

**Design und Synthese
neuartiger Inhibitoren für den ABC-Transporter
Breast Cancer Resistance Protein**

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von
Kerstin Steggemann
aus
Stadtlohn

Bonn, Februar 2011

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Im Rahmen des Graduiertenkollegs 677
„Struktur und molekulare Interaktion als Basis der Arzneimittelwirkung“

1. Gutachter: Prof. Dr. M. Wiese
2. Gutachter: Prof. Dr. G. Bendas

Tag der Promotion: 23. Mai 2011

Diese Schrift ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Erscheinungsjahr: 2011

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 ATP-binding cassette Transporter.....	1
1.2 P-Glykoprotein (P-gp).....	4
1.2.1 Struktur und Funktion von P-gp.....	4
1.2.2 P-gp-Inhibitoren.....	7
1.3 Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).....	9
1.3.1 Struktur und Funktion von BCRP.....	9
1.3.2 BCRP-Inhibitoren.....	12
1.4 Bestimmung der Hemmwirkung mittels zellbasierter Assays.....	14
1.4.1 Hoechst 33342-Assay.....	15
1.4.2 Calcein AM-Assay.....	16
2 Ziel der Arbeit.....	18
3 Projekt A: Synthese neuartiger Tryprostatin-Analoga.....	22
3.1 Publierte Tryprostatin- und Fumitremorgin C-Analoga.....	22
3.2 Syntheseweg für die Tryprostatin-Analoga.....	24
3.3 Syntheseweg für die Fumitremorgin C-Analoga.....	29
3.4 Ergebnisse der pharmakologischen Testung	31
4 Projekt B: Synthese neuartiger Tariquidar-Analoga.....	33
4.1 Publierte Tariquidar-Analoga.....	33
4.2 Tariquidar-Analoga mit modifizierter Anthranilsäure-Partialstruktur.....	39
4.2.1 Syntheseweg zur Modifikation der Anthranilsäure-Partialstruktur.....	40
4.3 Tariquidar-Analoga mit zwei Verknüpfungen.....	44
4.3.1 Syntheseweg zur Variation der Verknüpfung.....	45
4.4 Verkleinerte Tariquidar-Analoga mit einer Verknüpfung.....	49
4.4.1 Syntheseweg für die verkleinerten Tariquidar-Analoga.....	51
4.4.1.1 Allgemeines Syntheseschema.....	51
4.4.1.2 Isocyanatherstellung.....	52

4.5 Ergebnisse der pharmakologischen Testung.....	55
4.5.1 Tariquidar-Analoga mit modifizierter Anthranilsäure-Partialstruktur.....	55
4.5.2 Tariquidar-Analoga mit zwei Verknüpfungen.....	56
4.5.3 Verkleinerte Tariquidar-Analoga mit einer Verknüpfung.....	58
5 Projekt C: Synthese neuartiger disubstituierter Anthranilsäure-Derivate.....	60
5.1 Syntheseplanung für die neue Wirkstoffklasse.....	60
5.2 Synthesewege für die disubstituierten Anthranilsäure-Derivate.....	62
5.2.1 Allgemeines Syntheschema.....	62
5.2.2 Verkleinerung der Grundstruktur.....	64
5.2.3 Variation der 1. aromatischen Struktur.....	65
5.2.4 Variation der 1. Verknüpfung.....	72
5.2.5 Variation der 2. aromatischen bzw. Anthranilsäure-Partialstruktur.....	77
5.2.6 Variation der 2. Verknüpfung.....	80
5.2.7 Variation der 3. aromatischen Struktur.....	83
5.2.8 Variation des Substitutionsmusters am 2. Aromaten.....	88
5.2.9 Dimerisierung.....	90
5.3 Ergebnisse der pharmakologischen Testung.....	93
5.3.1 Verkleinerung der Grundstruktur.....	93
5.3.2 Variation der 1. aromatischen Struktur.....	95
5.3.3 Variation der 1. Verknüpfung.....	98
5.3.4 Variation der 2. aromatischen bzw. der Anthranilsäure-Partialstruktur.....	99
5.3.5 Variation der 2. Verknüpfung.....	100
5.3.6 Variation der 3. aromatischen Struktur.....	102
5.3.7 Variation des Substitutionsmusters am 2. Aromaten.....	103
5.3.8 Ergebnisse des P-gp- und MRP1-Screenings.....	104
5.4 Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen.....	105
6 Zusammenfassung und Ausblick.....	114
7 Experimenteller Teil.....	120
7.1 Allgemeine Materialien und Methoden.....	120
7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV).....	123

7.2.1 AAV für die Tryprostatin- und Fumitremorgin C-Analoga (Projekt A).....	123
7.2.2 AAV für die Tariquidar-Analoga (Projekt B).....	125
7.2.3 AAV für die disubstituierten Anthranilsäure-Derivate (Projekt C).....	127
7.3 Monographien.....	130
7.3.1 Monographien der Tryprostatin- und Fumitremorgin C-Analoga (Projekt A).....	130
7.3.1.1 Tryprostatin-Analoga.....	130
7.3.1.2 Fumitremorgin C-Analoga.....	143
7.3.2 Monographien der Tariquidar-Analoga (Projekt B).....	147
7.3.2.1 Tariquidar-Analoga mit modifizierter Anthranilsäure-Partialstruktur.....	147
7.3.2.2 Tariquidar-Analga mit zwei Verknüpfungen.....	157
7.3.2.3 Verkleinerte Tariquidar-Analga mit einer Verknüpfung.....	175
7.3.3 Monographien der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate (Projekt C).....	186
7.3.3.1 Verkleinerung der Grundstruktur.....	186
7.3.3.2 Variation der 1. aromatischen Struktur.....	195
7.3.3.3 Variation der 1. Verknüpfung.....	234
7.3.3.4 Variation der Anthranilsäure-Partialstruktur.....	249
7.3.3.5 Variation der 2. Verknüpfung.....	268
7.3.3.6 Variation der 3. aromatischen Struktur.....	274
7.3.3.7 Variation des Substitutionsmusters am 2. Aromaten.....	289
7.3.3.8 Dimerisierung.....	299
7.3.4 Beschreibung der verwendeten in silico-Methoden.....	305
8 Abkürzungsverzeichnis.....	308
9 Literaturverzeichnis.....	311
10 Veröffentlichungen.....	327
11 Verfassungserklärung.....	328

1 Einleitung

1.1 ATP-binding cassette Transporter

ATP-binding cassette (ABC) Transporter kommen ubiquitär in allen Prokaryoten und Eukaryoten vor und stellen eine der größten Familien der Membranproteine dar [1-3]. Alle ABC-Transporter haben gemeinsam, dass sie über eine Nukleotidbindungsdomäne (NBD) Adenosintriphosphat (ATP) binden, und die Energie aus der ATP-Hydrolyse für den Transport unterschiedlicher Substrate verwenden. Die NBDs besitzen im Genom aller Influx- und Effluxtransporter aus dieser Superfamilie drei hochkonservierte Motive. Neben dem Walker A- und dem Walker B-Motiv, die auch in ATPasen vorkommen, weisen ABC-Transporter zusätzlich ein unverkennbares LSGG- bzw. ABC-Signatur-Motiv auf [4, 5]. Im menschlichen Erbgut konnten 49 ABC-Transportergene identifiziert werden [6]. Es sind allerdings bislang nur 48 funktionsfähige Proteine bekannt [7]. Ein Vergleich der Gensequenzen aller humaner ABC-Proteine führte zur Einteilung in sieben Subfamilien (ABCA bis ABCG).

Die kleinste funktionelle Einheit eines eukaryotischen ABC-Transporters besteht aus zwei NBDs und zwei transmembranären Domänen (TMDs). In einem Volltransporter befinden sich diese vier Domänen in einem Protein, wohingegen ein Halbtransporter aus nur einer NBD und einer TMD aufgebaut ist. Aus diesem Grund müssen sich hier für den Transport mindestens zwei Einheiten als Homodimer oder Heterodimer zusammenbinden [2, 7]. Die beiden NBDs, die sich in der Zelle auf der zytosolischen Seite befinden, benötigt das Protein für die Energiegewinnung aus ATP. Aus den α -Helices der TMDs formt sich eine Pore durch die Membran, wodurch die Substrate geschleust werden können [7].

Die Substrate der ABC-Transporter zeigen eine hohe strukturelle Diversität. So werden zum Beispiel Zucker, Aminosäuren, Lipide, Peptide, Ionen, Toxine oder auch Arzneistoffe durch die zelluläre Lipidmembran befördert [8]. Die am besten untersuchten ABC-Transporter P-Glykoprotein (P-gp), die Multidrug Resistance-Associated Proteine 1 und 2 (MRP 1 und 2) und das Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) befördern als Exporter eine große Bandbreite an hydrophoben Verbindungen. Bezüglich ihres strukturellen Aufbaus, ihres Molekulargewichts und ihrer Ladungsverteilung sind die Substrate sehr vielfältig [9].

Die oben genannten ABC-Transporter P-gp, MRP1, MRP2 und BCRP werden im menschlichen Körper in Organen exprimiert, die für Absorptions-, Metabolisierungs- und Exkretionsprozesse von Arzneistoffen eine große Rolle spielen [9, 10]. Darüber hinaus treten sie verstärkt an wichtigen Blut-Gewebe-Barrieren wie zum Beispiel der Blut-Hirn-Schranke, der Blut-Testis-Schranke oder der Plazenta auf, und schützen dadurch den Körper vor der Kontamination mit xenobiotischen Stoffen [10]. Es wurde festgestellt, dass einige ABC-Transporter mit dem Cytochrom P450 (CYP)-System ein abgestimmtes „Chemoimmunosystem“ bilden [11]. Das wichtigste CYP-Enzym CYP3A4 und P-gp weisen große Überschneidungen bei der Verteilung im Gewebe auf. Darüber hinaus konnten Wacher *et al.* zeigen, dass viele Substrate von CYP3A4 ebenfalls von P-gp transportiert werden [12]. Dieses Zusammenspiel zwischen P-gp und CYP3A4 führt dazu, dass ein Arzneistoff über Extrusion und Reabsorption länger metabolisch umgesetzt und dadurch vollständig aus dem Körper eliminiert werden kann [9, 13]. Die breite Substraterkennung der multispezifisch arbeitenden ABC-Transporter birgt in der Arzneistofftherapie ein hohes Potential an unerwünschten pharmakokinetischen Interaktionen. Daher werden bereits in der präklinischen Phase Untersuchungen durchgeführt, die zeigen, ob ein Wirkstoffkandidat als Substrat erkannt wird oder zur Hemmung eines Transportproteins führt [14, 15].

ABC-Transporter können in unterschiedlichen Organismen Resistenzen verursachen, wie z. B. Antibiotikaresistenzen von Bakterien, Antimykotikaresistenzen bei Pilzen, Arzneistoffresistenzen von parasitisch lebenden Protozoen, Herbizidresistenzen von Pflanzen und Tumorresistenzen beim Menschen [4]. An der humanen klassischen Multidrug Resistenz (MDR) von Tumorzellen sind die ABC-Transporter P-gp, MRP1, MRP2 und BCRP beteiligt. Durch die Expression der Transportproteine werden Zytostatika aus der Tumorzelle ausgeschleust, so dass die Arzneistoffkonzentrationen im Zellinneren unterhalb des therapeutischen Bereich liegen. Mit der

Expression der ABC-Transporter sind die Tumorzellen unmittelbar gegenüber einer großen Vielzahl strukturell und im Wirkmechanismus variierender Zytostatika resistent [16], wodurch die Bekämpfung der Krebserkrankung erheblich erschwert wird. Es gibt unterschiedliche Ansätze die transportervermittelte MDR zu verhindern (siehe Abbildung 1). Die größte Anstrengung wurde in die Entwicklung von Verbindungen investiert, die direkt mit dem Membranprotein interagieren und eine Hemmung des Transportzyklus zur Folge haben [17, 18]. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass z.B. über den Eingriff in den AKT-Signaltransduktionsweg die Beeinflussung der Expression von P-gp und BCRP möglich ist [17]. Die dritte Möglichkeit stellt der Eingriff in die Genexpression oder -amplifikation dar. Dies gelingt z. B mit Antisense-Oligonukleotiden oder small-interfering-RNAs (siRNA) [15, 18].

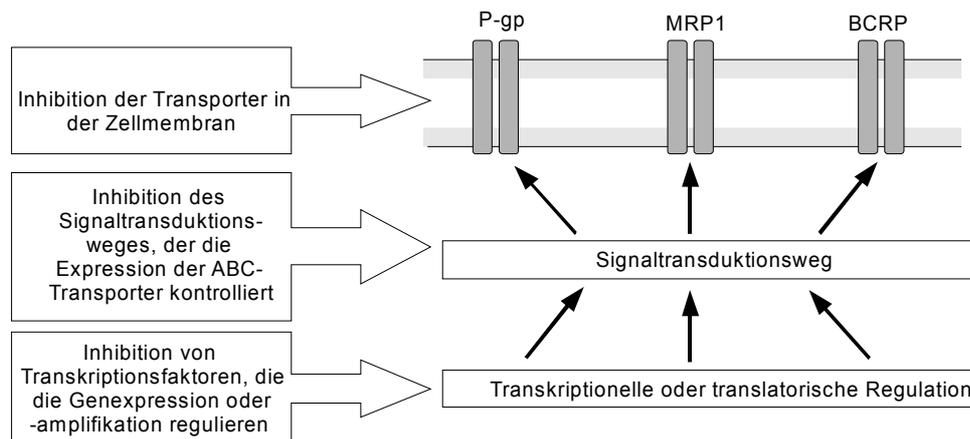


Abbildung 1: Unterschiedliche Möglichkeiten die transportervermittelte MDR zu verhindern (modifiziert nach Shukla *et al.* [17]).

Die ABC-Transporter-Superfamilie weist eine hohe klinische Relevanz auf. Genetische Defekte bei der Codierung einiger Transporter führen zu verschiedenen Erbkrankheiten. Hier ist z. B. die zystische Fibrose zu nennen, die durch Mutationen am CFTR- bzw. ABCC7-Gen verursacht ist [7]. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die Tangier-Krankheit und das Grönblad-Strandberg-Syndrom (Synonym: Pseudoxanthoma elasticum) auf einen genetisch veränderten ABC-Transporter zurückzuführen sind [7, 19].

Im Fokus der vorliegenden Arbeit standen Inhibitoren von P-gp und BCRP, daher werden diese beiden ABC-Transporter im Folgenden detaillierter vorgestellt.

1.2 P-Glykoprotein (P-gp)

1.2.1 Struktur und Funktion von P-gp

P-gp wird durch das Gen ABCB1 kodiert und ist ebenfalls unter dem Namen MDR1 oder PGY1 bekannt [20]. Juliano und Ling entdeckten 1976 mit P-gp den ersten ABC-Transporter [21]. P-gp ist ein ca. 170 kDa schweres Membranprotein, das als Volltransporter aus zwei TMDs mit jeweils sechs membrandurchspannenden α -Helices und aus zwei NBDs besteht (siehe Abbildung 2).

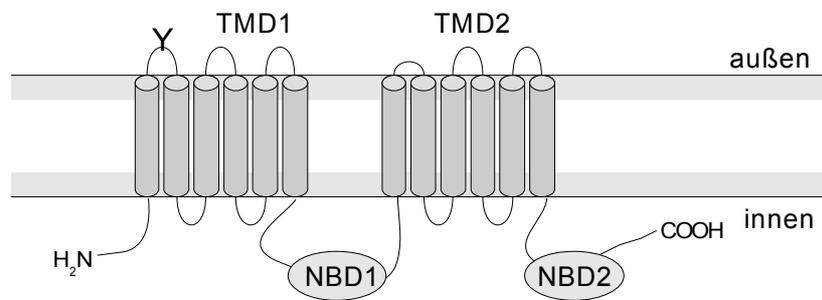


Abbildung 2: Topologiemodell von P-gp.

Homologiemodelle basierend auf Kristallstrukturen von verwandten bakteriellen Transportern wurden angefertigt, um detaillierte Vorstellungen vom Aufbau des Proteins und von der Lage der Bindungsstelle zu bekommen [22-25]. 2009 wurde dann die Kristallstruktur von Maus-Pgp ABCb1a, das eine Aminosäuresequenzhomologie von 87% zum humanen P-gp aufweist, mit einer Auflösung von 3,8 Å veröffentlicht (siehe Abbildung 3) [26]. In dieser Kristallstruktur ist zu erkennen, dass P-gp eine große, flexible Bindungsregion mit hauptsächlich hydrophoben und aromatischen Resten besitzt [26]. Sie ist groß genug, um mehr als ein Substrat gleichzeitig zu binden [26-29] und kann sich vermutlich nach einem induced-fit-Mechanismus an das gebundene Molekül anpassen [30].

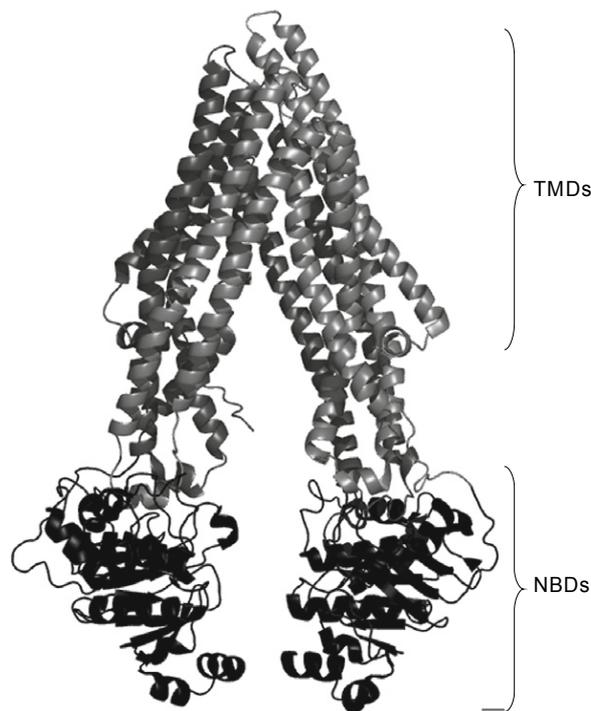


Abbildung 3: Kristallstruktur von Maus-Pgp ABCB1a (modifiziert nach [26]).

Zu den Substraten von P-gp zählen viele Zytostatika wie z.B. die *Vinca*-Alkaloide (Vinblastin, Vincristin), Anthrazykline (Doxorubicin, Daunorubicin), Epipodophyllotoxine (Etoposid, Teniposid), Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) und die Anthrazene (Bisantren, Mitoxantron). Es werden aber auch Antibiotika (Erythromycin, Gramicidin D), Calcium-Kanal-Blocker (Verapamil, Diltiazem, Nifedipin), Tyrosinkinase-Inhibitoren (Gefitinib, Imatinib) und viele andere transportiert [31]. Darüber hinaus sind die Fluoreszenzfarbstoffe Calcein-AM, Hoechst 33342 und verschiedene Rhodamine als Substrate zu nennen, die für funktionelle Untersuchungen von P-gp verwendet werden (siehe Kapitel 1.4) [31].

Wie der Transportmechanismus von P-gp im Detail funktioniert ist bislang nicht bekannt, aber man nimmt an, dass folgende Schritte am Prozess beteiligt sind [31]:

- a) Initiierung des Transportverlaufs durch Bindung von ATP bzw. ATP-Hydrolyse und/oder des Substrats mit anschließender Konformationsänderung der NBDs
- b) Übertragung der Konformationsänderung der NBDs auf die TMDs, wodurch die Substrataffinität in der Bindungsstelle erniedrigt wird („high to low affinity switch“)
- c) Zurücksetzen der Pumpe in den Ausgangszustand.

Es existieren unterschiedliche Modelle, die den Transportzyklus genauer beschreiben. Hierzu zählt beispielsweise das ATP-Switch-Modell nach Higgins *et al.* und [32] und Modell zum Translokationsmechanismus nach Callaghan *et al.* [33]. Darüber hinaus gibt es unterschiedliche Vorstellungen darüber, wie das Substrat vom Transporter befördert wird [5]. Das Modell des „hydrophoben Staubsaugers“ und das „Flippase-Modell“ sind die bekanntesten. Bei beiden Modellen nimmt man an, dass das Substrat von der Innenseite der Membran zum Transporter gelangt [5], das heißt P-gp greift ins Geschehen ein, bevor das Substrat das Zytosol erreicht [34]. Gemäß des Modells des „hydrophoben Staubsaugers“ werden die Verbindungen innerhalb der Membran vom Transporter angezogen und gelangen dann über eine Öffnung in das Bindungsareal. Von da aus wird das Substrat direkt in den wässrigen Extrazellularraum ausgeschleust [35]. Nach dem Flippase-Modell befördert der Transporter durch schnelles Umklappen („flippen“) das Substrat von der inneren, cytosolischen Seite der Lipiddoppelschicht zur äußeren Seite. Das Substrat verlässt durch den Transportvorgang nicht die Zellmembran, sondern gelangt erst über nachgeschaltete Verteilungsprozesse in den Extrazellularraum [1].

P-gp wird in unterschiedlichen Bereichen im Körper exprimiert. Hier sind die Epithelzellen des Dün- und Dickdarms, die Kanikularzellen der Leber und der Bauchspeicheldrüse, der proximale Tubulus der Niere, die Blut-Hirn-Schranke, die Blut-Testis-Schranke und die Plazenta zu nennen. Das Protein besitzt eine wichtige Abwehrfunktion und schützt empfindliche Organe bzw. den Fetus vor toxischen Fremdstoffen [31]. Außerdem wird P-gp intrinsisch in geringen Mengen in unterschiedlichen Tumoren exprimiert wie z. B. in den Nieren, im Darm, in der Leber, in der Brust und in den Eierstöcken [8]. Erst die Therapie mit einem Zytostatikum führt zu einer vermehrten Bildung des ABC-Transporters und folglich zum Phänomen der klassischen MDR. Einige Studien

haben gezeigt, dass die erhöhte Expression von P-gp bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) mit einer schlechten Heilungsprognose bei Erwachsenen korreliert ist [8, 36]. Für andere Krebsarten steht dieser Nachweis weiterhin aus [15]. Ein Lösungsansatz zur Bekämpfung der MDR ist die Inhibition der entsprechenden ABC-Transporter durch effektive Wirkstoffe. Im folgenden Kapitel werden bekannte P-gp-Inhibitoren genauer vorgestellt.

1.2.2 P-gp-Inhibitoren

Fünf Jahre nach der Entdeckung von P-gp wurde der erste Inhibitor für das Transportprotein veröffentlicht. Tsuruo *et al.* stellten fest, dass die durch P-gp vermittelte Resistenz von Vincristin in Leukämiezellen mit dem Calciumkanal-Blocker Verapamil aufgehoben werden kann [37]. Durch das Screening weiterer Arzneistoffe verlängerte sich die Liste der P-gp-Hemmstoffe der 1. Generation um Cyclosporin A, Chinin, Chinidin, Tamoxifen, Amiodaron uva. (siehe Abbildung 4A) [15]. Inhibitoren der 1. Generation besitzen eigentlich eine andere Hauptwirkung und weisen nur eine geringe Affinität zu P-gp auf. In klinischen Studien zeigten diese Verbindungen entweder keine Wirkung am Transportprotein oder die erforderliche Konzentration war so hoch, dass die Untersuchungen auf Grund von Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen werden mussten [15].

Die P-gp-Inhibitoren der 2. Generation sind Weiterentwicklungen der 1. Wirkstoffgeneration, bei denen das Nebenwirkungspotential reduziert und der P-gp-inhibitorische Effekt forciert wurde. So hemmen z. B. das R-Enantiomer von Verapamil (Dexverapamil) und das Cyclosporin A-Analogon Valspodar (PSC-833) das Transportprotein, bei gleichzeitig nur schwacher antagonistischer Aktivität gegenüber Calciumkanälen bzw. ohne immunsuppressive Effekte zu zeigen (siehe Abbildung 4B) [15, 18]. Valspodar ist die Verbindung aus dieser Wirkstoffgeneration, die am besten klinisch untersucht wurde. Es kam allerdings auch hier, auf Grund von pharmakokinetischen Interaktionen zwischen dem Hemmstoff und dem eingesetzten Zytostatikum, zum vorzeitigen Abbruch der Phase III-Studie [38]. Valspodar inhibiert wichtige CYP-Enzyme, so dass die Metabolisierung und die Exkretion des Zytostatikums vermindert ist [15, 18, 39].

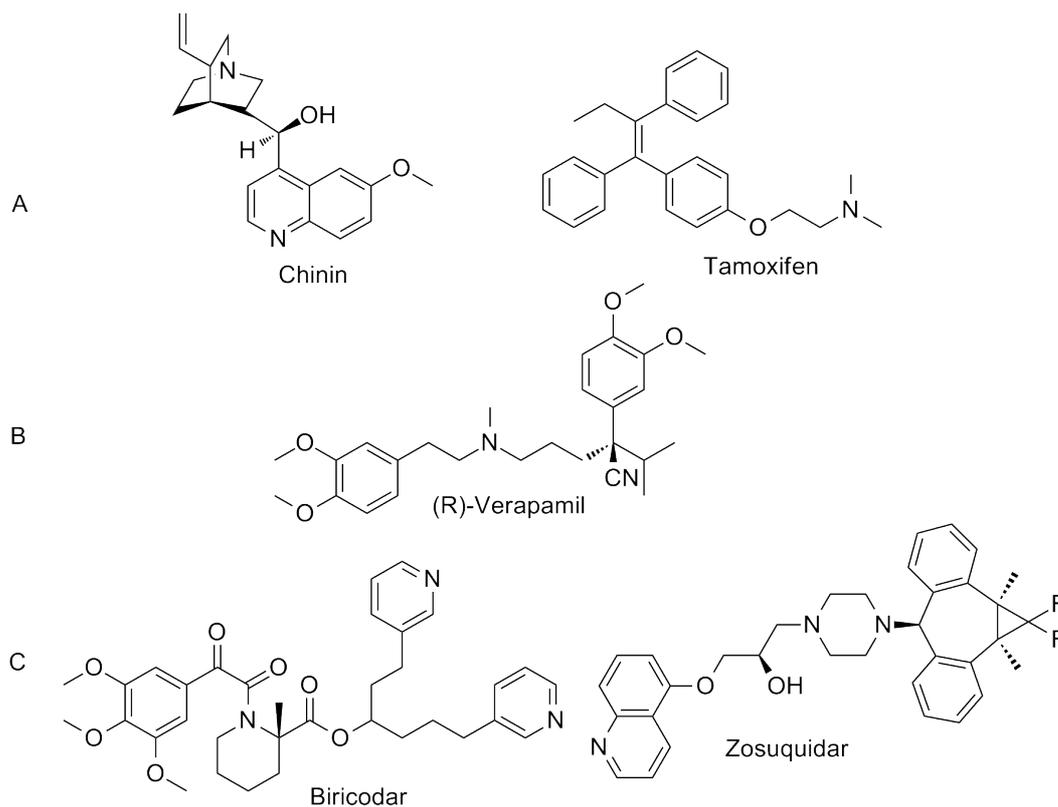


Abbildung 4: Strukturformeln ausgewählter P-gp-Inhibitoren; A: 1. Generation; B: 2. Generation; C: 3. Generation.

Zur 3. Generation der P-gp-Inhibitoren werden Verbindungen gezählt, die über kombinatorische Chemie gezielt entwickelt wurden. Sie hemmen P-gp in sehr geringen Konzentrationen und weisen keine pharmakokinetischen Interaktionen mit den eingesetzten Chemotherapeutika auf. Die bekanntesten Vertreter aus dieser Klasse sind Elacridar (GF120918), Tariquidar (XR9576), Zosuquidar (LY335979) und Biricodar (VX-710) (siehe Abbildung 4C) [18]. Auch in der vorliegenden Arbeit wurden potente P-gp-Hemmstoffe synthetisiert, die dieser Wirkstoffgeneration zuzuordnen sind (vergleiche Kapitel 4 Projekt B). Leider konnten die hohen Erwartungen an diese Hemmstoffklasse in klinischen Studien bisher nicht bestätigt werden. Zwei Phase III -Studien mit Tariquidar in Kombination mit Vinorelbin bzw. Paclitaxel/Carboplatin an Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) wurden vorzeitig auf Grund von erhöhter Toxizität abgebrochen. Es stellte sich später heraus, dass bei der Planung der Studie weitreichende Fehler gemacht wurden. Die Dosierung der Zytostatika [39] wurden trotz der Erkenntnisse aus einer Phase I -Studie mit Tariquidar und Vinorelbin zur Dosisfindung bzw. einer FDA-Untersuchung zur Behandlung von festen Tumoren mit Paclitaxel zu hoch gewählt [39]. Außerdem wurde nicht beachtet, dass die MDR von NSCLS multifaktorielle Ursachen hat. Man hätte bei jedem Patienten vor Studienbeginn untersuchen müssen, ob eine erhöhte P-gp-Expression

vorliegt [15, 39]. Die National Cancer Institute (NCI) empfiehlt deshalb die Durchführung weiterer Phase I,II und III-Studien mit Tariquidar [15]. Aktuell läuft eine Studien mit Kindern, die einen therapierefraktären bzw. wiederkehrenden, soliden Tumor aufweisen [40].

1.3 Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)

1.3.1 Struktur und Funktion von BCRP

Doyle *et al.* klonierten 1998 erstmals aus einer multiresistenten Brustkrebszelllinie, die gegen Verapamil und Doxorubicin selektiert wurde, das Membranprotein Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) [41]. Zwei andere Arbeitsgruppen fanden unabhängig voneinander zeitgleich BCRP in Placentazellen und in einer Mitoxantron-selektierten Darmkrebszelle S1-M1-80 und vergaben die Namen ABCP (plazentaler ABC-Transporter) [42] bzw. MXR (Mitoxantron-Resistenz-Protein) [43]. BCRP wird der ABCG- bzw. der Halbtransporterunterfamilie zugeordnet und trägt außerdem nach der systematischen Nomenklatur die Bezeichnung ABCG2. Im Rahmen dieser Arbeit wird der Name BCRP verwendet.

BCRP ist ein ca. 72 kDa schwerer Halbtransporter, der aus einer NBD und aus einer TMD mit sechs membrandurchspannenden α -Helices aufgebaut ist (siehe Abbildung 5). Als Besonderheit weist BCRP eine umgekehrte Anordnung der Domänen auf. An der N-terminalen, zytosolischen Seite befindet sich die NBD gefolgt von der TMD. Da für die ATP-Hydrolyse und den Substrattransport der ABC-Transporter zwei NBDs benötigt werden [44], geht man davon aus, dass ein funktionstüchtiges Protein aus mindestens zwei Halbtransportern aufgebaut ist. Aus wie vielen Einheiten sich der Transporter tatsächlich zusammensetzt, ist abschließend nicht geklärt. In der Literatur werden Homodimere [45-49], Homotetramere [50, 51] und Homooligomere [52] diskutiert.

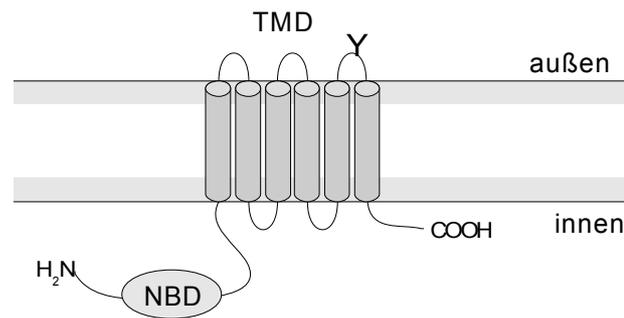


Abbildung 5: Topologiemodell von BCRP.

BCRP ist wie P-gp, MRP1 und MRP2 ein multispezifischer Transporter, der eine Vielzahl von strukturell unterschiedlichen Verbindungen als Substrate erkennt. Aus der Arzneistoffgruppe der Zytostatika werden Mitoxantron, Camptothecine (Topotecan, Irinotecan, SN-38), Antifolate (Methotrexat), Epipodophyllotoxine (Etoposid, Teniposid), Tyrosinkinase-Inhibitoren (Imatinib, Gefitinib, Nilotinib) und Flavopiridon transportiert. Weiterhin werden auch Vertreter aus anderen Wirkstoffklassen wie z. B. der Virustatika (Zidovudin, Lamivudin), der Antibiotika (Ciprofloxacin) und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Cerivastatin, Pravastatin) als Substrate erkannt [31, 53, 54]. Für funktionelle Untersuchungen macht man sich zu Nutze, dass die Fluoreszenzfarbstoffe Hoechst 33342, BODIPY-Prazosin und das Porphyrin-Derivat Pheophorbid A vom Transporter durch die Membran geschleust werden (vgl. Kapitel 1.4) [55]. Vergleicht man die Liste aller Substrate von BCRP und P-gp, stellt man eine große gemeinsame Schnittmenge fest [15, 31, 56].

Interessanterweise zeigen BCRP-Mutanten, die anstelle von Arginin an Position 482 Threonin (R482T) oder Glycin (R482G) aufweisen, ein verändertes Substratspektrum. Der Fluoreszenzfarbstoff Rhodamin 123, Daunorubicin und Doxorubicin werden ausschließlich von den oben genannten Mutanten R482G und R482T transportiert [57-59]. Im Gegensatz dazu wird Methotrexat nur von Wildtyp-BCRP und nicht von den mutierten Transportproteinen als Substrat erkannt [60]. Durch Mutationsstudien konnte gezeigt werden, dass die Aminosäure an Position 482 einen entscheidenden Einfluss auf die Wirkweise des Transporters hat, allerdings nicht direkt an der Interaktion mit dem Substrat beteiligt ist [59]. In klinischen Proben wurden die Mutanten R482G und R482T bislang nicht dokumentiert. Sie traten ausschließlich in selektierten Zelllinien in Erscheinung [11, 60].

Wie und wo ein Substrat an BCRP genau bindet, ist bis heute nicht bekannt. Es wurden bereits einige Mutationsstudien, Photolabeling- und Kombinationsexperimente mit unterschiedlichen Substraten bzw. Inhibitoren durchgeführt um sich ein besseres Bild machen zu können. So postulierten Clark *et al.* nach Untersuchungen mit dem Substrat [³H]-Daunorubicin drei eigenständige Bindungsstellen [61]. Auch in unserem Arbeitskreis wurde mit Hilfe von Kombinationsversuchen ein Modell mit drei Bindungsstellen entwickelt [62]. Weiterhin kamen unterschiedliche Arbeitsgruppen zu dem Schluss, dass Prazosin bzw. das gelabelte Prazosin-Analogon [¹²⁵I]-IAAP nicht mit der Nukleotid-Bindungsstelle interagieren kann [63, 64]. Kombinationsversuche mit Cyclosporin A und unterschiedlichen Substraten bzw. Inhibitoren führten zum Teil zu kontroversen Ergebnissen [63, 65], die mit einer großen, übergreifenden Bindungstasche erklärt werden können [66]. Diese Annahme wird auch durch *in silico*-Untersuchungen unterstützt [67, 68]. Letzte Sicherheit über das Aussehen der Bindungstasche kann in Zukunft nur die Kristallstruktur des Proteins geben.

BCRP wird im menschlichen Körper in unterschiedlichen Bereichen verstärkt exprimiert. Hierzu zählen der Synzytiotrophoblast der Plazenta, die Epithelzellen des Dün- und Dickdarms und der Niere, die kanalikulare Membran der Leber, die Blutgefäße des Gehirns und die alveolären Epithelzellen [69, 70]. Das Protein besitzt eine wichtige Schutzfunktion für den Körper, indem es Fremdstoffe daran hindert die Blut-Hirn-Schranke zu passieren oder über den Darm in den Blutkreislauf zu gelangen. Transportprozesse in der Leber und den Nieren führen zur verstärkten Exkretion von Xenobiotika in die Gallenflüssigkeit bzw. in den Urin. Darüber hinaus wird durch die hohe Expression von BCRP in der Plazenta die Schutzfunktion auf das ungeborene Kind im Mutterleib erweitert. Bei der Gabe von Arzneistoffen hat BCRP zusammen mit den anderen ABC-Transportern einen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik. Paradoxerweise pumpt das Transportprotein in den Milchdrüsen die Substrate in die Milch, so dass der Säugling verstärkt mit Fremdstoffen in Kontakt kommt [70, 71]. Es wurde festgestellt, dass BCRP auch Riboflavin B (Vitamin B₂) und Biotin (Vitamin H) aktiv in die Milch sezerniert, wodurch eine optimale Versorgung des Säuglings gewährleistet ist [72, 73]. Hier könnte die physiologische Bedeutung des Transportproteins liegen, die aber noch nicht vollständig geklärt ist.

Pathophysiologisch ist BCRP durch die Expression in Tumorzellen am Phänomen der MDR beteiligt. Die Präsenz des Transportproteins u. a. in Tumorzellen der Lunge, des Endometriums und des GI-Trakts wurde mit einem spezifischen Antikörper bewiesen [74]. Ein gesicherter Beleg darüber, dass die verstärkte Expression von BCRP in den oben genannten Tumorzellen zum Therapieversagen führt, steht allerdings noch aus [56, 75]. Ein evidenter Zusammenhang ist nur bei Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) zu erkennen [76].

Die interessante Beobachtung, dass BCRP in einer bestimmten Tumor-Stammzellpopulation exprimiert wird, führte zur Aufstellung der Tumor-Stammzellhypothese [77]. Man nimmt nach dieser Theorie an, dass sich ein Tumor nur über die Proliferation von diesen bestimmten Tumor-Stammzellen vergrößern kann. Die Ausstattung der Tumor-Stammzellen mit ABC-Transportern macht sie gegenüber einer großen Anzahl von Zytostatika resistent. Kommt es zum Rezidiv einer Krebserkrankung, macht man nach der Tumor-Stammzellhypothese die verbleibenden, überlebensfähigen Tumor-Stammzellen für das erneute Wachstum des malignen Gewebes verantwortlich [77-79]. Die Bestätigung dieser Hypothese würde die Bedeutung von selektiven BCRP-Inhibitoren drastisch erhöhen, weil dadurch gezielt das Wiederkehren von Tumorerkrankungen unterdrückt werden könnte.

1.3.2 BCRP-Inhibitoren

Die Substanzklasse der BCRP-Inhibitoren ist strukturell sehr heterogen (siehe Abbildung 6). Sie kann bezüglich ihres Wirkspektrums in unspezifisch- und spezifisch-wirkende Inhibitoren unterteilt werden [53]. P-gp und BCRP weisen nicht nur bezüglich ihrer Substrate Gemeinsamkeiten auf. Es gibt ebenfalls einige Inhibitoren, wie z. B. Elacridar, Tariquidar und Imatinib, die unspezifisch beide ABC-Transporter hemmen. Elacridar wurde als P-gp-Inhibitor der 3. Generation entwickelt, doch de Bruin *et al.* stellten fest, dass diese Verbindung auch sehr potent BCRP hemmt [80]. Inzwischen wurden auch Elacridar-Analoga entwickelt, die selektiv BCRP inhibieren [81, 82]. Auch bei Tariquidar wurde nachträglich festgestellt, dass es dual P-gp und BCRP hemmen kann [83]. Zu den unspezifischen Hemmstoffen zählen ebenfalls Tyrosinkinase-Inhibitoren wie z.B. Imatinib oder Gefitinib. Sie stellen allerdings eine Besonderheit unter den Hemmstoffen dar, weil sie unterschiedliche Wirkungen auf BCRP haben. Im niedrigen

Konzentrationsbereich treten diese Verbindungen als Substrate von BCRP in Erscheinung [56, 84], wohingegen in höheren Konzentrationen das Protein effektiv inhibiert wird [85, 86]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Gefitinib und Imatinib über den Eingriff in den AKT-Signaltransduktionsweg indirekt die Expression von BCRP herunterregulieren können [56]. Die Liste der unspezifisch wirkenden Hemmstoffe kann außerdem um Cyclosporin A, Lopinavir, Nelfinavir und einige Taxane erweitert werden [53].

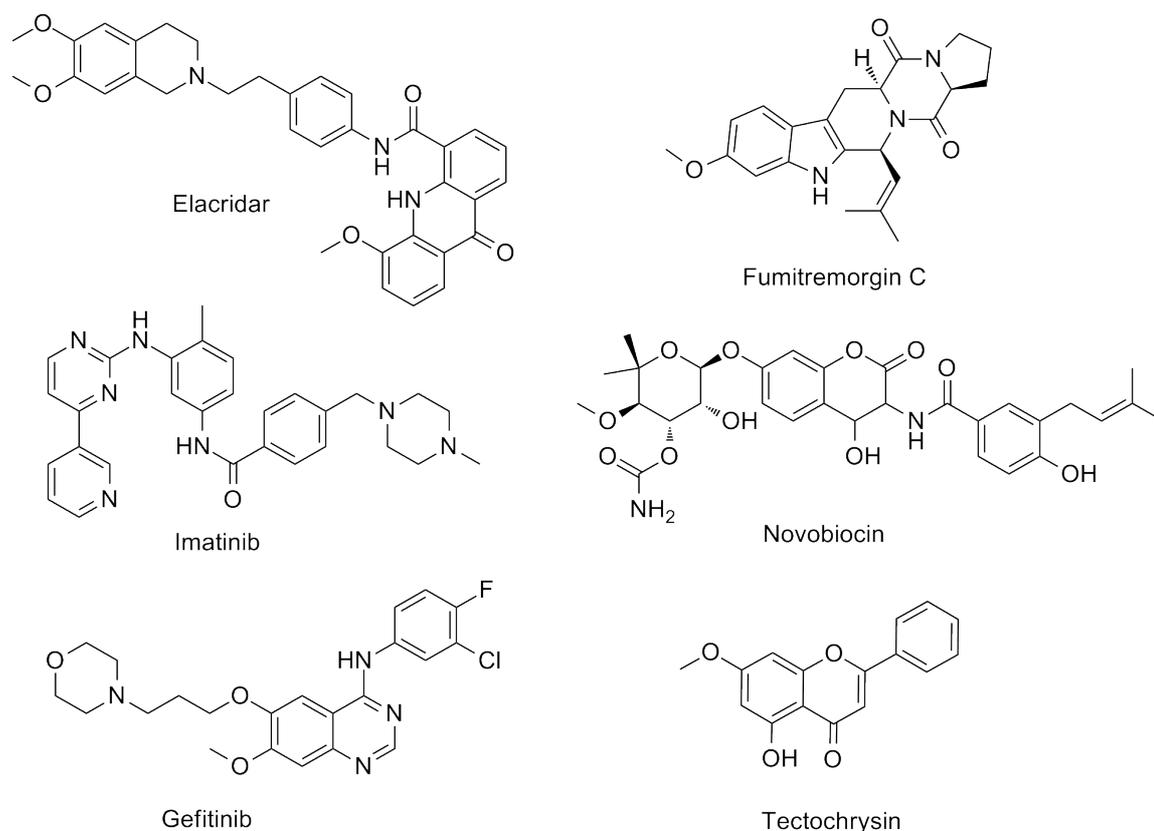


Abbildung 6: Auswahl einiger spezifischer (rechte Spalte) und nicht-spezifischer BCRP-Inhibitoren (linke Spalte).

Neben den unspezifischen Inhibitoren sind in der Literatur auch wenige spezifische Inhibitoren beschrieben. Fumitremorgin C (FTC) war der erste selektive und äußerst potente Hemmstoff für BCRP [87]. Klinische Untersuchungen waren auf Grund der starken neurotoxischen Nebenwirkungen des Naturstoffs nicht möglich. Die Entwicklung von FTC-Analoga ist sehr interessant und wird im weiteren Verlauf der Arbeit genauer erläutert (siehe Kapitel 3 Projekt A). Darüber hinaus hemmen auch Novobiocin [88] und einige Flavonoide sehr spezifisch BCRP [89-91]. Zu den potentesten Flavoiden an BCRP zählen Silymarin, Quercetin und die Flavon-Derivate Chrysin und Tectochrysin [92]. Im Rahmen dieser Arbeit wird mit den disubstituierten

Anthranilsäure-Derivaten eine neue selektive BCRP-Inhibitor-Klasse vorgestellt (siehe Kapitel 5 Projekt C). Die neu synthetisierten Verbindungen wurden mit einem zellbasierten Fluoreszenzassay hinsichtlich ihres BCRP-inhibitorischen Effektes untersucht. Im nächsten Kapitel 1.4 wird die biologische Testung genauer vorgestellt.

1.4 Bestimmung der Hemmwirkung mittels zellbasierter Assays

Im Rahmen dieser Arbeit sind neue Hemmstoffe für die ABC-Transporter P-gp und BCRP entstanden, die *in vitro* untersucht wurden. Eine schnelle und kostengünstige Möglichkeit zur Bestimmung der Aktivität von ABC-Transporter-Hemmstoffen stellen Fluoreszenz-basierte Assays dar [11, 55]. Das allgemeine Prinzip dieser Assays wird im Folgenden erläutert. Für die Untersuchung benötigt man ein möglichst spezifisches, fluoreszierendes Substrat des ABC-Transporters sowie eine Zelllinie, die den jeweiligen Transporter verstärkt exprimiert. In der vorliegenden Arbeit wurde für die Untersuchung möglicher P-gp-inhibitorischer Effekte die Zelllinie A2780adr und für BCRP die Zelllinie MCF-7 MX verwendet [93]. Während der Inkubation der Zellen mit dem fluoreszierenden Substrat gelangt dieses durch passive Diffusion in den Intrazellularraum und wird, bei Anwesenheit eines ABC-Transporters in der Zellmembran abgefangen und heraustransportiert. Die resultierende intrazelluläre Konzentration des Substrates wird mittels einer Fluoreszenzmessung quantifiziert. Durch Zugabe eines ABC-Transporter-Hemmstoffes akkumuliert das Substrat im Intrazellularraum. Je stärker der Transporter inhibiert wird, desto größer ist der Fluoreszenzanstieg im Zellinneren. Über diesen Zusammenhang kann die Hemmwirkung des Inhibitors berechnet werden. Im Folgenden werden Assays mit den Fluoreszenzfarbstoffen Hoechst 33342 und Calcein-AM genauer vorgestellt [93, 94]. Beide Assays laufen nach dem oben genannten Prinzip ab.

1.4.1 Hoechst 33342-Assay

Der Fluoreszenzfarbstoff Hoechst 33342 kann prinzipiell für die Bestimmung der Aktivität von P-gp und BCRP verwendet werden (siehe Abbildung 7) [93, 95, 96]. In der vorliegenden Arbeit wurde die BCRP-inhibitorische Aktivität der synthetisierten Verbindungen an MCF-7 MX-Zellen und an P-gp mit A2780adr-Zellen untersucht. Hoechst 33342 hat die besondere Eigenschaft, dass seine Fluoreszenzintensität vom Milieu, in dem es sich befindet, abhängt. Im wässrigen Extrazellularraum kann nur eine geringe Fluoreszenz gemessen werden. Die Intensität steigt um ein Vielfaches, wenn das Molekül in der lipophilen Zellmembran eingelagert ist bzw. mit der DNA im Zellinneren interkalieren kann.

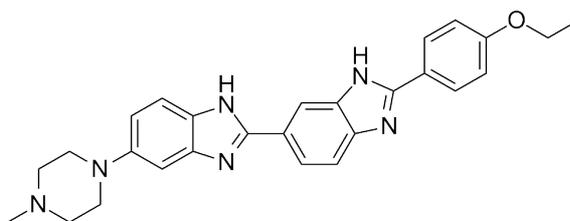


Abbildung 7: Strukturformel von Hoechst 33342.

Bei der Durchführung des Assays werden die Zellen und der Fluoreszenzfarbstoff in 96-Well-Platten pipettiert. Hoechst 33342 ist ein lipophiles Molekül, das durch die Zellmembran diffundieren kann und von BCRP bzw. P-gp unmittelbar heraus befördert wird (siehe Abbildung 8) [97, 98]. Nach einiger Zeit stellt sich zwischen dem Extra- und Intrazellularraum ein Konzentrationsgleichgewicht ein. Durch die Zugabe eines ABC-Transporter-Hemmstoffes kommt es zur Akkumulation von Hoechst 33342 im Zellinneren. Der Fluoreszenzfarbstoff lagert sich in die Zellmembran ein bzw. interkaliert mit der DNA, wodurch eine starke Zunahme der Fluoreszenzintensität zu verzeichnen ist. Mit einem Mikrotiterplatten-Reader wird diese Fluoreszenzzunahme über die Zeit gemessen. Aus den erhaltenen Plateau-Fluoreszenzwerten wird die sigmoide Konzentrations-Effekt-Kurve berechnet. Die Konzentration des Hemmstoffes, die zum halbmaximalen, hemmenden Effekt führt, wird als IC_{50} -Wert bezeichnet [93]. Der Hoechst 33342-Assay ist High Throughput Screening (HTS)-fähig und kann folglich für die Testung großer Substanzbibliotheken angewendet werden [95].

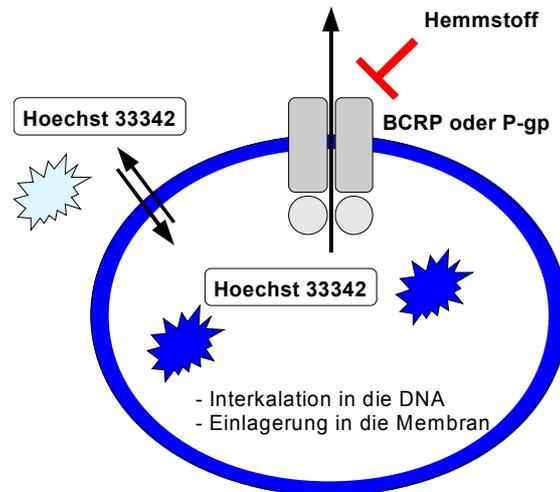


Abbildung 8: Funktionsprinzip des Hoechst 33342-Assays.

1.4.2 Calcein AM-Assay

Calcein-AM (Calcein-Acetoxy-methylester) ist ein nicht-fluoreszierendes Substrat von P-gp, MRP1 und MRP2 (siehe Abbildung 9) [99-102]. In der vorliegenden Arbeit wurden für die Untersuchung des P-gp-inhibitorischen Effektes A2780adr-Zellen verwendet.

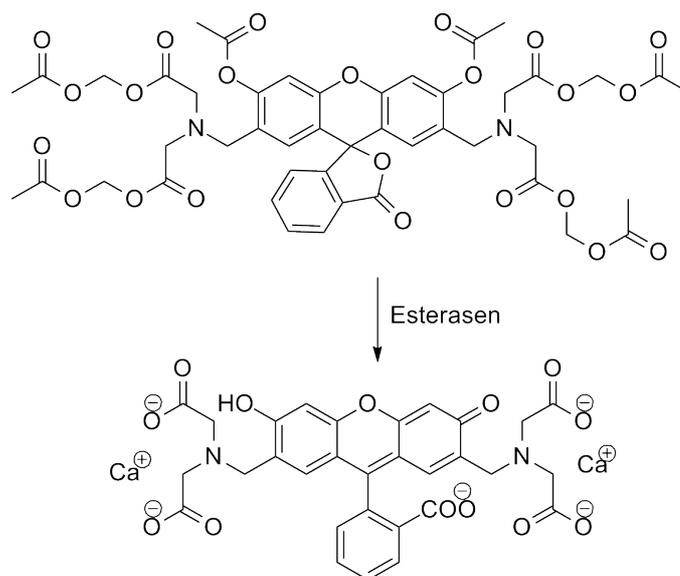


Abbildung 9: Enzymatische Esterspaltung von Calcein-AM (oben) zum fluoreszierenden Calcein (unten).

Bei der Durchführung des Assays inkubiert man die Zellen in einer 96-Well-Mikrotiterplatte mit Calcein-AM. Dieses lipophile Molekül kann ungehindert durch die Zellmembran ins Zellinnere diffundieren und wird unmittelbar von P-gp erkannt und herausgepumpt (siehe Abbildung 10). In Anwesenheit eines P-gp-Inhibitors wird Calcein-AM nicht mehr in den Extrazellularraum transportiert, wodurch im Zellinneren die Konzentrationen an Calcein-AM ansteigt. Zytosolische, unspezifische Esterasen spalten Calcein-AM in das fluoreszierende Calcein, das auf Grund der negativ geladenen Carboxylat-Gruppen im Zellinneren akkumuliert (siehe Abbildung 9). Im Mikrotiterplatten-Reader erkennt man einen linearen, zeitabhängigen Fluoreszenzanstieg [99, 101, 103]. Bei der Vermessung einer Verdünnungsreihe des Hemmstoffs variiert die Steigung der Fluoreszenzgeraden [94, 103]. Trägt man die Steigungswerte gegen die Konzentration der Hemmstoff-Testlösung auf, erhält man eine Dosis-Effekt-Kurve, von der man den IC_{50} -Wert ablesen kann [103].

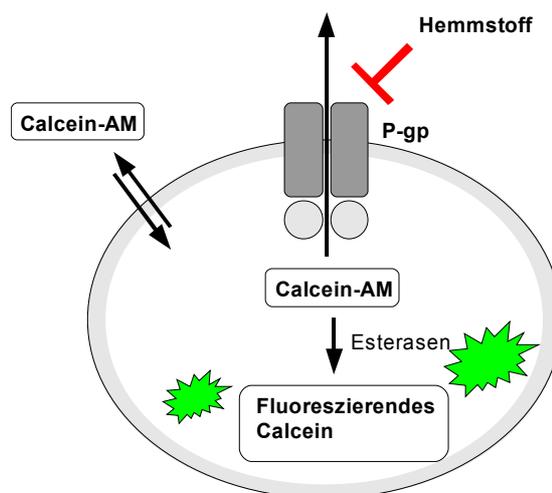


Abbildung 10: Funktionsprinzip des Calcein-AM-Assays.

2 Ziel der Arbeit

BCRP ist der zuletzt entdeckte humane ABC-Transporter [41]. Bereits mit der Charakterisierung des Transporters begann die Suche nach selektiven und potenten Hemmstoffen. Da der Aufbau von BCRP weitestgehend unbekannt ist, benötigt man Inhibitoren als pharmakologische Tools um beispielsweise Bindungsstellen charakterisieren zu können. Darüber hinaus würde mit der Bestätigung der Tumor-Stammzellhypothese auch ein gesteigertes therapeutisches Interesse für BCRP-Hemmstoffe bestehen. Bislang wurden nur wenige spezifische Hemmstoffe für BCRP gefunden. Dazu zählen u.a. Fumitremorgin C und dessen Analoga, Tryprostatin A und Novobiocin. Der Fokus der Arbeit liegt in der Synthese weiterer selektiver BCRP-Inhibitoren und dualer Hemmstoffe für P-gp und BCRP, wobei drei unterschiedliche Ansätze verfolgt wurden (vgl. Projekte A-C):

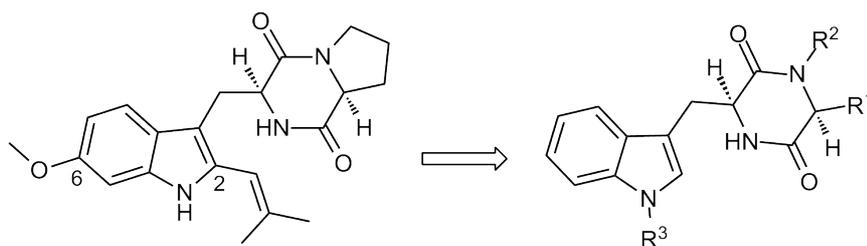


Abbildung 11: Synthese neuer, selektiver BCRP-Inhibitoren ausgehend von Tryprostatin A (links), allgemeine Strukturformel der neuen Tryprostatine unter Angabe der Modifikationsbereiche (rechts).

Im Projekt A sollten Analoga von dem selektiven BCRP-Hemmstoff Tryprostatin A synthetisiert werden (vgl. Abbildung 11) [104]. Die Synthesestrategie für die Diketopiperazin-Derivate musste hierzu neu entwickelt werden. In Abbildung 11 ist dargestellt, an welchen Positionen der Tryprostatin-Derivate Modifikationen vorgenommen werden sollten. Dabei war es das Ziel, Substituenten einzuführen, die bei den Fumitremorgin C-Analoga, den sogenannten Ko-Verbindungen, gute Ergebnisse gezeigt hatten.

In unserem Arbeitskreis wurden von Werner Klinkhammer Tariquidar-Analoga synthetisiert und hinsichtlich des P-gp-inhibitorischen Effektes optimiert [105]. Ein Ziel dieser Arbeit war die Fortführung dieses Projektes (vgl. Projekt B). Der Fokus lag zunächst bei der Synthese von Tariquidar als wichtige Referenzsubstanz. Nach den Standardmethoden zur Herstellung der WK-Verbindungen war dies nicht möglich, daher musste ein neuer Syntheseweg etabliert werden. Darüber hinaus fanden Globisch *et al.* mit Hilfe von QSAR-Untersuchungen heraus, dass ausschließlich die Methoxygruppe an Position R² beim Tariquidar für den P-gp-inhibitorischen Effekt von Bedeutung ist (siehe Abbildung 12) [106]. Ein weiteres Ziel war deshalb die Synthese der entsprechenden monosubstituierten Tariquidar-Analoga, um diese Hypothese zu überprüfen.

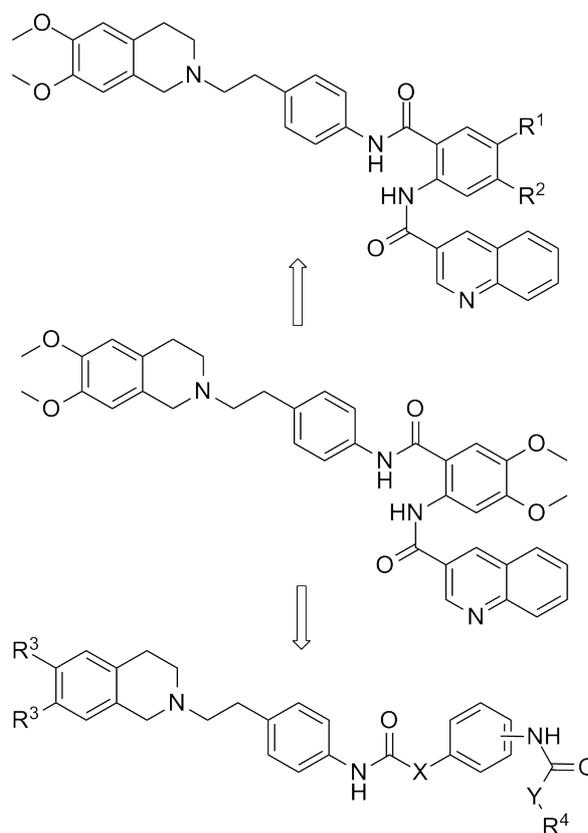


Abbildung 12: Synthese neuer dualer Hemmstoffe für P-gp und BCRP ausgehend von Tariquidar (Mitte). Variation im Bereich der Anthranilsäure-Partialstruktur (oben); allgemeine Strukturformel der Tariquidar-Analoga mit verändertem Verknüpfungsmuster (unten).

Als nächstes sollten Tariquidar-Analoga synthetisiert werden, die neben P-gp verstärkt BCRP inhibieren. Das Augenmerk lag bei der Modifikation der Verknüpfungsstellen (siehe Abbildung 12). Es sollte untersucht werden, welchen Einfluss der Austausch der Carbonsäureamidfunktionen gegen einen Harnstoff auf die biologische Aktivität an BCRP ausübt. Pick *et al.* zeigten, dass ein Tariquidar-Analogon mit einer 2-Ureidobenzamid-Partialstruktur ein effektiver BCRP-Inhibitor ist [107]. Im Rahmen dieser Arbeit sollten Verbindungen mit diesem Verknüpfungsmuster hergestellt werden. Von Werner Klinkhammer wurden weiterhin verkleinerte Tariquidar-Analoga synthetisiert, die schematisch in Abbildung 13 dargestellt sind [108]. Auch für diese Verbindungsklasse sollte untersucht werden, ob durch die Einführung einer Harnstofffunktion die BCRP-inhibitorische Aktivität forciert werden kann.

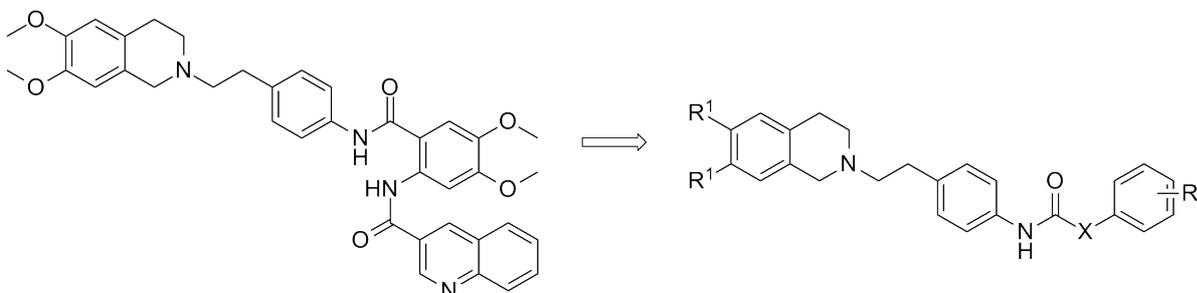


Abbildung 13: Allgemeine Strukturformel der verkleinerten Tariquidar-Analoga mit einer Verknüpfung.

Den Hauptteil dieser Arbeit stellt das Projekt C dar. In unserem Arbeitskreis wurden neben den oben genannten Tariquidar-Analoga, auch Verbindungen synthetisiert, die keinen basischen Stickstoff aufweisen und selektiv und potent BCRP inhibieren können (vgl. Abbildung 14) [105]. Werner Klinkhammer stellte ausschließlich Verbindungen mit Modifikationen an Position R¹ her. Das Ziel dieser Arbeit war die Synthese weiterer Verbindungen aus dieser Klasse. Dabei sollten sämtliche Strukturbereiche variiert werden, mit dem Ziel über die ermittelten Struktur-Wirkungs-Beziehungen die Wirkstoffstruktur weiter optimieren zu können (vgl. Abbildung 14). Die neuen Vertreter der Verbindungsklasse werden in dieser Arbeit als disubstituierte Anthranilsäure-Derivate bezeichnet.

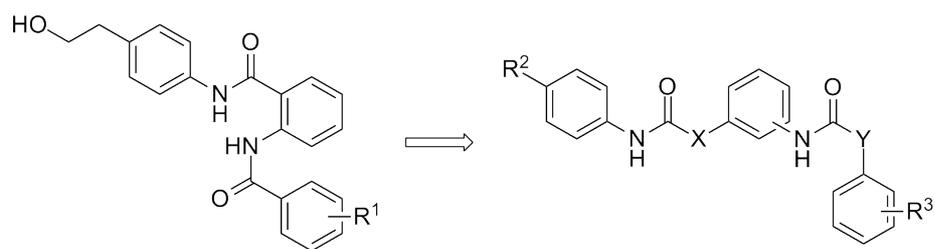


Abbildung 14: Modifikation der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate.

3 Projekt A: Synthese neuartiger Tryprostatin-Analoga

Tryprostatin A (TPA) und Fumitremorgin C (FTC) sind strukturell verwandte Naturstoffe, die beide selektiv BCRP hemmen können. Durch die Strukturoptimierung von Fumitremorgin C sind die derzeit potentesten, selektiven BCRP-Hemmstoffe, die sogenannten Ko-Verbindungen, entstanden. Mit einer ähnlichen Herangehensweise soll im Rahmen dieser Arbeit die Tryprostatin-Grundstruktur hinsichtlich des BCRP-inhibitorischen Effektes verbessert werden.

3.1 Publierte Tryprostatin- und Fumitremorgin C-Analoga

Tryprostatin A (TPA), Tryprostatin B (TPB) und Fumitremorgin C (FTC) sind Indolyldiketopiperazin-Alkaloide aus dem Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* (siehe Abbildung 15). FTC wurde 1971 entdeckt und weist im Tierexperiment neurotoxische Nebenwirkungen auf, die sich u.a. in Tremorerscheinungen äußern und zur Namensgebung des Alkaloids führten [109].

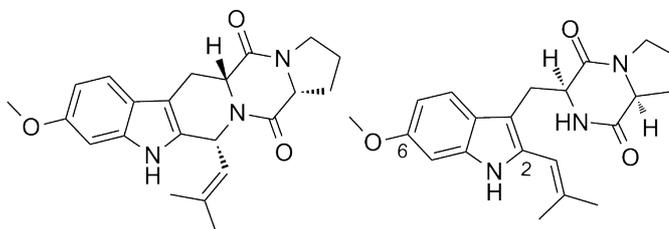


Abbildung 15: Strukturformeln von FTC (links, R = OCH₃), Demethoxy-FTC (links, R = H), TPA (rechts, R= OCH₃) und TPB (rechts, R = H).

Rabindran *et al.* beobachteten 1998, bevor BCRP bekannt war, dass FTC einen unbekannt ABC-Transporter selektiv hemmen kann [87]. Es stellte sich heraus, dass gleichzeitig mit der Entdeckung und Charakterisierung von BCRP bereits der erste selektive Hemmstoff identifiziert war [110].

Diese Beobachtung führte dazu, dass gezielt FTC-Analoga für dieses Target synthetisiert wurden. Bei der Optimierung der Leitstruktur wurde berücksichtigt, dass die Inhibition von BCRP erhalten blieb, während die unerwünschten neurotoxischen Eigenschaften reduziert wurden [110, 111]. Aus einer Substanzbibliothek von 42 FTC-Analoga, die an der Festphase synthetisiert wurden, stellten sich Ko132 und Ko134 als die wirksamsten Kandidaten heraus (siehe Abbildung 16) [111]. Durch die Einführung einer Methoxygruppe an Position 6 des Indolgerüsts konnte die Wirksamkeit an BCRP weiter gesteigert werden. Den potentesten und selektiven Hemmstoff an BCRP stellt derzeit das FTC-Analogon Ko143 dar (siehe Abbildung 16) [112]. Für die Synthese größerer Mengen Ko143 wurde von Li *et al.* eine einfache Darstellungsmöglichkeit veröffentlicht [113].

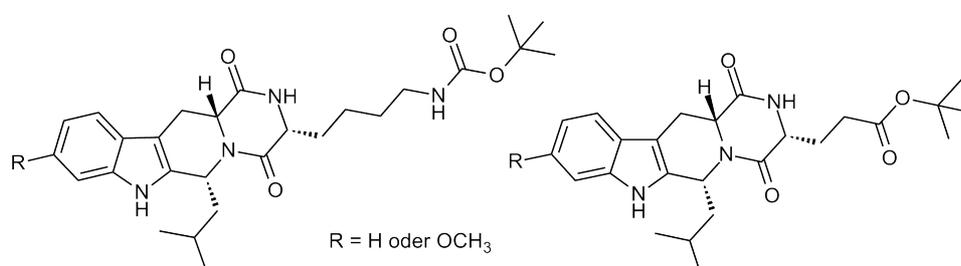


Abbildung 16: Strukturformeln von Ko132 (links), Ko134 (rechts, R = H) und Ko143 (rechts, R = OCH₃).

Die Alkaloide TPA und TPB wurden 1996 entdeckt und als Hemmstoffe des Zellzyklus, die die Zellproliferation herabsetzen können, charakterisiert [114]. TPA und TPB unterscheiden sich nur durch eine Methoxygruppe am Indolgerüst. 2003 stellten Woehlecke *et al.* fest, dass TPA selektiv BCRP inhibieren kann. Für TPB liegen keine Daten vor [104]. In der Literatur sind einige TPA- und TPB-Analoga beschrieben, jedoch wurden diese ausschließlich bezüglich ihres hemmenden Effektes auf den Zellzyklus untersucht. Ziel dieser Arbeit war, neue Tryprostatin-Analoga zu synthetisieren (vgl. Kapitel 3.2) um Struktur-Wirkungs-Beziehung für BCRP ableiten zu können. Die Grundstruktur der Tryprostatine wurde an drei Positionen R¹, R² und R³ variiert (siehe Abbildung 17).

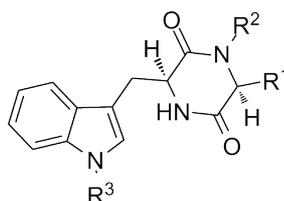


Abbildung 17: Allgemeine Strukturformel der Tryprostatine.

3.2 Syntheseweg für die Tryprostatin-Analoga

Tryprostatine werden strukturell der Gruppe der unsymmetrisch substituierten Diketopiperazine (DKP) zugeordnet und können nach ihren Aminosäurebausteinen benannt werden. So bezeichnet man zum Beispiel das symmetrische DKP aus zwei Glycin-Molekülen als cyclo-[Gly-Gly] oder das unsymmetrische DKP aus Tryptophan und Prolin als cyclo-[Trp-Pro]. Zyklisierungen von zwei Aminosäuren sind oft unerwünschte Nebenreaktionen in der Peptidchemie. Vor mehr als 150 Jahren gelang bei der Darstellung von cyclo-[Gly-Gly] unbeabsichtigt die erste peptische Knüpfung zwischen zwei α -Aminosäuren [115]. Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten DKPs gezielt zu synthetisieren. 1906 wurde erstmalig beschrieben, wie Dipeptidmethylester in methanolischer Ammoniaklösung innerhalb von 1-5 Tagen zyklisieren [116]. Diese Methode hat allerdings den entscheidenden Nachteil, dass unzyklisierte Dipeptide unter den stark basischen Bedingungen epimerisieren können, so dass man ein Produktgemisch aus stereochemisch unterschiedlichen DKPs erhält [116, 117]. Im Gegensatz dazu entstehen beim Erhitzen von Dipeptiden bzw. deren Hydrobromid-Salzen in heißem Phenol stereochemisch reine DKPs [118]. Nitecki *et al.* beobachteten zufällig, dass sich aus den Formiat-Salzen von Dipeptidestern durch Erhitzen in 2-Butanol/Toluol ebenfalls optisch aktive DKP bildeten [117].

Bei den Synthesen im Rahmen dieser Arbeit wurden ausschließlich *L*-Aminosäuren und schonende Methoden, bei denen keine Epimerisierungen auftreten, verwendet. So wurde sicher gestellt, dass an den beiden Asymmetriezentren im DKP, genauso wie beim TPA, die *S*-Konfiguration vorliegt. Die potentesten Ko-Verbindungen weisen ebenfalls an beiden optisch aktiven Kohlenstoffatomen die *S*-Konfiguration auf, wie van Loevezijn *et al.* dies für das FTC-Analogon Ko132 zeigen konnten [111].

Außerdem wurden ausschließlich Tryprostatin-Analoga synthetisiert, die keine Methoxygruppe in Position 6 des Indols aufweisen. Es wurde zwar eindeutig gezeigt, dass durch eine 6-Methoxygruppe am Indol die biologische Aktivität vervierfacht werden kann [112], doch die Vorstufe mit 6-Methoxygruppe konnten auf Grund der sehr hohen Kosten nicht gekauft werden. Die unten aufgeführten Syntheschemata funktionieren aber in gleichem Maße für die 6-

Methoxyindol-Vorstufen, so dass in Zukunft für ausgewählte Verbindungen auch das entsprechende 6-Methoxy-Analogen synthetisiert werden kann.

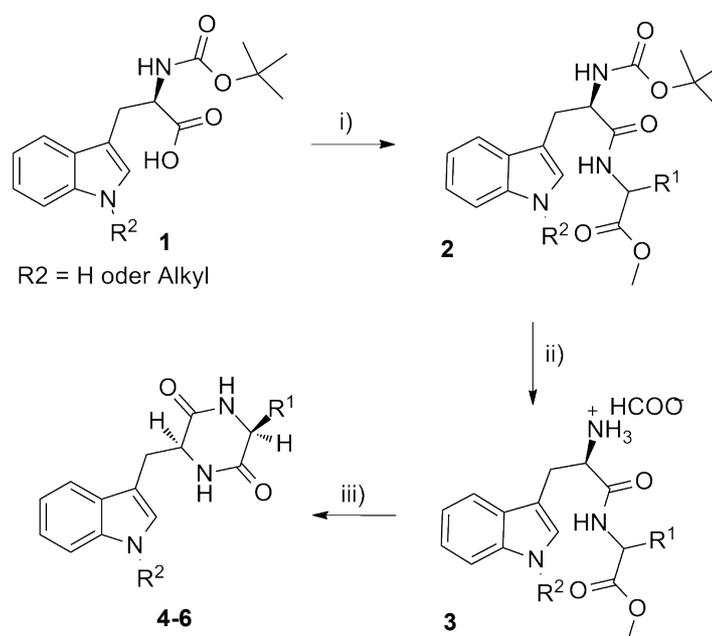
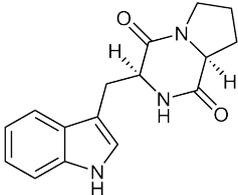
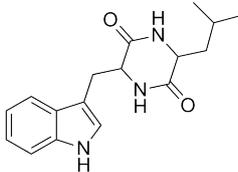
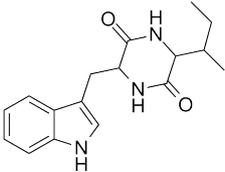


Abbildung 18: Syntheschema für TPA-Analoga mit *L*-N-tBOC-Trp als Ausgangsverbindung: i) CDI, *L*-Aminosäuremethylester, DCM, RT, 2h; ii) konz. HCOOH, 2h, RT; iii) 2-Butanol/Toluol (4:1), 119 °C.

Wie in Abbildung 18 zu sehen ist, wurden als Ausgangsverbindungen für die Tryprostatin-Analoga *N*-tBOC-geschützte *L*-Tryptophan-Derivate **1** verwendet. Mit Hilfe des Kupplungsreagenzes Carbonyldiimidazol (CDI) konnte die peptidische Bindung mit einem *L*-Aminosäuremethylester-Derivat erzeugt werden [119, 120]. Je nach Auswahl des *L*-Aminosäuremethylesters war die Variation der Position R¹ möglich. Die Abspaltung der säurelabilen *N*-tBOC-Schutzgruppe des *S*-Dipeptidmethylesters **2** erfolgte unter Verwendung von konzentrierter Ameisensäure [117, 121]. Das gebildete Formiat-Salz **3** ist in der Hitze instabil und zyklisiert automatisch zum optisch reinen *S,S*-DKP **4-6** [117]. In Tabelle 1 sind die DKPs zu sehen, die aus natürlichen *L*-Aminosäuren aufgebaut wurden und bei denen der Indolstickstoff keinen Substituenten trägt.

Tabelle 1: Synthetisierte TPA-Analoga ohne säurelabile funktionelle Gruppen.

Verb.	Struktur	Verb.	Struktur
4 cyclo-[L-Trp-L-Pro]		5 cyclo-[L-Trp-L-Leu]	
6 cyclo-[L-Trp-L-Ile]			

Das nächste Ziel war die Synthese eines TPA-Analogons mit einem N^ε-tBOC-L-Lysin-Substituent an Position R¹, da dieser Rest bei den Ko-Verbindungen zu guten Ergebnissen führte [112]. Ko132 trägt diesen Rest und gehört zu den wirksamsten BCRP-Inhibitoren aus der Wirkstoffklasse (vgl. Abbildung 16) [111, 112]. Auf Grund der säurelabilen N-tBOC-Gruppe in der Seitenkette, musste die Schutzgruppenstrategie für diese Verbindung geändert werden. Als Ausgangsverbindung wurde anstelle von N-tBOC-L-Tryptophan N-Z-L-Tryptophan **7** eingesetzt. Die Z-Schutzgruppe ist säure- und basenstabil und wird hydrogenolytisch abgespalten [122]. Die Amidierung von N-Z-L-Tryptophan mit N^ε-tBoc-L-Lysinmethylester wurde mit Hilfe von CDI durchgeführt (siehe Abbildung 18) [119]. Im nächsten Schritt musste die Schutzgruppe entfernt werden, was unter Standardbedingungen mit einem Palladium/Kohle-Katalysator und Wasserstoff nicht gelang. Erst der Zusatz eines Acetat-Puffers (pH=5) ermöglichte die Abspaltung der N-Z-Schutzgruppe [123, 124], so dass die freie Aminogruppe für die Zyklisierung in 2-Butanol/Toluol (4:1) bei 119 °C zur Verfügung stand. Wie in Tabelle 2 dargestellt ist, entstand Verbindung **9** nach diesem Syntheschema.

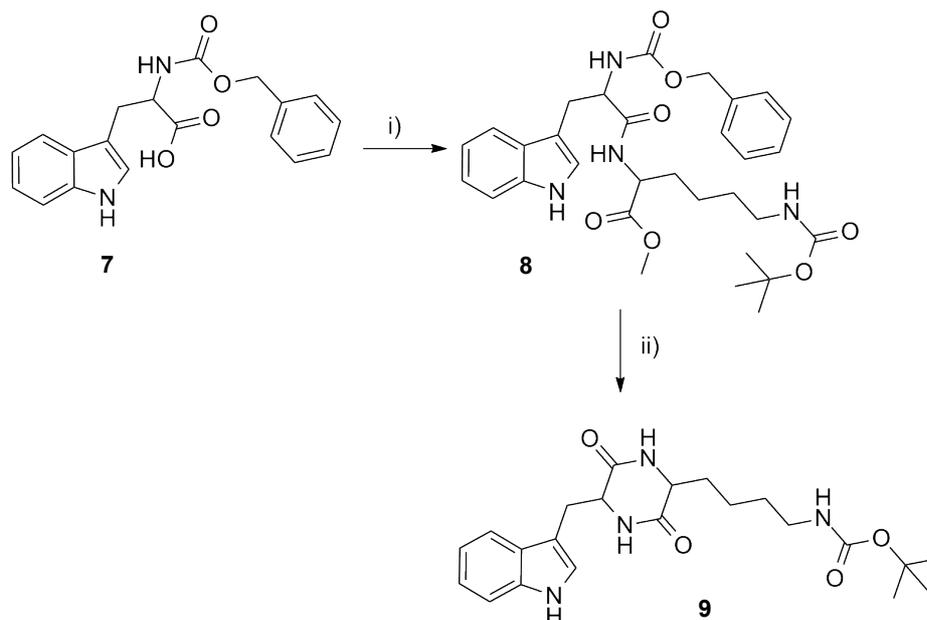


Abbildung 19: Syntheschema für TPA-Analoga mit säurelabilen Substituenten: i) Aminosäuremethylester-HCl, CDI, THF; RT ii) Abspaltung der N-Z-Gruppe: Acetat-Puffer, EtOH, Pd/Kohle, 2-3 bar Wasserstoffdruck; Zyklisierung: 2-Butanol/Toluol (4:1), 119 °C.

Tabelle 2: Verbindung mit dem säurelabilen N^t-tBOC-L-Lysin-Substituenten.

Verb.	Struktur
9	

Durch die Alkylierung des Indolstickstoffs konnten die TPA-Analoga an einer weiteren Position R² modifiziert werden (siehe Abbildung 17). Zur Alkylierung wurden unterschiedliche Methoden ausprobiert. Versuche, bei denen die Deprotonierung unter Phasentransferkatalysator in 50%iger Natriumhydroxid-Lösung [125] oder mit Kaliumhydroxid in DMSO [126] durchgeführt wurde, scheiterten. Mit Natriumhydrid konnte allerdings der Indolstickstoff des N-geschützten Tryptophans deprotoniert und im direkten Anschluss mit einem Alkylhalogenid erfolgreich umgesetzt werden (siehe Abbildung 20) [127]. Diese Methode führte bei den tBOC- und Z-geschützten Ausgangsverbindungen zum gewünschten Produkt.

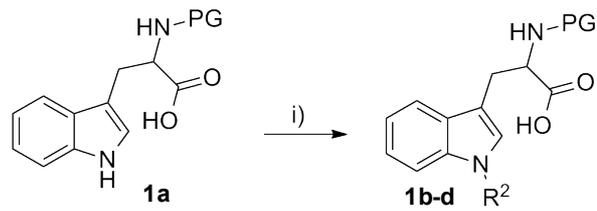


Abbildung 20: Alkylierung des Indolstickstoffs (PG= Protection Group): i) NaH, DMF, 1h bei 0 °C, dann 2h bei RT.

Das alkylierte N-geschützte Tryptophan konnte nach dem in Abbildung 18 beschriebenen Syntheschema zum *S,S*-DKP umgesetzt werden. Tabelle 3 zeigt die synthetisierten Verbindungen mit alkyliertem Indolstickstoff.

Tabelle 3: TPA-Analoga mit alkyliertem Indolstickstoff.

Verb.	Struktur	Verb.	Struktur
10		11	
12			

3.3 Syntheseweg für die Fumitremorgin C-Analoga

Tryprostatine und FTC unterscheiden sich strukturell nur an einer Position. Bei den Tryprostatinen ist das Indol an Position 3 über eine Methylenbrücke mit dem Diketopiperazin-Ring verbunden (vgl. Abbildung 15). Durch Rotation um die Einfachbindung können die beiden Ringe unterschiedliche Orientierungen zueinander einnehmen, die Struktur ist also flexibel. Im Gegensatz dazu, ist bei FTC eine 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin-Partialstruktur an den Diketopiperazin-Ring anneliert, so dass das Grundgerüst starr und relativ planar ist.

Bei der Synthese der FTC-Analoga mit 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin-Partialstruktur wurde im ersten Schritt *L*-Tryptophanmethylester mit Formaldehyd nach dem Mechanismus einer Pictet-Spengler-Reaktion zum 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin-3-(S)-carbonsäuremethylester **18** umgesetzt (siehe Abbildung 21) [128, 129]. Die Position 1 des 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolins kann sehr leicht über den Einsatz unterschiedlicher Aldehyde modifiziert werden, was auch bei einigen FTC-Analoga in der Literatur umgesetzt wurde [110, 130]. In dieser Arbeit wurden die Pictet-Spengler-Reaktion ausschließlich mit Formaldehyd durchgeführt um die einfachste Form der 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline herzustellen. Im Fokus der Untersuchung stand, ob eine flexible oder eine starre Grundstruktur für den BCRP-inhibitorischen Effekt wichtig ist und nicht, wie der optimale Substituent an Position 1 aussehen muss. Dies wurde bereits in anderen Veröffentlichungen beschrieben [110, 111].

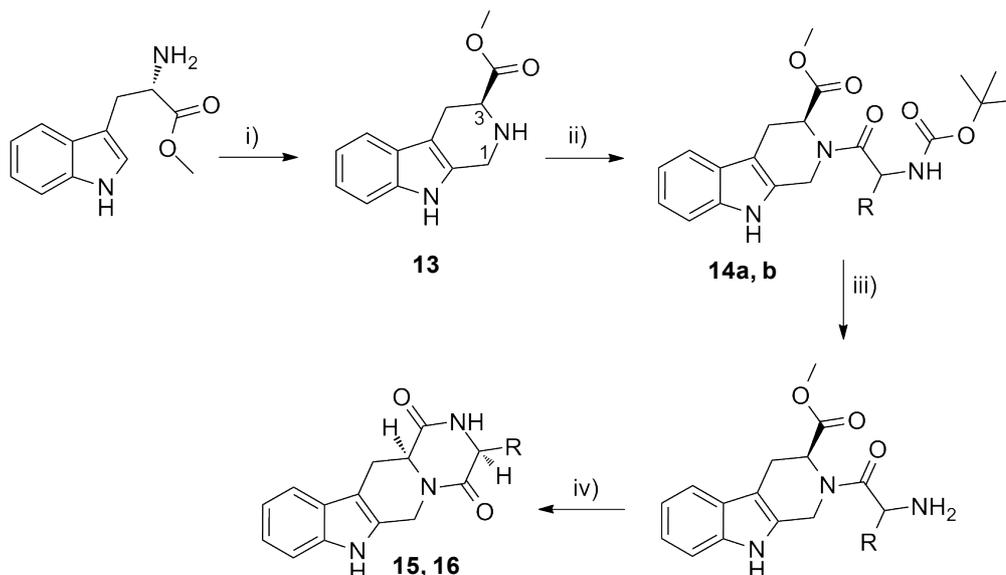


Abbildung 21: Syntheschema für die FTC-Analoga mit 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carbolin-Partialstruktur: i) Formaldehyd, MeOH, RT; ii) BEP, DIPEA, DCM, N-tBOC-L-Aminosäure, RT, 1h; iii) EtOAc, Ether/HCl, RT; iv) TEA, MeOH, RT.

Die Verknüpfung des sekundären Amins des Tetrahydro-β-carbolins mit einer N-tBOC-geschützten L-Aminosäure ist eine sterisch anspruchsvolle Reaktion. Wu *et al.* zeigten, dass die Kupplungsreagenzien PyBrop, PyBrop/HOAt und HATU auf Grund von Racemisierung ungeeignet sind [130, 131]. Das Kupplungsreagenz 2-Brom-1-ethyl-pyridinium-tetrafluoroborat (BEP) hingegen kann erfolgreich angewendet werden [131]. BEP ist eine Abwandlung des Mukaiyama-Reagenzes mit verbesserter Löslichkeit [132]. Im dritten Schritt wurde die N-tBOC-Schutzgruppe mit Ether/HCl_{gasförmig} bei RT abgespalten [122, 131], so dass im nächsten Schritt das freie Amin im basischen Milieu zum DKP **15, 16** cyclisieren konnte [131]. Die Verbindungen **15** und **16** sind nach dem beschriebenen Syntheschema entstanden (siehe Tabelle 4) [110, 131].

Tabelle 4: Synthetisierte FTC-Analoga mit 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carbolin-Partialstruktur [110, 131].

Verb.	Struktur	Verb.	Struktur
15		16	

3.4 Ergebnisse der pharmakologischen Testung

Die biologische Aktivität der Tryprostatin-Analoga an BCRP wurde von Annette Glahn mit dem Hoechst 33342-Assay mit MCF-7 MX-Zellen bestimmt (siehe Kapitel 1.4). Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 5 aufgelistet.

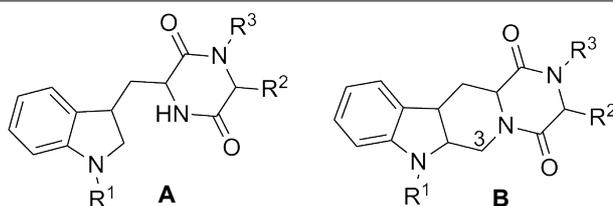
Im Gegensatz zum selektiven BCRP-Inhibitor Tryprostatin A stellt sich das Tryprostatin-Analogon **4** als inaktive Verbindung heraus. Diese Verbindung weist zwei strukturelle Unterschiede auf (vgl. Abbildung 15). Am Indol fehlt bei der neu synthetisierten Substanz **4** sowohl die 6-Methoxygruppe als auch der 2-Prenyl-Rest. Diese Veränderungen führen offensichtlich zum Wirkungsverlust. Auch bei den Verbindungen **5** und **6**, die aus anderen natürlichen Aminosäuren aufgebaut wurden, ist keine BCRP-inhibitorische Aktivität festzustellen. Bei Verbindung **9** wurde in Anlehnung zum potenten BCRP-Hemmstoff Ko132 (siehe Abbildung 16) ein N^ε-tBOC-L-Lysin-Substituent in das Tryprostatin-Grundgerüst eingefügt. Die Bestimmung der biologischen Aktivität zeigte einen schwachen BCRP-inhibitorischen Effekt im zweistelligen mikromolaren Bereich ($IC_{50} = 79 \mu\text{M}$).

Das Tryprostatin-Grundgerüst wurde im Rahmen dieser Arbeit an einer zweiten Position modifiziert. Die Verbindungen **10**, **11**, **12** besitzen an Position R¹ einen zusätzlichen Substituenten. Durch diese Veränderung kommt es hinsichtlich des BCRP-inhibitorischen Effektes zu keiner Verbesserung. Die Verbindungen **10**, **11**, **12** zeigen genauso wie die unsubstituierte Substanz **5** keine Aktivität im Hoechst 33342-Assay.

Auf Grund der schlechten Ergebnisse in der biologischen Testung wurden keine weiteren Tryprostatin-Analoga synthetisiert. Abschließend sollte jedoch untersucht werden, ob die 1, 2, 3, 4-Tetrahydro- β -carbolin-Derivate (Grundgerüst B, Tabelle 5) der Verbindungen **4** und **5** BCRP-inhibitorische Effekte aufweisen. Die 1, 2, 3, 4-Tetrahydro- β -carbolin-Grundstruktur, die auch bei Fumitremorgin C und den Ko-Verbindungen vorkommt, ist weniger flexibel als das Tryprostatin-Gerüst (Grundgerüst A, Tabelle 5). Es stellt sich heraus, dass die Verbindungen **15**, **16** im Hoechst 33342-Assay ebenso keine hemmenden Effekte aufweisen. Da die analogen Ko-Verbindung zu Verbindung **16** mit unterschiedlichen Alkyl-Resten an Position 3 eine hemmende Aktivität auf BCRP aufweisen, muss davon ausgegangen werden, dass ein Substituent an dieser Position

essentiell für die biologischer Aktivität (vgl. Abbildung 16) [111]. Nicht allein das starre 1, 2, 3, 4-Tetrahydro- β -carbolin-Grundgerüst ist für einen inhibitorischen Effekt an BCRP nötig. Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen der Tryprostatine. Der Alkyl-Rest an Position 3 der 1, 2, 3, 4-Tetrahydro- β -carbolin-Grundstruktur ist vergleichbar mit dem Alkyl-Rest an Position 2 der Tryprostatin-Struktur.

Tabelle 5: Inhibitorische Aktivität der TPA-Analoga und der Carbolin-Derivate an BCRP. Die Bestimmung erfolgte mittels des Hoechst 33342-Assays mit MCF-7/MX-Zellen (vgl. Kapitel 1.4.1)



Verb.	Gerüst	R ¹	R ²	R ³	pIC ₅₀ BCRP
4	A	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		n.a.
5	A	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	n.a.
6	A	H	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	n.a.
9	A	H	-(CH ₂) ₄ NHCOO(CH ₃) ₃	H	4,10 ± 0,22
10	A	-CH ₂ CH(CH ₃)=CH ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	n.a.
11	A	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	3,83 ± 0,17
12	A	-(CH ₂) ₂ C≡N	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	n.a.
15	B	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	n.a.
16	B	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		n.a.

4 Projekt B: Synthese neuartiger Tariquidar-Analoga

Tariquidar ist ein wichtiger P-gp-Inhibitor. In unserem Arbeitskreis wurden bereits von Werner Klinkhammer Tariquidar-Analoga synthetisiert [105, 108] und in der vorliegenden Arbeit sollte das Projekt weitergeführt werden. In Kapitel 4.1 wird die Entwicklung von Tariquidar beschrieben und über bereits synthetisierte Tariquidar-Analoga ein Überblick gegeben. Die neuen Tariquidar-Analoga, die im Rahmen dieser Arbeit entstanden sind, werden den Kapiteln 4.2-4.4 detailliert vorgestellt.

4.1 Publierte Tariquidar-Analoga

Tariquidar (XR9576) ist der Klasse der P-gp-Inhibitoren der 3. Generation zuzuordnen. Sehr viele Hemmstoffe aus dieser Wirkstoffklasse einschließlich Tariquidar, zeigen gemeinsame Strukturmerkmale, die in vier Bereiche gegliedert werden können (siehe Abbildung 22) [133]:

- a) die Aminokomponente
- b) der Linker
- c) die Verknüpfung
- d) der aromatische Bereich.

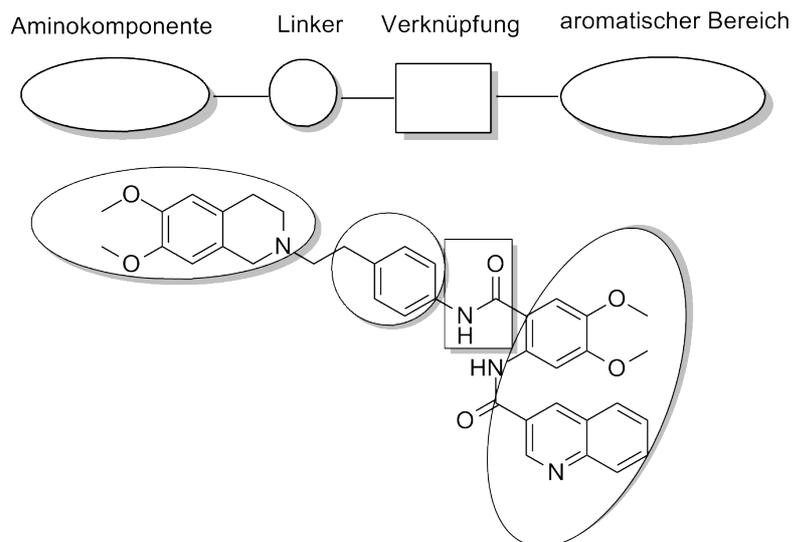


Abbildung 22: Allgemeine Strukturmerkmale der P-gp-Inhibitoren der 3. Generation dargestellt an der Strukturformel von Tariquidar [133].

Elacridar ist ebenfalls ein P-gp-Inhibitor der 3. Generation und wurde bereits 4 Jahre vor Tariquidar beschrieben. Die Aminokomponente, der Linker und die Verknüpfung sind bei Tariquidar **29** und Elacridar **27** identisch, weswegen auch beide Verbindungen gleiche Vorstufen aufweisen (siehe Abbildung 23). Bei der Herstellung der gemeinsamen Vorstufen wird zunächst 6,7-Dimethoxytetrahydroisochinolin **23** mit 4-Nitrophenethylbromid **24** zur Reaktion gebracht. Die gebildete Nitroverbindung **25** wird danach zum korrespondierenden Amin **26** umgesetzt. Bei der Darstellung von Elacridar wird die Vorstufe **26** über ein Carbonsäureamid mit einer Acridonsäure verbunden. Die Firma Glaxo (heute: GlaxoSmithKline) entwickelte Elacridar als potenten P-gp-Hemmstoff [133-135]. Für die Optimierung der Grundstruktur hinsichtlich des P-gp-inhibitorischen Effekts wurden sämtliche Strukturelemente variiert. Von über 100 Verbindungen weist Elacridar die stärkste Inhibition von P-gp auf [133]. De Bruin *et al.* zeigten später, dass auch BCRP durch Elacridar effektiv inhibiert wird [80].

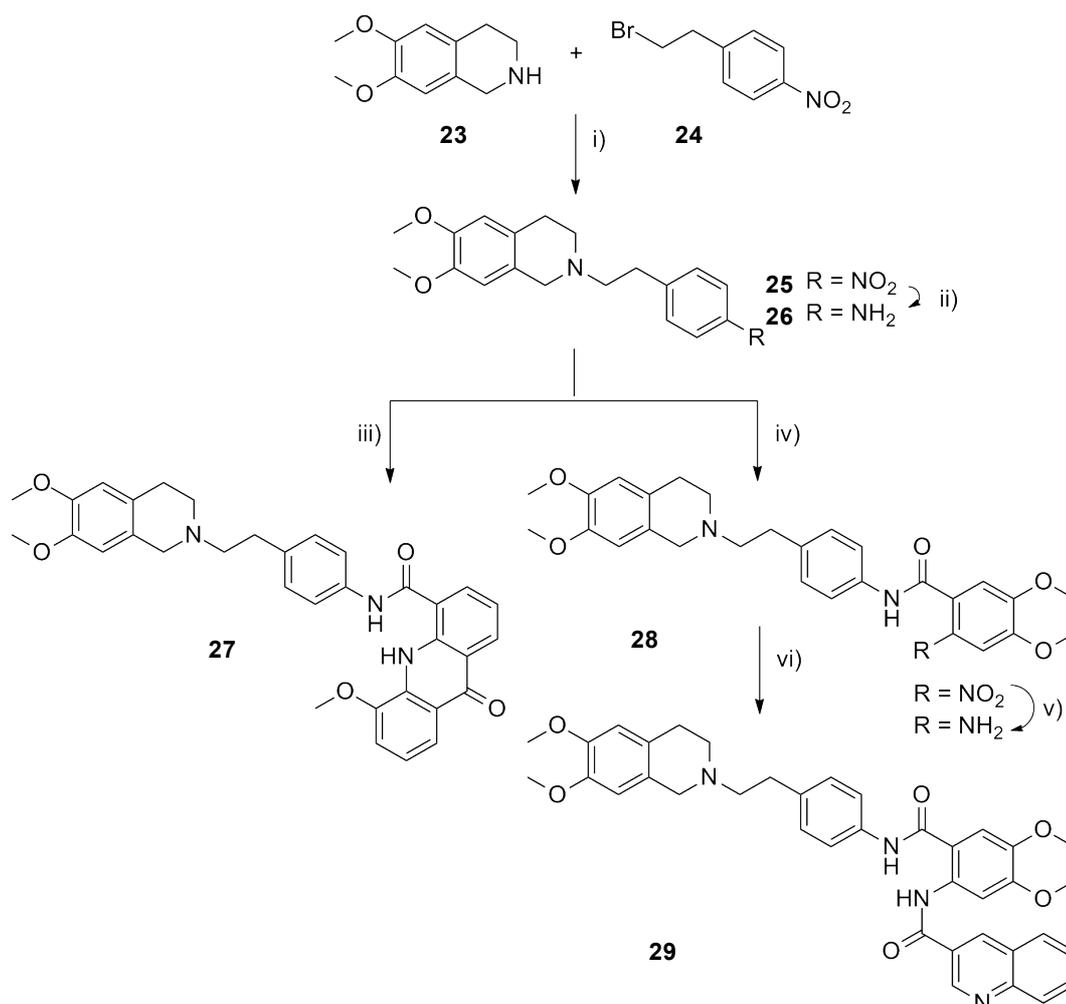


Abbildung 23: Syntheschema für Elacridar (links) und Tariquidar (rechts) aus den Patenten: i) DMF, K₂CO₃, 100 °C, 4h; ii) Pd/C, Wasserstoff, THF/EtOH, 4 bar, RT iii) 5-Methoxy-acridon-4-carbonsäure, TBTU, DMF; TEA, RT, 1-2 h oder 5-Methoxy-acridon-4-carbonsäure, HOBT, DCC, tert.-Butanol; iv) 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzoylchlorid, TEA, DCM; v) PtO₂, Wasserstoff, EtOH; vi) 3-Chinolincarbonsäurechlorid, TEA, THF.

Die Firma Xenova beschäftigte sich ebenfalls mit der Entwicklung von P-gp-Hemmstoffen und patentierte 1996 eine potente Verbindung namens XR9051, die als Vorläufer von Tariquidar gilt (siehe Abbildung 24) [136]. Hinsichtlich der pharmokodynamischen und physikochemischen Eigenschaften konnte XR9051 verbessert werden, was in einer Serie von neuen P-gp-Inhibitoren mit Anthranilamid-Partialstruktur resultierte [137, 138]. Tariquidar (XR9576) ist der potenteste P-gp-Inhibitor aus dieser Reihe [138]. Man stellte später fest, dass Tariquidar auch sehr effektiv BCRP hemmen kann [83].

Nach der Veröffentlichung von Tariquidar beschäftigten sich viele Arbeitsgruppe mit der Synthese von strukturverwandten Verbindungen, die an unterschiedlichen Bereichen modifiziert wurden. Im Folgenden werden publizierte Tariquidar-Analoga vorgestellt. Auch an neuen

Darstellungsmöglichkeiten für Tariquidar wird aktuell weiter gearbeitet. Kawamura *et al.* und Bauer *et al.* stellten kürzlich unterschiedliche neue Synthesewege für ^{11}C -gelabeltes Tariquidar vor [139, 140].

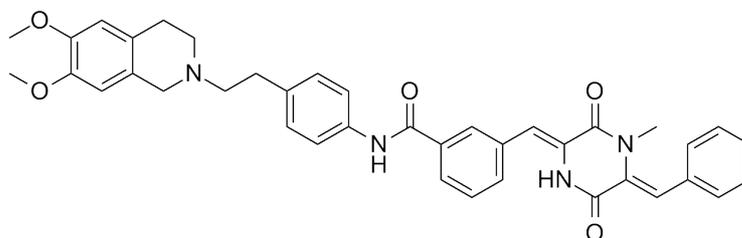


Abbildung 24: Strukturformel von XR9051.

Die koreanische Firma Hanmi Pharmaceuticals patentierte im Jahre 2005 Tariquidar-Analoga, die im letzten Syntheseschritt nicht mit 3-Chinolincarbonsäurechlorid, sondern mit unterschiedlichen Chromoncarbonsäure-Derivaten zur Reaktion gebracht wurden. Dadurch wurde der aromatische Bereich modifiziert (vgl. Abbildung 25) [141]. Weiterhin wurden von dem gleichen Pharmaunternehmen Tariquidar-Analoga publiziert, die im Bereich der Verknüpfung Veränderungen zeigen. Anstelle der Carbonsäureamidfunktion befinden sich bei diesen Analoga zwischen dem Linker und dem aromatischen Bereich ein Tetrazolring [142]. Beide Hemmstoffklassen sind in der Lage P-gp zu inhibieren, allerdings ist in den Patentschriften nicht angegeben, ob die Wirksamkeit gegenüber Tariquidar gesteigert werden konnte.

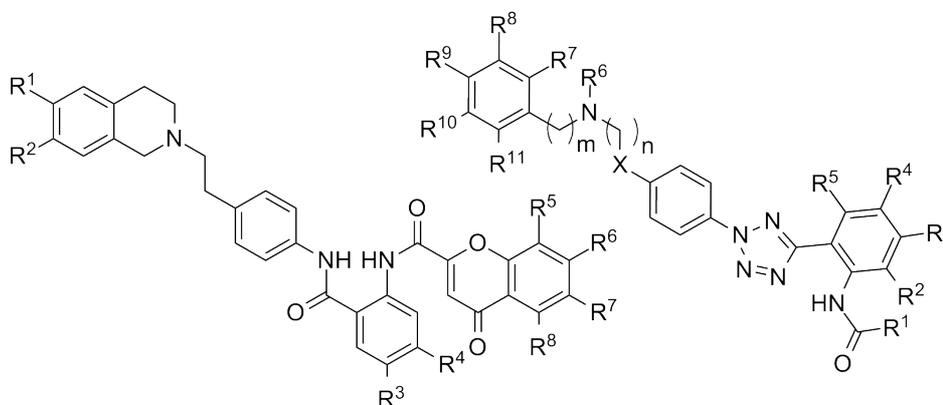


Abbildung 25: Tariquidar-Analoga der Firma Hamni Pharmaceuticals mit Variationen im aromatischen Bereich (links) bzw. bei der Verknüpfung (rechts) [141, 142].

Wie in Abbildung 26 zu sehen ist, weisen die Tariquidar-Analoga aus der Arbeitsgruppe von R. Gaudreault Veränderungen im Bereich der Aminokomponente auf. Die Tetrahydroisochinolin-Struktur wurde durch basische N-substituierte Piperazin-Derivate ersetzt [143]. Bei einer anderen Substanzklasse wurde die Tetrahydroisochinolin-Partialstruktur aufgeschnitten, wodurch die Flexibilität der Aminokomponente gesteigert ist [144]. Für beide Inhibitor Klassen wurde eine P-gp-inhibitorische Aktivität nachgewiesen, jedoch zeigte sich keine Verbesserung gegenüber Tariquidar. Außerdem ist beschrieben, dass einige Verbindungen im Gegensatz zu Tariquidar wichtige metabolisierende Enzyme des CYP 450-System inhibieren können [143, 144].

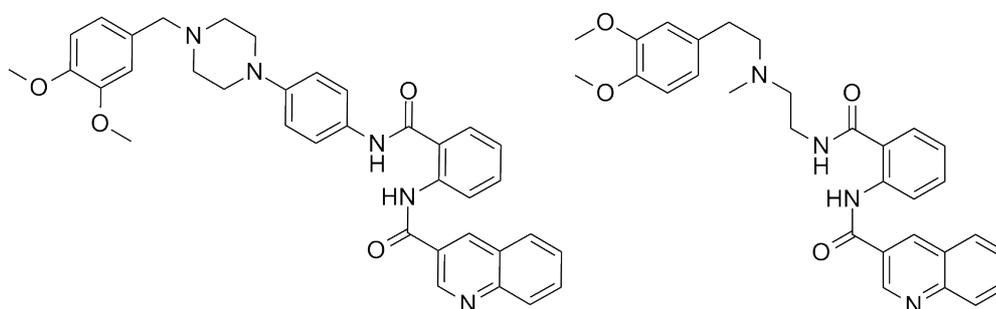


Abbildung 26: Tariquidar-Analoga mit veränderter Tetrahydroisochinolin-Partialstruktur nach Labrie *et al.* [143, 144].

Bei den Tariquidar-Analoga von Werner Klinkhammer aus unserer Arbeitsgruppe wurde durch Elimination der Anthranilsäure-Partialstruktur der aromatische Bereich stark verkleinert [108] (siehe Abbildung 27). Eine weitere Substanzklasse weist durch die Entfernung des Tetrahydroisochinolins keine basischen Eigenschaften mehr auf [105]. Die Darstellungsmöglichkeiten dieser neuen Substanzklasse werden in der vorliegenden Arbeit genauer erläutert (vgl. Projekt B und C).

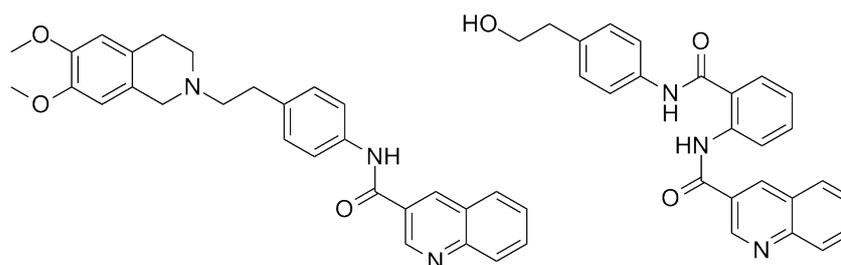


Abbildung 27: Tariquidar-Analoga mit verkleinertem aromatischen Bereich (links) bzw. ohne Aminokomponente (rechts) [105].

Der Arbeitskreis von A. Burschauer beschrieb zwei verschiedene Klassen von Tariquidar-Analoga. Die eine wurde im Bereich der Anthranilsäure-Partialstruktur variiert (siehe Abbildung 28). Über die Synthese eines 5-Bromanthranilamid-Derivates konnten unterschiedliche Ethylenglykole an die Anthranilsäure-Partialstruktur angefügt werden, wodurch sich die Wasserlöslichkeit der Verbindungen verbesserte [145]. Bei der Bestimmung der biologischen Aktivität an P-gp zeigte sich ein proportionaler Zusammenhang zwischen der Lipophilie der Substanzen und dem hemmenden Effekt. Die andere Verbindungsklasse ist meta-verknüpft. Außerdem wurde ein Methylester neu eingefügt [146] (siehe Abbildung 28). Diese Verbindungen wirken selektiv nur an BCRP.

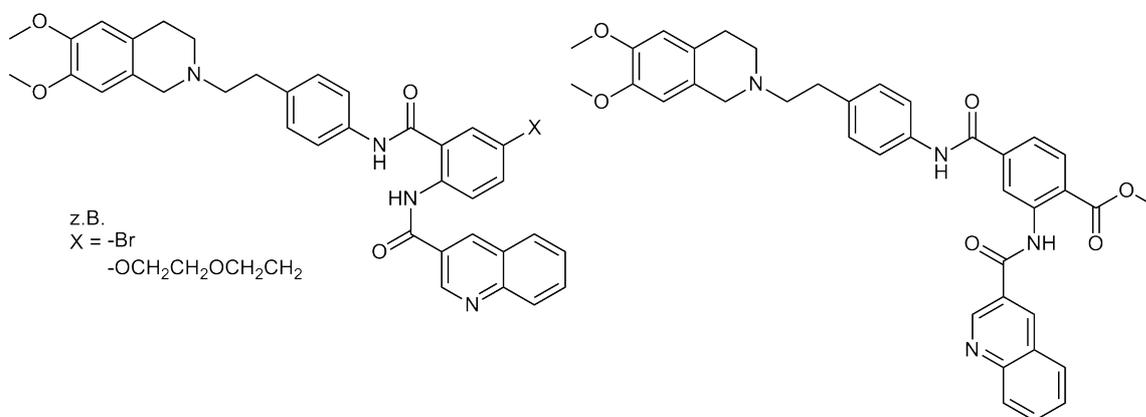


Abbildung 28: Tariquidar-Analoga mit veränderter Anthranilamid-Partialstruktur: P-gp-Inhibitoren (links) [145] und BCRP-Inhibitoren (rechts) [146].

4.2 Tariquidar-Analoga mit modifizierter Anthranilsäure-Partialstruktur

Zum besseren Verständnis der nachfolgenden Strukturvariationen wurde das allgemeine Schema der P-gp-Inhibitoren (siehe Seite 34) für die Tariquidar-Analoga detaillierter gestaltet. Die Struktur von Tariquidar lässt sich, wie in Abbildung 29 zu sehen, in sechs Bereiche gliedern, die folgendermaßen benannt wurden:

- die Aminokomponente
- der Linker
- die 1. Verknüpfung
- die Anthranilsäure-Partialstruktur
- die 2. Verknüpfung
- der aromatische Bereich.

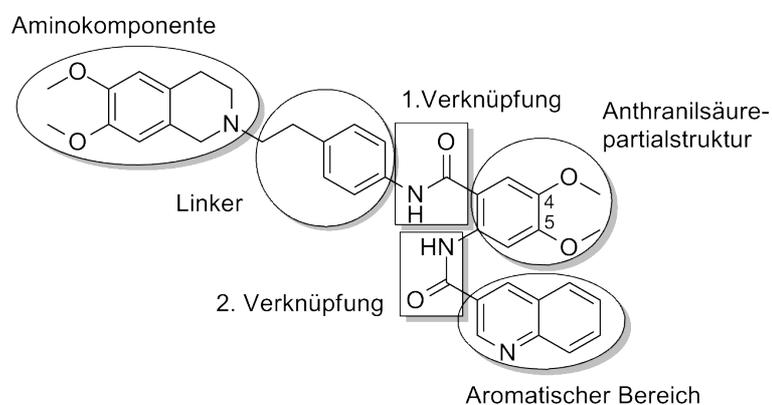


Abbildung 29: Strukturelemente von Tariquidar.

In silico-Untersuchungen von 32 Anthranilamiden einschließlich Tariquidar mit den entsprechenden biologischen Aktivitäten an P-gp [138] haben in einer Free-Wilson-Analyse zu dem Ergebnis geführt, dass in Position 5 der Anthranilsäure-Partialstruktur ein Substituent mit einer negativen σ Hammett-Konstante vorteilhaft ist [147]. Eine 3D-QSAR (CoMSIA) hat darüber hinaus gezeigt, dass an Position 5 eine Methoxygruppe einen günstigen Effekt hat [106]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde neben Tariquidar mit zwei Methoxygruppen an der Anthranilsäure-Partialstruktur, das monosubstituierte 4-Methoxy- und das 5-Methoxy-Tariquidar-Analoga

synthetisiert, um die Ergebnisse aus der Free-Wilson-Analyse und der 3D-QSAR zu verifizieren. Das hier vorgestellte Syntheschema (siehe Abbildung 30) ist eine Abwandlung des patentierten Darstellungswegs von Tariquidar [136, 138].

4.2.1 Syntheseweg zur Modifikation der Anthranilsäure-Partialstruktur

Tariquidar bzw. dessen Analoga können sequenziell, beginnend mit der Verknüpfung zwischen der Aminokomponente und dem Linker, aufgebaut werden (siehe Abbildung 30). Im ersten Syntheseschritt wurde 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **23** mit 4-Nitrophenethylbromid **24** nach dem Mechanismus einer nukleophilen Substitution zur Reaktion gebracht. In dieser Arbeit wurde Acetonitril als Lösungsmittel und Kaliumcarbonat als Hilfsbase verwendet [108]. Die anschließende Umsetzung der Nitroverbindung **25** zum korrespondierenden Amin **26** erfolgte durch katalytische Hydrierung mit Palladium/Kohle und Wasserstoff [108, 133].

Das Carbonsäureamid als Verknüpfungselement zwischen dem Linker und der Anthranilsäure-Partialstruktur kann über die Aminolyse eines Carbonsäurechlorids hergestellt werden. Es gibt unterschiedliche Reagenzien, wie zum Beispiel Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Phosphorpentachlorid oder Cyanurchlorid mit denen man in einem vorgeschalteten Schritt aus einer Carbonsäure das entsprechende Carbonsäurechlorid generieren kann [132, 148]. Laut dem Xenova-Patent kann aus 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzoesäure mit Thionylchlorid und DMF innerhalb von 4 Stunden das Säurechlorid hergestellt werden [136]. Es wurde aber festgestellt, dass die Umsetzung mit Oxalylchlorid schonender, wesentlich schneller, innerhalb von 60 min und mit besseren Ausbeuten ablief [148-150]. Für die Herstellung der Tariquidar-Analoga mit nur einer Methoxygruppe wurden die entsprechenden 2-Nitrobenzoesäure-Derivate ebenfalls mit Oxalylchlorid umgesetzt. Die gewonnenen Säurechloride wurden nicht weiter aufgereinigt, sondern umgehend mit dem Anilin **26** zur Reaktion gebracht. Das Anilin wurde in getrocknetem THF zusammen mit der Hilfsbase TEA unter Eiskühlung vorgelegt und tropfenweise mit dem Säurechlorid versetzt. Nach 12 Stunden war die Reaktion vollständig abgelaufen.

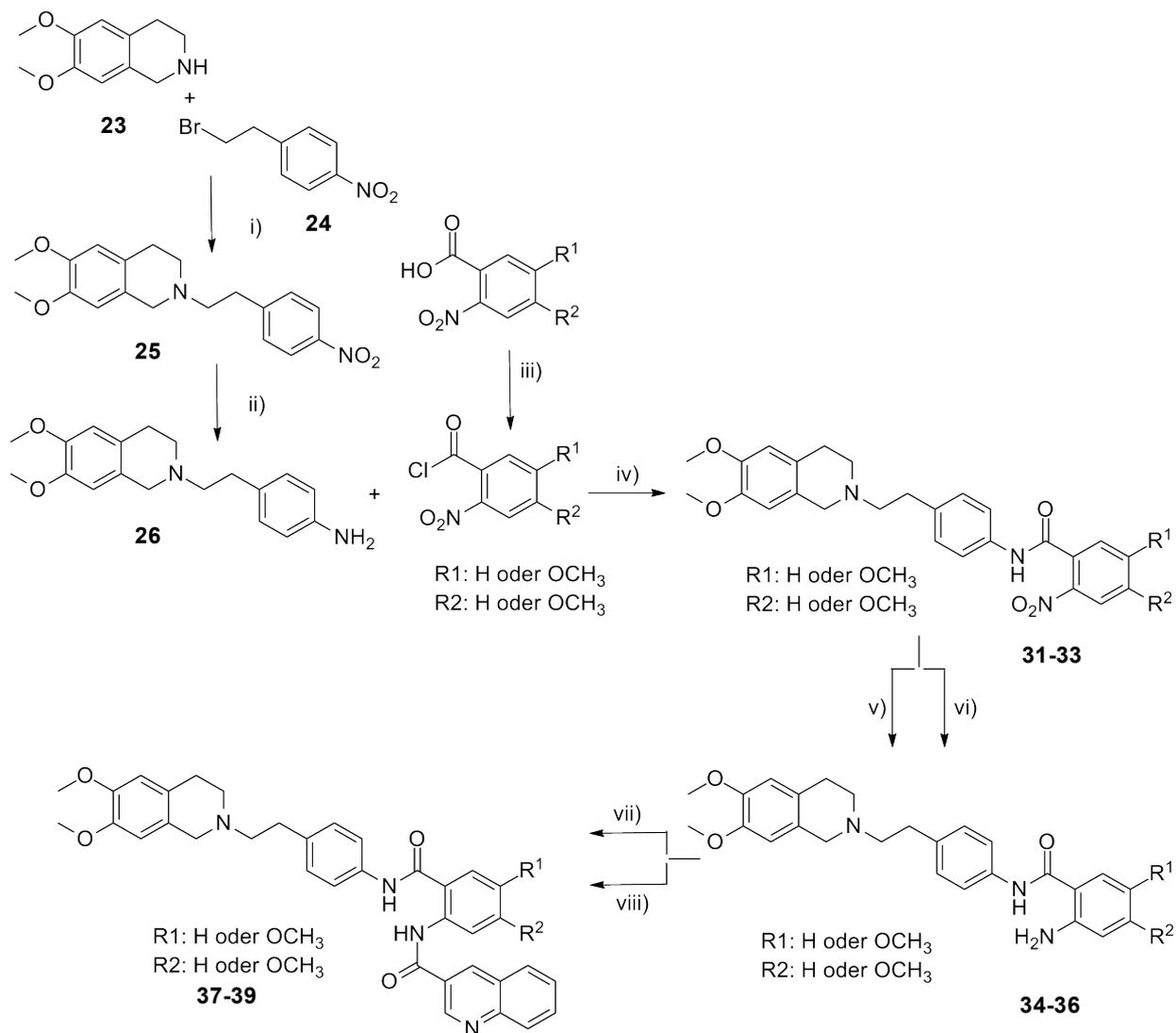
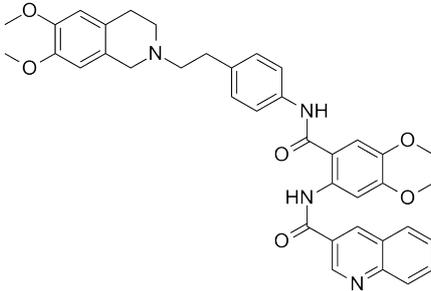
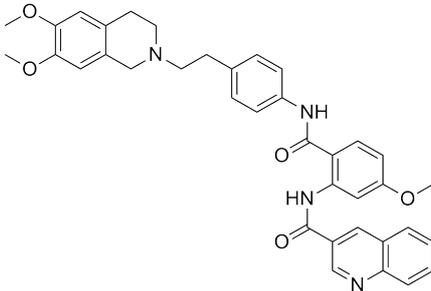
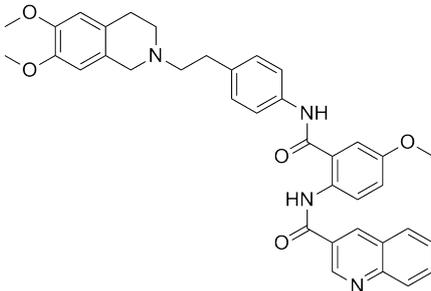


Abbildung 30: Alternatives Syntheschema für Tariquidar: i) K_2CO_3 , Acetonitril, 24h refluxieren; ii) Pd/Kohle, 3 bar Wasserstoffdruck, Ethanol, RT; iii) Oxalylchlorid, katalyt. DMF, THF, RT; iv) Säurechlorid, TEA, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \Rightarrow \text{RT}$, 12 h; v) Pd/Kohle, 3 bar Wasserstoffdruck, Ethanol, RT; vi) Natriumdithionit, Gemisch aus THF/Wasser/Ethanol (2:2:1), $60\text{ }^\circ\text{C}$; vii) Säurechlorid, TEA, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \Rightarrow \text{RT}$, 12 h; viii) Säurechlorid, K_2CO_3 , DCM, 24 h, RT.

Die gewonnenen 2-Nitrobenzamide **31-33** mussten im nächsten Schritt zu den korrespondierenden Anthranilamiden **34-36** reduziert werden (siehe Abbildung 30). Die Standardmethode mit Palladium/Kohle und Wasserstoff führte nur bei dem 4-Methoxy-2-nitrobenzamid-Derivat zum gewünschten Produkt [108]. Die Reduktion des 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzamids und des 5-Methoxy-2-nitrobenzamids wurde mit Natriumdithionit in einem Lösungsmittelgemisch aus THF, Wasser und Ethanol durchgeführt [151, 152]. Natriumdithionit ist ein günstiges und effizientes Reduktionsmittel, das als Elektronendonator in einer Elektronenübergangsreaktion fungiert. Durch Übertragung von sechs Elektronen entsteht aus einer Nitroverbindung, über das entsprechende Hydroxylamin als Intermediat, die aromatische Aminoverbindung [153, 154].

Abschließend wurden die gebildeten Anthranilamide **34-36** mit 3-Chinolincarbonsäurechlorid in getrocknetem THF mit TEA [108] bzw. getrocknetem DCM mit Kaliumcarbonat umgesetzt [143]. Das Säurechlorid wurde wie oben beschrieben mit Oxalylchlorid aus 3-Chinolincarbonsäure vorab hergestellt. In Tabelle 6 sind die synthetisierten Verbindungen mit modifizierter Anthranilsäure-Partialstruktur aufgelistet.

Tabelle 6: Synthetisierte Tariquidar-Analoga mit variiertem Anthranilsäurepartialstruktur.

Verb.	Struktur
37/ Tariquidar	
38	
39	

4.3 Tariquidar-Analoga mit zwei Verknüpfungen

In unserem Arbeitskreis wurden bereits von Werner Klinkhammer Tariquidar-Analoga mit modifizierter erster und zweiter Verknüpfung synthetisiert. Darüber hinaus wurden strukturverwandte Verbindungen zu Tariquidar hergestellt, die anstelle einer Anthranilsäure-Partialstruktur im mittleren Teil meta- oder para- substituierte Aminobenzoesäure-Partialstrukturen aufweisen (siehe Abbildung 31A) [93, 95, 108, 155]. Pick *et al.* publizierten Aktivitätsdaten einer Verbindung mit einer Harnstoffstruktur als zweite Verknüpfung namens WK-X-92 (siehe Abbildung 31B), die P-gp, aber zusätzlich auch sehr potent BCRP, hemmen kann. WK-X-92 stellt eine aussichtsreiche Leitstruktur für die Entwicklung neuer BCRP-Inhibitoren dar [107]. Ziel dieser Arbeit war daher, die Synthese weiterer Verbindungen mit diesem Verknüpfungsmuster. Im Folgenden wird die Synthese von Tariquidar-Analoga beschrieben, die entweder ein Carbonsäureamid oder einen Harnstoff als erste bzw. zweite Verknüpfung aufweisen und meta- oder ortho-verknüpft sind.

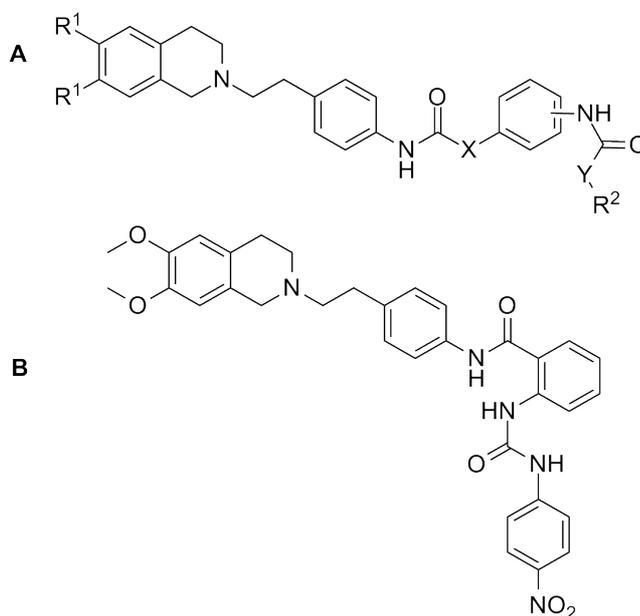


Abbildung 31: A: Allgemeine Strukturformel der WK-Verbindungen mit zwei Verknüpfungen (X, Y = NH (Harnstoff) oder db (Amid)); B: Strukturformel von WK-X-92 [105].

4.3.1 Syntheseweg zur Variation der Verknüpfung

Für die Herstellung dieser Verbindungen wurde zunächst die 4-Aminophenethylamin-Vorstufe **26** wie zuvor beschrieben hergestellt (siehe Abbildung 30). Anstelle von 3,4-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin wurde auch 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin eingesetzt, so dass man die Vorstufe **40** ohne Methoxygruppen an Position R¹ erhielt (vgl. Abbildung 32). Wie in Abbildung 32 zu sehen, gab die Umsetzung des Amins **26**, **40** mit einem Nitrobenzoylchlorid das entsprechende Carbonsäureamid (X=db), wohingegen die Reaktion mit einem Nitrophenylisocyanat-Derivat zu einem Harnstoff (X=NH) führte. Die Carbonsäureamide wurden nach der Standardmethode in getrocknetem THF mit TEA als Hilfsbase hergestellt. Bei der Synthese der Harnstoffe wurde das Amin in getrocknetem DCM oder THF mit einigen Tropfen TEA vorgelegt, mit dem Isocyanat versetzt und der gesamte Ansatz refluxiert [108]. Wenn das Amin mit 2-Nitrobenzoylchlorid bzw. 2-Nitrophenylisocyanat umgesetzt wurde, erzeugte man die Anthranilsäure-Partialstruktur. Das Substitutionsmuster konnte variiert werden, indem die entsprechenden meta- bzw. para-substituierten Nitrobenzoylchloride bzw. Nitrophenylisocyanate eingesetzt wurden.

Als nächstes wurden die gebildeten Nitroverbindungen mit Hilfe der katalytischen Hydrierung in die entsprechenden Aminoverbindungen **48** bzw. **63** umgewandelt. Die meta-Aminobenzamide **63** wurden im letzten Schritt nach den oben beschriebenen Methoden entweder mit einem Säurechlorid oder einen Isocyanat umgesetzt. Tabelle 7 zeigt die synthetisierten Verbindungen mit meta-Aminobenzamid-Partialstruktur.

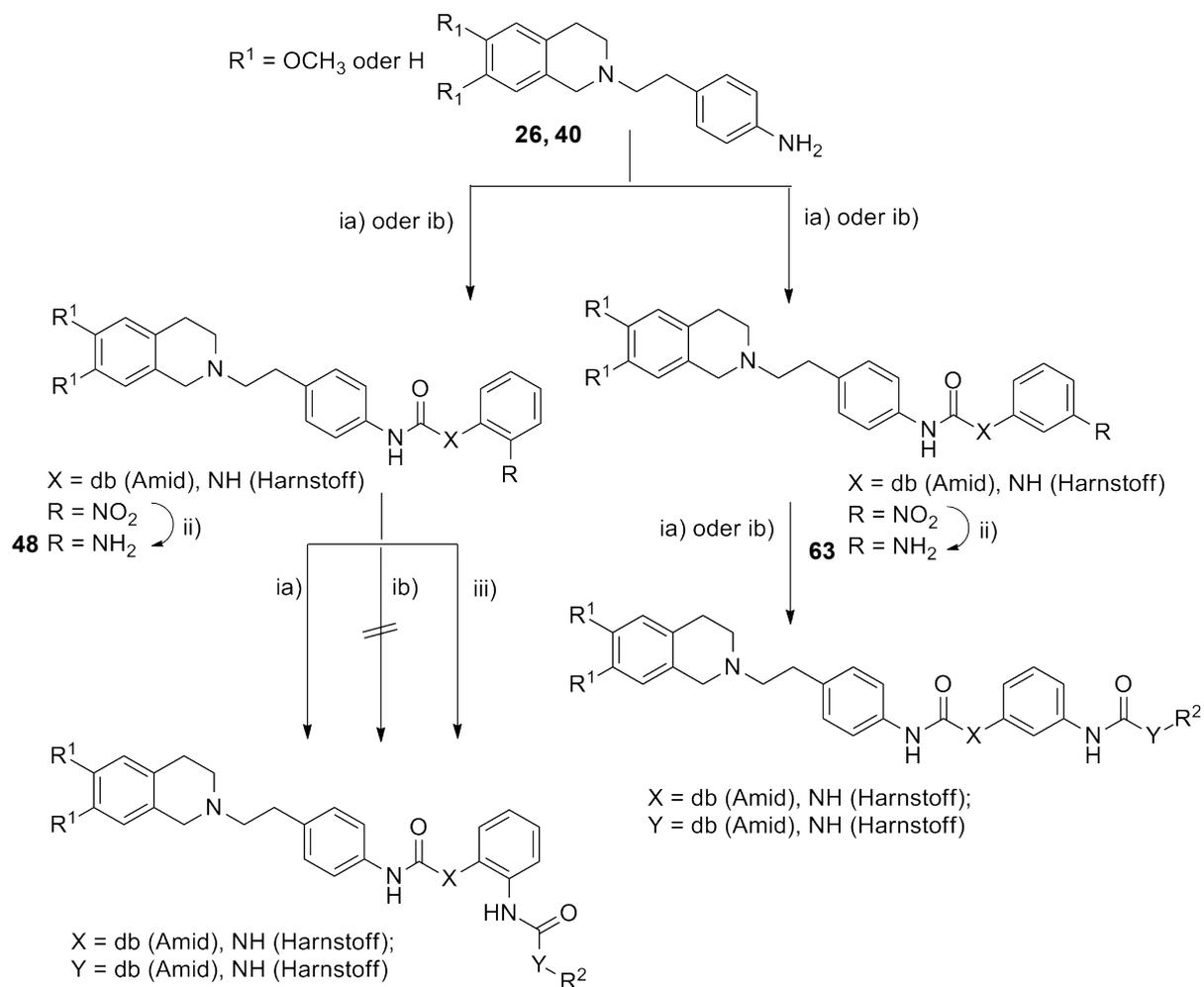
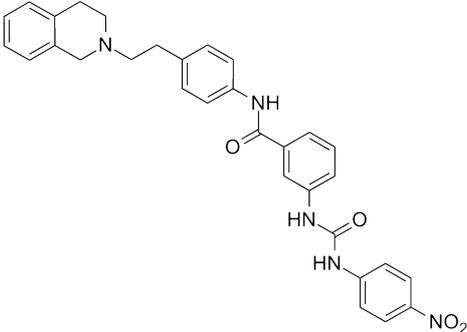
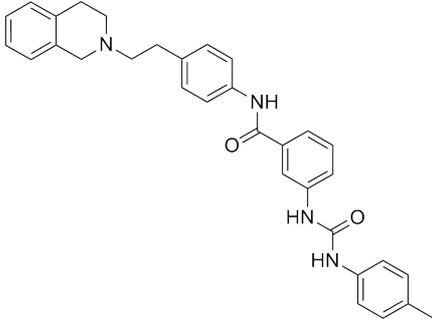
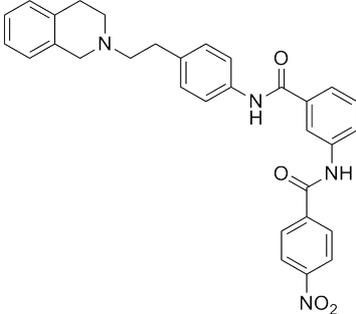
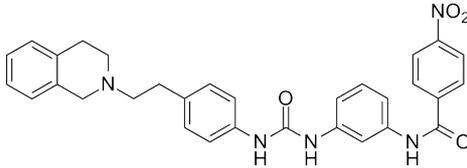


Abbildung 32: Syntheschema für die Tariquidar-Analoga mit modifizierten Verknüpfungspunkten: ia) Säurechlorid, TEA, THF, 0 °C => RT, 12 h; ib) Isocyanat, TEA, THF, 12 h refluxieren; ii) Pd/Kohle, 3 bar Wasserstoffdruck; EtOH, RT; iii) Isocyanat, THF, TEA, Mikrowelle: 150 W, 130 °C, 5 min.

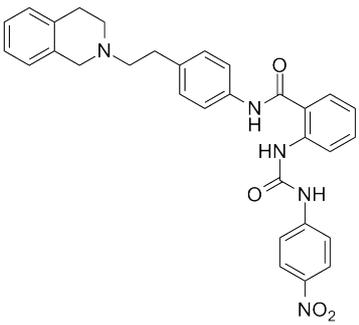
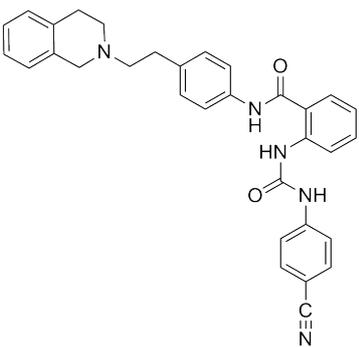
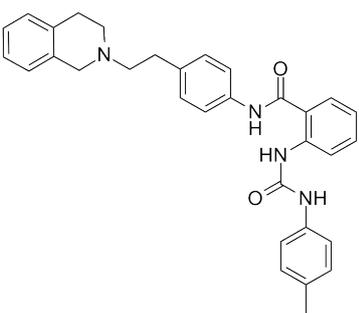
Tabelle 7: Synthetisierte Tariquidar-Analoga mit modifizierter 1. und/oder 2. Verknüpfung und meta-Aminobenzamid-Partialstruktur.

Verb.	Substanz	Verb.	Substanz
59		60	
61		62	

Bei den ortho-Aminobenzamiden **48** führte die Umsetzung mit einem Säurechlorid nach der Standardmethode ebenfalls zum gewünschten Produkt (siehe Abbildung 32). Allerdings schlug die Umsetzung mit einem Isocyanat unter den oben beschriebenen Bedingungen fehl. Die Ursache ist vermutlich die herabgesetzte Nukleophilie des anilinschen Stickstoffs mit benachbartem Carbonylkohlenstoff in ortho-Position [156]. Eine Ausnahme stellt in diesem Zusammenhang die Reaktion mit 4-Nitrophenylisocyanat dar [105]. Hier kann die erniedrigte Nukleophilie des Stickstoffs durch die hohe Reaktivität des Isocyanats kompensiert werden. Die induktiven und mesomeren Effekte der Nitrogruppe erhöhen die Elektrophilie des Isocyanats. Andere Isocyanate wurden in der Mikrowelle in getrocknetem THF mit TEA mit dem ortho-Aminobenzamid **48** erfolgreich zur Reaktion gebracht. Die Mikrowellentechnik wird seit den achtziger Jahren in der organischen Synthese eingesetzt [157, 158]. Durch die Verwendung von Mikrowellenstrahlung kann vielfach die Reaktionszeit stark verkürzt werden. Darüber hinaus ist beschrieben, dass viele Reaktionen mit höheren Ausbeuten, einer geringeren Menge bzw. Anzahl an Nebenprodukten und mit einer besseren Reproduzierbarkeit ablaufen [159]. Die Anwendung der Mikrowellentechnik für die Synthese von Harnstoffen aus ortho-Benzamiden ist in der Literatur nicht beschrieben, sondern

stellt einen neuen Syntheseweg dar. In Tabelle 8 sind sechs neue Verbindungen mit modifizierter 1. und/oder 2. Verknüpfung und Anthranilsäure-Partialstruktur aufgeführt.

Tabelle 8: Synthetisierte Tariquidar-Analoga mit modifizierter 1. und/oder 2. Verknüpfungen und Anthranilsäure-Partialstruktur.

Verb.	Struktur
49	
50	
51	

Synthetisierte Tariquidar-Analoga mit modifizierte 1. und/oder 2. Verknüpfungen und Anthranilsäure-Partialstruktur (Fortsetzung).

Verb.	Struktur
52	
53	
54	

4.4 Verkleinerte Tariquidar-Analoga mit einer Verknüpfung

Werner Klinkhammer synthetisierte in unserem Arbeitskreis 46 verkleinerte Tariquidar-Analoga mit nur einem Verknüpfungspunkt, bei denen die Anthranilsäure-Partialstruktur entfernt wurde (siehe Abbildung 33). Diese Verbindungsklasse wurde an Position R¹ des Tetrahydroisochinolins, an der Verknüpfung und im Bereich der aromatischen Struktur modifiziert [105, 108]. Tariquidar weist, wie viele andere P-gp-Inhibitoren der 3. Generation ein hohes Molekulargewicht von über 600 g/mol auf. Dies ist problematisch, weil das Molekulargewicht nicht im gewünschten Bereich nach Lipinskis 5er-Regel liegt und somit die Verbindung für eine gute Aufnahme in den Körper zu groß ist. Christopher Lipinski konnte aus einem Datensatz bestehend aus 2245 Substanzen aus dem Derwent World Drug Index (WDI) berechnen, welche Eigenschaften für eine gute Absorption und

Permeabilität im Körper wichtig sind. Für eine gute orale Bioverfügbarkeit einer Verbindung sollten folgende Kriterien eingehalten werden:

- Anzahl der Wasserstoffbrücken-Donatoren < 5
- Anzahl der Wasserstoffbrücken-Akzeptoren < 10
- Molekulargewicht < 500 g/mol
- LogP-Wert < 5.

Durch die Reduzierung der Grundstruktur liegen die neuen Verbindungen nun im gewünschten Bereich nach Lipinskis 5er-Regel [160].

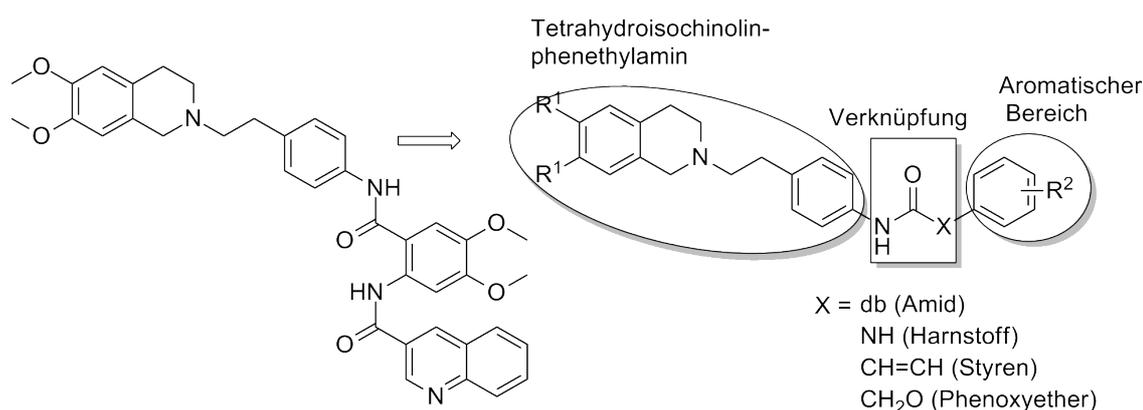


Abbildung 33: Vereinfachung der Grundstruktur des Tariquidars führt zu den Tariquidar-Analoga mit nur einer Verknüpfung.

Die Substanzklasse der verkleinerten Tariquidar-Analoga wurde bereits mit unterschiedlichen funktionellen Assays an P-gp [94, 108] und BCRP [93, 107] untersucht. Es wurde festgestellt, dass Methoxygruppen an Position R¹ des Tetrahydroisochinolins (siehe Abbildung 33) an P-gp zu einer Verstärkung der Hemmwirkung führen [108]. An BCRP wurde der gegenteilige Effekt beobachtet. Hier zeigen die unsubstituierten Verbindungen höhere inhibitorische Aktivitäten [93]. Diese Erkenntnisse wurden bei der Synthesepaltung im Rahmen dieser Arbeit berücksichtigt. Die potenteste Verbindung aus der Reihe der verkleinerten Tariquidar-Analoga von Werner Klinkhammer an BCRP mit einem IC₅₀-Wert von 3,89 µM im Hoechst 33342-Assay stellt das 4-Nitrophenylharnstoff-Derivat dar [93, 107]. Daraufhin wurden in dieser Arbeit neue Harnstoffe synthetisiert, die Modifikationen in para-Position zeigen.

4.4.1 Syntheseweg für die verkleinerten Tariquidar-Analoga

4.4.1.1 Allgemeines Syntheschema

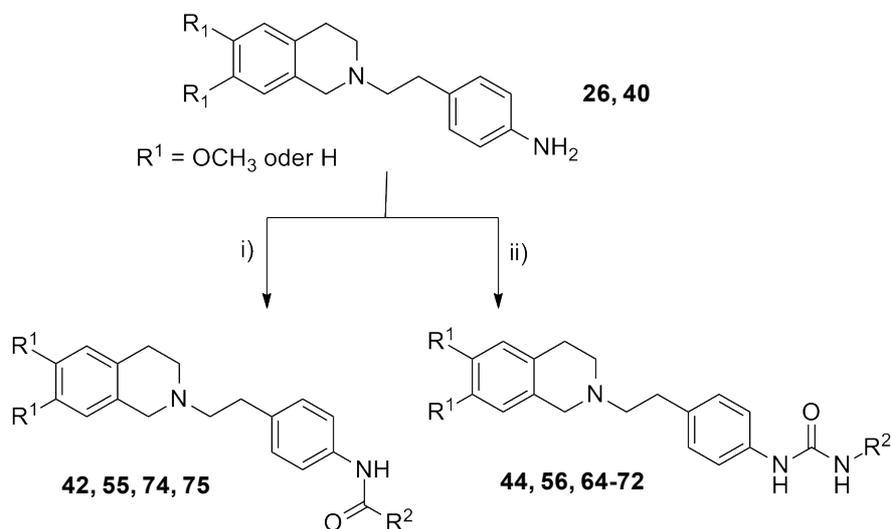


Abbildung 34: Syntheschema für die verkleinerten Tariquidar-Analoga: i) Säurechlorid, TEA, THF, 0 °C => RT, 12 h; ii) Phenylisocyanat, TEA, THF, 12h refluxieren.

Ausgehend von Tetrahydroisochinolin-phenylethylamin **26, 40** wurden verkleinerte Tariquidar-Analoga mit einem Carbonsäureamid oder einem Harnstoff als Verknüpfungselement synthetisiert (siehe Abbildung 34). Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie bei der Tariquidarsynthese wurde der anilinische Stickstoff des Tetrahydroisochinolin-phenylethylamins **26, 40** mit unterschiedlichen Säurechloriden zur Reaktion gebracht, so dass ein Carbonsäureamid als Verknüpfungselement (**42, 55, 74, 75**) entstand. Die Umsetzung des Tetrahydroisochinolin-phenylethylamins mit Isocyanaten führte zu unterschiedlichen Harnstoff-Derivaten (**44, 56, 64-72**) [108]. Der Thioharnstoff **63** und der Sulfonylharnstoff **73** wurden analog dazu mit dem entsprechenden Isothiocyanat bzw. Sulfonylisocyanat hergestellt. Einige Isocyanate waren nicht kommerziell erhältlich und wurden zuvor selbst hergestellt (siehe nächstes Kapitel). In Tabelle 9 sind 18 neue verkleinerter Tariquidar-Analoga aufgelistet.

4.4.1.2 Isocyanatherstellung

Die klassische Methode zur Produktion von Isocyanaten, ist die Umsetzung von Aminen mit dem stark toxischen Phosgen oder mit Phosgen-freisetzenden Substanzen wie Oxalylchlorid oder Trichloromethylchloroformat [161-163]. Eine phosgenfreie Methode ist die Umwandlung von Carbonsäureaziden bei hohen Temperaturen nach dem Mechanismus einer Curtius-Umlagerung [164]. Dieser Syntheseweg beinhaltet mehrere Stufen. Zunächst wird aus einer Carbonsäure das entsprechende Carbonsäurehalogenid hergestellt, das dann im nächsten Schritt mit Alkaliaziden zum Carbonsäureazid weiterreagieren kann. Bei hohen Temperaturen oder auch unter bestimmten photochemischen Bedingungen lagern sich die Carbonsäureazide zum Isocyanat um [128]. Es ist darauf zu achten, dass die Umlagerung in der Abwesenheit von nukleophilen Lösungsmitteln wie Alkoholen oder Aminen abläuft, da sich aus den Isocyanaten sonst unmittelbar Carbamate oder Harnstoffe bilden würden. Mit dem Reagenz Diphenylphosphorylazid (DPPA) können in einer Eintopfreaktion aus Carbonsäuren im basischen Milieu Carbonsäureazide und dann nach der Umlagerung Isocyanate hergestellt werden (siehe Abbildung 35). In der Literatur ist beschrieben, dass die Auswahl der richtigen Base für die Ausbeute der Reaktion mit DPPA von großer Bedeutung ist [165]. Eigene Experimente mit TEA führten beispielsweise nicht zum gewünschten Produkt. Vermutlich bildet sich bei der Verwendung dieser Base ein Gemisch aus dem gewünschten Isocyanat, dem Triethylammoniumphosphat, der protonierten Diphenylphosphorsäure und der freien Base TEA [165]. Die Aufreinigung dieses Gemisches ist sehr schwierig. Außerdem kann es durch die Anwesenheit der Diphenylphosphorsäure zur Polymerisation des Isocyanats kommen [166]. Als Alternative zum TEA wurde 1,8-bis-(Dimethylamino)-naphthalen (Protonen SpongeTM) ausgewählt und erfolgreich verwendet. Dieses Reagenz bildet durch die Protonierung eine sehr starke intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung aus, so dass hauptsächlich das gewünschte Ammoniumphosphat-Salz im Reaktionsgemisch vorliegt [167]. Eigene Versuche haben gezeigt, dass die anschließende Reaktion zum Harnstoff ebenfalls in Anwesenheit des Ammoniumphosphat-Salzes durchgeführt werden kann.

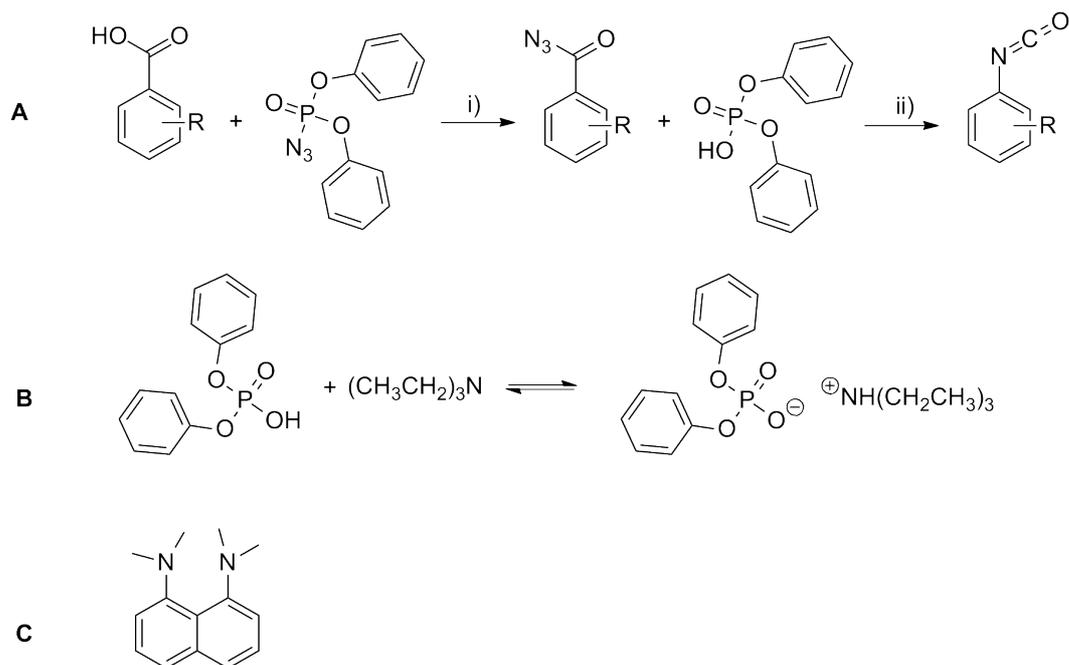
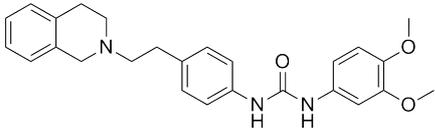
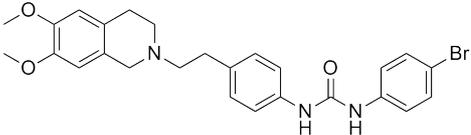
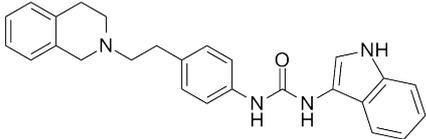
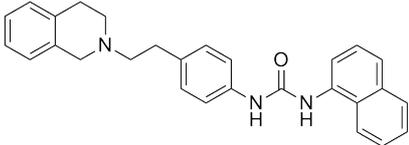
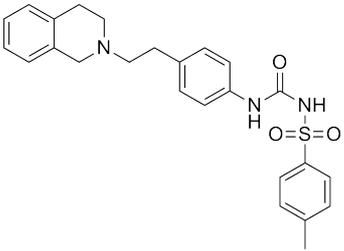
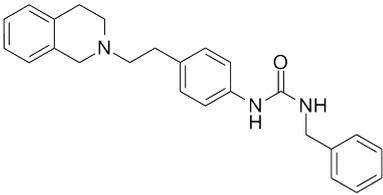
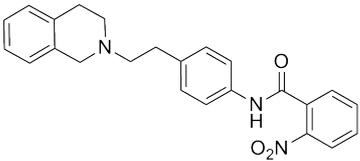
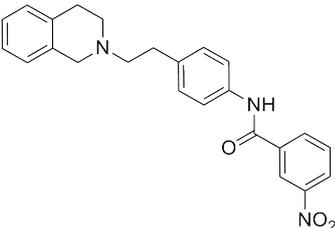
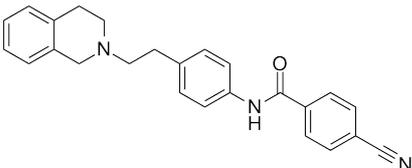
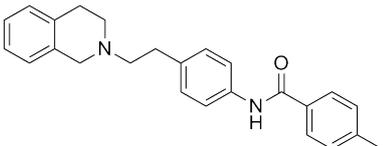


Abbildung 35: Herstellung von Isocyanaten über die Curtius-Umlagerung, A: Reaktion von Carbonsäure-Derivaten mit DPPA: i) Base, Toluol, 1h bei 60 °C; ii) Toluol, 2h bei 100 °C; B: Säure-Base-Reaktion zwischen dem Phosphorsäure-Derivat und Triethylamin; C: Strukturformel von 1,8-bis-(Dimethylamino)-naphthalin (Protonen Sponge™).

Tabelle 9: Synthetisierte verkleinerte Tariquidar-Analoga.

Verb.	Struktur	Verb.	Struktur
44		56	
63		64	
65		66	
67		68	

Synthetisierte verkleinerte Tariquidar-Analoga (Fortsetzung).

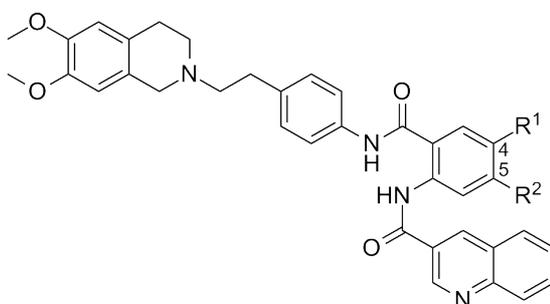
Verb.	Struktur	Verb.	Struktur
69		70	
71		72	
73		74	
42		55	
75		76	

4.5 Ergebnisse der pharmakologischen Testung

4.5.1 Tariquidar-Analoga mit modifizierter Anthranilsäure-Partialstruktur

Die neuen Tariquidar-Analoga wurden von Martina Neuber-Lebbing mit dem Calcein-Assay (siehe Kapitel 1.4.2) hinsichtlich ihres P-gp-inhibitorischen Effektes untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10: Die Aktivitätsdaten wurden mit dem Calcein-Assay mit A2780adr-Zellen bestimmt, Referenzsubstanz WK-X-24: pIC₅₀-Wert 6,447 ± 0,060.



Verb.	R ¹	R ²	pIC ₅₀ P-gp
Tariquidar/37	H ₃ CO-	H ₃ CO-	7,063 ± 0,089
38	H-	H ₃ CO-	7,141 ± 0,076
39	H ₃ CO-	H-	6,643 ± 0,090
WK-X-32	H-	H-	6,841 ± 0,054

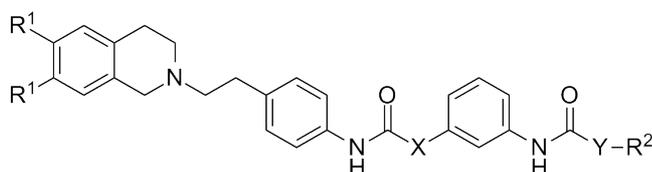
Man erkennt, dass die Verbindungen **38** und Tariquidar/**37**, die beide eine Methoxygruppe an Position R² aufweisen, im Calcein-Assay signifikant besser abschneiden als die Verbindungen **39** und WK-X-32 ohne Substituenten (vgl. Tabelle 10). Die Ergebnisse aus den QSAR-Untersuchungen von Globisch *et al.* lassen sich somit bestätigen [106]. Die unsubstituierte Verbindung WK-X-32 (IC₅₀ = 0,144 μM) hemmt nur halb so gut P-gp im Vergleich zu Verbindung **38** (IC₅₀ = 0,072 μM) (siehe Tabelle 10). Zusätzlich wirkt sich die Methoxygruppe an Position R¹ tendenziell ungünstig auf die biologische Aktivität an P-gp aus. Das zeigt der Vergleich der IC₅₀-Werte der Verbindungen **39** (IC₅₀ = 0,228 μM) und WK-X-32 (IC₅₀ = 0,144 μM), sowie der Verbindungen Tariquidar/**37** (IC₅₀ = 0,086 μM) und **38** (IC₅₀ = 0,072 μM). Bei Tariquidar/**37** kompensieren sich folglich die positiven und negativen Eigenschaften der Methoxygruppen an Position R¹ und R² und Verbindung **38** mit einem

IC₅₀-Wert im zweistelligen nanomolaren Bereich gehört zu besten P-gp-Inhibitoren, die zur Zeit bekannt sind.

4.5.2 Tariquidar-Analoga mit zwei Verknüpfungen

In Tabelle 11 sind die meta-verknüpften Tariquidar-Analoga mit veränderter 1. und/oder 2. Verknüpfung zusammen mit den entsprechenden biologischen Daten an BCRP und P-gp aufgeführt. Man erkennt, dass nur Verbindung **62** mit einem Harnstoff als 1. Verknüpfung und einem Carbonsäureamid als 2. Verknüpfung in der Lage ist BCRP bzw. P-gp zu inhibieren. Alle anderen Modifikationen führen zu inaktiven Verbindungen.

Tabelle 11: Aktivitätsdaten für BCRP aus dem Hoechst 33342-Assay mit MCF-7 MX-Zellen (Referenzsubstanz WK-X-24: pIC₅₀ = 6,086 ± 0,015) und für P-gp aus dem Calcein-Assay mit A2780adr-Zellen (Referenzsubstanz WK-X-24: pIC₅₀-Wert 6,447 ± 0,060).



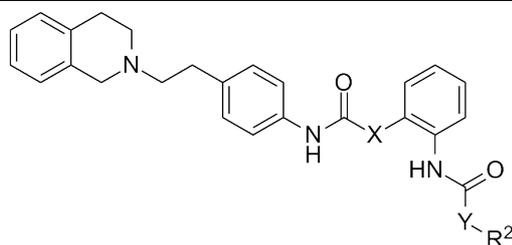
Verb.	R ¹	X	Y	R ²	pIC ₅₀ BCRP	pIC ₅₀ P-gp
61	H	db	db	4-Nitrophenyl	n.a.	n.a.
62	H	NH	db	4-Nitrophenyl	5,355 ± 0,150	5,519 (n=1)
59	H	db	NH	4-Nitrophenyl	n.a.	n.a.
60	H	db	NH	4-Methylphenyl	n.a.	n.a.

Für die ortho-verknüpften Tariquidar-Analoga sind die pIC₅₀-Werte in Tabelle 12 aufgeführt. Man erkennt, dass mit der Einführung eines Harnstoffs als 2. Verknüpfung die inhibitorische Aktivität an BCRP stark ansteigt im Vergleich zu den entsprechenden Carbonsäureamiden (vgl. WK-X-36 (IC₅₀ = 3,89 μM) und **49** (IC₅₀ = 0,35 μM); WK-X-41 (IC₅₀ = 2,29 μM) und **50** (IC₅₀ = 0,33 μM); WK-X-25 (IC₅₀ = 11,48 μM) und **51** (IC₅₀ = 1,10 μM)). Es kommt zu einer Aktivitätssteigerung um das 7 bis 11-fache. Pick *et al.* konnten diesen Effekt ebenfalls nachweisen [107]. Durch das Auftreten einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Stickstoff der Harnstofffunktion und dem Carbonylkohlenstoff der Carbonsäureamidfunktion sind diese Verbindungen planarer als

Substanzen mit anderen Verknüpfungsmustern. Das könnte die Erklärung für die enorme Wirkungssteigerung sein [107]. Verbindung **49** zeigt mit einem IC_{50} -Wert im oberen nanomolaren Bereich einen vergleichbaren Hemmeffekt zu Ko143. Dadurch dass Verbindung **49** auch P-gp inhibiert ($IC_{50} = 0,54 \mu M$ an P-gp), stellt sie einen dualen Hemmstoff mit erhöhten BCRP-inhibitorischen Eigenschaften dar. Verbindungen mit Harnstofffunktionen an beiden Verknüpfungspunkten weisen die ungünstigste Konstellation mit den schlechtesten Aktivitätswerten auf (vgl. Verbindung **54** ($IC_{50} = 9,33 \mu M$); WK-X-36 ($IC_{50} = 3,89 \mu M$)).

Bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit waren noch nicht alle Verbindungen aus Tabelle 12 hinsichtlich ihrer Aktivität an P-gp charakterisiert, weswegen dort nicht näher darauf eingegangen werden kann.

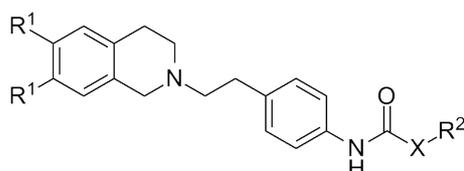
Tabelle 12: Aktivitätsdaten für BCRP aus dem Hoechst 33342-Assay mit MCF-7 MX-Zellen (Referenzsubstanz WK-X-24: $pIC_{50} = 6,086 \pm 0,015$) und für P-gp aus dem Calcein-Assay mit A2780adr-Zellen (Referenzsubstanz WK-X-24: pIC_{50} -Wert $6,447 \pm 0,060$); / = Testungsergebnis steht noch aus.



Verb.	X	Y	R ²	pIC_{50} BCRP	pIC_{50} P-gp
49	db	NH	4-Nitrophenyl	$6,459 \pm 0,064$	$6,270 \pm 0,260$
WK-X-36	db	db	4-Nitrophenyl	$5,410 \pm 0,140$	/
54	NH	NH	4-Nitrophenyl	$5,030 \pm 0,200$	n.a.
50	db	NH	4-Cyanophenyl	$6,505 \pm 0,174$	/
WK-X-41	db	db	4-Cyanophenyl	$5,640 \pm 0,140$	/
51	db	NH	4-Methylphenyl	$5,959 \pm 0,036$	$5,980 \pm 0,220$
WK-X-25	db	db	4-Methylphenyl	$4,940 \pm 0,250$	/

4.5.3 Verkleinerte Tariquidar-Analoga mit einer Verknüpfung

Tabelle 13: Aktivitätsdaten für BCRP aus dem Hoechst 33342-Assay mit MCF-7 MX-Zellen (Referenzsubstanz WK-X-24: $pIC_{50} = 6,086 \pm 0,015$) und für P-gp aus dem Calcein-Assay mit A2780adr-Zellen (Referenzsubstanz WK-X-24: pIC_{50} -Wert $6,447 \pm 0,060$); / = Testungsergebnis steht noch aus.



Verb.	R ¹	X	R ²	pIC ₅₀ BCRP	pIC ₅₀ P-gp
42	H	db	2-Nitrophenyl	4,10 ± 0,09	4,91 ± 0,11 [94]
44	H	NH	2-Nitrophenyl	4,85 ± 0,18	/
55	H	db	3-Nitrophenyl	5,03 ± 0,03	5,62 ± 0,01
56	H	NH	3-Nitrophenyl	5,21 ± 0,02	5,78 ± 0,39
WK-X-31	H	db	4-Nitrophenyl	5,18 ± 0,20	5,35 ± 0,13 [94]
64	H	NH	4-Nitrophenyl	5,12 ± 0,10	5,43 ± 0,12
63	H	NH (Thioharnstoff)	4-Nitrophenyl	4,99 ± 0,03	n.a.
65	H	NH	4-Cyanophenyl	4,93 ± 0,32	5,51 ± 0,17
66	H	NH	4-Trifluormethylphenyl	4,92 ± 0,03	n.a.
67	H	NH	4-Benzoesäure-ethylester	4,97 ± 0,01	/
71	H	NH	3-(1 <i>H</i> -Indolyl)-	n.a.	/
72	H	NH	1-Naphthyl	5,15 (n=1)	/
WK-Y-3	OCH ₃	db	4-Bromphenyl	/	5,50 ± 0,22 [94]
70	OCH ₃	NH	4-Bromphenyl	5,49 (n=2)	/
76	H	db	4-Methylphenyl	n.a.	/
68	H	NH	4-Methylphenyl	5,13 ± 0,01	/
74	H	NHCH ₂	Phenyl	n.a.	/

Die biologischen Daten für die verkleinerten Tariquidar-Analoga sind in Tabelle 13 wiedergegeben. Es ist zu erkennen, dass es keinen Unterschied macht, ob als Verknüpfung ein Carbonsäureamid oder ein Harnstoff vorliegt. Durch den Vergleich der Aktivitätsdaten der Verbindungen **42/44**, **55/56** und **WK-X-31/64** wird dies bestätigt. Auch die Einführung eines Thioharnstoffs führt zu keiner Verbesserung (vgl. Verbindung **63**). Bei den Harnstoffen lassen sich trotz umfassender

Variationen an Position R² keine größeren Unterschiede hinsichtlich der biologischen Aktivität an BCRP feststellen. Die pIC₅₀-Werte liegen in einem engen Bereich zwischen 4,85 und 5,21. Es ist erstaunlich, dass die Verbindungen **71** und **76** sich als inaktive Verbindungen im Hoechst 33342-Assay herausstellen. Diese Ergebnisse passen nicht ins Schema und können nicht erklärt werden.

Bis zur Fertigstellung dieser Arbeit wurden nicht alle Verbindungen im Calcein-Assay hinsichtlich ihres P-gp-inhibitorischen Effektes untersucht, daher können keine Struktur-Wirkungs-Beziehungen abgeleitet werden.

5 Projekt C: Synthese neuartiger disubstituierter Anthranilsäure-Derivate

5.1 Syntheseplanung für die neue Wirkstoffklasse

Werner Klinkhammer synthetisierte neben den verkleinerten Tariquidar-Analoga mit einer Verknüpfung auch einen Satz von Verbindungen mit fehlender Aminokomponente. Bei sechs Verbindungen wurde die Tetrahydroisochinolin-Partialstruktur durch eine Hydroxylgruppe ersetzt [105] (siehe Abbildung 36). Es wurde festgestellt, dass diese Verbindungen selektiv BCRP, und nicht P-gp und MRP inhibieren können. Vermutlich ist der Stickstoff des Tetrahydroisochinolins essentiell für die inhibitorischen Effekt gegenüber P-gp [62]. Für eine Serie unterschiedlicher Propafenon-Derivate, die entweder ein tertiäres Amin, einen anilinschen Stickstoff, ein Carbonsäureamid oder gar keinen Stickstoff und stattdessen einen Ester zeigen, wurde bereits bewiesen, dass die Elektronendonator-Eigenschaften des Stickstoffs ausschlaggebend für die inhibitorischen Effekte an P-gp sind [168, 169].

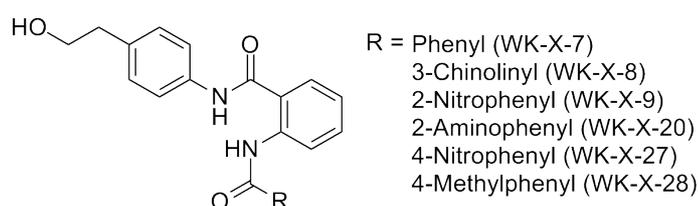


Abbildung 36: Tariquidar-Analoga ohne basische Amino-Partialstruktur von W. Klinkhammer [105].

In Abbildung 37A ist zu sehen, welche Strukturelemente von Tariquidar in die neue Substanzklasse der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate eingeflossen sind. Die neue BCRP-Inhibitor-Klasse lässt sich in fünf Bereiche gliedern (siehe Abbildung 37B):

- a) 1. aromatische Partialstruktur (vgl. Kapitel 5.2.3)
- b) 1. Verknüpfung (vgl. Kapitel 5.2.4)
- c) Anthranilsäure- bzw. 2. aromatische Partialstrukture (vgl. Kapitel 5.2.5)
- d) 2. Verknüpfung (vgl. Kapitel 5.2.6)
- e) 3. aromatische Partialstruktur (vgl. Kapitel 5.2.7)

Mit den sechs Verbindungen von Werner Klinkhammer konnten noch keine Struktur-Wirkungs-Beziehungen für BCRP abgeleitet werden. Die Modifikationen beschränken sich ohnehin ausschließlich auf den 3. aromatischen Bereich. Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher die fünf Partialstrukturen umfassend modifiziert. In der oben aufgeführten Aufzählung ist angegeben, in welchem Kapitel die Variationen der einzelnen Partialstrukturen genauer erläutert werden. Darüber hinaus wurden ebenfalls Verbindungen synthetisiert, die im 2. aromatischen Bereich meta- und para-substituiert sind (vgl. Kapitel 5.2.8). Mit den biologischen Daten der neuen Substanzbibliothek sollte dann untersucht werden, welche Bereiche für die Hemmung von BCRP wichtig sind.

Darüber hinaus sollten auch Dimere aus disubstituierten Anthranilsäure-Derivaten hergestellt werden. In der Literatur ist beschrieben, dass durch die Dimerisierung von Flavonoiden sehr potente Hemmstoffe für P-gp und MRP 1 entstanden sind [170, 171]. Auch Dimere von Chinin und Galantamin zeigten gegenüber den Monomeren eine gesteigerte P-gp-inhibitorische Aktivität [172, 173]. Bislang sind noch keine symmetrischen Inhibitoren für BCRP bekannt. Es sollte überprüft werden, ob durch die Dimerisierung der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate eine Wirkverstärkung zu erreichen ist.

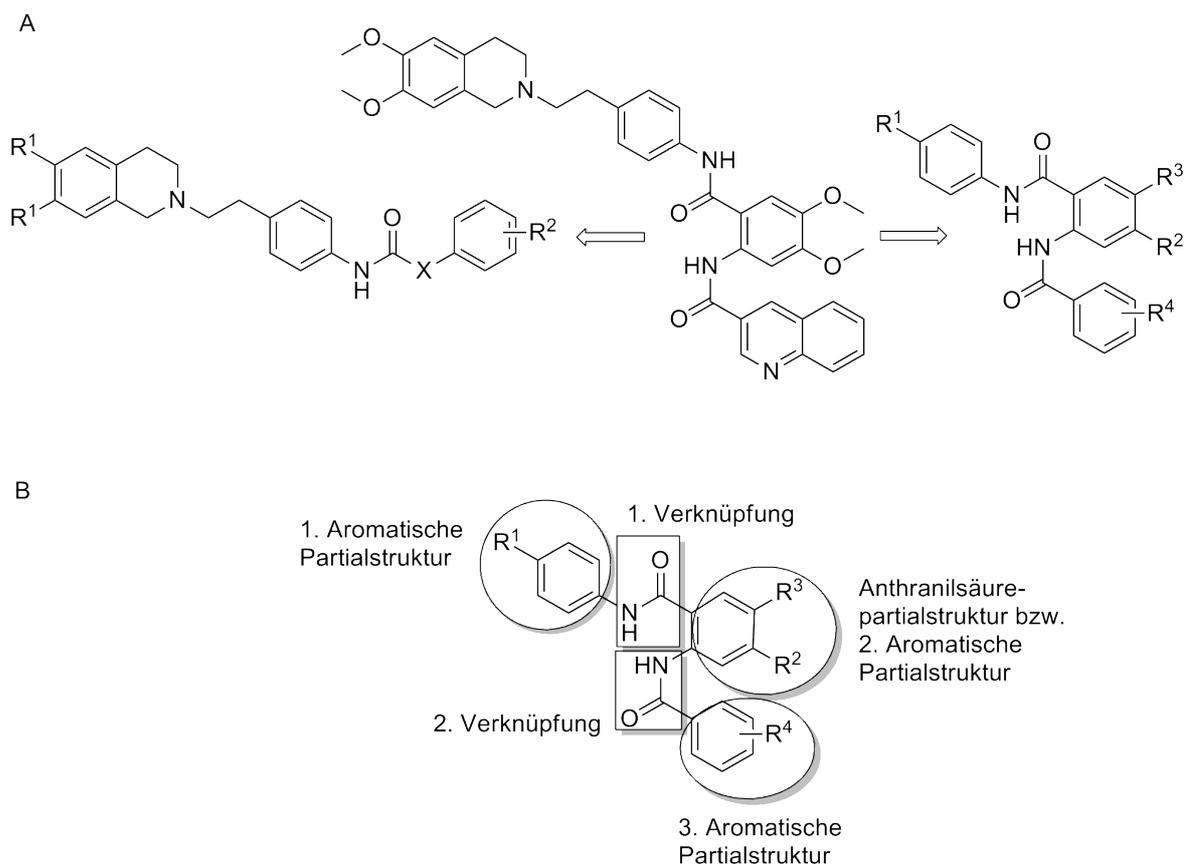


Abbildung 37: A: Reduzierung der Grundstruktur des Tariquidars (Mitte) hin zu den disubstituierten Anthranilsäure-Derivaten (rechts) ; B: Strukturelemente der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate.

5.2 Synthesewege für die disubstituierten Anthranilsäure-Derivate

5.2.1 Allgemeines Syntheschema

Die meisten disubstituierten Anthranilsäure-Derivate können nach dem gleichen allgemeinen Syntheschema hergestellt werden. Die einzelnen Schritte werden im Folgenden genau geschrieben (siehe Abbildung 38).

Aniline mit unterschiedlichen Substituenten an Position R^1 **78** wurden zunächst mit 2-Nitrobenzoylchlorid-Derivaten **77** in getrocknetem THF mit TEA als Hilfsbase zum Carbonsäureamid umgesetzt. Einige Säurechloride wurden zuvor mit Oxalylchlorid und einer katalytischen Mengen DMF aus den entsprechenden 2-Nitrobenzoesäure-Derivaten **76** generiert

[148-150]. Je nach Auswahl des 2-Nitrobenzoylchlorid-Derivates, konnten Modifikationen im Bereich R^2 und R^3 der Anthranilsäure-Partialstruktur vorgenommen werden.

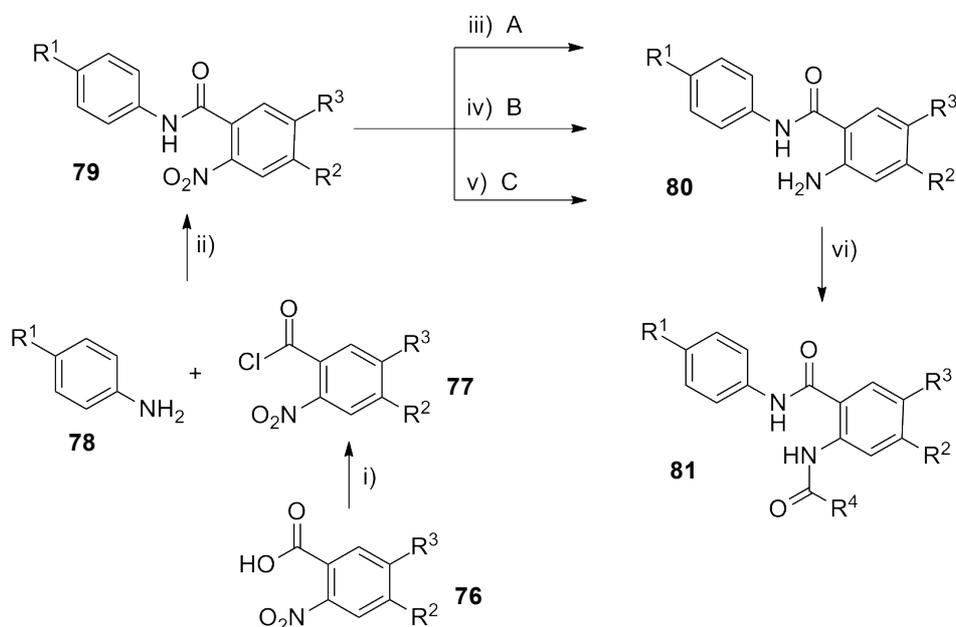


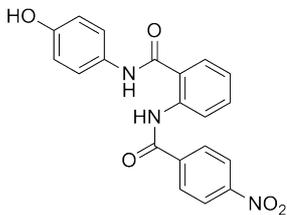
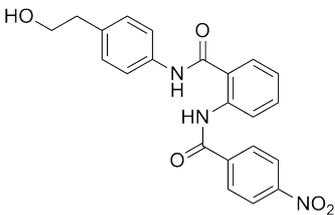
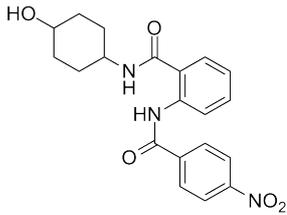
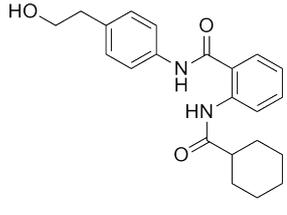
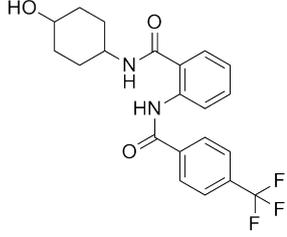
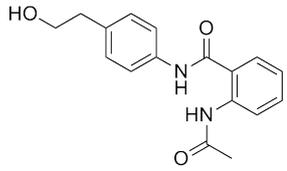
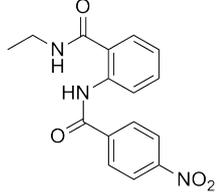
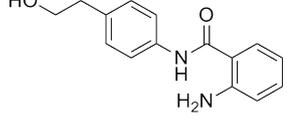
Abbildung 38: Allgemeines Syntheschema für die disubstituierten Anthranilsäure-Derivate: i) Oxalylchlorid, katalyt. Mengen DMF, THF, RT, 30-60 min; ii) THF, TEA, 0 °C => RT, 12 h; iii) Pd/Kohle, 3 bar Wasserstoffdruck; EtOH, RT; iv) Natriumdithionit, THF/Wasser/Ethanol, 60 °C; v) SnCl_2 , EtOH, 2 h refluxieren; vi) Säurechlorid, THF, TEA, 0 °C=> RT, 12 h.

Die gebildeten 2-Nitrobenzamide **79** konnten im nächsten Schritt nach einer der drei Methoden A-C zur Aminoverbindung reduziert werden. In den meisten Fällen wurde mittels katalytischer Hydrierung die Nitrogruppe umgewandelt (Methode A) [108, 145]. Die Umsetzung mit Natriumdithionit in einem Lösemittelgemisch aus THF, Ethanol und Wasser war ebenfalls möglich (Methode B) [151, 152]. Als dritte verwendete Variation ist die Umsetzung mit Zinn(II)chlorid in Ethanol zu nennen (Methode C) [174, 175]. Die Auswahl der Methode richtete sich nach den anderen Funktionalitäten, die neben der Nitrogruppe im Molekül vorhanden waren, und deren Stabilität bei bestimmten Reduktionsbedingungen. Abschließend wurden die 2-Aminobenzamide **80** mit unterschiedlichen Säurechloriden zur Reaktion gebracht, so dass die gewünschten Carbonsäureamide **81** entstanden [108]. Die Aufreinigung erfolgte entweder durch Umkristallisation mit einem Gemisch aus EtOH/Wasser bzw. DCM/PE oder säulenchromatographisch.

5.2.2 Verkleinerung der Grundstruktur

Bei der Optimierung der Verbindungsklasse wurde zunächst untersucht, ob die Grundstruktur bei gleichbleibendem BCRP-inhibitorischen Effekt weiter verkleinert bzw. vereinfacht werden kann. Die 1. aromatische bzw. die 3. aromatische Partialstruktur wurde durch einen nicht-planaren Cyclohexyl-Rest ersetzt, um festzustellen, ob die elektronischen Effekte oder die planare Konformation des Aromaten essentiell für die biologische Aktivität an BCRP sind. Alle aufgeführten Verbindungen wurden nach dem allgemeinen Syntheschema der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate mit Methode A (siehe Abbildung 38) hergestellt. Bei der Synthese der Verbindungen **91** und **92** (siehe Tabelle 14) wurde 4-Hydroxycyclohexylamin und bei **94** im letzten Schritt Cyclohexancarbonsäurechlorid verwendet. Darüber hinaus wurden auch zwei Substanzen synthetisiert, bei denen die 1. bzw. die 3. aromatische Partialstruktur durch einen kurz-kettigen, aliphatischen Rest ersetzt wurden. Verbindung **93** wurde mit 70% iger, wässriger Ethylamin-Lösung und Verbindung **95** mit Acetylchlorid synthetisiert. Verbindung **89** ist eine wichtige Vorstufe für viele disubstituierte Anthranilsäure-Derivate. Bei dieser Substanz fehlt neben der 3. aromatischen Partialstruktur auch der Carbonylkohlenstoff mit seiner Eigenschaft als Wasserstoffbrücken-Akzeptor.

Tabelle 14: Synthetisierte disubstituierte Anthranilsäure-Derivate mit verkleinerter Grundstruktur.

Verb.	Struktur	Verb.	Struktur
90		WK-X-7/ 125	
91		94	
92		95	
93		89	

5.2.3 Variation der 1. aromatischen Struktur

Sofern nicht anders angegeben, wurden die disubstituierten Anthranilsäure-Derivate mit Modifikationen im 1. aromatischen Bereich nach dem allgemeinen Syntheschema mit Methode A hergestellt (siehe Abbildung 38). Variationen in diesem Bereich der Grundstruktur konnten durch die Verwendung unterschiedlicher Anilin-Derivate leicht realisiert werden. In Abbildung 39 ist dargestellt, welche Aniline als Ausgangsverbindungen eingesetzt wurden. 4-(2-Methoxyethyl)-anilin und 4-Aminophenethylacetat waren nicht kommerziell erhältlich und wurden zunächst selbst synthetisiert (siehe unten).

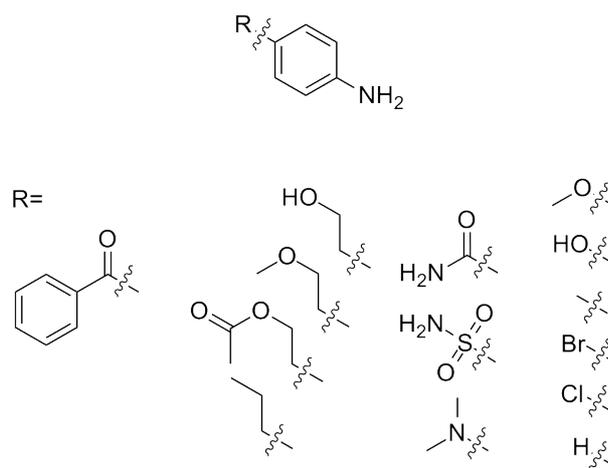


Abbildung 39: Verwendete Anilin-Derivate zur Variation des 1. aromatischen Bereichs.

Bei der Auswahl der Anilin-Derivate wurde darauf geachtet, dass die Substituenten unterschiedliche elektronische Effekte auf den Aromaten ausüben. Substituenten können mit Hilfe der Hammett-Konstante σ bezüglich ihrer elektronischen Effekte charakterisiert werden. In dieser Substituentenkonstante werden die induktiven und mesomeren Eigenschaften zusammengefasst. Luis Hammett verglich unterschiedlich substituierte aromatische Carbonsäuren mit deren nicht-substituierten Analoga hinsichtlich ihres Dissoziationsverhaltens [176, 177]. Die Hammett-Konstante σ erhält ein positives Vorzeichen (bzw. negatives Vorzeichen), wenn der Substituent das Reaktionszentrum positiviert (bzw. negativiert).

Bei der Interaktion von organischen Verbindungen mit einem biologischen Target spielen neben den elektronischen Effekten auch die lipophilen Eigenschaften eines Substituenten eine große Rolle. Corwin Hansch entwickelte in den sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts den Lipophilieparameter π . Er verglich die LogP-Werte von vielen substituierten und nicht-substituierten Verbindungen, und konnte darüber die lipophilen Eigenschaften der Substituenten ermitteln [178, 179]. Bei der Auswahl der Anilin-Derivate wurde in der vorliegenden Arbeit darauf geachtet, dass das Spektrum an unterschiedlichen π -Werten möglichst groß ist. In Abbildung 40 sind die Lipophilie-Werte der Substituenten auf der Abzisse aufgetragen.

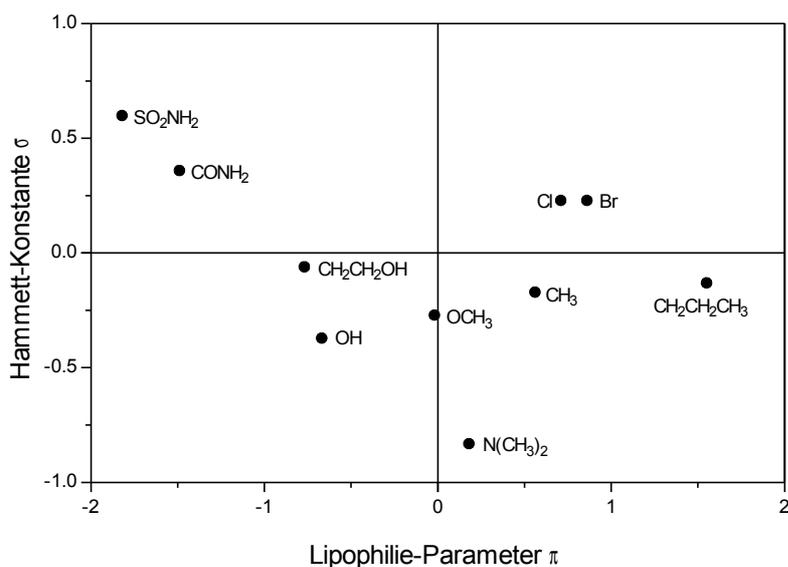


Abbildung 40: elektronische (Hammett-Konstante σ) und lipophile Eigenschaften der Substituenten einiger ausgewählter Aniline, Werte stammen aus Computersoftware [180].

Wie schon zuvor erwähnt, konnte ein Großteil der neuen Verbindungen nach dem allgemeinen Syntheschema mit Methode A (siehe Abbildung 38) hergestellt werden. Im Folgenden werden nun die Ausnahmen bzw. die Synthesen einiger Vorstufen im Detail beschrieben:

Verbindungen mit einem Phenethylacetat-Rest wurden ausgehend von 2-(4-Aminophenyl)-ethanol **96** synthetisiert (siehe Abbildung 41). Das Carbonsäureamid **85** wurde in getrocknetem THF mit TEA hergestellt. Auch die Synthese des Essigsäureesters mit Acetylchlorid gelang unter den gleichen Bedingungen. Das gebildete 2-Nitrobenzamid **97** konnte dann nach dem allgemeinen Syntheschema mit Methode A (siehe Abbildung 38) zu Verbindung **126** (siehe Tabelle 15) weiterverarbeitet werden.

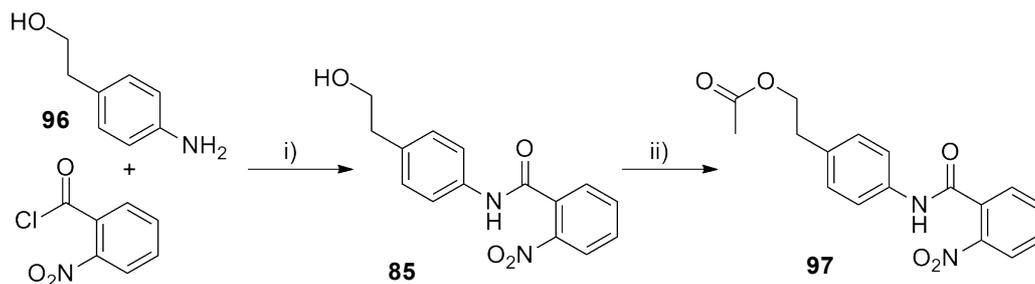


Abbildung 41: i) TEA, THF, 0 °C \Rightarrow RT, 12 h; ii) Acetylchlorid, TEA, THF, 0 °C \Rightarrow RT, 12 h.

In Abbildung 42 ist beschrieben, wie die Vorstufe 4-(2-Methoxyethyl)-anilin **100** aus 4-Nitrophenethylbromid und Natriummethanolat hergestellt werden kann. Es wurde beobachtet, dass die Reaktion von 4-Nitrophenethylbromid und Methanolat temperaturabhängig zu unterschiedlichen Produkten führte. Bei RT entstand das Eliminierungsprodukt **98**. Die Doppelbindung konnte nach weiterer Zugabe von Methanolat und nach Erhöhung der Temperatur auf 65 °C aufgebrochen werden, so dass nach einer elektrophilen Addition das gewünschte Produkt **99** vorlag. Wurde die Mischung aus 4-Nitrophenethylbromid, Natriummethanolat und Methanol direkt 5 h refluxiert, so entstand nach dem Mechanismus einer Williamson-Ethersynthese ebenfalls das gewünschte Produkt **99**. Die Umwandlung der Nitrogruppe zum Amin erfolgte mittels katalytischer Hydrierung. Das gebildete Anilin-Derivat **100** konnte dann nach dem allgemeinen Syntheschema mit Methode A weiterverarbeitet werden (siehe Abbildung 38). **127** und **128** sind aus dieser Vorstufe entstanden (siehe Tabelle 15). Wie in Abbildung 42 zu sehen, wurde auch untersucht, ob die Reaktion zwischen 4-Nitrophenethylalkohol und Iodmethan zum gewünschten Ether führt (Reaktion i)) [181]. Bei dieser Reaktion bildete sich, egal bei welcher Temperatur, ein Produktgemisch, das nicht weiter aufgereinigt werden konnte.

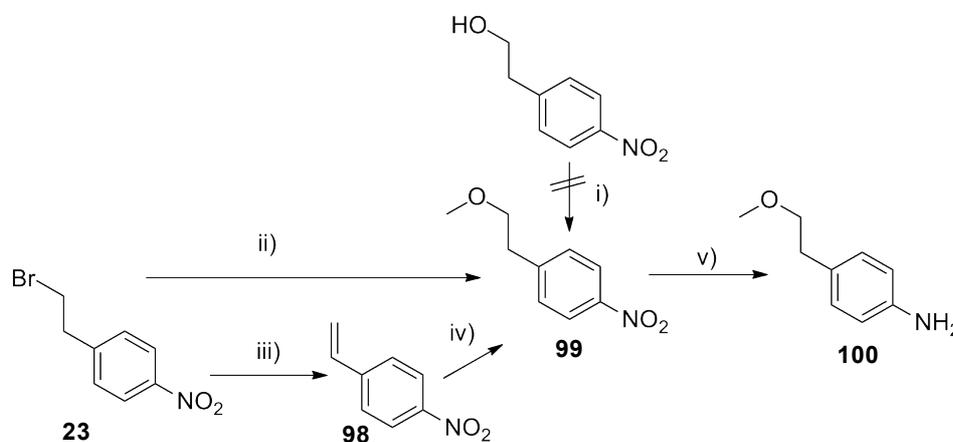


Abbildung 42: Synthese von 4-(2-Methoxyethyl)-anilin: i) getrocknetes THF, NaH, 15 min bei 0 °C, dann Iodmethan zugeben, 3 h refluxieren; ii) methanolische Methanolat-Lsg., Alkylhalogenid, 5 h refluxieren; iii) Methanolat-Lsg., Alkylhalogenid, 3 h bei RT; iv) Methanolat zufügen, 5 h refluxieren; v) Pd/Kohle, 2-3 bar Wasserstoff, EtOH, RT.

Bei der Synthese von N-(4-Bromophenyl)-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid **144** (siehe Tabelle 15) wurde die 2-Nitrobenzamid-Vorstufe nach dem allgemeinen Syntheschema mit Methode B, das heißt mit Natriumdithionit, zur entsprechenden Aminoverbindung reduziert (siehe Abbildung 38). Man konnte auf diesem Weg die Dehalogenation von Arylbromiden vermeiden, die in der Literatur vielfach für die katalytische Hydrierung beschrieben ist [174, 182]. Wie in Tabelle 15 zu

sehen, wurden insgesamt 31 neue Verbindungen synthetisiert, die Variationen in der 1. aromatischen Partialstruktur zeigen.

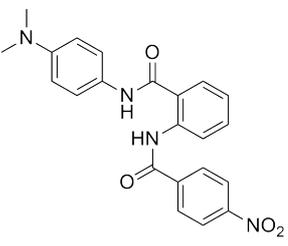
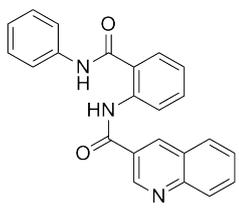
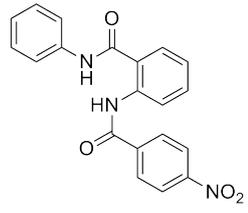
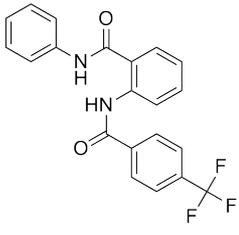
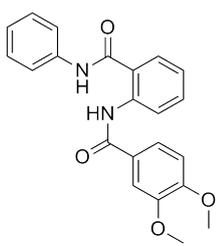
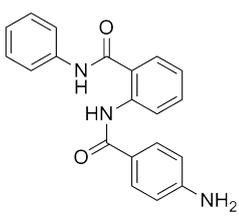
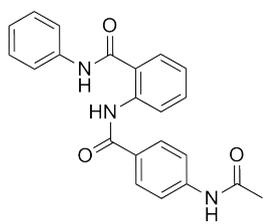
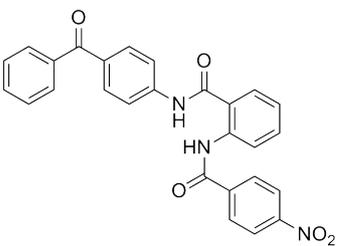
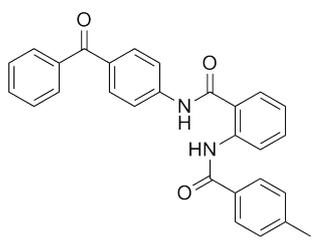
Tabelle 15: Synthetisierte disubstituierte Anthranilsäure-Derivate mit modifizierter 1. aromatischer Struktur.

Verb.	Struktur	Verb.	Struktur
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
90		134	

Synthetisierte disubstituierte Anthranilsäure-Derivate mit modifizierter 1. aromatischer Struktur (Fortsetzung)

Verb.	Struktur	Verb.	Struktur
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

Synthetisierte disubstituierte Anthranilsäure-Derivate mit modifizierter 1. aromatischer Struktur (Fortsetzung)

Verb.	Struktur	Verb.	Struktur
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155			

5.2.4 Variation der 1. Verknüpfung

Variationen der 1. Verknüpfung führen zu unterschiedlichen Abständen zwischen der 1. aromatischen Partialstruktur und der Anthranilsäure-Partialstruktur (vgl. Abbildung 37). Darüber hinaus haben die Verknüpfungspunkte einen wesentlichen Einfluss auf die Konformation der Verbindungen, und somit auch auf die räumliche Ausdehnung in einer Bindungstasche. Die 1. Verknüpfung der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate ließ sich modifizieren, indem anstelle des 2-Nitrobenzoylchlorids andere Carbonsäure-Derivate wie z. B. 2-Nitrophenylessigsäurechlorid **156**, 2-Nitrophenoxyessigsäurechlorid **157** oder 2-Nitrozimtsäurechlorid **158** eingesetzt wurden (siehe Abbildung 43). Die Bildung der Carbonsäureamide **161-163** aus 2-(4-Aminophenethyl)-alkohol **96** und den Säurechloriden **156-158** erfolgte nach der Standardmethode mit THF und TEA. Eine Mischung aus 2-Nitrophenylisocyanat **159**, 2-(4-Aminophenethyl)-alkohol **96**, 10 Tropfen TEA und THF als Lösungsmittel führte nach zwölfstündigem Refluxieren zum gewünschten Harnstoff-Derivat **164**. Harnstoffe können als Surrogate für Carbonsäureamide aufgefasst werden, dass heißt sie weisen ähnliche Eigenschaften als Wasserstoffbrücken-Akzeptor- und Donor auf [183].

Nach der Methode A des allgemeinen Syntheschemas (siehe Abbildung 38) wurden die Nitroverbindungen **161-163** mit Palladium/Kohle und molekularem Wasserstoff zu den entsprechenden Aminoverbindungen reduziert. Bei der katalytischen Hydrierung von ungesättigten Verbindungen werden C-C- Mehrfachbindungen zu C-C-Einfachbindungen umgewandelt [148]. So bildete sich bei der Umsetzung von 2-Nitrozimtsäureamid **161** unter Aufhebung der Doppelbindung das entsprechende 2-Aminophenylpropionsäureamid **168**. Wurde anstelle der katalytischen Hydrierung die Nitrogruppe mit SnCl₂ reduziert (Methode C des allgemeinen Syntheschemas, Abbildung 38), blieb die Doppelbindung unversehrt und es entstand als Zwischenprodukt das 2-Aminozimtsäureamid **167** [148]. Nach Umsetzung der Amine **166-171** mit 4-Nitrobenzoylchlorid erhielt man fünf unterschiedlich disubstituierte Anthranilsäure-Derivate mit modifizierter 1. Verknüpfung **174-178** (siehe Tabelle 16).

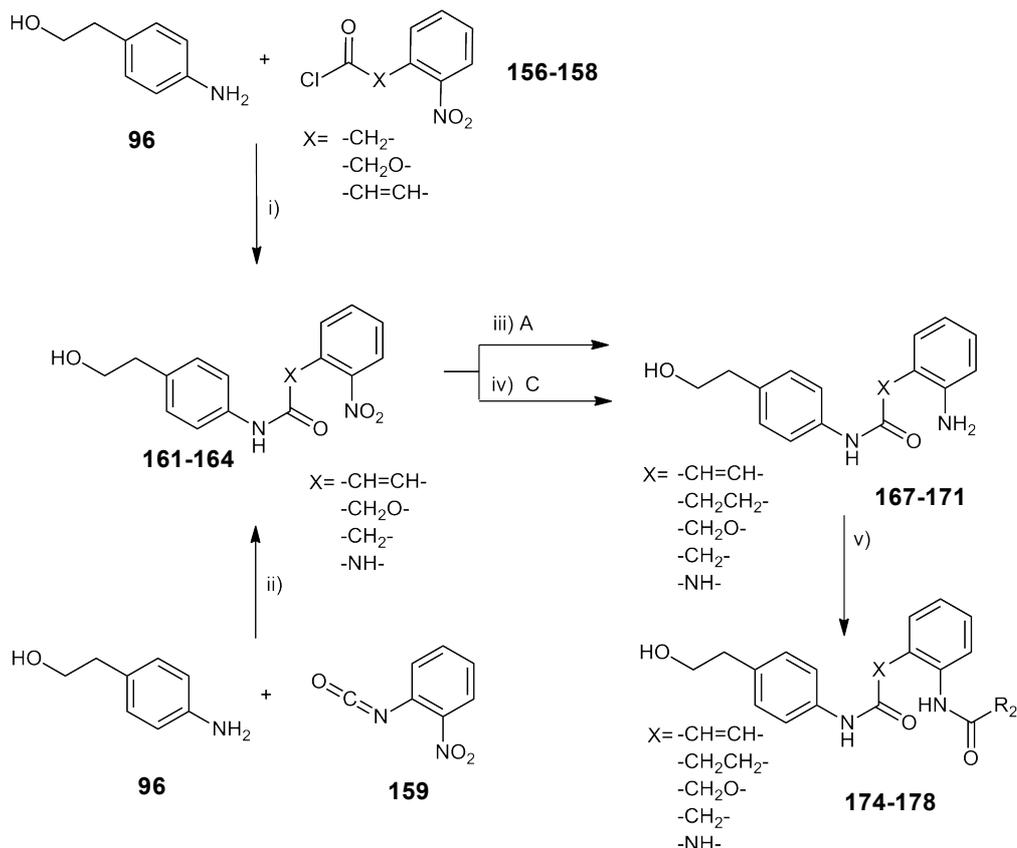


Abbildung 43: Syntheschema für die disubstituierten Anthranilsäure-Derivate mit modifizierter 1. Verknüpfung: i) TEA, THF, 0 °C => RT, 12 h; ii) TEA, THF, 12 h, refluxieren; iii) Pd/Kohle, 2-3 bar Wasserstoffdruck, EtOH, RT; iv) SnCl_2 , EtOH; 2 h refluxieren; v) Säurechlorid, TEA, THF, 0 °C => RT, 12 h.

Sulfonamide sind neben den Harnstoffen Surrogate für Carbonsäureamide [183] und lassen sich auf ähnliche Weise wie die Carbonsäureamide über die Aminolyse von Sulfonsäurechloriden herstellen. Abbildung 44 zeigt, wie 2-Nitrobenzol-1-sulfonylchlorid **160** mit 2-(4-Aminophenethyl)-alkohol **96** zur Reaktion gebracht wurde. Die direkte Reduktion der Nitroverbindung **165** zum Amin **172** [184, 185] mit nachfolgender Umsetzung mit 4-Nitrobenzoylchlorid führte nicht zum gewünschten Produkt **181**. Es bildete sich ausschließlich der Carbonsäureester **179**. Theoretisch müsste sich wegen der höheren Nukleophilie der Aminogruppe bevorzugt des Carbonsäureamid ausbilden, aber vermutlich spielen bei dieser Reaktion sterische Effekte eine übergeordnete Rolle, so dass der primäre Alkohol bevorzugt mit dem Säurechlorid reagiert. Um das zu verhindern, wurde der Alkohol über die Reaktion mit Acetylchlorid geschützt [122]. Die acetylierte Nitroverbindung **166** wurde im nächsten Schritt analog zur ungeschützten Verbindung mit SnCl_2 zum Amin **173** reduziert [184, 185]. Versetzte man dann das geschützte 2-Aminobenzensulfonamid **173** mit 4-Nitrobenzoylchlorid und refluxierte den gesamten Reaktionsansatz bestehend aus einer katalytischen Mengen TEA und trockenem THF, so erhielt man das disubstituierte Anthranilsäure-

Derivat mit geschützter Alkoholfunktion **180**. Im letzten Reaktionsschritt wurde die Acetylgruppe im alkalischen Milieu abgespalten, so dass man mit dem optimierten Syntheseweg das gewünschte Produkt **181** erhielt [122, 186].

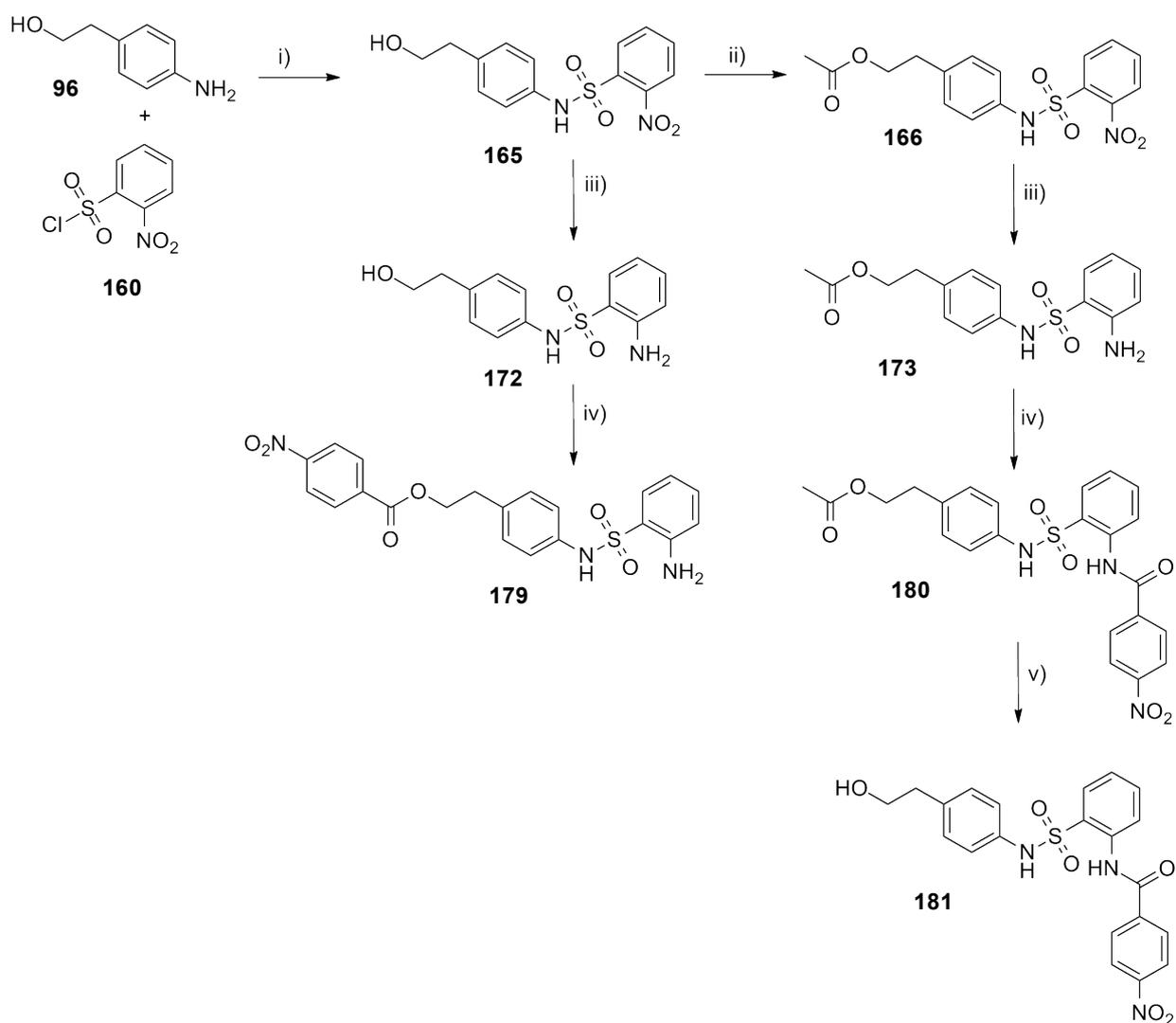


Abbildung 44: Einbau eines Sulfonamids als 1. Verknüpfung: i) TEA, THF; 0 °C \Rightarrow RT, 12 h; ii) Acetylchlorid, TEA, THF, 0 °C \Rightarrow RT, 12 h; iii) SnCl_2 , EtOH, 2 h refluxieren; iv) 4-Nitrobenzoylchlorid, TEA, THF, 0 °C \Rightarrow RT, 12 h; v) 1N NaOH/MeOH , 60 °C.

Bei Verbindung **183** ist die 1. Verknüpfung zwischen der aromatischen Struktur und dem Stickstoff des Carbonsäureamids um einen Ethyl-Linker verlängert (siehe Abbildung 45). Die Substanz ist als Zwischenprodukt bei einem anderen Synthesevorhaben entstanden. Ursprünglich war geplant aus den disubstituierten Anthranilsäure-Derivaten unter Kondensation die entsprechenden

Chinazolinone zu synthetisieren. Wang *et al.* publizierten duale P-gp- und MRP-Inhibitoren mit dieser Grundstruktur [187]. Leider führten unterschiedliche Syntheserversuche zu keinem Erfolg:

- Direkte Zyklisierung der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate in Pyridin bei 150° C in der Mikrowelle (vgl. Abbildung 45A) [188, 189]
- Direkte Zyklisierung der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate mit wasserentziehenden Reagenzien wie Polyphosphorsäure, Phosphorpentoxid, aktiviertem Molekularsieb, konzentrierter Schwefelsäure und Eisessig/Schwefelsäure (9:1) (vgl. Abbildung 45A) [187]
- Herstellung eines Benzoxazinons **182** aus Anthranilsäure und 4-Nitrobenzoylchlorid mit anschließender Zugabe von unterschiedlichen Arylaminen und einem aliphatischen Amin (siehe Abbildung 45B) [187].

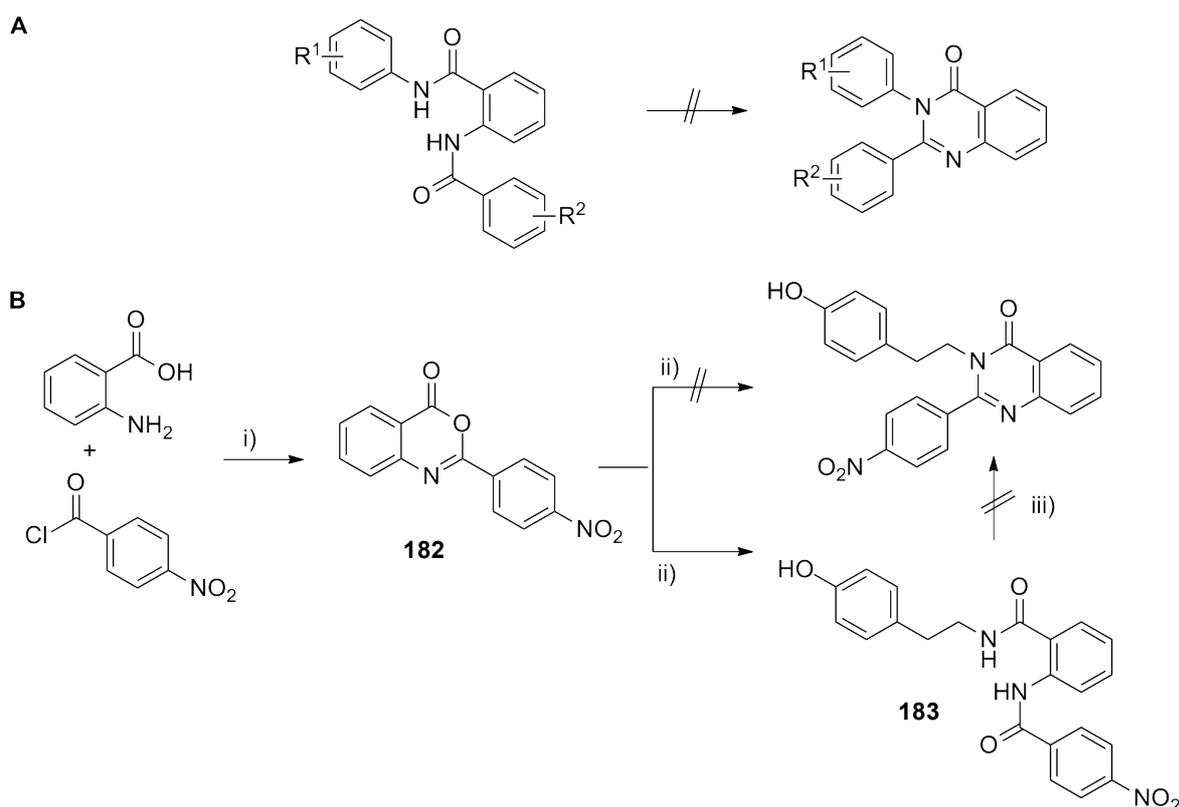
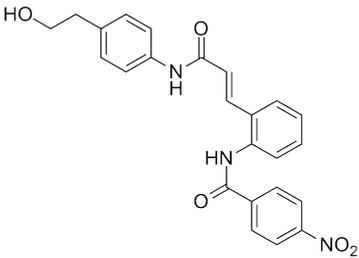
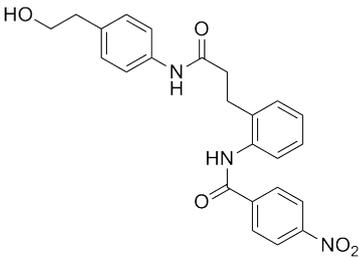
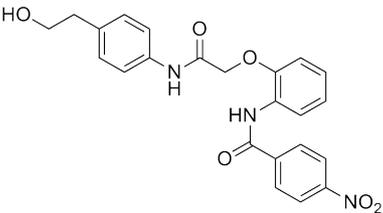
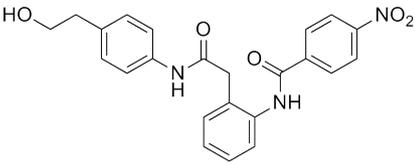
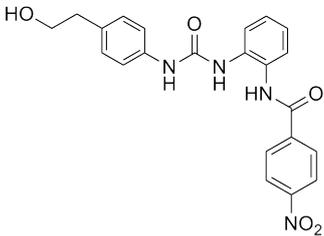
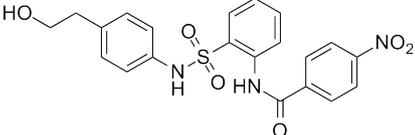
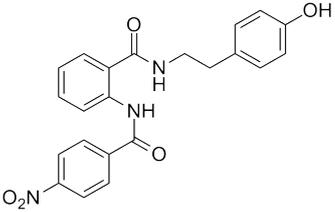


Abbildung 45: Gescheiterte Synthesewege zur Herstellung von Chinazolinonen, A: Direkte Zyklisierung der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate mit unterschiedlichen Reagenzien; B: Syntheserversuch über ein Benzoxazinon als Zwischenstufe: i) Pyridin, Eiskühlung, 0 °C => RT, über Nacht rühren; ii) Mikrowelle: 150 °C, 150 W, hold time: 20 min, DMF;Tyramin-HCl; iii) Eisessig/H₂SO₄ (9:1), 100 °C.

Die Umsetzung des Benzoxazinons **182** mit einem Arylamin führte zu gar keiner Umsetzung, was mit der geringen Basizität des Stickstoffs erklärt werden kann (siehe Abbildung 45B). Bei der Verwendung des aliphatischen Amins Tyramin wurde der Ring des Benzoxazinons aufgebrochen, so dass als Zwischenprodukt das disubstituierte Anthranilsäure-Derivat **183** vorlag. Versuche dieses Zwischenprodukt im Anschluss nach Wang *et al.* zu zyklisieren, scheiterten [187].

Insgesamt sind sieben neue disubstituierte Anthranilsäure-Derivate mit modifizierter 1. Verknüpfung entstanden (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Synthetisierte Anthranilsäure-Derivate mit modifizierter 1. Verknüpfung.

Verb.	Struktur	Verb.	Struktur
174		175	
176		177	
178		181	
183			

5.2.5 Variation der 2. aromatischen bzw. Anthranilsäure-Partialstruktur

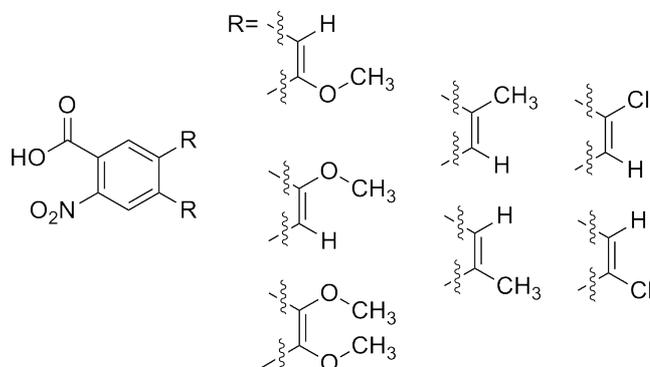


Abbildung 46: Eingesetzte 2-Nitrobenzoesäure-Derivate.

Die Verbindungen mit einer modifizierten Anthranilsäure-Partialstruktur konnten zum größten Teil nach dem allgemeinen Syntheschema mit Methode A (siehe Abbildung 38) synthetisiert werden. Über den Einsatz von unterschiedlich substituierten 2-Nitrobenzoesäure-Derivaten wurden neue Reste ins Molekül eingebaut (siehe Abbildung 46). Die entsprechenden Carbonsäurechloride wurden in einem vorgeschalteten Syntheseschritt mit Oxalylchlorid aus den Carbonsäuren generiert [148-150]. In Tabelle 17 sind die 13 neuen Anthranilsäureamid-Derivate aufgeführt.

Am Beispiel der 3-Amino-2-naphthoesäure **208** ist ein alternatives Syntheschema für die Verbindungen mit modifizierter Anthranilsäure-Partialstruktur zu sehen (siehe Abbildung 47). Wenn für ein bestimmtes Substitutionsmuster nicht das entsprechende 2-Nitrobenzoesäure-Derivat, sondern ausschließlich das Anthranilsäure-Derivat als Edukt zur Verfügung steht, kann dieser Syntheseweg verwendet werden. Die Variationsmöglichkeiten für die Anthranilsäure-Partialstruktur werden mit der zweiten Herstellungsmöglichkeit stark erweitert. Im ersten Syntheseschritt wurde die Aminofunktion der Ausgangsverbindung **208** mit einer tBOC-Gruppe geschützt (siehe Abbildung 47). Dies gelang über die Umsetzung mit tBOC-Anhydrid im alkalischen Milieu in einer Ausbeute in Höhe von 58 % [190]. Mit Hilfe der Kupplungsreagenzien *O*-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uronium-tetrafluoroborat (TBTU) und Hydroxybenzotriazol (HOBt) konnte die freie Carbonsäurefunktion der Zwischenstufe **209** mit 2-(4-Aminophenethyl)-alkohol **96** zum Carbonsäureamid **210** verknüpft werden [132, 145]. Die tBOC-

Schutzgruppe wurde im nächsten Schritt im sauren Milieu mit Trifluoressigsäure und Triisopropylsilan abgespalten [191]. Triisopropylsilan fängt in dieser Reaktion das entstehende tertiäre Butylkation ab [192, 193]. Eigene Versuche haben gezeigt, dass die Reaktion ohne Zusatz von Triisopropylsilan nicht zum Erfolg führen. Abschließend wurde das freie Amin **211** mit 4-Nitrobenzoylchlorid in trockenem THF mit TEA zur Reaktion gebracht, so dass das gewünschte Produkt mit anneliertem Sechsring **212** vorlag.

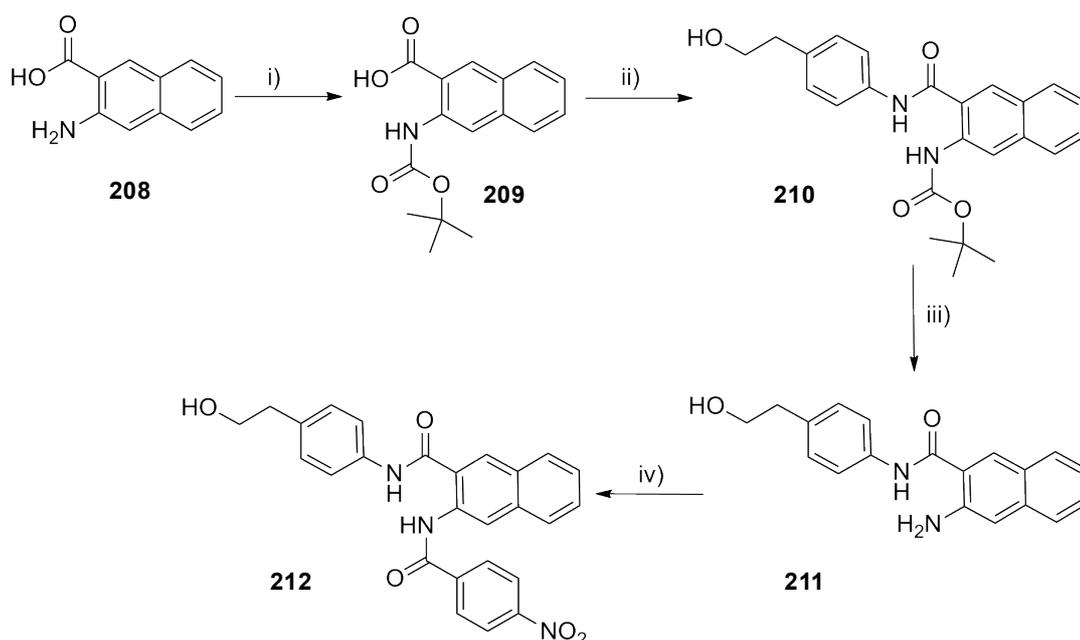
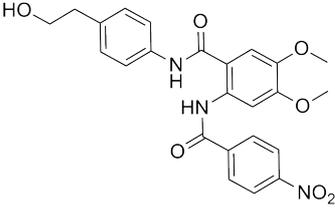
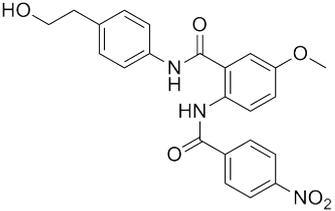
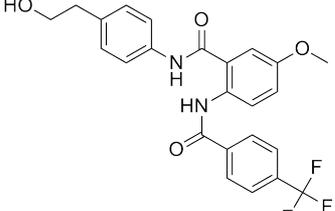
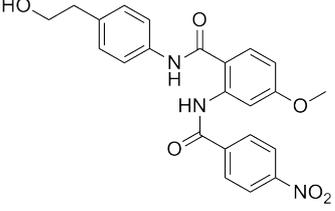
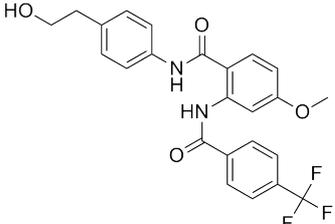
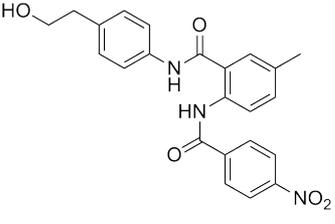
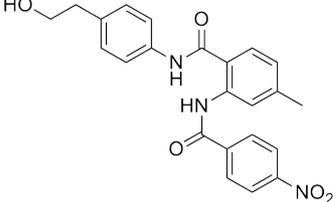
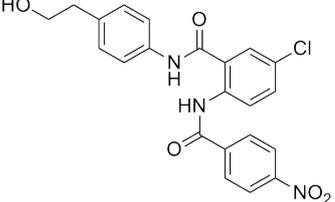
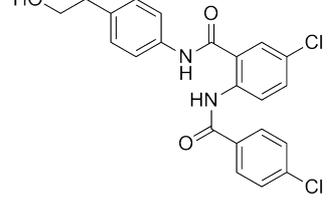
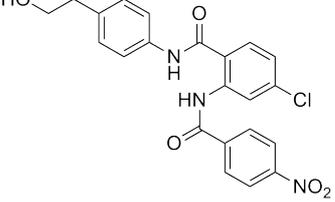
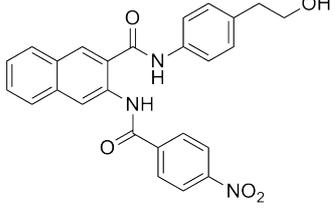


Abbildung 47: Alternatives Syntheschema mit Anthranilsäure-Derivaten als Edukte: i) tBOC-Anhydrid, Na_2CO_3 , DCM, RT; ii) TBTU, HOBt, DIPEA, DCM, $0\text{ }^\circ\text{C} \Rightarrow \text{RT}$; iii) TFA, Triisopropylsilan, H_2O , DCM, RT, 1h rühren; iv) 4-Nitrobenzoylchlorid, TEA, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \Rightarrow \text{RT}$, 12 h.

Tabelle 17: Synthetisierte disubstituierte Anthranilsäure-Derivate mit variiertes Anthranilsäure-Partialstruktur.

Verb.	Struktur	Verb.	Struktur
198		199	
200		201	
202		203	
204		205	
206		207	
212			

5.2.6 Variation der 2. Verknüpfung

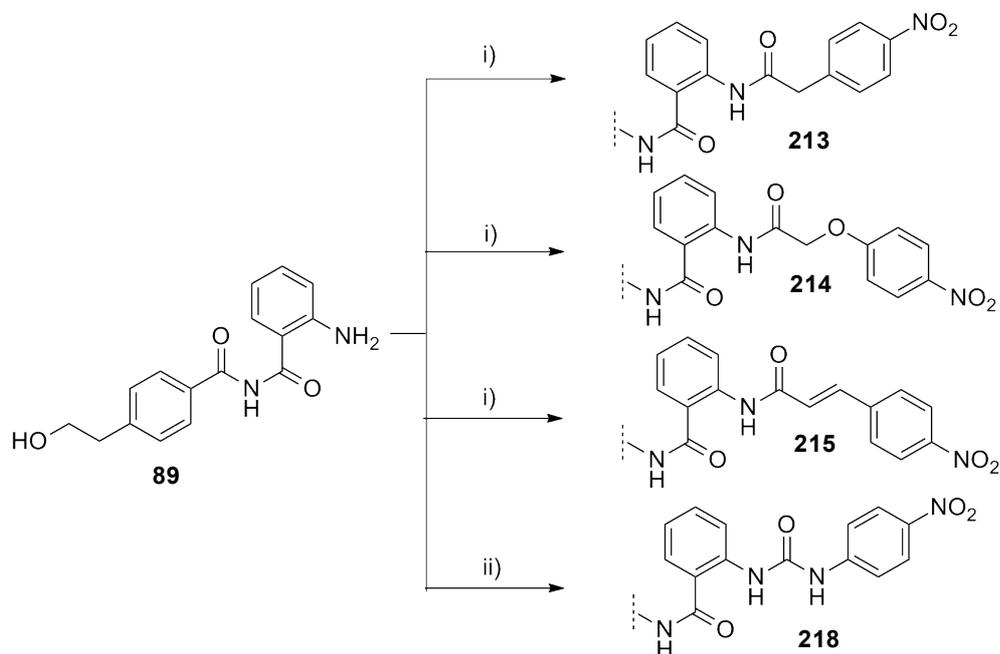


Abbildung 48: Synthese der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate mit modifizierter 2. Verknüpfung: i) Säurechlorid, TEA, THF, 0 °C => RT, 12 h; ii) 4-Nitrophenylisocyanat, TEA, THF, Mikrowelle (130 °C, 150 W, 20 min).

Die meisten Verbindungen, die an der 2. Verknüpfung variiert wurden, konnten ausgehend von der gleichen Vorstufe **89** synthetisiert werden (siehe Abbildung 48). Verbindung **89** wurde nach dem allgemeinen Syntheschema mit Methode A erzeugt (siehe Abbildung 38). Die Verbindungen **213-215** entstanden durch die Aminolyse der entsprechenden Carbonsäurechloride mit der Aminofunktion der Vorstufe **89**. Die verwendeten Säurechloride wurden zuvor mit Oxalylchlorid und einer katalytischen Menge DMF aus 4-Nitrophenyllessigsäure (vgl. **213**), 4-Nitrophenoxyessigsäure (vgl. **214**) und 4-Nitrozimtsäure (vgl. **215**) hergestellt. Die vollständigen Strukturformeln der synthetisierten Verbindungen sind in Tabelle 18 dargestellt.

Bei der Synthese der Verbindung **218** wurde das 2-Aminobenzamid-Derivat **89** mit 4-Nitrophenylisocyanat zur Reaktion gebracht (siehe Abbildung 48). Wie in Kapitel 4.3 beschrieben, ist die Darstellung von Harnstoffen in ortho-Position zum Benzamid nicht nach der Standardmethode mit zwölfstündigem Refluxieren in THF möglich. Auch im vorliegenden Fall wurde der Harnstoff in der Mikrowelle bei 130°C mit einem Überschuss an Isocyanat hergestellt. Es bildete sich neben dem gewünschten Produkt **218** ebenfalls das Carbamat durch Reaktion mit der freien Alkoholfunktion. Die Auftrennung beider Verbindungen war säulenchromatographisch möglich.

In Abbildung 49 ist Verbindung **220** zu sehen, die an der 2. Verknüpfungsposition anstelle des sonst üblichen Carbonsäureamids ein sekundäres Amin aufweist. Synthetisch war diese Verbindung über die Umsetzung von 2-(4-Aminophenethyl)-alkohol **96** und N-Phenylanthranilsäure **219** zugänglich. Das Carbonsäureamid wurde mit Hilfe der Kupplungsreagenzien TBTU und HOBT geknüpft [145]. Versuche das 2-Aminobenzamid-Derivat mit 4-Nitro-1-fluorbenzol oder 2,4-Dinitro-1-fluorbenzol nach dem Mechanismus einer nukleophilen Substitution am Aromaten herzustellen, scheiterten auf Grund der geringen Nucleophilie des anilinischen Stickstoffs.

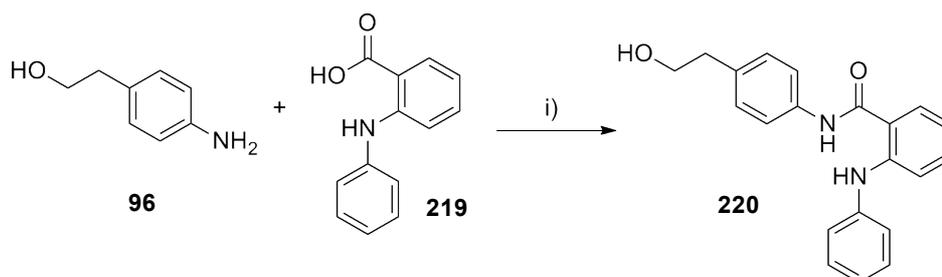
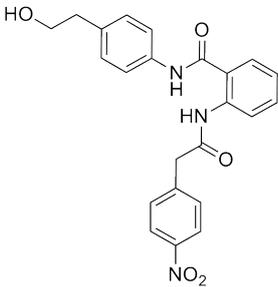
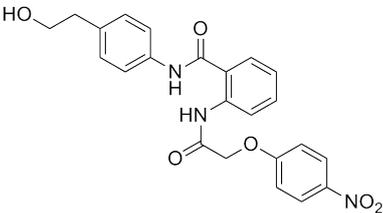
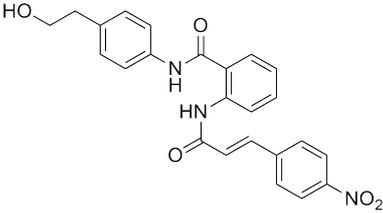
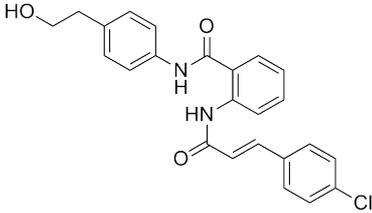
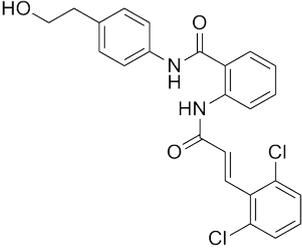
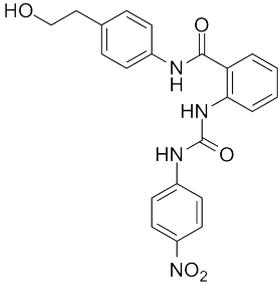
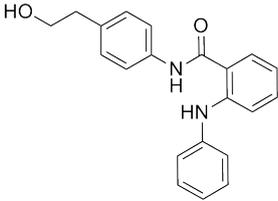


Abbildung 49: Synthese von Verbindung **220** aus N-Phenylanthranilsäure: i) TBTU, HOBT, DIPEA, DCM, RT, 24 h.

Tabelle 18: Synthetisierte Analoga mit modifizierter 2.Verknüpfung

Verb.	Struktur	Verb.	Struktur
213		214	
215		216	
217		218	
220			

5.2.7 Variation der 3. aromatischen Struktur

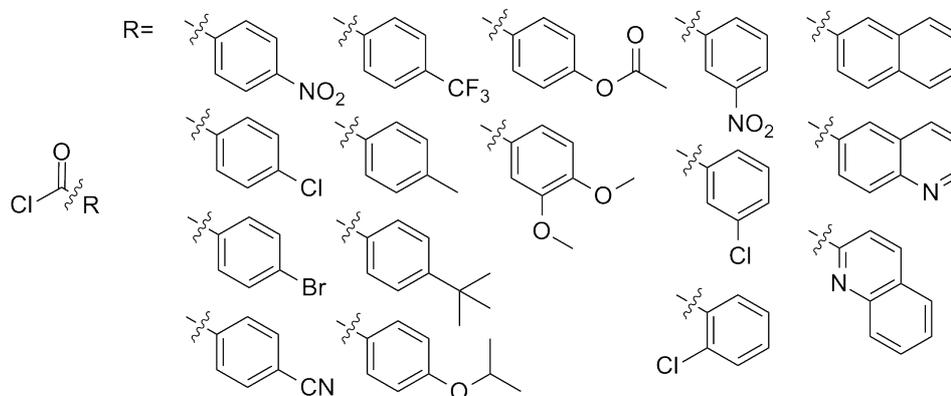


Abbildung 50: Eingesetzte Säurechloride zur Variation der 3. aromatischen Partialstruktur.

Modifikationen im 3. aromatischen Bereich der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate konnten zum größten Teil nach dem allgemeinen Syntheschema mit Methode A aus Abbildung 38 hergestellt werden. Bei der letzten Stufe des Syntheseweges wurden unterschiedliche Arylcarbonsäurechloride verwendet, worüber dann unkompliziert die Variation des 3. aromatischen Restes möglich war. In Abbildung 50 sind die eingesetzten Säurechloride aufgelistet. Bei der Auswahl der Säurechloride wurde auf die elektronischen und die lipophilen Eigenschaften der Reste geachtet. Es sollte ein möglichst breites Spektrum abgedeckt werden. In Abbildung 51 sind die elektronischen und lipophilen Effekte von einigen vorkommenden Substituenten als Hammett-Konstanten σ und als Hansch-Lipophilieparameters π graphisch dargestellt. Man erkennt, dass in jedem Quadranten Substituenten zu finden sind, dass heißt die Substituenten decken bezüglich ihrer Variation an elektronischen und lipophilen Effekte einen großen Bereich ab. So kann möglicherweise später erkannt werden, welche Substituenteneffekte für die Bindung ans Protein von Bedeutung sind.

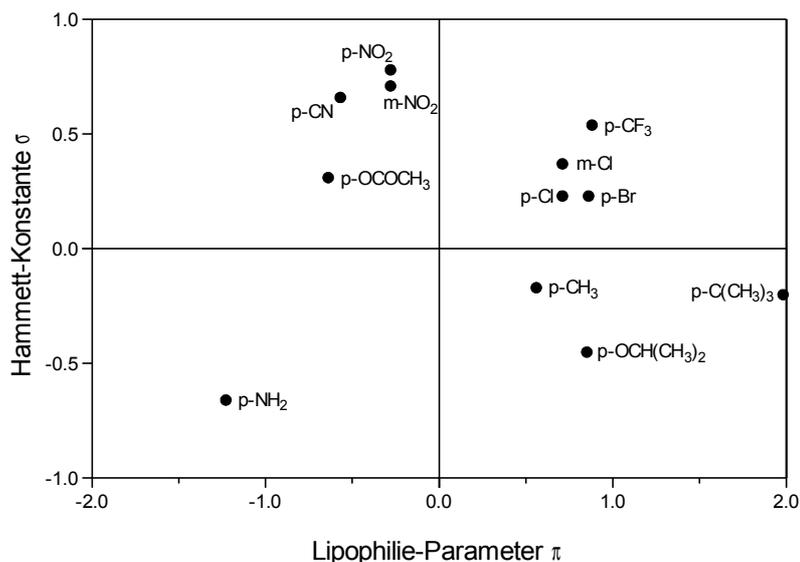


Abbildung 51: Graphische Darstellung der elektronischen (Hammett σ) und lipophilen Substituenteneffekte einiger ausgewählten Säurechloride, Werte stammen aus der Computersoftware [180].

In den folgenden Ausführungen werden die Synthesen genauer erläutert, die vom allgemeinen Syntheschema in Abbildung 38 abweichen. Für die Einführung eines 4-Hydroxyphenyl-Restes als 3. aromatischen Bereich musste zunächst die phenolische OH-Gruppe der Carbonsäure **221** mit einem Acetylrest geschützt werden [194], damit im nächsten Schritt die Bildung des Säurechlorids **222** möglich war (siehe Abbildung 52). Die ungeschützte Form würde nach der Bildung des Säurechlorids sofort mit dem freien Alkohol reagieren. Die bekannte Vorstufe **89** konnte dann unten den üblichen Reaktionsbedingungen mit dem Säurechlorid **222** zum Carbonsäureamid **137** umgesetzt werden. Die Abspaltung der Acetylenschutzgruppe durch alkalische Hydrolyse ergab die Verbindung **132**. In Tabelle 20 sind 19 neue disubstituierte Anthranilsäure-Derivate aufgelistet, die an der 3. aromatischen Partialstruktur variiert wurden.

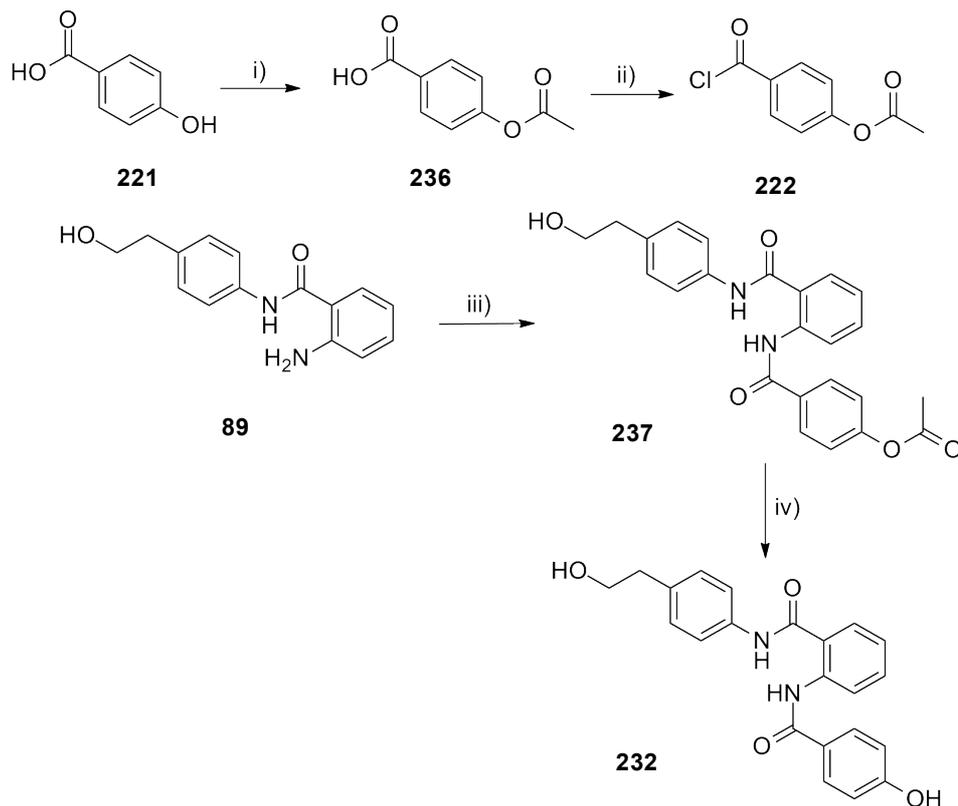


Abbildung 52: Synthese der Verbindung **237** und **232**: i) Acetanhydrid, 6 h refluxieren; ii) Oxalylchlorid, kat. DMF, THF, 30-60 min, RT; iii) TEA, THF, 0 °C \Rightarrow RT, 12 h; iv) Methanol, 1N NaOH, 60 °C.

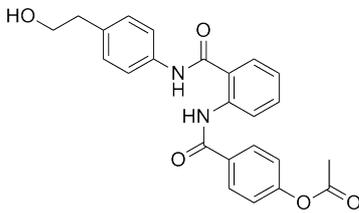
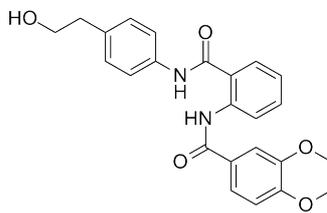
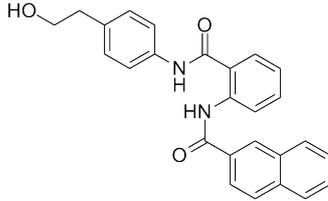
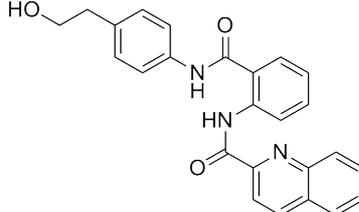
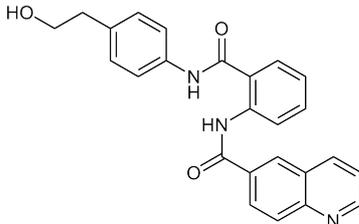
Tabelle 19: Auflistung aller disubstituierter Anthranilsäureamide mit Variationen im 3. aromatischen Bereich.

Verb.	Struktur	Verb.	Struktur
125		223	
224		225	

Auflistung aller disubstituierten Anthranilsäureamide mit Variationen im 3. aromatischen Bereich (Fortsetzung).

Verb.	Struktur	Verb.	Struktur
226		227	
228		229	
230		231	
232		233	
234		235	

Aufstellung aller disubstituierten Anthranilsäureamide mit Variationen im 3. aromatischen Bereich (Fortsetzung).

Verb.	Struktur	Verb.	Struktur
237		238	
239		240	
241			

5.2.8 Variation des Substitutionsmusters am 2. Aromaten

Eine Veränderung des Substitutionsmusters am 2. aromatischen Ring hat einen Einfluss auf den Abstand zwischen dem 1. und 3. Aromaten und deren räumliche Anordnung. Verbindungen, die am 2. Aromaten keine Anthranilsäure-Partialstruktur aufweisen, sondern meta- oder para-verknüpft sind, wurden im ersten Reaktionsschritt mit 3-Nitrobenzoylchlorid **242** bzw. 4-Nitrobenzoylchlorid **243** hergestellt (siehe Abbildung 53). Ansonsten ließen sich die Substanzen nach dem allgemeinen Syntheschema von Abbildung 38 aufbauen. Es wurden Verbindungen hergestellt, die als 2. Verknüpfung ein Carbonsäureamid oder eine Harnstoff-Funktion aufweisen. In Tabelle 20 sind acht Verbindungen mit variiertem Substitutionsmuster aufgeführt.

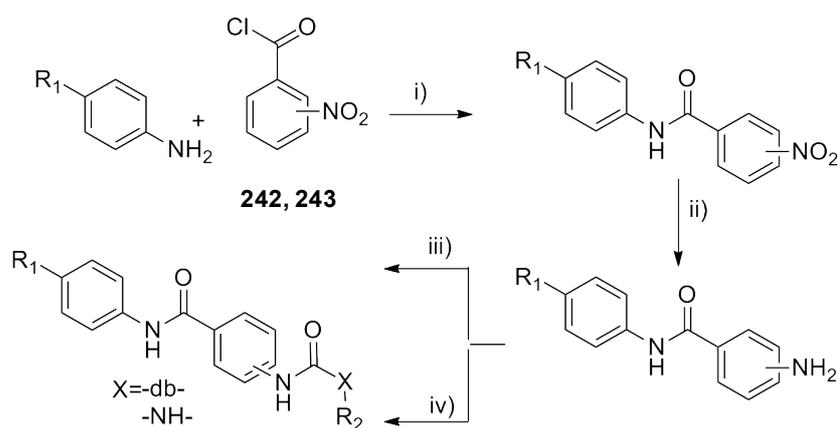
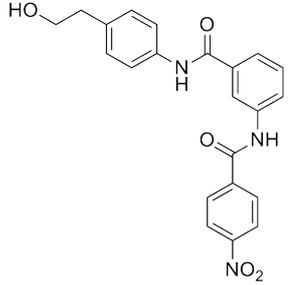
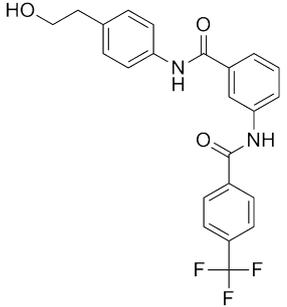
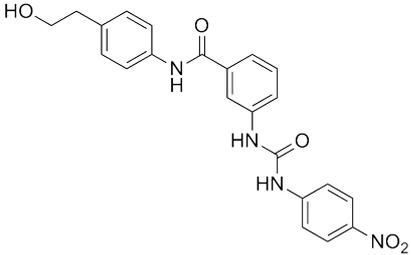
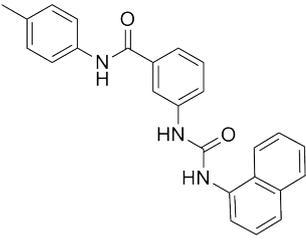
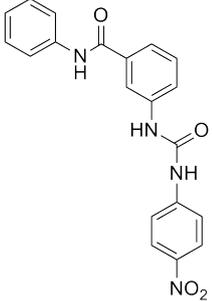
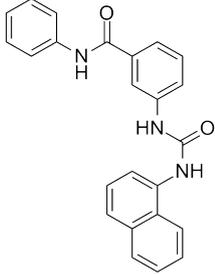
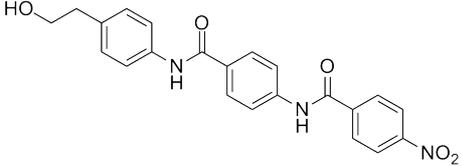


Abbildung 53: Variation des Substitutionsmuster am 2. Aromaten: i) TEA, THF, 0 °C => RT, 12 h; ii) Pd/Kohle, EtOH, 3 bar Wasserstoffdruck; iii) Isocyanat, TEA, THF, 12 h refluxieren; iv) Säurechlorid, TEA, THF, 0 °C => RT, 12 h.

Tabelle 20: Disubstituierte Anthranilsäure-Derivate mit modifiziertem Substitutionsmuster.

Name	Struktur	Name	Struktur
252		253	
254		256	
257		258	
259			

5.2.9 Dimerisierung

Für die ABC-Transporter P-gp und MRP1 wurden Dimere von Substraten und Inhibitoren als potente Hemmstoffe beschrieben (siehe Kapitel 5.1). Obwohl bislang keine symmetrisch aufgebauten Hemmstoffe für BCRP publiziert sind, sollten aus den disubstituierten Anthranilsäure-Derivaten über die freie Alkoholfunktion Dimere dargestellt werden. Es besteht die Hoffnung, dass auch bei BCRP durch die Dimerisierung die inhibitorische Potenz weiter gesteigert werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wurden Dimere der Verbindung **125** synthetisiert (siehe Abbildung 54). Diese Substanz zeigte im Hoechst 33342-Assay für BCRP gute inhibitorische Eigenschaften und konnte leicht in größeren Mengen hergestellt werden. In der Arbeitsgruppe von C. Hrycyna zeigten Dimere, die über einen Kohlensäurediester verknüpft waren, gute Inhibitionswerte an P-gp [195]. Kohlensäurediester können aus zwei Alkoholen mit den Gasen Phosgen [196], Kohlenmonoxid [197] oder Kohlendioxid [198] hergestellt werden. Wesentlich einfacher bezüglich der Handhabung und auch wesentlich ungefährlicher ist die Darstellung mit N,N'-Carbonyldiimidazol (CDI) [199-201]. Die Reaktion zwischen der Hydroxyethyl-Gruppe des Monomers **125** und CDI bei 60 °C in getrocknetem Toluol führt zum Imidazol-N-carbonsäureester **260**, der nach Temperatursteigerung auf 110 °C langsam mit dem zweiten Monomer **125** zum organischen Kohlensäureester **261** umgesetzt werden konnte (siehe Abbildung 54A). Leider wurde mittels HPLC festgestellt, dass der Kohlensäureester unter den Bedingungen im Hoechst 33342-Assay nicht stabil ist. Im wässrigen Milieu kommt es zur Spaltung der Esterfunktion, wodurch die biologische Testung der Verbindung nicht möglich ist.

Des Weiteren wurden zwei Moleküle des Monomers **125** über die Verknüpfung mit einer Dicarbonsäure dimerisiert. Im vorliegendem Fall wurde Bernsteinsäure **262** mit Hilfe von N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid (EDC) als Kupplungsreagenz zum Bernsteinsäurediester **263** umgesetzt (siehe Abbildung 54B) [173]. Dimerisierungsversuche mit Malonsäure **264** scheiterten, weil sich als Intermediat der instabile Malonsäuremonoester **265** bildete [202]. Unter Decarboxylierung entstand bei dieser Reaktion das acetylierte Monomer **126** (siehe Abbildung 54C). Auch die biologische Testung des neu synthetisierten Dicarbonsäureester war nicht möglich,

da das große, lipophile Molekül nicht in Lösung gebracht werden konnte. Die Tabelle 21 zeigt die vollständigen Strukturformeln der synthetisierten Dimere.

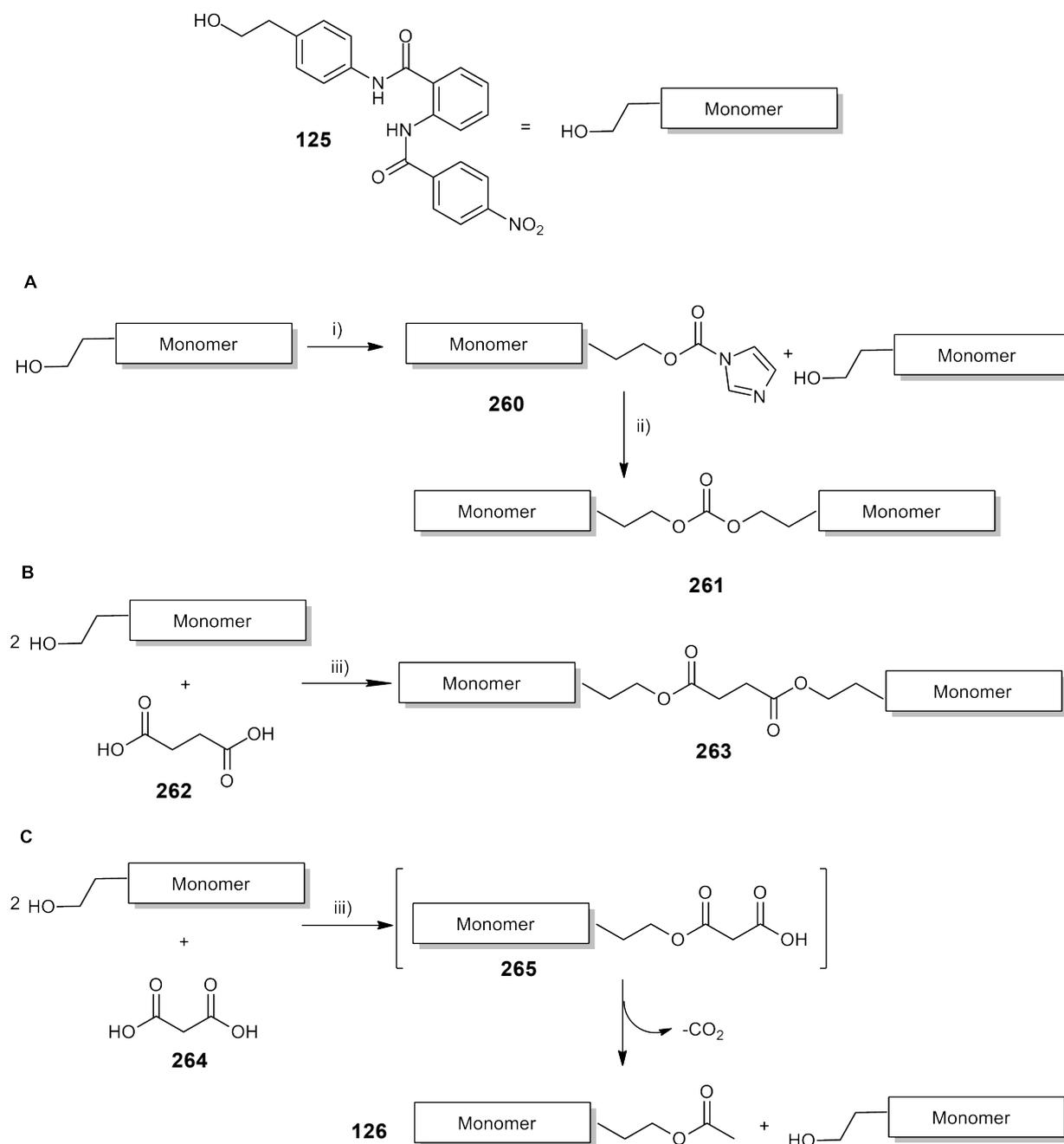


Abbildung 54: Dimerisierung von **125**; A: Herstellung eines Kohlensäurediesters: i) katalyt. KOH, getrocknetes Toluol, 4h, 60 °C; ii) katalyt. KOH, getrocknetes Toluol, 24 h, 110 °C; B und C: Dimerisierung mit einer Dicarbonsäure: iii) EDC, DMAP, DIPEA, DCM, RT, 24 h

Tabelle 21: Synthetisierte Dimere von 125

Name	Struktur
261	
263	

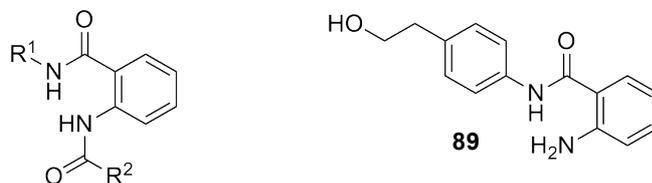
5.3 Ergebnisse der pharmakologischen Testung

Die biologische Aktivität der synthetisierten Verbindungen wurde von Federico Marighetti, Iris Jusen und Martina Lebbing-Neuber bestimmt. Pick *et al.* zeigten, dass Vertreter aus der Klasse der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate selektiv BCRP hemmen, und nicht P-gp oder MRP1 [62]. Daher wurden die neu synthetisierten Verbindungen mit dem Hoechst 33342-Assay hinsichtlich ihres BCRP-inhibitorischen Effektes vermessen (vgl. Kapitel 1.4.). Des Weiteren wurde zur Überprüfung der selektiven hemmenden Eigenschaften ein P-gp- bzw. MRP1-Screening durchgeführt.

5.3.1 Verkleinerung der Grundstruktur

Die Grundstruktur der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate besteht aus drei Aromaten (siehe Abbildung 37). Als erstes wurde untersucht, ob das Grundgerüst ohne Verlust der BCRP-inhibitorischen Aktivität weiter verkleinert werden kann. Tabelle 22 zeigt die biologischen Daten. Man erkennt, dass Verbindungen mit einem aromatischen Rest an Position R¹ (vgl. **90** (IC₅₀ = 1,75 µM), **136** (IC₅₀ = 1,74 µM)) anstelle eines Cyclohexyl-Restes (vgl. **91** (IC₅₀ = 5,53 µM), **92** (IC₅₀ = 3,18 µM)) zwei- bis dreimal so effektiv BCRP inhibieren. Verkleinert man die Struktur weiter durch den Einbau eines kurzketigen Alkyl-Restes an Position R¹ (vgl. **93**), hat dies einen absoluten Wirkungsverlust zur Folge.

Bei Variation des Restes R² stellt man die gleiche Tendenz fest wie beim 1. Aromaten (vgl. Tabelle 22). WK-X-7 mit einem Phenylrest an Position R² zeigt die höchste inhibitorische Aktivität. Der Austausch gegen einen Cyclohexyl-Rest **94** bewirkt eine Verschlechterung der Hemmwirkung und Substanz **95** mit einem Methyl-Rest an Position R² ist vollkommen inaktiv. Verbindung **89**, die durch Entfernung des Carbonylkohlenstoffs noch weiter verkleinert wurde, zeigt ebenfalls keine Hemmwirkung. Es lässt sich zusammenfassen, dass die beiden aromatischen Substituenten der Anthranilsäure essentielle Bestandteile der Grundstruktur darstellen.

Tabelle 22: Aktivitätsdaten für die Verbindungen mit verkleinerter Grundstruktur; Referenz: WK-X-24 $pIC_{50} = 6,086 \pm 0,015$


Verb.	R ¹	R ²	pIC_{50} BCRP
90			$5,756 \pm 0,044$
136			$5,759 \pm 0,107$
91			$5,257 \pm 0,196$
92			$5,498 \pm 0,143$
93			n.a.
WK-X-7			5,03 [62]
94			4,642 (n=2)
95			n.a.
89	-	-	n.a.

5.3.2 Variation der 1. aromatischen Struktur

In Tabelle 23 sind die biologischen Daten der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate dargestellt, die im Bereich der 1. aromatischen Partialstruktur modifiziert wurden. Die IC_{50} -Werte liegen in einem Bereich zwischen $0,81 \mu\text{M}$ und $7,69 \mu\text{M}$. Die große Variationsbreite der IC_{50} -Werte gibt einen Hinweis darauf, dass die 1. aromatische Partialstruktur einen entscheidenden Einfluss auf den hemmenden Effekt gegenüber BCRP aufweist.

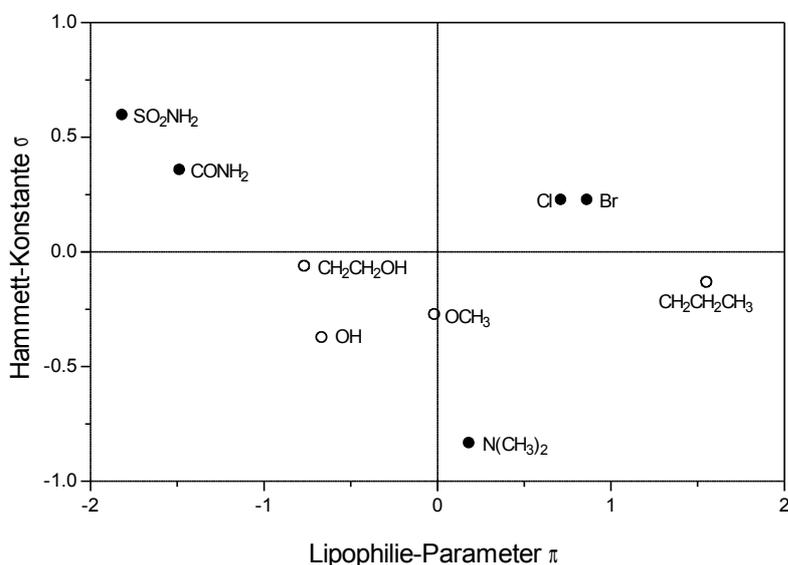
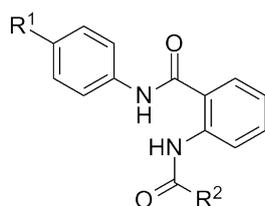


Abbildung 55: elektronische (Hammett-Konstante σ) und lipophile Eigenschaften der Substituenten einiger ausgewählter disubstituierter Anthranilsäure-Derivate; aktive Verbindungen (offene Kreise), inaktive Verbindungen (geschlossene Kreise).

Bei Variation dieser Partialstruktur wurden die Substituenten so ausgewählt, dass diese ein möglichst breites Spektrum an unterschiedlichen elektronischen und lipophilen Eigenschaften abdecken (vgl. Abbildung 55). Es ist zu erkennen, dass Verbindungen mit elektronenschiebenden Substituenten, das heißt Resten mit Hammett-Konstanten σ im Bereich von -0,5 bis 0, hemmende Effekt an BCRP aufweisen (vgl. **125**, **129**, **130**, **90** (offene Kreise)). Hinsichtlich der lipophilen Eigenschaften der Substituenten, beschrieben durch den Lipophilie-Parameter π , lassen sich keine offensichtlichen Tendenzen ablesen.

Außerdem erkennt man, dass länger-kettige Substituenten an Position R¹ gegenüber kurz-kettigeren höhere inhibitorische Eigenschaften aufweisen. Als Beispiele sind hier Verbindung **125** (IC₅₀ = 1,51 µM) im Vergleich zu Verbindung **90** (IC₅₀ = 1,75 µM) zu nennen und Verbindung **127** (IC₅₀ = 1,16 µM) gegenüber Verbindung **130** (IC₅₀ = 3,46 µM). Verbindung **129** mit einem Propyl-Rest an Position R¹ zeigt bessere inhibitorische Eigenschaften als die Substanzen mit einem Methyl-Rest. Außerdem zeigen die guten inhibitorischen Eigenschaften der Verbindung **129**, dass die Alkoholfunktion des Hydroxyethyl-Linkers als Wasserstoffbrücken-Donor und -Akzeptor nicht essentiell für die Hemmwirkung gegenüber BCRP ist.

Tabelle 23: Aktivitätsdaten für die Verbindungen mit einer modifizierten 1. aromatischen Partialstruktur; Referenz WK-X-24: pIC₅₀ = 6,086 ± 0,015; *Die Dosis-Wirkungskurven dieser Verbindung wurde mit Hilfe des Topwertes der Referenzsubstanz WK-X-24 gefittet. / = Testungsergebnis steht noch aus



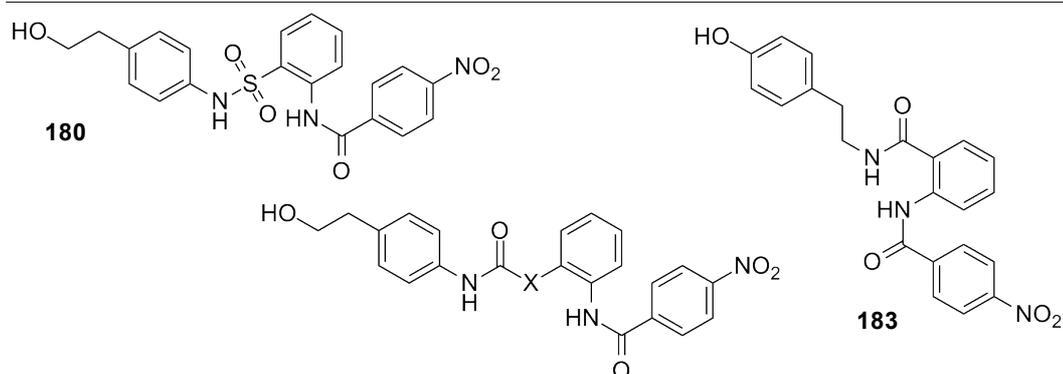
Verb.	R ¹	R ²	pIC ₅₀ BCRP
WK-X-27/125	HOCH ₂ CH ₂ -	4-Nitrophenyl	5,822 ± 0,088
126	H ₃ COOCH ₂ CH ₂ -	4-Nitrophenyl	5,890 ± 0,092
127	H ₃ COCH ₂ CH ₂ -	4-Nitrophenyl	5,936 ± 0,146
128	"	4-Trifluormethylphenyl	5,298 ± 0,075
129	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	4-Nitrophenyl	6,057 ± 0,157*
130	H ₃ CO-	4-Nitrophenyl	5,461 ± 0,104
131	"	4-Chlorphenyl	n.a.
132	"	3,4-Dimethoxyphenyl	5,478 ± 0,033
90	HO-	4-Nitrophenyl	5,756 ± 0,044
134	"	4-Chlorphenyl	n.a.
135	"	3,4-Dimethoxyphenyl	5,941 ± 0,078
136	"	4-Trifluormethylphenyl	5,759 ± 0,107
137	H ₃ C-	4-Chlorphenyl	n.a.

Aktivitätsdaten für die Verbindungen mit einer modifizierten 1. aromatischen Partialstruktur; Referenz WK-X-24: $pIC_{50} = 6,086 \pm 0,015$; *Die Dosis-Wirkungskurven dieser Verbindung wurde mit Hilfe des Topwertes der Referenzsubstanz WK-X-24 gefittet; / = Testungsergebnis steht noch aus (Fortsetzung).

Verb.	R ¹	R ²	pIC ₅₀ BCRP
138	"	1-Naphthyl	n.a.
139	"	4-Methylphenyl	n.a.
140	"	3,4-Dimethoxyphenyl	n.a.
141	"	4-Trifluormethylphenyl	/
142	Cl-	3,4-Dimethoxyphenyl	5,114 ± 0,171*
143	"	4-Trifluormethylphenyl	n.a.
144	Br-	4-Nitrophenyl	n.a.
145	H ₂ NCO-	4-Nitrophenyl	n.a.
146	H ₂ NSO ₂ -	4-Nitrophenyl	n.a.
147	(CH ₃) ₂ N-	4-Nitrophenyl	n.a.
148	H-	3-Chinoliny	n.a.
149	"	4-Nitrophenyl	n.a.
150	"	4-Trifluormethylphenyl	n.a.
151	"	3,4-Dimethoxyphenyl	5,787 ± 0,166
152	"	4-Aminophenyl	n.a.
153	"	4-Acetanilid	n.a.
154	Benzoyl-	4-Nitrophenyl	5.796 ± 0,088*
155	"	4-Methylphenyl	n.a.

Bei Betrachtung der Aktivitätsdaten ist auffällig, dass Verbindungen mit einem 3,4-Dimethoxyphenyl-Substituenten an Position R² inhibitorische Eigenschaften aufweisen, auch wenn an Position R¹ gleichzeitig ungünstige Substituenten vorhanden sind. Verbindung **142** (IC₅₀ = 7,69 µM) mit einem Chlor-Rest an Position R¹ und die unsubstituierte Substanz **151** (IC₅₀ = 1,63 µM) können als Beispiel hierfür genannt werden. Möglicherweise haben die Verbindungen mit einem 3,4-Dimethoxyphenyl-Substituenten einen anderen Bindungsmodus. Aus diesem Grund, wurden die Anthranilamide **132**, **135**, **142** und **151** bei der Erstellung der 3D-QSAR-Modelle außen vor gelassen (siehe Kapitel 5.4).

5.3.3 Variation der 1. Verknüpfung

Tabelle 24: Aktivitätsdaten für die Verbindungen mit Variationen im Bereich der 1. Verknüpfung; Referenz WK-X-24: $pIC_{50} = 6,086 \pm 0,015$.

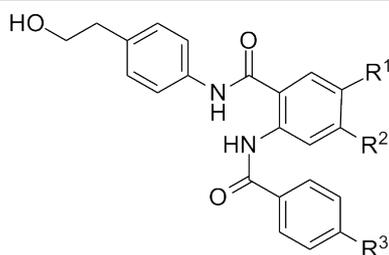
Verb.	X	pIC_{50} BCRP
WK-X-27/125	db	$5,822 \pm 0,088$
174	-CH=CH-	n.a.
175	-CH ₂ -CH ₂ -	$5,126 \pm 0,069$
176	-CH ₂ O-	n.a.
177	-CH ₂ -	$5,031 \pm 0,122$
178	-NH-	n.a.
181	Sulfonamid	n.a.
183	-	n.a.

Wie in Tabelle 24 zu sehen, führten die Modifikation der 1. Verknüpfung ausgehend von einem Carbonsäureamid zu keiner Verbesserung. Verbindung **125** ($IC_{50} = 1,51 \mu M$) hemmt 5-6 mal potenter als Verbindung **175** ($IC_{50} = 7,48 \mu M$) mit einer zusätzlichen Ethylenbrücke bzw. Verbindung **177** ($IC_{50} = 9,31 \mu M$) mit einem um einen Methylenkohlenstoff verlängerten Linker. Alle anderen Variationen führen zu Substanzen ohne inhibitorische Eigenschaften (vgl. **174**, **176**, **178**, **181**, **183**; siehe Tabelle 24). Wieso Verbindung **175** bzw. **177** hemmende Eigenschaften gegenüber BCRP aufweisen, kann nicht erklärt werden. Versuche, die beiden Inhibitoren mit Hilfe der Flexible Alignment-Funktion in MOE mit der Verbindung **125** übereinander zu legen, scheiterten (vgl. Kapitel 7.3.4). Vermutlich weisen auch Verbindung **175** und **177** einen gesonderten Bindungsmodus am Protein auf. Daher wurde die beiden Substanzen bei der 3D-QSAR ebenfalls nicht berücksichtigt.

5.3.4 Variation der 2. aromatischen bzw. der Anthranilsäure-Partialstruktur

Bei den Verbindungen mit Variationen im Bereich der Anthranilsäure-Partialstruktur zeigten die eingebrachten Substituenten unterschiedliche Effekte abhängig davon, welcher Rest an Position R³ vorlag. Befindet sich an Position R³ eine Nitrogruppe, so weist das unsubstituierte Derivat **125** die besten hemmenden Ergebnisse im Hoechst 33342-Assay auf (siehe Tabelle 25). Alle Verbindungen mit zusätzlichen Substituenten an Position R¹ und R² der Anthranilsäure zeigen schlechtere pIC₅₀-Werte bzw. sind inaktiv (vgl. **198**, **199**, **201**, **203**, **204**, **205**, **207**, **212**). Es lassen sich keine offensichtlichen Struktur-Wirkungs-Beziehungen ableiten. So erkennt man zwar, dass eine Methoxy- bzw. eine Methyl-Gruppe an Position R¹ der Anthranilsäure-Partialstruktur zu einem vollständigen Wirkungsverlust führt, andere Verbindungen mit Resten an der gleichen Position (vgl. Verbindungen **205** (IC₅₀ = 3,08 µM), **212** (IC₅₀ = 4,38 µM)) inhibieren hingegen das Transportprotein im einstelligen mikromolaren Bereich. Die Inaktivität der Verbindung **205** und **212** kann also nicht mit sterischen Effekten erklärt werden. Ist eine 4-Trifluormethyl-Gruppe an Position R³ substituiert, bewirkt die Einführung einer Methoxygruppe in Position R¹ eine Steigerung der hemmenden Aktivität an BCRP um das 2,5-fache (vgl. Verbindung **230** (IC₅₀ = 2,12 µM), **200** (IC₅₀ = 0,87 µM)). Verbindung **200** mit einem IC₅₀-Wert im dreistelligen nanomolaren Bereich stellt eine der besten Verbindungen der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate dar. Bei Verbindung **206** (IC₅₀ = 1,52 µM) mit einem Chlor-Substituenten an Position R³ führt die Substitution einer weiteren Chlor-Gruppe an Position R² zu einem 1,8-fach höherer Hemmeffekt an BCRP (vgl.) im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung **226** (IC₅₀ = 2,79 µM). Auch dieses Ergebnis deckt sich nicht mit den entsprechenden Nitro-Verbindungen. Ein besseres Verständnis der Struktur-Wirkungs-Beziehungen für diese Partialstruktur soll durch *in silico*- Untersuchungen in Form einer 3D-QSAR erzielt werden. Die Ergebnisse werden im folgenden Kapitel vorgestellt und diskutiert.

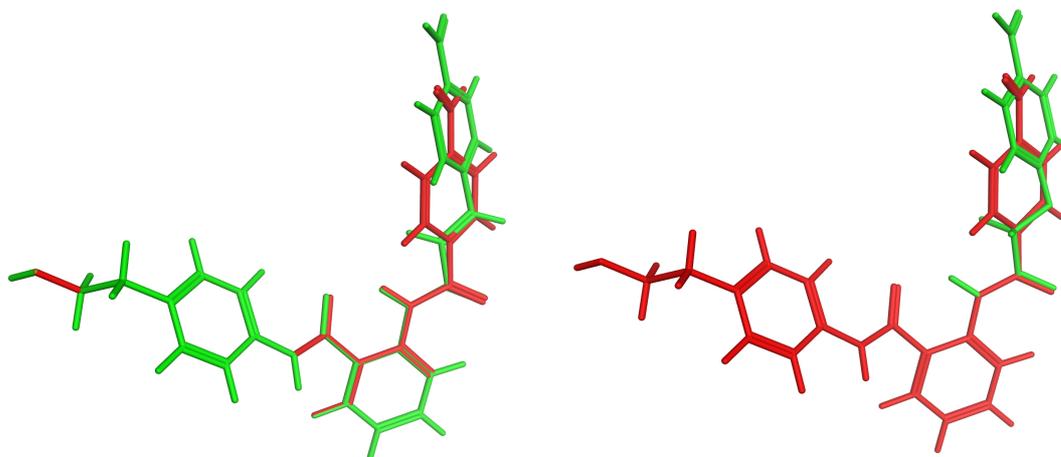
Tabelle 25: Aktivitätsdaten für die Verbindungen mit Variation im Bereich der Anthranilsäure-Partialstruktur; Referenz WK-X-24: $pIC_{50} = 6,086 \pm 0,015$; *Die Dosis-Wirkungskurven dieser Verbindung wurde durch den Topwert der Referenzsubstanz WK-X-24 gefittet.



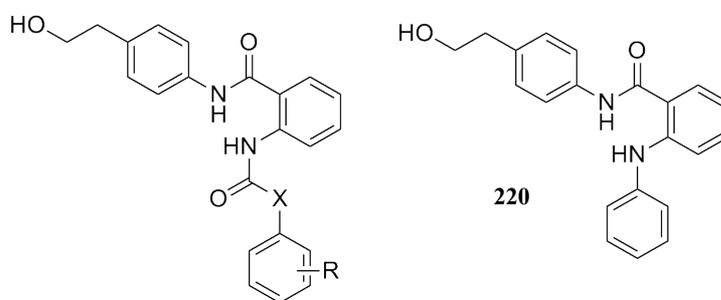
Verb.	R ¹	R ²	R ³	pIC_{50} BCRP
WK-X-27/125	H-	H-	4-Nitro	$5,822 \pm 0,088$
230	H-	H-	4-Trifluormethyl	$5,673 \pm 0,115$
226	H-	H-	4-Chlor	$5,555 \pm 0,199$ *
198	H ₃ CO-	H ₃ CO-	4-Nitro	n.a.
201	H-	H ₃ CO-	4-Nitro	$5,406 \pm 0,012$
202	H-	H ₃ CO-	4-Trifluormethyl	$5,427 \pm 0,167$
199	H ₃ CO-	H-	4-Nitro	$4,933 \pm 0,130$ *
200	H ₃ CO-	H-	4-Trifluormethyl	$6,058 \pm 0,150$
204	H-	H ₃ C-	4-Nitro	$5,594 \pm 0,144$
203	H ₃ C-	H-	4-Nitro	n.a.
207	H-	Cl-	4-Nitro	$5,613 \pm 0,151$
205	Cl-	H-	4-Nitro	$5,511 \pm 0,031$ *
206	Cl-	H-	4-Chlor	$5,818 \pm 0,064$ *
212	-CH=CH-CH=CH-		4-Nitro	$5,359 \pm 0,132$ *

5.3.5 Variation der 2. Verknüpfung

In Tabelle 26 sind die Aktivitätsdaten der Verbindungen mit einer veränderten 2. Verknüpfung aufgelistet. Die optimale Verknüpfung in diesem Bereich stellt ein Carbonsäureamid dar (vgl. Verbindung **125** ($IC_{50} = 1,51 \mu M$)). Andere Modifikationen führen zu einer verminderten Aktivität bzw. zum totalen Wirkungsverlust an BCRP (Verbindung **214** ($IC_{50} = 7,67 \mu M$), **215** ($IC_{50} = 2,87 \mu M$)).

Abbildung 56: Alignment der Verbindungen **125** und **214** (links) und der Verbindungen **125** und **215** (rechts).

Die aktiven Verbindungen **214** und **215** konnten mit Hilfe der Flexible Alignment-Funktion in MOE [203, 204] (vgl. Kapitel 7.3.4) zufriedenstellend mit Verbindung **125** übereinandergelegt werden (siehe Abbildung 56), was mit den inaktiven Substanzen **213**, **218**, **220** nicht möglich war.

Tabelle 26: Aktivitätsdaten für die Verbindungen mit modifizierter 2. Verknüpfung; Referenz WK-X-24: $pIC_{50} = 6,086 \pm 0,015$.

Verb.	X	R	pIC_{50} BCRP
WK-X-27/125	db	4-Nitro	$5,822 \pm 0,088$
213	-CH ₂ -	4-Nitro	n.a.
215	-CH=CH-	4-Nitro	$5,542 \pm 0,088$
217	-CH=CH-	2,6-Dichlor	n.a.
216	-CH=CH-	4-Chlor	n.a.
214	-CH ₂ O-	4-Nitro	$5,115 \pm 0,031$
218	-NH-	4-Nitro	n.a.
220	-	H	n.a.

5.3.6 Variation der 3. aromatischen Struktur

Bei der Modifikation der 3. aromatischen Partialstruktur wurden die Substituenten des Aromaten analog zum 1. Aromaten so ausgewählt, dass eine möglichst große Bandbreite bezüglich der elektronischen und lipophilen Eigenschaften abgedeckt ist. Die elektronischen Effekte wurden, wie in Abbildung 57 zu sehen, durch die Hammett-Konstante σ charakterisiert und die lipophilen Eigenschaften durch den Lipophilie-Parameter π . Die Aktivitätsdaten der synthetisierten Verbindungen an BCRP sind in Tabelle 27 wiedergegeben.

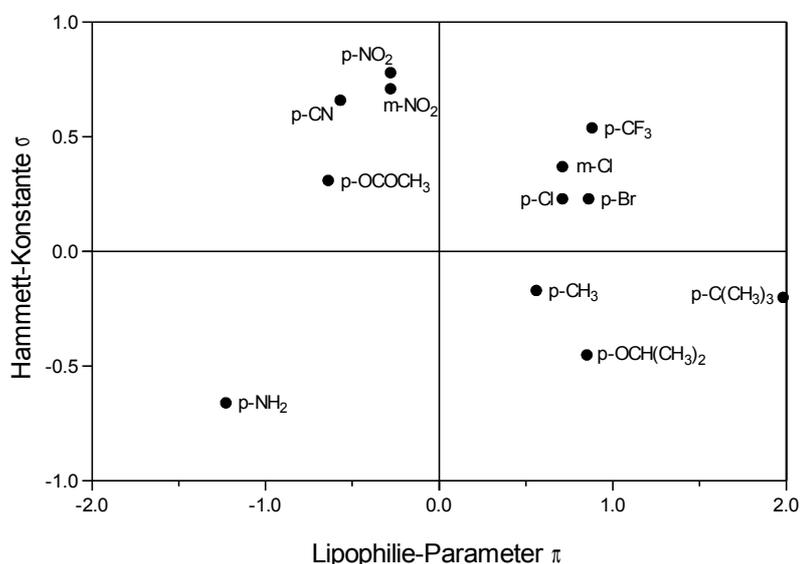
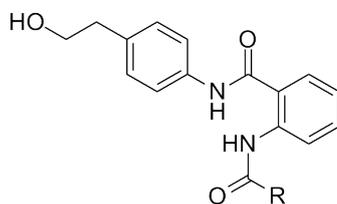


Abbildung 57: elektronische (Hammett-Konstante σ) und lipophile Eigenschaften der Substituenten einiger ausgewählter disubstituierter Anthranilsäure-Derivate.

Man erkennt sehr deutlich, dass Aminoverbindungen gegenüber den entsprechenden Nitroverbindungen um fast eine log-Einheit schlechtere pIC_{50} -Werte (**125** ($IC_{50} = 1,51 \mu M$) und **233** ($IC_{50} = 8,05 \mu M$), **223** ($IC_{50} = 1,29 \mu M$) und **224** ($IC_{50} = 10,73 \mu M$) aufweisen. Diese Beobachtung deckt sich mit den entsprechenden Tariquidar-Analoga von Werner Klinkhammer [93]. Vergleicht man die pIC_{50} -Werte aus Tabelle 27 mit den entsprechenden Substituenteneffekten aus Abbildung 57, so lassen sich weder offensichtliche Zusammenhänge bezüglich der elektronischen noch bezüglich der lipophilen Eigenschaften der Reste ableiten.

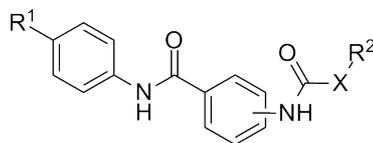
Tabelle 27: Aktivitätsdaten für die Verbindungen mit Variationen an der 3. aromatischen Partialstruktur; Referenz WK-X-24: $pIC_{50} = 6,086 \pm 0,015$; *Die Dosiswirkungskurve wurde mit Hilfe des Topwertes der Referenzsubstanz WK-X-24 gefittet. / = Testungsergebnis steht noch aus.



Verb.	R	pIC_{50} BCRP
WK-X-27/125	4-Nitrophenyl	$5,822 \pm 0,088$
223	3-Nitrophenyl	$5,889 \pm 0,083$
224	3-Aminophenyl	$4,969 \pm 0,276$
225	4-Cyanophenyl	$5,596 \pm 0,033$
226	4-Chlorphenyl	$5,555 \pm 0,199$ *
227	3-Chlorphenyl	$5,464 \pm 0,068$ *
228	2-Chlorphenyl	n.a.
229	4-Bromphenyl	n.a.
230	4-Trifluormethylphenyl	$5,673 \pm 0,115$
WK-X-28/231	4-Methylphenyl	$5,440 \pm 0,055$
232	4-Hydroxyphenyl	n.a.
233	4-Animophenyl	$5,094 \pm 0,054$
234	4-tert.Butylphenyl	$5,548 \pm 0,125$
235	4-Isopropoxyphenyl	$5,952 \pm 0,113$
237	4-Acetoxyphenyl	n.a.
238	3,4-Dimethoxyphenyl	$5,458 \pm 0,119$
239	2-Naphthyl	n.a.
240	2-Chinolinyl	n.a.
241	6-Chinolinyl	/

5.3.7 Variation des Substitutionsmusters am 2. Aromaten

In Tabelle 28 sind die biologischen Daten für die Verbindungen angegeben, die am zweiten Aromaten nicht ortho-, sondern meta- oder para-verknüpft sind. Es ist eindeutig zu erkennen, dass jede Abweichung von der ortho-Substitution zum vollständigen Wirkungsverlust führt. Die ortho-Verknüpfung stellt somit ein essentielles Strukturmerkmal für dieser BCRP-Inhibitor-Klasse dar.

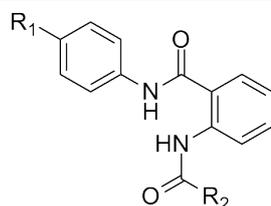
Tabelle 28: Aktivitätsdaten für die Verbindungen mit einem veränderten Substitutionsmuster; Referenz WK-X-24: $pIC_{50} = 6,086 \pm 0,015$; / = Testungsergebnis steht noch aus.

Verb.	R ¹	Substitution	X	R ²	pIC ₅₀ BCRP
125	HOCH ₂ CH ₂ -	ortho	db	4-Nitrophenyl	5,813 ± 0,102
252	"	meta	db	4-Nitrophenyl	n.a.
230	"	ortho	db	4-Trifluormethylphenyl	5,673 ± 0,115
253	"	meta	db	4-Trifluormethylphenyl	n.a.
254	"	"	NH	4-Nitrophenyl	n.a.
255	H ₃ C-	"	NH	4-Nitrophenyl	/
256	"	"	NH	1-Naphthyl	n.a.
257	H-	"	NH	4-Nitrophenyl	n.a.
258	H-	"	NH	1-Naphthyl	n.a.
259	HOCH ₂ CH ₂ -	para	NH	4-Nitrophenyl	n.a.

5.3.8 Ergebnisse des P-gp- und MRP1-Screenings

Um die selektiven Hemmeigenschaften der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate zu überprüfen, wurden die Verbindungen einem P-gp- und einem MRP1-Screening unterzogen. Fünf Verbindungen stellten sich beim Screening (Dreipunktmessung) als aktive P-gp-Hemmstoff heraus, woraufhin von diesen Substanzen vollständige Dosis-Wirkungskurven aufgenommen wurden. Mit Hilfe des Hoechst 33342-Assays mit A2780adr-Zellen wurde die pIC_{50} -Werte bestimmt (vgl. Tabelle 29). Es ist auffällig, dass die Verbindungen ein gemeinsames Strukturmerkmal verbindet. Sie weisen alle eine oder mehrere Methoxygruppen auf, entweder am Rest R² (vgl. **238**, **132**, **135**, **151**) oder im Bereich der 1. aromatischen Partialstruktur bzw. an Position R¹ (vgl. **127**). Beim MRP1-Screening konnten keine aktiven Verbindungen identifiziert werden.

Tabelle 29: Biologische Aktivität einiger disubstituierter Anthranilsäure-Derivate an P-gp; Bestimmung der pIC_{50} -Werte mittels des Hoechst 33342-Assay mit A2780 adr-Zellen; / = Substanzen wurden bislang nur gescreent.



Verb.	R ¹	R ²	pIC_{50} P-gp
238	HOCH ₂ CH ₂ -	3,4-Dimethoxyphenyl	/
132	H ₃ CO-	„	5,259 (n=1)
135	HO-	„	5,094 (n=1)
151	H-	„	/
127	H ₃ COCH ₂ CH ₂ -	4-Nitrophenyl	5,609 (n=1)

5.4 Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die kausalen Zusammenhänge zwischen den physikochemischen Eigenschaften einer Wirkstoffklasse und der biologischen Aktivität an einem bestimmten pharmakologischen Target bezeichnet man als Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Bei der QSAR (engl. Quantitative Structure Activity Relationship) versucht man diese Zusammenhänge nicht nur aufzudecken, sondern zusätzlich zu quantifizieren [205]. Dabei ist eine Grundvoraussetzung, dass alle Verbindungen strukturell miteinander verwandt sind und den gleichen Wirkungsmechanismus am biologischen Target aufweisen. Außerdem sollte zwischen dem niedrigsten und dem höchsten pIC_{50} -Wert eine Spanne von einigen log-Einheiten liegen. Es ist optimal, wenn sich zusätzlich die übrigen pIC_{50} -Werte gleichmäßig verstreut in diesem Intervall befinden [205]. Im einfachsten Fall einer QSAR-Untersuchung trägt man die Werte einer bestimmten physikochemischen Eigenschaft gegen die entsprechenden biologischen Daten der Verbindungen graphisch auf und führt eine lineare Regression durch. Der Korrelationskoeffizient gibt dann einen Hinweis darauf, ob ein Zusammenhang zwischen den beiden Größen besteht. In der Strukturoptimierung von Wirkstoffen sind die Kenntnisse über Struktur-Wirkungs-Beziehungen von großer Bedeutung. Durch die *in silico*-Untersuchungen kann in der Arzneistoffentwicklung viel Zeit und Geld eingespart werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Aktivitätsdaten der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate gegen die $\log P$ -Werte der entsprechenden Verbindungen aufgetragen. Matsson *et al.* postulierten, dass sich die Bindungsstelle von BCRP innerhalb der Zellmembran befindet [67]. Mit dem $\log P$ -Wert kann nun abgeschätzt werden, wie gut eine Verbindung in die Membran eindringen kann [206]. Der $\log P$ -Wert ist ein Verteilungskoeffizient, der das Verhältnis der Konzentrationen einer Verbindung in einem Zweiphasensystem aus Oktanol und Wasser angibt. Man verwendet Oktanol, weil es mit den Wasserstoffdonor- und akzeptoreigenschaften der Hydroxylgruppe und dem lipophilen Oktyl-Rest der Lipiddoppelschicht der Biomembran ähnelt [205]. Matsson *et al.* konnten für einen Datensatz strukturell unterschiedlicher Verbindungen und Zhang *et al.* für Flavonoide zeigen, dass eine Korrelation zwischen den $\log P$ - bzw. $\log D$ -Werten und den Aktivitätsdaten an BCRP besteht [67, 207]. Die Werte aus Abbildung 58 wurden mit dem Programm MOE anhand der Lipophilie der vorhandenen Atome im Molekül berechnet (siehe Kapitel 7.3.4) [208]. Es ist deutlich zu sehen, dass keine Korrelation zwischen den genannten Größen besteht. Die Unterschiede bezüglich der biologischen Aktivität der Inhibitoren lassen sich folglich nicht damit erklären, dass die Konzentrationen der Hemmstoffe innerhalb der Biomembran variieren. Die hemmenden Effekte der disubstituierten Anthranilsäure-Derivaten hängen vermutlich von der substanzspezifischen Affinität der Verbindungen zum Bindungsareal des Transporters ab.

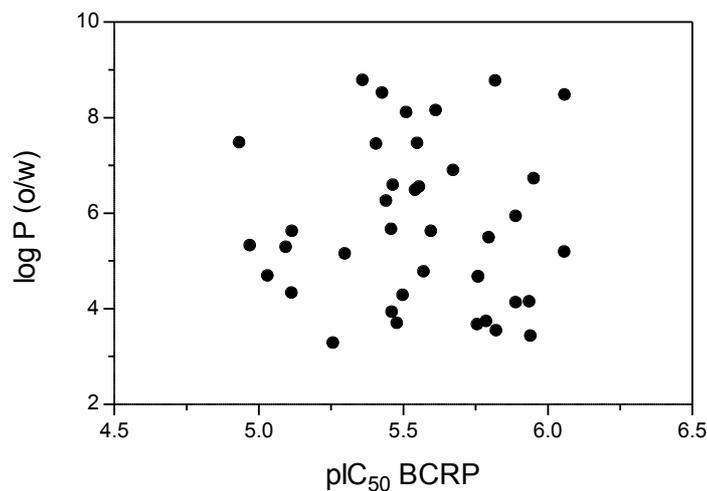


Abbildung 58: Graphische Darstellung der pIC_{50} -Werte aus dem Hoechst 33342-Assay mit den berechneten $\log P$ -Werten der Verbindungen.

Eine größere Aussagekraft bieten die feldbasierten QSAR-Methoden. Hierzu zählen u.a. die CoMFA (engl. Comparative Molecular Field Analysis) und die CoMSIA (engl. Comparative Molecular Similarity Indices Analysis), bei denen unterschiedliche Struktureigenschaften einer Wirkstoffklasse im dreidimensionalen Raum bestimmt und mit den biologischen Aktivitätsdaten in Bezug gesetzt werden.

Die vergleichende Molekülfeldanalyse bzw. CoMFA wurde von Cramer *et al.* in den 1980er Jahren entwickelt [209]. Um unterschiedliche Verbindungen im dreidimensionalen Raum miteinander vergleichen zu können, müssen diese in einer aktiven Konformation übereinander gelegt werden z.B. über eine gemeinsame Grundstruktur. Danach wird das Alignment in ein dreidimensionales Gitter eingefügt, an dessen Schnittstellen sich Sonden befinden. Es können unterschiedliche Sonden eingesetzt werden, die Eigenschaften eines Wasserstoffatoms, eines Kohlenstoffatoms oder eines Sauerstoffatoms aufweisen. Man bestimmt die sterischen (S) und elektrostatischen (E) Wechselwirkungseffekte zwischen den übereinandergelagerten Verbindungen und den Sonden. Als Berechnungsgrundlage für die elektrostatischen Interaktionen dient hierbei das Coulomb-Potenzial und für die sterischen Wechselwirkungsenergien das Lennard-Jones-Potenzial [205]. Jede Substanz aus dem Datensatz weist ein anderes Wechselwirkungsmuster mit den Sonden auf. Man bezeichnet die gesamten Wechselwirkungseffekte einer Verbindung auch als Molekülfeld. Bei der CoMFA werden nun diese berechneten Molekülfelder der Verbindungen mit den biologischen Daten in Beziehung gesetzt, wobei auf der einen Seite eine große Anzahl an unterschiedlichen Wechselwirkungsenergien und auf der anderen Seite nur ein pIC_{50} -Wert steht. Aus statistischer Sicht liegen hier viele erklärende bzw. unabhängige Variablen vor und nur eine erklärte bzw. abhängige Variable. Die Partial Least Square (PLS)-Analyse ist ein multivariates, statistisches Verfahren, mit dem, ähnlich zur Hauptkomponentenanalyse, ein lineares Modell zwischen den erklärenden (abhängigen) und der erklärten (unabhängigen) Variablen berechnet werden kann [210, 211]. Es ist wichtig, dass das mathematische Modell mit unterschiedlichen Validierungsmethoden überprüft wird (siehe unten).

Bei der CoMSIA werden nicht wie bei der CoMFA unterschiedliche Wechselwirkungsenergien miteinander verglichen, sondern relative Ähnlichkeiten. Diese 3D-QSAR-Methode wurde 1994 von Klebe *et al.* veröffentlicht [212]. Auch hier werden die übereinandergelagerten Verbindungen der zu untersuchenden Substanzklasse, in ein dreidimensionales Gitter gelegt. An den Schnittstellen

des Gitters befinden sich wiederum Wechselwirkungssonden an denen sterische (S), elektrostatische (S), hydrophobe (H), Wasserstoffbrücken-Akzeptor (A) und -Donor (D)-Eigenschaften ermittelt werden können. Die Berechnung der Ähnlichkeitsindizes erfolgt abstandsabhängig anhand einer Gauß-Funktion. Abschließend erfolgt die Quantifizierung der Zusammenhänge zwischen den berechneten Ähnlichkeitsindizes und den Aktivitätsdaten aus der biologischen Testung mit Hilfe der PLS-Analyse. Auch hier ist die Validierung der berechneten Modelle unerlässlich.

Zur Validierung stehen die Leave-One-Out (LOO)- und die Leave-Many-Out (LMO)-Methode zur Verfügung. Das LOO-Verfahren dient zur Ermittlung der Komponentenanzahl bei der PLS, dabei wird eine Verbindung dem Datensatz entnommen und aus den restlichen Strukturen ein Modell berechnet. Mit dem neuen Modell wird dann der Aktivitätswert der entfernten Verbindung vorhergesagt. Dieser Vorgang wird für jede Substanz aus dem Datensatz durchgeführt. Je geringer die Abweichungen zwischen den vorhergesagten und den tatsächlichen Aktivitätsdaten, desto höher ist die Qualität des Modells. Mathematisch wird dieser Zusammenhang mit dem kreuzvalidierten, quadrierten Korrelationskoeffizienten q^2 beschrieben:

$$q^2 = 1 - \frac{\sum (Y_{\text{berechnet}} - Y_{\text{gemessen}})^2}{\sum (Y_{\text{gemessen}} - \bar{Y})^2}$$

In der Gleichung stehen $Y_{\text{berechnet}}$ und Y_{gemessen} für die Aktivitätsdaten der einzelnen Verbindungen und \bar{Y} stellt den Mittelwert der gemessenen pIC_{50} -Werte des Datensatzes dar. Der kreuzvalidierte Korrelationskoeffizient q^2 ist ein Maß für die Zuverlässigkeit des Modells und kann Werte zwischen $-\infty$ und 1 einnehmen. Bei einem q^2 -Werte von 1 liegt ein perfektes Modell vor, das heißt die berechneten Aktivitätsdaten stimmen exakt mit den gemessenen überein. Bei Werten $> 0,6$ liegt aus statischer Sicht ein gutes Modell vor. Werte zwischen $0,4-0,6$ führen zu einem fragwürdigen Modell und ein q^2 -Wert $< 0,4$ weist auf ein schlechtes Modell hin. Ein q^2 -Wert von 0 zeigt, dass die Vorsage der Werte aus dem Modell nicht besser ist als der Mittelwert der pIC_{50} -Werte. Und bei negativen q^2 -Werte sind berechnete Aktivitätswerte schlechter vorhergesagt als der Mittelwert [205]. Die LMO-Kreuzvalidierung läuft wie die LOO-Methode nach einem ähnlichen Prinzip ab. Sie dient zur Überprüfung der Robustheit des Modells. Der Datensatz der

Verbindungen wird zufällig in eine vorgegebene Anzahl an Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe wird entfernt und aus den restlichen Verbindungen wiederum ein Modell errechnet. Die Aktivitätsdaten für die Verbindungen aus der herausgenommenen Gruppe werden mit dem neuen Modell vorhergesagt. Die Ergebnisse dieser Validierungsmethode hängt stark von der Zusammensetzung der Gruppen ab. Deshalb wird das LMO-Verfahren mehrmals durchgeführt und der q^2 -Wert abschließend als Mittelwert aus den Einzelergebnissen berechnet. In der Wirkstoffstoffoptimierung kann ein valides Modell zur Vorhersage von pIC_{50} -Werten von noch nicht synthetisierten Verbindungen eingesetzt werden. Konturdiagramme vereinfachen dabei das Design von neuen Wirkstoffkandidaten. Hier wird graphisch dargestellt, welche Feldbeträge im Gitter laut dem berechneten Modell günstige und ungünstige Auswirkung auf die biologische Aktivität am Target aufweisen [205].

Es wurde bereits erwähnt, dass bei der 3D-QSAR das richtige Alignment der Verbindungen von großer Bedeutung ist. Pick *et al.* konnten mit Hilfe von Kombinationsassays nachweisen, dass die disubstituierten Anthranilsäure-Derivate mit dem Tariquidar-Analogen XR9577 eine gemeinsame Bindungsstelle an BCRP besitzen [62]. Aus diesem Grund wurde Tariquidar als Schablone für die Ausrichtung der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate verwendet. Globisch *et al.* ermittelten eine wahrscheinliche Konformation von Tariquidar (siehe Abbildung 59). Für die Berechnung der Konformation wurde ein erweitertes Pharmakophorschema verwendet, dem vier Energieminimum-Konformationen von Hoechst 33342 zu Grunde lagen [106, 147]. Die Überlagerung der ausgerichteten Verbindungen erfolgte über die gemeinsame Grundstruktur des Anthranilsäureamids. Einige Verbindungen, die eine veränderte 1. oder 2. Verknüpfung aufweisen, konnten nicht direkt auf diese Grundstruktur gelegt werden. Die Überlagerung erfolgte hier mit Hilfe der Flexible Alignment-Funktion in MOE [204, 208]. In Abbildung 59 ist das Template und die Überlagerung der 32 Verbindungen zu sehen.

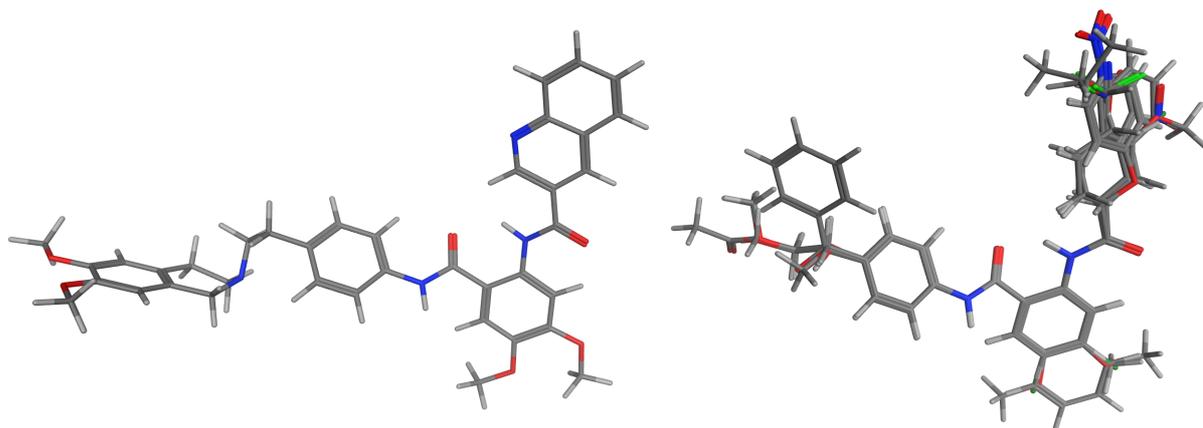


Abbildung 59: Tariquidar-Template (links); Überlagerung von 32 disubstituierten Anthranilsäure-Derivaten anhand des Tariquidar-Templates (rechts).

Anhand dieses Alignments wurden im dreidimensionalen Raum die Wechselwirkungsenergien für die CoMFA bzw. die relativen Ähnlichkeitsindizes für CoMSIA ermittelt. Die Maschenbreite des Gitters war auf 2 Å eingestellt und als Sonde wurden sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffe verwendet. Die Korrelation der biologischen Daten aus dem Hoechst 33342-Assay mit den berechneten Molekülfeldern bzw. Ähnlichkeitsindizes erfolgte mittels PLS-Analyse in der SAMPLS-Modifikation [213, 214]. Zunächst wurden die kalkulierten Modelle mit der LOO-Methode kreuzvalidiert. Tabelle 30 zeigt die Ergebnisse für die vier CoMFA-Modelle und für die zehn besten CoMSIA-Modelle.

Tabelle 30: Ergebnisse der CoMFA- und CoMSIA-Modelle nach Validierung durch die LOO-Methode bzw. ohne Validierung; q^2 = kreuzvalidierter, quadrierter Korrelationskoeffizient, n = Anzahl der Komponenten; r^2 = quadrierter Korrelationskoeffizient, St. Abw. = Standardabweichung.

CoMFA-Modelle		LOO		Ohne Validierung	
Felder	q^2	n	r^2	St. Abw.	
Sterisches (S)	-0,270	1	0,291	0,294	
Elektrostatisches (E)	0,047	1	0,246	0,304	
Both	-0,028	1	0,310	0,290	
S+E	-0,028	1	0,310	0,290	
CoMSIA-Modelle		LOO		Ohne Validierung	
Felder	q^2	n	r^2	St. Abw.	
Sterisches (S)	-0,382	1	0,257	0,301	
Elektrostatisches (E)	0,057	1	0,242	0,304	
Hydrophobes (H)	-0,083	1	0,051	0,341	
H-Brücken-Akzeptor (A)	-0,040	1	0,102	0,331	
H-Brücken-Donor (D)	0,112	1	0,232	0,306	
S+E	0,049	1	0,254	0,302	
S+H	-0,084	1	0,055	0,340	
S+D	0,101	1	0,245	0,304	
E+D	0,113	1	0,285	0,296	
S+E+D	0,107	1	0,292	0,294	

Alle q^2 -Werte aus der LOO-Validierung liegen unterhalb von 0,2, zum größten Teil sogar im negativen Bereich. Die berechneten Modelle weisen somit eine geringe Qualität auf. Um festzustellen, ob es Ausreißer im Datensatz gibt, die besonders schlecht durch die Modelle vorhergesagt werden können, wurden die Residuen der fünf besten Modelle genauer untersucht (vgl. Tabelle 31). Es fällt auf, dass bei allen Modellen die Vorhersagen für die Verbindungen **94**, **199** und **200** besonders schlecht sind. Verbindung **94** fällt strukturell im Datensatz auf, da sie die einzige Substanz darstellt, die als 3. aromatische Partialstruktur keinen Aromaten aufweist, sondern einen Cyclohexylrest. Die Verbindungen **199** und **200** weisen beide am Bereich der Anthranilsäure-Partialstruktur eine zusätzliche Methoxygruppe auf. Da die Aktivitätsdaten der Verbindungen **199** und **200** im Vergleich zu den jeweilig unsubstituierten Analoga gegenteilige Effekte aufweisen, gibt es Probleme die pIC_{50} -Werte von **199** und **200** korrekt vorzusagen.

Tabelle 31: Residuen zwischen den vorhergesagten und den tatsächlichen pIC₅₀-Werten von den fünf besten 3D-QSAR-Modellen; Abweichungen >0,5 sind hervorgehoben.

Verbindungen	CoMSIA: D	CoMSIA: S+D	CoMSIA: E+D	CoMSIA: S+E+D	CoMSIA: E
90	0,117	-0,106	0,068	0,068	0,047
94	-0,917	-1,024	-0,878	-0,878	-0,814
125	0,312	0,288	0,270	0,270	0,199
126	0,222	0,003	0,174	0,174	0,177
127	0,274	0,373	0,245	0,243	0,275
128	-0,447	-0,750	-0,463	-0,473	-0,395
129	0,409	0,433	0,367	0,367	0,373
130	-0,263	-0,488	-0,311	-0,314	-0,294
136	0,121	-0,018	0,093	0,093	0,107
154	0,116	0,464	0,088	0,084	0,124
199	-0,614	-1,139	-0,669	-0,673	-0,748
200	0,558	1,156	0,552	0,559	0,537
201	-0,122	-0,074	-0,163	-0,161	-0,228
202	-0,100	0,002	-0,123	-0,122	-0,162
204	0,074	0,160	0,029	0,033	-0,043
205	-0,012	-0,053	-0,058	-0,058	-0,131
206	0,308	0,112	0,353	0,356	0,415
207	0,094	0,069	0,053	0,054	-0,014
212	-0,170	-0,203	-0,212	-0,211	-0,277
214	-0,425	-0,375	-0,363	-0,369	-0,265
215	0,020	0,225	0,053	0,049	0,097
223	0,382	0,659	0,385	0,395	0,384
224	-0,297	-0,291	-0,274	-0,267	-0,354
225	0,076	-0,095	0,063	0,064	0,040
226	0,034	-0,243	0,077	0,078	0,137
227	0,061	-0,333	-0,012	-0,009	0,058
230	0,157	0,165	0,132	0,131	0,091
231	-0,086	-0,108	-0,015	-0,015	0,094
233	-0,109	-0,200	-0,063	-0,063	-0,157
235	0,447	0,370	0,566	0,564	0,740
238	-0,067	-0,181	0,043	0,044	0,228
239	-0,431	-0,095	-0,337	-0,333	-0,165

Im Folgenden wurde untersucht, ob durch Entfernung der Verbindungen **94**, **199**, und **200** aus dem Datensatz bessere Modelle berechnet werden können. Zunächst wurden die Felder der letzten fünf besten Modelle für die Kalkulation übernommen (D, S+D, E+D, S+E+D, E). In Tabelle 32 sind die Ergebnisse nach der LOO-Validierung bzw. ohne Validierung aufgeführt und man erkennt, dass durch die Herausnahme der Verbindung **94**, **199**, und **200** die q^2 -Werte gestiegen sind. Nichts desto trotz liegen sie weiterhin in einem Bereich kleiner 0,3 und sind somit nicht zufriedenstellend. Ein Grund für die schlechten Ergebnisse der 3D-QSAR-Untersuchungen könnte die geringe Streuung der Aktivitätsdaten im Datensatz sein. Die pIC_{50} -Werte liegen vor der Herausnahme der Verbindungen **94**, **199**, und **200** in einem Bereich zwischen 4,642 und 6,089. 59 % der pIC_{50} -Werte befinden sich in einem engen Intervall zwischen 5,4-5,9. Bei Wegnahme der drei Substanzen liegen die Werte in einem Bereich zwischen 4,969 und 6,057. 65 % der Aktivitätswerte liegen innerhalb des Bereiches zwischen 5,4-5,9. Durch die Synthese weiterer disubstituierter Anthranilsäure-Derivate, die Aktivitätsdaten außerhalb des oben genannten Intervalls zeigen, könnten die q^2 -Werte der berechneten Modelle aller Voraussicht nach verbessert werden. Vorerst muss für die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten disubstituierten Anthranilsäure-Derivate festgehalten werden, dass durch die 3D-QSAR-Untersuchungen keine weiteren Erkenntnisse bezüglich der Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu ermitteln waren.

Tabelle 32: Ergebnisse der CoMSIA-Modelle mit Herausnahme der Verbindungen 94, 199 und 200 nach Validierung durch die LOO-Methode bzw. ohne Validierung; q^2 = kreuzvalidierter, quadrierter Korrelationskoeffizient, n = Anzahl der Komponenten; r^2 = quadrierter Korrelationskoeffizient, St. Abw. = Standardabweichung.

CoMSIA-Modelle	LOO		Ohne Validierung	
	q^2	n	r^2	St. Abw.
D	0,213	1	0,369	0,227
S+D	0,208	1	0,385	0,224
E+D	0,255	1	0,448	0,213
S+E+D	0,251	1	0,456	0,211
E	0,127	1	0,328	0,242

6 Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit war die Synthese von selektiven Inhibitoren für BCRP und dualen Hemmstoffen für BCRP und P-gp. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 129 neue Verbindungen synthetisiert und charakterisiert. Es wurden drei unterschiedliche Projekte bearbeiten, die im Folgenden kurz zusammengefasst werden.

Projekt A: Synthese von Tryprostatin-Derivaten

Tryprostatin A ist ein Naturstoff, der laut Woehlecke *et al.* selektiv BCRP inhibiert [104]. Im Fokus dieser Arbeit stand die Synthese weiterer Tryprostatine zur Wirkstoffoptimierung. Die Synthese der Diketopiperazin-Derivate wurde dazu im Arbeitskreis neu etabliert (vgl. Kapitel 3.2). Am Ende standen zwei Synthesewege mit unterschiedlichen Schutzgruppenstrategien zur Einführung von säure-stabilen und säure-labilen Resten an Position R¹ und R² zur Verfügung (siehe Abbildung 60). Darüber hinaus existierte durch Alkylierung des Indolstickstoffs an Position R³ eine weitere Modifikationsmöglichkeit. Insgesamt wurden 7 neue Tryprostatin-Derivate hergestellt. Die synthetisierten Tryprostatine wurden hinsichtlich ihrer BCRP-inhibitorischen Aktivität vermessen und es stellte sich heraus, dass die Verbindungen nur eine sehr schwache bzw. gar keine Effekte aufweisen. Da die neuen Tryprostatine an Position 2 des Indolgerüsts keinen Prenyl-Rest bzw. an Position 6 keine Methoxygruppe im Vergleich zu Tryprostatin A aufweisen, muss davon ausgegangen werden, dass diese Strukturmerkmale essentiell für die BCRP-inhibitorische Aktivität sind. Auf Grund der schlechten Aktivitätsdaten der bereits synthetisierten Tryprostatine wurde dieser Sachverhalt nicht näher untersucht und das Projekt eingestellt.

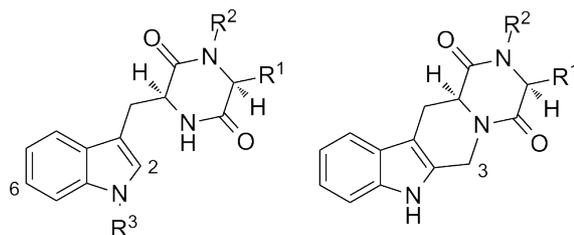


Abbildung 60: Allgemeine Strukturformel der synthetisierten Tryprostatine (links) und Fumitremorgin C-Derivate mit 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carboline-Partialstruktur (rechts).

Abschließend wurde jedoch überprüft, ob durch den Einbau einer 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carboline-Partialstruktur, eine Wirksamkeit an BCRP zu erzielen ist (siehe Abbildung 60). Fumitremorgin C und die bekannte Hemmstoffklasse der Ko-Verbindungen weisen die in Abbildung 60 dargestellte Grundstruktur auf und stellen mit Ko143 den derzeit potentesten, selektiven BCRP-Inhibitor. Die Synthese der 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carboline-Derivate wurde im Arbeitskreis neu etabliert und es sind zwei Verbindungen hieraus entstanden (vgl. Kapitel 3.3). Da die synthetisierten 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carboline-Derivate, im Gegensatz zu den entsprechenden Ko-Verbindungen mit Alkyl-Resten an Position 3, keine inhibitorische Aktivitäten an BCRP aufweisen [111], kann geschlossen werden, dass der zusätzliche Substituent an Position 3 essentiell für die hemmende Wirkung ist. Das würde mit den Erkenntnissen für die Tryprostatine übereinstimmen.

Projekt B: Synthese von neuen Tariquidar-Analoga

Tariquidar ist ein bekannter dualer Inhibitor von P-gp und BCRP. Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, welchen Einfluss die beiden Methoxygruppen an der Anthranilsäure-Partialstruktur von Tariquidar auf die P-gp-inhibitorische Aktivität haben (vgl. Abbildung 61). Für diesen Zweck musste der bekannte Syntheseweg zur Herstellung von Tariquidar-Analoga abgewandelt werden, um die Herstellung der jeweiligen Monomethoxy-Derivate zu ermöglichen (vgl. Kapitel 4.2). Die etablierte Synthese stellt eine Alternative zum patentierten Herstellungsweg von Tariquidar dar. Bei der Untersuchung der P-gp-inhibitorischen Eigenschaften wurde festgestellt, dass nur die Methoxygruppe an Position 5 des Anthranilamids (R^2) für die biologischen Effekte vonnöten ist. Somit konnten die Ergebnisse der *in silico*-Untersuchungen von Globisch *et al.* bestätigt werden [106]. Die neue Verbindung **38** mit einem IC_{50} -Wert im zweistelligen nanomolaren Bereich ($IC_{50} = 0,072 \mu M$) gehört zu den besten bekannten P-gp-Inhibitoren.

Es wurden weiterhin sechs Tariquidar-Analoga synthetisiert, bei denen die 1. und/oder 2. Verknüpfung variiert wurden (siehe Abbildung 61). Neben Carbonsäureamiden wurden auch Verbindungen mit Harnstofffunktionen hergestellt (vgl. Kapitel 4.3). Der Einbau eines Harnstoffs als 2. Verknüpfung ($Y = \text{NH}$) war nur mit einer neu entwickelten Mikrowellensynthese möglich. Verbindungen mit einem Carbonsäureamid als 1. Verknüpfung ($X = \text{db}$) und einem Harnstoff als 2. Verknüpfung ($Y = \text{NH}$) erwiesen sich als potente duale Hemmstoffe für P-gp und BCRP, wobei eine Präferenz auf dem BCRP-inhibitorischen Effekt liegt. Die beste Verbindung **49** ($\text{IC}_{50} = 0,35 \mu\text{M}$) zeigt im Hoechst 33342-Assay mit BCRP-exprimierenden Zellen vergleichbare Effekte zu Ko143.

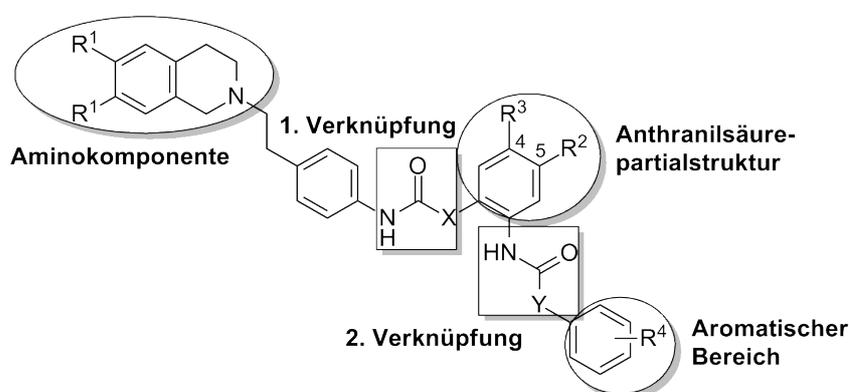


Abbildung 61: Übersicht über die variierten Partialstrukturen der synthetisierten Tariquidar-Analoga.

Auch bei den verkleinerten Tariquidar-Analoga, die von Werner Klinkhammer erstmals synthetisiert wurden (siehe Abbildung 62), sollte der Einfluss der Verknüpfungsart auf den BCRP-inhibitorischen Effekt untersucht werden. Neben der Carbonsäureamidfunktion ($X = \text{db}$) wurden auch hier überwiegend Harnstoff-Derivate ($X = \text{NH}$) synthetisiert (vgl. Kapitel 4.4.1.1). Die dafür benötigten Isocyanate wurden zum Teil selbst hergestellt (vgl. Kapitel 4.4.1.2). Es zeigte sich, dass die Art der Verknüpfung auf den BCRP-inhibitorischen Effekt keinen wesentlichen Einfluss besitzt.

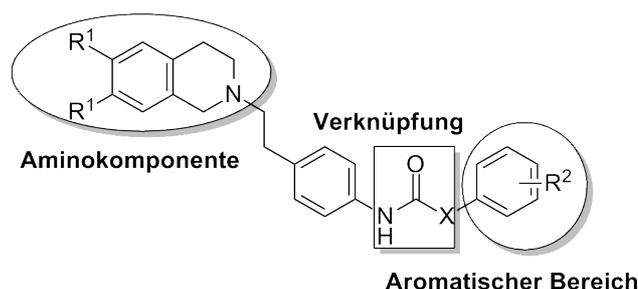


Abbildung 62: Modifizierte Bereiche der verkleinerten Tariquidar-Analoga.

Projekt C: Synthese von neuartigen disubstituierten Anthranilsäure-Derivaten mit anschließender Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen

In Anlehnung an die Arbeit von Werner Klinkhammer wurden Tariquidar-Analoga synthetisiert, die keinen basischen Stickstoff aufweisen und als disubstituierte Anthranilsäure-Derivate bezeichnet werden [105]. Pick *et al.* zeigten, dass diese neue Wirkstoffklasse potent und selektiv BCRP inhibiert [62]. und daher wurden im Rahmen dieser Arbeit weitere disubstituierte Anthranilsäure-Derivate synthetisiert, analytisch charakterisiert und für pharmakologische Untersuchungen bereitgestellt. Insgesamt sind in diesem Projekt 89 neue Verbindungen entstanden.

Zunächst wurde untersucht, ob die Grundstruktur der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate weiter verkleinert werden kann, ohne die inhibitorische Aktivität gegenüber BCRP zu senken. Es konnte gezeigt werden, dass die Aromaten der 1. und 3. aromatischen Partialstruktur essentielle Bestandteile der Wirkstoffstruktur darstellen. Auch die ortho-Verknüpfung der Anthranilsäure ist eine Voraussetzung für den hemmenden Effekt gegenüber BCRP. Meta- und para-substituierte Derivate stellten sich als inaktiv heraus.

Diese grundlegenden Erkenntnisse wurden bei der weiteren Optimierung der Wirkstoffklasse berücksichtigt. In Abbildung 63 ist dargestellt, welche Partialstrukturen der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate modifiziert wurden. Zur Variation des 1. aromatischen Bereichs wurden 31 neue Verbindungen synthetisiert. Dabei zeigte sich nach der Untersuchung der BCRP-inhibitorischen Aktivität, dass die Substituenten an Position R¹ optimalerweise eine Hammett-Konstante σ im Intervall von -0,5 bis 0 aufweisen sollten. Außerdem waren länger-kettige Reste den

kurzkettigeren vorzuziehen. Verbindung **129** mit einem Propyl-Rest an Position R¹ stellt mit einem pIC₅₀-Wert von 6,057 ± 0,159 eine der besten Verbindungen der gesamten Verbindungsklasse dar. Die Fragestellung, ob der ursprüngliche Hydroxyethyl-Rest mit seinen Wasserstoffbrückendonor- und akzeptoreigenschaften einen wichtigen Beitrag für die biologische Aktivität an BCRP liefert, konnte verneint werden. Für die Zukunft wäre es interessant, weitere Derivate mit einem Alkyl-Rest an Position R¹ zu synthetisieren um z.B. die optimale Länge zu ermitteln. Nach der Synthese von 14 neuen Verbindungen mit Variationen im Bereich der 1. und 2. Verknüpfung stellte sich heraus, dass eine Carbonsäureamid-Funktion zu den besten Hemmergebnissen führt. Andere Modifikationen zeigten überwiegend einen totalen Wirkungsverlust. Zur Modifikation der Anthranilsäure-Partialstruktur standen zwei Synthesewege zur Verfügung. Die Variation dieses Strukturbereichs war zum einen durch die Verwendung unterschiedlicher 2-Nitrobenzoesäure-Derivate möglich, die nach dem allgemeinen Syntheschema verarbeitet wurden (siehe Abbildung 38). Zum anderen wurde eine neue Herstellungsmöglichkeit entwickelt, bei der ein N-BOC-geschütztes Anthranilsäure-Derivate zum Einsatz kam (siehe Abbildung 47). Insgesamt wurden 11 neue disubstituierte Anthranilsäure-Derivate synthetisiert. Hinsichtlich der Struktur-Wirkungs-Beziehung konnten für diese Partialstruktur keine eindeutigen Aussagen ermittelt werden, auch nicht mit Hilfe von QSAR-Untersuchungen. Durch Modifikation der 3. aromatischen Partialstruktur sind 18 neue Verbindungen entstanden. Variationen in diesem Bereich haben keinen größeren Einfluss auf die pIC₅₀-Werte der Substanzen.

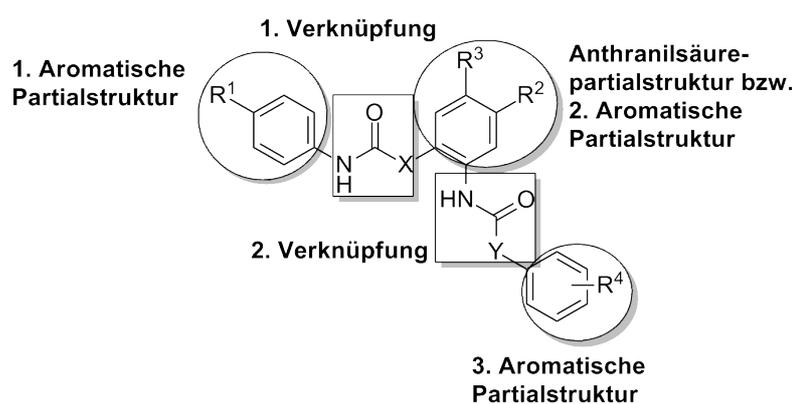


Abbildung 63: Übersicht über die modifizierten Partialstrukturen der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden außerdem Dimere aus den disubstituierten Anthranilsäure-Derivaten synthetisiert. Zwei Moleküle mit jeweils einem Hydroxyethyl-Rest wurden über einen

Kohlensäurediester oder mit Bernsteinsäure als Carbonsäureester miteinander verknüpft. Funktionelle Untersuchungen der synthetisierten Dimere war leider nicht möglich, da sich der Kohlensäurediester unter den Testungsbedingungen als instabil herausstellte und der Carbonsäureester, auf Grund seiner lipophilen Eigenschaften, nicht löslich war. Für die Zukunft wäre es interessant, Dimere aus weniger lipophilen Dicarbonsäuren zu synthetisieren, so dass die biologische Testung möglich ist.

1. Aromatische Partialstruktur

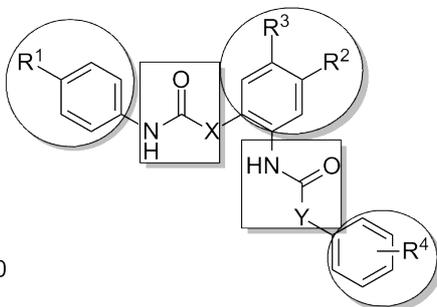
Dieser Strukturbereich sollte aromatisch sein.

Längerkettige Reste an Position R¹ sind besser als kurze.

Die Hammett-Konstante des Substituenten sollte im Bereich von -0,5 und 0 liegen.

1. Verknüpfung

Die optimale Verknüpfung stellt ein Carbonsäureamid dar.



Anthranilsäure-partialstruktur bzw. 2. Aromatische Partialstruktur

Die ortho-Verknüpfung der Anthranilsäure ist wichtig für die BCRP-inhibitorische Aktivität.

Der Einfluss der Substituenten R² und R³ hängt vom Rest R⁴ ab. Jedoch sind keine eindeutigen Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu erkennen.

2. Verknüpfung

Die optimale Verknüpfung stellt ein Carbonsäureamid dar.

3. Aromatische Partialstruktur

Dieser Strukturbereich sollte aromatisch sein.

Es sind keine Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu erkennen.

Abbildung 64: Zusammenfassung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate.

In Abbildung 64 sind die wichtigsten Erkenntnisse hinsichtlich der Struktur-Wirkungs-Beziehungen der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate kompakt dargestellt. Trotz Berechnung von CoMFA- und CoMSIA-Modellen aus einem Datensatz von 32 Verbindungen, konnten keine quantitativen Aussagen zu den Struktur-Wirkungs-Beziehungen getroffen werden, da die Qualität der Modelle mit kreuzvalidierten q^2 -Werten kleiner als 0,3 nicht zufriedenstellend war. Die pIC_{50} -Werte der Verbindungen liegen zu nahe beieinander um ein valides Modell berechnen zu können. Nichts desto trotz kann festgehalten werden, dass durch die umfassenden Modifikationen der Leitstruktur Verbindungen synthetisiert werden konnten, die im Vergleich zu den Ausgangssubstanzen von Werner Klinkhammer BCRP effektiver inhibieren.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Materialien und Methoden

Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Acros Organics (Geel, Belgien), Sigma-Aldrich (Steinheim, Deutschland), Alfa Aesar (Karlsruhe, Deutschland), ABCR (Karlsruhe, Deutschland) oder Merck (Darmstadt, Deutschland) über die Zentrale Chemikalienversorgung Endenich (ZVE) der Universität Bonn bezogen.

Lösungsmittel

In der Regel wurden die Lösungsmittel mit der vom Hersteller gelieferten Qualität verwendet. Getrocknetes DCM und DMF konnte mit CaH_2 hergestellt werden. Je nach Bedarf wurde DCM in einer Lösemitteldestille frisch aufgereinigt. DMF hingegen wurde auf Vorrat destilliert und über Molekularsieb (3\AA) im Kühlschrank gelagert. Lithiumaluminiumhydrid wurde zum Trocknen von THF eingesetzt. Die Destillation erfolgte auch hier unmittelbar vor der Verwendung. Wasser wurde ausschließlich demineralisiert verwendet. Für die analytische und präparative HPLC wurde entgastes Milipor-Wasser und Lösungsmittel in HPLC-Qualität eingesetzt.

Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden die Substanzen auf mit Kieselgel beschichteten Aluminiumplatten der Firma Merck vom Typ 60 F₂₅₄ aufgetragen. Als Fließmittel wurden die in den Monographien angegebenen Lösungsmittelgemische verwendet. Die Detektion erfolgte UV-spektroskopisch bei den Wellenlängen 254 nm und 366 nm. Zusätzlich erfolgte bei einigen Aminen

eine Detektion mit Ninhydrin-Lösung oder mit Dragendorffs-Sprühareagenz. Die Detektionsreagenzien wurden nach der Rezeptur im Organikum angefertigt.

Präparative Säulenchromatographie

Präparative Aufreinigungen bzw. Filtrationsvorgänge wurden je nach Ansatzgröße mit unterschiedlich langen und breiten Glassäulen durchgeführt. Als feste Phase wurde Kieselgel Si 60 (43-60 µm) der Firma Merck (Darmstadt, Deutschland) verwendet. Das Kieselgel wurde mit dem jeweiligen Fließmittel angeschlemmt und in die Glassäule gefüllt. Durch die Verwendung einer Aquariumpumpe konnte der Abfluss des Fließmittels stark beschleunigt werden. Den Abschluss der dicht gepackten Säule bildete eine Seesandschicht.

Präparative Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die verwendete präparative HPLC bestand aus folgenden Komponenten: Pumpe (Wellchrom Präparative HPLC-Pumpe K-1800 von der Firma Knauer GmbH (Berlin, Deutschland), Autosampler (Midas von der Firma Spark Holland BV (Emmer, Niederlande), UV-Detektor (Wellchrom Spektralphotometer K-2501 von der Firma Knauer GmbH). Als stationäre Phase wurde eine C8-Säule (Vertex-Säule Eurospher 100-10 C8 (250x20 mm) der Firma Knauer eingesetzt. Als mobile Phase wurden unterschiedlichen Mischungen aus Methanol (HPLC-Qualität von der Firma J.T. Baker (Griesheim, Deutschland)) und Wasser verwendet. Das verwendete Wasser wurde mit einem Wasseraufbereitungssystem Milli-Q® der Firma Millipore Corporation (Billerica, USA) steril filtriert, deionisiert und mit Hilfe einer Vakuumpumpe entgast. Die genaue Zusammensetzung des Elutionsmittels und die Fließmittelgeschwindigkeit ist in den Monographien im experimentellen Teil angegeben.

Analytische Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)

Für analytische Messungen stand eine HPLC mit folgenden Komponenten zur Verfügung: Pumpe (Wellchrom HPLC Pumpe K-1001 von der Firma Knauer (Berlin, Deutschland)), Autosampler (Midas von der Firma Spark Holland BV (Emmer, Niederlande), Entgasereinheit von Knauer (Berlin, Deutschland), UV-Detektor (Wellchrom Photodiodenarraydektor K-2800 von der Firma Knauer). Als stationäre Phase wurden folgende RP-Säulen eingesetzt: 1) Eurospher 100-5 C8 (250x4

mm) mit der Vorsäule Vertex-Plus Eurospher 100-5 C8 (5x4 mm) von der Firma Knauer GmbH; 2) Eurospher II 100-5 C18 H (50x4 mm) mit der Vorsäule Vertex-Plus Eurospher II 100-5 C18 H (5x4 mm) von der Firma Knauer GmbH. Als Elutionsmittel wurden unterschiedliche Mischungen aus Acetonitril (HPLC-Qualität von der Firma VWR (Darmstadt, Deutschland)) und Wasser bzw. Methanol (HPLC-Qualität von der Firma J.T. Baker (Griesheim, Deutschland)) und Wasser verwendet. Das verwendete Wasser wurde mit einem Wasseraufbereitungssystem Milli-Q® der Firma Millipore Corporation (Billerica, USA) steril filtriert, deionisiert und mit Hilfe einer Vakuumpumpe entgast. Die genaue Zusammensetzung des Elutionsmittels ist den Monographien im experimentellen Teil zu entnehmen. Mit dem genannten HPLC-System konnten nicht direkt die exakten Retentionszeiten t_R der Verbindungen gemessen werden. Die Zeitmessung begann mit dem Start der Software, bereits 0,5 min (= Korrekturbetrag x) bevor die aufgespritzte Verbindung die Säule erreichte. Der Kapazitätsfaktor k' wurde mit folgender Formel berechnet:

$$k' = \frac{t_R^{\text{exp}} - t_0^{\text{exp}}}{(t_0^{\text{exp}} - x)}$$

t_R^{exp} = experimentell bestimmter Retentionszeit; t_0^{exp} = experimentell bestimmte Totzeit; x = Korrekturbetrag

Mikrowellensynthesen

Die Mikrowellensynthesen wurden in einer für das Labor konzipierten Mikrowelle namens Discover der Firma CEM (Kamp-Lintfort, Deutschland) mit den dafür vorgesehenen Reaktionsgefäßen mit Septum durchgeführt.

Hydrierapparatur

Die katalytischen Hydrierungen wurden in einer Apparatur durchgeführt, die von Herrn F. Scholl für das Pharmazeutische Institut der Universität Bonn gebaut wurde. Bei dieser Apparatur wurde der Reaktionsansatz in eine 500 ml-Druckflasche gefüllt und mit Hilfe eines Magnetrührers durchmischt. Der molekulare Wasserstoff für die Reaktion und der Stickstoff zum Spülen wurden über Druckgasflaschen in das Reaktionsgefäß geleitet.

NMR-Spektroskopie

^1H -NMR und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit einem Gerät Avance DRX 500 der Firma Bruker BioSpin (Rheinstetten, Deutschland) aufgenommen. ^1H -Spektren wurden bei einer Frequenz von 500 MHz und ^{13}C -Spektren bei 125 MHz gemessen. Die Kopplungskonstanten wurden in Hertz [Hz] und die Verschiebungen in part per million [ppm] bezogen auf Trimethylsilan angegeben. Die Spektren wurden in der Regel in DMSO-*d*₆ aufgenommen. Die Signalaufspaltungen ist in den Monographien mit folgenden Abkürzungen wiedergegeben: s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Duplett, dd = Duplett vom Duplett, dt = Duplett vom Triplet, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplet. Die Strukturformeln in den Monographien sind durchnummeriert um die Zuordnung der Peaks zu erleichtern. Die Nummerierung erfolgte nicht anhand der IUPAC-Regeln. Mit Sternchen (*) gekennzeichnete Protonen sind in D₂O austauschbar.

Elementaranalyse

Die Messungen wurden mit dem Gerät „Elementar VarioEL“ der Firma Elementar Analysensysteme (Hanau, Deutschland) durchgeführt. Die Werte für Kohlenstoff, Stickstoff und Wasserstoff wurden in Prozent angegeben.

7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

7.2.1 AAV für die Tryprostatin- und Fumitremorgin C-Analoga (Projekt A)

AAV1: Herstellung eines Carbonsäureamids mit Carbonyldiimidazol (CDI)

Die N-tBOC-L-Aminosäure (1 Äq.) und das CDI (1 Äq.) werden in ungefähr 12 ml/mmol THF gelöst bzw. suspendiert und solange gerührt bis keine CO₂-Bildung mehr zu erkennen ist. Der Reaktionsansatz wird durch die Aminkomponente ergänzt und 1-2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rest in Wasser aufgenommen. Man überführt das Produkt über dreimalige Extraktion mit EtOAc in die organische Phase und wäscht diese mit 1M NaOH und 1M HCl. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer entfernt und man erhält ein öliges Rohprodukt.

AAV2: Herstellung eines Carbonsäureamids mit 2-Brom-1-ethyl-pyridinium-tetra-fluoroborat (BEP)

Eine Mischung aus 2,2 mmol der N-tBOC-geschützten *L*-Aminosäure, 2,17 mmol des 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin-Derivates, 2,2 mmol BEP und 6,4 mmol DIPEA wird in 1,4 ml/mmol DCM 1 min unter Eiskühlung gerührt, gefolgt von 1 Stunde bei RT. Danach wird der Reaktionsansatz mit DCM verdünnt und dreimal mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung und einer 10 % igen wässrigen Zitronensäure-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mit THF aufgenommen und das Produkt durch Zugabe von PE ausgefällt. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Aufreinigungsschritte direkt weiter umgesetzt.

AAV3: Abspaltung einer N-tBOC-Schutzgruppe mit konzentrierter Ameisensäure mit anschließender Zyklisierung zum Diketopiperazin

Der N-tBOC-Dipeptidmethylester wird mit 20 ml/mmol konzentrierter Ameisensäure versetzt und zwei Stunden bei RT gerührt. Nach dem Entfernen der Ameisensäure am Rotationsverdampfer, wird der Rückstand in einer Mischung aus Toluol/2-Butanol (1:4) gelöst und 24 h refluxiert. Das zyklisierte Produkt fällt entweder schon in der Hitze oder nachdem das Lösungsmittel eingeeengt wurde in der Kälte aus.

AAV 4: Abspaltung einer N-tBOC-Schutzgruppe mit Ether/HCl_{gasförmig} mit anschließender Zyklisierung zum Diketopiperazin

Das N-tBOC-geschützte Dipeptid wird mit wenig EtOAc versetzt und bei 0 °C gerührt. Nach kurzer Zeit wird Ether/HCl_{gasförmig} zugegeben und der Reaktionsansatz 10 min unter Eiskühlung und danach bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man fügt 10 ml EtOAc hinzu und verdampft dieses direkt wieder unter Vakuum. Dieser Vorgang wird zweimal wiederholt. Die entschützte Zwischenstufe wird sofort weiter umgesetzt, indem 20 ml Methanol und 2 ml TEA zugefügt werden. Diese Mischung wird eine Stunde bei RT gerührt, wobei das zyklisierte Produkt als weißer Feststoff ausfällt. Man entfernt das Lösungsmittel und das überschüssige TEA am Rotationsverdampfer und kristallisiert das Produkt mit einem Gemisch aus Ethanol und Wasser (1:1) um.

AAV5: Alkylierung des Indolstickstoffs

Die N-tBOC-geschützte L-Aminosäure (1. Äq) wird mit 4 ml/mmol getrocknetem DMF bei 0 °C versetzt. Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl, 2,5 Äq.) wird vorsichtig zugegeben und die Mischung 10 min bei gleichbleibender Temperatur gerührt. Nachdem 1,5 Äq. des Alkylants zugesetzt wurden, rührt man den Ansatz 2 h unter Eiskühlung. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser gestoppt und der Ansatz mehrfach mit n-Hexan gewaschen. Die n-Hexan-Phasen werden verworfen. Mit 1M, wässriger NaHSO₄-Lösung wird der pH-Wert der wässrigen Phase auf 3 eingestellt, so dass das Produkt durch Extraktion mit EtOAc in die organische Phase überführt werden kann. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet. Zum Abschluss wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und man erhält ein öliges Rohprodukt.

7.2.2 AAV für die Tariquidar-Analoga (Projekt B)

AAV6: Synthese der Nitrophenethylamine

Die Mischung aus einem Tetrahydroisochinolin-Derivat (1,01 Äq.) , 4-Nitrophenethylbromid (1 Äq.) und Kaliumcarbonat (1,7 Äq.) wird mit ca. 10 ml/mmol Acetonitril versetzt und 24 h unter Reflux erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingengt. Das Produkt wird in THF gelöst und durch Zugabe von PE ausgefällt. Zur Aufreinigung wird eine Umkristallisation mit Ethanol durchgeführt.

AAV7: Katalytische Hydrierung einer Nitroverbindungen

Die Nitroverbindung wird in so wenig wie möglich EtOH oder einem EtOH/THF-Gemisch gelöst und mit einer Spatelspitze angefeuchtetem Pd/Kohle-Katalysator versetzt. Die Hydrierung wird bei einem Wasserstoffdruck von ca. 2-3 bar durchgeführt. Nach 12-24 h ist die Reduktion komplett abgelaufen. Mit Hilfe einer kurzen Filtrationssäule aus Kieselgel und EtOAc als Elutionsmittel kann der Pd/Kohle-Katalysator entfernt werden. Das Filtrat wird im Anschluss bis zur Trockene eingengt und das Produkt mit THF aufgenommen und mit Petrolether ausgefällt.

AAV8: Herstellung von Isocyanaten aus Carbonsäuren

Die 1 Äq. Carbonsäure, 3 Äq. DPPA und 3,04 Äq. Proton Sponge™ (1,8-Bis(dimethylamino)-naphthalen) werden in ungefähr 15 ml/mmol Toluol gelöst bzw. suspendiert und 1 Stunde unter Stickstoffatmosphäre bei 60 °C gerührt. Danach wird der Reaktionsansatz 2 h auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsansatzes wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Es erfolgen keine weiteren Aufreinigungsschritte. Das gebildete Isocyanat wird sofort zum entsprechenden Harnstoff in THF umgesetzt (siehe AAV9 bzw. AAV10).

AAV9: Synthese der Harnstoffe

Eine Lösung des Amins (1 Äq.) in ca. 20 ml/mmol getrocknetem DCM bzw. THF wird mit 6 Tropfen TEA versetzt. Nach einigen Minuten wird das Isocyanat (1 Äq.) unter Rühren dazugegeben und anschließend 12 Stunden refluxiert. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel unter Vakuum abgezogen und der Rest in 30 ml Wasser aufgenommen. Es folgt eine dreimalige Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc. Zur Aufreinigung wird die organische Phase mit 1N NaOH und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird unter Vakuum bis zur Trockene eingengt, woraufhin der Rest mit THF gelöst wird. Die Zugabe von Petrolether und Kälte bewirkt ein Auskristallisieren des Rohprodukts. Die Aufreinigung erfolgt entweder durch Umkristallisation mit einem Gemisch aus Ethanol/Wasser oder DCM/PE oder säulenchromatographisch.

AAV 10: Synthese der sterisch anspruchsvolleren Harnstoffe mit Anthranilsäure-Partialstruktur mit Hilfe der Mikrowelle

Das Amin (1 Äq.) und 10 Tropfen TEA werden in einem Becherglas in 5 ml/mmol getrocknetem THF gelöst. Man gibt das Isocyanat (1,2 Äq.) hinzu und überführt die Lösung in ein Reaktionsgefäß für die Mikrowelle, das mit einem Septum verschlossen wird. Bei der Mikrowelle werden folgende Parameter eingestellt: 150 W (Leistung), 130 °C (Reaktionstemperatur), 3 min (run time), 5 min (hold time). Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rest mit Wasser aufgenommen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1M NaOH gewaschen und im Anschluss unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit wenig THF gelöst und durch die Zugabe von PE fällt das Produkt aus. Das Rohprodukt wird mit Ethanol/Wasser oder DCM/PE umkristallisiert.

AAV11: Herstellung eines Säurechlorids mit Thionylchlorid

Die Carbonsäure (1 Äq.) wird in getrocknetem Toluol gelöst bzw. suspendiert. Man fügt eine katalytische Menge DMF hinzu. Im folgenden wird Thionylchlorid (ca. 6 Äq.) tropfenweise unter Feuchtigkeitsausschluss zugesetzt. Der Reaktionsansatz wird 4 h auf 75 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel und das überschüssige Thionylchlorid am Rotationsverdampfer entfernt. Das gebildete Säurechlorid wird direkt weiter umgesetzt (siehe AAV12).

AAV12: Herstellung eines Carbonsäureamids mit einem Säurechlorid

Das Amin (1 Äq.) wird in ca. 15 ml/mmol getrocknetem THF und einigen Tropfen TEA vorgelegt und unter Eiskühlung gerührt. Das Säurechlorid (1,2 Äq.) wird ebenfalls in getrocknetem THF gelöst bzw. suspendiert und über einen Tropftrichter langsam dem Reaktionsansatz zugefügt. Im weiteren Verlauf wird die Lösung ca. 2-4 h bei RT gerührt. Nach Ablauf der Reaktion wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rest in ca. 30 ml Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit EtOAc extrahiert. Man vereinigt die organische Phasen und wäscht sie dreimal mit 1M NaOH. Zum Schluss wird die organische Phase bis zur Trockene eingengt und der Rückstand in wenig THF aufgenommen. Durch die Zugabe von PE kann das Produkt ausgefällt werden und im Anschluss mit DCM/PE (1:1) oder Wasser/Ethanol (1:1) umkristalliert oder mit Hilfe der Säulenchromatographie aufgereinigt werden.

7.2.3 AAV für die disubstituierten Anthranilsäure-Derivate (Projekt C)**AAV13: Herstellung eines Säurechlorids mit Oxalylchlorid**

1 mmol der Carbonsäure wird in ca. 10 ml getrocknetem THF oder DCM gelöst bzw. suspendiert. Die Zugabe eines Tropfens DMF dient zur Katalyse der Reaktion. Danach wird langsam das 1,2 mmol Oxalylchlorid zugetropft und der Reaktionsansatz 30–120 min bei RT gerührt. Im Anschluss wird das Lösungsmittel und das überschüssige Oxalylchlorid unter Vakuum entfernt und das Säurechlorid ohne weitere Aufreinigungsschritte direkt für die anschließende Reaktion verwendet (siehe AAV14).

AAV14: Herstellung eines Carbonsäureamids mit einem Säurechlorid

Eine Lösung mit dem Amin (1 Äq.), einigen Tropfen TEA und ca. 15 ml/mmol trockenem THF wird unter Eiskühlung gerührt. Über einen Tropftrichter wird eine Lösung des Säurechlorids (1,2 Äq.) in getrocknetem THF langsam zugegeben. Der Reaktionsansatz wird 12 h gerührt, wobei die Temperatur langsam bis auf Raumtemperatur ansteigt kann. Nach Beendigung der Reaktion wird die Mischung am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt und der Rest in ca. 30 ml Wasser aufgenommen. Durch dreimalige Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc geht das gewünschte Produkt in die organische Phase über. Die vereinigten EtOAc-Phasen werden im nächsten Schritt mit 1M NaOH und 1M HCl gewaschen (nicht bei Verbindung mit basischen Eigenschaften). Zum Schluss wird die organische Phase bis zur Trockene eingengt und in wenig THF aufgenommen. Durch Zugabe von PE kann das Produkt ausgefällt und im Anschluss mit DCM/PE (1:1) oder Wasser/Ethanol (1:1) umkristalliert oder mit Hilfe der Säulenchromatographie aufgereinigt werden.

AAV15: Herstellung eines Carbonsäureamids mit TBTU/HOBt

Die Carbonsäure (1,06 Äq.) wird unter Eiskühlung mit 15 ml/mmol DCM, TBTU (1,18 Äq.), HOBt (1,18 Äq.) und 10 Tropfen DIPEA versetzt und im Anschluss 10 min gerührt. Danach wird das Amin (1 Äq.) in kleinen Portionen der Lösung zugefügt. Der Reaktionsansatz wird 4 h bei RT gerührt. Nach Abschluss der Reaktion verdünnt man mit etwas DCM und extrahiert dreimal mit Wasser und einer gesättigten NaHCO₃-Lösung. Das Lösungsmittel wird im Folgenden am Rotationsverdampfer eingengt und das Produkt mit THF aufgenommen. Durch Zugabe von PE wird das Rohprodukt ausgefällt und zum Schluss mit EtOH umkristalliert.

AAV16: Katalytische Hydrierung einer Nitroverbindung

Eine Suspension aus der Nitroverbindung und einer Spatelspitze angefeuchtetem Pd/Kohle-Katalysator in EtOH bzw. einem Gemisch aus EtOH/THF wird bei einem Wasserstoffdruck von ca. 2-3 bar hydriert. Über die regelmäßige Anfertigung von DCs kann die Reaktionszeit bestimmt werden. Nach kompletter Umsetzung wird der Pd/Kohle-Katalysator mit Hilfe einer kurzen Filtrationssäule aus Kieselgel abgetrennt. Das Filtrat wird im Anschluss bis zur Trockene eingengt und der Rest mit wenig THF gelöst. Die Zugabe von PE führt zur Präzipitation des Produktes.

AAV17: Reduktion einer Nitroverbindung mit Zinn(II)chlorid

Eine Mischung aus der 1 Äq. Nitroverbindung und 2-6 Äq. Zinn(II)chlorid in Ethanol wird 2 h refluxiert. Nachdem die Lösung abgekühlt ist, wird das Lösungsmittel entfernt und der Rest mit reichlich 1M NaOH bzw. gesättigter NaHCO₃-Lösung (bei den Sulfonamiden) aufgenommen. Man extrahiert dreimal mit Ethylacetat und im Anschluss die vereinigten organischen Phasen dreimal mit gesättigter Kochsalzlösung. Nachdem das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurde, wird der Rest in wenig THF gelöst und durch Zugabe von PE ausgefällt.

AAV18: Reduktion einer Nitroverbindung mit Natriumdithionit

Die 1 mmol der Nitroverbindung wird in ca. 20 ml einer Mischung aus 2 Teile THF, 2 Teile Wasser und 1 Teil Ethanol gelöst und mit ca. 10 mmol Natriumdithionit versetzt. Die Mischung wird auf 60 °C erhitzt. Nach 15 min wird per DC kontrolliert, ob die Reduktion vollständig abgelaufen ist oder ob gegebenenfalls etwas mehr Natriumdithionit addiert werden muss. Nach Beendigung der Reaktion wird die organische Fraktion am Rotationsverdampfer entfernt, 1M NaOH zugefügt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Anschließend werden die organischen Phasen vereint und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt wird mit THF gelöst und mit PE ausgefällt.

AAV19: Herstellung eines Harnstoffs

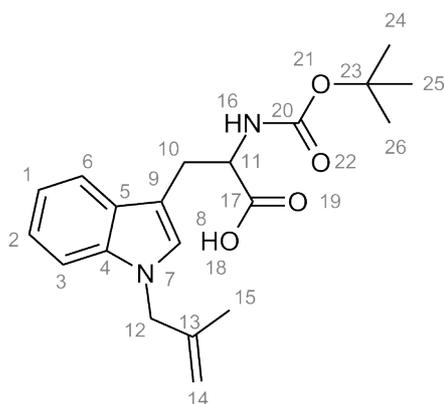
Die Aminoverbindung (1 Äq.) wird mit 10 Tropfen TEA und dem Isocyanat (1,2 Äq.) in ca. 20 ml/mmol getrocknetem THF gerührt und 12 h refluxiert. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rest in Wasser aufgenommen. Man extrahiert die wässrige Phase dreimal mit EtOAc und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1M NaOH und 1M HCl. Danach wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand mit wenig THF gelöst und das Produkt durch die Zugabe von PE ausgefällt. Die Aufreinigung erfolgt entweder durch Umkristallisation mit DCM/PE oder säulenchromatographisch.

7.3 Monographien

7.3.1 Monographien der Tryprostatin- und Fumitremorgin C-Analoga (Projekt A)

7.3.1.1 Tryprostatin-Analoga

1b (2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1-(2-methylallyl)-1H-indol-3-yl)-propansäure)



Herstellung: 2.5 mmol (761 mg) N-tBOC-L-Tryptophan wurde nach AAV5 mit 3.75 mmol (340 mg) 3-Brompropionitril zur Reaktion gebracht.

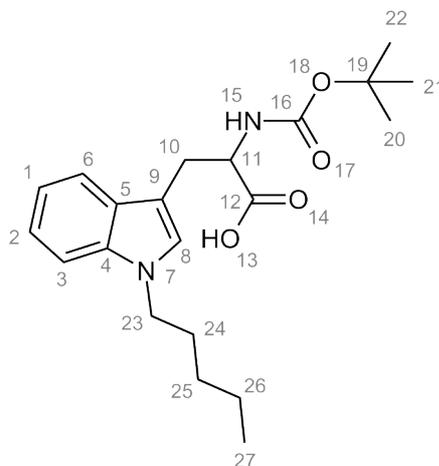
Summenformel: C₂₀H₂₆N₂O₄

Mr: 358.18

Aussehen: gelbes Öl

Rf: 0.75 (Kieselgel, EtOAc/Methanol (3:1))

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ = 12.50 (s, 1H, OH, **18**), 7.94 (s, 1H, NH, **16**), 7.53 (d, *J* = 7.9, 1H, Ar-CH, **6**), 7.35 (d, *J* = 8.2, 1H, Ar-CH, **3**), 7.09 (m, 2H, Ar-CH, **2/8**), 7.00 (m, 1H, Ar-CH, **1**), 4.80 (s, 1H, =CH₂, **14 (1H)**), 4.67 (s, 2H, CH₂, **12**), 4.60 (s, 1H, **14 (1H)**), 4.17 (td, *J* = 4.9, 8.8, 1H, CH, **11**), 3.14 (dd, *J* = 4.7, 14.5, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 2.98 (dd, *J* = 9.2, 14.5, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 1.58 (s, 3H, CH₃, **15**), 1.26 (d, *J* = 48.6, 9H, 3xCH₃, **24/25/26**)

1c (2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-propancarbonsäure)

Herstellung: 2.5 mmol (761 mg) N-tBOC-L-Tryptophan wurde nach AAV5 mit 3.75 mmol (566 mg) Brompentan zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{21}H_{30}N_2O_4$

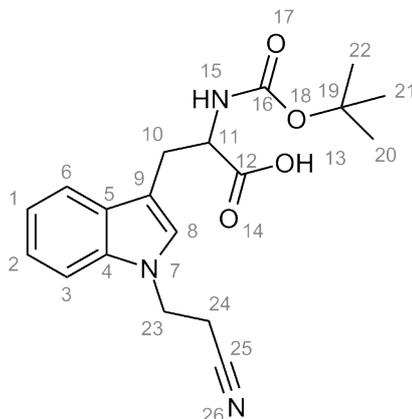
Mr: 374.47

Ausbeute: wurde nicht bestimmt, gelbes Öl

Rf: 0.70 (Kieselgel, EtOAc/Methanol (3:1))

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 12.53 (s, 1H, OH, **13**), 7.94 (s, 1H, NH, **15**), 7.52 (d, J = 7.9, 1H, Ar-CH, **6**), 7.39 (d, J = 8.2, 1H, Ar-CH, **3**), 7.14-7.07 (m, 2H, Ar-CH, **2/8**), 6.99 (t, J = 7.4, 1H, Ar-CH, **1**), 4.18-4.12 (m, 1H, CH, **11**), 4.08 (t, J = 7.0, 2H, CH₂, **23**), 3.12 (dd, J = 4.6, 14.6, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 2.97 (dd, J = 9.3, 14.6, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 1.74-1.67 (m, 2H, CH₂, **24**), 1.32 (s, 9H, 3xCH₃, **20/21/22**), 1.30-1.25 (m, 2H, CH₂, **26**), 1.24-1.17 (m, 2H, CH₂, **25**), 0.83 (t, J = 7.2, 3H, CH₃, **27**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 173.91 (1C, CO, **12**), 162.40 (1C, CO, **16**), 155.38 (1C, Ar-C, **4**), 135.98 (1C, Ar-C, **5**), 127.72 (1C, Ar-CH, **8**), 126.92 (1C, Ar-CH, **2**), 121.06 (1C, Ar-CH, **1**), 118.46 (1C, Ar-CH, **6**), 109.76 (1C, Ar-C, **9**), 109.74 (1C, Ar-CH, **3** (3C, 3xCH₃, **20/21/22**), 26.87 (1C, CH₂, **10**), 21.86 (1C, CH₂, **26**), 13.95 (1C, CH₃, **27**), 78.07 (1C, C, **19**), 54.52 (1C, CH, **11**), 45.36 (1C, CH₂, **23**), 29.62 (1C, CH₂, **24**), 28.54 (1C, CH₂, **25**)

1d (2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1-(2-cyanoethyl)-1H-indol-3-yl)-propancarbonsäure)

Herstellung: 2.5 mmol (761 mg) N-tBOC-L-Tryptophan wurde nach AAV5 mit 3.75 mmol (502 mg) Methallylchlorid zur Reaktion gebracht.

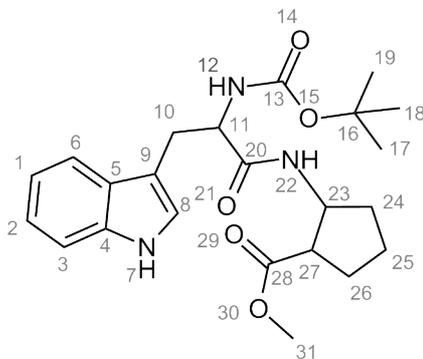
Summenformel: $C_{19}H_{23}N_3O_4$

Mr: 357.4

Ausbeute: 91 % (815 mg), gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 12.52 (s, 1H, OH, **13**), 7.55 (d, J = 7.8, 1H, NH, **15**), 7.51 (d, J = 8.3, 1H, Ar-CH, **6**), 7.21 (s, 1H, Ar-CH, **8**), 7.16-7.12 (m, 1H, Ar-CH, **2**), 7.04 (t, J = 7.5, 1H, Ar-CH, **1**), 6.92 (d, J = 8.1, 1H, Ar-CH, **3**), 4.42 (tt, J = 5.2, 10.4, 2H, CH₂, **23**), 4.18-4.12 (m, 1H, CH, **11**), 3.12 (dd, J = 4.7, 14.6, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 3.01-2.93 (m, 3H, 2xCH₂, **10 (1H)/24**), 1.32 (s, 9H, 3xCH₃, **20/21/22**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 173.93 (1C, CO, **12**), 155.52 (1C, CO, **16**), 135.87 (1C, Ar-C, **4**), 127.95 (1C, Ar-C, **5**), 126.75 (1C, Ar-CH, **8**), 121.50 (1C, Ar-CH, **2**), 119.08 (1C, Ar-CH, **1**), 118.93 (1C, Ar-C, **25**), 118.79 (1C, Ar-CH, **6**), 110.92 (1C, Ar-C, **9**), 109.92 (1C, Ar-CH, **3**), 78.15 (1C, C, **19**), 54.55 (1C, CH, **11**), 41.18 (1C, CH₂, **23**), 28.29 (3C, 3xCH₃, **20/21/22**), 18.71 (1C, CH₂, **24**)

2a (2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propanamido)-cyclo-pentancarbonsäuremethylester)

Herstellung: 5 mmol (1521 mg) N-tBoc-L-Tryptophan **1a** wurde nach AAV1 mit 5 mmol (828 mg) L-Prolinmethylester-HCl umgesetzt. Das Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.

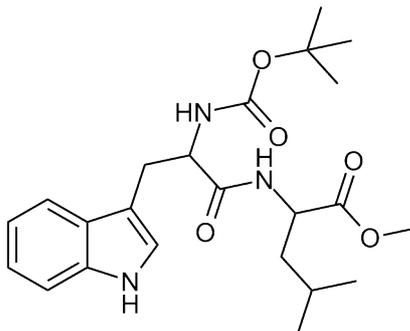
Summenformel: $C_{23}H_{31}N_3O_5$

Mr: 429.51

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.83 (s, 1H, NH, **7**), 7.55 (m, 2H, NH, **12/22**), 7.33 (d, J = 8.0, 1H, Ar-CH, **6**), 7.19 (s, 1H, Ar-CH, **8**), 7.06 (t, J = 7.4, 1H, Ar-CH, **2**), 6.99 (t, J = 7.6, 1H, Ar-CH, **1**), 6.92 (d, J = 8.1, 1H, Ar-CH, **3**), 4.46-4.41 (m, 1H, CH, **11**), 4.36-4.32 (m, 1H, CH, **23**), 3.61 (s, 3H, CH₃, **31**), 3.47-3.42 (m, 1H, CH, **27**), 3.02 (dd, J = 4.8, 14.8, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 2.89 (m, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 2.20-2.12 (m, 1H, CH₂, **26 (1H)**), 1.93-1.86 (m, 2H, 2xCH₂, **24 (1H)/26 (1H)**), 1.84-1.77 (m, 1H, CH₂, **24 (1H)**), 1.30 (s, 9H, 3xCH₃, **17/18/19**), 1.20-1.09 (m, 2H, CH₂, **25**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 172.58 (1C, CO, **28**), 170.79 (1C, CO, **20**), 155.44 (1C, CO, **13**), 136.18 (1C, Ar-C, **4**), 127.34 (1C, Ar-C, **5**), 124.16 (1C, Ar-CH, **8**), 120.96 (1C, Ar-CH, **2**), 118.51 (1C, Ar-CH, **1**), 118.15 (1C, Ar-CH, **6**), 111.49 (1C, Ar-CH, **3**), 109.96 (1C, Ar-C, **9**), 77.98 (1C, C (tert. Butyl), **16**), 58.72 (1C, CH, **11**), 52.99 (1C, CH, **23**), 51.89 (1C, CH₃, **31**), 46.61 (1C, CH, **27**), 28.67 (1C, CH₂, **24**), 28.31 (3C, 3xCH₃, **17/18/19**), 26.83 (1C, CH₂, **26**), 24.83 (1C, CH₂, **25**), 21.70 (1C, CH₂, **25**)

2b (2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propanamido)-4-methylpentancarbonsäuremethylester)

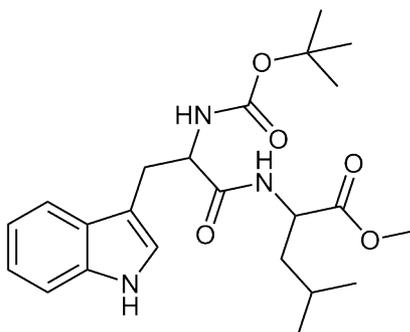


Herstellung: 2.5 mmol (761 mg) N-tBOC-*L*-Tryptophan **1a** wurde nach AAV1 mit 2.5 mmol (454 mg) *L*-Leucinmethylester-HCl zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.

Summenformel: C₂₃H₃₃N₃O₅

Mr: 431.53

2c (2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propanamido)-3-methylpentancarbonsäuremethylester)

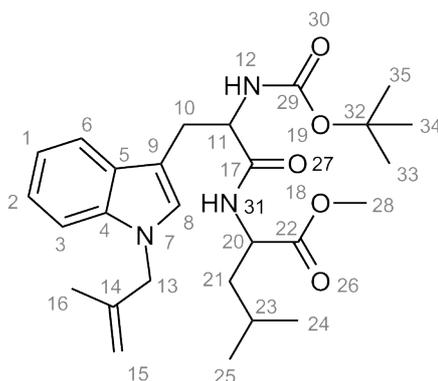


Herstellung: 2.5 mmol (761 mg) N-tBOC-*L*-Tryptophan **1a** wurde nach AAV1 mit 2.5 mmol (454 mg) *L*-Isoleucinmethylester-HCl zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.

Summenformel: C₂₃H₃₃N₃O₅

Mr: 431.53

2d (2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1-(2-methylallyl)-1H-indol-3-yl)-propanamido)-4-methylpentansäuremethylester)



Herstellung: 2.5 mmol 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1-(2-methylallyl)-1H-indol-3-yl)-propanensäure **1b** wurde nach AAV1 mit 2.5 mmol *L*-Leucinmethylester-HCl zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₂₀H₂₆N₂O₄

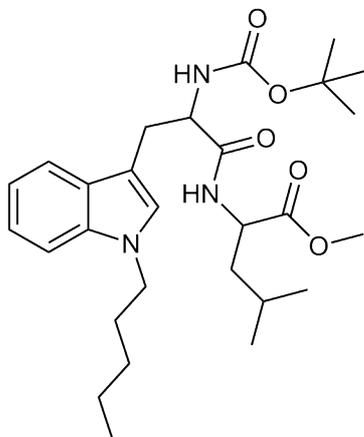
Mr: 358.18

Ausbeute: wurde nicht bestimmt, gelbes Öl

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 8.18 (d, *J* = 7.8, 1H, NH), 7.60 (d, *J* = 7.9, 1H, NH), 7.34 (d, *J* = 8.2, 1H, Ar-CH, **6**), 7.10-7.06 (m, 3H, Ar-CH, **2/8**), 7.00 (t, *J* = 7.0, 1H, Ar-CH, **1**), 6.68 (d, *J* = 8.6, 1H, **3**), 4.81 (s, 1H, =CH₂, **15 (1H)**), 4.66 (s, 2H, CH₂, **13**), 4.62 (s, 1H, =CH₂, **15 (1H)**), 4.37-4.31 (m, 1H, CH, **11**), 4.27-4.21 (m, 1H, CH, **20**), 3.61 (s, 3H, CH₃, **28**), 3.06 (dd, *J* = 4.5, 14.6, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 2.89 (m, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 1.69-1.59 (m, 2H, CH₂, **21**), 1.59 (s, 3H, CH₃, **16**), 1.54-1.45 (m, 1H, CH, **23**), 1.28 (s, 9H, 3xCH₃, **33/34/35**), 0.88 (d, *J* = 6.5, 3H, CHCH₃), 0.83 (d, *J* = 6.5, 3H, CHCH₃)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 173.02 (1C, CO, **22**), 172.09 (1C, CO, **17**), 155.15 (1C, CO, **29**), 142.03 (1C, Ar-C, **4**), 136.24 (1C, Ar-C, **5**), 127.98 (1C, C, **14**), 127.61 (1C, Ar-CH, **8**), 121.11 (1C, Ar-CH, **2**), 118.97 (1C, Ar-CH, **1**), 118.49 (1C, Ar-CH, **6**), 111.85 (1C, Ar-CH, **15**), 110.05 (1C, Ar-C, **9**), 109.97 (1C, Ar-CH, **3**), 78.08 (s, 1H, C, **32**), 55.00 (1C, CH, **11**), 51.94 (1C, CH, **20**), 51.47 (1C, CH₂, **13**), 50.30 (1C, OCH₃, **28**), 40.03 (1C, CH₂, **21**), 28.20 (3C, 3xCH₃, **33/34/35**), 27.59 (1C, CH₂, **10**), 24.22 (1C, CH, **23**), 22.90 (1C, CHCH₃), 21.43 (1C, CHCH₃), 19.77 (1C, CH₃, **16**)

2e (2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-propanamido)-4-methylpentansäuremethylester)



Herstellung: 2.5 mmol (858 mg) 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-propancarbonsäure **1c** wurde nach AAV1 mit 2.5 mmol (454 mg) *L*-Leucinmethylester-HCl zur Reaktion gebracht.

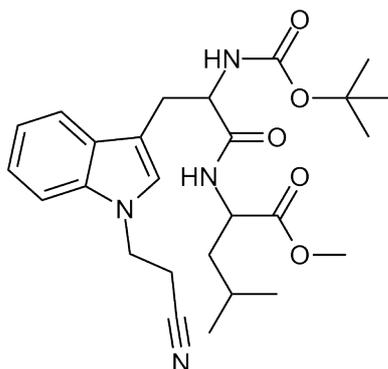
Summenformel: $C_{28}H_{43}N_3O_5$

Mr: 501.66

Ausbeute: wurde nicht bestimmt, gelbes Öl

Rf: 0.99 (Kieselgel, EtOAc)

2f (2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1-(2-cyanoethyl)-1H-indol-3-yl)-propanamido)-4-methylpentansäuremethylester)



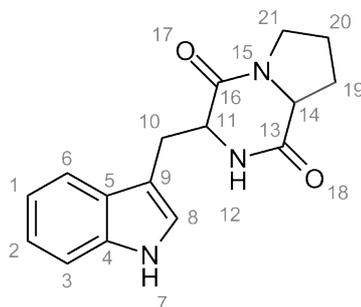
Herstellung: 2.5 mmol (893 mg) 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1-(2-cyanoethyl)-1H-indol-3-yl)-propancarbonsäure **1d** wurde nach AAV1 mit 2.5 mmol (454 mg) *L*-Leucinmethylester-HCl zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{26}H_{36}N_4O_6$

Mr: 484.59

Ausbeute: wurde nicht bestimmt, gelbes Öl

4 (3-((1H-Indol-3-yl)-methyl)-hexahydropyrrolo[1,2-a]-pyrazine-1,4-dion)



Herstellung: 2.5 mmol (1073 mg) 2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propanamido)-cyclopentancarbonsäuremethylester **2a** nach AAV3 weiterverarbeitet.

Summenformel: C₁₆H₁₇N₃O₂

Mr: 283.13

Ausbeute: wurde nicht bestimmt, beigefarbener Feststoff

EA: ber.: C, 67.83; H, 6.05; N, 14.83

ber. 0.33 * H₂O: C, 66.42; H, 6.15; N, 14.52

gef.: C, 66.58; H, 6.16; N, 14.20

UV/Vis: λ_{max} = 216.99 nm, λ_{min} = 245.03 nm, λ_{max} = 278.78 nm in Wasser/Methanol (30:70)

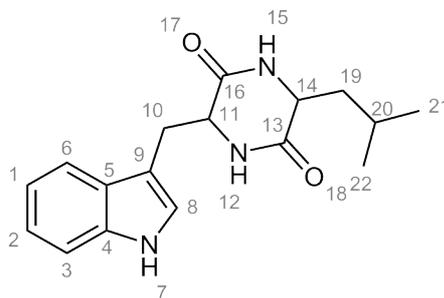
HPLC: k' = 3.05 (RP8-Säule, Wasser/Methanol (30:70))

Reinheit: 99.21 %

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.82 (s, 1H, NH, **7**), 7.68 (s, 1H, NH, **12**), 7.56 (d, *J* = 8.15 Hz, 1H, Ar-CH, **6**), 7.32 (d, *J* = 8.18 Hz, 1H, Ar-CH, **3**), 7.17 (d, *J* = 2.36 Hz, 1H, Ar-CH, **8**), 7.04 (ddd, *J* = 8.13, 7.01, 1.14 Hz, 1H, Ar-CH, **1**), 6.96 (ddd, *J* = 7.95, 6.99, 0.99 Hz, 1H, Ar-CH, **2**), 4.29 (t, *J* = 5.09 Hz, 1H, CH, **11**), 4.08-4.03 (m, 1H, CH, **14**), 3.41-3.35 (m, 1H, CH₂, **21**), 3.27-3.22 (m, 2H, CH₂, **21/10**), 3.09-3.03 (m, 1H, CH₂, **10**), 2.00-1.93 (m, 1H, CH₂, **19**), 1.72-1.56 (m, 2H, CH₂, **19/20**), 1.43-1.35 (m, 1H, CH₂, **20**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 169.12 (1C, CO, **13**), 165.64 (1C, CO, **16**), 136.13 (1C, Ar-C, **4**), 127.49 (1C, Ar-C, **5**), 124.51 (1C, Ar-CH, **8**), 121.00 (1C, Ar-CH, **2**), 118.76 (1C, Ar-CH, **1**), 118.36 (1C, Ar-CH, **6**), 111.35 (1C, Ar-CH, **3**), 109.45 (1C, Ar-C, **9**), 58.56 (1C, CH, **14**), 55.38 (1C, CH, **11**), 44.73 (1C, CH₂, **21**), 27.80 (1C, CH₂, **19**), 25.97 (1C, CH₂, **10**), 22.00 (1C, CH₂, **20**)

5 (3-((1H-Indol-3-yl)-methyl)-6-isobutylpiperazine-2,5-dion)



Herstellung: 2.53 mmol (1091 mg) 2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propanamido)-4-methylpen-tancarbonsäuremethylester **2b** wurde nach AAV3 weiterverarbeitet.

Summenformel: $C_{17}H_{21}N_3O_2$

Mr: 299.37

Ausbeute: 41 % (310 mg), ockerfarbener Feststoff

Rf: 0.81 (Kieselgel, EtOAc/Methanol (3:1))

EA: ber.: C, 68.20; H, 7.07; N, 14.04

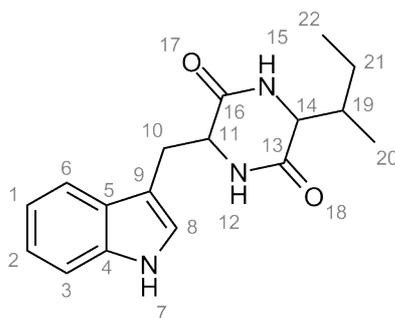
ber. 0.5 H₂O: C, 66.21; H, 7.19; N, 13.63

gef.: C, 66.08; H, 7.10; N, 13.28

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ = 10.87 (s, 1H, NH, **7**), 7.99 (d, J = 2.34 Hz, 1H, NH), 7.90 (d, J = 2.61 Hz, 1H, NH), 7.54 (d, J = 7.85 Hz, 1H, Ar-CH, **6**), 7.29 (d, J = 8.06 Hz, 1H, Ar-CH, **3**), 7.03-6.99 (m, 2H, Ar-CH, **2/8**), 6.91 (ddd, J = 8.03, 6.98, 0.98 Hz, 1H, Ar-CH, **1**), 4.08 (dd, J = 6.66, 3.99 Hz, 1H, CH, **11**), 3.41-3.37 (m, 1H, CH, **14**), 3.25 (dd, J = 14.44, 4.06 Hz, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 2.98 (dd, J = 14.39, 4.70 Hz, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 1.25-1.18 (m, 1H, CH₂, **19 (1H)**), 0.65 (ddd, J = 13.64, 9.06, 4.73 Hz, 1H, CH, **20**), 0.52 (d, J = 6.55 Hz, 3H, CH₃), 0.43 (d, J = 6.61 Hz, 3H, CH₃), 0.05-0.00 (m, 1H, CH₂, **19 (1H)**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.61 (1C, CO, **13**), 167.24 (1C, CO, **16**), 136.08 (1C, Ar-C, **4**), 127.94 (1C, Ar-C, **5**), 124.75 (1C, Ar-CH, **8**), 120.88 (1C, Ar-CH, **2**), 119.11 (1C, Ar-CH, **1**), 118.46 (1C, Ar-CH, **6**), 111.23 (1C, Ar-CH, **3**), 108.68 (1C, Ar-C, **9**), 55.68 (1C, CH, **14**), 52.54 (1C, CH, **11**), 43.81 (1C, CH₂, **19**), 29.25 (1C, CH₂, **10**), 23.03 (1C, CH, **20**), 22.79 (1C, CH₃), 21.44 (1C, CH₃)

6 (3-((1H-Indol-3-yl)-methyl)-6-sec-butylpiperazine-2,5-dion)



Herstellung: 2.5 mmol (1079 mg) 2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propan-

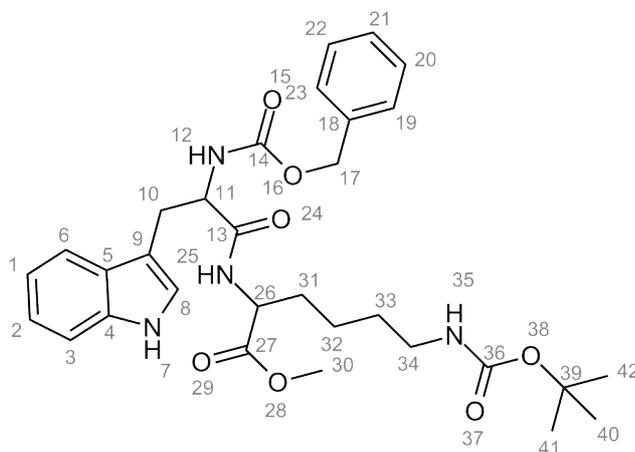
amido)-4-methylpen-tancarbonsäuremethylester **2c** wurde nach AAV3 weiterverarbeitet.

Summenformel: $C_{17}H_{21}N_3O_2$
 Ausbeute: 24 % (180 mg), beigefarbener Feststoff
 Rf: 0.75 (Kieselgel, EtOAc/Methanol (3:1))
 EA: ber.: C, 68.20; H, 7.07; N, 14.04
 gef.: C, 68.01; H, 7.17; N, 13.67

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.81 (s, 1H, NH, **7**), 7.94 (d, J = 1.86 Hz, 1H, NH), 7.80 (d, J = 1.81 Hz, 1H, NH), 7.59 (d, J = 7.89 Hz, 1H, Ar-CH, **6**), 7.28 (d, J = 8.05 Hz, 1H, Ar-CH, **3**), 7.05 (d, J = 2.37 Hz, 1H, Ar-CH, **8**), 7.00 (ddd, J = 8.12, 7.00, 1.14 Hz, 1H, Ar-CH, **2**), 6.92 (ddd, J = 7.94, 6.98, 1.04 Hz, 1H, Ar-CH, **1**), 4.15-4.11 (m, 1H, CH, **11**), 3.52-3.50 (m, 1H, CH, **14**), 3.23 (dd, J = 14.47, 4.64 Hz, 1H, CH₂, **10**), 3.04 (dd, J = 14.43, 4.61 Hz, 1H, CH₂, **10**), 1.34-1.27 (m, 1H, CH, **19**), 0.61-0.52 (m, 1H, CH₂, **21**), 0.47 (m, 6H, CH₃, **20/22**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.33 (1C, CO, **13**), 166.39 (1C, CO, **16**), 136.16 (1C, Ar-C, **4**), 128.12 (1C, Ar-C, **5**), 124.70 (1C, Ar-CH, **8**), 120.74 (1C, Ar-CH, **2**), 119.08 (1C, Ar-CH, **1**), 118.31 (1C, Ar-CH, **6**), 111.10 (1C, Ar-CH, **3**), 108.95 (1C, Ar-C, **9**), 59.01 (1C, CH, **14**), 55.33 (1C, CH, **11**), 38.06 (1C, CH, **19**), 28.65 (1C, CH₂, **10**), 23.12 (1C, CH₂, **21**), 14.59 (1C, CH₃, **20**), 11.72 (1C, CH₃, **22**)

8 (2-(2-(Benzyloxycarbonylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propanamido)-6-(tert-butoxycarbonylamino)-hexancarbonsäuremethylester)



Herstellung: 1.5 mmol (508 mg) N-Z-L-Tryptophan **7** wurde nach AAV1 mit 1.5 mmol (445 mg) N_ϵ -Boc-L-Lysinmethylester-HCl zur Reaktion gebracht.

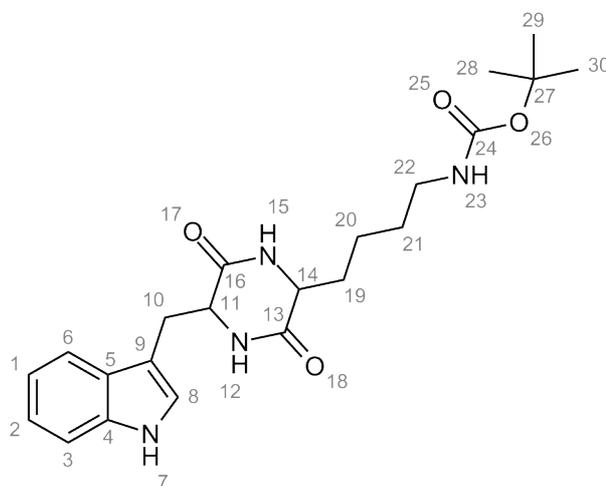
Summenformel: $C_{31}H_{40}N_4O_7$
 Mr: 580.67
 Ausbeute: 88% (770 mg), beigefarbener Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.78 (s, 1H, NH, **7**), 8.31 (d, J = 7.3, 1H, NH, **25**), 7.63 (d, J = 7.9, 1H, Ar-CH, **6**), 7.28 (m, 7H, Ar-CH, **3/8/19/20/21/22/23**), 7.14 (d, J = 1.7, 1H, NH, **12**), 7.05 (m, 1H, Ar-CH, **2**), 6.98-6.94 (m, 1H, Ar-CH, **1**), 6.72 (m, 1H, NH, **35**), 4.93 (s, 2H, CH₂, **17**), 4.37-4.31 (m, 1H, CH, **11**), 4.27-4.21 (m, 1H, CH, **26**), 3.61 (s, CH₃, 3H, **30**), 3.09 (dd, J = 4.3, 14.7, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 2.93-2.85 (m, 3H, **10 (1H)/34**), 1.70 (m, 1H, CH₂, **31 (1H)**), 1.61 (m, 1H, CH₂, **31 (1H)**), 1.52 (m, 1H,

CH₂, **33** (**1H**)), 1.36 (s, 9H, 3xCH₃, **40/41/42**), 1.26 (m, 3H, CH₂, **33** (**1H**)/**32** (**2H**))

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 172.61 (1C, CO, **27**), 172.21 (1C, CO, **13**), 155.86 (1C, CO, **36**), 155.69 (1C, CO, **14**), 137.22 (1C, Ar-C, **4**), 136.19 (1C, Ar-C, **18**), 128.40 (2C, Ar-CH, **20/22**), 127.79 (1C, Ar-CH, **21**), 127.61 (2C, Ar-CH, **19/23**), 127.43 (1C, Ar-C, **5**), 123.98 (1C, Ar-CH, **8**), 120.93 (1C, Ar-CH, **2**), 118.65 (1C, Ar-CH, **1**), 118.27 (s, 1H, **6**), 111.38 (1C, Ar-CH, **3**), 110.14 (1C, Ar-C, **9**), 79.30 (1C, C, **39**), 65.37 (1C, CH₂, **17**), 55.31 (1C, CH, **11**), 54.04 (1C, **26**), 51.90 (1C, CH₃, **30**), 39.73 (1C, CH₂, **34**), 34.49 (1C, CH₂, **31**), 30.73 (1C, CH₂, **33**), 28.40 (3C, CH₃, **40/41/42**), 27.88 (1C, CH₂, **10**), 22.84 (1C, CH₂, **32**)

9 (tert-Butyl 4-(5-((1H-indol-3-yl)-methyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)-butylcarbamat)



Herstellung: 1.5 mmol (871 mg) 2-(2-(Benzyloxycarbonylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propanamido)-6-(tert-butoxycarbonylamino)-hexancarbonsäuremethylester **8** wurde 12.5 ml Ethanol, 2.5 ml Acetat-Puffer (pH=5) und Palladium/Kohle-Katalysator versetzt und 24 h bei 4 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde über eine kurze Filtrationssäule entfernt und das Filtrat mit 1M NaOH versetzt. Im Anschluss wurde das Produkt über Extraktion mit DCM in die organische Phase überführt. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit Toluol/2-Butanol (1:4) aufgenommen und 24 h refluxiert. Die organische Phase wurde einengt und gekühlt gelagert, so dass das Produkt auskristallisieren kann.

Summenformel: C₂₂H₃₀N₄O₄

Mr: 414.5

Ausbeute: 19.8 % (123 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.77 (Kieselgel, EtOAc/Methanol (3:1))

EA: ber.: C, 63.75; H, 7.30; N, 13.52

ber. 1.16 * H₂O: C, 61.46; H, 7.44; N, 13.03

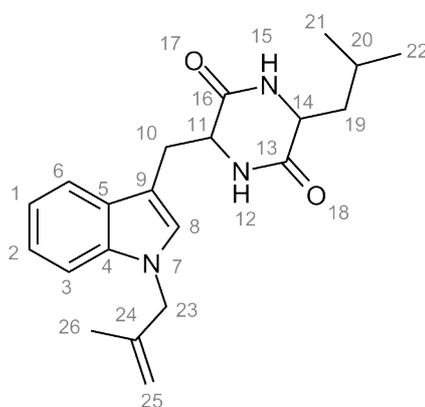
gef.: C, 61.57; H, 7.19; N, 12.59

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.90 (s, 1H, NH, **7**), 7.98 (d, *J* = 2.0, 1H, NH), 7.90 (d, *J* = 2.1, 1H, NH), 7.56 (d, *J* = 7.9, 1H, Ar-CH, **6**), 7.29 (d, *J* = 8.1, 1H, Ar-CH, **3**), 7.03-6.98 (m, 2H, Ar-CH, **2/8**), 6.91 (t, *J* = 7.0, 1H, Ar-CH, **1**), 6.54 (t, *J* = 4.9, 1H, Ar-CH, **23**), 4.10-4.07 (m, 1H, CH, **11**), 3.50-3.46 (m, 1H,

CH, **14**), 3.22 (dd, $J = 4.3, 14.4$, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 3.01 (dd, $J = 4.6, 14.4$, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 2.64 (dd, $J = 6.8, 13.0$, 2H, CH₂, **22**), 1.36 (s, 9H, 3xCH₃, **28/29/30**), 1.03-0.90 (m, 3H, CH₂, **19 (2H)/21 (1H)**), 0.57 (m, 3H, CH₂, **20 (2H)/21 (1H)**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 167.22$ (1C, CO, **16**), 167.10 (1C, CO, **13**), 155.59 (1C, CO, **24**), 136.04 (1C, Ar-C, **4**), 128.07 (1C, Ar-C, **5**), 124.68 (1C, Ar-CH, **8**), 120.82 (1C, Ar-CH, **1**), 119.07 (1C, Ar-CH, **2**), 118.39 (1C, Ar-CH, **6**), 111.25 (1C, Ar-CH, **3**), 108.75 (1C, Ar-C, **9**), 77.36 (1C, C, **27**), 55.52 (1C, CH, **14**), 54.02 (1C, CH, **11**), 39.75 (1C, CH₂, **22**), 33.28 (1C, CH₂, **19**), 29.14 (1C, CH₂, **10**), 28.97 (1C, CH₂, **21**), 28.43 (3C, 3xCH₃, **28/29/30**), 21.05 (1C, CH₂, **20**)

10 (3-Isobutyl-6-((1-(2-methylallyl)-1H-indol-3-yl)-methyl)-piperazin-2,5-dion)



Herstellung: 2.5 mmol (895 mg) 2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1-(2-methylallyl)-1H-indol-3-yl)-propanamido)-4-methylpentansäuremethylester **2d** wurde nach AAV3 umgesetzt.

Summenformel: C₂₁H₂₇N₃O₂

Mr: 353.21

Ausbeute: wurde nicht bestimmt, weißer Feststoff

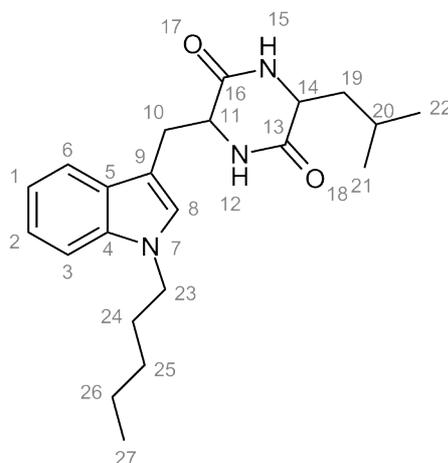
EA: ber.: C, 71.36; H, 7.70; N, 11.89

gef.: C, 71.57; H, 7.49; N, 11.66

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $\delta = 8.03$ (d, $J = 2.34$ Hz, 1H, NH), 7.94 (d, $J = 2.54$ Hz, 1H, NH), 7.57 (d, $J = 7.87$ Hz, 1H, Ar-CH, **6**), 7.32 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H, Ar-CH, **3**), 7.06 (ddd, $J = 8.19, 7.01, 1.11$ Hz, 1H, Ar-CH, **2**), 7.02 (s, 1H, Ar-CH, **8**), 6.95 (ddd, $J = 7.90, 7.07, 0.90$ Hz, 1H, Ar-CH, **1**), 4.83 (s, 1H, C=CH₂, **25**), 4.71 (s, 1H, C=CH₂, **25**), 4.65 (s, 2H, CH₂, **23**), 4.11-4.08 (m, 1H, CH, **14**), 3.45-3.40 (m, 1H, CH, **11**), 3.25 (dd, $J = 14.43, 4.01$ Hz, 1H, CH₂, **10**), 2.99 (dd, $J = 14.42, 4.79$ Hz, 1H, CH₂, **10**), 1.60 (s, 3H, CH₃, **26**), 1.27-1.20 (m, 1H, CH₂, **19 (1H)**), 0.76-0.70 (m, 1H, CH₂, **19 (1H)**), 0.52 (d, $J = 6.54$ Hz, 3H, CH₃), 0.40 (d, $J = 6.61$ Hz, 3H, CH₃), 0.14 (m, 1H, CH, **20**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 167.57$ (1C, CO, **13**), 167.14 (1C, CO, **16**), 141.80 (1C, Ar-C, **4**), 136.25 (1C, Ar-C, **5**), 128.66 (1C, Ar-CH, **8**), 128.35 (1C, C=CH₂, **24**), 121.12 (1C, Ar-CH, **2**), 119.58 (1C, Ar-CH, **1**), 118.73 (1C, Ar-CH, **6**), 112.25 (1C, C=CH₂, **25**), 109.87 (1C, Ar-CH, **3**), 108.52 (1C, Ar-C, **9**), 55.51 (1C, CH, **14**), 52.52 (1C, CH, **11**), 51.55 (1C, CH₂, **23**), 44.17 (1C, CH₂, **19**), 29.18 (1C, CH₂, **10**), 23.07 (1C, CH, **20**), 22.79 (1C, CH₃), 21.46 (1C, CH₃), 19.84 (1C, CH₃, **26**)

11 (3-Isobutyl-6-((1-pentyl-1H-indol-3-yl)-methyl)-piperazine-2,5-dion)



Herstellung: 2.5 mmol (1,25 g) 2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-propanamido)-4-methylpentansäuremethylester **2e** wurde nach AAV3 umgesetzt.

Summenformel: $C_{22}H_{31}N_3O_2$

Mr: 369.5

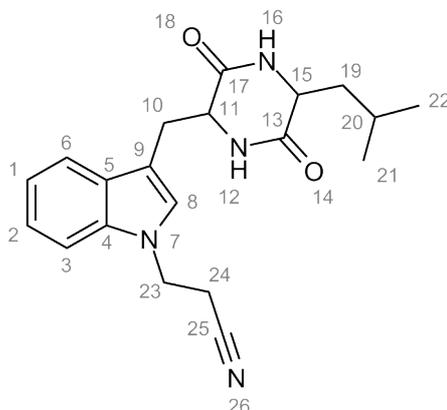
Ausbeute: 4 % (40 mg), beigefarbener Feststoff

Rf: 0.86 (Kieselgel, EtOAc/Methanol (3:1))

EA: ber.: C, 71.51; H, 8.46; N, 11.37; O, 8.66
ber. * 0.16 H₂O: C, 70.94; H, 8.48; N, 11.28
gef.: C, 71.24; H, 8.44; N, 10.90

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 8.01 (s, 1H, NH), 7.91 (s, 1H, NH), 7.55 (d, J = 7.9, 1H, Ar-CH, **6**), 7.35 (d, J = 8.2, 1H, Ar-CH, **3**), 7.07 (t, J = 7.1, 1H, Ar-CH, **3**), 7.04 (s, 1H, Ar-CH, **2**), 6.94 (t, J = 7.1, 1H, Ar-CH, **2**), 4.14-4.01 (m, 3H, CH/CH₂, **11/23**), 3.39 (s, 1H, CH, **14**), 3.25 (m, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 2.96 (dd, J = 4.8, 14.4, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 1.69 (s, 2H, CH₂, **24**), 1.28 (m, 4H, CH₂, **25/26**), 1.18 (m, 1H, CH, **20**), 0.84 (t, J = 7.0, 3H, CH₃, **27**), 0.70-0.64 (m, 1H, CH₂, **19 (1H)**), 0.50 (d, J = 6.5, 3H, CH₃), 0.36 (d, J = 6.6, 3H, CH₃), 0.04-0.02 (m, 1H, CH₂, **19 (1H)**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.55 (1C, CO, **16**), 167.12 (1C, CO, **13**), 135.80 (1C, Ar-C, **4**), 128.28 (1C, Ar-C, **5**), 128.20 (1C, Ar-CH, **8**), 120.96 (1C, Ar-CH, **1**), 119.52 (1C, Ar-CH, **2**), 118.52 (1C, Ar-CH, **6**), 109.45 (s, 1H, **3**), 107.99 (1C, Ar-C, **9**), 55.54 (1C, CH, **11**), 52.52 (1C, CH, **14**), 45.44 (1C, CH₂, **23**), 44.10 (1C, CH₂, **19**), 29.82 (1C, CH₂, **10**), 29.15 (1C, CH₂, **24**), 28.58 (1C, CH₂, **25**), 23.03 (1C, CH₃), 22.79 (1C, CH₃), 21.97 (1C, CH₂, **26**), 21.43 (1C, CH, **20**), 13.91 (1C, CH₃, **27**)

12 (3-(3-((5-Isobutyl-3,6-dioxopiperazin-2-yl)-methyl)-1H-indol-1-yl)-propannitril)


Herstellung: 1.83 mmol (886 mg) 2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-propanamido)-4-methylpentansäuremethylester **2f** wurde nach AAV3 umgesetzt.

Summenformel: C₂₀H₂₄N₄O₂

Mr: 352.43

Ausbeute: 6.2 % (55 mg), beigefarbener Feststoff

Rf: 0.73 (Kieselgel, EtOAc/Methanol (3:1))

UV/Vis: λ_{max} = 219.86 nm, λ_{min} = 248.45 nm, λ_{max} = 283.36 nm in Wasser/Methanol (30:70)

HPLC: k' = 5.33 (RP8-Säule, Wasser/Methanol (30:70))

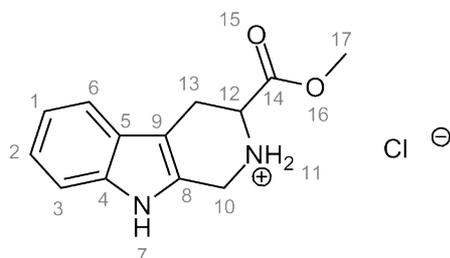
Reinheit: 96.07 %

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ = 8.00 (d, *J* = 1.9, 1H, CONH), 7.94 (d, *J* = 2.2, 1H, CONH), 7.57 (d, *J* = 7.9, 1H, Ar-CH, **6**), 7.49 (d, *J* = 8.2, 1H, Ar-CH, **3**), 7.15-7.09 (m, 2H, Ar-CH, **2/8**), 6.99 (t, *J* = 7.4, 1H, Ar-CH, **1**), 4.42 (t, *J* = 6.6, 2H, CH₂, **24**), 4.10-4.07 (m, CH, 1H, **11**), 3.46-3.42 (m, 1H, CH, **15**), 3.21 (dd, *J* = 4.4, 14.4, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 3.01 (dd, *J* = 4.6, 14.4, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 2.93 (t, *J* = 6.6, 2H, CH₂, **23**), 1.31-1.21 (m, 1H, CH, **20**), 0.80-0.73 (m, 1H, CH₂, **19 (1H)**), 0.54 (d, *J* = 6.5, 3H, CH(CH₃)), 0.45 (d, *J* = 6.6, 3H, CH(CH₃)), 0.20 (m, 1H, CH₂, **19 (1H)**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.58 (1C, CO, **13**), 167.09 (1C, CO, **17**), 135.74 (1C, Ar-C, **4**), 128.46 (1C, Ar-C, **5**), 127.78 (1C, Ar-CH, **8**), 121.43 (1C, Ar-CH, **2**), 119.55 (1C, Ar-CH, **1**), 119.11 (1C, Ar-CH, **6**), 118.86 (1C, Ar-C, **25**), 109.62 (1C, Ar-CH, **3**), 109.36 (1C, Ar-C, **9**), 55.52 (1C, CH, **15**), 52.66 (1C, CH, **11**), 43.97 (1C, CH₂, **23**), 41.21 (1C, CH₂, **19**), 29.19 (1C, CH₂, **10**), 23.12 (1C, CH(CH₃)₂, **20**), 22.78 (1C, CH(CH₃)₂), 21.53 (1C, CH(CH₃)₂), 18.77 (1C, CH₂, **24**)

7.3.1.2 Fumitremorgin C-Analoga

13 (2,3,4,9-Tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-3-carbonsäuremethylester)



Herstellung: *L*-Tryptophanmethylester-HCl und Formaldehyd-Lösung (36-38%) wurden in 60 ml Methanol gelöst und 16 Stunden bei RT gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, der Rest mit 1N NaOH aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und das Produkt mit Dioxan/HCl_(gasförmig) als Salz gefällt.

Summenformel: C₁₃H₁₄N₂O₂ * HCl

Mr: 265.11 (* HCl)/230.11 (freie Base)

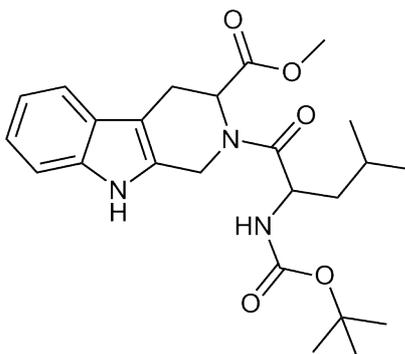
Ausbeute: 54 % (102 mg); weißer Feststoff

Rf: 0.53 (Kieselgel, Methanol), blutrote Färbung mit Ninhydrin

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.27 (s, 1H, NH, 7), 7.47 (d, *J* = 7.8, 1H, Ar-CH, 3), 7.36 (d, *J* = 8.1, 1H, Ar-CH, 6), 7.13 – 7.08 (m, 1H, Ar-CH, 2), 7.05 – 6.97 (m, 1H, Ar-CH, 1), 4.61 (dd, *J* = 5.3, 10.0, 1H, CH, 12), 4.39 (s, 2H, CH₂, 10), 3.81 (s, 3H, CH₃, 17), 3.29 (dd, *J* = 5.2, 15.8, 1H, CH₂, 13), 3.08 (dd, *J* = 10.0, 15.8, 1H, CH₂, 13)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 169.13 (1C, CO, 14), 136.38 (1C, Ar-C, 4), 126.49 (1C, Ar-C, 8), 125.84 (1C, Ar-C, 5), 121.84 (1C, Ar-CH, 1), 119.16 (1C, Ar-CH, 2), 117.98 (1C, Ar-CH, 6), 111.52 (1C, Ar-CH, 3), 104.38 (1C, Ar-C, 9), 53.81 (1C, CH, 12), 53.16 (1C, CH₃, 17), 40.28 (1C, CH₂, 10), 22.06 (1C, CH₂, 13)

14a (2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-4-methylpentanoyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]-indol-3-carbonsäuremethylester)



Herstellung: 2.2 mmol (509 mg) N-tBoc-L-Leucin, 2.17 mmol (499 mg) 2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-3-carbonsäuremethylester-HCl **13**, 6.4 mmol (827 mg) DIPEA und 2.2 mmol (602 mg) BEP wurden nach AAV2 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.

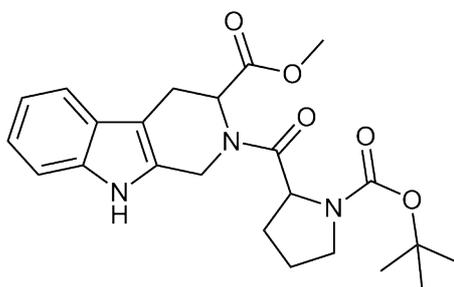
Summenformel: $C_{24}H_{33}N_3O_5$

Mr: 443.24

Ausbeute: 61 % (586 mg); hellbeigefarbene Kristalle

Rf: 0.87 (Kieselgel, Methanol)

14b (2-(1-(tert-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido-[3,4-b]-indol-3-carbonsäuremethylester)



Herstellung: 2.2 mmol (474 mg) N-tBoc-L-Prolin, 2.17 mmol (499 mg) 2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-3-carbonsäuremethylester-HCl **18**, 6.4 mmol (827 mg) DIPEA und 2.2 (602 mg) BEP wurden nach AAV2 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.

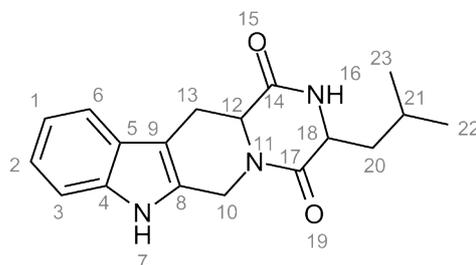
Summenformel: $C_{23}H_{29}N_3O_5$

Mr: 427.21

Ausbeute: 65 % (586 mg); hellbeigefarbene Kristalle

Rf: 0.80 (Kieselgel, Methanol)

15 (3-(1'-Methylpropyl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydropyrazino[1',2':1,6]-pyrido-[3,4-b]-indol-1,4-dion)



Herstellung: 1.26 mmol (558 mg) 2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-4-methylpentanoyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]-indole-3-carbonsäuremethylester **14a** wurde bei 0 °C gerührt und mit Ether/ $HCl_{\text{gasförmig}}$ versetzt. Nach 10 min wurde die Eiskühlung entfernt und weiter bei RT gerührt. Sobald die BOC-Schutzgruppe komplett abgespalten war, wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rest mit EtOAc aufgenommen. Das EtOAc wurde sofort wieder entfernt. Diesen Vorgang wiederholt man zweimal. Danach wurde der Rückstand in 20 ml Methanol

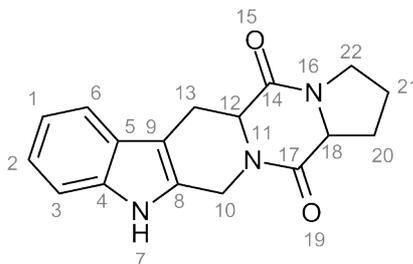
aufgenommen und mit 2 ml TEA versetzt und gerührt. Nach 1 h ist die Reaktion komplett abgelaufen. Das Produkt fällt als weißer Feststoff aus. Die Umkristallisation erfolgte mit EtOH/Wasser (1:1).

Summenformel: $C_{18}H_{21}N_3O_2$
 Mr: 311.16
 Ausbeute: 75 % (298 mg), weiße Kristalle
 Rf: 0.78 (Kieselgel, Methanol), 0.23 (Kieselgel, EtOAc)
 EA: ber.: C, 69.43; H, 6.80; N, 13.49
 ber. * 1 H₂O: C, 65.63; H, 7.04; N, 12.76
 gef.: C, 65.45; H, 7.37; N, 12.54

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.93 (s, 1H, NH, **7**), 8.52 (d, J = 2.8, 1H, **16**), 7.43 (d, J = 7.8, 1H, Ar-CH, **3**), 7.32 (d, J = 8.1, 1H, Ar-CH, **6**), 7.08-7.04 (m, 1H, Ar-CH, **1**), 7.00-6.95 (m, 1H, Ar-CH, **2**), 5.35-5.31 (m, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 4.28 (dd, J = 4.2, 11.9, 1H, CH, **12**), 4.18 (d, J = 16.5, 1H, CH₂, **10 (1H)**), 3.95-3.90 (m, 1H, CH, **18**), 3.24 (dd, J = 3.6, 16.0, 1H, CH₂, **13 (1H)**), 2.78 (m, 1H, CH₂, **1 CH₂ H**), 1.85-1.77 (m, 1H, CH, **21**), 1.59-1.551 (m, 2H, CH₂, **20**), 0.87-0.83 (m, 6H, CH₃, **22/23**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 166.57 (1C, CO, **14**), 165.63 (1C, CO, **17**), 136.06 (1C, Ar-C, **4**), 130.21 (1C, Ar-C, **8**), 126.44 (1C, Ar-C, **5**), 121.20 (1C, Ar-CH, **2**), 118.85 (1C, Ar-CH, **1**), 117.79 (1C, Ar-CH, **6**), 111.24 (1C, Ar-CH, **3**), 105.56 (1C, Ar-C, **9**), 56.01 (1C, CH, **12**), 53.18 (1C, CH, **18**), 45.40 (1C, CH₂, **20**), 39.50 (1C, CH₂, **10**), 26.98 (1C, CH₂, **10**), 23.61 (1C, CH, **21**), 23.06 (1C, CHCH₃), 21.98 (1C, CHCH₃)

16 (1,2,3,5,5a, 6,11,12,14,14a-Decahydropyrrololo-[1'',2'':4'5']-pyrazino-[1'2':1,6]-pyrido-[3,4-b]-indol-1,4-dion)



Herstellung: 2 mmol (854 mg) 2-(1-(tert-Butoxycarbonyl)-pyrrolidin-2-carbonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido-[3,4-b]-indol-3-carbonsäuremethylester **14b** wurde bei 0 °C gerührt und mit Ether/HCl_{gasförmig} versetzt. Nach 10 min wurde die Eiskühlung entfernt und weiter bei RT gerührt. Sobald die BOC-Schutzgruppe komplett abgespalten war, wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rest mit EtOAc aufgenommen. Das EtOAc wurde sofort wieder entfernt. Diesen Vorgang wiederholt man zweimal. Danach wurde der Rückstand in 20 ml Methanol aufgenommen und mit 2 ml TEA versetzt und gerührt. Nach 1 h ist die Reaktion komplett abgelaufen. Das Produkt fällt als weißer Feststoff aus. Die Umkristallisation erfolgte mit EtOH/Wasser (1:1) und DCM/PE (1:1).

Summenformel: $C_{17}H_{17}N_3O_2$
 Mr: 295.33
 Ausbeute: 12 % (69 mg); weißer Feststoff
 Rf: 0.82 (Kieselgel, Methanol)

EA: ber.: C, 69.14; H, 5.80; N, 14.23
 ber. *0.33 EtOH: C, 68.30; H, 6.16; N, 13.52
 gef.: C, 68.05; H, 5.89; N, 13.30

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.89 (s, 1H, NH, **7**), 7.46 (d, J = 7.8, 1H, Ar-CH, **3**), 7.32 (d, J = 8.0, 1H, Ar-CH, **6**), 7.07-7.03 (m, 1H, Ar-CH, **1**), 6.98 (ddd, J = 1.0, 7.2, 8.0, 1H, Ar-CH, **2**), 5.01 (d, J = 17.2, 1H, CH₂, **10(1H)**), 4.39-4.34 (m, 2H, CH₂/CH, **10(1H)/12**), 4.25-4.21 (m, 1H, CH, **18**), 3.65-3.59 (m, 1H, CH₂, **22(1H)**), 3.41-3.34 (m, 2H, CH₂, **22(1H)/13(1H)**), 2.77-2.71 (m, 1H, CH₂, **13(1H)**), 2.28-2.23 (m, 1H, CH₂, **20(1H)**), 1.94-1.82 (m, 3H, CH₂, **20(1H)/21(2H)**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.68 (1C, CO, **14**), 164.41 (1C, CO, **17**), 136.43 (1C, Ar-C, **4**), 129.66 (1C, Ar-C, **8**), 126.45 (1C, Ar-C, **6**), 121.14 (1C, Ar-CH, **2**), 118.83 (1C, Ar-CH, **1**), 117.83 (1C, Ar-CH, **6**), 111.21 (1C, Ar-CH, **3**), 105.30 (1C, Ar-C, **9**), 58.42 (1C, CH, **12**), 55.81 (1C, CH, **18**), 44.89 (1C, CH₂, **22**), 40.80 (1C, CH₂, **10**), 29.31 (1C, CH₂, **20**), 25.51 (1C, CH₂, **21**), 21.60 (1C, CH₂, **13**)

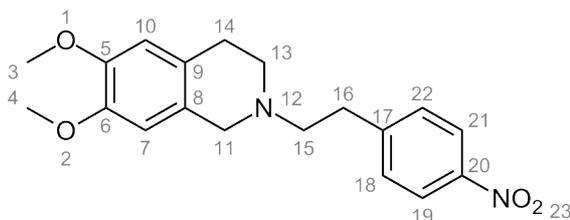
Tabelle 33: Auflistung aller Tryprostatin- und FTC-Analoga mit Laborjournalbezeichnung und neuer Nr. in dieser Arbeit

Bez. in dieser Arbeit	Laborjournalbez.	Bez. in dieser Arbeit	Laborjournalbez.	Bez. in dieser Arbeit	Laborjournalbez.
1b	KS-026	2f	KS-065	12	KS-066
1c	KS-030	4	KS-001	13	KS-062
1d	KS-063	5	KS-009	14a	KS-418
2a	KS-001.Vorstufe	6	KS-012	14b	KS-423
2b	KS-007	8	KS-032	15	KS-419
2c	KS-010	9	KS-034	16	KS-424
2d	KS-029	10	KS-035		
2e	KS-040	11	KS-044		

7.3.2 Monographien der Tariquidar-Analoga (Projekt B)

7.3.2.1 Tariquidar-Analoga mit modifizierter Anthranilsäure-Partialstruktur

25 (6,7-Dimethoxy-2-(4-nitrophenethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin)



Herstellung: 10.08 mmol (2315 mg) 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-HCl, 10.0 mmol (2301 mg) 4-Nitrophenethylbromid und 16.6 mmol (2294 mg) K_2CO_3 wurden nach AAV6 zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{19}H_{22}N_2O_4$

Mr: 342.39

Ausbeute: 86% (2954 mg), orangefarbener Feststoff

Rf: 0.21 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

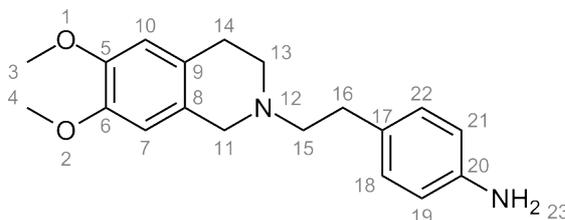
EA: ber.: C, 66.65; H, 6.48; N, 8.18

ber. * 0.2 H_2O : C, 65.96; H, 6.53; N, 8.10

gef.: C, 66.15; H, 6.48; N, 8.04

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 8.13 (d, J = 8.77 Hz, 2H, Ar-CH, **19/21**), 7.54 (d, J = 8.75 Hz, 2H, Ar-CH, **18/22**), 6.63 (s, 1H, Ar-CH, **10**), 6.60 (s, 1H, Ar-CH, **7**), 3.68 (s, 3H, CH_3 , **3**), 3.68 (s, 3H, CH_3 , **4**), 3.52 (s, 2H, CH_2 , **11**), 2.96 (t, J = 7.32 Hz, 2H, CH_2 , **15**), 2.72 (t, J = 7.35 Hz, 2H, CH_2 , **13**), 2.68 (s, 4H, CH_2 , **14/16**)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 149.39 (1C, Ar-C, **5**), 147.33 (1C, Ar-C, **6**), 147.07 (1C, Ar-C, **17**), 146.02 (1C, Ar-C, **20**), 130.11 (2C, Ar-CH, **18/22**), 126.70 (1C, Ar-C, **9**), 126.04 (1C, Ar-C, **8**), 123.39 (2C, Ar-CH, **19/21**), 112.00 (1C, Ar-CH, **7**), 110.17 (1C, Ar-CH, **10**), 58.49 (1C, CH_2 , **11**), 55.67 (1C, CH_3 , **3**), 55.64 (1C, CH_3 , **4**), 55.15 (1C, CH_2 , **15**), 50.47 (1C, CH_2 , **13**), 32.70 (1C, CH_2CH_2 , **14/16**), 28.37 (1C, CH_2 , **14**)

26 (4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-benzamin)

Herstellung: 8.4 mmol (2876 mg) 6,7-Dimethoxy-2-(4-nitrophenethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **25** wurde nach AAV7 umgesetzt.

Summenformel: C₁₉H₂₄N₂O₂

Mr: 312.41

Ausbeute: 86% (2272 mg), gelber Feststoff

Rf: 0.4 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

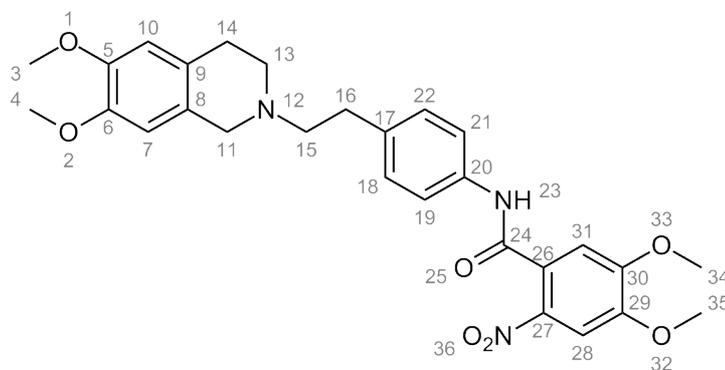
EA: ber.: C, 73.05; H, 7.74; N, 8.97

ber. * 0.5 H₂O: C, 71.00; H, 7.84; N, 8.72

gef.: C, 70.70; H, 7.43; N, 8.80

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 6.87 (d, *J* = 8.30 Hz, 2H, Ar-CH, **18/22**), 6.64 (s, 1H, Ar-CH, **10**), 6.62 (s, 1H, Ar-CH, **7**), 6.48 (d, *J* = 8.30 Hz, 2H, Ar-CH, **19/22**), 4.79 (s, 2H, NH₂, **23**), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (s, 2H, CH₂, **11**), 2.70 (m, 2H, CH₂, **15**), 2.66-2.60 (m, 4H, CH₂, **13/16**), 2.59-2.54 (m, 2H, CH₂, **14**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 147.26 (1C, Ar-C, **5**), 147.03 (1C, Ar-C, **6**), 146.65 (1C, Ar-C, **20**), 129.07 (2C, Ar-CH, **18/22**), 127.38 (1C, Ar-C, **9**), 126.80 (1C, Ar-C, **17**), 126.06 (1C, Ar-C, **8**), 114.09 (2C, Ar-CH, **19/22**), 111.96 (1C, Ar-CH, **7**), 110.18 (1C, Ar-CH, **10**), 60.33 (1C, CH₂, **11**), 55.64 (1C, OCH₃), 55.60 (1C, OCH₃), 55.19 (1C, CH₂, **15**), 50.76 (1C, CH₂, **13**), 32.36 (1C, CH₂, **16**), 28.39 (1C, CH₂, **14**)

31 (N-(4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzamid)

Herstellung: Eine Mischung aus 3 mmol (681.5 mg) 5,4-Dimethoxy-2-nitrobenzoesäure, einer katalytischen Mengen gereinigtem DMF und 20 ml getrocknetem THF wurden 3,6 mmol (457 mg) Oxalylchlorid tropfenweise zugesetzt. Der Ansatz wurde 1 h bei RT gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel und das überschüssige Oxalyl-

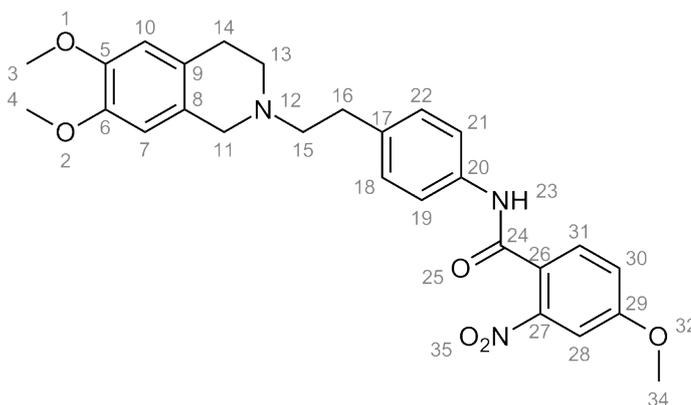
chlorid am Rotationsverdampfer entfernt. Im nächsten Schritt wurde das Säurechlorid mit 2.5 mmol (803.5 mg) 4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-benzamin **26** nach AAV12 umgesetzt.

Summenformel: $C_{28}H_{31}N_3O_7$
 Mr: 521.56
 Ausbeute: 77 % (1000 mg), hellgelber Feststoff
 Rf: 0.60 (Kieselgel, Methanol)
 EA: ber.: C, 64.48; H, 5.99; N, 8.06
 ber. * 0.33 H₂O: C, 63.75; H, 6.05; N, 7.96
 gef.: C, 63.97; H, 6.32; N, 8.02

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.44 (s, 1H, NH, **23**), 7.68 (s, 1H, Ar-CH, **28**), 7.57 (d, J = 8.52 Hz, 2H, Ar-CH, **19/21**), 7.25-7.20 (m, 3H, Ar-CH, **31/18/22**), 6.65 (s, 1H, Ar-CH, **10**), 6.62 (s, 1H, Ar-CH, **7**), 3.93 (s, 3H, OCH₃, **35**), 3.91 (s, 3H, OCH₃, **34**), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (s, 2H, CH₂, **11**), 2.82-2.76 (m, 2H, CH₂, **15**), 2.73-2.63 (m, 6H, CH₂, **13/14/16**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 164.05 (1C, CO, **24**), 153.14 (1C, Ar-C, **30**), 149.07 (1C, Ar-C, **29**), 147.31 (1C, Ar-C, **5**), 147.07 (1C, Ar-C, **6**), 138.92 (1C, 1C, Ar-C, **27**), 137.13 (1C, 1C, Ar-C, **17**), 136.06 (1C, 1C, Ar-C, **20**), 129.01 (2C, Ar-CH, **18/22**), 127.60 (1C, Ar-C, **9**), 126.86 (1C, Ar-C, **8**), 126.11 (1C, Ar-C, **26**), 119.74 (2C, Ar-CH, **19/21**), 112.01 (1C, Ar-CH, **7**), 111.26 (1C, Ar-CH, **31**), 110.22 (1C, Ar-CH, **10**), 107.43 (1C, Ar-CH, **28**), 59.72 (1C, C, CH₂, **11**), 56.75 (1C, OCH₃), 56.48 (1C, OCH₃), 55.67 (1C, OCH₃), 55.64 (1C, OCH₃), 55.23 (1C, CH₂, **15**), 50.70 (1C, CH₂, **13**), 32.62 (1C, CH₂, **16**), 28.46 (1C, CH₂, **14**)

32 (N-(4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-4-methoxy-2-nitrobenzamid)



Herstellung: 2.4 mmol (473 mg) 4-Methoxy-2-nitrobenzoesäure wurde mit getrocknetem THF, einer katalytischen Menge DMF und 2.88 mmol (366 mg) Oxalylchlorid versetzt. Nach 60 min wurde das Lösungsmittel und das überschüssige Oxalylchlorid unter Vakuum entfernt und das Säurechlorid in getrocknetem THF aufgenommen um direkt weiter umgesetzt zu werden. 2 mmol (625 mg) 4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-benzamin **26** wurden nach AAV12 mit dem Säurechlorid zur Reaktion gebracht.

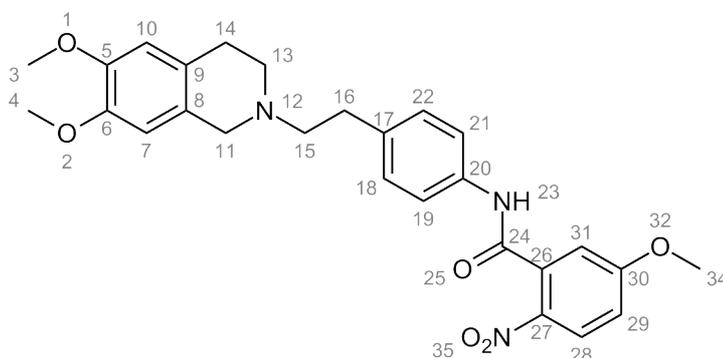
Summenformel: $C_{27}H_{29}N_3O_6$
 Mr: 491.54

Ausbeute: 97% (958 mg), hellgelber Feststoff
 Rf: 0.67 (Kieselgel, Methanol)
 EA: ber.: C, 65.97; H, 5.95; N, 8.55
 ber. * 2 H₂O: C, 61.47; H, 6.30; N, 7.96
 gef.: C, 61.46; H, 6.00; N, 7.64

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.53 (s, 1H, NH, **23**), 7.70 (d, *J* = 8.52 Hz, 1H, Ar-CH, **31**), 7.59 (d, *J* = 2.54 Hz, 1H, Ar-CH, **28**), 7.56 (d, *J* = 8.42 Hz, 2H, Ar-CH, **19/21**), 7.37 (dd, *J* = 8.54, 2.54 Hz, 1H, Ar-CH, **30**), 7.22 (d, *J* = 8.47 Hz, 2H, Ar-CH, **18/22**), 6.64 (s, 1H, Ar-CH, **10**), 6.62 (s, 1H, Ar-CH, **7**), 3.90 (s, 3H, OCH₃, **34**), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (s, 2H, CH₂, **11**), 2.81-2.76 (m, 2H, CH₂, **15**), 2.67 (ddd, *J* = 15.32, 10.77, 5.77 Hz, 6H, CH₂, **13/14/16**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 163.63 (1C, Ar-C, **29**), 160.58 (1C, CO, **24**), 148.63 (1C, Ar-C, **5**), 147.31 (1C, Ar-C, **27**), 147.07 (1C, Ar-C, **6**), 137.02 (1C, Ar-C, **17**), 136.18 (1C, Ar-C, **20**), 130.72 (1C, Ar-CH, **31**), 129.01 (2C, Ar-CH, **18/22**), 126.85 (1C, Ar-C, **9**), 126.10 (1C, Ar-C, **8**), 124.77 (1C, Ar-C, **26**), 119.85 (2C, Ar-CH, **19/21**), 118.88 (1C, Ar-CH, **30**), 112.01 (1C, Ar-CH, **7**), 110.22 (1C, Ar-CH, **10**), 109.57 (1C, Ar-CH, **28**), 59.71 (1C, CH₂, **11**), 56.46 (1C, OCH₃, **34**), 55.67 (1C, OCH₃), 55.64 (1C, OCH₃), 55.23 (1C, CH₂, **15**), 50.71 (1C, CH₂, **13**), 32.60 (1C, CH₂, **16**), 28.45 (1C, CH₂, **14**)

33 (N-(4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-5-methoxy-2-nitrobenzamid)



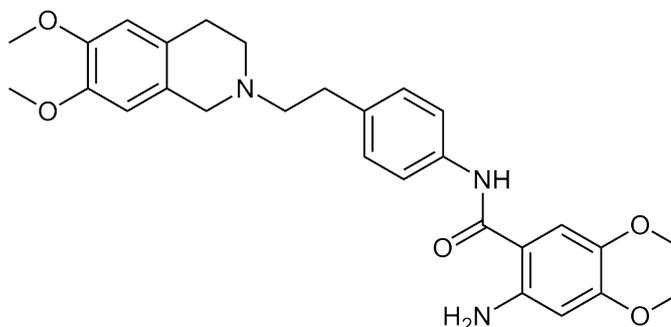
Herstellung: Eine Mischung aus 2.2 mmol (434 mg) 5,4-Dimethoxy-2-nitrobenzoesäure, einer katalytischen Mengen gereinigtem DMF und 20 ml getrocknetem THF wurden 2.64 mmol (335 mg) Oxalylchlorid tropfenweise zugesetzt. Der Ansatz wurde 1 h bei RT gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel und das überschüssige Oxalylchlorid am Rotationsverdampfer entfernt. Im nächsten Schritt wurde das Säurechlorid mit 2 mmol (643 mg) 4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-benzamin **26** nach AAV12 umgesetzt.

Summenformel: C₂₇H₂₉N₃O₆
 Mr: 491.54
 Ausbeute: 79% (776 mg), hellgelber Feststoff
 Rf: 0.60 (Kieselgel, Methanol)
 EA: ber.: C, 65.97; H, 5.95; N, 8.55
 ber. * 0.33 H₂O: C, 65.18; H, 6.01; N, 8.45
 gef.: C, 65.46; H, 6.28; N, 8.26

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10.47 (s, 1H, NH, **23**), 8.16 (d, J = 9.75 Hz, 1H, Ar-CH, **28**), 7.56 (d, J = 8.48 Hz, 2H, Ar-CH, **19/21**), 7.24-7.19 (m, 4H, Ar-CH, **18/22/29/31**), 6.65 (s, 1H, Ar-CH, **10**), 6.62 (s, 1H, Ar-CH, **7**), 3.93 (s, 1H, OCH₃), 3.69 (s, 1H, OCH₃), 3.69 (s, 1H, OCH₃), 3.53 (s, 1H, CH₂, **11**), 2.82-2.77 (m, 2H, CH₂, **15**), 2.71-2.64 (m, 6H, CH₂, **13/14/16**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 163.95 (1C, Ar-C, **30**), 163.59 (1C, CO, **24**), 147.31 (1C, Ar-C, **5**), 147.07 (1C, Ar-C, **6**), 138.89 (1C, Ar-C, **27**), 136.96 (1C, Ar-C, **17**), 136.20 (1C, Ar-C, **20**), 135.88 (1C, Ar-C, **9**), 129.05 (2C, Ar-CH, **18/22**), 127.08 (1C, Ar-CH, **28**), 126.85 (1C, Ar-C, **8**), 126.10 (1C, Ar-C, **26**), 119.76 (2C, Ar-CH, **19/21**), 115.39 (1C, Ar-CH, **29**), 114.35 (1C, Ar-CH, **7**), 112.01 (1C, Ar-CH, **31**), 110.22 (1C, Ar-CH, **10**), 59.71 (1C, CH₂, **11**), 56.68 (1C, OCH₃), 55.67 (1C, OCH₃), 55.64 (1C, OCH₃, **34**), 55.23 (1C, CH₂, **15**), 50.70 (1C, CH₂, **13**), 32.61 (1C, CH₂, **16**), 28.45 (1C, CH₂, **14**)

34 (2-Amino-N-(4-(2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-4,5-dimethoxybenzamid)



Herstellung: 1 mmol (521.56 mg) N-(4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzamid **31** wurde mit einer Lösungsmittelmischung aus 2 Teil THF, 2 Teile Wasser und 1 Teil Ethanol versetzt. Das Edukt sollte möglichst gelöst sein. Dann wurde 17 mmol (1.74 g) Na-dithionit addiert und der Reaktionsansatz auf 60 °C erhitzt und gerührt. Da die Reduktion nicht vollständig abgelaufen war, wurden wiederum 17 mmol (1.74 g) Natriumdithionit ergänzt. Nach Ablauf der Reaktion wurde das Ethanol und das THF am Rotationsverdampfer entfernt. Die wässrige Phase wurde mit 1M NaOH versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden unter Vakuum eingedunstet und das Produkt durch Zugabe von THF gelöst und PE schließlich ausgefällt.

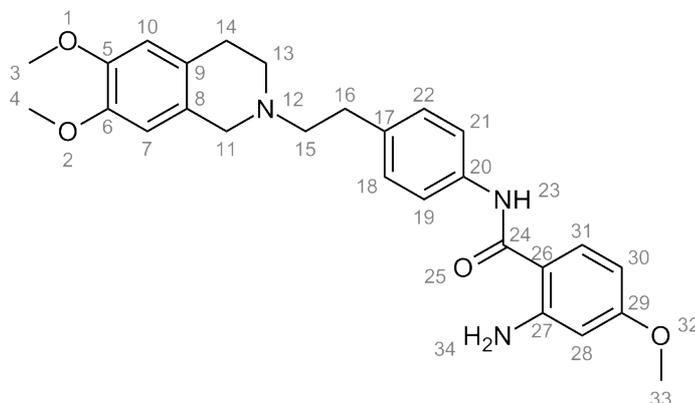
Summenformel: C₂₈H₃₃N₃O₅

Mr: 491.58

Ausbeute: 66 % (307 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.57 (Kieselgel, Methanol)

35 (2-Amino-N-(4-(2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-4-methoxybenzamid)



Herstellung: 1.5 mmol (737 mg) N-(4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-4-methoxy-2-nitrobenzamid **32** wurde nach AAV7 umgesetzt.

Summenformel: C₂₇H₃₁N₃O₄

Mr: 461.55

Ausbeute: 85% (595 mg), ockerfarbener Feststoff

Rf: 0.67 (Kieselgel, Methanol)

EA: ber.: C, 70.26; H, 6.77; N, 9.10

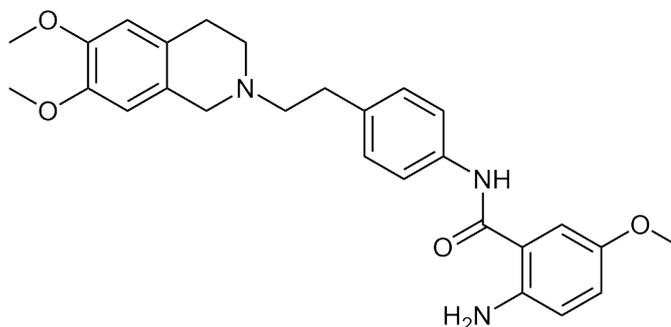
ber. 0.66 * H₂O: C, 68.48; H, 6.88; N, 8.87

gef.: C, 68.47; H, 6.66; N, 8.85

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.92 (s, 1H, NH, **23**), 7.59 (d, *J* = 8.49 Hz, 2H, Ar-CH, **19/21**), 7.20 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H, Ar-CH, **18/22**), 7.16 (d, *J* = 2.89 Hz, 1H, Ar-CH, **28**), 6.89 (dd, *J* = 8.87, 2.89 Hz, 1H, Ar-CH, **30**), 6.71 (d, *J* = 8.86 Hz, 1H, Ar-CH, **31**), 6.64 (s, 1H, Ar-CH, **10**), 6.62 (s, 1H, Ar-CH, **7**), 5.82 (s, 2H, NH₂, **34**), 3.72 (s, 3H, OCH₃, **33**), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (s, 2H, CH₂, **11**), 2.82-2.75 (m, 2H, CH₂, **15**), 2.71-2.63 (m, 6H, CH₂, **13/14/16**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.50 (1C, CO, **26**), 149.52 (1C, Ar-C, **29**), 147.29 (1C, Ar-C, **27**), 147.05 (1C, Ar-C, **5**), 143.86 (1C, Ar-C, **6**), 137.12 (1C, Ar-C, **17**), 135.78 (1C, Ar-C, **20**), 128.75 (2C, Ar-CH, **18/22**), 126.84 (1C, Ar-C, **9**), 126.09 (1C, Ar-C, **8**), 120.82 (2C, Ar-CH, **19/21**), 119.73 (1C, Ar-CH, **31**), 117.83 (1C, Ar-CH, **7**), 116.06 (1C, Ar-C, **26**), 112.93 (1C, Ar-CH, **10**), 111.99 (1C, Ar-CH, **30**), 110.20 (1C, Ar-CH, **28**), 59.72 (1C, CH₂, **11**), 55.78 (1C, OCH₃, **33**), 55.65 (1C, OCH₃), 55.62 (1C, OCH₃), 55.21 (1C, CH₂, **15**), 50.70 (1C, CH₂, **13**), 32.59 (1C, CH₂, **16**), 28.44 (1C, CH₂, **14**)

36 (2-Amino-N-(4-(2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-5-methoxybenzamid)



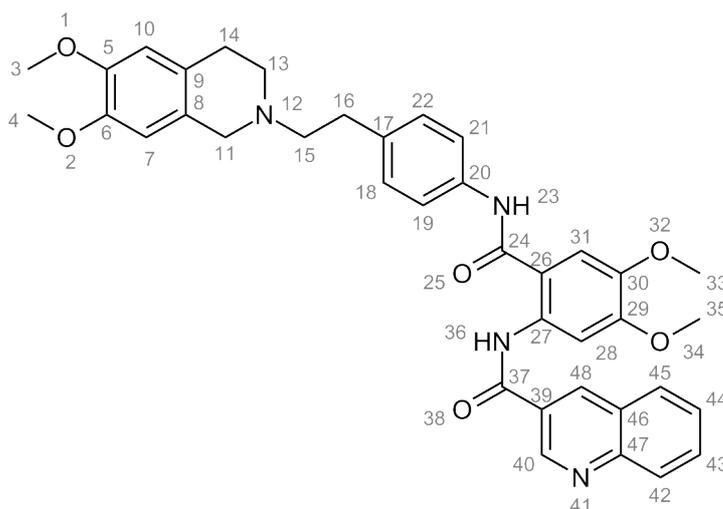
Herstellung: 1.34 mmol (661 mg) N-(4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-5-methoxy-2-nitrobenzamid **33** wurde mit einer Mischung aus 2 Teilen THF, 2 Teilen Wasser und 1 Teil Wasser versetzt. 10 mmol (1.74 g) Naddithionit wurde ergänzt und der Ansatz auf 60 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Ethanol und das THF unter Vakuum entfernt und der wässrige Rest mit 1 M NaOH versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert, das Lösungsmittel entfernt und das Produkt mit THF gelöst und mit PE gefällt.

Summenformel: $C_{27}H_{31}N_3O_4$

Mr: 461.55

Ausbeute: 23% (139 mg), hellgelber Feststoff

37 (N-(2-(4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)carbamoyl)-4,5-dimethoxyphenyl)-chinoline-3-carboxamid)



Herstellung: 0.52 mmol (90 mg) 3-Chinolincarbonsäure in getrocknetem THF gelöst und mit einer katalytischen Menge DMF und 0.62 mmol (78 mg) Oxalylchlorid versetzt. Nach 60 min wurde das Lösungsmittel und das überschüssige Oxalylchlorid unter Vakuum entfernt. Das Säurechlorid wurde in DCM gelöst und sofort mit 0.26 mmol (128 mg) 2-Amino-N-(4-(2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-

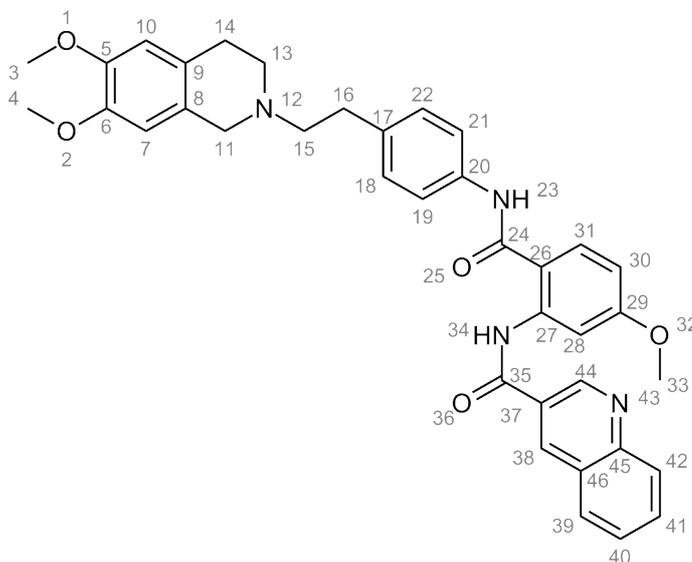
chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-4,5-dimethoxybenzamid **34** zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbase wurde 0.8 mmol (111 mg) K_2CO_3 angewendet. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rest in Wasser aufgenommen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingeeengt und das zurückbleibende Rohprodukt mit DCM/Petrolether umkristallisiert.

Summenformel: $C_{38}H_{38}N_4O_6$
Mr: 646.73
Ausbeute: 35% (140 mg); hellgelber Feststoff
Rf: 0.49 (Kieselgel, Methanol)
EA: ber.: C, 70.57; H, 5.92; N, 8.66
ber. * 1.67 H_2O : C, 67.44; H, 6.16; N, 8.28
gef.: C, 67.38; H, 5.80; N, 8.32

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 12.30 (s, 1H, NH, **36**), 10.32 (s, 1H, NH, **23**), 9.33 (d, J = 2.2, 1H, Ar-CH, **40**), 8.87 (d, J = 1.9, 1H, Ar-CH, **48**), 8.25 (s, 1H, Ar-CH, **31**), 8.16-8.08 (m, 2H, Ar-CH, **42/45**), 7.90 (t, J = 7.0, 1H, Ar-CH, **43**), 7.71 (t, J = 7.2, 1H, Ar-CH, **44**), 7.59 (d, J = 8.4, 2H, Ar-CH, **19/21**), 7.53 (s, 1H, Ar-CH, **28**), 7.25 (d, J = 8.4, 2H, Ar-CH, **18/22**), 6.64 (s, 1H, Ar-CH, **7**), 6.62 (s, 1H, Ar-CH, **10**), 3.89 (s, OCH_3), 3.88 (s, OCH_3), 3.69 (s, OCH_3), 3.68 (s, OCH_3), 3.54 (s, 2H, CH_2 , **11**), 2.80 (m, 2H, CH_2 , **14**), 2.68 (m, 6H, $3 \times CH_2$, **13/15/16**)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 167.13 (1C, CO, **24**), 163.20 (1C, CO, **37**), 151.69 (1C, Ar-C, **29**), 148.75 (1C, Ar-C, **5**), 148.36 (1C, Ar-CH, **40**), 147.34 (1C, Ar-C, **47**), 144.53 (1C, Ar-C, **6**), 136.62 (1C, Ar-C, **30**), 136.36 (1C, Ar-C, **20**), 135.74 (1C, Ar-CH, **48**), 133.96 (1C, Ar-C, **27**), 131.73 (1C, Ar-CH, **43**), 129.45 (1C, Ar-CH, **45**), 128.93 (1C, Ar-CH, **42**), 128.89 (2C, Ar-CH, **18/22**), 127.78 (1C, Ar-CH, **44**), 127.59 (1C, Ar-C, **9**), 126.74 (1C, Ar-C, **39**), 126.66 (1C, Ar-C, **48**), 126.02 (1C, Ar-C, **8**), 121.71 (2C, Ar-CH, **19/21**), 114.36 (1C, Ar-C, **26**), 112.27 (1C, Ar-CH, **10**), 111.99 (1C, Ar-CH, **31**), 110.20 (1C, Ar-CH, **7**), 105.41 (1C, Ar-CH, **28**), 59.47 (1C, CH_2 , **11**), 56.24 (1C, OCH_3), 55.80 (1C, OCH_3), 55.67 (1C, OCH_3), 55.63 (1C, OCH_3), 55.16 (1C, CH_2 , **15**), 50.54 (1C, CH_2 , **13**), 32.50 (1C, CH_2 , **16**), 28.32 (1C, CH_2 , **14**)

38 (N-(2-(4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)carbamoyl)-5-methoxyphenyl)-chinolin-3-carboxamid)



Herstellung: 1 mmol (173 mg) 3-Chinolincarbonsäure wurde in getrocknetem THF gerührt und mit einer katalytischen Menge DMF und tropfenweise mit 1.2 mmol (152 mg) Oxalylchlorid versetzt. Nach 60 min wurde das Lösungsmittel und das überschüssige Oxalylchlorid unter Vakuum entfernt. Das Säurechlorid wurde in getrocknetem THF aufgenommen und nach AAV12 mit 0.5 mmol (231 mg) 2-Amino-N-(4-(2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-4-methoxybenzamid **35** zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₃₇H₃₆N₄O₅

Mr: 616.71

Ausbeute: 13% (39 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.67 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 73.70; H, 5.84; N, 9.55

ber. 1.6 H₂O: C, 68.71; H, 6.13; N, 8.66

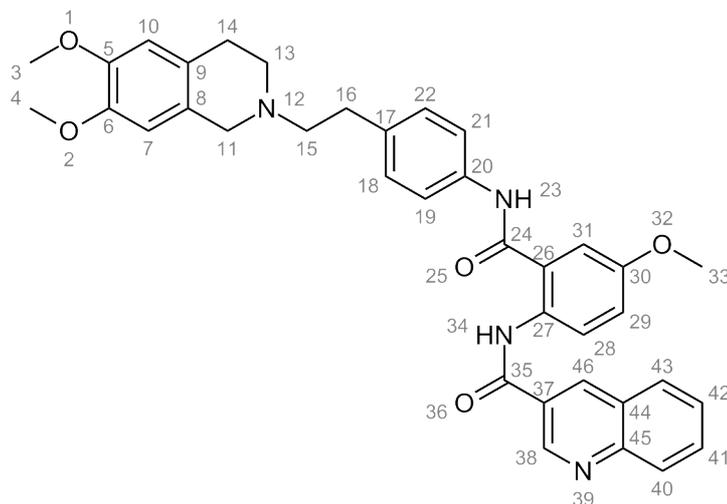
gef.: C, 68.57; H, 6.01; N, 8.43

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 12.59 (s, 1H, Ar-C, **29**), 10.35 (s, 1H, NH), 9.34 (d, *J* = 2.2, 1H, Ar-CH, **44**), 8.88 (d, *J* = 2.2, 1H, Ar-CH, **38**), 8.28 (d, *J* = 2.6, 1H, Ar-CH, **28**), 8.15 (d, *J* = 7.7, 1H, Ar-CH, **39**), 8.11 (d, *J* = 8.4, 1H, Ar-CH, **42**), 8.00 (d, *J* = 8.9, 1H, Ar-CH, **31**), 7.92-7.88 (m, 1H, Ar-CH, **41**), 7.71 (t, *J* = 7.6, 1H, Ar-CH, **40**), 7.62 (d, *J* = 8.4, 2H, Ar-CH, **19/21**), 7.24 (d, *J* = 8.4, 2H, Ar-CH, **18/22**), 6.87 (dd, *J* = 2.5, 8.8, 1H, Ar-CH, **30**), 6.63 (s, 1H, Ar-CH, **10**), 6.61 (s, 1H, Ar-CH, **7**), 3.88 (s, 3H, OCH₃, **33**), 3.68 (d, *J* = 2.2, 6H, 2xOCH₃, **3/4**), 3.52 (s, 2H, CH₂, **11**), 2.79 (m, 2H, CH₂, **13**), 2.67 (m, 6H, 3xCH₂, **14/15/16**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.40 (1C, Ar-C, **29**), 163.42 (1C, CO), 162.35 (1C, CO), 148.82 (1C, Ar-C, **5**), 148.24 (1C, Ar-CH, **44**), 147.29 (1C, Ar-C, **6**), 147.05 (1C, Ar-C, **45**), 141.17 (1C, Ar-C, **27**), 136.57 (1C, Ar-C, **17**), 136.43 (1C, Ar-C, **20**), 135.92 (1C, Ar-CH, **38**), 131.82 (1C, Ar-CH, **41**), 130.76 (1C, Ar-CH, **39**), 129.50 (1C, Ar-CH, **31**), 128.93 (1C, Ar-CH, **40**), 128.90 (2C, Ar-CH, **18/22**), 127.81 (1C, Ar-CH, **42**), 127.49 (1C, Ar-C, **46**), 126.81 (1C, Ar-C, **9**), 126.66 (1C, Ar-C, **37**), 126.07 (1C, Ar-C, **8**), 121.51 (2C, Ar-CH, **19/21**), 114.09 (1C, Ar-C, **26**), 111.98 (1C, Ar-CH, **7**), 110.20 (1C, Ar-CH, **10**), 108.96 (1C, Ar-CH, **30**), 106.28 (1C, Ar-CH, **28**), 59.63 (1C, CH₂, **11**), 55.66 (s, 6H, 2xOCH₃, **3/4**),

55.62 (s, 3H, OCH₃, **33**), 55.20 (1C, CH₂, **13**), 50.67 (1C, CH₂, **15**), 32.60 (1C, CH₂, **14**), 28.42 (1C, CH₂, **16**)

39 (N-(2-(4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-carbamoyl)-4-methoxyphenyl)-chinolin-3-carboxamid)



Herstellung: 0.44 mmol (76 mg) 3-Chinolincarbonsäure in getrocknetem THF gelöst und mit einer katalytischen Menge DMF und 0.53 mmol (67 mg) Oxalylchlorid versetzt. Nach 60 min wurde das Lösungsmittel und das überschüssige Oxalylchlorid unter Vakuum entfernt. Das Säurechlorid wurde in DCM gelöst und sofort mit 0.22 mmol (102 mg) 2-Amino-N-(4-(2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-5-methoxybenzamid **36** zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbase wurde 0.26 mmol (36 mg) K₂CO₃ angewendet. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rest in Wasser aufgenommen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingengt und das zurückbleibende Rohprodukt mit DCM/Petrolether umkristallisiert.

Summenformel: C₃₇H₃₆N₄O₅

Mr: 616.71

Ausbeute: 25 % (34 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.67 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 72.06; H, 5.88; N, 9.08; O, 12.97

ber.* 2 H₂O: C, 68.08; H, 6.18; N, 8.58

gef.: C, 67.80; H, 5.90; N, 8.45

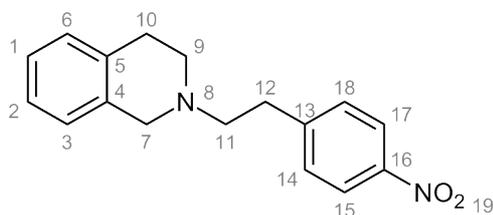
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.38 (s, 1H, NH), 10.52 (s, 1H, NH), 9.32 (d, *J* = 2.0, 1H, Ar-CH, **40**), 8.86 (d, *J* = 1.9, 1H, Ar-CH, **48**), 8.16 (d, *J* = 8.9, 1H, Ar-CH, **28**), 8.13–8.06 (m, 2H, Ar-CH, **42/45**), 7.87 (t, *J* = 7.1, 1H, Ar-CH, **43**), 7.69 (t, *J* = 7.5, 1H, Ar-CH, **44**), 7.61 (d, *J* = 8.3, 2H, Ar-CH, **19/21**), 7.42 (d, *J* = 2.3, 1H, Ar-CH, **31**), 7.20 (d, *J* = 8.3, 3H, Ar-CH, **29**), 6.62 (d, *J* = 11.2, 2H, Ar-CH, **18/22**), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 2H, OCH₃), 3.51 (s, 2H, CH₂, **11**), 2.80–2.72 (m, 2H, CH₂, **14**), 2.70–2.60 (m, 6H, 3xCH₂, **13/15/16**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 166.47 (1C, CO, **24**), 163.47 (1C, CO, **35**), 155.43 (1C, Ar-C, **30**),

148.70 (1C, Ar-CH, **38**), 148.67 (1C, Ar-C, **5**), 147.28 (1C, Ar-C, **45**), 147.04 (1C, Ar-C, **6**), 136.75 (1C, Ar-C, **20**), 136.37 (1C, Ar-C, **17**), 135.77 (1C, Ar-CH, **46**), 131.47 (1C, Ar-CH, **41**), 129.33 (1C, Ar-CH, **43**), 128.94 (1C, Ar-CH, **40**), 128.89 (2C, Ar-CH, **18/22**), 127.63 (1C, Ar-CH, **42**), 126.99 (1C, Ar-C, **37**), 126.83 (1C, Ar-C, **9**), 126.70 (1C, Ar-C, **44**), 126.08 (1C, Ar-C, **8**), 124.67 (1C, Ar-CH, **28**), 120.92 (2C, Ar-CH, **19/21**), 117.25 (1C, Ar-CH, **29**), 114.04 (1C, Ar-CH, **31**), 111.99 (1C, Ar-CH, **10**), 110.20 (1C, Ar-CH, **7**), 59.65 (1C, CH₂, **11**), 55.71 (1C, OCH₃), 55.66 (1C, OCH₃), 55.63 (1C, OCH₃), 55.20 (1C, CH₂, **15**), 50.67 (1C, CH₂, **13**), 32.60 (1C, CH₂, **16**), 28.43 (1C, CH₂, **14**)

7.3.2.2 Tariquidar-Analga mit zwei Verknüpfungen

40 (2-[2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin)



Herstellung: 53 mmol (7.01 g) Tetrahydroisochinolin, 50 mmol (11.50 g) 4-Nitrophenylethylamin und die 140 mmol (19.35 g) K₂CO₃ wurden nach AAV6 umgesetzt.

Summenformel: C₁₇H₁₈N₂O₂

Mr: 282.3

Ausbeute: 86 % (12.26 g), orangefarbener Feststoff

Rf: 0.50 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 72.32; H, 6.43; N, 9.92

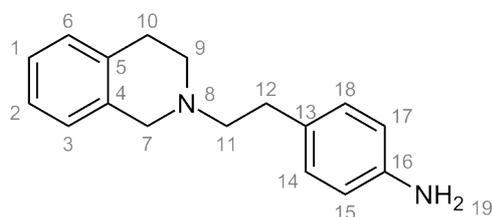
ber. * 0.25 H₂O: C, 71.18; H, 6.50; N, 9.77

gef.: C, 71.49; H, 6.58; N, 9.70

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 8.13 (d, *J* = 8.77 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.55 (d, *J* = 8.75 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.10-7.05 (m, 3H, Ar-CH, **1/2/3**), 7.04-7.00 (m, 1H, Ar-CH, **6**), 3.61 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.98 (t, *J* = 7.35 Hz, 2H, CH₂, **11**), 2.79-2.70 (m, 6H, CH₂, **9/10/12**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 149.34 (1C, Ar-C, **13**), 146.00 (1C, Ar-C, **16**), 134.93 (1C, Ar-C, **5**), 134.23 (1C, Ar-C, **4**), 130.09 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.48 (1C, Ar-CH, **3**), 126.44 (1C, Ar-CH, **6**), 126.00 (1C, Ar-CH, **1**), 125.53 (1C, Ar-CH, **2**), 123.36 (2C, Ar-CH, **15/17**), 58.47 (1C, CH₂, **7**), 55.45 (1C, CH₂, **11**), 50.29 (1C, CH₂, **9**), 32.60 (1C, CH₂, **12**), 28.76 (1C, CH₂, **10**)

41 (4-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolinyl-2-yl)-ethyl]-phenylamin)



Herstellung: 25 mmol (7.06 g) 2-[2-(4-Nitrophenyl)-ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **40** wurden nach AAV7 zur entsprechenden Aminoverbindung umgesetzt.

Summenformel: C₁₇H₂₀N₂

Mr: 252.35

Ausbeute: 85 % (5.38g), hellgelber, kristalliner Feststoff

Rf: 0.37 (Kieselgel, EtOAc)

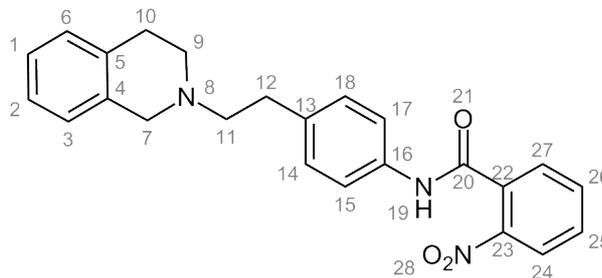
EA: ber.: C, 80.91; H, 7.99; N, 11.10

gef.: C, 80.69; H, 8.27; N, 10.92

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 7.12-7.05 (m, 3H, Ar-CH, **1/2/3**), 7.05-7.00 (m, 1H, Ar-CH, **6**), 6.88 (d, *J* = 8.21 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 6.48 (d, *J* = 8.16 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 4.78 (bs, 2H, NH₂, **19**), 3.59 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.79 (t, *J* = 5.75 Hz, 2H, CH₂, **11**), 2.68 (t, *J* = 5.84 Hz, 2H, CH₂, **9**), 2.66-2.56 (m, 4H, CH₂, **10/12**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 146.65 (1C, Ar-C, **16**), 135.14 (1C, Ar-C, **5**), 134.34 (1C, Ar-C, **4**), 129.10 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.49 (1C, Ar-CH, **3**), 127.43 (1C, Ar-C, **13**), 126.49 (1C, Ar-CH, **6**), 125.97 (1C, Ar-CH, **1**), 125.52 (1C, Ar-CH, **2**), 114.11 (2C, Ar-CH, **15/17**), 60.37 (1C, CH₂, **7**), 55.59 (1C, CH₂), 50.63 (1C, CH₂, **11**), 32.36 (1C, CH₂, **12**), 28.86 (1C, CH₂, **10**)

42 (N-[4-{2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-ethyl}-phenyl]-2-nitrobenzamid)



Herstellung: 5 mmol (1261 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolinyl)-2-yl]-phenyl-amin **41** wurde nach AAV12 mit 6 mmol (1113 mg) 2-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: C₂₄H₂₃N₃O₃

Mr: 401.46

Ausbeute: 80 % (1606 mg), hellgelber Niederschlag

Rf: 0.78 (Kieselgel, MeOH, 1% TEA)

0.46 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 71.80; H, 5.77; N, 10.47

ber. * 0.33 H₂O: C, 70.74; H, 5.85; N, 10.31

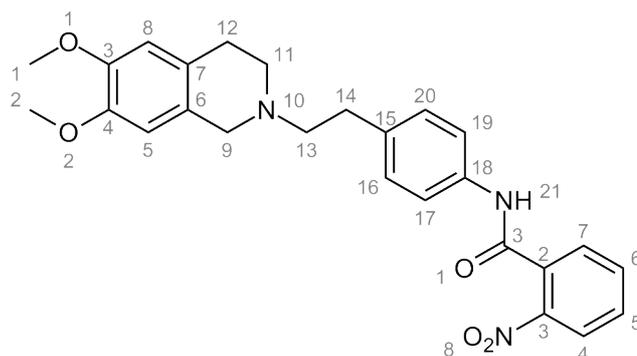
gef.: C, 70.79; H, 5.79; N, 10.21

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.56 (s, 1H, CO, **20**), 8.12 (dd, *J* = 8.55, 1.09 Hz, 1H, Ar-CH, **24**), 7.85 (t, *J* = 8.09 Hz, 1H, Ar-CH, **27**), 7.76-7.71 (m, 2H, Ar-CH, **25/26**), 7.56 (d, *J* = 8.50 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.24 (d, *J* = 8.47 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.11-7.02 (m, 4H, Ar-CH, **1/2/3/6**), 3.62 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.83-2.78 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.73-2.66 (m, 4H, CH₂, **10/12**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 164.02 (1C, CO, **20**), 146.68 (1C, Ar-C, **23**), 136.89 (1C, Ar-C, **5**), 136.30 (1C, Ar-C, **13**), 135.09 (1C, Ar-C, **4**), 134.33 (1C, Ar-C, **16**), 134.15 (1C, Ar-CH, **26**), 132.91 (1C,

Ar-C, **22**), 131.01 (1C, Ar-CH, **25**), 129.40 (1C, Ar-CH, **3**), 129.09 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.52 (1C, Ar-CH, **27**), 126.51 (1C, Ar-CH, **6**), 126.01 (1C, Ar-CH, **1**), 125.56 (1C, Ar-CH, **2**), 124.35 (1C, Ar-CH, **24**), 119.84 (2C, Ar-CH, **15/17**), 59.70 (1C, CH₂, **7**), 55.55 (1C, CH₂, **11**), 50.56 (1C, CH₂, **9**), 32.53 (1C, CH₂, **12**), 28.86 (1C, CH₂, **10**)

43 (N-(4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-2-nitro-benzamid)



Herstellung: 8 mmol (2.50 g) 4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-benzamin **26** wurde nach AAV12 mit 9.6 mmol (1.78 g) 2-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

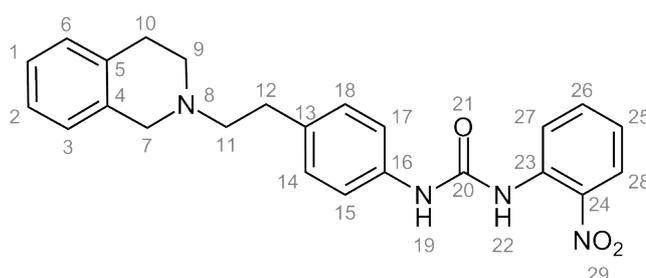
Summenformel: C₂₆H₂₇N₃O₅

Mr: 461.51

Ausbeute: 90 % (2076 mg), gelber Feststoff

Rf: 0.28 (Kieselgel, EtOAc)

44 (1-[4-{2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl}-phenyl]-3-(2-nitrophenyl)-harnstoff)



Herstellung: 5 mmol (1262 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl]-phenyl-amin **41** wurde nach AAV9 mit 6 mmol (1113 mg) 2-Nitrophenylisocyanat zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₂₄H₂₄N₄O₃

Mr: 416.47

Ausbeute: 62 % (1303 mg), gelber Feststoff

Rf: 0.78 (Kieselgel, Methanol)

0.44 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 69.21; H, 5.81; N, 13.45

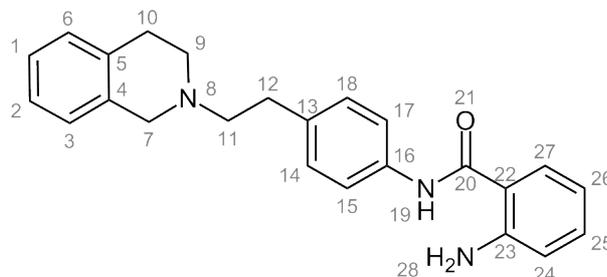
ber. * 0.2 H₂O: C, 68.62; H, 5.85; N, 13.34

gef.: C, 68.82; H, 5.78; N, 13.42

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 9.73 (s, 1H, NH), 9.55 (s, 1H, NH), 8.31 (dd, *J* = 8.51, 1.02 Hz, 1H, Ar-CH, **28**), 8.08 (dd, *J* = 8.38, 1.55 Hz, 1H, Ar-CH, **27**), 7.68 (ddd, *J* = 8.63, 7.22, 1.60 Hz, 1H, Ar-CH, **26**), 7.39 (d, *J* = 8.49 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.20-7.16 (m, 3H, Ar-CH, **14/18/25**), 7.10-7.02 (m, 4H, **1/2/3/6**), 3.61 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.80-2.76 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.72-2.64 (m, 4H, CH₂, **10/12**)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ = 151.99 (1C, CO, **20**), 137.74 (1C, Ar-C, **24**), 137.20 (1C, Ar-C, **5**), 135.20 (1C, Ar-CH, **26**), 135.13 (1C, Ar-C, **13**), 135.11 (1C, Ar-C, **4**), 134.83 (1C, Ar-C, **16**), 134.36 (1C, Ar-C, **23**), 129.18 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.54 (1C, Ar-CH, **3**), 126.54 (1C, Ar-CH, **6**), 126.04 (1C, Ar-CH, **1**), 125.58 (1C, Ar-CH, **2**), 125.53 (1C, Ar-CH, **25**), 122.66 (1C, Ar-CH, **28**), 122.29 (1C, Ar-CH, **27**), 118.92 (2C, Ar-CH, **15/17**), 59.76 (1C, CH₂, **7**), 55.59 (1C, CH₂, **11**), 50.59 (1C, CH₂, **9**), 32.45 (1C, CH₂, **12**), 28.87 (1C, CH₂, **10**)

45 (2-Amino-N-(4-(2-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 4 mmol (1605 mg) N-[4-{2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-ethyl}-phenyl]-2-nitrobenzamid **42** wurde AAV7 umgesetzt.

Summenformel: C₂₄H₂₅N₃O

Mr: 371.47

Ausbeute: 80 % (1208 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.20 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

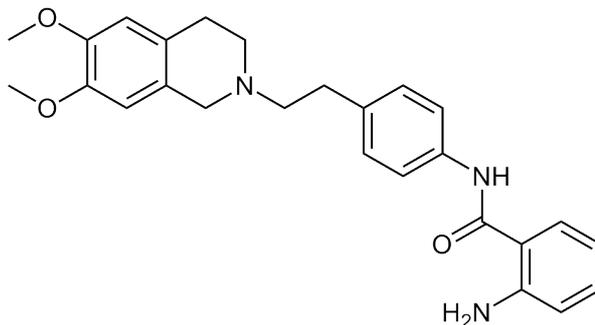
EA: ber.: C, 77.60; H, 6.78; N, 11.31

gef.: C, 77.48; H, 6.52; N, 11.06

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 9.89 (s, 1H, NH, **19**), 7.62-7.58 (m, 3H, Ar-CH, **15/17/27**), 7.22-7.16 (m, 3H, **17/14/25**), 7.11-7.07 (m, 3H, Ar-CH, **1/3/6**), 7.06-7.02 (m, 1H, Ar-CH, **2**), 6.74 (dd, *J* = 8.24, 1.05 Hz, 1H, Ar-CH, **24**), 6.60-6.55 (m, 1H, Ar-CH, **26**), 6.28 (s, 2H, NH₂, **28**), 3.62 (s, 1H, CH₂, **7**), 2.81-2.78 (m, 4H, **10/12**), 2.69 (m, 4H, **9/11**)

¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ = 167.83 (1C, CO, **20**), 149.81 (1C, Ar-C, **23**), 137.25 (1C, Ar-C, **13**), 135.66 (1C, Ar-C, **16**), 135.11 (1C, Ar-C, **5**), 134.34 (1C, Ar-C, **4**), 132.10 (1C, Ar-CH, **25**), 128.77 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.52 (1C, Ar-CH, **3**), 126.51 (1C, Ar-CH, **6**), 126.01 (1C, Ar-CH, **1**), 125.55 (1C, Ar-CH, **2**), 120.73 (2C, **15/17**), 116.49 (1C, Ar-CH, **26**), 115.57 (1C, Ar-C, **22**), 114.83 (1C, Ar-CH, **24**), 59.74 (1C, CH₂, **7**), 55.57 (1C, CH₂, **11**), 50.57 (1C, CH₂, **9**), 32.54 (1C, CH₂, **12**), 28.87 (1C, CH₂, **10**)

46 (2-Amino-N-(4-(2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 4.5 mmol (2.08 g) N-(4-(2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-2-nitro-benzamid **43** wurde nach AAV7 zum entsprechenden Amin umgesetzt.

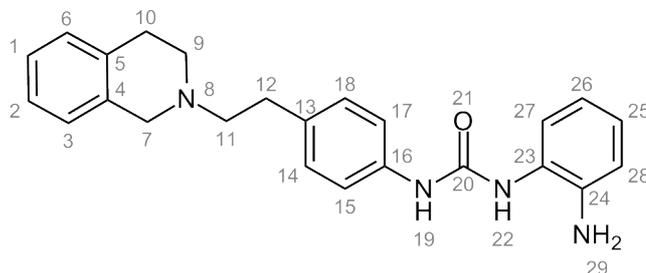
Summenformel: $C_{26}H_{29}N_3O_3$

Mr: 431.53

Ausbeute: 82 % (1597 mg), gelber Niederschlag

Rf: 0.17 (Kieselgel, EtOAc)

47 (1-(2-Aminophenyl)-3-(4-[2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl]-phenyl)-harnstoff)



Herstellung: 2.8 mmol (1166 mg) 1-[4-{2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl}-phenyl]-3-(2-nitrophenyl)-harnstoff **44** wurde nach AAV7 zur entsprechenden Aminoverbindung weiterverarbeitet.

Summenformel: $C_{24}H_{26}N_4O$

Mr: 386.49

Ausbeute: 85 % (925 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.1 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 74.58; H, 6.78; N, 14.50

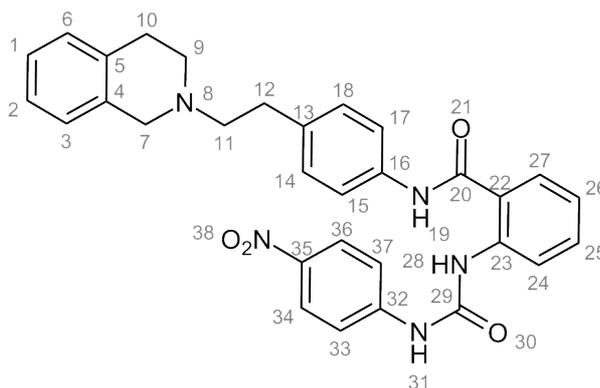
gef.: C, 74.37; H, 6.58; N, 14.59

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 8.63 (s, 1H, NH), 7.68 (s, 1H, NH), 7.36-7.32 (m, 3H, Ar-CH, **2/25/27**), 7.14 (d, J = 8.49 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.11-7.06 (m, 3H, Ar-CH, **1/14/18**), 7.04 (dd, J = 10.44, 5.51 Hz, 1H, Ar-CH, **3**), 6.85-6.80 (m, 1H, Ar-CH, **6**), 6.73 (dd, J = 7.91, 1.46 Hz, 1H, Ar-CH, **28**), 6.57 (dt, J = 7.76, 1.49 Hz, 1H, Ar-CH, **26**), 4.73 (s, 2H, NH_2 , **29**), 3.61 (s, 2H, CH_2 , **7**), 2.82-2.73 (m, 4H, CH_2 , **9/11**), 2.72-2.64 (m, 4H, CH_2 , **10/12**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 153.30 (1C, CO), 140.92 (1C, Ar-C, **24**), 138.07 (1C, Ar-C, **5**), 135.10 (1C, Ar-C, **13**), 134.33 (1C, Ar-C, **4**), 133.64 (1C, Ar-C, **16**), 129.01 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.51

(1C, Ar-CH, **3**), 126.50 (1C, Ar-CH, **6**), 125.99 (1C, Ar-CH, **1**), 125.54 (1C, Ar-CH, **2**), 125.01 (1C, Ar-C; **23**), 124.39 (1C, Ar-CH; **25**), 123.75 (1C, Ar-CH; **27**), 118.20 (2C, Ar-CH; **15/17**), 116.95 (1C, Ar-CH; **26**), 116.04 (1C, Ar-CH; **28**), 59.83 (1C, CH₂; **7**), 55.58 (1C, CH₂, **11**), 50.58 (1C, CH₂, **9**), 32.42 (1C, CH₂, **12**), 28.86 (1C, CH₂, **10**)

49 (1-(2-(4-(2-(Dimethoxy-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-carbamoyl)-phenyl)-3-(4-nitrophenyl)-harnstoff



Herstellung: 0.5 mmol (186 mg) 2-Amino-N-(4-(2-(3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-benzamid **45** wurde nach AAV10 mit 0.6 mmol 4-Nitrophenylisocyanat umgesetzt.

Summenformel: C₃₁H₂₉N₅O₄

Mr: 535.59

Ausbeute: 48 % (128 mg), gelber Feststoff

Rf: 0.82 (Kieselgel, MeOH, 1 % TEA)

0.62 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 69.52; H, 5.46; N, 13.08

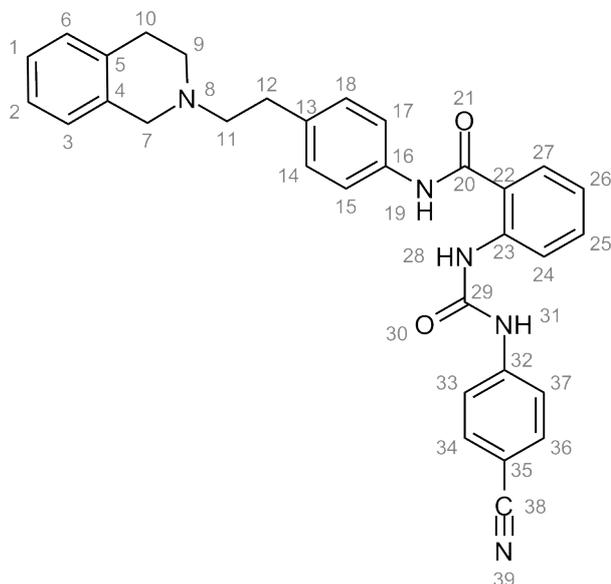
ber. * 0.36 H₂O: C, 68.68; H, 5.53; N, 12.92

gef.: C, 69.06; H, 5.02; N, 12.92

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.43 (s, 1H, NH, **19**), 10.36 (s, 1H, NH, **28**), 9.92 (s, 1H, NH, **31**), 8.22 (dd, *J* = 8.41, 0.90 Hz, 1H, Ar-CH, **27**), 8.19-8.15 (m, 2H, Ar-CH, **34/36**), 7.76 (dd, *J* = 7.77, 1.39 Hz, 1H, Ar-CH, **24**), 7.74-7.70 (m, 2H, Ar-CH, **33/37**), 7.63 (d, *J* = 8.43 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.51 (ddd, *J* = 8.62, 7.45, 1.54 Hz, 1H, Ar-CH, **25**), 7.25 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.16 (dt, *J* = 7.65, 1.04 Hz, 1H, Ar-CH, **26**), 7.10-7.06 (m, 3H, Ar-CH, **1/2/3**), 7.05-7.01 (m, 1H, Ar-CH, **6**), 3.61 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.85-2.76 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.72-2.66 (m, 4H, CH₂, **12/10**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.10 (1C, CO, **20**), 152.02 (1C, CO, **29**), 146.71 (1C, Ar-C, **35**), 141.23 (1C, Ar-C, **32**), 138.69 (1C, Ar-C, **23**), 136.59 (1C, Ar-C, **5**), 136.56 (1C, Ar-C, **13**), 135.09 (1C, Ar-C, **4**), 134.32 (1C, Ar-C, **16**), 131.71 (1C, Ar-CH, **25**), 128.90 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.63 (1C, Ar-CH, **3**), 128.52 (1C, Ar-CH, **27**), 126.49 (1C, Ar-CH, **6**), 126.01 (1C, Ar-CH, **1**), 125.55 (1C, Ar-CH, **2**), 125.16 (2C, Ar-CH, **34/36**), 123.19 (1C, Ar-C, **22**), 122.10 (1C, Ar-CH, **26**), 121.11 (2C, Ar-CH, **33/37**), 117.94 (1C, Ar-CH, **24**), 117.79 (2C, Ar-CH, **15/17**), 59.61 (1C, CH₂, **7**), 55.58 (1C, CH₂, **11**), 50.51 (1C, CH₂, **9**), 32.53 (1C, CH₂, **12**), 28.87 (1C, CH₂, **10**)

50 (2-(3-(4-Cyanophenyl)-ureido)-N-(4-(2-(3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)ethyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (186 mg) 2-Amino-N-(4-(2-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-benzamid **45** wurde nach AAV10 mit 0.6 mmol (86 mg) 4-Cyanophenylisocyanat zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{32}H_{29}N_5O_2$

Mr: 515.23

Ausbeute: 41 % (107 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.81 (Kieselgel, EtOAc/Methanol (1:1))

UV/Vis: $\lambda_{\min} = 232.54$ nm, $\lambda_{\max} = 284.22$ nm in Wasser/Methanol (20:80)

EA ber. : C, 74.54; H, 5.67; N, 13.58

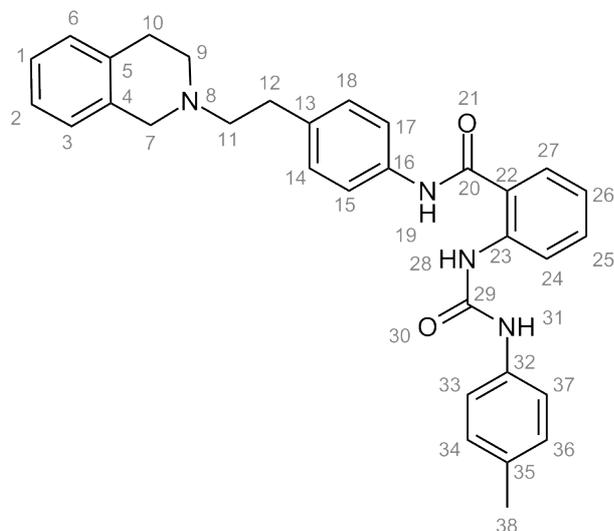
ber. * 2 H₂O: C, 69.67; H, 6.03; N, 12.70

gef. : C, 69.98; H, 6.23; N, 13.09

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $\delta = 10.41$ (s, 1H, NH, **19**), 10.13 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 9.82 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 8.20 (d, $J = 8.4$, 1H, Ar-CH, **27**), 7.73 (m, 3H, Ar-CH, **25/33/37**), 7.62 (d, $J = 8.5$, 5H, Ar-CH, **15/17/34/36/3**), 7.50 (t, $J = 7.9$, 1H, Ar-CH, **2**), 7.25 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.15 (t, $J = 7.6$, 1H, Ar-CH, **26**), 7.09 (d, $J = 4.8$, 2H, Ar-CH, **1/6**), 7.04 (d, $J = 5.0$, 1H, Ar-CH, **24**), 3.61 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.80 (m, 4H, CH₂, **9/10**), 2.70 (m, 4H, CH₂, **11/12**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 167.11$ (1C, CO, **20**), 152.08 (1C, CO, **29**), 144.51 (1C, Ar-C, **32**), 143.89 (1C, Ar-C, **23**), 138.75 (1C, Ar-C, **16**), 136.55 (1C, Ar-C, **13**), 135.07 (1C, Ar-C, **5**), 134.30 (1C, Ar-C, **4**), 133.42 (1C, Ar-CH, **25**), 133.29 (2C, Ar-CH, **34/36**), 128.88 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.50 (1C, Ar-CH, **27**), 126.48 (1C, Ar-CH, **6**), 126.00 (1C, Ar-CH, **3**), 125.54 (1C, Ar-CH, **1**), 123.09 (1C, Ar-C, **22**), 121.95 (1C, Ar-CH, **2**), 121.09 (2C, Ar-CH, **15/17**), 119.41 (1C, Ar-C, **38**), 118.39 (1C, Ar-CH, **26**), 118.39 (2C, Ar-CH, **33/37**), 118.34 (1C, Ar-CH, **24**), 103.46 (1C, Ar-C, **35**), 59.59 (1C, CH₂, **7**), 55.55 (1C, CH₂, **11**), 50.49 (1C, CH₂, **9**), 32.51 (1C, CH₂, **12**), 28.85 (1C, CH₂, **10**)

51 (N-(4-(2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-2-(3-p-tolylureido)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (186 mg) 2-Amino-N-(4-(2-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-benzamid **45** wurde nach AAV10 mit 0.6 mmol (80 mg) 4-Methylphenylisocyanat zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{32}H_{32}N_4O_2$

Mr: 504.25

Ausbeute: 19% (44 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.68 (Kieselgel, Methanol)

0.48 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 76.16; H, 6.39; N, 11.10

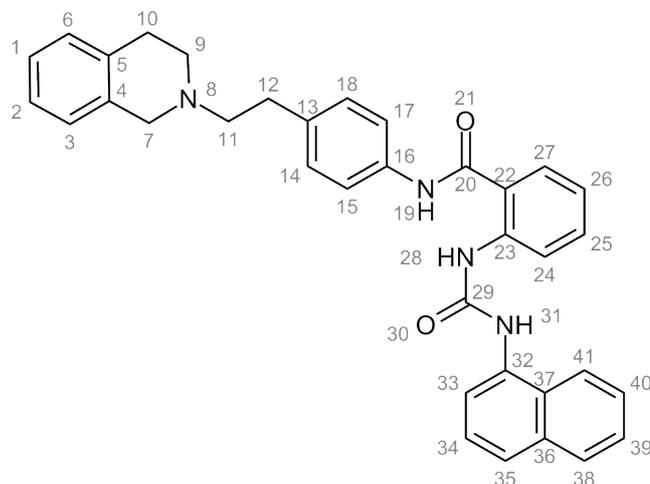
ber. * 1 H₂O: C, 73.54; H, 6.56; N, 10.72

gef.: C, 73.21; H, 6.26; N, 10.79

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.38 (s, 1H, NH, **19**), 9.58 (s, 1H, NH, **28**), 9.51 (s, 1H, NH, **31**), 8.21 (dd, J = 8.45, 0.83 Hz, 1H, Ar-CH, **27**), 7.72 (dd, J = 7.80, 1.39 Hz, 1H, Ar-CH, **3**), 7.63 (d, J = 8.45 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.48-7.44 (m, 1H, Ar-CH, **25**), 7.35 (d, J = 8.45 Hz, 2H, Ar-CH, **34/36**), 7.24 (d, J = 8.48 Hz, 2H, Ar-CH, **33/37**), 7.11-7.02 (m, 7H, Ar-CH, **1/2/6/14/18/24/26**), 3.61 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.84-2.77 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.70 (td, J = 8.79, 6.16 Hz, 4H, CH₂, **10/12**), 2.22 (s, 3H, CH₃, **38**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.22 (1C, CO, **20**), 152.53 (1C, CO, **29**), 139.44 (1C, Ar-C, **23**), 137.43 (1C, Ar-C, **5**), 136.70 (1C, Ar-C, **13**), 136.45 (1C, Ar-C, **35**), 135.10 (1C, Ar-C, **4**), 134.33 (1C, Ar-C, **16**), 131.52 (1C, Ar-CH, **25**), 130.81 (1C, Ar-C, **32**), 129.19 (2C, Ar-CH, **34/36**), 128.87 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.52 (2C, Ar-CH, **3/27**), 126.50 (1C, Ar-CH, **6**), 126.02 (1C, Ar-CH, **1**), 125.55 (1C, Ar-CH, **2**), 122.84 (1C, Ar-C, **22**), 121.26 (1C, Ar-CH, **26**), 121.04 (2C, Ar-CH, **15/17**), 121.00 (1C, Ar-CH, **24**), 118.72 (2C, Ar-CH, **33/37**), 59.63 (1C, CH₂, **7**), 55.57 (1C, CH₂, **11**), 50.52 (1C, CH₂, **9**), 32.53 (1C, CH₂, **12**), 28.87 (1C, CH₂, **10**), 20.47 (1C, CH₃, **38**)

52 (N-(4-(2-(3,4-Dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-2-(3-naphthalen-1-yl)-ureido)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (186 mg) 2-Amino-N-(4-(2-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-benzamid **45** wurde nach AAV10 mit 0.6 mmol (102 mg) 1-Naphthylisocyanat zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{35}H_{32}N_4O_2$

Mr: 540.25

Ausbeute: 20.1% (54 mg), weißer Feststoff

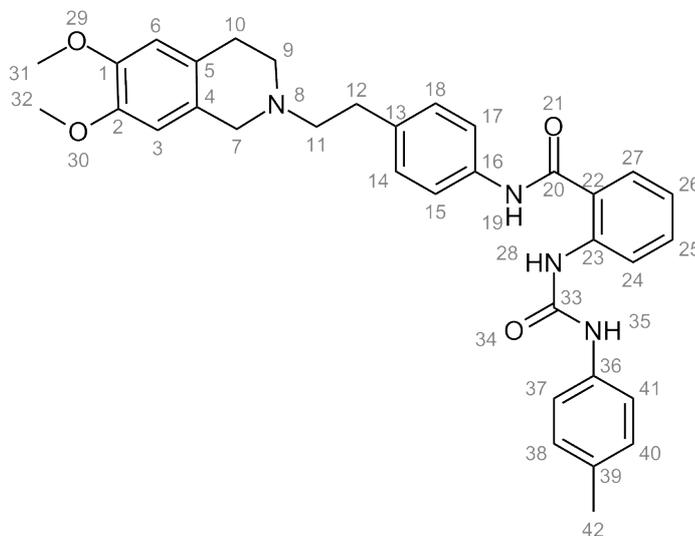
Rf: 0.70 (Kieselgel, Methanol)
0.40 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 77.75; H, 5.97; N, 10.36
ber. * 1 H₂O: C, 75.25; H, 6.13; N, 10.03
gef.: C, 74.81; H, 5.79; N, 9.90

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.38 (s, 1H, NH, **19**), 9.67 (s, 1H, NH, **28**), 9.52 (s, 1H, NH, **31**), 8.18 (d, *J* = 8.36 Hz, 1H, Ar-CH, **41**), 8.15-8.12 (m, 1H, Ar-CH, **27**), 7.92-7.89 (m, 1H, Ar-CH, **25**), 7.77 (d, *J* = 7.52 Hz, 1H, Ar-CH, **38**), 7.71-7.63 (m, 4H, Ar-CH, **15/17/39/40**), 7.53-7.43 (m, 4H, Ar-CH, **1/2/24/26/**), 7.25 (d, *J* = 8.46 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.13-7.02 (m, 5H, Ar-CH, **3/6/33/34/35**), 3.61 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.84-2.77 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.70 (m, 4H, CH₂, **10/11**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.01 (1C, CO, **20**), 153.50 (1C, CO, **29**), 139.02 (1C, Ar-C, **32**), 136.86 (1C, Ar-C, **23**), 136.33 (1C, Ar-C, **5**), 135.11 (1C, Ar-C, **13**), 134.42 (1C, Ar-C, **36**), 134.33 (1C, Ar-C, **4**), 133.92 (1C, Ar-C, **16**), 131.30 (1C, Ar-CH, **25**), 128.89 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.52 (1C, Ar-CH, **3**), 128.47 (1C, Ar-CH, **38**), 128.28 (1C, Ar-CH, **27**), 127.50 (1C, Ar-C, **37**), 126.50 (1C, Ar-CH, **6**), 126.01 (2C, Ar-CH, **1/2**), 125.83 (1C, Ar-CH, **39**), 125.69 (1C, Ar-CH, **40**), 125.55 (1C, Ar-CH, **26**), 124.07 (1C, Ar-C, **22**), 124.02 (1C, Ar-CH, **24**), 122.57 (1C, Ar-CH, **41**), 121.58 (1C, Ar-CH, **19**), 120.81 (2C, Ar-CH, **15/17**), 120.13 (1C, Ar-CH, **33**), 59.65 (1C, CH₂, **7**), 55.58 (1C, CH₂, **11**), 50.52 (1C, CH₂, **9**), 32.54 (1C, CH₂, **12**), 28.87 (1C, CH₂, **10**)

53 (N-(4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-2-(3-p-tolylureido)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (216 mg) 4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-benzamin **46** wurde nach AAV10 mit 0.6 mmol (80 mg) 4-Methylphenylisocyanat zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{34}H_{36}N_4O_4$

Mr: 564.67

Aussehen: beigefarbener Feststoff

Ausbeute: 3 % (7.6 mg)

Rf: 0.17 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

UV/Vis: $\lambda_{\max} = 202.08$ nm, $\lambda_{\max} = 260.69$ nm in Wasser/Methanol (20:80)

EA ber.: C, 72.32; H, 6.43; N, 9.92

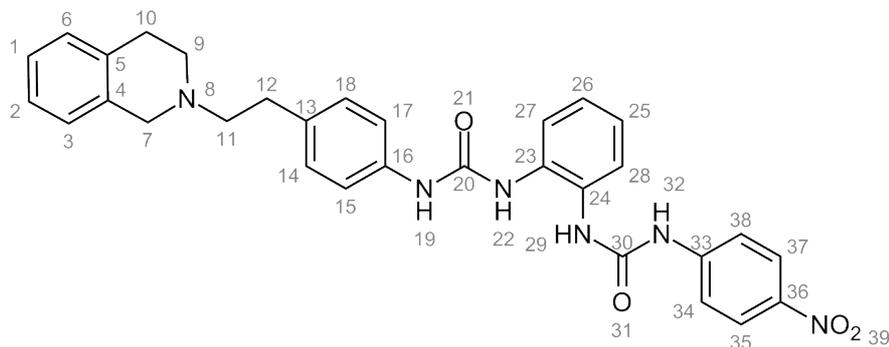
ber. * 0.5: C, 71.18; H, 6.50; N, 9.77

gef.: C, 70.90; H, 6.21; N, 9.88

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) $\delta = 10.39$ (s, 1H, NH, **19**), 9.58 (s, 1H, NH, Harnstoff), 9.53 (s, 1H, NH, Harnstoff), 8.18 (d, $J = 8.01$ Hz, 1H, Ar-CH, **27**), 7.72 (dd, $J = 7.79, 1.15$ Hz, 1H, Ar-CH, **24**), 7.63 (d, $J = 8.39$ Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.48-7.43 (m, 1H, Ar-CH, **25**), 7.34 (d, $J = 8.41$ Hz, 2H, Ar-CH, **38/40**), 7.23 (d, $J = 8.42$ Hz, 2H, Ar-CH, **37/41**), 7.11-7.07 (m, 1H, Ar-CH, **26**), 7.05 (d, $J = 8.25$ Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 6.64 (s, 1H, Ar-CH, **6**), 6.62 (s, 1H, Ar-CH, **3**), 3.69 (s, 1H, OCH₃), 3.68 (s, 1H, OCH₃), 3.52 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.82-2.77 (m, 2H, CH₂), 2.72-2.63 (m, 6H, CH₂), 2.22 (s, 3H, CH₃, **42**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): $\delta = 167.27$ (1C, CO, **20**), 152.61 (1C, CO, **33**), 147.35 (1C, Ar-C, **1**), 147.10 (1C, Ar-C, **2**), 139.41 (1C, Ar-C, **23**), 137.42 (1C, Ar-C, **13**), 136.71 (1C, Ar-C, **39**), 136.55 (1C, Ar-C, **16**), 131.59 (1C, Ar-CH, **25**), 130.93 (1C, Ar-C, **36**), 129.26 (2C, Ar-CH, **38/40**), 128.93 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.55 (1C, Ar-CH, **27**), 126.89 (1C, Ar-C, **5**), 126.16 (1C, Ar-C, **4**), 122.96 (1C, Ar-C, **22**), 121.40 (1C, Ar-CH, **26**), 121.10 (3C, Ar-CH, **15/17/24**), 118.79 (2C, Ar-CH, **37/41**), 112.05 (1C, Ar-CH, **3**), 110.26 (1C, Ar-CH, **6**), 59.67 (1C, CH₂, **7**), 55.73 (1C, OCH₃), 55.70 (1C, OCH₃), 55.26 (1C, CH₂, **11**), 50.71 (1C, CH₂, **9**), 32.61 (1C, CH₂, **12**), 28.47 (1C, CH₂, **10**), 20.52 (1C, CH₃, **42**)

54 (1-[N-[4-{2-(Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl]-phenyl]-3-(2-(4-nitrophenyl)-ureido)-harnstoff)



Herstellung: 0.5 mmol (193 mg) 1-(2-Aminophenyl)-3-(4-[2-{3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl}-ethyl]-phenyl)-harnstoff **47** wurde nach AAV9 mit 0.6 mmol (111 mg) 4-Nitrophenylisocyanat umgesetzt.

Summenformel: $C_{31}H_{30}N_6O_4$

Mr: 550.61

Ausbeute: 70 % (192 mg), gelber Feststoff

Rf: 0.7 (Kieselgel, Methanol)

EA: ber.: C, 67.62; H, 5.49; N, 15.26; O, 11.62

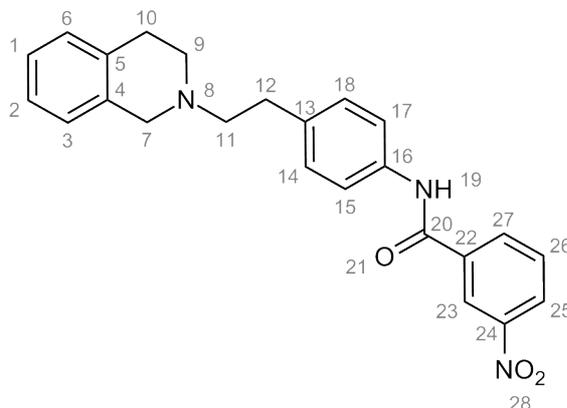
ber. * 0.5 H₂O: C, 66.53; H, 5.58; N, 15.02

gef.: C, 66.58; H, 5.32; N, 14.71

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.84 (s, 1H, NH), 8.95 (s, 1H, NH), 8.27 (s, 1H, NH), 8.18 (d, J = 9.27 Hz, 2H, Ar-CH, **35/37**), 8.06 (s, 1H, NH), 7.71 (d, J = 9.27 Hz, 2H, Ar-CH, **34/38**), 7.63 (dd, J = 7.85, 1.64 Hz, 1H, Ar-CH, **27**), 7.56 (dd, J = 7.77, 1.75 Hz, 1H, Ar-CH, **28**), 7.36 (d, J = 8.50 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.15 (d, J = 8.49 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.14-7.10 (m, 1H, Ar-CH, **2**), 7.10-7.02 (m, 5H, Ar-CH, **1/3/6/25/26**), 3.60 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.82-2.73 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.70 (t, J = 5.86 Hz, 2H, CH₂, **12**), 2.67-2.63 (m, 2H, CH₂, **10**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 153.34 (1C, CO), 152.88 (1C, CO), 146.74 (1C, Ar-C, **36**), 141.11 (1C, Ar-C, **33**), 137.71 (1C, Ar-C, **5**), 135.09 (1C, Ar-C, **13**), 134.33 (1C, Ar-C, **4**), 134.07 (1C, Ar-C, **16**), 132.25 (1C, Ar-C, **23**), 130.33 (1C, Ar-C, **24**), 129.07 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.51 (1C, Ar-CH, **3**), 126.50 (1C, Ar-CH, **6**), 126.01 (1C, Ar-CH, **1**), 125.55 (1C, Ar-CH, **2**), 125.27 (1C, Ar-CH, **26**), 124.92 (1C, Ar-CH, **25**), 123.91 (1C, Ar-CH, **27**), 123.73 (1C, Ar-CH, **28**), 118.53 (2C, Ar-CH, **35/37**), 117.56 (2C, Ar-CH, **15/17**), 59.77 (1C, CH₂, **7**), 55.57 (1C, CH₂, **11**), 50.56 (1C, CH₂, **9**), 32.40 (1C, CH₂, **12**), 28.86 (1C, CH₂, **10**)

55 (N-(4-(2-(3,4-Dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-3-nitrobenzamid)



Herstellung: 5 mmol (1261 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolinyl-2-yl)-ethyl]-phenyl-amin **41** wurde nach AAV12 mit 6 mmol (1113 mg) 3-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₂₄H₂₃N₃O₃

Mr: 401.46

Ausbeute: 61 % (1218 mg), hellgelber Niederschlag

Rf: 0.54 (Kieselgel, MeOH, 1% TEA)

0.59 (Kieselgel, EtOAc)

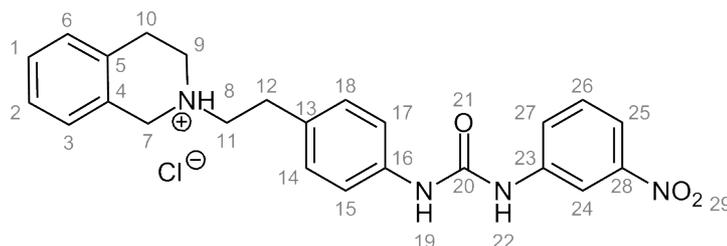
EA: ber.: C, 71.80; H, 5.77; N, 10.47

ber. * 0.13 H₂O: C, 71.40; H, 5.80; N, 10.41

gef.: C, 71.80; H, 5.77; N, 10.47

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.69 (s, 1H, NH, **19**), 8.79 (t, *J* = 1.92 Hz, 1H, Ar-CH, **23**), 8.46-8.41 (m, 2H, Ar-CH, **25/27**), 7.83 (t, *J* = 7.98 Hz, 1H, Ar-CH, **26**), 7.78 (d, *J* = 8.49 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.32 (d, *J* = 8.48 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.28-7.23 (m, 3H, Ar-CH, **1/2/3**) 7.21-7.19 (m, 1H, Ar-CH, **6**), 3.61 (s, 1H, CH₂, **7**), 2.81-2.75 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.72-2.63 (m, 4H, CH₂, **10/12**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 163.24 (1C, CO, **20**), 147.85 (1C, Ar-C, **24**), 137.75 (1C, Ar-C, **5**), 137.21 (1C, Ar-C, **22**), 136.00 (1C, Ar-C, **13**), 135.08 (1C, Ar-C, **4**), 134.32 (1C, Ar-C, **16**), 134.24 (1C, Ar-CH, **27**), 130.13 (1C, Ar-CH, **26**), 128.87 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.50 (1C, Ar-CH, **3**), 126.49 (1C, Ar-CH, **6**), 125.99 (1C, Ar-CH, **25**), 125.87 (1C, Ar-CH, **1**), 125.53 (1C, Ar-CH, **2**), 122.48 (1C, Ar-CH, **23**), 120.95 (2C, Ar-CH, **15/17**), 59.69 (1C, CH₂, **7**), 55.56 (1C, CH₂, **11**), 50.55 (1C, CH₂, **9**), 32.56 (1C, CH₂, **12**), 28.85 (1C, CH₂, **10**)

56 (1-{4-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-ethyl]-phenyl}-3-(3-nitro-phenyl)-harnstoff)

Herstellung: 1 mmol (252 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolinyl-2-yl)-ethyl]-phenyl-amin **41** wurde nach AAV9 mit 1.2 mmol (197 mg) 3-Nitrophenylisocyanat umgesetzt.

Summenformel: $C_{24}H_{24}N_4O_3$

Mr: 416.47 (freie Base)/ 452.47 (* HCl)

Ausbeute: 37 % (68 mg), orangefarbener Feststoff

Rf: 0.35 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 69.21; H, 5.81; N, 13.45

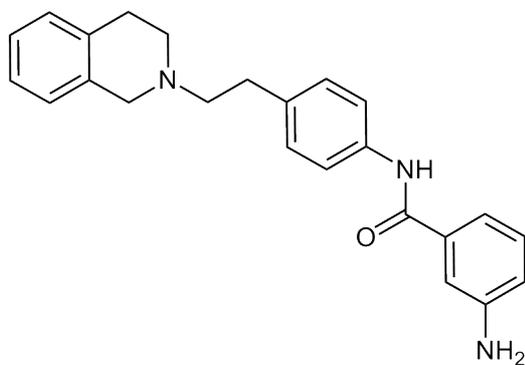
ber. * HCl: C, 63.64; H, 5.56; N, 12.37

gef.: C, 63.39; H, 5.57; N, 12.07

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.15 (s, 1H, NH), 8.71 (s, 1H, NH), 8.54 (t, J = 2.22 Hz, 1H, Ar-CH, **24**), 7.80 (ddd, J = 8.17, 2.29, 0.86 Hz, 1H, Ar-CH, **27**), 7.69 (ddd, J = 8.17, 2.09, 0.82 Hz, 1H, Ar-CH, **25**), 7.54 (t, J = 8.15 Hz, 1H, Ar-CH, **26**), 7.37 (d, J = 8.49 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.18 (d, J = 8.49 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.11-6.97 (m, 4H, Ar-CH, **1/2/3/6**), 3.61 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.81-2.75 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.70 (t, J = 5.88 Hz, 2H, CH₂, **12**), 2.68-2.64 (m, 2H, CH₂, **10**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 152.36 (1C, CO, **20**), 147.11 (1C, Ar-C, **28**), 140.83 (1C, Ar-C, **5**), 137.22 (1C, Ar-C, **23**), 135.10 (1C, Ar-C, **13**), 134.60 (1C, Ar-C, **4**), 134.34 (1C, Ar-C, **16**), 129.08 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.51 (1C, Ar-CH, **26**), 126.50 (1C, Ar-CH, **3**), 126.00 (1C, Ar-CH, **27**), 125.55 (1C, Ar-CH, **6**), 125.24 (1C, Ar-CH, **1**), 118.81 (2C, Ar-CH, **15/17**), 118.73 (1C, Ar-CH, **2**), 117.50 (1C, Ar-CH, **24**), 59.76 (1C, CH₂, **7**), 55.57 (1C, CH₂, **11**), 50.57 (1C, CH₂, **9**), 32.42 (1C, CH₂, **12**), 28.86 (1C, CH₂, **10**)

57 (3-Amino-N-(4-(2-(3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-benzamid)



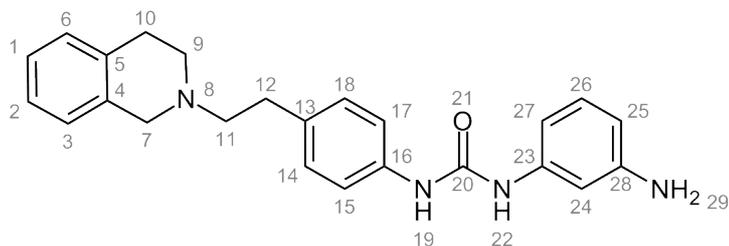
Herstellung: 3 mmol (1200 mg) N-(4-(2-(3,4-Dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-3-nitrobenzamid **55** wurde nach AAV7 zur entsprechenden Aminoverbindung umgesetzt. Das Produkt wurde als Hydrochlorid gefällt.

Summenformel: $C_{24}H_{25}N_3O$

Mr: 371.47 (freie Base), 443.15 (* HCl)

Ausbeute: 71 % (945 mg), weißer Niederschlag

Rf: 0.31 (Kieselgel, EtOAc)

58 (1-(3-Amino-phenyl)-3-{4-[2-(3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-ethyl]-phenyl}-harnstoff)

Herstellung: 2 mmol 1-{4-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-ethyl]-phenyl}-3-(3-nitrophenyl)-harnstoff **56** wurde nach AAV7 umgesetzt.

Summenformel: $C_{27}H_{29}N_3O_3$

Mr: 386.49

Ausbeute: 25 % (191 mg), weißer Niederschlag

Rf: 0.06 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 74.58; H, 6.78; N, 14.50

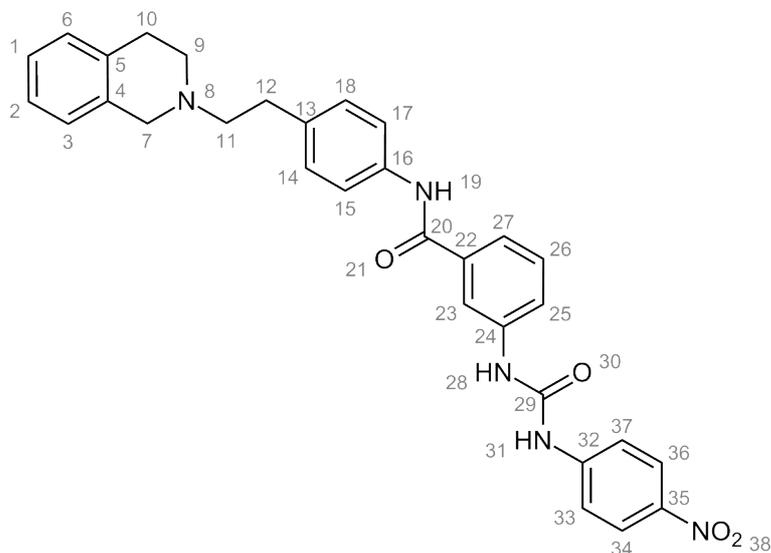
ber. * 1 H₂O: C, 71.26; H, 6.98; N, 13.85

gef.: C, 71.73, H, 7.23; N, 13.31

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 8.48 (s, 1H, NH), 8.33 (s, 1H, NH), 7.33 (d, J = 8.51 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.14 (d, J = 8.48 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.11-7.02 (m, 4H, Ar-CH, **1/2/3/6**), 6.87 (t, J = 7.94 Hz, 1H, Ar-CH, **26**), 6.76 (t, J = 2.06 Hz, 1H, Ar-CH, **24**), 6.55 (ddd, J = 7.96, 1.99, 0.86 Hz, 1H, Ar-CH, **27**), 6.17 (ddd, J = 7.95, 2.14, 0.89 Hz, 1H, Ar-CH, **25**), 4.97 (s, 2H, NH₂, **29**), 3.62 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.82-2.73 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.71 (t, J = 5.82 Hz, 2H, CH₂, **12**), 2.66 (m, 2H, CH₂, **10**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 152.58 (1C, CO, **20**), 149.21 (1C, Ar-C, **28**), 140.48 (1C, Ar-C, **5**), 137.89 (1C, Ar-C, **23**), 135.03 (1C, Ar-C, **13**), 134.30 (1C, Ar-C, **4**), 133.71 (1C, Ar-C, **16**), 129.12 (1C, Ar-CH, **26**), 129.03 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.51 (1C, Ar-CH, **3**), 126.50 (1C, Ar-CH, **6**), 126.01 (1C, Ar-CH, **1**), 125.55 (1C, Ar-CH, **2**), 118.21 (2C, Ar-CH, **15/17**), 108.17 (1C, Ar-CH, **25**), 106.23 (1C, Ar-CH, **27**), 103.90 (1C, Ar-CH, **24**), 59.79 (1C, CH₂, **7**), 55.54 (1C, CH₂, **11**), 50.56 (1C, CH₂, **9**), 32.37 (1C, CH₂, **12**), 28.82 (1C, CH₂, **10**)

59 (N-[4-{2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl}-phenyl]-3-(3-(4-nitrophenyl)-ureido)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (222 mg) 3-Amino-N-(4-(2-(3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-benzamid-Hydrochlorid **57** wurde nach AAV6 mit 0.6 mmol (98 mg) 4-Nitrophenylisocyanat zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{31}H_{29}N_5O_4$

Mr: 535.59

Ausbeute: 42% (113 mg), gelber Niederschlag

Rf: 0.51 (Kieselgel, EtOAc 1%)

EA: ber.: C, 69.52; H, 5.46; N, 13.08

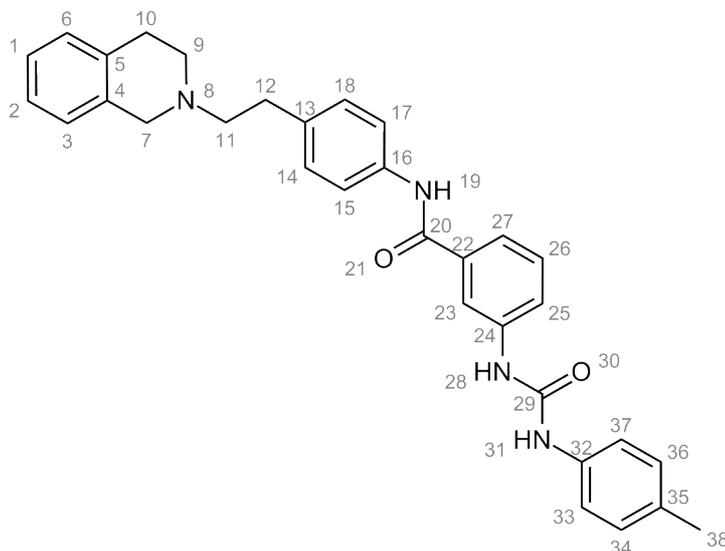
ber. * 2 H₂O: C, 65.14; H, 5.82; N, 12.25

gef.: C, 65.56; H, 5.59; N, 12.09

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.17 (s, 1H, NH, **19**), 10.05 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 9.61 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 8.19 (d, J = 9.28 Hz, 2H, Ar-CH, **34/36**), 8.00 (t, J = 1.80 Hz, 1H, Ar-CH, **23**), 7.74-7.64 (m, 5H, Ar-CH, **15/17/25/33/27**), 7.57 (d, J = 7.84 Hz, 1H, Ar-CH, **27**), 7.44 (t, J = 7.89 Hz, 1H, Ar-CH, **26**), 7.23 (d, J = 8.47 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.11-7.02 (m, 4H, Ar-CH, **1/2/3/6**), 3.62 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.83-2.78 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.73-2.66 (m, 4H, CH₂, **10/12**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 165.43 (1C, CO, **20**), 152.14 (1C, CO, **29**), 146.37 (1C, Ar-C, **35**), 141.26 (1C, Ar-C, **32**), 139.32 (1C, Ar-C, **5**), 137.14 (1C, Ar-C, **24**), 136.06 (1C, Ar-C, **13**), 135.94 (1C, Ar-C, **22**), 135.07 (1C, Ar-C, **4**), 134.30 (1C, Ar-C, **16**), 128.95 (1C, Ar-CH, **26**), 128.86 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.49 (1C, Ar-CH, **3**), 126.48 (1C, Ar-CH, **6**), 125.98 (1C, Ar-CH, **1**), 125.52 (1C, Ar-CH, **2**), 125.23 (2C, Ar-CH, **34/36**), 121.67 (1C, Ar-CH, **25**), 121.59 (1C, Ar-CH, **27**), 120.49 (2C, Ar-CH, **33/37**), 118.23 (1C, Ar-CH, **23**), 117.73 (2C, Ar-CH, **15/17**), 59.67 (1C, CH₂, **7**), 55.53 (1C, CH₂, **11**), 50.53 (1C, CH₂, **9**), 32.51 (1C, CH₂, **12**), 28.83 (1C, CH₂, **10**)

60 (N-[4-{2-(3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-ethyl}-phenyl]-3-[3-(4-methylphenyl)-ureido]-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (222 mg) 3-Amino-N-(4-(2-(3,4-dihydroiso-1*H*-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-benzamid-Hydrochlorid **57** wurde nach AAV9 mit 0.6 mmol (80 mg) 4-Methylphenylisocyanat zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₃₂H₃₂N₄O₂

Mr: 504.62

Ausbeute: 38 % (96 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.3 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 76.16; H, 6.39; N, 11.10

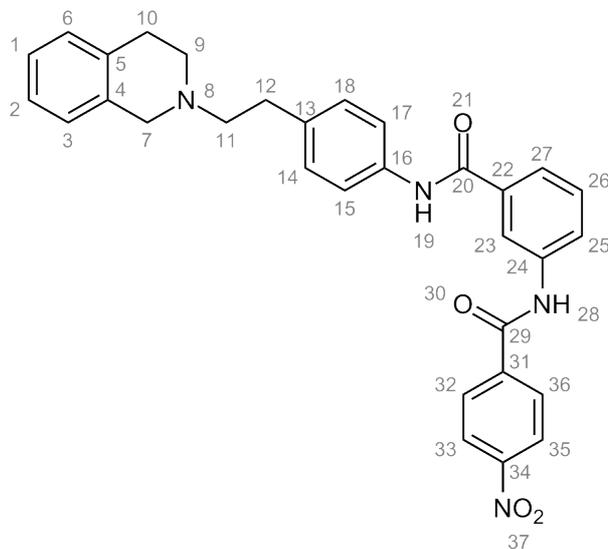
ber. * 0.5 H₂O: C, 74.83; H, 6.48; N, 10.91

gef.: C, 74.32; H, 6.17; N, 10.68

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.14 (s, 1H, NH, **19**), 8.87 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 8.67 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 7.94 (t, *J* = 1.82 Hz, 1H, Ar-CH, **23**), 7.67 (d, *J* = 8.36 Hz, 3H, Ar-CH, **15/17/25**), 7.52 (d, *J* = 7.89 Hz, 1H, Ar-CH, **27**), 7.40 (t, *J* = 7.89 Hz, 1H, Ar-CH, **26**), 7.35 (d, *J* = 8.42 Hz, 2H, Ar-CH, **34/38**), 7.23 (d, *J* = 8.52 Hz, 2H, Ar-CH, **33/37**), 7.11-7.02 (m, 6H, Ar-CH, **1/2/3/6/14/18**), 3.62 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.83-2.78 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.74-2.65 (m, 4H, CH₂, **10/12**), 2.24 (s, 3H, CH₃, **38**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 165.64 (1C, CO (Amid), **20**), 152.74 (1C, CO (Harnstoff), **29**), 140.16 (1C, Ar-C, **5**), 137.23 (1C, Ar-C, **24**), 137.17 (1C, Ar-C, **13**), 136.03 (1C, Ar-C, **22**), 135.90 (1C, Ar-C, **35**), 135.11 (1C, Ar-C, **4**), 134.34 (1C, Ar-C, **16**), 130.90 (1C, Ar-C, **32**), 129.30 (2C, Ar-CH, **34/36**), 128.87 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.52 (1C, Ar-CH, **26**), 126.51 (1C, Ar-CH, **3**), 126.00 (1C, Ar-CH, **6**), 125.55 (1C, Ar-CH, **1**), 121.14 (1C, Ar-CH, **2**), 120.79 (1C, Ar-CH, **25**), 120.49 (2C, Ar-CH, **15/17**), 118.55 (2C, Ar-CH, **33/37**), 118.36 (1C, Ar-CH, **27**), 117.68 (1C, Ar-CH, **23**), 59.71 (1C, CH₂, **7**), 55.57 (1C, CH₂, **11**), 50.57 (1C, CH₂, **9**), 32.55 (1C, CH₂, **12**), 28.87 (1C, CH₂, **10**), 20.47 (1C, CH₃, **38**)

61 (N-[4-{2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)ethyl}-phenyl]-3-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (222 mg) 3-Amino-N-(4-(2-(3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-benzamid-Hydrochlorid **57** wurde nach AAV12 mit 0.6 mmol (111 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: $C_{31}H_{28}N_4O_4$

Mr: 520.58

Ausbeute: 67 % (348 mg), gelber Feststoff

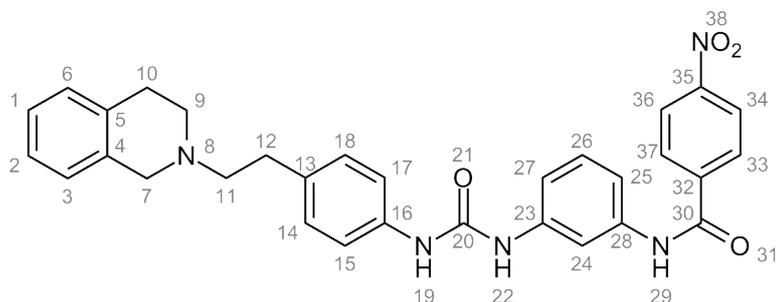
Rf: 0.04 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
0.27 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 71.52; H, 5.42; N, 10.76
ber. * 0.33 H_2O : C, 70.71; H, 5.49; N, 10.64
gef.: C, 71.19; H, 5.49; N, 9.97

1H -NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.78 (s, 1H, NH), 10.22 (s, 1H, NH), 8.37 (d, J = 8.89 Hz, 2H, Ar-CH, **33/35**), 8.32 (t, J = 1.88 Hz, 1H, Ar-CH, **23**), 8.23 (d, J = 8.99 Hz, 2H, Ar-CH, **32/36**), 8.03 (ddd, J = 8.15, 2.14, 0.89 Hz, 1H, Ar-CH, **25**), 7.72 (ddd, J = 7.73, 1.53, 1.05 Hz, 1H, Ar-CH, **27**), 7.68 (d, J = 8.48 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.52 (t, J = 7.93 Hz, 1H, Ar-CH, **26**), 7.23 (d, J = 8.58 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.10-7.06 (m, 3H, Ar-CH, **1/2/3**), 7.06-7.02 (m, 1H, Ar-CH, **6**), 3.62 (s, 2H, CH_2 , **7**), 2.82-2.78 (m, 4H, CH_2 , **9/11**), 2.73-2.67 (m, 4H, CH_2 , **10/12**)

^{13}C -NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 165.35 (1C, CO), 164.12 (1C, CO), 149.41 (1C, Ar-C, **34**), 140.44 (1C, Ar-C, **31**), 139.03 (1C, Ar-C, **5**), 137.17 (1C, Ar-C, **24**), 135.99 (1C, Ar-C, **13**), 135.92 (1C, Ar-C, **22**), 135.10 (1C, Ar-C, **4**), 134.33 (1C, Ar-C, **16**), 129.40 (2C, Ar-CH, **32/36**), 128.89 (2C, **14/18**), 128.84 (1C, Ar-CH, **26**), 128.51 (1C, Ar-CH, **3**), 126.50 (1C, Ar-CH, **6**), 126.00 (1C, Ar-CH, **1**), 125.55 (1C, Ar-CH, **2**), 123.71 (2C, Ar-CH, **33/35**), 123.46 (1C, Ar-CH, **25**), 123.18 (1C, Ar-CH, **27**), 120.55 (2C, Ar-CH, **15/17**), 120.24 (1C, Ar-CH, **23**), 59.70 (1C, CH_2 , **7**), 55.57 (1C, CH_2 , **11**), 50.56 (1C, CH_2 , **9**), 32.55 (1C, CH_2 , **12**), 28.87 (1C, CH_2 , **10**)

62 (N-[3-(3-[4-[2-(3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-ethyl]-phenyl]-ureido)-phenyl]-4-nitrobenzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (193) 1-(3-Amino-phenyl)-3-[4-[2-(3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-ethyl]-phenyl]-harnstoff **58** wurde nach AAV12 mit 0.6 mmol (111 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: C₃₁H₂₉N₅O₄

Mr: 535.59

Ausbeute: 37 % (99 mg), gelber Niederschlag

Rf: 0.14 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 69.52; H, 5.46; N, 13.08

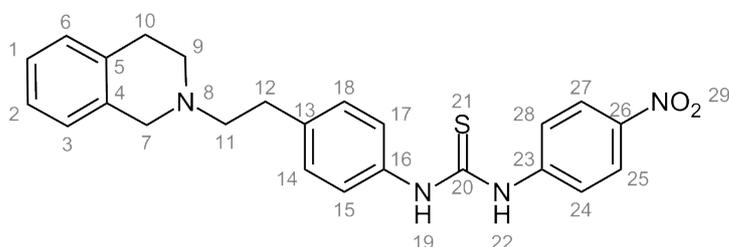
ber. * 0.5 H₂O: C, 68.37; H, 5.55; N, 12.86

gef. : C, 68.77; H, 5.75; N, 11.60

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.53 (s, 1H, NH (Amid), **29**), 8.72 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 8.52 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 8.35 (d, *J* = 8.85 Hz, 2H, Ar-CH, **34/36**), 8.18 (d, *J* = 8.89 Hz, 2H, Ar-CH, **33/37**), 7.99 (d, *J* = 1.64 Hz, 1H, Ar-CH, **24**), 7.39 (td, *J* = 7.20, 1.99 Hz, 1H, Ar-CH, **2**), 7.36 (d, *J* = 8.52 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.27-7.21 (m, 2H, Ar-CH, **25/27**), 7.16 (d, *J* = 8.49 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.10-7.05 (m, 3H, Ar-CH, **1/3/26**), 7.05-7.02 (m, 1H, Ar-CH, **6**), 3.61 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.81-2.75 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.72-2.64 (m, 4H, CH₂, **10/12**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 164.03 (1C, CO (Amid), **30**), 152.59 (1C, CO (Harnstoff), **20**), 149.27 (1C, Ar-C, **35**), 140.84 (1C, Ar-C, **32**), 140.26 (1C, Ar-C, **5**), 139.28 (1C, Ar-C, **23**), 137.65 (1C, Ar-C, **28**), 135.10 (1C, Ar-C, **13**), 134.33 (1C, Ar-C, **4**), 134.04 (1C, Ar-C, **16**), 129.37 (2C, Ar-CH, **33/37**), 129.07 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.50 (1C, Ar-CH, **26**), 126.49 (1C, Ar-CH, **3**), 125.99 (1C, Ar-CH, **6**), 125.54 (1C, Ar-CH, **1**), 123.60 (2C, Ar-CH, **34/36**), 118.38 (2C, Ar-CH, **15/17**), 118.28 (1C, Ar-CH, **2**), 114.16 (1C, Ar-CH, **25**), 114.12 (1C, Ar-CH, **27**), 110.41 (1C, Ar-CH, **24**), 59.80 (1C, CH₂, **7**), 55.57 (1C, CH₂, **11**), 50.56 (1C, CH₂, **9**), 32.40 (1C, CH₂, **12**), 28.85 (1C, CH₂, **10**)

7.3.2.3 Verkleinerte Tariquidar-Analga mit einer Verknüpfung

63 (1-[4-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-ethyl]-phenyl]-3-(4-nitro-phenyl)-thioharnstoff)

Herstellung: 0.5 mmol (126 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolinyl-2-yl)-ethyl]-phenyl-amin **41** wurde nach AAV9 mit 0.6 mmol (108 mg) 4-Nitrophenylisothiocyanat zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₂₄H₂₄N₄O₂S

Mr: 432.54

Ausbeute: 32 % (69 mg), gelber Niederschlag

Rf: 0.78 (Kieselgel, MeOH)

0.12 (Kieselgel, EtOAc)

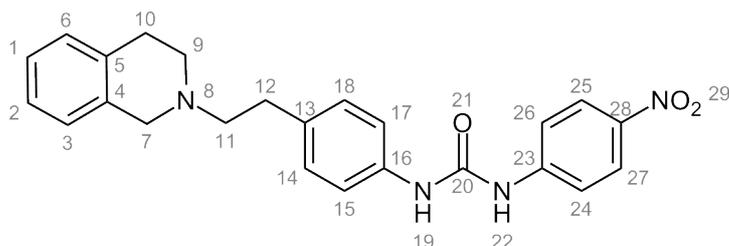
EA: ber.: C, 66.64; H, 5.59; N, 12.95

ber. * 0.5 H₂O: C, 63.98; H, 5.82; N, 12.44

gef.: C, 63.42; H, 5.78; N, 12.41

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.21 (s, 2H, NH, **19/22**), 8.18 (d, *J* = 9.19 Hz, 2H, Ar-CH, **25/27**), 7.83 (d, *J* = 9.17 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.39 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H, Ar-CH, **24/28**), 7.25 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.11-7.02 (m, 4H, Ar-CH, **1/2/3/6**), 3.63 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.85-2.78 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.75-2.68 (m, 4H, CH₂, **10/12**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 179.33 (1C, CS, **20**), 146.51 (1C, Ar-C, **26**), 142.37 (1C, Ar-C, **23**), 137.49 (1C, Ar-C, **5**), 136.91 (1C, Ar-C, **13**), 134.96 (1C, Ar-C, **16**), 134.28 (1C, Ar-C, **4**), 128.97 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.53 (1C, Ar-CH, **3**), 126.51 (1C, Ar-CH, **6**), 126.05 (1C, Ar-CH, **1**), 125.58 (1C, Ar-CH, **2**), 124.47 (2C, Ar-CH, **24/28**), 123.86 (2C, Ar-CH, **15/17**), 121.60 (2C, Ar-CH, **25/27**), 59.47 (1C, CH₂, **7**), 55.50 (1C, CH₂, **11**), 50.53 (1C, CH₂, **9**), 32.45 (1C, CH₂, **12**), 28.78 (1C, CH₂, **10**)

64 (1-[4-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinin-2-yl)-ethyl]-1-(4-Nitro-phenyl)-harnstoff)

Herstellung: 2 mmol (505 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolinyl-2-yl)-ethyl]-phenyl-amin **41** wurde nach AAV9 mit 2.4 mmol (394 mg) 4-Nitrophenylisocyanat zur Reaktion

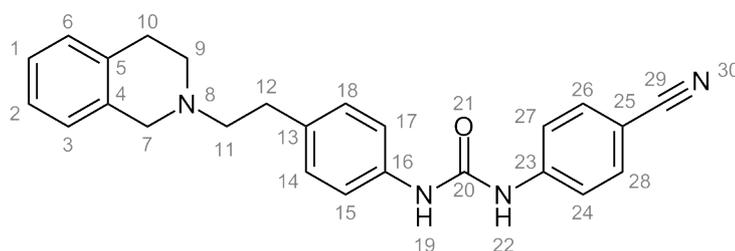
gebracht. Das Produkt wurde als HCl-Salz gefällt.

Summenformel: $C_{24}H_{26}N_4O_4$
 Mr: 416.47
 Ausbeute: 49 % (416 mg) gelber Niederschlag
 Rf: 0.32 (Kieselgel, EtOAc)
 EA: ber.: C, 63.64; H, 5.56; N, 12.37
 ber. * HCl * 0.25 H₂O: C, 66.90; H, 5.97; N, 13.00
 gef.: C, 66.93; H, 5.80; N, 12.88

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.43 (s, 2H, NH, **19/22**), 8.15 (d, J = 9.27 Hz, 2H, Ar-CH, **25/27**), 7.68 (d, J = 9.22 Hz, 2H, Ar-CH, **24/26**), 7.39 (d, J = 8.43 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.17 (d, J = 8.46 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.10-7.03 (m, 4H, Ar-CH, **1/2/3/6**), 3.61 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.81-2.75 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.71 (t, J = 5.83 Hz, 2H, CH₂, **12**), 2.67-2.64 (m, 2H, CH₂, **10**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 152.36 (1C, CO, **20**), 147.11 (1C, Ar-C, **28**), 140.83 (1C, Ar-C, **23**), 137.22 (1C, Ar-C, **5**), 135.10 (1C, Ar-C, **13**), 134.60 (1C, Ar-C, **4**), 134.34 (1C, Ar-C, **16**), 129.08 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.51 (1C, Ar-CH, **3**), 126.50 (1C, Ar-CH, **6**), 126.00 (1C, Ar-CH, **1**), 125.55 (1C, Ar-CH, **2**), 125.24 (2C, Ar-CH, **25/27**), 118.81 (2C, Ar-CH, **24/26**), 117.50 (2C, Ar-CH, **15/17**), 59.76 (1C, CH₂, **7**), 55.57 (1C, CH₂, **11**), 50.57 (1C, CH₂, **9**), 32.42 (1C, CH₂, **12**), 28.86 (1C, CH₂, **10**)

65 (1-(4-Cyanophenyl)-3-[4-{2-(3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-ethyl}-phenyl]-harnstoff)



Herstellung: 0.5 mmol (126 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolinyl-2-yl)-ethyl]-phenyl-amin **41** wurde nach AAV9 mit 0.6 mmol (86 mg) 4-Cyanophenylisocyanat weiterverarbeitet.

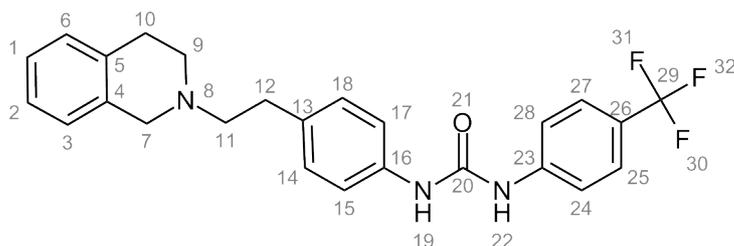
Summenformel: $C_{25}H_{24}N_4O$
 Mr: 396.48
 Ausbeute: 36 % (71.2 mg), weißer Niederschlag
 Rf: 0.8 (Kieselgel, Aceton/TEA (1%))
 EA: ber.: C, 75.73; H, 6.10; N, 14.13
 ber. * 1.25 H₂O: C, 71.66; H, 6.37; N, 13.37
 gef.: 71.97; H, 6.47; N, 13.31

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.14 (s, 1H, NH), 8.73 (s, 1H, NH), 7.70 (d, J = 8.85 Hz, 2H, Ar-CH, **24/27**), 7.61 (d, J = 8.88 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.36 (d, J = 8.51 Hz, 2H, Ar-CH, **26/28**), 7.17 (d, J = 8.50 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.10-7.05 (m, 3H, Ar-CH, **1/2/3**), 7.03 (dd, J = 7.75, 4.80 Hz, 1H, Ar-CH, **6**), 3.61 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.81-2.74 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.71 (t, J = 5.82 Hz, 2H, CH₂, **12**), 2.68-2.64 (m, 2H, CH₂, **10**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 152.23 (1C, CO, **20**), 144.43 (1C, Ar-C, **23**), 137.09 (1C, Ar-C, **5**),

135.05 (1C, Ar-C, **13**), 134.62 (1C, Ar-C, **4**), 134.31 (1C, Ar-C, **16**), 133.37 (2C, Ar-CH, **26/28**), 129.12 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.50 (1C, Ar-CH, **3**), 126.49 (1C, Ar-CH, **6**), 126.01 (1C, Ar-CH, **1**), 125.55 (1C, Ar-CH, **2**), 119.44 (1C, Ar-C, **29**), 118.79 (2C, Ar-CH, **24/27**), 118.09 (2C, Ar-CH, **15/17**), 103.25 (1C, Ar-C, **25**), 59.71 (1C, CH₂, **7**), 55.54 (1C, CH₂, **11**), 50.54 (1C, CH₂, **9**), 32.38 (1C, CH₂, **12**), 28.83 (1C, CH₂, **10**)

66 (1-[4-{2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-ethyl}-phenyl]-3-(4-[trifluormethyl]-phenyl)-harnstoff)



Herstellung: 0.5 mmol (126 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolinyl)-ethyl]-phenyl-amin **41** wurde nach AAV9 mit 0.6 mmol (112 mg) 4-Trifluormethylphenylisocyanat weiterverarbeitet.

Summenformel: C₂₄H₂₄F₃N₃O

Mr: 439.47

Ausbeute: 67 % (69 mg); weißer Niederschlag

Rf: 0.78 (Kieselgel, MeOH)

0.12 (Kieselgel, EtOAc)

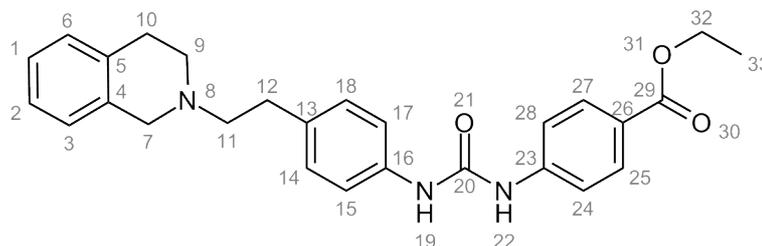
EA: ber.: C, 68.55; H, 6.20; N, 9.22

ber. * 1 H₂O: C, 65.63; H, 5.73; N, 9.18

gef.: C, 65.76; H, 5.76; N, 9.04

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.03 (s, 1H, NH), 8.67 (s, 1H, NH), 7.65 (d, *J* = 8.76 Hz, 2H, Ar-CH, **24/28**), 7.60 (d, *J* = 8.89 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.37 (d, *J* = 8.47 Hz, 2H, Ar-CH, **25/27**), 7.17 (d, *J* = 8.46 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.10-7.02 (m, 4H, Ar-CH, **1/2/3/6**), 3.61 (s, 1H, CH₂, **7**), 2.81-2.75 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.72-2.63 (m, 4H, CH₂, **10/12**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 152.44 (1C, CO, **20**), 143.71 (1C, Ar-C, **23**), 137.27 (1C, Ar-C, **5**), 135.09 (1C, Ar-C, **13**), 134.47 (1C, Ar-C, **4**), 134.33 (1C, Ar-C, **16**), 129.10 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.51 (1C, Ar-CH, **3**), 126.50 (1C, Ar-CH, **6**), 126.18 (2C, Ar-CH, **25/27**), 126.00 (1C, Ar-CH, **1**), 125.54 (1C, Ar-CH, **2**), 124.71 (dd, *J* = 541.91, 270.93 Hz, 1C, Ar-C, **26**), 121.79 (q, *J* = 32.09 Hz, 1C, CF₃, **29**), 118.72 (2C, Ar-CH, **24/28**), 117.91 (2C, Ar-CH, **15/17**), 59.76 (1C, CH₂, **7**), 55.57 (1C, CH₂, **11**), 50.56 (1C, CH₂, **9**), 32.40 (1C, CH₂, **12**), 28.86 (1C, CH₂, **10**)

67 (4-[3-(4-{2-[3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl]-ethyl)-phenyl]-ureido]-benzoesäure-ethylester)

Herstellung: 0.5 mmol (126 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolinyl)-2-yl]-ethyl]-phenyl-amin **41** wurde nach AAV9 mit 0.6 mmol (115 mg) 4-Isocyanatobenzoesäureethylester weiterverarbeitet.

Summenformel: $C_{27}H_{29}N_3O_3$

Mr: 443.54

Ausbeute: 21 % (48 mg), creme-weißer Feststoff

Rf: 0.80 (Kieselgel, MeOH, 1% TEA)

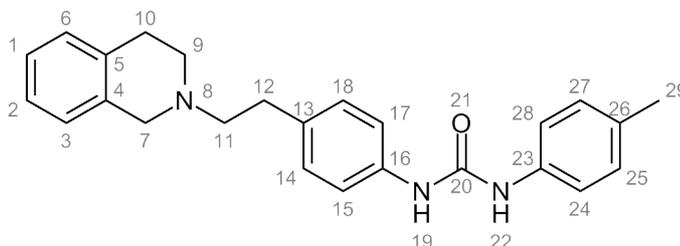
EA: ber.: C, 73.11; H, 6.59; N, 9.47

ber. * 1 H₂O: C, 70.26; H, 6.77; N, 9.10

gef.: C, 70.19; H, 6.64; N, 9.27

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.03 (s, 1H, NH), 8.67 (s, 1H, NH), 7.87 (d, J = 8.81 Hz, 2H, Ar-CH, **25/27**), 7.57 (d, J = 8.88 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.36 (d, J = 8.53 Hz, 2H, Ar-CH, **24/28**), 7.17 (d, J = 8.49 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.11-7.00 (m, 4H, Ar-CH, **1/2/3/6**), 4.27 (q, J = 7.08, 7.05 Hz, 2H, OCH₂, **32**), 3.61 (s, 1H, CH₂, **7**), 2.82-2.74 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.73-2.63 (m, 4H, CH₂, **10/12**), 1.30 (t, J = 7.10 Hz, 3H, CH₃, **33**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 165.57 (1C, CO, **29**), 152.32 (1C, CO, **20**), 144.55 (1C, Ar-C, **23**), 137.25 (1C, Ar-C, **5**), 135.07 (1C, Ar-C, **13**), 134.45 (1C, Ar-C, **4**), 134.32 (1C, Ar-C, **16**), 130.47 (2C, Ar-CH, **25/27**), 129.10 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.51 (1C, Ar-CH, **3**), 126.49 (1C, Ar-CH, **6**), 126.00 (1C, Ar-CH, **1**), 125.54 (1C, Ar-CH, **2**), 122.77 (1C, Ar-C, **26**), 118.67 (2C, Ar-CH, **24/28**), 117.33 (2C, Ar-CH, **15/17**), 60.37 (1C, CH₂, **7**), 59.74 (1C, OCH₂, **32**), 55.55 (1C, CH₂, **11**), 50.55 (1C, CH₂, **9**), 32.39 (1C, CH₂, **12**), 28.84 (1C, CH₂, **10**), 14.37 (1C, CH₃, **33**)

68 (1-[4-{2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-ethyl]-phenyl]-harnstoff)

Herstellung: 5 mmol (1262 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolinyl)-2-yl]-ethyl]-phenyl-amin **41** wurde AAV9 mit 6 mmol (799 mg) 4-Methylphenylisocyanat umgesetzt.

Ansatz: 5 mmol

Summenformel: $C_{25}H_{27}N_3O$

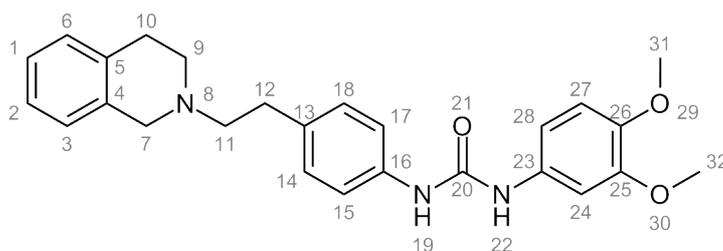
Mr: 385.5

Ausbeute: 81 % (1567 mg), weißer Niederschlag
 Rf: 0.78 (Kieselgel, MeOH, 1% TEA)
 EA: ber.: C, 77.89; H, 7.06; N, 10.90
 ber. * 0.5 H₂O: C, 76.11; H, 7.15; N, 10.65
 gef.: C, 76.74; H, 7.23; N, 9.86

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 8.53 (2s, 2H, NH, **19/22**), 7.35 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.32 (d, *J* = 8.43 Hz, 2H, Ar-CH, **25/27**), 7.14 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H, Ar-CH, **24/28**), 7.10-7.01 (m, 6H, Ar-CH, **1/2/3/6/14/18**), 3.60 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.81-2.73 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.72-2.63 (m, 4H, CH₂, **10/12**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 152.76 (1C, CO, **20**), 137.80 (1C, Ar-C, **5**), 137.38 (1C, Ar-C, **13**), 135.09 (1C, Ar-C, **26**), 134.32 (1C, Ar-C, **4**), 133.84 (1C, Ar-C, **16**), 130.59 (1C, Ar-C, **23**), 129.25 (2C, Ar-CH, **25/27**), 129.01 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.49 (1C, Ar-CH, **3**), 126.48 (1C, Ar-CH, **6**), 125.97 (1C, Ar-CH, **1**), 125.52 (1C, Ar-CH, **2**), 118.35 (4C, Ar-CH, **15/17/24/28**), 59.81 (1C, CH₂, **7**), 55.56 (1C, CH₂, **11**), 50.55 (1C, CH₂, **9**), 32.40 (1C, CH₂, **12**), 28.85 (1C, CH₂, **10**), 20.44 (1C, CH₃, **29**)

69 (1-(4-(2-(3,4-Dihydroisochinolin-1H-2-yl)ethyl)-phenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-harnstoff)



Herstellung: Aus 1 mmol (182 mg) 3,4-Dimethoxybenzoesäure wurde nach AAV8 zum entsprechenden Isocyanat umgesetzt. Im nächsten Schritt wurde 0.8 mmol (202 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolinyl-2-yl)-ethyl]-phenylamin **41** nach AAV9 mit dem gebildeten Isocyanat umgesetzt.

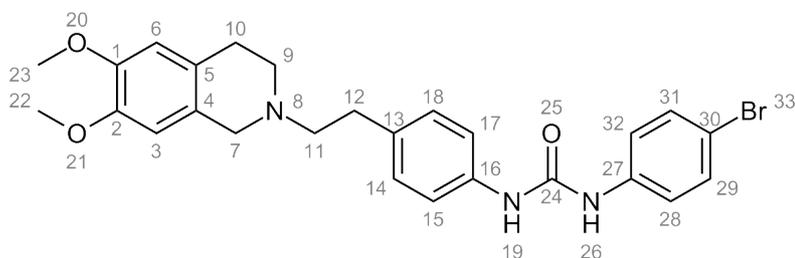
Summenformel: C₂₆H₂₉N₃O₃
 Mr: 431.53
 Ausbeute: 9 % (31 mg), cremefarbener Feststoff
 Rf: 0.4 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 72.37; H, 6.77; N, 9.74
 ber. * 1 H₂O: C, 69.47; H, 6.95; N, 9.35
 gef.: C, 68.95; H, 6.38; N, 9.22

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 8.48 (s, 1H, NH, **19/22**), 7.33 (d, *J* = 8.42 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.20-7.18 (m, 1H, Ar-CH, **2**), 7.15-7.12 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H, Ar-CH, **1/24**), 7.11-7.02 (m, 4H, Ar-CH, **3/6/14/18**), 6.85-6.83 (s, 2H, Ar-CH, **27/28**), 3.72 (s, 3H, OCH₃, **31**), 3.69 (s, 3H, OCH₃, **32**), 3.61 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.81-2.73 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.71-2.64 (m, 4H, CH₂, **10/12**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 152.85 (1C, CO, **20**), 148.96 (1C, Ar-C, **25**), 144.10 (1C, Ar-C, **26**), 137.82 (1C, Ar-C, **5**), 135.09 (1C, Ar-C, **13**), 134.32 (1C, Ar-C, **4**), 133.79 (1C, Ar-C, **16**), 133.63 (1C, Ar-C, **23**), 128.99 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.49 (1C, Ar-CH, **3**), 126.48 (1C, Ar-CH, **6**), 125.98 (1C, Ar-CH, **1**), 125.52 (1C, Ar-CH, **2**), 118.37 (2C, Ar-CH, **15/17**), 112.77 (1C, Ar-CH, **27**), 110.22 (1C, Ar-CH, **28**), 104.08 (1C, Ar-CH, **24**), 59.81 (1C, CH₂, **7**), 56.05 (1C, CH₃, **32**), 55.55 (1C, CH₂, **11**), 55.51 (1C, CH₃,

31), 50.56 (1C, CH₂, 9), 32.39 (1C, CH₂, 12), 28.85 (1C, CH₂, 10)

70 (1-(4-Bromophenyl)-3-(4-(2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-harnstoff)



Herstellung: 0.5 mmol (156 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolinyl-2-yl)-ethyl]-phenyl-amin **26** wurde mit 0.6 mmol (118 mg) 4-Bromphenylisocyanat nach AAV9 zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₂₆H₂₈BrN₃O₃

Mr: 509.13

Ausbeute: 98% (252 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.07 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

UV/Vis: λ_{min} = 229.59 nm, λ_{max} = 266.76 nm in Acetonitril/Wasser (80:20)

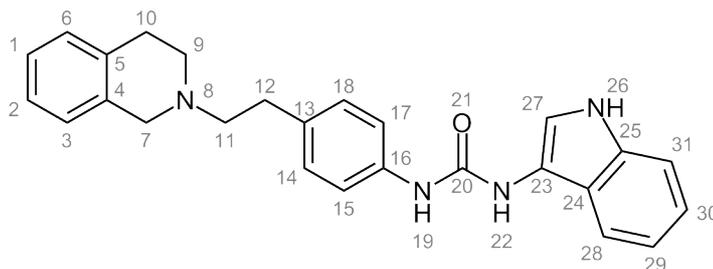
HPLC: k' = 6.62 (RP8-Säule, Wasser/Acetonitril (20:80))

Reinheit: 97.35 %

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.86 (s, 1H, NH, **26**), 9.58 (s, 1H, NH, **19**), 7.44-7.39 (m, 4H, Ar-CH, **15/17/28/32**), 7.35 (d, *J* = 8.57 Hz, 2H, Ar-CH, **29/31**), 7.13 (d, *J* = 8.52 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 6.64 (s, 1H, Ar-CH, **6**), 6.62 (s, 1H, Ar-CH, **3**), 3.69 (s, 3H, CH₃, **23**), 3.68 (s, 3H, CH₃, **22**), 3.52 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.76-2.68 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.67-2.61 (m, 4H, CH₂, **10/12**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 152.90 (1C, CO, **24**), 147.27 (1C, Ar-C, **1**), 147.04 (1C, Ar-C, **2**), 139.79 (1CAr-C, **13**), 137.86 (1CAr-C, **27**), 133.80 (1C, **16**), 131.54 (2C, Ar-CH, **29/31**), 128.98 (2C, Ar-CH, **14/18**), 126.86 (1C, Ar-C, **5**), 126.09 (1C, Ar-C, **4**), 119.75 (2C, Ar-CH, **28/32**), 118.14 (2C, Ar-CH, **15/17**), 112.73 (1C, Ar-C, **30**), 112.00 (1C, Ar-CH, **3**), 110.21 (1C, Ar-CH, **6**), 59.85 (1C, CH₂, **7**), 55.67 (1C, OCH₃, **22**), 55.63 (1C, OCH₃, **23**), 55.22 (1C, CH₂, **11**), 50.73 (1C, CH₂, **9**), 32.51 (1C, CH₂, **12**), 28.44 (1C, CH₂, **10**)

71 (1-[4-{2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl}-phenyl]-3-(1H-indol-3-yl)-harnstoff)



Herstellung: Aus 1.2 mmol (193 mg) 3-Indolcarbonsäure wurde nach AAV8 das ent-

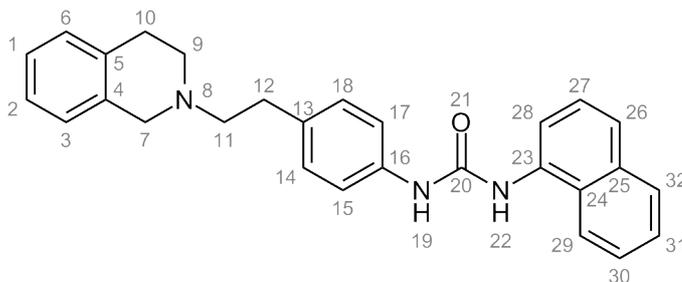
sprechende Isocyanat generiert. Im zweiten Schritt wurde nach AAV9 aus 1 mmol (252 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolinyl-2-yl)-ethyl]-phenylamin **41** und dem Isocyanat der Harnstoff gebildet.

Summenformel: C₂₆H₂₆N₄O
 Mr: 410.51
 Ausbeute: 13 % (53 mg), cremefarbener Feststoff
 Rf: 0.1 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 76.07; H, 6.38; N, 13.65
 ber. * 0.75 H₂O: C, 73.65; H, 6.54; N, 13.21
 gef.: C, 73.44; H, 6.19; N, 13.03

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 10.68 (s, 1H, NH (Indol), **26**), 8.51 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 8.41 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 7.52 (d, *J* = 7.92 Hz, 1H, Ar-CH, **27**), 7.49 (d, *J* = 1.73 Hz, 1H, Ar-CH, **28**), 7.39 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.33 (d, *J* = 8.13 Hz, 1H, Ar-CH, **2**), 7.15 (d, *J* = 8.36 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.11-7.03 (m, 5H, Ar-CH, **1/3/6/30/31**), 7.00 (t, *J* = 7.40 Hz, 1H, Ar-CH, **29**), 3.64 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.81-2.66 (m, 8H, CH₂, **9/10/11/12**)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ = 152.98 (1C, CO, **20**), 138.20 (1C, Ar-C, **5**), 134.90 (1C, Ar-C, **25**), 134.24 (1C, Ar-C, **13**), 133.93 (1C, Ar-C, **4**), 133.36 (1C, Ar-C, **16**), 129.04 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.52 (1C, Ar-CH, **3**), 126.51 (1C, Ar-CH, **6**), 126.06 (1C, Ar-CH, **1**), 125.59 (1C, Ar-CH, **2**), 121.45 (1C, Ar-CH, **27**), 121.02 (1C, Ar-C, **24**), 118.15 (1C, Ar-CH, **29**), 118.03 (2C, Ar-CH, **15/17**), 117.93 (1C, Ar-CH, **30**), 117.06 (1C, Ar-CH, **28**), 115.37 (1C, Ar-C, **23**), 111.59 (1C, Ar-CH, **31**), 59.74 (1C, CH₂, **7**), 55.46 (1C, CH₂, **11**), 50.54 (1C, CH₂, **9**), 32.31 (1C, CH₂, **12**), 28.74 (1C, CH₂, **10**)

72 (1-[4-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-ethyl]-phenyl]-3-(naphthalen-1-yl)-harnstoff)



Herstellung: 0.5 mmol (126 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolinyl-2-yl)-ethyl]-phenyl-amin **41** wurde nach AAV9 mit 0.6 mmol (101 mg) 1-Naphthylisocyanat zur Reaktion gebracht.

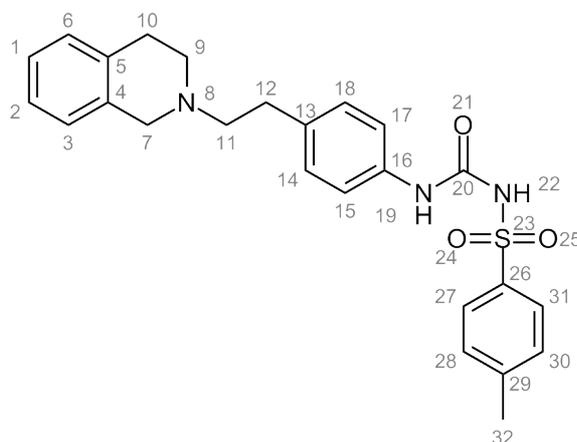
Summenformel: C₂₈H₂₇N₃O
 Mr: 421.5
 Aussehen: weißer Niederschlag
 Ausbeute: 65 % (137 mg)
 Rf: 0.70 (Kieselgel, MeOH/1% TEA)
 EA: ber.: C, 79.78; H, 6.46; N, 9.97
 ber. * 0.2 H₂O: C, 79.10; H, 6.50; N, 9.88
 gef.: C, 79.30; H, 6.40; N, 9.71

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 8.95 (s, 1H, NH), 8.71 (s, 1H, NH), 8.12 (d, *J* = 8.43, Hz, 1H, Ar-

CH, **29**), 8.02 (dd, $J = 7.41, 0.58$ Hz, 1H, Ar-CH, **32**), 7.92 (d, $J = 7.69$ Hz, 1H, Ar-CH, **26**), 7.62 (d, $J = 8.19$ Hz, 1H, Ar-CH, **3**), 7.58 (ddd, $J = 8.35, 6.78, 1.31$ Hz, 1H, Ar-CH, **30**), 7.53 (t, $J = 6.92$ Hz, 1H, Ar-CH, **31**), 7.46 (t, $J = 7.91$ Hz, 1H, Ar-CH, **2**), 7.41 (d, $J = 8.45$ Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.19 (d, $J = 8.43$ Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.10-7.02 (m, 4H, Ar-CH, **6/1/27/28**), 3.61 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.81-2.76 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.73-2.65 (m, 4H, CH₂, **10/12**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 153.09$ (1C, CO, **20**), 137.78 (1C, Ar-C, **23**), 135.11 (1C, Ar-C, **5**), 134.56 (1C, Ar-C, **13**), 134.34 (1C, Ar-C, **13**), 134.07 (1C, Ar-C, **25**), 133.87 (1C, Ar-C, **16**), 129.14 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.56 (1C, Ar-CH, **3**), 128.52 (1C, Ar-CH, **32**), 126.51 (1C, Ar-CH, **6**), 126.00 (2C, Ar-CH, **1**), 125.86 (1C, Ar-C, **24**), 125.79 (1C, Ar-CH, **27**), 125.55 (1C, Ar-CH, **31**), 122.93 (1C, Ar-CH), 121.44 (1C, Ar-CH), 118.39 (2C, Ar-CH, **15/17**), 118.30 (1C, Ar-CH, **2**), 117.38 (1C, Ar-CH, **30**), 59.82 (1C, CH₂, **7**), 55.59 (1C, CH₂, **11**), 50.58 (1C, CH₂, **9**), 32.43 (1C, CH₂, **12**), 28.87 (1C, CH₂, **10**)

73 (N-(4-(2-(3,4-Dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenylcarbamoyl)-4-methyl-enzensulfonamid)



Herstellung: 0.5 mmol (126 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolinyl-2-yl)-ethyl]-phenylamin **41** wurde nach AAV9 mit 0.6 mmol (119 mg) zur Reaktion gebracht. Bei der Aufreinigung wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. und 1M HCl gewaschen.

Summenformel: C₂₅H₂₇N₃O₃S

Mr: 449.57

Ausbeute: 10 % (20 mg), beigefarbener Feststoff

Rf: 0.28 (Kieselgel, EtOAc/PE (1:1))

EA: ber.: C, 66.79; H, 6.05; N, 9.35

ber. * 1 H₂O: C, 64.22; H, 6.25; N, 8.99

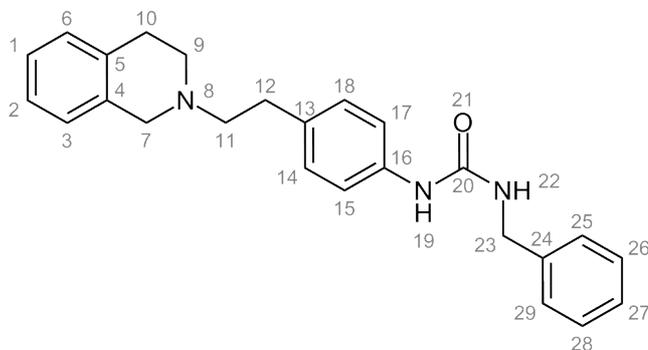
gef.: C, 64.43; H, 6.59; N, 9.20

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) $\delta = 8.21$ (s, 2H, NH, **19/22**), 7.65 (d, $J = 8.1$, 2H, Ar-CH, **27/31**), 7.32 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.15 (d, $J = 8.0$, 2H, Ar-CH, **28/30**), 7.07 (d, $J = 5.0$, 3H, Ar-CH, **1/2/3**), 7.03 (s, 1H, Ar-CH, **6**), 6.95 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-CH, **14/18**), 3.58 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.77 (t, $J = 5.7$, 2H, CH₂, **10**), 2.67 (t, $J = 6.3$, 4H, CH₂, **9/11**), 2.59 (dd, $J = 5.6, 9.2$, 2H, CH₂, **12**), 2.29 (s, 3H, CH₃, **32**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 158.82$ (1C, CO, **20**), 144.51 (1C, Ar-C, **26**), 140.37 (1C, Ar-C, **29**), 139.00 (1C, Ar-C, **16**), 135.36 (1C, Ar-C, **13**), 134.36 (1C, Ar-C, **5**), 131.46 (1C, Ar-C, **4**), 128.47 (1C, Ar-CH, **6**), 128.31 (2C, Ar-CH, **28/30**), 128.10 (2C, Ar-CH, **27/31**), 126.61 (2C, Ar-CH, **14/18**), 126.47 (1C, Ar-CH, **3**), 125.95 (1C, Ar-CH, **1**), 125.50 (1C, Ar-CH, **2**), 117.46 (2C, Ar-CH, **15/17**), 59.93 (1C, CH₂,

7), 55.63 (1C, CH₂, **11**), 50.51 (1C, CH₂, **9**), 32.24 (1C, CH₂, **12**), 28.73 (1C, CH₂, **10**), 21.12 (1C, CH₃, **32**)

74 (1-Benzyl-3-(4-(2-(3,4-dihydroiso-(1H)-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-harnstoff)



Herstellung: 0.5 mmol (126 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolinyl-2-yl)-ethyl]-phenyl-amin **41** wurde nach AAV9 mit 0.6 mmol (80 mg) Benzylisocyanat zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₂₅H₂₇N₃O

Mr: 385.5

Ausbeute: 70.7% (136 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.29 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 77.89; H, 7.06; N, 10.90

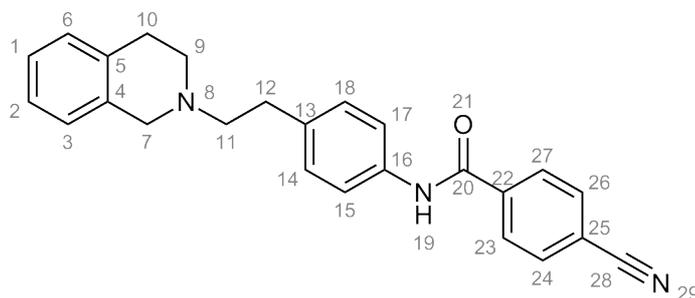
ber. * 0.25 H₂O: C, 76.99; H, 7.11; N, 10.77

gef.: C, 77.21; H, 6.95; N, 10.62

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 8.57 (s, 1H, NH, **19**), 7.33-7.27 (m, 6H, Ar-CH, **15/17/25/26/28/29**), 7.24-7.20 (m, 1H, Ar-CH, **2**), 7.10-7.07 (m, 5H, Ar-CH, **1/3/14/18/25**), 7.05-7.01 (m, 1H, Ar-CH, **6**), 6.71 (t, *J* = 5.94 Hz, 1H, NH, **22**), 4.28 (d, *J* = 5.92 Hz, 2H, CH₂, **23**), 3.60 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.80-2.72 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.71-2.62 (m, 4H, CH₂, **10/12**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 155.49 (1C, CO, **20**), 140.60 (1C, Ar-C, **24**), 138.56 (1C, Ar-C, **5**), 135.10 (1C, Ar-C, **13**), 134.32 (1C, Ar-C, **4**), 133.09 (1C, Ar-C, **16**), 128.87 (2C, Ar-CH, **26/28**), 128.49 (1C, Ar-CH, **3**), 128.37 (2C, Ar-CH, **14/18**), 127.22 (2C, Ar-CH, **25/29**), 126.77 (1C, Ar-CH, **6**), 126.48 (1C, Ar-CH, **1**), 125.97 (1C, Ar-CH, **2**), 125.52 (1C, Ar-CH, **27**), 117.92 (2C, Ar-CH, **15/17**), 59.88 (1C, CH₂, **7**), 55.56 (1C, CH₂, **11**), 50.57 (1C, CH₂, **9**), 42.86 (1C, CH₂, **23**), 32.40 (1C, CH₂, **12**), 28.85 (1C, CH₂, **10**)

75 (4-Cyanobenzoesäure-[N-4-{2-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl}-phenyl]-amid)



Herstellung: 0.5 mmol (126 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolinyl-2-yl)-ethyl]-phenylamin **41** wurde nach AAV12 mit 0.6 mmol (99 mg) mmol 4-Cyanobenzoesäure umgesetzt.

Summenformel: $C_{25}H_{23}N_3O$

Mr: 381.47

Ausbeute: 38 % (62.5 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.42 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 78.71; H, 6.08; N, 11.02

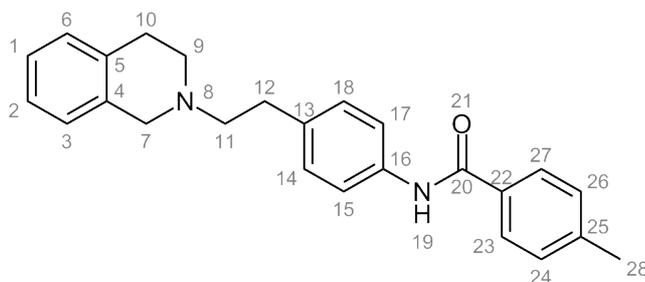
ber. * 0.33 H₂O: C, 77.49; H, 6.16; N, 10.84

gef.: C, 77.43; H, 5.89; N, 10.80

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.39 (s, 1H, NH, **19**), 8.09 (d, J = 8.44 Hz, 2H, Ar-CH, **23/27**), 8.00 (d, J = 8.47 Hz, 2H, Ar-CH, **24/26**), 7.67 (d, J = 8.46 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.24 (d, J = 8.48 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.10-7.06 (m, 3H, Ar-CH, **1/2/3**), 7.06-7.01 (m, 1H, Ar-CH, **6**), 3.62 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.84-2.76 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.73-2.67 (m, 4H, CH₂, **10/12**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 164.04 (1C, CO, **20**), 139.17 (1C, Ar-C, **22**), 136.76 (1C, Ar-C, **5**), 136.42 (1C, Ar-C, **13**), 135.03 (1C, Ar-C, **4**), 134.29 (1C, Ar-C, **16**), 132.54 (2C, Ar-CH, **24/26**), 128.95 (2C, Ar-CH, **23/27**), 128.60 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.50 (1C, Ar-CH, **3**), 126.49 (1C, Ar-CH, **6**), 126.00 (1C, Ar-CH, **1**), 125.54 (1C, Ar-CH, **2**), 120.60 (2C, Ar-CH, **15/17**), 118.44 (1C, Ar-C, **25**), 113.89 (1C, Ar-C, **28**), 59.60 (1C, CH₂, **7**), 55.53 (1C, CH₂, **11**), 50.52 (1C, CH₂, **9**), 32.51 (1C, CH₂, **12**), 28.83 (1C, CH₂, **10**)

76 (N-(4-(2-(3,4-Dihydroiso-1H-chinolin-2-yl)-ethyl)-phenyl)-4-methylbenzamid)



Herstellung: 0.5 mmo (126 mg) 4-[2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolinyl-2-yl)-ethyl]-phenyl-amin **41** wurde nach AAV12 mit 0.6 mmol (93mg) 4-Methylbenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: $C_{25}H_{26}N_2O$

Mr: 370.20
 Ausbeute: 36% (66 mg), cremefarbener Feststoff
 Rf: 0.41 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 UV/Vis: $\lambda_{\min} = 228.45$ nm, $\lambda_{\max} = 266.76$ nm in Acetonitril/Wasser (80:20)
 HPLC: $k' = 7.00$ (RP8-Säule, Wasser/Acetonitril (20:80))
 Reinheit: 97.55 %

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $\delta = 10.12$ (s, 1H, NH, **19**), 7.88 (d, $J = 8.17$ Hz, 2H, Ar-CH, **23/27**), 7.68 (d, $J = 8.49$ Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.31 (d, $J = 7.95$ Hz, 2H, Ar-CH, **24/26**), 7.21 (d, $J = 8.48$ Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.10-7.06 (m, 3H, Ar-CH, **1/2/3**), 7.05-7.02 (m, 1H, Ar-CH, **6**), 3.61 (s, 2H, CH₂, **7**), 2.80 (m, 4H, CH₂, **9/11**), 2.69 (m, 3H, CH₃, **10/12**)

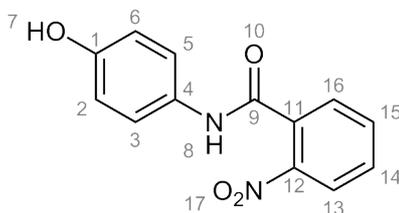
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 165.27$ (1C, CO, **20**), 141.52 (1C, Ar-C, **25**), 137.30 (1C, Ar-C, **5**), 135.76 (1C, Ar-C, **13**), 135.10 (1C, Ar-C, **16**), 134.33 (1C, Ar-C, **4**), 132.27 (1C, Ar-C, **22**), 128.96 (2C, Ar-CH, **24/26**), 128.80 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.51 (1C, Ar-CH, **3**), 127.80 (2C, Ar-CH, **23/27**), 126.50 (1C, Ar-CH, **6**), 125.99 (1C, Ar-CH; **1**), 125.54 (1C, Ar-CH; **2**), 120.55 (2C, Ar-CH, **15/17**), 59.71 (1C, CH₂, **7**), 55.56 (1C, CH₂, **11**), 50.56 (1C, CH₂, **9**), 32.54 (1C, CH₂, **12**), 28.86 (1C, CH₂, **10**), 21.12 (1C, CH₃, **28**)

Bez. in dieser Arbeit	Laborjournalbez.	Bez. in dieser Arbeit	Laborjournalbez.	Bez. in dieser Arbeit	Laborjournalbez.
25	KS-229	45	KS-093	62	KS-075
26	KS-239	46	KS-253	63	KS-078
31	KS-329	47	KS-134	64	KS-073
32	KS-314	49	KS-105	65	KS-071
33	KS-315	50	KS-177	66	KS-077
34	KS-330	51	KS-216	67	KS-076
35	KS-317	52	KS-220	68	KS-082
36	KS-318	53	KS-226	69	KS-115
37	KS-332	54	KS-136	70	KS-221
38	KS-321	55	KS-088	71	KS-117
39	KS-333	56	KS-072	72	KS-097
40	KS-069	57	KS-096	73	KS-222
41	KS-070	58	KS-074	74	KS-224
42	KS-083	59	KS-098	75	KS-122
43	KS-240	60	KS-101	76	KS-210
44	KS-130	61	KS-132		

7.3.3 Monographien der disubstituierten Anthranilsäure-Derivate (Projekt C)

7.3.3.1 Verkleinerung der Grundstruktur

82 (N-(4-Hydroxyphenyl)-2-nitrobenzamid)



Herstellung: 15 mmol (1,64 g) 4-Aminophenol wurde nach AAV14 mit 12 mmol (2,23 g) 2-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt. Bei der Aufreinigung wurde nur mit der 1M HCl gewaschen.

Summenformel: $C_{13}H_{10}N_2O_4$

Mr: 258.23

Ausbeute: 86 % (2665 mg), zitronengelber Feststoff

Rf: 0.39 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 60.47; H, 3.90; N, 10.85

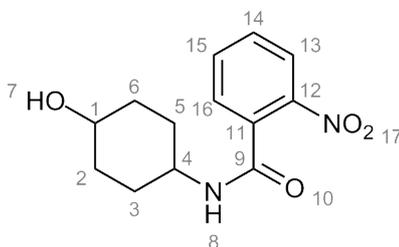
ber. * 0.2 H₂O: C, 59.63; H, 4.00; N, 10.70

gef.: C, 59.99; H, 3.95; N, 10.55

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.37 (s, 1H, NH, 8), 9.27 (s, 1H, OH, 7), 8.11-8.08 (m, 1H, Ar-CH, 13), 7.85-7.81 (m, 1H, Ar-CH, 14), 7.74-7.70 (m, 2H, Ar-CH, 15/16), 7.44 (d, J = 8.91 Hz, 2H, Ar-CH, 3/5), 6.74 (d, J = 8.87 Hz, 2H, Ar-CH, 2/6)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 163.56 (1C, CO, 9), 154.06 (1C, Ar-C, 1), 146.82 (1C, Ar-C, 12), 134.03 (1C, Ar-CH, 15), 133.04 (1C, Ar-C, 4), 130.89 (1C, Ar-CH, 14), 130.60 (1C, Ar-C, 11), 129.40 (1C, Ar-CH, 16), 124.30 (1C, Ar-CH, 13), 121.63 (2C, Ar-CH, 3/5), 115.30 (2C, Ar-CH, 2/6)

83 (N-(4-Hydroxycyclohexyl)-2-nitrobenzamid)



Herstellung: 10 mmol (1.15 g) trans-4-Hydroxycyclohexylamin wurde nach AAV14 mit 8 mmol (1.48 g) 2-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigungsschritte direkt umgesetzt.

Summenformel: $C_{13}H_{18}N_2O_4$

Mr: 264.28

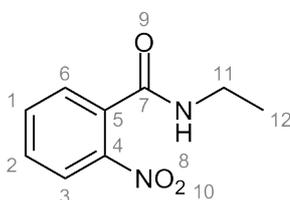
Ausbeute: 59% (1.25 g), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.20 (Kieselgel, EtOAc)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 8.47 (d, *J* = 7.79 Hz, 1H, NH, **8**), 8.01 (dd, *J* = 8.13, 1.06 Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 7.75 (dt, *J* = 7.54, 1.20 Hz, 1H, **14**), 7.69-7.62 (m, 1H, Ar-CH, **15**), 7.54 (dd, *J* = 7.57, 1.33 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 4.57 (s, 1H, OH, **7**), 3.66-3.58- (m, 1H, CH, **4**), 3.41- 3.36 (m, 1H, CH, **1**), 1.88-1.80 (m, 4H, CH₂), 1.31-1.19 (m, 4H, CH₂)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 164.91 (1C, CO, **9**), 146.99 (1C, Ar-C, **12**), 133.72 (1C, Ar-CH, **15**), 133.16 (1C, Ar-C, **11**), 130.53 (1C, Ar-CH, **14**), 129.24 (1C, Ar-CH, **16**), 124.08 (1C, Ar-CH, **13**), 68.23 (1C, CH, **1**), 48.02 (1C, CH, **4**), 33.99 (2C, CH₂), 29.94 (2C, CH₂)

84 (N-Ethyl-2-nitrobenzamid)



Herstellung: 10 mmol (0.644 g bzw. 80,5 ml) einer wässrigen 70%igen Ethylamin-Lösung wurden unter Eiskühlung in getrocknetem THF gerührt und tropfenweise mit 5 mmol (0.928 g) 2-Nitrobenzoylchlorid versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 2 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rest mit Wasser aufgenommen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1M NaOH und mit 1M HCl gewaschen. Zum Schluss wurde das EtOAc entfernt und das Produkt mit THF gelöst und mit PE ausgefällt.

Summenformel: C₉H₁₀N₂O₃

Mr: 194.19

Ausbeute: 33 % (322 mg), weißer Niederschlag

Rf: 0.22 (Kieselgel, EtOAc/PE (1:1))

EA: ber.: C, 55.67; H, 5.19; N, 14.43

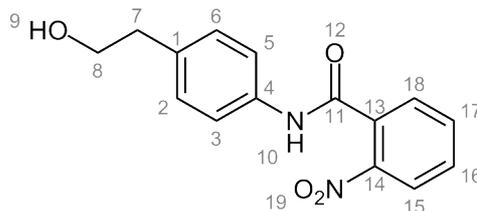
ber. * 0.14 H₂O: C, 54.94; H, 5.27; N, 14.24

gef.: C, 55.27; H, 5.63; N, 13.87

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 8.59 (s, 1H, NH, **8**), 8.01 (dd, *J* = 8.12, 1.08 Hz, 1H, Ar-CH, **3**), 7.76 (dt, *J* = 7.54, 1.16 Hz, 1H, Ar-CH, **2**), 7.69-7.63 (m, 1H, Ar-CH, **1**), 7.58 (dd, *J* = 7.55, 1.39 Hz, 1H, Ar-CH, **6**), 3.23 (dq, *J* = 7.21, 5.61 Hz, 2H, CH₂, **11**), 1.10 (t, *J* = 7.22 Hz, 3H, CH₃, **12**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 165.25 (1C, CO, **7**), 147.17 (1C, Ar-C, **4**), 133.66 (1C, Ar-CH, **1**), 132.91 (1C, Ar-C, **5**), 130.66 (1C, Ar-CH, **2**), 129.12 (1C, Ar-CH, **6**), 124.12 (1C, Ar-CH, **3**), 34.12 (1C, CH₂, **11**), 14.40 (1C, CH₃, **12**)

85 (N-[4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl]-2-nitrobenzamid)



Herstellung: 20 mmol (2.74 g) 4-Aminophenethylalkohol wurde nach AAV14 mit 20 mmol (3.71 g) 2-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: $C_{15}H_{14}N_2O_4$

Mr: 286.28

Ausbeute: 64 % (369 mg), beigefarbener Feststoff

Rf: 0.57 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 62.93; H, 4.93; N, 9.79

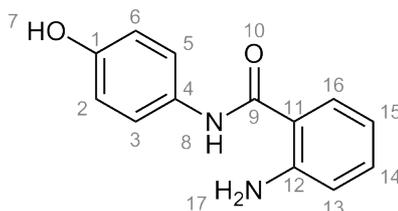
ber. * 0.25 H_2O : C, 61.96; H, 5.03; N, 9.63

gef.: C, 62.34; H, 4.83; N, 9.53

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10.55 (s, 1H, NH, **10**), 8.13 (dd, J = 8.59, 1.06 Hz, 1H Ar-H, **18**), 7.87-7.83 (dt, J = 15.01, 1.10 Hz, 1H, Ar-H, **16**), 7.76-7.72 (m, 2H, Ar-H, **15/17**), 7.55 (d, J = 8.47 Hz, 2H, Ar-H, **3/5**), 7.19 (d, J = 8.44 Hz, 2H, Ar-H, **2/6**), 4.59 (t, J = 5.23 Hz, 1H, OH, **9**), 3.59 (dt, J = 7.03, 5.31 Hz, 2H, CH_2 , **8**), 2.70 (t, J = 7.08 Hz, 2H, CH_2 , **7**)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): 164.02 (1C, CO, **11**), 146.67 (1C, Ar-C, **14**), 136.91 (1C, Ar-C, **1**), 135.35 (1C, Ar-C, **4**), 134.15 (1C, Ar-CH, **17**), 132.92 (1C, Ar-C, **13**), 131.01 (1C, Ar-CH, **16**), 129.40 (1C, Ar-CH, **18**), 129.27 (2C, Ar-CH, **2/6**), 124.35 (1C, Ar-CH, **15**), 119.77 (2C, Ar-CH, **2/6**), 62.40 (1C, CH_2 , **8**), 38.67 (1C, CH_2 , **7**)

86 (2-Amino-N-(4-hydroxyphenyl)-benzamid)



Herstellung: 8 mmol (2.05 g) N-(4-Hydroxyphenyl)-2-nitrobenzamid **82** wurde nach AVV8 umgesetzt.

Summenformel: $C_{13}H_{12}N_2O_2$

Mr: 228.25

Ausbeute: 85% (1553 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.42 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27; O, 14.02

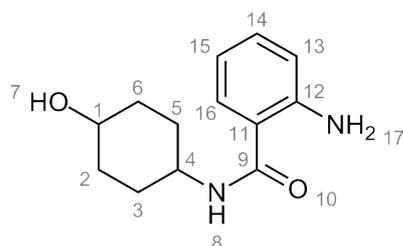
ber. * 0.1 H_2O : C, 67.87; H, 5.35; N, 12.18

gef.: C, 68.18; H, 5.34; N, 11.73

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.73 (s, 1H, NH, **8**), 9.16 (s, 1H, OH, **7**), 7.58 (dd, J = 7.93, 1.40 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.45 (d, J = 8.91 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.16 (ddd, J = 8.44, 7.20, 1.49 Hz, 1H, Ar-CH, **14**), 6.73-6.69 (m, 3H, Ar-CH, **2/6/13**), 6.56 (ddd, J = 8.06, 7.23, 1.14 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 6.25 (s, 2H, NH₂, **17**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.50 (1C, CO, **9**), 153.69 (1C, Ar-C, **1**), 149.69 (1C, Ar-C, **12**), 131.87 (1C, Ar-CH, **14**), 130.83 (1C, Ar-C, **4**), 128.59 (1C, Ar-CH, **16**), 122.64 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.42 (1C, Ar-CH, **15**), 115.76 (1C, Ar-C, **11**), 115.01 (2C, Ar-CH, **2/6**), 114.81 (1C, Ar-CH, **13**)

87 (2-Amino-N-(4-hydroxycyclohexyl)-benzamid)



Herstellung: 4.4 mmol (1.16 g) N-(4-Hydroxycyclohexyl)-2-nitrobenzamid **83** wurde nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: C₁₃H₁₈N₂O₂

Mr: 234.29

Ausbeute: 77% (817 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.26 (Kieselgel, EtOAc)

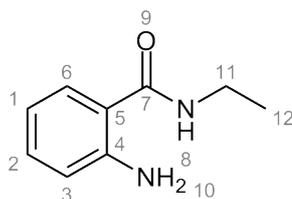
EA: ber.: C, 66.64; H, 7.74; N, 11.96

gef.: C, 66.31; H, 7.71; N, 12.00

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 7.85 (d, J = 7.83 Hz, 1H, NH, **8**), 7.43 (dd, J = 7.92, 1.44 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.10 (ddd, J = 8.41, 7.11, 1.52 Hz, 1H, Ar-CH, **14**), 6.65 (dd, J = 8.22, 1.08 Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 6.48 (ddd, J = 8.09, 7.20, 1.16 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 6.27 (s, 2H, NH₂, **17**), 4.50 (d, J = 4.46 Hz, 1H, OH, **7**), 3.70-3.63 (m, 1H, CH, **4**), 3.40-3.33 (m, 1H, CH, **1**), 1.83 (d, J = 13.43 Hz, 2H, CH₂, **2/6**), 1.77 (d, J = 12.50 Hz, 2H, CH₂, **3/5**), 1.38-1.29 (m, 2H, CH₂, **2/6**), 1.22 (m, 2H, CH₂, **3/5**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 168.32 (1C, CO, **9**), 149.55 (1C, Ar-C, **12**), 131.53 (1C, Ar-CH, **14**), 128.32 (1C, Ar-CH, **16**), 116.31 (1C, Ar-CH, **15**), 115.48 (1C, Ar-C, **11**), 114.60 (1C, Ar-CH, **13**), 68.51 (1C, CH, **1**), 47.55 (1C, CH, **4**), 34.42 (2C, CH₂, **2/6**), 30.41 (2C, CH₂, **3/5**)

88 (2-Amino-N-ethylbenzamid)



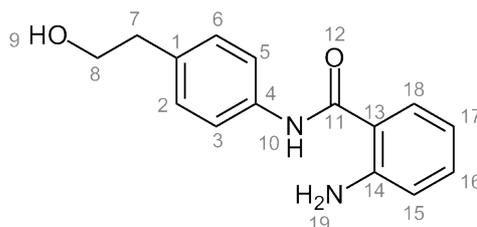
Herstellung: 2.2 mmol (427 mg) N-Ethyl-2-nitrobenzamid **84** wurde nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: C₉H₁₂N₂O
 Mr: 164.2
 Ausbeute: 37% (134 mg), weißer Feststoff
 Rf: 0.49 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 55.67; H, 5.19; N, 14.43
 ber. * 0.14 H₂O: C, 64.81; H, 7.42; N, 16.80
 gef.: C, 65.25; H, 7.21; N, 16.82

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 8.15 (s, 1H, NH, **8**), 7.44 (dd, J=1.4, 7.9, 1H, Ar-CH, **6**), 7.10 (ddd, J=1.5, 7.1, 8.4, 1H, Ar-CH, **2**), 6.67 (dd, J=1.1, 8.2, 1H, Ar-CH, **3**), 6.48 (ddd, J=1.2, 7.2, 8.1, 1H, Ar-CH, **1**), 6.34 (s, 2H, NH₂, **10**), 3.22 (qd, J=5.6, 7.2, 2H, CH₂, **11**), 1.13 – 1.04 (m, 3H, CH₃, **12**)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ = 168.77 (1C, CO, **7**), 149.65 (1C, Ar-C, **4**), 131.55 (1C, Ar-CH, **2**), 128.08 (1C, Ar-CH, **6**), 116.40 (1C, Ar-CH, **1**), 115.15 (1C, Ar-C, **5**), 114.63 (1C, Ar-CH, **3**), 33.72 (1C, CH₂, **11**), 14.93 (1C, CH₃, **12**)

89 (2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid)

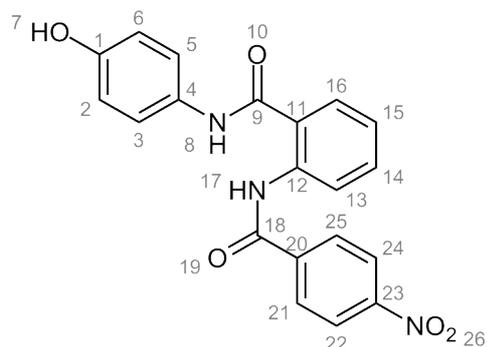


Herstellung: 15 mmol (4.29 g) N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-2-nitrobenzamid **85** wurde nach AAV16 umgesetzt
 Summenformel: C₁₅H₁₆N₂O₂
 Mr: 256.3
 Ausbeute: 70% (2.69 g), beigefarbener Feststoff
 Rf: 0.7 (Kieselgel, EtOAc)
 EA: ber.: C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93
 ber. * 0.33 H₂O: C, 68.68; H, 6.40; N, 10.68
 gef.: C, 68.96; H, 6.15; N, 10.60

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 9.88 (s, 1H, NH, **10**), 7.62-7.56 (m, 3H, Ar-H, **3/5/18**), 7.22-7.13 (m, 3H, Ar-H, **2/6/16**), 6.74 (dd, J = 8.28, 1.02 Hz, 1H, Ar-H, **15**), 6.58 (ddd, J = 8.07, 7.16, 1.14 Hz, 1H, Ar-H, **17**), 6.28 (s, 2H, NH₂, **19**), 4.58 (t, J = 5.21 Hz, 1H, OH, **9**), 3.58 (dt, J = 7.10, 5.22 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, J = 7.12 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ = 167.82 (1C, CO, **11**), 149.80 (1C, Ar-C, **14**), 137.26 (1C, Ar-C, **1**), 134.69 (1C, Ar-C; **4**), 132.10 (1C, Ar-CH, **16**), 128.94 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.74 (1C, Ar-CH, **18**), 120.66 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.48 (1C, Ar-CH, **17**), 115.54 (1C, Ar-C, **13**), 114.82 (1C, Ar-CH, **15**), 62.44 (1C, CH₂, **8**), 38.67 (1C, CH₂, **7**)

90 (N-(4-Hydroxyphenyl)-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (137 mg) 2-Amino-N-(4-hydroxyphenyl)-benzamid **86** (114 mg) wurde nach AVV14 mit 0.5 mmol (92.8 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: $C_{20}H_{15}N_3O_5$

Mr: 377.35

Ausbeute: 76% (143 mg), gelber Feststoff

Rf: 0.44 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

UV/Vis: $\lambda_{\min} = 239.30$ nm; Schulter bei 303.94 nm in Acetonitril/Wasser (80:20)

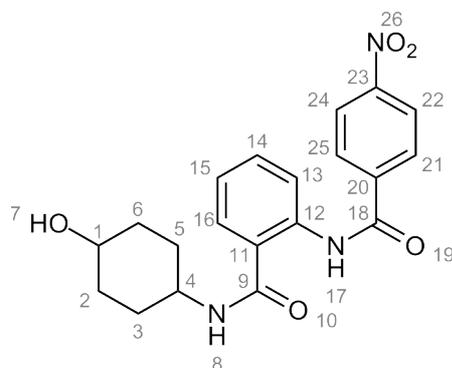
HPLC: $k' = 0.53$ (RP8-Säule, Acetonitril/Wasser (80:20))

Reinheit: 97.64 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): $\delta = 12.15$ (s, 1H, NH, **17**), 10.33 (s, 1H, NH, **8**), 9.34 (s, 1H, OH, **7**), 8.49 (d, $J = 8.16$ Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 8.36 (d, $J = 8.81$ Hz, 2H, Ar-CH, **22/24**), 8.11 (d, $J = 8.83$ Hz, 2H, Ar-CH, **21/25**), 7.95 (dd, $J = 7.72, 0.85$ Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.61-7.56 (m, 1H, Ar-CH, **14**), 7.49 (d, $J = 8.82$ Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.28 (t, $J = 7.28$ Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 6.78 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): $\delta = 167.00$ (1C, CO, **9**), 162.97 (1C, CO, **18**), 154.54 (1C, Ar-C, **1**), 149.48 (1C, Ar-C, **23**), 140.29 (1C, Ar-C, **20**), 138.66 (1C, Ar-C, **12**), 132.23 (1C, Ar-CH, **14**), 129.89 (1C, Ar-C, **4**), 128.93 (1C, Ar-CH, **16**), 128.63 (2C, Ar-CH, **21/25**), 124.14 (2C, Ar-CH, **22/24**), 123.75 (1C, Ar-CH, **15**), 123.41 (2C, Ar-CH, **3/5**), 122.73 (1C, Ar-C, **11**), 121.38 (1C, Ar-CH, **13**), 115.22 (2C, Ar-CH, **2/6**)

91 (N-(4-Hydroxycyclohexyl)-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



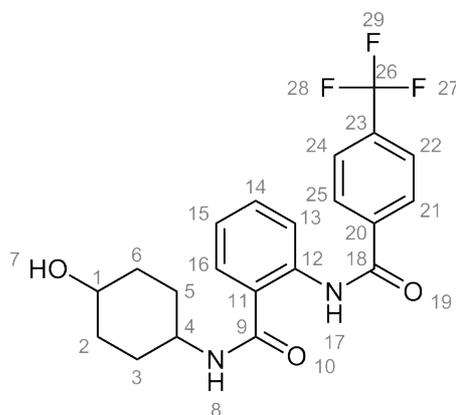
Herstellung: 0.5 mmol (93.7 mg) 2-Amino-N-(4-hydroxycyclohexyl)-benzamid **87** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (92.8 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: $C_{20}H_{21}N_3O_5$
 Mr: 383.4
 Ausbeute: 20% (31 mg), hellgelber Feststoff
 Rf: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 0.52 (Kieselgel, EtOAc)
 EA: ber.: C, 62.65; H, 5.52; N, 10.96
 ber. 0.66 * H_2O : C, 60.75; H, 5.69; N, 10.63
 gef.: C, 60.59; H, 5.50; N, 10.39

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 12.68 (s, 1H, NH, **17**), 8.59-8.53 (m, 2H, NH/Ar-CH, **8/13**), 8.42 (d, J = 8.82 Hz, 2H, Ar-CH, **22/24**), 8.13 (d, J = 8.83 Hz, 2H, Ar-CH, **21/25**), 7.85 (dd, J = 7.93, 1.33 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.59-7.55 (m, 1H, Ar-CH, **14**), 7.25-7.19 (m, 1H, Ar-CH, **15**), 4.54 (d, J = 4.41 Hz, 1H, OH, **7**), 3.82-3.72 (m, 1H, CH, **4**), 3.42-3.34 (m, 1H, CH, **4**), 1.88-1.78 (m, 4H, CH_2), 1.44-1.34 (m, 2H, CH_2), 1.28-1.19 (m, 2H, CH_2)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 167.85 (1C, CO, **9**), 162.89 (1C, CO, **18**), 149.58 (1C, Ar-C, **23**), 140.33 (1C, Ar-C, **20**), 138.92 (1C, Ar-C, **12**), 132.27 (1C, Ar-CH, **14**), 128.61 (3C, Ar-CH, **16/21/25**), 124.32 (2C, Ar-CH, **22/24**), 123.50 (1C, Ar-CH, **15**), 121.21 (1C, Ar-C, **11**), 120.74 (1C, Ar-CH, **13**), 68.38 (1C, CH, **1**), 48.17 (1C, CH, **4**), 34.25 (2C, CH_2 , **2/6**), 30.09 (2C, CH_2 , **3/5**)

92 (N-(4-Hydroxycyclohexyl)-2-(4-(trifluoromethyl)-benzamido)-benzamid)



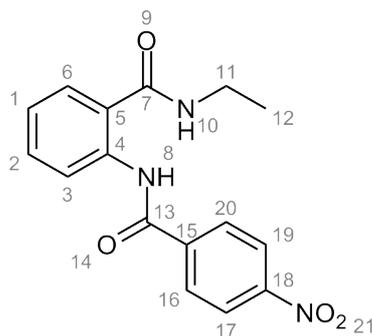
Herstellung: 0.5 mmol (93.7 mg) 2-Amino-N-(4-hydroxycyclohexyl)-benzamid **87** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (95 mg) Trifluormethylbenzoesäure umgesetzt.
 Summenformel: $C_{21}H_{21}F_3N_2O_3$
 Mr: 406.4
 Ausbeute: 16% (26 mg), beigefarbener Feststoff
 Rf: 0.14 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 62.06; H, 5.21; N, 6.89
 ber. * 1 H_2O : C, 59.43; H, 5.46; N, 6.60
 gef.: C, 59.51; H, 5.29; N, 6.55

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ = 12.64 (s, 1H, NH, **17**), 8.59-8.56 (m, 2H, NH/Ar-CH, **8/13**), 8.11 (d, J = 8.10 Hz, 2H, Ar-CH, **21/25**), 7.98 (d, J = 8.23 Hz, 2H, Ar-CH, **22/24**), 7.84 (dd, J = 7.93, 1.35 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.58-7.54 (m, 1H, Ar-CH, **14**), 7.21 (dt, J = 7.89, 1.09 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 4.54 (d, J = 4.35 Hz, 1H, OH, **7**), 3.81-3.73 (m, 1H, CH, **4**), 3.42-3.34 (m, 1H, CH, **1**), 1.83 (dd, J = 10.85, 7.90 Hz,

4H, CH₂), 1.44-1.34 (m, 2H, CH₂), 1.28-1.19 (m, 2H, CH₂)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.91 (1C, CO, **9**), 163.36 (1C, CO, **18**), 139.08 (1C, Ar-C, **12**), 138.55 (1C, Ar-C, **21**), 132.27 (1C, Ar-CH, **14**), 132.16-131.42 (m, 1C, Ar-C, **26**), 128.59 (1C, Ar-CH, **16**), 128.02 (2C, Ar-CH, **21/25**), 126.22 (2C, Ar-CH, **22/24**), 125.08 (1C, Ar-C, **23**), 123.33 (1C, Ar-CH, **15**), 121.08 (1C, Ar-C, **11**), 120.66 (1C, Ar-CH, **13**), 68.39 (1C, CH, **1**), 48.17 (1C, CH, **4**), 34.27 (2C, CH₂, **2/6**), 30.11 (2C, CH₂, **3/5**)

93 (N-Ethyl-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (82.1 mg) 2-Amino-N-ethylbenzamid **88** wurde nach AAV14 mit 0.7 mmol (130 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: C₁₆H₁₅N₃O₄

Mr: 313.31

Ausbeute: 67% (105 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.65 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 61.34; H, 4.83; N, 13.41

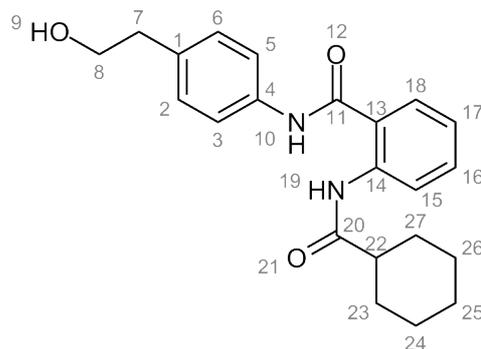
ber. * 0.2 H₂O: C, 60.64; H, 4.90; N, 13.26

gef.: C, 60.90; H, 4.84; N, 13.13

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 12.84 (s, 1H, NH, **8**), 8.89 (s, 1H, NH, **10**), 8.59 (dd, *J* = 8.35, 1.04 Hz, 1H, Ar-CH, **3**), 8.41 (d, *J* = 8.85 Hz, 2H, Ar-CH, **17/19**), 8.14 (d, *J* = 8.87 Hz, 2H, Ar-CH, **16/20**), 7.85 (dd, *J* = 7.94, 1.43 Hz, 1H, Ar-CH, **6**), 7.59-7.55 (m, 1H, Ar-CH, **2**), 7.23 (dt, *J* = 7.82, 1.15 Hz, 1H, Ar-CH, **1**), 3.33 (dq, *J* = 7.22, 5.63 Hz, 2H, CH₂, **11**), 1.14 (t, *J* = 7.22 Hz, 3H, CH₃, **12**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 168.37 (1C, CO, **7**), 162.83 (1C, CO, **13**), 149.57 (1C, Ar-C, **18**), 140.32 (1C, Ar-C, **15**), 139.14 (1C, Ar-C, **4**), 132.34 (1C, Ar-CH, **2**), 128.59 (2C, Ar-CH, **16/20**), 128.31 (1C, Ar-CH, **6**), 124.28 (2C, Ar-CH, **17/19**), 123.50 (1C, Ar-CH, **1**), 120.76 (1C, Ar-C, **5**), 120.66 (1C, Ar-CH, **3**), 34.36 (1C, CH₂, **11**), 14.54 (1C, CH₃, **12**)

94 (2-[Cyclohexancarboxamido]-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (154 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (73.0 mg) Cyclohexancarbonsäurechlorid umgesetzt.

Summenformel: $C_{22}H_{26}N_2O_3$

Mr: 366.45

Ausbeute: 82 % (150 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.60 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

UV/Vis: $\lambda_{\min} = 237.01$ nm, $\lambda_{\max} = 254.13$ nm in Acetonitril/Wasser (80:20)

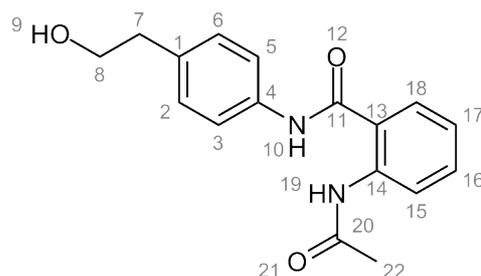
HPLC: $k' = 2.06$ (RP8-Säule, Acetonitril/Wasser (80:20))

Reinheit: 99.50 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): $\delta = 10.68$ (s, 1H, NH, **10**), 10.37 (s, 1H, NH, **19**), 8.28 (d, $J = 8.18$ Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.82 (dd, $J = 7.80, 1.26$ Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.59 (d, $J = 8.39$ Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.50 (t, $J = 8.59$ Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.20-7.16 (m, 3H, Ar-CH, **2/6/17**), 4.63 (t, $J = 5.19$ Hz, 1H, OH, **9**), 3.59 (dt, $J = 7.07, 5.41$ Hz, 2H, CH_2 , **8**), 2.70 (t, $J = 7.10$ Hz, 2H, CH_2 , **7**), 2.27 (tt, $J = 11.38, 3.53$ Hz, 1H, CH, **22**), 1.84 (dd, $J = 12.92, 2.54$ Hz, 2H, CH_2 , **23/27**), 1.73-1.67 (m, 2H, CH_2 , **23'/27'**), 1.64-1.58 (m, 1H, CH, **25**), 1.37 (ddd, $J = 23.93, 12.29, 2.89$ Hz, 2H, CH_2 , **24/26**), 1.31-1.21 (m, 2H, CH_2 , **24'/26'**), 1.16 (m, 1H, CH, **25'**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): $\delta = 173.99$ (1C, CO, **20**), 167.12 (1C, CO, **11**), 138.63 (1C, Ar-C, **14**), 136.63 (1C, Ar-C, **1**), 135.54 (1C, Ar-C, **4**), 131.90 (1C, Ar-CH, **16**), 129.07 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.89 (1C, Ar-CH, **18**), 123.19 (1C, Ar-C, **13**), 122.89 (1C, Ar-CH, **17**), 121.34 (1C, Ar-CH, **15**), 121.09 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.40 (1C, CH_2 , **8**), 45.56 (1C, CH, **22**), 38.68 (1C, Ar- CH_2 , **7**), 29.19 (2C, CH_2 , **23/27**), 25.53 (1C, CH_2 , **25**), 25.23 (2C, CH_2 , **24/26**)

95 (2-Acetamido-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (128.2 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89**

wurde mit 0.4 mmol (31.0 mg) Acetylchlorid nach AAV14 umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (Elutionsmittel:EtOAc/PE (1:1), Kieselgel)

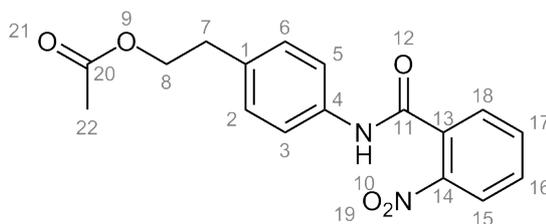
Summenformel: $C_{17}H_{18}N_2O_3$
 Mr: 298.34
 Ausbeute: 20% (23 mg), beigefarbener Feststoff
 Rf: 0.44 (Kieselgel, EtOAc/PE (1:1))
 UV/Vis: $\lambda_{\min} = 235.89 \text{ nm}$; $\lambda_{\max} = 251.86 \text{ nm}$ in Acetonitril/Wasser (80:20)
 HPLC: $k' = 0.22$ (RP8-Säule, Acetonitril/Wasser (80:20))
 Reinheit: 98.90 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $\delta = 10.43$ (s, 1H, NH), 10.33 (s, 1H, NH), 8.15 (d, $J = 7.43 \text{ Hz}$, 1H, Ar-CH, **18**), 7.74 (d, $J = 6.96 \text{ Hz}$, 1H, Ar-CH, **15**), 7.59 (d, $J = 7.56 \text{ Hz}$, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.49 (t, $J = 7.44 \text{ Hz}$, 1H, **16**), 7.22-7.17 (m, 3H, Ar-CH, **2/6/17**), 4.59 (s, 1H, OH, **9**), 3.58 (s, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, $J = 6.72 \text{ Hz}$, 2H, CH₂, **7**), 2.05 (s, 3H, CH₃, **22**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 168.38$ (1C, CO, **20**), 166.89 (1C, CO, **11**), 138.05 (1C, Ar-C, **14**), 136.82 (1C, Ar-C, **1**), 135.39 (1C, Ar-C, **4**), 131.65 (1C, Ar-CH, **16**), 129.06 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.75 (1C, Ar-CH, **18**), 124.36 (1C, Ar-C, **13**), 123.16 (1C, Ar-CH, **17**), 121.79 (1C, Ar-CH, **15**), 120.85 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.43 (1C, CH₂, **8**), 38.69 (1C, CH₂, **7**), 24.56 (1C, CH₂, **22**)

7.3.3.2 Variation der 1. aromatischen Struktur

97 (4-(2-Nitrobenzamido)-phenethyl) acetat



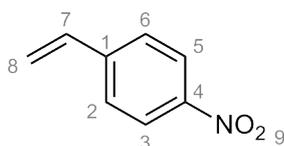
Herstellung: 5 mmol (1.43 g) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** wurde mit einigen Tropfen TEA in getrocknetem THF vorlegt und unter Eiskühlung gerührt. 6 mmol (471 mg) Acetylchlorid in THF gelöst wurde tropfenweise ergänzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rest in Wasser aufgenommen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1M NaOH und 1M HCl gewaschen. Die EtOAc wurde danach unter vermindertem Druck eingengt und das Produkt mit THF gelöst und mit PE ausgefällt.

Summenformel: $C_{17}H_{16}N_2O_5$
 Mr: 328.32
 Ausbeute: 94% (1544 mg), beigefarbener Feststoff
 Rf: 0.93 (Kieselgel, EtOAc)
 0.16 (Kieselgel, EtOAc/PE (1:1))

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.59 (s, 1H, NH, 10), 8.18-8.09 (m, 1H, Ar-CH, 18), 7.88-7.83 (m, 1H, Ar-CH, 16), 7.76-7.72 (m, 2H, Ar-CH, 15/17), 7.59 (d, J = 8.49 Hz, 2H, Ar-CH, 3/5), 7.23 (d, J = 8.47 Hz, 2H, Ar-CH, 2/6), 4.19 (t, J = 6.86 Hz, 2H, CH₂, 8), 2.86 (t, J = 6.84 Hz, 2H, CH₂, 7), 1.98 (s, 3H, CH₃, 22)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 170.38 (1C, CO, 20), 164.05 (1C, CO, 11), 146.62 (1C, Ar-C, 14), 137.31 (1C, Ar-C, 1), 134.14 (1C, Ar-CH, 17), 133.69 (1C, Ar-C, 1), 132.83 (1C, Ar-C, 13), 131.01 (1C, Ar-CH, 16), 129.36 (1C, Ar-CH, 18), 129.24 (2C, Ar-CH, 2/6), 124.32 (1C, Ar-CH, 15), 119.85 (2C, Ar-CH, 3/5), 64.48 (1C, CH₂, 8), 33.92 (1C, CH₂, 7), 20.80 (1C, CH₃, 22)

98(1-Nitro-4-vinylbenzen)



Herstellung: Methanolat wurde aus Methanol durch Zugabe von NaH (60%ige Suspension in Mineröl) hergestellt und tropfenweise mit einer methanolischen 15 mmol (3.45 g) 4-Nitrophenethylbromid-Lösung versetzt. Die Mischung wurde 3 h bei RT gerührt und nach Abschluss der Reaktion mit Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer eingengt. Es folgten keine weiteren Aufreinigungsschritte.

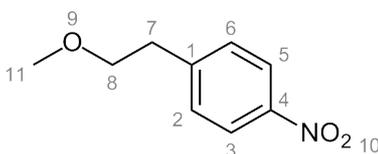
Summenformel: C₈H₇NO₂

Mr: 149.15

Ausbeute: wurde nicht bestimmt, gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 8.17 (d, J = 8.8, 2H, 3/5), 7.73 (d, J = 8.7, 2H, 2/6), 6.87 (dd, J = 10.8, 17.7, 1H, 7), 6.08 (d, J = 17.6, 1H, 8 (1H, *cis*)), 5.58-5.44 (m, 1H, 8 (1H, *trans*))

99 (1-(2-Methoxyethyl)-4-nitrobenzen)



Herstellung: Methanolat wurde aus Methanol durch Zugabe von NaH (60%ige Suspension in Mineröl) hergestellt und tropfenweise mit einer methanolischen 15 mmol (3.45 g) 4-Nitrophenethylbromid-Lösung versetzt. Die Mischung wurde 5 h refluxiert und nach Abschluss der Reaktion mit Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer eingengt. Es folgten keine weiteren Aufreinigungsschritte.

Summenformel: C₉H₁₁NO₃

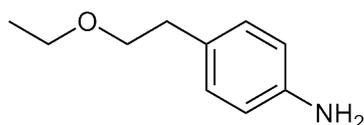
Mr: 181.19

Ausbeute: wurde nicht bestimmt, gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 8.14 (d, J = 8.78 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.52 (d, J = 8.76 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 3.59 (t, J = 6.45, 6.45 Hz, 2H, CH_2 , **8**), 3.23 (s, 3H, OCH_3 , **11**), 2.94 (t, J = 6.44, 6.44 Hz, 2H, CH_2 , **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 148.03 (1C, Ar-C, **1**), 146.18 (1C, Ar-C, **4**), 130.23 (2C, Ar-CH, **2/6**), 123.38 (2C, Ar-CH, **3/5**), 71.90 (1C, CH_2 , **8**), 58.00 (1C, OCH_3 , **11**), 35.18 (1C, CH_2 , **7**)

100 (4-(2-Ethoxyethyl)-anilin)



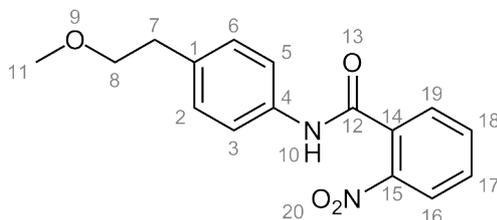
Herstellung: 1-(2-Methoxyethyl)-4-nitrobenzen **98** wurde nach AAV16 umgesetzt. Das Produkt wurde direkt weiter umgesetzt.

Summenformel: $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$

Mr: 151.21

Ausbeute: wurde nicht bestimmt, gelbes Öl

101 (N-(4-(2-Methoxyethyl)-phenyl)-2-nitrobenzamid)



Herstellung: 10 mmol (2.68 g) 4-(2-Ethoxyethyl)-anilin **100** wurde nach AAV14 mit 10 mmol (1.86 g) 2-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$

Mr: 300.31

Ausbeute: 68 % (3.11 g), gelber Feststoff

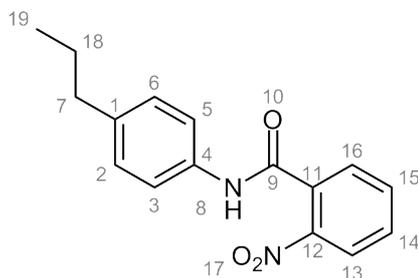
Rf: 0.35 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 63.99; H, 5.37; N, 9.33

gef.: C, 64.03; H, 5.32; N, 9.54

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10.58 (s, 1H, NH, **10**), 8.13 (dd, J = 8.54, 1.02 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.87-7.83 (m, 1H, Ar-CH, **17**), 7.76-7.72 (m, 2H, Ar-CH, **18/19**), 7.56 (d, J = 8.45 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.21 (d, J = 8.47 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 3.51 (t, J = 6.85 Hz, 2H, CH_2 , **8**), 3.24 (s, 3H, OCH_3 , **11**), 2.77 (t, J = 6.85 Hz, 2H, CH_2 , **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 164.04 (1C, CO, **12**), 146.67 (1C, Ar-C, **15**), 137.04 (1C, Ar-C, **1**), 134.88 (1C, Ar-C, **4**), 134.15 (1C, Ar-CH, **18**), 132.89 (1C, Ar-C, **14**), 131.01 (1C, Ar-CH, **17**), 129.39 (1C, Ar-CH, **19**), 129.21 (2C, Ar-CH, **2/6**), 124.34 (1C, Ar-CH, **16**), 119.80 (2C, Ar-CH, **3/5**), 72.98 (1C, CH_2 , **8**), 57.94 (1C, OCH_3 , **11**), 34.97 (1C, CH_2 , **7**)

102 (2-Nitro-N-(4-propylphenyl)-benzamid)

Herstellung: 5 mmol (676 mg) 4-Propylanilin wurde nach AAV14 mit 6 mmol (1.11 g) 2-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: $C_{16}H_{16}N_2O_3$

Mr: 284.31

Ausbeute: 89 % (1.27 g), weißer Feststoff

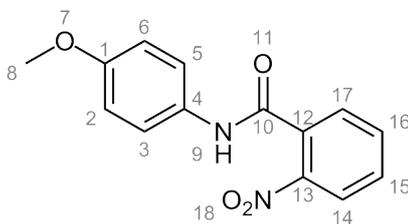
Rf: 0.48 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85

gef.: C, 67.25; H, 5.64; N, 9.79

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10.54 (s, 1H, NH, **8**), 8.15 – 8.10 (m, 1H, Ar-CH, **13**), 7.89 – 7.82 (m, 1H, Ar-CH, **16**), 7.77 – 7.71 (m, 2H, Ar-CH, **14/15**), 7.56 (d, J = 8.5, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.16 (d, J = , 2H, Ar-CH, **2/6**), 2.55 – 2.50 (m, 2H, CH_2 , **7**), 1.66 – 1.50 (m, 2H, CH_2 , **18**), 0.88 (t, J = 7.3, 3H, CH_3 , **19**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 163.96 (1C, CO, **9**), 146.66 (1C, Ar-C, **12**), 137.88 (1C, Ar-C, **1**), 136.68 (1C, Ar-C, **4**), 134.11 (1C, Ar-CH, **14**), 132.90 (1C, Ar-C, **11**), 130.97 (1C, Ar-CH, **15**), 129.37 (1C, Ar-CH, **16**), 128.68 (2C, Ar-CH, **2/6**), 124.31 (1C, Ar-CH, **13**), 119.80 (2C, Ar-CH, **3/5**), 36.82 (1C, CH_2 , **7**), 24.24 (1C, CH_2 , **8**), 13.66 (1C, CH_3 , **9**)

103 ([N-(4-Methoxyphenyl)]-2-nitrobenzamid)

Herstellung: 15 mmol (1.85 g) p-Anisidin wurde nach AAV14 mit 18 mmol (3.34 g) 2-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{14}H_{12}N_2O_4$

Mr: 272.26

Ausbeute: 76% (3.10 g), grauer Feststoff

Rf: 0.27 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

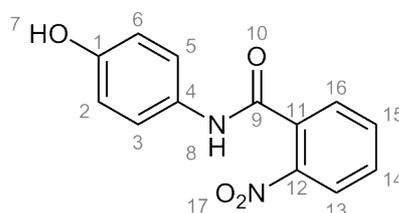
EA: ber.: C, 61.76; H, 4.44; N, 10.29

gef.: C, 61.81; H, 4.45; N, 10.21

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.48 (s, 1H, NH, **9**), 8.12 (dd, *J* = 8.06, 0.93 Hz, 1H, Ar-CH, **14**), 7.85 (dt, *J* = 7.59, 1.19 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.76-7.72 (m, 2H, Ar-CH, **16/17**), 7.57 (d, *J* = 9.09 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 6.93 (d, *J* = 9.08 Hz, 2H, Ar-CH; **2/6**), 3.74 (s, 3H, OCH₃, **8**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 163.75 (1C, CO, **10**), 155.90 (1C, Ar-C, **1**), 146.77 (1C, Ar-C, **12**), 134.08 (1C, Ar-CH, **15**), 132.92 (1C, Ar-C, **4**), 132.10 (1C, Ar-C, **13**), 130.97 (1C, Ar-CH, **16**), 129.40 (1C, Ar-CH, **17**), 124.33 (1C, Ar-CH, **14**), 121.41 (2C, Ar-CH, **3/5**), 114.10 (2C, Ar-CH, **2/6**), 55.37 (1C, OCH₃, **8**)

104 (N-(4-Hydroxyphenyl)-2-nitrobenzamid)



Herstellung: 15 mmol (1.64 g) 4-Aminophenol wurde nach AAV14 mit 12 mmol (2.23 g) 2-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt. Bei der Aufreinigung wurde nur mit der 1M HCl gewaschen.

Summenformel: C₁₃H₁₀N₂O₄

Mr: 258.23

Ausbeute: 86 % (2665 mg), zitronengelber Feststoff

Rf: 0.39 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 60.47; H, 3.90; N, 10.85

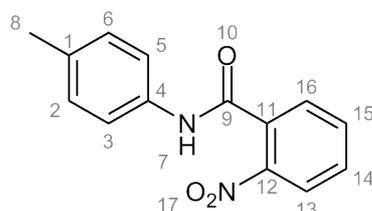
ber. * 0.2 H₂O: C, 59.63; H, 4.00; N, 10.70

gef.: C, 59.99; H, 3.95; N, 10.55

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.37 (s, 1H, NH, **8**), 9.27 (s, 1H, OH, **7**), 8.11-8.08 (m, 1H, Ar-CH, **13**), 7.85-7.81 (m, 1H, Ar-CH, **14**), 7.74-7.70 (m, 2H, Ar-CH, **15/16**), 7.44 (d, *J* = 8.91 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 6.74 (d, *J* = 8.87 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 163.56 (1C, CO, **9**), 154.06 (1C, Ar-C, **1**), 146.82 (1C, Ar-C, **12**), 134.03 (1C, Ar-CH, **15**), 133.04 (1C, Ar-C, **4**), 130.89 (1C, Ar-CH, **14**), 130.60 (1C, Ar-C, **11**), 129.40 (1C, Ar-CH, **16**), 124.30 (1C, Ar-CH, **13**), 121.63 (2C, Ar-CH, **3/5**), 115.30 (2C, Ar-CH, **2/6**)

105 (2-Nitro-(N-4-methylphenyl)-benzamid)



Herstellung: 5 mmol (536 mg) 4-Methylanilin wurden nach AAV14 mit 6 mmol (1.11 g) 2-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: $C_{14}H_{12}N_2O_3$

Ausbeute: 78 % (1007 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.75 (Kieselgel, EtOAc)

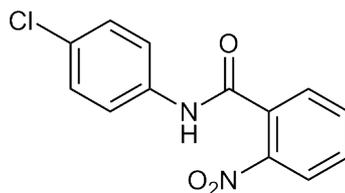
EA: ber.: C, 65.62; H, 4.72; N, 10.93

gef.: C, 65.67; H, 4.64; N, 10.88

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10.53 (s, 1H, NH, 7), 8.12 (d, J = 8.17 Hz, 1H, Ar-CH, 13), 7.85 (t, J = 6.91 Hz, 1H, Ar-CH, 14), 7.77-7.71 (m, 2H, Ar-CH, 15/16), 7.54 (d, J = 8.42 Hz, 2H, Ar-CH, 3/5), 7.16 (d, J = 8.30 Hz, 2H, Ar-CH, 2/6), 2.28 (s, 3H, CH_3 , 8)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 163.98 (1C, CO, 9), 146.68 (1C, Ar-C, 12), 136.49 (1C, Ar-C, 1), 134.14 (1C, Ar-CH, 15), 133.08 (1C, Ar-C, 4), 132.91 (1C, Ar-C, 11), 131.00 (1C, Ar-CH, 14), 129.40 (1C, Ar-CH, 16), 129.30 (2C, Ar-CH, 2/6), 124.34 (1C, Ar-CH, 13), 119.84 (2C, 3/5), 20.63 (1C, CH_3 , 8)

106 (N-(4-Chlorphenyl)-2-nitrobenzamid)



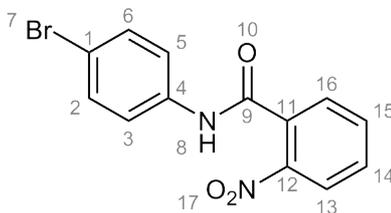
Herstellung: 15 mmol (1.91 g) 4-Chloranilin wurde nach AAV14 mit 18 mmol (3.34 g) 2-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde direkt weiterverarbeitet.

Summenformel: $C_{13}H_9ClN_2O_3$

Mr: 276.68

Ausbeute: 85% (3.5 g), hellgelber Feststoff

107 (N-(4-Bromphenyl)-2-nitrobenzamid)



Herstellung: 5 mmol (860 mg) 4-Bromanilin wurde nach AAV14 mit 6 mmol (1110 mg) 2-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{13}H_9BrN_2O_3$

Mr: 321.13

Ausbeute: 91% (1464 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.44 (Kieselgel, EtOAc)

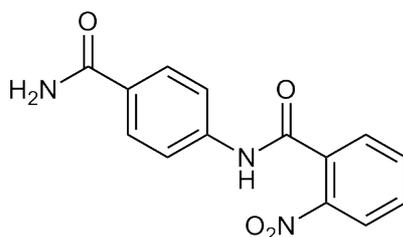
EA: ber.: C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93

gef.: C, 68.96; H, 6.15; N, 10.60

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.77 (s, 1H, NH, **8**), 8.15 (d, J = 8.25 Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 7.87 (dt, J = 7.56, 1.02 Hz, 1H, Ar-CH, **14**), 7.79-7.74 (m, 2H, Ar-CH, **16/15**), 7.64 (d, J = 8.84 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.54 (d, J = 8.85 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 164.32 (1C, CO, **9**), 146.51 (1C, Ar-C, **12**), 138.31 (1C, Ar-C, **4**), 134.25 (1C, Ar-CH, **14**), 132.54 (1C, Ar-C, **11**), 131.78 (2C, Ar-CH, **2/6**), 131.20 (1C, Ar-CH, **16**), 129.37 (1C, Ar-CH, **13**), 124.40 (1C, Ar-CH, **15**), 121.70 (2C, Ar-CH, **3/5**), 115.74 (1C, Ar-C, **1**)

108 (N-(4-Carbamoylphenyl)-2-nitrobenzamid)



Herstellung: 5 mmol (681 mg) 4-Aminobenzamid wurde nach AAV14 mit 6 mmol (1.11 g) 2-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

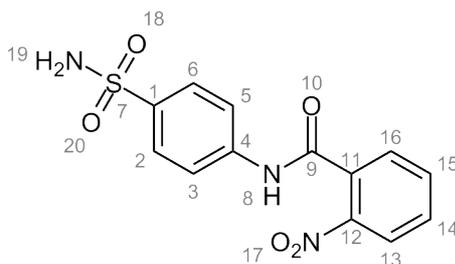
Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$

Mr: 285.25

Ausbeute: wurde nicht bestimmt, weißer Feststoff

Rf: 0.09 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

109 (2-Nitro-N-(4-sulfamoylphenyl)-benzamid)



Herstellung: 5 mmol (861 mg) Sulfanilamid wurden nach AAV14 mit 6 mmol (1.11 g) 2-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$

Mr: 321.31

Ausbeute: 70 % (1123 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.58 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 48.59; H, 3.45; N, 13.08

ber. * 0.2 H_2O : C, 48.06; H, 3.54; N, 12.93

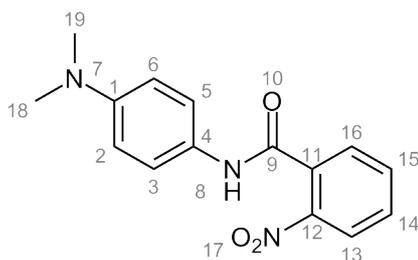
gef.: C, 48.16; H, 3.46; N, 12.66

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.98 (s, 1H, NH, **8**), 8.17 (dd, J = 1.0, 8.2, 1H, Ar-CH, **13**), 7.89

(dt, $J = 1.1, 7.5$, 1H, Ar-CH, Ar-CH, **14**), 7.82-7.81 (m, 2x2H, Ar-CH, **2/3/5/6**), 7.81– 7.75 (m, 2H, Ar-CH, **15/16**), 7.27 (s, 2H, NH₂, **19**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 164.67$ (1C, CO, **9**), 146.42 (1C, Ar-C, **12**), 141.77 (1C, Ar-C, **4**), 139.23 (1C, Ar-C, **1**), 134.34 (1C, Ar-CH, **15**), 132.38 (1C, Ar-C, **11**), 131.30 (1C, Ar-CH, **14**), 129.39 (1C, Ar-CH, **16**), 126.87 (2C, Ar-CH, **2/6**), 124.43 (1C, Ar-CH, **13**), 119.35 (2C, Ar-CH, **3/5**)

110 (N-(4-(Dimethylamino)-phenyl)-2-nitrobenzamid)



Herstellung: 5 mmol (681 mg) 4-Dimethylaminoanilin, 10 Tropfen TEA und getrocknetem THF wurden unter Eiskühlung gerührt und tropfenweise mit einer Lösung aus 6 mmol (1113 mg) 2-Nitrobenzoylchlorid in getrocknetem THF versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 3 h gerührt und im Anschluss das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rest wurde mit Wasser aufgenommen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phasen wurden mit 1M HCl gewaschen und danach eingengt. Der Rückstand wurde mit etwas THF gelöst und das Produkt mit PE ausgefällt.

Summenformel: C₁₅H₁₅N₃O₃

Mr: 283.3

Ausbeute: 97 % (1377 mg), orange-brauner Feststoff

Rf: 0.71 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 63.15; H, 5.30; N, 14.73

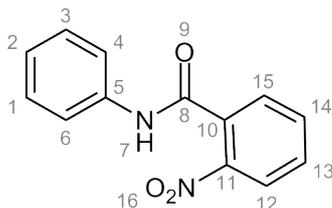
ber. * 0.25 H₂O: C, 62.17; H, 5.39; N, 14.50

gef.: C, 62.32; H, 5.16; N, 14.22

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $\delta = 10.32$ (s, 1H, NH, **8**), 8.12 – 8.06 (m, 1H, Ar-CH, **13**), 7.86 – 7.79 (m, 1H, Ar-CH, **14**), 7.74-7.69 (m, 2H, Ar-CH, **15/16**), 7.47 (d, $J = 9.1$, 2H, Ar-CH, **3/5**), 6.72 (d, $J = 9.1$, 2H, Ar-CH, **2/6**), 2.86 (s, 6H, CH₃, **18/19**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 163.33$ (1C, CO, **9**), 147.65 (1C, Ar-C, **1**), 146.87 (1C, Ar-C, **12**), 133.93 (1C, Ar-CH, **15**), 133.07 (1C, Ar-C, **4**), 130.80 (1C, Ar-CH, **14**), 129.37 (1C, Ar-CH, **16**), 128.70 (1C, Ar-C, **11**), 124.24 (1C, Ar-CH, **13**), 121.25 (2C, Ar-CH, **3/5**), 112.69 (2C, Ar-CH, **2/6**), 40.57 (2C, CH₃, **18/19**)

111 (2-Nitro-N-phenylbenzamid)



Herstellung: 10 mmol (931 mg) Anilin wurde nach AAV14 mit 12 mmol (2.23 g) 2-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: $C_{13}H_{10}N_2O_3$

Mr: 242.23

Ausbeute: 84 % (2038 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.78 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 64.46; H, 4.16; N, 11.56

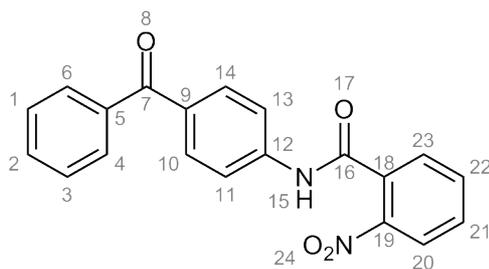
ber. * 0.33 H_2O : C, 62.90; H, 4.33; N, 11.29

gef.: C, 63.35; H, 4.08; N, 11.37

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10.64 (s, 1H, NH, 7), 8.14 (dd, J = 8.04, 0.78 Hz, 1H, Ar-CH, 12), 7.86 (dt, J = 7.53, 1.11 Hz, 1H, Ar-CH, 13), 7.78-7.73 (m, 2H, Ar-CH, 15/14), 7.67 (dd, J = 8.56, 1.06 Hz, 2H, Ar-CH; 4/6), 7.38-7.33 (m, 2H, Ar-CH, 1/3), 7.12 (t, J = 7.41 Hz, 1H, Ar-CH, 2)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 164.18 (1C, CO, 8), 146.58 (1C, Ar-C, 11), 138.95 (1C, Ar-C, 5), 134.17 (1C, Ar-CH, 14), 132.82 (1C, Ar-C, 10), 131.03 (1C, Ar-CH, 13), 129.38 (1C, Ar-CH, 2), 128.91 (2C, Ar-CH, 1/3), 124.33 (1C, Ar-CH, 15), 124.04 (1C, Ar-CH, 12), 119.79 (2C, Ar-CH, 4/6)

112 (N-(4-Benzoylphenyl)-2-nitrobenzamid)



Herstellung: 5 mmol (986 mg) 4-Aminobenzophenon wurden nach AAV14 mit 6 mmol (1.11 g) 2-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{20}H_{14}N_2O_4$

Mr: 346.34

Ausbeute: 82 % (1432 mg), gelber Feststoff

Rf: 0.6 (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether (1:1))

0.82 (Kieselgel, Ethylacetat)

EA: ber.: C, 69.36; H, 4.07; N, 8.09

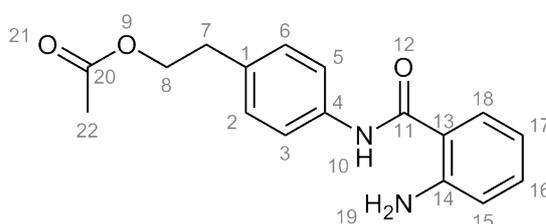
gef.: C, 69.60; H, 4.11; N, 8.01

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 11.04 (s, 1H, NH, 15), 8.18 (dd, J = 8.18, 1.05 Hz, 1H, Ar-CH, 20),

7.89 (dt, $J = 7.52, 1.12$ Hz, 1H, Ar-CH, **21**), 7.87-7.83 (m, 2H, Ar-CH, **23/22**), 7.82-7.77 (m, 4H, Ar-CH, **4/6/11/13**), 7.73 (dd, $J = 8.29, 1.30$ Hz, 2H, Ar-CH, **10/14**), 7.66 (t, $J = 7.42$ Hz, 1H, Ar-CH, **2**), 7.56 (t, $J = 7.60$ Hz, 2H, Ar-CH, **1/3**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): $\delta = 194.74$ (1C, CO (Keton), **7**), 164.74 (1C, CO (Amid), **16**), 146.43 (1C, Ar-C, **19**), 142.99 (1C, Ar-C, **5**), 137.59 (1C, Ar-C, **12**), 134.37 (1C, Ar-CH, **22**), 132.47 (1C, Ar-C, **9**), 132.44 (1C, Ar-CH, **21**), 132.23 (1C, Ar-C, **18**), 131.31 (1C, Ar-CH, **2**), 131.25 (2C, Ar-CH, **10/14**), 129.55 (2C, Ar-CH, **4/6**), 129.43 (1C, Ar-CH, **23**), 128.62 (2C, Ar-CH, **1/3**), 124.44 (1C, Ar-CH, **20**), 119.07 (2C, Ar-CH, **11/13**)

113 (4-(2-Aminobenzamido)-phenethylacetat)



Herstellung: 4.17 mmol (1.37 g) 4-(2-Nitrobenzamido)-phenethyl acetat **97** wurde nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$

Mr: 298.34

Aussehen: 78% (937 mg), beigefarbener Feststoff

Rf: 0.83 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 68.44; H, 6.08; N, 9.39

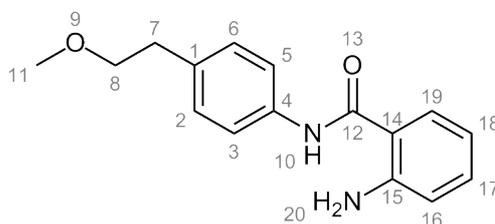
ber. * 0.33 H_2O : C, 67.09; H, 6.18; N, 9.20

gef.: C, 67.47; H, 6.01; N, 9.16

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): $\delta = 9.92$ (s, 1H, NH, **10**), 7.65-7.59 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/18**), 7.21-7.16 (m, 3H, Ar-CH, **2/6/16**), 6.74 (dd, $J = 8.28, 1.07$ Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 6.58 (ddd, $J = 8.13, 7.21, 1.19$ Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 6.28 (s, 2H, NH_2 , **19**), 4.19 (t, $J = 6.92$ Hz, 2H, CH_2 , **8**), 2.84 (t, $J = 6.90$ Hz, 2H, CH_2 , **7**), 1.98 (s, 3H, CH_3 , **22**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): $\delta = 170.42$ (1C, CO, **22**), 167.89 (1C, CO, **11**), 149.84 (1C, Ar-C, **14**), 137.75 (1C, Ar-C, **1**), 133.05 (1C, Ar-C, **4**), 132.14 (1C, Ar-CH, **16**), 128.96 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.78 (1C, Ar-CH, **18**), 120.78 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.50 (1C, Ar-CH, **17**), 115.50 (1C, Ar-C, **13**), 114.83 (1C, Ar-CH, **15**), 64.57 (1C, CH_2 , **8**), 33.97 (1C, CH_2 , **7**), 20.85 (1C, CH_3 , **22**)

114 (2-Amino-N-(4-(2-methoxyethyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 5 mmol (1.50 g) N-(4-(2-Methoxyethyl)-phenyl)-2-nitrobenzamid **101** wurde nach AAV16 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde direkt für die nächste Reaktion verwendet.

Summenformel: $C_{16}H_{18}N_2O_2$

Mr: 270.33

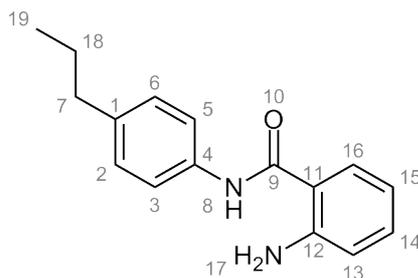
Ausbeute: wurde nicht bestimmt, gelber Öl

Rf: 0.86 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ =NMR (500 MHz, DMSO) δ = 9.92 (s, 1H, NH, **10**), 7.64-7.61 (m, 3H, **3/5/19**), 7.20 (ddd, J = 1.9, 5.6, 8.6, 3H, **2/6/17**), 6.76 (dd, J = 1.0, 8.3, 1H, **16**), 6.61-6.57 (m, 1H, **18**), 6.31 (s, 2H, NH₂), 3.53 (t, J = 6.9, 2H, CH₂, **8**), 3.26 (s, 3H, CH₃, **11**), 2.78 (t, J = 6.9, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ =167.84 (1C, CO, **12**), 149.82 (1C, Ar-C, **15**), 137.40 (1C, Ar-C, **4**), 134.23 (1C, Ar-C, **1**), 132.11 (1C, Ar-CH, **17**), 128.89 (1C, Ar-CH, **2/6**), 128.74 (1C, Ar-CH, **19**), 120.70 (1C, Ar-CH, **3/5**), 116.49 (1C, Ar-CH, **18**), 115.53 (1C, Ar-C, **14**), 114.82 (1C, Ar-CH, **16**), 73.04 (1C, CH₂, **8**), 57.93 (1C, CH₃, **11**), 34.98 (1C, CH₂, **7**)

115 (2-Amino-N-(4-propylphenyl)-benzamid)



Herstellung: 4.2 mmol (1.19 g) 2-Nitro-N-(4-propylphenyl)-benzamid **102** wurde nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: $C_{16}H_{18}N_2O$

Mr: 254.33

Ausbeute: 36 % (390 mg), altrosafarbener Feststoff

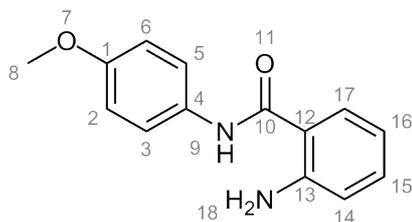
Rf: 0.79 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 75.56; H, 7.13; N, 11.01

gef.: C, 75.17; H, 6.99; N, 10.98

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ =9.88 (s, 1H, NH, **8**), 7.61-7.58 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/16**), 7.18 (ddd, J = 1.5, 7.2, 8.5, 1H, Ar-CH, **14**), 7.13 (d, J = 8.5, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.74 (dd, J = 1.1, 8.2, 1H, Ar-CH, **13**), 6.57 (ddd, J = 1.2, 7.2, 8.1, 1H, Ar-CH, **15**), 6.28 (s, 2H, NH₂, **17**), 2.52 (d, J = 7.3, 2H, CH₂, **7**), 1.61-1.63 (m, 2H, CH₂, **18**), 0.88 (t, J = 7.3, 3H, CH₃, **19**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.81 (1C, CO, **9**), 149.80 (1C, Ar-C, **12**), 137.28 (1C, Ar-C, **1**), 137.06 (1C, Ar-C, **4**), 132.08 (1C, Ar-CH, **14**), 128.74 (1C, Ar-CH, **16**), 128.39 (2C, Ar-CH, **2/6**), 120.72 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.48 (1C, Ar-CH, **15**), 115.59 (1C, Ar-C, **11**), 114.83 (1C, Ar-CH, **13**), 36.86 (1C, CH₂, **7**), 24.28 (1C, CH₂, **18**), 13.71 (1C, CH₃, **19**)

116 (2-Amino-N-[4-Methoxyphenyl]-benzamid)

Herstellung: 11.4 mmol (3.10 g) [N-4-Methoxyphenyl]-2-nitrobenzamid **103** wurden nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: C₁₄H₁₄N₂O₂

Mr: 242.27

Ausbeute: 99 % (2.75 g), hellgrauer Feststoff

Rf: 0.72 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

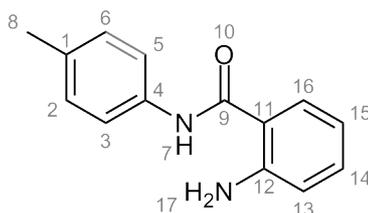
EA: ber.: C, 69.41; H, 5.82; N, 11.56

ber. * 0.16 H₂O: C, 68.56; H, 5.89; N, 11.42

gef.: C, 68.89; H, 5.73; N, 11.28

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.84 (s, 1H, NH, **9**), 7.61-7.58 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/17**), 7.17 (ddd, *J* = 8.44, 7.15, 1.53 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 6.90 (d, *J* = 9.09 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.73 (dd, *J* = 8.24, 1.10 Hz, 1H, Ar-CH, **14**), 6.57 (ddd, *J* = 8.07, 7.17, 1.18 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 6.28 (s, 2H, NH₂, **18**), 3.73 (s, 3H, OCH₃, **8**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.62 (1C, CO, **10**), 155.56 (1C, Ar-C, **1**), 149.76 (1C, Ar-C, **13**), 132.39 (1C, Ar-C, **4**), 131.99 (1C, Ar-CH, **15**), 128.64 (1C, Ar-CH, **17**), 122.33 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.46 (1C, Ar-CH, **16**), 115.57 (1C, Ar-C, **12**), 114.81 (1C, Ar-CH, **14**), 113.78 (2C, Ar-CH, **2/6**), 55.31 (1C, OCH₃, **8**)

118 (2-Amino-(N-4-methylphenyl)-benzamid)

Herstellung: 3.9 mmol (999 mg) 2-Nitro-(N-4-methylphenyl)-benzamid **105** wurde nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: C₁₄H₁₄N₂O

Mr: 226.27

Ausbeute: 90 % (794 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.8 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 74.31; H, 6.24; N, 12.38

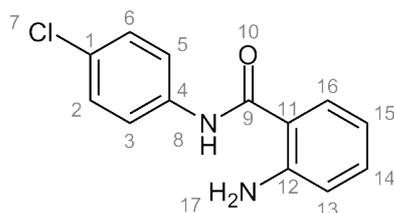
gef.: C, 74.01; H, 6.17; N, 12.05

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.87 (s, 1H, NH, **7**), 7.62-7.57 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/16**), 7.18 (ddd,

$J = 8.45, 7.13, 1.50$ Hz, 1H, Ar-CH, **14**), 7.12 (d, $J = 8.22$ Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.74 (dd, $J = 8.23, 1.05$ Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 6.57 (ddd, $J = 8.10, 7.21, 1.15$ Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 6.28 (s, 2H, NH₂, **17**), 2.26 (s, 3H, CH₃, **8**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 167,80$ (1C, CO, **9**), 149.81 (1C, Ar-C, **12**), 136.84 (1C, Ar-C, **1**), 132.43 (1C, Ar-C, **4**), 132.08 (1C, Ar-CH, **14**), 129.00 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.73 (1C, Ar-CH, **16**), 120.73 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.48 (1C, Ar-CH, **15**), 115.57 (1C, Ar-C, **11**), 114.83 (1C, Ar-CH, **13**), 20.61 (1C, CH₃, **8**)

119 (2-Amino-N-(4-chlorphenyl)-benzamid)



Herstellung: 12.77 mmol (3.53 g) N-(4-chlorphenyl)-2-nitrobenzamid **106** wurde nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: C₁₃H₁₁ClN₂O

Mr: 246.69

Ausbeute: 85% (2688 mg), cremefarbener Feststoff

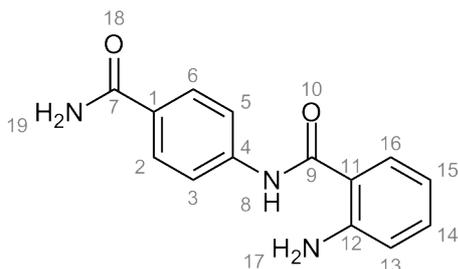
Rf: 0.92 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
0.76 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:2))

EA: ber.: C, 63.29; H, 4.49; N, 11.36
gef.: C, 63.54; H, 4.43; N, 11.34

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $\delta = 10.07$ (s, 1H, NH), 7.74 (d, $J = 8.89$ Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.61 (dd, $J = 7.95, 1.43$ Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.37 (d, $J = 8.87$ Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.20 (ddd, $J = 8.43, 7.16, 1.49$ Hz, 1H, Ar-CH, **14**), 6.75 (dd, $J = 8.26, 1.06$ Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 6.60-6.56 (m, 1H, Ar-CH, **15**), 6.31 (s, 2H, NH₂, **17**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 167.99$ (1C, CO), 149.91 (1C, Ar-C, **12**), 138.37 (1C, Ar-C, **4**), 132.35 (1C, Ar-CH, **14**), 128.80 (1C, Ar-CH, **16**), 128.48 (2C, Ar-CH, **2/6**), 127.08 (1C, Ar-C, **1**), 122.11 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.54 (1C, Ar-CH, **15**), 115.04 (1C, Ar-C, **11**), 114.81 (1C, Ar-CH, **13**)

120 (2-Amino-N-(4-carbamoylphenyl)-benzamid)



Herstellung: 5 mmol (1.43 g) N-(4-Carbamoylphenyl)-2-nitrobenzamid **108** wurde nach AAV16 umgesetzt. Die gebildete Aminoverbindung wurde direkt weiterverarbeitet.

Summenformel: $C_{14}H_{13}N_3O_2$

Mr: 255.27

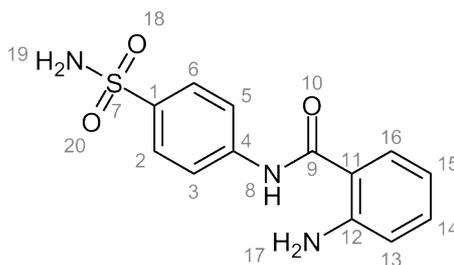
Ausbeute: wurde nicht bestimmt, weißer Feststoff

Rf: 0.09 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.14 (s, 1H, NH, **8**), 7.87-7.82 (m, 3H, **3/5/19(1H)**), 7.81-7.76 (m, 2H, **2/6**), 7.63 (dd, J = 1.5, 8.0, 1H, **16**), 7.22-7.18 (m, 2H, **14/19(1H)**), 6.76 (dd, J = 1.0, 8.3, 1H, **13**), 6.59 (ddd, J = 1.2, 7.2, 8.1, 1H, **15**), 6.32 (s, 2H, NH₂, **17**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 168.10 (1C, CO, **7**), 167.55 (1C, CO, **9**), 149.95 (1C, Ar-C, **12**), 142.10 (1C, Ar-C, **4**), 132.41 (1C, Ar-CH, **14**), 128.94 (1C, Ar-C, **1**), 128.87 (1C, Ar-CH, **16**), 128.20 (2C, Ar-CH, **2/6**), 119.51 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.54 (1C, Ar-CH, **15**), 115.04 (1C, Ar-C, **11**), 114.80 (1C, Ar-CH, **13**)

121 (2-Amino-N-(4-sulfamoylphenyl)-benzamid)



Herstellung: 5 mmol (1.12 g) 2-Nitro-N-(4-sulfamoylphenyl)-benzamid **109** wurden nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: $C_{13}H_{13}N_3O_3S$

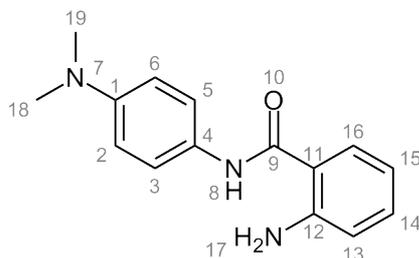
Mr: 291.33

Ausbeute: 83 % (851 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.80 (Kieselgel, EtOAc)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.25 (s, 1H, NH, **8**), 7.88 (d, J = 8.9, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.77 (d, J = 8.8, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.65 (dd, J = 1.4, 8.0, 1H, Ar-CH, **16**), 7.21 (dd, J = 3.7, 10.7, 3H, Ar-CH, **14/19(2H)**), 6.76 (dd, J = 0.9, 8.3, 1H, Ar-CH, **13**), 6.62 – 6.55 (m, 1H, Ar-CH, **15**), 6.36 (s, 2H, NH₂, **17**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 168.24 (1C, CO, **9**), 150.11 (1C, Ar-C, **12**), 142.46 (1C, Ar-C, **4**), 138.52 (1C, Ar-C, **1**), 132.62 (1C, Ar-CH, **14**), 128.95 (2C, Ar-CH, **2/6**), 126.52 (1C, Ar-CH, **16**), 120.01 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.63 (1C, Ar-CH, **15**), 114.83 (1C, Ar-CH, **13**), 114.70 (1C, Ar-C, **11**)

122 (2-Amino-N-(4-(dimethylamino)-phenyl)-benzamid)

Herstellung: 5 mmol (1.42 g) N-(4-(Dimethylamino)-phenyl)-2-nitrobenzamid **110** wurde nach AAV16 zur Aminoverbindung umgesetzt. Das Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt ohne weitere Aufreinigungsschritte.

Summenformel: C₁₅H₁₇N₃O

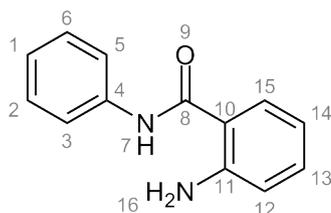
Mr: 255.31

Ausbeute: 60% (766 mg), beigefarbener Feststoff

Rf: 0.63 (Kieselgel, EtOAc)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 9.70 (s, 1H, NH, **8**), 7.59 (dd, *J* = 7.93, 1.41 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.49 (d, *J* = 9.08 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.16 (ddd, *J* = 8.38, 7.15, 1.49 Hz, 1H, Ar-CH, **14**), 6.74-6.68 (m, 3H, Ar-CH, **2/6/13**), 6.58-6.54 (m, 1H, Ar-CH, **15**), 6.27 (s, 2H, NH₂, **17**), 2.85 (s, 6H, CH₃, **18/19**)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ = 167.40 (1C, CO, **9**), 149.70 (1C, Ar-C, **12**), 147.40 (1C, Ar-C, **1**), 131.81 (1C, Ar-CH, **14**), 129.06 (1C, Ar-C, **4**), 128.59 (1C, Ar-CH, **16**), 122.23 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.43 (1C, Ar-CH, **15**), 115.88 (1C, Ar-C, **11**), 114.82 (1C, Ar-CH, **13**), 112.62 (2C, Ar-CH, **2/6**), 40.66 (2C, CH₃, **18/19**)

123 (2-Amino-N-phenylbenzamid)

Herstellung: 7.3 mmol (1.77 g) 2-Nitro-N-phenylbenzamid **111** wurde nach AAV16 zum entsprechenden Amin reduziert.

Summenformel: C₁₃H₁₂N₂O

Mr: 212.25

Ausbeute: 82 % (1286 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.86 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 73.56; H, 5.70; N, 13.20

ber. * 0.16 H₂O: C, 72.54; H, 5.78; N, 13.01

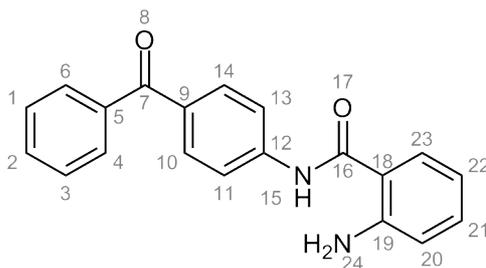
gef.: C, 72.89; H, 5.472; N, 13.14

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 9.96 (s, 1H, NH, **7**), 7.71 (dd, *J* = 8.54, 1.02 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.62 (dd, *J* = 7.92, 1.40 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.34-7.29 (m, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.19 (t, *J* = 6.93 Hz, 1H, Ar-

CH, **1**), 7.07 (t, $J = 7.39$ Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 6.75 (dd, $J = 8.22, 0.90$ Hz, 1H, Ar-CH, **12**), 6.58 (t, $J = 6.99$ Hz, 1H, Ar-CH, **14**), 6.29 (s, 1H, NH₂, **16**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 167.97$ (1C, CO, **8**), 149.85 (1C, Ar-C, **11**), 139.40 (1C, Ar-C, **4**), 132.19 (1C, Ar-CH, **13**), 128.81 (1C, Ar-CH, **15**), 128.60 (2C, Ar-CH, **2/6**), 123.50 (1C, Ar-CH, **1**), 120.70 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.50 (1C, Ar-CH, **14**), 115.47 (1C, Ar-C, **10**), 114.84 (1C, Ar-CH, **12**)

124 (2-Amino-N-(4-benzoylphenyl)-benzamid)



Herstellung: 4 mmol (1385 mg) N-(4-Benzoylphenyl)-2-nitrobenzamid **112** wurde nach AAV16 umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch mit EtOAc/Petrolether (1:2) als Elutionsmittel.

Summenformel: C₂₀H₁₆N₂O₂

Mr: 316.12

Ausbeute: 69 % (850 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.87 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

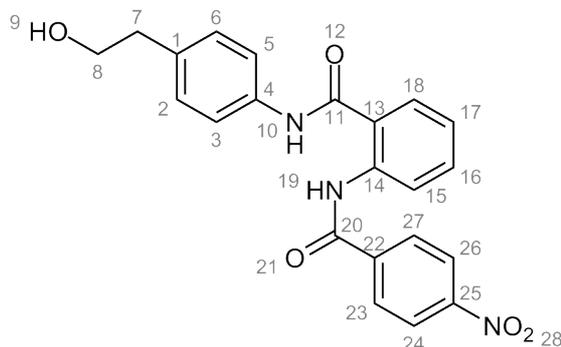
EA: ber.: C, 75.93; H, 5.10; N, 8.86

gef.: C, 75.77; H, 5.20; N, 8.75

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $\delta = 10.32$ (s, 1H, NH, **15**), 7.93 (d, $J = 8.76$ Hz, 2H, **4/6**), 7.76 (d, $J = 8.77$ Hz, 2H, **11/13**), 7.72 (dd, $J = 8.18, 1.26$ Hz, 2H, **10/14**), 7.68-7.63 (m, 2H, **2/23**), 7.55 (t, $J = 7.58$ Hz, 2H, **1/3**), 7.22 (ddd, $J = 8.43, 7.22, 1.47$ Hz, 1H, **21**), 6.78 (dd, $J = 8.26, 0.91$ Hz, 1H, **20**), 6.60 (t, $J = 8.06$ Hz, 1H, **22**), 6.37 (s, 2H, NH₂, **24**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 194.76$ (1C, CO, **7**), 168.32 (1C, CO, **16**), 150.14 (1C, Ar-C, **19**), 150.06 (1C, Ar-C, **12**), 143.81 (1C, Ar-C, **5**), 137.79 (1C, Ar-C, **9**), 132.64 (1C, Ar-CH, **21**), 132.32 (1C, Ar-CH, **2**), 131.53 (1C, Ar-C, **18**), 130.99 (2C, Ar-CH, **10/14**), 129.49 (2C, Ar-CH, **4/6**), 129.03 (1C, Ar-CH, **23**), 128.60 (2C, Ar-CH, **1/3**), 119.63 (2C, Ar-CH, **11/13**), 116.63 (1C, Ar-CH, **22**), 114.84 (1C, Ar-CH, **20**)

125 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (153 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (92.8 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: $C_{22}H_{19}N_3O_5$

Mr: 405.4

Ausbeute: 98% (199 mg), gelber Feststoff

Rf: 0.58 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 65.18; H, 4.72; N, 10.37

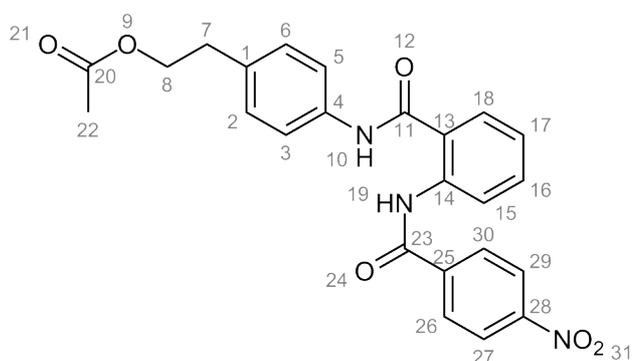
ber. * 0.5 H₂O: C, 63.76; H, 4.86; N, 10.14

gef.: C, 63.97; H, 4.88; N, 9.75

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.87 (s, 1H, NH), 10.50 (s, 1H, NH), 8.42-8.35 (m, 3H, Ar-CH, **15/24/26**), 8.15-8.11 (m, 2H, Ar-CH, **23/27**), 7.94 (dd, J = 7.79, 1.04 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.65-7.57 (m, 3H, Ar-CH, **16/3/5**), 7.32 (t, J = 7.57 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.19 (d, J = 8.41 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.60 (t, J = 5.19 Hz, 1H, OH, **9**), 3.58 (dt, J = 7.06, 5.31 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, J = 7.08 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.17 (1C, CO, **20**), 163.24 (1C, CO, **11**), 149.53 (1C, Ar-C, **25**), 140.36 (1C, Ar-C, **22**), 138.19 (1C, Ar-C, **14**), 136.51 (1C, Ar-C, **1**), 135.71 (1C, Ar-C, **4**), 132.23 (1C, Ar-CH, **16**), 129.15 (1C, Ar-CH, **18**), 129.10 (2C, Ar-CH, **23/27**), 128.77 (2C, Ar-CH, **2/6**), 124.19 (2C, Ar-CH, **24/26**), 124.05 (1C, Ar-CH, **17**), 123.92 (1C, Ar-C, **13**), 121.98 (1C, Ar-CH, **15**), 121.30 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.37 (1C, CH₂, **8**), 38.68 (1C, CH₂, **7**)

126 (4-(2-(4-Nitrobenzamido)-benzamido)-phenethylacetat)



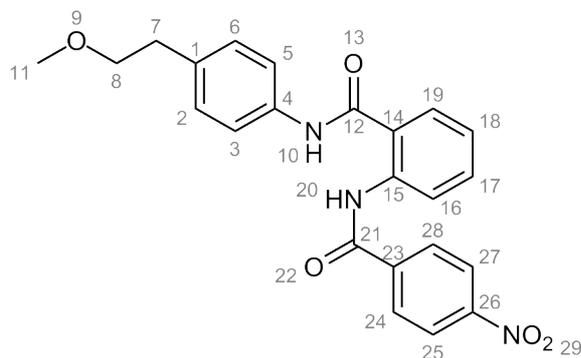
Herstellung: 0.4 mmol (119 mg) 4-(2-Aminobenzamido)-phenethylacetat **113** wurde nach AAV14 mit 0.6 mmol (111 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: $C_{24}H_{21}N_3O_6$
 Mr: 447.44
 Ausbeute: 67% (120 mg), hellgelber Feststoff
 Rf: 0.74 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 64.42; H, 4.73; N, 9.39
 ber. * 0.5 H₂O: C, 63.15; H, 4.86; N, 9.21
 gef.: C, 63.26; H, 4.72; N, 8.95

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.71 (s, 1H, NH), 11.01 (s, 1H, NH), 8.39-8.33 (m, 3H, Ar-CH, **15/27/29**), 8.14 (d, J = 8.86 Hz, 2H, Ar-CH, **26/30**), 7.94 (dd, J = 7.81, 1.17 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.62-7.56 (m, 3H, **3/5/16**), 7.27 (t, J = 7.38 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.21 (d, J = 8.48 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.18 (t, J = 6.88 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.85 (t, J = 6.87 Hz, 2H, CH₂, **7**), 1.97 (s, 3H, CH₃, **22**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 170.42 (1C, CO, **20**), 167.03 (1C, CO, **11**), 163.50 (1C, CO, **23**), 149.34 (1C, Ar-C, **28**), 141.26 (1C, Ar-C, **25**), 139.44 (1C, Ar-C, **14**), 137.17 (1C, Ar-C, **1**), 133.83 (1C, Ar-C, **4**), 132.06 (1C, Ar-CH, **16**), 129.16 (1C, Ar-CH, **18**), 129.12 (2C, Ar-CH, **26/30**), 128.81 (2C, Ar-CH, **2/6**), 124.07 (1C, Ar-CH, **17**), 124.05 (2C, Ar-CH, **27/29**), 123.56 (1C, Ar-C, **13**), 122.32 (1C, Ar-CH, **15**), 121.17 (2C, Ar-CH, **3/5**), 64.52 (1C, CH₂, **8**), 33.97 (1C, CH₂, **7**), 20.84 (1C, CH₃, **22**)

127 (N-(4-(2-Methoxyethyl)-phenyl)-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



Herstellung: 1.5 mmol (405 mg) 2-Amino-N-(4-(2-methoxyethyl)-phenyl)-benzamid **114** wurde nach AAV14 mit 2 mmol (371 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

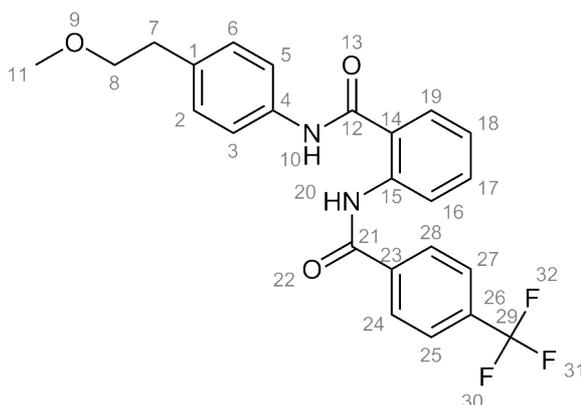
Summenformel: $C_{23}H_{21}N_3O_5$
 Mr: 419.43
 Ausbeute: 42% (262 mg), beigefarbener Feststoff
 Rf: 0.79 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 65.86; H, 5.05; N, 10.02
 ber. * 0.5 H₂O: C, 64.48; H, 5.18; N, 9.81
 gef.: C, 64.27; H, 5.01; N, 9.70

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.84 (s, 1H, NH), 10.51 (s, 1H, NH), 8.40-8.36 (m, 3H, Ar-CH, **16/25/27**), 8.13 (d, J = 8.64 Hz, 2H, Ar-CH, **24/28**), 7.93 (d, J = 7.66 Hz, 1H, Ar-CH, **19**), 7.63-7.58 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/17**), 7.31 (t, J = 7.50 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.20 (d, J = 8.42 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 3.51 (t, J = 6.83 Hz, 2H, CH₂, **8**), 3.23 (s, 3H, OCH₃, **11**), 2.77 (t, J = 6.81 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.16 (1C, CO), 163.26 (1C, CO), 149.49 (1C, Ar-C, **26**), 136.66

(1C, Ar-C, **1**), 135.22 (1C, Ar-C, **4**), 132.22 (1C, Ar-CH, **17**), 129.11 (1C, Ar-CH, **19**), 129.06 (2C, Ar-CH, **24/28**), 128.76 (2C, Ar-CH, **2/6**), 127.97 (1C, Ar-CH, **18**), 124.16 (2C, Ar-CH, **25/27**), 123.88 (1C, Ar-C, **14**), 121.98 (1C, Ar-CH, **19**), 121.27 (2C, Ar-CH, **3/5**), 72.95 (1C, CH₂, **8**), 57.93 (1C, OCH₃, **11**), 34.98 (1C, CH₂, **7**)

128 (N-(4-(2-Methoxyethyl)-phenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)-benzamido)-benzamid)



Herstellung: 1.2 mmol (228 mg) Trifluormethylbenzoesäure wurde nach AAV13 zum Säurechlorid umgesetzt und dann weiter mit 0.75 mmol (203 mg) 2-Amino-N-(4-(2-methoxyethyl)-phenyl)-benzamid **114** zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₂₁H₂₁F₃N₂O₃

Mr: 442.43

Ausbeute: 29 % (96 mg), beigefarbener Feststoff

Rf: 0.81 (EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 65.15; H, 4.78; N, 6.33

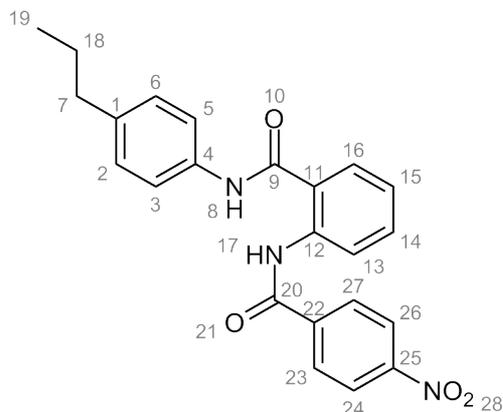
ber. * 0.25 H₂O: C, 64.50; H, 4.85; N, 6.27

gef.: C, 64.61; H, 4.80; N, 6.27

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.83 (s, 1H, NH), 10.47 (s, 1H, NH), 8.43 (d, *J* = 8.19 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 8.11-8.07 (m, 2H, Ar-CH, **25/27**), 7.96-7.91 (m, 3H, Ar-CH, **19/3/5**), 7.64-7.57 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/17**), 7.31 (t, *J* = 7.46 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.21 (d, *J* = 8.43 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 3.51 (t, *J* = 6.84 Hz, 2H, CH₂, **8**), 3.23 (s, 3H, OCH₃, **11**), 2.77 (t, *J* = 6.82 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.28 (1C, CO), 163.63 (1C, CO), 138.49 (1C, Ar-C, **15**), 138.42 (1C, Ar-C, **23**), 136.60 (1C, Ar-C, **1**), 135.28 (1C, Ar-C, **4**), 132.29 (1C, Ar-CH, **17**), 131.85 (q, *J* = 32.28 Hz, 1C, Ar-C, **26**), 129.08 (1C, Ar-CH, **19**), 129.06 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.12 (2C, Ar-CH, **24/28**), 126.08 (2C, Ar-CH, **25/27**), 123.97 (dd, *J* = 545.33, 272.63 Hz, 1C, C, **29**), 123.83 (1C, Ar-CH, **18**), 123.48 (1C, Ar-C, **14**), 121.72 (1C, Ar-CH, **16**), 121.33 (2C, Ar-CH, **3/5**), 72.95 (1C, CH₂, **8**), 57.93 (1C, OCH₃, **11**), 34.98 (1C, CH₂, **7**)

129 (2-(4-Nitrobenzamido)-N-(4-propylphenyl)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (87 mg) 2-Amino-N-(4-propylphenyl)-benzamid **115** wurde nach AAV14 mit 0.6 mmol (111 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{23}H_{21}N_3O_4$

Mr: 403.43

Ausbeute: 93 % (187 mg), gelber Feststoff

Rf: 0.84 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

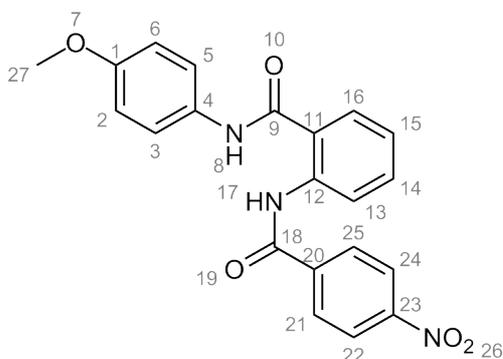
EA: ber.: C, 68.47; H, 5.25; N, 10.42

gef.: C, 68.11; H, 4.93; N, 10.19

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 8.37-8.33 (m, 3H, Ar-CH, **13/24/26**), 8.16 (d, J = 8.9, 2H, Ar-CH, **23/27**), 7.95 (d, J = 6.5, 1H, Ar-CH, **16**), 7.58-7.52 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/14**), 7.22 (t, J = 7.3, 1H, Ar-CH, **15**), 7.13 (d, J = 8.5, 2H, Ar-CH, **2/6**), 2.52 – 2.49 (m, 2H, CH_2 , **7**), 1.60 – 1.51 (m, 2H, CH_2 , **18**), 0.87 (t, J = 7.3, 3H, CH_3 , **19**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 166.80 (1C, CO, **9**), 163.63 (1C, CO, **20**), 149.14 (1C, Ar-C, **25**), 137.82 (1C, Ar-C, **1**), 136.61 (1C, Ar-C, **4**), 131.91 (1C, Ar-CH, **14**), 129.16 (1C, Ar-CH, **16**), 128.80 (2C, Ar-CH, **23/27**), 128.53 (2C, Ar-CH, **2/6**), 124.00 (1C, Ar-C, **11**), 123.91 (3C, Ar-CH, **15/24/26**), 122.49 (1C, Ar-CH, **13**), 120.96 (2C, Ar-CH, **3/5**), 36.83 (1C, CH_2 , **7**), 24.23 (1C, CH_2 , **18**), 13.68 (1C, CH_3 , **19**)

130 (N-(4-Methoxyphenyl)-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



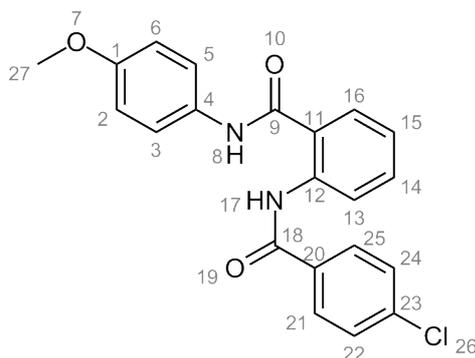
Herstellung: 0.5 mmol (121 mg) 2-Amino-N-[4-Methoxyphenyl]-benzamid **116** wurde nach AAV14 mit 0.6 mmol (111 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{21}H_{17}N_3O_5$
 Mr: 391.38
 Ausbeute: 58% (113 mg), gelber Feststoff
 Rf: 0.70 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 64.45; H, 4.38; N, 10.74
 ber. * 0.33 H₂O: C, 63.47; H, 4.48; N, 10.57
 gef.: C, 63.59; H, 4.60; N, 10.50

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.96 (s, 1H, NH), 10.49 (s, 1H, NH), 8.41 (d, J = 8.14 Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 8.38 (d, J = 8.82 Hz, 2H, Ar-CH, **22/24**), 8.13 (d, J = 8.87 Hz, 2H, Ar-CH, **21/25**), 7.94 (dd, J = 7.81, 1.05 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.62-7.58 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/14**), 7.30 (t, J = 7.41 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 6.92 (d, J = 9.05 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 3.74 (s, 3H, OCH₃, **27**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 166.95 (1C, CO), 163.23 (1C, CO), 156.17 (1C, Ar-C, **1**), 149.48 (1C, Ar-C, **23**), 132.18 (1C, Ar-CH, **14**), 131.58 (1C, Ar-C, **4**), 129.02 (1C, Ar-CH, **16**), 128.73 (2C, Ar-CH, **21/25**), 124.16 (2C, Ar-CH, **22/24**), 123.51 (1C, Ar-C, **11**), 122.96 (1C, Ar-CH, **15**), 121.84 (1C, Ar-CH, **13**), 113.95 (4C, Ar-CH, **2/3/5/9**), 55.37 (1C, OCH₃, **27**)

131 (2-(4-Chlorbenzamido)-N-(4-methoxyphenyl)-benzamid)

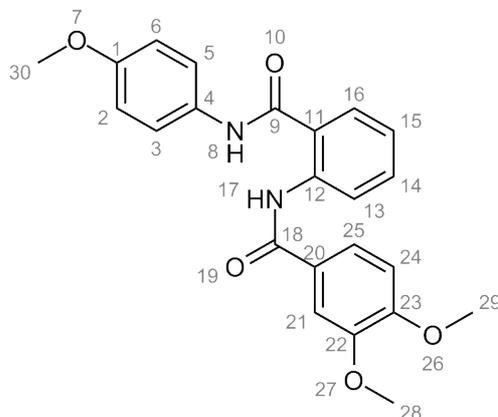


Herstellung: 0.5 mmol (123 mg) 2-Amino-N-[4-Methoxyphenyl]-benzamid **116** wurden nach AAV14 mit 0.6 mmol (88 mg) 4-Chlorbenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: $C_{21}H_{17}N_3O_5$
 Mr: 380.82
 Ausbeute: 58% (113 mg), hellgrauer Feststoff
 Rf: 0.74 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 66.23; H, 4.50; N, 7.36
 gef.: C, 66.53; H, 4.91; N, 6.98

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.88 (s, 1H, NH), 10.41 (s, 1H, NH), 8.48 (d, J = 8.19 Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 7.92 (t, J = 9.13 Hz, 3H, Ar-CH, **16/21/25**), 7.65-7.57 (m, 5H, Ar-CH, **3/5/14/22/24**), 7.28 (t, J = 7.40 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 6.94 (d, J = 8.94 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 3.74 (s, 3H, OCH₃, **27**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.17 (1C, CO), 163.64 (1C, CO), 156.23 (1C, Ar-C, **1**), 138.76 (1C, Ar-C, **12**), 136.99 (1C, Ar-C, **23**), 133.42 (1C, Ar-C, **20**), 132.27 (1C, Ar-CH, **14**), 131.45 (1C, Ar-C, **4**), 129.13 (2C, Ar-CH, **22/24**), 129.02 (2C, Ar-CH, **21/25**), 128.96 (1C, Ar-CH, **15**), 123.48 (1C, Ar-CH, **13**), 123.08 (2C, Ar-CH, **3/5**), 122.73 (1C, Ar-C, **11**), 121.34 (1C, Ar-CH, **16**), 113.94 (2C, Ar-CH, **2/6**),

55.36 (1C, OCH₃, 27)**132** (3,4-Dimethoxy-N-(2-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-phenyl)-benzamid)

Herstellung: Aus 0.6 mmol (109 mg) 3,4-Dimethoxybenzoesäure wurde nach AAV13 das entsprechende Säurechlorid hergestellt, das dann mit 0.5 mmol (123 mg) 2-Amino-N-[4-methoxyphenyl]-benzamid **116** nach AAV14 zum Carbonsäureamid umgesetzt wurde.

Summenformel: C₂₃H₂₂N₂O₅

Mr: 406.43

Ausbeute: 51% (103 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.65 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 67.97; H, 5.46; N, 6.89; O, 19.68

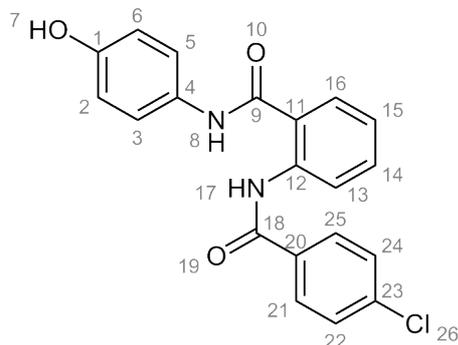
ber. * 0.25 H₂O: C, 67.22; H, 5.52; N, 6.82

gef.: C, 66.82; H, 5.23; N, 7.07

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.84 (s, 1H, NH), 10.41 (s, 1H, NH), 8.53 (d, *J* = 8.05 Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 7.93 (d, *J* = 7.08 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.65-7.56 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/14**), 7.51-7.48 (m, 2H, Ar-CH, **21/25**), 7.27-7.22 (m, 1H, Ar-CH, **15**), 7.13 (d, *J* = 8.98 Hz, 1H, Ar-CH, **24**), 6.94 (d, *J* = 9.02 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃, **30**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.33 (1C, CO), 164.25 (1C, CO), 156.23 (1C, Ar-C, **1**), 152.11 (1C, Ar-C, **23**), 148.84 (1C, Ar-C, **22**), 139.26 (1C, Ar-C, **12**), 132.32 (1C, Ar-CH, **14**), 131.53 (1C, Ar-C, **4**), 128.92 (1C, Ar-CH, **16**), 126.96 (1C, Ar-C, **20**), 122.97 (2C, Ar-CH, **3/5**), 122.23 (1C, Ar-CH, **15**), 122.16 (1C, Ar-C, **11**), 120.89 (1C, Ar-CH, **13**), 120.04 (1C, Ar-CH, **25**), 113.95 (2C, Ar-CH, **2/6**), 111.57 (1C, Ar-CH, **24**), 110.74 (1C, Ar-CH, **21**), 55.87 (1C, OCH₃), 55.64 (1C, OCH₃), 55.38 (1C, OCH₃, **30**)

134 (2-(4-Chlorbenzamido)-N-(4-hydroxyphenyl)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (114 mg) 2-Amino-N-(4-hydroxyphenyl)-benzamid **86** wurde nach AAV14 mit 0.4 mmol (70 mg) 4-Chlorbenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: $C_{20}H_{15}ClN_2O_3$

Mr: 366.8

Ausbeute: 95% (140 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.28 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 65.49; H, 4.12; Cl, 9.67; N, 7.64

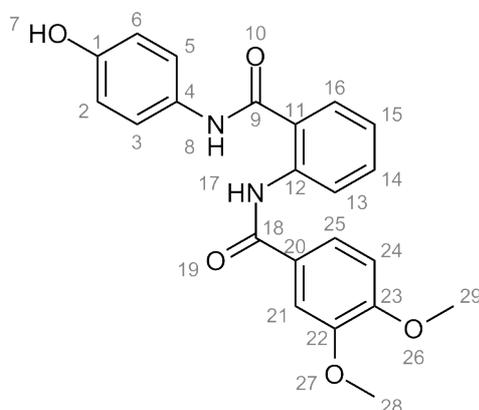
ber. * 0.66 H₂O: C, 63.41; H, 4.35; N, 7.40

gef.: C, 63.37; H, 4.27; N, 7.22

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.97 (s, 1H, NH, **17**), 10.32 (s, 1H, NH, **8**), 9.33 (s, 1H, OH, **7**), 8.50 (d, J = 8.17 Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 7.94-7.89 (m, 3H, Ar-CH, **16/21/25**), 7.64 (d, J = 8.53 Hz, 2H, Ar-CH, **22/24**), 7.61-7.57 (m, 1H, Ar-CH, **14**), 7.46 (d, J = 8.80 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.27 (t, J = 7.62 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 6.76 (d, J = 8.85 Hz, 2H, Ar-C, **2/6**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.09 (1C, CO, **9**), 163.63 (1C, CO, **18**), 154.49 (1C, Ar-C, **1**), 138.87 (1C, Ar-C, **12**), 137.00 (1C, Ar-C, **23**), 133.46 (1C, Ar-C, **20**), 132.25 (1C, Ar-CH, **14**), 129.86 (1C, Ar-C, **4**), 129.17 (2C, Ar-CH, **22/24**), 129.02 (2C, Ar-CH, **21/25**), 128.93 (1C, Ar-CH, **16**), 123.39 (3C, Ar-CH, **3/5/15**), 122.53 (1C, Ar-C, **11**), 121.20 (1C, Ar-CH, **13**), 115.20 (2C, Ar-CH, **2/6**)

135 (N-(2-(4-Hydroxyphenylcarbamoyl)-phenyl)-3,4-dimethoxybenzamid)



Herstellung: 0.4 mmol (73 mg) 3,4-Dimethoxybenzoesäure wurde nach AAV13 zum entsprechenden Säurechlorid umgesetzt. Nach AAV14 wurde dieses danach mit 0.5

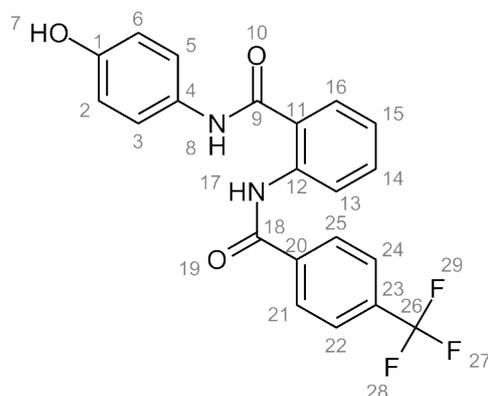
mmol (114 mg) 2-Amino-N-(4-hydroxyphenyl)-benzamid **86** zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{22}H_{20}N_2O_5$
 Mr: 392.4
 Ausbeute: 25% (40 mg), beigefarbener
 Rf: 0.79 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 67.34; H, 5.14; N, 7.14
 ber. * 0.66 H₂O: C, 65.34; H, 5.32; N, 6.93
 gef.: C, 65.00; H, 5.31; N, 6.86

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.91 (s, 1H, NH), 10.31 (s, 1H, NH), 9.31 (s, 1H, OH, **7**), 8.54 (dd, J = 8.30, 0.62 Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 7.92 (dd, J = 7.88, 1.18 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.60-7.56 (m, 1H, Ar-CH, **14**), 7.51-7.47 (m, 4H, Ar-CH, **3/5/21/25**), 7.23 (dt, J = 7.74, 1.10 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.13 (d, J = 8.98 Hz, 1H, Ar-CH, **24**), 6.76 (d, J = 8.86 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 3.83 (s, 3H, OCH₃, **28**), 3.83 (s, 3H, OCH₃, **29**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.23 (1C, CO), 164.23 (1C, CO), 154.46 (1C, Ar-C, **1**), 152.11 (1C, Ar-C, **23**), 148.85 (1C, Ar-C, **22**), 139.32 (1C, Ar-C, **12**), 132.26 (1C, Ar-CH, **14**), 129.95 (1C, Ar-C, **4**), 128.86 (1C, Ar-CH, **16**), 126.98 (1C, Ar-C, **20**), 123.26 (2C, Ar-CH, **3/5**), 122.92 (1C, Ar-CH, **15**), 122.04 (1C, Ar-C, **11**), 120.78 (1C, Ar-CH, **13**), 120.01 (1C, Ar-CH, **25**), 115.19 (2C, Ar-CH, **2/6**), 111.59 (1C, Ar-CH, **24**), 110.74 (1C, Ar-CH, **21**), 55.87 (1C, OCH₃), 55.63 (1C, OCH₃)

136 (N-(4-Hydroxyphenyl)-2-(4-(trifluormethyl)-benzamido)-benzamid)



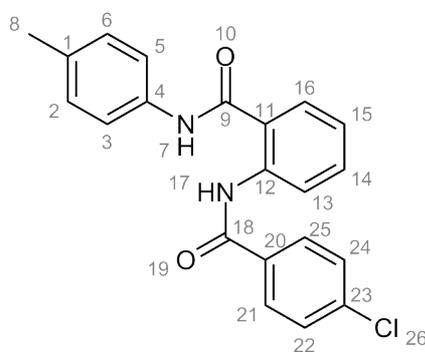
Herstellung: 0.7 mmol (76 mg) Trifluormethylbenzoesäure wurde nach AAV13 zum korrespondierenden Säurechlorid umgesetzt, was im Anschluss nach AAV14 mit 0.86 mmol (114 mg) 2-Amino-N-(4-hydroxyphenyl)-benzamid **86** weiterverarbeitet wurde.

Summenformel: $C_{21}H_{15}F_3N_2O_3$
 Mr: 400.35
 Ausbeute: 64 % (179 mg), beigefarbener Feststoff
 Rf: 0.99 Kieselgel, EtOAc
 EA: ber.: C, 63.00; H, 3.78; N, 7.00
 ber. * 0.25 H₂O: C, 62.30; H, 3.86; N, 6.92
 gef.: C, 62.29; H, 4.03; N, 6.97

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 12.06 (s, 1H, NH), 10.33 (s, 1H, NH), 9.30 (s, 1H, OH, 7), 8.50 (d, J = 7.8, 1H, Ar-CH, 13), 8.09 (d, J = 8.2, 2H, Ar-CH, 21/25), 7.98 – 7.90 (m, 3H, Ar-CH, 16/22/24), 7.61 (t, J = 7.8, 1H, Ar-CH, 14), 7.47 (d, J = 8.9, 2H, Ar-CH, 3/5), 7.29 (t, J = 7.6, 1H, Ar-CH, 15), 6.76 (d, J = 8.8, 2H, Ar-CH, 2/6)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ = 166.99 (1C, CO, 9), 163.50 (1C, CO, 18), 154.47 (1C, Ar-C, 1), 138.63 (1C, Ar-C, 12), 138.49 (1C, Ar-C, 20), 132.23 (1C, Ar-CH, 14), 132.20 – 131.28 (m, 1C, Ar-C, 23), 129.87 (1C, Ar-C, 4), 128.93 (1C, Ar-CH, Ar-CH, 16), 128.06 (2C, Ar-CH, 21/25), 126.09 (2xs, 2C, Ar-CH, 22/24), 123.68 (1C, Ar-CH, 15), 123.34 (2C, Ar-CH, 3/5), 127.31 – 120.58 (m, 1C, CF₃, 28), 122.81 (1C, Ar-C, 11), 121.34 (1C, Ar-CH, 13), 115.18 (2C, Ar-CH, 2/6)

137 (2-(4-Chlorbenzamido)-N-p-tolylbenzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (113 mg) 2-Amino-(N-4-methylphenyl)-benzamid **118** wurde nach AAV14 mit 0.6 mmol (94 mg) 4-Chlorbenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₂₁H₁₇ClN₂O₂

Mr: 364.82

Ausbeute: 28% (51 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.90 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 69.14; H, 4.70; Cl, 9.72; N, 7.68

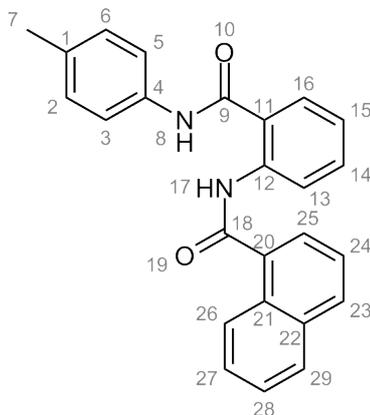
ber. * 0.33 H₂O: C, 68.02; H, 4.80; N, 7.55

gef.: C, 67.91; H, 4.63; N, 7.31

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 11.79 (s, 1H, NH), 10.53 (s, 1H, NH), 8.43 (d, J = 8.18 Hz, 1H, Ar-CH, 13), 7.94-7.90 (m, 3H, Ar-CH, 16/21/25), 7.62 (d, J = 8.49 Hz, 2H, Ar-CH, 22/24), 7.58 (m, 3H, Ar-CH, 3/5/14), 7.26 (t, J = 7.48 Hz, 1H, Ar-CH, 15), 7.16 (d, J = 8.19 Hz, 2H, Ar-CH, 2/6), 2.28 (s, 3H, CH₃, 8)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ = 167.27 (1C, CO, 9), 163.77 (1C, CO, 18), 136.87 (1C, Ar-C, 23), 136.09 (1C, Ar-C, 1), 133.41 (1C, Ar-C, 4), 132.20 (1C, Ar-CH, 14), 129.14 (2C, Ar-CH, 2/6), 129.08 (5C, Ar-CH, 16/21/22/24/25), 123.40 (1C, Ar-CH, 15), 123.18 (1C, Ar-C, 11), 121.63 (1C, Ar-CH, 13), 121.34 (2C, Ar-CH, 3/5), 20.63 (1C, CH₃, 8)

138 (N-(2-(4-Methylcarbamoyl)-phenyl)-1-naphthamid)



Herstellung: 0.5 mmol (113 mg) 2-Amino-(N-4-methylphenyl)-benzamid **118** wurde nach AAV14 mit 0.6 mmol (114 mg) 1-Naphthoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{25}H_{20}N_2O_2$

Mr: 380.44

Ausbeute: 60 % (113 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.7 (Kieselgel, Methanol)

EA: ber.: C, 78.93; H, 5.30; N, 7.36

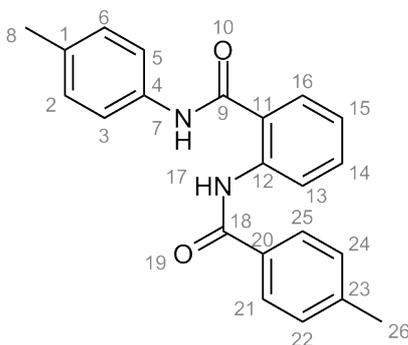
ber * 0.25 H₂O: C, 78.00; H, 5.37; N, 7.28

gef. : C, 78.20; H, 5.34; N, 7.14

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.28 (s, 1H, CO), 10.39 (s, 1H, CO), 8.38-8.34 (m, 2H, Ar-CH, **26/13**), 8.08 (d, J = 8.29 Hz, 1H, Ar-CH, **25**), 8.00 (dd, J = 7.49, 1.71 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.86 (d, J = 6.95 Hz, 1H, Ar-CH, **29**), 7.83 (dd, J = 7.05, 1.05 Hz, 1H, Ar-CH, **23**), 7.65-7.52 (m, 6H, Ar-CH, **14/24/27/28/2/6**), 7.32 (dt, J = 7.67, 1.08 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.11 (d, J = 8.26 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 2.24 (s, 3H, CH₃, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 166.97 (2C, CO), 138.07 (1C, Ar-C, **12**), 136.33 (1C, Ar-C, **1**), 134.38 (1C, Ar-C, **20**), 133.44 (1C, Ar-C, **4**), 133.13 (1C, Ar-C, **22**), 131.88 (1C, Ar-CH, **14**), 130.88 (1C, Ar-CH, **27**), 129.80 (1C, Ar-C, **14**), 129.08 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.94 (1C, Ar-CH, **23**), 128.47 (1C, Ar-CH, **29**), 127.17 (1C, Ar-CH, **25**), 126.60 (1C, Ar-CH, **16**), 125.49 (1C, Ar-CH, **24**), 125.39 (1C, Ar-CH, **28**), 125.23 (1C, Ar-CH, **15**), 125.03 (1C, Ar-C, **11**), 123.90 (1C, Ar-CH, **1**), 122.24 (1C, Ar-CH, **26**), 120.92 (2C, Ar-CH, **3/5**), 20.61 (1C, CH₃, **7**)

139 (2-(4-Methylbenzamido)-N-p-tolylbenzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (113 mg) 2-Amino-(N-4-methylphenyl)-benzamid **118** wurde nach AAV14 mit 0.6 mmol (73 mg) 4-Methylbenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{22}H_{20}N_2O_2$

Mr: 344.41

Ausbeute: 80 % (139 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.90 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

0.86 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:2))

EA: ber.: C, 76.72; H, 5.85; N, 8.13

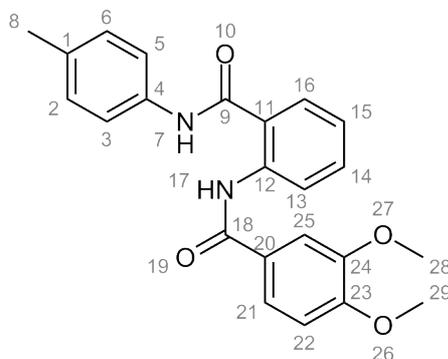
ber. * 1.4 H₂O: C, 71.49; H, 6.22; N, 7.58

gef.: C, 71.36; H, 5.72; N, 7.35

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ = 11.77 (s, 1H, NH), 10.70 (s, 1H, NH), 8.49 (d, J = 8.23 Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 7.94 (dd, J = 7.78, 1.02 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.82 (d, J = 8.13 Hz, 2H, Ar-CH, **21/25**), 7.57 (dd, J = 11.69, 8.55 Hz, 3H, Ar-CH, **3/5/14**), 7.35 (d, J = 7.97 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.22 (t, J = 7.50, 7.50 Hz, 1H, Ar-CH; **15**), 7.15 (d, J = 8.25 Hz, 2H, Ar-CH; **22/24**), 2.37 (s, 3H, CH₃; **26**), 2.28 (s, 3H, CH₃; **8**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.38 (1C, CO), 164.78 (1C, CO), 141.99 (1C, Ar-C, **23**), 136.26 (1C, Ar-C, **1**), 133.30 (1C, Ar-C, **4**), 132.15 (1C, Ar-CH, **14**), 129.48 (2C, Ar-CH, **2/6**), 129.15 (2C, Ar-CH, **22/24**), 129.11 (1C, Ar-CH, **16**), 127.20 (2C, Ar-CH, **21/25**), 122.86 (1C, Ar-CH, **15**), 122.74 (1C, Ar-C, **11**), 121.42 (1C, Ar-CH, **13**), 121.34 (2C, Ar-CH, **3/5**), 21.13 (1C, CH₃), 20.65 (1C, CH₃)

140 (3,4-Dimethoxy-N-(2-(p-tolylcarbamoyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 3.6 mmol (656 mg) 3,4-Dimethoxybenzoesäure wurde nach AAV13 zum korrespondierenden Säurechlorid umgesetzt, welches dann im nächsten Schritt

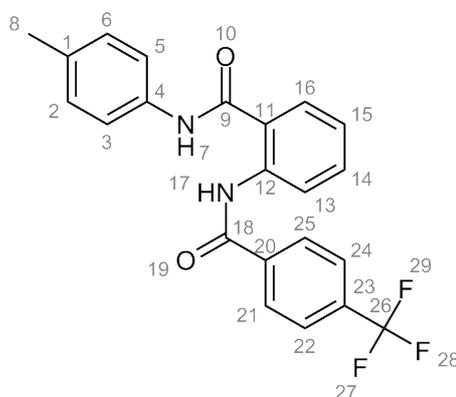
mit 3 mmol (113 mg) 2-Amino-(N-4-methylphenyl)-benzamid **118** nach AAV14 weiterverarbeitet wurde.

Summenformel: $C_{23}H_{22}N_2O_4$
 Mr: 390.43
 Ausbeute: 92% (1077 mg), weißer Feststoff
 Rf: 0.82 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 70.75; H, 5.68; N, 7.17
 gef.: C, 70.42; H, 5.59; N, 7.12

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.74 (s, 1H, NH), 10.43 (s, 1H, NH), 8.50 (dd, J = 0.9, 8.3, 1H, Ar-CH, **13**), 7.92 (dd, J = 1.3, 7.9, 1H, Ar-CH, **16**), 7.62 – 7.56 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/14**), 7.52 – 7.48 (m, 2H, Ar-CH, **21/25**), 7.28 – 7.22 (m, 1H, Ar-CH, **15**), 7.17 (d, J = 8.2, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.13 (d, J = 8.8, 1H, Ar-CH, **22**), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃, **8**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.50 (1C, CO), 164.28 (1C, CO), 152.10 (1C, Ar-C, **23**), 148.82 (1C, Ar-C, **24**), 139.16 (1C, Ar-C, **12**), 136.04 (1C, Ar-C, **1**), 133.52 (1C, Ar-C, **4**), 132.34 (1C, Ar-CH, **14**), 129.16 (2C, Ar-CH, **2/6**), 129.0 (1C, Ar-CH, **16**), 126.93 (1C, Ar-C, **20**), 123.03 (1C, Ar-CH, **15**), 122.43 (1C, Ar-C, **11**), 121.31 (2C, Ar-CH, **3/5**), 121.03 (1C, Ar-CH, **13**), 120.09 (1C, Ar-CH, **21**), 111.56 (1C, Ar-CH, **22**), 110.72 (1C, Ar-CH, **25**), 55.87 (1C, OCH₃), 55.62 (1C, OCH₃), 20.65 (1C, CH₃, **8**)

141 (N-p-Tolyl-2-(4-(trifluoromethyl)-benzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (114 mg) Trifluormethylbenzoesäure wurde nach AAV13 zum korrespondierenden Säurechlorid umgesetzt, welches dann im nächsten Schritt mit 0.5 mmol (113 mg) 2-Amino-(N-4-methylphenyl)-benzamid **118** nach AAV14 weiterverarbeitet wurde.

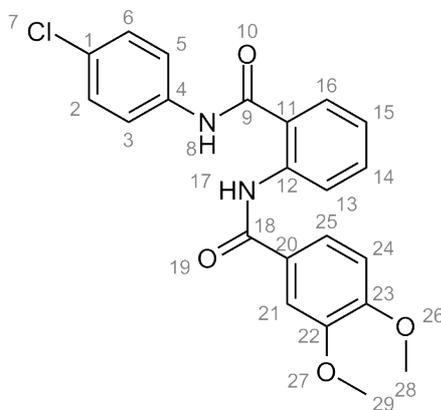
Summenformel: $C_{22}H_{17}F_3NO_4$
 Mr: 398.38
 Ausbeute: 37% (74 mg), weißer Feststoff
 Rf: 0.96 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 0.74 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:2))
 EA: ber.: C, 66.33; H, 4.30; F, 14.31; N, 7.03
 ber. * 1.5 H₂O: C, 62.11; H, 4.74; N, 6.59
 gef.: C, 61.84; H, 4.51; N, 6.48

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.83 (s, 1H, NH), 10.46 (s, 1H, NH), 8.41 (d, J = 8.21 Hz, 1H, Ar-

CH, **13**), 8.09 (d, $J = 8.04$ Hz, 2H, Ar-CH, **21/25**), 7.93 (dd, $J = 12.52, 4.68$ Hz, 3H, Ar-CH, **16/22/24**), 7.64-7.59 (m, 1H, Ar-CH, **14**), 7.57 (d, $J = 8.37$ Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.30 (dt, $J = 7.85, 7.78, 1.05$ Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.15 (d, $J = 8.21$ Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 2.27 (s, 3H, CH₃, **8**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 167.25$ (1C, CO), 163.70 (1C, CO), 138.56 (1C, Ar-C, **12**), 138.42 (1C, Ar-C, **20**), 136.05 (1C, Ar-C, **1**), 133.53 (1C, Ar-C, **4**), 132.29 (1C, Ar-CH, **14**), 132.19-131.33 (m, 1C, Ar-C, **23**), 129.18 (2C, Ar-CH, **2/6**), 129.10 (1C, Ar-CH, **16**), 128.15 (2C, Ar-CH, **21/25**), 126.10 (2C, Ar-CH, **22/24**), 123.98 (q, $J = 268.74$ Hz, 1C, Ar-C, **26**), 123.89 (1C, Ar-CH, **15**), 123.60 (1C, Ar-C, **11**), 121.81 (1C, Ar-CH, **13**), 121.38 (2C, Ar-CH, **3/5**), 20.66 (1C, CH₃, **8**)

142 (N-(2-(4-Chlorophenylcarbamoyl)-phenyl)-3,4-dimethoxybenzamid)



Herstellung: Aus 0.6 mmol (109 mg) 3,4-Dimethoxybenzoesäure wurde nach AAV13 das entsprechende Säurechlorid hergestellt, das direkt im Anschluss nach AAV14 mit 0.5 mmol (123 mg) 2-Amino-N-(4-chlor-phenyl)-benzamid **119** umgesetzt wurde.

Summenformel: C₂₂H₁₉ClN₂O₄

Mr: 410.85

Ausbeute: 41% (84 mg), beigefarbener Feststoff

Rf: 0.59 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

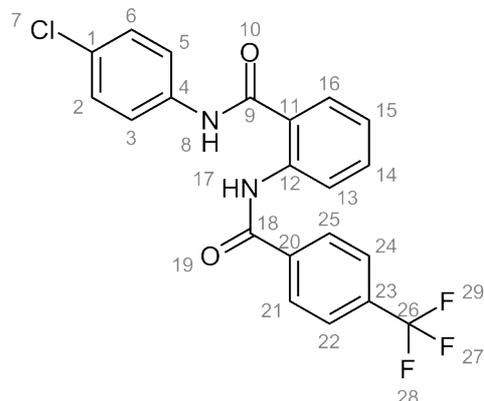
EA: ber.: C, 64.31; H, 4.66; Cl, 8.63; N, 6.82

gef.: C, 64.01; H, 4.77; N, 7.04

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $\delta = 11.51$ (s, 1H, NH), 10.60 (s, 1H, NH), 8.43 (dd, $J = 8.34, 0.93$ Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 7.90 (dd, $J = 7.88, 1.42$ Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.76 (d, $J = 8.88$ Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.62-7.58 (m, 1H, Ar-CH, **14**), 7.49 (td, $J = 3.58, 2.07$ Hz, 2H, Ar-CH, **21/25**), 7.42 (d, $J = 8.90$ Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.26 (dt, $J = 7.70, 1.16$ Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.12 (d, $J = 8.26$ Hz, 1H, Ar-CH, **24**), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 167.65$ (1C, CO), 164.37 (1C, CO), 152.11 (1C, Ar-C, **23**), 148.80 (1C, Ar-C, **22**), 138.96 (1C, Ar-C, **12**), 137.71 (1C, Ar-C, **4**), 132.45 (1C, Ar-CH, **14**), 129.09 (1C, Ar-CH, **16**), 128.68 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.03 (s, 1C, Ar-C, **1**), 126.91 (s, 1C, Ar-C, **20**), 123.19 (s, 1C, Ar-CH, **15**), 122.87 (s, 1C, Ar-C, **11**), 122.66 (s, 2C, Ar-CH, **3/5**), 121.41 (s, 1C, Ar-CH, **13**), 120.18 (s, 1C, Ar-CH, **25**), 111.53 (s, 1C, Ar-CH, **24**), 110.78 (s, 1C, Ar-CH, **21**), 55.87 (s, 1C, OCH₃), 55.64 (s, 1C, OCH₃)

143 (N-(4-Chlorophenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)-benzamido)-benzamid)



Herstellung: Aus 0.6 mmol (114 mg) Trifluormethylbenzoesäure wurde nach AAV13 das entsprechende Säurechlorid hergestellt. 0.5 mmol (123 mg) 2-Amino-N-(4-chlorphenyl)-benzamid **119** wurden dann nach AAV14 mit dem Säurechlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{21}H_{14}ClF_3N_2O_2$

Mr: 418.06

Ausbeute: 23 % (56 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.85 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

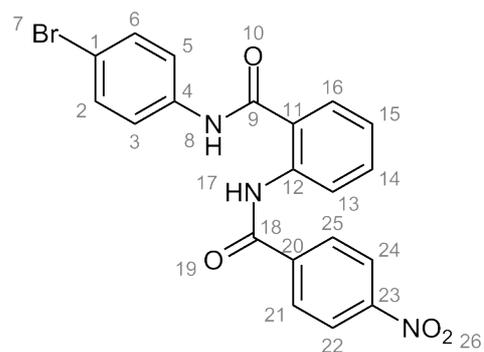
EA: ber.: C, 60.23; H, 3.37; N, 6.69

gef.: C, 60.29; H, 3.26; N, 6.62

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 11.57 (s, 1H, NH), 10.61 (s, 1H, NH), 8.33 (d, $J=7.7$, 1H, Ar-CH, **13**), 8.09 (d, $J=8.1$, 2H, Ar-CH, **21/25**), 7.93 (d, $J=8.3$, 2H, Ar-CH, **22/24**), 7.89 (d, $J=6.6$, 1H, Ar-CH, **16**), 7.74 (d, $J=8.9$, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.62 (m, 1H, Ar-CH, **14**), 7.40 (d, $J=8.9$, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.32 (td, $J=1.0$, 7.7, 1H, Ar-CH, **15**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 167.31 (1C, CO), 163.78 (1C, CO), 138.50 (1C, Ar-C, **12**), 138.07 (1C, Ar-C, **20**), 137.74 (1C, Ar-C, **4**), 132.28 (1C, Ar-CH, **14**), 129.12 (1C, Ar-CH, **16**), 128.66 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.18 (2C, Ar-CH, **21/25**), 127.95 (1C, Ar-C, **1**), 125.99 (2C, d, $J=3.5$, Ar-CH, **22/24**), 124.02 (1C, Ar-CH, **15**), 123.96 (q $J=270.00$ Hz, 1C, C, **26**), 122.61 (2C, Ar-CH, **3/5**), 122.20 (1C, Ar-CH, **13**)

144 (N-(4-Bromophenyl)-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (146 mg) 2-Amino-N-(4-bromophenyl)-benzamid wurde nach AAV14

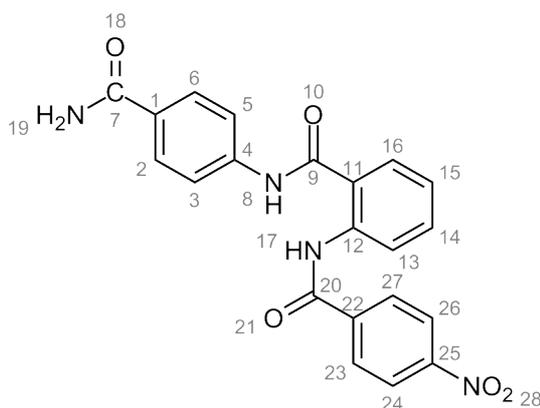
mit 0.6 mmol (111 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{20}H_{14}BrN_3O_4$
 Mr: 440.25
 Ausbeute: 34 % (75 mg), hellgelber Feststoff
 Rf: 0.74 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 54.56; H, 3.21; N, 9.54
 ber. 0,6 H₂O: C, 53.11; H, 3.42; N, 9.29
 gef.: C, 53.23; H, 3.48; N, 8.85

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ = 8.35 (d, *J* = 9.0, 2H, Ar-CH, **22/24**), 8.26 (d, *J* = 7.3, 1H, Ar-CH, **13**), 8.14 (d, *J* = 8.9, 2H, Ar-CH, **21/25**), 7.91 (d, *J* = 7.8, 1H, Ar-CH, **16**), 7.65 (d, *J* = 8.9, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.56 (t, *J* = 7.1, 1H, Ar-CH, **14**), 7.50 (d, *J* = 8.8, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.25 (t, *J* = 7.5, 1H, Ar-CH, **15**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.10 (1C, CO, **9**), 163.81 (1C, CO, **18**), 149.63 (1C, Ar-C, **23**), 138.51 (1C, Ar-C, **4**), 131.96 (1C, Ar-CH, **14**), 131.55 (2C, Ar-CH, **21/25**), 129.19 (1C, Ar-CH, **16**), 128.84 (2C, Ar-CH, **2/6**), 124.52 (1C, Ar-C, **1**), 123.92 (2C, Ar-CH, **22/24**), 124.40 (1C, Ar-CH, **15**), 122.74 (2C, Ar-CH, **13**), 115.60 (1C, Ar-C, **11**)

145 (N-(4-Carbamoylphenyl)-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (128 mg) 2-Amino-N-(4-carbamoylphenyl)-benzamid **120** wurde nach AAV14 mit 0.6 mmol (111 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

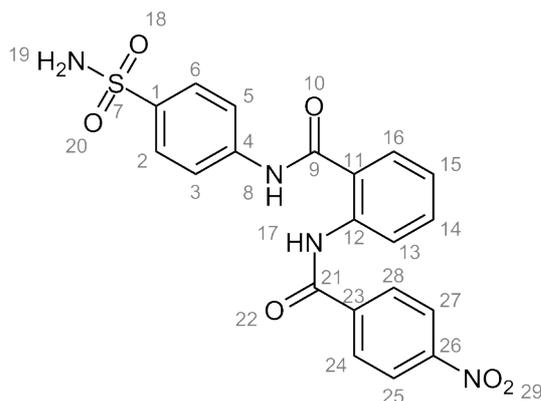
Summenformel: $C_{20}H_{16}N_3O_6S$
 Mr: 440.43
 Ausbeute: 79 % (173 mg), gelber Feststoff
 Rf: 0.30 (Kieselgel, EtOAc)
 EA: ber.: C, 62.37; H, 3.99; N, 13.86
 ber. * 0.66 H₂O: C, 60.57; H, 4.20; N, 13.46
 gef.: C, 60.17; H, 3.97; N, 13.07

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.52 (s, 1H, NH), 10.67 (s, 1H, NH), 8.38 (d, *J* = 8.7, 2H, Ar-CH, **24/26**), 8.25 (d, *J* = 8.2, 1H, Ar-CH, **13**), 8.13 (d, *J* = 8.6, 2H, Ar-CH, **23/27**), 7.92-7.83 (m, 4H, Ar-CH, **3/5/16/19(1H)**), 7.78 (d, *J* = 8.6, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.63 (t, *J* = 7.7, 1H, Ar-CH, **14**), 7.34 (t, *J* = 7.5, 1H, Ar-CH, **15**), 7.24 (s, 1H, NH₂, **19(1H)**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.48 (1C, CO, **7**), 167.32 (1C, CO, **9**), 163.43 (1C, CO, **20**)

149.50 (1C, CO, **25**), 141.51 (1C, Ar-C, **4**), 140.34 (1C, Ar-C, **12**), 137.74 (1C, Ar-C, **22**), 132.23 (1C, Ar-CH, **14**), 129.72 (1C, Ar-C, **1**), 129.21 (1C, Ar-CH, **16**), 128.85 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.31 (2C, Ar-CH, **23/27**), 125.00 (1C, Ar-C, **11**), 124.29 (1C, Ar-CH, **15**), 124.10 (2C, Ar-CH, **24/26**), 122.59 (1C, Ar-CH, **13**), 120.00 (2C, Ar-CH, **3/5**)

146 (2-(4-Nitrobenzamido)-N-(4-sulfamoylphenyl)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (146 mg) 2-Amino-N-(4-sulfamoylphenyl)-benzamid **121** wurden nach AAV14 mit 0.6 mmol (111 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: C₂₀H₁₆N₄O₆S

Mr: 440.43

Ausbeute: 83 % (183 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.07 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
0.84 (Kieselgel, EtOAc)

UV/Vis: λ_{\min} = 234.90 nm, λ_{\max} = 268.95 nm in Wasser/Methanol (30:70)

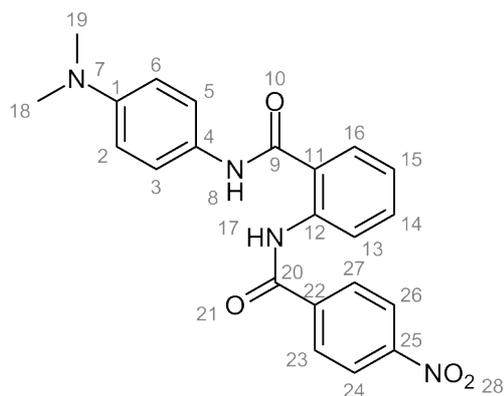
HPLC: k' = 3.88 (RP 18-Säule, Wasser/Methanol (30:70))

Reinheit: 99.8 %

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 8.37 (d, *J* = 8.8, 2H, Ar-CH, **25/27**), 8.21 (d, *J* = 7.4, 1H, Ar-CH, **13**), 8.13 (d, *J* = 8.9, 2H, Ar-CH, **24/28**), 7.90 (d, *J* = 6.6, 1H, Ar-CH, **16**), 7.86 (d, *J* = 8.8, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.78 (d, *J* = 8.8, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.61 (t, *J* = 7.3, 1H, Ar-CH, **14**), 7.32 (t, *J* = 7.5, 1H, Ar-CH, **15**), 7.24 (s, 2H, NH₂, **19**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.35 (1C, CO, **9**), 163.61 (1C, CO, **21**), 149.47 (1C, Ar-C, **26**), 141.96 (1C, Ar-C, **4**), 139.09 (1C, Ar-C, **1**), 132.18 (1C, Ar-CH, **14**), 129.25 (1C, Ar-CH, **16**), 128.89 (2C, Ar-CH, **24/28**), 126.61 (2C, Ar-CH, **2/6**), 125.23 (1C, Ar-C, **11**), 124.03 (2C, Ar-CH, **25/27**), 122.87 (1C, Ar-CH, **13**), 120.38 (2C, Ar-CH, **3/5**)

147 (N-(4-(Dimethylamino)-phenyl)-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (128 mg) 2-Amino-N-(4-(dimethylamino)-phenyl)-benzamid **122** wurde nach AAV14 mit 0.6 mmol (111 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{22}H_{20}N_4O_4$

Mr: 404.42

Ausbeute: 42 % (86 mg), orangefarbener Feststoff

Rf: 0.75 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

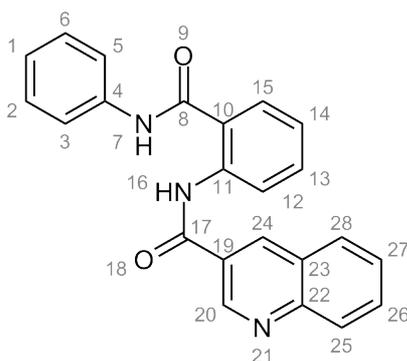
EA: ber.: C, 65.34; H, 4.98; N, 13.85

gef.: C, 65.38; H, 4.99; N, 13.58

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 12.18 (s, 1H, NH), 10.30 (s, 1H, NH), 8.49 (d, $J=8.1$, 1H, Ar-CH, **13**), 8.39 (d, $J=8.9$, 2H, Ar-CH, **24/26**), 8.12 (d, $J=8.9$, 2H, Ar-CH, **23/27**), 7.95 (d, $J=6.8$, 1H, Ar-CH, **16**), 7.61 (t, $J=7.2$, 1H, Ar-CH, **14**), 7.49 (d, $J=9.0$, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.30 (t, $J=7.4$, 1H, Ar-CH, **15**), 6.72 (d, $J=9.1$, 2H, Ar-CH, **2/6**), 2.87 (s, 6H, CH₃, **18/19**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 166.78 (1C, CO, **9**), 162.84 (1C, CO, **20**), 149.22 (1C, Ar-C, **1**), 147.91 (1C, Ar-C, **25**), 140.29 (1C, Ar-C, **12**), 138.54 (1C, Ar-C, **22**), 132.14 (1C, Ar-CH, **14**), 128.87 (1C, Ar-CH, **16**), 128.63 (2C, Ar-CH, **23/27**), 127.81 (1C, Ar-C, **4**), 124.19 (2C, Ar-CH, **24/26**), 123.78 (1C, Ar-CH, **15**), 123.28 (1C, Ar-C, **11**), 122.88 (2C, Ar-CH, **3/5**), 121.35 (1C, Ar-CH, **13**), 112.44 (2C, Ar-CH, **2/6**), 40.47 (2C, CH₃, **18/19**)

148 (N-[2-(Phenylcarbamoyl)-phenyl]-chinolin-3-carboxamid)



Herstellung: Aus 0.43 mmol (74 mg) 3-Chinolincarbonsäure nach AAV13 das entsprechende

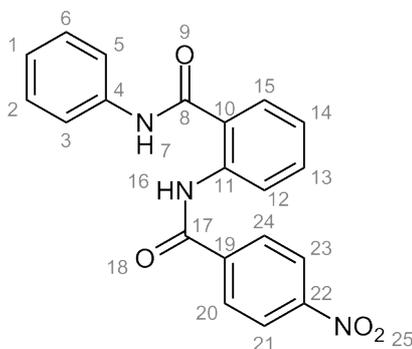
Säurechlorid hergestellt. Nach AAV14 wurden 0.516 mmol (110 mg) 2-Amino-N-phenylbenzamid **123** und das Säurechlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{23}H_{17}N_3O_2$
 Mr: 367.40
 Ausbeute: 60 % (333 mg), cremefarbener Feststoff
 Rf: 0.43 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 75.19; H, 4.66; N, 11.44
 gef.: C, 75.06; H, 4.55; N, 11.38

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.74 (s, 1H, NH, **16**), 10.52 (s, 1H, NH, **7**), 9.33 (d, J = 2.27 Hz, 1H, Ar-CH, **20**), 8.89 (d, J = 2.16 Hz, 1H, Ar-CH, **24**), 8.36 (d, J = 8.11 Hz, 1H, Ar-CH, **12**), 8.14 (d, J = 7.67 Hz, 1H, Ar-CH, **28**), 8.10 (d, J = 8.48 Hz, 1H, Ar-CH, **25**), 7.92 (dd, J = 7.78, 1.00 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.89 (ddd, J = 8.40, 6.91, 1.44 Hz, 1H, Ar-CH, **26**), 7.74 (d, J = 7.68 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.71 (ddd, J = 8.00, 7.02, 1.05 Hz, 2H, Ar-CH, **14**), 7.64 (t, J = 7.11 Hz, 1H, Ar-CH, **27**), 7.37-7.31 (m, 3H, Ar-CH, **2/6/13**), 7.11 (t, J = 7.40 Hz, 1H, Ar-CH, **1**)

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.25 (1C, CO, **8**), 163.56 (1C, CO, **17**), 148.80 (1C, Ar-C, **22**), 148.47 (1C, Ar-CH, **20**), 138.81 (1C, Ar-C, **4**), 138.08 (1C, Ar-C, **10**), 136.02 (1C, Ar-CH, **24**), 132.15 (1C, Ar-CH, **27**), 131.73 (1C, Ar-CH, **26**), 129.44 (1C, Ar-CH, **28**), 129.14 (1C, Ar-CH, **15**), 128.94 (1C, Ar-CH, **25**), 128.76 (2C, Ar-CH, **2/6**), 127.78 (1C, Ar-CH, **14**), 127.54 (1C, Ar-C, **23**), 126.66 (1C, Ar-C, **19**), 124.62 (1C, Ar-C, **11**), 124.25 (1C, Ar-CH, **1**), 124.04 (1C, Ar-CH, **13**), 122.35 (1C, Ar-CH, **12**), 121.05 (2C, Ar-CH, **3/5**)

149 (2-(4-Nitrobenzamido)-N-phenylbenzamid)



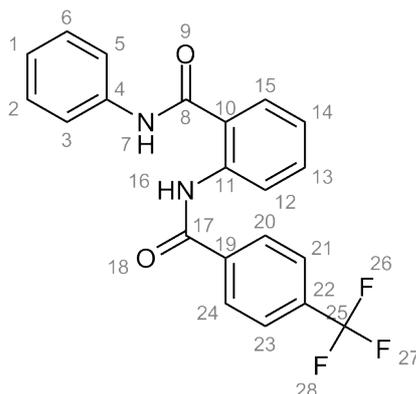
Herstellung: 1.5 mmol (318 mg) 2-Amino-N-phenylbenzamid **123** und 1.8 mmol (334 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid wurden nach AAV14 zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{20}H_{15}N_3O_4$
 Mr: 361.35
 Ausbeute: 57 % (310 mg), cremefarbener Feststoff
 Rf: 0.89 (Kieselgel, EtOAc)
 EA: ber.: C, 66.48; H, 4.18; N, 11.63
 gef.: C, 66.31; H, 4.48; N, 11.45

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 8.38-8.35 (m, 2H, Ar-CH, **21/23**), 8.33 (dd, J = 8.22, 0.84 Hz, 1H, Ar-CH, **12**), 8.17-8.12 (m, 2H, Ar-CH, **20/24**), 7.95 (dd, J = 7.82, 1.29 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.69 (d, J = 7.61 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.58 (t, J = 7.35 Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 7.35-7.31 (m, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.27 (t, J = 7.45 Hz, 1H, Ar-CH, **1**), 7.10 (t, J = 7.39 Hz, 1H, Ar-CH, **14**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.05 (1C, CO), 163.57 (1C, CO), 149.28 (1C, Ar-C, **22**), 138.90 (1C, Ar-C, **4**), 132.00 (1C, Ar-CH, **13**), 129.23 (1C, Ar-CH, **15**), 128.83 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.74 (2C, Ar-CH, **20/24**), 124.30 (1C, Ar-C, **10**), 124.08 (1C, Ar-CH, **14**), 123.99 (2C, Ar-CH, **21/23**), 123.47 (1C, Ar-CH, **1**), 122.50 (1C, Ar-CH, **12**), 121.05 (2C, Ar-CH, **3/5**)

150 (N-Phenyl-2-(4-(trifluoromethyl)-benzamido)-benzamid)



Herstellung: Aus 0.48 mmol (91 mg) Trifluormethylbenzoesäure wurde nach AAV13 das entsprechende Säurechlorid hergestellt, welches im nächsten Schritt nach AAV14 mit 0.4 mmol (85 mg) 2-Amino-N-phenylbenzamid **123** weiterverarbeitet wurde.

Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$

Mr: 458.43

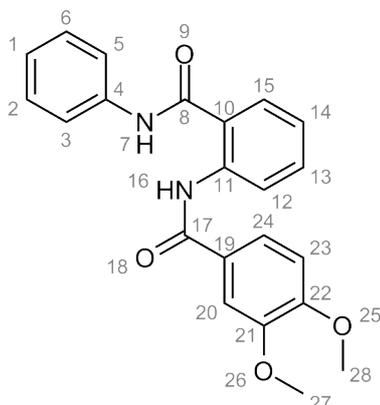
Ausbeute: 42% (81 mg), weißer Niederschlag

Rf: 0.63 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 65.62; H, 3.93; N, 7.29
gef.: C, 65.38; H, 4.27; N, 7.42

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.74 (s, 1H, NH), 10.51 (s, 1H, NH), 8.40 (dd, J = 8.31, 0.87 Hz, 1H, Ar-CH, **12**), 8.10 (d, J = 8.10 Hz, 2H, Ar-CH, **20/24**), 7.96-7.91 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/15**), 7.70 (dd, J = 8.55, 1.02 Hz, 2H, Ar-CH, **21/23**), 7.65-7.60 (m, 1H, Ar-CH, **13**), 7.37-7.30 (m, 3H, Ar-CH, **1/2/6**), 7.13 (m, 1H, Ar-CH, **14**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.36 (1C, CO), 163.68 (1C, CO), 138.64 (1C, Ar-C, **11**), 138.48 (1C, Ar-C, **19**), 138.28 (1C, Ar-C, **4**), 132.29 (1C, Ar-CH), 133.00-130.10 (m, 1C, Ar-C, **22**), 129.14 (1C, Ar-CH, **13**), 128.75 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.14 (2C, Ar-CH, **20/24**), 126.06 (2C, Ar-CH, **21/23**), 124.37 (1C, Ar-CH, **15**), 127.01-123 (m, 1C, CF₃, **25**), 123.92 (1C, Ar-C, **10**), 123.80 (1C, Ar-CH, **14**), 121.89 (1C, Ar-CH, **1**), 121.27 (2C, Ar-CH, **3/5**)

151 (3,4-Dimethoxy-N-[2-(phenylcarbamoyl)-phenyl]-benzamid)

Herstellung: Aus 0.6 mmol (109 mg) 3,4-Dimethoxybenzoesäure wurde nach AAV13 das entsprechende Säurechlorid hergestellt, welches im nächsten Schritt nach AAV14 mit 0.5 mmol (106 mg) 2-Amino-N-phenylbenzamid **123** weiterverarbeitet wurde.

Summenformel: C₂₂H₂₀N₂O₄

Mr: 376.41

Ausbeute: 67 % (127 mg), weißer Feststoff

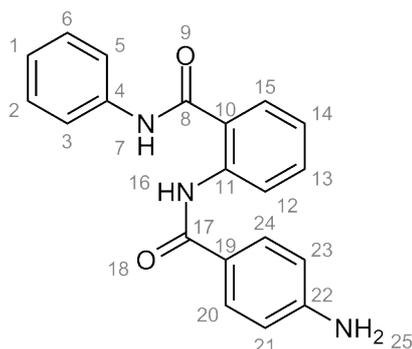
Rf: 0.62 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 70.20; H, 5.36; N, 7.44

gef.: C, 69.99; H, 5.46; N, 7.37

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.66 (s, 1H, NH, **16**), 10.51 (s, 1H, NH, **7**), 8.49 (dd, *J* = 8.36, 0.83 Hz, 1H, Ar-CH, **12**), 7.93 (dd, *J* = 7.85, 1.42 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.73 (d, *J* = 7.51 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.60 (t, *J* = 7.07 Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 7.52-7.49 (m, 2H, Ar-CH, **20/24**), 7.39-7.33 (m, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.26 (dt, *J* = 7.66, 1.19 Hz, 1H, Ar-CH, **1**), 7.15-7.12 (m, 2H, Ar-CH, **14/23**), 3.83 (s, 3H, CH₃, **27**), 3.82 (s, 3H, CH₃, **28**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.65 (1C, CO, **29**), 164.32 (1C, CO, **17**), 152.11 (1C, Ar-C, **22**), 148.82 (1C, Ar-C, **21**), 139.12 (1C, Ar-C, **11**), 138.65 (1C, Ar-C, **4**), 132.38 (1C, Ar-CH, **13**), 129.08 (1C, Ar-CH, **15**), 128.76 (2C, Ar-CH, **2/6**), 126.94 (1C, Ar-C, **19**), 124.40 (1C, Ar-CH, **14**), 123.09 (1C, Ar-CH, **1**), 122.65 (1C, Ar-C, **10**), 121.25 (2C, Ar-CH, **3/5**), 121.18 (1C, Ar-CH, **12**), 120.11 (1C, Ar-CH, **24**), 111.56 (1C, Ar-CH, **23**), 110.76 (1C, Ar-CH, **20**), 55.86 (1C, CH₃, **27**), 55.63 (1C, CH₃, **28**)

152 (2-(4-Aminobenzamido)-N-phenylbenzamid)

Herstellung: 0.6 mmol (217 mg) 2-(4-Nitrobenzamido)-N-phenylbenzamid **123** wurde nach AAV16 zur entsprechenden Aminoverbindung umgesetzt.

Summenformel: $C_{20}H_{17}N_3O_2$

Mr: 331.37

Ausbeute: 60.25 % (119 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.77 (Kieselgel, EtOAc)

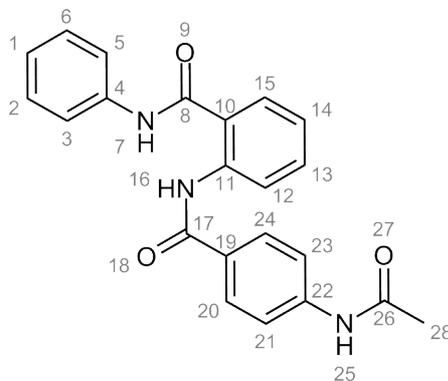
UV/Vis: $\lambda_{\min} = 242.55 \text{ nm}$; $\lambda_{\max} = 275.34 \text{ nm}$ in Methanol/Wasser (80:20)

HPLC: $k' = 1.63$ (RP 18-Säule, Methanol/Wasser (80:20))
Reinheit: 98.40 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): $\delta = 11.47$ (s, 1H, NH, **16**), 10.49 (s, 1H, NH, **7**), 8.54 (d, $J = 8.35 \text{ Hz}$, 1H, Ar-CH, **12**), 7.91 (dd, $J = 7.85, 1.43 \text{ Hz}$, 1H, Ar-CH, **15**), 7.72 (d, $J = 8.61 \text{ Hz}$, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.61 (d, $J = 8.66 \text{ Hz}$, 2H, Ar-CH, **20/24**), 7.58-7.54 (m, 1H, Ar-CH, **13**), 7.40-7.35 (m, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.20 (dt, $J = 1.11 \text{ Hz}$, 1H, Ar-CH, **1**), 7.14 (t, $J = 7.39 \text{ Hz}$, 1H, Ar-CH, **14**), 6.62 (d, $J = 8.65 \text{ Hz}$, 2H, Ar-CH, **21/23**), 5.83 (s, 2H, NH_2 , **25**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): $\delta = 167.81$ (1C, CO, **17**), 164.61 (1C, CO, **8**), 152.77 (1C, Ar-C, **22**), 139.78 (1C, Ar-C, **11**), 138.58 (1C, Ar-C, **4**), 132.35 (1C, Ar-CH, **13**), 129.03 (1C, Ar-CH, **15**), 128.81 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.78 (2C, Ar-CH, **20/24**), 124.39 (1C, Ar-CH, **14**), 122.35 (1C, Ar-CH, **1**), 121.72 (1C, Ar-C, **19**), 121.35 (2C, Ar-CH, **3/5**), 120.84 (1C, Ar-CH, **12**), 120.67 (1C, Ar-C, **10**), 113.08 (2C, Ar-CH, **21/23**)

153 (2-(4-Acetamidobenzamido)-N-phenylbenzamid)



Herstellung: 0.3 mmol (99 mg) 2-(4-Aminobenzamido)-N-phenylbenzamid **152** wurde mit 10 Tropfen TEA in getrocknetem THF vorgelegt und unter Eiskühlung gerührt. Eine Lösung aus 0.5 mmol (39 mg) Acetylchlorid und THF wurde tropfenweise ergänzt. Die Reaktionszeit betrug 3 h. Das Lösungsmittel wurde dann am Rotationsverdampfer entfernt, der Rest mit Wasser aufgenommen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1M NaOH und 1M HCl gewaschen. Das Lösungsmittel wurde danach entfernt und das Produkt in THF gelöst und mit PE ausgefällt.

Summenformel: $C_{22}H_{19}N_3O_3$

Ausbeute: 74 % (84 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.54 (Kieselgel, EtOAc)

UV/Vis: $\lambda_{\min} = 233.19 \text{ nm}$; $\lambda_{\max} = 275.34 \text{ nm}$ in Methanol/Wasser (80:20)

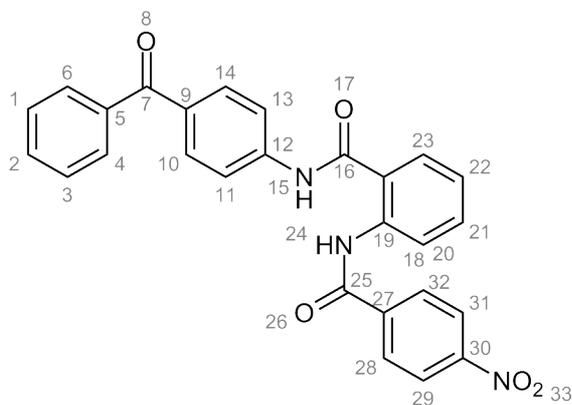
HPLC: $k' = 2.34$ (RP 18-Säule, Methanol/Wasser (80:20))

Reinheit: 98.02 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.34 (s, 1H, NH, **25**), 8.46 (dd, J = 8.28, 0.76 Hz, 1H, Ar-CH, **12**), 7.94 (dd, J = 7.84, 1.34 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.86 (d, J = 8.73 Hz, 2H, Ar-CH, **21/23**), 7.76-7.69 (m, 4H, Ar-CH, **3/5/20/24**), 7.60-7.55 (m, 1H, Ar-CH, **13**), 7.38-7.33 (m, 2H, Ar-CH, **2/5**), 7.23 (t, J = 7.43 Hz, 1H, Ar-CH, **1**), 7.12 (t, J = 7.39 Hz, 1H, Ar-CH, **14**), 2.08 (s, 3H, CH₃, **28**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 168.96 (1C, CO, **26**), 167.54 (1C, CO, **17**), 164.34 (1C, CO, **8**), 142.74 (1C, Ar-C, **22**), 138.85 (1C, Ar-C, **4**), 132.21 (1C, Ar-CH, **13**), 128.97 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.76 (1C, Ar-CH, **15**), 128.12 (2C, Ar-CH, **20/24**), 124.23 (1C, Ar-CH, **14**), 122.93 (1C, Ar-CH, **1**), 122.89 (1C, Ar-C, **10**), 121.49 (1C, Ar-CH, **12**), 121.28 (2C, Ar-CH; **21/23**), 118.67 (2C, Ar-CH, **3/5**), 24.24 (1C, CH₃, **28**)

154 (N-(4-Benzoylphenyl)-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (158 mg) 2-Amino-N-(4-benzoylphenyl)benzamid **124** wurde nach AAV14 mit 0.6 mmol (111 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₂₇H₁₉N₃O₅

Mr: 465.46

Ausbeute: 76 % (177 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.86 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

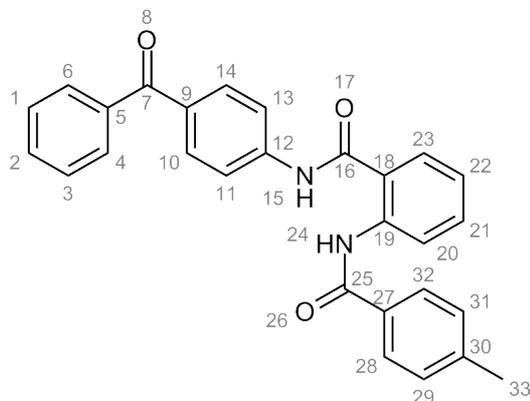
EA: ber.: C, 69.67; H, 4.11; N, 9.03

gef.: C, 69.34; H, 3.91; N, 8.83

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.40 (s, 1H, NH, **24**), 10.83 (s, 1H, NH, **15**), 8.42-8.35 (m, 2H, Ar-CH, **29/31**), 8.19 (d, J = 8.27 Hz, 1H, Ar-CH, **20**), 8.15-8.11 (m, 2H, Ar-CH, **28/32**), 7.92-7.88 (m, 3H, Ar-CH, **4/6/23**), 7.78-7.75 (m, 2H, Ar-CH, **11/13**), 7.71 (td, J = 8.38, 1.78, 1.78 Hz, 2H, Ar-CH, **10/14**), 7.68-7.62 (m, 2H, Ar-CH, **2/21**), 7.55 (t, J = 7.61 Hz, 2H, Ar-CH, **1/3**), 7.36 (dt, J = 7.64, 1.02 Hz, 1H, Ar-CH, **22**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 194.75 (1C, CO, **7**), 167.43 (1C, CO, **16**), 163.52 (1C, CO, **25**), 149.49 (1C, Ar-C, **30**), 143.15 (1C, Ar-C, **27**), 140.30 (1C, Ar-C, **5**), 137.59 (1C, Ar-C, **12**), 137.50 (1C, Ar-C, **19**), 132.43 (1C, Ar-CH, **2**), 132.24 (1C, Ar-CH, **21**), 132.17 (1C, Ar-C, **9**), 130.97 (2C, Ar-CH, **10/14**), 129.51 (2C, Ar-CH, **4/6**), 129.25 (1C, Ar-CH, **23**), 128.89 (2C, Ar-CH, **1/3**), 128.61 (2C, Ar-CH, **28/32**), 125.54 (1C, Ar-C, **18**), 124.43 (1C, Ar-CH, **22**), 124.06 (2C, Ar-CH, **29/30**), 122.86 (1C, Ar-CH, **20**), 119.98 (2C, Ar-CH, **11/13**)

155 (N-(4-Benzoylphenyl)-2-(4-methylbenzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (158 mg) 2-Amino-N-(4-benzoylphenyl)benzamid **124** wurde nach AAV14 mit 0.6 mmol (93 mg) 4-Methylbenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{28}H_{22}N_2O_3$

Mr: 434.16

Ausbeute: 78% (170 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.58 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

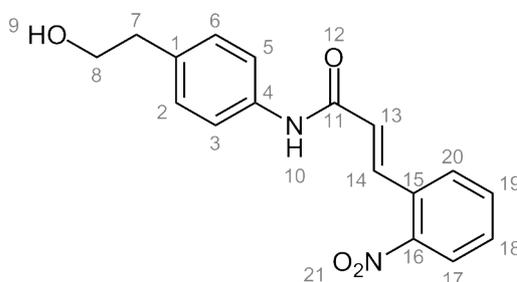
EA: ber.: C, 77.40; H, 5.10; N, 6.45

gef.: C, 76.98; H, 5.24; N, 6.34

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 11.42 (s, 1H, NH, **24**), 10.87 (s, 1H, NH, **15**), 8.40 (dd, J = 8.32, 0.97 Hz, 1H, Ar-CH, **20**), 7.94-7.90 (m, 3H, Ar-CH, **23/28/33**), 7.82 (d, J = 8.19 Hz, 2H, Ar-CH, **4/6**), 7.80-7.76 (m, 2H, Ar-CH, **11/13**), 7.74-7.71 (m, 2H, Ar-CH, **10/14**), 7.68-7.64 (m, 1H, Ar-CH, **21**), 7.64-7.59 (m, 1H, Ar-CH, **2**), 7.55 (t, J = 7.65 Hz, 2H, Ar-CH, **1/3**), 7.35 (d, J = 7.91 Hz, 2H, Ar-CH, **29/31**), 7.29 (dt, J = 7.67, 1.12 Hz, 1H, Ar-CH, **22**), 2.37 (s, 3H, CH_3 , **33**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 194.77 (1C, CO, **7**), 167.89 (1C, CO, **16**), 164.81 (1C, CO, **25**), 143.18 (1C, Ar-C), 142.23 (1C, Ar-C, **5**), 138.77 (1C, Ar-C, **12**), 137.63 (1C, Ar-C, **19**), 132.44 (m, 2C, Ar-CH, **2/21**), 132.24 (1C, Ar-C, **9**), 131.89 (1C, Ar-C, **27**), 130.98 (2C, Ar-CH, **10/14**), 129.55 (2C, Ar-CH, **4/6**), 129.50 (2C, Ar-CH, **29/31**), 129.29 (1C, Ar-CH, **23**), 128.62 (2C, Ar-CH, **1/3**), 127.26 (2C, Ar-CH, **28/32**), 123.55 (1C, Ar-C, **18**), 123.41 (1C, Ar-CH, **22**), 121.82 (1C, Ar-CH, **20**), 120.21 (2C, Ar-CH, **11/13**), 21.13 (1C, CH_3 , **33**)

7.3.3.3 Variation der 1. Verknüpfung

161 ((E)-N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-3-(2-nitrophenyl)-acrylamid)

Herstellung: 5 mmol (966 mg) 2-Nitro-trans-Zimtsäure wurde nach AAV13 zum entsprechenden Säurechlorid umgesetzt. Nach AAV14 wurde es dann mit 7.5 mmol (514 mg) 4-Aminophenethylalkohol weiterverarbeitet.

Summenformel: C₂₈H₃₁N₃O₇

Mr: 312.32

Ausbeute: 64% (1000 mg), hellgelber Feststoff

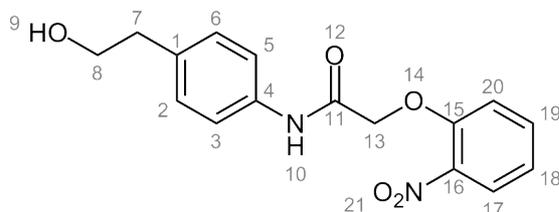
Rf: 0.58 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 65.38; H, 5.16; N, 8.97

gef.: C, 65.07; H, 5.20; N, 8.81

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.22 (s, 1H, NH, **10**), 8.06 (d, *J* = 8.10 Hz, 1H, Ar-CH), 7.86-7.79 (m, 3H, Ar-CH/CH=CH, **14/19/20**), 7.65 (ddd, *J* = 8.50, 5.47, 3.38 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.59 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.18 (d, *J* = 8.43 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.81 (d, *J* = 15.51 Hz, 1H, CH=CH, **13**), 4.58 (s, 1H, OH, **9**), 3.58 (t, *J* = 7.09 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.68 (t, *J* = 7.07 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 162.58 (1C, Ar-C, CO, **11**), 148.46 (1C, Ar-C, **16**), 137.01 (1C, Ar-C, **1**), 135.07 (1C, Ar-C, **4**), 134.99 (1C, CH=CH, **14**), 134.00 (1C, Ar-CH, **19**), 130.52 (1C, Ar-CH, **18**), 130.11 (1C, Ar-C, **15**), 129.32 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.89 (1C, Ar-CH, **20**), 127.26 (1C, Ar-CH, **17**), 124.83 (1C, CH=CH, **13**), 119.42 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.33 (1C, CH₂, **8**), 38.64 (1C, CH₂, **9**)

162 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-(2-nitrophenoxy)-acetamid)

Herstellung: 5 mmol (986 mg) 2-Nitrophenoxyessigsäure wurde nach AAV13 zum entsprechenden Säurechlorid umgesetzt, das dann im nächsten Schritt mit 6 mmol (823 mg) 4-Aminophenethylalkohol nach AAV14 weiterverarbeitet wurde.

Summenformel: C₁₆H₁₆N₂O₅

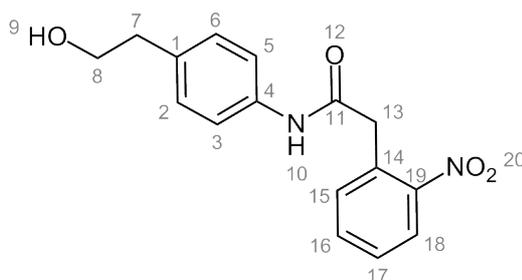
Mr: 316.31

Ausbeute: 68 % (1085 mg), cremefarbener Feststoff
 Rf: 0.60 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 60.75; H, 5.10; N, 8.86
 gef.: C, 60.60; H, 5.13; N, 8.82

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.94 (s, 1H, NH, **10**), 7.92 (dd, *J* = 8.11, 1.66 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.67-7.63 (m, 1H, Ar-CH, **18**), 7.48 (d, *J* = 8.47 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.30 (dd, *J* = 8.52, 0.87 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.15 (dd, *J* = 11.63, 4.75 Hz, 3H, Ar-CH, **2/6/19**), 4.90 (s, 2H, OCH₂, **13**), 4.57 (t, *J* = 5.21 Hz, 1H, OH, **9**), 3.56 (dt, *J* = 7.08, 5.25 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.67 (t, *J* = 7.08 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 165.33 (1C, CO, **11**), 150.97 (1C, Ar-C, **15**), 139.60 (1C, Ar-C, **4**), 136.20 (1C, Ar-C, **16**), 135.17 (1C, Ar-C, **1**), 134.66 (1C, Ar-CH, **19**), 129.28 (2C, Ar-CH, **2/6**), 125.35 (1C, Ar-CH, **17**), 121.38 (1C, Ar-CH, **18**), 119.44 (2C, Ar-CH, **3/5**), 115.58 (1C, Ar-CH, **20**), 67.98 (1C, OCH₂, **13**), 62.30 (1C, CH₂, **8**), 38.57 (1C, CH₂, **7**)

163 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-(2-nitrophenyl)-acetamid)



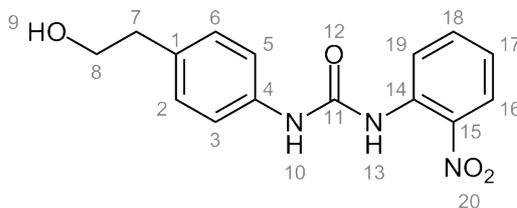
Herstellung: Aus 5 mmol (906 mg) 2-Nitrophenylessigsäure wurde nach AAV13 das entsprechende Säurechlorid hergestellt. Die Umsetzung von 6 mmol (823 mg) 4-Aminophenethylalkohol mit dem Säurechlorid nach AAV14 führte zum Carbonsäureamid.

Summenformel: C₁₆H₁₆N₂O₄
 Mr: 300.31
 Ausbeute: 84% (1253 mg), gelber Feststoff
 Rf: 0.14 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 63.99; H, 5.37; N, 9.33
 ber. * 0.2 H₂O: C, 63.23; H, 5.44; N, 9.22
 gef.: C, 63.56; H, 5.49; N, 9.05

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.13 (s, 1H, NH, **10**), 8.03 (dd, *J* = 8.55, 1.33 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.69 (dt, *J* = 7.57, 1.33 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.54 (dd, *J* = 11.48, 4.50 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.43 (d, *J* = 8.47 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.12 (d, *J* = 8.46 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.57 (s, 1H, OH, **9**), 4.09 (s, 2H, CH₂, **13**), 3.55 (t, *J* = 7.07 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.65 (t, *J* = 7.11 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.43 (1C, CO, **11**), 149.27 (1C, Ar-C, **19**), 137.16 (1C, Ar-C, **4**), 134.47 (1C, Ar-C, **1**), 133.78 (1C, Ar-CH, **16**), 133.59 (1C, Ar-CH, **15**), 130.80 (1C, Ar-C, **14**), 129.17 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.47 (1C, Ar-CH, **17**), 124.64 (1C, Ar-CH, **18**), 119.17 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.39 (1C, CH₂, **8**), 40.68 (1C, CH₂, **7**), 38.60 (1C, CH₂, **13**)

164 (1-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-3-(2-nitrophenyl)-harnstoff)



Herstellung: 6 mmol (823 mg) 4-Aminophenethylalkohol und 10 Tr. TEA wurde in getrocknetem THF gerührt und mit 5 mmol (820 mg) 2-Nitrophenylisocyanat versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 5 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rest in Wasser aufgenommen. Nach der Extraktion mit Ethylacetat wurde die organische Phase mit 1M NaOH und 1M HCl gewaschen, am Rotationsverdampfer eingengt und das Produkt in wenig THF gelöst und mit PE ausgefällt.

Summenformel: C₁₅H₁₅N₃O₄

Mr: 301.3

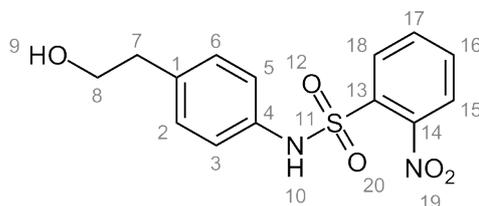
Ausbeute: 65% (974 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.34 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.92 (bs, 2H, NH, **10/13**), 8.21 (dd, *J* = 8.48, 1.04 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 8.04 (dd, *J* = 8.35, 1.47 Hz, 1H, Ar-CH, **19**), 7.67 (ddd, *J* = 8.59, 7.29, 1.55 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.38 (d, *J* = 8.44 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.18 (ddd, *J* = 8.39, 7.40, 1.21 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.13 (d, *J* = 8.46 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.57 (s, 1H, OH, **9**), 3.57 (t, *J* = 6.97 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.66 (t, *J* = 7.11 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 152.09 (1C, CO, **11**), 138.20 (1C, Ar-C, **15**), 137.39 (1C, Ar-C, **1**), 135.09 (1C, Ar-C, **4**), 134.88 (1C, Ar-CH, **18**), 133.66 (1C, Ar-C, **14**), 129.28 (2C, Ar-CH, **2/6**), 125.42 (1C, Ar-CH, **17**), 122.80 (1C, Ar-CH, **16**), 122.23 (1C, Ar-CH, **19**), 118.76 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.44 (1C, CH₂, **8**), 38.58 (1C, CH₂, **7**)

165 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-nitrobenzonsulfonamid)



Herstellung: Die Lösung aus 6.6 mmol (905 mg) 4-Aminophenethylalkohol in getrocknetem THF wurde unter Eiskühlung tropfenweise mit 5.5 mmol (1.12 g) 2-Nitrobenzol-1-sulfonylchlorid versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rest in Wasser aufgenommen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und 1M HCl gewaschen und am Rotationsverdampfer eingengt, so dass man ein gelbes Öl als Rohprodukt erhielt.

Summenformel: C₁₄H₁₄N₂O₅S

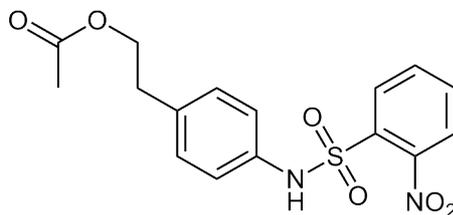
Mr: 322.34

Ausbeute: wurde nicht bestimmt, gelbes Öl
 Rf: 0.14 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 10.54 (s, 1H, NH, **10**), 7.97 – 7.91 (m, 2H, Ar-CH, **15/18**), 7.83–7.77 (m, 2H, Ar-CH, **16/17**), 7.10 (d, *J* = 8.5, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.01 (d, *J* = 8.5, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.57 (s, 1H, OH, **9**), 3.52 (t, *J* = 7.0, 2H, CH₂, **8**), 2.61 (t, *J* = 7.0, 2H, CH₂, **7**).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ = 148.06 (1C, Ar-C, **14**), 136.38 (1C, Ar-C, **4**), 134.63 (1C, Ar-CH, **17**), 134.50 (1C, Ar-C, **13**), 132.62 (1C, Ar-CH, **16**), 131.71 (1C, Ar-C, **1**), 129.94 (1C, Ar-CH, **18**), 129.78 (2C, Ar-CH, **2/6**), 124.71 (1C, Ar-CH, **15**), 120.87 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.03 (1C, CH₂, **8**), 38.35 (1C, CH₂, **7**)

166 (4-(2-Nitrophenylsulfonamido)-phenethyl-essigsäureester)



Herstellung: 5.5 mmol (1.77 g) N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-nitrobenzensulfonamid **165** wurden in getrocknetem THF unter Eiskühlung gerührt und mit TEA versetzt. 11 mmol (858 mg) Acetylchlorid wurden tropfenweise ergänzt und 2 h weiter gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rest in Wasser aufgenommen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1M HCl und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nachdem das EtOAc entfernt wurde, konnte das Produkt mit THF gelöst und mit PE ausgefällt werden.

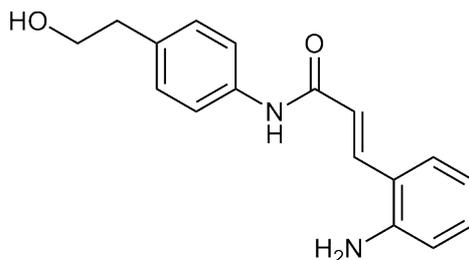
Summenformel: C₁₆H₁₆N₂O₆S

Mr: 364.37

Ausbeute: wurde nicht bestimmt, gelbes Öl

Rf: 0.57 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

167 ((E)-3-(2-Aminophenyl)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-acrylamid)

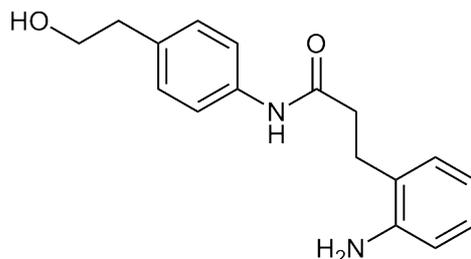


Herstellung: 2 mmol (645 mg) (E)-N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-3-(2-nitrophenyl)-acrylamid **161** wurde nach AAV17 mit Zinn(II)chlorid zur entsprechenden Amino-Verbindung umgesetzt.

Summenformel: C₁₇H₁₈N₂O₂

Mr: 282.34
 Ausbeute: wurde nicht bestimmt, kräftig gelb gefärbtes Öl
 Rf: 0.68 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

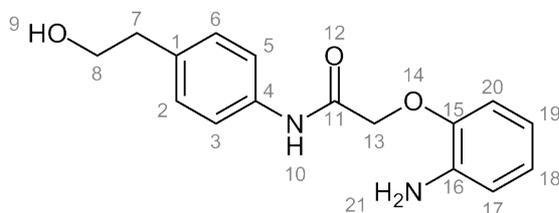
168 (3-(2-Aminophenyl)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-propanamid)



Herstellung: 2 mmol (645 mg) (E)-N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-3-(2-nitrophenyl)-acrylamid **161** wurde nach AAV16 zur entsprechenden Aminoverbindung umgesetzt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigungsschritte direkt weiterverarbeitet.

Summenformel: C₁₇H₂₀N₂O₂
 Mr: 284.35
 Ausbeute: wurde nicht bestimmt, gelbes Öl
 Rf: 0.32 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

169 (2-(2-Aminophenoxy)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-acetamid)



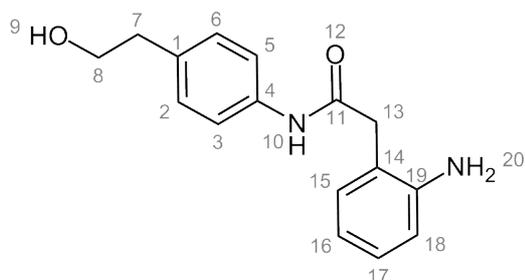
Herstellung: 3.4 mmol (1075 mg) N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-(2-nitrophenoxy)-acetamid **162** wurde nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: C₁₆H₁₆N₂O₅
 Mr: 316.31
 Ausbeute: 77 % (753 mg), beigefarbener Feststoff
 Rf: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 0.49 (Kieselgel, EtOAc)
 EA: ber.: C, 67.12; H, 6.34; N, 9.78
 ber. * 0.2 H₂O: C, 66.28; H, 6.40; N, 9.66
 gef.: C, 66.46; H, 6.24; N, 9.53

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.86 (s, 1H, NH, **10**), 7.52 (d, *J* = 8.5, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.17 (d, *J* = 8.5, 2H, Ar-CH, **3/5**), 6.81 (dd, *J* = 1.2, 8.1, 1H, Ar-CH, **20**), 6.72 (m, 1H, Ar-CH, **18**), 6.67 (dd, *J* = 1.8, 7.7, 1H, Ar-CH, **17**), 6.49 (ddd, *J* = 1.8, 7.3, 8.0, 1H, Ar-CH, **19**), 5.03 (s, 2H, NH₂, **21**), 4.58 (m, 3H, OH/CH₂, **9/13**), 3.58 (td, *J* = 5.2, 7.1, 2H, CH₂, **8**), 2.68 (t, *J* = 7.1, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 166.78 (1C, CO, **11**), 144.95 (1C, Ar-C, **15**), 138.37 (1C, Ar-C, **16**), 136.16 (1C, Ar-C, **4**), 135.28 (1C, Ar-C, **1**), 129.09 (2C, Ar-CH, **2/6**), 122.15 (1C, Ar-CH, **19**), 120.50 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.18 (1C, Ar-CH, **18**), 114.63 (1C, Ar-CH, **17**), 112.91 (1C, Ar-CH, **120**), 68.15 (1C, CH₂, **13**), 62.35 (1C, CH₂, **8**), 38.62 (1C, CH₂, **7**)

170 (2-(2-Aminophenyl)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-acetamid)



Herstellung: 4 mmol (1201 mg) N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-(2-nitrophenyl)-acetamid **163** wurden nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: C₁₆H₁₈N₂O₄

Mr: 270.33

Ausbeute: 86% (934 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.14 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36

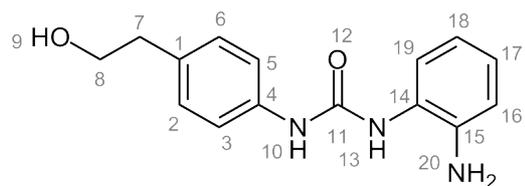
ber. * 0.25 H₂O: C, 69.92; H, 6.78; N, 10.19

gef.: C, 69.79; H, 6.73; N, 10.01

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.02 (s, 1H, NHCO, **10**), 7.46 (d, J=8.5, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.12 (d, J=8.5, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.05 (d, J=6.3, 1H, Ar-CH, **15**), 6.94 (td, J=1.5, 7.8, 1H, Ar-CH, **17**), 6.66 (dd, J=1.1, 7.9, 1H, Ar-CH, **18**), 6.53 (td, J=1.2, 7.4, 1H, Ar-CH, **16**), 5.06 (s, 2H, NH₂, **20**), 4.55 (t, J=5.2, 1H, OH, **9**), 3.55 (td, J=5.3, 7.1, 2H, CH₂, **8**), 3.47 (s, 2H, CH₂, **13**), 2.65 (t, J=7.1, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 169.54 (1C, CO, **11**), 147.03 (1C, Ar-C, **19**), 137.13 (1C, Ar-C, **4**), 134.58 (1C, Ar-C, **1**), 130.29 (1C, Ar-CH, **17**), 129.13 (2C, Ar-CH, **2/6**), 127.56 (1C, Ar-CH, **15**), 120.20 (1C, Ar-C, **14**), 119.25 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.60 (1C, Ar-CH, **16**), 115.25 (1C, Ar-CH, **18**), 62.36 (1C, CH₂, **8**), 40.13 (1C, CH₂, **13**), 38.59 (1C, CH₂, **7**)

171 (1-(2-Aminophenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-harnstoff)



Herstellung: 3 mmol (949 mg) 1-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-3-(2-nitrophenyl)-harnstoff **164** wurde nach AAV16 umgesetzt.

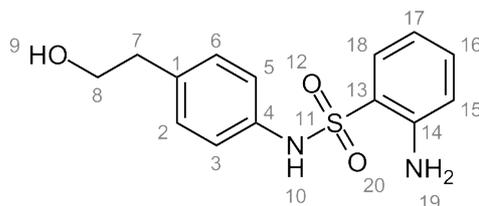
Summenformel: C₁₅H₁₇N₃O₂

Mr: 271.31
 Ausbeute: 85% (731 mg), weißer Feststoff
 Rf: 0.1 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 8.62 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 7.67 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 7.33 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/19**), 7.09 (d, *J* = 8.5, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.82 (m, 1H, Ar-CH, **17**), 6.73 (dd, *J* = 1.4, 7.9, 1H, Ar-CH, **16**), 6.56 (td, *J* = 1.5, 7.7, 1H, Ar-CH, **18**), 4.73 (s, 2H, NH₂, **20**), 4.55 (t, *J* = 5.2, 1H, OH, **9**), 3.56 (td, *J* = 5.3, 7.2, 2H, CH₂, **8**), 2.65 (t, *J* = 7.2, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 153.29 (1C, CO, **11**), 140.89 (1C, Ar-C, **15**), 138.08 (1C, Ar-C, **4**), 132.67 (1C, Ar-C, **1**), 129.19 (2C, Ar-CH, **2/6**), 125.01 (1C, Ar-C, **14**), 124.38 (1C, Ar-CH, **19**), 123.73 (1C, Ar-CH, **17**), 118.13 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.95 (1C, Ar-CH, **18**), 116.03 (1C, Ar-CH, **16**), 62.50 (1C, CH₂, **8**), 38.55 (1C, CH₂, **7**)

172 (2-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzensulfonamid)



Herstellung: Eine Mischung aus 5 mmol (1.61 g) N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-nitrobenzonsulfonamid **165** und 13.5 mmol (2.80 g) Zinn(II)chlorid wurden nach AAV17 zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₁₄H₁₆N₂O₃S

Mr: 292.35

Rf: 0.6 (Kieselgel, EtOAc), weißer Feststoff

EA: ber.: C, 57.52; H, 5.52; N, 9.58

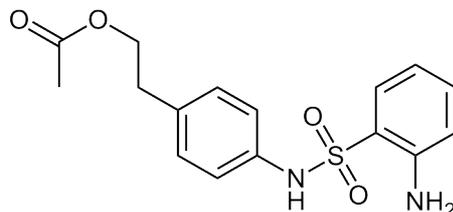
ber. * 0.2 H₂O: C, 56.82; H, 5.59; N, 9.47

gef.: C, 57.28; H, 5.63; N, 9.11

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.05 (s, 1H, NH, **10**), 7.46 (dd, *J* = 1.6, 8.1, 1H, Ar-CH, **18**), 7.19 (ddd, *J* = 1.6, 7.1, 8.5, 1H, Ar-CH, **16**), 7.03 (d, *J* = 8.6, 2H, Ar-CH, **3/5**), 6.94 (d, *J* = 8.5, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.73 (dd, *J* = 1.0, 8.3, 1H, Ar-CH, **15**), 6.53 (ddd, *J* = 1.1, 7.1, 8.1, 1H, Ar-CH, **17**), 5.95 (s, 2H, NH₂, **19**), 4.52 (t, *J* = 5.2, 1H, OH, **9**), 3.50 (td, *J* = 5.2, 7.0, 2H, CH₂, **8**), 2.58 (t, *J* = 7.0, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 146.46 (1C, Ar-C, **4**), 135.65 (1C, Ar-C, **13**), 134.99 (1C, Ar-C, **14**), 133.90 (1C, Ar-CH, **18**), 129.62 (1C, Ar-CH, **16**), 129.53 (2C, Ar-CH, **2/6**), 119.46 (2C, Ar-CH, **3/5**), 118.97 (1C, Ar-C, **1**), 117.01 (1C, Ar-CH, **17**), 115.04 (1C, Ar-CH, **15**), 62.12 (1C, CH₂, **8**), 38.35 (1C, CH₂, **7**)

173 (4-(2-Aminophenylsulfonamido)-phenethyl-essigsäureester)



Herstellung: 4-(2-nitrophenylsulfonamido)-phenethyl-essigsäureester **166** wurde nach AAV17 umgesetzt

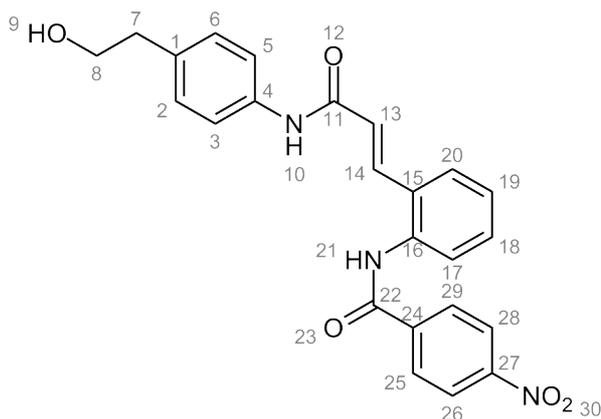
Summenformel: $C_{16}H_{18}N_2O_4S$

Mr: 334.39

Ausbeute: wurde nicht bestimmt, hellgelbes Öl

Rf: 0.26 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

174 ((E)-N-(2-(3-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenylamino)-3-oxoprop-1-enyl)-phenyl)-4-nitrobenzamid)



Herstellung: 0.7 mmol (198 mg) (E)-3-(2-Aminophenyl)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-acrylamid **167** wurde nach AAV14 mit 0.84 mmol (156 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht. Die Aufreinigung erfolgte mit Hilfe der präparativen HPLC (RP8-Säule, Wasser/Methanol (40-60)).

Summenformel: $C_{24}H_{21}N_3O_5$

Mr: 431.44

Ausbeute: 6 % (19 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.76 (Kieselgel, Methanol)

EA: ber.: C, 66.81; H, 4.91; N, 9.74
ber. * 0.25 H₂O: C, 66.12; H, 4.97; N, 9.64
gef.: C, 66.21; H, 4.96; N, 9.61

UV/Vis: $\lambda_{\max} = 280.49$ nm, $\lambda_{\min} = 245.03$ nm in Wasser/Methanol (40:60)

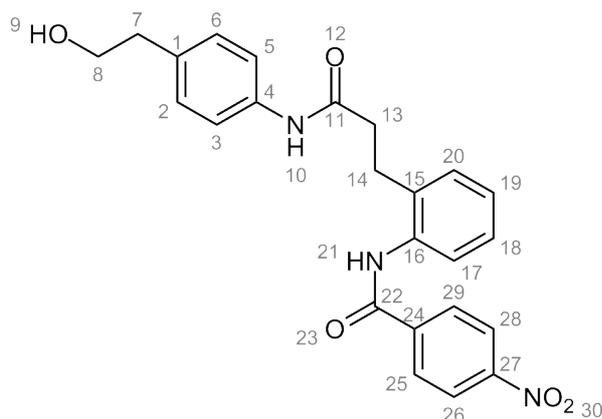
HPLC: $k' = 3.20$ (RP8-Säule, Wasser/Methanol (40:60))

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $\delta = 10.59$ (s, 1H, NH, **10**), 10.12 (s, 1H, NH, **21**), 8.40 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H, Ar-CH, **26/28**), 8.23 (d, $J = 8.58$ Hz, 2H, Ar-CH, **25/29**), 7.75 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.69 (d, $J = 15.64$ Hz, 1H, Ar-CH, **14**), 7.55 (d, $J = 8.43$ Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.49-7.37 (m, 3H, Ar-CH, **18/19/20**), 7.14 (d, $J = 8.48$ Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.81 (d, $J = 15.60$ Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 4.56 (t, $J = 5.13$

Hz, 1H, OH, **9**), 3.58-3.54 (m, 2H, CH₂, **8**), 2.66 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 164.54$ (1C, CO, **11**), 163.38 (1C, CO, **22**), 149.50 (1C, Ar-C, **27**), 139.95 (1C, Ar-C, **24**), 137.24 (1C, Ar-C, **16**), 136.49 (1C, Ar-C, **1**), 135.86 (1C, Ar-CH, **14**), 134.77 (1C, Ar-C, **4**), 131.21 (1C, Ar-C, **15**), 130.06 (1C, Ar-CH, **18**), 129.37 (2C, Ar-CH, **25/29**), 129.25 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.18 (1C, Ar-CH, **20**), 127.16 (1C, Ar-CH, **19**), 126.31 (1C, Ar-CH, **17**), 123.83 (2C, Ar-CH, **26/28**), 123.57 (1C, Ar-CH, **13**), 119.28 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.34 (1C, CH₂, **8**), 38.62 (1C, CH₂, **7**)

175 (N-(2-(3-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenylamino)-3-oxopropyl)-phenyl)-4-nitro-benzamid)



Herstellung: 0.96 mmol (273 mg) 3-(2-Aminophenyl)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-propanamid **168** wurde nach AAV14 mit 0.8 mmol (148 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht. Die Aufreinigung erfolgte mit Hilfe der präparativen HPLC (RP8-Säule, Wasser/Methanol (30/70)).

Summenformel: C₂₄H₂₃N₃O₅

Mr: 433.46

Ausbeute: 20 % (68 mg), beigefarbener Feststoff

Rf: 0.32 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether)

UV/Vis: $\lambda_{\min} = 222.23$ nm, $\lambda_{\max} = 247.21$ nm in Wasser/Methanol (40:60)

HPLC: $k' = 7.30$ (RP18-Säule, Wasser/Methanol (40:60))

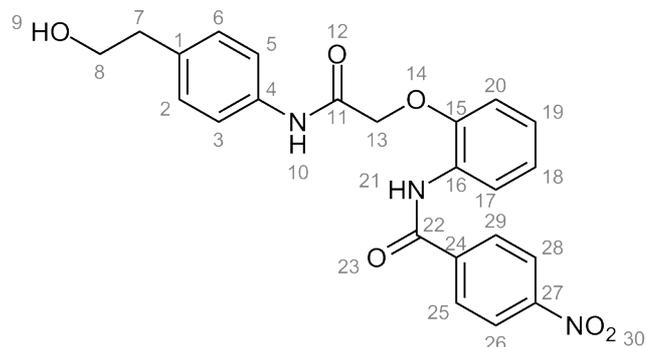
Reinheit: 99.8 %

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $\delta = 10.37$ (s, 1H, NH*, **21**), 9.85 (s, 1H, NH*, **10**), 8.36 (d, $J = 8.8$, 2H, Ar-CH, **26/28**), 8.23 (d, $J = 8.7$, 2H, Ar-CH, **25/29**), 7.42 (t, $J = 9.0$, 3H, Ar-CH, **3/5/17**), 7.35 (d, $J = 9.1$, 1H, Ar-CH, **20**), 7.27-7.20 (m, 2H, Ar-CH, **18/19**), 7.09 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.55 (t, $J = 5.1$, 1H, OH*, **9**), 3.54 (dd, $J = 4.7, 11.8$, 2H, CH₂, **8**), 2.94 (t, $J = 7.4$, 2H, CH₂, **7**), 2.64 (m, 4H, CH₂, **13/14**)

Die mit * gekennzeichneten Protonen sind in D₂O austauschbar.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 170.83$ (1C, CO, **11**), 164.15 (1C, CO, **22**), 149.31 (1C, Ar-C, **27**), 140.40 (1C, Ar-C, **24**), 137.05 (1C, Ar-C, **15**), 136.77 (1C, Ar-C, **4**), 135.56 (1C, Ar-C, **1**), 134.44 (1C, Ar-C, **16**), 129.57 (1C, Ar-CH, **19**), 129.21 (2C, Ar-CH, **25/29**), 129.11 (2C, Ar-CH, **2/6**), 126.95 (1C, Ar-CH, **18**), 126.60 (2C, Ar-CH, **26/28**), 123.77 (2C, Ar-CH, **3/5**), 119.26 (2C, 2xAr-CH, **17/20**), 62.36 (1C, CH₂, **8**), 38.58 (1C, CH₂, **7**), 36.81 (1C, CH₂, **13**), 26.23 (1C, CH₂, **14**)

176 (N-(2-(2-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenylamino)-2-oxoethoxy)-phenyl)-4-nitrobenzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (172 mg) 2-(2-Aminophenoxy)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-acetamid **169** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (93 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₂₃H₂₁N₃O₆

Mr: 345.43

Ausbeute: 78 % (974 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.69 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 63.44; H, 4.86; N, 9.65

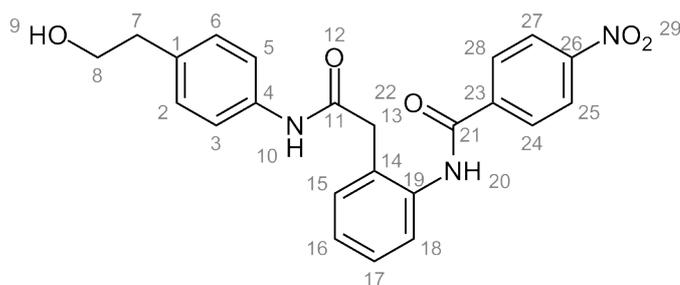
ber. * 1.25 H₂O: C, 60.32; H, 5.17; N, 9.18

gef.: C, 60.66; H, 4.90; N, 8.78

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.59 (s, 1H, NH, **21**), 10.26 (s, 1H, NH, **10**), 8.34 (d, *J* = 8.85 Hz, 2H, Ar-CH, **26/28**), 8.27 (d, *J* = 8.82 Hz, 2H, Ar-CH, **25/29**), 7.70 (dd, *J* = 7.81, 1.26 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.54 (d, *J* = 8.45 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.24-7.19 (m, 1H, Ar-CH, **19**), 7.14-7.12 (m, 3H, **2/6/20**), 7.05 (dt, *J* = 7.68, 1.17 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 4.80 (s, 2H, OCH₂, **13**), 4.63 (s, 1H, OH, **9**), 3.55 (t, *J* = 7.11 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.66 (t, *J* = 7.08 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 166.75 (1C, CO, **11**), 163.94 (1C, CO, **22**), 150.40 (1C, Ar-C, **15**), 149.38 (1C, Ar-C, **27**), 140.25 (1C, Ar-C, **24**), 136.32 (1C, Ar-C, **4**), 135.11 (1C, Ar-C, **1**), 129.36 (2C, Ar-CH, **25/29**), 129.18 (2C, Ar-CH, **2/6**), 127.21 (1C, Ar-C, **16**), 126.65 (1C, Ar-CH, **19**), 125.23 (1C, Ar-CH, **17**), 123.71 (2C, Ar-CH, **26/28**), 121.66 (1C, Ar-CH, **18**), 119.58 (2C, Ar-CH, **3/5**), 113.34 (1C, Ar-CH, **20**), 67.98 (1C, OCH₂, **13**), 62.32 (1C, CH₂, **8**), 38.59 (1C, CH₂, **7**)

177 (N-(2-(2-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenylamino)-2-oxoethyl)-phenyl)-4-nitrobenzamid)



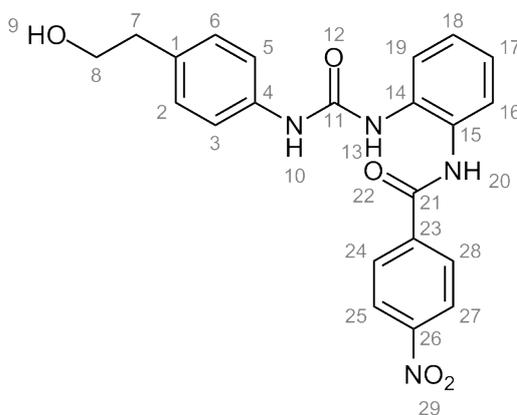
Herstellung: 0.48 mmol (130 mg) 2-(2-Aminophenyl)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-acetamid **170** wurde nach AAV14 mit 0.4 mmol (74 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: C₂₃H₂₁N₃O₅
 Mr: 419.43
 Ausbeute: 75% (125 mg), cremefarbener Feststoff
 Rf: 0.14 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 65.86; H, 5.05; N, 10.02
 gef.: C, 65.51; H, 5.23; N, 9.69

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.92 (s, 1H, NH, **20**), 10.34 (s, 1H, NH, **10**), 8.33 (d, *J* = 8.86 Hz, 2H, Ar-CH, **25/27**), 8.21 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H, Ar-CH, **24/28**), 7.70 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.43 (d, *J* = 8.48 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.40 (dd, *J* = 7.61, 1.27 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.32 (dt, *J* = 7.86, 1.47 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.22 (dt, *J* = 7.49, 1.25 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.11 (d, *J* = 8.56 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.56 (s, 1H, OH, **9**), 3.80 (s, 2H, CH₂, **13**), 3.55 (t, *J* = 7.10 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.65 (t, *J* = 7.11 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 170.03 (1C, CO, **11**), 163.66 (1C, CO, **21**), 149.35 (1C, Ar-C, **26**), 140.45 (1C, Ar-C, **26**), 136.84 (1C, Ar-C, **4**), 136.74 (1C, Ar-C, **19**), 134.98 (1C, Ar-C, **1**), 130.83 (1C, Ar-CH, **15**), 130.36 (1C, Ar-C, **14**), 129.15 (2C, Ar-CH, **24/28**), 129.13 (2C, Ar-CH, **2/6**), 127.45 (1C, Ar-CH, **17**), 125.82 (1C, Ar-CH, **16**), 125.36 (1C, Ar-CH, **18**), 123.77 (2C, Ar-CH, **25/27**), 119.63 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.34 (1C, CH₂, **8**), 40.34 (1C, CH₂, **13**), 38.60 (1C, CH₂, **7**)

178 (N-(2-(3-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-ureido)-phenyl)-4-nitrobenzamid)



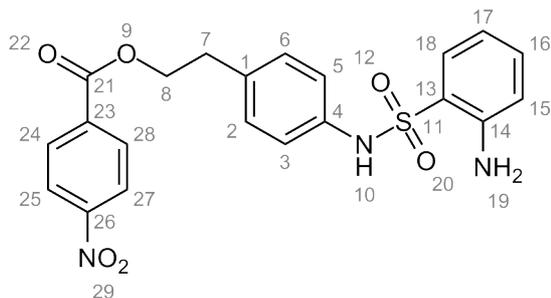
Herstellung: 0.48 mmol 1-(2-Aminophenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-harnstoff **171** wurde nach AAV14 mit 0.4 mmol (74 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: C₂₂H₂₀N₄O₅
 Mr: 420.42
 Ausbeute: 71 % (119 mg), hellgelber Feststoff
 Rf: 0.80 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 62.85; H, 4.79; N, 13.33
 ber. * 1 H₂O: C, 60.27; H, 5.06; N, 12.78
 gef.: C, 60.63; H, 4.83; N, 12.95

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.34 (s, 1H, NH, **20**), 9.05 (s, 1H, NH, **10**), 8.40-8.37 (m, 2H, Ar-CH, **25/27**), 8.30-8.26 (m, 2H, Ar-CH, **24/28**), 7.98-7.94 (m, 2H, NH/Ar-CH, **13/19**), 7.37-7.30 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/16**), 7.28-7.23 (m, 1H, Ar-CH, **18**), 7.08 (dd, *J* = 15.02, 7.94 Hz, 3H, Ar-CH, **2/6/17**), 4.55 (t, *J* = 5.20 Hz, 1H, OH, **9**), 3.56 (dt, *J* = 7.12, 5.25 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.64 (t, *J* = 7.12 Hz, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 164.38 (1C, CO, **21**), 152.83 (1C, CO, **11**), 149.44 (1C, Ar-C, **26**), 139.94 (1C, Ar-C, **23**), 137.57 (1C, Ar-C, **1**), 134.95 (1C, Ar-C, **4**), 133.16 (1C, Ar-C, **15**), 129.50 (2C, Ar-CH, **24/28**), 129.26 (2C, Ar-CH, **2/6**), 127.49 (1C, Ar-CH, **17**), 127.34 (1C, Ar-C, **14**), 126.90 (1C, Ar-CH, **18**), 123.66 (2C, Ar-CH, **25/27**), 122.65 (1C, Ar-CH, **19**), 121.88 (1C, Ar-CH, **16**), 118.42 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.41 (1C, CH_2 , **8**), 38.51 (1C, CH_2 , **7**)

179 (4-(2-Aminophenylsulfonamido)-phenethyl-4-nitrobenzoat)



Herstellung: 6 mmol (1754 mg) 2-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzensulfon-amid **172** wurden nach AAV14 mit 5 mmol (927 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

Mr: 441.46

Ausbeute: 11 % (24 mg), gelber Feststoff

Rf: 0.48 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

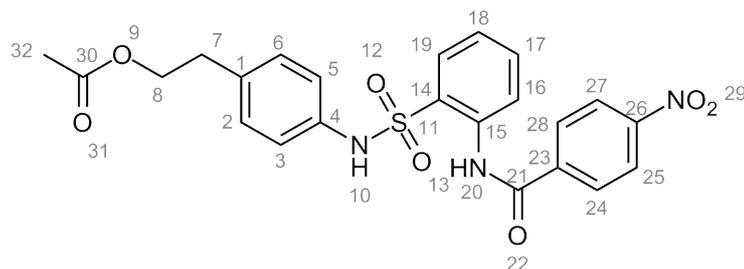
EA: ber.: C, 57.13; H, 4.34; N, 9.52

ber. * 1.67 H_2O : C, 53.50; H, 4.77; N, 8.91

gef.: C, 53.09; H, 5.04; N, 8.50

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10.10 (s, 1H, NH, **10**), 8.31 (d, J = 8.9, 2H, Ar-CH, **25/27**), 8.09 (d, J = 8.9, 2H, Ar-CH, **24/28**), 7.45 (dd, J = 1.5, 8.1, 1H, Ar-CH, **18**), 7.18-7.13 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/16**), 6.98 (d, J = 8.5, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.72 (d, J = 8.3, 1H, Ar-CH, **15**), 6.49 (t, J = 7.6, 1H, Ar-CH, **17**), 5.95 (s, 2H, NH_2 , **19**), 4.44 (t, J = 6.7, 2H, CH_2 , **8**), 2.92 (t, J = 6.7, 2H, CH_2 , **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 164.21 (1C, CO, **21**), 150.37 (1C, Ar-C, **26**), 146.46 (1C, Ar-C, **23**), 136.24 (1C, Ar-C, **4**), 135.20 (1C, Ar-C, **13**), 133.90 (1C, Ar-CH, **18**), 133.16 (1C, Ar-C, **14**), 130.63 (2C, Ar-CH, **24/28**), 129.64 (2C, Ar-CH, **2/6**), 123.99 (2C, Ar-CH, **25/27**), 119.56 (2C, Ar-CH, **3/5**), 118.81 (1C, Ar-C, **1**), 116.99 (1C, Ar-CH, **17**), 114.98 (1C, Ar-CH, **15**), 66.02 (1C, CH_2 , **8**), 33.62 (1C, CH_2 , **7**)

180 (4-(2-(4-Nitrobenzamido)-phenylsulfonamido)-phenethyl-essigsäureester)

Herstellung: 4-(2-Aminophenylsulfonamido)-phenethyl-essigsäureester **173** wurde nach AAV14 mit 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt. Bei der Aufreinigung wurde mit 1M HCl und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen.

Summenformel: C₂₃H₂₁N₃O₇S

Mr: 483.11

Ausbeute: wurde nicht bestimmt, weiße Kristalle

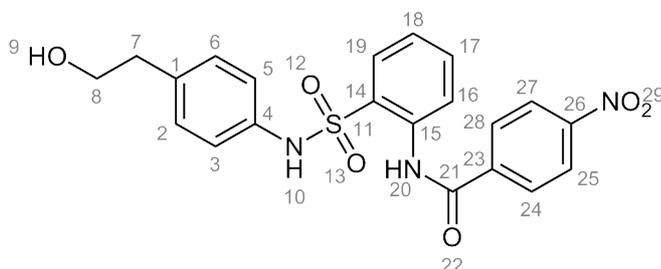
Rf: 0.32 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 57.14; H, 4.38; N, 8.69

gef.: C, 57.12; H, 4.57; N, 8.61

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.30 (s, 1H, NH, **20**), 10.18 (s, 1H, NH, **10**), 8.41 (d, *J* = 8.9, 2H, Ar-CH, **25/27**), 8.22 (dd, *J* = 1.0, 8.3, 1H, Ar-CH, **16**), 8.08 (d, *J* = 8.9, 2H, **24/28**), 7.77 (dd, *J* = 1.5, 8.1, 1H, Ar-CH, **19**), 7.68-7.64 (m, 1H, Ar-CH, **17**), 7.34-7.30 (m, 1H, Ar-CH, **18**), 7.01 (d, *J* = 8.5, 2H, Ar-CH, **3/5**), 6.93 (d, *J* = 8.5, 2H, **2/6**), 4.04 (t, *J* = 6.9, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, *J* = 6.9, 2H, CH₂, **7**), 1.90 (d, *J* = 19.6, 3H, CH₃, **32**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 169.98 (1C, CO, **30**), 163.16 (1C, CO, **21**), 149.65 (1C, Ar-C, **26**), 139.64 (1C, Ar-C, **14**), 135.60 (1C, Ar-C, **23**), 135.21 (1C, Ar-C, **15**), 134.90 (1C, Ar-C, **4**), 134.11 (1C, Ar-CH, **19**), 129.70 (2C, Ar-CH, **24/28**), 129.28 (1C, Ar-CH, **17**), 129.11 (1C, Ar-C, **1**), 128.98 (2C, Ar-CH, **2/6**), 125.11 (1C, Ar-CH, **18**), 124.14 (1C, Ar-CH, **16**), 123.98 (2C, Ar-CH, **25/27**), 122.52 (2C, Ar-CH, **3/5**), 64.15 (1C, CH₂, **8**), 33.68 (1C, CH₂, **7**), 20.74 (1C, CH₃, **32**)

181 (2-(4-Nitrobenzamido)-N-(4-propylphenyl)-benzamid)

Herstellung: 2 mmol (966 mg) 4-(2-(4-Nitrobenzamido)-phenylsulfonamido)-phenethyl-essigsäureester **180** wurde in 10 ml Methanol und 3.3 ml 1 N NaOH gelöst und auf 60 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit Wasser verdünnt und ein saurer pH-Wert eingestellt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und wiederum mit Wasser gewaschen. Zum Schluss wurde das

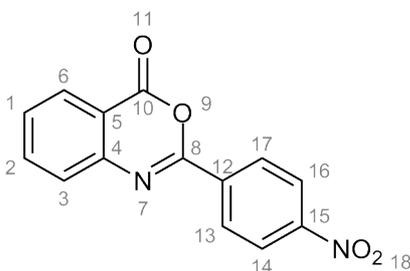
Lösungsmittel entfernt und das Produkt in THF gelöst und mit PE ausgefällt.

Summenformel: $C_{23}H_{21}N_3O_7S$
 Mr: 483.11
 Aussehen: weißer Feststoff
 Ausbeute: 41 % (396 mg)
 Rf: 0.64 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 57.14; H, 4.38; N, 8.69
 ber. * 0.33 H₂O: C, 56.37; H, 4.43; N, 9.39
 gef.: C, 56.58; H, 4.08; N, 9.23

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.27 (s, 1H, NH), 10.17 (s, 1H, NH), 8.41 (d, J = 8.8, 2H, Ar-CH, **25/27**), 8.23 (d, J = 7.6, 1H, Ar-CH, **16**), 8.08 (d, J = 8.9, 2H, Ar-CH, **24/28**), 7.78 (dd, J = 1.4, 8.0, 1H, Ar-CH, **19**), 7.66 (t, J = 7.8, 1H, Ar-CH, **17**), 7.32 (t, J = 7.7, 1H, Ar-CH, **18**), 6.97 (d, J = 8.4, 2H, Ar-CH, **3/5**), 6.90 (d, J = 8.4, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.51 (s, 1H, OH, **9**), 3.44 (s, 2H, CH₂, **8**), 2.53 (t, J = 7.0, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 163.17 (1C, CO, **21**), 149.64 (1C, Ar-C, **26**), 139.66 (1C, Ar-C, **14**), 136.90 (1C, Ar-C, **23**), 135.59 (1C, Ar-C, **15**), 134.34 (1C, Ar-C, **4**), 134.08 (1C, Ar-CH, **19**), 129.70 (2C, Ar-CH, **24/28**), 129.28 (1C, Ar-CH, **17**), 129.10 (1C, Ar-C, **1**), 128.97 (2C, Ar-CH, **2/6**), 125.09 (1C, Ar-CH, **18**), 124.08 (1C, Ar-CH, **16**), 123.97 (2C, Ar-CH, **25/27**), 122.42 (2C, Ar-CH, **3/5**), 61.97 (1C, CH₂, **7**), 38.35 (1C, CH₂, **8**)

182 (2-(4-Nitrophenyl)-4H-benzo-[d][1,3]-oxazin-4-on)



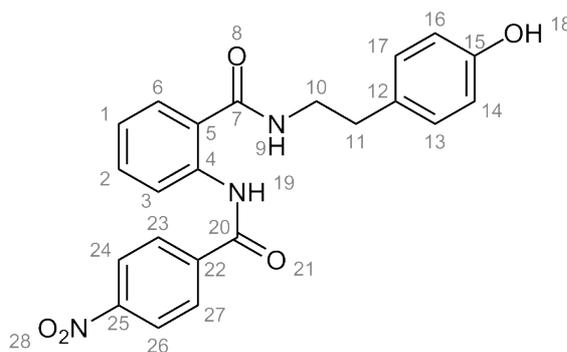
Herstellung: 10 mmol (1.37 g) Anthranilsäure wurde in 30 ml Pyridin unter Eiskühlung gerührt und tropfenweise mit 10 mmol (1.85 g) 4-Nitrobenzoylchlorid versetzt. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rest mit EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wurde dreimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, erhält man das hellgelbe Rohprodukt.

Summenformel: $C_{14}H_8N_2O_4$
 Mr: 268,22
 Ausbeute: 11 % (291 mg), hellgelber Feststoff
 Rf: 0.47 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 8.42-8.39 (m, 4H, Ar-CH, **13/14/16/17**), 8.18 (dd, J = 7.78, 1.24 Hz, 1H, Ar-CH, **6**), 8.01-7.95 (m, 1H, Ar-CH, **1**), 7.77 (d, J = 8.04 Hz, 1H, Ar-CH, **3**), 7.70-7.65 (m, 1H, Ar-CH, **2**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 158.68 (1C, CO, **10**), 154.97 (1C, C, **8**), 149.83 (1C, Ar-C, **4**), 146.00 (1C, Ar-C, **15**), 137.19 (1C, Ar-CH, **2**), 136.04 (1C, Ar-C, **12**), 129.59 (1C, Ar-CH, **6**), 129.36 (2C, Ar-CH, **13/17**), 128.36 (1C, Ar-CH, **1**), 127.46 (1C, Ar-CH, **3**), 124.32 (2C, Ar-CH, **14/16**), 117.45 (1C, Ar-C, **5**)

183 (N-(4-Hydroxyphenethyl)-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



Herstellung: Eine Mischung aus 0.5 mmol (134 mg) 2-(4-Nitrophenyl)-4H-benzo-[d][1,3]-oxazin-4-on **182**, 1 mmol (173 mg) 4-(2-Aminoethyl)-phenol-HCl, 10 Tropfen DIPEA und 5 ml DMF wurden in ein Reaktionsgefäß für die Mikrowelle gegeben. Die Reaktion wurde in der Mikrowelle mit folgenden Einstellungen durchgeführt: 150 W, 150 °C, run time: 5 min, hold time: 20 min. Die Lösung wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Produkt in THF gelöst und mit PE ausgefällt.

Summenformel: C₂₂H₁₉N₃O₄

Mr: 405.4

Ausbeute: 58% (117 mg), hellbeige Feststoff

Rf: 0.60 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 65.18; H, 4.72; N, 10.37

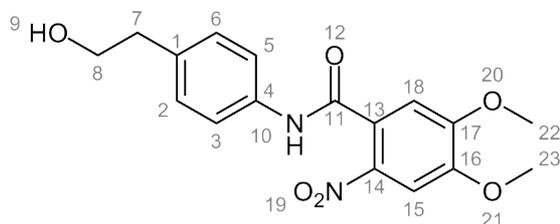
gef.: C, 64.98; H, 4.76; N, 10.17

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 12.68 (s, 1H, NH, **19**), 9.10 (s, 1H, OH, **18**), 8.92 (t, J = 5.53, 5.53 Hz, 1H, Ar-CH, **9**), 8.58 (dd, J = 8.31, 0.92 Hz, 1H, Ar-CH, **3**), 8.41 (d, J = 8.89 Hz, 2H, Ar-CH, **24/26**), 8.12 (d, J = 8.85 Hz, 2H, Ar-CH, **23/27**), 7.80 (dd, J = 7.94, 1.36 Hz, 1H, Ar-CH, **6**), 7.59-7.55 (m, 1H, Ar-CH, **2**), 7.23 (dt, J = 7.81, 1.12 Hz, 1H, Ar-CH, **1**), 7.02 (d, J = 8.43 Hz, 2H, Ar-CH, **13/17**), 6.65 (d, J = 8.45 Hz, 2H, Ar-CH, **14/16**), 3.47 (dd, J = 13.60, 6.70 Hz, 2H, CH₂, **10**), 2.75 (t, J = 7.34, 7.34 Hz, 2H, CH₂, **11**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 168.50 (1C, CO, **7**), 162.86 (1C, CO, **20**), 155.81 (1C, Ar-C, **15**), 149.59 (1C, Ar-C, **25**), 140.29 (1C, Ar-C, **22**), 139.00 (1C, Ar-C, **4**), 132.34 (1C, Ar-CH, **2**), 129.67 (2C, Ar-CH, **13/17**), 129.43 (1C, Ar-C, **12**), 128.60 (2C, Ar-CH, **23/27**), 128.27 (1C, Ar-CH, **6**), 124.29 (2C, Ar-CH, **24/26**), 123.55 (1C, Ar-CH, **1**), 120.95 (1C, Ar-C, **5**), 120.66 (1C, Ar-CH, **3**), 115.23 (2C, Ar-CH, **14/16**), 41.27 (1C, CH₂, **10**), 34.11 (1C, CH₂, **11**)

7.3.3.4 Variation der Anthranilsäure-Partialstruktur

184 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzamid)



Herstellung: Aus 4 mmol (725 mg) 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzoesäure wurde nach AAV13 zum entsprechenden Säurechlorid umgesetzt, das dann im nächsten Schritt nach AAV14 mit 4.8 mmol (658 mg) 4-Aminophenethylalkohol weiterverarbeitet wurde.

Summenformel: $C_{17}H_{18}N_2O_6$

Mr: 346.33

Ausbeute: 66% (913 mg), beigefarbener Feststoff

Rf: 0.58 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 58.96; H, 5.24; N, 8.09

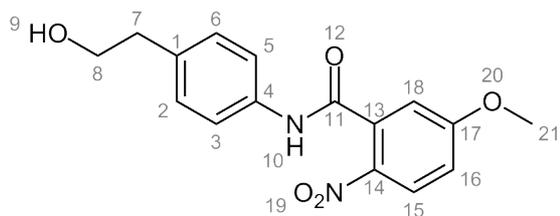
ber. * 0.33 H₂O: C, 57.95; H, 5.34; N, 7.95

gef.: C, 58.07; H, 5.25; N, 8.01

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.41 (s, 1H, NH, **10**), 7.68 (s, 1H, Ar-CH, **18**), 7.55 (d, J = 8.47 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.24 (s, 1H, Ar-CH, **15**), 7.18 (d, J = 8.48 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.61 (s, 1H, OH, **9**), 3.93 (s, 3H, CH₃, **23**), 3.91 (s, 3H, CH₃, **22**), 3.58 (t, J = 7.06 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, J = 7.10 Hz, 2H, CH₃, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 164.03 (1C, CO, **11**), 153.13 (1C, Ar-C, **17**), 149.05 (1C, Ar-C, **16**), 138.89 (1C, Ar-C, **14**), 137.13 (1C, Ar-C, **1**), 135.06 (1C, Ar-C, **4**), 129.17 (2C, Ar-CH, **2/6**), 127.59 (1C, Ar-C, **13**), 119.67 (2C, Ar-CH, **3/5**), 111.23 (1C, Ar-CH, **18**), 107.41 (1C, Ar-CH, **15**), 62.41 (1C, CH₂, **8**), 56.74 (1C, CH₃, **22**), 56.46 (1C, CH₃, **23**), 38.66 (1C, CH₂, **7**)

185 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-5-methoxy-2-nitrobenzamid)



Herstellung: Aus 4.8 mmol (946 mg) 5-Methoxy-2-nitrobenzoesäure wurde nach AAV13 das Säurechlorid generiert, das im nächsten Schritt nach AAV14 mit 4 mmol (548 mg) 4-Aminophenethylalkohol umgesetzt wurde.

Summenformel: $C_{16}H_{16}N_2O_5$

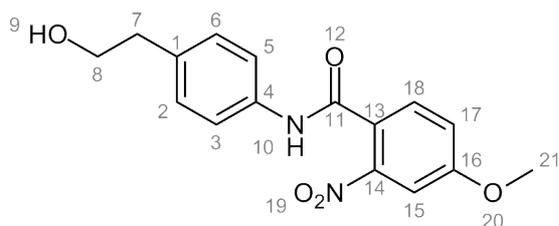
Mr: 316.31

Ausbeute: 73 % (935 mg), beigefarbener Feststoff
 Rf: 0.54 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 60.75; H, 5.10; N, 8.86
 ber. * 0.33 H₂O: C, 59.62; H, 5.21; N, 8.69
 gef.: C, 59.77; H, 5.19; N, 8.39

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.52 (s, 1H, NH, **10**), 8.16 (d, *J* = 9.77 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.55 (d, *J* = 8.45 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.22-7.17 (m, 4H, Ar-CH, **2/6/16/18**), 4.64 (s, 1H, OH, **9**), 3.93 (s, 3H, CH₃, **21**), 3.58 (t, *J* = 7.09 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, *J* = 7.08 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 163.95 (1C, Ar-C, **17**), 163.57 (1C, CO, **11**), 138.91 (1C, Ar-C, **14**), 137.01 (1C, Ar-C, **1**), 135.88 (1C, Ar-C, **4**), 135.20 (1C, Ar-C, **13**), 129.22 (2C, Ar-CH, **2/6**), 127.06 (1C, Ar-CH, **15**), 119.72 (2C, Ar-CH, **3/5**), 115.36 (1C, Ar-CH, **16**), 114.35 (1C, Ar-CH, **18**), 62.42 (1C, CH₂, **8**), 56.67 (1C, CH₃, **21**), 38.68 (1C, CH₂, **7**)

186 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-4-methoxy-2-nitrobenzamid)



Herstellung: Aus 5 mmol (986 mg) 4-Methoxy-2-nitrobenzoesäure wurde nach AAV13 das Säurechlorid hergestellt. Im nächsten Schritt wurde dieses Säurechlorid nach AAV14 mit 6 mmol (685 mg) 4-Aminophenethylalkohol zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₁₆H₁₆N₂O₅

Mr: 316.31

Ausbeute: 36% (573 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.09 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 60.75; H, 5.10; N, 8.86

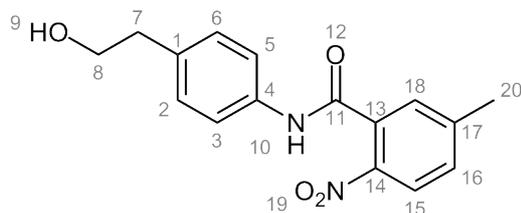
ber. * 0.5 H₂O: C, 59.07; H, 5.27; N, 8.61

gef.: C, 60.08; H, 5.05; N, 8.62

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.46 (s, 1H, NH, **10**), 7.70 (d, *J* = 8.51 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.60 (d, *J* = 2.55 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.54 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.37 (dd, *J* = 8.53, 2.54 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.18 (d, *J* = 8.42 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.59 (t, *J* = 5.22 Hz, 1H, OH, **9**), 3.90 (s, 3H, CH₃, **21**), 3.58 (dt, *J* = 7.05, 5.32 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, *J* = 7.08, 7.08 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 163.64 (1C, Ar-C, **16**), 160.59 (1C, CO, **11**), 148.61 (1C, Ar-C, **14**), 137.02 (1C, Ar-C, **1**), 135.22 (1C, Ar-C, **4**), 130.71 (1C, Ar-CH, **18**), 129.22 (2C, Ar-CH, **2/6**), 124.80 (1C, Ar-C, **13**), 119.78 (2C, Ar-CH, **3/5**), 118.92 (1C, Ar-CH, **17**), 109.58 (1C, Ar-CH, **15**), 62.42 (1C, CH₂, **8**), 56.47 (1C, CH₃, **21**), 38.67 (1C, CH₂, **7**)

187 (N-[4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl]-5-methyl-2-nitrobenzamid)



Herstellung: Aus 5 mmol (906 mg) 5-Methyl-2-nitrobenzoesäure wurde nach AAV13 zum Säurechlorid umgewandelt. Nach AAV14 wurde dieses Säurechlorid dann mit 6 mmol (823 mg) 4-Aminophenethylalkohol umgesetzt.

Summenformel: $C_{16}H_{16}N_2O_4$

Mr: 300.31

Ausbeute: 69 % (1041 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.71 (Kieselgel, EtOAc)

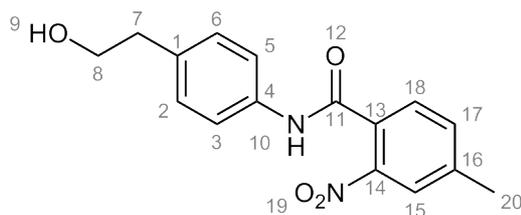
EA: ber.: C, 63.99; H, 5.37; N, 9.33

gef.: C, 64.23; H, 5.43; N, 9.16

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.48 (s, 1H, NH), 8.04 (d, J = 8.3, 1H, Ar-CH, **18**), 7.54 (m, 4H, Ar-CH, **3/5/15/16**), 7.18 (d, J = 8.5, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.59 (t, J = 5.2, 1H, OH, **9**), 3.58 (td, J = 5.3, 7.1, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, J = 7.1, 2H, CH₂, **7**), 2.46 (s, 3H, CH₃, **20**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 164.02 (1C, CO, **11**), 145.19 (1C, Ar-C, **14**), 143.96 (1C, Ar-C, **4**), 136.76 (1C, Ar-C, **1**), 135.07 (1C, Ar-C, **17**), 132.98 (1C, Ar-C, **13**), 130.87 (1C, Ar-CH, **16**), 129.46 (1C, Ar-CH, **18**), 129.06 (2C, Ar-CH, **2/6**), 124.24 (1C, Ar-CH, **15**), 119.54 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.22 (1C, CH₂; **8**), 38.49 (1C, CH₂; **7**), 20.76 (1C, CH₃; **20**)

188 (N-[4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl]-4-methyl-2-nitrobenzamid)



Herstellung: Aus 5 mmol (906 mg) 4-Methyl-2-nitrobenzoesäure wurde nach AAV13 das Säurechlorid hergestellt, das dann im nächsten Schritt nach AAV14 mit 6 mmol (823 mg) 4-Aminophenethylalkohol zur Reaktion gebracht wurde.

Summenformel: $C_{16}H_{16}N_2O_4$

Mr: 300.31

Ausbeute: 65 % (972 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.64 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 63.99; H, 5.37; N, 9.33

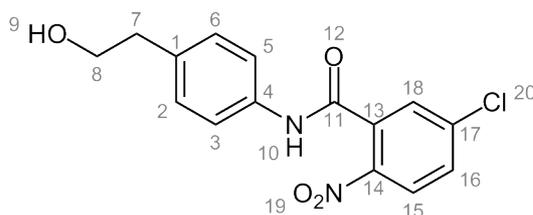
ber. * 0.16 H₂O: C, 63.36; H, 5.43; N, 9.24

gef.: C, 63.52; H, 5.34; N, 9.22

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10.49 (s, 1H, NH, **10**), 7.94 (s, 1H, Ar-CH, **15**), 7.64 (m, 2H, Ar-CH, **17/18**), 7.55 (d, J = 8.5, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.18 (d, 8.5, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.59 (t, J = 5.2, 1H, OH, **9**), 3.58 (td, J = 5.3, 7.1, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, J = 7.1, 2H, CH₂, **7**), 2.46 (s, 3H, CH₃, **20**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 164.01 (1C, CO, **11**), 146.87 (1C, Ar-C, **16**), 141.53 (1C, Ar-C, **14**), 136.95 (1C, Ar-C, **4**), 135.25 (1C, Ar-C, **1**), 134.27 (1C, Ar-CH, **18**), 130.16 (1C, Ar-C, **13**), 129.22 (3C, Ar-CH, **2/6/17**), 124.37 (1C, Ar-CH, **15**), 119.75 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.39 (1C, CH₂, **8**), 38.66 (1C, CH₂, **7**), 20.60 (1C, CH₃, **20**)

189 (N-[4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl]-2-nitro-5-chlorbenzamid)



Herstellung: 5 mmol (1008 mg) 5-Chlor-2-nitrobenzoesäure wurde nach AAV13 zum Säurechlorid umgewandelt. Nach AAV 14 wurde dann aus 6 mmol (823 mg) 4-Aminophenethylalkohol und dem Säurechlorid das Carbonsäureamid hergestellt.

Summenformel: C₁₅H₁₃ClN₂O₄

Mr: 320.73

Ausbeute: 79% (1269 mg), gelber Feststoff

Rf: 0.52 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

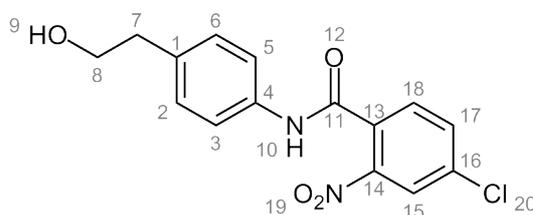
EA: ber.: C, 56.17; H, 4.09; N, 8.73

gef.: C, 56.21; H, 4.20; N, 8.57

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10.60 (s, 1H, NH, **10**), 8.16 (d, J = 8.72 Hz, 1H, NH, **15**), 7.90 (d, J = 2.25 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.82 (dd, J = 8.78, 2.27 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.54 (d, J = 8.47 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.20 (d, J = 8.50 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.59 (t, J = 5.20 Hz, 1H, OH, **9**), 3.59 (dt, J = 7.02, 5.27 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.70 (t, J = 7.07 Hz, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 162.47 (1C, CO, **11**), 145.22 (1C, Ar-C, **14**), 138.82 (1C, Ar-C, **17**), 136.66 (1C, Ar-C, **1**), 135.57 (1C, Ar-C, **4**), 134.49 (1C, Ar-C, **13**), 130.82 (1C, Ar-CH, **16**), 129.31 (2C, Ar-CH, **2/6**), 129.27 (1C, Ar-CH, **18**), 126.44 (1C, Ar-CH, **15**), 119.83 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.38 (1C, CH₂, **8**), 38.67 (1C, CH₂, **7**)

190 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-4-chlor-2-nitro-benzamid)



Herstellung: Aus 8 mmol (1612 mg) 4-Chlor-2-nitro-benzoesäure wurde nach AAV13 das entsprechende Säurechlorid hergestellt. Nach AAV14 wurde danach 9.6 mmol (1316 mg) 4-Aminophenethylalkohol mit diesem Säurechlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{15}H_{13}ClN_2O_4$

Mr: 320.73

Ausbeute: 88 % (2280 mg), gelber Niederschlag

Rf: 0.66 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

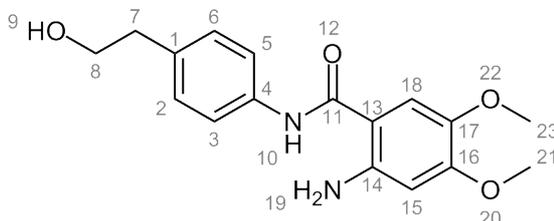
EA: ber.: C, 56.17; H, 4.09; N, 8.73

gef.: C, 55.92; H, 4.28; N, 8.41

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.60 (s, 1H, NH, **10**), 8.24 (d, J = 2.05 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.95 (dd, J = 8.21, 2.11 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.80 (d, J = 8.21 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.53 (d, J = 8.47 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.19 (d, J = 8.47 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.59 (s, 1H, OH, **9**), 3.61-3.55 (m, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, J = 7.06 Hz, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 162.94 (1C, CO, **11**), 147.59 (1C, Ar-C, **14**), 136.68 (1C, Ar-C, **16**), 135.55 (1C, Ar-C, **1**), 135.06 (1C, Ar-C, **4**), 133.77 (1C, Ar-CH, **18**), 131.33 (1C, Ar-C, **13**), 131.04 (1C, Ar-CH, **17**), 129.30 (2C, Ar-CH, **2/6**), 124.32 (1C, Ar-CH, **15**), 119.81 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.37 (1C, CH₂, **8**), 38.65 (1C, CH₂, **7**)

191 (2-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-4,5-dimethoxybenzamid)



Herstellung: Aus 2.31 mmol (800 mg) N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzamid **184** wurde nach AAV16 die entsprechende Aminoverbindung hergestellt.

Summenformel: $C_{17}H_{20}N_2O_4$

Mr: 316.35

Ausbeute: 83% (607 mg), hellbrauner Feststoff

Rf: 0.21 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 64.54; H, 6.37; N, 8.86

ber. * 0.33 H₂O: C, 64.54; H, 6.37; N, 8.86

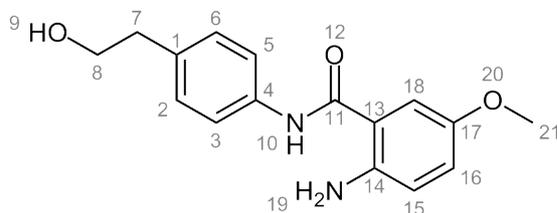
gef.: C, 63.02; H, 6.39; N, 8.47

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.64 (s, 1H, NH, **10**), 7.54 (d, J = 8.49 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.23 (s, 1H, Ar-CH, **18**), 7.15 (d, J = 8.50 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.36 (s, 1H, Ar-CH, **15**), 6.27 (s, 2H, NH₂, **19**), 4.59 (s, 1H, OH, **9**), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.61-3.54 (m, 2H, CH₂, **8**), 2.68 (t, J = 7.14, 7.14 Hz, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.39 (1C, CO, **11**), 153.43 (1C, Ar-C, **16**), 146.87 (1C, Ar-C, **14**), 139.18 (1C, Ar-C, **17**), 137.37 (1C, Ar-C, **1**), 134.45 (1C, Ar-C, **4**), 128.86 (2C, Ar-CH, **2/6**), 120.98 (2C,

Ar-CH, **3/5**), 113.40 (1C, Ar-CH, **18**), 105.57 (1C, Ar-C, **13**), 100.08 (1C, Ar-CH, **15**), 62.45 (1C, CH₂, **8**), 57.01 (1C, CH₃, **21**), 55.32 (1C, CH₃, **23**), 38.67 (1C, CH₂, **7**)

192 (2-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-5-methoxybenzamid)



Herstellung: 3.7 mmol (1.17 g) N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-5-methoxy-2-nitro-benzamid **185** wurde nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: C₁₆H₁₈N₂O₃

Mr: 286.33

Ausbeute: 75% (794 mg), hellbrauner Feststoff

Rf: 0.23 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 67.12; H, 6.34; N, 9.78

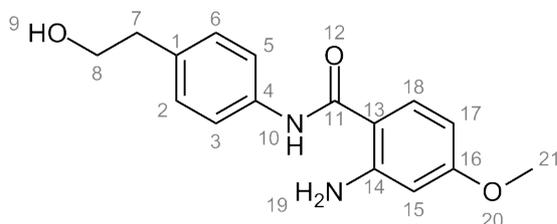
ber. * 0.66 H₂O: C, 64.41; H, 6.53; N, 9.39

gef.: C, 64.14; H, 5.75; N, 9.00

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.94 (s, 1H, NH, **10**), 7.57 (d, *J* = 8.46 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.18-7.14 (m, 3H, Ar-CH, **2/6/18**), 6.89 (dd, *J* = 8.85, 2.88 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 6.71 (d, *J* = 8.86 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 5.83 (s, 2H, NH₂, **19**), 4.65 (s, 1H, OH, **9**), 3.72 (s, 3H, CH₃, **21**), 3.60-3.56 (m, 2H, CH₂, **8**), 2.68 (t, *J* = 7.13 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.51 (1C, CO, **11**), 149.53 (1C, Ar-C, **17**), 143.89 (1C, Ar-C, **14**), 137.17 (1C, Ar-C, **1**), 134.79 (1C, Ar-C, **4**), 128.93 (2C, Ar-CH, **2/6**), 120.79 (2C, Ar-CH, **3/5**), 119.75 (1C, Ar-CH, **16**), 117.84 (1C, Ar-CH, **15**), 116.05 (1C, Ar-C, **13**), 112.94 (1C, Ar-CH, **18**), 62.43 (1C, CH₂, **8**), 55.80 (1C, CH₃, **21**), 38.68 (1C, CH₂, **7**)

193 (2-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)phenyl)-4-methoxybenzamid)



Herstellung: 1.68 mmol (531 mg) N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-4-methoxy-2-nitrobenz-amid **186** wurde nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: C₁₆H₁₈N₂O₃

Mr: 286.33

Ausbeute: 68% (330 mg), hellgelber Feststoff

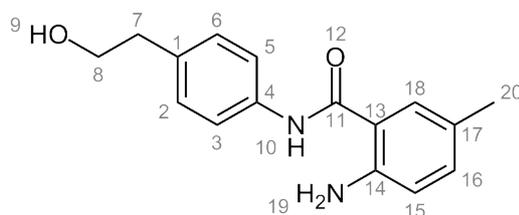
Rf: 0.25 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 67.12; H, 6.34; N, 9.78
 ber. * 0.2 H₂O: C, 66.28; H, 6.40; N, 9.66
 gef.: C, 66.53; H, 6.402; N, 9.624

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.68 (s, 1H, NH, **10**), 7.61 (d, *J* = 8.86 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.56 (d, *J* = 8.48 Hz, 2H, **3/5**), 7.13 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.53 (s, 2H, NH₂, **19**), 6.27 (d, *J* = 2.54 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 6.17 (dd, *J* = 8.81, 2.54 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 4.58 (t, *J* = 5.23 Hz, 1H, OH, **9**), 3.58 (dt, *J* = 7.14, 5.25 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.68 (t, *J* = 7.14 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.53 (1C, Ar-C, **16**), 162.51 (1C, CO, **11**), 152.31 (1C, Ar-C, **14**), 137.45 (1C, Ar-C, **1**), 134.37 (1C, Ar-C, **4**), 130.46 (1C, Ar-CH, **18**), 128.88 (2C, Ar-CH, **2/6**), 120.67 (2C, Ar-CH, **3/5**), 108.26 (1C, Ar-C, **13**), 102.51 (1C, Ar-CH, **17**), 99.62 (1C, Ar-CH, **15**), 62.46 (1C, CH₂, **8**), 55.02 (1C, CH₃, **21**), 38.67 (1C, CH₂, **7**)

194 (2-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-5-methylbenzamid)



Herstellung: 3 mmol (901 mg) N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-5-methyl-2-nitro-benzamid **187** wurde nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: C₁₆H₁₈N₂O₂

Mr: 270.33

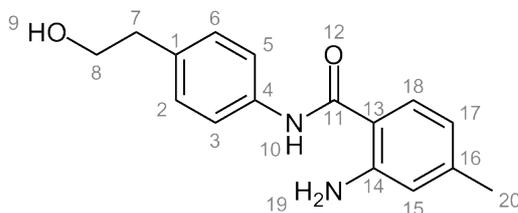
Ausbeute: 96 % (778 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.18 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36
 ber. * 0.33 H₂O: C, 69.54; H, 6.81; N, 10.14
 gef.: C, 69.30; H, 6.58; N, 9.82

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.86 (s, 1H, NH, **10**), 7.59 (d, *J* = 8.4, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.41 (s, 1H, Ar-CH, **18**), 7.15 (d, *J* = 8.4, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.01 (dd, *J* = 1.9, 8.3, 1H, Ar-CH, **16**), 6.66 (d, *J* = 8.3, 1H, Ar-CH, **15**), 6.05 (s, 2H, NH₂, **19**), 4.59 (s, 1H, OH, **9**), 3.58 (t, *J* = 6.8, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, *J* = 7.1, 2H, CH₂, **7**), 2.20 (s, 3H, CH₃, **20**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.84 (1C, CO, **11**), 147.47 (1C, Ar-C, **14**), 137.29 (1C, Ar-C, **4**), 134.61 (1C, Ar-C, **1**), 132.91 (1C, Ar-CH, **16**), 128.92 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.60 (1C, Ar-CH, **18**), 123.26 (1C, Ar-C, **17**), 120.59 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.66 (1C, Ar-CH, **15**), 115.65 (1C, Ar-C, **13**), 62.43 (1C, CH₂, **8**), 38.66 (1C, CH₂, **7**), 20.16 (1C, CH₃, **20**)

195 (2-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-4-methylbenzamid)

Herstellung: 3 mmol (901 mg) N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-4-methyl-2-nitrobenzamid **188** wurde nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: $C_{16}H_{18}N_2O_2$

Mr: 270.32

Ausbeute: 87 % (709 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.49 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

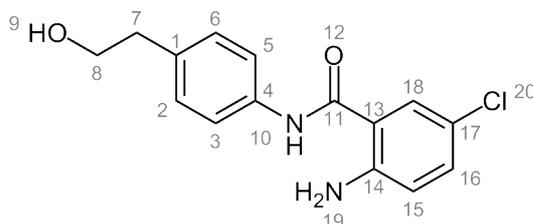
EA: ber.: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36

ber. * 0.33 H₂O: C, 69.54; H, 6.81; N, 10.14

gef.: C, 69.37; H, 6.41; N, 9.97

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.78 (s, 1H, NH, **10**), 7.58 (d, J = 8.5, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.54 (d, J = 8.1, 1H, Ar-CH, **18**), 7.14 (d, J = 8.5, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.54 (d, J = 0.6, 1H, Ar-CH, **15**), 6.40 (dd, J = 1.4, 8.2, 1H, Ar-CH, **17**), 6.31 (s, 2H, NH₂, **19**), 4.59 (t, J = 5.0, 1H, OH, **9**), 3.58 (dd, J = 7.1, 11.8, 2H, CH₂, **8**), 2.68 (t, J = 7.1, 2H, CH₂, **7**), 2.19 (s, 3H, CH₃, **20**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.75 (1C, CO, **11**), 150.08 (1C, Ar-C, **14**), 141.94 (1C, Ar-C, **16**), 137.33 (1C, Ar-C, **4**), 134.52 (1C, Ar-C, **1**), 128.89 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.75 (1C, Ar-CH, **18**), 120.66 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.62 (1C, Ar-CH, **17**), 116.02 (1C, Ar-CH, **15**), 112.71 (1C, Ar-C, **13**), 62.43 (1C, CH₂, **8**), 38.66 (1C, CH₂, **7**), 21.24 (1C, CH₃, **20**)

196 (2-Amino-5-chloro-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid)

Herstellung: 3.6 mmol (1181 mg) N-[4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl]-2-nitro-5-chlorbenzamid **189** wurde nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: $C_{15}H_{13}ClN_2O_2$

Mr: 290.74

Ausbeute: 90 % (945 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.40 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 61.97; H, 5.20; N, 9.64

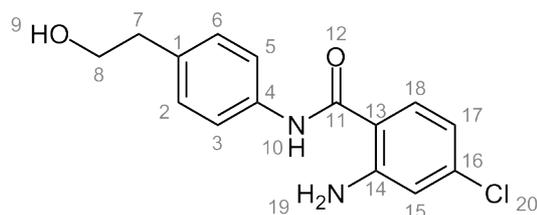
gef.: C, 61.95; H, 5.30; N, 9.25

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.00 (s, 1H, NH, **10**), 7.66 (d, J = 2.5, 1H, Ar-CH, **18**), 7.58 (d,

$J=8.5$, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.21 (dd, $J=2.5$, 8.8, 1H, Ar-CH, **16**), 7.16 (d, $J=8.5$, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.77 (d, $J=8.8$, 1H, Ar-CH, **15**), 6.41 (s, 2H, NH₂, **19**), 4.23 (s, 1H, OH, **9**), 3.59 (t, $J=7.1$, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, $J=7.1$, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 166.52 (1C, CO, **11**), 148.66 (1C, Ar-C, **14**), 136.95 (1C, Ar-C, **4**), 134.98 (1C, Ar-C, **1**), 131.82 (1C, Ar-CH, **16**), 128.96 (2C, Ar-CH, **2/6**), 127.92 (1C, Ar-CH, **18**), 120.75 (2C, Ar-CH, **3/5**), 118.16 (1C, Ar-CH, **15**), 118.02 (1C, Ar-C, **17**), 116.32 (1C, Ar-C, **13**), 62.39 (1C, CH₂, **8**), 38.65 (1C, CH₂, **7**)

197 (2-Amino-4-chlor-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 3.38 mmol (1084 mg) N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-4-chlor-2-nitrobenzamid **190** wurde nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: C₁₅H₁₅ClN₂O₂

Mr: 290.74

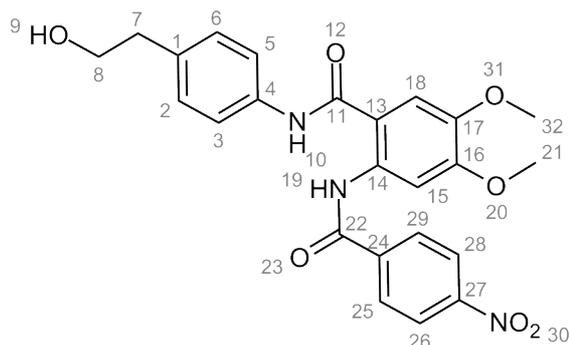
Ausbeute: 93 % (914 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.66 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.13 (s, 1H, NH, **10**), 9.18 (s, 1H, NH, **19**), 8.83 (d, J = 1.48 Hz, 1H, NH, **19**), 7.68 (d, J = 8.34 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.57 (d, J = 8.50 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.20 (d, J = 2.17 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.17 (d, J = 8.56 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.88 (dd, J = 8.31, 2.19 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 4.58 (t, J = 5.19 Hz, 1H, OH, **9**), 3.61-3.55 (m, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, J = 7.10 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 166.10 (1C, CO, **11**), 153.16 (1C, Ar-C, **14**), 137.12 (1C, Ar-C, **16**), 136.73 (1C, Ar-C, **1**), 135.27 (1C, Ar-C, **4**), 130.26 (1C, Ar-CH, **18**), 129.05 (2C, Ar-CH, **2/6**), 120.76 (2C, Ar-CH, **3/5**), 117.49 (1C, Ar-CH, **17**), 116.11 (1C, Ar-C, **13**), 112.74 (1C, Ar-CH, **15**), 62.38 (1C, CH₂, **8**), 38.66 (1C, CH₂, **7**)

198 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-4,5-dimethoxy-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



Herstellung: Aus 0.48 mmol (152 mg) 2-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-4,5-dimethoxybenzamid **191** und 0.4 mmol (74 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid wurde nach AAV14 das Carbonsäureamid hergestellt.

Summenformel: $C_{24}H_{23}N_3O_7$

Mr: 465.46

Ausbeute: 41 % (77 mg), gelber Feststoff

Rf: 0.1 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 61.93; H, 4.98; N, 9.03

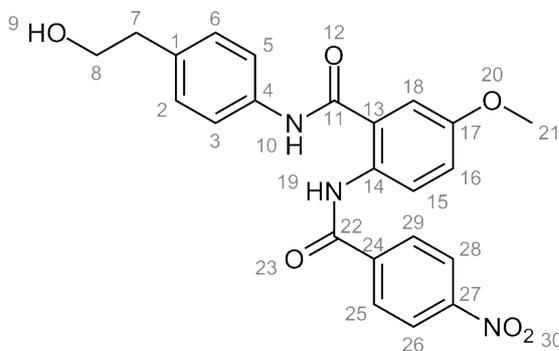
ber. * 0.4 H₂O: C, 60.99; H, 5.08; N, 8.89

gef.: C, 61.25; H, 5.44; N, 8.46

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 12.35 (s, 1H, NH, **10**), 10.33 (s, 1H, NH, **19**), 8.38 (d, J = 8.68 Hz, 2H, Ar-CH, **26/28**), 8.26 (s, 1H, Ar-CH, **18**), 8.12 (d, J = 8.69 Hz, 2H, Ar-CH, **25/29**), 7.54-7.50 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/15**), 7.20 (d, J = 8.29 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.60 (s, 1H, OH, **9**), 3.87 (s, 3H, CH₃, **32**), 3.86 (s, 3H, CH₃, **21**), 3.62-3.57 (m, 1H, CH₂, **8**), 2.70 (t, J = 7.03 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.12 (1C, CO, **11**), 162.88 (1C, CO, **22**), 151.71 (1C, Ar-C, **16**), 149.41 (1C, Ar-C, **27**), 144.43 (1C, Ar-C, **17**), 140.64 (1C, Ar-C, **24**), 136.29 (1C, Ar-C, **1**), 135.79 (1C, Ar-C, **4**), 134.26 (1C, Ar-C, **14**), 129.09 (2C, Ar-CH, **25/29**), 128.55 (2C, Ar-CH, **2/6**), 124.19 (2C, Ar-CH, **26/28**), 121.89 (2C, Ar-CH, **3/5**), 113.80 (1C, Ar-C, **13**), 112.21 (1C, Ar-CH, **18**), 105.08 (1C, Ar-CH, **15**), 62.35 (1C, CH₂, **8**), 56.21 (1C, CH₃, **32**), 55.75 (1C, CH₃, **21**), 38.66 (1C, CH₂, **7**)

199 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-5-methoxy-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (171 mg) 2-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-5-methoxybenzamid **192** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (93 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: $C_{23}H_{21}N_3O_6$

Mr: 435.43

Ausbeute: 56% (91 mg), gelber Feststoff

Rf: 0.56 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

UV/Vis: $\lambda_{\max 1}$ = 204.42 nm, $\lambda_{\max 2}$ = 257.48 in Acetonitril/Wasser (80:20)

HPLC: k' = 1.33 (RP8-Säule, Acetonitril/Wasser (80:20))

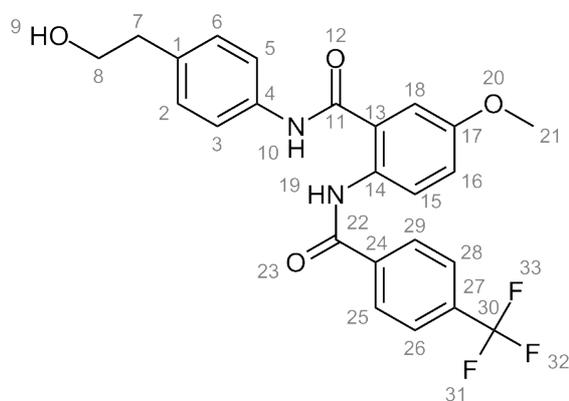
Reinheit: 95.8 %

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.44 (s, 1H, NH, **19**), 10.52 (s, 1H, NH, **10**), 8.36 (d, J = 8.74 Hz, 2H, Ar-CH, **26/28**), 8.16 (d, J = 8.95 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 8.11 (d, J = 8.89 Hz, 2H, Ar-CH, **25/29**), 7.58

(d, $J = 8.72$ Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.44 (d, $J = 3.27$ Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.20-7.15 (m, 3H, Ar-CH, **2/6/18**), 4.61 (s, 1H, OH, **9**), 3.85 (s, 3H, OCH₃, **21**), 3.57 (t, $J = 7.18$ Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.68 (t, $J = 7.03$ Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 166.56$ (1C, CO, **11**), 163.12 (1C, CO, **22**), 155.56 (1C, Ar-C, **17**), 149.35 (1C, Ar-C, **27**), 140.62 (1C, Ar-C, **24**), 136.61 (1C, Ar-C, **1**), 135.57 (1C, Ar-C, **4**), 130.87 (1C, Ar-C, **14**), 129.06 (2C, Ar-CH, **25/29**), 128.74 (2C, Ar-CH, **2/6**), 126.51 (1C, Ar-C, **13**), 124.38 (1C, Ar-CH, **15**), 124.04 (2C, Ar-CH, **26/28**), 121.17 (2C, Ar-CH, **3/5**), 117.41 (1C, Ar-CH, **16**), 114.13 (1C, Ar-CH, **18**), 62.37 (1C, CH₂, **8**), 55.77 (1C, OCH₃, **21**), 38.66 (1C, CH₂, **7**)

200 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-5-methoxy-2-(4-(trifluoromethyl)-benzamido)-benzamid)



Herstellung: Aus 0.4 mmol (76 mg) Trifluormethylbenzoesäure wurde nach AAV13 das entsprechende Säurechlorid hergestellt. Im nächsten Schritt wurde nach AAV14 dieses Säurechlorid mit 0.48 mmol (171 mg) 2-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-5-methoxybenzamid **192** zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₂₄H₂₁F₃N₂O₄

Mr: 458.43

Ausbeute: 75% (1382 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.24 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 62.88; H, 4.62; N, 6.11

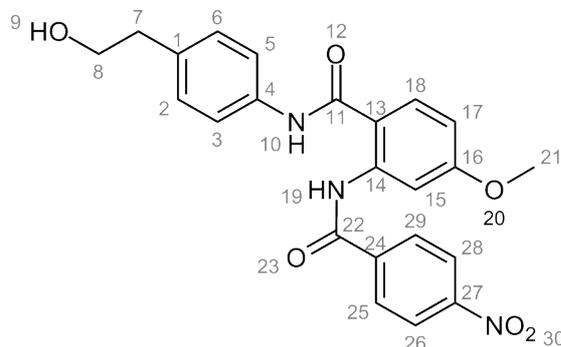
ber. * 0.33 H₂O: C, 62.07; H, 4.70; N, 6.03

gef.: C, 61.92; H, 5.02; N, 6.00

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $\delta = 11.41$ (s, 1H, NH), 10.40 (s, 1H, NH), 8.22 (d, $J = 8.99$ Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 8.07 (d, $J = 8.15$ Hz, 2H, Ar-CH, **25/29**), 7.92 (d, $J = 8.28$ Hz, 2H, Ar-CH, **26/28**), 7.57 (d, $J = 8.39$ Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.42 (d, $J = 2.82$ Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.22-7.17 (m, 3H, Ar-CH, **2/6/18**), 3.85 (s, 3H, OCH₃, **21**), 3.58 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, $J = 7.07$ Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 166.73$ (1C, CO), 163.43 (1C, CO), 155.46 (1C, Ar-C, **17**), 138.59 (1C, Ar-C, **24**), 136.48 (1C, Ar-C, **1**), 135.71 (1C, Ar-C, **4**), 131.69 (q, $J = 32.17$ Hz, 1C, Ar-C, **27**), 131.06 (1C, Ar-C, **14**), 129.10 (2C, Ar-CH, **25/29**), 128.08 (2C, Ar-CH, **2/6**), 125.98 (2C, Ar-CH, **26/28**), 124.00 (dd, $J = 545.24, 272.61$ Hz, 1C, Ar-C, **30**), 123.98 (1C, Ar-CH, **15**), 121.24 (2C, Ar-CH, **3/5**), 118.29 (1C, Ar-C, **13**), 117.39 (1C, Ar-CH, **16**), 114.19 (1C, Ar-CH, **18**), 62.38 (1C, CH₂, **8**), 55.76 (1C, OCH₃, **21**), 38.68 (1C, CH₂, **7**)

201 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-4-methoxy-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (172 mg) 2-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)phenyl)-4-methoxybenzamid **193** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (93 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht. Die Aufreinigung des Produktes erfolgte säulenchromatographisch mit EtOAc/PE (1:1) als Elutionsmittel.

Summenformel: $C_{23}H_{21}N_3O_6$

Mr: 435.43

Ausbeute: 60 % (131 mg), gelber Feststoff

Rf: 0.26 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

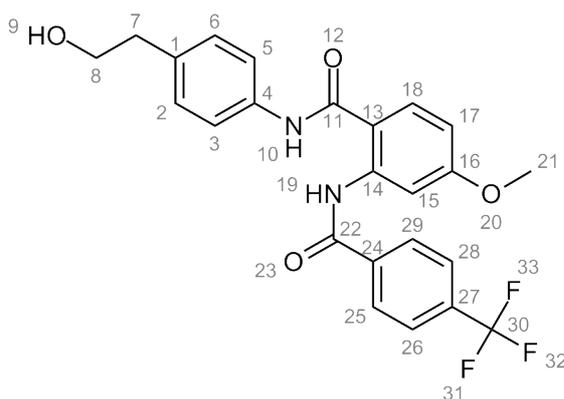
EA: ber.: C, 63.44; H, 4.86; N, 9.65

gef.: C, 63.42; H, 4.88; N, 9.28

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 12.59 (s, 1H, NH, **19**), 10.32 (s, 1H, NH, **10**), 8.40 (d, J = 8.86 Hz, 2H, Ar-CH, **26/28**), 8.25 (d, J = 2.63 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 8.12 (d, J = 8.95 Hz, 2H, Ar-CH, **25/29**), 8.00 (d, J = 8.89 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.56 (d, J = 8.45 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.20 (d, J = 8.46 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.87 (dd, J = 8.84, 2.61 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 4.59 (t, J = 5.19 Hz, 1H, OH, **9**), 3.87 (s, 3H, CH_3 , **21**), 3.59 (dt, J = 7.07, 5.26 Hz, 2H, CH_2 , **8**), 2.70 (t, J = 7.07 Hz, 2H, CH_2 , **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 167.40 (1C, CO, **11**), 163.14 (1C, CO, **22**), 162.42 (1C, Ar-C, **16**), 149.59 (1C, Ar-C, **27**), 141.09 (1C, Ar-C, **24**), 140.22 (1C, Ar-C, **14**), 136.32 (1C, Ar-C, **1**), 135.76 (1C, Ar-C, **4**), 130.78 (1C, Ar-CH, **18**), 129.09 (2C, Ar-CH, **25/29**), 128.62 (2C, Ar-CH, **2/6**), 124.30 (2C, Ar-CH, **26/28**), 121.70 (2C, Ar-CH, **3/5**), 113.84 (1C, Ar-C, **13**), 109.11 (1C, Ar-CH, **17**), 106.10 (1C, Ar-CH, **15**), 62.36 (1C, CH_2 , **8**), 55.68 (1C, CH_3 , **21**), 38.66 (1C, CH_2 , **7**)

202 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-4-methoxy-2-(4-(trifluoromethyl)-benzamido)-benzamid)



Herstellung: Aus 0.5 mmol (95 mg) Trifluormethylbenzoesäure wurde nach AAV13 das korrespondierende Säurechlorid hergestellt, welches dann nach AAV14 mit 0.6 mmol (172 mg) 2-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-4-methoxybenzamid **193** zur Reaktion. Die Aufreinigung des Produktes erfolgte säulenchromatographisch mit EtOAc/PE (1:1) als Elutionsmittel.

Summenformel: C₂₄H₂₁F₃N₂O₄

Mr: 458.43

Ausbeute: 70% (128 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.31 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

UV/Vis: λ_{max1} = 227.31 nm; λ_{max2} = 265.59 nm in Acetonitril/Wasser (80:20)

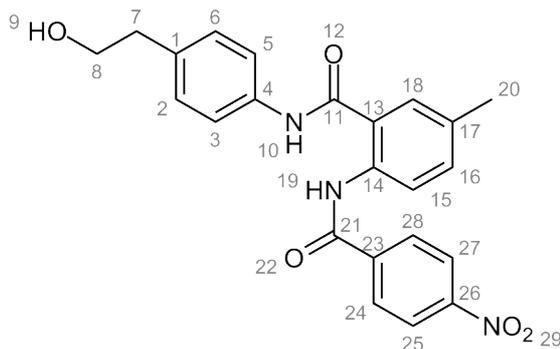
HPLC: k' = 1.08 (RP8-Säule, Acetonitril/Wasser (80:20))

Reinheit: 99.01 %

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 12.56 (s, 1H, NH), 10.32 (s, 1H, NH), 8.29 (d, *J* = 1.68 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 8.10 (d, *J* = 7.93 Hz, 2H, Ar-CH, **25/29**), 7.99 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.96 (d, *J* = 8.01 Hz, 2H, Ar-CH, **26/28**), 7.56 (d, *J* = 8.07 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.20 (d, *J* = 8.05 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.86 (dd, *J* = 8.75, 1.81 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 4.59 (t, *J* = 4.99 Hz, 1H, OH, **9**), 3.87 (s, 3H, OCH₃, **21**), 3.59 (dd, *J* = 12.09, 6.58 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.70 (t, *J* = 6.92 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.46 (1C, CO), 163.60 (1C, CO), 162.44 (1C, Ar-C, **16**), 141.25 (1C, Ar-C, **14**), 138.43 (1C, Ar-C, **24**), 136.32 (1C, Ar-C, **1**), 135.76 (1C, Ar-C, **4**), 131.96 (q, *J* = 32.21 Hz, 1C, Ar-C, **27**), 130.77 (1C, Ar-CH, **18**), 129.09 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.00 (2C, Ar-CH, **25/29**), 126.21 (2C, Ar-CH, **26/28**), 123.94 (q, *J* = 272.71 Hz, 1C, C, **30**), 121.71 (2C, **3/5**), 113.67 (1C, Ar-C, **13**), 108.98 (1C, Ar-CH, **17**), 105.96 (1C, Ar-CH, **15**), 62.36 (1C, CH₂, **8**), 55.67 (1C, OCH₃, **21**), 38.66 (1C, CH₂, **7**)

203 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-5-methyl-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (162 mg) 2-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-5-methyl-benzamid **194** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (93 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₂₃H₂₁N₃O₅

Mr: 419.15

Ausbeute: 48 % (101 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.76 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 65.86; H, 5.05; N, 10.02

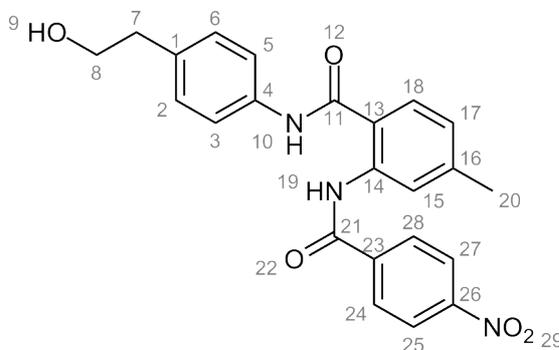
ber. * 0.33 H₂O: C, 64.93; H, 5.13; N, 9.88

gef.: C, 64.54; H, 5.12; N, 9.73

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 11.73 (s, 1H, NH), 10.41 (s, 1H, NH), 8.37 (d, J = 8.6, 2H, Ar-CH, **25/27**), 8.26 (d, J = 8.3, 1H, Ar-CH, **16**), 8.10 (d, J = 8.6, 2H, Ar-CH, **24/28**), 7.74 (s, 1H, Ar-CH, **18**), 7.58 (d, J = 8.2, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.42 (d, J = 8.1, 1H, Ar-CH, **15**), 7.19 (d, J = 8.3, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.59 (t, J = 5.1, 1H, OH, **9**), 3.58 (dd, J = 6.9, 12.3, 2H, CH_2 , **8**), 2.69 (t, J = 7.0, 2H, CH_2 , **7**), 2.38 (s, 3H, CH_3 , **20**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 167.18 (1C, CO, **11**), 162.98 (1C, CO, **21**), 149.18 (1C, Ar-C, **26**), 140.24 (1C, Ar-C, **23**), 136.46 (1C, Ar-C, **4**), 135.65 (1C, Ar-C, **14**), 133.27 (1C, Ar-C, **17**), 132.61 (1C, Ar-CH, **16**), 129.29 (1C, Ar-CH, **18**), 129.07 (2C, Ar-CH, **24/26**), 128.65 (2C, Ar-CH, **2/6**), 124.13 (2C, Ar-CH, **25/27**), 123.79 (1C, Ar-C, **13**), 121.92 (1C, Ar-CH, **15**), 121.21 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.34 (1C, CH_2 , **8**), 38.64 (1C, CH_2 , **7**), 20.58 (1C, CH_3 , **20**)

204 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-4-methyl-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (162 mg) 2-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-4-methylbenzamid **195** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (93 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$

Mr: 419.15

Ausbeute: 34 % (71 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.74 (Kieselgel, EtOAc)

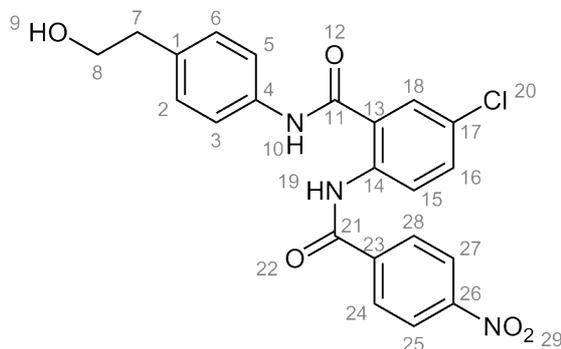
EA: ber.: C, 65.86; H, 5.05; N, 10.02

gef.: C, 65.58; H, 5.09; N, 9.98

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 12.10 (s, 1H, NH), 10.39 (s, 1H, NH), 8.38 (d, J = 9.0, 2H, Ar-CH, **25/27**), 8.33 (s, 1H, Ar-CH, **15**), 8.11 (d, J = 8.9, 2H, Ar-CH, **24/28**), 7.87 (d, J = 8.0, 1H, Ar-CH, **18**), 7.57 (d, J = 8.5, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.19 (d, J = 8.5, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.13 (dd, J = 1.0, 8.0, 1H, Ar-CH, **17**), 4.59 (t, J = 5.2, 1H, OH, **9**), 3.59 (td, J = 5.2, 7.1, 2H, CH_2 , **8**), 2.70 (t, J = 7.1, 2H, CH_2 , **7**), 2.40 (s, 3H, CH_3 , **20**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 167.32 (1C, CO, **11**), 162.99 (1C, CO, **21**), 149.49 (1C, Ar-C, **26**), 142.67 (1C, Ar-C, **16**), 140.30 (1C, Ar-C, **14**), 138.66 (1C, Ar-C, **23**), 136.35 (1C, Ar-C, **4**), 135.73 (1C, Ar-C, **1**), 129.07 (2C, Ar-CH, **24/28**), 128.99 (1C, Ar-CH, **18**), 128.61 (2C, Ar-CH, **2/6**), 124.44 (1C, Ar-CH, **17**), 124.20 (2H, Ar-CH, **25/27**), 121.78 (1C, Ar-CH, **18**), 121.45 (2H, Ar-CH, **3/5**), 119.96 (1C, Ar-C, **13**), 62.34 (1C, CH_2 , **8**), 38.64 (1C, CH_2 , **7**), 21.50 (1C, CH_3 , **20**)

205 (5-Chlor-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (174 mg) 2-Amino-5-chloro-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid **196** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (93 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{22}H_{18}ClN_3O_5$

Ausbeute: 48% (84 mg), gelber Feststoff

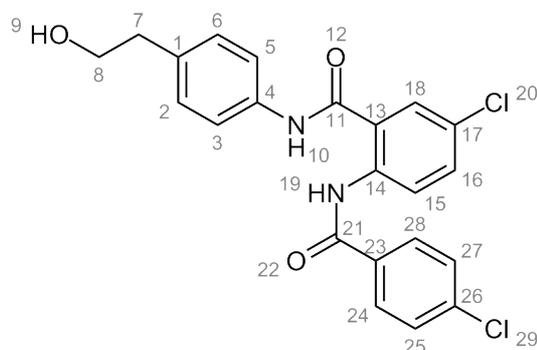
Rf: 0.34 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 60.07; H, 4.12; N, 9.55
gef.: C, 59.94; H, 4.36; N, 9.42

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.74 (s, 1H, NH, **19**), 10.53 (s, 1H, NH, **10**), 8.40-8.34 (m, 3H, Ar-CH, **15/25/27**), 8.11 (d, J = 8.85 Hz, 2H, Ar-CH, **24/28**), 7.97 (d, J = 2.44 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.68 (dd, J = 8.86, 2.46 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.57 (d, J = 8.41 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.19 (d, J = 8.44 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.59 (t, J = 5.18 Hz, 1H, Ar-CH, **9**), 3.58 (dt, J = 7.03, 5.29 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, J = 7.06 Hz, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 165.70 (1C, CO, **11**), 163.32 (1C, CO, **21**), 149.59 (1C, Ar-C, **26**), 140.02 (1C, Ar-C, **23**), 136.93 (1C, Ar-C, **14**), 136.29 (1C, Ar-C, **1**), 135.91 (1C, Ar-C, **4**), 131.82 (1C, Ar-CH; **16**), 129.13 (2C, Ar-CH; **24/28**), 128.82 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.72 (1C, Ar-CH, **18**), 128.01 (1C, Ar-C; **17**), 125.83 (1C, Ar-C; **13**), 124.18 (2C, Ar-CH, **25/27**), 123.84 (1C, Ar-CH, **15**), 121.26 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.35 (1C, CH₂, **8**), 38.66 (1C, CH₂, **7**)

206 (5-Chlor-2-(4-chlorbenzamido)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 0.48 mmol (140 mg) 2-Amino-5-chloro-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid **196** wurde nach AAV14 mit 0.4 mmol (74 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid zur

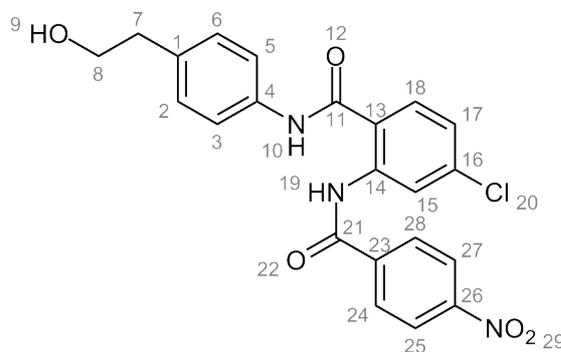
Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{22}H_{18}Cl_2N_2O_3$
 Mr: 429.3
 Ausbeute: 52% (90 mg), beigefarbener Feststoff
 Rf: 0.34 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 61.55; H, 4.23; N, 6.53
 gef.: C, 61.33; H, 4.34; N, 6.51

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.66 (s, 1H, NH, **19**), 10.52 (s, 1H, NH, **10**), 8.42 (d, J = 8.90 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.97 (d, J = 2.44 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.89 (d, J = 8.61 Hz, 2H, Ar-CH, **24/28**), 7.66 (dd, J = 8.89, 2.48 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.63 (d, J = 8.56 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.57 (d, J = 8.40 Hz, 2H, Ar-CH, **25/27**), 7.20 (d, J = 8.44 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.60 (t, J = 5.19 Hz, 1H, OH, **9**), 3.59 (dt, J = 7.00, 5.31 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.70 (t, J = 7.06 Hz, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 165.90 (1C, CO, **11**), 163.79 (1C, CO, **21**), 137.44 (1C, Ar-C, **26**), 137.13 (1C, Ar-C, **14**), 136.22 (1C, Ar-C, **1**), 135.96 (1C, Ar-C, **4**), 133.13 (1C, Ar-C; **23**), 131.89 (1C, Ar-CH; **16**), 129.14 (4C, Ar-CH; **24/25/27/28**), 129.12 (2C, Ar-CH; **2/6**), 128.66 (1C, Ar-C; **17**), 127.46 (1C, Ar-C; **13**), 124.94 (1C, Ar-CH, **18**), 123.36 (1C, Ar-CH; **15**), 121.35 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.34 (1C, CH₂, **8**), 38.66 (1C, CH₂, **7**)

207 (4-Chlor-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid)



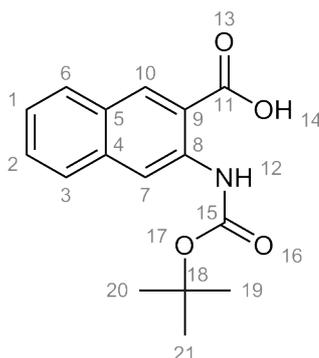
Herstellung: 0.48 mmol (140 mg) 2-Amino-4-chloro-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamide **197** wurde nach AAV14 mit 0.4 mmol (74 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgte mit Hilfe der präparativen HPLC (RP8-Säule, Fließmittel: Methanol/Wasser (80:20))

Summenformel: $C_{22}H_{18}ClN_3O_5$
 Mr: 439.85
 Ausbeute: Ausbeute wurde nicht bestimmt, hellgelber Feststoff
 UV/Vis: λ_{min} = 238.50 nm; λ_{max} = 260.11 nm in Methanol/Wasser (70:30)
 HPLC: k' = 4.13 (RP18-Säule, Methanol/Wasser (70:30))
 Reinheit: 99.9 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 12.03 (s, 1H, NH), 10.54 (s, 1H, NH), 8.52 (d, J = 1.02 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 8.39 (d, J = 8.40 Hz, 2H, Ar-CH, **25/27**), 8.12 (d, J = 8.51 Hz, 2H, Ar-CH, **24/28**), 7.98 (d, J = 8.37 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.56 (d, J = 7.98 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.42-7.36 (m, 1H, Ar-CH, **17**), 7.19 (d, J = 8.01 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.59 (t, J = 5.02 Hz, 1H, OH, **9**), 3.58 (dd, J = 12.22, 6.87 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, J = 6.86 Hz, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 166.33 (1C, CO), 163.52-163.50 (1C, CO), 163.57 (1C, Ar-C, **26**), 149.64 (1C, Ar-C, **23**), 139.92 (1C, Ar-C, **14**), 136.60 (1C, Ar-C, **16**), 136.29 (1C, Ar-C, **1**), 135.93 (1C, Ar-C, **4**), 130.87 (1C, Ar-CH, **18**), 129.16 (2C, Ar-CH, **24/28**), 128.84 (2C, Ar-CH, **2/6**), 124.23 (2C, Ar-CH, **25/27**), 123.70 (1C, Ar-CH, **17**), 122.03 (1C, Ar-C, **13**), 121.37 (2C, Ar-CH, **3/5**), 121.18 (1C, Ar-CH, **15**), 62.35 (1C, CH₂, **8**), 38.66 (1C, CH₂, **9**)

209 (3-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-naphthoesäure)



Herstellung: 10 mmol (1872 mg) 2-Aminonaphthoesäure und 10 mmol (1012 mg) TEA wurden in 60 ml Dioxan gelöst und um 14 mmol (3054 mg) BOC-Anhydrid ergänzt. Der Reaktionsansatz wurde 1 h bei RT gerührt und dann refluxiert. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rest mit Wasser aufgenommen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger 10%iger Zitronensäure-Lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt in THF gelöst und mit PE ausgefällt.

Summenformel: C₁₆H₁₇NO₄

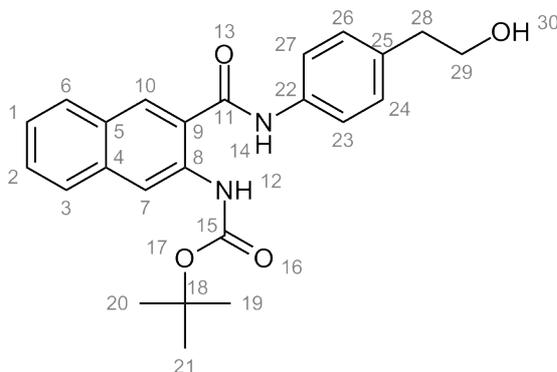
Mr: 287.31

Ausbeute 58% (1680 mg), ockerfarbener Feststoff

Rf: 0.31 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.61 (s, 1H, NH, **12**), 8.67 (s, 1H, Ar-CH, **10**), 8.65 (s, 1H, Ar-CH, **7**), 7.97 (d, *J* = 7.96 Hz, 1H, Ar-CH, **6**), 7.83 (d, *J* = 8.10 Hz, 1H, Ar-CH, **3**), 7.57 (ddd, *J* = 8.18, 6.86, 1.18 Hz, 1H, Ar-CH, **2**), 7.41 (ddd, *J* = 8.08, 6.87, 1.09 Hz, 1H, Ar-CH, **1**), 1.50 (s, 9H, CH₃, **19/20/21**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 169.80 (1C, CO, **11**), 152.40 (1C, CO, **15**), 136.90 (1C, Ar-C, **8**), 135.88 (1C, Ar-C, **4**), 133.37 (1C, Ar-CH, **10**), 129.25 (1C, Ar-CH, **6**), 129.15 (1C, Ar-CH, **2**), 127.72 (1C, Ar-C, **5**), 126.95 (1C, Ar-CH, **3**), 125.10 (1C, Ar-CH, **1**), 117.13 (1C, Ar-C, **9**), 114.39 (1C, Ar-CH, **7**), 80.06 (1C, OC(CH₃)₃, **18**), 28.16 (3C, CH₃, **19/20/21**)

210 (tert-Butyl-3-(4-(2-hydroxyethyl)-phenylcarbamoyl)-naphthalen-2-yl-carbamat)

Herstellung: 2.5 mmol (718 mg) 3-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-naphthoesäure **209** wurde nach AAV15 mit 2.36 mmol (324 mg) 4-Aminophenethylalkohol umgesetzt. Als weitere Reagenzien wurden 2.78 mmol (0.893 mg) TBTU, 2.78 mmol (0.376 mg) HOBt und 5 mmol (0.646 mg) DIPEA verwendet.

Summenformel: $C_{24}H_{26}N_2O_4$

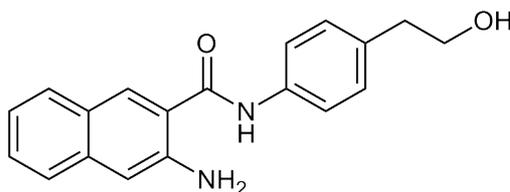
Mr: 406.47

Ausbeute: 43% (411 mg), ockerfarbener Feststoff

Rf: 0.23 (Kieselgel, EtOAc)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.64 (s, 1H, NH), 9.78 (s, 1H, NH), 8.52 (s, 1H, Ar-CH, **10**), 8.40 (s, 1H, Ar-CH, **7**), 7.96 (d, J = 8.1, 1H, Ar-CH, **6**), 7.87 (d, J = 8.3, 1H, Ar-CH, **3**), 7.64 (d, J = 8.4, 2H, Ar-CH, **23/27**), 7.58 (t, J = 7.1, 1H, Ar-CH, **2**), 7.47 (t, J = 7.2, 1H, Ar-CH, **1**), 7.23 (d, J = 8.4, 2H, Ar-CH, **24/26**), 4.61 (t, J = 5.2, 1H, OH, **30**), 3.60 (dd, J = 7.1, 12.3, 2H, CH₂, **29**), 2.72 (t, J = 7.1, 2H, CH₂, **28**), 1.48 (s, 9H, 3xCH₃, **19/20/21**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.22 (1C, CO, **11**), 152.38 (1C, CO, **15**), 136.57 (1C, Ar-C, **8**), 135.71 (1C, Ar-C, **22**), 134.98 (1C, Ar-C, **25**), 134.61 (1C, Ar-C, **4**), 129.73 (1C, Ar-CH, **10**), 129.15 (2C, Ar-CH, **24/26**), 128.59 (1C, Ar-CH, **6**), 128.55 (1C, Ar-CH, **2**), 127.96 (1C, Ar-C, **5**), 127.09 (1C, Ar-CH, **3**), 125.35 (1C, Ar-CH, **1**), 123.10 (1C, Ar-C, **9**), 120.91 (2C, Ar-CH, **23/27**), 115.58 (1C, Ar-CH, **7**), 80.00 (1C, C, **18**), 62.38 (1C, CH₂, **29**), 38.68 (1C, CH₂, **28**), 28.12 (1C, 3xCH₃, **19/20/21**)

211 (3-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)phenyl)-2-naphthamid)

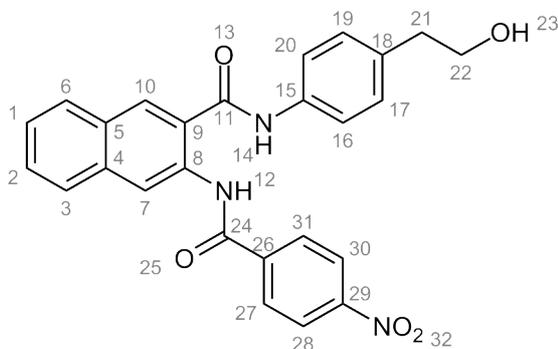
Herstellung: 0.7 mmol (285 mg) tert-Butyl 3-(4-(2-hydroxyethyl)-phenylcarbamoyl)-naphthalen-2-yl-carbamat **210** wurde mit 5 ml DCM, 0.2 ml Diisopropylsilan und 0.2 ml Wasser versetzt und 1 h bei RT gerührt. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, erhielt man ein öliges Rohprodukt.

Summenformel: $C_{19}H_{18}N_2O_2$

Mr: 306.36

Ausbeute: 84% (180 mg), gelbes Öl
 Rf: 0.60 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

212 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)phenyl)-3-(4-nitrobenzamido)-2-naphthamid)



Herstellung: 0.5 mmol (153 mg) 3-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)phenyl)-2-naphthamid **211** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (93 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch mit Kieselgel und EtOAc/PE (1:1) als Fließmittel.

Summenformel: $C_{26}H_{21}N_3O_5$

Mr: 455.46

Ausbeute: 44 % (101 mg), gelber Feststoff

Rf: 0.31 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 68.56; H, 4.65; N, 9.23

ber. * 0.25 H₂O: C, 67.89; H, 4.71; N, 9.14

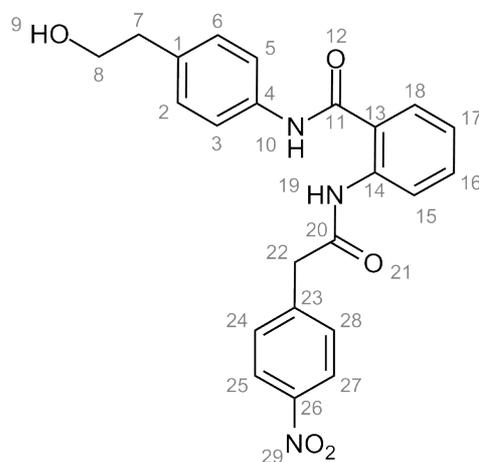
gef.: C, 67.51; H, 4.76; N, 9.08

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.75 (s, 1H, NH), 10.71 (s, 1H, NH), 8.85 (s, 1H, Ar-CH, **10**), 8.53 (s, 1H, Ar-CH, **7**), 8.40 (d, J = 8.84 Hz, 2H, Ar-CH, **28/30**), 8.15 (d, J = 8.85 Hz, 2H, Ar-CH, **27/31**), 8.03 (d, J = 8.05 Hz, 1H, Ar-CH, **3**), 7.97 (d, J = 8.09 Hz, 1H, Ar-CH, **6**), 7.66-7.61 (m, 3H, Ar-CH, **2/16/20**), 7.58-7.54 (m, 1H, Ar-CH, **1**), 7.22 (d, J = 8.44 Hz, 2H, Ar-CH, **17/19**), 4.60 (t, J = 5.19 Hz, 1H, OH, **23**), 3.60 (dt, J = 7.09, 5.29 Hz, 2H, CH₂, **22**), 2.71 (t, J = 7.07 Hz, 2H, CH₂, **21**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.25 (1C, CO), 163.24 (1C, CO), 149.52 (1C, Ar-C, **29**), 140.33 (1C, Ar-C, **8**), 136.59 (1C, Ar-C, **26**), 135.76 (1C, Ar-C, **18**), 134.35 (1C, Ar-C, **15**), 134.27 (1C, Ar-C, **4**), 129.98 (1C, Ar-CH, **10**), 129.18 (2C, Ar-CH, **27/31**), 129.08 (1C, Ar-C, **5**), 128.74 (1C, Ar-CH, **6**), 128.69 (2C, Ar-CH, **17/19**), 127.51 (1C, Ar-CH, **2**), 126.26 (1C, Ar-CH, **3**), 124.31 (1C, Ar-C, **9**), 124.23 (2C, Ar-CH, **28/30**), 121.15 (2C, Ar-CH, **16/20**), 119.01 (1C, Ar-CH, **7**), 62.37 (1C, CH₂, **22**), 38.69 (1C, CH₂, **21**)

7.3.3.5 Variation der 2. Verknüpfung

213 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-(2-(4-nitrophenyl)-acetamido)-benzamid)



Herstellung: Aus 0.5 mmol (91 mg) 4-Nitrophenylessigsäure wurde nach AAV13 das entsprechende Säurechlorid hergestellt. Nach AAV14 wurden 0.6 mmol (154 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** und das Säurechlorid zur Reaktion gebracht. Die Aufreinigung des Produktes erfolgte säulenchromatographisch mit Kieselgel und EtOAc/PE (1:1).

Summenformel: $C_{23}H_{21}N_3O_5$

Mr: 419.43

Ausbeute: 15% (31 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.35 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 65.86; H, 5.05; N, 10.02

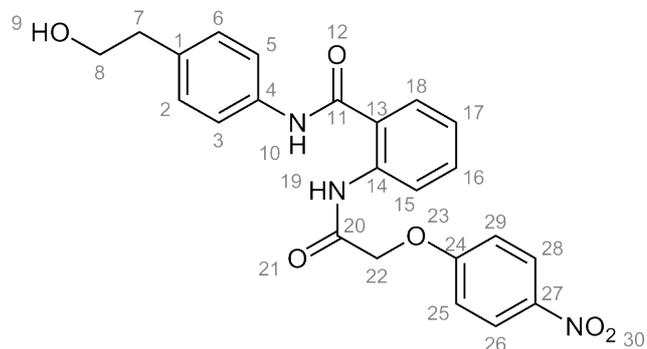
ber. * 0.66 H₂O: C, 64.03; H, 5.22; N, 9.74

gef.: C, 63.87; H, 5.03; N, 9.66

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.54 (s, 1H, NH, **10**), 10.25 (s, 1H, NH, **19**), 8.13 (d, J = 8.70 Hz, 2H, Ar-CH, **25/27**), 8.09 (d, J = 8.20 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.72 (d, J = 6.94 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.59 (d, J = 8.67 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.55-7.47 (m, 3H, Ar-CH, **16/24/28**), 7.22 (t, J = 7.94 Hz, 2H, **17**), 7.15 (d, J = 8.40 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.60 (t, J = 5.20 Hz, 1H, OH, **9**), 3.59 (dt, J = 7.09, 5.41 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.70 (t, J = 7.15 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 168.23 (1C, Ar-C, **20**), 166.53 (1C, Ar-C, **11**), 146.56 (1C, Ar-C, **26**), 143.43 (1C, Ar-C, **23**), 137.36 (1C, Ar-C, **14**), 136.69 (1C, Ar-C, **1**), 135.29 (1C, Ar-C, **4**), 131.53 (1C, Ar-CH, **16**), 130.95 (2C, Ar-CH, **24/28**), 128.91 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.60 (1C, Ar-CH, **18**), 125.21 (1C, Ar-C, **13**), 123.66 (1C, Ar-CH, **17**), 123.49 (2C, Ar-CH, **25/27**), 122.11 (1C, Ar-CH, **15**), 120.58 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.38 (1C, CH₂, **8**), 43.27 (1C, CH₂, **22**), 38.66 (1C, CH₂, **7**)

214 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-(2-(4-nitrophenoxy)-acetamido)-benzamid)



Herstellung: Aus 0.5 mmol (79 mg) 4-Nitrophenoxyessigsäure wurde nach AAV13 das entsprechende Säurechlorid hergestellt. Im zweiten Schritt wurde nach AAV14 aus 0.48 mmol (123 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** und dem Säurechlorid das Carbonsäureamid hergestellt. Die Aufreinigung des Produktes erfolgte säulenchromatographisch mit Kieselgel und EtOAc/PE (1:1) als Fließmittel.

Summenformel: C₂₃H₂₁N₃O₆

Mr: 435.43

Ausbeute: 37 % (82 mg); cremefarbener Feststoff

Rf: 0.30 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

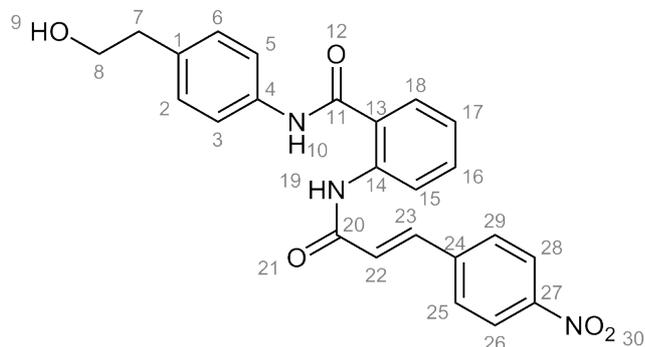
EA: ber.: C, 63.44; H, 4.86; N, 9.65

gef.: C, 63.36; H, 5.06; N, 9.48

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.40 (s, 1H, NH, **10**), 10.38 (s, 1H, NH, **19**), 8.38 (dd, *J* = 8.31, 0.72 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 8.20 (d, *J* = 9.24 Hz, 2H, Ar-CH, **26/28**), 7.83 (dd, *J* = 7.83, 1.36 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.60-7.54 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/16**), 7.28-7.21 (m, 3H, Ar-CH, **2/6/16**), 7.20 (d, *J* = 8.47 Hz, 2H, Ar-CH, **25/29**), 4.90 (s, 2H, CH₂, **22**), 4.60 (t, *J* = 5.21, 5.21 Hz, 1H, OH, **9**), 3.60 (dt, *J* = 7.13, 7.09, 5.24 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.71 (t, *J* = 7.13 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 166.80 (1C, CO, **20**), 165.97 (1C, Ar-C, **24**), 162.48 (1C, CO, **11**), 141.75 (1C, Ar-C, **14**), 137.35 (1C, Ar-C, **27**), 136.54 (1C, Ar-C, **1**), 135.60 (1C, Ar-C, **4**), 132.10 (1C, Ar-CH, **16**), 129.08 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.80 (1C, Ar-CH, **18**), 126.00 (2C, Ar-CH, **26/28**), 123.63 (1C, Ar-CH, **17**), 123.37 (1C, Ar-C, **13**), 121.05 (1C, Ar-CH, **15**), 120.73 (2C, Ar-CH, **3/5**), 115.64 (2C, Ar-CH, **25/29**), 67.78 (1C, CH₂, **22**), 62.37 (1C, CH₂, **8**), 38.69 (1C, CH₂, **7**)

215 (N-((E)-N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-(3-(4-nitrophenyl)-acrylamido)-benzamid



Herstellung: Aus 0.5 mmol (97 mg) 4-Nitro-trans-zimtsäure wurde nach AAV13 das entsprechende Säurechlorid hergestellt. Nach AAV14 wurden 0.6 mmol (154 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** und das Säurechlorid zur Reaktion gebracht. Die Aufreinigung des Produktes erfolgte mit Hilfe der präparativen HPLC (RP-8-Säule, Acetonitril/Wasser (80:20)).

Summenformel: C₂₄H₂₁N₃O₅

Mr: 431.44

Ausbeute: 51 % (110 mg), gelber Feststoff

Rf: 0.29 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

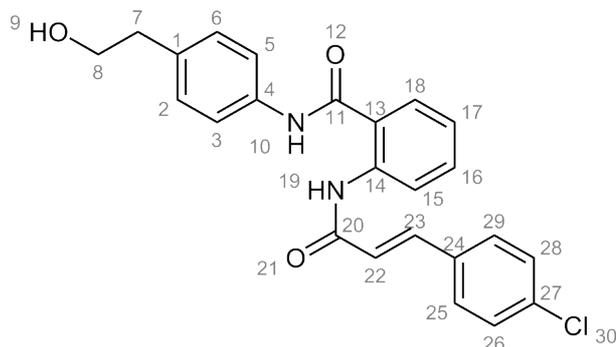
EA: ber.: C, 66.81; H, 4.91; N, 9.74

gef.: C, 66.54; H, 4.82; N, 9.71

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.84 (s, 1H, **19**), 10.40 (s, 1H, NH, **10**), 8.34 (d, *J* = 8.21 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 8.23 (d, *J* = 8.86 Hz, 2H, Ar-CH, **26/28**), 7.97 (d, *J* = 8.87 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.81 (dd, *J* = 7.75, 1.14 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.68 (d, *J* = 15.67 Hz, 1H, Ar-CH, **23**), 7.62 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H, Ar-CH, **25/29**), 7.58-7.54 (m, 1H, Ar-CH, **16**), 7.27 (dt, *J* = 7.62, 1.10 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.19 (d, *J* = 8.44 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.12 (d, *J* = 15.68 Hz, 1H, Ar-CH, **22**), 4.59 (t, *J* = 5.19 Hz, 1H, OH, **9**), 3.60-3.56 (m, 2H, CH₂, **8**), 2.70 (t, *J* = 7.11 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 166.83 (1C, CO, **20**), 163.09 (1C, CO, **11**), 147.86 (1C, Ar-C, **27**), 141.27 (1C, Ar-C, **24**), 138.58 (1C, Ar-CH, **23**), 137.82 (1C, Ar-C, **14**), 136.72 (1C, Ar-C, **1**), 135.54 (1C, Ar-C, **4**), 131.78 (1C, Ar-CH, **16**), 129.28 (2C, Ar-CH, **2/6**), 129.06 (2C, Ar-CH, **25/29**), 128.86 (1C, Ar-CH, **18**), 126.89 (1C, Ar-CH, **17**), 124.53 (1C, Ar-C, **13**), 124.09 (2C, Ar-CH, **26/28**), 123.70 (1C, Ar-CH, **15**), 122.05 (1C, Ar-CH, **22**), 120.99 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.42 (1C, CH₂, **8**), 38.67 (1C, CH₂, **7**)

216 ((E)-2-(3-(4-Chlorphenyl)-acrylamido)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: Aus 0.4 mmol (73 mg) 4-Chlor-trans-zimtsäure wurde das korrespondierende Säurechlorid hergestellt, das dann im nächsten Schritt mit 0.48 mmol (123 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** nach AAV14 umgesetzt wurde.

Summenformel: $C_{24}H_{21}ClN_2O_3$

Mr: 420.89

Ausbeute: 61% (103 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.17 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93

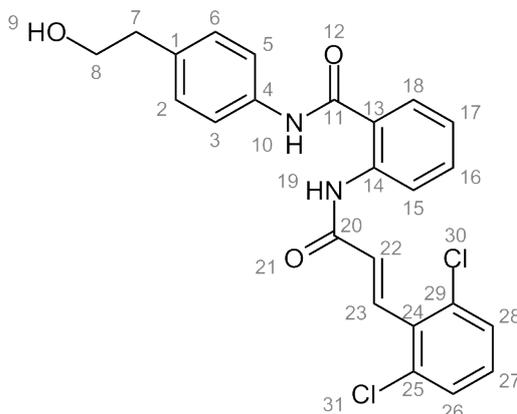
ber. * 0.66 H₂O: C, 66.59; H, 5.20; N, 6.47

gef.: C, 66.54; H, 5.08; N, 6.35

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.77 (s, 1H, NH, **19**), 10.40 (s, 1H, NH, **10**), 8.34 (d, J = 8.18 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.81 (dd, J = 7.74, 1.03 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.72 (d, J = 8.57 Hz, 2H, Ar-CH, **26/28**), 7.62 (d, J = 8.39 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.55 (m, 2H, Ar-CH, **16/23**), 7.46 (d, J = 8.54 Hz, 2H, Ar-CH, **25/29**), 7.25 (dt, J = 7.68, 1.03 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.19 (d, J = 8.44 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.91 (d, J = 15.65 Hz, 1H, CH=CH, **22**), 4.60 (t, J = 5.20 Hz, 1H, OH, **9**), 3.59 (dt, J = 7.09, 5.26 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.70 (t, J = 7.09 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 166.89 (1C, CO, **20**), 163.56 (1C, CO, **11**), 139.68 (1C, CH=CH, **23**), 138.04 (1C, Ar-C, **14**), 136.72 (1C, Ar-C, **1**), 135.51 (1C, Ar-C, **27**), 134.46 (1C, Ar-C, **24**), 133.67 (1C, Ar-C, **4**), 131.76 (1C, Ar-CH, **16**), 129.94 (2C, Ar-CH, **26/28**), 129.04 (4C, Ar-CH, **2/5/25/29**), 128.85 (1C, Ar-CH, **18**), 124.30 (1C, Ar-C, **13**), 123.45 (1C, Ar-CH, **17**), 123.37 (1C, Ar-CH, **15**), 121.95 (1C, Ar-CH, **22**), 120.99 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.41 (1C, CH₂, **8**), 38.67 (1C, CH₂, **7**)

217 ((E)-2-(3-(2,6-Dichlorphenyl)-acrylamido)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: Aus 0.4 mmol (104 mg) 2,6-Dichlor-trans-zimtsäure wurde nach AAV13 das entsprechende Säurechlorid hergestellt. Nach AAV14 erfolgte dann im nächsten Schritt die Bildung des Carbonsäureamids mit 0.48 mmol (103 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89**.

Summenformel: $C_{24}H_{20}Cl_2N_2O_3$

Mr: 455.33

Ausbeute: wurde nicht bestimmt, cremefarbener Feststoff

Rf: 0.30 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

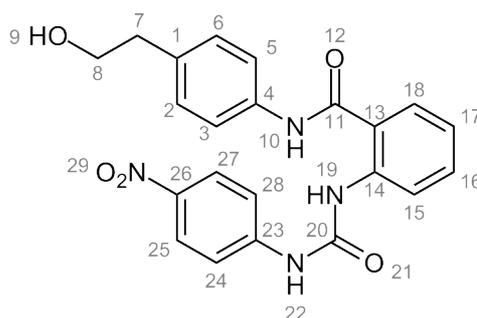
EA: ber.: C, 63.31; H, 4.43; Cl, 15.57; N, 6.15

gef.: C, 62.99; H, 4.46; N, 6.12

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.79 (s, 1H, NH, **19**), 10.34 (s, 1H, NH, **10**), 8.21 (d, J = 8.15 Hz, 1H, CH=CH, **23**), 7.77 (dd, J = 7.73, 0.88 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.63-7.58 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/15**), 7.57-7.53 (m, 3H, Ar-CH, **16/26/28**), 7.41-7.36 (m, 1H, Ar-CH, **27**), 7.27 (dt, J = 7.66, 1.03 Hz, 1H, **17**), 7.17 (d, J = 8.49 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.87 (d, J = 16.01 Hz, 1H, CH=CH, **22**), 4.58 (t, J = 5.21, 5.21 Hz, 1H, OH, **9**), 3.57 (dt, J = 7.14, 5.25 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, J = 7.12 Hz, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 166.59 (1C, CO, **20**), 162.80 (1C, CO, **11**), 137.27 (1C, Ar-C, **14**), 136.84 (1C, Ar-C, **24**), 135.34 (1C, Ar-C, **1**), 134.17 (1C, Ar-CH, **23**), 134.02 (2C, Ar-C, **25/29**), 131.91 (1C, Ar-C, **4**), 131.55 (1C, Ar-CH, **16**), 130.81 (1C, Ar-CH, **27**), 130.73 (1C, Ar-CH, **18**), 129.23 (2C, Ar-CH, **2/6**), 129.02 (2C, Ar-CH, **26/28**), 128.89 (1C, Ar-CH, **17**), 125.75 (1C, Ar-C, **13**), 124.00 (1C, Ar-CH, **15**), 122.60 (1C, Ar-CH, **22**), 120.81 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.42 (1C, CH₂, **8**), 38.68 (1C, CH₂, **7**)

218 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-(3-(4-nitrophenyl)-ureido)-benzamid)



Herstellung: 0.84 mmol (215 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** wurde in 5 ml getrocknetem THF gelöst und zusammen mit 5 Tropfen TEA und 0.7 mmol (115 mg) 4-Nitrophenylisocyanat nach AAV10 zur Reaktion gebracht. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch mit Kieselgel und EtOAc/PE (1:1).

Summenformel: $C_{22}H_{20}N_4O_5$

Mr: 420.42

Ausbeute: 9% (27 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.4 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

UV/Vis: $\lambda_{\max} = 225.01$ nm, $\lambda_{\min} = 288.51$ nm, $\lambda_{\max} = 334.84$ nm in Wasser/Methanol (20:80)

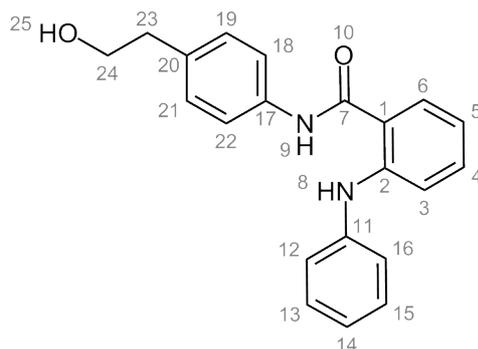
HPLC: $k' = 2.80$ (RP8-Säule, Wasser/Methanol (20:80))

Reinheit: 93.26 %

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $\delta = 10.42$ (s, 1H, NH (Amid), **10**), 10.36 (s, 1H, NH (Harnstoff), **22**), 9.89 (s, 1H, NH (Harnstoff), **19**), 8.21 (dd, $J = 8.30, 0.90$ Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 8.17 (d, $J = 9.30$ Hz, 2H, Ar-CH, **25/27**), 7.76 (dd, $J = 7.81, 1.38$ Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.72 (d, $J = 9.34$ Hz, 2H, Ar-CH, **24/28**), 7.62 (d, $J = 8.43$ Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.53-7.49 (m, 1H, Ar-CH, **16**), 7.20 (d, $J = 8.49$ Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.16 (dt, $J = 7.68, 1.10$ Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 4.59 (t, $J = 5.19$ Hz, 1H, OH, **9**), 3.59 (dt, $J = 7.08, 5.26$ Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.70 (t, $J = 7.07$ Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 167.09$ (1C, CO, **11**), 151.99 (1C, CO, **20**), 146.68 (1C, Ar-C, **26**), 141.23 (1C, Ar-C, **23**), 138.63 (1C, Ar-C, **14**), 136.59 (1C, Ar-C, **1**), 135.62 (1C, Ar-C, **4**), 131.70 (1C, Ar-CH, **16**), 129.06 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.61 (1C, Ar-CH, **18**), 125.15 (2C, Ar-CH, **25/27**), 123.19 (1C, Ar-C, **13**), 122.11 (1C, Ar-CH, **17**), 121.28 (1C, Ar-CH, **15**), 121.00 (2C, Ar-CH, **24/28**), 117.79 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.37 (1C, CH₂, **8**), 38.65 (1C, CH₂, **7**)

220 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-(phenylamino)-benzamid)



Herstellung: 1.06 mmol (226 mg) N-Phenylanthranilsäure und 1 mmol (138 mg) 2-(4-aminophenyl)-ethanol **96** nach AAV15 zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{21}H_{20}N_2O_2$

Mr: 332.4

Ausbeute: 6 % (19 mg), orangefarbener Feststoff

Rf: 0.80 (Kieselgel, EtOAc)

0.14 (Kieselgel, EtOAc/PE (1:1))

UV/Vis: $\lambda_{\min} = 243.88$ nm, $\lambda_{\max} = 283.82$ nm in Wasser/Methanol (40:60)

HPLC: $k' = 4.53$ (RP8-Säule, Wasser/Methanol (40:60))

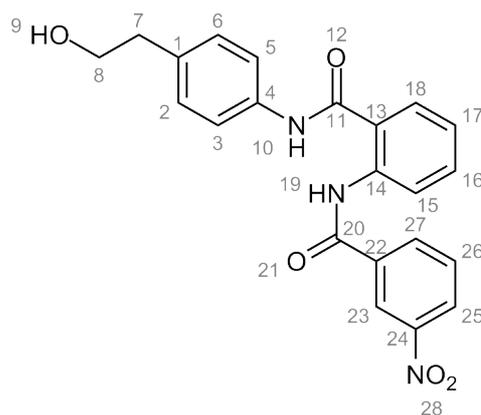
Reinheit: 98.87 %

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.24 (s, 1H, NH, **9**), 9.15 (s, 1H, NH, **8**), 7.75 (dd, *J* = 7.83, 1.44 Hz, 1H, Ar-CH, **6**), 7.59 (d, *J* = 8.47 Hz, 2H, Ar-CH, **18/22**), 7.37 (ddd, *J* = 8.53, 7.15, 1.50 Hz, 1H, Ar-CH, **4**), 7.32-7.26 (m, 3H, Ar-CH, **6/13/15**), 7.18-7.13 (m, 4H, Ar-CH, **12/16/19/21**), 6.97-6.89 (m, 2H, Ar-CH, **5/14**), 4.58 (s, 1H, OH, **25**), 3.58 (t, *J* = 7.11 Hz, 2H, CH₂, **24**), 2.69 (t, *J* = 7.10 Hz, 2H, CH₂, **23**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.58 (1C, CO, **7**), 144.10 (1C, Ar-C, **2**), 141.81 (1C, Ar-C, **11**), 136.85 (1C, Ar-C, **20**), 135.22 (1C, Ar-C, **17**), 132.16 (1C, Ar-CH, **4**), 129.50 (2C, Ar-CH, **13/15**), 129.03 (2C, Ar-CH, **19/21**), 125.03 (1C, Ar-CH, **6**), 121.83 (1C, Ar-CH, **3**), 120.80 (2C, Ar-CH, **18/22**), 120.63 (1C, Ar-C, **1**), 119.40 (2C, Ar-CH, **12/16**), 118.67 (1C, Ar-CH, **5**), 115.79 (1C, Ar-CH, **14**), 62.40 (1C, CH₂, **24**), 38.67 (1C, CH₂, **23**)

7.3.3.6 Variation der 3. aromatischen Struktur

223 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-(3-nitrobenzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (154 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (93 mg) 3-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₂₂H₁₉N₃O₅

Mr: 405.4

Ausbeute: 52 % (105 mg), gelber Feststoff

Rf: 0.1 (Kieselgel, Ethylacetat/Cyclohexan (1:2))

UV/Vis: λ_{min} = 240.76 nm; λ_{max} = 262.09 nm in Acetonitril/Wasser (80:20)

HPLC: k' = 1.57 (RP8-Säule, Acetonitril/Wasser (80:20))

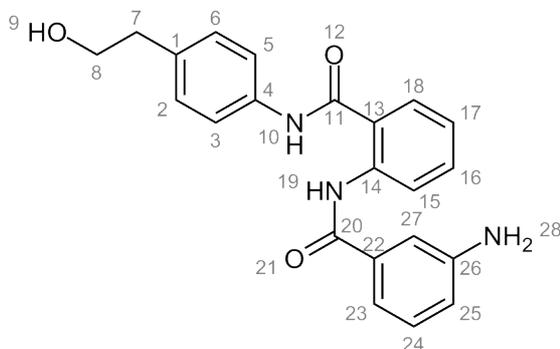
Reinheit: 97.1 %

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.81 (s, 1H, NH), 10.44 (s, 1H, NH), 8.69 (t, *J* = 1.91 Hz, 1H, Ar-CH, **23**), 8.43 (dd, *J* = 8.20, 2.24 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 8.33 (d, *J* = 8.14 Hz, 1H, **27**), 8.30 (d, *J* = 7.80 Hz, 1H, **25**), 7.91 (d, *J* = 7.47 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.86 (t, *J* = 7.99 Hz, 1H, Ar-CH, **26**), 7.64-7.59 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/16**), 7.32 (t, *J* = 7.63 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.19 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.59 (t, *J* = 5.20 Hz, 1H, OH, **9**), 3.59 (dt, *J* = 7.06, 5.40 Hz, 1H, CH₂, **8**), 2.70 (t, *J* = 7.07, 7.07 Hz, 1H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.11 (1C, CO), 162.79 (1C, CO), 148.17 (1C, Ar-C, **24**), 137.98 (1C, Ar-C, **14**), 136.58 (1C, Ar-C, **21**), 136.17 (1C, Ar-C, **1**), 135.66 (1C, Ar-C, **4**), 133.25 (1C, Ar-CH, **27**), 132.14 (1C, Ar-CH, **16**), 130.82 (1C, Ar-CH, **26**), 129.10 (2C, Ar-CH, **2/6**), 129.05 (1C, Ar-CH, **18**),

126.54 (1C, Ar-CH, **25**), 124.42 (1C, Ar-C, **13**), 124.13 (1C, Ar-CH, **17**), 122.26 (1C, Ar-CH, **15**), 121.14 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.37 (1C, CH₂, **8**), 38.67 (1C, CH₂, **7**)

224 (2-(3-Aminobenzamido)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 0.2 mmol (81.1 mg) N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-2-(3-nitrobenzamido)-benzamid **223** wurde nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: C₂₂H₂₁N₃O₃

Mr: 375.42

Ausbeute: 67 % (50 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.89 (Kieselgel, Methanol)

0.51 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 70.38; H, 5.64; N, 11.19

ber. * 1.5 H₂O: C, 68.41; H, 5.79; N, 10.88

gef.: C, 68.04; H, 5.67; N, 10.44

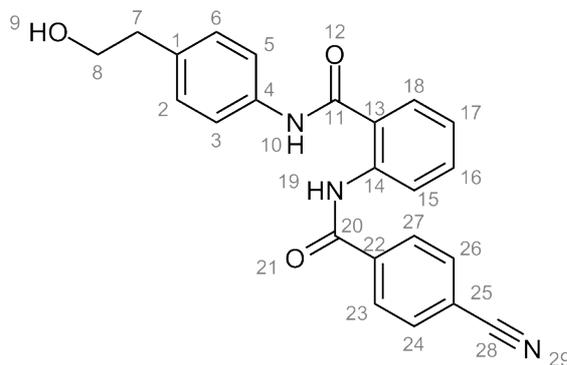
UV/Vis: λ_{max} = 220.32 nm, λ_{Schulter} = 269.07 nm in Wasser/Methanol (20:80)

HPLC: k' = 3.00 (RP8-Säule, Wasser/Methanol (80:20))

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.62 (s, 1H, NH), 10.44 (s, 1H, NH), 8.54 (dd, *J* = 8.34, 0.98 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 8.07-7.75 (m, 1H, Ar-CH, **18**), 7.61-7.56 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/16**), 7.25 (dt, *J* = 7.67, 1.15 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.21 (d, *J* = 8.49 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.17 (t, *J* = 7.82 Hz, 1H, Ar-CH, **24**), 7.12 (t, *J* = 1.99 Hz, 1H, Ar-CH, **27**), 6.99 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H, Ar-CH, **23**), 6.76 (ddd, *J* = 7.90, 2.22, 0.67 Hz, 1H, Ar-CH, **25**), 5.37 (s, 2H, NH₂, **28**), 4.60 (t, *J* = 5.22 Hz, 1H, OH, **9**), 3.66-3.52 (m, 2H, CH₂, **8**), 2.70 (t, *J* = 7.08, 7.08 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.51 (1C, CO), 165.42 (1C, CO), 149.39 (1C, Ar-C, **26**), 139.21 (1C, Ar-C, **14**), 136.41 (1C, Ar-C, **22**), 135.80 (1C, Ar-C, **1**), 135.48 (1C, Ar-C, **4**), 132.39 (1C, Ar-CH, **16**), 129.44 (1C, Ar-CH, **24**), 129.17 (2C, Ar-CH, **2/6**), 129.02 (1C, Ar-CH, **18**), 123.00 (1C, Ar-CH, **17**), 122.16 (1C, Ar-C, **13**), 121.37 (2C, Ar-CH, **3/5**), 121.03 (1C, Ar-CH, **15**), 117.41 (1C, Ar-CH, **25**), 113.70 (1C, Ar-CH, **23**), 112.61 (1C, Ar-CH, **27**), 62.38 (1C, CH₂, **8**), 38.69 (1C, CH₂, **7**)

225 (2-(4-Cyanobenzamido)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (154 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (83 mg) 4-Cyanobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{23}H_{19}N_3O_3$

Mr: 385.42

Ausbeute: 51% (98 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.23 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

0.67 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 71.67; H, 4.97; N, 10.90

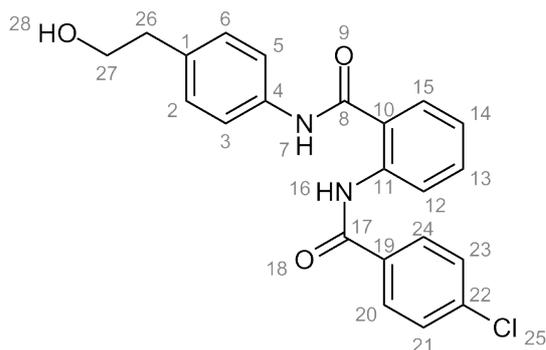
ber. * 0.8 H₂O: C, 69.09; H, 5.19; N, 10.51

gef.: C, 68.95; H, 4.79; N, 10.47

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.83 (s, 1H, NH, **19**), 10.45 (s, 1H, NH, **10**), 8.40 (dd, J = 8.26, 0.70 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 8.06-8.02 (m, 4H, Ar-CH, **23/27/24/26**), 7.92 (dd, J = 7.85, 1.27 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.63-7.59 (m, 1H, Ar-CH, **16**), 7.58 (d, J = 8.44 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.31 (dt, J = 7.70, 1.06 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.20 (d, J = 8.46 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.59 (t, J = 5.20 Hz, 1H, OH, **9**), 3.59 (dt, J = 7.10, 5.26 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.70 (t, J = 7.07 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.06 (1C, CO, **11**), 163.22 (1C, CO, **20**), 138.49 (1C, Ar-C, **22**), 138.10 (1C, Ar-C, **14**), 136.28 (1C, Ar-C, **1**), 135.60 (1C, Ar-C, **4**), 132.9 (2C, Ar-CH, **24/26**), 132.11 (1C, Ar-CH, **16**), 128.96 (2C, Ar-CH, **23/27**), 127.86 (2C, Ar-CH, **2/6**), 123.79 (1C, Ar-CH, **18**), 123.46 (1C, Ar-C, **17**), 121.61 (1C, Ar-CH, **15**), 121.15 (2C, Ar-CH, **3/5**), 118.15 (1C, Ar-C, **25**), 114.22 (1C, Ar-C, **28**), 62.20 (1C, CH₂, **8**), 38.50 (1C, CH₂, **7**)

226 (2-(4-Chlorbenzamido)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (154 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (105 mg) 4-Chlorbenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{22}H_{19}ClN_2O_3$

Mr: 394.85

Ausbeute: 84 % (166 mg), weißer Feststoff

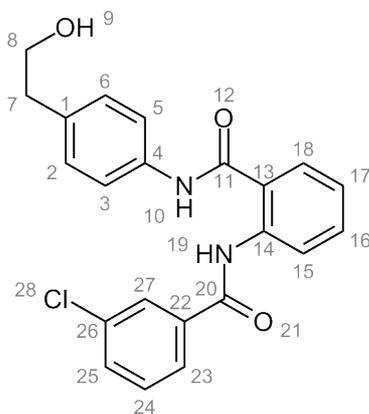
Rf: 0.32 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
0.72 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 66.92; H, 4.85; Cl, 8.98; N, 7.09
ber. * 0.33 H₂O: C, 65.92; H, 4.95; N, 6.99
gef.: C, 65.97; H, 4.69; N, 6.83

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.77 (s, 1H, NH), 10.45 (s, 1H, NH), 8.45 (dd, J = 8.35, 0.82 Hz, 1H, Ar-CH, **12**), 7.94-7.89 (m, 3H, Ar-CH, **20/24/15**), 7.65-7.57 (m, 5H, Ar-CH, **21/23/13/3/5**), 7.29 (dt, J = 7.71, 1.09 Hz, 1H, Ar-CH, **14**), 7.20 (d, J = 8.48 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**) 4.60 (t, J = 5.21 Hz, 1H, OH, **28**), 3.61-3.57 (m, 2H, CH₂, **27**), 2.70 (t, J = 7.07 Hz, 2H, CH₂, **26**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.37 (1C, CO, **8**), 163.70 (1C, CO, **16**), 138.66 (1C, Ar-C, **11**), 137.01 (1C, Ar-C, **22**), 136.42 (1C, Ar-C, **4**), 135.79 (1C, Ar-C, **1**), 133.41 (1C, Ar-C, **19**), 132.32 (1C, Ar-CH, **13**), 129.15 (1C, Ar-CH, **15**), 129.13 (2C, Ar-CH, **20/24**), 129.06 (2C, Ar-CH, **21/23**), 123.57 (2C, Ar-CH, **2/6**), 123.06 (1C, Ar-C, **10**), 121.50 (1C, Ar-CH, **14**), 121.37 (2C, Ar-CH, **3/5**), 121.26 (1C, Ar-CH, **12**), 62.37 (1C, CH₂, **27**), 38.67 (1C, CH₂, **26**)

227 (2-(3-Chlorbenzamido)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (154 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (88 mg) 3-Chlorbenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{22}H_{19}ClN_2O_3$

Mr: 394.85

Ausbeute: 100% (197 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.21 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

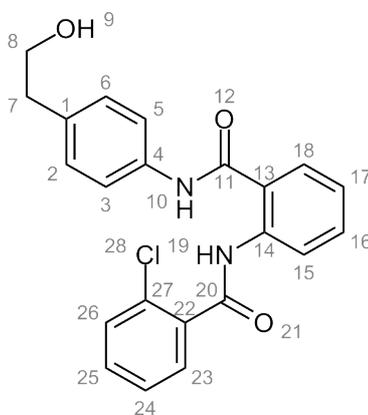
EA: ber.: C, 66.92; H, 4.85; Cl, 8.98; N, 7.09
ber. * 1.33 H₂O: C, 63.08; H, 5.21; N, 6.69
gef.: C, 63.49; H, 5.11; N, 6.92

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.72 (s, 1H, NH, **19**), 10.53 (s, 1H, NH, **10**), 8.35 (dd, J = 8.25,

0.69 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.96-7.91 (m, 2H, Ar-CH, **23/27**), 7.86-7.83 (m, 1H, Ar-CH; **18**), 7.67 (ddd, $J = 7.98, 2.00, 0.89$ Hz, 1H, Ar-CH; **25**), 7.62-7.56 (m, 4H, Ar-CH; **3/5/16/24**), 7.28 (t, $J = 7.50$ Hz, 1H, Ar-CH; **17**), 7.19 (d, $J = 8.50$ Hz, 2H, Ar-CH; **2/6**), 4.64 (m, 1H, OH; **9**), 3.62-3.54 (m, 2H, CH₂; **8**), 2.69 (t, $J = 7.09$ Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 167.18$ (1C, CO, **11**), 163.46 (1C, CO, **20**), 136.83 (1C, Ar-C, **22**), 136.58 (1C, Ar-C, **1**), 135.64 (1C, Ar-C, **26**), 133.78 (1C, Ar-C, **4**), 132.13 (1C, Ar-CH, **16**), 131.86 (1C, Ar-CH, **25**), 130.99 (1C, Ar-CH, **24**), 129.19 (1C, Ar-CH, **18**), 129.08 (2C, Ar-CH, **2/6**), 127.31 (1C, Ar-CH, **27**), 125.70 (1C, Ar-CH, **23**), 123.92 (1C, Ar-C, **13**), 123.78 (1C, Ar-CH, **17**), 121.98 (1C, Ar-CH, **15**), 121.22 (1C, Ar-CH, **3/5**), 62.36 (1C, CH₂, **8**), 38.68 (1C, CH₂, **7**)

228 (2-Chlor-N-(2-(4-(2-hydroxyethyl)-phenylcarbamoyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (154 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (88 mg) 2-Chlorbenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₂₂H₁₉ClN₂O₃

Mr: 394.85

Ausbeute: 46 % (93 mg), beigefarbener Feststoff

Rf: 0.89 (Kieselgel, Methanol)

0.51 (Kieselgel, EtOAc)

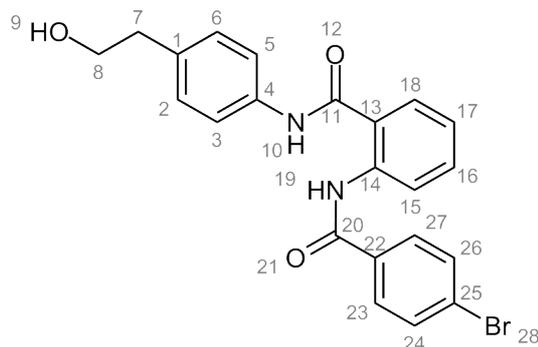
EA: ber.: C, 66.92; H, 4.85; N, 7.09

gef. : C, 66.79; H, 4.68; N, 7.03

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $\delta = 11.13$ (s, 1H, NH), 10.39 (s, 1H, NH), 8.32 (d, $J = 8.0$, 1H, Ar-CH, **15**), 7.85 (d, $J = 7.0$, 1H, Ar-CH, **18**), 7.64 (dd, $J = 1.7, 7.5$, 1H, Ar-CH, **26**), 7.60 (t, $J = 7.8$, 1H, Ar-CH, **16**), 7.55 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/23**), 7.51 (td, $J = 1.8, 7.7$, 1H, Ar-CH, **25**), 7.45 (td, $J = 1.3, 7.4$, 1H, Ar-CH, **24**), 7.30 (td, $J = 1.0, 7.7$, 1H, Ar-CH, **17**), 7.16 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.58 (t, $J = 5.2$, 1H, OH, **9**), 3.57 (td, $J = 5.3, 7.1$, 2H, CH₂, **8**), 2.68 (t, $J = 7.1$, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 166.82$ (1C, CO, **11**), 164.34 (1C, CO, **20**), 137.64 (1C, Ar-C, **14**), 136.60 (1C, Ar-C, **4**), 136.33 (1C, Ar-C, **27**), 135.50 (1C, Ar-C, **1**), 131.99 (1C, Ar-CH, **25**), 131.76 (1C, Ar-CH, **16**), 130.20 (1C, Ar-CH, **26**), 129.94 (1C, Ar-C, **22**), 129.13 (1C, Ar-CH, **23**), 129.06 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.95 (1C, Ar-CH, **18**), 127.65 (1C, Ar-CH, **24**), 124.44 (1C, Ar-C, **13**), 124.00 (1C, Ar-CH, **17**), 121.86 (1C, Ar-CH, **15**), 120.93 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.37 (1C, CH₂, **8**), 38.66 (1C, CH₂, **7**)

229 (2-(4-Brombenzamido)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (154 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (110 mg) 4-Brombenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{22}H_{19}BrN_2O_3$

Mr: 439.3

Ausbeute: 50 % (110 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.44 (Kieselgel, Ethylacetat/Cyclohexan (1:2))

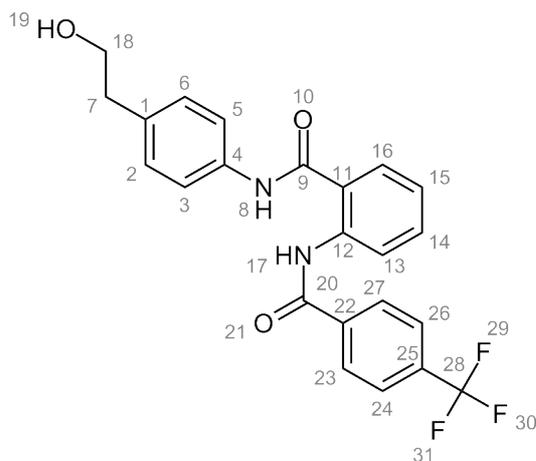
EA: ber.: C, 60.15; H, 4.36; N, 6.38

gef.: C, 59.96; H, 4.30; N, 6.38

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 11.77 (s, 1H, NH), 10.45 (s, 1H, NH), 8.44 (d, J = 8.22 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.92 (d, J = 7.76 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.83 (d, J = 8.46 Hz, 2H, Ar-CH, **23/27**), 7.78 (d, J = 8.48 Hz, 2H, Ar-CH, **24/26**), 7.61 (d, J = 7.90 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.58 (d, J = 8.00 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.29 (t, J = 7.57 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.20 (d, J = 8.24 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.60 (t, J = 5.17 Hz, 1H, OH, **9**), 3.66-3.50 (m, 2H, CH_2 , **8**), 2.70 (t, J = 6.98 Hz, 2H, CH_2 , **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 167.34 (1C, CO), 163.84 (1C, CO), 138.63 (1C, Ar-C, **14**), 136.42 (1C, Ar-C, **1**), 135.77 (1C, Ar-C, **22**), 133.78 (1C, Ar-C, **4**), 132.31 (1C, Ar-CH, **16**), 132.08 (2C, Ar-CH, **24/26**), 129.21 (2C, Ar-CH, **23/27**), 129.12 (2C, Ar-CH, **2/6**), 129.06 (1C, Ar-CH, **18**), 125.94 (1C, Ar-C, **25**), 123.57 (1C, Ar-CH, **17**), 123.07 (1C, Ar-C, **13**), 121.50 (1C, Ar-CH, **15**), 121.35 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.36 (1C, CH_2 , **8**), 38.67 (1C, CH_2 , **7**)

230 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)-benzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (95 mg) Trifluormethylbenzoesäure wurde nach AAV13 in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt. Nach AAV14 wurde dieses dann im nächsten Schritt mit 0.6 mmol (154 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** weiterverarbeitet.

Summenformel: $C_{23}H_{19}F_3N_2O_3$

Mr: 428.4

Ausbeute: 34% (74 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.23 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

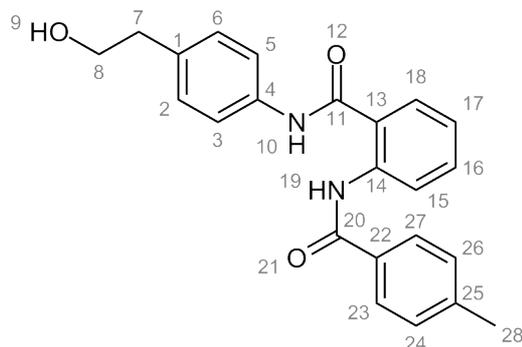
EA: ber.: C, 64.48; H, 4.47; N, 6.54

gef.: C, 64.28; H, 4.68; N, 6.45

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.85 (s, 1H, NH, **8**), 10.46 (s, 1H, NH, **17**), 8.43 (dd, J = 8.24, 0.79 Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 8.09 (d, J = 8.09 Hz, 2H, Ar-CH, **23/27**), 7.96-7.93 (m, 3H, Ar-CH, **16/24/26**), 7.64-7.60 (m, 1H, Ar-CH, **14**), 7.59 (d, J = 8.44 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.33-7.29 (m, 1H, Ar-CH, **15**), 7.19 (d, J = 8.47 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.59 (t, J = 5.20 Hz, 1H, OH, **19**), 3.58 (dt, J = 7.05, 5.23 Hz, 2H, CH₂, **18**), 2.70 (t, J = 7.08 Hz, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.27 (1C, CO), 163.63 (1C, CO), 138.49 (1C, Ar-C, **12**), 138.41 (1C, Ar-C, **22**), 136.46 (1C, Ar-C, **1**), 135.75 (1C, Ar-C, **4**), 132.30 (1C, Ar-CH, **14**), 132.20-131.39 (m, 1C, Ar-C, **25**), 129.12 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.12 (2C, Ar-CH; **23/27**), 126.09 (2C, Ar-CH; **24/26**), 123.96 (q J = 269.49 Hz, 1C, C, **28**), 123.84 (1C, Ar-CH, **15**), 123.47 (1C, Ar-C, **11**), 121.71 (1C, Ar-CH, **13**), 121.32 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.37 (1C, CH₂, **18**), 38.67 (1C, CH₂, **7**)

231 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-(4-methylbenzamido)-benzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (154 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** wurde mit 0.5 mmol (77 mg) 4-Methylbenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{23}H_{22}N_2O_3$

Mr: 374.43

Ausbeute: 91% (170 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.53 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 73.78; H, 5.92; N, 7.48

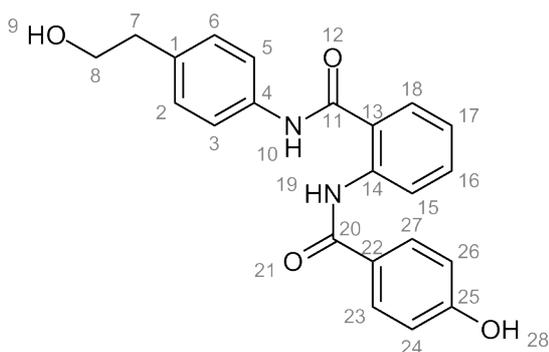
ber. * 0.33 H₂O: C, 72.61; H, 6.01; N, 7.36

gef.: C, 72.69; H, 5.92; N, 7.24

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.80 (s, 1H, NH), 10.50 (s, 1H, NH), 8.51 (dd, J = 8.34, 0.98 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.93 (dd, J = 7.85, 1.36 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.81 (d, J = 8.20 Hz, 2H, Ar-CH, **23/27**), 7.58 (dd, J = 11.99, 4.96 Hz, 3H, Ar-CH, **3/5/16**), 7.36 (d, J = 7.92 Hz, 2H, Ar-CH, **24/26**), 7.27-7.22 (m, 1H, Ar-CH, **17**), 7.20 (d, J = 8.53 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.64 (s, 1H, OH, **9**), 3.59 (t, J = 7.10 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.70 (t, J = 7.08 Hz, 2H, CH₂, **7**), 2.37 (s, 3H, CH₃, **28**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.50 (1C, CO, **11**), 164.68 (1C, CO, **20**), 142.23 (1C, Ar-C, **25**), 139.33 (1C, Ar-C, **14**), 136.49 (1C, Ar-C, **1**), 135.75 (1C, Ar-C, **4**), 132.34 (1C, Ar-CH, **16**), 132.01 (1C, Ar-C, **22**), 129.58 (2C, Ar-CH, **24/26**), 129.15 (2C, Ar-CH, **2/6**), 129.07 (1C, Ar-CH, **18**), 127.16 (2C, Ar-CH, **23/27**), 123.10 (1C, Ar-CH, **17**), 122.52 (1C, Ar-C, **13**), 121.37 (2C, Ar-CH, **2/6**), 121.24 (1C, Ar-CH, **15**), 62.39 (1C, CH₂, **8**), 38.69 (1C, CH₂, **7**), 21.15 (1C, CH₃, **28**)

232 (2-(4-Hydroxybenzamido)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (209 mg) 4-(2-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenylcarbamoyl)-phenylcarba-

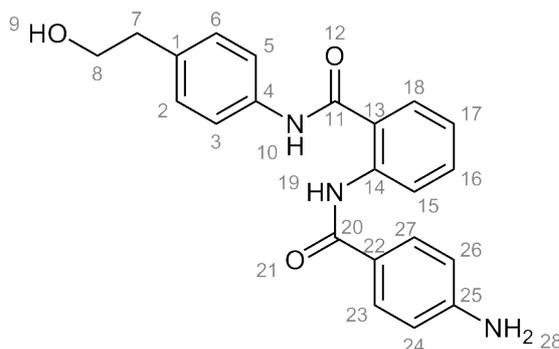
moyl)-phenylacetat **237** wurde in 10 ml Methanol und 3.3 mmol 1M NaOH suspendiert. Der Reaktionsansatz wurde auf 60 °C erhitzt und nach Beendigung der Reaktion mit Wasser verdünnt. Das Produkt wurde durch Extraktion mit EtOAc in die organische Phase überführt. Das organischen Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt THF gelöst und mit Petrolether gefällt.

Summenformel: $C_{22}H_{20}N_2O_4$
 Mr: 376.14
 Ausbeute: 54 % (102 mg), beigefarbener Feststoff
 Rf: 0.71 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 70.20; H, 5.36; N, 7.44
 ber. * 0.5 H₂O: C, 68.56; H, 5.49; N, 7.27
 gef.: C, 68.18; H, 5.38; N, 7.11

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.66 (s, 1H, NH), 10.44 (s, 1H, NH), 10.19 (s, 1H, OH, **28**), 8.53 (dd, J = 1.0, 8.4, 1H, Ar-CH, **15**), 7.91 (dd, J = 1.4, 7.9, 1H, Ar-CH, **18**), 7.77 (d, J = 8.8, 2H, Ar-CH, **23/27**), 7.58 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/16**), 7.23 (m, 3H, Ar-CH, **2/6/17**), 6.90 (d, J = 8.8, 2H, Ar-CH, **24/26**), 4.60 (s, 1H, OH, **9**), 3.60 (t, J = 7.0, 2H, CH₂, **8**), 2.71 (t, J = 7.1, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.61 (1C, CO, **11**), 164.34 (1C, CO, **20**), 161.11 (1C, Ar-C, **25**), 139.41 (1C, Ar-C, **14**), 136.39 (1C, Ar-C, **4**), 135.80 (1C, Ar-C, **1**), 132.36 (1C, Ar-CH, **16**), 129.15 (4C, Ar-CH, **2/6/23/27**), 129.02 (1C, Ar-CH, **18**), 125.09 (1C, Ar-C, **22**), 122.81 (1C, Ar-CH, **17**), 122.04 (1C, Ar-C, **13**), 121.42 (2C, Ar-CH, **3/5**), 120.97 (1C, Ar-CH, **15**), 115.62 (2C, Ar-CH, **24/26**), 62.37 (1C, CH₂, **8**), 38.69 (1C, CH₂, **7**)

233 (2-(4-Aminobenzamido)-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid)



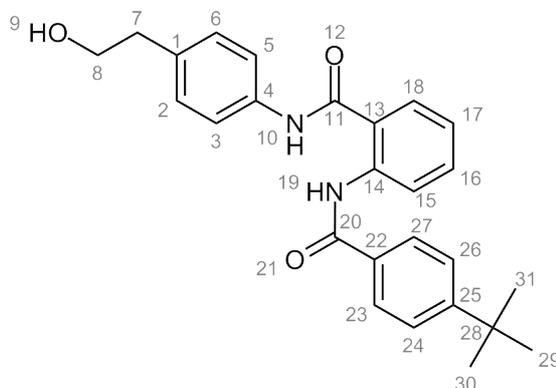
Herstellung: 0.8 mmol (324 mg) N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid **125** wurde nach AAV 16 umgesetzt.

Summenformel: $C_{22}H_{21}N_3O_3$
 Mr: 375.42
 Aussehen: beigefarbener Feststoff
 Ausbeute: 53 % (161 mg)
 Rf: 0.55 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))
 EA: ber.: C, 70.38; H, 5.64; N, 11.19
 ber. * 0.33 H₂O: C, 69.28; H, 5.73; N, 11.02
 gef.: C, 69.11; H, 5.52; N, 10.80

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.54 (s, 1H, NH), 10.44 (s, 1H, NH), 8.56 (d, J = 7.1, 8.4, 1H, Ar-CH, **15**), 7.90 (d, J = 7.1, 7.9, 1H, Ar-CH, **18**), 7.61 (dd, J = 7.1, 6.1, 8.4, 4H, Ar-CH, **3/5/23/27**), 7.55 (t, J = 7.1, 7.8, 1H, Ar-CH, **16**), 7.20 (dd, J = 7.1, 8.0, 15.0, 3H, Ar-CH, **2/6/17**), 6.62 (d, J = 7.1, 8.7, 2H, Ar-CH, **24/26**), 5.83 (s, 2H, NH₂, **28**), 4.61 (t, J = 7.1, 5.2, 1H, OH, **9**), 3.59 (m, 2H, CH₂, **8**), 2.71 (t, J = 7.1, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.73 (1C, CO, **11**), 164.36 (1C, CO, **20**), 152.68 (1C, Ar-C, **25**), 139.81 (1C, Ar-C, **14**), 136.39 (1C, Ar-C, **4**), 135.74 (1C, Ar-C, **1**), 132.30 (1C, Ar-CH, **16**), 129.12 (2C, Ar-CH, **23/27**), 128.96 (1C, Ar-CH, **18**), 128.78 (2C, Ar-CH, **2/6**), 122.28 (1C, Ar-CH, **17**), 121.58 (1C, Ar-C, **22**), 121.36 (2C, Ar-CH, **3/5**), 120.71 (1C, Ar-CH, **15**), 120.65 (1C, Ar-C, **13**), 113.08 (2C, Ar-CH, **24/26**), 62.34 (1, CH₂, **8**), 38.67 (1C, CH₂, **7**)

234 (2-[4-tert-Butylbenzamido]-N-(4-[2-hydroxyethyl]-phenyl)-benzamid)



Herstellung: Aus 0.4 mmol (98 mg) tert-Butylbenzoesäure wird nach AAV13 das korrespondierende Säurechlorid hergestellt. Nach AAV14 wird aus 0.48 mmol (123 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** und dem Säurechlorid das Carbonsäureamid gebildet.

Summenformel: C₂₆H₂₈N₂O₃

Mr: 416.51

Ausbeute: 13 % (22 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.44 (EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 74.97; H, 6.78; N, 6.73

ber. 1.4 * H₂O: C, 70.69; H, 7.03; N, 6.34

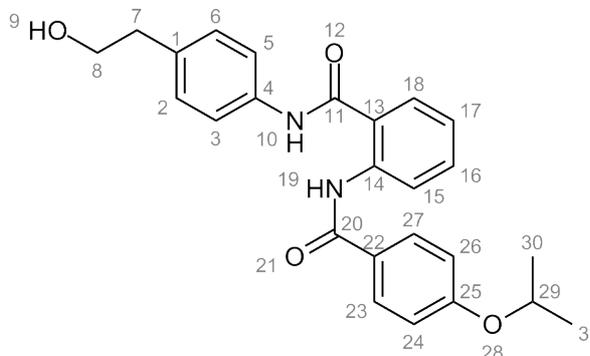
gef.: C; 70.83; H, 7.49; N, 6.77

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.82 (s, 1H, NH, **19**), 10.49 (s, 1H, NH, **10**), 8.54 (dd, J = 8.29, 0.80 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.94 (dd, J = 7.86, 1.40 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.86-7.83 (m, 2H, Ar-CH, **23/27**), 7.58 (ddd, J = 6.44, 5.47, 1.98 Hz, 5H, Ar-CH, **3/5/24/27/16**), 7.25 (t, J = 7.61 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.20 (d, J = 8.46 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.62 (s, 1H, OH, **9**), 3.59 (t, J = 7.12 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.70 (t, J = 7.08 Hz, 2H, CH₂, **7**), 1.30 (s, 9H, CH₃, **30/31/29**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.49 (1C, CO), 164.63 (1C, CO), 155.10 (1C, Ar-C, **25**), 136.75 (1C, Ar-C, **14**), 136.44 (1C, Ar-C, **1**), 135.76 (1C, Ar-C, **4**), 132.36 (1C, Ar-CH, **16**), 132.00 (1C, Ar-C, **22**), 129.12 (2C, Ar-CH, **2/6**), 129.08 (1C, Ar-CH, **18**), 126.98 (2C, Ar-CH, **23/27**), 125.87 (2C, Ar-CH, **24/26**), 123.05 (1C, Ar-CH, **17**), 122.29 (1C, Ar-C, **13**), 121.39 (2C, Ar-CH, **3/5**), 121.07 (1C, Ar-CH, **15**),

62.36 (1C, CH₂, 8), 38.68 (1C, CH₂, 7), 34.86 (1C, C, 28), 31.01 (3C, CH₃, 29/30/31)

235 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-(4-isopropoxybenzamido)-benzamid)



Herstellung: Aus 0.5 mmol (90 mg) Isopropoxybenzoesäure wurde nach AAV13 das Säurechlorid hergestellt. Im zweiten Schritt wurde nach AAV14 mit 0.6 mmol (154 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-alkohol **89** umgesetzt.

Summenformel: C₂₅H₂₆N₂O₄

Mr: 418.19

Ausbeute: 63 % (132 mg), beigefarbener Feststoff

Rf: 0.73 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 71.75; H, 6.26; N, 6.69

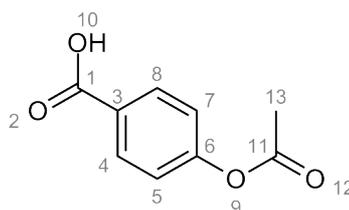
ber. * 0.25 H₂O: C, 70.99; H, 6.31; N, 6.62

gef.: C, 70.63; H, 6.18; N, 6.53

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.74 (s, 1H, NH), 10.45 (s, 1H, NH), 8.54 (m, 1H, Ar-CH, **15**), 7.92 (dd, *J* = 1.4, 7.9, 1H, Ar-CH, **18**), 7.85 (d, *J* = 8.9, 2H, Ar-CH, **23/27**), 7.58 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/16**), 7.23 (m, 3H, Ar-CH, **2/6/17**), 7.06 (d, *J* = 8.9, 2H, Ar-CH, **24/26**), 4.75-4.67 (m, 1H, CH, **29**), 4.60 (t, *J* = 5.2, 1H, OH, **9**), 3.60 (td, *J* = 5.3, 7.1, 2H, CH₂, **8**), 2.71 (t, *J* = 7.1, 2H, CH₂, **7**), 1.28 (d, *J* = 6.0, 6H, 2xCH₃, **30/31**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.59 (1C, CO, **11**), 164.13 (1C, CO, **20**), 160.71 (1C, Ar-C, **25**), 139.32 (1C, Ar-C, **14**), 136.37 (1C, Ar-C, **4**), 135.82 (1C, Ar-C, **1**), 132.38 (1C, Ar-CH, **16**), 129.13 (2C, Ar-CH, **23/27**), 129.05 (2C, Ar-CH, **2/6**), 129.02 (1C, Ar-CH, **18**), 126.25 (1C, Ar-C, **22**), 122.92 (1C, Ar-CH, **17**), 122.10 (1C, Ar-C, **12**), 121.43 (2C, Ar-CH, **3/5**), 120.99 (1C, Ar-CH, **15**), 115.58 (2C, Ar-CH, **24/26**), 69.75 (1C, CH, **29**), 62.36 (1C, CH₂, **8**), 38.67 (1C, CH₂, **7**), 21.84 (1C, 2xCH₃, **30/31**)

236 (4-Acetoxybenzoesäure)



Herstellung: 25 mmol (3.45 g) 4-Hydroxybenzoesäure wurde in 150 ml Acetanhydrid

suspendiert und 6 h refluxiert. Nachdem der Reaktionsansatz abgekühlt war, wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

Summenformel: $C_9H_8O_4$

Mr: 180.04

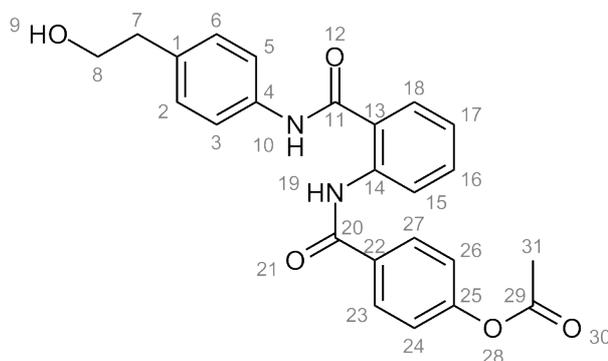
Ausbeute: wurde nicht bestimmt, weiße Kristalle

Rf: 0.89 (Kieselgel, EtOAc)

1H -NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 8.19 (d, J = 8.8, 2H, Ar-CH, 4/8), 7.39 (d, J = 8.8, 2H, Ar-CH, 5/7), 2.31 (s, 3H, CH₃, 13)

^{13}C -NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 168.79 (1C, CO, 1), 161.61 (1C, CO, 11), 155.75 (1C, Ar-C, 6), 132.33 (2C, Ar-CH, 4/8), 125.64 (1C, Ar-C, 3), 122.96 (2C, Ar-CH, 5/7), 20.99 (1C, CH₃, 13)

237 (4-(2-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenylcarbamoyl)-phenylcarbamoyl)-phenylacetat)



Herstellung: Aus 1.2 mmol (216 mg) 4-Acetoxybenzoesäure **236** wurde nach AAV13 das entsprechende Säurechlorid hergestellt. 1.44 mmol (369 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** und das Säurechlorid wurden nach AAV14 zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{24}H_{22}N_2O_5$

Mr: 418.15

Ausbeute: 12 % (60 mg), cremefarbener Feststoff

Rf: 0.24 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 68.89; H, 5.30; N, 6.69

ber. * 0.66 H₂O: C, 66.97; H, 5.46; N, 6.51

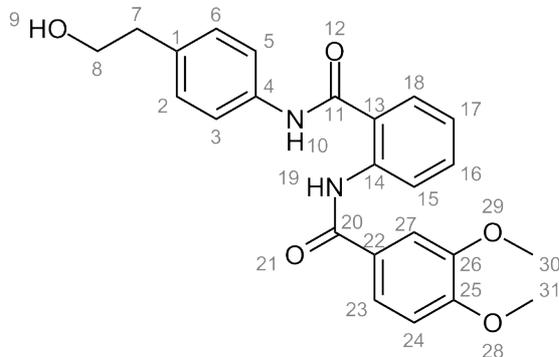
gef.: C, 66.95; H, 5.30; N, 6.90

1H -NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.75 (s, 1H, NH), 10.45 (s, 1H, NH), 8.47 (d, J = 7.4, 1H, Ar-CH, 15), 7.94 (m, 3H, Ar-CH, 18/23/27), 7.60 (m, 3H, Ar-CH, 3/5/16), 7.33 (d, J = 8.7, 2H, Ar-CH, 24/26), 7.28 (td, J = 1.2, 7.7, 1H, Ar-CH, 17), 7.20 (d, J = 8.5, 2H, Ar-CH, 2/6), 4.59 (t, J = 5.2, 1H, OH, 9), 3.59 (td, J = 5.3, 7.1, 2H, CH₂, 8), 2.70 (t, J = 7.1, 2H, CH₂, 7), 2.30 (s, 3H, CH₃, 31)

^{13}C -NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 168.99 (1C, CO, 29), 167.38 (1C, CO, 11), 163.97 (1C, CO, 12), 153.35 (1C, Ar-C, 24), 138.81 (1C, Ar-C, 14), 136.43 (1C, Ar-C, 4), 135.74 (1C, Ar-C, 1), 132.31 (1C, Ar-CH, 16), 132.31 (1C, Ar-C, 22), 129.12 (2C, Ar-CH, 2/6), 129.05 (1C, Ar-CH, 18), 128.67 (2C, Ar-CH, 23/27), 123.42 (1C, Ar-CH, 17), 122.91 (1C, Ar-C, 13), 122.49 (2C, Ar-CH, 24/26), 121.40 (1C, Ar-CH,

15), 121.33 (2C, Ar-CH, 3/5), 62.36 (1C, CH₂, 8), 38.68 (1C, CH₂, 7), 20.99 (1C, CH₃, 31)

238 (N-[2-{4-(2-Hydroxyethyl)-phenylcarbamoyl]-phenyl]-3,4-dimethoxybenzamid)



Herstellung: Aus 0.5 mmol (94 mg) 3,4-Dimethoxybenzoesäure wird nach AAV13 das entsprechende Säurechlorid hergestellt. Im nächsten Schritt wird 0.6 mmol (154 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** nach AAV14 und dem Säurechlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₂₄H₂₄N₂O₅

Mr: 420.46

Ausbeute: 64 % (135 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

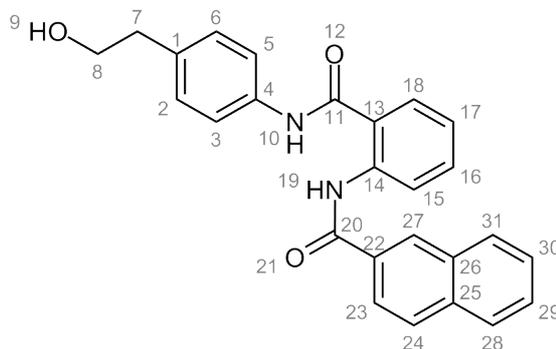
EA: ber.: C, 68.56; H, 5.75; N, 6.66

ber. * 0.33 H₂O: C, 67.59; H, 5.83; N, 6.57

gef. : C, 67.99; H, 6.01; N, 6.39

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.74 (s, 1H, NH, **19**), 10.45 (s, 1H, NH, **10**), 8.51 (d, *J* = 7.67 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.92 (dd, *J* = 7.86, 1.27 Hz, 1H, Ar-CH, **27**), 7.63-7.57 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/16**), 7.50 (dd, *J* = 6.53, 2.06 Hz, 2H, Ar-CH, **23**), 7.25 (dt, *J* = 7.72, 1.05 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.21 (d, *J* = 8.45 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.13 (d, *J* = 8.97 Hz, 1H, Ar-CH, **24**), 4.60 (t, *J* = 5.19 Hz, 1H, OH, **9**), 3.83 (s, 3HCH₃, **30**), 3.82 (s, 3H, CH₃, **31**), 3.59 (dt, *J* = 7.08, 5.30 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.70 (t, *J* = 7.07 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.53 (1C, CO), 164.28 (1C, CO), 152.11 (1C, Ar-C, **25**), 148.83 (1C, Ar-C, **26**), 139.17 (1C, Ar-C, **14**), 136.47 (1C, Ar-C, **4**), 135.78 (1C, Ar-C, **1**), 132.36 (1C, Ar-CH, **16**), 129.12 (2C, Ar-CH, **2/6**), 129.01 (1C, Ar-CH, **18**), 126.90 (1C, Ar-C, **22**), 123.03 (1C, Ar-CH, **17**), 122.43 (1C, Ar-C, **13**), 121.20 (2C, Ar-CH, **3/5**), 121.03 (1C, Ar-CH, **23**), 120.06 (1C, Ar-CH, **15**), 111.58 (1C, Ar-CH, **27**), 110.75 (1C, Ar-CH, **24**), 62.36 (1C, CH₂, **8**), 55.87 (1C, CH₃, **30**), 55.63 (1C, CH₃, **31**), 38.67 (1C, CH₂, **7**)

239 (N-(2-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)carbamoyl)-phenyl)-2-naphthamid)

Herstellung: 0.6 mmol (154 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** wurde mit 0.5 mmol (191 mg) 2-Naphthoylchlorid nach AAV14 umgesetzt.

Summenformel: $C_{26}H_{22}N_2O_3$

Mr: 410.46

Ausbeute: 44 % (91 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.34 (Kieselgel, Ethylacetat/Cyclohexan (1:2))

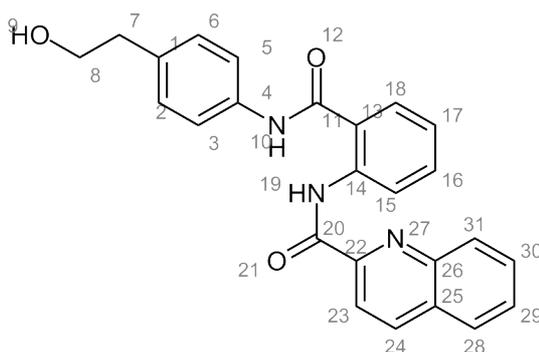
EA: ber.: C, 76.08; H, 5.40; N, 6.82

ber. * 0.5 H₂O: C, 74.45; H, 5.53; N, 6.68

gef.: C, 74.64; H, 5.34; N, 6.81

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 11.87 (s, 1H, NH), 10.47 (s, 1H, NH), 8.55-8.48 (m, 2H, Ar-CH, **15/27**), 8.10-8.06 (m, 2H, Ar-CH, **23/28**), 8.00 (d, J = 7.88 Hz, 1H, Ar-CH, **24**), 7.97-7.92 (m, 2H, Ar-CH, **18/31**), 7.71-7.53 (m, 5H, Ar-CH, **3/5/16/29/30**), 7.30 (t, J = 8.11 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.21 (d, J = 8.47 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.59 (t, J = 5.22 Hz, 1H, OH, **9**), 3.59 (dt, J = 7.07, 5.33 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.70 (t, J = 7.08 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 167.39 (1C, CO), 164.83 (1C, CO), 138.85 (1C, Ar-C, **14**), 136.52 (1C, Ar-C, **26**), 135.71 (1C, Ar-C, **1**), 134.55 (1C, Ar-C, **22**), 132.35 (1C, Ar-C, **4**), 132.29 (1C, Ar-CH, **16**), 132.03 (1C, Ar-C, **25**), 129.21 (1C, Ar-CH, **31**), 129.14 (2C, Ar-CH, **2/6**), 129.07 (1C, Ar-CH, **27**), 128.75 (1C, Ar-CH, **29**), 128.21 (1C, Ar-CH, **24**), 127.99 (1C, Ar-CH, **28**), 127.83 (1C, Ar-CH, **18**), 127.18 (1C, Ar-CH, **30**), 123.48 (1C, Ar-CH, **17**), 123.46 (1C, Ar-CH, **23**), 123.16 (1C, Ar-C, **13**), 121.58 (1C, Ar-CH, **15**), 121.23 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.37 (1C, CH₂, **8**), 38.68 (1C, CH₂, **7**)

240 (N-(2-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)carbamoyl)-phenyl)-chinolin-2-carboxamid)

Herstellung: Aus 0.5 mmol (87 mg) 2-Chinolincarbonsäure wurde nach AAV13 das Säurechlorid hergestellt. Nach AAV14 wurde dann 0.6 mmol (154 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** mit dem Säurechlorid umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch mit Kieselgel und EtOAc/PE (1:1).

Summenformel: C₂₅H₂₁N₃O₃

Mr: 411.45

Ausbeute: 16% (33 mg), beigefarbener Feststoff

Rf: 0.51 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

UV/Vis: λ_{min} = 221.02 nm; λ_{max} = 240.43 nm in Methanol/Wasser (20:80)

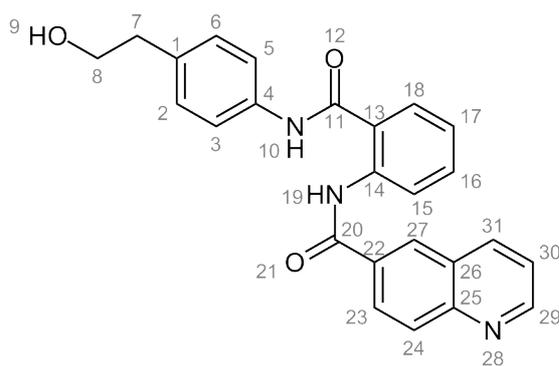
HPLC: k' = 0.97 (RP 18-Säule, Methanol/Wasser (80:20))

Reinheit: 98.42 %

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 12.61 (s, 1H, NH, **19**), 10.50 (s, 1H, NH, **10**), 8.72 (dd, *J* = 8.35, 0.91 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 8.63 (d, *J* = 8.39 Hz, 1H, Ar-CH, **24**), 8.27 (d, *J* = 8.47 Hz, 1H, Ar-CH, **23**), 8.11 (d, *J* = 8.21 Hz, 1H, Ar-CH, **31**), 8.03 (d, *J* = 8.27 Hz, 1H, Ar-CH, **28**), 7.93-7.87 (m, 2H, Ar-CH, **16/18**), 7.77-7.71 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/30**), 7.66-7.61 (m, 1H, Ar-CH, **29**), 7.30 (dt, *J* = 7.63, 1.15 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.25 (d, *J* = 8.49 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.60 (t, *J* = 5.21 Hz, 1H, OH, **9**), 3.61 (dt, *J* = 7.07, 5.25 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.72 (t, *J* = 7.08 Hz, 2H, CH₂, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 166.78 (1C, CO, **11**), 162.56 (1C, CO, **20**), 149.67 (1C, Ar-C, **22**), 145.88 (1C, Ar-C, **26**), 138.53 (1C, Ar-CH, **24**), 137.75 (1C, Ar-C, **14**), 136.84 (1C, Ar-C, **1**), 135.53 (1C, Ar-C, **4**), 132.05 (1C, Ar-CH, **16**), 130.99 (1C, Ar-CH, **30**), 129.39 (1C, Ar-CH, **31**), 129.21 (2C, Ar-CH, **2/6**), 129.18 (1C, Ar-C, **25**), 129.01 (1C, Ar-CH, **28**), 128.65 (1C, Ar-CH, **18**), 128.26 (1C, Ar-CH, **17**), 123.94 (1C, Ar-C, **13**), 123.43 (1C, Ar-CH, **15**), 120.67 (2C, Ar-CH, **3/5**), 118.66 (1C, Ar-CH, **23**), 62.38 (1C, CH₂, **8**), 38.68 (1C, CH₂, **7**)

241 (N-(2-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenylcarbamoyl)-phenyl)-chinolin-6-carboxamid)



Herstellung: Aus 2 mmol (346 mg) 6-Chinolincarbonsäure wurde nach AAV13 das Säurechlorid generiert, welches dann nach AAV14 mit 2.4 mmol (615 mg) 2-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **89** umgesetzt wurde.

Summenformel: C₂₅H₂₁N₃O₃

Mr: 411.45

Ausbeute: 25 % (206 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.09 (EtOAc/Petrolether (1:1))

UV/Vis: λ_{max1} = 208.97 nm; λ_{max2} = 236.96 nm in Acetonitril/Wasser (80:20)

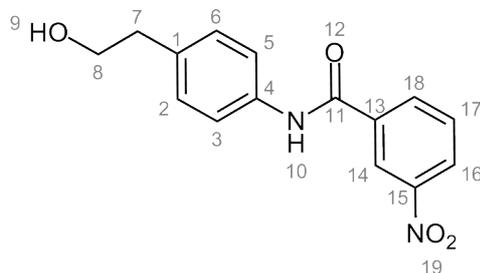
HPLC: $k' = 2.97$ (RP8-Säule, Acetonitril/Wasser (80:20))
 Reinheit: 97.8 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): $\delta = 11.92$ (s, 1H, NH), 10.53 (s, 1H, NH), 9.26 (dd, $J = 4.87, 1.46$ Hz, 1H, Ar-CH, **29**), 9.05 (d, $J = 8.04$ Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 8.80 (d, $J = 1.46$ Hz, 1H, Ar-CH, **27**), 8.45-8.37 (m, 3H, Ar-CH, **23/24/31**), 7.99-7.94 (m, 2H, Ar-CH, **16/18**), 7.64-7.61 (m, 3H, Ar-CH, **30/3/5**), 7.32 (dt, $J = 7.85, 1.03$ Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.18 (d, $J = 8.44$ Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), *, 3.57 (t, $J = 7.09$ Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.68 (t, $J = 7.07$ Hz, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): $\delta = 167.18$ (1C, CO), 163.78 (1C, CO), 148.91 (1C, Ar-CH, **29**), 143.95 (1C, Ar-CH, **31**), 142.66 (1C, Ar-C, **25**), 138.24 (1C, Ar-C, **14**), 136.58 (1C, Ar-C, **1**), 135.67 (1C, Ar-C, **22**), 134.32 (1C, Ar-C, **4**), 132.21 (1C, Ar-CH, **16**), 130.31 (1C, Ar-CH, **27**), 129.19 (1C, Ar-CH, **24**), 129.11 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.84 (1C, Ar-CH, **18**), 128.00 (1C, Ar-C, **26**), 124.82 (1C, Ar-CH, **23**), 124.16 (1C, Ar-C, **13**), 124.05 (1C, Ar-CH, **17**), 122.99 (1C, Ar-CH, **30**), 122.16 (1C, Ar-CH, **15**), 121.23 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.36 (1C, CH₂, **8**), 38.67 (1C, CH₂, **7**)

7.3.3.7 Variation des Substitutionsmusters am 2. Aromaten

244 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-3-nitrobenzamid)



Herstellung: 6 mmol (823 mg) 4-Aminophenethylalkohol wurde nach AAV14 mit 5 mmol (928 mg) 3-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: C₁₅H₁₄N₂O₄

Mr: 286.28

Ausbeute: 69 % (988 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.15 (Kieselgel, Ethylacetat/PE (1:1))

EA: ber.: C, 62.93; H, 4.93; N, 9.79

ber. * 0.167 H₂O: C, 62.28; H, 4.99; N, 9.68

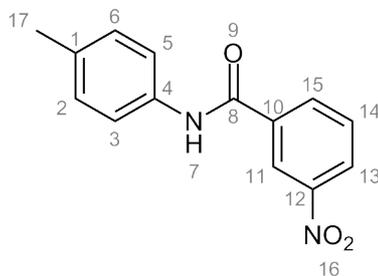
gef.: C, 62.32; H, 4.88 N, 9.64

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): $\delta = 10.49$ (s, 1H, NH, **10**), 8.77 (t, $J = 2.0$, 1H, Ar-CH, **14**), 8.44-8.37 (m, 2H, Ar-CH, **16/18**), 7.83 (t, $J = 8.0$, 1H, Ar-CH, **17**), 7.66 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.21 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.60 (t, $J = 4.9$, 1H, OH, **9**), 3.60 (td, $J = 4.8, 7.0$, 2H, CH₂, **8**), 2.70 (t, $J = 7.1$, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): $\delta = 163.16$ (1C, CO, **11**), 147.77 (1C, Ar-C, **15**), 136.64 (1C, Ar-C, **4**), 136.42 (1C, Ar-C, **13**), 135.50 (1C, Ar-C, **1**), 134.19 (1C, Ar-CH, **18**), 130.24 (1C, Ar-CH, **17**), 129.10 (2C, Ar-CH, **2/6**), 126.13 (1C, Ar-CH, **16**), 122.44 (1C, Ar-CH, **14**), 120.63 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.28 (1C,

CH₂, 8), 38.60 (1C, CH₂, 7)

245 (3-Nitro-N-p-tolylbenzamid)



Herstellung: 5 mmol (531 mg) 4-Methylphenylamin wurde mit 5 mmol (928 mg) 3-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: C₁₄H₁₂N₂O₃

Mr: 256.26

Aussehen: weißer Niederschlag

Ausbeute: 79 % (1014 mg)

Rf: 0.9 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 65.62; H, 4.72; N, 10.93

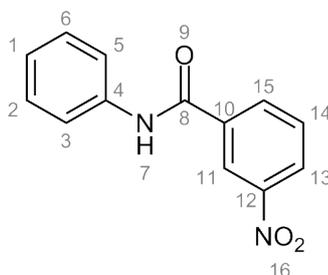
ber. * 0.2 H₂O: C, 64.71; H, 4.81; N, 10.78

gef.: C, 64.99; H, 4.67; N, 10.74

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 10.52 (s, 1H, NH, 7), 8.77 (t, J = 1.96 Hz, 1H, Ar-CH, 15/13), 8.43-8.38 (m, 2H, Ar-CH, 15/13), 7.82 (t, J = 8.00 Hz, 1H, Ar-CH, 14), 7.66 (d, J = 8.43 Hz, 2H, Ar-CH, 3/5), 7.17 (d, J = 8.10 Hz, 2H, Ar-CH, 2/6), 2.28 (s, 3H, CH₃, 17)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ = 160.51 (1C, CO, 8), 145.20 (1C, Ar-C, 12), 133.83 (1C, Ar-C, 10), 133.61 (1C, Ar-C, 1), 131.54 (1C, Ar-CH, 15), 130.58 (1C, Ar-C, 4), 127.55 (1C, Ar-CH, 14), 126.49 (2C, Ar-CH, 2/6), 123.44 (1C, Ar-CH, 13), 119.80 (1C, Ar-CH, 3/5), 118.04 (2C, Ar-CH, 11), 17.93 (1C, CH₃, 17)

246 (3-Nitro-(N-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 10 mmol (931 mg) Anilin wurde nach AAV14 mit 10 mmol (1856 mg) 3-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: C₁₃H₁₀N₂O₃

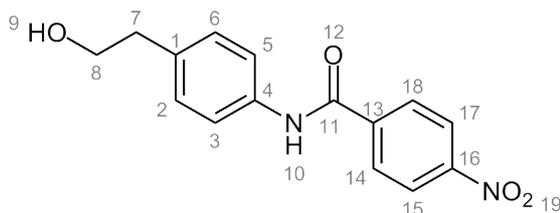
Mr: 242.23

Ausbeute: 74 % (1792 mg), hellgelber Feststoff
 Rf: 0.88 (Kieselgel, EtOAc)
 EA: ber.: C, 64.46; H, 4.16; N, 11.56
 gef.: C, 64.61; H, 4.13; N, 11.43

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.55 (s, 1H, NH, **7**), 8.78 (t, J = 1.99 Hz, 1H, Ar-CH, **11**), 8.43 (ddd, J = 8.21, 2.26, 0.98 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 8.40 (ddd, J = 7.82, 1.53, 1.02 Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 7.83 (t, J = 7.83 Hz, 1H, Ar-CH, **14**), 7.78 (dd, J = 8.63, 1.10 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.39-7.35 (m, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.13 (t, J = 7.40 Hz, 1H, Ar-CH, **1**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 163.45 (1C, CO, **8**), 147.91 (1C, Ar-C, **12**), 138.81 (1C, Ar-C, **4**), 136.46 (1C, Ar-C, **10**), 134.29 (1C, Ar-CH, **15**), 130.30 (1C, Ar-CH, **14**), 128.82 (2C, Ar-CH, **2/6**), 126.25 (1C, Ar-CH, **13**), 124.28 (1C, Ar-CH, **1**), 122.55 (1C, Ar-CH, **11**), 120.73 (2C, Ar-CH, **3/5**)

247 (N-[4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl]-4-nitrobenzamid)



Herstellung: 2.4 mmol (329 mg) 4-Aminophenethylamin wurde nach AAV14 mit 2 mmol (371 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt.

Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$

Mr: 286.28

Ausbeute: 76 % (440 mg), hellgelber Niederschlag

Rf: 0.68 (Kieselgel, EtOAc)

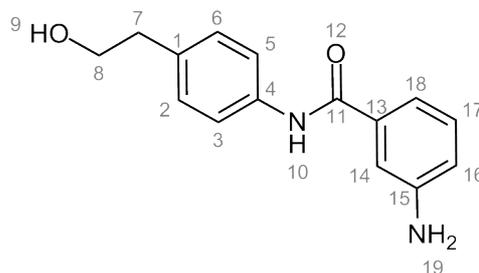
EA: ber.: C, 62.93; H, 4.93; N, 9.79

ber. * 1 H_2O : C, 59.21; H, 5.30; N, 9.21

gef.: C, 59.17; H, 4.95; N, 9.09

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.59 (s, 1H, NH, **10**), 8.34 (d, J = 8.87 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 8.19 (d, J = 8.90 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.67 (d, J = 8.44 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.20 (d, J = 8.50 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.65 (s, 1H, OH, **9**), 3.59 (t, J = 7.10 Hz, 2H, CH_2 , **8**), 2.70 (t, J = 7.09 Hz, 1H, CH_2 , **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 163.78 (1C, CO, **11**), 149.23 (1C, Ar-C, **16**), 140.85 (1C, Ar-C, **13**), 136.79 (1C, Ar-C, **1**), 135.56 (1C, Ar-C, **4**), 129.32 (2C, Ar-CH, **14/18**), 129.14 (2C, Ar-CH, **2/6**), 123.61 (2C, Ar-CH, **15/17**), 120.60 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.33 (1C, CH_2 , **8**), 38.67 (1C, CH_2 , **7**)

248 (3-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid)

Herstellung: 9 mmol (2577 mg) N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-3-nitrobenzamid **244** wurde nach AAV16 zur entsprechenden Aminoverbindung umgesetzt.

Summenformel: $C_{15}H_{16}N_2O_2$

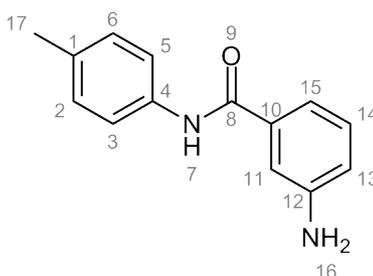
Mr: 256.30

Ausbeute: 77 % (1779 mg), grauer Feststoff

Rf: 0.48 (Kieselgel, EtOAc)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 9.94 (s, 1H, NH, **10**), 7.64 (d, J = 8.5, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.17-7.10 (m, 3H, Ar-CH, **2/6/17**), 7.08-7.07 (m, 1H, Ar-CH, **14**), 7.05-7.03 (m, 1H, Ar-CH, **18**), 6.73 (ddd, J = 1.0, 2.3, 7.9, 1H, Ar-CH, **18**), 5.26 (s, 2H, NH_2 , **19**), 4.58 (t, J = 5.2, 1H, OH, **9**), 3.58 (td, J = 5.2, 7.1, 1H, CH_2 , **8**), 2.68 (t, J = 7.1, 1H, CH_2 , **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 166.28 (1C, CO, **11**), 148.83 (1C, Ar-C, **15**), 137.39 (1C, Ar-C, **4**), 136.14 (1C, Ar-C, **13**), 134.64 (1C, Ar-C, **1**), 128.95 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.81 (1C, Ar-CH, **17**), 120.29 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.80 (1C, Ar-CH, **17**), 114.82 (1C, Ar-CH, **18**), 113.09 (1C, Ar-CH, **14**), 62.41 (1C, CH_2 , **8**), 38.64 (1C, CH_2 , **7**)

249 (3-Amino-(N-4-methylphenyl)-benzamid)

Herstellung: Aus 4 mmol (1025 mg) 3-Nitro-N-p-tolylbenzamid **245** wurde nach AAV16 die entsprechende Aminoverbindung hergestellt.

Summenformel: $C_{14}H_{14}N_2O$

Mr: 226.27

Ausbeute: 84 % (758 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.8 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 74.31; H, 6.24; N, 12.38

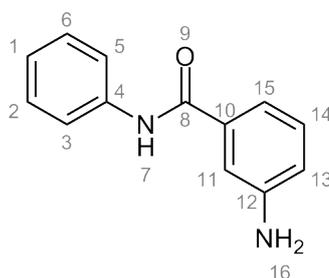
ber. * 0.167 H_2O : C, 73.34; H, 6.30; N, 12.22

gef.: C, 73.70; H, 6.32; N, 11.99

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.94 (s, 1H, NH, **7**), 7.63 (d, $J=8.4$, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.14-7.10 (m, 3H, Ar-CH, **2/6/14**), 7.09-7.08 (m, 1H, Ar-CH, **11**), 7.06-7.03 (m, 1H, Ar-CH, **15**), 6.73 (ddd, $J=1.0, 2.3, 8.0$, 1H, Ar-CH, **13**), 5.26 (s, 2H, NH₂, **16**), 2.26 (s, 3H, CH₃, **17**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 166.29 (1C, CO, **8**), 148.85 (1C, Ar-C, **12**), 137.00 (1C, Ar-C, **10**), 136.19 (1C, Ar-C, **1**), 132.40 (1C, Ar-C, **4**), 129.03 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.83 (1C, Ar-CH, **14**), 120.37 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.80 (1C, Ar-CH, **13**), 114.83 (1C, Ar-CH, **15**), 113.12 (1C, Ar-CH, **11**), 20.60 (1C, CH₃, **17**)

250 (3-Amino-(N-phenyl)-benzamid)



Herstellung: 4 mmol (969 mg) 3-Nitro-(N-phenyl)-benzamid **246** wurde nach AAV16 umgesetzt.

Summenformel: C₁₃H₁₂N₂O

Mr: 212.25

Ausbeute: 90 % (765 mg), weißer Feststoff

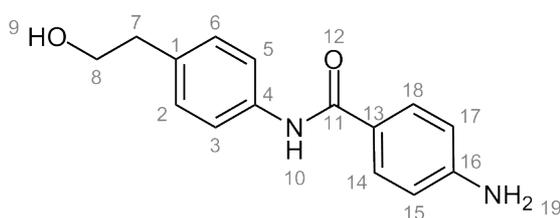
Rf: 0.75 (Kieselgel, EtOAc)
0.49 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 73.56; H, 5.70; N, 13.20
ber. * 0.25 H₂O: C, 72.04; H, 5.81; N, 12.92
gef.: C, 72.43; H, 5.57; N, 12.82

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ = 10.02 (s, 1H, NH, **7**), 7.75 (d, $J = 7.54$ Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.34-7.29 (m, 2H, Ar-CH, **1/2**), 7.14 (t, $J = 7.74$ Hz, 1H, Ar-CH, **6**), 7.09 (t, $J = 1.93$ Hz, 1H, Ar-CH, **11**), 7.08-7.04 (m, 2H, Ar-CH, **15/14**), 6.74 (ddd, $J = 7.90, 2.24, 0.84$ Hz, 1H, Ar-CH, **13**), 5.27 (s, 2H, NH₂, **16**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 166.52 (1C, CO, **8**), 148.89 (1C, Ar-C, **12**), 139.53 (1C, Ar-C, **4**), 136.13 (1C, Ar-C, **10**), 128.87 (1C, Ar-CH, **14**), 128.65 (2C, Ar-CH, **2/6**), 123.50 (1C, Ar-CH, **1**), 120.36 (2C, Ar-CH, **3/5**), 116.90 (1C, Ar-CH, **13**), 114.88 (1C, Ar-CH, **15**), 113.13 (1C, Ar-CH, **11**)

251 (4-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid)

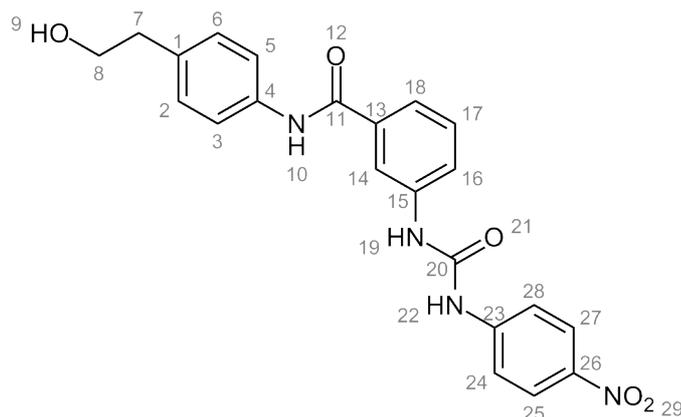


Herstellung: 1.42 mmol (407 mg) N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-4-nitrobenzamid **247** wurde nach AAV16 umgesetzt.
 Summenformel: $C_{15}H_{16}N_2O_2$
 Mr: 256.3
 Ausbeute: 82 % (299 mg), weißer Niederschlag
 Rf: 0.46 (Kieselgel, EtOAc)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 9.65 (s, 1H, NH, **10**), 7.70 (d, J = 7.78 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.62 (d, J = 8.10 Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.13 (d, J = 8.37 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 6.59 (d, J = 8.41 Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 5.68 (s, 2H, NH₂, **19**), 4.58 (t, J = 5.12 Hz, 1H, OH, **9**), 3.58 (dd, J = 12.30, 6.95 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.67 (t, J = 7.13 Hz, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 165.27 (1C, CO, **11**), 152.16 (1C, Ar-C, **16**), 137.81 (1C, Ar-C, **1**), 134.13 (1C, Ar-C, **4**), 129.40 (2C, Ar-CH, **14/18**), 128.91 (2C, Ar-CH, **2/6**), 121.41 (1C, Ar-C, **13**), 120.25 (2C, Ar-CH, **3/5**), 112.70 (2C, Ar-CH, **15/17**), 62.47 (1C, CH₂, **8**), 38.67 (1C, CH₂; **7**)

254 (N-[4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl]-3-[3-(4-nitrophenyl)-ureido]-benzamid)



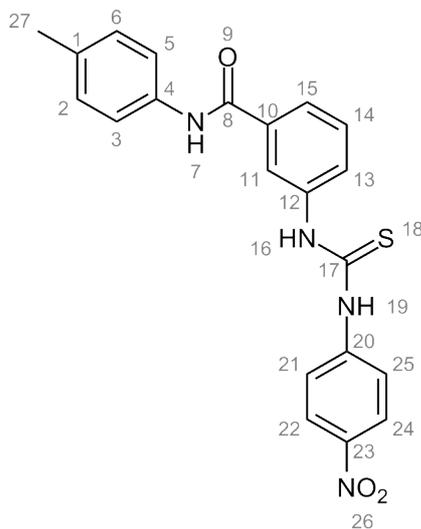
Herstellung: 0.6 mmol (154 mg) 3-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid **248** wurde mit 0.5 mmol (93 mg) 4-Nitrophenylisocyanat nach AAV19 umgesetzt.
 Summenformel: $C_{22}H_{20}N_4O_2$
 Mr: 420.4
 Ausbeute: 33 % (66 mg), gelber Feststoff
 Rf: 0.28 (Kieselgel, EtOAc)
 UV/Vis: λ_{max} = 229.28 nm, λ_{max} = 332.03 nm in Wasser/Methanol (20:80)
 HPLC: k' = 2.29 (RP8-Säule, Wasser/Methanol (20:80))
 Reinheit: 95.97 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.16 (s, NH, **10**), 9.60 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 9.22 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 8.19 (d, J = 9.13 Hz, 2H, Ar-CH, **25/27**), 7.99 (s, 1H, Ar-CH, **14**), 7.74-7.63 (m, 5H, Ar-CH, **3/5/16/24/28**), 7.59 (d, J = 7.71 Hz, 1H, Ar-CH, **18**), 7.45 (t, J = 7.88 Hz, 1H, Ar-CH, **17**), 7.18 (d, J = 8.30 Hz, 2H, **2/6**), 4.59 (t, J = 5.12, 5.12 Hz, 1H, OH, **9**), 3.59 (t, J = 6.30 Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.70 (t, J = 7.07 Hz, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 165.48 (1C, CO, **11**), 152.22 (1C, CO, **20**), 146.46 (1C, Ar-C, **26**), 141.27 (1C, Ar-C, **23**), 139.39 (1C, Ar-C, **15**), 137.21 (1C, Ar-C, **1**), 136.09 (1C, Ar-C, **13**), 135.02 (1C,

Ar-C, **4**), 129.07 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.98 (1C, Ar-CH, **17**), 125.27 (2C, Ar-CH, **25/27**), 121.68 (1C, Ar-CH, **16**), 121.60 (1C, Ar-CH, **18**), 120.47 (2C, Ar-CH, **24/28**), 118.24 (1C, Ar-CH, **14**), 117.73 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.41 (1C, CH₂, **8**), 38.68 (1C, CH₂, **7**)

255 (3-(3-(4-Nitrophenyl)-thioureido)-N-p-tolylbenzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (154 mg) 3-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid **248** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (90 mg) 4-Nitrophenylisothiocyanat umgesetzt.

Summenformel: C₁₄H₁₄N₂O

Mr: 406.46

Ausbeute: 11 % (22 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.8 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 74.31; H, 6.24; N, 12.38

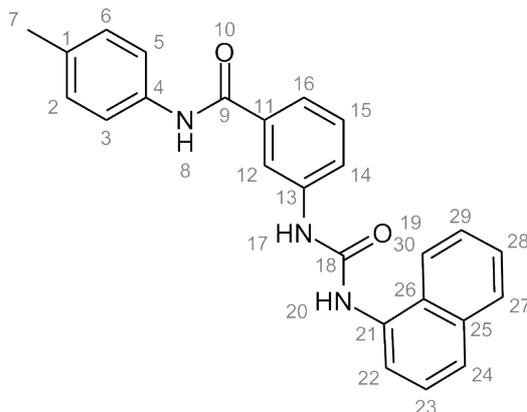
ber. * 0.167 H₂O: C, 73.34; H, 6.30; N, 12.22

gef.: C, 73.70; H, 6.32; N, 11.99

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.14 (s, 1H, NH (Amid), **7**), 10.00 (s, 2H, NH (Thio-harnstoff), **16/19**), 8.00 (s, 1H, Ar-CH, **11**), 7.74-7.70 (m, 2H, Ar-CH, **13/15**), 7.64 (d, *J* = 8.4, 2H, Ar-CH, **22/24**), 7.48 (t, *J* = 7.9, 1H, Ar-CH, **14**), 7.14 (d, *J* = 8.3, 2H, Ar-CH, **21/25**), 2.27 (s, 3H, CH₃, **27**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 179.81 (1C, CS (Thioharnstoff), **17**), 164.98 (1C, CO (Amid), **8**), 146.23 (1C, Ar-C, **23**), 142.61 (1C, Ar-C, **20**), 139.33 (1C, Ar-C, **12**), 136.66 (1C, Ar-C, **10**), 135.63 (1C, Ar-C, **4**), 132.80 (1C, Ar-C, **1**), 129.11 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.65 (1C, Ar-CH, **14**), 127.08 (1C, Ar-CH, **15**), 124.51 (2C, Ar-CH, **21/25**), 124.13 (1C, Ar-CH, **11**), 123.41 (1C, Ar-CH, **13**), 121.92 (2C, Ar-CH, **22/24**), 120.56 (2C, Ar-CH, **3/5**), 20.61 (s, 1H, **27**)

256 (3-(3-Naphth-1-yl-ureido)-N-4-methylbenzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (154 mg) 3-Amino-N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-benzamid **248** wurde mit 0.5 mmol (85 mg) 1-Naphthylisocyanat nach AAV19 umgesetzt.

Summenformel: $C_{25}H_{21}N_3O_2$

Mr: 395.45

Ausbeute: wurde nicht bestimmt, weißer Feststoff

Rf: 0.57 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

0.88 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 75.93; H, 5.35; N, 10.63

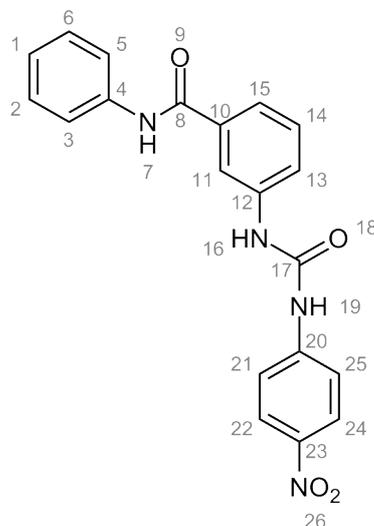
ber. * 0.25 H₂O: C, 75.07; H, 5.42; N, 10.51

gef.: C, 75.23; H, 5.26; N, 10.09

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10.16 (s, 1H, NH (Amid), **8**), 9.25 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 8.80 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 8.13 (d, J = 8.44 Hz, 1H, Ar-CH, **12**), 8.04-7.98 (m, 2H, Ar-CH, **30/14**), 7.93 (d, J = 7.64 Hz, 1H, Ar-CH, **16**), 7.74 (dd, J = 8.09, 1.34 Hz, 1H, Ar-CH, **27**), 7.68-7.63 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/29**), 7.60 (t, J = 6.96 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.57-7.52 (m, 2H, Ar-CH, **28/24**), 7.50-7.46 (m, 1H, Ar-CH, **22**), 7.45 (t, J = 7.90 Hz, 1H, Ar-CH, **23**), 7.15 (d, J = 8.29 Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 2.28 (s, 1H, CH₃, **7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 165.57 (1C, CO (Amid), **9**), 153.10 (1C, CO (Harnstoff), **18**), 140.09 (1C, Ar-C, **21**), 136.82 (1C, Ar-C, **13**), 136.10 (1C, Ar-C, **11**), 134.30 (1C, Ar-C, **25**), 133.87 (1C, Ar-C, **1**), 132.69 (1C, Ar-C, **4**), 129.11 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.99 (1C, Ar-CH, **15**), 128.57 (1C, Ar-CH, **27**), 126.22 (1C, Ar-C, **26**), 126.05 (1C, Ar-CH, **23**), 125.99 (1C, Ar-CH, **28**), 125.88 (1C, Ar-CH, **29**), 123.30 (1C, Ar-CH, **14**), 121.47 (1C, Ar-CH, **16**), 121.12 (1C, Ar-CH, **30**), 120.97 (1C, Ar-CH, **24**), 120.48 (2C, Ar-CH, **3/5**), 117.82 (1C, Ar-CH, **12**), 117.68 (1C, Ar-CH, **22**), 20.61 (1C, CH₃, **7**)

257 (3-(3-(4-Nitrophenyl)-ureido)-N-phenylbenzamid)



Herstellung: 0.6 mmol (127 mg) 3-Amino-(N-phenyl)-benzamid **250** wurde nach AAV19 mit 0.5 mmol (82 mg) 4-Nitrophenylisocyanat umgesetzt.

Summenformel: $C_{20}H_{16}N_4O_4$

Mr: 376.37

Ausbeute: 66 % (125 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.19 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

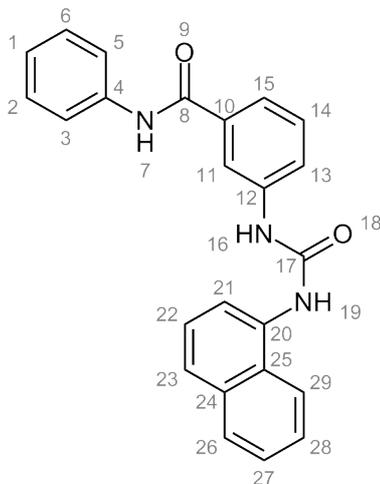
EA: ber.: C, 63.82; H, 4.28; N, 14.89

gef.: C, 63.51; H, 4.29; N, 14.53

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ = 10.23 (s, 1H, NH, **7**), 9.49 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 9.14 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 8.19 (d, J = 9.23 Hz, 2H, Ar-CH, **22/24**), 8.00 (t, J = 1.87 Hz, 1H, Ar-CH, **11**), 7.77 (d, J = 7.62 Hz, 2H, Ar-CH, **21/25**), 7.73-7.68 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/13**), 7.60 (d, J = 7.80 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.46 (t, J = 7.89 Hz, 1H, Ar-CH, **14**), 7.36-7.32 (m, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.09 (t, J = 7.37 Hz, 1H, Ar-CH, **1**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 165.65 (1C, CO, **8**), 152.16 (1C, CO, **17**), 146.38 (1C, Ar-C, **23**), 141.29 (1C, Ar-C, **20**), 139.36 (1C, Ar-C, **12**), 139.30 (1C, Ar-C, **4**), 136.03 (1C, Ar-C, **10**), 129.00 (1C, Ar-CH, **14**), 128.72 (2C, Ar-CH, **2/6**), 125.26 (2C, Ar-CH, **22/24**), 123.79 (1C, Ar-CH, **13**), 121.76 (1C, Ar-CH, **1**), 121.65 (1C, Ar-CH, **15**), 120.50 (2C, Ar-CH, **21/25**), 118.26 (1C, Ar-CH, **11**), 117.74 (2C, Ar-CH, **3/5**)

258 (3-(3-(Naphthalen-1-yl)-ureido)-N-phenylbenzamid)



Herstellung: 0.5 mmol (106 mg) 3-Amino-(N-phenyl)-benzamid **250** wurde nach AAV19 mit 0.5 mmol (82 mg) 1-Naphthylisocyanat.

Summenformel: $C_{24}H_{19}N_3O_2$

Mr: 381.43

Ausbeute: 61 % (116 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.5 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

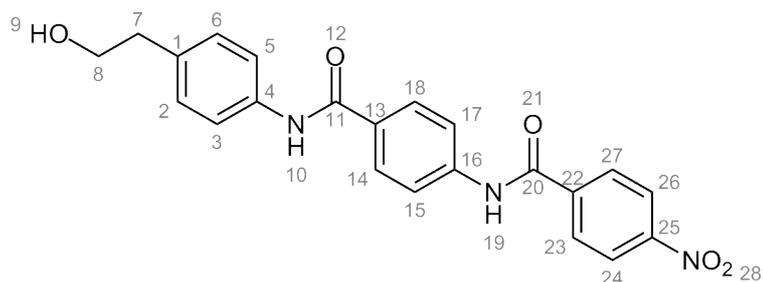
EA: ber.: C, 75.57; H, 5.02; N, 11.02

gef.: C, 75.54; H, 4.86; N, 10.73

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10.24 (s, 1H, NH (Amid), 7), 9.26 (s, 1H, NH (Harnstoff), 8.80 (s, 1H, NH (Harnstoff)), 8.13 (d, J = 8.44 Hz, 1H, Ar-CH, **11**), 8.02 (dd, J = 6.40, 1.19 Hz, 2H, Ar-CH, **13/29**), 7.93 (d, J = 7.12 Hz, 1H, Ar-CH, **15**), 7.78 (dd, J = 8.50, 0.93 Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.75 (dd, J = 8.02, 1.35 Hz, 1H, Ar-CH, **26**), 7.65 (d, J = 8.24 Hz, 1H, Ar-CH, **28**), 7.62-7.52 (m, 3H, Ar-CH, **1/14/27**), 7.51-7.43 (m, 2H, Ar-CH, **2/6**), 7.37-7.33 (m, 2H, Ar-CH, **21/23**), 7.10 (t, J = 7.38 Hz, 1H, Ar-CH, **22**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 165.81 (1C, CO, **8**), 153.12 (1C, CO, **17**), 140.13 (1C, Ar-C, **20**), 139.36 (1C, Ar-C, **12**), 136.05 (1C, Ar-C, **4**), 134.31 (1C, Ar-C, **10**), 133.88 (1C, Ar-C, **24**), 129.03 (1C, Ar-CH, **14**), 128.74 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.58 (1C, Ar-CH, **26**), 126.24 (1C, Ar-C, **25**), 126.07 (1C, Ar-CH, **22**), 126.01 (1C, Ar-CH, **27**), 125.90 (1C, Ar-CH, **28**), 123.76 (1C, Ar-CH, **13**), 123.32 (1C, Ar-CH, **1**), 121.48 (1C, Ar-CH, **15**), 121.22 (1C, Ar-CH, **29**), 121.03 (1C, Ar-CH, **23**), 120.48 (2C, Ar-CH, **3/5**), 117.84 (1C, Ar-CH, **11**), 117.71 (1C, Ar-CH, **21**)

259 (4-Nitrobenzoesäure-[N-{4-(4-[2-hydroxyethyl]-phenylcarbamoyl)-phenyl]-amid)



Herstellung: 0.6 mmol (154 mg) 4-Amino-N-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-benzamid **251** wurde nach AAV14 mit 0.5 mmol (93 mg) 4-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht.

Summenformel: $C_{22}H_{19}N_3O_5$

Mr: 405.4

Ausbeute: 100 % (210 mg), weißer Feststoff

Rf: 0.63 (Kieselgel, EtOAc)

UV/Vis: $\lambda_{\min} = 231.30$ nm, $\lambda_{\max} = 271.90$ nm in Wasser/Methanol (20:80)

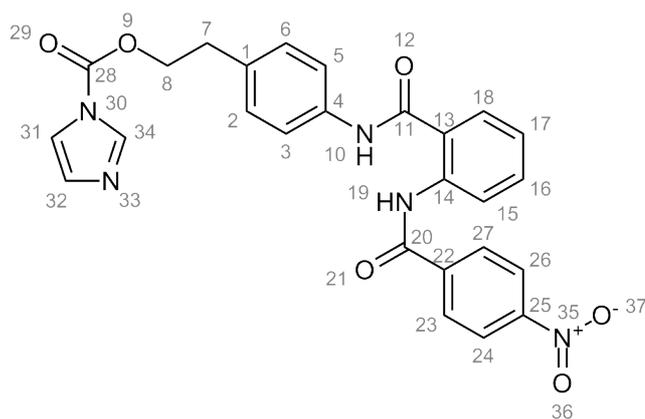
HPLC: $k' = 1.93$ (RP8-Säule, Wasser/Methanol (20:80))
Reinheit: 99 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz) $\delta = 10.89$ (s, 1H, NH), 10.12 (s, 1H, NH), 8.37 (d, $J = 8.87$ Hz, 2H, Ar-CH, **24/26**), 8.24 (d, $J = 8.90$ Hz, 2H, Ar-CH, **23/27**), 8.01 (d, $J = 8.82$ Hz, 2H, Ar-CH, **15/17**), 7.95 (d, $J = 8.82$ Hz, 2H, Ar-CH, **14/18**), 7.68 (d, $J = 8.46$ Hz, 2H, Ar-CH, **3/5**), 7.17 (d, $J = 8.47$ Hz, 2H, Ar-CH, **2/6**), 4.61 (t, $J = 5.18$ Hz, 1H, OH, **9**), 3.59 (dd, $J = 12.31, 7.07$ Hz, 2H, CH₂, **8**), 2.69 (t, $J = 7.11, 7.11$ Hz, 2H, CH₂, **7**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 164.78$ (1C, CO), 164.34 (1C, CO), 149.43 (1C, Ar-C, **25**), 141.78 (1C, Ar-C, **22**), 140.41 (1C, Ar-C, **16**), 137.30 (1C, Ar-C, **1**), 134.87 (1C, Ar-C, **4**), 130.33 (1C, Ar-C, **13**), 129.53 (2C, Ar-CH, **23/27**), 129.02 (2C, Ar-CH, **2/6**), 128.60 (2C, Ar-CH, **14/18**), 123.67 (2C, Ar-CH, **24/26**), 120.49 (2C, Ar-CH, **15/17**), 119.81 (2C, Ar-CH, **3/5**), 62.40 (1C, CH₂, **8**), 38.67 (1C, CH₂, **7**)

7.3.3.8 Dimerisierung

260 (N-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)-benzamido)-benzamid)



Herstellung: 1.2 mmol (486 mg) des Monomers N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid **125** wurde in getrocknetem THF vorgelegt und tropfenweise mit einer Lösung aus 0.5 mmol (81 mg) CDI in THF versetzt. Der Reaktionsansatz wurde zunächst bei RT gerührt und danach 3 h refluxiert. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, erfolgte eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Kieselgel und EtOAc als Elutionsmittel.

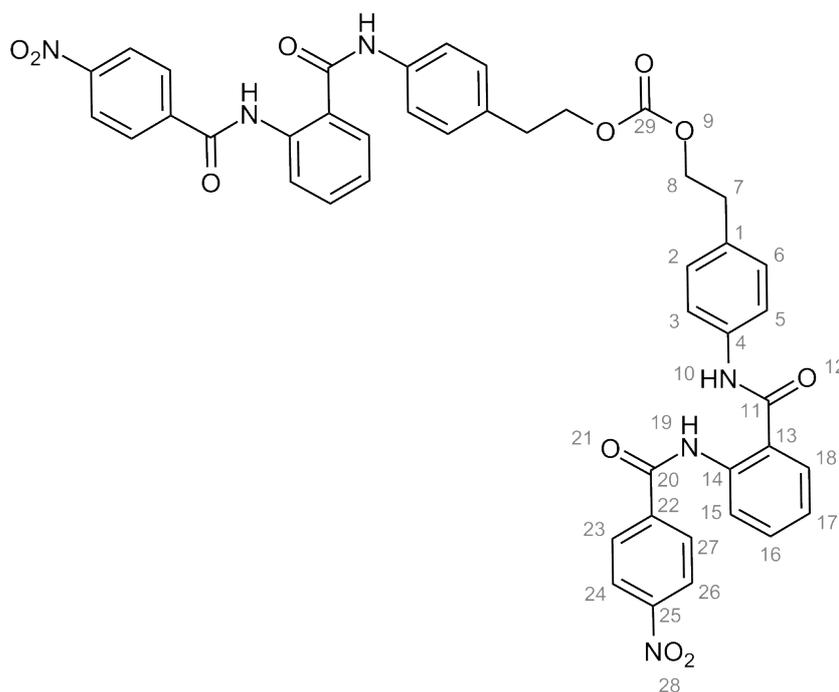
Summenformel: $C_{23}H_{19}F_3N_2O_3$

Mr: 499.15

Ausbeute: wurde nicht bestimmt, gelber Feststoff
 Rf: 0.17 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ = 11.76 (s, 1H, NH), 10.49 (s, 1H, NH), 8.40-8.34 (m, 3H, Ar-CH, **15/24/26**), 8.19 (s, 1H, Ar-CH, **35**), 8.12 (d, J = 8.8, 2H, Ar-CH, **23/27**), 7.91 (d, J = 7.1, 1H, Ar-CH, **18**), 7.66-7.60 (m, 3H, Ar-CH, **3/5/16**), 7.54-7.52 (m, 1H, Ar-CH, **32**), 7.32 (t, J = 8.8, 3H, Ar-CH, **2/6/17**), 7.06-7.04 (m, 1H, Ar-CH, **33**), 4.56 (t, J = 6.6, 2H, CH₂, **8**), 3.04 (t, J = 6.6, 2H, CH₂, **7**)

261 (Bis-(4-(2-(4-nitrobenzamido)-benzamido)-phenethyl)-carbonat)



Herstellung: 0.5 mmol (203 mg) des Monomers N-(4-(2-hydroxyethyl)-phenyl)-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid **125** wurde mit 1 mmol (162 mg) CDI und einer katalytischen Menge KOH in getrocknetem Toluol suspendiert und 4 h auf 60 °C erhitzt. Danach wurde wiederholt 0.5 mmol (203 mg) des Monomers addiert und 20 h refluxiert. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe der Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/PE (1:1)) aufgereinigt. Die Fraktion mit dem Produkt wurde eingengt. Der Rest in THF aufgenommen und das Produkt mit PE ausgefällt.

Summenformel: C₄₅H₃₆N₆O₁₁

Mr: 836.24

Ausbeute: 5 % (20 mg), hellgelber Feststoff

Rf: 0.81 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether (1:1))

EA: ber.: C, 64.59; H, 4.34; N, 10.04

ber. * 0.33 H₂O: C, 64.13; H, 4.39; N, 9.97

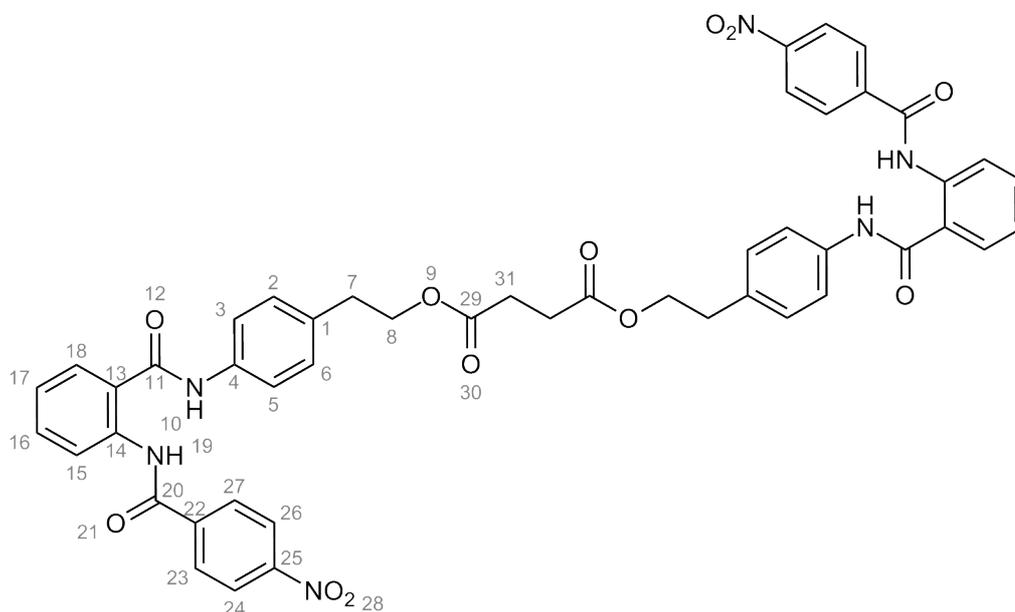
gef.: C, 64.00; H, 4.44; N, 9.67

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 11.81 (s, 2H, NH), 10.47 (s, 2H, NH), 8.36 (m, 6H, Ar-CH,

2x15/24/26), 8.10 (d, $J = 9.0$, 4H, Ar-CH, **2x23/27**), 7.90 (d, $J = 6.6$, 2H, Ar-CH, **2x18**), 7.61 (dd, $J = 7.9$, 12.3, 6H, Ar-CH, **2x3/5/18**), 7.29 (t, $J = 7.1$, 2H, Ar-CH, **17**), 7.21 (d, $J = 8.5$, 4H, Ar-CH, **2x2/6**), 4.26 (t, $J = 6.7$, 4H, CH₂, **2x8**), 2.87 (t, $J = 6.7$, 4H, CH₂, **2x7**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 167.20$ (2C, CO, **2x11**), 163.14 (2C, CO, **2x20**), 154.53 (1C, CO, **29**), 149.47 (2C, Ar-C, **2x25**), 140.21 (2C, Ar-C, **2x14**), 138.15 (2C, Ar-C, **2x22**), 137.01 (2C, Ar-C, **2x14**), 133.64 (2C, Ar-C, **2x1**), 132.26 (2C, Ar-CH, **2x16**), 129.12 (4C, Ar-CH, **2x23/27**), 129.07 (2C, Ar-CH, **2x18**), 128.71 (4C, Ar-CH, **2x2/6**), 124.13 (4C, Ar-CH, **2x24/26**), 124.01 (2C, Ar-CH, **2x17**), 123.74 (2C, Ar-C, **2x13**), 121.87 (2C, Ar-CH, **2x15**), 121.38 (4C, Ar-CH, **2x3/5**), 67.96 (2C, CH₂, **2x8**), 33.89 (2C, CH₂, **2x7**)

263 (Bis-(4-(2-(4-nitrobenzamido)-benzamido)-phenethyl)-succinat)



Herstellung: Die 0.9 mmol (106 mg) Bernsteinsäure wurde in 30 ml getrocknetem DCM gelöst. 3.9 mmol (748 mg) EDC, 0.38 mmol (46 mg) DMAP und 3.6 mmol (465 mg) DIPEA wurden zugefügt und der Reaktionsansatz 20 min bei RT gerührt. Danach wurden 2 mmol (811 mg) des Monomers N-(4-(2-hydroxy-ethyl)-phenyl)-2-(4-nitrobenzamido)-benzamid **125** zugesetzt und die Lösung 12 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rest mit Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase mit 1N HCl und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Zum Schluss wurde das Produkt säulenchromatographisch mit Kieselgel und EtOAc aufgereinigt.

Summenformel: C₄₈H₄₀N₆O₁₂

Mr: 892.27

Ausbeute: 39 % (315 mg), beigefarbener Feststoff

Rf: 0.94 (Kieselgel, EtOAc)

EA: ber.: C, 64.57; H, 4.52; N, 9.41

gef.: C, 64.55; H, 4.76; N, 9.05

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $\delta = 11.81$ (s, 2H, NH), 10.47 (s, 2H, NH), 8.37 (m, 6H, Ar-CH,

2x15/24/26), 8.11 (d, $J = 8.8$, 4H, Ar-CH, **2x23/27**), 7.91 (d, $J = 6.9$, 2H, Ar-CH, **2x18**), 7.66-7.58 (m, 6H, Ar-CH, **2x3/5/16**), 7.31 (t, $J = 7.6$, 2H, Ar-CH, **2x17**), 7.21 (d, $J = 8.4$, 4H, Ar-CH, **2x2/6**), 4.19 (t, $J = 6.8$, 4H, CH₂, **2x8**), 2.83 (t, $J = 6.7$, 4H, CH₂, **2x7**), 2.51 (s, 4H, CH₂, **2x31**)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 171.88$ (2C, CO, **2x29**), 167.17 (2C, CO, **2x11**), 163.15 (2C, CO, **2x20**), 149.46 (2C, Ar-C, **2x25**), 140.23 (2C, Ar-C, **2x14**), 138.11 (2C, Ar-C, **2x22**), 136.95 (2C, Ar-C, **2x4**), 133.97 (2C, Ar-C, **2x1**), 132.23 (2C, Ar-CH, **2x16**), 129.07 (6C, Ar-CH, **2x18/23/27**), 128.69 (4C, Ar-CH, **2x2/6**), 124.11 (4C, Ar-CH, **2x24/26**), 124.01 (2C, Ar-CH, **2x17**), 123.75 (2C, Ar-C, **2x13**), 121.88 (2C, Ar-CH, **2x15**), 121.25 (4C, Ar-CH, **2x3/5**), 64.75 (2C, CH₂, **2x8**), 33.91 (2C, CH₂, **2x7**), 28.72 (2C, CH₂, **2x31**)

Bez. in dieser Arbeit	Laborjournalbez.	Bez. in dieser Arbeit	Laborjournalbez.	Bez. in dieser Arbeit	Laborjournalbez.
82	KS-241	118	KS-110	153	KS-173
83	KS-297	119	KS-270	154	KS-174
84	KS-325	120	KS-378	155	KS-184
85	KS-079	121	KS-379	161	KS-343
86	KS-248	122	KS-372	162	KS-347
87	KS-303	123	KS-164	163	KS-356
88	KS-327	124	KS-153	164	KS-352
89	KS-092	125	WK-X-27/KS-176	165	KS-344
90	KS-251	126	KS-194	166	KS-389
91	KS-305	127	KS-292	167	KS-345
92	KS-304	128	KS-322	168	KS-359
93	KS-328	129	KS-385	169	KS-349
94	KS-170	130	KS-267	170	KS-362
95	KS-293	131	KS-268	171	KS-354
97	KS-180	132	KS-266	172	KS-346
98	KS-284	134	KS-252	173	KS-391
99	KS-284	135	KS-265	174	KS-360
100	KS-287	136	KS-342	175	KS-366
101	KS-288	137	KS-231	176	KS-351
102	KS-369	138	KS-140	177	KS-364
103	KS-263	139	KS-228	178	KS-357
104	KS-241	140	KS-277	179	KS-348.Ver
105	KS-107	141	KS-276	180	KS-392.Acetyl
106	KS-269	142	KS-272	181	KS-392
107	KS-368	143	KS-375	182	KS-285
108	KS-376	144	KS-382	183	KS-311
109	KS-377	145	KS-381	184	KS-183
110	KS-370	146	KS-383	185	KS-195
111	KS-161	147	KS-374	186	KS-188
112	KS-143	148	KS-167	187	KS-396
113	KS-193	149	KS-168	188	KS-397
114	KS-289	150	KS-358	189	KS-243
115	KS-384	151	KS-166	190	KS-275
116	KS-264	152	KS-172	191	KS-192

Bez. in dieser Arbeit	Laborjournalbez.	Bez. in dieser Arbeit	Laborjournalbez.	Bez. in dieser Arbeit	Laborjournalbez.
192	KS-198	215	KS-214	240	KS-199
193	KS-189	216	KS-257	241	KS-156
194	KS-398	217	KS-246	244	KS-271
195	KS-400	218	KS-094	245	KS-104
196	KS-247	220	KS-290	246	KS-103
197	KS-278	223	KS-150	247	KS-080
198	KS-196	224	KS-159	248	KS-087
199	KS-206	225	KS-144	249	KS-249
200	KS-308	226	KS-169	250	KS-106
201	KS-191	227	KS-238	251	KS-085
202	KS-294	228	KS-237	252	KS-279
203	KS-399	229	KS-151	253	KS-280
204	KS-401	230	KS-242	254	KS-090
205	KS-249	231	KS-190	255	KS-128
206	KS-255	232	KS-406	256	KS-129
207	KS-282	233	KS-371	257	KS-108
209	KS-200	234	KS-162	258	KS-109
210	KS-232	235	KS-407	259	KS-091
211	KS-273	236	KS-404	260	KS-403.Vorstufe
212	KS-274	237	KS-405	261	KS-403
213	KS-181	238	KS-157	263	KS-408
214	KS-187	239	KS-152		

7.3.4 Beschreibung der verwendeten *in silico*-Methoden

Verwendete Programme

Für die *in silico*-Untersuchungen wurden die Programme MOE 2009.10 (1010 Sherbrook Street West, Suite 910, Montreal, Que, Canada) und SYBYL-X1.2 von Tripos (1699 South Hanley Road, St. Louis, MO, 63114-2917) verwendet.

Berechnung der logP-Werte

Der 2D-Deskriptor bzw. der Verteilungskoeffizient logP-Wert (Code: logP (o/w)) wurden mit MOE berechnet. Als Calculationsgrundlage diente ein MOE-internes, unveröffentlichtes Model nach Labute *et al.* (1998) [208].

Alignment

Vorgehensweise bei der Erstellung des Alignments:

- Vor der Verwendung wurde das Tariquidar-Template nach Globisch *et al.* mit dem MMFF94x-Kraftfeld in MOE minimiert.
- Die 32 Verbindungen (vgl. 90, 94, 125-130, 136, 154, 199-202, 204-207, 212, 214, 215, 223-227, 230, 231, 233, 235, 238, 239) wurden ausgehend vom Tariquidar-Template in MOE neu aufgebaut. Strukturbestandteile, die auch bei Tariquidar vorkommen, wurden fixiert. Nur abweichende Substituenten wurden mit dem MMFF94x-Kraftfeld minimiert.
- Verbindungen, die kein Carbonsäureamid als Verknüpfung aufweisen, wurden mit Hilfe eines Flexible Alignments in MOE auf das entsprechende Carbonsäureamid gelegt [204, 208]. Alle Strukturbereiche, die bei beiden Verbindungen identisch waren, wurden fixiert.

Berechnung der CoMFA- und CoMSIA-Modelle

- Folgende Verbindungen zählten bei den 3D-QSAR-Untersuchungen zum Datensatz:

90, 94, 125-130, 136, 154, 199-202, 204-207, 212, 214, 215, 223-227, 230, 231, 233, 235, 238, 239

Einstellungen bei SYBYL-X1.2:

CoMFA:

- CoMFA Field Class: Tripos Standard
- Dielectric: distance
- Smoothing: none
- Drop Electrostatics: within steric cutoff for each row
- Cutoff
 - Steric: 30 kcal/mol
 - Electrostatic: 30 kcal/mol
- Transition: smooth
- Region: create automatically
- LOO-Validation: Use SAMPLS [214]

CoMSIA:

- Attenuation Factor: 0.3
- Region: create automatically
- LOO-Validation: Use SAMPLS [214]

Tabelle 34: Ergebnisse der restlichen CoMFA- und CoMSIA-Modelle nach Validierung durch die LOO-Methode bzw. ohne Validierung; q^2 = quadrierter Korrelationskoeffizient, n = Anzahl der Komponenten; r^2 = quadrierter Korrelationskoeffizient, St. Abw. = Standardabweichung.

CoMSIA-Modelle	LOO		No Validation	
	q^2	n	r^2	St. Abw.
S+A	-0,044	1	0,111	0,330
E+H	-0,036	1	0,118	0,328
E+A	0,009	1	0,183	0,316
H+A	-0,067	1	0,068	0,338
H+D	0,012	2	0,321	0,293
A+D	0,032	2	0,294	0,299
S+E+H	-0,038	1	0,122	0,328
S+E+A	0,005	1	0,189	0,315
S+H+A	-0,068	1	0,071	0,337
S+H+D	-0,004	2	0,339	0,289
S+A+D	0,021	1	0,211	0,311
E+H+A	-0,035	1	0,114	0,329
E+H+D	0,013	2	0,173	0,318
E+A+D	0,049	1	0,236	0,306
H+A+D	-0,001	2	0,328	0,292
S+E+H+A	-0,037	1	0,117	0,329
S+E+H+D	0,001	2	0,370	0,282
S+E+A+D	0,045	1	0,241	0,305
S+H+A+D	-0,013	2	0,343	0,288
E+H+A+D	0,005	2	0,355	0,286
S+E+A+D+H	-0,005	2	0,367	0,283

8 Abkürzungsverzeichnis

ABC-Transporter	ATP-binding cassette Transporter
ABCP	plazentaler ABC-Transporter, Synonym für BCRP
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
AML	Akut myeloische Leukämie
Äq.	Äquivalent
ATP	Adenosintriphosphat
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BEP	2-Brom-1-ethyl-pyridinium-tetrafluorborat
bs	breites Singulett
Calcein-AM	Calcein-Acetoxymethylester
CDI	1, 1'-Carbonyldiimidazol
CHO-Zellen	chinesische Hamster-Ovarzellen
CoMFA	Vergleichende Molekulare Feldanalyse (engl. Comparative Molecular Field Analysis)
CoMSIA	engl. Comparative Molecular Similarity Indices Analysis
d	Duplett
db	direkt gebunden
dd	Duplett vom Duplett
dt	Duplett vom Triplet
DCM	Dichlormethan

DIPEA	Diisopropylethylamin bzw. Hünig-Base
DKP	Diketopiperazin
DMF	Dimethylformamid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
EDC	N-(3-Dimethylaminopropyl)-N`-ethylcarbodiimid
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
FTC	Fumitremorgin C
HATU	N,N,N',N'-Tetramethyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-uronium-hexafluorophosphat
HOBt	Hydroxybenzotriazol
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HTS	High Throughput Screening
IC ₅₀	Konzentration einer Testsubstanz, die nötig ist für eine 50 %ige Inhibition
k'	Kapazitätsfaktor
LMO	Leave-Many-Out-Kreuzvalidierung
LOO	Leave-One-Out-Kreuzvalidierung
MeOH	Methanol
Mr	Molekulargewicht
MRP1/2	Multidrug Resistance-related Protein 1/2
MXR	Mitoxantron-Resistance Protein, Synonym für BCRP
n.a.	Nicht aktiv
NBD	Nukleotide-Bindungsdomäne
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe (engl.: Protection Group)

PLS	Partial Least Squares-Analyse
Pgp	P-Glykoprotein
PyBrop	Bromotripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat
QSAR	Quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen (engl.: Quantitative Structure Activity Relationship)
q	Quartett
q ² -Wert	kreuzvalidierter, quadrierter Korrelationskoeffizient
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
t	Triplett
tBOC-Gruppe	tert.-Butoxycarbonyl-Gruppe
TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
TMD	transmembranäre Domäne
TPA	Tryprostatin A
TPB	Tryprostatin B
Z-Gruppe	Benzyloxycarbonyl-Gruppe

9 Literaturverzeichnis

- [1] Higgins, C. F. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu. Rev. Cell Biol.* **1992**, *8*, 67-113.
- [2] Allikmets, R.; Gerrard, B.; Hutchinson, A.; Dean, M. Characterization of the human ABC superfamily: isolation and mapping of 21 new genes using the expressed sequence tags database. *Hum. Mol. Genet.* **1996**, *5*, 1649-55.
- [3] Saurin, W.; Hofnung, M.; Dassa, E. Getting in or out: early segregation between importers and exporters in the evolution of ATP-binding cassette (ABC) transporters. *J. Mol. Evol.* **1999**, *48*, 22-41.
- [4] Holland, I. B.; Cole, S. P. C.; Kuchler, K.; Higgins, C. F. ABC proteins. From bacteria to man. Academic Press, **2003**.
- [5] Hennessy, M.; Spiers, J. P. A primer on the mechanics of P-glycoprotein the multidrug transporter. *Pharmacol. Res.* **2007**, *55*, 1-15.
- [6] Sheps, J. A.; Ralph, S.; Zhao, Z.; Baillie, D. L.; Ling, V. The ABC transporter gene family of *Caenorhabditis elegans* has implications for the evolutionary dynamics of multidrug resistance in eukaryotes. *Genome Biol.* **2004**, *5*, R15.1-17.
- [7] Dean, M.; Rzhetsky, A.; Allikmets, R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res.* **2001**, *11*, 1156-66.
- [8] Sharom, F. J. ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance. *Pharmacogenomics* **2008**, *9*, 105-27.
- [9] Szakács, G.; Váradi, A.; Ozvegy-Laczka, C.; Sarkadi, B. The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox). *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 379-93.
- [10] Leslie, E. M.; Deeley, R. G.; Cole, S. P. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2005**, *204*, 216-37.
- [11] Sarkadi, B.; Homolya, L.; Szakács, G.; Váradi, A. Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoimmunity defense system. *Physiol. Rev.* **2006**, *86*, 1179-236.

- [12] Wachter, V. J.; Silverman, J. A.; Zhang, Y.; Benet, L. Z. Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics. *J. Pharm. Sci.* **1998**, *87*, 1322-30.
- [13] Benet, L. Z.; Cummins, C. L.; Wu, C. Y. Unmasking the dynamic interplay between efflux transporters and metabolic enzymes. *Int. J. Pharm.* **2004**, *277*, 3-9.
- [14] Food and drug administration (FDA) Drug interaction studies-study design, data analysis, and implications for dosing and labeling (guideline). **2006**.
- [15] Szakács, G.; Paterson, J. K.; Ludwig, J. A.; Booth-Genthe, C. Targeting multidrug resistance in cancer. *Nature Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 219-34.
- [16] Gottesman, M. M.; Fojo, T.; Bates, S. E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nature Rev. Cancer* **2002**, *2*, 48-58.
- [17] Shukla, S.; Wu, C. P.; Ambudkar, S. V. Development of inhibitors of ATP-binding cassette drug transporters: present status and challenges. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2008**, *4*, 205-23.
- [18] Lee, C. H. Reversing agents for ATP-binding cassette (ABC) transporters: application in modulating multidrug resistance (MDR). *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* **2004**, *4*, 43-52.
- [19] Borst, P.; Elferink, R. O. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu. Rev. Biochem.* **2002**, *71*, 537-92.
- [20] Scotto, K. W. Transcriptional regulation of ABC drug transporters. *Oncogene* **2003**, *22*, 7496-511.
- [21] Juliano, R.; Ling, V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim. Biophys. Acta* **1976**, *455*, 152-62.
- [22] Stenham, D. R.; Campbell, J. D.; Sansom, M. S. P.; Higgins, C. F.; Kerr, I. D.; Linton, K. J. An atomic detail model for the human ATP binding cassette transporter P-glycoprotein derived from disulfide cross-linking and homology modeling. *FASEB J.* **2003**, *17*, 2287-9.
- [23] O'Mara, M. L.; Tieleman, D. P. P-glycoprotein models of the apo and ATP-bound states based on homology with Sav1866 and MalK. *FEBS Lett.* **2007**, *581*, 4217-22.
- [24] Globisch, C.; Pajeva, I. K.; Wiese, M. Identification of putative binding sites of P-glycoprotein based on its homology model. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 280-95.
- [25] Becker, J.; Depret, G.; Van Bambeke, F.; Tulkens, P. M.; Prévost, M. Molecular models of human P-glycoprotein in two different catalytic states. *BMC Struct. Biol.* **2009**, *9*, 1-18.
- [26] Aller, S. G.; Yu, J.; Ward, A.; Weng, Y.; Chittaboina, S.; Zhuo, R.; Harrell, P. M.; Trinh, Y. T.; Zhang, Q.; Urbatsch, I. L.; Chang, G. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding. *Science* **2009**, *323*, 1718-22.

- [27] Loo, T. W.; Clarke, D. M. Determining the dimensions of the drug-binding domain of human P-glycoprotein using thiol cross-linking compounds as molecular rulers. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 36877-80.
- [28] Lugo, M. R.; Sharom, F. J. Interaction of LDS-751 and rhodamine 123 with P-glycoprotein: evidence for simultaneous binding of both drugs. *Biochemistry* **2005**, *44*, 14020-9.
- [29] Loo, T. W.; Bartlett, M. C.; Clarke, D. M. Methanethiosulfonate derivatives of rhodamine and verapamil activate human P-glycoprotein at different sites. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 50136-41.
- [30] Loo, T. W.; Bartlett, M. C.; Clarke, D. M. Substrate-induced conformational changes in the transmembrane segments of human P-glycoprotein. Direct evidence for the substrate-induced fit mechanism for drug binding. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 13603-6.
- [31] Eckford, P. D. W.; Sharom, F. J. ABC efflux pump-based resistance to chemotherapy drugs. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2989-3011.
- [32] Higgins, C. F.; Linton, K. J. The ATP switch model for ABC transporters. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2004**, *11*, 918-26.
- [33] Callaghan, R.; Ford, R. C.; Kerr, I. D. The translocation mechanism of P-glycoprotein. *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 1056-63.
- [34] Raviv, Y.; Pollard, H. B.; Bruggemann, E. P.; Pastan, I.; Gottesman, M. M. Photosensitized labeling of a functional multidrug transporter in living drug-resistant tumor cells. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 3975-80.
- [35] Higgins, C. F.; Gottesman, M. M. Is the multidrug transporter a flippase?. *Trends Biochem. Sci.* **1992**, *17*, 18-21.
- [36] Türk, D.; Szakács, G. Relevance of multidrug resistance in the age of targeted therapy. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2009**, *12*, 246-52.
- [37] Tsuruo, T.; Iida, H.; Tsukagoshi, S.; Sakurai, Y. Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil. *Cancer Res.* **1981**, *41*, 1967-72.
- [38] Baer, M. R.; George, S. L.; Dodge, R. K.; O'Loughlin, K. L.; Minderman, H.; Caligiuri, M. A.; Anastasi, J.; Powell, B. L.; Kolitz, J. E.; Schiffer, C. A.; Bloomfield, C. D.; Larson, R. A. Phase 3 study of the multidrug resistance modulator PSC-833 in previously untreated patients 60 years of age and older with acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9720. *Blood* **2002**, *100*, 1224-32.
- [39] Fox, E.; Bates, S. E. Tariquidar (XR9576): a P-glycoprotein drug efflux pump inhibitor. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2007**, *7*, 447-59.
- [40] National Cancer Institute (NCI) Phase I trial and pharmacokinetic study of tariquidar (XR9576), a P-glycoprotein inhibitor, in combination with doxorubicin, vinorelbine or docetaxel pediatric patients with refractory solid tumors including brain tumors. www.clinicaltrials.gov (NCT00020514).

- [41] Doyle, L. A.; Yang, W.; Abruzzo, L. V.; Krogmann, T.; Gao, Y.; Rishi, A. K.; Ross, D. D. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1998**, *95*, 15665-70.
- [42] Allikmets, R.; Schriml, L. M.; Hutchinson, A.; Romano-Spica, V.; Dean, M. A human placenta-specific ATP-binding cassette gene (ABCP) on chromosome 4q22 that is involved in multidrug resistance. *Cancer Res.* **1998**, *58*, 5337-9.
- [43] Miyake, K.; Mickley, L.; Litman, T. Molecular cloning of cDNAs which are highly overexpressed in mitoxantrone-resistant cells: demonstration of homology to ABC transport genes. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 8-13.
- [44] Smith, P. C.; Karpowich, N.; Millen, L.; Moody, J. E.; Rosen, J.; Thomas, P. J.; Hunt, J. F. ATP binding to the motor domain from an ABC transporter drives formation of a nucleotide sandwich dimer. *Mol. Cell* **2002**, *10*, 139-49.
- [45] Henriksen, U.; Gether, U.; Litman, T. Effect of Walker A mutation (K86M) on oligomerization and surface targeting of the multidrug resistance transporter ABCG2. *J. Cell. Sci.* **2005**, *118*, 1417-26.
- [46] Polgar, O.; Robey, R. W.; Morisaki, K.; Dean, M.; Michejda, C.; Sauna, Z. E.; Ambudkar, S. V.; Tarasova, N.; Bates, S. E. Mutational analysis of ABCG2: role of the GXXXG motif. *Biochemistry* **2004**, *43*, 9448-56.
- [47] Bhatia, A.; Schäfer, H.; Hrycyna, C. Oligomerization of the human ABC transporter ABCG2: evaluation of the native protein and chimeric dimers. *Biochemistry* **2005**, *44*, 10893-904.
- [48] Polgar, O.; Özvegy-Laczka, C.; Robey, R. W.; Morisaki, K.; Okada, M.; Tamaki, A.; Koblos, G.; Elkind, N. B.; Ward, Y.; Dean, M.; Sarkadi, B.; Bates, S. E. Mutational studies of G553 in TM5 of ABCG2: a residue potentially involved in dimerization. *Biochemistry* **2006**, *45*, 5251-60.
- [49] Kage, K.; Tsukahara, S.; Sugiyama, T.; Asada, S.; Ishikawa, E.; Tsuruo, T.; Sugimoto, Y. Dominant-negative inhibition of breast cancer resistance protein as drug efflux pump through the inhibition of S-S dependent homodimerization. *Int. J. Cancer* **2002**, *97*, 626-30.
- [50] Xu, J.; Liu, Y.; Yang, Y.; Bates, S. E.; Zhang, J. Characterization of oligomeric human half-ABC transporter ATP-binding cassette G2. *J Biol. Chem.* **2004**, *279*, 19781-9.
- [51] McDevitt, C. A.; Collins, R. F.; Conway, M.; Modok, S.; Storm, J.; Kerr, I. D.; Ford, R. C.; Callaghan, R. Purification and 3D structural analysis of oligomeric human multidrug transporter ABCG2. *Structure* **2006**, *14*, 1623-32.
- [52] Xu, J.; Peng, H.; Chen, Q.; Liu, Y.; Dong, Z.; Zhang, J. Oligomerization domain of the multidrug resistance-associated transporter ABCG2 and its dominant inhibitory activity. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 4373-81.
- [53] Nicolle, E.; Boumendjel, A.; Macalou, S.; Genoux, E.; Ahmed-Belkacem, A.; Carrupt, P.; Di Pietro, A. QSAR analysis and molecular modeling of ABCG2-specific

- inhibitors. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2009**, *61*, 34-46.
- [54] Calcagno, A. M.; Kim, I.; Wu, C.; Shukla, S.; Ambudkar, S. V. ABC drug transporters as molecular targets for the prevention of multidrug resistance and drug-drug interactions. *Curr. Drug Deliv.* **2007**, *4*, 324-33.
- [55] Hegedus, C.; Szakács, G.; Homolya, L.; Orbán, T. I.; Telbisz, A.; Jani, M.; Sarkadi, B. Ins and outs of the ABCG2 multidrug transporter: an update on in vitro functional assays. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2009**, *61*, 47-56.
- [56] An, Y.; Ongkeko, W. M. ABCG2: the key to chemoresistance in cancer stem cell?. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2009**, *5*, 1529-42.
- [57] Honjo, Y.; Hrycyna, C. A.; Yan, Q.; Medina-pe, W. Y.; Robey, R. W.; Holland, I. B.; Cole, S. P.; Kuchler, K.; van De Laar, A.; Litman, T.; Dean, M.; Bates, S. E. Acquired mutations in the MXR/BCRP/ABCP gene alter substrate specificity in MXR/BCRP/ABCP-overexpressing cells. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 6635-9.
- [58] Robey, R. W.; Honjo, Y.; Morisaki, K.; Nadjem, T.; Runge, S.; Risbood, M.; Poruchynsky, M. S.; Bates, S. E. Mutations at amino-acid 482 in the ABCG2 gene affect substrate and antagonist specificity. *Br. J. Cancer* **2003**, *89*, 1971-8.
- [59] Ejendal, K. F. K.; Diop, N. K.; Schweiger, L. C.; Hrycyna, C. A. The nature of amino acid 482 of human ABCG2 affects substrate transport and ATP hydrolysis but not substrate binding. *Protein Sci.* **2006**, *15*, 1597-607.
- [60] Florin, A.; Boutonnat, J.; Boumendjel, A. Overcoming BCRP-mediated multidrug resistance. *Drugs Future* **2008**, *33*, 533-42.
- [61] Clark, R.; Kerr, I. D.; Callaghan, R. Multiple drugbinding sites on the R482G isoform of the ABCG2 transporter. *Br. J. Pharmacol.* **2006**, *149*, 506-15.
- [62] Pick, A.; Klinkhammer, W.; Wiese, M. Specific inhibitors of the breast cancer resistance protein (BCRP). *ChemMedChem* **2010**, *5*, 1498-505.
- [63] Ejendal, K. F. K.; Hrycyna, C. A. Differential sensitivities of the human ATP-binding cassette transporters ABCG2 and P-glycoprotein to cyclosporin A. *Mol. Pharmacol.* **2005**, *67*, 902-11.
- [64] Takenaka, K.; Morgan, J. A.; Scheffer, G. L.; Adachi, M.; Stewart, C. F.; Sun, D.; Leggas, M.; Ejendal, K. F. K.; Hrycyna, C. A.; Schuetz, J. D. Substrate overlap between Mrp4 and Abcg2/Bcrp affects purine analogue drug cytotoxicity and tissue distribution. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 6965-72.
- [65] Xia, C. Q.; Liu, N.; Miwa, G. T.; Gan, L. Interactions of cyclosporin a with breast cancer resistance protein. *Drug Metab. Dispos.* **2007**, *35*, 576-82.
- [66] Giri, N.; Agarwal, S.; Shaik, N.; Pan, G.; Chen, Y.; Elmquist, W. F. Substrate-dependent breast cancer resistance protein (Bcrp1/Abcg2)-mediated interactions: consideration of multiple binding sites in in vitro assay design. *Drug Metab. Dispos.* **2009**, *37*, 560-70.

- [67] Matsson, P.; Englund, G.; Ahlin, G.; Bergström, C. A.; Norinder, U.; Artursson, P. A global drug inhibition pattern for the human ATP-binding cassette transporter breast cancer resistance protein (ABCG2). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *323*, 19-30.
- [68] Hazai, E.; Bikádi, Z. Homology modeling of breast cancer resistance protein (ABCG2). *J. Struct. Biol.* **2008**, *162*, 63-74.
- [69] Doyle, L. A.; Ross, D. D. Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2). *Oncogene* **2003**, *22*, 7340-58.
- [70] Van Herwaarden, A.; Schinkel, A. The function of breast cancer resistance protein in epithelial barriers, stem cells and milk secretion of drugs and xenotoxins. *Trends Pharmacol. Sci.* **2006**, *27*, 11-4.
- [71] Jonker, J. W.; Merino, G.; Musters, S.; van Herwaarden, A. E.; Bolscher, E.; Wagenaar, E.; Mesman, E.; Dale, T. C.; Schinkel, A. H. The breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2) concentrates drugs and carcinogenic xenotoxins into milk. *Nature Med.* **2005**, *11*, 127-9.
- [72] Van Herwaarden, A. E.; Wagenaar, E.; Merino, G.; Jonker, J. W.; Rosing, H.; Beijnen, J. H.; Schinkel, A. H. Multidrug transporter ABCG2/breast cancer resistance protein secretes riboflavin (vitamin B2) into milk. *Mol. Cell. Biol.* **2007**, *27*, 1247-53.
- [73] Vlaming, M. L. H.; Lagas, J. S.; Schinkel, A. H. Physiological and pharmacological roles of ABCG2 (BCRP): recent findings in *Abcg2* knockout mice. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2009**, *61*, 14-25.
- [74] Diestra, J. E.; Scheffer, G. L.; Català, I.; Maliepaard, M.; Schellens, J. H. M.; Scheper, R. J.; Germà-Lluch, J. R.; Izquierdo, M. A. Frequent expression of the multi-drug resistance-associated protein BCRP/MXR/ABCP/ABCG2 in human tumours detected by the BXP-21 monoclonal antibody in paraffin-embedded material. *J. Pathol.* **2002**, *198*, 213-9.
- [75] Robey, R. W.; Polgar, O.; Deeken, J.; To, K. W.; Bates, S. E. ABCG2: determining its relevance in clinical drug resistance. *Cancer Metastasis Rev.* **2007**, *26*, 39-57.
- [76] Galimberti, S.; Guerrini, F.; Palumbo, G. A.; Consoli, U.; Fazzi, R.; Morabito, F.; Santini, V.; Petrini, M. Evaluation of BCRP and MDR-1 co-expression by quantitative molecular assessment in AML patients. *Leuk. Res.* **2004**, *28*, 367-72.
- [77] Hirschmann-Jax, C.; Foster, A. E.; Wulf, G. G.; Nuchtern, J. G.; Jax, T. W.; Gobel, U.; Goodell, M. A.; Brenner, M. K. A distinct "side population" of cells with high drug efflux capacity in human tumor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 14228-33.
- [78] Haraguchi, N.; Utsunomiya, T.; Inoue, H.; Tanaka, F.; Mimori, K.; Barnard, G. F.; Mori, M. Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system. *Stem Cells* **2006**, *24*, 506-13.
- [79] Bunting, K. ABC transporters as phenotypic markers and functional regulators of stem cells. *Stem Cells* **2002**, *20*, 11-20.

- [80] de Bruin, M.; Miyake, K.; Litman, T.; Robey, R.; Bates, S. E. Reversal of resistance by GF120918 in cell lines expressing the ABC half-transporter, MXR. *Cancer Lett.* **1999**, *146*, 117-26.
- [81] Boumendjel, A.; Macalou, S.; Ahmed-Belkacem, A.; Blanc, M.; Di Pietro, A. Acridone derivatives: design, synthesis, and inhibition of breast cancer resistance protein ABCG2. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2892-7.
- [82] Christlieb, M. Dissertation, Universität Bonn. (in Arbeit).
- [83] Robey, R. W.; Steadman, K.; Polgar, O.; Morisaki, K.; Blayney, M.; Mistry, P.; Bates, S. E. Pheophorbide A is a specific probe for ABCG2 function and inhibition. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 1242-6.
- [84] Shukla, S.; Sauna, Z. E.; Ambudkar, S. V. Evidence for the interaction of imatinib at the transport-substrate site(s) of the multidrug-resistance-linked ABC drug transporters ABCB1 (P-glycoprotein) and ABCG2. *Leukemia* **2008**, *22*, 445-7.
- [85] Burger, H.; van Tol, H.; Boersma, A. W. M.; Brok, M.; Wiemer, E. A. C.; Stoter, G.; Nooter, K. Imatinib mesylate (STI571) is a substrate for the breast cancer resistance protein (BCRP)/ABCG2 drug pump. *Blood* **2004**, *104*, 2940-2.
- [86] Elkind, N. B.; Szentpétery, Z.; Apáti, A.; Özvegy-Laczka, C.; Várady, G.; Ujhelly, O.; Szabó, K.; Homolya, L.; Váradi, A.; Buday, L.; Kéri, G.; Németh, K.; Sarkadi, B. Multidrug transporter ABCG2 prevents tumor cell death induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor iressa (ZD1839, gefitinib). *Cancer Res.* **2005**, *65*, 1770-7.
- [87] Rabindran, S. K.; He, H.; Singh, M.; Brown, E.; Collins, K. I.; Annable, T.; Greenberger, L. M. Reversal of a novel multidrug resistance mechanism in human colon carcinoma cells by fumitremorgin C. *Cancer Res.* **1998**, *58*, 5850-8.
- [88] Shiozawa, K.; Oka, M.; Soda, H.; Yoshikawa, M.; Ikegami, Y.; Tsurutani, J.; Nakatomi, K.; Nakamura, Y.; Doi, S.; Kitazaki, T.; Mizuta, Y.; Murase, K.; Yoshida, H.; Ross, D. D.; Kohno, S. Reversal of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2)-mediated drug resistance by novobiocin, a coumermycin antibiotic. *Int. J. Cancer* **2004**, *108*, 146-51.
- [89] Cooray, H. C.; Janvilisri, T.; van Veen, H. W.; Hladky, S. B.; Barrand, M. A. Interaction of the breast cancer resistance protein with plant polyphenols. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *317*, 269-75.
- [90] Zhang, S.; Yang, X.; Morris, M. E. Combined effects of multiple flavonoids on breast cancer resistance protein (ABCG2)-mediated transport. *Pharm. Res.* **2004**, *21*, 1263-73.
- [91] Zhang, S.; Yang, X.; Morris, M. E. Flavonoids are inhibitors of breast cancer resistance protein (ABCG2)-mediated transport. *Mol. Pharmacol.* **2004**, *65*, 1208-16.
- [92] Ahmed-Belkacem, A.; Pozza, A.; Muñoz-Martínez, F.; Bates, S. E.; Castanys, S.; Gamarro, F.; Di Pietro, A.; Pérez-Victoria, J. M. Flavonoid structure-activity studies

- identify 6-prenylchrysin and tectochrysin as potent and specific inhibitors of breast cancer resistance protein ABCG2. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 4852-60.
- [93] Pick, A.; Müller, H.; Wiese, M. Structure-activity relationships of new inhibitors of breast cancer resistance protein (ABCG2). *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8224-36.
- [94] Müller, H.; Pajeva, I. K.; Globisch, C.; Wiese, M. Functional assay and structure-activity relationships of new third-generation P-glycoprotein inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2448-62.
- [95] Müller, H.; Klinkhammer, W.; Globisch, C.; Kassack, M. U.; Pajeva, I. K.; Wiese, M. New functional assay of P-glycoprotein activity using hoechst 33342. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7470-9.
- [96] Marighetti, F. Dissertation, Universität Bonn. (in Arbeit).
- [97] Tawar, U.; Jain, A. K.; Dwarakanath, B. S.; Chandra, R.; Singh, Y.; Chaudhury, N. K.; Khaitan, D.; Tandon, V. Influence of phenyl ring disubstitution on bisbenzimidazole and terbenzimidazole cytotoxicity: synthesis and biological evaluation as radioprotectors. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3785-92.
- [98] Shapiro, A.; Ling, V. Reconstitution of drug transport by purified P-glycoprotein. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 16167-75.
- [99] Tiberghien, F.; Loor, F. Ranking of P-glycoprotein substrates and inhibitors by a calcein-AM fluorometry screening assay. *Anticancer Drugs* **1996**, *7*, 568-78.
- [100] Essodaigui, M.; Broxterman, H. J.; Garnier-Suillerot, A. Kinetic analysis of calcein and calcein-acetoxymethylester efflux mediated by the multidrug resistance protein and P-glycoprotein. *Biochemistry* **1998**, *37*, 2243-50.
- [101] Feller, N.; Broxterman, H. J.; Währer, D. C.; Pinedo, H. M. ATP-dependent efflux of calcein by the multidrug resistance protein (MRP): no inhibition by intracellular glutathione depletion. *FEBS Lett.* **1995**, *368*, 385-8.
- [102] Olson, D. P.; Taylor, B. J.; Ivy, S. P. Detection of MRP functional activity: calcein AM but not BCECF AM as a multidrug resistance-related protein (MRP1) substrate. *Cytometry* **2001**, *46*, 105-13.
- [103] Häcker, H.; Leyers, S.; Wiendlocha, J.; Gütschow, M.; Wiese, M. Aromatic 2-(thio)ureidocarboxylic acids as a new family of modulators of multidrug resistance-associated protein 1: synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4586-95.
- [104] Woehlecke, H.; Osada, H.; Herrmann, A.; Lage, H. Reversal of breast cancer resistance protein-mediated drug resistance by tryprostatin A. *Int. J. Cancer* **2003**, *107*, 721-8.
- [105] Klinkhammer, W. Design, Synthese und 3D-QSAR neuartiger P-gp-Modulatoren (Dissertation). Universität Bonn, **2006**.
- [106] Globisch, C.; Pajeva, I. K.; Wiese, M. Structure-activity relationships of a series of

- tariquidar analogs as multidrug resistance modulators. *Bioorg Med. Chem.* **2006**, *14*, 1588-98.
- [107] Pick, A.; Müller, H.; Wiese, M. Novel lead for potent inhibitors of breast cancer resistance protein (BCRP). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 180-3.
- [108] Klinkhammer, W.; Müller, H.; Globisch, C.; Pajeva, I. K.; Wiese, M. Synthesis and biological evaluation of a small molecule library of 3rd generation multidrug resistance modulators. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2524-35.
- [109] Yamazaki, M.; Suzuki, S.; Miyaki, K. Tremorgenic toxins from *Aspergillus fumigatus* fres. *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 1739-40.
- [110] He, H.; Rabindran, S.; Greenberger, L. M.; Carter, G. T. Fumitremorgin C analogs that reverse mitoxantron resistance in human colon carcinoma cells. *Med. Chem. Res.* **1999**, *9*, 424-37.
- [111] van Loevezijn, A.; Allen, J. D.; Schinkel, A. H.; Koomen, G. Inhibition of BCRP-mediated drug efflux by fumitremorgin-type indolyl diketopiperazines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 29-32.
- [112] Allen, J. D.; van Loevezijn, A.; Lakhai, J. M.; van Der Valk, M.; van Tellingen, O.; Reid, G.; Schellens, J. H. M.; Koomen, G.; Schinkel, A. H. Potent and specific inhibition of the breast cancer resistance protein multidrug transporter in vitro and in mouse intestine by a novel analogue of fumitremorgin C. *Mol. Cancer Ther.* **2002**, *1*, 417-25.
- [113] Li, Y.; Hayman, E.; Plesescu, M.; Prakash, S. R. Synthesis of potent BCRP inhibitor-Ko143. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1480-3.
- [114] Cui, C. B.; Kakeya, H.; Osada, H. Novel mammalian cell cycle inhibitors, tryprostatins A, B and other diketopiperazines produced by *Aspergillus fumigatus*. II. Physico-chemical properties and structures. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 534-40.
- [115] Kohler, A. Über eine neue Verwandlung des Leucins. *Liebigs Ann. Chem.* **1865**, *134*, 367-72.
- [116] Rosenmund, P.; Kaiser, K. Diketopiperazines from leuchs anhydrides. *Angew. Chem.* **1970**, *9*, 162-3.
- [117] Nitecki, D.; Halpern, B.; Westley, J. W. A simple route to sterically pure diketopiperazines. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 864-6.
- [118] Kopple, K.; Ghazarian, H. A convenient synthesis of 2,5-piperazinediones. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 862-4.
- [119] Staab, H.; Mannschreck, A. Synthese von Carbonsäureestern nach der Imidazolidmethode. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1284-97.
- [120] Paul, R.; Anderson, G. W. N,N'-carbonyldiimidazole, a new peptide forming reagent. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4596-600.

- [121] Halpern, B.; Nitecki, D. The deblocking of t-butyloxycarbonyl-peptides with formic acid. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *31*, 3031-3.
- [122] Wuts, P.; Greene, T. Greene's protective groups in organic synthesis, 4.Auflage. John Wiley & Sons, **2006**.
- [123] Hofmann, K.; Woolner, M. E.; Spühler, G.; Schwartz, E. Studies on polypeptides. X. The synthesis of a pentapeptide corresponding to an amino acid sequence present in corticotropin and in the melanocyte stimulating hormones. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1486-9.
- [124] ElAmin, B.; Anantharamaiah, G.; Royer, G. P.; Means, G. E. Removal of benzyl-type protecting groups from peptides by catalytic transfer hydrogenation with formic acid. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3442-4.
- [125] Bocchi, V.; Casnati, G.; Dossena, A.; Villani, F. Synthesis of N-alkylindoles using tetraalkylammonium salt catalysis. *Synthesis* **1976**, *6*, 414-6.
- [126] Heaney, H.; Ley, S. N-alkylation of indole and pyrroles in dimethyl sulphoxide. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1973**, , 499-500.
- [127] Sanz-Cervera, J. F.; Stocking, E. M.; Usui, T.; Osada, H.; Williams, R. M. Synthesis and evaluation of microtubule assembly inhibition and cytotoxicity of prenylated derivatives of cyclo-L-Trp-L-Pro. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2407-15.
- [128] Kürti, L.; Czakó, B. Strategic applications of named reactions in organic synthesis. Elsevier Ltd, Oxford, **2004**.
- [129] Saiga, Y.; Iijima, I.; Ishida, A.; Miyagishima, T.; Shigezane, K.; Oh-ishi, T.; Matsumoto, M.; Matsuoka, Y. Synthesis of 1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline derivatives as hepatoprotective agents. II. Alkyl 1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline-2-carbodithioates. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3262-9.
- [130] van Loevezijn, A.; van Maarseveen, J. H.; Stegman, K.; Visser, G. M.; Koomen, G. Solid phase synthesis of fumitremorgin, verruculogen and tryprostatin analogs based on a cyclization/cleavage strategy. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4737-40.
- [131] Wu, G.; Liu, J.; Bi, L.; Zhao, M.; Wang, C. Toward breast cancer resistance protein (BCRP) inhibitors: design , synthesis of a series of new simplified fumitremorgin C analogues. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5510-28.
- [132] Montalbetti, C. A.; Falque, V.; Park, M.; Ox, A. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-52.
- [133] Dodic, N.; Dumaitre, B.; Daugan, M.; Pianetti, P. Synthesis and activity against multidrug resistance in chinese hamster ovary cells of new acridone-4-carboxamides. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2418-26.
- [134] Dumaitre, B. A.; Dodic, N. Acridine derivatives. *Internationales Patent.* **1992**, (WO 92/12132 A1)
- [135] Sharp, M. J. Synthesis of acridine derivative multidrug-resistance inhibitors.

Internationales Patent. **1998**, (WO 98/52923 A1)

- [136] Ashworth, P. Piperazine-2,5-dione derivatives as modulators of multidrug resistance. *Internationales Patent*. **1996**, (WO 96/20180 A1)
- [137] Ryder, H.; Ashworth, P. Anthranilic acid derivatives as multi drug resistance modulators. *Internationales Patent*. **1998**, (WO 98/17648 A1)
- [138] Roe, M.; Folkes, A.; Ashworth, P.; Brumwell, J.; Chima, L.; Hunjan, S.; Pretswell, I.; Dangerfield, W.; Ryder, H.; Charlton, P. Reversal of P-glycoprotein mediated multidrug resistance by novel anthranilamide derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 595-600.
- [139] Kawamura, K.; Konno, F.; Yui, J.; Yamasaki, T.; Hatori, A.; Yanamoto, K.; Wakizaka, H.; Takei, M.; Nengaki, N.; Fukumura, T.; Zhang, M. Synthesis and evaluation of [11C]XR9576 to assess the function of drug efflux transporters using PET. *Ann. Nucl. Med.* **2010**, *24*, 403-12.
- [140] Bauer, F.; Kuntner, C.; Bankstahl, J. P.; Wanek, T.; Bankstahl, M.; Stanek, J.; Mairinger, S.; Dörner, B.; Löscher, W.; Müller, M.; Erker, T.; Langer, O. Synthesis and in vivo evaluation of [11C]tariquidar, a positron emission tomography radiotracer based on a third-generation P-glycoprotein inhibitor. *Bio. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5489-97.
- [141] Cha, M.; Bang, K.; Ahn, Y.; Kim, M. Novel P-glycoprotein inhibitor, method for the preparation thereof and pharmaceutical composition comprising the same. *Internationales Patent*. **2005**, (WO 2005/033101 A1)
- [142] Bang, K. C.; Cha, M. Y.; Ahn, Y. G.; Ham, Y. Y.; Kim, M. S.; Lee, G. S. P-Glycoprotein inhibitor, method for preparing the same and pharmaceutical composition comprising the same. *Internationales Patent*. **2005**, (WO 2005/033097 A1)
- [143] Labrie, P.; Maddaford, S. P.; Lacroix, J.; Catalano, C.; Lee, D. K. H.; Rakhit, S.; Gaudreault, R. C. In vitro activity of novel dual action MDR anthranilamide modulators with inhibitory activity on CYP-450 (Part 2). *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3854-68.
- [144] Labrie, P.; Maddaford, S. P.; Lacroix, J.; Catalano, C.; Lee, D. K. H.; Rakhit, S.; Gaudreault, R. C. In vitro activity of novel dual action MDR anthranilamide modulators with inhibitory activity at CYP-450. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7972-87.
- [145] Egger, M.; Li, X.; Müller, C.; Bernhardt, G.; Buschauer, A.; König, B. Tariquidar analogues: synthesis by CuI-catalysed N/O-aryl coupling and inhibitory activity against the ABCB1 transporter. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *16*, 2643-49.
- [146] Kühnle, M.; Egger, M.; Müller, C.; Mahringer, A.; Bernhardt, G.; Fricker, G.; König, B.; Buschauer, A. Potent and selective inhibitors of breast cancer resistance protein (ABCG2) derived from the P-glycoprotein (ABCB1) modulator tariquidar. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1190-7.
- [147] Globisch, C. Molecular-Modelling-Untersuchungen des ABC-Transporters P-

- Glykoprotein (Dissertation). Universität Bonn, 2008.
- [148] Becker, H. G. O.; Berger, W.; Domschke, G. Organikum. Wiley-VCH, 2004.
- [149] Adams, R.; Ulich, L. The use of oxalyl chloride and bromide for producing acid chlorides, acid bromides or acid anhydrid. *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 599-611.
- [150] Bosshard, H. H.; Mory, R.; Schmid, M.; Zollinger, H. Eine Methode zur katalysierten Herstellung von Carbonsäure- und Sulfosäurechloride mit Thionylchlorid. *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1653-8.
- [151] Hasegawa, M.; Nishigaki, N.; Washio, Y.; Kano, K.; Harris, P. A.; Sato, H.; Mori, I.; West, R. I.; Shibahara, M.; Toyoda, L. W.; Nolte, R. T.; Veal, J. M.; Cheung, M. Discovery of novel benzimidazoles as potent inhibitors of TIE-2 and VEGFR-2 tyrosine kinase receptors. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4453-70.
- [152] Scheuerman, R. A.; Tumelty, D. The reduction of aromatic nitro groups on solid supports using sodium hydrosulfite. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6531-5.
- [153] Park, K. K.; Oh, C. H.; Joung, W. K. Sodium dithionite: reduction of nitroarenes using viologen as an electron phase-transfer catalyst. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7445-6.
- [154] Yang, D.; Fokas, D.; Li, J.; Yu, L.; Baldino, C. M. A versatile method for the synthesis of benzimidazoles from o-nitroanilines and aldehydes in one step via reductive cyclization. *Synthesis* **2005**, *2005*, 47-56.
- [155] Jekerle, V.; Klinkhammer, W.; Scollard, D. A.; Breitbach, K.; Reilly, R. M.; Piquette-Miller, M.; Wiese, M. In vitro and in vivo evaluation of WK-X-34, a novel inhibitor of P-glycoprotein and BCRP, using radio imaging techniques. *Int. J. Cancer* **2006**, *119*, 414-22.
- [156] Chandrasekhar, S.; Gopalan, S. S. Neighbouring group participation by amide N-H and its possible biological significance. *J. Chem. Res.* **2000**, *2000*, 504-5.
- [157] Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279-82.
- [158] Giguere, R.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945-8.
- [159] Kappe, C. O. Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angew. Chem.* **2004**, *43*, 6250-84.
- [160] Lipinski, C.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3-26.
- [161] Hentschel, W. Notizen. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 1284-9.
- [162] Siefken, W. Mono- und Polyisocyanate. *Liebigs Ann. Chem.* **1949**, *562*, 57-136.

- [163] Mironov, V. F. Organosilicon synthesis on isocyanates. *J. Organomet. Chem.* **1984**, 271, 207-24.
- [164] Curtius, T. New observations on acid azides. *Chem. Ztg.* **1912**, 35, 249.
- [165] Gilman, J. W.; Otonari, Y. A. Synthesis of isocyanates from carboxylic acids using diphenylphosphoryl azide and 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene. *Synth. Comm.* **1993**, 23, 335-41.
- [166] Twitchett, H. J. Chemistry of the production of organic isocyanates. *Chem. Soc. Rev.* **1974**, 3, 209-30.
- [167] Benoit, R. L.; Lefebvre, D.; Fréchette, M. Basicity of 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene and 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane in water and dimethylsulfoxide. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 996-1001.
- [168] Ecker, G.; Huber, M.; Schmid, D.; Chiba, P. The importance of a nitrogen atom in modulators of multidrug resistance. *Mol. Pharmacol.* **1999**, 56, 791-6.
- [169] Cramer, J.; Kopp, S.; Bates, S. E.; Chiba, P.; Ecker, G. F. Multispecificity of drug transporters: probing inhibitor selectivity for the human drug efflux transporters ABCB1 and ABCG2. *ChemMedChem* **2007**, 2, 1783-8.
- [170] Chan, K.; Zhao, Y.; Chow, T. W. S.; Yan, C. S. W.; Ma, D. L.; Burkett, B. A.; Wong, I. L. K.; Chow, L. M. C.; Chan, T. H. Flavonoid dimers as bivalent modulators for P-glycoprotein-based multidrug resistance: structure-activity relationships. *ChemMedChem* **2009**, 4, 594-614.
- [171] Wong, I. L. K.; Chan, K.; Tsang, K. H.; Lam, C. Y.; Zhao, Y.; Chan, T. H.; Chow, L. M. C. Modulation of multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1)-mediated multidrug resistance by bivalent apigenin homodimers and their derivatives. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5311-22.
- [172] Namanja, H. A.; Emmert, D.; Pires, M. M.; Hrycyna, C. A.; Chmielewski, J. Inhibition of human P-glycoprotein transport and substrate binding using a galantamine dimer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, 388, 672-6.
- [173] Pires, M. M.; Emmert, D.; Hrycyna, C. A.; Chmielewski, J. Inhibition of P-glycoprotein-mediated paclitaxel resistance by reversibly linked quinine homodimers. *Mol. Pharmacol.* **2009**, 75, 92-100.
- [174] Smith, M. B.; March, J. March's advanced organic chemistry. Wiley-Interscience, **2001**.
- [175] Schlitzer, M.; Böhm, M.; Sattler, I.; Dahse, H. M. Design, synthesis and early structure-activity relationship of farnesyltransferase inhibitors which mimic both the peptidic and the prenylic substrate. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 1991-2006.
- [176] Hammett, L. Some relations between reaction rates and equilibrium constants. *Chem. Rev.* **1935**, 17, 125-36.
- [177] Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. A survey of Hammett substituent constants and

- resonance and field parameters. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 185-95.
- [178] Hansch, C.; Maloney, P. P.; Fujita, T.; Muir, R. M. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficients. *Nature* **1962**, *194*, 178-80.
- [179] Fujita, T.; Iwasa, J.; Hansch, C. A new substituent constant, π , derived from partition coefficients. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5175-80.
- [180] Barbosa De Oliveira, D.; Coser Gaudio, A. BuildQSAR: A new computer program for QSAR analysis. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **2000**, *19*, 599-601.
- [181] Pruijn, F. B.; Sturman, J. R.; Liyanage, H. D. S.; Hicks, K. O.; Hay, M. P.; Wilson, W. R. Extravascular transport of drugs in tumor tissue: effect of lipophilicity on diffusion of tirapazamine analogues in multicellular layer cultures. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1079-87.
- [182] Barren, J.; Baghel, S.; McCloskey, P. Reductive dechlorination of chlorinated aromatics. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1601-9.
- [183] Decicco, C. Amide surrogates of matrix metalloproteinase inhibitors: urea and sulfonamide mimics. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2331-6.
- [184] Xie, Y.; Gong, G.; Liu, Y.; Deng, S.; Rinderspacher, A.; Branden, L.; Landry, D. W. Convenient preparation of N-8-quinolinyl benzenesultams as novel NF- κ B inhibitors. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2320-3.
- [185] Xie, Y.; Deng, S.; Thomas, C. J.; Liu, Y.; Zhang, Y.; Rinderspacher, A.; Huang, W.; Gong, G.; Wyler, M.; Cayanis, E.; Aulner, N.; Többen, U.; Chung, C.; Pampou, S.; Southall, N.; Vidović, D.; Schürer, S.; Branden, L.; Davis, R. E.; Staudt, L. M.; Inglese, J.; Austin, C. P.; Landry, D. W.; Smith, D. H.; Auld, D. S. Identification of N-(quinolin-8-yl)benzenesulfonamides as agents capable of down-regulating NF κ B activity within two separate high-throughput screens of NF κ B activation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 329-35.
- [186] Wang, M.; Zheng, D. X.; Luo, M. B.; Gao, M.; Miller, K. D.; Hutchins, G. D.; Zheng, Q. Synthesis of carbon-11-labeled tariquidar derivatives as new PET agents for imaging of breast cancer resistance protein (ABCG2). *Appl. Radiat. Isot.* **2010**, *68*, 1098-103.
- [187] Wang, S.; Ryder, H.; Pretswell, I.; Depledge, P.; Milton, J.; Hancox, T. C.; Dale, I.; Dangerfield, W.; Charlton, P.; Faint, R.; Dodd, R.; Hassan, S. Studies on quinazolinones as dual inhibitors of Pgp and MRP1 in multidrug resistance. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 571-4.
- [188] Shcherbakova, I.; Balandrin, M. F.; Fox, J.; Ghatak, A.; Heaton, W. L.; Conklin, R. L. 3H-Quinazolin-4-ones as a new calcilytic template for the potential treatment of osteoporosis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1557-60.
- [189] Kalusa, A.; Chessum, N.; Jones, K. An efficient synthesis of 2, 3-diaryl (3H)-quinazolin-4-ones via imidoyl chlorides. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5840-2.

- [190] Furet, P.; Bold, G.; Hofmann, F.; Manley, P.; Meyer, T.; Altmann, K. Identification of a new chemical class of potent angiogenesis inhibitors based on conformational considerations and database searching. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2967-71.
- [191] Ejim, L. J.; Blanchard, J. E.; Koteva, K. P.; Sumerfield, R.; Elowe, N. H.; Chechetto, J. D.; Brown, E. D.; Junop, M. S.; Wright, G. D. Inhibitors of bacterial cystathionine beta-lyase: leads for new antimicrobial agents and probes of enzyme structure and function. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 755-64.
- [192] Pearson, D.; Blanchette, M.; Baker, M.; Guindon, C. Trialkylsilanes as scavengers for the trifluoroacetic-acid deblocking of protecting groups in peptide-synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2739-42.
- [193] Becker, T.; Kaiser, A.; Kunz, H. Synthesis of dendrimeric tumor-associated mucin-type glycopeptide antigens. *Synthesis* **2009**, , 1113-22.
- [194] Ganellin, C. R.; Fkyerat, A.; Bang-Andersen, B.; Athmani, S.; Tertiuk, W.; Garbarg, M.; Ligneau, X.; Schwartz, J. C. A novel series of (phenoxyalkyl)imidazoles as potent H3-receptor histamine antagonists. *J Med. Chem.* **1996**, *39*, 3806-13.
- [195] Hrycyna, C. Modulating P-glycoprotein at the blood brain barrier to enhance drug penetration (Vortrag beim Internationalen Symposium des GRKs 677 in Bonn). **2009**.
- [196] Choppin, A. R.; Rogers, J. W. The preparation of di-t-butyl carbonate and t-butyl chlorocarbonate. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2967.
- [197] Fenton, D. M.; Steinwand, P. J. Noble metal catalysis. III. preparation of dialkyl oxalates by oxidative carbonylation. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 701-4.
- [198] Verdecchia, M.; Feroci, M.; Palombi, L.; Rossi, L. A safe and mild synthesis of organic carbonates from alkyl halides and tetrabutylammonium alkyl carbonates. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8287-9.
- [199] Staab, H. Reaktionsfähige heterocyclische Diamide der Kohlensäure. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *609*, 75-83.
- [200] Rannard, S. P.; Davis, N. J. Controlled synthesis of asymmetric dialkyl and cyclic carbonates using the highly selective reactions of imidazole carboxylic esters. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 933-6.
- [201] Trost, B. M.; Xu, J. The O-acylation of ketone enolates by allyl 1H-imidazole-1-carboxylate mediated with boron trifluoride etherate: a convenient procedure for the synthesis of substituted allyl enol carbonates. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9372-5.
- [202] Niwayama, S.; Cho, H. Practical large scale synthesis of half-esters of malonic acid. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 508-10.
- [203] MOE2009.10 (Molecular Operating Environment/Software), Chemical Computing Group, **2010**, 1010 Sherbrook Street West, Suite 910, Montreal, Que, Canada.
- [204] Labute, P.; Williams, C.; Feher, M.; Sourial, E.; Schmidt, J. M. Flexible alignment of small molecules. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1483-90.

- [205] Böhm, H. J.; Klebe, G.; Kubinyi, H. Wirkstoffdesign. Der Weg zum Arzneimittel. Spektrum Akademischer Verlag, **1996**.
- [206] Gandhi, Y. A.; Morris, M. E. Structure-activity relationships and quantitative structure-activity relationships for breast cancer resistance protein (ABCG2). *AAPS Journal* **2009**, *11*, 541-52.
- [207] Zhang, S.; Yang, X.; Coburn, R. A.; Morris, M. E. Structure activity relationships and quantitative structure activity relationships for the flavonoid-mediated inhibition of breast cancer resistance protein. *Biochem. Pharmacol.* **2005**, *70*, 627-39.
- [208] Chemical Computing Group Handbuch zur Software MOE 2009.10. Chemical Computing Group Inc., **2010**.
- [209] Cramer, R. D.; Patterson, D. E.; Bunce, J. D. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5959-67.
- [210] Höskuldson, A. PLS regression methods. *J. Chemom.* **1988**, *2*, 211-28.
- [211] Geladi, P.; Kowalski, B. Partial least-squares regression: a tutorial. *Anal. Chim. Acta* **1986**, *185*, 1-17.
- [212] Klebe, G.; Abraham, U.; Mietzner, T. Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4130-46.
- [213] SYBYL-X1.2 (Software), Tripos, **2010**, 1699 South Hanley Road, St. Louis, MO, 63114-2917.
- [214] Lindgren, F.; Geladi, P.; Wold, S. The Kernel algorithm for PLS. *J. Chemometrics* **1993**, *7*, 45-59.

10 Veröffentlichungen

Steggemann, K.; Wiese, M. Synthesis of Tryprostatin analogues as BCRP modulators, Vernetzungstreffen mit dem GRK 760 in Nürnberg, **2007** (Poster)

Steggemann, K.; Wiese, M. Synthesis of Tryprostatin analogues as BCRP modulators, Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Erlangen, **2007** (Poster)

Steggemann, K.; Müller, H.; Weigt, M.; Wiese, M. Synthesis of Tryprostatin analogues as BCRP modulators, 2nd FEBS Special Meeting: „ATP - Binding Cassette (ABC) Proteins: From Genetic Disease to Multidrug Resistance“ in Innsbruck, **2008** (Poster)

Steggemann, K.; Pick, A.; Wiese, M. Synthesis of Tariquidar analogues with an urea substructure as BCRP inhibitors, Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Bonn, **2008** (Poster)

Steggemann, K.; Pick, A.; Wiese, M. Synthesis of Tariquidar analogues with an urea substructure as BCRP inhibitors, Minisymposium des GRKs 677 in Bonn, **2009** (Poster)

Steggemann, K.; Marighetti, F.; Wiese, M. Synthesis of a new and specific BCRP inhibitor class, Internationales Symposium des GRKs 677 in Bonn, **2009** (Poster)

Marighetti, F.; Steggemann, K.; Wiese, M. Characterisation of new specific BCRP inhibitors, 3rd FEBS Special Meeting: „ATP - Binding Cassette (ABC) Proteins: From Genetic Disease to Multidrug Resistance“ in Innsbruck, **2010** (Poster)

11 Verfassungserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Bonn, den 28. Februar 2011

Kerstin Steggemann