gefunden: 399.1010.
- FT-IR:** ATR, $\tilde{\nu}$ = 3425 (m), 1731 (m), 1656 (s), 1599 (s), 1510 (s), 1371 (w), 1353 (w), 1340 (w), 1300 (s), 1263 (w), 1236 (w), 1209 (w), 1153 (m), 1117 (s), 1066 (w), 1050 (w), 932 (w), 925 (w), 857 (w), 839 (w), 808 (m), 789 (w), 717 (w), 709 (m), 637 (m) cm⁻¹.

(Z)-5-(4-Hydroxybenzyliden)-3-(4-morpholinophenyl)thiazolidin-2,4-dion

(Schl-30907, **88**)



$C_{20}H_{18}N_2O_4S$
M = 382.43

Aus 4-Hydroxybenzaldehyd (100 mg, 0.81 mmol), 3-(4-Morpholinophenyl)thiazolidin-2,4-dion (**54**, 222 mg, 0.81 mmol) und EDDA (16 mg) nach AAV 2 dargestellt. Nach Waschen mit MeOH wurden 187 mg (0.49 mmol, 59%) des Produkts **88** als hellbrauner Feststoff erhalten.

Smp.: 243 °C (Zersetzung).

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.33 (s, 1H, OH), 7.87 (s, 1H, CH), 7.54 – 7.52 (m, 2H, H_{arom}), 7.24 – 6.93 (m, 6H, H_{arom}), 4.27 (s, 1H, OH), 3.76 – 3.73 (m, 4H, OCH₂), 3.19 – 3.14 (m, 4H, NCH₂) ppm.

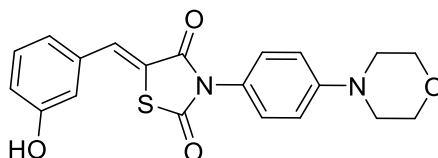
¹³C-NMR: 100 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 167.2, 165.6, 160.0, 151.2, 133.2, 132.5 (2C), 128.5 (2C), 128.3, 123.9, 116.8, 116.4 (2C), 114.8 (2C), 65.9 (2C), 47.9 (2C) ppm.

HRMS: EI, m/z für C₂₀H₁₈N₂O₄S; berechnet: 382.0987, gefunden: 382.0969.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3185 (w), 1735 (m), 1681 (s), 1604 (w), 1587 (s), 1510 (m), 1440 (m), 1368 (m), 1309 (w), 1295 (w), 1265 (w), 1237 (m), 1197 (w), 1153 (s), 1111 (s), 1059 (w), 1048 (w), 1005 (w), 920 (m), 897 (w), 812 (w), 792 (w), 720 (w), 680 (w), 640 (m) cm⁻¹.

(Z)-5-(3-Hydroxybenzyliden)-3-(4-morpholinophenyl)thiazolidin-2,4-dion

(Schl-30089, **83**)



$C_{20}H_{18}N_2O_4S$
M = 382.43

Aus 3-Hydroxybenzaldehyd (244 mg, 2.0 mmol), 3-(4-Morpholinophenyl)thiazolidin-2,4-dion (**54**, 557 mg, 2.0 mmol) und EDDA (40 mg) nach AAV 2 dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden 242 mg (0.63 mmol, 32%) des Produkts **83** als hellbrauner Feststoff erhalten.

Smp.: 272 °C (Zersetzung).

¹H-NMR: 500 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.83 (s, 1H, OH), 7.83 (s, 1H, CH), 7.38 – 7.27 (m, 1H, H_{arom}), 7.26 – 7.17 (m, 2H, H_{arom}), 7.11 – 6.97 (m, 4H, H_{arom}), 6.94 – 6.82 (m, 1H, H_{arom}), 5.71 (s, 1H, OH), 3.76 – 3.68 (m, 4H, OCH₂), 3.19 – 3.10 (m, 4H, NCH₂) ppm.

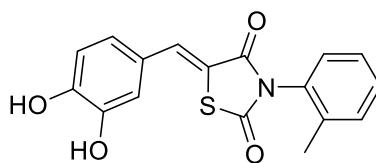
¹³C-NMR: 126 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 167.7, 166.0, 158.5, 151.8, 134.8, 133.5, 131.0, 129.0 (2C), 124.3, 122.0, 121.9, 118.5, 116.5, 115.4 (2C), 66.6 (2C), 48.5 (2C) ppm.

HRMS: EI, m/z für C₂₀H₁₈N₂O₄S, berechnet: 382.0987; gefunden: 382.0989.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3199 (w), 2835 (w), 1732 (w), 1673 (s), 1606 (m), 1575 (m), 1513 (m), 1440 (w), 1367 (m), 1337 (m), 1309 (m), 1295 (w), 1263 (w), 1235 (s), 1186 (s), 1152 (s), 1110 (m), 1050 (w), 1010 (w), 928 (m), 919 (m), 835 (s), 605 (s), 529 (s) cm⁻¹.

(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzyliden)-3-(2-methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion

(Schl-24291, **67**)



C₁₇H₁₃NO₄S
M = 327.35

Nach AAV 2 aus 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (400 mg, 2.89 mmol), 3-(2-Methylphenyl)thiazolidin-2,4-dion (**52**, 600 mg, 2.81 mmol) und EDDA (58 mg) dargestellt. Nach Waschen mit MeOH wurden 832 mg (2.54 mmol, 87%) des Produkts **67** als hellgelber Feststoff erhalten.

Smp.: 231 °C.

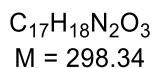
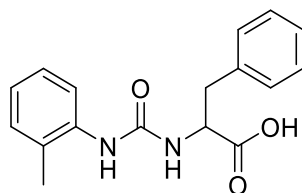
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.71 (s, 2H, OH), 7.83 (s, 1H, CH), 7.43 – 7.33 (m, 4H, H_{arom}), 7.09 – 7.05 (m, 2H, H_{arom}), 6.92 – 6.89 (m, 1H, H_{arom}), 2.11 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 100 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 166.6, 165.0, 149.0, 145.9, 135.8, 134.4, 132.3, 130.8, 129.6, 128.9, 126.9, 124.3, 124.2, 116.5, 116.3, 116.2, 16.9 ppm.

HRMS: EI, m/z für C₁₇H₁₃NO₄S, berechnet: 327.0565; gefunden: 327.0546.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3493 (w), 3417 (w), 1732 (m), 1694 (w), 1666 (s), 1601 (w), 1582 (m), 1516 (s), 1492 (w), 1458 (w), 1396 (w), 1359 (s), 1294 (m), 1270 (w), 1245 (w), 1221 (w), 1184 (w), 1156 (m), 1120 (m), 1059 (w), 1023 (m), 977 (w), 949 (w), 931 (w), 860 (w), 843 (m), 821 (m), 795 (w), 753 (m), 741 (w) cm⁻¹.

DL-*N*-((2-Methylphenyl)carbamoyl)phenylalanin (Schl-30088, **205)**

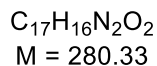
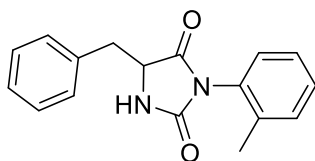


Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von DL-Phenylalanin (833 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq) in 10 mL 3 M wässriger KOH wurde 2-Methylphenylisocyanat (**57**, 0.62 mL, 5.0 mmol, 1.0 eq) getropft und die entstandene Suspension noch 2 h bei 0 °C gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und verworfen, das Filtrat auf pH 3 eingestellt und der entstandene Feststoff abfiltriert. Nach Trocknen wurden 719 mg (2.41 mmol, 48%) des Produkts **205** als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 12.72 (s, 1H, OH), 7.84 (s, 1H, NH), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, NH), 7.33 – 7.22 (m, 2H, H_{arom}), 7.24 – 7.14 (m, 3H, H_{arom}), 7.12 – 6.98 (m, 2H_{arom}), 6.89 – 6.74 (m, 2H, H_{arom}), 4.44 (dt, *J* = 7.6 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH), 3.05 (dd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH), 2.91 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH), 2.12 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 174.1, 155.4, 138.5, 137.8, 130.6, 129.8 (2C), 128.8 (2C), 127.3, 127.0, 126.5, 122.5, 121.0, 54.3, 38.1, 18.5 ppm.

5-Benzyl-3-(4-methylphenyl)imidazolidin-2,4-dion (Schl-30090, **97)**



N-((2-Methylphenyl)carbamoyl)phenylalanin (**205**, 1.18 g, 3.97 mmol, 1.0 eq) wurde in 10 mL Polyphosphorsäure suspendiert und für 15 h auf 110 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und der entstandene Feststoff abgesaugt. Nach Waschen mit Wasser wurden 550 mg (1.96 mmol, 50%) des Produkts **97** als beiger Feststoff erhalten.

Smp.: 129 °C.

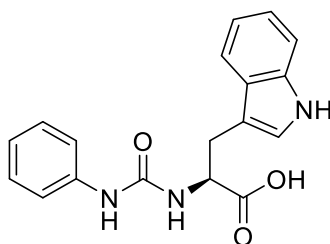
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 8.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, NH), 7.33 – 7.04 (m, 9H, H_{arom}), 4.59 (dt, *J* = 4.4, 13.8 Hz, 1H, CH), 3.06 – 3.01 (m, 2H, CH₂), 1.30 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.0, 172.9, 155.9, 136.6, 135.5, 131.6, 130.9 (2C), 129.4, 129.2, 128.7 (2C), 127.4, 126.8, 58.1, 36.6, 17.7 ppm.

HRMS: EI, m/z für C₁₇H₁₆N₂O₂; berechnet: 280.1211, gefunden: 280.1193.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3327 (w), 3220 (w), 3115 (w), 3029 (w), 1769 (m), 1702 (vs), 1604 (w), 1494 (m), 1454 (w), 1414 (s), 1354 (w), 1308 (w), 1245 (w), 1204 (w), 1171 (s), 1119 (w), 1091 (w), 1031 (m), 1010 (m), 913 (m), 869 (w), 856 (m), 793 (w), 763 (s), 747 (s), 719 (m), 697 (vs), 621 (vs), 490 (s), 471 (s), 451 (s) cm⁻¹.

***N*-(Phenylcarbamoyl)tryptophan (Schl-30905, **206**)**



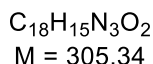
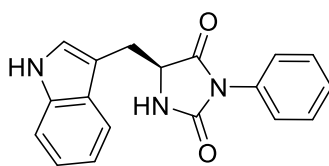
C₁₈H₁₇N₃O₃
M = 323.35

L-Tryptophan (600 mg, 2.93 mmol) wurde in DCM (30 mL) suspendiert und mit Phenylisocyanat (**91**, 0.35 mL, 3.2 mmol) versetzt. Anschließend wurde mit Triethylamin pH 7 eingestellt und bei RT 72 h gerührt. Danach wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, mit DCM gewaschen und getrocknet. Es wurden 722 mg (2.23 mmol, 76%) des Produkts **206** als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.73 (s, 1H, COOH), 8.78 (s, 1H, NH), 7.53 – 7.46 (m, 1H, H_{arom}), 7.36 – 7.30 (m, 2H, H_{arom}), 7.28 – 7.23 (m, 1H, H_{arom}), 7.17 – 7.12 (m, 2H, H_{arom}), 7.10 – 7.05 (m, 1H, H_{arom}), 7.03 – 6.94 (m, 1H, H_{arom}), 6.92 – 6.79 (m, 2H, H_{arom}), 6.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, NH), 5.26 (s, 1H, NH), 4.28 – 4.23 (m, 1H, CH), 3.10 – 3.02 (m, 2H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 174.3, 154.8, 140.9, 135.9, 128.9 (2C), 128.0, 123.4, 121.1 (2C), 118.5, 117.9 (2C), 117.3, 111.0, 110.7, 51.9, 27.9 ppm.

5-((1*H*-Indol-3-yl)methyl)-3-phenylimidazolidin-2,4-dion (Schl-30906, **98**)



N-(Phenylcarbamoyl)tryptophan (**206**, 140 mg, 2.93 mmol) wurde in Polyphosphorsäure (15 mL) suspendiert und auf 100 °C erhitzt. Nach 17 h wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und getrocknet. Es wurden 50 mg (0.12 mmol, 28%) des Produkts **98** als weißer Feststoff erhalten.

Smp.: 180 °C.

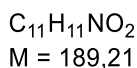
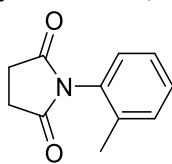
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 7.59 – 7.52 (m, 1H, H_{arom}), 7.35 – 6.86 (m, 9H, H_{arom}), 4.51 (t, *J* = 8.7, 1H, CH), 3.24 – 3.15 (m, 2H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.7, 156.2, 136.5, 132.6, 129.1 (2C), 128.1, 128.0, 127.0 (2C), 125.0, 121.5, 119.2, 118.9, 111.8, 108.0, 57.5, 27.4 ppm.

HRMS: EI, *m/z* für C₁₈H₁₅N₃O₂; berechnet: 305.1144, gefunden: 305.1164.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3034 (w), 2877 (w), 1682 (m), 1582 (s), 1490 (w), 1471 (w), 1455 (w), 1439(w), 1383 (m), 1357 (w), 1322 (w), 1305 (w), 1233 (m), 1176 (w), 1153 (w), 1107 (w), 1083 (w), 1035 (w), 1007 (w), 941 (w), 902 (w) 875 (w), 840 (w), 758 (w), 738 (m), 698 (w), 660 (w), 629 (w), 599 (w) cm⁻¹.

1-(2-Methylphenyl)pyrrolidin-2,5-dion (Schl-30083, **96**)



o-Toluidin (**94**, 2.7 mL, 25 mmol, 1.0 eq) und Bernsteinsäure (**95**, 2.95 g, 25.0 mmol, 1.0 eq) wurden gemischt und 40 min mit Mikrowellen (max. 300 Watt, 200 °C) bestrahlt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan/EtOAc 1:1→1:3) wurden 3.33 g (17.7 mmol, 71%) des Produkts **96** als weißer Feststoff erhalten.

Smp.: 102 °C.

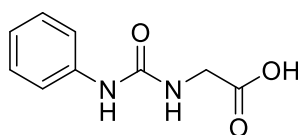
¹H-NMR: 500 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 7.34 – 7.29 (m, 2H, H_{arom}), 7.29 – 7.23 (m, 1H, H_{arom}), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 2.88 – 2.72 (m, 4H, CH₂), 2.03 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 126 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 177.3 (2C), 136.2, 132.5, 131.1, 129.4, 129.0, 127.0, 29.2 (2C), 17.7 ppm.

HRMS: EI, m/z für C₁₁H₁₂NO₂; berechnet: 190.0868, gefunden: 190.0893.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3025 (w), 2962 (w), 1779 (w), 1700 (vs), 1494 (m), 1460 (w), 1389 (s), 1293 (m), 1211 (m), 1189 (vs), 1159 (m), 1038 (w), 1004 (w), 926 (m), 815 (m), 769 (s), 717 (s), 660 (s), 626 (s), 544 (w), 472 (m), 453 (m), 430 (m) cm⁻¹.

***N*-(Phenylcarbamoyl)glycin** (Schl-30079, **207**)



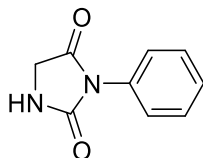
C₉H₁₀N₂O₃
M = 194.19

Eine Lösung von Glycin (1.50 g, 20.0 mmol, 1.0 eq) in 10 mL 3 M wässriger KOH wurde bei 0 °C mit Phenylisocyanat (**91**, 2.2 mL, 20 mmol, 1.0 eq) versetzt und auf RT erwärmen gelassen. Nach 20 h wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde auf pH 3 eingestellt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Nach Umkristallisieren aus EtOH/H₂O 1:1 wurden 2.93 g (15.1 mmol, 76%) des Produkts **207** als weißer, nadelförmiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 12.51 (s, 1H, COOH), 8.70 (s, 1H, NH), 7.40 – 7.31 (m, 2H, H_{arom}), 7.23 – 7.14 (m, 2H, H_{arom}), 6.91 – 6.81 (m, 1H, H_{arom}), 6.35 – 6.26 (m, 1H, NH), 3.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.8, 155.7, 140.8, 129.2 (2C), 121.7, 118.1 (2C), 41.8 ppm.

3-Phenylimidazolidin-2,4-dion (Schl-30084, **93**)



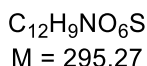
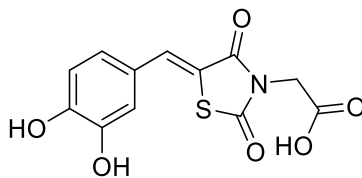
C₉H₈N₂O₂
M = 176.18

N-(Phenylcarbamoyl)glycin (**207**, 3.50 g, 18.0 mmol) wurde in 15 mL Polyphosphorsäure auf 120 °C erhitzt. Nach 30 h wurde der entstandene Feststoff abgesaugt, mit H₂O gewaschen und getrocknet. Es wurden 2.69 g (15.2 mmol, 85%) des Produkts **93** als weißer Feststoff erhalten.

Smp.: 134-135 °C.

- ¹H-NMR:** 500 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 8.25 (s, 1H, NH), 7.47 – 7.41 (m, 2H, H_{arom}), 7.37 – 7.32 (m, 2H, H_{arom}), 7.32 – 7.29 (m, 1H, H_{arom}), 4.03 (s, 2H, CH₂).
- ¹³C-NMR:** 126 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 171.6, 157.0, 132.8, 129.2 (2C), 128.2, 127.2 (2C), 46.5 ppm.
- HRMS:** EI, m/z für C₉H₈N₂O₂; berechnet: 176.0585, gefunden: 176.0581.
- FT-IR:** ATR, $\tilde{\nu}$ = 3247 (w), 3070 (w), 1772 (w), 1694 (s), 1597 (m), 1500 (m), 1449 (m), 1427 (m), 1322 (m), 1290 (w), 1235 (m), 1170 (s), 1097 (m), 1072 (m), 989 (m), 957 (m), 767 (m), 736 (s), 705 (s), 687 (s), 633 (s), 606 (s), 574 (m), 469 (s) cm⁻¹.

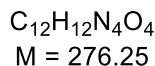
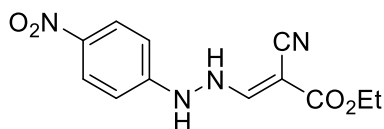
(Z)-2-(5-(3,4-Dihydroxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion-3-yl)essigsäure (Schl-30112, 85)



Nach AAV 2 aus 2-(Thiazolidin-2,4-dion-3-yl)essigsäure (235 mg, 1.34 mmol), 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (**64**, 185 mg, 1.34 mmol) und 27 mg EDDA dargestellt. Nach Waschen mit MeOH wurden 87 mg (0.29 mmol, 22%) des Produkts **85** als hellgelber Feststoff erhalten.

- Smp.:** 272-274 °C (Zersetzung).
- ¹H-NMR:** 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 8.86 (s, 2H, OH), 7.70 (s, 1H, CH), 7.03 – 6.98 (m, 1H, H_{arom}), 6.96 – 6.90 (m, 1H, H_{arom}), 6.89 – 6.81 (m, 1H, H_{arom}), 4.02 (s, 2H, CH₂) ppm.
Das Protonensignal der Carbonsäurefunktion konnte nicht detektiert werden.
- ¹³C-NMR:** 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 169.7, 167.9, 166.2, 149.7, 146.6, 134.2, 124.7, 124.4, 117.3, 117.1, 116.9, 45.0 ppm.
- HRMS:** ESI(+), m/z für C₁₂H₁₀NO₆S⁺; berechnet: 296.0223, gefunden: 296.0222.
- FT-IR:** ATR, $\tilde{\nu}$ = 3384 (w), 3191 (w), 2945 (w), 2688 (w), 2574 (w), 1741 (w), 1670 (s), 1578 (s), 1520 (m), 1448 (w), 1387 (s), 1366 (s), 1300 (m), 1123 (s), 1097 (m), 1083 (m), 1024 (w), 753 (m), 683 (m), 621 (s), 613 (s), 520 (s) cm⁻¹.

(E)-2-Cyan-3-(2-(4-nitrophenyl)hydrazinyl)propensäureethylester (Schl-30950, **110**)



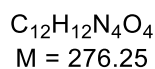
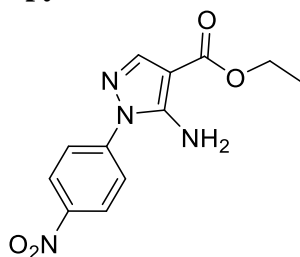
4-Nitrophenylhydrazinhydrochlorid (474 mg, 2.50 mmol), 2-Cyan-3-ethoxypropensäureethylester (**106**, 508 mg, 3.00 mmol) und Natriumacetat (205 mg, 2.50 mmol) wurden in EtOH suspendiert und die rote Lösung für 15 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, das Rohprodukt säulenchromatographisch (DCM/MeOH 100:1) gereinigt und das Produkt **110** als beiger Feststoff (433 mg, 1.57 mmol, 63%) erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.36 (s, 1H, NH), 9.59 (s, 1H, NH), 8.14 – 8.11 (m, 2H, H_{arom}), 8.05 (s, 1H, CH), 6.81 – 6.74 (m, 2H, H_{arom}), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 165.3, 156.0, 152.9, 139.0, 126.0 (2C), 116.0, 111.0 (2C), 71.20, 60.2, 14.3 ppm.

HRMS: EI, m/z für C₁₂H₁₂N₄O₄; berechnet: 276.0839, gefunden: 276.0859.

5-Amino-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester (Schl-24389, **108**)



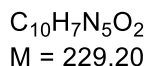
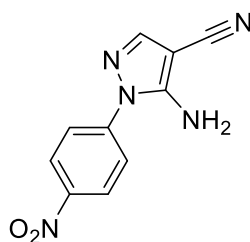
Nach AAV 5 aus 4-Nitrophenylhydrazinhydrochlorid (0.95 g, 5.0 mmol), Natriumacetat (0.41 g, 5.0 mmol) und 2-Cyan-3-ethoxypropensäureethylester (**106**, 0.93 g, 5.5 mmol) synthetisiert. Nach Umkristallisation aus Ethanol wurde das Produkt **108** als gelbe voluminöse Nadeln (0.75 g, 2.7 mmol, 54%) erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 8.41 – 8.33 (m, 2H, H_{arom}), 7.93 – 7.84 (m, 2H, H_{arom}), 7.82 – 7.81 (m, 1H, H_{pyrazol}), 6.66 (s, 2H, NH₂), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 163.3, 150.5, 145.4, 143.2, 141.5, 124.9 (2C), 123.5 (2C), 95.4, 59.2, 14.4 ppm.

HRMS: EI, m/z für C₁₂H₁₂N₄O₄; berechnet: 276.0836; gefunden: 276.0859.

5-Amino-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Schl-30051, **109**)



Nach AAV 6 aus 2-(Ethoxymethyliden)malononitril (**107**, 8.84 g, 72.4 mmol) und 4-Nitrophenylhydrazinhydrat (10.0 g, 48.3 mmol) synthetisiert. Nach Umkristallisieren aus EtOH wurden 5.71 g (24.9 mmol, 52%) des Produkts **109** als brauner Feststoff erhalten.

Smp: 224 °C.

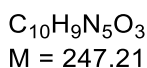
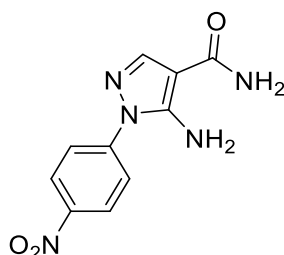
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 8.36 – 8.29 (m, 2H, H_{arom}), 7.87 (s, 1H, H_{Pyrazol}), 7.84 – 7.77 (m, 2H, H_{arom}), 7.00 (s, 2H, NH₂) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 152.0, 145.7, 143.1, 142.8, 125.0 (2C), 124.2 (2C), 114.4, 74.4 ppm.

HRMS: EI, m/z für C₁₀H₇N₅O₂; berechnet: 229.0600; gefunden: 229.0611.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3450 (w), 3235 (w), 3321 (w), 2230 (m), 1648 (m), 1609 (m), 1598 (m), 1573 (w), 1536 (m), 1515 (s), 1498 (m), 1434 (w), 1415 (w), 1378 (w), 1349 (s), 1316 (m), 1221 (w), 1176 (w), 1126 (w), 1112 (w), 1033 (w), 946 (m), 879 (w), 856 (s), 828 (w), 747 (m), 734 (w), 659 (m), 653 (w), 631 (m), 614 (w), 571 (w), 534 (m), 497 (w), 475 (m), 444 (m), 429 (m), 420 (m) cm⁻¹.

5-Amino-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-carbamid (Schl-30062, **112**)



Konzentrierte Schwefelsäure (13.5 mL, 253 mmol, 20 eq) wurde auf 0 °C gekühlt und mit 5-Amino-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (**109**, 2.90 g, 12.7 mmol, 1.0 eq) versetzt. Das Gemisch wurde 24 h bei RT gerührt, auf Eis gegossen und mit konzentrierter NH₃-Lösung

neutralisiert. Die Suspension wurde auf RT gekühlt und filtriert. Es wurden 3.04 g (12.6 mmol, 99%) des Produkts **112** als hellbrauner Feststoff erhalten.

Smp.: 248 °C.

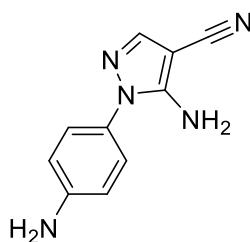
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 8.41 – 8.33 (m, 2H, H_{arom}), 8.08 – 8.02 (m, 1H, H_{arom}), 7.96 – 7.88 (m, 2H, H_{arom}), 7.80 – 7.30 (m, 2H, CONH₂), 4.18 (s, 2H, NH₂) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 165.8, 150.1, 144.9, 143.6, 140.4, 124.9 (2C), 122.6 (2C), 98.2 ppm.

HRMS: EI, m/z berechnet für C₁₀H₉N₅O₃: 247.0705; gefunden 247.0705.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3427 (w), 3338 (w), 3283 (w), 3196 (w), 1659 (m), 1615 (m), 1595 (s), 1544 (s), 1508 (s), 1450 (m), 1431 (w), 1414 (w), 1338 (s), 1214 (w), 1110 (w), 1079 (w), 945 (m), 882 (w), 854 (s), 783 (m), 747 (s), 706 (w), 686 (m), 665 (m), 633 (m), 596 (s), 571 (s), 516 (m), 493 (s), 448 (s), 409 (m) cm⁻¹.

5-Amino-1-(4-aminophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Schl-30092, **122**)



C₁₀H₉N₅
M = 199.22

Nach AAV 11 aus Schl-30051 (**109**, 496 mg, 2.00 mmol) und SnCl₂·2 H₂O (948 mg, 10.0 mmol) in EtOAc synthetisiert. Nach Trocknung wurden 158 mg (0.79 mmol, 40%) des Produkts **122** als hellbrauner Feststoff erhalten.

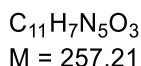
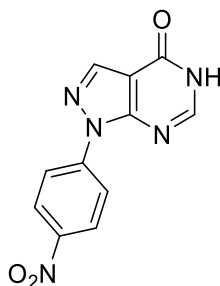
Smp.: 222 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 7.62 (s, 1H, H_{Pyrazol}), 7.06 – 6.97 (m, 2H, H_{arom}), 6.62 – 6.58 (m, 2H, H_{arom}), 6.28 (s, 2H, NH₂), 5.36 (s, 2H, NH₂) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 151.5, 149.5, 141.1, 126.5 (2C), 126.0, 115.6, 114.3, 82.9, 73.0 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₁₀H₁₀N₅; berechnet: 200.0931, gefunden: 200.0939.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3409 (w), 3367 (w), 3387 (w), 3169 (w), 2212 (m), 1650 (m), 1562 (m), 1534 (s), 1517 (s), 1444 (w), 1270 (m), 1214 (w), 1173 (w), 1132 (w), 1043 (w), 951 (w), 939 (m), 873 (m), 834 (s), 689 (s), 645 (m), 617 (m), 594 (m), 521 (vs), 447 (vs) cm⁻¹.

1-(4-Nitrophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on (Schl-24391, 111)

Aus Pyrazol-Ester: Nach AAV 7 aus Schl-24389 (**108**, 0.28 g, 1.0 mmol, 1.0 eq) in Formamid (8 mL) dargestellt. Nach Waschen mit 3 M wässriger NaOH und H₂O wurde das Produkt **111** als hellbrauner Feststoff (222 mg, 0.68 mmol, 86%) erhalten.

Aus Pyrazol-Amid: Schl-30062 (**112**, 1.00 g, 4.06 mmol, 1.0 eq) wurde in Formamid (4 mL) suspendiert und bei 150 °C 45 min mit Mikrowellen (max. 150 W) bestrahlt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit Wasser (100 mL) verdünnt. Der Feststoff wurde abgetrennt und in Eisessig gelöst. Durch Zugabe von 300 mL 6 M wässriger NaOH wurde das Rohprodukt ausgefällt. Der Feststoff wurde abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Es wurden 552 mg (2.15 mmol, 53%) des Produkts **111** als hellbrauner Feststoff erhalten.

Smp.: 343 °C (Zersetzung).

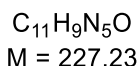
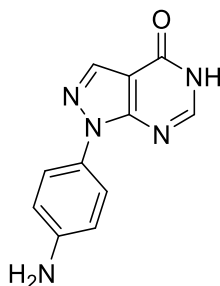
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 8.76 – 8.66 (m, 2H, H_{arom}), 8.41 – 8.36 (m, 2H, H_{arom}), 8.08 (s, 1H, H_{arom}), 8.04 (s, 1H, H_{arom}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 168.3, 158.2, 156.7, 145.3, 143.2, 137.8, 125.0 (2C), 118.9 (2C), 108.1 ppm.

HRMS: EI, m/z für C₁₁H₇N₅O₃; berechnet: 257.0539; gefunden: 257.0549.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3158 (w), 3103 (w), 3042 (w), 2993 (w), 2888 (s), 1672 (w), 1636 (m), 1588 (m), 1525 (m), 1508 (s), 1497 (s), 1434 (w), 1412 (w), 1394 (m), 1369 (m), 1344 (s), 1331 (s), 1285 (m), 1228 (m), 1211 (m), 1144 (w), 1113 (m), 1067 (m), 972 (m), 919 (m), 893 (w), 851 (s), 783 (s), 749 (s), 731 (m), 708 (m), 683 (m), 634 (m), 626 (m), 609 (m), 597 (m), 541 (s), 483 (m), 419 (m) cm⁻¹.

1-(4-Aminophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on (Schl-24394, 100)



Nach AAV 11 aus Schl-24391 (**111**, 0.20 g, 0.79 mmol) und $SnCl_2 \cdot 2 H_2O$ (0.89 g, 3.9 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH 15:1) wurden 90 mg (0.40 mmol, 50%) des Produkts **100** als farbloser Feststoff erhalten.

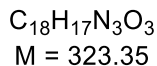
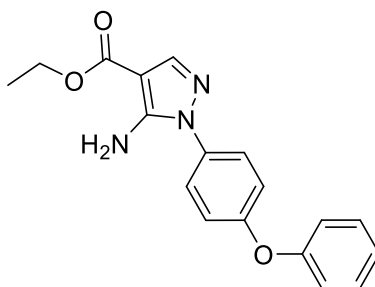
Smp: 270 °C (Zersetzung).

1H -NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 12.28 (s, 1H, NH), 8.20 (s, 1H, H_{arom}), 8.10 (s, 1H, H_{arom}), 7.55 – 7.50 (m, 2H, H_{arom}), 6.70 – 6.65 (m, 2H, H_{arom}), 5.36 (s, 2H, NH_2) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 157.3, 150.9, 148.2, 148.0, 134.7, 127.1, 123.7 (2C), 113.5 (2C), 106.8 ppm.

HRMS: EI, m/z für $C_{11}H_9N_5O$; berechnet: 227.0803, gefunden: 227.0807.

5-Amino-1-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester (Schl-30100, 208)

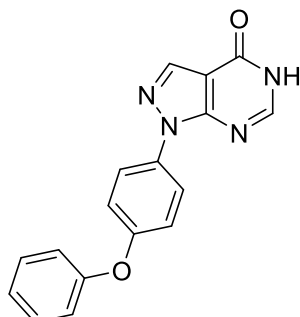


Nach AAV 5 aus 4-Phenoxyphenylhydrazin-Hydrochlorid (473 mg, 2.00 mmol), 2-Cyan-3-ethoxypropensäureethylester (**106**, 508 mg, 3.00 mmol) und Triethylamin (0.28 mL, 2.0 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) wurden 317 mg (0.98 mmol, 49%) des Produkts **208** als hellbrauner Feststoff erhalten.

1H -NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 7.55 – 7.48 (m, 2H, H_{arom}), 7.47 – 7.41 (m, 2H, H_{arom}), 7.25 – 7.14 (m, 1H, H_{arom}), 7.16 – 7.06 (m, 4H, H_{arom}), 6.28 (s, 2H, NH_2), 4.26 – 4.17 (m, 2H, CH_2), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 164.0, 156.8, 156.6, 150.4, 140.5, 133.6, 130.7 (2C), 126.5 (2C), 124.5, 119.6 (2C), 119.6 (2C), 95.1, 59.5, 15.0 ppm.

1-(4-Phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-on (Schl-30111, **114)**



C₁₇H₁₂N₄O₂
M = 304.31

Nach AAV 7 aus Schl-30100 (**208**, 145 mg, 0.45 mmol) in Formamid dargestellt. Nach Waschen mit DCM wurden 84 mg (0.28 mmol, 61%) des Produkts **114** als hellbrauner Feststoff erhalten.

Smp: 249-250 °C.

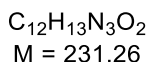
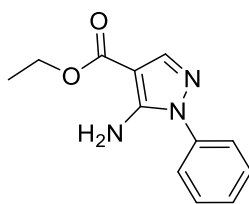
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 12.41 (s, 1H, NH), 8.31 – 8.26 (m, 1H, H_{arom}), 8.15 (s, 1H, H_{arom}), 8.02 – 7.94 (m, 2H, H_{arom}), 7.44 – 7.35 (m, 2H, H_{arom}), 7.20 – 7.10 (m, 3H, H_{arom}), 7.09 – 7.02 (m, 2H, H_{arom}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, TFA-*d*₁; δ = 160.5, 160.1, 155.0, 150.3, 149.7, 136.0, 129.8 (2C), 128.5, 127.2 (2C), 124.9, 119.8 (2C), 116.1, 115.0, 113.3 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₁₇H₁₂N₄O₂Na⁺, berechnet: 327.0847, gefunden: 327.0852.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3155 (w), 3114 (w), 3037 (w), 2854 (m), 1666 (vs), 1588 (s), 1535 (w), 1504 (s), 1486 (s), 1438 (m), 1398 (m), 1368 (m), 1284 (w), 1230 (w), 1196 (vs), 1162 (m), 1110 (m), 1068 (m), 970 (m), 838 (m), 781 (s), 748 (m), 711 (m), 681 (s), 536 (s) cm⁻¹.

5-Amino-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureethylester (Schl-30101, **209**)

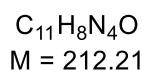
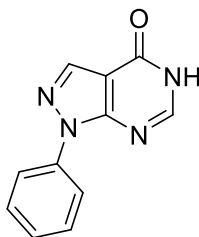


Nach AAV 5 aus Phenylhydrazin (0.50 mL, 5.0 mmol) und 2-Cyan-3-ethoxypropensäureethylester (**106**, 1.26 g, 7.50 mmol) dargestellt. Nach Waschen mit H₂O wurden 986 mg (4.26 mmol, 85%) des Produkts **209** als oranger Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 7.67 (s, 1H, H_{Pyrazol}), 7.53 – 7.48 (m, 4H, H_{arom}), 7.44 – 7.34 (m, 1H, H_{arom}), 6.30 (s, 2H, NH₂), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆, δ = 164.1, 150.3, 140.7, 138.4, 130.0 (2C), 128.1, 124.1 (2C), 95.2, 59.5, 15.0 ppm.

1-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-on (Schl-30105, **113**)



Nach AAV 7 aus Schl-30101 (**209**, 694 mg, 3.00 mmol) in 8 mL Formamid dargestellt. Nach Waschen mit H₂O wurden 561 mg (2.64 mmol, 88%) des Produkts **113** als beiger Feststoff erhalten.

Smp.: 297 °C (Zersetzung).

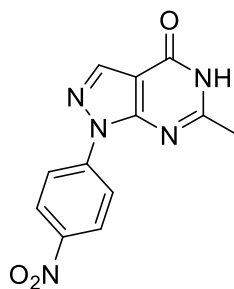
¹H-NMR: 500 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 12.40 (s, 1H, NH), 8.32 – 8.25 (m, 1H, H_{arom}), 8.18 – 8.11 (m, 1H, H_{arom}), 8.02 – 7.97 (m, 2H, H_{arom}), 7.58 – 7.46 (m, 2H, H_{arom}), 7.42 – 7.30 (m, 1H, H_{arom}) ppm.

¹³C-NMR: 126 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 157.7, 152.4, 149.3, 138.8, 136.5, 129.7 (2C), 127.6, 122.3 (2C), 108.2 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₁₁H₉N₄O₂⁺; berechnet: 213.0771; gefunden: 213.0771.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3164 (w), 2114 (w), 3042 (m), 2844 (w), 1722 (m), 1657 (w), 1589 (s), 1511 (m), 1497 (m), 1426 (m), 1393 (m), 1372 (s), 1290 (w), 1235 (w), 1137 (w), 1080 (m), 1061 (m), 973 (s), 833 (m), 779 (s), 753 (s), 708 (s), 688 (s), 540 (vs) cm^{-1} .

6-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on (Schl-30059, **119**)^[134]



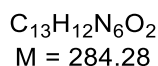
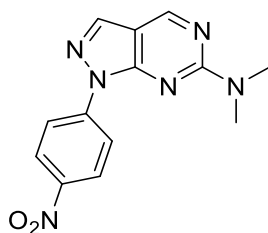
$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3$
M = 271.24

Schl-30051 (**109**, 400 mg, 1.75 mmol, 1.0 eq) wurde in 4 mL Essigsäure/Essigsäureanhydrid 3:1 15 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von POCl_3 (0.33 mL, 3.5 mmol, 2.0 eq) wurde 1.5 h auf 130 °C erhitzt. Die auf RT abgekühlte Lösung wurde mit 80 mL Eiswasser versetzt, mit K_2CO_3 neutralisiert und der entstandene Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde mit Essigsäure gewaschen, verworfen und die Filtrate vereinigt. Die wässrige Phase wurde viermal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach Trocknung wurden 103 mg (0.38 mmol, 22%) des Produkts **119** als brauner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$; δ = 12.48 (s, 1H, NH), 8.49 – 8.43 (m, 2H, H_{arom}), 8.43 – 8.37 (m, 2H, H_{arom}), 8.37 – 8.33 (m, 1H, H_{arom}), 2.43 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: 101 MHz, $\text{TFA-}d_1$; δ = 152.4, 147.3, 141.2, 137.4, 128.1, 125.3, 125.0 (2C), 124.8 (2C), 112.3, 19.7 ppm.

***N,N*-Dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-6-amin** (Schl-30061, **121**)



Schl-30051 (**109**, 344 mg, 1.5 mmol, 1.0 eq) wurde in 5 mL Chloroform suspendiert, DMF (0.50 mL, 6.5 mmol, 4.3 eq) und $POCl_3$ (0.35 mL, 3.8 mmol, 2.2 eq) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h auf 75 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde mit Wasser versetzt, mit K_2CO_3 neutralisiert und der entstandene Feststoff abgesaugt. Nach Waschen mit Wasser wurden 176 mg (0.61 mmol, 35%) des Produkts **121** als hellbrauner Feststoff erhalten.

Smp.: 241 °C.

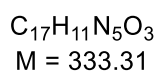
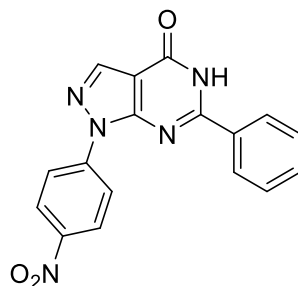
1H -NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 8.36 – 8.28 (m, 3H, H_{arom}), 8.20 – 8.13 (m, 2H, H_{arom}), 8.11 – 8.03 (m, 1H, H_{arom}), 3.12 (s, 3H, CH_3), 3.02 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, $TFA-d_1$; δ = 164.2, 157.1, 150.8, 145.9, 142.6, 142.3, 128.5 (2C), 127.9 (2C), 117.4, 92.4, 47.2 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{13}H_{13}N_6O_2^+$, berechnet: 285.1095, gefunden: 285.1093.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 33105 (w), 2929 (w), 2213 (m), 1627 (vs), 1592 (m), 1538 (m), 1507 (s), 1496 (s), 1477 (m), 1416 (m), 1382 (m), 1371 (m), 1346 (s), 1247 (w), 1121 (m), 1112 (m), 1067 (m), 993 (w), 960 (s), 848 (s), 797 (m), 751 (s), 713 (w), 687 (m) cm^{-1} .

1-(4-Nitrophenyl)-6-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-on (Schl-30173, **120**)^[135]



Eine Lösung von 4-Nitrophenylhydrazinhydrochlorid (184 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq), (Ethoxymethyliden)malononitril (**107**, 122 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) und NaOH (120 mg, 2.40 mmol, 2.4 eq) in Ethanol wurde mit Benzaldehyd (**60**, 0.12 mL, 1.2 mmol, 1.2 eq) versetzt

und auf 60 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit Wasser versetzt, der entstandene Feststoff abfiltriert und das Filtrat mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 179 mg (0.54 mmol, 54%) des Produkts **120** als hellbrauner Feststoff erhalten.

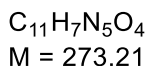
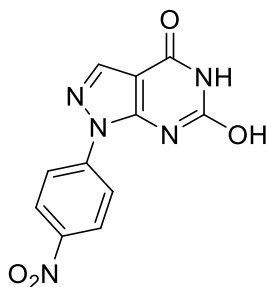
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 12.21 (s, 1H, NH), 8.71 – 8.65 (m, 1H, H_{arom}), 8.45 – 8.38 (m, 2H, H_{arom}), 8.36 – 8.29 (m, 2H, H_{arom}), 8.22 – 8.09 (m, 1H, H_{arom}), 7.60 – 7.43 (m, 4H, H_{arom}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, TFA-*d*₁; δ = 161.1, 156.1, 150.8, 146.1, 144.3, 143.4, 141.1 (2C), 136.5, 132.2 (2C), 131.2, 128.8 (2C), 120.3 (2C), 120.2 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₁₇H₁₂N₅O₃⁺; berechnet: 334.0935 gefunden: 334.0948.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3090 (w), 1688 (s), 1592 (s), 1557 (m), 514 (s), 1501 (s), 1415 (w), 1391 (m), 1333 (vs), 1287 (s), 1225 (m), 1108 (m), 973 (m), 853 (s), 770 (s), 749 (s), 700 (s), 683 (s), 549 (m), 492 (m) cm⁻¹.

6-Hydroxy-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on (Schl-30914, **118)**



Schl-30062 (**112**, 247 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) wurde mit Harnstoff (601 mg, 10.0 mmol, 10.0 eq) gemischt und bis zur Schmelze erhitzt. Das Gemisch wurde bei dieser Temperatur gehalten, bis die Schmelze erstarrte. Nach dem Abkühlen auf RT wurde der Feststoff in 100 mL 1 M wässriger NaOH aufgenommen und mit Aktivkohle versetzt. Die Aktivkohle wurde heiß abgetrennt. Das erkaltete Filtrat wurde mit Essigsäure auf pH 4 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus 80%iger Essigsäure wurden 78 mg (0.29 mmol, 29%) des Produkts **118** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 361 °C (Zersetzung).

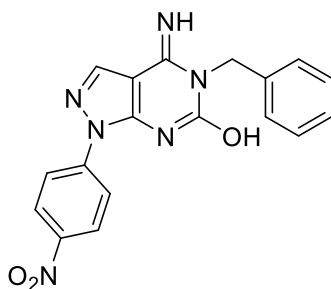
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 12.03 (s, 1H, NH), 11.15 (s, 1H, OH), 8.39 – 8.31 (m, 2H, H_{arom}), 8.16 – 8.09 (m, 1H, H_{arom}), 7.98 – 7.91 (m, 2H, H_{arom}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 171.9, 158.1, 151.2, 146.4, 145.0, 141.6, 138.2, 124.8, 124.7, 101.7, 101.2 ppm.

HRMS: EI, m/z für C₁₁H₇N₅O₄; berechnet 273.0519; gefunden: 273.0498.
FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3080 (w), 3014 (w), 2807 (w), 1703 (s), 1614 (w), 1576 (s), 1530 (m), 1504 (m), 1455 (w), 1424 (w), 1396 (w), 1348 (s), 1276 (m), 1230 (w), 1110 (w), 1052 (w), 1005 (w), 962 (w), 860 (m), 849 (s), 799 (w), 749 (s), 729 (m), 704 (m), 686 (m), 670 (w), 656 (m), 633 (w), 619 (m), 572 (s), 534 (m), 515 (m), 489 (s), 471 (s), 456 (m), 434 (m), 418 (m) cm⁻¹.

5-Benzyl-4-imino-1-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro-1-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-6-ol

(Schl-30916, **116**)^[133]



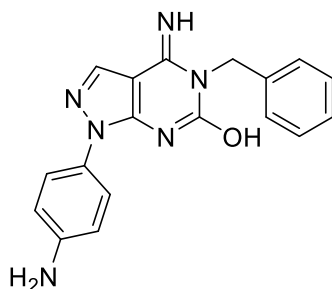
C₁₈H₁₄N₆O₃
M = 362.35

5-Amino-1-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonitril (**109**, 500 mg, 2.18 mmol, 1.0 eq) wurde in DMF (4.4 mL) gelöst und mit Benzylisocyanat (**115**, 0.35 g, 2.6 mmol, 1.2 eq) und NaOMe-Lösung (1.0 mL, 4.36 mmol, 2.0 eq) versetzt und drei Tage gerührt. Anschließend wurde 7 h unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde mit 1 M HCl neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Feststoff wurde mit EtOAc und Wasser gewaschen. Es wurden 565 mg (1.56 mmol, 71%) des Produkts **116** als hellbeiger Feststoff erhalten.

Smp.: 326 °C.
¹H-NMR: 400 MHz, TFA-*d*₁; δ = 8.70 – 8.54 (m, 1H, H_{arom}), 8.43 – 8.21 (m, 2H, H_{arom}), 7.77 – 7.54 (m, 2H, H_{arom}), 7.29 – 7.00 (m, 5H, H_{arom}), 5.54 – 5.20 (m, 2H, CH₂) ppm.
¹³C-NMR: 101 MHz, TFA-*d*₁; δ = 164.2, 157.4, 152.3, 151.0, 144.7, 141.6, 141.1, 132.5, 132.0 (2C), 128.4 (4C), 127.6 (2C), 97.7, 50.4 ppm.
HRMS: EI, m/z für C₁₈H₁₄N₆O₃; berechnet: 362.1139; gefunden 362.1127.
FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3432 (m), 3312 (w), 3082 (m), 1682 (m), 1633 (vs), 1594 (m), 1563 (vs), 1506 (s), 1474 (m), 1455 (m), 1429 (m), 1397 (m), 1334 (s), 1295 (m), 1208 (w), 1107 (m), 1055 (w), 1028 (w), 980 (m), 852 (s), 771 (m), 737 (m), 720 (m), 698 (m), 683 (m), 661 (w), 633 (w), 610 (m), 566 (m), 483 (m) cm⁻¹.

1-(4-Aminophenyl)-5-Benzyl-4-imino-4,5-dihydro-1-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ol

(Schl-30919, **117**)



$C_{18}H_{16}N_6O$
M = 332.37

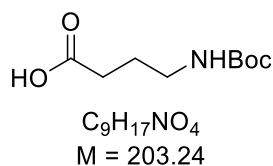
Nach AAV 11 aus Schl-30916 (**116**, 400 mg, 1.1 mmol) und Zinn(II)chlorid-Dihydrat (1.25 g, 5.52 mmol) dargestellt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden 42 mg (126 μ mol, 11%) des Produkts **117** als hellbrauner Feststoff erhalten.

1H -NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 8.86 (m, 1H, H_{arom}), 7.93 (m, 4H, H_{arom}), 7.40 – 7.30 (m, 3H, H_{arom}), 7.54 – 7.44 (m, 2H, H_{arom}), 5.61 (s, 2H, CH₂) ppm.

HRMS: EI, m/z für C₁₈H₁₆N₆O; berechnet: 332.1386, gefunden: 332.1329.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3432 (w), 3311 (w), 3081 (w), 1682 (m), 1663 (s), 1593 (m), 1563 (s), 1506 (s), 1479 (m), 1455 (m), 1429 (m), 1396 (m), 1368 (w), 1334 (s), 1295 (w), 1208 (w), 1171 (w), 1148 (w), 1107 (w), 1090 (w), 1075 (w), 1054 (w), 1018 (w), 980 (w), 942 (m), 904 (w), 885 (w), 852 (s), 822 (w), 800 (w), 771 (m), 737 (m), 720 (w), 698 (s), 683 (m), 661 (w), 609 (m), 566 (m), 532 (w), 506 (m), 483 (s), 456 (w), 417 (w) cm⁻¹.

4-(*tert*-Butoxycarbonylamino)butansäure (Schl-28191, **36**)

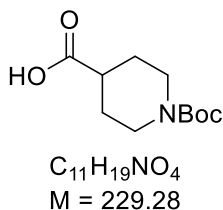


Nach AAV 12 aus 4-Aminobutansäure (1.50 g, 14.6 mmol) und Di-*tert*-butyldicarbonat (3.49 g, 16.0 mmol) dargestellt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden 2.52 g (12.4 mmol, 80%) des Produkts **36** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 11.97 (s, 1H, COOH), 6.76 (s, 1H, NH), 2.94 – 2.86 (m, 2H, CH₂), 2.23 – 2.13 (m, 2H, CH₂), 1.62 – 1.53 (m, 2H, CH₂), 1.34 (s, 9H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 174.2, 155.6, 77.4, 30.9, 28.2, 27.5, 24.9 (3C) ppm.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-carbonsäure** (Schl-30139, **125**)



Nach AAV 12 aus Piperidin-4-carbonsäure (1.29 g, 10.0 mmol) und Di-*tert*-butyldicarbonat (2.50 mL, 11.0 mmol) hergestellt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden 1.90 g (8.29 mmol, 83%) des Produkts **125** als farbloser Feststoff erhalten.

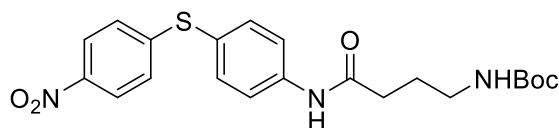
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 12.19 (s, 1H, COOH), 3.79 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H, CH₂), 2.78 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H, CH₂), 2.36 (tt, *J* = 7.0, 3.6 Hz, CH), 1.78 – 1.70 (m, 2H, CH₂), 1.45 – 1.25 (m, 11H, CH₃, CH₂) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 176.2, 154.4, 79.1, 43.5, 42.8, 40.6, 28.6 (3C), 28.3 (2C) ppm.

HRMS: ESI(+), *m/z* für C₁₁H₁₉NO₂Na⁺; berechnet: 252.1206, gefunden: 252.1208.

***tert*-Butyl-*N*-[3-[*N*-[4-(4-Nitrophenylsulfanyl)phenyl]carbamoyl]propyl]carbamate**

(BI-6C6, Schl-30114, **37**)



$C_{21}H_{25}N_3O_5S$
M = 431.51

Nach AAV 10a aus 4-(4-Nitrophenyl)sulfanylamin (**35**, 2.46 g, 10.0 mmol), **36** (2.03 g, 10.0 mmol), HOBt (1.81 g, 12.0 mmol), EDC·HCl (2.30 g, 12.0 mmol) und NEt₃ (2.60 mL, 20.0 mmol) dargestellt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden 3.98 g (9.22 mmol, 92%) des Produkts **37** als gelber Feststoff erhalten.

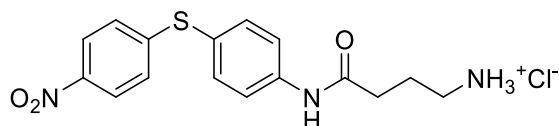
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.17 (s, 1H, NH), 8.14 – 8.10 (m, 2H, H_{arom}), 7.79 – 7.75 (m, 2H, H_{arom}), 7.56 – 7.52 (m, 2H, H_{arom}), 7.24 – 7.20 (m, 2H, H_{arom}), 6.83 (s, 1H, NH), 3.00 – 2.95 (m, 2H, CH₂), 2.32 (t, 2H, J = 7.4 Hz, CH₂), 1.69 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH₂), 1.37 (s, 9H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 171.3, 148.8, 144.5, 140.9, 135.9 (2C), 126.2, 125.9 (2C), 124.1 (2C), 121.7, 120.5 (2C), 97.3, 77.5, 62.5, 28.3 (3C), 25.4 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₁H₂₆N₃O₅S⁺; berechnet: 432.1588, gefunden: 432.1582.

4-Amino-*N*-[4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl]butanamid-Hydrochlorid

(BI-6C7, Schl-30123, **38**)



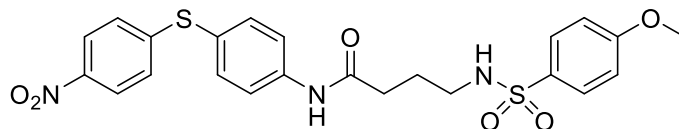
$C_{16}H_{18}ClN_3O_3S$
M = 367.85

Nach AAV 11 aus BI-6C6 (**37**, Schl-30114, 3.17 g, 7.33 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan hergestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 wurden 2.68 g (7.29 mmol, 99%) des Produkts **38** als gelbgrauer Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.37 (s, 1H, NH), 8.12 – 8.02 (m, 2H, H_{arom}), 7.88 – 7.70 (m, 5H, H_{arom}, NH₃), 7.55 – 7.46 (m, 2H, H_{arom}), 7.22 – 7.12 (m, 2H, H_{arom}), 2.85 – 2.78 (m, 2H, CH₂), 1.84 (q, J = 7.9 Hz, 2H, CH₂) ppm.

Das Signal einer CH₂-Gruppe wird vom DMSO-Signal überdeckt.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 171.4, 149.3, 145.3, 141.5, 136.5 (2C), 126.5 (2C), 124.8 (2C), 122.6, 121.0 (2C), 38.9, 33.6, 23.4 ppm.

***N*-[4-(Aminophenylsulfanyl)phenyl]-4-((4-methoxyphenyl)sulfonylamino)butanamid**(BI-6C8, Schl-28297, **40**) $C_{23}H_{23}N_3O_6S_2$
M = 501.57

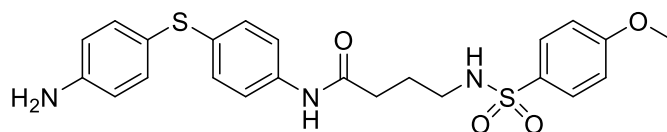
Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von BI-6C7 (**38**, 1.29 g, 3.50 mmol, 1.0 eq) und Triethylamin (1.1 mL, 8.8 mmol, 2.5 eq) in DCM wurde mit 4-Methoxyphenylsulfonylchlorid (**39**, 0.87 g, 4.2 mmol, 1.2 eq) versetzt und 120 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Es konnten 1.13 g (2.25 mmol, 64%) des Produkts **40** als hellgelber Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.19 (s, 1H, NH), 8.11 – 8.04 (m, 2H, H_{arom}), 7.76 – 7.65 (m, 4H, H_{arom}), 7.53 – 7.42 (m, 3H, H_{arom}, NH), 7.22 – 7.15 (m, 2H, H_{arom}), 7.10 – 7.03 (m, 2H, H_{arom}), 3.78 (s, 3H, CH₃), 2.76 – 2.68 (m, 2H, CH₂), 2.37 – 2.30 (m, 2H, CH₂), 1.72 – 1.61 (m, 2H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 171.7, 162.6, 149.4, 145.2, 141.6, 136.5 (2C), 132.5, 129.2 (2C), 126.4 (2C), 124.8 (2C), 122.3, 120.9 (2C), 114.9 (2C), 56.1, 42.6, 33.9, 25.4 ppm.

4-(4-Methoxyphenylsulfonylamino)-N-(4-(4-aminophenylsulfanyl)phenyl)butanamid

(BI-6C9, Schl-30300, **32**)



$C_{23}H_{25}N_3O_4S_2$
M = 471.59

Nach AAV 11 aus BI-6C8 (**40**, 1.24 g, 2.47 mmol) und $SnCl_2 \cdot 2 H_2O$ (2.79 g, 12.4 mmol) dargestellt. Nach Entfernung des Lösungsmittels konnten 1.04 g (2.20 mmol, 89%) des Produkts **32** als gelber Feststoff erhalten werden.

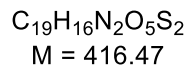
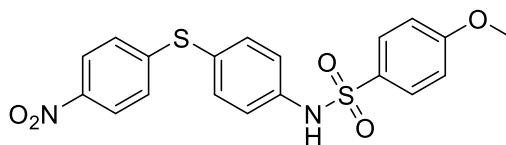
Smp.: 131-133 °C.

1H -NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 9.79 (s, 1H, NH), 7.70 – 7.61 (m, 2H, H_{arom}), 7.44-7.37 (m, 3H, NH, H_{arom}), 7.14 – 7.02 (m, 4H, H_{arom}), 7.01 – 6.93 (m, 2H, H_{arom}), 6.59 – 6.48 (m, 2H, H_{arom}), 5.38 (s, 2H, NH_2), 3.78 (s, 3H, CH_3), 2.69 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH_2), 2.25 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH_2), 1.63 (p, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 162.6, 150.1, 137.6, 136.0 (2C), 133.4, 132.5, 129.1 (2C), 128.3 (2C), 120.3 (2C), 116.8, 115.2, 115.0 (2C), 114.8 (2C), 60.3, 42.6, 33.8, 25.4 ppm.

HRMS: ESI (+), m/z für $C_{23}H_{26}N_3O_4S_2^+$; berechnet: 472.1359; gefunden: 472.1349.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3447 (w), 3366 (w), 3303 (w), 3270 (w), 1733 (w), 1683 (s), 1625 (s), 1594 (s), 1577 (s), 1490 (m), 1475 (m), 1423 (m), 1375 (m), 1298 (m), 1259 (s), 1200 (s), 1177 (w), 1147 (m), 1094 (vs), 1027 (m), 956 (w), 829 (m), 815 (m), 802 (w), 697 (m), 628 (m), 573 (m), 557 (vs) cm^{-1} .

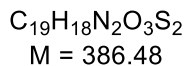
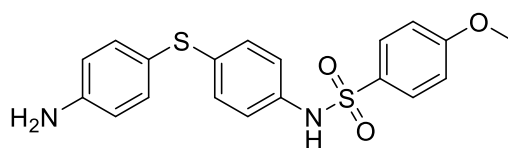
4-Methoxy-N-(4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)benzensulfonamid (Schl-30177, **146**)

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von 4-(4-Nitrophenylsulfanyl)anilin (**35**, 1.29 g, 4.55 mmol, 1.08 eq) und Triethylamin (0.90 mL, 10.5 mmol, 2.5 eq) in DCM wurde mit 4-Methoxybenzensulfonylchlorid (**39**, 0.87 g, 4.2 mmol, 1.0 eq) versetzt und 60 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 M HCl und 1 M wässriger NaOH gewaschen. Die NaOH-Phase wurde mit EtOAc gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels konnten 947 mg (2.27 mmol, 57%) des Produkts **146** als hellgelber Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.53 (s, 1H, NH), 8.10 – 8.00 (m, 2H, H_{arom}), 7.76 – 7.68 (m, 2H, H_{arom}), 7.46 – 7.38 (m, 2H, H_{arom}), 7.26 – 7.09 (m, 4H, H_{arom}), 7.09 – 7.02 (m, 2H, H_{arom}), 3.77 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 163.1, 148.9, 145.3, 140.6, 136.7 (2C), 131.5, 129.5 (2C), 126.6 (2C), 124.8 (2C), 123.4, 120.9 (2C), 115.0 (2C), 56.2 ppm.

***N*-4-(4-Aminophenylsulfanyl)phenyl)-4-methoxybenzonsulfonamid (Schl-30178, **147**)**



Nach AAV 11 aus Schl-30177 (**146**, 916 mg, 2.2 mmol) und $SnCl_2 \cdot 2 H_2O$ (2.48 g, 11.0 mmol) dargestellt. Nach Ausschütteln konnten 828 mg (2.14 mmol, 96%) des Produkts **147** als gelber Feststoff erhalten werden.

Smp.: 108 °C.

1H -NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 10.01 (s, 1H, NH), 7.65 – 7.55 (m, 2H, H_{arom}), 7.10 – 6.97 (m, 4H, H_{arom}), 6.97 – 6.91 (m, 2H, H_{arom}), 6.90 – 6.85 (m, 2H, H_{arom}), 6.57 – 6.47 (m, 2H, H_{arom}), 5.41 (s, 2H, NH_2), 3.75 (s, 3H, CH_3) ppm.

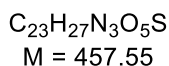
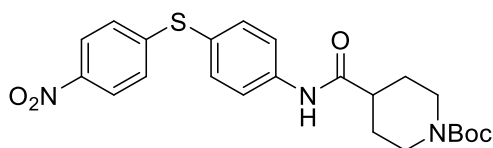
^{13}C -NMR: 101 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 162.9, 150.3, 136.4 (2C), 135.9, 135.3, 131.6, 129.4 (2C), 128.0 (2C), 121.4 (2C), 115.8, 115.3 (2C), 114.9 (2C), 56.1 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{19}H_{19}N_2O_3S_2^+$; berechnet: 387.0832, gefunden: 387.0841.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3479 (w), 3387 (m), 3260 (m), 1735 (m), 1621 (m), 1594 (s), 1576 (m), 1496 (m), 1485 (s), 1423 (m), 1372 (m), 1324 (m), 1301 (m), 1259 (s), 1178 (m), 1153 (vs), 1108 (m), 1091 (s), 1021 (m), 939 (w), 896 (m), 823 (s), 800 (s), 723 (s), 705 (s), 677 (s), 628 (m), 575 (s), 555 (s), 462 (s) cm^{-1} .

***tert*-Butyl-4-(4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat**

(Schl-28141, **126**)



Nach AAV 9a aus 4-(4-Nitrophenylsulfanyl)anilin (**35**, 616 mg, 2.5 mmol), Schl-30139 (**125**, 579 mg, 2.5 mmol), NEt_3 (0.42 mL, 2.5 mmol), $EDC \cdot HCl$ (575 mg, 3.0 mmol) und $HOBt$ (405 mg, 3.0 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($DCM/MeOH$ 20:1) wurden 792 mg (1.73 mmol, 69%) des Produkts **126** als gelber Feststoff erhalten.

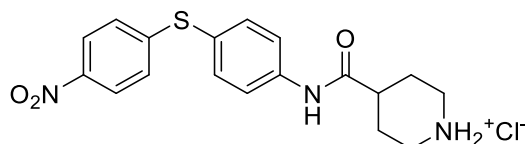
1H -NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 10.20 (s, 1H, NH), 8.12 – 8.05 (m, 2H, H_{arom}), 7.79 – 7.72 (m, 2H, H_{arom}), 7.55 – 7.49 (m, 2H, H_{arom}), 7.23 – 7.15 (m, 2H, H_{arom}), 4.01

– 3.93 (m, 2H, H_{Pip}), 2.83 – 2.67 (m, 2H, H_{Pip}), 2.58 – 2.55 (m, 1H, H_{Pip}), 1.80 – 1.72 (m, 2H, H_{Pip}), 1.54 – 1.41 (m, 2H, H_{Pip}), 1.38 (s, 9H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: DMSO-*d*₆; 101 MHz, δ = 173.4, 153.8, 148.8, 144.8, 141.0, 135.9 (2C), 126.0 (2C), 124.2 (2C), 122.0, 120.5 (2C), 78.6 (2C), 42.7 (2C), 28.0 (5C) ppm.

***N*-(4-(4-Nitrophenylsulfanyl)phenyl)piperidin-4-carbamid-Hydrochlorid**

(Schl-28190, **43**)



C₁₈H₂₀ClN₃O₃S
M = 393.89

Nach AAV 10 aus Schl-28141 (**126**, 2.43 g, 5.30 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 wurden 2.05 g (5.20 mmol, 99 %) des Produkts **43** als hellgelber Feststoff erhalten.

Smp: 219°C.

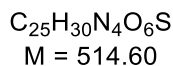
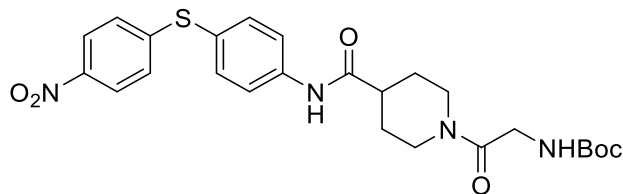
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.51 (s, 1H, CONH), 9.04 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, NH), 8.69 (d, 1H, *J* = 10.1 Hz, NH), 8.12 – 8.05 (m, 2H, H_{arom}), 7.81 – 7.74 (m, 2H, H_{arom}), 7.55 – 7.48 (m, 2H, H_{arom}), 7.22 – 7.15 (m, 2H, H_{arom}), 3.31 (s, 2H, H_{Pip}), 2.98 – 2.85 (m, 2H, H_{Pip}), 2.72 (tt, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 3.3 Hz, H_{Pip}), 1.99 (dd, 2H, *J* = 13.8 Hz, *J* = 2.3 Hz, H_{Pip}), 1.91 – 1.78 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.6, 148.7, 144.7, 141.0, 135.8 (2C), 126.0 (2C), 124.2 (2C), 122.1, 120.6 (2C), 42.3 (2C), 39.9, 25.0 (2C) ppm.

HRMS: ESI(+), *m/z* für C₁₈H₂₀N₃O₃S⁺; berechnet: 358.1220, gefunden: 358.1231.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3540 (w), 2938 (w), 2793 (w), 2714 (w), 1685 (w), 1590 (w), 1580 (w), 1535 (w), 1510 (w), 1480 (w), 1447 (w), 1430 (w), 1402 (w), 1337 (m), 1306 (w), 1250 (w), 1221 (w), 1202 (w), 1179 (w), 1155 (w), 1123 (w), 1111 (w), 1098 (w), 1084 (w), 1073 (w), 1042 (w), 1011 (w), 961 (w), 925 (w), 912 (w), 878 (w), 856 (w), 833 (w), 781 (w), 742 (w), 717 (w), 683 (w), 668 (w), 545 (w), 527 (w), 482 (w), 468 (w), 435 (w) cm⁻¹.

***tert*-Butyl-*N*-[2-(4-((4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-2-oxoethyl]carbamate (Schl-30813, **127**)**



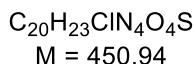
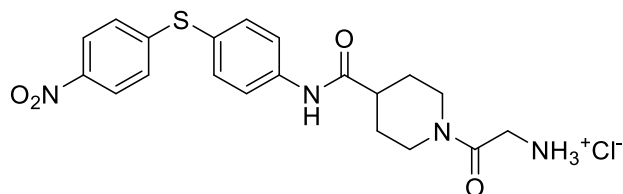
Nach AAV 9a aus Boc-Glycin (88 mg, 0.5 mmol), Schl-28190 (**43**, 197 mg, 0.50 mmol), NEt_3 (0.14 mL, 1.00 mmol), EDC·HCl (115 mg, 0.60 mmol) und HOBt (81 mg, 0.60 mmol). Nach Ausschütteln wurden 253 mg (0.49 mmol, 97%) des Produkts **127** als gelber, flockiger Feststoff erhalten.

1H -NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 10.21 (s, 1H, NH), 8.11 – 8.04 (m, 2H, H_{arom}), 7.79 – 7.72 (m, 2H, H_{arom}), 7.54 – 7.47 (m, 2H, H_{arom}), 7.22 – 7.15 (m, 2H, H_{arom}), 6.71 (d, 1H, J = 6.7 Hz, NH), 4.38 (d, 1H, J = 13.0 Hz, H_{Pip}), 3.86 (d, 1H, J = 13.2 Hz, H_{Pip}), 3.80 (d, 2H, J = 5.8 Hz, CH_2), 2.69 – 2.60 (m, 2H, H_{Pip}), 1.84 (d, 2H, J = 12.8 Hz, H_{Pip}), 1.67 – 1.43 (m, 2H, H_{Pip}), 1.39 (s, 9H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 173.4, 167.2, 155.8, 148.9, 144.8, 141.1, 136.1 (2C), 125.9 (2C), 124.3 (2C), 122.0, 120.5 (2C), 77.9, 43.3, 42.7 (2C), 41.7, 40.9, 30.7, 28.2 (3C) ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{25}H_{31}N_4O_6S^+$; berechnet: 515.1959, gefunden: 515.1950.

2-(4-((4-(4-Nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-2-oxoethyl]ammoniumchlorid (Schl-30820, **128)**

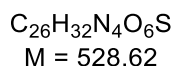
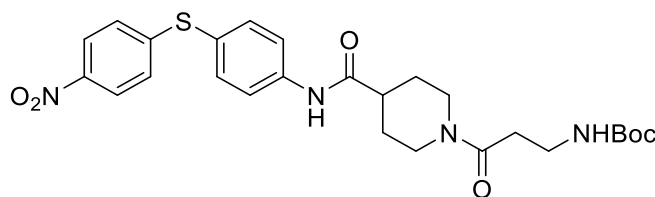


Nach AAV 10 aus Schl-30813 (**127**, 180 mg, 0.35 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Aufnehmen in MeOH und Entfernung des Lösungsmittels konnten 144 mg (0.32 mmol, 91%) des Produkts **128** als gelber Feststoff erhalten werden.

Smp.: 125 °C.

- ¹H-NMR:** 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.43 (s, 1H, NH), 8.11 – 7.86 (m, 5H, NH₃, H_{arom}), 7.82 – 7.75 (m, 2H, H_{arom}), 7.54 – 7.47 (m, 2H, H_{arom}), 7.22 – 7.15 (m, 2H, H_{arom}), 4.37 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H_{Pip}), 3.96 – 3.84 (m, 1H, H_{Pip}), 3.73 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH), 3.05 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CH), 2.80 – 2.60 (m, 2H, H_{Pip}), 1.92 – 1.69 (m, 3H, H_{Pip}), 1.66 – 1.56 (m, 1H, H_{Pip}), 1.49 – 1.38 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.
- ¹³C-NMR:** 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.9, 164.8, 149.4, 145.3, 141.7, 136.4 (2C), 126.5 (2C), 124.8 (2C), 122.5, 121.1 (2C), 44.2, 42.7, 41.6, 39.1, 28.9, 28.5 ppm.
- HRMS:** ESI(+), *m/z* für C₂₀H₂₃N₄O₄S⁺; berechnet: 415.1435, gefunden: 415.1446.
- FT-IR:** ATR, $\tilde{\nu}$ = 3446 (w), 3366 (w), 3303 (w), 2935 (w), 1651 (m), 1594 (m), 1518 (m), 1492 (m), 1448 (w), 1298 (m), 1259 (m), 1176 (vs), 1147 (m), 1093 (w), 1025 (w), 957 (m), 910 (m), 869 (w), 829 (w), 750 (m), 697 (w), 637 (s), 573 (m), 557 (s), 531 (vs), 450 (m) cm⁻¹.

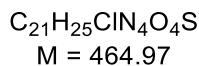
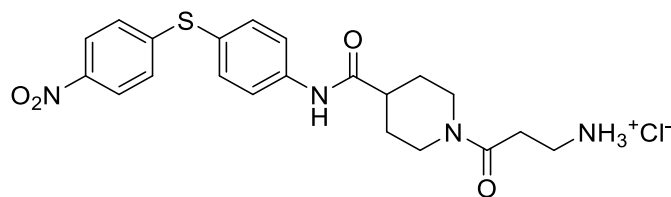
***tert*-Butyl-*N*-[2-(4-((4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)ethyl]carbammat (Schl-30818, **129**)**



Nach AAV 9a aus Boc-β-Alanin (95 mg, 0.50 mmol), **43** (197 mg, 0.50 mmol), NEt₃ (0.14 mL, 1.00 mmol), EDC·HCl (115 mg, 0.60 mmol) und HOBT (81 mg, 0.60 mmol) dargestellt. Nach Ausschütteln wurden 233 mg (0.44 mmol, 89%) des Produkts **129** als gelber, flockiger Feststoff erhalten.

- ¹H-NMR:** 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.19 (s, 1H, NH), 8.11 – 8.01 (m, 2H, H_{arom}), 7.78 – 7.69 (m, 2H, H_{arom}), 7.54 – 7.44 (m, 2H, H_{arom}), 7.22 – 7.12 (m, 2H, H_{arom}), 6.65 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz, NH), 4.42 (d, 1H, *J* = 13.1 Hz, H_{Pip}), 3.90 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, H_{Pip}), 3.15 (q, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH₂), 3.06 (t, 1H, *J* = 12.8 Hz, H_{Pip}), 2.62 (t, 2H, *J* = 11.3 Hz, H_{Pip}), 2.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂), 1.87 – 1.82 (m, 2H, H_{Pip}), 1.67 – 1.44 (m, 2H, H_{Pip}), 1.38 (s, 9H, CH₃) ppm.
- ¹³C-NMR:** 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.3, 168.9, 155.4, 148.8, 144.8, 141.0, 135.9 (2C), 126.0 (2C), 124.2 (2C), 122.0, 120.5 (2C), 77.6, 44.3, 42.7, 40.4, 36.5, 32.8, 28.6, 28.2 (3C), 28.0 ppm.
- HRMS:** ESI(+), *m/z* für C₂₆H₃₃N₄O₆S⁺, berechnet: 529.2115, gefunden: 529.2107.

2-(4-((4-(4-Nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)ethan ammoniumchlorid (Schl-30821, **130)**



Nach AAV 10 aus Schl-30818 (**129**, 159 mg, 0.30 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Aufnehmen in MeOH und Entfernung des Lösungsmittels konnten 112 mg (0.24 mmol, 81%) des Produkts **130** als gelber Feststoff erhalten werden.

Smp.: 155°C.

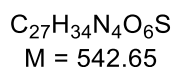
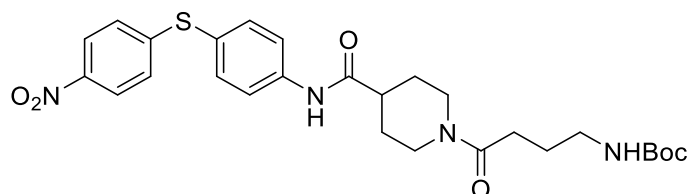
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.40 (s, 1H, NH), 8.11 – 8.04 (m, 2H, H_{arom}), 7.89 – 7.74 (m, 5H, H_{arom}, NH₃), 7.53 – 7.46 (m, 2H, H_{arom}), 7.21 – 7.14 (m, 2H, H_{arom}), 4.39 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H_{Pip}), 3.82 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H_{Pip}), 3.09 – 2.93 (m, 3H, H_{Pip}), 2.72 – 2.58 (m, 4H, CH₂), 1.90 – 1.77 (m, 2H, H_{Pip}), 1.65 – 1.41 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.3, 167.9, 148.7, 144.7, 141.0, 135.8 (2C), 125.9 (2C), 124.2 (2C), 122.0, 120.5 (2C), 44.1, 42.4, 40.5, 35.2, 29.7, 28.4, 27.9 ppm.

HRMS: ESI(+), *m/z* für C₂₁H₂₅N₄O₄S⁺, berechnet: 429.1591, gefunden: 429.1598.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 2920 (w), 1621 (w), 1589 (w), 1510 (w), 1476 (w), 1400 (w), 1334 (m), 1271 (w), 1232 (w), 1177 (w), 1110 (w), 1085 (w), 1038 (w), 1013 (w), 953 (w), 853 (w), 835 (w), 741 (w), 682 (w), 627 (w), 583 (w), 545 (w), 525 (w), 470 (w), 421 (w) cm⁻¹.

***tert*-Butyl-*N*-[3-(4-((4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonylpropyl)carbamate (Schl-30811, **131**)**



Nach AAV 9a aus **36** (102 mg, 0.50 mmol), Schl-28190 (**43**, 197 mg, 0.50 mmol), NEt₃ (0.14 mL, 1.0 mmol), EDC·HCl (115 mg, 0.60 mmol) und HOBt (81 mg, 0.60 mmol)

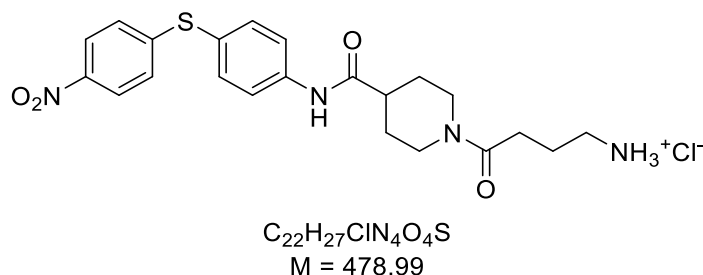
dargestellt. Nach Ausschütteln wurden 170 mg (0.31 mmol, 63%) des Produkts **131** als gelber, flockiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.16 (s, 1H, NH), 8.11 – 8.03 (m, 2H, H_{arom}), 7.78 – 7.71 (m, 2H, H_{arom}), 7.54 – 7.47 (m, 2H, H_{arom}), 7.22 – 7.13 (m, 2H, H_{arom}), 6.78 – 6.73 (m, 1H, NH), 4.44 – 4.35 (m, 1H, H_{Pip}), 3.92 – 3.84 (m, 1H, H_{Pip}), 3.08 – 2.96 (m, 1H, H, H_{Pip}), 2.96 – 2.84 (m, 2H, H_{Pip}), 2.60 – 2.55 (m, 2H, CH₂), 2.32 – 2.23 (m, 2H, CH₂), 1.84 – 1.76 (m, 2H, CH₂), 1.63 – 1.48 (m, 3H, H_{Pip}), 1.48 – 1.37 (m, 1H, H_{Pip}), 1.34 (s, 9H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.4, 170.1, 155.5, 148.8, 144.8, 141.0, 135.9 (2C), 126.0 (2C), 124.2 (2C), 122.0, 120.5 (2C), 77.4, 44.3, 42.8, 40.5, 35.2, 29.7, 28.2 (3C), 28.0, 25.2, 16.5 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₇H₃₅N₄O₆S⁺, berechnet: 543.2272, gefunden: 543.2265.

3-(4-((4-(4-Nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl]propan-1-ammoniumchlorid (Schl-30812, **132)**



Nach AAV 10 aus Schl-30811 (**131**, 136 mg, 0.25 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Filtrieren wurde der Rückstand in Wasser gelöst und das Lösungsmittel wurde entfernt. Nach Waschen mit Aceton wurden 67 mg (0.14 mmol, 56%) des Produkts **132** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 205°C.

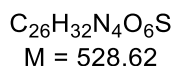
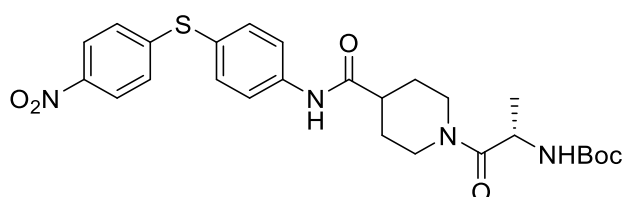
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.34 (s, 1H, NH), 8.12 – 8.04 (m, 2H, H_{arom}), 7.85 (s, 3H, NH₃), 7.79 – 7.75 (m, 2H, H_{arom}), 7.54 – 7.47 (m, 2H, H_{arom}), 7.22 – 7.14 (m, 2H, H_{arom}), 4.44 – 4.36 (m, 1H, H_{Pip}), 3.93 – 3.84 (m, 1H, H_{Pip}), 3.08 – 2.97 (m, 1H, H_{Pip}), 2.82 – 2.74 (m, 2H, H_{Pip}), 2.68 – 2.52 (m, 2H, CH₂), 1.86 – 1.67 (m, 5H, CH₂, H_{Pip}), 1.64 – 1.50 (m, 1H, H_{Pip}), 1.46 – 1.35 (m, 1H, H_{Pip}).

Ein CH-Signal des Piperidins wird vom Lösungsmittel überdeckt.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆, δ = 173.5, 169.5, 148.8, 144.7, 141.1, 135.9 (2C), 125.9 (2C), 124.2 (2C), 121.9, 120.5 (2C), 44.2, 42.6, 40.6, 38.5, 29.3, 28.6, 28.1, 22.1 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{22}H_{27}N_4O_4S^+$, berechnet: 443.1748, gefunden: 443.1766.
FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3308 (w), 3101 (w), 2925 (w), 2856 (w), 1684 (w), 1621 (w), 1592 (m), 1511 (m), 1476 (w), 1449 (w), 1399 (w), 1366 (w), 1334 (s), 1272 (w), 1247 (m), 1165 (m), 1111 (w), 1084 (w), 1037 (w), 1012 (w), 953 (w), 853 (w), 837 (m), 781 (w), 742 (m), 683 (w), 626 (w), 545 (w), 525 (m), 465 (w) cm^{-1} .

(S)-tert-Butyl-N-[1-(4-((4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)ethyl]carbamate (Schl-30816, **150)**



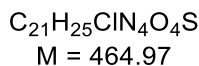
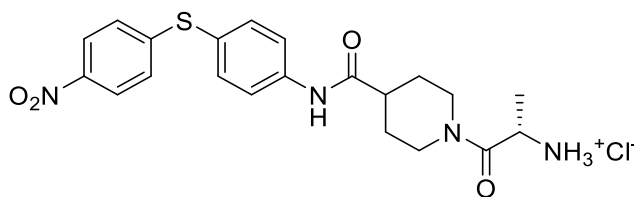
Nach AAV 9a aus Boc-L-Alanin (95 mg, 0.50 mmol), **43** (197 mg, 0.50 mmol), NEt_3 (0.14 mL, 1.0 mmol), EDC·HCl (115 mg, 0.60 mmol) und HOBt (81 mg, 0.60 mmol) dargestellt. Nach Ausschütteln wurden 248 mg (0.47 mmol, 94%) des Produkts **150** als gelber, flockiger Feststoff erhalten.

1H -NMR: 500 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 10.18 (s, 1H, NH), 8.11 – 8.04 (m, 2H, H_{arom}), 7.78 – 7.71 (m, 2H, H_{arom}), 7.53 – 7.47 (m, 2H, H_{arom}), 7.22 – 7.15 (m, 2H, H_{arom}), 6.94+6.85 (2 s, 1H, NH), 4.49 – 4.42 (m, 1H, CH), 4.42 – 4.35 (m, 1H, H_{Pip}), 4.01 – 3.91 (m, 1H, H_{Pip}), 3.12 – 2.98 (m, 1H, H_{Pip}), 2.71 – 2.55 (m, 2H, H_{Pip}), 1.90 – 1.77 (m, 2H, H_{Pip}), 1.64 – 1.41 (m, 2H, H_{Pip}), 1.34 (s, 9H, CH_3, Boc), 1.18 – 1.09 (m, 3H, CH_3, Ala) ppm.

^{13}C -NMR: 126 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 173.3, 170.6+170.2, 154.7, 148.8, 144.8, 141.0, 135.9 (2C), 126.0 (2C), 124.2 (2C), 122.1, 120.5 (2C), 77.9, 45.9+45.7, 44.2+43.9, 42.8+42.6, 41.1+40.9, 28.6, 28.2 (4C), 17.8+17.7 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{26}H_{32}N_4O_6SNa^+$, berechnet: 551.1935, gefunden: 551.1932.

(S)-1-(4-((4-(4-Nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)-ethan-1-ammoniumchlorid (Schl-30825, 136)



Nach AAV 10 aus Schl-30816 (**150**, 159 mg, 0.30 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit EtOAc/Pentan 1:1 konnten 129 mg (0.28 mmol, 93%) des Produkts **136** als gelber Feststoff erhalten werden.

Smp.: 209°C.

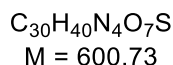
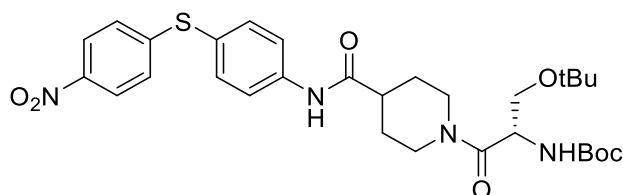
¹H-NMR: 500 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.49 (s, 1H, NH), 8.27+8.24 (2 s, 3H, NH₃), 8.11 – 8.04 (m, 2H, H_{arom}), 7.83 – 7.76 (m, 2H, H_{arom}), 7.54 – 7.47 (m, 2H, H_{arom}), 7.22 – 7.15 (m, 2H, H_{arom}), 4.43 – 4.27 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 3.93 – 3.85 (m, 1H, H_{Pip}), 3.17 – 3.05 (m, 1H, H_{Pip}), 2.77 – 2.69 (m, 2H, H_{Pip}), 1.95 – 1.80 (m, 2H, H_{Pip}), 1.70 – 1.51 (m, 1H, H_{Pip}), 1.51 – 1.39 (m, 1H, H_{Pip}), 1.35 – 1.25 (m, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 126 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.3+173.2, 167.7+167.6, 148.7, 144.7, 141.1, 136.4+135.8 (2C), 125.9+125.4 (2C), 124.1+124.0 (2C), 122.0, 120.5 (2C), 45.9, 44.2+44.0, 42.3+42.0, 41.2+41.0, 28.6+28.5, 27.9+27.8, 16.6+16.1 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₁H₂₅N₄O₄S⁺, berechnet: 429.1591, gefunden: 429.1613.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3310 (w), 2980 (w), 2930 (w), 1693 (w), 1633 (w), 1592 (w), 1512 (w), 1477 (w), 1451 (w), 1399 (w), 1367 (w), 1335 (m), 1247 (w), 1161 (w), 1110 (w), 1085 (w), 1061 (w), 1014 (w), 954 (w), 853 (w), 837 (w), 782 (w), 742 (w), 683 (w), 626 (w), 545 (w), 524 (w), 487 (w), 463 (w), 429 (w) cm⁻¹.

(S)-tert-Butyl-N-[2-tert-butoxy-1-(4-((4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl]ethylcarbamate
(Schl-30156, **211**)

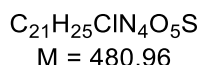
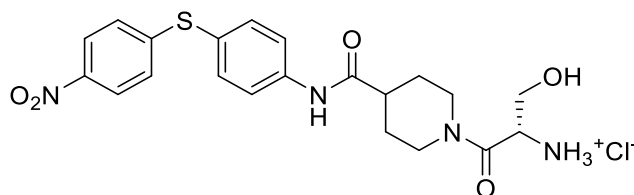


Nach AAV 9a aus **43** (355 mg, 0.90 mmol), *O*-tBu-*N*-Boc-*L*-Serin (235 mg, 0.90 mmol), HOBt (146 mg, 1.08 mmol), EDC·HCl (207 mg, 1.08 mmol) und NEt₃ (0.23 mL, 1.8 mmol) dargestellt. Nach Ausschütteln wurden 516 mg (0.86 mmol, 95%) des Produkts **211** als gelboranger Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.18 (s, 1H, NH), 8.11 – 8.04 (m, 2H, H_{arom}), 7.78 – 7.71 (m, 2H, H_{arom}), 7.54 – 7.47 (m, 2H, H_{arom}), 7.22 – 7.15 (m, 2H, H_{arom}), 6.85 – 6.64 (m, 1H, NH), 4.54 – 4.34 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 4.08 – 3.97 (m, 1H, H_{Pip}), 3.50 – 3.29 (m, 2H, CH₂), 3.14 – 2.97 (m, 1H, H_{Pip}), 2.66 – 2.56 (m, 2H, H_{Pip}), 1.84 – 1.76 (m, 2H, H_{Pip}), 1.70 – 1.54 (m, 1H, H_{Pip}), 1.50 – 1.39 (m, 1H, H_{Pip}), 1.34 (s, 9H, CH₃), 1.08 (s, 9H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.9 (2C), 155.5, 149.3, 145.3, 141.6, 136.5 (2C), 126.5 (2C), 124.8 (2C), 122.6, 121.1 (2C), 78.8+78.7, 73.4+73.2, 62.9+62.6, 50.7+50.4, 45.3+44.9, 43.4+43.2, 41.7+41.5, 29.2, 28.7 (3C), 28.6, 27.7 (3C) ppm.

(S)-2-Hydroxy-1-(4-((4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)ethan-1-ammoniumchlorid (Schl-30162, 135)



Nach AAV 10 aus Schl-30156 (**211**, 481 mg, 0.80 mmol) in HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit MTBE/Pentan 1:1 gewaschen. Es wurden 311 mg (0.65 mmol, 81%) des Produkts **135** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 138 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.52 (s, 1H, NH), 8.19 – 8.10 (m, 3H, NH₃), 8.09 – 8.04 (m, 2H, H_{arom}), 7.84 – 7.77 (m, 2H, H_{arom}), 7.53 – 7.46 (m, 2H, H_{arom}), 7.21 – 7.14 (m, 2H, H_{arom}), 4.42 – 4.30 (m, 2H, H_{Pip}, CH), 4.03 – 3.94 (m, 1H, H_{Pip}), 3.72 – 3.56 (m, 3H, H_{Pip}, CH₂), 3.18 – 3.05 (m, 1H, H_{Pip}), 2.74 – 2.69 (m, 1H, H_{Pip}), 1.93 – 1.81 (m, 2H, H_{Pip}), 1.70 – 1.57 (m, 1H, H_{Pip}), 1.55 – 1.41 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.

Das Signal der OH-Gruppe wird vom HDO-Signal überdeckt.

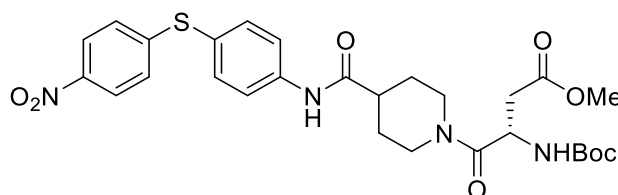
¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.9, 165.7+165.6, 149.4, 145.2, 141.7, 136.5 (2C), 126.4 (2C), 124.8 (2C), 122.4, 121.1 (2C), 60.4+60.3, 52.9+52.7, 45.1+44.9, 42.9+42.8, 41.9+41.7, 29.2+29.1, 28.5+28.4 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₁H₂₅N₄O₅S⁺, berechnet: 445.1540, gefunden: 445.1544.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 2924 (w), 1641 (m), 1588 (m), 1506 (s), 1491 (s), 1475 (s), 1397 (w), 1331 (vs), 1271 (w), 1231 (w), 1176 (m), 1082 (m), 952 (m), 852 (m), 834 (s), 740 (s), 523 (s) cm⁻¹.

(S)-Methyl-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-[4-((4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl]propanoat

(Schl-30809, **133**)



$C_{28}H_{34}N_4O_8S$
M = 586.66

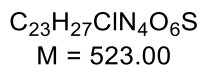
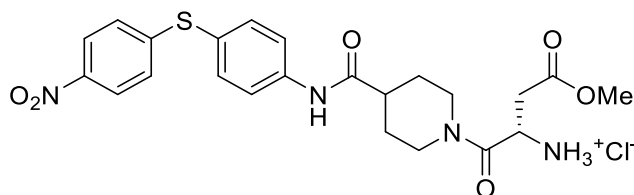
Nach AAV 9a aus *N*-Boc-*L*-Methylaspartat (124 mg, 0.50 mmol), **43** (197 mg, 0.50 mmol), NEt_3 (0.14 mL, 1.0 mmol), EDC·HCl (115 mg, 0.60 mmol) und HOBt (81 mg, 0.60 mmol) dargestellt. Nach Ausschütteln wurden 277 mg (0.47 mmol, 95%) des Produkts **133** als gelber, flockiger Feststoff erhalten.

1H -NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 10.17 (s, 1H, NH), 8.11 – 8.04 (m, 2H, H_{arom}), 7.78 – 7.71 (m, 2H, H_{arom}), 7.54 – 7.47 (m, 2H, H_{arom}), 7.22 – 7.15 (m, 2H, H_{arom}), 7.04 – 6.76 (m, 1H, NH), 4.43 – 4.32 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 3.91 – 3.79 (m, 1H, H_{Pip}), 3.58 (s, 3H, CH_3), 3.08 – 2.96 (m, 1H, H_{Pip}), 2.83 – 2.67 (m, 2H, H_{Pip}), 2.65 – 2.53 (m, 2H, CH_2), 1.84 – 1.76 (m, 2H, H_{Pip}), 1.67 – 1.53 (m, 1H, H_{Pip}), 1.47 – 1.39 (m, 1H, H_{Pip}), 1.35 (s, 9H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 173.3, 172.8, 167.0, 155.1, 148.8, 144.8, 141.0, 135.9 (2C), 126.0 (2C), 124.2 (2C), 122.1, 120.5 (2C), 78.4, 50.7, 44.9, 42.6, 41.3, 34.4, 28.1 (3C), 24.1, 20.0, 13.3 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{28}H_{35}N_4O_8S^+$, berechnet: 587.2170, gefunden: 587.2152.

(S)-2-(Methoxycarbonyl)-1-[4-((4-(4-Nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl]ethan-1-ammoniumchlorid (Schl-30823, **134)**



Nach AAV 10 aus Schl-30809 (**133**, 176 mg, 0.30 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Waschen mit EtOAc/Pentan 1:1 wurden 109 mg (0.21 mmol, 70%) des Produkts **134** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 186°C (Zersetzung).

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.52 (s, 1H, NH), 8.45+8.26 (2 s, 3H, NH₃), 8.11 – 8.05 (m, 2H, H_{arom}), 7.83 – 7.76 (m, 2H, H_{arom}), 7.54 – 7.44 (m, 2H, H_{arom}), 7.21 – 7.14 (m, 2H, H_{arom}), 4.41 – 4.30 (m, 1H, H_{Pip}), 4.27 – 4.08 (m, 1H, CH), 3.88 – 3.80 (m, 1H, H_{Pip}), 3.71 – 3.65 (m, 2H, H_{Pip}), 3.16 – 2.97 (m, 4H, H_{Pip}, CH₃), 2.76 – 2.61 (m, 2H, H_{Pip}), 1.89 – 1.78 (m, 2H, CH₂), 1.65 – 1.53 (m, 1H, H_{Pip}), 1.53 – 1.39 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.

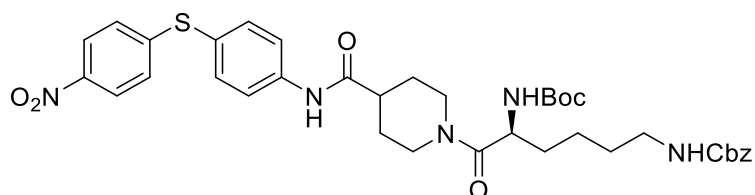
¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 176.4, 173.4, 164.8+164.7, 148.8, 144.7, 141.1, 135.9 (2C), 126.0 (2C), 124.2 (2C), 122.0, 120.5 (2C), 52.7, 48.8+48.7, 44.5+44.4, 42.6+42.4, 41.6+41.3, 33.9+32.8, 29.0+28.9, 28.5+28.4 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₃H₂₇N₄O₆S⁺, berechnet: 487.1646, gefunden: 487.1638.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3314 (w), 2930 (w), 1692 (w), 1627 (w), 1591 (w), 1512 (m), 1477 (m), 1452 (w), 1399 (w), 1367 (w), 1335 (s), 1244 (w), 1161 (m), 1110 (w), 1084 (w), 1057 (w), 1028 (w), 1014 (w), 953 (w), 853 (m), 837 (m), 781 (w), 742 (w), 683 (w), 545 (m), 524 (w), 462 (w) cm⁻¹.

(S)-tert-Butyl-N-[5-(benzyloxycarbonylamino)-1-[4-((4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl]pentyl]carbamat

(Schl-30807, **212**)



$C_{37}H_{45}N_5O_8S$
M = 719.85

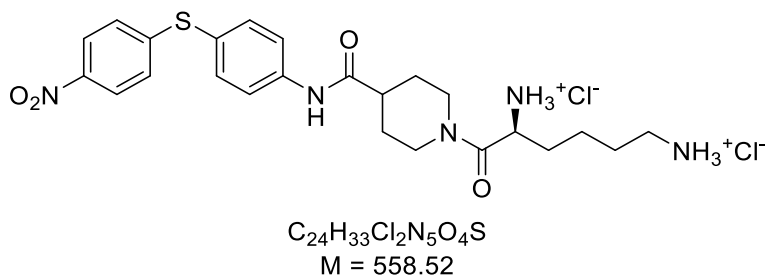
Nach AAV 9a aus *N*-Boc-*N'*-Cbz-L-Lysin (190 mg, 0.50 mmol), **43** (197 mg, 0.50 mmol), NEt₃ (0.14 mL, 1.0 mmol), EDC·HCl (115 mg, 0.60 mmol) und HOBt (81 mg, 0.60 mmol) dargestellt. Nach Ausschütteln wurden 301 mg (0.43 mmol, 86%) des Produkts **212** als gelber, flockiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.19 (s, 1H, NH), 8.11 – 8.04 (m, 2H, H_{arom}), 7.78 – 7.71 (m, 2H, H_{arom}), 7.54 – 7.47 (m, 2H, H_{arom}), 7.33 – 7.24 (m, 5H, H_{arom}), 7.22 – 7.15 (m, 3H, NH, H_{arom}), 6.92 – 6.76 (m, 1H, NH), 4.97 (s, 2H, CH₂), 4.43 – 4.30 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 4.03 – 3.91 (m, 1H, H_{Pip}), 3.13 – 2.99 (m, 1H, H_{Pip}), 2.97 – 2.88 (m, 2H, CH₂), 2.66 – 2.55 (m, 2H, H_{Pip}), 1.86 – 1.75 (m, 2H, H_{Pip}), 1.55 – 1.29 (m, 17H, H_{Pip}, CH₂, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 178.7, 178.4, 173.3, 156.1, 148.8, 144.8, 141.0, 137.3, 135.9 (2C), 128.3 (3C), 127.7 (2C), 127.4, 126.0 (2C), 124.2 (2C), 120.5 (2C), 77.9, 71.4, 65.1, 47.2, 45.5, 34.6, 30.6, 28.2 (3C), 22.5, 19.9, 17.0, 13.2, 9.6 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₃₇H₄₆N₅O₈S⁺, berechnet: 720.3062, gefunden: 720.3037.

(S)-1-[4-((4-(4-Nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl]pentan-1,5-diammoniumdichlorid (Schl-30164, **137)**



Nach AAV 10 aus Schl-30807 (**212**, 212 mg, 0.30 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen des Feststoffs mit MTBE/Pentan 1:1 wurden 156 mg (0.28 mmol, 95%) des Produkts **137** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 182 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.65 (s, 1H, NH), 8.35 – 8.24 (m, 3H, NH₃), 8.16 – 8.05 (m, 5H, NH₃, H_{arom}), 7.90 – 7.74 (m, 2H, H_{arom}), 7.58 – 7.49 (m, 2H, H_{arom}), 7.25 – 7.16 (m, 2H, H_{arom}), 4.47 – 4.32 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 4.08 – 3.87 (m, 3H, CH₂, H_{Pip}), 3.24 – 3.10 (m, 1H, H_{Pip}), 2.82 – 2.68 (m, 3H, CH₂, H_{Pip}), 1.96 – 1.82 (m, 2H, H_{Pip}), 1.77 – 1.37 (m, 7H, H_{Pip}, CH₂) ppm.

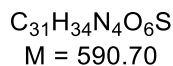
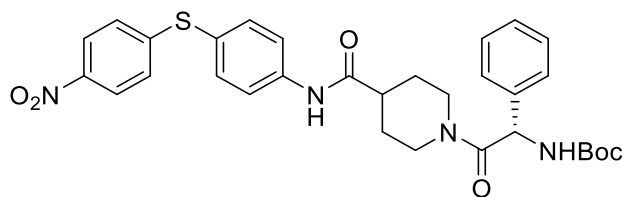
¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.8, 170.1, 140.2, 137.6, 134.2 (2C), 129.9 (2C), 128.9 (2C), 126.9, 126.8, 120.7 (2C), 44.8, 43.1, 41.1, 39.1 (2C), 29.8, 29.2, 28.7, 23.3 ppm.

Ein aliphatisches Kohlenstoff-Signal wird vom DMSO-Signal verdeckt.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₄H₃₂N₅O₄S⁺, berechnet: 486.2170, gefunden: 486.2170.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 2908 (w), 1644 (m), 1587 (m), 1506 (s), 1474 (s), 1397 (m), 1332 (vs), 1241 (m), 1174 (m), 1082 (m), 1010 (m), 952 (m), 852 (m), 834 (s), 740 (s), 681 (m), 523 (s) cm⁻¹.

(S)-tert-Butyl-N-[4-((4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbonyl)piperidin-1-ylcarbonyl]-phenyl-methyl]carbamate (Schl-30806, **213)**



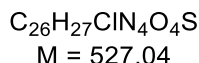
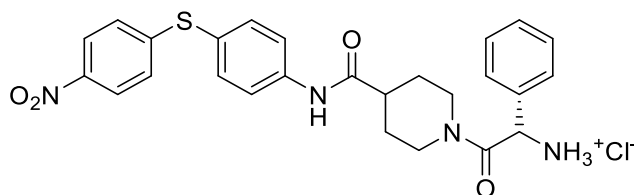
Nach AAV 9a aus *N*-Boc-L-Phenylglycin (126 mg, 0.50 mmol), Schl-28190 (**43**, 197 mg, 0.50 mmol), NEt_3 (0.14 mL, 1.0 mmol), EDC·HCl (115 mg, 0.60 mmol) und HOBt (81 mg, 0.60 mmol) dargestellt. Nach Ausschütteln wurden 270 mg (0.46 mmol, 92%) des Produkts **213** als gelber, flockiger Feststoff erhalten.

1H -NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 10.16+10.10 (2 s, 1H, NH), 8.14 – 8.05 (m, 2H, H_{arom}), 7.78 – 7.64 (m, 2H, H_{arom}), 7.54 – 7.43 (m, 2H, H_{arom}), 7.36 – 7.24 (m, 5H, H_{arom}), 7.20 – 6.99 (m, 3H, NH, H_{arom}), 5.61 – 5.48 (m, 1H, CH), 4.46 – 4.33 (m, 1H, H_{Pip}), 4.01 – 3.85 (m, 1H, H_{Pip}), 3.13 – 2.94 (m, 1H, H_{Pip}), 2.85 – 2.55 (m, 2H, H_{Pip}), 1.83 – 1.59 (m, 2H, H_{Pip}), 1.53 – 1.45 (m, 1H, H_{Pip}), 1.36 – 1.17 (m, 10H, CH_3 , H_{Pip}) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 173.8+173.6, 168.7+168.4, 155.2, 149.4, 145.3, 141.5, 138.5, 138.4, 136.4 (2C), 129.2, 129.0, 128.4 (2C), 126.7 (2C), 124.8 (2C), 122.6, 121.0 (2C), 78.9, 47.1+46.9, 44.9+44.6, 43.1+42.9, 41.9+41.8, 29.0+28.9, 28.7 (3C), 28.3+28.2 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{31}H_{34}N_4O_6SNa^+$, berechnet: 613.2091, gefunden: 613.2092.

(S)-4-((4-(4-Nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)-phenylmethan ammoniumchlorid (Schl-30822, **141)**



Nach AAV 10 aus Schl-30806 (**213**, 180 mg, 0.35 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Waschen des Rückstands mit EtOAc/Pentan 1:1 wurden 154 mg (0.29 mmol, 98%) des Produkts **141** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 190°C.

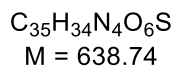
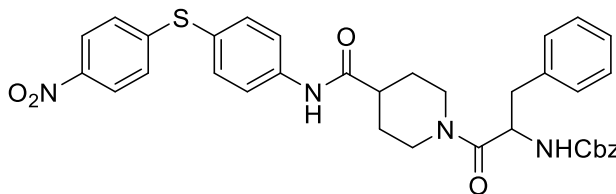
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.41+10.33 (2 s, 1H, NH), 8.57 (s, 3H, NH₃), 8.11 – 8.02 (m, 2H, H_{arom}), 7.81 – 7.74 (m, 1H, H_{arom}), 7.74 – 7.66 (m, 1H, H_{arom}), 7.51 – 7.42 (m, 7H, H_{arom}), 7.22 – 7.13 (m, 2H, H_{arom}), 5.62 – 5.49 (m, 1H, CH), 4.47 – 4.36 (m, 1H, H_{Pip}), 3.92 – 3.73 (m, 1H, H_{Pip}), 3.11 – 2.98 (m, 1H, H_{Pip}), 2.76 – 2.57 (m, 2H, H_{Pip}), 1.89 – 1.74 (m, 1H, H_{Pip}), 1.70 – 1.62 (m, 1H, H_{Pip}), 1.58 – 1.41 (m, 1H, H_{Pip}), 1.31 – 1.18 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.9, 165.2, 148.9, 144.8, 141.0, 136.0 (2C), 136.0, 133.1, 133.0, 128.6, 128.5, 125.9 (2C), 124.3 (2C), 122.0, 121.9, 120.6, 120.5, 53.7, 53.4, 49.8, 46.3, 42.0, 41.7 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₆H₂₇N₄O₄S⁺, berechnet: 491.1748, gefunden: 491.1761.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3315 (w), 2978 (w), 2932 (w), 1692 (w), 1639 (w), 1591 (w), 1511 (w), 1496 (w), 1477 (w), 1448 (w), 1399 (w), 1367 (w), 1335 (m), 1244 (w), 1161 (w), 1109 (w), 1084 (w), 1052 (w), 1014 (w), 953 (w), 884 (w), 853 (w), 837 (w), 781 (w), 757 (w), 742 (w), 700 (w), 683 (w), 622 (w), 597 (w), 545 (w), 524 (w), 484 (w), 466 (w), 410 (w) cm⁻¹.

(S)-Benzyl-N-[1-(4-((4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)-2-phenylethyl]carbammat (Schl-30182, **214)**

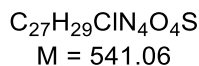
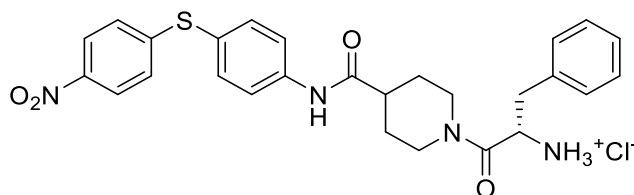


Nach AAV 9a aus *N*-Cbz-*L*-Phenylalanin (187 mg, 0.63 mmol), Schl-28190 (**43**, 247 mg, 0.63 mmol), NEt_3 (0.16 mL, 1.26 mmol), EDC·HCl (145 mg, 0.76 mmol) und HOBt (102 mg, 0.76 mmol) dargestellt. Nach Ausschütteln wurden 372 mg (0.58 mmol, 92%) des Produkts **214** als gelber Feststoff erhalten.

1H -NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 10.15 (s, 1H, NH), 8.11 – 8.03 (m, 2H, H_{arom}), 8.11 – 8.00 (m, 2H, H_{arom}), 7.78 – 7.71 (m, 2H, H_{arom}), 7.70 – 7.57 (m, 1H, NH), 7.54 – 7.44 (m, 2H, H_{arom}), 7.32 – 7.26 (m, 2H, H_{arom}), 7.24 – 7.22 (m, 5H, H_{arom}), 7.20 – 7.16 (m, 3H, H_{arom}), 5.02 – 4.86 (m, 2H, CH_2), 4.72 – 4.59 (m, 2H, CH_2), 4.43 – 4.29 (m, 1H, H_{Pip}), 4.02 – 3.89 (m, 1H, CH), 2.93 – 2.72 (m, 3H, H_{Pip}), 2.66 – 2.49 (m, 2H, H_{Pip}), 1.81 – 1.66 (m, 2H, H_{Pip}), 1.54 – 1.28 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 172.8+172.7, 170.0+169.7, 156.2, 144.7, 139.1, 137.6, 132.8, 129.9 (2C), 129.7 (2C), 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.6, 128.3, 128.2, 128.1 (2C), 121.0 (2C), 119.4, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 65.8, 52.4+52.3, 45.0, 43.3+43.1, 41.7+41.4, 38.1+37.9, 29.4+28.9, 28.6 ppm.

(S)-1-(4-((4-(4-Nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)-2-phenylethyl]-1-ammoniumchlorid (Schl-30193, **175)**



Nach AAV 10 aus Schl-30182 (**214**, 319 mg, 0.50 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels, Lösen des Rückstands in MeOH und Entfernung des Lösungsmittels wurden 257 mg (0.47 mmol, 95%) des Produkts **175** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 126 °C.

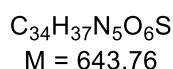
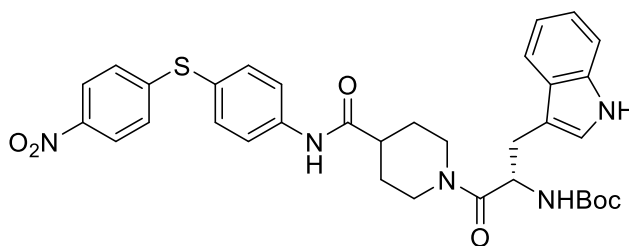
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.37 – 10.22 (m, 1H, NH), 8.38 – 8.22 (m, 1H, H_{arom}), 8.11 – 8.01 (m, 2H, H_{arom}), 7.80 – 7.69 (m, 2H, H_{arom}), 7.54 – 7.44 (m, 2H, H_{arom}), 7.32 – 7.16 (m, 9H, H_{arom}, NH₃), 4.96 – 4.83 (m, 1H, CH), 4.69 – 4.57 (m, 1H, CH), 4.41 – 4.27 (m, 1H, CH), 3.73 – 3.58 (m, 1H, H_{Pip}), 3.49 – 3.40 (m, 1H, H_{Pip}), 3.11 – 2.98 (m, 1H, H_{Pip}), 2.95 – 2.75 (m, 2H, H_{Pip}), 2.61 – 2.50 (m, 1H, H_{Pip}), 1.78 – 1.67 (m, 1H, H_{Pip}), 1.62 – 1.23 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.8, 166.9, 149.4, 145.2, 141.7, 136.5 (2C), 129.4, 129.2, 128.9, 128.8, 128.1 (2C), 126.4 (2C), 124.8 (2C), 122.4, 121.0 (2C), 72.7, 60.2, 52.4, 46.7, 43.2, 37.5, 29.3 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₇H₂₉N₄O₄S⁺; berechnet: 505.1904, gefunden 505.1905.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2925 (w), 2857 (w), 1643 (m), 1589 (m), 1509 (s), 1476 (m), 1454 (m), 1399 (m), 1333 (vs), 1244 (m), 1175 (m), 1082 (m), 1012 (m), 953 (m), 852 (m), 836 (m), 741 (s), 699 (s), 524 (m) cm⁻¹.

(*S*)-*tert*-Butyl-*N*-[2-(indol-3-yl)-1-(4-((4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)ethyl]carbamat
(Schl-30810, **215**)



Nach AAV 9a aus *N*-Boc-L-Tryptophan (152 mg, 0.50 mmol), **43** (197 mg, 0.50 mmol), NEt_3 (0.14 mL, 1.0 mmol), EDC·HCl (115 mg, 0.60 mmol) und HOBt (81 mg, 0.60 mmol) dargestellt. Nach Ausschütteln wurden 311 mg (0.48 mmol, 97%) des Produkts **215** als gelber, flockiger Feststoff erhalten.

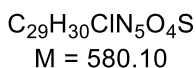
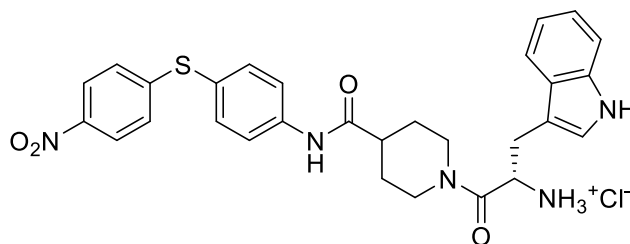
Smp.: 132°C.

1H -NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 10.79 (d, J = 14.3 Hz, 1H, NH), 10.15 – 10.07 (m, 1H, NH), 8.11 – 8.04 (m, 2H, H_{arom}), 7.76 – 7.69 (m, 2 H_{arom}), 7.53 – 7.46 (m, 3H, H_{arom}), 7.33 – 7.25 (m, 1H, H_{arom}), 7.21 – 7.14 (m, 2H, H_{arom}), 7.12 – 6.90 (m, 4H, NH, H_{arom}), 4.67 – 4.60 (m, 1H, CH), 4.39 – 4.27 (m, 1H, H_{Pip}), 3.95 – 3.79 (m, 1H, H_{Pip}), 3.03 – 2.95 (m, 1H, H_{Pip}), 2.94 – 2.83 (m, 1H, H_{Pip}), 2.78 – 2.59 (m, 1H, H_{Pip}), 1.77 – 1.57 (m, 2H, CH_2), 1.51 – 1.14 (m, 13H, H_{Pip} , CH_3) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 170.5, 163.8, 155.3, 148.8, 144.8, 141.0, 135.9 (3C), 133.4, 127.4, 126.0 (3C), 124.2 (3C), 123.7, 122.0, 120.8, 120.5 (2C), 118.3, 78.0, 51.2, 44.8+44.7, 43.2+42.9, 41.6+41.4, 31.2, 28.7 (3C), 28.6+28.5, 28.4+28.3 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{34}H_{38}N_5O_6S^+$, berechnet: 644.2537, gefunden: 644.2525.

(S)-2-(Indol-3-yl)-1-(4-((4-(4-Nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)-1-ethan-1-ammoniumchlorid (Schl-30824, **143)**



Nach AAV 10 aus Schl-30810 (**215**, 180 mg, 0.35 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Waschen mit MTBE/Pentan wurden 170 mg (0.29 mmol, 84%) des Produkts **143** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 204°C.

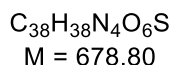
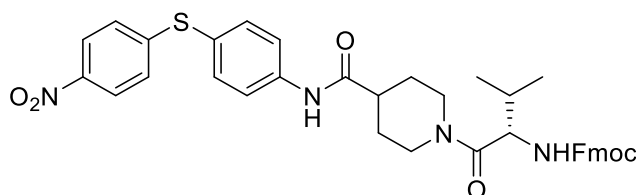
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 11.09 – 11.02 (m, 1H, NH), 10.34 – 10.25 (m, 1H, NH), 8.28 – 8.16 (m, 3H, NH₃), 8.10 – 8.03 (m, 2H, H_{arom}), 7.77 – 7.70 (m, 2H, H_{arom}), 7.57 – 7.38 (m, 3H, H_{arom}), 7.38 – 7.26 (m, 1H, H_{arom}), 7.25 – 7.13 (m, 3H, H_{arom}), 7.13 – 6.93 (m, 2H, H_{arom}), 4.61 – 4.48 (m, 1H, CH), 4.34 – 4.22 (m, 1H, H_{Pip}), 3.65 – 3.51 (m, 1H, H_{Pip}), 3.24 – 2.55 (m, 4H, H_{Pip}), 2.39 – 2.19 (m, 1H, H_{Pip}), 1.75 – 1.67 (m, 1H, H_{Pip}), 1.55 – 1.47 (m, 1H, H_{Pip}), 1.47 – 1.33 (m, 1H, CH), 1.23 – 1.08 (m, 1H, CH) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.6, 167.5, 144.7, 139.1, 136.7, 132.8, 129.6 (2C), 127.7, 125.4, 121.7, 121.0, 120.9, 119.4, 119.1, 118.6, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 112.1, 107.3, 50.3, 44.8, 42.5, 41.7, 34.7, 31.8, 27.5 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₉H₃₀N₅O₄S⁺, berechnet: 544.2013, gefunden: 544.2012.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3313 (w), 2932 (w), 1685 (w), 1628 (w), 1591 (w), 1509 (m), 1477 (w), 1456 (w), 1398 (w), 1367 (w), 1335 (m), 1245 (w), 1163 (m), 1084 (w), 1012 (w), 954 (w), 853 (w), 837 (w), 740 (m), 683 (w), 614 (w), 586 (w), 544 (w), 523 (m), 487 (w), 462 (w), 425 (w) cm⁻¹.

(S)-Fluorenylmethyl-N-[2-methyl-1-(4-((4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)propyl]carbamat
(Schl-30818, **216**)



Nach AAV 9a aus *N*-Fmoc-L-Valin (170 mg, 0.50 mmol), Schl-28190 (**43**, 197 mg, 0.50 mmol), NEt_3 (0.14 mL, 1.0 mmol), $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ (115 mg, 0.60 mmol) und HOBt (81 mg, 0.60 mmol) dargestellt. Nach Ausschütteln wurden 322 mg (0.47 mmol, 95%) des Produkts **216** als gelber, flockiger Feststoff erhalten.

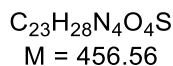
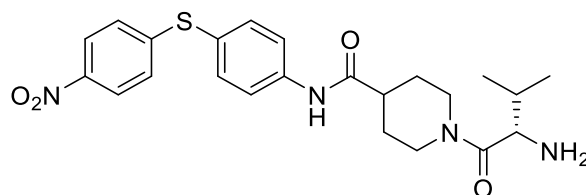
Smp.: 118°C.

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$; $\delta = 10.23 - 10.15$ (m, 1H, NH), 8.11 – 8.02 (m, 2H, H_{arom}), 7.89 – 7.82 (m, 2H, H_{arom}), 7.78 – 7.65 (m, 4H, NH, H_{arom}), 7.55 – 7.46 (m, 3H, H_{arom}), 7.41 – 7.26 (m, 4H, H_{arom}), 7.22 – 7.12 (m, 2H, H_{arom}), 4.47 – 4.39 (m, 1H, CH), 4.28 – 4.15 (m, 4H, H_{Fmoc} , H_{Pip}), 3.13 – 3.02 (m, 1H, H_{Pip}), 2.71 – 2.56 (m, 2H, H_{Pip}), 2.03 – 1.92 (m, 1H, H_{Pip}), 1.91 – 1.76 (m, 2H, H_{Pip}), 1.61 – 1.34 (m, 2H, H_{Pip}), 0.91 – 0.75 (m, 6H, CH_3), 0.63 – 0.42 (m, 1H, CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: 101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$; $\delta = 173.4, 166.6, 155.6, 148.8, 144.8, 142.5, 141.0, 139.4, 137.4$ (2C), 135.9 (2C), 128.9 (2C), 127.2 (2C), 126.0 (2C), 124.2 (2C), 121.3 (2C), 120.5 (2C), 120.0 (2C), 109.7, 70.8, 55.1, 46.7, 55.0, 41.4, 41.1, 35.0, 29.9, 28.8, 19.3 (2C) ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}^+$, berechnet: 679.2590, gefunden: 679.2553.

(S)-1-(4-((4-(4-Nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)-1-amino-2-methylpropan (Schl-30826, **138**)



Schl-30818 (**216**, 204 mg, 0.3 mmol, 1.0 eq.) wurde in 4 mL Morpholin gelöst und 45 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 100 mL kaltes Wasser gegossen, der entstandene Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wurde dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 102 mg (0.22 mmol, 74%) des Produkts **138** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 118°C.

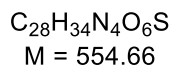
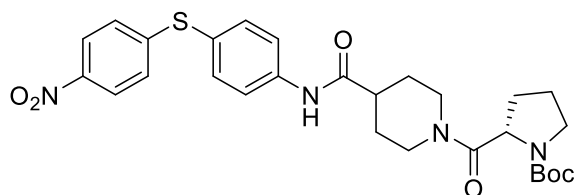
1H -NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 10.19 (s, 1H, NH), 8.14 – 8.00 (m, 2H, H_{arom}), 7.81 – 7.69 (m, 2H, H_{arom}), 7.61 – 7.46 (m, 2H, H_{arom}), 7.28 – 7.10 (m, 2H, H_{arom}), 4.50 – 4.34 (m, 1H, CH), 4.14 – 3.89 (m, 2H, H_{Pip}), 3.53 – 3.44 (m, 2H, H_{Pip}), 2.68 – 2.56 (m, 2H, H_{Pip}), 1.86 – 1.78 (m, 1H, H_{Pip}), 1.55 – 1.40 (m, 2H, H_{Pip}), 0.92 – 0.78 (m, 7H, CH, CH_3) ppm.

Das Signal der NH_2 -Gruppe wird vom HDO-Signal überdeckt.

^{13}C -NMR: 101 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 168.6, 164.8, 136.5 (2C), 132.3, 127.3 (2C), 126.5, 124.8, 121.0 (2C), 118.7 (2C), 118.5, 46.7, 42.9, 42.4, 35.0, 30.9, 29.6, 26.1, 22.6 (2C) ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{23}H_{29}N_4O_4S^+$, berechnet: 457.1904, gefunden: 457.1918.

(S)-tert-Butyl-2-[(4-((4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)carbonyl]pyrrolidin-1-carboxylat (Schl-30710, **217)**



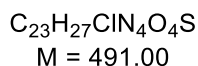
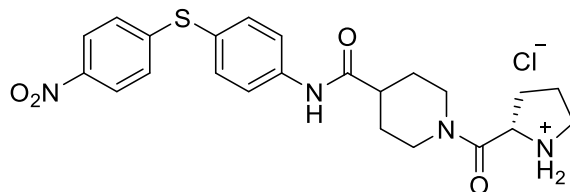
Nach AAV 9a aus **43** (394 mg, 1.0 mmol), *N*-Boc-L-Prolin (215 mg, 1.0 mmol), Triethylamin (0.42 mL, 3.0 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.5 mmol) und HOBT (203 mg, 1.5 mmol) dargestellt. Es konnten 487 mg (0.88 mmol, 88%) des Produkts **217** als grauer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.23 (s, 1H, NH), 8.17 – 8.07 (m, 2H, H_{arom}), 7.84 – 7.73 (m, 2H, H_{arom}), 7.59 – 7.50 (m, 2H, H_{arom}), 7.27 – 7.17 (m, 2H, H_{arom}), 4.65 – 4.56 (m, 1H, CH), 4.50 – 4.38 (m, 1H, H_{Pip}), 4.06 – 3.99 (m, 1H, H_{Pip}), 3.19 – 2.96 (m, 2H, H_{Pip}), 2.73 – 2.58 (m, 2H, H_{Pip}), 2.28 – 2.12 (m, 1H, H_{Pip}), 1.90 – 1.61 (m, 6H, CH₂, H_{Pip}), 1.59 – 1.43 (m, 2H, CH₂), 1.41 – 1.26 (m, 9H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.9+173.8, 170.4, 153.9+153.8, 149.4, 145.3, 141.6, 136.5 (2C), 126.4 (2C), 124.8 (2C), 121.0 (2C), 78.7, 57.2+56.8, 46.9+46.8, 43.6+43.4, 41.7+41.4, 30.8+30.4, 29.3+29.1, 28.7 (4C), 28.6+28.5, 23.7+23.3 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₈H₃₄N₄O₆SNa⁺, berechnet: 577.2091, gefunden: 577.2093.

(S)-2-[4-((4-(4-Nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)carbonyl]pyrrolidiniumchlorid (Schl-30720, **139**)



Nach AVV 10 aus Schl-30710 (**217**, 354 mg, 0.64 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Es konnten 319 mg (0.54 mmol, 84%) des Produkts **139** als gelber Feststoff erhalten werden.

Smp.: 162 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.57 (s, 1H, CONH), 10.21+10.05 (2 s, 1H, NH), 8.44 – 8.35 (m, 1H, NH), 8.09 – 8.05 (m, 2H, H_{arom}), 7.85 – 7.78 (m, 2H, H_{arom}), 7.53 – 7.46 (m, 2H, H_{arom}), 7.22 – 7.14 (m, 2H, H_{arom}), 4.63 – 4.48 (m, 1H, CH), 4.41 – 4.32 (m, 1H, H_{Pip}), 3.94 – 3.80 (m, 1H, H_{Pip}), 3.29 – 3.10 (m, 3H, CH₂, H_{Pip}), 2.89 – 2.64 (m, 2H, H_{Pip}), 2.41 – 2.30 (m, 1H, H_{Pip}), 1.91 – 1.45 (m, 7H, CH₂, H_{Pip}) ppm.

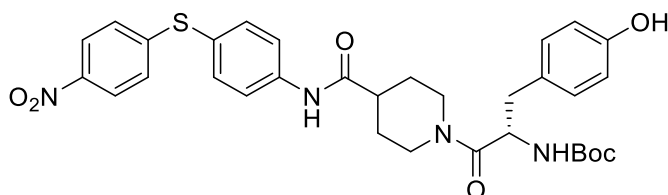
¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.8+173.7, 166.9+166.8, 149.4, 145.2, 141.7, 136.8, 136.5, 126.6, 126.4, 124.8 (2C), 122.4, 121.1 (2C), 58.1+58.0, 46.1+46.0, 44.7+44.6, 42.8+42.7, 42.0+41.9, 29.5+29.4, 29.0+28.9, 28.5+28.4, 24.4+24.2 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₃H₂₇N₄O₄S⁺, berechnet: 455.1748, gefunden: 455.1762.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2919 (w), 2744 (w), 1686 (w), 1643 (m), 1588 (m), 1577 (m), 1509 (s), 1490 (m), 1475 (m), 1375 (m), 1332 (vs), 1270 (m), 1235 (m), 1174 (s), 1109 (w), 1082 (m), 1019 (w), 951 (m), 852 (s), 835 (s), 741 (s), 681 (m), 524 (s) cm⁻¹.

(S)-tert-Butyl-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-(4-((4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)ethyl]carbamate

(Schl-30709, **218**)



$C_{32}H_{36}N_4O_7S$
M = 620.72

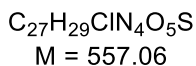
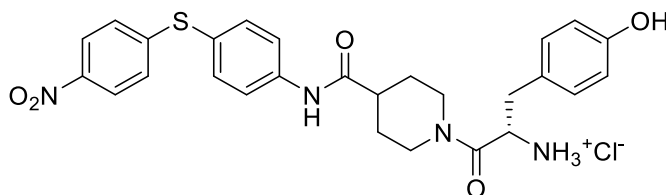
Nach AAV 9a aus Schl-28190 (**43**, 394 mg, 1.0 mmol), *N*-Boc-Tyrosin (215 mg, 1.0 mmol), Triethylamin (0.42 mL, 3.0 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.5 mmol) und HOBt (203 mg, 1.5 mmol) dargestellt. Es konnten 172 mg (0.28 mmol, 28%) des Produkts **218** als gelber Schaum erhalten werden.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.19 (s, 1H, NH), 9.14 (br s, 1H, OH), 8.14 – 8.06 (m, 2H, H_{arom}), 7.82 – 7.73 (m, 2H, H_{arom}), 7.58 – 7.49 (m, 2H, H_{arom}), 7.24 – 7.17 (m, 2H, H_{arom}), 7.06 – 6.98 (m, 2H, H_{arom}), 6.95 – 6.82 (m, 1H, NH), 6.74 – 6.60 (m, 2H, H_{arom}), 4.61 – 4.46 (m, 1H, CH), 4.46 – 4.36 (m, 1H, H_{Pip}), 4.02 – 3.91 (m, 1H, H_{Pip}), 2.75 – 2.55 (m, 3H, H_{Pip}), 1.89 – 1.70 (m, 2H, H_{Pip}), 1.62 – 1.40 (m, 2H, H_{Pip}), 1.37 – 1.27 (m, 11H, CH₂, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.8, 167.1, 157.2, 149.4, 145.2 (2C), 141.8, 141.7, 136.5, 131.2, 126.4 (2C), 124.9, 124.8 (2C), 122.4, 121.2 (2C), 115.9 (2C), 78.0, 50.7, 42.9, 41.6, 36.6, 31.7, 29.1, 28.5 (3C), 28.3 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₃₂H₃₆N₄O₇SN⁺, berechnet: 643.2197, gefunden: 643.2201.

(S)-2-(4-Hydroxyphenyl)-1-[(4-((4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl]ethan-1-ammoniumchlorid (Schl-30722, **142)**



Nach AAV 10 aus Schl-30709 (**218**, 158 mg, 0.25 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 konnten 115 mg (0.21 mmol, 84%) des Produkts **142** als grauer Feststoff erhalten werden.

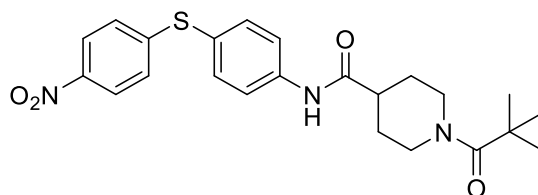
Smp.: 175 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.49 (s, 1H, NH), 9.49 (br s, 1H, OH), 8.41 – 8.22 (m, 3H, NH₃), 8.14 – 8.07 (m, 2H, H_{arom}), 7.87 – 7.78 (m, 2H, H_{arom}), 7.55 – 7.48 (m, 2H, H_{arom}), 7.24 – 7.19 (m, 2H, H_{arom}), 7.05 – 6.95 (m, 2H, H_{arom}), 6.80 – 6.68 (m, 2H, H_{arom}), 4.58 – 4.30 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 3.76 – 3.65 (m, 1H, H_{Pip}), 3.55 – 3.47 (m, 2H, CH₂), 3.18 – 2.94 (m, 2H, H_{Pip}), 2.93 – 2.52 (m, 3H, H_{Pip}), 1.86 – 1.61 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.8, 167.1, 157.2, 149.4, 145.2 (2C), 141.8, 141.7, 136.5, 131.2, 126.4 (2C), 124.9, 124.8 (2C), 122.4, 121.1, 121.0, 115.9, 115.8, 50.7, 42.8, 41.6, 36.8, 31.8, 29.1, 28.2 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₇H₂₉N₄O₅S⁺, berechnet: 521.1853, gefunden: 521.1861.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2923 (w), 1644 (m), 1613 (w), 1589 (m), 1510 (s), 1476 (m), 1447 (m), 1398 (w), 1333 (vs), 1231 (m), 1176 (m), 1110 (m), 1082 (m), 1012 (w), 953 (w), 870 (w), 852 (m), 834 (s), 741 (m), 682 (m), 613 (m), 523 (s), 488 (m) cm⁻¹.

1-(*tert*-Butylcarbonyl)-*N*-[4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl]piperidin-4-carbamid(Schl-30801, **144**) $C_{23}H_{27}N_3O_4S$
M = 441.55

Schl-28190 (**43**, 197 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq) und NEt_3 (0.14 mL, 1.0 mmol, 2.0 eq) wurden in DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Pivaloylchlorid (0.01 mL, 0.5 mmol, 1.0 eq) wurde zugegeben und die Suspension 45 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde dreimal mit 1 M HCl, dreimal mit 1 M wässriger NaOH und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 wurden 200 mg (0.45 mmol, 91%) des Produkts **144** als gelber Feststoff erhalten.

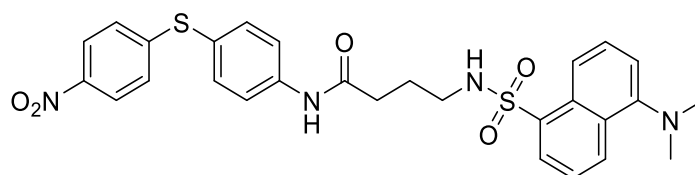
Smp.: 193°C.

1H -NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 10.18 (s, 1H, NH), 8.11 – 8.03 (m, 2H, H_{arom}), 7.78 – 7.69 (m, 2H, H_{arom}), 7.54 – 7.47 (m, 2H, H_{arom}), 7.22 – 7.15 (m, 2H, H_{arom}), 4.34 – 4.25 (m, 2H, H_{Pip}), 2.88 – 2.77 (m, 2H, H_{Pip}), 2.67 – 2.56 (m, 1H, H_{Pip}), 1.85 – 1.77 (m, 2H, H_{Pip}), 1.55 – 1.41 (m, 2H, H_{Pip}), 1.17 (s, 9H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 174.8, 173.4, 148.8, 144.8, 141.0, 135.9 (2C), 126.0 (2C), 124.2 (2C), 122.0, 120.5 (2C), 80.8, 44.0, 42.9, 38.1, 28.5, 28.1 (3C) ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{23}H_{28}N_3O_4S^+$, berechnet: 442.1795 gefunden: 442.1794.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3262 (w), 2955 (w), 1741 (w), 1691 (w), 1591 (m), 1528 (w), 1511 (m), 1480 (w), 1449 (w), 1433 (w), 1399 (w), 1377 (w), 1366 (w), 1334 (m), 1303 (w), 1289 (w), 1276 (w), 1246 (w), 1214 (w), 1197 (w), 1169 (m), 1110 (w), 1082 (w), 1038 (w), 1011 (w), 954 (w), 915 (w), 853 (w), 834 (w), 758 (w), 739 (w), 718 (w), 681 (w), 627 (w), 609 (w), 581 (w), 568 (w), 543 (w), 525 (w), 512 (w), 467 (w), 449 (w), 425 (w).

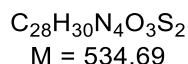
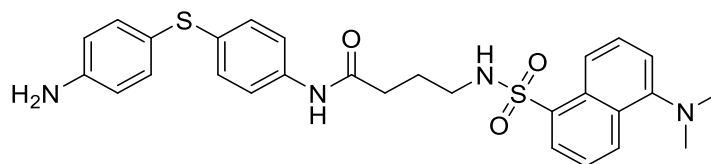
4-(5-(Dimethylamino)naphthalin-1-sulfonylamino)-N-(4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)butan-1-amid(Schl-30117, **219**) $C_{28}H_{28}N_4O_5S_2$
M = 564.68

Eine Suspension von Schl-30123 (**38**, 368 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) und NEt_3 (0.28 mL, 2.00 mmol, 2.0 eq) in THF wurde bei 0 °C mit Dansylchlorid (270 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 40 h Rühren bei RT wurde mit DCM und H_2O versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) wurden 390 mg (0.69 mmol, 69%) des Produkts **219** als gelber Schaum erhalten.

1H -NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 10.08 (s, 1H, NH), 8.47 – 8.38 (m, 1H, H_{arom}), 8.31 – 8.23 (m, 1H, H_{arom}), 8.12 – 8.00 (m, 3H, H_{arom} , NH), 7.95 – 7.86 (m, 1H, H_{arom}), 7.73 – 7.63 (m, 2H, H_{arom}), 7.64 – 7.44 (m, 4H, H_{arom}), 7.24 – 7.14 (m, 3H, H_{arom}), 2.79 (s, 8H, CH_2 , CH_3), 2.34 – 2.26 (m, 2H, CH_2), 1.69 – 1.60 (m, 2H, CH_2) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 171.6, 151.9, 149.4, 145.3, 141.5, 136.5 (2C), 129.9, 129.6, 129.5, 128.8, 128.4, 128.3, 126.4 (2C), 124.8 (2C), 124.1, 122.4, 120.9 (2C), 119.6, 115.7, 45.6 (2C), 42.5, 33.8, 25.6 ppm.

***N*-(4-(4-Aminophenylsulfanyl)phenyl)-4-(5-(dimethylamino)naphthalin-1-sulfonylamino)butan-1-amid (Schl-30118, **145**)**



Nach AAV 11 aus Schl-30117 (**219**, 169 mg, 0.30 mmol) und $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (339 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Abweichend zur AAV wurde der erhaltene Feststoff in HCl aufgenommen und dreimal mit DCM gewaschen. Die wässrige Phase wurde anschließend bei pH 8 dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 137 mg (0.26 mmol, 85%) des Produkts **145** als gelber, lichtempfindlicher Feststoff erhalten.

Smp.: 84-85 °C.

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$; $\delta = 9.75$ (s, 1H, NH), 8.45 – 8.37 (m, 1H, H_{arom}), 8.29 – 8.22 (m, 1H, H_{arom}), 8.08 – 8.01 (m, 1H, H_{arom}), 7.90 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, NH), 7.61 – 7.49 (m, 2H, H_{arom}), 7.43 – 7.38 (m, 2H, H_{arom}), 7.25 – 7.18 (m, 1H, H_{arom}), 7.12 – 7.05 (m, 2H, H_{arom}), 7.01 – 6.93 (m, 2H, H_{arom}), 6.58 – 6.51 (m, 2H, H_{arom}), 5.38 (s, 2H, NH_2), 2.86 – 2.75 (m, 8H, CH_3 , CH_2), 2.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2), 1.64 (p, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: 101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$; $\delta = 171.0$, 151.9, 150.1, 137.6, 136.4, 136.0 (2C), 133.4, 129.9, 129.6, 129.5, 128.8, 128.4 (2C), 124.1, 120.3 (2C), 119.6, 116.8, 115.6, 115.2 (2C), 45.6 (3C), 42.6, 33.7, 25.7 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2^+$; berechnet: 535.1832, gefunden: 525.1831.

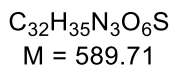
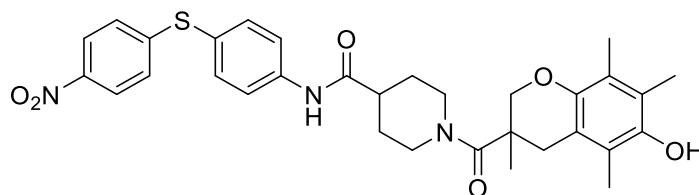
FT-IR: ATR, $\tilde{\nu} = 3347$ (w), 2920 (m), 2850 (w), 1662 (m), 1623 (m), 1588 (s), 1521 (m), 1490 (s), 1453 (m), 1396 (m), 1304 (m), 1201 (w), 1175 (m), 1159 (m), 1140 (s), 1073 (m), 1061 (m), 943 (w), 820 (m), 787 (s), 622 (s), 567 (s), 527 (s), 502 (s) cm^{-1} .

UV-Vis: UV-2400PC Series, Spaltbreite 0.2 nm, Absorptionsmaxima 340 nm, 261.5 nm, 205.5 nm (steigende Intensität).

Fluorimetrie: Anregungswellenlängen 337 nm, 258 nm, 219 nm (steigende Intensität).

Emmissionswellenlänge jeweils 510-540 nm.

1-(6-Hydroxy-3,5,7,8-tetramethylchroman-3-carbonyl)-N-(4-((4-nitrophenyl)sulfanyl)phenyl)piperidin-4-carbamid (Schl-30845, **200)**



Nach AAV 9a aus **43** (394 mg, 1.00 mmol), *rac*-Trolox (**21**, 250 mg, 1.00 mmol), HOBt (162 mg, 1.20 mmol), EDC·HCl (230 mg, 1.20 mmol) und NEt₃ (0.28 mL, 2.00 mmol) dargestellt. Nach Ausschütteln wurden 537 mg (0.91 mmol, 91%) des Produkts **200** als orangegelber Feststoff erhalten.

Smp.: 182°C

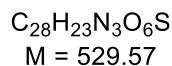
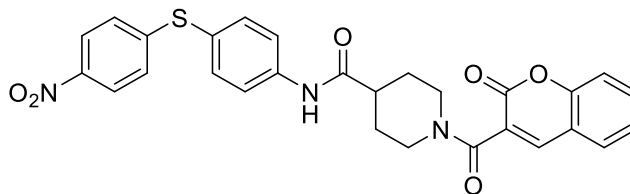
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.17 (s, 1H, NH), 8.11 – 8.04 (m, 2H, H_{arom}), 7.77 – 7.70 (m, 2H, H_{arom}), 7.53 – 7.43 (m, 3H, OH, H_{arom}), 7.22 – 7.15 (m, 2H, H_{arom}), 4.49 – 4.20 (m, 2H, H_{Pip}), 3.13 – 2.92 (m, 1H, H_{Pip}), 2.65 – 2.49 (m, 3H, H_{Pip}), 2.45 – 2.33 (m, 2H, CH_{2,Trolox}), 2.20 – 2.00 (m, 7H, H_{Pip}, CH₃), 1.96 (s, 3H, CH₃), 1.84 – 1.73 (m, 2H, CH_{2,Trolox}), 1.67 – 1.52 (m, 2H, H_{Pip}), 1.48 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.9, 171.0, 149.3 (2C), 146.5, 145.3 (2C), 144.3, 141.6, 136.4, 126.5 (2C), 124.8 (2C), 123.3, 122.6, 121.1, 121.0 (2C), 117.6, 78.7 (2C), 66.9, 43.3, 31.7, 21.1, 13.4, 13.3, 12.5, 12.3, 12.2 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₃₂H₃₅N₃O₆SNa⁺, berechnet: 612.2139, gefunden: 612.2139.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3308 (w), 2923 (w), 2855 (w), 1672 (w), 1608 (m), 1589 (s), 1512 (s), 1474 (s), 1443 (m), 1397 (m), 1302 (m), 1083 (s), 1034 (w), 953 (m), 873 (m), 851 (s), 834 (w), 781 (s), 681 (s), 571 (m) cm⁻¹.

***N*-(4-((4-Nitrophenyl)sulfanyl)phenyl)-1-(2-oxo-2*H*-chromen-3-carbonyl)piperidin-4-carbamid (Schl-30844, **202**)**



Nach AAV 9a aus Schl-28190 (**43**, 394 mg, 1.00 mmol), Cumarin-3-carbonsäure (190 mg, 1.00 mmol), HOBt (162 mg, 1.20 mmol), EDC·HCl (230 mg, 1.20 mmol) und NEt₃ (0.28 mL, 2.00 mmol) dargestellt. Nach Ausschütteln wurde das Produkt **202** als gelber Feststoff (490 mg, 0.93 mmol, 93%) erhalten.

Smp.: 261 °C

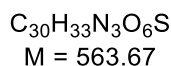
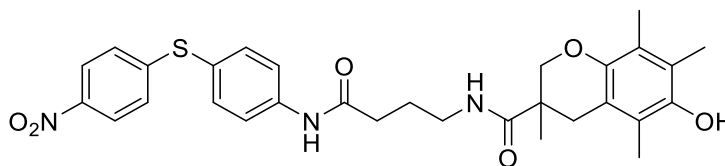
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.21 (s, 1H, NH), 8.20 – 8.15 (m, 1H, H_{arom}), 8.11 – 8.04 (m, 2H, H_{arom}), 7.79 – 7.72 (m, 3H, H_{arom}), 7.69 – 7.60 (m, 1H, H_{arom}), 7.54 – 7.47 (m, 2H, H_{arom}), 7.46 – 7.33 (m, 2H, H_{arom}), 7.22 – 7.15 (m, 2H, H_{arom}), 4.52 – 4.43 (m, 1H, H_{Pip}), 3.91 – 3.63 (m, 1H, H_{Pip}), 3.15 – 3.03 (m, 1H, H_{Pip}), 2.90 – 2.78 (m, 1H, H_{Pip}), 2.67 – 2.62 (m, 1H, H_{Pip}), 1.95 – 1.86 (m, 1H, H_{Pip}), 1.81 – 1.72 (m, 1H, H_{Pip}), 1.69 – 1.54 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

¹³C NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.8, 163.3, 158.2, 154.0, 149.3, 145.3, 142.4, 141.6, 136.5 (2C), 133.1, 129.5, 126.5 (2C), 125.5, 125.4, 124.8 (2C), 122.6, 121.1 (2C), 119.0, 116.8, 46.5, 43.1, 41.2, 29.2, 28.5 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₈H₂₃N₃O₆SNa⁺, berechnet: 552.1200, gefunden: 522.1207.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3273 (w), 3101 (w), 2942 (w), 2865 (w), 1715 (m), 1655 (m), 1631 (s), 1576 (m), 1507 (s), 1474 (m), 1333 (m), 1231 (vs), 1084 (m), 1016 (w), 953 (m), 877 (w), 853 (s), 829 (s), 740 (m), 679 (m), 524 (m) cm⁻¹.

6-Hydroxy-3,5,7,8-tetramethyl-N-[3-(4-(4-nitrophenyl)sulfanyl)phenyl)carbamoyl]propyl]chroman-3-carbamid (Schl-30846, **201**)



Nach AAV 9a aus Schl-30123 (**38**, 184 mg, 0.50 mmol), *rac*-Trolox (**21**, 125 mg, 0.50 mmol), HOBt (81 mg, 0.60 mmol), EDC·HCl (115 mg, 0.60 mmol) und NEt_3 (0.14 mL, 1.00 mmol) dargestellt. Nach Ausschütteln wurde das Produkt **201** als orangegelber Feststoff (208 mg, 0.37 mmol, 74%) erhalten.

Smp.: 143 °C.

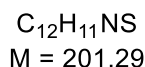
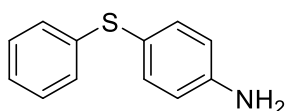
1H -NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 10.11 (s, 1H, NH), 8.11 – 8.05 (m, 2H, H_{arom}), 7.73 – 7.68 (m, 2H, H_{arom}), 7.50 – 7.44 (m, 2H, H_{arom}), 7.42 (s, 1H, OH), 7.36 (t, J = 4.6 Hz, 1H, NH), 7.20 – 7.16 (m, 2H, H_{arom}), 3.14 – 3.05 (m, 2H, CH_2), 2.44 – 2.35 (m, 1H, CH), 2.27 – 2.20 (m, 2H, $CH_{2,Trolox}$), 2.12 – 2.06 (m, 4H, CH, CH_3), 2.05 – 2.04 (m, 1H, CH), 2.03 (s, 3H, CH_3), 1.96 (s, 3H, CH_3), 1.72 – 1.61 (m, 3H, CH, $CH_{2,Trolox}$), 1.33 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 174.0, 171.9, 149.4, 146.4, 145.3, 141.6, 136.4 (2C), 126.5 (2C), 124.8 (2C), 123.2, 122.4, 121.8, 120.9 (2C), 120.7, 117.6, 77.7, 38.8 (2C), 34.4, 30.0, 25.5, 24.3, 20.6, 13.3, 12.6, 12.3 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{30}H_{33}N_3O_6SNa^+$, berechnet: 586.1982, gefunden: 556.1981.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3301 (w), 3047 (w), 2923 (w), 2853 (w), 1651 (m), 1590 (m), 1509 (s), 1475 (m), 1452 (w), 1332 (vs), 1147 (s), 1029 (w), 955 (m), 871 (w), 832 (m), 740 (s), 681 (m), 576 (m), 521 (s) cm^{-1} .

4-Phenylsulfanylanilin (Schl-28162, **220**)

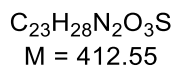
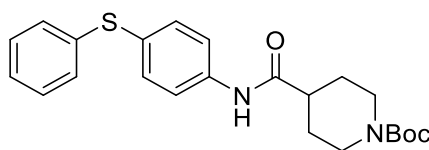


Nach AAV 10 aus (4-Nitrophenyl)phenylsulfid (1.16 g, 5.00 mmol) und $SnCl_2 \cdot 2 H_2O$ (5.64 g, 25.0 mmol) dargestellt. Nach Ausschütteln wurden 915 mg (4.55 mmol, 91%) des Produkts **220** als hellbeiger, lichtempfindlicher Feststoff erhalten.

1H -NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 7.23 – 7.10 (m, 4H, H_{arom}), 7.08 – 7.02 (m, 1H, H_{arom}), 7.02 – 6.94 (m, 2H, H_{arom}), 6.62 – 6.54 (m, 2H, H_{arom}), 5.46 (br s, 2H, NH_2) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 150.5, 140.7, 136.9 (2C), 129.5 (2C), 126.5 (2C), 125.5, 115.4 (2C), 115.2 ppm.

tert-Butyl-4-((4-(phenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat
(Schl-28111, **176**)



Nach AAV 9b aus 4-Phenylsulfanylanilin (**220**, 1.44 g, 7.10 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**125**, 1.63 g, 7.10 mmol), Triethylamin (2.0 mL, 14.2 mmol) und HBTU (3.52 g, 9.30 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH 20:1) konnten 1.86 g (4.51 mmol, 57%) des Produkts **176** als hellgelber Feststoff erhalten werden.

1H -NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 10.05 (s, 1H, NH), 7.69 – 7.62 (m, 2H, H_{arom}), 7.39 – 7.28 (m, 4H, H_{arom}), 7.26 – 7.19 (m, 3H, H_{arom}), 4.10 – 3.86 (m, 2H, H_{Pip}), 2.81 – 2.73 (m, 2H, H_{Pip}), 1.81 – 1.73 (m, 2H, H_{Pip}), 1.54 – 1.38 (m, 11H, H_{Pip} , CH_3) ppm.

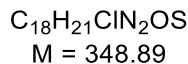
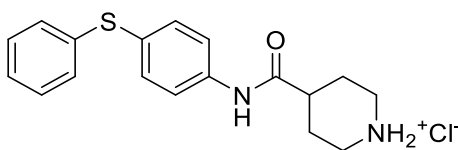
Das Protonensignal des Piperidin-CH wird vom DMSO-Signal verdeckt.

^{13}C -NMR: 100 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 173.2, 153.8, 139.5, 136.9, 133.5 (2C), 129.1 (2C), 128.6 (2C), 126.4 (2C), 120.1 (2C), 78.5, 42.7 (2C), 28.1 (5C) ppm.

Ein Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{23}H_{28}N_2O_3SNa^+$, berechnet: 435.1713, gefunden: 435.1720.

((4-(Phenylsulfanyl)phenyl)carbamoyl)piperidin-Hydrochlorid (Schl-28126, **46)**



Nach AVV 10 aus Schl-28111 (**176**, 648 mg, 1.57 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 konnten 542 mg (1.55 mmol, 99%) des Produkts **46** als beiger Feststoff erhalten werden.

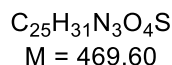
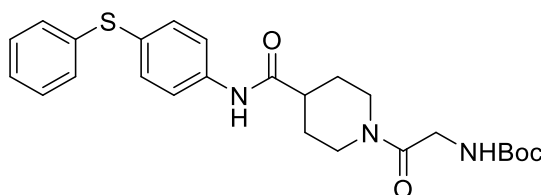
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.37 (s, 1H, NH), 9.11 (br s, 1H, NH), 8.74 (br s, 1H, NH), 7.72 – 7.62 (m, 2H, H_{arom}), 7.41 – 7.19 (m, 5H, H_{arom}), 7.19 – 7.12 (m, 2H, H_{arom}), 3.32 – 3.27 (m, 2H, CH₂), 2.96 – 2.79 (m, 2H, CH₂), 2.72 – 2.64 (m, 1H, CH), 2.01 – 1.92 (m, 2H, CH₂), 1.90 – 1.77 (m, 2H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR: 100 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.4, 139.4, 136.9, 133.5 (2C), 129.3 (2C), 128.6 (2C), 120.3 (2C), 126.5, 126.4, 42.3 (2C), 25.1 (2C) ppm.

Ein Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

HRMS: ESI(+), m/z für C₁₈H₂₁N₂OS⁺, berechnet: 313.1369, gefunden: 313.1379.

***tert*-Butyl-*N*-[4-((4-phenylsulfanylphenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)methyl]carbamate (Schl-30150, **221**)**

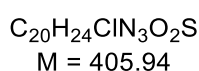
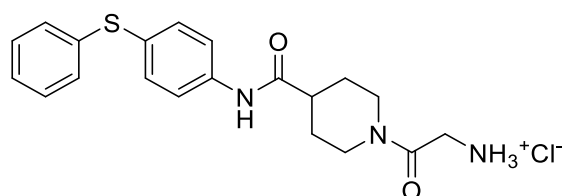


Nach AAV 9a aus **46** (349 mg, 1.00 mmol), *N*-Boc-Glycin (175 mg, 1.00 mmol), HOBt (162 mg, 1.20 mmol), EDC·HCl (230 mg, 1.20 mmol) und NEt₃ (0.26 mL, 2.0 mmol) dargestellt. Nach Trocknung wurden 456 mg (0.97 mmol, 97%) des Produkts **216** als hellbeiger, schaumiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.04 (s, 1H, NH), 7.66 – 7.59 (m, 2H, H_{arom}), 7.37 – 7.24 (m, 4H, H_{arom}), 7.21 – 7.11 (m, 3H, H_{arom}), 6.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, NH), 4.37 – 4.29 (m, 1H, H_{Pip}), 3.88 – 3.67 (m, 3H, CH₂, H_{Pip}), 3.05 – 2.94 (m, 1H, H_{Pip}), 2.64 – 2.51 (m, 2H, H_{Pip}), 1.82 – 1.74 (m, 2H, H_{Pip}), 1.62 – 1.38 (m, 2H, H_{Pip}), 1.35 (s, 9H, CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: 101 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 173.6, 167.7, 156.3, 140.0, 137.5, 134.2 (2C), 129.9 (2C), 129.0 (2C), 126.9, 126.8, 120.7 (2C), 78.4, 43.9, 43.2, 42.2, 41.4, 29.1, 28.7 (3C), 28.6 ppm.

[4-((4-Phenylsulfanylphenyl)carbamoyl)piperidin-1-yl]carbonylmethan ammoniumchlorid (Schl-30153, **179)**



Nach AAV 10 aus Schl-30150 (**221**, 399 mg, 0.85 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert. Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 wurden 254 mg (0.63 mmol, 74%) des Produkts **179** als hellbeiger Feststoff erhalten.

Smp.: 248 °C (Zersetzung).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 10.42 (s, 1H, NH), 8.17 (br s, 3H, NH_3), 7.72 – 7.65 (m, 2H, H_{arom}), 7.36 – 7.23 (m, 4H, H_{arom}), 7.20 – 7.10 (m, 3H, H_{arom}), 4.39 – 4.31 (m, 1H, H_{Pip}), 3.94 – 3.85 (m, 1H, H_{Pip}), 3.82 – 3.66 (m, 2H, CH_2), 3.09 – 2.93 (m, 1H, H_{Pip}), 2.76 – 2.64 (m, 2H, H_{Pip}), 1.86 – 1.78 (m, 2H, H_{Pip}), 1.67 – 1.53 (m, 1H, H_{Pip}), 1.51 – 1.36 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.

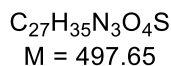
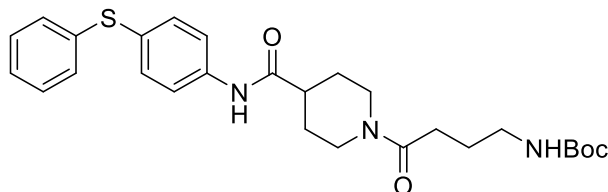
$^{13}\text{C-NMR}$: 101 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 173.6, 164.8, 140.2, 137.6, 134.2 (2C), 129.9 (2C), 128.9 (2C), 126.9 (2C), 120.7 (2C), 44.2, 42.7, 41.5, 28.9, 28.5 ppm.

Ein aliphatisches Kohlenstoff-Signal wird vom DMSO-Signal überdeckt.

HRMS: ESI(+), m/z für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}^+$, berechnet: 370.1584, gefunden: 370.1580.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 2925 (w), 2861 (w), 1673 (w), 1648 (vs), 1582 (m), 1527 (m), 1475 (s), 1460 (s), 1437 (s), 1398 (m), 1336 (m), 1271 (m), 1249 (s), 1178 (m), 1108 (w), 1082 (w), 954 (m), 825 (m), 757 (w), 732 (s), 687 (s), 532 (s) cm^{-1} .

***tert*-Butyl-*N*-[3-(4-((4-phenylsulfanylphenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)propyl]carbamate (Schl-30149, **222**)**



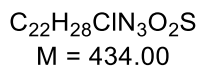
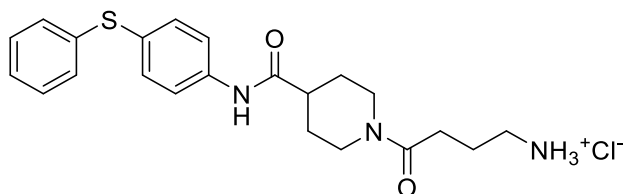
Nach AAV 9a aus Schl-28126 (**46**, 349 mg, 1.00 mmol), **36** (203 mg, 1.00 mmol), HOBt (162 mg, 1.20 mmol), EDC·HCl (230 mg, 1.20 mmol) und NEt₃ (0.26 mL, 2.00 mmol, 2.0 eq) dargestellt. Nach Trocknung wurden 454 mg (0.91 mmol, 91%) des Produkts **222** als hellbeiger, schaumiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.02 (s, 1H, NH), 7.66 – 7.59 (m, 2H, H_{arom}), 7.35 – 7.25 (m, 4H, H_{arom}), 7.21 – 7.12 (m, 3H, H_{arom}), 6.75 (br s, 1H, NH), 4.42 – 4.34 (m, 1H, H_{Pip}), 3.91 – 3.82 (m, 1H, H_{Pip}), 3.06 – 2.85 (m, 3H, CH₂, H_{Pip}), 2.58 – 2.53 (m, 1H, H_{Pip}), 2.29 – 2.18 (m, 2H, CH₂), 1.82 – 1.73 (m, 2H, H_{Pip}), 1.61 – 1.49 (m, 3H, CH₂, H_{Pip}), 1.46 – 1.26 (m, 11H, CH₃, H_{Pip}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.7, 170.6, 156.1, 140.1, 137.5, 134.2 (2C), 129.9 (2C), 129.0 (2C), 126.9, 126.8, 120.7 (2C), 77.9, 44.8, 43.3, 41.0, 30.2, 29.3, 28.8, 28.7 (3C), 25.8 ppm.

Ein aliphatisches Kohlenstoffsignal wird vom Lösungsmittel überdeckt.

3-[4-((4-Phenylsulfanylphenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl]propan-1-ammoniumchlorid (Schl-30152, **180)**



Nach AAV 10 aus Schl-30149 (**222**, 398 mg, 0.80 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 wurden 313 mg (0.72 mmol, 90%) des Produkts **180** als hellbeiger Feststoff erhalten.

Smp.: 184-186 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.27 (s, 1H, NH), 7.98 (br s, 3H, NH₃), 7.70 – 7.61 (m, 2H, H_{arom}), 7.36 – 7.23 (m, 4H, H_{arom}), 7.20 – 7.10 (m, 3H, H_{arom}), 4.42 – 4.34 (m, 1H, H_{Pip}), 3.94 – 3.80 (m, 1H, H_{Pip}), 3.06 – 2.95 (m, 1H, H_{Pip}), 2.81 – 2.73 (m, 2H, H_{Pip}), 2.68 – 2.52 (m, 2H, CH₂), 1.84 – 1.71 (m, 4H, CH₂, H_{Pip}), 1.62 – 1.48 (m, 1H, H_{Pip}), 1.47 – 1.33 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.

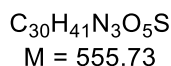
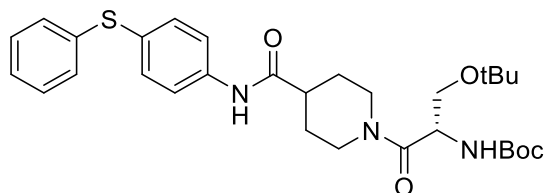
Das Signal einer CH₂-Gruppe wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.8, 170.1, 140.2, 137.6, 134.2 (2C), 129.9 (2C), 128.9 (2C), 126.9 (2C), 120.7 (2C), 44.8, 43.1, 41.1, 39.1, 29.8, 29.2, 28.7, 23.3 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₂H₂₈N₃O₂S⁺, berechnet: 398.1897, gefunden: 398.1893.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3371 (w), 3284 (m), 2941 (m), 1655 (s), 1637 (vs), 1588 (m), 1511 (s), 1493 (m), 1439 (s), 1397 (m), 1332 (m), 1272 (m), 1223 (s), 1184 (s), 1138 (m), 968 (m), 957 (m), 834 (m), 811 (m), 751 (m), 736 (s), 690 (m), 502 (m) cm⁻¹.

(*S*)-*tert*-Butyl-*N*-[2-*tert*-butoxy-1-(4-((4-phenylsulfanylphenyl)carbonyl)piperidin-1-ylcarbonyl)ethyl]carbamate (Schl-30155, **223)**

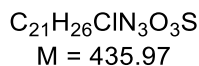
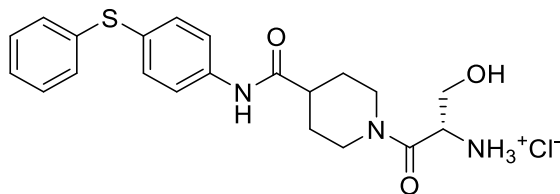


Aus **46** (220 mg, 0.63 mmol), *O*-*t*Bu-*N*-Boc-Serin (165 mg, 0.63 mmol), EDC·HCl (145 mg, 0.76 mmol), HOBT (102 mg, 0.76 mmol) und Triethylamin (0.17 mL, 1.26 mmol) dargestellt. Nach Trocknen wurden 327 mg (0.59 mmol, 93%) des Produkts **223** als hellbeiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.04 (s, 1H, NH), 7.66 – 7.52 (m, 2H, H_{arom}), 7.37 – 7.24 (m, 4H, H_{arom}), 7.26 – 7.07 (m, 3H, H_{arom}), 6.83 – 6.64 (m, 1H, NH), 4.54 – 4.33 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 4.09 – 3.95 (m, 1H, H_{Pip}), 3.48 – 3.28 (m, 2H, H_{Pip}), 3.08 – 2.97 (m, 1H, H_{Pip}), 2.68 – 2.52 (m, 2H, CH₂), 1.83 – 1.73 (m, 2H, H_{Pip}), 1.72 – 1.39 (m, 2H, H_{Pip}), 1.34 (s, 9H, CH₃), 1.07 (s, 9H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.6 (2C), 155.5, 140.1, 137.6, 134.2 (2C), 129.0 (2C), 126.9 (2C), 120.6 (2C), 78.7, 73.4, 62.8, 62.5, 43.2, 41.6, 29.2, 28.7 (3C), 27.7 (3C) ppm.

(S)-2-Hydroxy-1-[4-((4-phenylsulfanylphenyl)carbamoyl)piperidin-1-yl]propan-1-ammoniumchlorid (Schl-30161, **182)**



Nach AAV 10 aus Schl-30155 (**223**, 333 mg, 0.60 mmol) in 3 mL 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan wurden 229 mg (0.53 mmol, 87%) des Produkts **182** als farbloser Feststoff erhalten.

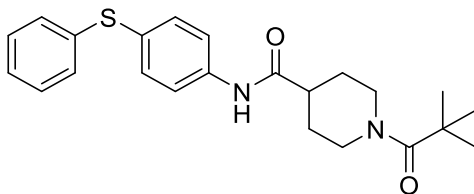
Smp.: 228-229 °C (Zersetzung).

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.35 (s, 1H, NH), 8.15 (br s, 3H, NH₃), 7.71 – 7.64 (m, 2H, H_{arom}), 7.37 – 7.21 (m, 4H, H_{arom}), 7.20 – 7.10 (m, 3H, H_{arom}), 5.45 (br s, 1H, OH), 4.41 – 4.29 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 4.02 – 3.93 (m, 1H, H_{Pip}), 3.73 – 3.66 (m, 1H, H_{Pip}), 3.64 – 3.56 (m, 1H, H_{Pip}), 3.17 – 3.02 (m, 1H, H_{Pip}), 2.76 – 2.64 (m, 2H, CH₂), 1.87 – 1.78 (m, 2H, H_{Pip}), 1.65 – 1.42 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.6, 165.7+165.6, 140.1, 137.6, 134.1, 129.9 (4C), 129.1 (2C), 126.9 (2C), 120.7, 60.6+60.3, 52.9+52.7, 45.1+44.9, 42.9+42.8, 42.0+41.8, 29.2+29.1, 28.6+28.3 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₁H₂₆N₃O₃S⁺, berechnet: 400.1689, gefunden: 400.1687.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3300 (w), 3023 (m), 2922 (m), 1650 (vs), 1588 (m), 1517 (m), 1492 (s), 1474 (s), 1398 (m), 1338 (m), 1266 (m), 1240 (m), 1115 (m), 1084 (m), 1065 (s), 955 (m), 828 (m), 736 (s), 689 (s), 561 (s), 531 (s) cm⁻¹.

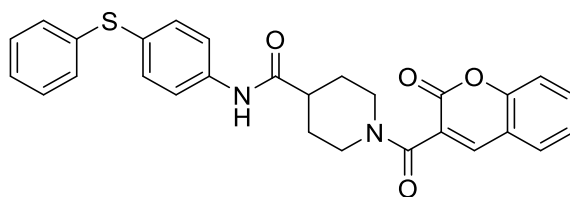
rt1-(2,2-Dimethylpropanoyl)-N-[4-phenylsulfanylphenyl]piperidin-4-carbamid(Schl-30200, **181**) $C_{23}H_{28}N_2O_2S$
M = 396.55

Schl-28126 (**46**, 349 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq) und NEt_3 (0.42 mL, 3.0 mmol, 3.0 eq) wurden in DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Pivaloylchlorid (0.12 mL, 1.0 mmol, 1.0 eq) wurde zugegeben und die Suspension 45 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde dreimal mit 1 M HCl, dreimal mit 1 M wässriger NaOH und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 wurden 365 mg (0.92 mmol, 92%) des Produkts **181** als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 139 °C. **1H -NMR:** 400 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 10.04 (s, 1H, NH), 7.66 – 7.57 (m, 2H, H_{arom}), 7.35 – 7.25 (m, 4H, H_{arom}), 7.20 – 7.12 (m, 3H, H_{arom}), 4.34 – 4.20 (m, 2H, H_{Pip}), 2.87 – 2.72 (m, 2H, H_{Pip}), 2.64 – 2.53 (m, 1H, H_{Pip}), 1.83 – 1.71 (m, 2H, H_{Pip}), 1.56 – 1.36 (m, 2H, H_{Pip}), 1.17 (s, 9H, CH_3) ppm. **^{13}C -NMR:** 101 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 175.4, 173.7, 140.0, 137.5, 134.1 (2C), 129.9 (2C), 129.1 (2C), 127.0, 126.9, 120.7 (2C), 44.6, 43.4, 40.3, 38.7, 29.1, 28.7 (3C), 26.6 ppm.**HRMS:** ESI(+), m/z für $C_{23}H_{29}N_2O_2S^+$, berechnet: 397.1944, gefunden: 397.1943.**FT-IR:** $\tilde{\nu}$ = 3315 (w), 2969 (w), 2919 (w), 2874 (w), 1736 (w), 1651 (m), 1591 (vs), 1523 (s), 1493 (s), 1478 (s), 1397 (m), 1362 (m), 1335 (m), 1278 (m), 1236 (w), 1160 (m), 1104 (vs), 1026 (w), 1013 (w), 955 (m), 864 (w), 822 (m), 741 (vs), 709 (m), 690 (s), 633 (w), 581 (m), 531 (s) cm^{-1} .

1-(2-Oxo-2*H*-chromen-3-carbonyl)-*N*-(4-(phenylsulfanyl)phenyl)piperidin-4-carbamid

(Schl-30842, **203**)



$C_{28}H_{24}N_2O_4S$
M = 484.57

Nach AAV 9a aus Schl-28126 (**46**, 349 mg, 1.00 mmol), Cumarin-3-carbonsäure (190 mg, 1.00 mmol), Triethylamin (1.8 mL, 12.9 mmol), EDC·HCl (1.24 g, 6.45 mmol) und HOBt (0.87 g, 6.45 mmol) dargestellt. Das Produkt **203** wurde nach Ausschütteln als beiger Feststoff (190 mg, 0.39 mmol, 39%) erhalten.

Smp.: 230 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.06 (s, 1H, NH), 8.17 (s, 1H, H_{arom}), 7.78 – 7.71 (m, 1H, H_{arom}), 7.66 – 7.57 (m, 3H, H_{arom}), 7.45 – 7.38 (m, 1H, H_{arom}), 7.38 – 7.24 (m, 5H, H_{arom}), 7.22 – 7.11 (m, 3H, H_{arom}), 4.50 – 4.42 (m, 1H, H_{Pip}), 3.86 – 3.64 (m, 1H, H_{Pip}), 3.13 – 3.02 (m, 1H, H_{Pip}), 2.88 – 2.77 (m, 1H, H_{Pip}), 2.64 – 2.59 (m, 1H, H_{Pip}), 1.92 – 1.84 (m, 1H, H_{Pip}), 1.78 – 1.70 (m, 1H, H_{Pip}), 1.67 – 1.49 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

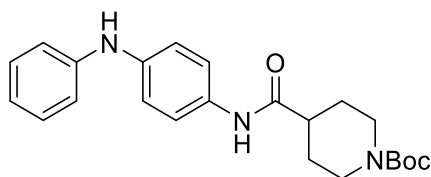
¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.5, 163.3, 158.2, 154.0, 142.4, 140.0, 137.5, 134.1, 133.1 (2C), 129.9, 129.5 (2C), 129.1, 127.0, 126.9 (2C), 125.6, 125.3, 120.7 (2C), 119.0, 116.8, 46.5, 43.1, 41.2, 29.2, 28.5 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₈H₃₄N₂O₅SNa⁺, berechnet: 507.1349, gefunden 507.1352.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3301 (w), 3055 (w), 2934 (w), 2859 (w), 1718 (s), 1687 (s), 1590 (vs), 1572 (vs), 1494 (s), 1441 (m), 1336 (m), 1084 (m), 1024 (w), 999 (s), 924 (w), 864 (m), 829 (m), 756 (s), 747 (s), 736 (s), 689 (s), 582 (m), 503 (s) cm⁻¹.

***tert*-Butyl-4-((4-(phenylamino)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat**

(Schl-28112, **152**)



$C_{23}H_{29}N_3O_3$
M = 395.50

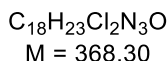
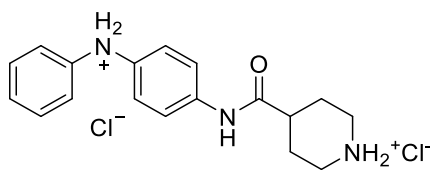
Nach AAV 9b aus *N*-Phenyl-*p*-phenylen-1,4-diamin (**151**, 1.84 g, 10.0 mmol), **125** (Schl-30139, 2.29 g, 10.0 mmol), Triethylamin (6.9 mL, 30.0 mmol), EDC·HCl (2.88 g, 15.0 mmol) und HOBt (2.03 g, 15.0 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH 20:1) konnten 2.89 g (7.30 mmol, 73%) des Produkts **152** als grauer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.68 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, NH), 7.47 – 7.40 (m, 2H, H_{arom}), 7.19 – 7.10 (m, 2H, H_{arom}), 7.01 – 6.92 (m, 4H, H_{arom}), 6.78 – 6.67 (m, 1H, H_{arom}), 4.13 – 3.83 (m, 2H, H_{Pip}), 2.79 – 2.67 (m, 2H, H_{Pip}), 1.76 – 1.68 (m, 2H, H_{Pip}), 1.54 – 1.35 (m, 12H, H_{Pip}, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.4, 153.8, 144.1, 138.6, 132.1, 129.1 (2C), 120.4 (2C), 118.8, 117.8 (2C), 115.7 (2C), 78.6, 42.5 (2C), 28.2 (2C), 28.1 (3C) ppm.
Ein Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₃H₂₉N₃O₃Na⁺, berechnet: 418.2101, gefunden: 418.2102.

***N*-(4-(Phenylamino)phenyl)piperidin-4-carbamid-Dihydrochlorid** (Schl-28122, **47**)



Nach AAV 10 aus Schl-28112 (**152**, 675 mg, 1.71 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 konnten 541 mg (1.47 mmol, 86%) des Produkts **47** als grauer Feststoff erhalten werden.

Smp.: 190 °C.

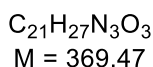
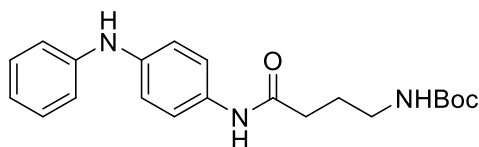
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.04 (s, 1H, NH), 9.41 – 8.88 (m, 2H, NH₂), 7.53 – 7.42 (m, 4H, NH₂; H_{arom}), 7.19 – 7.07 (m, 2H, H_{arom}), 7.02 – 6.90 (m, 4H, H_{arom}), 6.80 – 6.63 (m, 1H, H_{arom}), 3.29 – 3.21 (m, 2H, H_{Pip}), 2.90 – 2.76 (m, 2H, H_{Pip}), 2.68 – 2.56 (m, 1H, H_{Pip}), 1.95 – 1.74 (m, 4H, H_{Pip}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 171.6, 144.1, 138.7, 132.3, 129.2 (2C), 120.6 (2C), 119.1, 117.9 (2C), 115.8 (2C), 42.4 (2C), 25.2 (2C) ppm.

Ein Signal wird vom DMSO-Signal überdeckt.

HRMS: ESI(+), m/z für C₁₈H₂₂N₃O⁺, berechnet: 296.1757, gefunden: 296.1759.

***tert*-Butyl-*N*-[3-((4-(phenylamino)phenyl)carbonyl)propyl]carbammat** (Schl-30143, **159**)



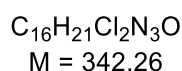
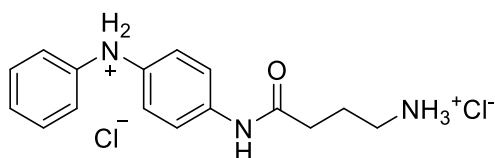
Nach AAV 9a aus Schl-28191 (**36**, 1.02 g, 5.00 mmol), *N*-Phenyl-*p*-phenylendiamin (**151**, 921 mg, 5.00 mmol), HOBT (810 mg, 6.00 mmol), EDC·HCl (1.15 g, 6.00 mmol) und NEt₃ (0.7 mL, 5.00 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) konnten 1.53 g (4.14 mmol, 83% des Produkts **159** als schwarzgrauer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.66 (s, 1H, NH), 7.93 (s, 1H, NH), 7.46 – 7.39 (m, 2H, H_{arom}), 7.19 – 7.08 (m, 2H, H_{arom}), 7.01 – 6.92 (m, 4H, H_{arom}), 6.77 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 6.75 – 6.68 (m, 1H, H_{arom}), 2.93 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂), 2.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH₂), 1.65 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.35 (s, 9H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 170.8, 156.1, 144.7, 139.0, 132.8, 129.6 (2C), 120.9 (2C), 119.4, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 78.0, 34.3, 28.8 (3C), 26.2 ppm.

Das Signal eines aliphatischen Kohlenstoffatoms wird vom Lösungsmittelsignal überdeckt.

4-Amino-*N*-(4-(phenylamino)phenyl)butanamid-Dihydrochlorid (Schl-30145, **160**)



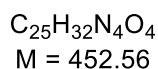
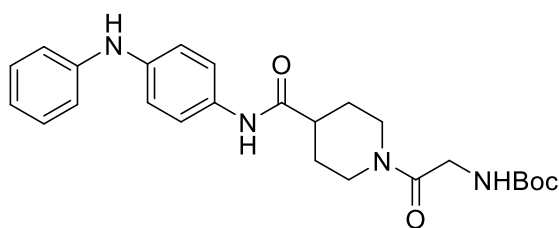
Nach AAV 10 aus Schl-30143 (**159**, 1.11 g, 3.00 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt.

Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 wurden 906 mg (2.97 mmol, 99%) des Produkts **160** als violetter Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.00 (s, 1H, NH), 8.08 (br s, 3H, NH₃), 7.54 – 7.42 (m, 4H, NH₂, H_{arom}), 7.17 – 7.10 (m, 2H, H_{arom}), 7.02 – 6.92 (m, 4H, H_{arom}), 6.80 – 6.66 (m, 1H, H_{arom}), 2.82 – 2.75 (m, 2H, CH₂), 2.41 – 2.36 (m, 2H, CH₂), 1.89 – 1.80 (m, 2H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 170.2, 144.6, 139.2, 132.7, 129.7 (2C), 120.9 (2C), 119.5, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 38.9, 33.4, 23.7 ppm.

***tert*-Butyl-*N*-[(4-((4-phenylamino)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-yl]carbonylmethyl]carbamate** (Schl-30148, **153**)



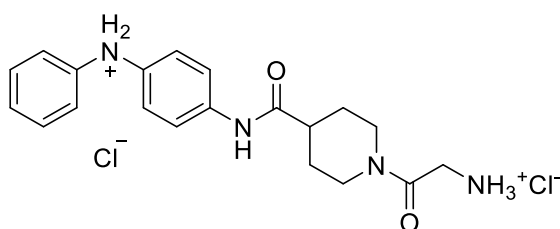
Nach AAV 9b aus Schl-28122 (**47**, 332 mg, 1.00 mmol), *N*-Boc-Glycin (175 mg, 1.00 mmol), Triethylamin (0.42 mL, 3.00 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.50 mmol) und HOBt (203 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) wurden 357 mg (0.79 mmol, 79%) des Produkts **153** als violetter Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.69 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, NH), 7.47 – 7.40 (m, 2H, H_{arom}), 7.19 – 7.08 (m, 2H, H_{arom}), 7.01 – 6.92 (m, 4H, H_{arom}), 6.76 – 6.62

(m, 2H, NH, H_{arom}), 4.37 – 4.29 (m, 1H, H_{Pip}), 3.86 – 3.69 (m, 3H, CH₂, H_{Pip}), 3.04 – 2.93 (m, 1H, H_{Pip}), 2.66 – 2.49 (m, 2H, H_{Pip}), 1.80 – 1.72 (m, 2H, H_{Pip}), 1.61 – 1.34 (m, 11H, H_{Pip}, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.8, 167.7, 156.3, 144.6, 139.1, 132.7, 129.7 (2C), 121.0 (2C), 119.4, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 78.4, 43.9, 43.0, 42.2, 41.5, 29.2, 28.7 (3C), 21.6 ppm.

1-(Aminomethylcarbonyl)-*N*-(4-(phenylamino)phenyl)piperidin-4-carbamid-Dihydrochlorid (Schl-30163, **154)**



C₂₀H₂₆Cl₂N₄O₂
M = 425.35

Nach AAV 10 aus Schl-30148 (**153**, 317 mg, 0.70 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 wurden 284 mg (0.67 mmol, 95%) des Produkts **154** als grauvioletter Feststoff erhalten.

Smp.: 125 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.01 (s, 1H, NH), 8.19 (t, *J* = 5.9 Hz, 3H, NH₃), 7.58 – 7.42 (m, 2H, H_{arom}), 7.26 – 7.07 (m, 2H, H_{arom}), 7.07 – 6.95 (m, 4H, H_{arom}), 6.81 – 6.67 (m, 1H, H_{arom}), 4.55 – 4.31 (m, 1H, H_{Pip}), 4.07 – 3.66 (m, 3H, CH₂, H_{Pip}), 3.14 – 2.92 (m, 1H, H_{Pip}), 2.84 – 2.58 (m, 2H, H_{Pip}), 1.93 – 1.75 (m, 2H, H_{Pip}), 1.75 – 1.38 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

Das NH₂⁺-Signal wird vom HDO-Signal überlagert.

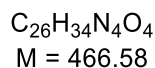
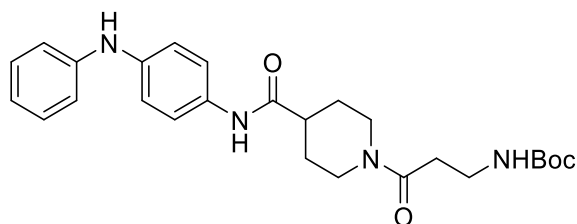
¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.7, 164.8, 144.6, 139.1, 132.8, 129.6 (2C), 120.9 (2C), 119.4, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 44.2, 42.6, 41.6, 29.1, 28.6 ppm.

Ein aliphatisches Protonensignal wird vom DMSO-Signal überlagert.

HRMS: ESI(+), *m/z* für C₂₀H₂₅N₄O₂⁺, berechnet: 353.1972, gefunden: 353.1982.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 2856 (w), 2598 (w), 2431 (w), 1651 (s), 1615 (m), 1547 (m), 1508 (vs), 1492 (s), 1429 (s), 1324 (m), 1254 (m), 1176 (m), 1116 (m), 1017 (w), 954 (m), 847 (w), 737 (s), 690 (s), 602 (s), 511 (m), 475 (m) cm⁻¹.

***tert*-Butyl-*N*-[2-(4-((4-phenylamino)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)ethyl]carbamate (Schl-30703, **224**)**



Nach AAV 9b aus Schl-28122 (**47**, 332 mg, 1.00 mmol), *N*-Boc- β -Alanin (189 mg, 1.00 mmol), Triethylamin (0.42 mL, 3.0 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.50 mmol) und HOBt (203 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) konnten 359 mg (0.77 mmol, 77%) des Produkts **224** als rosa Schaum erhalten werden.

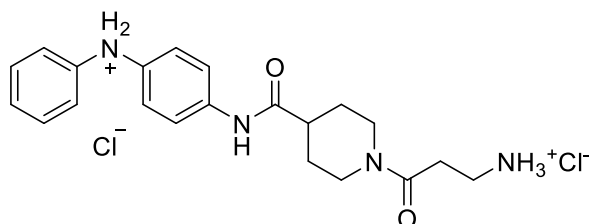
1H -NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 9.73 (s, 1H, NH), 7.99 (s, 1H, NH), 7.52 – 7.40 (m, 2H, H_{arom}), 7.24 – 7.13 (m, 2H, H_{arom}), 7.04 – 6.94 (m, 4H, H_{arom}), 6.79 – 6.71 (m, 1H, H_{arom}), 6.68 (t, J = 5.5 Hz, 1H, NH), 4.47 – 4.35 (m, 1H, H_{Pip}), 3.95 – 3.82 (m, 1H, H_{Pip}), 3.19 – 3.10 (m, 2H, H_{Pip}), 3.10 – 2.98 (m, 1H, H_{Pip}), 2.63 – 2.54 (m, 2H, H_{Pip}), 1.85 – 1.73 (m, 2H, CH_2), 1.65 – 1.44 (m, 2H, H_{Pip}), 1.37 (s, 9H, CH_3) ppm.

Das Signal einer CH_2 -Gruppe wird vom DMSO-Signal überdeckt.

^{13}C -NMR: 101 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 176.1, 172.4, 168.4, 144.6, 139.1, 132.8, 129.6 (2C), 124.7 (2C), 120.9 (2C), 119.4, 117.8 (2C), 77.5, 44.8, 42.8, 41.2, 35.8, 32.0 (3C), 30.3, 28.7, 25.6 ppm.

1-(3-Aminopropanoyl)-N-(4-(phenylamino)phenyl)piperidin-4-carbamid-Dihydrochlorid

(Schl-30712, **155**)



$C_{21}H_{28}Cl_2N_4O_2$
M = 439.38

Nach AAV 10 aus Schl-30703 (**224**, 359 mg, 0.77 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt.
Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 konnten 292 mg (0.66 mmol, 86%) des Produkts **155** als grauer Feststoff erhalten werden.

Smp.: 120-122 °C.

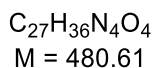
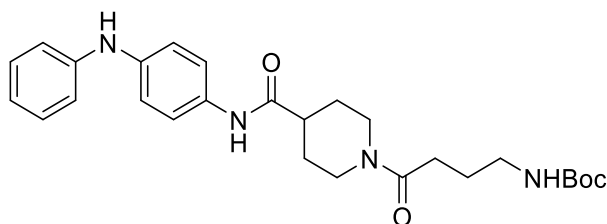
$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 10.24 (s, 3H, NH₃), 9.94 (s, 1H, NH), 8.08 (s, 2H, NH₂), 7.27 – 7.23 (m, 2H, H_{arom}), 7.17 – 7.13 (m, 2H, H_{arom}), 7.03 – 7.00 (m, 4H, H_{arom}), 6.89 – 6.83 (m, 1H, H_{arom}), 4.25 – 4.17 (m, 1H, H_{Pip}), 3.76 – 3.67 (m, 1H, H_{Pip}), 3.33 – 3.25 (m, 1H, H_{Pip}), 3.11 – 3.02 (m, 2H, CH₂), 2.91 – 2.85 (m, 1H, H_{Pip}), 2.75 – 2.71 (m, 2H, CH₂), 1.95 – 1.91 (m, 1H, H_{Pip}), 1.84 – 1.80 (m, 2H, H_{Pip}), 1.64 – 1.55 (m, 1H, H_{Pip}), 1.45 – 1.35 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: 101 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 175.4, 172.8, 144.0, 139.2, 132.6, 129.8 (2C), 123.1 (2C), 120.9 (2C), 118.4, 116.2 (2C), 44.6, 42.7, 41.0, 35.2, 29.2, 28.1, 25.0 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{21}H_{27}N_4O_2^+$, berechnet: 367.2129, gefunden: 367.2141.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 2926 (m), 2591 (w), 1596 (s), 1548 (s), 1508 (vs), 1498 (vs), 1447 (s), 1312 (s), 1229 (m), 1176 (s), 1905 (m), 1028 (w), 954 (m), 811 (m), 738 (s), 692 (s), 602 (s), 507 (vs), 477 (m) cm^{-1} .

***tert*-Butyl-*N*-[3-(4-((4-phenylamino)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl]propyl]carbamate (Schl-30147, **156**)**



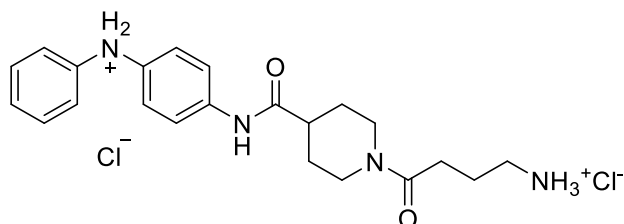
Nach AAV 10 aus **47** (322 mg, 1.00 mmol), *N*-Boc-GABA (**36**, 203 mg, 1.00 mmol), HOBt (162 mg, 1.20 mmol), EDC·HCl (230 mg, 1.20 mmol) und NEt_3 (0.42 mL, 3.0 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH 20:1) wurden 313 mg (0.65 mmol, 65%) des Produkts **156** als blauschwarzer Feststoff erhalten.

1H -NMR: 500 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 9.68 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, NH), 7.46 – 7.39 (m, 2H, H_{arom}), 7.20 – 7.10 (m, 2H, H_{arom}), 7.01 – 6.91 (m, 4H, H_{arom}), 6.80 – 6.69 (m, 2H, NH, H_{arom}), 4.42 – 4.34 (m, 1H, H_{Pip}), 3.91 – 3.82 (m, 1H, H_{Pip}), 3.05 – 2.94 (m, 1H, H_{Pip}), 2.90 (q, J = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 2.61 – 2.55 (m, 2H, H_{Pip}), 2.26 (dt, J = 3.4, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.81 – 1.70 (m, 2H, H_{Pip}), 1.60 – 1.51 (m, 3H, CH_2 , H_{Pip}), 1.44 – 1.37 (m, 1H, H_{Pip}), 1.34 (s, 9H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR: 126 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 172.3, 170.1, 155.6, 144.1, 138.6, 132.2, 129.1 (2C), 120.4 (2C), 118.9, 117.8 (2C), 115.7 (2C), 77.3, 44.4, 42.6, 40.5, 40.2, 39.5, 29.8, 28.8, 28.2 (3C), 25.2 ppm.

1-(4-Aminobutanoyl)-N-(4-(phenylamino)phenyl)piperidin-4-carbamid-Dihydrochlorid

(Schl-30151, **157**)



$C_{22}H_{30}Cl_2N_4O_2$
M = 453.41

Nach AAV 10 aus **156** (264 mg, 0.55 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 wurden 207 mg (0.49 mmol, 90%) des Produkts **157** als violetter Feststoff erhalten.

Smp.: 170 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.89 (s, 1H, NH), 8.04 (s, 3H, NH₃), 7.50 – 7.42 (m, 2H, H_{arom}), 7.25 – 7.04 (m, 4H, H_{arom}, NH₂), 7.01 – 6.94 (m, 4H, H_{arom}), 6.74 – 6.68 (m, 1H, H_{arom}), 4.44 – 4.33 (m, 1H, H_{Pip}), 3.93 – 3.81 (m, 1H, H_{Pip}), 3.07 – 2.93 (m, 1H, H_{Pip}), 2.80 – 2.72 (m, 2H, H_{Pip}), 2.65 – 2.51 (m, 2H, CH₂), 1.78 – 1.70 (m, 4H, CH₂, H_{Pip}), 1.60 – 1.35 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

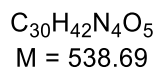
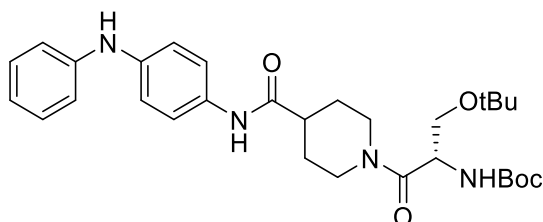
Das Signal einer CH₂-Gruppe wird vom DMSO-Signal verdeckt.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.9, 170.1, 144.6, 139.1, 132.9, 129.6 (2C), 120.9 (2C), 119.5, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 44.9, 43.0, 41.2, 39.0, 34.7, 31.0, 29.9, 23.3 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₂H₂₉N₄O₂⁺, berechnet: 381.2285, gefunden: 381.2285.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 2927 (w), 2368 (w), 1612 (m), 1545 (m), 1509 (vs), 1493 (s), 1442 (m), 1422 (s), 1325 (m), 1256 (m), 1179 (s), 1118 (m), 1028 (w), 955 (m), 850 (m), 736 (m), 689 (m), 602 (s), 514 (m), 479 (m) cm⁻¹.

(S)-tert-Butyl-N-[1-tert-butoxy-2-(4-((4-phenylamino)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)ethyl]carbamate (Schl-30165, **225)**

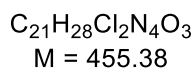
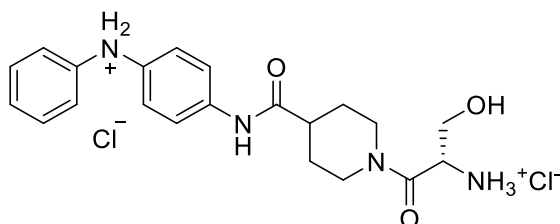


Nach AAV 9b aus **47** (184 mg, 0.50 mmol), *O*-tBu-*N*-Boc-*L*-Serin (131 mg, 0.50 mmol), HOBt (81 mg, 0.60 mmol), EDC·HCl (115 mg, 0.60 mmol) und NEt₃ (0.20 mL, 1.5 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) wurden 226 mg (0.42 mmol, 84%) des Produkts **225** als schwarzvioletter Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.69 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, NH), 7.46 – 7.39 (m, 2H, H_{arom}), 7.19 – 7.11 (m, 2H, H_{arom}), 7.01 – 6.91 (m, 4H, H_{arom}), 6.83 – 6.62 (m, 2H, NH, H_{arom}), 4.52 – 4.32 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 4.06 – 3.98 (m, 1H, H_{Pip}), 3.47 – 3.28 (m, 2H, CH₂), 3.11 – 2.96 (m, 1H, H_{Pip}), 2.68 – 2.53 (m, 2H, H_{Pip}), 1.80 – 1.72 (m, 2H, H_{Pip}), 1.49 – 1.41 (m, 1H, H_{Pip}), 1.34 (s, 9H, CH₃), 1.27 – 1.14 (m, 1H, H_{Pip}), 1.08 (s, 9H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 181.7, 172.8, 155.5, 144.7, 129.7 (3C), 121.0 (2C), 120.2, 119.4, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 78.7, 73.4, 64.3, 45.0, 43.2, 33.2, 31.6, 29.3, 28.9, 28.7 (3C), 27.7 (3C) ppm.

(S)-4-(2-Amino-3-hydroxypropanoyl)-N-(4-(phenylamino)phenyl)piperidin-4-carbamid-Dihydrochlorid (Schl-30174, **162)**



Nach AAV 10 aus Schl-30165 (**225**, 210 mg, 0.39 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan hergestellt. Nach Lösen in MeOH und Entfernung des Lösungsmittels konnten 177 mg (0.39 mmol, 99%) des Produkts **162** als schwarzer, glänzender Feststoff erhalten werden.

Smp.: 181 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.88 (s, 1H, NH), 8.12 (s, 3H, NH₃), 7.49 – 7.41 (m, 2H, H_{arom}), 7.17 – 7.12 (m, 2H, H_{arom}), 7.01 – 6.94 (m, 4H, H_{arom}), 6.75 – 6.68 (m, 1H, H_{arom}), 4.39 – 4.29 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 4.00 – 3.92 (m, 1H, H_{Pip}), 3.73 – 3.56 (m, 2H, CH₂), 3.13 – 3.05 (m, 1H, H_{Pip}), 2.73 – 2.58 (m, 2H, H_{Pip}), 1.84 – 1.76 (m, 2H, H_{Pip}), 1.65 – 1.56 (m, 1H, H_{Pip}), 1.52 – 1.43 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.

Das Signal der OH-Gruppe wird vom HDO-Signal verdeckt.

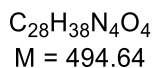
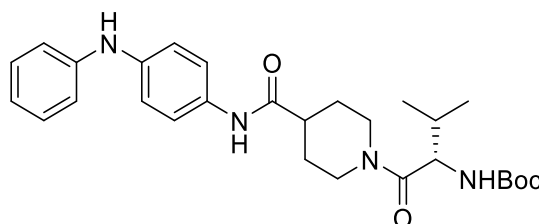
¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.7, 144.6, 139.1, 132.7, 129.7 (2C), 121.0, 120.9, 119.4 (2C), 118.3 (2C), 116.2 (2C), 60.2, 52.9, 42.7, 41.8, 30.7, 28.7 ppm.

Ein aliphatisches Kohlenstoffsignal wird vom DMSO-Signal überlagert.

HRMS: ESI(+) für C₂₁H₂₇N₄O₃; berechnet: 383.2078, gefunden: 383.2091.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3237 (w), 2927 (w), 1644 (m), 1595 (m), 1510 (s), 1493 (s), 1445 (m), 1401 (w), 1316 (m), 1257 (m), 1229 (m), 1173 (m), 1029 (m), 955 (m), 880 (w), 829 (m), 744 (m), 693 (m), 602 (m), 512 (s) cm⁻¹.

(S)-tert-Butyl-N-[2-methyl-1-(4-((4-phenylamino)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl]propyl]carbamate (Schl-30726, **226)**

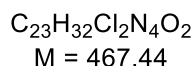
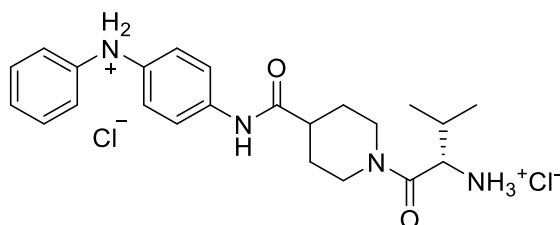


Nach AAV 9b aus Schl-28122 (**47**, 260 mg, 0.78 mmol), *N*-Boc-L-Valin (170 mg, 0.78 mmol), Triethylamin (0.33 mL, 2.4 mmol), EDC·HCl (225 mg, 1.18 mmol) und HOBT (159 mg, 1.18 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) konnten 289 mg (0.58 mmol, 74%) des Produkts **226** als grauer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.74 (s, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, NH), 7.51 – 7.41 (m, 2H, H_{arom}), 7.24 – 7.12 (m, 2H, H_{arom}), 7.06 – 6.94 (m, 4H, H_{arom}), 6.85 – 6.65 (m, 2H, NH, H_{arom}), 4.51 – 4.39 (m, 1H, CH_α), 4.30 – 4.19 (m, 1H, H_{Pip}), 4.16 – 4.05 (m, 1H, H_{Pip}), 3.12 – 3.02 (m, 1H, H_{Pip}), 2.75 – 2.57 (m, 2H, H_{Pip}), 2.03 – 1.72 (m, 3H, CH, H_{Pip}), 1.62 – 1.35 (m, 11H, CH_{3,Boc}, CH_{Pip}), 0.91 – 0.79 (m, 6H, CH_{3,Val}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆, δ = 172.4, 167.2, 155.4, 144.2, 138.7, 132.1, 129.1 (2C), 120.5 (2C), 118.9, 118.0 (2C), 115.2 (2C), 78.4, 54.1, 45.8, 42.9, 42.7, 41.8, 31.9, 30.4, 28.4 (3C), 18.4 (2C) ppm.

(S)-1-(2-Amino-3-methylbutanoyl)-N-(4-(phenylamino)phenyl)piperidin-4-carbamid-Dihydrochlorid (Schl-30732, **166)**



Nach AAV 10 aus Schl-30726 (**226**, 289 mg, 0.58 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 konnten 244 mg (0.52 mmol, 90%) des Produkts **166** als grauer Feststoff erhalten werden.

Smp.: 109 °C.

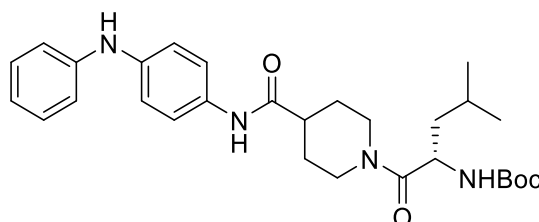
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆, δ = 9.98 (s, 1H, NH), 8.15 (s, 3H, NH₃), 7.51 – 7.44 (m, 2H, H_{arom}), 7.17 – 7.11 (m, 2H, H_{arom}), 7.00 – 6.91 (m, 6H, NH₂, H_{arom}), 6.74 – 6.69 (m, 1H, H_{arom}), 4.46 – 4.33 (m, 1H, H_{Pip}), 4.28 – 4.16 (m, 1H, CH_α), 4.01 – 3.96 (m, 1H, H_{Pip}), 3.12 – 3.02 (m, 1H, H_{Pip}), 2.74 – 2.63 (m, 2H, H_{Pip}), 2.04 – 1.99 (m, 1H, CH), 1.89 – 1.78 (m, 2H, H_{Pip}), 1.71 – 1.60 (m, 1H, H_{Pip}), 1.53 – 1.41 (m, 1H, H_{Pip}), 0.98 – 0.88 (m, 6H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆, δ = 172.7+172.6, 167.2+167.1, 144.7, 139.1, 132.9, 129.6 (2C), 121.0 (2C), 119.4, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 54.4+54.3, 45.6+45.1, 42.9+42.4, 42.0+41.8, 30.0+29.9, 29.4+29.2, 28.8+28.7, 19.2+19.0, 17.6+17.4 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₃H₃₁N₄O₂⁺, berechnet: 395.2442, gefunden: 395.2455.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2962 (w), 2922 (w), 2618 (w), 2435 (w), 1644 (m), 1598 (m), 1548 (m), 1509 (vs), 1494 (s), 1446 (m), 1397 (w), 1373 (w), 1322 (m), 1254 (m), 1231 (w), 1176 (m), 1117 (m), 1081 (w), 1028 (w), 954 (m), 871 (m), 841 (w), 739 (m), 691 (m), 602 (m), 586 (m), 512 (m), 477 (m) cm⁻¹.

(*S*)-*tert*-Butyl-*N*-[3-methyl-1-(4-((4-phenylamino)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)butyl]carbamate (Schl-30713, **227)**



C₂₉H₄₀N₄O₄
M = 508.66

Nach AAV 9b aus **47** (332 mg, 1.00 mmol), *N*-Boc-L-Leucin (249 mg, 1.00 mmol), Triethylamin (0.42 mL, 3.0 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.50 mmol) und HOBt (203 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) konnten 367 mg (0.72 mmol, 72%) des Produkts **227** als grauer Feststoff erhalten werden.

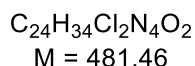
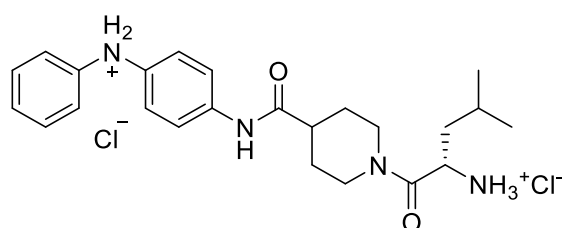
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆, δ = 9.74 (s, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, NH), 7.50 – 7.43 (m, 2H, H_{arom}), 7.23 – 7.14 (m, 2H, H_{arom}), 7.03 – 6.96 (m, 5H, NH, H_{arom}), 6.81 – 6.71 (m, 1H, H_{arom}), 4.51 – 4.33 (m, 2H, CH_α, H_{Pip}), 4.05 – 3.90 (m, 1H, H_{Pip}), 3.17 – 3.02 (m, 1H, H_{Pip}), 2.69 – 2.54 (m, 2H, H_{Pip}), 1.88 – 1.76 (m, 2H, H_{Pip}),

1.66 – 1.54 (m, 2H, CH₂), 1.52 – 1.34 (m, 13H, CH_{3,Boc}, CH, H_{Pip}), 0.93 – 0.86 (m, 6H, CH_{3,Leu}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆, δ = 172.7, 171.0+170.6, 155.9+155.8, 144.6, 139.2, 132.7, 129.7 (2C), 121.0 (2C), 119.4, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 78.5, 49.0+48.7, 44.9+44.6, 43.2+43.0, 41.8+41.5, 41.2+41.0, 29.4+29.3, 28.7 (3C), 24.9+24.7, 23.6, 22.2+22.0 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₉H₄₀N₄O₄Na⁺, berechnet: 531.2942, gefunden: 531.2941.

(S)-1-(Amino-4-methylpentanoyl)-N-(4-(phenylamino)phenyl)piperidin-4-carbamid-Dihydrochlorid (Schl-30721, 163)



Nach AVV 10 aus Schl-30713 (**227**, 261 mg, 0.51 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 konnten 151 mg (0.31 mmol, 61%) des Produkts **163** als beige-brauner Feststoff erhalten werden.

Smp.: 134 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.98 (s, 1H, NH), 8.27 – 8.17 (m, 3H, NH₃), 7.51 – 7.44 (m, 2H, H_{arom}), 7.17 – 7.11 (m, 2H, H_{arom}), 7.01 – 6.94 (m, 4H, H_{arom}), 6.76 – 6.67 (m, 1H, H_{arom}), 4.43 – 4.26 (m, 2H, CH_α, H_{Pip}), 3.84 – 3.76 (m, 1H, H_{Pip}), 3.15 – 3.05 (m, 1H, H_{Pip}), 2.76 – 2.58 (m, 2H, H_{Pip}), 1.88 – 1.64 (m, 4H, H_{Pip}), 1.62 – 1.56 (m, 1H, CH), 1.50 – 1.39 (m, 2H, H_{Pip}), 0.91 – 0.84 (m, 6H, CH₃) ppm.

Das Signal der Leucin-CH₂-Gruppe wird vom Lösungsmittelsignal überdeckt.

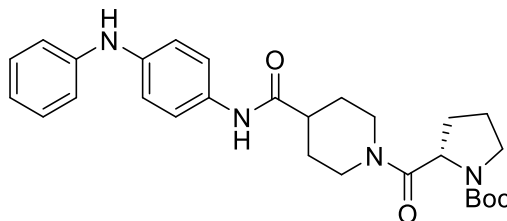
¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.7+172.6, 168.0+167.9, 144.7, 139.1, 132.8, 129.6 (2C), 120.9 (2C), 119.5, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 48.6+48.5, 45.0+44.9, 42.7+42.5, 41.9+41.7, 31.9+31.8, 29.3+29.1, 28.7+28.6, 24.0+23.9, 23.6+23.5, 22.3+22.1 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₄H₃₃N₄O₂⁺, berechnet: 409.2598, gefunden: 409.2613.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2954 (w), 2926 (w), 2865 (w), 1642 (m), 1597 (m), 1548 (m), 1509 (vs), 1493 (s), 1445 (m), 1389 (w), 1322 (m), 1254 (m), 1174 (m), 1118 (m), 1079

(w), 1026 (w), 954 (m), 871 (w), 841 (w), 738 (m), 691 (m), 602 (s), 553 (m), 513 (s), 479 (m) cm^{-1} .

(S)-tert-Butyl-2-[4-((4-phenylamino)phenyl)carbamoyl]piperidin-1-ylcarbonyl]pyrrolidin-1-carboxylat (Schl-30704, **168)**



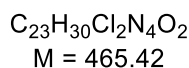
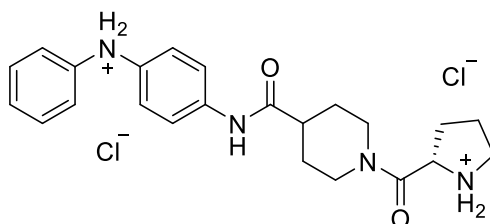
$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$
 $M = 492.62$

Nach AAV 9b aus Schl-28122 (**47**, 332 mg, 1.00 mmol), *N*-Boc-L-Prolin (215 mg 1.00 mmol), Triethylamin (0.42 mL, 3.0 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.50 mmol) und HOBt (203 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) konnten 357 mg (0.72 mmol, 72%) des Produkts **168** als grauer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$; $\delta = 9.70$ (s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, NH), 7.47 – 7.40 (m, 2H, H_{arom}), 7.19 – 7.10 (m, 2H, H_{arom}), 7.02 – 6.92 (m, 4H, H_{arom}), 6.80 – 6.64 (m, 1H, H_{arom}), 4.63 – 4.52 (m, 1H, CH_α), 4.44 – 4.31 (m, 1H, H_{Pip}), 4.08 – 3.83 (m, 1H, H_{Pip}), 3.10 – 2.93 (m, 1H, H_{Pip}), 2.67 – 2.49 (m, 2H, CH_2), 2.21 – 2.06 (m, 1H, H_{Pip}), 1.82 – 1.61 (m, 5H, H_{Pip} , CH_2), 1.59 – 1.40 (m, 2H, CH_2), 1.38 – 1.25 (m, 11H, H_{Pip} , CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: 101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$; $\delta = 172.7+172.6$, 170.4, 153.9+153.8, 144.7, 139.1, 132.8 (2C), 129.2, 121.0 (2C), 119.4, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 78.7, 57.2+56.8, 46.9+46.8, 44.6+44.4, 43.2+43.1, 41.8+41.4, 30.8+30.4, 29.4+29.0, 28.7 (3C), 28.5+28.4, 23.7+23.3 ppm.

(S)-N-(4-(Phenylamino)phenyl)-1-(pyrrolidin-2-ylcarbonyl)piperidin-4-carbamid-Dihydrochlorid (Schl-30718, **169)**



Nach AVV 10 aus Schl-30704 (**168**, 208 mg, 0.42 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 konnten 210 mg (0.40 mmol, 95%) des Produkts **169** als grauer Feststoff erhalten werden.

Smp.: 99-102 °C.

¹H-NMR: 500 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.28+10.09 (2 s, 1H, NH), 9.95 (2 d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CONH), 8.43 – 8.34 (m, 1H, NH), 7.50 – 7.44 (m, 2H, H_{arom}), 7.19 – 7.10 (m, 2H, H_{arom}), 7.00 – 6.93 (m, 4H, H_{arom}), 6.74 – 6.69 (m, 1H, H_{arom}), 4.63 – 4.45 (m, 1H, CH_α), 4.38 – 4.30 (m, 1H, H_{Pip}), 3.92 – 3.83 (m, 1H, H_{Pip}), 3.25 – 3.18 (m, 1H, CH), 3.17 – 3.03 (m, 2H, H_{Pip}, CH), 2.82 – 2.69 (m, 1H, H_{Pip}), 2.68 – 2.58 (m, 1H, H_{Pip}), 2.43 – 2.31 (m, 1H, CH), 1.93 – 1.61 (m, 6H, CH₂, H_{Pip}), 1.54 – 1.42 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.

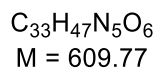
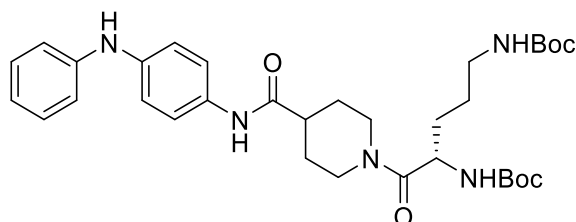
Das Signal der Phenylammoniumgruppe konnte nicht detektiert werden.

¹³C-NMR: 126 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.7+172.6, 166.9+166.8, 144.7, 139.2, 132.8, 129.6 (2C), 121.0 (2C), 119.5, 118.4 (2C), 116.3 (2C), 58.1+58.0 (C_α), 46.1+46.0 (C_{Pip}), 44.8+44.7 (C_{Pro}), 42.6+42.5 (C_{tert,Pip}), 42.1+42.0 (C_{Pip}), 29.5+29.2 (C_{Pro}), 29.1+29.0 (C_{Pip}), 28.6+28.5 (C_{Pip}), 24.3+24.2 (C_{Pro}) ppm.

HRMS: ESI(+), *m/z* für C₂₃H₂₉N₄O₂⁺, berechnet: 393.2285, gefunden: 393.2299.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2919 (w), 2855 (w), 2411 (w), 1646 (s), 1614 (m), 1598 (w), 1545 (m), 1510 (vs), 1494 (s), 1445 (m), 1322 (m), 1234 (m), 1174 (m), 1118 (s), 1081 (w), 1027 (w), 953 (m), 871 (s), 740 (m), 693 (m), 603 (s), 515 (s), 481 (m) cm⁻¹.

(S)-Di-*tert*-butyl-N-[1-(4-((4-(phenylamino)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)carbonyl)butan-1,4-diyl]dicarbamat (Schl-30725, **228)**



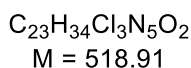
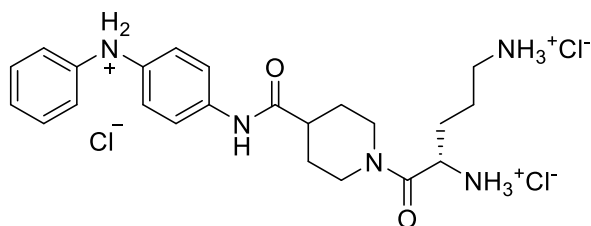
Nach AAV 9b aus **47** (260 mg, 0.78 mmol), Di-Boc-L-Ornithin (261 mg, 0.78 mmol), Triethylamin (0.33 mL, 2.4 mmol), EDC·HCl (225 mg 1.18 mmol) und HOBt (159 mg, 1.18 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) konnten 374 mg (0.61 mmol, 78%) des Produkts **228** als violetter Schaum erhalten werden.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.73 (s, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, NH), 7.51 – 7.41 (m, 2H, H_{arom}), 7.24 – 7.12 (m, 2H, H_{arom}), 7.07 – 6.95 (m, 4H, H_{arom}), 6.91+6.84 (2 d, *J* = 7.7 Hz, 1H, NH), 6.79 – 6.69 (m, 2H, NH, H_{arom}), 4.39 – 4.32 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 4.06 – 3.90 (m, 1H, H_{Pip}), 3.19 – 2.99 (m, 1H, H_{Pip}), 2.98 – 2.81 (m, 2H, H_{Pip}), 1.89 – 1.70 (m, 2H, H_{Pip}), 1.60 – 1.33 (m, 24H, CH₃, CH₂) ppm.

Das Signal einer CH₂-Gruppe wird vom DMSO-Signal überdeckt.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.2, 167.2, 155.8, 155.6, 144.2, 138.8, 132.1, 129.1 (2C), 120.6 (2C), 118.9, 118.0 (2C), 115.9 (2C), 77.9, 77.8, 49.6, 42.9, 39.3, 37.2, 30.1, 29.2, 28.7, 28.5 (3C), 28.2 (3C), 23.4, 23.2 ppm.

(S)-1-(2,5-Diaminopentanoyl)-N-(4-((4-phenylamino)phenyl)piperidin-4-carbamid-Trihydrochlorid (Schl-30731, 165)



Nach AVV 10 aus Schl-30725 (**228**, 374 mg, 0.61 mmol) in HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 konnten 273 mg (0.53 mmol, 87%) des Produkts **165** als grauer Feststoff erhalten werden.

Smp.: 190 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.00 (s, 1H, NH), 8.38 – 8.28 (m, 3H, NH₃), 8.21+8.15 (2 s, 3H, NH₃), 7.53 – 7.44 (m, 2H, H_{arom}), 7.17 – 7.12 (m, 2H, H_{arom}), 7.01 – 6.92 (m, 4H, H_{arom}), 6.76 – 6.66 (m, 1H, H_{arom}), 4.46 – 4.28 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 3.96 – 3.86 (m, 1H, H_{Pip}), 3.20 – 3.04 (m, 1H, H_{Pip}), 2.81 – 2.69 (m, 3H, H_{Pip}), 2.68 – 2.57 (m, 1H, H_{Pip}), 1.85 – 1.57 (m, 7H, CH₂, H_{Pip}), 1.53 – 1.42 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.

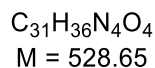
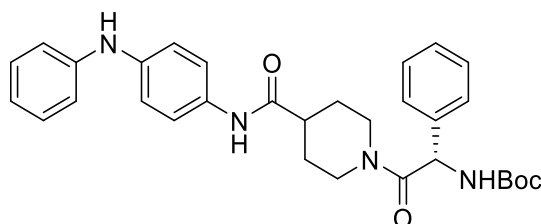
Das Signal der Phenylammoniumgruppe konnte nicht detektiert werden.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.7, 167.3, 144.7, 139.2, 132.9, 129.6, 121.0 (2C), 119.4 (2C), 118.4 (2C), 116.3 (2C), 49.4, 42.7, 38.7, 34.7, 29.4, 28.6, 28.0, 22.8, 22.7 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₃H₃₂N₅O₂⁺, berechnet: 410.2551, gefunden: 410.2560.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2919 (w), 1647 (m), 1616 (m), 1547 (m), 1509 (vs), 1493 (s), 1446 (m), 1325 (w), 1256 (w), 1180 (m), 955 (m), 739 (s), 692 (m), 602 (s), 578 (m), 514 (s), 478 (s) cm⁻¹.

(S)-tert-Butyl-N-[phenyl-(4-((4-phenylamino)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl]-methylcarbamate (Schl-30714, **229)**



Nach AAV 9b aus Schl-28122 (**47**, 332 mg, 1.00 mmol), Boc-L-Phenylglycin (251 mg, 1.00 mmol), Triethylamin (0.42 mL, 3.0 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.50 mmol) und HOBt (203 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) konnten 343 mg (0.65 mmol, 65%) des Produkts **229** als rosa Schaum erhalten werden.

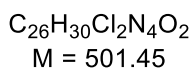
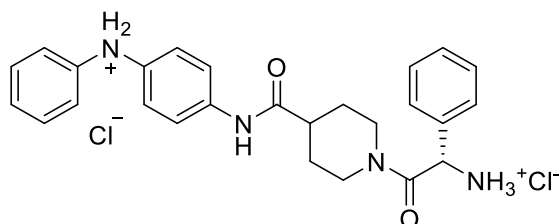
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.71 – 9.58 (m, 1H, NH), 7.96 – 7.89 (m, 1H, NH), 7.47 – 7.40 (m, 1H, H_{arom}), 7.38 – 7.25 (m, 6H, H_{arom}), 7.18 – 7.12 (m, 2H, H_{arom}), 6.99 – 6.91 (m, 4H, H_{arom}), 6.74 – 6.69 (m, 1H, H_{arom}), 5.60 – 5.48 (m, 1H, NH), 4.45 – 4.31 (m, 1H, CH), 4.00 – 3.83 (m, 1H, H_{Pip}), 3.07 – 2.56 (m, 2H, H_{Pip}), 1.79 – 1.58 (m, 2H, H_{Pip}), 1.56 – 1.41 (m, 1H, H_{Pip}), 1.34 (s, 9H, CH₃), 1.26 – 1.15 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.

Das Signal einer CH₂-Gruppe wird vom Lösungsmittelsignal überdeckt.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.7+172.4, 168.7+168.4, 155.2, 144.6, 139.1, 138.5, 132.7, 129.7 (2C), 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 121.0 (2C), 120.9, 119.4, 118.4, 118.3, 116.2 (2C), 78.8, 55.4+55.0, 45.0+44.8, 42.9+42.7, 42.0+41.8, 29.2+29.0, 28.7 (3C), 28.5+28.4 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₃₁H₃₆N₄O₄Na⁺, berechnet: 551.2629, gefunden: 551.2627.

(S)-1-(-2-Amino-2-phenylethanyl)-N-(4-(phenylamino)phenyl)piperidin-4-carbamid-Dihydrochlorid (Schl-30723, 170)



Nach AAV 10 aus Schl-30714 (**229**, 241 mg, 0.46 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 konnten 154 mg (0.31 mmol, 67%) des Produkts **170** als grün-grauer Feststoff erhalten werden.

Smp.: 180 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.92+9.84 (2 s, 1H, NH), 8.66 – 8.59 (m, 3H, NH₃), 7.50 – 7.36 (m, 7H, H_{arom}), 7.16 – 7.09 (m, 2H, H_{arom}), 7.01 – 6.88 (m, 4H, H_{arom}), 6.73 – 6.68 (m, 1H, H_{arom}), 4.58 – 4.47 (m, 1H, CH), 4.45 – 4.34 (m, 1H, H_{Pip}), 3.94 – 3.68 (m, 1H, H_{Pip}), 3.06 – 2.62 (m, 2H, H_{Pip}), 2.56 – 2.48 (m, 1H, H_{Pip}), 1.83 – 1.59 (m, 2H, H_{Pip}), 1.52 – 1.37 (m, 1H, H_{Pip}), 1.31 – 1.14 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.

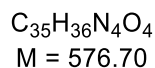
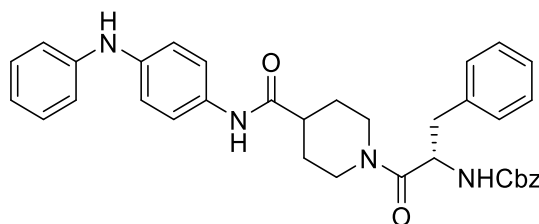
Das Signal der Phenylammonium-Gruppe konnte nicht detektiert werden.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.6+172.3, 166.1+165.6, 144.7, 139.2, 133.6, 132.8, 130.2, 130.1, 129.7, 129.6 (2C), 129.1, 129.0, 121.0 (2C), 119.4, 118.3 (2C), 116.2 (2C), 54.2+53.9, 44.9+44.8, 42.4+42.3, 42.2+42.1, 31.8+31.7, 28.7+28.4 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₆H₂₉N₄O₂⁺, berechnet: 429.2285, gefunden: 429.2299.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2915 (w), 2856 (w), 1641 (m), 1615 (m), 1545 (m), 1509 (vs), 1493 (s), 1447 (s), 1371 (w), 1324 (m), 1254 (m), 1237 (w), 1177 (m), 1117 (s), 1080 (m), 1045 (w), 953 (m), 870 (s), 847 (w), 739 (vs), 690 (s), 602 (s), 513 (s), 476 (s) cm⁻¹.

(S)-Benzyl-N-[2-phenyl-1-(4-((4-phenylamino)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl]ethyl]carbamate (Schl-30181, **230)**

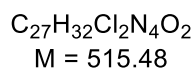
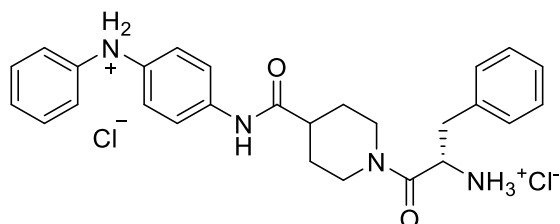


Nach AAV 9b aus Schl-28122 (**47**, 332 mg, 1.00 mmol), *N*-Cbz-L-Phenylalanin (299 mg, 1.00 mmol), Triethylamin (0.26 mL, 2.0 mmol), EDC·HCl (230 mg, 1.20 mmol) und HOBT (162 mg, 1.20 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) konnten 333 mg (0.58 mmol, 58%) des Produkts **230** als blauer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.66 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, NH), 7.65+7.53 (2 d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 7.47 – 7.40 (m, 2H, H_{arom}), 7.32 – 7.11 (m, 12H, H_{arom}), 7.01 – 6.92 (m, 4H, H_{arom}), 6.75 – 6.68 (m, 1H, H_{arom}), 5.01 – 4.87 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 4.69 – 4.61 (m, 1H, H_{Pip}), 4.41 – 4.29 (m, 1H, H_{Pip}), 3.99 – 3.91 (m, 1H, H_{Pip}), 3.08 – 2.72 (m, 3H, H_{Pip}, CH₂), 2.69 – 2.53 (m, 2H, CH₂), 1.78 – 1.61 (m, 2H, H_{Pip}), 1.56 – 1.17 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.7+172.6, 170.0+169.7, 156.2, 144.7, 139.1, 138.3, 137.6, 132.8, 129.9, 129.8, 129.7 (2C), 128.9 (2C), 128.7, 128.6, 128.3, 128.1 (2C), 121.0 (2C), 119.4, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 115.0, 65.8, 52.4+52.3, 45.0, 43.1+42.9, 41.7+41.6, 38.0+37.9, 29.5+29.1, 28.6 ppm.

(S)-1-(2-Amino-3-phenylpropanoyl)-N-(4-(phenylamino)phenyl)piperidin-4-carbamid-Dihydrochlorid (Schl-30192, 174)



Nach AAV 10 aus Schl-30181 (**230**, 288 mg, 0.50 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in MeOH gelöst. Nach Entfernung des Lösungsmittels konnten 154 mg (0.31 mmol, 67%) des Produkts **174** als blaugrauer Feststoff erhalten werden.

Smp.: 163 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.88 – 9.77 (m, 1H, NH), 8.41+8.32 (2 s, 3H, NH₃), 7.47 – 7.37 (m, 2H, H_{arom}), 7.32 – 7.11 (m, 8H, H_{arom}), 7.01 – 6.93 (m, 3H, H_{arom}), 6.75 – 6.67 (m, 1H, H_{arom}), 5.63 (s, 2H, NH₂), 4.63 – 4.54 (m, 1H, CH), 4.38 – 4.24 (m, 1H, H_{Pip}), 3.70 – 3.60 (m, 3H, H_{Pip}), 3.49 – 3.40 (m, 2H, CH₂), 3.13 – 3.05 (m, 1H, H_{Pip}), 2.96 – 2.88 (m, 1H, H_{Pip}), 1.77 – 1.68 (m, 1H, H_{Pip}), 1.56 – 1.51 (m, 1H, H_{Pip}), 1.48 – 1.36 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.

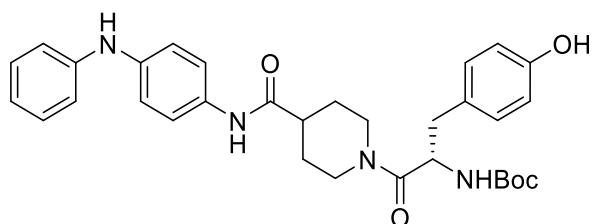
¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.6, 166.9, 144.6, 139.1, 135.1, 132.8, 130.2 (2C), 129.6 (2C), 129.2 (2C), 129.0 (2C), 120.9, 119.4, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 72.7, 71.0, 60.7, 44.2, 40.4, 37.4, 28.4 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₇H₃₁N₄O₂⁺; berechnet: 443.2442, gefunden: 443.2450.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2925 (w), 2859 (w), 1641 (m), 1595 (m), 1509 (vs), 1494 (s), 1447 (m), 1318 (m), 1253 (m), 1172 (m), 1118 (w), 1028 (w), 953 (m), 848 (w), 739 (s), 698 (s), 602 (m), 510 (s), 477 (s) cm⁻¹.

(S)-tert-Butyl-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-(4-phenylamino)phenyl]carbamoyl]piperidin-1-ylcarbonyl]ethyl]carbamate

(Schl-30707, **171**)



$C_{32}H_{38}N_4O_5$
M = 558.68

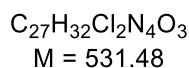
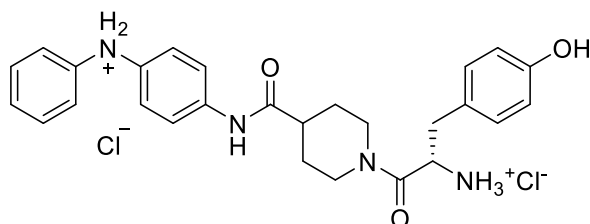
Nach AAV 9b aus **47** (332 mg, 1.00 mmol), *N*-Boc-L-Tyrosin (281 mg, 1.00 mmol), Triethylamin (0.42 mL, 3.0 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.50 mmol) und HOBt (203 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) konnten 236 mg (0.39 mmol, 39%) des Produkts **171** als violetter Schaum erhalten werden.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.67 (s, 1H, NH), 9.10 (s, 1H, NH), 7.93 (s, 1H, NH), 7.45 – 7.38 (m, 2H, H_{arom}), 7.18 – 7.10 (m, 2H, H_{arom}), 6.99 – 6.93 (m, 5H, H_{arom}), 6.75 – 6.58 (m, 4H, H_{arom}), 4.53 – 4.43 (m, 1H, CH), 4.40 – 4.27 (m, 1H, H_{Pip}), 3.96 – 3.88 (m, 1H, H_{Pip}), 2.93 – 2.61 (m, 3H, H_{Pip}, CH₂), 1.85 – 1.62 (m, 2H, H_{Pip}), 1.57 – 1.25 (m, 13H, H_{Pip}, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 170.8, 166.0, 161.2, 144.7, 144.3, 139.2, 139.1, 132.7, 130.8, 129.7 (2C), 121.0, 120.9, 119.4, 118.4 (2C), 116.4, 116.2 (2C), 115.6, 115.3, 78.5, 59.1, 46.8, 44.8, 37.3, 32.9, 28.8 (3C), 28.7 (2C) ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₃₂H₃₈N₄O₅Na⁺, berechnet: 581.2734, gefunden: 581.2735.

(S)-1-(2-Amino-3-(4-hydroxyphenyl)propanoyl)-N-(4-(phenylamino)phenyl)piperidin-4-carbamid-Dihydrochlorid (Schl-30719, 172)



Nach AAV 10 aus Schl-30707 (**171**, 222 mg, 0.40 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Entfernung des Lösungsmittels konnten 175 mg (0.33 mmol, 83%) des Produkts **172** als grauer Feststoff erhalten werden.

Smp.: 179 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.87 (s, 1H, NH), 8.37 (s, 1H, OH), 8.25 (s, 3H, NH₃), 7.48 – 7.40 (m, 2H, H_{arom}), 7.16 – 7.11 (m, 2H, H_{arom}), 6.99 – 6.93 (m, 6H, H_{arom}), 6.74 – 6.68 (m, 3H, H_{arom}), 4.53 – 4.44 (m, 1H, CH), 4.38 – 4.23 (m, 1H, H_{Pip}), 3.71 – 3.58 (m, 1H, H_{Pip}), 3.01 – 2.89 (m, 2H, CH₂), 2.82 – 2.70 (m, 1H, H_{Pip}), 2.57 – 2.49 (m, 1H, H_{Pip}), 2.36 – 2.19 (m, 1H, H_{Pip}), 1.77 – 1.69 (m, 1H, H_{Pip}), 1.64 – 1.57 (m, 1H, H_{Pip}), 1.49 – 1.19 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

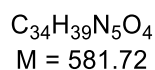
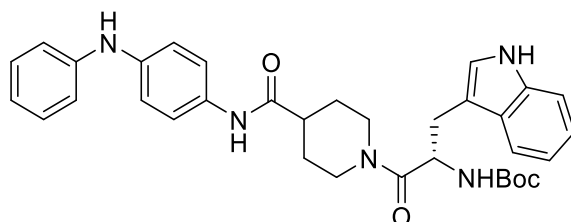
Das Signal der Diphenylammonium-Gruppe konnte nicht detektiert werden.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 170.9, 167.0, 157.2, 144.6, 139.1, 132.8, 131.1, 129.6 (2C), 124.9, 121.0, 120.8 (2C), 119.4, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 115.9, 115.8, 67.5, 53.9, 50.7, 36.8, 34.7, 29.2, 28.4 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₇H₃₁N₄O₃⁺, berechnet: 459.2391, gefunden: 459.2390.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2920 (w), 1641 (m), 1613 (m), 1545 (m), 1510 (vs), 1493 (s), 1445 (m), 1325 (w), 1255 (m), 1229 (m), 1175 (s), 1112 (w), 1019 (w), 954 (m), 829 (m), 738 (s), 690 (m), 602 (s), 555 (s), 513 (s), 474 (m) cm⁻¹.

(S)-tert-Butyl-N-[2-(indol-3-yl)-1-(4-((4-phenylamino)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl]ethyl]carbamate (Schl-30715, **231)**



Nach AAV 9b aus Schl-28122 (**47**, 287 mg, 0.87 mmol), *N*-Boc-L-Tryptophan (263 mg, 0.87 mmol), Triethylamin (0.36 mL, 2.6 mmol), EDC·HCl (249 mg, 1.30 mmol) und HOBt (175 mg, 1.30 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) konnten 367 mg (0.63 mmol, 72%) des Produkts **231** als violettes Öl erhalten werden.

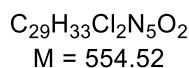
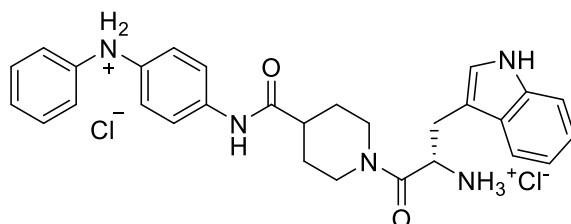
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.83 – 10.74 (m, 1H, NH), 9.67 – 9.59 (m, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, NH), 7.52 – 7.38 (m, 3H, H_{arom}), 7.33 – 7.26 (m, 1H, H_{arom}), 7.19 – 7.06 (m, 3H, H_{arom}), 7.06 – 6.92 (m, 7H, NH, H_{arom}), 6.74 – 6.69 (m, 1H, H_{arom}), 4.69 – 4.58 (m, 1H, CH), 4.39 – 4.27 (m, 1H, H_{Pip}), 3.93 – 3.81 (m, 1H, H_{Pip}), 3.06 – 2.96 (m, 1H, H_{Pip}), 2.96 – 2.82 (m, 1H, H_{Pip}), 2.77 – 2.57 (m, 1H, H_{Pip}), 1.76 – 1.57 (m, 2H, H_{Pip}), 1.53 – 1.39 (m, 1H, H_{Pip}), 1.38 – 1.25 (m, 9H, CH₃), 1.21 – 1.16 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.

Das Signal der Tyrosin-CH₂-Gruppe wird vom Lösungsmittelsignal überdeckt.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.7+172.5, 170.1, 155.9+155.5, 144.7, 139.1, 136.5, 132.7, 129.7 (2C), 127.8, 125.9, 124.2, 121.4, 120.9 (2C), 119.4, 118.8 (2C), 118.4 (2C), 116.2 (2C), 111.8, 110.7, 78.6, 51.3+51.2, 44.9, 43.1+42.8, 41.6+41.5, 29.3+29.0, 28.7 (3C), 28.4+28.3 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₃₄H₃₉N₅O₄Na⁺, berechnet: 604.2894, gefunden: 604.2893.

(S)-1-[2-Amino-(indol-3-yl)propanoyl]-N-[4-(phenylamino)phenyl]piperidin-4-carbamid-Dihydrochlorid (Schl-30724, **173)**



Nach AAV 10 aus Schl-30715 (**231**, 266 mg, 0.46 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Es konnten 238 mg (0.40 mmol, 87%) des Produkts **173** als grüngrauer Feststoff erhalten werden.

Smp.: 143-145 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 11.14+11.03 (2 s, 1H, NH_{Indol}), 9.79 (s, 1H, NH), 8.33+8.21 (2 s, 3H, NH₃), 7.49 – 7.29 (m, 4H, H_{arom}), 7.24 – 7.20 (m, 1H, H_{arom}), 7.17 – 7.03 (m, 3H, H_{arom}), 7.00 – 6.89 (m, 5H, H_{arom}), 6.74 – 6.69 (m, 1H, H_{arom}), 4.56 – 4.47 (m, 1H, CH), 4.33 – 4.20 (m, 1H, H_{Pip}), 3.63 – 3.55 (m, 1H, H_{Pip}), 3.26 – 3.17 (m, 1H, H_{Pip}), 3.17 – 3.03 (m, 1H, H_{Pip}), 2.95 – 2.56 (m, 1H, H_{Pip}), 2.44 – 2.28 (m, 2H, CH₂), 2.26 – 2.12 (m, 1H, H_{Pip}), 1.73 – 1.62 (m, 1H, H_{Pip}), 1.52 – 1.35 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

Das Signal der Diphenylammonium-Gruppe konnte nicht detektiert werden.

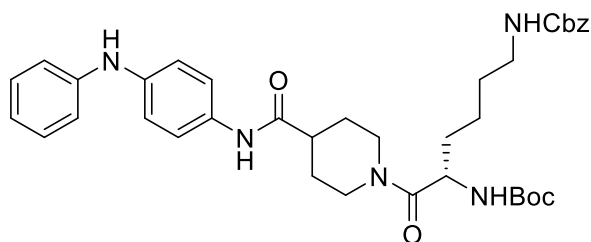
¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.6, 167.5, 144.7, 139.1, 136.7, 132.8, 129.6 (2C), 127.7, 125.4, 121.7, 121.0, 120.9, 119.4, 119.1, 118.6, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 112.1, 107.3, 50.3, 44.8, 42.5, 41.7, 34.7, 31.8, 27.5 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₉H₃₂N₅O₂⁺, berechnet: 482.2551, gefunden: 482.2560.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2916 (w), 2856 (w), 1642 (m), 1615 (m), 1545 (vs), 1509 (s), 1493 (s), 1446 (m), 1371 (m), 1237 (m), 1176 (m), 1117 (s), 1080 (w), 1012 (w), 953 (m), 870 (s), 739 (vs), 689 (s), 601 (vs), 513 (s), 460 (m) cm⁻¹.

(S)-tert-Butyl-N-[5-(benzyloxycarbonylamino)-1-(4-((4-phenylamino)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)pentyl]carbamate

(Schl-30733, **232**)



$C_{37}H_{47}N_5O_6$
M = 657.81

Nach AAV 9b aus Schl-28122 (**47**, 332 mg, 1.00 mmol), *N*-Boc-*N'*-Cbz-L-Lysin (380 mg, 1.00 mmol), Triethylamin (0.42 mL, 3.0 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.50 mmol) und HOBT (203 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) konnten 369 mg (0.56 mmol, 56%) des Produkts **232** als violetter Schaum erhalten werden.

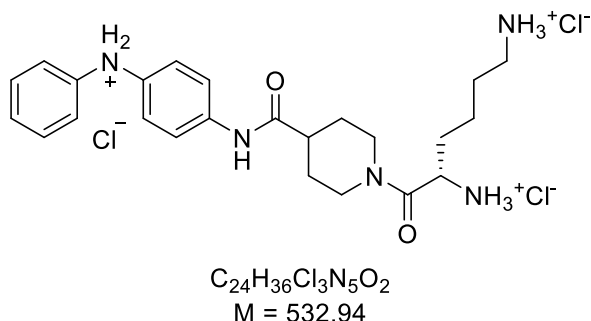
Smp.: 79 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.73 (s, 1H, NH), 7.97 (s, 1H, NH), 7.50 – 7.43 (m, 2H, H_{arom}), 7.36 – 7.27 (m, 5H, H_{arom}, NH), 7.23 – 7.15 (m, 3H, H_{arom}), 7.05 – 6.96 (m, 4H, H_{arom}), 6.91+6.82 (2 s, 1H, NH), 6.78 – 6.72 (m, 1H, H_{arom}), 4.43 – 4.29 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 4.05 – 3.93 (m, 1H, H_{Pip}), 3.13 – 3.04 (m, 1H, H_{Pip}), 3.00 – 2.95 (m, 2H, H_{Pip}), 2.70 – 2.53 (m, 2H, H_{Pip}), 1.88 – 1.74 (m, 2H, CH₂), 1.57 – 1.27 (m, 19H, H_{Pip}, CH₂, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.8, 170.7+170.4, 156.6, 155.9+155.8, 144.6, 139.2, 137.8, 132.7, 129.7 (2C), 128.9 (2C), 128.3 (2C), 125.9, 121.0 (2C), 119.4, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 78.5, 67.0, 65.6, 50.7+50.4, 44.8+44.5, 43.2+42.9, 41.8+41.5, 31.6, 29.7+29.6, 28.9+28.8, 28.7 (4C), 23.1 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₃₇H₄₇N₅O₆Na⁺, berechnet: 680.3419, gefunden: 680.3425.

(S)-1-(2,6-Diaminohexanoyl)-N-(4-(phenylamino)phenyl)piperidin-4-carbamid-Dihydrochlorid (Schl-30170, **164)**



Nach AAV 10 aus Schl-30733 (**232**, 340 mg, 0.52 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 wurden 219 mg (0.44 mmol, 85%) des Produkts **164** als violetter Feststoff erhalten.

Smp.: 93 °C (Zersetzung).

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.04 (s, 1H, NH), 8.34 – 8.26 (m, 3H, NH₃), 8.24 – 8.13 (m, 3H, NH₃), 7.54 – 7.44 (m, 2H, H_{arom}), 7.26 – 7.18 (m, 1H, H_{arom}), 7.17 – 7.10 (m, 2H, H_{arom}), 7.01 – 6.93 (m, 3H, H_{arom}), 6.77 – 6.66 (m, 1H, H_{arom}), 4.42 – 4.28 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 3.95 – 3.87 (m, 1H, H_{Pip}), 3.14 – 3.07 (m, 1H, H_{Pip}), 2.74 – 2.63 (m, 4H, CH₂), 1.88 – 1.75 (m, 2H, H_{Pip}), 1.68 – 1.54 (m, 4H, CH₂, H_{Pip}), 1.52 – 1.43 (m, 2H, H_{Pip}), 1.42 – 1.32 (m, 2H, CH₂) ppm.

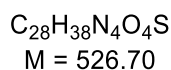
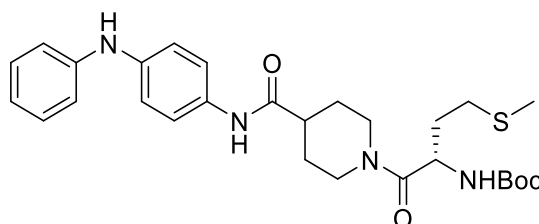
Das Signal der Diphenylammoniumgruppe konnte nicht detektiert werden.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.8+172.7, 167.4+167.2, 144.6, 139.0, 132.9, 129.6 (2C), 121.0 (2C), 119.5, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 49.7, 45.1+45.0, 42.8+42.4, 42.0+41.8, 38.6, 30.3, 29.4+29.1, 28.7, 26.9+26.8, 21.4+21.3 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₄H₃₄N₄O₂⁺, berechnet: 424.2707, gefunden: 424.2710.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3371 (w), 2923 (m), 2588 (w), 1643 (m), 1614 (m), 1547 (m), 1508 (s), 1492 (s), 1446 (m), 1372 (m), 1324 (m), 1255 (m), 1175 (m), 1025 (w), 953 (m), 842 (w), 737 (s), 691 (s), 601 (s) cm⁻¹.

(S)-tert-Butyl-N-[1-(4-((4-phenylamino)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl]-3-(methylsulfanyl)propyl]carbamate (Schl-30734, **233)**



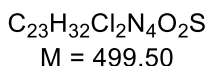
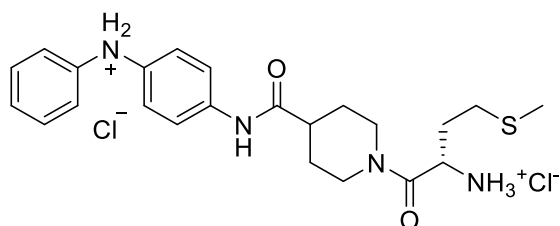
Nach AAV 9b aus **47** (332 mg, 1.00 mmol), *N*-Boc-L-Methionin (249 mg, 1.00 mmol), Triethylamin (0.42 mL, 3.0 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.50 mmol) und HOBT (203 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) konnten 289 mg (0.55 mmol, 55%) des Produkts **233** als violetter Schaum erhalten werden.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.70 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, NH), 7.46 – 7.39 (m, 2H, H_{arom}), 7.19 – 7.09 (m, 2H, H_{arom}), 7.08 – 6.92 (m, 5H, H_{arom}, NH), 6.79 – 6.63 (m, 1H, H_{arom}), 4.53 – 4.46 (m, 1H, CH), 4.41 – 4.31 (m, 1H, H_{Pip}), 4.05 – 3.97 (m, 1H, H_{Pip}), 3.13 – 2.99 (m, 1H, H_{Pip}), 2.66 – 2.51 (m, 3H, CH₂, H_{Pip}), 2.01 (s, 3H, CH₃), 1.87 – 1.66 (m, 4H, H_{Pip}, CH₂), 1.62 – 1.51 (m, 2H, H_{Pip}), 1.47 – 1.39 (m, 1H, H_{Pip}), 1.34 (s, 9H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.7, 170.3+169.8, 155.8+155.6, 144.7, 139.2, 132.7, 129.6 (2C), 121.0 (2C), 119.5, 118.4 (2C), 116.3 (2C), 78.6, 49.7+49.6, 44.9+44.6, 43.2+42.9, 41.8+41.6, 31.8, 30.4, 29.4, 28.9, 28.7 (4C) ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₈H₃₈N₄O₄SNa⁺, berechnet: 549.2506, gefunden: 549.2510.

(S)-1-(2-Amino-4-(methylsulfanyl)butanoyl)-N-(4-(phenylamino)phenyl)carbamoylpiperidin-4-carbamid-Dihydrochlorid
(Schl-30171, **167**)



Nach AAV 10 aus Schl-30734 (**233**, 260 mg, 0.49 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Waschen mit MTBE/Pentan wurden 223 mg (0.28 mmol, 98%) des Produkts **167** als grünschwarzer Feststoff erhalten.

Smp.: 168 °C (Zersetzung).

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆, δ = 9.99 (s, 1H, NH), 8.42 – 8.29 (m, 3H, NH₃), 7.50 – 7.43 (m, 2H, H_{arom}), 7.16 – 7.11 (m, 2H, H_{arom}), 7.00 – 6.94 (m, 4H, H_{arom}), 6.73 – 6.68 (m, 1H, H_{arom}), 4.41 – 4.32 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 3.96 – 3.88 (m, 1H, H_{Pip}), 3.17 – 3.05 (m, 1H, H_{Pip}), 2.76 – 2.59 (m, 3H, CH₂, H_{Pip}), 2.54 (s, 1H, H_{Pip}), 2.03 (s, 3H, CH₃), 1.98 – 1.90 (m, 2H, H_{Pip}), 1.87 – 1.75 (m, 2H, CH₂), 1.68 – 1.40 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

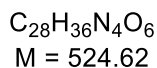
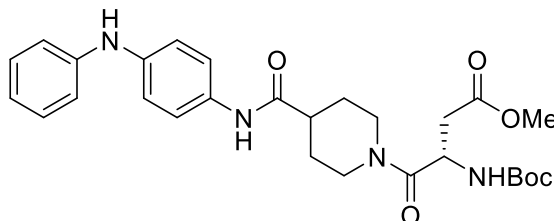
Das Signal der Diphenylammoniumgruppe konnte nicht detektiert werden.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆, δ = 172.7+172.6, 167.1+166.9, 144.6, 139.1, 132.8, 129.6 (2C), 121.0 (2C), 119.5, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 49.3+49.2, 44.9+44.8, 42.7, 42.3, 42.0+41.8, 30.9+30.7, 29.3+29.2, 28.7, 14.6 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₃H₃₁N₄O₂S⁺; berechnet: 427.2162, gefunden: 427.2171.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 2917 (w), 2590 (w), 2449 (w), 1643 (m), 1615 (w), 1547 (m), 1508 (vs), 1493 (s), 1435 (m), 1372 (w), 1323 (m), 1255 (w), 1175 (m), 1110 (w), 1027 (w), 953 (m), 840 (w), 738 (m), 691 (m), 602 (s), 513 (s) cm⁻¹.

(S)-Methyl-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(4-((4-(phenylamino)phenyl)carbamoyl)-piperidin-1-yl-carbonyl)propanoat (Schl-30735, **234)**



Nach AAV 9b aus Schl-28122 (**47**, 332 mg, 1.00 mmol), *N*-Boc-L-Asparaginsäuremethylester (247 mg, 1.00 mmol), Triethylamin (0.42 mL, 3.0 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.50 mmol) und HOBt (203 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) konnten 277 mg (0.53 mmol, 53%) des Produkts **234** als violetter Schaum erhalten werden.

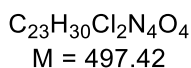
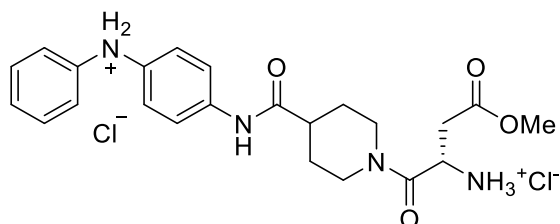
Smp.: 82 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.73 (s, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, NH), 7.48 – 7.45 (m, 2H, H_{arom}), 7.21 – 7.16 (m, 2H, H_{arom}), 7.02 – 6.97 (m, 4H, H_{arom}), 6.93 – 6.86 (m, 1H, NH), 6.78 – 6.73 (m, 1H, H_{arom}), 4.41 – 4.36 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 3.89 – 3.85 (m, 1H, H_{Pip}), 3.62 (s, 3H, CH₃), 3.07 – 3.00 (m, 1H, H_{Pip}), 2.79 – 2.58 (m, 4H, CH₂, H_{Pip}), 1.82 – 1.77 (m, 2H, H_{Pip}), 1.64 – 1.59 (m, 1H, H_{Pip}), 1.46 – 1.38 (m, 10H, CH₃, H_{Pip}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆, δ = 172.9, 172.8, 168.0, 155.6, 144.6, 139.2, 132.7, 129.7 (2C), 121.0 (2C), 119.4, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 78.9, 52.4, 50.6, 44.9, 43.0, 41.3, 34.9, 29.2, 28.7 (3C), 28.4 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₈H₃₆N₄O₆Na⁺, berechnet: 547.2527, gefunden: 547.2536.

(S)-Methyl-3-amino-4-oxo-4-(4-((4-phenylamino)phenyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)butanoat-dihydrochlorid (Schl-30172, 161)



Nach AAV 10 aus Schl-30735 (**234**, 247 mg, 0.47 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Feststoff mit MTBE/Pentan gewaschen. Nach Lösen in MeOH wurde das Lösungsmittel entfernt und 214 mg (0.46 mmol, 98%) des Produkts **161** als schwarzer Feststoff erhalten.

Smp.: 181 °C (Zersetzung).

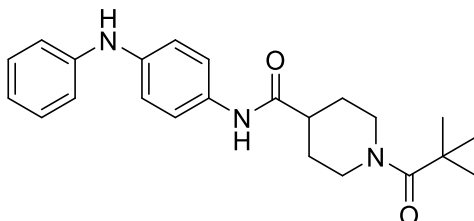
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.90 (s, 1H, NH), 8.43+8.24 (s, 3H, NH₃), 7.47 – 7.43 (m, 2H, H_{arom}), 7.16 – 7.10 (m, 2H, H_{arom}), 6.99 – 6.94 (m, 4H, H_{arom}), 6.75 – 6.68 (m, 1H, H_{arom}), 4.40 – 4.20 (m, 2H, CH, H_{Pip}), 3.86 – 3.78 (m, 1H, H_{Pip}), 3.68 (s, 3H, CH₃), 3.08 – 2.99 (m, 3H, CH₂, H_{Pip}), 2.66 – 2.56 (m, 2H, H_{Pip}), 1.81 – 1.75 (m, 2H, H_{Pip}), 1.64 – 1.52 (m, 1H, H_{Pip}), 1.49 – 1.38 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.

Das Signal der Diphenylammoniumgruppe konnte nicht detektiert werden.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.8, 170.8, 167.4+167.3, 144.7, 139.2, 132.8, 129.6 (2C), 121.0 (2C), 119.4, 118.4 (2C), 116.3 (2C), 53.3, 49.3+49.2, 45.0+44.9, 42.8+42.7, 41.4+41.3, 33.5+33.3, 29.2+29.1, 28.6 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₃H₂₉N₄O₄⁺; berechnet: 425.2183, gefunden: 425.2191.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 2924 (w), 2857 (w), 1744 (w), 1597 (m), 1546 (m), 1509 (vs), 1493 (s), 1443 (s), 1320 (m), 1233 (m), 1175 (m), 1110 (w), 1073 (w), 1028 (w), 953 (m), 841 (m), 738 (m), 692 (m), 602 (s), 512 (s), 477 (s) cm⁻¹.

1-(2,2-Dimethylpropanoyl)-N-(4-(phenylamino)phenyl)piperidin-4-carbamid(Schl-30736, **158**)

$$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$$

$$M = 379.50$$

Schl-28122 (**47**, 332 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) und NEt_3 (0.42 mL, 3.0 mmol, 3.0 eq) wurden in DCM gelöst und die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt. Pivaloylchlorid (0.12 mL, 1.0 mmol, 1.0 eq) wurde zugegeben und 40 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde dreimal mit 1 M wässriger NaOH und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) konnten 182 mg (0.48 mmol, 48%) des Produkts **158** als violetter Feststoff erhalten werden.

Smp.: 206 °C.

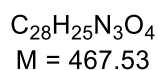
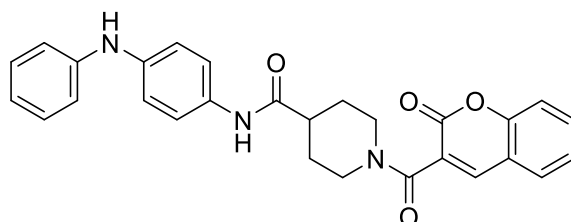
$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$; δ = 9.69 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, NH), 7.50 – 7.40 (m, 2H, H_{arom}), 7.20 – 7.11 (m, 2H, H_{arom}), 7.01 – 6.90 (m, 4H, H_{arom}), 6.76 – 6.66 (m, 1H, H_{arom}), 4.36 – 4.22 (m, 2H, H_{Pip}), 2.86 – 2.75 (m, 2H, H_{Pip}), 2.59 – 2.51 (m, 1H, H_{Pip}), 1.81 – 1.73 (m, 2H, H_{Pip}), 1.54 – 1.40 (m, 2H, H_{Pip}), 1.17 (s, 9H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: 101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ = 175.3, 172.9, 144.6, 139.1, 132.8, 129.7 (2C), 121.0 (2C), 119.4, 118.4 (2C), 116.2 (2C), 44.7, 43.3, 38.7 (2C), 29.3 (2C), 28.6 (3C) ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}^+$, berechnet: 402.2152, gefunden: 402.2165.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3318 (m), 2954 (w), 2925 (w), 2860 (w), 1654 (m), 1615 (s), 1597 (s), 1540 (s), 1509 (s), 1494 (vs), 1446 (s), 1404 (m), 1363 (m), 1322 (s), 1258 (m), 1233 (w), 1165 (s), 1100 (w), 1030 (w), 1010 (w), 956 (m), 874 (w), 822 (m), 806 (m), 767 (w), 749 (m), 697 (m), 647 (w), 581 (m), 561 (m), 515 (s), 499 (m) cm^{-1} .

1-((2-Oxo-2H-chromen-3-yl)carbonyl)-N-(4-(phenylamino)phenyl)piperidin-4-carbamid
(Schl-30850, **198**)



Nach AAV 9a aus Schl-28122 (**47**, 332 mg, 1.00 mmol), Cumarin-3-carbonsäure (190 mg, 1.00 mmol), HOBt (162 mg, 1.20 mmol), EDC·HCl (230 mg, 1.20 mmol) und NEt_3 (0.28 mL, 2.0 mmol) dargestellt. Das Produkt **198** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) als schwarzgrauer Feststoff (323 mg, 0.69 mmol, 69%) erhalten.

Smp.: 251-252 °C.

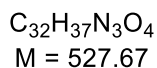
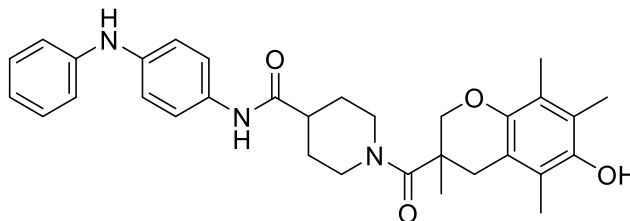
1H -NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 9.72 (s, 1H, NH), 8.17 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, H_{arom}), 7.76 – 7.71 (m, 1H, H_{arom}), 7.68 – 7.59 (m, 1H, H_{arom}), 7.48 – 7.27 (m, 4H, H_{arom}), 7.17 – 7.12 (m, 2H, H_{arom}), 7.02 – 6.85 (m, 4H, H_{arom}), 6.74 – 6.69 (m, 1H, H_{arom}), 4.51 – 4.43 (m, 1H, H_{Pip}), 3.85 – 3.61 (m, 1H, H_{Pip}), 3.13 – 3.02 (m, 1H, H_{Pip}), 2.88 – 2.72 (m, 1H, H_{Pip}), 2.63 – 2.53 (m, 1H, H_{Pip}), 1.91 – 1.82 (m, 1H, H_{Pip}), 1.77 – 1.69 (m, 1H, H_{Pip}), 1.68 – 1.50 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 172.7, 163.2, 158.2, 154.0, 144.7, 142.3, 139.2, 133.1, 132.7, 129.6 (2C), 129.5, 125.6, 125.3, 121.0 (2C), 119.5, 119.0, 118.4 (2C), 116.8, 116.3 (2C), 46.6, 42.9, 41.3, 29.4, 28.6 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{28}H_{25}N_3O_4Na^+$, berechnet: 490.1737, gefunden: 490.1738.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3374 (w), 3284 (w), 2860 (w), 1718 (s), 1631 (s), 1606 (s), 1595 (s), 1510 (vs), 1493 (s), 1434 (m), 1401 (w), 1307 (m), 1053 (m), 923 (w), 872 (w), 830 (m), 723 (vs), 677 (m), 568 (m), 495 (m) cm^{-1} .

1-(6-Hydroxy-3,5,7,8-tetramethylchroman-3-carbonyl)-N-(4-(phenylamino)phenyl) piperidin-4-carbamid (Schl-30849, **196)**



Nach AAV 9a aus Schl-28122 (**47**, 332 mg, 1.00 mmol), *rac*-Trolox (**21**, 250 mg, 1.00 mmol), HOBT (162 mg, 1.20 mmol), EDC·HCl (230 mg, 1.20 mmol) und NEt₃ (0.28 mL, 2.0 mmol) dargestellt. Das Produkt **196** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) als schwarzgrauer Feststoff (417 mg, 0.79 mmol, 79%) erhalten.

Smp.: 119-120 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.69 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, NH), 7.45 (s, 1H, OH), 7.44 – 7.38 (m, 2H, H_{arom}), 7.17 – 7.12 (m, 2H, H_{arom}), 7.00 – 6.91 (m, 4H, H_{arom}), 6.76 – 6.67 (m, 1H, H_{arom}), 3.29 – 3.23 (m, 3H, H_{Pip}), 2.97 – 2.92 (m, 1H, H_{Pip}), 2.65 – 2.53 (m, 2H, H_{Pip}), 2.42 – 2.34 (m, 2H, CH_{2,Trolox}), 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.02 (s, 3H, CH₃), 1.95 (s, 3H, CH₃), 1.80 – 1.69 (m, 2H, H_{Pip}), 1.65 – 1.54 (m, 2H, CH_{2,Trolox}), 1.50 – 1.41 (m, 4H, H_{Pip}, CH₃) ppm.

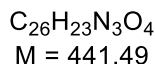
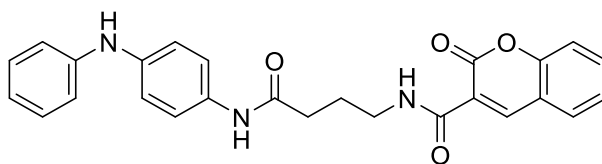
¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.8, 170.9, 146.4, 144.7, 144.4, 139.2, 132.8, 129.6 (2C), 123.4, 121.1, 121.0 (2C), 119.5, 118.4 (2C), 117.6, 116.3 (2C), 115.0, 78.7, 43.1 (2C), 31.7 (2C), 21.1 (2C), 13.3, 12.5, 12.3 (2C) ppm.

Das Signal eines Kohlenstoffatoms wird vom DMSO-Signal überdeckt.

HRMS: ESI(+), m/z für C₃₂H₃₈N₃O₄⁺, berechnet: 528.2857, gefunden: 528.2856.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3305 (w), 3050 (w), 2922 (w), 2853 (w), 1654 (w), 1597 (s), 1512 (vs), 1495 (s), 1442 (s), 1402 (w), 1316 (m), 1086 (s), 1029 (w), 935 (w), 871 (w), 829 (m), 745 (s), 693 (s), 585 (m), 512 (s) cm⁻¹.

2-Oxo-N-[3-((4-(phenylamino)phenyl)amino)carbonylpropyl]-2H-chromen-3-carbamid (Schl-30851, **199)**



Nach AAV 9a aus Schl-30145 (**44**, 306 mg, 1.00 mmol), Cumarin-3-carbonsäure (190 mg, 1.00 mmol), HOBt (162 mg, 1.20 mmol), EDC·HCl (230 mg, 1.20 mmol) und NEt_3 (0.28 mL, 2.0 mmol) dargestellt. Abweichend von der AAV wurde Toluol/DMF 10:1 als Lösungsmittel verwendet und für 50 h unter Rückfluss erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) wurden 319 mg (0.72 mmol, 72%) des Produkts **199** als brauner Feststoff erhalten.

Smp.: 198 °C.

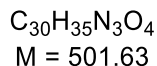
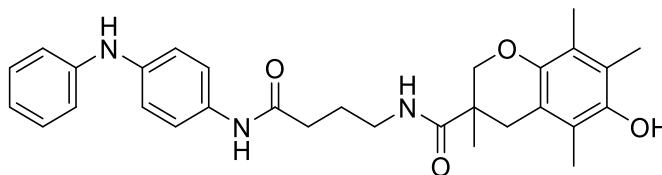
1H -NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 9.70 (s, 1H, NH), 8.80 (s, 1H, NH), 8.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H, NH), 7.96 – 7.88 (m, 2H, H_{arom}), 7.71 – 7.66 (m, 1H, H_{arom}), 7.47 – 7.38 (m, 4H, H_{arom}), 7.19 – 7.10 (m, 2H, H_{arom}), 6.98 – 6.92 (m, 4H, H_{arom}), 6.74 – 6.69 (m, 1H, H_{arom}), 3.40 – 3.33 (m, 2H, CH_2), 2.34 – 2.28 (m, 2H, CH_2), 1.90 – 1.79 (m, 2H, CH_2) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 170.6, 161.7, 160.8, 154.4, 147.8, 144.7, 139.1, 134.5, 132.8, 130.7, 129.6 (2C), 125.6, 120.9 (2C), 119.7, 119.4, 119.0, 118.4 (2C), 116.6, 116.2 (2C), 39.4, 34.3, 25.7 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{26}H_{23}N_3O_4Na^+$, berechnet: 464.1581, gefunden: 464.1580.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3347 (m), 3296 (m), 2933 (w), 2853 (w), 1684 (s), 1591 (s), 1527 (vs), 1514 (vs), 1495 (s), 1445 (m), 1406 (w), 1301 (m), 1080 (m), 1028 (w), 923 (w), 872 (w), 842 (m), 739 (vs), 665 (m), 585 (m), 501 (s) cm^{-1} .

6-Hydroxy-3,5,7,8-tetramethyl-N-[(3-((4-(phenylamino)phenyl)carbamoyl)propyl)chroman-3-carbamid (Schl-30843, 197)



Nach AAV 9b aus Schl-30145 (**44**, 306 mg, 1.00 mmol), Trolox (**21**, 250 mg, 1.00 mmol), HOBt (162 mg, 1.20 mmol), EDC·HCl (230 mg, 1.20 mmol) und NEt₃ (0.28 mL, 2.0 mmol) dargestellt. Das Produkt **197** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM→DCM/MeOH 20:1) als brauner Feststoff (349 mg, 0.7 mmol, 70%) erhalten.

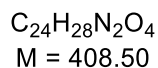
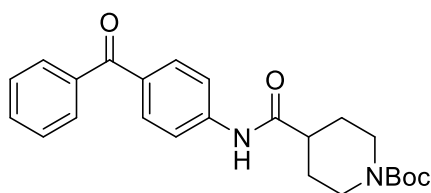
Smp.: 110 °C

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆, δ = 9.63 (s, 1H, OH), 7.93 (s, 1H, NH), 7.42 (s, 1H, NH), 7.41 – 7.34 (m, 2H, H_{arom}), 7.19 – 7.11 (m, 2H, H_{arom}), 7.00 – 6.92 (m, 4H, H_{arom}), 6.74 – 6.68 (m, 1H, H_{arom}), 5.70 (s, 1H, NH), 3.16 – 3.02 (m, 2H, CH₂), 2.19 – 2.09 (m, 4H, CH₂, CH_{2,Trolox}), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃), 1.96 (s, 3H, CH₃), 1.74 – 1.57 (m, 4H, CH₂, CH_{2,Trolox}), 1.33 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 100 MHz, DMSO-*d*₆, δ = 173.9, 170.8, 146.3, 144.7, 144.4, 139.1, 132.8, 129.6 (2C), 123.2, 121.8, 121.0 (2C), 120.8, 119.4, 118.4 (2C), 117.6, 116.2 (2C), 77.7, 38.9, 34.2, 30.0, 25.7, 24.4, 20.6, 13.3, 12.6, 12.3 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₃₀H₃₅N₃O₄Na⁺, berechnet: 524.2520, gefunden: 524.2523.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3308 (w), 2922 (m), 2853 (w), 1650 (s), 1596 (s), 1511 (vs), 1494 (vs), 1442 (s), 1402 (w), 1300 (m), 1253 (s), 1058 (s), 1029 (m), 934 (w), 872 (w), 822 (m), 746 (s), 693 (m), 511 (s) cm⁻¹.

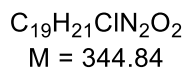
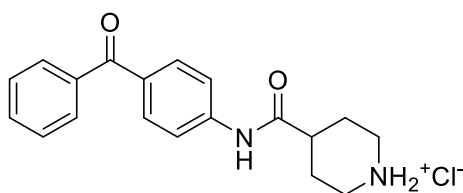
tert-Butyl-4-(4-benzoylphenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (Schl-28114, **184)**

Zu einer Lösung von *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**125**, 2.29 g, 10.0 mmol, 1.0 eq) und 4-Aminobenzophenon (1.97 g, 10.0 mmol, 1.0 eq) in absolutem Pyridin wurde bei $-15\text{ }^\circ\text{C}$ unter Argonatmosphäre langsam SOCl_2 (0.73 mL, 10.0 mmol, 1.0 eq) getropft. Nach 1 h wurde die Reaktionsmischung auf Eis gegossen, mit HCl auf pH 1 gebracht und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM \rightarrow DCM/MeOH 20:1) wurden 1.26 g (3.08 mmol, 31%) des Produkts **184** als hellgelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$; $\delta = 10.26$ (s, 1H, NH), 7.78 – 7.58 (m, 7H, H_{arom}), 7.56 – 7.45 (m, 2H, H_{arom}), 3.97 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H, H_{Pip}), 2.74 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H, H_{Pip}), 2.56 – 2.51 (m, 1H, H_{Pip}), 1.77 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H, H_{Pip}), 1.53 – 1.40 (m, 2H, H_{Pip}), 1.38 (s, 9H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: 101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$; $\delta = 194.5$, 173.5, 153.8, 143.3, 137.6, 132.1, 131.2, 131.0 (2C), 129.2 (2C), 128.4 (2C), 118.3 (2C), 78.6, 42.6 (2C), 28.1 (2C), 28.0 (4C) ppm.

4-(4-Benzoylphenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (Schl-28174, **186**)

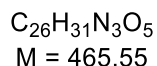
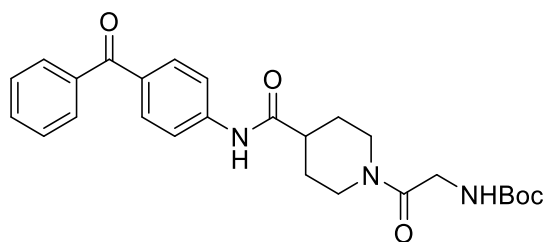


Nach AAV 10 aus Schl-28114 (**184**, 2.04 g, 5.00 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan wurden 1.68 g (4.87 mmol, 97%) des Produkts **186** als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆, δ = 10.68 (s, 1H, NH), 9.26 – 9.19 (m, 1H, NH), 8.92 – 8.84 (m, 1H, NH), 7.82 – 7.77 (m, 2H, H_{arom}), 7.70 – 7.60 (m, 4H, H_{arom}), 7.57 – 7.49 (m, 3H, H_{arom}), 3.28 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H, H_{Pip}), 2.87 (q, *J* = 11.8 Hz, 2H, H_{Pip}), 2.79 – 2.69 (m, 1H, H_{Pip}), 2.01 – 1.93 (m, 2H, H_{Pip}), 1.91 – 1.75 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 194.5, 172.6, 143.4, 137.5, 132.1, 131.4, 131.1 (2C), 129.2 (2C), 128.5 (2C), 118.4 (2C), 42.3 (2C), 40.9, 25.1 (2C) ppm.

***tert*-Butyl-*N*-[2-(4-((4-benzoylphenyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-2-oxoethyl]carbamat**
(Schl-30183, **235**)



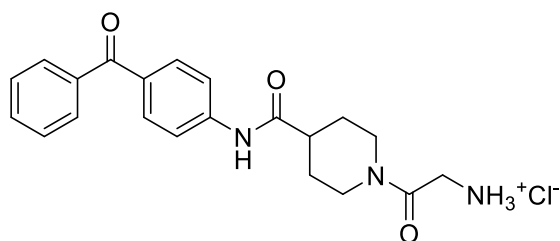
Nach AAV 9a aus **186** (345 mg, 1.00 mmol), *N*-Boc-Glycin (175 mg, 1.00 mmol), HOBt (162 mg, 1.20 mmol), EDC·HCl (230 mg, 1.20 mmol) und NEt₃ (0.28 mL, 2.0 mmol) dargestellt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden 438 mg (0.94 mmol, 94%) des Produkts **235** als oranger Schaum erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.28 (s, 1H, NH), 7.77 – 7.73 (m, 2H, H_{arom}), 7.72 – 7.65 (m, 4H, H_{arom}), 7.54 – 7.47 (m, 3H, H_{arom}), 6.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 4.38 – 4.30 (m, 1H, H_{Pip}), 3.87 – 3.71 (m, 3H, H_{Pip}), 3.07 – 2.95 (m, 1H, H_{Pip}),

2.68 – 2.57 (m, 2H, CH₂), 1.85 – 1.77 (m, 2H, H_{Pip}), 1.61 – 1.33 (m, 11H, H_{Pip}, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 195.1, 174.1, 167.7, 154.3, 144.0, 138.1, 132.7, 131.6 (2C), 129.9 (2C), 129.0 (2C), 118.9 (2C), 113.1, 78.4, 43.9, 43.2, 42.3, 41.5, 29.0, 28.8 (3C), 28.5 ppm.

((4-(4-Benzoylphenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)methan ammoniumchlorid
(Schl-30194, **188**)



C₂₁H₂₄ClN₃O₃
M = 401.89

Nach AAV 10 aus Schl-30183 (**235**, 372 mg, 0.80 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 wurden 318 mg (0.79 mmol, 98%) des Produkts **188** als oranger Feststoff erhalten.

Smp.: 127 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.63 (s, 1H, NH), 8.14 (br s, 3H, NH₃), 7.83 – 7.76 (m, 2H, H_{arom}), 7.71 – 7.63 (m, 4H, H_{arom}), 7.53 – 7.48 (m, 3H, H_{arom}), 4.40 – 4.32 (m, 1H, H_{Pip}), 3.95 – 3.85 (m, 1H, H_{Pip}), 3.82 – 3.69 (m, 2H, H_{Pip}), 3.10 – 2.99 (m, 1H, H_{Pip}), 2.79 – 2.66 (m, 2H, CH₂), 1.89 – 1.77 (m, 2H, H_{Pip}), 1.69 – 1.55 (m, 1H, H_{Pip}), 1.53 – 1.38 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 195.1, 174.1, 164.8, 144.1, 138.1, 132.9, 131.6 (2C), 129.9 (2C), 129.0 (2C), 128.8, 118.9 (2C), 44.1, 42.8, 41.5, 28.9, 28.4 ppm.

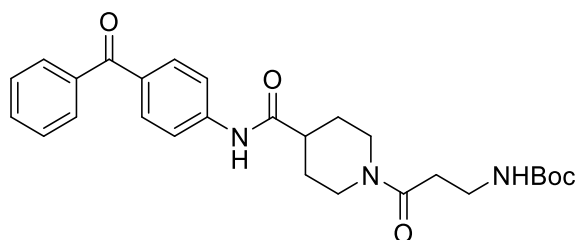
Ein aliphatisches Kohlenstoff-Signal wird vom DMSO-Signal verdeckt.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₁H₂₄N₃O₃⁺; berechnet: 366.1812, gefunden: 366.1817.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 2925 (w), 2865 (w), 2608 (w), 1644 (s), 1591 (s), 1520 (s), 1483 (m), 1445 (m), 1407 (m), 1314 (m), 1276 (s), 1253 (s), 1171 (s), 1116 (w), 1017 (w), 953 (m), 938 (m), 923 (m), 849 (m), 793 (m), 739 (m), 697 (s), 619 (m), 507 (m), 482 (m) cm⁻¹.

***tert*-Butyl-*N*-[2-(4-((4-benzoylphenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)ethyl]carbamate**

(Schl-30184, **236**)



$C_{27}H_{33}N_3O_5$
M = 479.58

Nach AAV 9a aus Schl-28174 (**186**, 345 mg, 1.00 mmol), *N*-Boc- β -Alanin (189 mg, 1.00 mmol), HOBT (162 mg, 1.20 mmol), EDC·HCl (230 mg, 1.20 mmol) und NEt₃ (0.28 mL, 2.0 mmol) dargestellt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden 443 mg (0.92 mmol, 92%) des Produkts **236** als oranger Schaum erhalten.

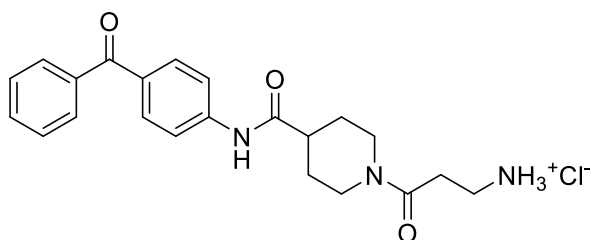
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.27 (s, 1H, NH), 7.77 – 7.73 (m, 2H, H_{arom}), 7.72 – 7.64 (m, 4H, H_{arom}), 7.54 – 7.47 (m, 3H, H_{arom}), 6.62 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH), 4.43 – 4.34 (m, 1H, H_{Pip}), 3.91 – 3.82 (m, 1H, H_{Pip}), 3.17 – 3.07 (m, 2H, H_{Pip}), 3.07 – 2.96 (m, 1H, H_{Pip}), 2.66 – 2.56 (m, 2H, CH₂), 1.86 – 1.76 (m, 2H, H_{Pip}), 1.63 – 1.31 (m, 11H, H_{Pip}, CH₃) ppm.

Das Signal einer aliphatischen CH₂-Gruppe wird vom DMSO-Signal verdeckt.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 195.1, 174.1, 169.4, 154.3, 144.0, 138.1, 132.7, 131.6 (2C), 129.9 (2C), 129.0 (2C), 118.9 (2C), 113.1, 78.1, 44.9, 43.3, 40.9, 37.1, 33.3, 29.2, 28.8 (3C), 28.6 ppm.

2-(4-((4-Benzoylphenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)ethan ammoniumchlorid

(Schl-30195, **189**)



$C_{22}H_{26}ClN_3O_3$
 $M = 415.92$

Nach AAV 10 aus Schl-30184 (**236**, 384 mg, 0.80 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Aufnehmen in MeOH und Entfernung des Lösungsmittels wurden 330 mg (0.79 mmol, 98%) des Produkts **189** als orangebrauner Feststoff erhalten.

Smp.: 112 °C.

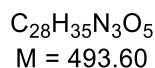
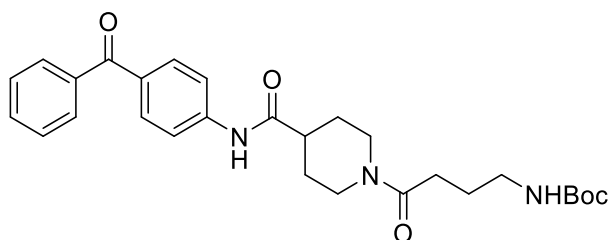
1H -NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 ; $\delta = 10.64$ (s, 1H, NH), 7.97 (br s, 3H, NH_3), 7.84 – 7.75 (m, 2H, H_{arom}), 7.70 – 7.62 (m, 4H, H_{arom}), 7.57 – 7.47 (m, 3H, H_{arom}), 4.41 – 4.35 (m, 1H, H_{Pip}), 3.86 – 3.78 (m, 1H, H_{Pip}), 3.10 – 2.99 (m, 1H, H_{Pip}), 2.99 – 2.91 (m, 2H, H_{Pip}), 2.77 – 2.58 (m, 4H, CH_2 , H_{Pip}), 1.90 – 1.78 (m, 2H, CH_2), 1.64 – 1.38 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, DMSO- d_6 ; $\delta = 195.1, 174.2, 168.4, 144.1, 138.1, 132.8, 131.6$ (2C), 129.9 (2C), 129.5, 129.0 (2C), 118.9 (2C), 44.7, 43.0, 41.1, 35.7, 30.3, 29.0, 28.5 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{22}H_{26}N_3O_3^+$; berechnet: 380.1969, gefunden: 380.1986.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu} = 2923$ (w), 1634 (m), 1590 (s), 1521 (s), 1479 (m), 1446 (m), 1407 (m), 1314 (m), 1277 (s), 1252 (m), 1172 (s), 1093 (m), 1035 (w), 952 (m), 938 (m), 924 (m), 851 (m), 793 (w), 740 (m), 697 (s), 619 (m), 507 (m) cm^{-1} .

***tert*-Butyl-*N*-[3-(4-((4-benzoylphenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)propyl]carbamate (Schl-30185, **237**)**

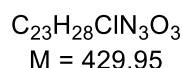
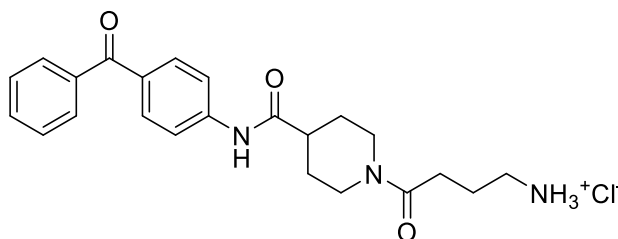


Nach AAV 9a aus Schl-28174 (**186**, 345 mg, 1.00 mmol), Boc-GABA (**36**, 203 mg, 1.00 mmol), HOBT (162 mg, 1.20 mmol), EDC·HCl (230 mg, 1.20 mmol) und NEt₃ (0.28 mL, 2.0 mmol) dargestellt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden 461 mg (0.93 mmol, 93%) des Produkts **237** als oranger Schaum erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.28 (s, 1H, NH), 7.76 – 7.74 (m, 1H, H_{arom}), 7.71 – 7.64 (m, 4H, H_{arom}), 7.57 – 7.44 (m, 4H, H_{arom}), 6.76 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, NH), 4.43 – 4.35 (m, 1H, H_{Pip}), 3.93 – 3.82 (m, 1H, H_{Pip}), 3.07 – 2.96 (m, 1H, H_{Pip}), 2.94 – 2.86 (m, 2H, CH₂), 2.66 – 2.52 (m, 2H, CH₂), 2.33 – 2.19 (m, 2H, H_{Pip}), 1.85 – 1.76 (m, 2H, H_{Pip}), 1.64 – 1.41 (m, 4H, CH₂, H_{Pip}), 1.34 (s, 9H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 195.1, 174.1, 170.7, 154.3, 144.0, 138.1, 133.1, 132.7, 131.6, 129.9 (2C), 129.3, 129.0 (2C), 128.7, 118.9, 77.9, 44.9, 43.4, 41.0, 30.3 (2C), 29.2, 28.8 (3C), 25.8 (2C) ppm.

3-(4-((4-Benzoylphenyl)carbamoyl)piperidin-1-ylcarbonyl)propan-1-ammoniumchlorid (Schl-30196, **190)**



Nach AAV 10 aus Schl-30185 (**237**, 395 mg, 0.80 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Aufnahmen in MeOH und Entfernung des Lösungsmittels wurden 338 mg (0.79 mmol, 98%) des Produkts **190** als orangebraunes Öl erhalten.

Smp.: 76 °C.

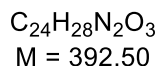
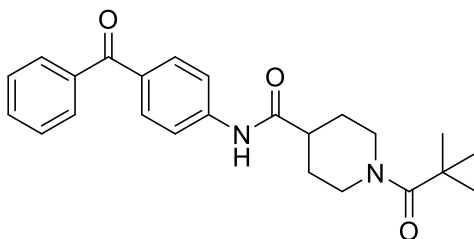
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.52 (s, 1H, NH), 7.98 (br s, 3H, NH₃), 7.82 – 7.75 (m, 2H, H_{arom}), 7.69 – 7.49 (m, 7H, H_{arom}), 4.40 – 4.36 (m, 1H, H_{Pip}), 3.93 – 3.84 (m, 1H, H_{Pip}), 3.07 – 2.96 (m, 1H, H_{Pip}), 2.80 – 2.53 (m, 4H, CH₂), 1.87 – 1.71 (m, 4H, H_{Pip}, CH₂), 1.63 – 1.49 (m, 1H, H_{Pip}), 1.49 – 1.37 (m, 1H, H_{Pip}) ppm.

Ein aliphatisches CH₂-Signal wird vom DMSO-Signal verdeckt.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 195.1, 174.2, 170.1, 144.1, 138.1, 132.8, 131.6 (2C), 129.9 (2C), 129.0, 128.8 (2C), 118.9 (2C), 44.8, 43.2, 41.1, 39.0, 29.8, 29.1, 28.6, 23.3 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₃H₂₈N₃O₃⁺; berechnet: 394.2125, gefunden: 394.2138.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 2927 (w), 1590 (s), 1522 (s), 1408 (m), 1315 (m), 1278 (s), 1172 (s), 924 (m), 851 (m), 740 (m), 698 (s) cm⁻¹.

***N*-(4-Benzoylphenyl)-1-(2,2-dimethylpropanoyl)piperidin-4-carbamid** (Schl-30186, **187**)

Schl-28174 (**186**, 345 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) und NEt₃ (0.26 mL, 2.0 mmol, 2.0 eq) wurden in DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Pivaloylchlorid (0.13 mL, 1.1 mmol, 1.1 eq) wurde zugegeben und die Suspension 45 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde dreimal mit 1 M HCl, dreimal mit 1 M wässriger NaOH und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden 309 mg (0.79 mmol, 79%) des Produkts **187** als brauner Feststoff erhalten.

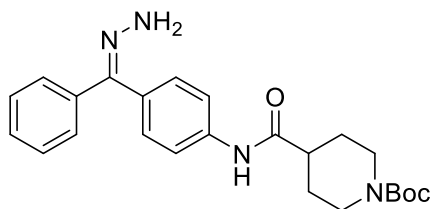
Smp.: 66 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.29 (s, 1H, NH), 7.87 – 7.80 (m, 1H, H_{arom}), 7.76 – 7.63 (m, 8H, H_{arom}), 4.35 – 4.24 (m, 2H, H_{Pip}), 2.88 – 2.77 (m, 2H, H_{Pip}), 2.66 – 2.61 (m, 1H, H_{Pip}), 1.86 – 1.78 (m, 2H, H_{Pip}), 1.54 – 1.40 (m, 2H, H_{Pip}), 1.17 (s, 9H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 195.1, 175.4, 174.2, 144.0, 138.1, 132.8, 131.8, 131.7, 131.4, 129.9 (2C), 129.0 (2C), 119.7, 118.9, 44.6, 43.5, 38.7, 29.1, 28.6 (3C), 27.6 (2C) ppm.

HRMS: ESI(+), *m/z* für C₂₄H₂₉N₂O₃⁺; berechnet: 393.2173, gefunden: 393.2172.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3319 (w), 3057 (w), 2963 (m), 2872 (w), 1692 (m), 1651 (m), 1589 (s), 1517 (s), 1479 (w), 1405 (m), 1311 (m), 1277 (s), 1250 (s), 1155 (s), 1073 (m), 1028 (m), 953 (m), 938 (m), 923 (m), 850 (m), 793 (m), 740 (m), 697 (s), 622 (m), 508 (m) cm⁻¹.

***tert*-Butyl-4-[(4- α -hydrazonobenzyl)phenyl]carbamoylpiperidin-1-carboxylat**(Schl-30176, **185**) $C_{24}H_{30}N_4O_3$
M = 422.53

Eine Lösung von Schl-28114 (**184**, 409 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) und 80%igem Hydrazinhydrat (0.35 mL, 6.00 mmol, 6.0 eq) in EtOH wurde 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit DCM versetzt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH 100:1→20:1) wurden 109 mg (0.25 mmol, 25%) des Produkts **185** als beiger Feststoff erhalten.

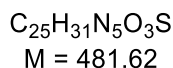
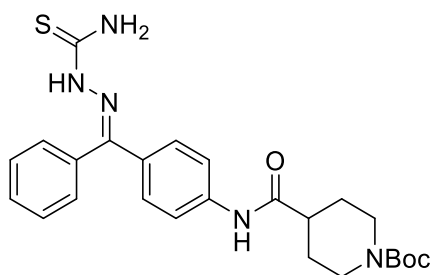
Smp.: 93 °C.**¹H-NMR:** 400 MHz, DMSO-*d*₆, δ = 10.05 – 9.77 (m, 1H, NH), 7.75 – 7.09 (m, 9H, H_{arom}), 6.22 – 6.03 (m, 1H, NH), 5.75 – 5.59 (m, 1H, NH), 4.02 – 3.89 (m, 2H, H_{Pip}), 2.83 – 2.66 (m, 2H, H_{Pip}), 1.79 – 1.67 (m, 2H, H_{Pip}), 1.52 – 1.34 (m, 11H, H_{Pip}, CH₃) ppm.

Das Piperidin-CH-Signal wird vom DMSO-Signal überdeckt.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.4, 160.8, 154.4, 131.7, 129.9, 129.0, 128.5 (2C), 127.0 (2C), 126.7 (2C), 120.3, 119.4 (2C), 79.2, 45.5, 43.1, 30.3, 28.7, 28.6 (3C) ppm.

Ein aliphatisches Kohlenstoff-Signal wird vom DMSO-Signal überdeckt.

HRMS: ESI(+), m/z für C₂₄H₃₁N₄O₃⁺; berechnet: 423.2391, gefunden: 423.2397.**FT-IR:** ATR, $\tilde{\nu}$ = 3295 (w), 2975 (w), 2928 (w), 2856(w), 1659 (s), 1596 (m), 1518 (s), 1476 (w), 1406 (s), 1365 (s), 1321 (s), 1277 (m), 1238 (s), 1157 (vs), 1122 (m), 1077 (w), 1035 (m), 954 (m), 843 (m), 769 (m), 741 (m), 697 (s), 512 (m) cm⁻¹.

***N*-[4-(α -Thiosemicarbazonobenzyl)phenyl]piperidin-4-carbamid (Schl-30175, **238**)**

Schl-28114 (**184**, 409 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) wurde in EtOH gelöst und mit einer Lösung von Thiosemicarbazid (91 mg, 1.0 mg, 1.0 eq) in 1 M HCl vereinigt. Es wurde 48 h bei RT stark gerührt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Nach Umkristallisation aus EtOH wurden 156 mg (0.41 mmol, 41%) des Produkts **238** als hellgelber Feststoff erhalten.

Smp.: 180 °C.

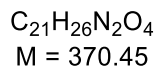
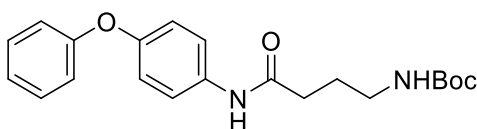
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.72 – 10.10 (m, 1H, NNH), 9.26 – 8.98 (m, 1H, CONH), 8.94 – 8.39 (m, 2H, NH₂), 7.89 – 7.82 (m, 1H, H_{arom}), 7.70 – 7.48 (m, 5H, H_{arom}), 7.37 – 7.19 (m, 3H, H_{arom}), 3.29 – 3.22 (m, 2H, H_{Pip}), 2.95 – 2.61 (m, 3H, H_{Pip}), 2.03 – 1.86 (m, 2H, H_{Pip}), 1.86 – 1.67 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 178.1, 173.2+172.9, 154.3, 149.6+149.4, 141.2+141.0, 130.4 (2C), 129.6 (2C), 129.0, 128.7 (2C), 128.2 (2C), 120.5, 119.2, 79.2, 42.8 (2C), 28.6 (2C), 25.5 (3C), 25.0 ppm.

HRMS: ESI(+), *m/z* für C₂₅H₃₂N₅O₃S⁺; berechnet: 482.2220, gefunden: 482.2215.

FT-IR: ATR, $\tilde{\nu}$ = 3344 (w), 3251 (w), 3164 (w), 2956 (w), 2810 (w), 2718 (w), 1683 (w), 1657 (w), 1593 (m), 1524 (m), 1468 (s), 1404 (m), 1312 (m), 1276 (m), 1240 (m), 1165 (m), 1073 (m), 1027 (m), 956 (m), 840 (s), 773 (m), 716 (m), 699 (s), 520 (s), 464 (s) cm⁻¹.

***tert*-Butyl-*N*-[3-(4-phenoxyphenyl)carbamoyl]propylcarbammat (Schl-24393, **239**)**

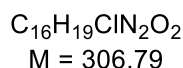
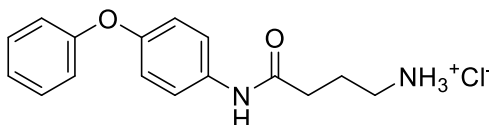


Nach AAV 9a aus 4-Phenoxyanilin (1.85 g, 10.0 mmol), *N*-Boc-GABA (**36**, 2.03 g, 10.0 mmol), Triethylamin (2.80 mL, 20.0 mmol), EDC·HCl (2.30 g, 12.0 mmol) und HOBT (1.62 g, 12.0 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH 20:1) wurden 2.89 g (7.8 mmol, 78%) des Produkts **239** als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆, δ = 9.84 (s, 1H, NH), 7.60 – 7.53 (m, 2H, H_{arom}), 7.36 – 7.28 (m, 2H, H_{arom}), 7.10 – 7.01 (m, 1H, H_{arom}), 6.97 – 6.88 (m, 4H, H_{arom}), 6.77 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, NH), 3.01 – 2.89 (m, 2H, CH₂), 2.28 – 2.20 (m, 2H, CH₂), 1.72 – 1.65 (m, 2H, CH₂), 1.34 (s, 9H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 170.1, 157.3, 157.1, 151.8, 135.2, 129.7 (2C), 122.5, 120.8 (2C), 119.5 (2C), 118.1 (2C), 78.1, 40.4, 34.5, 28.3 (3C), 27.2 ppm.

3-[(4-Phenoxyphenyl)carbamoyl]propan-1-ammoniumchlorid (Schl-24396, **204)**

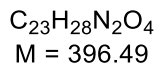
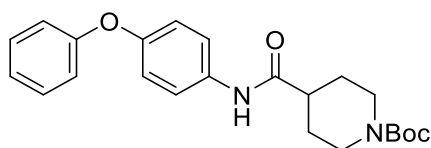


Nach AAV 10 aus Schl-24393 (**239**, 2.78 g, 7.50 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan wurden 2.12 g (6.92 mmol, 92%) des Produkts **204** als hellgrauer Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.15 (s, 1H, NH), 7.97 (br s, 3H, NH₃), 7.63 – 7.56 (m, 2H, H_{arom}), 7.35 – 7.30 (m, 2H, H_{arom}), 7.09 – 7.01 (m, 1H, H_{arom}), 6.98 – 6.88 (m, 4H, H_{arom}), 2.83 – 2.76 (m, 2H, CH₂), 2.45 – 2.38 (m, 2H, CH₂), 1.92 – 1.84 (m, 2H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 170.6, 157.3, 151.2, 135.2, 129.8 (2C), 122.5, 120.8 (2C), 119.1 (2C), 117.5 (2C), 40.4, 33.4, 31.6 ppm.

tert-Butyl-4-((4-phenoxyphenyl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat (Schl-24377, **240**)



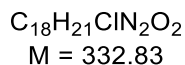
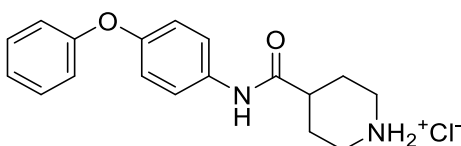
Nach AAV 9a aus 4-Phenoxyanilin (1.85 g, 10.0 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**125**, 2.29 g, 10.0 mmol), Triethylamin (2.80 mL, 20.0 mmol), EDC·HCl (1.86 g, 12 mmol) und HOBt (1.62 g, 12 mmol) dargestellt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden 2.39 g (6.03 mmol, 60%) des Produkts **240** als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.87 (s, 1H, NH), 7.61 – 7.54 (m, 2H, H_{arom}), 7.37 – 7.28 (m, 2H, H_{arom}), 7.08 – 7.03 (m, 1H, H_{arom}), 6.97 – 6.88 (m, 4H, H_{arom}), 4.02 – 3.90 (m, 2H, H_{Pip}), 2.82 – 2.65 (m, 2H, H_{Pip}), 1.77 – 1.69 (m, 2H, H_{Pip}), 1.51 – 1.32 (m, 11H, H_{Pip}, CH₃) ppm.

Ein aliphatisches Protonensignal wird vom DMSO-Signal überdeckt.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.5, 157.6, 153.7, 151.2, 135.2, 129.8 (2C), 122.8, 120.7 (2C), 119.3 (2C), 117.5 (2C), 78.5, 42.6 (2C), 42.2, 28.2 (2C), 28.0 (3C) ppm.

4-((4-Phenoxyphenyl)carbamoyl)piperidiniumchlorid (Schl-24519, **45**)



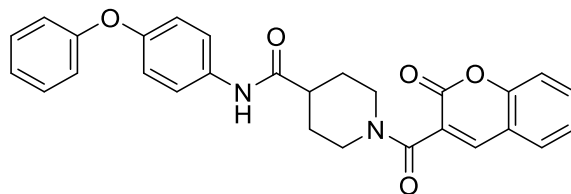
Nach AAV 10 aus Schl-24377 (**240**, 2.36 g, 6.00 mmol) in 4 M HCl in 1,4-Dioxan dargestellt. Nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 wurden 1.83 g (5.50 mmol, 91%) des Produkts **45** als hellgrauer Feststoff erhalten.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 10.14 (s, 1H, NH), 9.10 – 9.02 (m, 1H, NH), 8.72 – 8.61 (m, 1H, NH), 7.63 – 7.53 (m, 2H, H_{arom}), 7.35 – 7.30 (m, 2H, H_{arom}), 7.08 – 7.01 (m, 1H, H_{arom}), 6.98 – 6.88 (m, 4H, H_{arom}), 3.29 – 3.24 (m, 2H, H_{Pip}), 2.94 – 2.80 (m, 2H, H_{Pip}), 2.65 – 2.60 (m, 1H, H_{Pip}), 1.97 – 1.88 (m, 2H, H_{Pip}), 1.87 – 1.73 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.2, 157.3, 151.2, 135.2, 129.8 (2C), 122.8, 120.7 (2C), 119.3 (2C), 117.5 (2C), 42.6, 42.2, 40.8, 29.1, 28.2 ppm.

1-(2-Oxo-2H-chromen-3-ylcarbonyl)-N-(4-phenoxyphenyl)piperidin-4-carbamid

(Schl-30847, **194**)



$C_{28}H_{24}N_2O_5$
M = 468.51

Nach AAV 9a aus Schl-24519 (**45**, 133 mg, 0.40 mmol), Cumarin-3-carbonsäure (76 mg, 0.40 mmol), HOBt (65 mg, 0.48 mmol), EDC·HCl (92 mg, 0.48 mmol) und NEt_3 (0.11 mL, 0.8 mmol) dargestellt. Das Produkt **194** wurde nach Entfernung des Lösungsmittels als weißer Feststoff (178 mg, 0.38 mmol, 95%) erhalten.

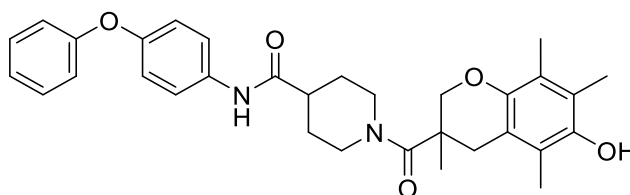
Smp.: 230 °C (Zersetzung).

1H -NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 9.92 (s, 1H, NH), 8.20 – 8.15 (m, 1H, H_{arom}), 7.78 – 7.72 (m, 1H, H_{arom}), 7.66 – 7.55 (m, 3H, H_{arom}), 7.43 – 7.39 (m, 1H, H_{arom}), 7.39 – 7.34 (m, 1H, H_{arom}), 7.34 – 7.30 (m, 2H, H_{arom}), 7.10 – 7.03 (m, 1H, H_{arom}), 6.98 – 6.88 (m, 4H, H_{arom}), 4.51 – 4.42 (m, 1H, H_{Pip}), 3.78 – 3.65 (m, 1H, H_{Pip}), 3.13 – 3.02 (m, 1H, H_{Pip}), 2.88 – 2.77 (m, 1H, H_{Pip}), 2.62 – 2.54 (m, 1H, H_{Pip}), 1.92 – 1.83 (m, 1H, H_{Pip}), 1.78 – 1.70 (m, 1H, H_{Pip}), 1.68 – 1.53 (m, 2H, H_{Pip}) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 173.1, 163.2, 158.0, 154.0, 152.1, 142.4, 135.8, 133.2, 130.5, 129.5, 125.6 (2C), 125.4, 123.4, 121.4 (2C), 120.0 (2C), 119.0 (2C), 118.3 (2C), 116.8 (2C), 46.5, 43.0, 41.2, 29.3, 28.6 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{28}H_{24}N_2O_5Na^+$, berechnet: 491.1577, gefunden: 491.1580.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3305 (w), 3050 (w), 2922 (w), 2853 (w), 1654 (w), 1597 (s), 1512 (vs), 1495 (s), 1442 (s), 1402 (w), 1316 (m), 1086 (s), 1029 (w), 935 (w), 871 (w), 829 (m), 745 (s), 693 (s), 585 (m), 512 (s) cm^{-1} .

1-(6-Hydroxy-3,5,7,8-tetramethylchroman-3-ylcarbonyl)-N-(4-phenoxyphenyl)piperidin-4-carbamid (Schl-30848, **192)**

$C_{32}H_{36}N_2O_5$
M = 528.65

Nach AAV 9a aus Schl-24519 (**45**, 333 mg, 1.00 mmol), *rac*-Trolox (**21**, 250 mg, 1.00 mmol), HOBt (162 mg, 1.20 mmol), EDC·HCl (230 mg, 1.20 mmol) und NEt₃ (0.28 mL, 2.0 mmol) dargestellt. Das Produkt **192** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH 20:1) als weißer Feststoff (458 mg, 0.87 mmol, 87%) erhalten.

Smp.: 110-112 °C.

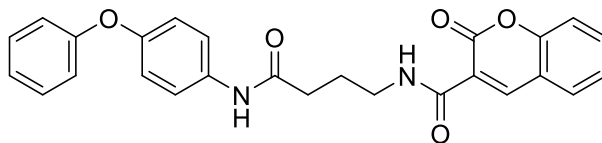
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 9.88 (s, 1H, NH), 7.60 – 7.53 (m, 2H, H_{arom}), 7.45 (s, 1H, OH), 7.36 – 7.24 (m, 2H, H_{arom}), 7.09 – 7.02 (m, 1H, H_{arom}), 6.97 – 6.85 (m, 4H, H_{arom}), 3.09 – 2.88 (m, 1H, CH), 2.64 – 2.50 (m, 2H, CH₂), 2.43 – 2.34 (m, 2H, CH_{2,Trolox}), 2.07 – 1.99 (m, 6H, CH₃), 1.96 (s, 3H, CH₃), 1.79 – 1.71 (m, 2H, CH_{2,Trolox}), 1.66 – 1.52 (m, 2H, CH₂), 1.48 (s, 3H, CH₃), 1.40 – 1.15 (m, 2H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.2, 171.0, 158.0, 152.1, 146.4, 144.3, 135.8, 130.5 (2C), 123.4, 123.3, 121.3 (2C), 121.1, 120.0 (2C), 118.3 (2C), 117.6, 115.0, 78.7, 43.1 (2C), 40.8, 31.7 (2C), 21.1 (2C), 13.3, 12.5, 12.3 ppm.

Das Signal eines Kohlenstoffatoms wird vom DMSO-Signal überdeckt.

HRMS: ESI(+), m/z für C₃₂H₃₇N₂O₅⁺, berechnet: 529.2697, gefunden: 529.2686.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3294 (w), 3071 (w), 2920 (w), 2863 (w), 1661 (m), 1605 (s), 1539 (m), 1505 (s), 1487 (s), 1445 (m), 1410 (m), 1337 (w), 1221 (vs), 1086 (m), 1012 (w), 955 (m), 866 (m), 836 (m), 745 (m), 690 (s), 572 (m), 511 (s) cm⁻¹.

2-Oxo-N-(4-oxo-4-((4-phenoxyphenyl)amino)butyl)-2H-chromen-3-carbamid(Schl-30840, **195**) $C_{26}H_{22}N_2O_5$
M = 442.47

Nach AAV 9a aus Schl-24396 (**204**, 307 mg, 1.00 mmol), Cumarin-3-carbonsäure (190 mg, 1.00 mmol), HOBt (162 mg, 1.20 mmol), EDC·HCl (230 mg, 1.20 mmol) und NEt_3 (0.28 mL, 2.0 mmol) dargestellt. Das Produkt **195** wurde nach Entfernung des Lösungsmittels als weißer Feststoff (258 mg, 0.58 mmol, 58%) erhalten.

Smp.: 209 °C.

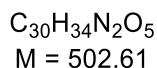
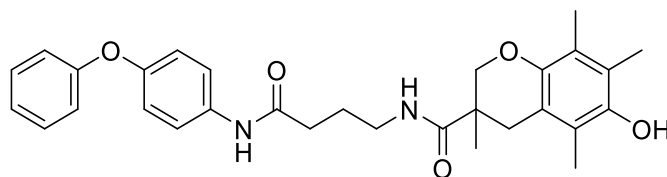
1H -NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$, δ = 9.89 (s, 1H, NH), 8.81 (s, 1H, NH), 8.71 – 8.68 (m, 1H, H_{arom}), 7.95 – 7.93 (m, 1H, H_{arom}), 7.72 – 7.64 (m, 1H, H_{arom}), 7.59 – 7.54 (m, 2H, H_{arom}), 7.49 – 7.43 (m, 1H, H_{arom}), 7.43 – 7.38 (m, 1H, H_{arom}), 7.35 – 7.30 (m, 2H, H_{arom}), 7.07 – 7.04 (m, 1H, H_{arom}), 6.92 – 6.89 (m, 4H, H_{arom}), 3.39 – 3.34 (m, 2H, CH_2), 2.35 – 2.32 (m, 2H, CH_2), 1.87 – 1.80 (m, 2H, CH_2) ppm.

^{13}C -NMR: 101 MHz, $DMSO-d_6$, δ = 171.1, 161.7, 160.8, 157.9, 154.4, 152.0, 147.8, 135.8, 134.5, 130.7, 130.4 (2C), 125.7, 123.4, 121.2 (2C), 119.9 (2C), 119.6, 119.0, 118.3 (2C), 116.6, 39.3, 34.3, 25.6 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für $C_{26}H_{22}N_2O_5Na^+$, berechnet: 465.1421, gefunden: 465.1425.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3356 (m), 3275 (w), 3052 (w), 2923 (w), 2853 (w), 1704 (vs), 1655 (vs), 1609 (m), 1523 (s), 1507 (s), 1490 (s), 1454 (m), 1410 (w), 1300 (m), 1255 (s), 1056 (w), 1032 (w), 924 (w), 878 (w), 836 (w), 753 (m), 725 (m), 692 (s), 670 (m), 511 (m) cm^{-1} .

6-Hydroxy-3,5,7,8-tetramethyl-N-[3-((4-phenoxyphenyl)carbamoyl)propyl]chroman-3-carbamid (Schl-30841, **193)**



Nach AAV 9a aus Schl-24396 (**204**, 307 mg, 1.00 mmol), *rac*-Trolox (**21**, 250 mg, 1.00 mmol), HOBt (162 mg, 1.20 mmol), EDC·HCl (230 mg, 1.20 mmol) und NEt₃ (0.28 mL, 2.0 mmol) dargestellt. Nach Ausschütteln wurden 124 mg (0.25 mmol, 25%) des Produkts **193** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 59-61 °C.

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆, δ = 9.85 (s, 1H, OH), 7.56 – 7.53 (m, 2H, H_{arom}), 7.42 (s, 1H, NH), 7.39 – 7.34 (m, 1H, NH), 7.34 – 7.30 (m, 2H, H_{arom}), 7.07 – 7.05 (m, 1H, H_{arom}), 6.93 – 6.90 (m, 4H, H_{arom}), 3.11 – 3.08 (m, 2H, CH₂), 2.22 – 2.15 (m, 3H, CH, CH_{2,Trolox}), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃), 1.96 (s, 3H, CH₃), 1.70 – 1.63 (m, 3H, CH, CH_{2,Trolox}), 1.32 (s, 3H, CH₃) ppm.

Das Signal einer GABA-CH₂-Gruppe wird vom DMSO-Signal überlagert.

¹³C-NMR: 101 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 173.9, 171.2, 158.0, 152.0, 146.4, 144.4, 135.8, 130.4 (2C), 123.4, 123.2, 121.8, 121.3 (2C), 120.8, 119.9 (2C), 118.3 (2C), 117.6, 77.7, 38.8, 34.2, 30.1, 25.6, 24.4, 20.6, 13.3, 12.6, 12.3 ppm.

HRMS: ESI(+), m/z für C₃₀H₃₄N₂O₅Na⁺, berechnet: 525.2360, gefunden: 525.2364.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3293 (w), 3062 (w), 2924 (w), 1651 (s), 1589 (m), 1505 (vs), 1487 (vs), 1452 (m), 1409 (w), 1300 (w), 1220 (vs), 1058 (m), 1013 (w), 935 (w), 850 (m), 749 (m), 691 (m), 510 (m) cm⁻¹.

6. Literatur

- [1] J. Wancata, et al., *Eur Psychiat* **2003**, *18*, 306-313.
- [2] L. Galluzzi, et al., *Cell Death & Differentiation* **2018**, *25*, 486-541.
- [3] N. o. Press release, Nobel Media AB 2018, 11 Sep 2018.
www.nobelprize.org/prizes/medicine/2002/press-release/, abgerufen am 18.10.18.
- [4] Y. Xie, et al., *Cell Death Differ* **2016**, *23*, 369-379.
- [5] J. F. R. Kerr, et al., *Brit J Cancer* **1972**, *26*, 239-257.
- [6] C. Mori, et al., *The Anatomical Record* **1995**, *242*, 103-110.
- [7] G. S. Salvesen, V. M. Dixit, *Cell* **1997**, *91*, 443-446.
- [8] E. Pchitskaya, et al., *Cell Calcium* **2018**, *70*, 87-94.
- [9] G. Hajnóczky, et al., *Biochem Bioph Res Co* **2003**, *304*, 445-454.
- [10] Y. Akwa, et al., *Alzheimer Disease & Associated Disorders* **2005**, *19*, 226-239.
- [11] V. I. Lushchak, *Chem-Biol Interact* **2014**, *224*, 164-175.
- [12] S. Manzanero, et al., *Neurochem Int* **2013**, *62*, 712-718.
- [13] V. Adler, et al., *Oncogene* **1999**, *18*, 6104-6111.
- [14] I. Margail, et al., *Free Radical Bio Med* **2005**, *39*, 429-443.
- [15] M. Valko, et al., *The international journal of biochemistry & cell biology* **2007**, *39*, 44-84.
- [16] M. Valko, et al., *Chem-Biol Interact* **2006**, *160*, 1-40.
- [17] S. Neitemeier, et al., *Redox biology* **2017**, *12*, 558-570.
- [18] N. N. Danial, *Clin Cancer Res* **2007**, *13*, 7254-7263.
- [19] L. P. Billen, et al., *Oncogene* **2008**, *27*, S93-S104.
- [20] J. M. Hardwick, et al., *Trends Cell Biol* **2012**, *22*, 318-328.
- [21] J. M. Hardwick, L. Soane, *Csh Perspect Biol* **2013**, *5*.
- [22] J. M. McDonnell, et al., *Cell* **1999**, *96*, 625-634.
- [23] K. Wang, et al., *Gene Dev* **1996**, *10*, 2859-2869.
- [24] S. Wölfl, et al., *Plos One* **2008**, *3*, e2844.
- [25] X. M. Yin, *Gene* **2006**, *369*, 7-19.
- [26] Y. G. Zhao, et al., *Gastroenterology* **2003**, *125*, 854-867.
- [27] G. Yeretssian, et al., *Nature* **2011**, *474*, 96-U126.
- [28] H. G. König, et al., *Bmc Cell Biol* **2007**, *8*.
- [29] Y. Wang, N. Tjandra, *J Biol Chem* **2013**, *288*, 35840-35851.
- [30] L. Dejean, et al., *Biophys J* **2011**, *100*, 40-40.

-
- [31] Z. Dong, et al., *Faseb J* **2003**, *17*, A678-A679.
- [32] X. L. Yi, et al., *J Biol Chem* **2003**, *278*, 16992-16999.
- [33] Z. Zhang, et al., *The EMBO Journal* **2015**, *35*, 208-236.
- [34] R. ZALK, et al., *Biochem J* **2005**, *386*, 73-83.
- [35] T. H. Kim, et al., *J Biol Chem* **2000**, *275*, 39474-39481.
- [36] S. Landshamer, et al., *Cell Death Differ* **2008**, *15*, 1553-1563.
- [37] X. Luo, et al., *Cell* **1998**, *94*, 481-490.
- [38] C. D'Sa-Eipper, et al., *Development* **2001**, *128*, 137-146.
- [39] D. R. Green, *Cell* **1998**, *94*, 695-698.
- [40] K. Kuida, *Int J Biochem Cell B* **2000**, *32*, 121-124.
- [41] I. Ivanovska, et al., *Acta Haematol-Basel* **2003**, *111*, 42-55.
- [42] C. Henderson, et al., *J Biol Chem* **2003**, *278*, 12579-12589.
- [43] A. Jimbo, et al., *Exp Cell Res* **2003**, *283*, 156-166.
- [44] X. L. Yang, et al., *Mol Cell* **1998**, *1*, 319-325.
- [45] A. Gross, et al., *J Biol Chem* **1999**, *274*, 1156-1163.
- [46] S. Oppermann, Philipps-Universität (Marburg), **2014**.
- [47] V. Stoka, et al., *J Biol Chem* **2001**, *276*, 3149-3157.
- [48] N. Levoine, et al., *Bioorganic & medicinal chemistry* **2015**, *23*, 1747-1757.
- [49] H. S. Fu, et al., *Bioorg Med Chem Lett* **2015**, *25*, 5265-5269.
- [50] Scott J. Dixon, et al., *Cell* **2012**, *149*, 1060-1072.
- [51] V. E. Kagan, et al., *Nat Chem Biol* **2016**, *13*, 81-90.
- [52] W. Hou, et al., *Autophagy* **2016**, *12*, 1425-1428.
- [53] S. Doll, et al., *Nat Chem Biol* **2016**, *13*, 91-98.
- [54] A. Jelinek, et al., *Free Radical Bio Med* **2018**, *117*, 45-57.
- [55] S. Neitemeier, Philipps-Universität (Marburg), **2015**.
- [56] F. C. Schrader, Philipps-Universität (Marburg), **2012**.
- [57] J. Limón-Pacheco, M. E. Gonsebatt, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* **2009**, *674*, 137-147.
- [58] G. X. Ayala, R. Tapia, *Eur J Neurosci* **2005**, *22*, 3067-3076.
- [59] A. Görgülü, et al., *Acta neurochirurgica* **2000**, *142*, 1287-1292.
- [60] A. S. Fix, et al., *Acta Neuropathol* **1994**, *88*, 511-519.
- [61] G. Ellison, *Brain Research Reviews* **1995**, *20*, 250-267.
- [62] E. Landucci, et al., *Neurosci Lett* **2018**, *668*, 103-107.
- [63] M. S. el Nasr, et al., *Eur J Pharmacol* **1990**, *185*, 19-24.

-
- [64] C. B. H. Surman, et al., *The World Journal of Biological Psychiatry* **2013**, *14*, 291-298.
- [65] P. M. Lea, et al., *Brit J Pharmacol* **2005**, *145*, 527-534.
- [66] M. A. Amirzargar, et al., *Inflammation* **2017**, *40*, 1310-1318.
- [67] M. R. Silva, et al., *Pharmacol Biochem Be* **2018**, *167*, 17-28.
- [68] H. Kanai, et al., *The Pharmacogenomics Journal* **2004**, *4*, 336.
- [69] A. Xuan, et al., *Life Sci* **2012**, *90*, 463-468.
- [70] S.-s. Shi, et al., *Neurochem Res* **2014**, *39*, 793-799.
- [71] U. Bonnet, *Fortschr Neurol Psychiatr* **2011**, *79*, 442-452.
- [72] M. Marcade, et al., *J Neurochem* **2008**, *106*, 392-404.
- [73] A. Shuaib, et al., *Exp Neurol* **1993**, *123*, 284-288.
- [74] A. C. Paula-Lima, et al., *Neuropharmacology* **2005**, *49*, 1140-1148.
- [75] G. A. R. Johnston, *Neurochem Res* **2014**, *39*, 1942-1947.
- [76] C. Ballatore, et al., *Chemmedchem* **2013**, *8*, 385-395.
- [77] A. Post, et al., *Neuropsychopharmacol* **2002**, *26*, 397.
- [78] T. Arai, et al., *Bioorganic & medicinal chemistry* **2016**, *24*, 4138-4143.
- [79] Y. C. Xie, et al., *Biochem Bioph Res Co* **2016**, *473*, 775-780.
- [80] S. Munshi, R. Dahl, *Bioorganic & medicinal chemistry* **2016**, *24*, 2382-2388.
- [81] P. C. Trippier, et al., *J Med Chem* **2013**, *56*, 3121-3147.
- [82] X.-k. Tu, et al., *Inflammation* **2011**, *34*, 463-470.
- [83] H. L. Zhang, et al., *Neuroscience* **2011**, *176*, 381-395.
- [84] Y. Wang, et al., *PPAR Research* **2017**, *2017*, 12.
- [85] A. Francioso, et al., *Bioorganic & medicinal chemistry* **2015**, *23*, 1671-1683.
- [86] C. B. Mishra, et al., *Bioorganic & medicinal chemistry* **2016**, *24*, 3829-3841.
- [87] M. Rosini, et al., *J Med Chem* **2014**, *57*, 2821-2831.
- [88] X.-k. Tu, et al., *Inflammation* **2014**, *37*, 1544-1551.
- [89] Y. Zhong, et al., *Bioorg Med Chem Lett* **2016**, *26*, 2526-2530.
- [90] R. Skouta, et al., *J Am Chem Soc* **2014**, *136*, 4551-4556.
- [91] M. Parnham, H. Sies, *Expert Opin Inv Drug* **2005**, *9*, 607-619.
- [92] G. K. Azad, R. S. Tomar, *Mol Biol Rep* **2014**, *41*, 4865-4879.
- [93] S.-S. Sheu, et al., *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* **2006**, *1762*, 256-265.
- [94] F. U. Amin, et al., *Neurochem Int* **2016**, *96*, 1-12.

-
- [95] Z. Ren, et al., *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* **2017**, *1863*, 2746-2761.
- [96] J.-M. Ku, et al., *J Med Chem* **2016**, *59*, 4676-4687.
- [97] S. Saidha, P. A. Calabresi, *Lancet Neurol* **2016**, *15*, 233-235.
- [98] B. Becattini, et al., *Chem Biol* **2004**, *11*, 1107-1117.
- [99] B. Becattini, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2006**, *103*, 12602-12606.
- [100] O. Malkesman, et al., *Biol Psychiat* **2009**, *65*, 75s-75s.
- [101] E. L. Streck, et al., *Rev Bras Psiquiatr* **2014**, *36*, 156-167.
- [102] M. T. Barho, Philipps-Universität (Marburg), **2015**.
- [103] S. Oppermann, et al., *J Pharmacol Exp Ther* **2014**, *350*, 273-289.
- [104] M. T. Barho, et al., *Chemmedchem* **2014**, *9*, 2260-2273.
- [105] A. Kiani, et al., *B Electrochem* **2006**, *22*, 275-280.
- [106] T. Miura, et al., *Biochem Pharmacol* **1998**, *55*, 2001-2006.
- [107] M. Kumamoto, et al., *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* **2001**, *65*, 126-132.
- [108] V. Patil, et al., *Eur J Med Chem* **2010**, *45*, 4539-4544.
- [109] L. V. Sonawane, S. B. Bari, *Lat Am J Pharm* **2011**, *30*, 407-411.
- [110] G. Bruno, et al., *Bioorganic & medicinal chemistry* **2002**, *10*, 1077-1084.
- [111] S. G. Alegaon, K. R. Alagawadi, *Lett Drug Des Discov* **2011**, *8*, 612-618.
- [112] E. Pretsch, et al., *Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data*, Springer Berlin Heidelberg, **2009**.
- [113] T. D. W. Claridge, in *Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 27* (Ed.: T. D. W. Claridge), Elsevier, **2009**, pp. 35-47.
- [114] M. Hesse, et al., *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme, **2005**.
- [115] S. Erol, I. Dogan, *Chirality* **2012**, *24*, 493-498.
- [116] N. Suzumura, et al., *Tetrahedron Lett* **2012**, *53*, 4332-4336.
- [117] K. Harada, et al., *Bioorganic & medicinal chemistry* **2012**, *20*, 3242-3254.
- [118] K. Harada, et al., *Bioorg Med Chem Lett* **2012**, *22*, 504-507.
- [119] L. von Kleist, et al., *J Med Chem* **2016**, *59*, 4664-4675.
- [120] A. Gandini, et al., *J Med Chem* **2018**, *61*, 7640-7656.
- [121] S. Schenone, et al., *Chem Rev* **2014**, *114*, 7189-7238.
- [122] M. Chauhan, R. Kumar, *Bioorganic & medicinal chemistry* **2013**, *21*, 5657-5668.
- [123] N. S. M. Ismail, et al., *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* **2016**, *2*, 20-30.
- [124] B. S. Holla, et al., *Bioorganic & medicinal chemistry* **2006**, *14*, 2040-2047.

-
- [125] B. R. Baker, W. F. Wood, *J Med Chem* **1967**, *10*, 1101-&.
- [126] P. Schmidt, J. Druey, *Helv Chim Acta* **1956**, *39*, 986-991.
- [127] K. Nagahara, et al., *J Heterocyclic Chem* **1994**, *31*, 239-243.
- [128] M. S. dos Santos, et al., *J Brazil Chem Soc* **2011**, *22*, 352-358.
- [129] X. H. Deng, N. S. Mani, *Org Lett* **2006**, *8*, 3505-3508.
- [130] C. C. Cheng, R. K. Robins, *J Org Chem* **1956**, *21*, 1240-1256.
- [131] A. Davoodnia, et al., *Asian Journal of Chemistry* **2011**, *23*, 3683-3685.
- [132] M. M. Ghorab, et al., *Eur J Med Chem* **2010**, *45*, 171-178.
- [133] F. A. Harden, et al., *J Med Chem* **1991**, *34*, 2892-2898.
- [134] X. H. Zhang, et al., *Molecules* **2010**, *15*, 3079-3086.
- [135] M. Liu, et al., *Beilstein J Org Chem* **2015**, *11*, 2125-2131.
- [136] G. Vignaroli, et al., *Acs Med Chem Lett* **2013**, *4*, 57-61.
- [137] S. K. Verma, et al., *Tetrahedron Lett* **2012**, *53*, 2373-2376.
- [138] Y. Yamamoto, et al., *Bioorganic & medicinal chemistry* **2016**, *24*, 3727-3733.
- [139] A. Yamada, et al., *Acs Med Chem Lett* **2016**, *7*, 1028-1033.
- [140] T. Sugihara, et al., *Free Radical Bio Med* **1993**, *14*, 381-387.
- [141] Toxnet, HSDB
<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+122-39-4>.
- [142] Corina, Molecular Networks GmbH,
www.mn-am.com/online_demos/corina_demo, abgerufen am 24.01.19.
- [143] P. Poliak, A. Vagánek, **2013**, *6*, 182.
- [144] I. Kortišová, et al., *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2005**, *723*, 23-28.
- [145] Á. Kucsman, et al., *J Mol Struct* **1984**, *125*, 331-347.
- [146] N. Goodhand, T. A. Hamor, *J Fluorine Chem* **1979**, *14*, 223-233.
- [147] J. C. Barnes, et al., *The Journal of Organic Chemistry* **1981**, *46*, 4975-4979.
- [148] E. Schmitt, et al., *Eur J Org Chem* **2015**, *2015*, 6052-6060.
- [149] S. Cao, W. Duan, *Tetrahedron Lett* **2016**, *57*, 2390-2394.
- [150] K. M. Awenat, et al., *Chem Commun (Camb)* **2005**, 990-992.
- [151] J. Ru Hwu, et al., *Bioorganic & medicinal chemistry* **2004**, *12*, 2509-2515.
- [152] H. R. Fatondji, et al., *Med Chem Res* **2012**, *22*, 2151-2162.
- [153] M. A. M. S. El-Sharief, et al., *Eur J Med Chem* **2013**, *67*, 263-268.
- [154] K. S. O. Ferraz, et al., *J Mol Struct* **2012**, *1008*, 102-107.
- [155] B. P. Mahesh, et al., *Anti-Cancer Agent Me* **2015**, *15*, 970-979.

-
- [156] A. J. Bard, L. R. Faulkner, *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*, Wiley, **2000**.
- [157] K. L. Cheng, *Microchemical Journal* **1998**, 59, 457-461.
- [158] G. Inzelt, *Journal of Solid State Electrochemistry* **2001**, 6, 265-271.
- [159] D. T. Sawyer, et al., *Electrochemistry for Chemists, 2nd Edition*, Wiley, **1995**.
- [160] Y. Z. Song, et al., *Russian Journal of Physical Chemistry A* **2013**, 87, 2272-2278.
- [161] R. Milo, R. Phillips, *Cell biology by the numbers*, 1st ed., **2015**.
- [162] C. H. Foyer, *The Plant Cell Online* **2005**, 17, 1866-1875.
- [163] B. K. Głód, et al., *Journal of Electroanalytical Chemistry* **2014**, 719, 24-29.
- [164] P. M. Ivanov, et al., *J Phys Org Chem* **2004**, 17, 423-430.

Übersicht über die getesteten Verbindungen

Im Anhang findet sich eine übersichtliche Darstellung aller auf neuroprotektive Aktivität und Toxizität getesteten Verbindungen der Arbeit mit einer vereinfachten Bewertung der Wirkung.

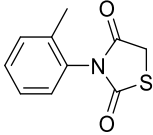
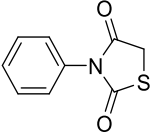
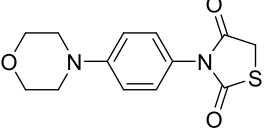
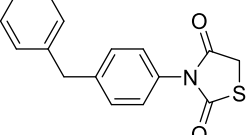
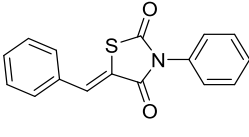
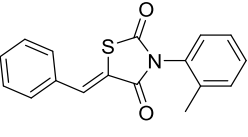
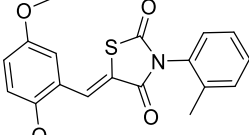
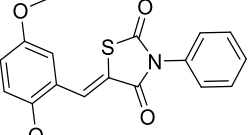
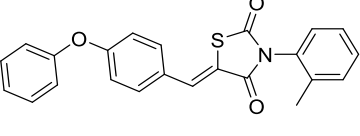
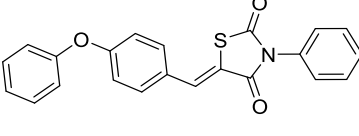
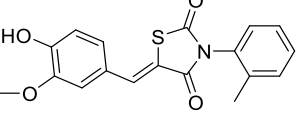
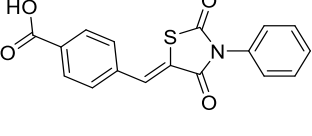
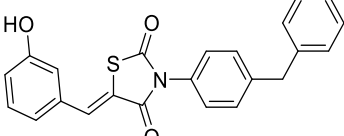
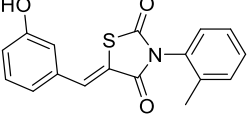
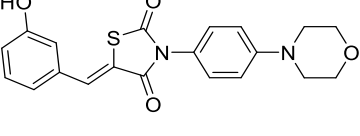
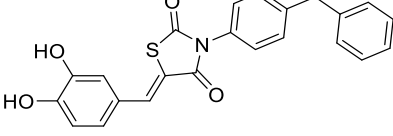
- + Substanz zeigt signifikante Protektion
- ++ Substanz zeigt bei 10 μM signifikante Protektion
- +++ Substanz zeigt bei niedrigeren Konzentrationen als 10 μM signifikante Protektion
- +++* Substanz zeigt bei niedrigeren Konzentrationen als 1 μM signifikante Protektion

- 0 keine signifikante Protektion

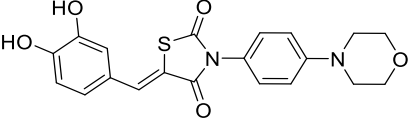
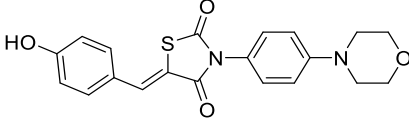
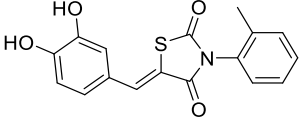
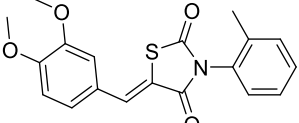
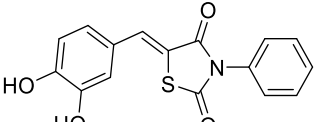
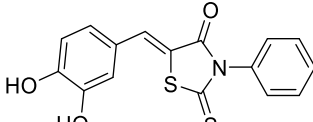
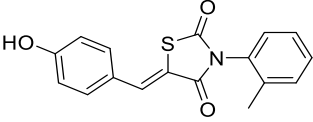
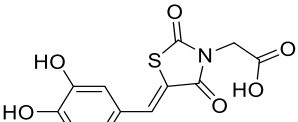
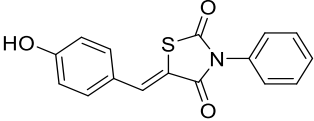
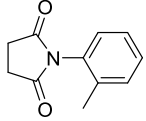
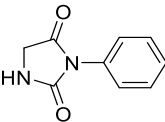
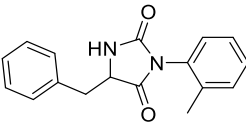
- Substanz zeigt bei 100 μM signifikante Verringerung der Viabilität
- Substanz zeigt bei 100 μM eine Verringerung der Viabilität auf unter 60% oder bereits bei 10 μM eine signifikante Verringerung (bis 80%)
- Substanz zeigt starke Verringerung der Viabilität bei geringeren Konzentrationen als 100 μM .

- 0 Substanz bewirkt keine signifikante Verringerung der Viabilität

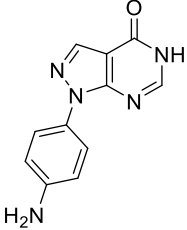
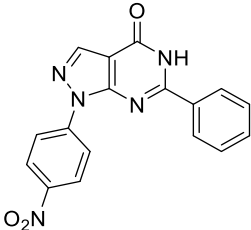
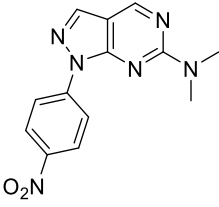
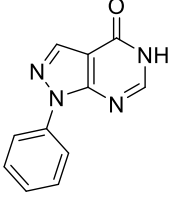
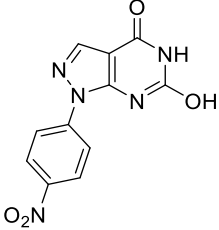
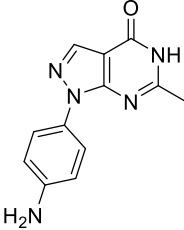
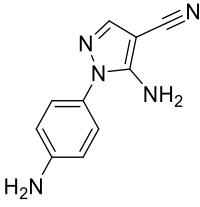
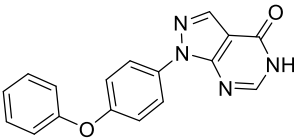
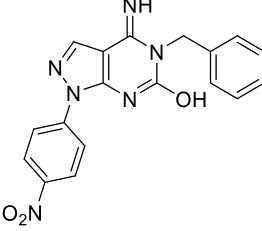
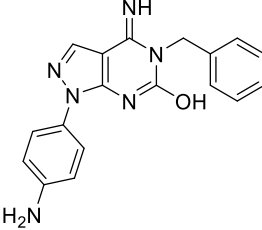
Übersicht über die getesteten Verbindungen

+++/0	 24277 (52)	 24292 (53)	++/0
++/0	 24304 (54)	 24387 (55)	++/0
0/-	 30005 (72)	 30004 (61)	0/- -
0/-	 30006 (73)	 30007 (74)	0/- -
0/- - -	 30008 (76)	 30010 (77)	0/-
0/- - -	 30016 (81)	 30014 (80)	0/0
0/0	 30901 (84)	 30086 (82)	+/- -
0/- - -	 30089 (83)	 30902 (89)	++/- -

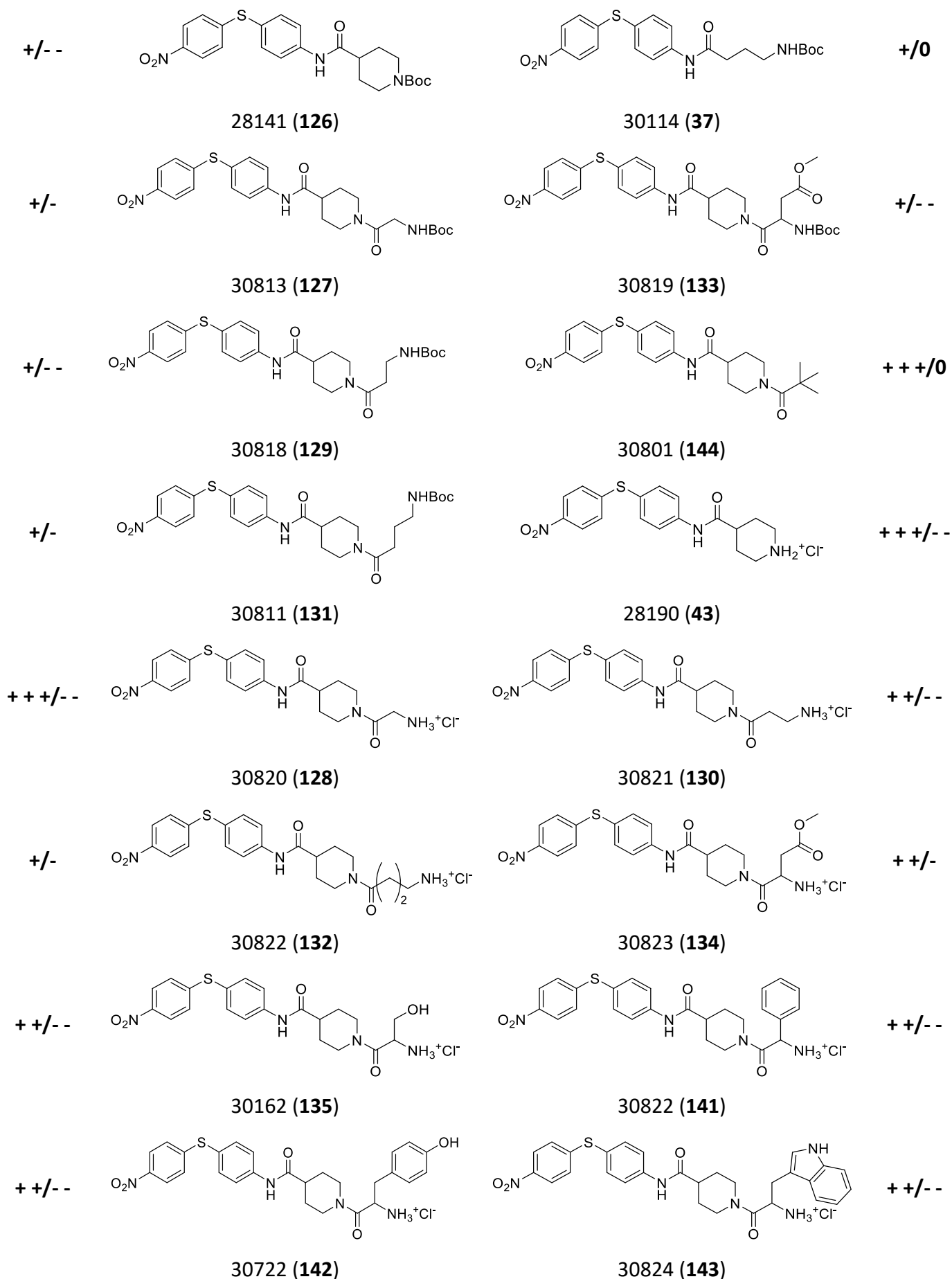
Übersicht über die getesteten Verbindungen

++/-	 <p>30904 (87)</p>	 <p>30907 (88)</p>	+/-
0/---	 <p>24291 (67)</p>	 <p>30805 (75)</p>	0/-
+++/----	 <p>24295 (66)</p>	 <p>24280 (65)</p>	+++/----
+/- -	 <p>30001 (86)</p>	 <p>30112 (85)</p>	0/0
0/-	 <p>30052 (79)</p>	 <p>30083 (96)</p>	0/0
0/0	 <p>30084 (93)</p>	 <p>30090 (97)</p>	0/0

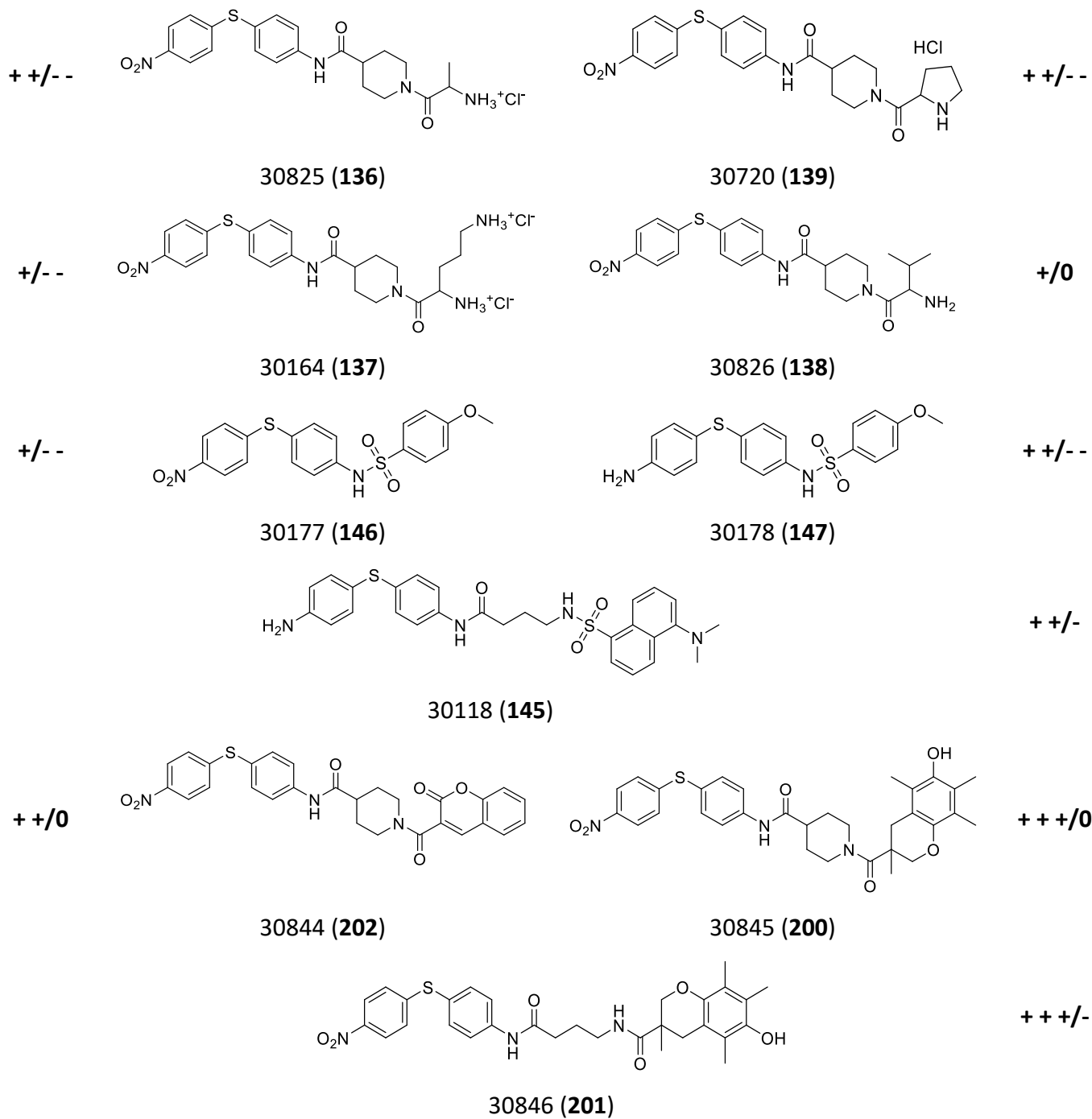
Übersicht über die getesteten Verbindungen

+/0	 <p>24394 (100)</p>	++/--
+/-	 <p>30173 (120)</p>	0/0
0/0	 <p>30061 (121)</p>	0/--
0/0	 <p>30105 (113)</p>	0/--
0/0	 <p>30914 (118)</p>	0/-
	 <p>30059 (119)</p>	
	 <p>30092 (122)</p>	
	 <p>30111 (114)</p>	
	 <p>30916 (116)</p>	
	 <p>30919 (117)</p>	

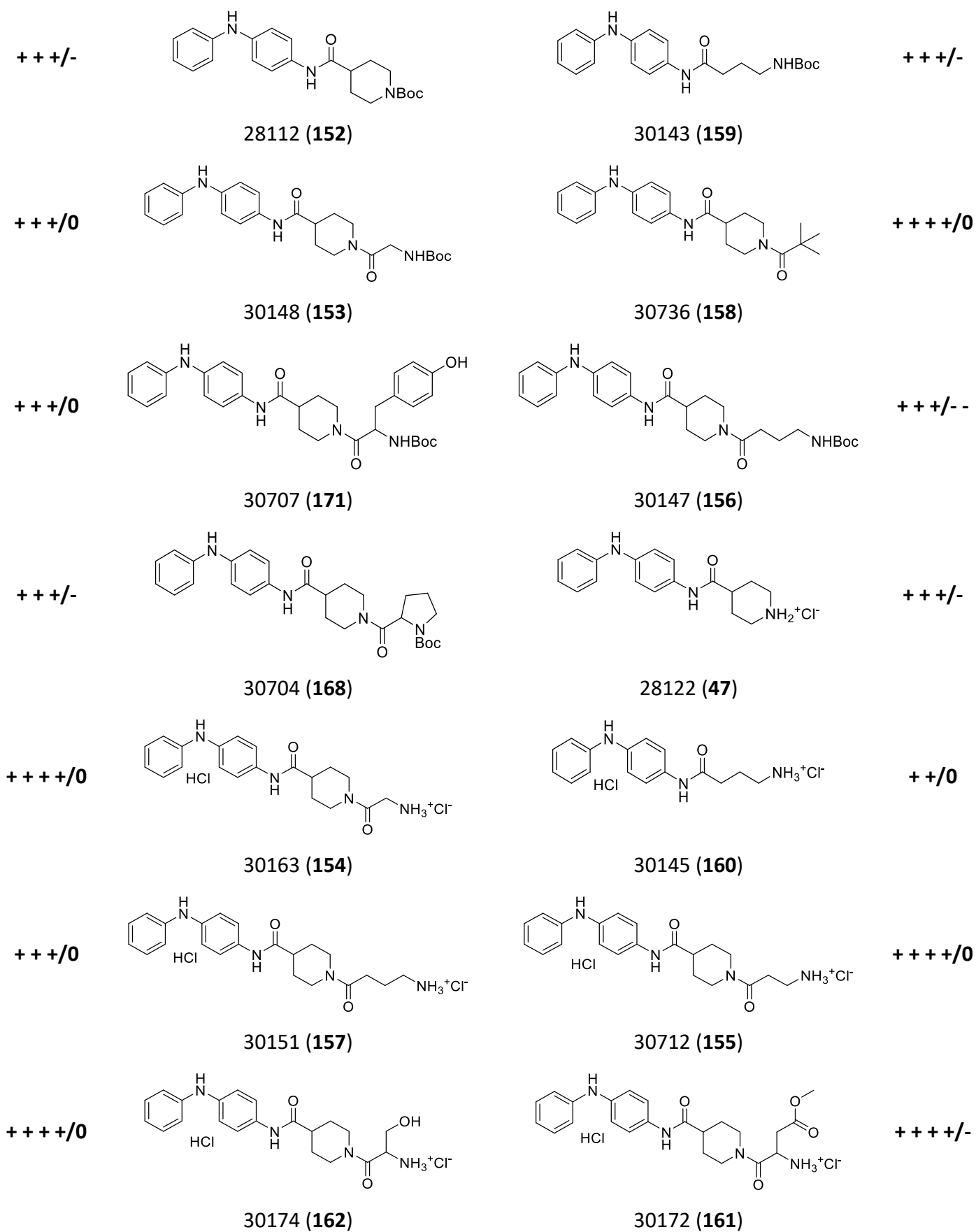
Übersicht über die getesteten Verbindungen



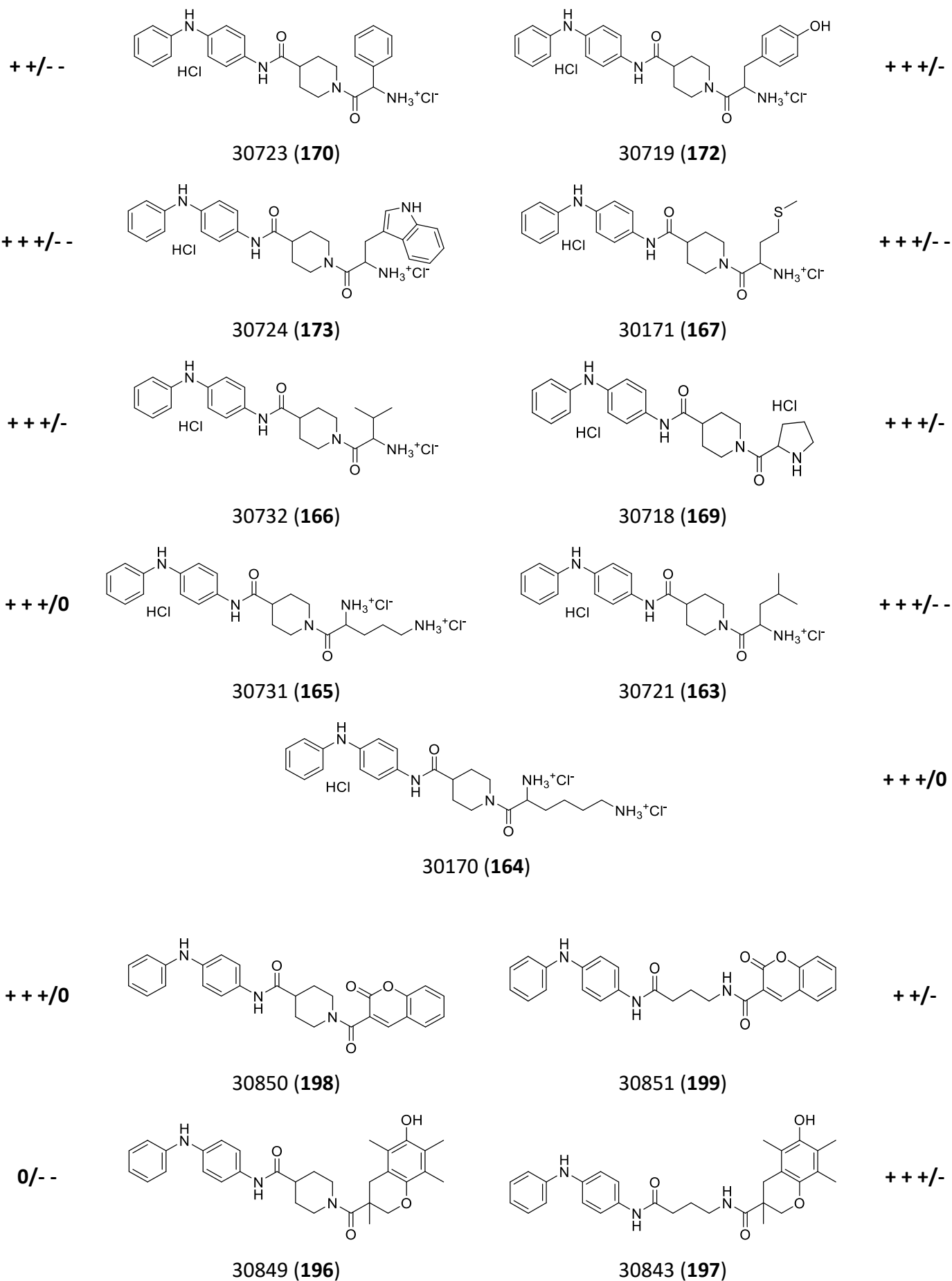
Übersicht über die getesteten Verbindungen



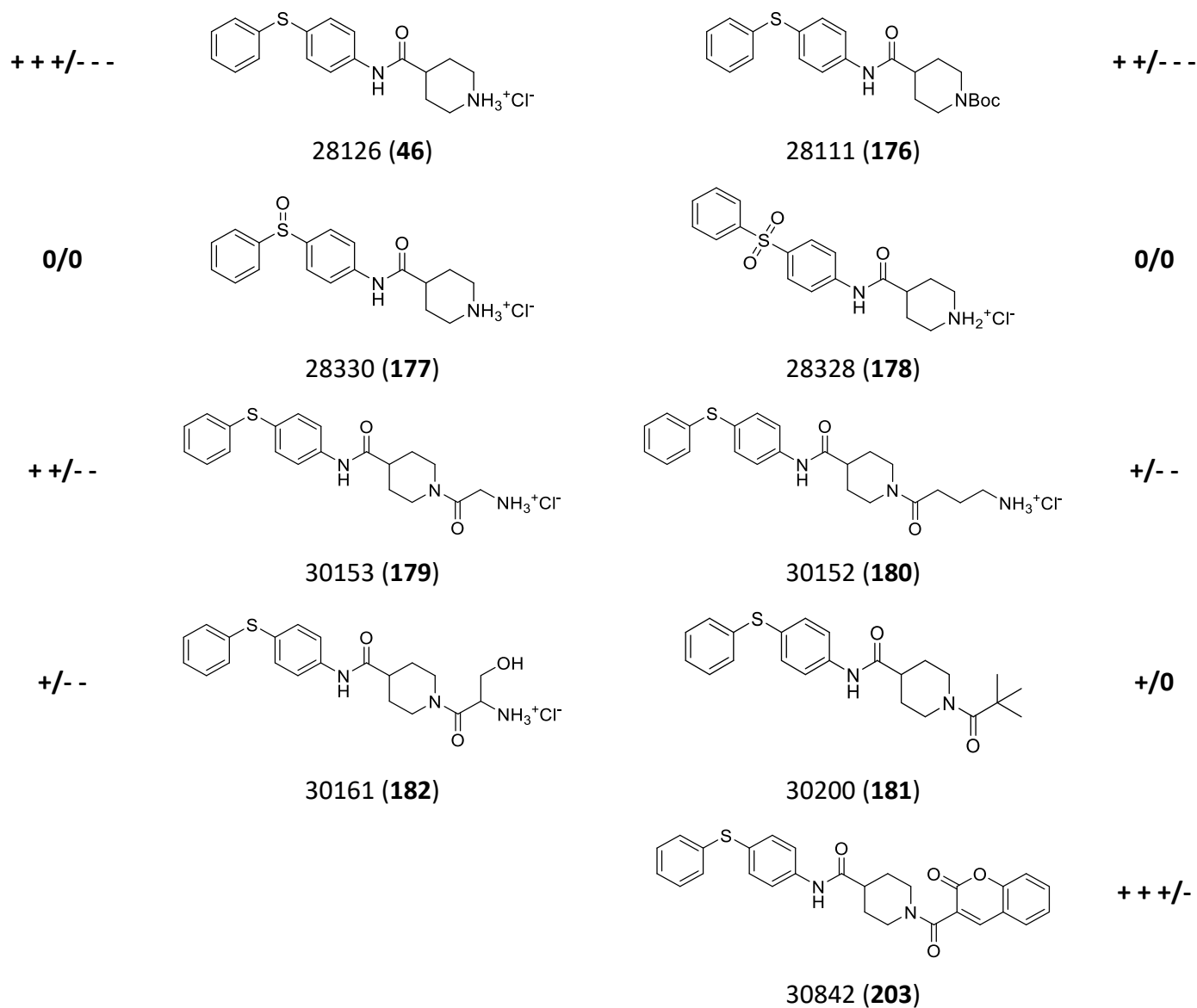
Übersicht über die getesteten Verbindungen



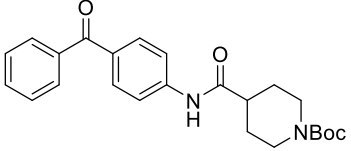
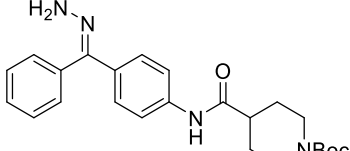
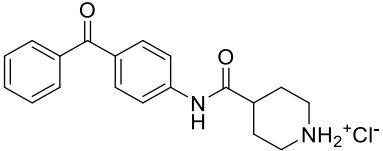
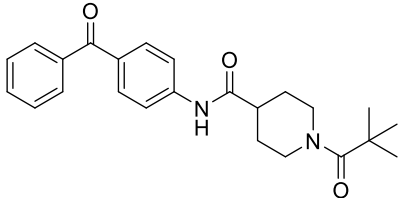
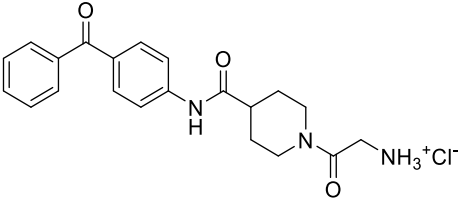
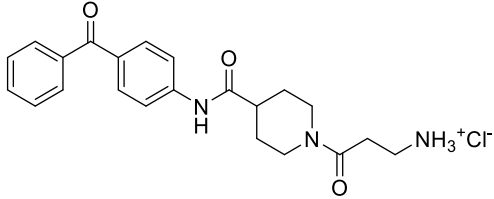
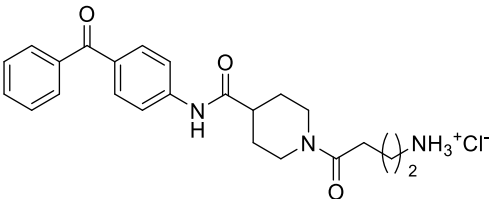
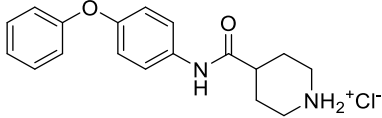
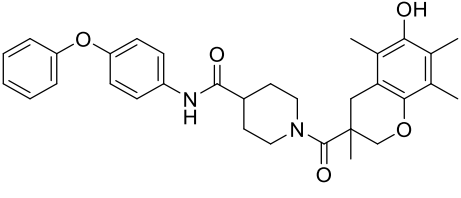
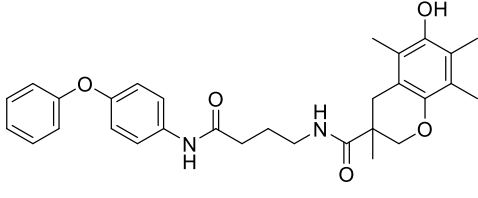
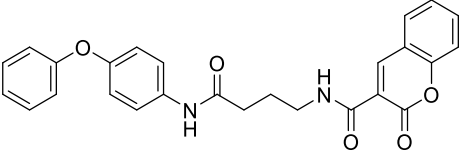
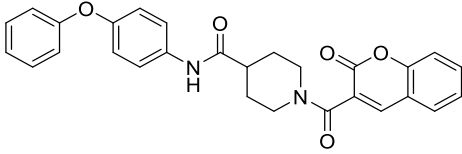
Übersicht über die getesteten Verbindungen



Übersicht über die getesteten Verbindungen



Übersicht über die getesteten Verbindungen

++/-	 <p>28114 (184)</p>	 <p>30176 (185)</p>	0/-
+/-	 <p>28174 (186)</p>	 <p>30186 (187)</p>	+/-
+/0	 <p>30194 (188)</p>	 <p>30195 (189)</p>	+/0
0/-	 <p>30196 (190)</p>		
		 <p>24519 (45)</p>	+/-
+++/-	 <p>30848 (192)</p>	 <p>30841 (193)</p>	+++/-
0/-	 <p>30840 (195)</p>	 <p>30847 (194)</p>	0/-

Veröffentlichungen

Novel *N*-Phenyl-Substituted Thiazolidinediones Protect Neural Cells against Glutamate- and tBid-Induced Toxicity

Sina Oppermann, Florian C. Schrader, Katharina Elsässer, Amalia M. Dolga, Anna Lena Kraus, Nunzianna Doti, Christof Wegscheid-Gerlach, Martin Schlitzer and Carsten Culmsee
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **2014**, 350, 2, 273-289.

Posterbeiträge

***N*-phenyl-substituted thiazolidine-2,4-diones as neuroprotective agents**

Anna Lena Kraus, Sina Oppermann, Katharina Elsässer, Florian C. Schrader, Christof Wegscheid-Gerlach, Carsten Culmsee, Martin Schlitzer

DPhG Annual Meeting **2014**, Frankfurt a. M.

Drug Innovation in Academia **2016**, Heidelberg

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Martin Schlitzer für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die Möglichkeit, die Dissertation mit einer spannenden Themenstellung anzufertigen sowie die Betreuung und Unterstützung in dieser Zeit.

Herrn Prof. Dr. Carsten Culmsee danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens und die gelungene Kooperation während der Promotionszeit.

Herrn Prof. Dr. Moritz Bünemann und Frau Prof. Dr. Maike Petersen danke ich für die Teilnahme an der Prüfungskommission.

Mein Dank gilt Katharina Elsässer, Dr. Sina Oppermann und Dr. Anja Jelinek für die biologischen Tests der Substanzen und die gute Zusammenarbeit. Besonders danke ich Katharina Elsässer für die Einblicke in die praktische Durchführung der MTT-Tests.

Meinen aktuellen und ehemaligen Kollegen aus dem Arbeitskreis Schlitzer und der Praktikumsbetreuung danke ich für die angenehme Zeit, die gemeinsamen Unternehmungen und die vielen Gespräche. Dr. Regina Ortmann und Reiner Müller danke ich für die praktische und fachliche Unterstützung im Arbeitsalltag.

Allen Wahlpflicht- und Vertiefungsstudenten, die ich betreuen durfte, danke ich für ihre Mitarbeit an den in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen.

Den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen des Fachbereichs danke ich für die zügige Durchführung zahlreicher Messungen.

Kerstin Spanknebel und Fernanda Lorek danke ich für die Hilfe bei organisatorischen Fragen.

Allen Korrekturlesern danke ich für die zahlreichen Verbesserungsvorschläge. Insbesondere Dr. Marlene Cramer danke ich für die konstruktiven Anmerkungen zur Fortführung ihres Forschungsthemas.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für ihre Unterstützung in jeglicher Hinsicht, ohne die das Studium und die Promotion nicht möglich gewesen wären.

Mein größter Dank gilt meinem Mann Christopher für die gemeinsame Zeit, die umfassende fachliche und persönliche Unterstützung, den Rückhalt und unsere Tochter.